

135
207

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE QUIMICA

**ESTUDIO RETROSPECTIVO Y VALORACION DE ALFA
FETOPROTEINA Y FRACCION BETA DE
GONADOTROPINA CORIONICA COMO MARCADORES
EN TUMORES GERMINALES DE TESTICULO**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**P R E S E N T A
ENRIQUE ALEJANDRO VELASCO ESCOBAR**

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1993



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

- I) INTRODUCCION
- II) ANTECEDENTES
 - II.1 CLASIFICACION E HISTOGENESIS DE LOS TUMORES TESTICULARES
 - II.2 ESTADIFICACION CLINICA
 - II.3 MARCADORES TUMORALES
 - II.4 FORMA DE UTILIZAR LOS MARCADORES TUMORALES
 - II.5 ALFA FETOPROTEINA
 - II.6 GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA
 - II.7 ALFA FETOPROTEINA Y GONADOTROPINA CORIONICA EN TUMORES DE CELULAS GERMINALES DE TESTICULO
- III) OBJETIVOS
- IV) MATERIAL Y METODOS
 - IV.1 SELECCION DE PACIENTES
 - IV.2 FUNDAMENTO DEL METODO PARA LA DETERMINACION DE ALFA FETOPROTEINA Y FRACCION BETA DE GONADOTROPINA CORIONICA
 - IV.3 MATERIAL
 - IV.4 REACTIVOS
 - IV.5 METODOLOGIA PARA BHGC
 - IV.6 METODOLOGIA PARA AFP
 - IV.7 ESTADISTICA
- V) RESULTADOS
 - V.1 TIPOS HISTOLOGICOS Y MARCADORES TUMORALES
 - V.2 TIPOS HISTOLOGICOS Y EDAD
 - V.3 ESTADIO CLINICO DE SEMINOMAS Y NO SEMINOMAS
 - V.4 ESTADIO CLINICO Y MARCADORES TUMORALES
 - V.5 NIVELES DE MARCADORES AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO POR ESTADIO CLINICO
- VI) DISCUSION DE RESULTADOS
 - VI.1 TIPOS HISTOLOGICOS Y MARCADORES TUMORALES
 - VI.2 TIPOS HISTOLOGICOS Y EDAD
 - VI.3 ESTADIO CLINICO Y TIPO HISTOLOGICO
 - VI.4 ESTADIO CLINICO Y MARCADORES TUMORALES
- VII) CONCLUSIONES
- VIII) BIBLIOGRAFIA

I.- INTRODUCCION

En México los tumores de testículo ocupan el 4º lugar de los cánceres en pacientes del sexo masculino (1). Sin embargo en el Instituto Nacional de Cancerología, por ser un centro de referencia, ocupan el 2º lugar, atendiéndose en promedio 70 casos anuales (2).

Estas neoplasias revisten gran importancia por varias razones:

- a) Son los tumores sólidos mas comunes en adultos jóvenes (15-30 años de edad), reduciendo el potencial productivo de estos pacientes.
- b) El 97% de los tumores de testículo son germinales (3) y se asocian a sustancias marcadoras séricas ALFA FETO PROTEINA y GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA.
- c) En este tipo de tumores es posible lograr una remisión completa con cura del paciente ya que las células germinales que los originan son altamente sensibles a la radiación y a una amplia variedad de agentes quimioterapéuticos.
- d) Se presentan en hombres jóvenes capaces de tolerar los rigores del tratamiento multimodal.

Por lo anterior, el cáncer testicular puede considerarse un modelo de cáncer curable (4, 5).

II.-ANTECEDENTES

II.1 CLASIFICACION E HISTOGENESIS DE LOS TUMORES TESTICULARES

El testículo normal está conformado por túbulos seminíferos y túbulos rectos colectores. Los túbulos seminíferos contienen dos poblaciones celulares: las células de sostén llamadas células de

Sertoli y las células germinales. Las células de Sertoli revisten la membrana basal de los túbulos seminíferos y envuelven las células germinales a medida que estas van pasando a través de los primeros estadios de la espermatogénesis (5).

La clasificación patológica de los tumores de testículo está basada en los diversos tipos celulares encontrados, como se aprecia desde las primeras clasificaciones realizadas por Dixon y Moore en 1952 (6).

CLASIFICACION PATOLOGICA DE NEOPLASIAS
TESTICULARES

1.- NEOPLASIAS PRIMARIAS .

a) Germinales

Seminoma

No seminomas

Carcinoma Embrionario.

Teratoma maduro e inmaduro.

Coriocarcinoma.

Tumor de Saco Vitelino
(tumor de Senos Endodermicos).

b) No Germinales

Neoplasias del estroma gonadal

Gonadoblastomas

Carcinoides

2.- NEOPLASIAS SECUNDARIAS

a) Neoplasias Retículoendoteliales (linfomas / leucemias)

b) Carcinomas Metastásicos

El 98% de todos los tumores primarios son originados por células germinales (3) y se clasifican globalmente en Seminomas y NO Seminomas. Esta diferenciación histológica ha proporcionado tradicionalmente la base clínica fundamental en la selección terapéutica ya que el tratamiento que se aplica es diferente para Seminomas y No Seminomas.

Se han hecho varios intentos para lograr una clasificación de los tumores germinales de testículo. Actualmente las clasificaciones utilizadas se basan en la de Dixon y Moore (1952) (6).

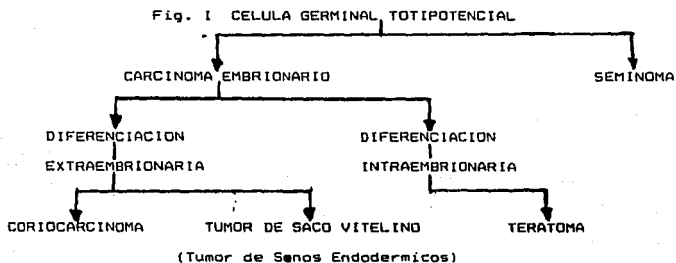
Esta nomenclatura no está incorporada en la clasificación propuesta por el Centro de Referencia de la Organización Mundial de la Salud (7). Sin embargo, ambas nomenclaturas pueden compararse fácilmente como se observa en la tabla I:

TABLA I

COMPARACION DE CLASIFICACIONES DE TUMORES
TESTICULARES DE CELULAS GERMINALES

DIXON Y MOORE (1952)	DMS (1977)
Seminoma-----	Seminoma clásico
	Seminoma espermatocítico
Carcinoma embrionario-----	Carcinoma embrionario
	Poliembrioma
Teratoma adulto-----	Teratoma
	Maduro
	Inmaduro
	Con transformación maligna
Coriocarcinoma-----	Coriocarcinoma
-----	Tumor de Saco Vitelino
	(Tumor de Senos Endodérmicos)
Teratoma con Carcinoma-----	Teratoma con carcinoma embrio-
Embrional (Teratocarcinoma).	brional (Teratocarcinoma).

Se piensa que las células germinales primitivas son totipotenciales y sufren transformación maligna por razones inexplicables hasta ahora. Si estas células transformadas se encuentran en las etapas más tempranas del desarrollo de la espermatogénesis se les reconoce como Carcinoma Embrionario (el más primitivo). Si las células transformadas o neoplásicas se encuentran en etapas más tardías de la espermatogénesis se designa al tumor como seminoma (el tumor con células más diferenciadas). Si el desarrollo de la neoplasia es con células intraembrionarias se forma un teratoma con elementos maduros e inmaduros. La diferenciación extraembrionaria da como resultado la formación de tumores de saco vitelino o coriocarcinomas (fig. 1) (5).



La mayor frecuencia de tumores testiculares se observa en adultos jóvenes. El seminoma es el tipo histológico más común con una frecuencia pico entre los 35 y 39 años de edad. El carcinoma embrionario y el teratocarcinoma (teratoma + carcinoma embrionario) ocurren predominantemente entre los 25 y 35 años de edad. El coriocarcinoma (el más raro de los tumores germinales) aparece con mayor frecuencia en el grupo de pacientes de 20-30 años. Los tumores de saco vitelino predominan en la infancia y la niñez pero se encuentran frecuentemente en combinación con otros elementos germinales en adultos y jóvenes (8, 9).

Los traumatismos, la torsión testicular (10), la atrofia (11), la predisposición genética familiar (12,13), el trabajo en la agricultura o en la extracción de petróleo y gas natural (14) y la exposición a radiaciones han sido mencionados como posibles factores que afectan la incidencia de tumores testiculares.

Se ha encontrado también una fuerte asociación entre criptorquidia y cáncer testicular. Pacientes cuyo descendimiento testicular es anormal tienen una frecuencia mayor de tumores testiculares comparada con individuos que tienen un descendimiento testicular normal (15, 16).

II.2 ESTADIFICACION CLINICA

El diagnóstico de neoplasia testicular se hace al notar crecimiento testicular anormal. Posteriormente se hacen estudios radiológicos (ultrasonido) para determinar si existe una masa de-

finida compatible con una neoplasia y finalmente es necesaria la confirmación patológica y la clasificación histológica del tumor.

Una vez que el diagnóstico primario de tumor de células germinales de testículo ha sido hecho, el siguiente paso es la investigación de enfermedad metastásica ya que el subsiguiente tratamiento depende de la estadificación.

La estadificación clínica intenta definir la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Para lograr esto se utilizan diferentes estudios como son la ultrasonografía de inmersión y alta resolución (Friedrich y col. 1981) (17), la linfangiografía que permite delinear la arquitectura interna de los ganglios linfáticos retroperitoneales (Peckham y col. 1982) (18), la tomografía computarizada abdominal que identifica pequeños depósitos ganglionares linfáticos y proporciona una estimación en tres dimensiones generalmente precisa del tamaño tumoral, de su extensión a las estructuras adyacentes de tejidos blandos y del compromiso de las vísceras regionales (Husband y Col. 1981) (19). La determinación de marcadores tumorales bioquímicos, puede servir, en teoría, para detectar pequeñas masas tumorales que no son detectables con las técnicas de diagnóstico por imágenes actualmente disponibles (Bagshawe y Searle) (20). Durante el seguimiento de los pacientes se comparan los estudios de estadificación para determinar si se ha respondido al tratamiento. En el presente trabajo se utilizará el sistema propuesto por Boden y Gibb (21), ya que es el sistema que se utiliza en el Instituto Nacional de Cancerología (InCan) para los casos con este tipo de neoplasias.

Sistema de Estadificación de Cáncer Testicular (Boden y Gibb).

Estadio I	Tumor confinado a testículo
Estadio II	Diseminación a ganglios retroperitoneales
Estadio III	Diseminación a nódulos supradiaphragmáticos
Estadio IV	Diseminaciones viscerales (pulmón, hígado, cerebro)

II.3 MARCADORES TUMORALES

Durante los últimos veinticinco años la búsqueda de marcadores tumorales representa un área activa en la investigación del cáncer.

Lo que se busca de estos parámetros es:

- 1- Que seleccionen una población presumiblemente de alto riesgo antes de que exista el padecimiento.
- 2-Que sirvan para distinguir entre diferentes tipos de tumores - malignos y entre procesos benignos y malignos (diagnóstico diferencial).
- 3-Que permitan seguir el curso particular de un tumor y su respuesta cuantitativa a las intervenciones terapéuticas (monitoreo).
- 4-Que detecten posibles recurrencias en pacientes que ya recibieron tratamiento (22).

Los marcadores tumorales son parámetros que proporcionan indicios acerca de un proceso neoplásico y se definen como CUALQUIER ESPECIE - MOLECULAR PRESENTE EN CANTIDADES SIGNIFICATIVAS EN LA SANGRE O EN ALGUN OTRO FLUIDO CORPORAL DE PACIENTES CON CANCER.

Una gran variedad de sustancias; entre las que se encuentran enzimas, hormonas, antígenos y proteínas han sido utilizadas como marcadores tumorales. La tabla IIA presenta la clasificación de los marcadores tumorales mientras que en la Tabla IIB se presentan los marcadores tumorales con mayor utilidad clínica (23, 24).

Las siguientes características definen al marcador tumoral ideal:

- a) Debe ser producido por las células del tumor y fácilmente detectable en los fluidos corporales.
- b) No debe estar presente en individuos sanos o con enfermedades benignas.
- c) Debe estar presente con mucha frecuencia y muy al principio del desarrollo de un tumor para ser de utilidad en el monitoreo de ese padecimiento.
- d) La concentración del marcador tumoral debe correlacionar directamente con el tamaño del tumor o con la cinética de proliferación de las células del tumor y debe ser detectable aún cuando no haya evidencia clínica del padecimiento.
- e) El nivel del marcador también debe reflejar los efectos de la terapia anti-cáncer y la formación de metástasis o recaídas (23,24,-25).

Tabla II A

CLASIFICACION DE LOS MARCADORES TUMORALES

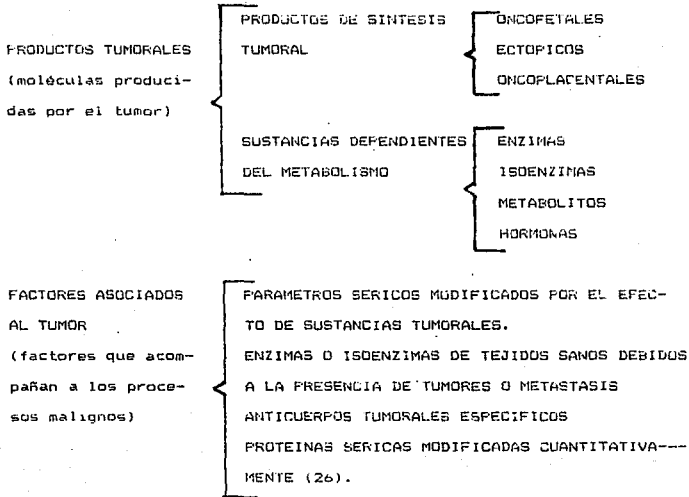


TABLA IIB
MARCADORES TUMORALES DE UTILIDAD CLINICA

MARCADOR	TIPO DE TUMOR ASOCIADO
a) ANTIGENOS ONCOFETALES	
ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO-----	COLON, MAMA, ESTOMAGO, PANCREAS, -- PULMON
ALFA FETOPROTEINA-----	HIGADO, TUMORES DE CELULAS GERMINALES, (Ovario, testiculo).
CA 125 -----	TUMORES EPITELIALES DE OVARIO PANCREAS PULMON Y TRACTO GASTROINTESTINAL.
ANTIGENO POLIPEPTIDICO DE LOS TEJIDOS-----	MULTIPLE.
b) PROTEINAS PLACENTALES	
GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA-----	TUMORES TROFOBlasticOS, TUMORES DE CELS. GERMINALES (Ovario, Testiculo)
LACTOGENO PLACENTARIO HUMANO-----	TUMORES TROFOBlasticOS, CERVIX, OVARIO.
FOSFATASA ALCALINA PLACENTARIA-----	TUMORES TROFOBlasticOS.
c) HORMONAS	
CALCITONINA -----	TIROIDES (medula)
EPINEFRINA-----	PHEOCROMOCITOMA
CATECOLAMINAS NOREPINEFRINA-----	PHEOCROMOCITOMA
DOPAMINA-----	NEUROBLASTOMA
CORTISOL-----	TUMOR ADRENAL
ESTRADIOL-----	OVARIO (Células germinales)
GLUCAGON-----	ENDOCRINO PANCREATICO
INSULINA-----	ENDOCRINO PANCREATICO
PARATHORMONA-----	PARATIROIDES
HORMONA ADRENOCORTICOTROPICA-----	PULMON, TIMO, PANCREAS
HORMONA ANTIDIURETICA-----	PULMON (Células pequeñas)
d) ENZIMAS	
FOSFATASA ACIDA PROSTATICA-----	PROSTATA
DESHIDROGENASA LACTICA-----	MULTIPLE
ENOLASA NEURON ESPECIFICA-----	TUMORES NEUROENDOCRINOS
GAMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA-----	METASTASIS HEPATICAS
e) PROTEINAS SERICAS	
INMUNOGLOBULINAS-----	MIELOMA MULTIPLE
f) DIVERSOS	
ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO----	PROSTATA
CA 19-9-----	PANCREAS, COLON, RECTO, ESTOMAGO
CA 15-3-----	TUMORES DE MAMA
POLIAMINAS-----	MULTIPLE
BETA-2 MICROGLOBULINA-----	LINFOMAS
FERRITINA-----	MULTIPLE

11.4 FORMA DE UTILIZAR LOS MARCADORES TUMORALES

- a) Para cada paciente los niveles de marcadores deben ser determinados ANTES de que el tratamiento sea iniciado ya que estos niveles proveen información pronóstica.
- b) Todos los valores determinados durante o después del tratamiento pueden ser interpretados en función del nivel inicial. Estas determinaciones pueden hacerse frecuentemente para establecer un patrón o tendencia.
- c) Los pacientes que estén en remisión y quienes no tienen síntomas clínicos pueden ser monitoreados regularmente para detectar precozmente cualquier recurrencia.
- d) Aquellos pacientes con niveles muy altos del marcador tumoral antes del tratamiento deben seguirse con el mismo para detectar recurrencias tempranamente.

Una meta importante de la investigación de marcadores séricos es proporcionar pruebas que detecten cáncer en personas asintomáticas antes de que la enfermedad alcance una etapa avanzada y frecuentemente incurable.

Los marcadores séricos deben ser clínicamente útiles y con alto grado de SENSIBILIDAD y ESPECIFICIDAD.

SENSIBILIDAD = $\frac{\text{número de pacientes con cáncer positivos a la prueba}}{\text{número de pacientes con cáncer}}$

ESPECIFICIDAD = $\frac{\text{número de pacientes sin cáncer negativos a la prueba}}{\text{número de pacientes sin cáncer (27)}}$

Actualmente no existe un marcador tumoral que satisfaga todas las aplicaciones clínicas, por lo que la utilidad particular de un marcador depende del uso al cual sea sometido ya sea muestreo de personas normales o asintomáticas, diagnóstico, pronóstico, monitoreo o bien - para detectar recaídas (22).

Como herramientas diagnósticas los marcadores tumorales tienen limitaciones: casi todos los marcadores no se elevan en etapas primarias de la malignidad. Una elevación extrema del marcador frecuentemente indica un mal pronóstico y en algunos casos indica la necesidad de un tratamiento mas agresivo . (27)

II.5 ALFA FETO PROTEINA

La alfafetoproteína (AFP) al igual que el antígeno carcinoembrionario, es un antígeno oncofetal descubierto en suero fetal en 1956 por Bergstrand y Czar (28).

Está compuesta por una cadena polipeptídica simple con un peso molecular de 70,000 D. y movilidad electroforética en la banda alfa 1, su punto isoeléctrico es de 4.75 . En su composición se encuentran 4.3% de carbohidratos y 2 moles de ácido siálico por mol de proteína (29,30).

Sus propiedades fisicoquímicas y composición de aminoácidos son similares a la albumina. La vida media en suero de la alfafetoproteína es de 3.5 - 6 días (31).

Las AFP es producida en el hígado, saco vitelino y tracto gastrointestinal del feto, alcanzando un máximo alrededor de las 13 semanas de gestación. Es la proteína más abundante en el suero fetal y su función precisa es desconocida aunque se cree que al igual que la albúmina su papel es unir y transportar hormonas esteroides y como inmunorregulador durante el embarazo (32, 33).

Existe una elevación fisiológica de AFP durante el embarazo. Los niveles se incrementan marcadamente en los trastornos que incluyen apertura del tubo neural del feto. La medición de este antígeno se puede hacer en suero y/o líquido amniótico entre las 15 - 21 semanas de gestación para detectar defectos del tubo neural, siempre en conjunción con ultrasonografía y amniografía (34, 35).

En adultos sanos y mujeres no embarazadas los niveles habituales en suero son de 0 - 8.5 ng/ml (33, 36).

La AFP fue asociada por primera vez a cáncer en humanos en 1964 cuando Tatarinov la encontró en un paciente con carcinoma hepatocelular (37). Desde entonces se han demostrado elevaciones en los niveles de AFP, en suero de individuos con enfermedades malignas severas. Usando RIA, Watdmann y McIntire reportan niveles mayores de 40 ng/ml en 72% de pacientes con carcinoma hepatocelular y 75% en -

pacientes con teratocarcinoma testicular (33). En otro tipo de tumores la frecuencia es menor: 23% en cáncer pancreático, 18% en cáncer gástrico, 5% en cáncer de colon y 7% en cáncer pulmonar. Los niveles más altos se encuentran en carcinoma hepatocelular primario en el cual 51% de pacientes tienen niveles mayores de 3000 ng/ml --- (38, 39). Se encuentran también elevaciones de 40 a 500 ng/ml en 10-25% de pacientes con otras enfermedades del hígado como cirrosis, hepatitis viral y hepatitis crónica (40).

11.6 GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA

La hormona gonadotropina coriónica humana es una glucoproteína - con un peso molecular de 45 000 daltons, es secretada por las células sincitiotrofoblásticas de la placenta y normalmente se encuentra solo en el embarazo (41).

Esta hormona tiene importancia biológica en el establecimiento y mantenimiento del embarazo normal. Es responsable de la estimulación continua de secreción de progesterona y estrógenos que soportan el -- endometrio y parece también estimular la formación de células de Leidy y la producción de testosterona en los fetos masculinos (42).

La gonadotropina coriónica está compuesta por dos subunidades designadas alfa y beta. La molécula está formada por dos cadenas polipeptídicas unidas no covalentemente por sus cadenas de carbohidratos. Estas subunidades comparten una gran homología con las subunidades de

las hormonas de la pituitaria: hormona luteinizante (HL), foliculo estimulante (HEF) y estimulante de la tiroides (HET). Las subunidades alfa son virtualmente idénticas por lo que la especificidad biológica e inmunológica de estas hormonas se atribuye a sus subunidades beta (43, 44, 45).

La subunidad beta de la HGC es muy similar a la de la HL con homología mayor al 80% de los primeros 115 aminoácidos; la subunidad beta de la HGC sin embargo contiene una cola carboxiterminal compuesta de 30 aminoácidos los cuales no están presentes en la subunidad beta de la HL (46). La homología de la HL y la HGC creó interferencias en los primeros ensayos con anticuerpos para determinación de HGC. Esta dificultad fue superada usando un antisuero policlonal -- contra la subunidad beta de esta hormona (47). La especificidad -- fué posteriormente mejorada con el uso de anticuerpos dirigidos contra la cola carboxiterminal de la subunidad beta de la HGC (48).

Actualmente la mayoría de ensayos utilizan este tipo de anticuerpos y lo que se mide es la fracción beta de la hormona.

La vida media en suero de esta hormona es de 12 a 20 horas.

En individuos normales y mujeres no embarazadas se tienen niveles en suero por debajo de 1 ng/ml (41, 44). Algunos estudios reportan la HGC en mIU/ml; 1ng es equivalente a 5mIU (49).

La elevación rápida de los niveles de HGC después de la concepción hace que sea un excelente marcador para confirmación inicial y monitoreo del embarazo.

Las mediciones de la HGC son también útiles en el diagnóstico de varios problemas del embarazo, tumores trofoblásticos gestacionales y no gestacionales y algunos tumores no trofoblásticos (50, 51).

Se han encontrado niveles elevados de HGC en 9% de 106 pacientes con diversas enfermedades benignas: inflamación intestinal 8%, Úlcera duodenal 17%, cirrosis 11% (44).

También se describen niveles elevados en 10 - 30 % de pacientes con cáncer de pulmón, mama y tumores gastrointestinales, 9% en personas con melanoma, 40% con adenocarcinoma de ovario, 14% con desordenes linfoproliferativos (44, 50), y en el 100% de los casos de tumores trofoblásticos (52).

11.7 ALFA FETOPROTEINA Y GONADOTROPINA CORIONICA EN TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES DE TESTICULO

Kurman y col.(53) encontraron que la AFP se sintetiza en las células embrionales (mas primitivas) y que la HGC en los elementos sincitiotrofoblásticos de los tumores testiculares. De esta manera se infiere que los tumores con células embrionales tienen elevación de AFP mientras que si existe una neoplasia con células placentarias habrá elevación de HGC. Así en casos de teratoma puro no se produce HGC y AFP, los tumores de senos endodérmicos se asocian primeramente con elevación de AFP y pueden asociarse con producción de HGC cuando las células sincitiotrofoblásticas están raramente presentes.

Aunque el seminoma puro no produce AFP, una elevación de este

marcador en pacientes con diagnóstico histológico de seminoma indica la presencia de células embrionales y por tanto debe ser considerado como un tumor mixto compuesto por seminoma y carcinoma embrional.

Asimismo valores de HGC mayores de 500 mIU/ml indican la presencia de elementos de coriocarcinoma y debe aplicarse terapia para cáncer no seminomatoso (54, 55).

La incidencia y quizás el nivel de elevación del marcador tumoral correlacionan con la etapa de la enfermedad y el tamaño del tumor. Fowlwe y col.(56), encontraron marcadores elevados en 13% de pacientes con estadio I, en 82% de pacientes con estadio II y en 100% de pacientes en estadio III de tumores testiculares no seminomatosos. Bosl y col. (57) reportaron elevaciones en 18%, 58% y 87% respectivamente.

Los pacientes con estadio avanzado responden menos a la terapia que aquellos con enfermedad limitada, en este sentido la elevación del marcador correlaciona con la sobrevida. Newlands y col.(58), han reportado 56% de sobrevida en 22 pacientes con niveles muy altos de marcador (HGC mayor a 50,000 mIU/ ml; AFP mayor a 500 KU/l) comparada con el 96% en 47 pacientes con niveles bajos o negativos.

La HGC y AFP séricas son de gran utilidad para evaluar la eficacia de la terapia para el cáncer testicular. En el seguimiento de la resección quirúrgica de la enfermedad primaria o metastásica, los marcadores deben declinar en un porcentaje proporcional con su vida

media en el suero (12-20 horas para HGC y 4-6 días para AFP), de lo contrario invariablemente hay presencia de enfermedad residual (55, 56, 59).

Los marcadores son también útiles en el diagnóstico de recaídas, aunque el comportamiento del marcador no es siempre directamente proporcional, podemos encontrar elevaciones de 6 semanas a 14 meses antes de que la enfermedad sea clínicamente aparente (59). A pesar de una elevación inicial de HGC y AFP y una declinación de ambos después de la quimioterapia, el aumento de uno solo de estos marcadores puede observarse durante la recaída. Esta discordancia presumiblemente refleja la muerte de la porción de células tumorales que producen este marcador y la sobrevivencia y recurrencia de la porción que produce el otro marcador (24).

Es necesario tener precaución en la interpretación de elevaciones leves de HGC ya que los ensayos comerciales pueden no ser lo bastante específicos para distinguir las subunidades beta de la HGC y la hormona luteinizante. Debemos recordar que la orquiectomía (tratamiento quirúrgico habitual para el cáncer de testículo) frecuentemente produce elevación en el suero de la hormona luteinizante lo que puede reflejarse como un resultado falso positivo de HGC (51).

III.- OBJETIVOS

Realizar un estudio de los pacientes con tumores germinales de testículo, atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología de Enero de 1987 a Diciembre de 1990 para conocer:

- 1.- La frecuencia de factores etiológicos (criptorquidia y traumatismo).
- 2.- La variedad histológica de estos tumores así como su distribución en la población estudiada.
- 3.- Correlacionar la presencia de los marcadores tumorales ALFA FETO PROTEINA (AFP) Y GONADOTROPINA CORIONICA (HGC) encontrada en la valoración inicial con los diferentes tipos histológicos de los tumores.
- 4.- Establecer si existe relación entre la edad de los pacientes y el tipo de tumor desarrollado.
- 5.- Conocer la relación entre el tipo de tumor desarrollado y el avance del padecimiento (estadio clínico) al momento del diagnóstico.
- 6.- Correlacionar la presencia y niveles de alfa fetoproteína y gonadotropina coriónica humana en unidades de medida encontrados en la valoración inicial con el estadio clínico del padecimiento.

IV.- MATERIAL Y METODOS

IV.1 SELECCION DE PACIENTES

A todos los pacientes con diagnóstico presuntivo de tumor germinal de testículo que se presentaron en el INCAN en el periodo comprendido entre enero de 1987 y diciembre de 1990 se les hizo determinación sérica de AFP y BHGC en su valoración inicial. En la mayoría de los casos se repitieron estas mediciones en el transcurso del tratamiento. Al finalizar este periodo se realizó la revisión retrospectiva de los expedientes clínicos. Los datos registrados en la serie estudiada son: edad, tipo histológico del tumor, etapa clínica del padecimiento, asociación con marcadores tumorales, antecedentes de riesgo para este tipo de tumores (criptorquidia, traumatismo).

Las determinaciones de los marcadores se hicieron por métodos inmunoenzimáticos utilizando reactivos de laboratorios ABBOTT y el analizador QUANTUM II.

IV.2 FUNDAMENTO DEL METODO PARA LA DETERMINACION DE ALFA

FETOPROTEINA Y FRACCION BETA DE GONADOTROPINA CORIONICA

Las determinaciones de alfa fetoproteína (AFP) y fracción beta de gonadotropina coriónica (BHGC) son ensayos inmunoenzimáticos en fase sólida basados en el principio del "sandwich". Los estándares, controles y muestras de los pacientes son incubadas por separado con las perlas de poliestireno recubiertas con anticuerpos específicos contra el antígeno a determinar. Después se hace una se-

gunda incubación con un anticuerpo conjugado con peroxidasa de rábano picante. Los materiales no unidos son removidos mediante el lavado de las perlas, las que finalmente se incuban con solución sustrato de orto-fenilendiamina (OPD) que contiene peróxido de hidrógeno. El desarrollo del color es directamente proporcional a la concentración del antígeno en la muestra problema.

La reacción enzimática es detenida por adición de ácido sulfúrico 1 N.

IV.3 MATERIAL:

- 1-Analizador Quantum II módulo de memoria B.
- 2-Pipetas automáticas de precisión para dispensar 100, 200, 300, 700 microlitros.
- 3-Pipetas automáticas de precisión para dispensar 1 ml.
- 4-Baño María con intervalo de 25-60°C .
- 5-Rotador clínico con 3/4 " de movimiento circular capaz de proporcionar 180 +/- 10 RPM .
- 6-Equipo "QUICK WASH" para el lavado de perlas.
- 7-Charolas de reacción.
- 8-Tubos de reacción.
- 9-Cajas para tubos de reacción con identificación de tubos.
- 10-Mezclador vortex.
- 11-Forceps de plástico.
- 12-Dispensador automático para dispensar 1 ml.

VI.4 REACTIVOS

- 1-Perlas de poliestireno recubiertas de anticuerpos específicos.
- 2-Anticuerpos conjugados con una peroxidasa de rábano picante.
- 3-Estandares con concentraciones conocidas de los antígenos.
- 4-Tabletas de o-fenilendiamina.2HCL (OPD).
- 5-Diluyente para OPD (buffer de citrato-fosfato conteniendo 0.02% de peróxido de hidrógeno).
- 6-Diluyente de muestras en suero de ternera.
- 7-Acido sulfúrico 1N.
- 8-Controles de cada antígeno.

VI.5 METODOLOGIA PARA DETERMINAR LA CONCENTRACION DE LA BHGC

- 1-Pipetear 100 ul de los estandares con 0, 5, 10, 100, 200 mIU/ml y de los sueros (sin diluir) de los pacientes en las cavidades de las charolas de reacción .
- 2-Pipetear 200 ul de la solución con anticuerpos anti-BHGC conjugados con peroxidasa de rábano picante, en cada cavidad que contenga estándar o suero problema.
- 3-Agregar una perla recubierta de anticuerpos anti-BHGC en cada cavidad.
- 4-Incubar 30+/- 2 minutos a temperatura ambiente en un rotador de 180+/- 10 RPM.
- 5-Lavar las perlas una sola vez con el equipo "QUICK WASH".
- 6-Transferir las perlas lavadas a los tubos de reacción debidamente

identificados y pipetear 300 ul de solución sustrato de DPD a cada tubo. NO MEZCLAR.

Pipetear también en un tubo vacío para utilizarlo como blanco de sustrato.

7-Cubrir para proteger de la luz e incubar a temperatura ambiente 30+/- 2 minutos.

8-Pipetear 1.0 ml de ácido sulfúrico 1N en cada tubo incluyendo al blanco de sustrato.

9-Leer en el analizador Quantum II.

VI.6 METODOLOGIA PARA DETERMINAR LA CONCENTRACION DE LA AFP

Primera incubación

1-Pipetear 200 ul de los estándares con 0,2,5,10,20,40 y 60 ng/ml en las cavidades asignadas en la charola de reacción .

2-Pipetear 200 ul de una dilución 1:8 de los sueros problema y del control en cada cavidad de la charola de reacción.

3-Cuidadosamente agregar una perla recubierta de anti AFP en cada cavidad que contenga estándar, suero o control.

4-Remover las burbujas de aire y tapar la charola de reacción.

5-Incubar a 45+/- 19C en baño María durante 2 horas +/- 5 minutos

6-Remover la charola y lavar las perlas una vez en el equipo QUICK - WASH.

Segunda Incubación

- 7-Agregar 200 ul de anticuerpos anti AFP conjugados con peroxidasa de rábano picante en cada cavidad que contenga estandard, suero o control.
- 8-Remover las burbujas de aire y tapar la charola de reacción.
- 9-Incubar a 45 +/- 1°C en baño María durante 2 horas +/- 5 minutos
- 10-Diez o quince minutos antes de finalizar la segunda incubación preparar la solución sustrato de OPD (5 ml. de diluyente por cada tableta de OPD).
- 11-Remover la cubierta y retirar la charola del baño María.
- 12-Lavar nuevamente las perlas.
- 13-Transferir las perlas a los tubos de reacción debidamente identificados.
- 14-Pipetear 300 ul de solución sustrato OPD en cada tubo.
- 15-Cubrir para proteger de la luz e incubar 30 +/-1 minuto a temperatura ambiente.
- 16-Pipetear 1 ml de ácido sulfúrico 1N a cada tubo.
- 17-Leer en el analizador Quantum II
- 18-La lectura debe hacerse antes de 2 horas después de agregar el ácido.

IV.7 ESTADISTICA

Los datos obtenidos de los expedientes clínicos se tabularon para obtener los porcentajes de:

- a) Tipos histológicos
- b) Positividad a marcadores tumorales
- c) Frecuencia de edades
- d) Estadios clínicos
- e) Frecuencia de marcadores según estadio clínico

Se calcularon medias y desviaciones estandard para los niveles de marcadores tumorales (AFP y BHGC) encontrados en la valoración inicial por estadios clínicos para no seminomas y BHGC para seminomas.

También se construyeron intervalos de confianza utilizando la siguiente fórmula: I.C. (95%) = $X \pm 1.96 (\text{desv. std.} / n)$

donde: I.C. = Intervalo de Confianza

X = Media

desv. std. = Desviación Estándar

n = Número de Datos

Estos intervalos de confianza se construyeron para determinar si las medias de los niveles de los marcadores para cada estadio clínico son estadísticamente significativas.

V.- RESULTADOS

En los pacientes del sexo masculino que acuden al Instituto Nacional de Cancerología, centro de referencia para cáncer, las neoplasias testiculares ocupan el 2º lugar de frecuencia, solo por debajo del cáncer pulmonar. En el período de estudio (enero de 1987 diciembre de 1990) se registraron en el Instituto 290 casos de tumores germinales de testículo (72.5 casos anuales).

Entre los datos clínicos encontrados en la revisión de expedientes tenemos que 142 casos se presentaron en testículo derecho; 146 casos en testículo izquierdo y 2 casos con tumor bilateral. De estos últimos, un paciente presentó el mismo tipo histológico (seminoma + carcinoma embrionario) en ambos testículos simultáneamente, los niveles de marcadores fueron AFP 5.1 ng/ml y BHGC 9050 mUI/ml.

El otro paciente tuvo inicialmente un Seminoma (marcadores negativos) y 3 años después reida en el otro testículo con carcinoma embrionario y tumor de senos endodermicos (AFP 18 ng/ml y BHGC 11 mUI/ml).

Entre los posibles factores etiológicos encontramos 25 casos con antecedentes de criptorquidia (8.6%); 12 criptorquidias izquierdas, 11 derechas y 2 bilaterales. También se encontraron 17 casos con antecedentes de traumatismo (5.8%).

V.1 TIPOS HISTOLOGICOS Y MARCADORES TUMORALES

La frecuencia inicial de los diferentes tipos histológicos se presenta en la tabla III.

En esta tabla se considera únicamente la clasificación histológica y se puede observar una diferencia de 17.2% en la frecuencia de los seminomas (120 casos, 41.4%) y los no seminomas (170 casos, 58.6%).

Estas cifras son modificadas por la determinación de los marcadores tumorales. La frecuencia de marcadores tumorales positivos en los diferentes tipos histológicos de tumores testiculares se presenta en la tabla IV. En ella se puede observar que la elevación de los marcadores se presentó en el 40 % de los seminomas (48 casos) y el 68% de los no seminomas (116 casos).

De los seminomas positivos a los marcadores en 10 casos hubo elevación del marcador AFP (en 3 casos AFP y en 7 casos AFP + BHGC).

Generalmente estas elevaciones se asocian a la presencia de elementos de carcinoma embrionario por lo que estos 10 casos fueron re-clasificados como tumores mixtos (seminoma + carcinoma embrionario).

Hubo también 3 casos de seminomas con elevaciones de BHGC mayores de 500 mUI/ml, lo que se atribuye a la presencia de elementos de coriocarcinoma que no fueron identificados en el examen histológico del tumor. Estos 3 casos también fueron considerados tumores mixtos (seminoma + coriocarcinoma).

Tabla III. Distribución de los tipos Histológicos

TIPO HISTOLOGICO	No	(%)
SEMINOMAS	120/290	41.4
NO SEMINOMAS	170/290	58.6
Tumores mixtos	79/290	27.2
Teratocarcinomas	35/290	12.1
Ca. embrionario	24/290	8.3
Teratomas	15/290	5.1
Coriocarcinomas	11/290	3.8
T. seno endodérmico	6/290	2.1

**Tabla IV. Marcadores tumorales y
Tipo Histológico**

TIPO HISTOLOGICO	MARCADOR TUMORAL				
	A+	B+	A y B+		
SEMINOMAS	3	38	7	48/120	(40%)
NO SEMINOMAS	29	9	78	116/170	(68%)
Tumores mixtos	19	5	31		
Teratocarcinomas	6	0	16		
Ca. embrionario	0	0	17		
Teratomas	2	0	4		
Coriocarcinomas	0	4	7		
T. seno endodérmico	2	0	3		

A = ALFA FETOPROTEINA

B = FRACC. BETA GONADOTROPINA CORIONICA

De acuerdo con estas modificaciones la clasificación final se muestra en la tabla V y figura II.

Todos los resultados posteriores serán considerados a partir de esta clasificación final.

Como se observa, el seminoma es el tipo histológico más frecuente (36.9%) seguido por los tumores mixtos (31.7%) en los cuales se encontraron combinaciones de 2 o más tipos histológicos diferentes incluido el seminoma. En seguida en orden de frecuencia tenemos a los teratocarcinomas (12%) que son una combinación de teratoma y carcinoma embrionario exclusivamente; los carcinomas embrionarios puros (8.3%) y teratomas puros (5.2%) tienen una frecuencia intermedia, mientras que los tumores raros son los coriocarcinomas (3.8%) y los tumores de senos endodérmicos (2.1).

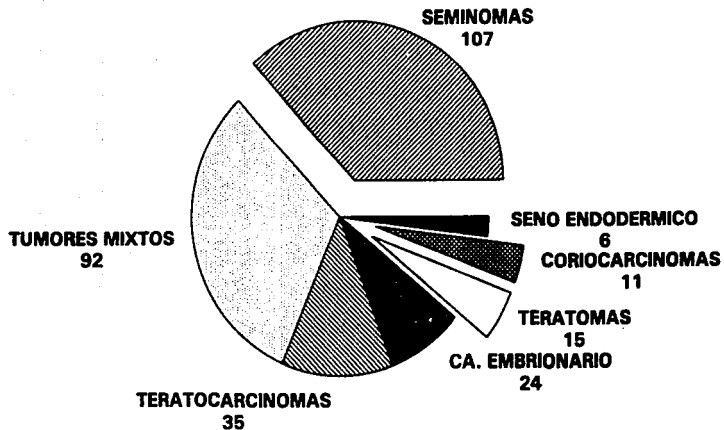
Con respecto a la asociación de los diferentes tipos histológicos con marcadores tumorales tenemos finalmente que los seminomas se asocian únicamente a elevaciones de BHGC (35 casos, 32.7%).

En los no seminomas la AFP es el marcador que se produce con mayor frecuencia 117 casos que representan el 63.9% de los 183 casos totales. En 32 casos se encontró elevación de la AFP únicamente y en 85 casos hubo elevación simultánea de la AFP y la BHGC. En cambio la BHGC se elevó en 97 casos (53.0%) los 85 casos ya mencionados en forma simultánea con la AFP y 12 casos en los que hubo una elevación de la BHGC únicamente.

Tabla V. Clasificación final de los casos

TIPO DE TUMOR	No	(%)
SEMINOMAS	107/290	(36.9)
NO SEMINOMAS	183 /290	(63.1)
Tumores mixtos	92/290	(31.7)
Teratocarcinomas	35/290	(12.0)
Ca. embrionario	24/290	(8.3)
Teratomas	15/290	(5.2)
Coriocarcinoma	11/290	(3.8)
T. seno endodérmico	6/290	(2.1)

Fig. II. Clasificación final de los casos



En los coriocarcinomas, el marcador característico es la HGC la cual se eleva en el 100% de los casos ya sea sola o con elevaciones moderadas de AFP. Los carcinomas embrionarios presentaron en todos los casos elevación de ambos marcadores. Los teratomas son el tipo histológico de no seminomas que presentan la menor frecuencia de elevación de marcadores.

V.2 TIPOS HISTOLOGICOS Y EDAD

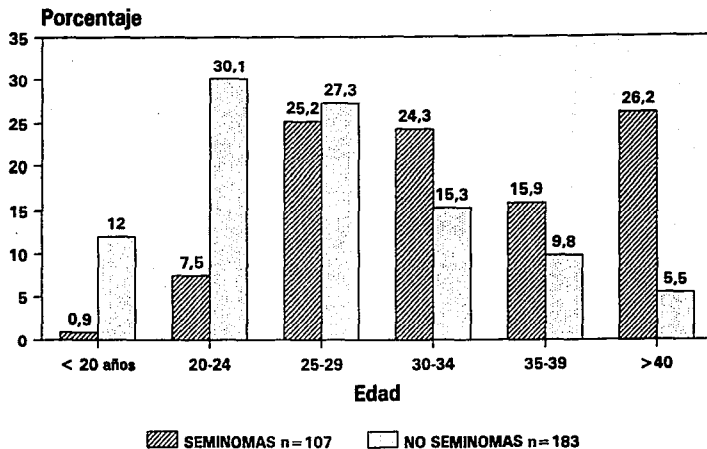
El rango de edad de los pacientes considerados en el estudio fué de los 15 años a los 57 años. El promedio de edad para los seminomas es de 35 años y para los no seminomas de 27 años. La distribución de las edades de los pacientes de acuerdo al tipo de tumor (seminoma o no seminoma) se presenta en la figura III.

Como se observa, la mayor frecuencia de casos de seminoma es a partir de los 26 años, alcanzando el máximo después de los 40 años; en cambio la mayoría de casos de no seminomas se presenta entre los 20 y 24 años, manteniéndose elevada hasta los 29 años y decayendo significativamente después de los 30 años.

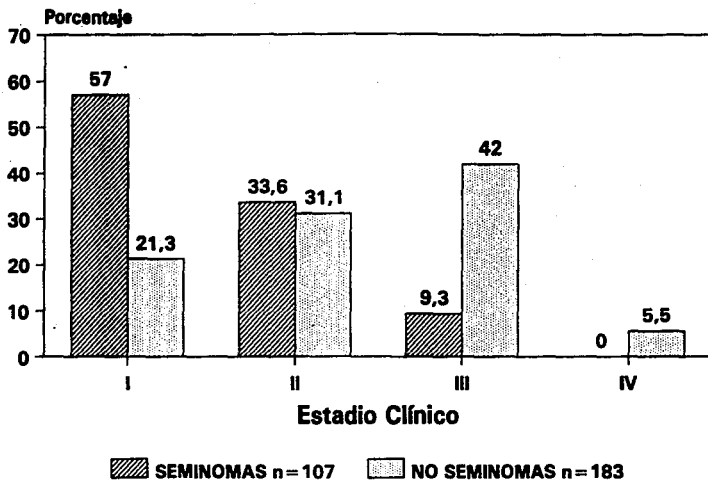
V.3 ESTADIO CLINICO DE SEMINOMAS Y NO SEMINOMAS

La distribución de los estadios clínicos de los seminomas y no seminomas al momento del diagnóstico se presenta en la figura IV. En ella se puede observar que la mayoría de seminomas (57%) se presentan en estadio clínico I, esto es con la enfermedad limitada al testículo

**FIG. III. Frecuencia de edades en
pacientes con tumores germinales
de testículo**



**Fig. IV. Distribución por
por Estadio Clínico**

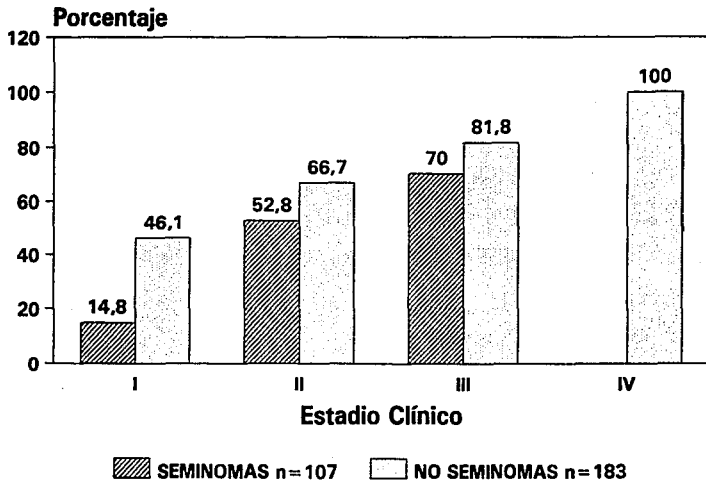


mientras que los no seminomas se presentan mayormente en estadio clínico III (42%), en donde el padecimiento ya se ha diseminado a nódulos supradiaphragmáticos, lo cual pone de manifiesto un mayor potencial metastásico.

V.4 ESTADIO CLINICO Y MARCADORES TUMORALES

La frecuencia de elevación de los marcadores tumorales en relación con el estadio clínico del padecimiento se muestra en la figura V. En ella se observa que, a medida que el padecimiento está más avanzado es mayor el porcentaje de positividad a los marcadores tanto para seminomas como para no seminomas, siendo éste uno de los parámetros que se utilizan para la estadificación clínica.

**Fig. V. Positividad a los marcadores
respecto al Estadio Clínico**



V.5 NIVELES DE MARCADORES AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO POR ESTADIO CLINICO

Se tomaron los niveles de AFP (ng/ml) y HGC (mUI/ml) de los pacientes con no seminomas que presentaron elevación de estos marcadores, para agruparlos según su estadio clínico de la enfermedad.

En los pacientes con seminomas se tomaron los niveles iniciales de HGC, correlacionandolos con el estadio clínico.

Con estos datos se estableció el rango de elevación del marcador para cada estadio clínico y se calculó la media, la desviación estándar y la probabilidad con intervalos de confianza de 95%.

Los resultados se muestran en las tablas 6, 7 y 8 y en las gráficas 1, 2 y 3.

TABLA 6

NIVELES DE ALFA FETOPROTEINA EN NO SEMINOMAS

Estadio clinico	Rango	Media	I.C.# 95%
I	17 - 16800	1247	(-558 - 3053)
II	16 - 53600	4703	(646 - 8761)
III	14 - 49000	3473	(845 - 6101)
IV	87 - 42000	6455	(-2397 - 15308)

TABLA 7

NIVELES DE GONADOTROPINA CORIONICA EN NO SEMINOMAS

Estadio clínico	Rango	Media	I.C.* 95%
I	7 - 1170	247	(-13 - 462)
II	8.5 - 136360	10062	(-1205 - 21329)
III	7 - 7553000	264135	(-50576 - 578846)
IV	230 - 251583	57745	(-7431 - 122923)

TABLA 8

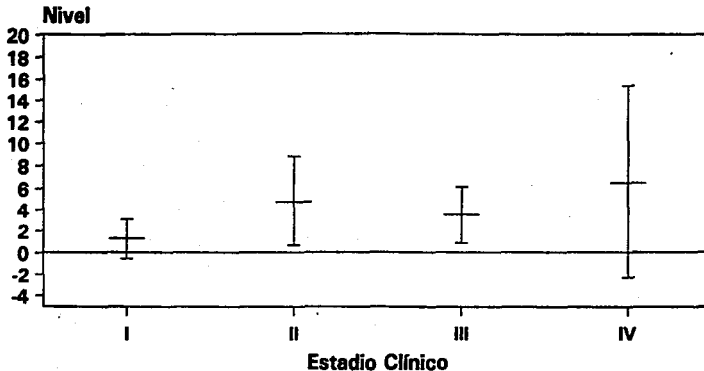
NIVELES DE GONADOTROPINA CORIONICA EN SEMINOMAS

Estadio clínico	Rango	Media	I.C.* 95%
I	8 - 89	28	(12-44)
II	12 - 360	83	(44 - 122)
III	15 - 560	174	(-19 - 368)

*I.C.=INTERVALO DE CONFIANZA

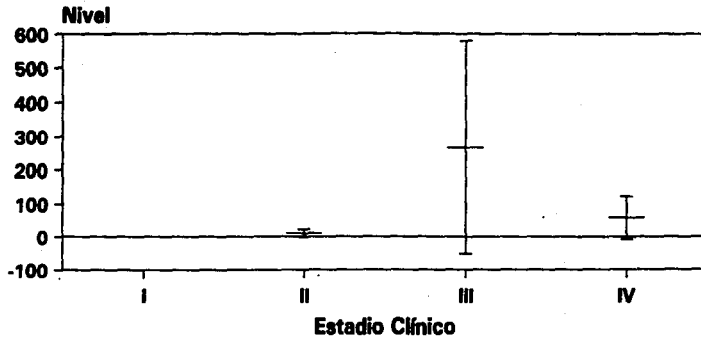
Como se puede observar existe un traslape entre los valores de los intervalos de confianza para los diferentes estadios clínicos - en AFP y HGC en los No Seminomas y para HGC en Seminomas.

**Gráfica 1. Niveles de Alfa-feto proteína
estadio clínico en No Seminomas**



I.C. 95%
I Superior I Inferior ± Média

Gráfica 2. Niveles de Gonadotropina coriónica por estadio clínico en No Seminomas



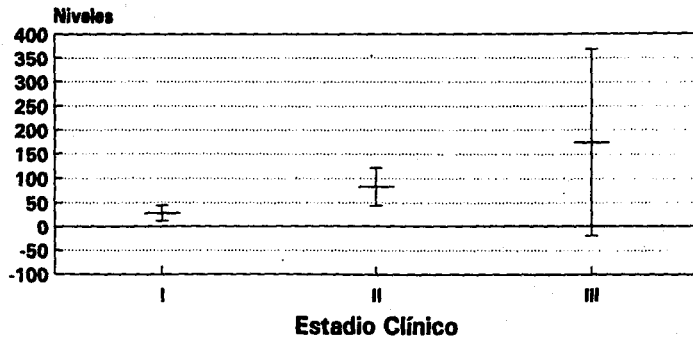
I.C. 95%

I Superior

I Inferior

± Media

Gráfica 3. Niveles de Gonadotropina coriónica por estadio clínico en Seminomas



I.C. 95%

I Max I Min ± Media

VI.- DISCUSION

Las neoplasias testiculares de los pacientes incluidos en el estudio se dan con una frecuencia poco mayor en el testículo izquierdo que en el derecho, de manera similar a la incidencia levemente mayor de criptorquidia izquierda lo cual es contrario a lo que se describe en la literatura (5).

La incidencia de tumores bilaterales reportados en estudios similares es de 1 a 2.8 % (Sokal y col.1980) (60); sin embargo en este trabajo solo se encontraron 2 casos de tumores bilaterales (0.7%). Bach y col. (61) tabularon la histología de 337 casos de tumores testiculares bilaterales encontrando seminoma bilateral en 48% de los casos, no seminomas bilaterales similares en 15% y tumores germinales con histología diferente en 15%.

Entre los factores etiológicos la literatura menciona la criptorquidia como un factor relacionado fuertemente con los tumores testiculares. En 11 estudios publicados entre 1956 y 1982 aproximadamente del 5 al 10% de los pacientes con tumores de testículo tienen una historia previa de criptorquidia. En este estudio la frecuencia fue de 8.6% (25 casos) de los cuales 3 pacientes desarrollaron el tumor en el testículo contralateral normalmente descendido. Estos resultados son similares a los observados en estas series (9, 62, 63).

Se encontraron también 17 casos (5.8%) con antecedentes de traumatismo, pero la mayor parte de los investigadores consideran que

existen muy pocos elementos como para sugerir una relación de causa-efecto en el hombre.

La frecuencia de los tipos histológicos es similar a la reportada en la literatura para los seminomas con una frecuencia global del -- 37.2%. En los no seminomas la frecuencia de carcinomas embrionarios, teratomas y teratocarcinomas fué considerablemente menor a lo citado. En el caso de los tumores mixtos y los coriocarcinomas la frecuencia fué mayor a la observada en otros estudios (64, 65).

VI.1 TIPOS HISTOLOGICOS Y MARCADORES TUMORALES

Inicialmente y con examen histopatológico se diagnosticaron 120 -- casos como seminomas; posteriormente y tomando en cuenta los resulta -- dos de los marcadores tumorales solo se tuvieron 107 casos.

En 10 pacientes cuyo tumor fué diagnosticado inicialmente como -- seminoma se encontró una elevación del marcador alfa fetoproteína y -- en otros 3 casos los niveles de gonadotropina coriónica fueron ma -- res de 500 mUI/ml. En los seminomas puros se sabe que nunca puede -- haber elevación de AFP y que las elevaciones de HGC nunca son mayo -- res de 500 mUI/ml (66, 67). Por esta razón en los 10 casos antes -- mencionados, los hallazgos de los marcadores tumorales hacen que -- este diagnóstico sea cambiado y estos casos se consideren como tumo -- res mixtos los cuales deben tratarse de manera diferente.

La frecuencia de elevación de HGC en seminomas es similar a la -- frecuencia reportada en otros estudios (68, 69).

En los no seminomas, que son los tumores en los cuales la eleva --

ción de marcadores tumorales se da con mucha mayor frecuencia, se encontraron elevaciones similares a las reportadas en todos los tipos histológicos excepto en los teratomas puros los cuales según la literatura (53) no presentan elevación de AFP ni HGC. En este estudio se encontraron cuatro tumores clasificados como teratomas puros con elevación de AFP y HGC y dos casos en los que hubo elevación únicamente de AFP; aunque como ya se dijo antes este tipo de tumor fué el que presentó la menor frecuencia de elevación de marcadores.

VI.2 TIPOS HISTOLOGICOS Y EDAD

El promedio de edad de los pacientes en los casos de seminomas y no seminomas (35 y 27 años respectivamente) es similar a los promedios reportados por otros estudios (5). Donde si encontramos una diferencia significativa fué en el rango de edad de la frecuencia pico de los seminomas el cual se reporta entre los 35 y 39 años (5).

En nuestro estudio encontramos una frecuencia pico de 25 a 34 años, la cual posteriormente, decae significativamente en el rango de 35 a 39 años y finalmente se observa un segundo pico de frecuencia en pacientes de 40 años o mayores.

En el caso de los diferentes tipos histológicos de no seminomas y de acuerdo con la frecuencia con que se presentaron en los diferentes grupos de edad no parece haber picos o grupos de edad con mayor frecuencia.

VI.3 ESTADIO CLINICO Y TIPO HISTOLOGICO

En estudios reportados en la literatura la mayoría de casos de seminomas se presentan en estadio clínico I (5). En este estudio - también encontramos mayor frecuencia de seminomas en estadio I; pero el porcentaje si difiere significativamente ya que se reporta un 75% de casos en estadio I y en el nuestro la frecuencia es de solo 57%, - lo cual significa que al momento del diagnóstico 43% de los pacientes con seminomas se presentan con enfermedad más diseminada.

Este avance del padecimiento puede deberse a factores relacionados con el paciente como son: ignorancia, negación a aceptar el problema o miedo; o bien factores relacionados con la atención médica -- inicial como puede ser un diagnóstico retrasado o erróneo del padecimiento.

En el caso de los no seminomas encontramos 73.1% de frecuencia de metástasis al momento del diagnóstico lo que es ligeramente mayor al porcentaje reportado en publicaciones de otros países (50 - 70%).

Este alto índice de metástasis es debido al mayor potencial de crecimiento y diseminación de estos tumores aunados a los factores antes mencionados relacionados con el paciente y el diagnóstico.

VI.4 ESTADIO CLINICO Y MARCADORES TUMORALES

En forma similar a lo reportado en la literatura (66, 70) se encontró mayor porcentaje de positividad a los marcadores tumorales AFP

y HCG a medida que aumenta el estadio clínico de la enfermedad. En los seminomas 14.8%, 52.8% y 70% para estadio clínico I, II y III -- respectivamente. Estos porcentajes son mayores a los que se reportan para este tipo de tumor y puede deberse al mayor número de casos en los estadios II y III (como ya se mencionó anteriormente).

En no seminomas los porcentajes de 46.1%, 66.7%, 81.8% y 100% para los estadios clínicos I, II, III y IV respectivamente son similares a los reportados en otros estudios (56, 57), lo cual nos indica que a mayor crecimiento tumoral es mayor la probabilidad de que las células tumorales sintetizen alguno o ambos marcadores.

Comparando los intervalos de confianza para cada marcador en los diferentes estadios clínicos tanto para seminomas como para no seminomas no se encontraron diferencias estadísticas significativas entre ellos. Esto puede deberse a que algunos pacientes con estadios clínicos II y III son operados fuera del Instituto y enviados a este para continuar su tratamiento por lo que los niveles de marcadores que medimos en su valoración inicial ya han disminuido ocasionando el -- traslape de los valores en los diferentes intervalos entre los estadios clínicos.

VII.- CONCLUSIONES

- 1- En el Instituto Nacional de Cancerología los tumores germinales de testículo ocupan el segundo lugar de frecuencia en pacientes masculinos. Esta frecuencia es más alta que en otras instituciones de salud pública por ser centro de referencia para cáncer.
- 2- Los tumores testiculares se presentan con una frecuencia ligeramente mayor en el testículo izquierdo y los casos de tumores bilaterales son muy raros.
- 3- La criptorquidia se asocia con frecuencia a tumores testiculares y el tumor se presenta más frecuentemente en el testículo criptorquídico aunque también puede presentarse en el testículo contralateral normalmente descendido.
- 4- El seminoma es el tipo histológico más frecuente en los tumores testiculares. Entre los no seminomas son más frecuentes los tumores mixtos con más de un patrón histológico, lo que pone de manifiesto la naturaleza pluripotencial de las células germinales que los originan.
- 5- La elevación de AFP o valores de HGC mayores de 5000 mUI/ml en tumores diagnosticados histológicamente como seminomas puros indican que existe un tumor mixto. Dada la importancia del diagnóstico correcto en la selección terapéutica, la determinación de los marcadores tumorales tuvo gran relevancia en estos casos.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 6- Los tumores germinales no seminomas producen con mayor frecuencia el marcador AFP con excepción de los coriocarcinomas donde la HCG se eleva en el 100% de los casos.
- 7- Los no seminomas se presentan con mayor frecuencia en el grupo de pacientes de 20 a 29 años. Mientras que los Seminomas presentan dos picos de frecuencia; el primero en pacientes de 25 a 29 años y el segundo en pacientes de 40 años o mas.
- 8- Los seminomas se presentan más frecuentemente en estadio clínico I aunque el porcentaje de metástasis es alto. En los no seminomas la frecuencia de estadios clínicos II y III aumenta considerablemente debido a la naturaleza de este tipo de tumores por lo que se hace necesario implantar programas de información a la población y mejorar los servicios de salud con el fin de evitar que estos padecimientos que pueden ser fácilmente detectables se dejen avanzar con lo que se dificulta su tratamiento y disminuye el porcentaje de sobrevida en el paciente.
- 9- La frecuencia con que un tumor germinal de testículo se asocia a producción de marcadores tumorales aumenta conforme aumenta el estadio clínico tanto en los seminomas como en los no seminomas, siendo este un factor favorable en la precisión de la estadificación clínica y posterior tratamiento.
- 10- Los niveles de marcadores encontrados en la valoración inicial no permiten clasificar el padecimiento en algún estadio clínico determinado. Como ya se dijo esto puede deberse a que los niveles

que medimos en pacientes operados fuera del Instituto se encuentran disminuidos y no se cuenta con los resultados obtenidos antes de iniciar cualquier tratamiento que es como debe hacerse.

11-En resumen en tumores de testículo no seminoma la AFP y la HGC son excelentes marcadores ya que se producen en un gran porcentaje de casos. Su presencia correlaciona con el estadio clínico del padecimiento y son fácilmente medibles en el laboratorio, las técnicas empleadas para medir su concentración en el suero son sensibles y específicas y manejadas de manera correcta, constituyen un excelente apoyo en el monitoreo terapéutico .

En el caso de los seminomas el bajo porcentaje de elevación de la HGC y los niveles bajos, aún en estadios avanzados del padecimiento limitan su importancia como marcador.

VII.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Mohar A.: Referencias Hospitalarias de Instituciones Públicas. Dpto. Investigación Clínica. Inst. Nal. de Cancerología. México, 1991.
- 2.- López A.; Mora T.: Dpto. de Archivo Clínico y Bioestadística del del Inst. Nal. de Cancerología. México 1991.
- 3.- Hoskell CH.:Cancer Treatment: Cap 35 pag. 1072. Ed. interamericana 1985.
- 4.- Einhorn L.H.: Testicular Cancer: A model for a curable neoplasm. Cancer Res. 41. 3275-3280, 1981.
- 5.- Morse M.J., Whitmore W.F.: Tumores de los testículos.Urología de Cambell II: Pags. 1655 - 1707 Ed. Medica Panamericana 1990.
- 6.- Dixon F.J., Moore Ra (EDS): Atlas of tumor pathology, Fascicle - 31B, Section 8. pag 32. Washington, D.C. Armed Forces Institute of pathology, 1952.
- 7.- Mostofi F.K.,and Sabin L.H.: International Histological Clasification of tumor of testis (No. 16):Genova, World Health Organization, 1977.
- 8.- Silverberg E.: Cancer Statistics, Ca 33: 9: 1983.
- 9.- Schottenfeld D.,Warshaver M.E.: Epidemiology of testicular cancer in young adults. Am. J. Epideoniol., 112: 232: 1980.
- 10.- Chilvers C. Ed.: Br.J. Cancer 55. 105: 1987.
- 11.- Kaufman J.I.:Br. J. Urology 35. 67: 1963.
- 12.- Collerced A.J.: Cancer 55: 1849: 1987.

- 13.- Lynch H.T.: Am J med. 78: 891: 1985
- 14.- Mills P.K.: Lancet, 1: 207: 1984.
- 15.- Strader C.H.: Am J Epidemiol: 127: 1013: 1988.
- 16.- Batata M.A. Chu, F.C.H.: Testicular cancer in Cryptorchids. Cancer, 49: 1023: 1982.
- 17.- Freederich M., Claussen C.D., Felix R.:Immersion ultrasound of - testicular pathology. Radiography, 141:235:1981.
- 18.- Peckham M.J.:Testicular tumours investigation and staging:General aspects and staging classifications. In Peckham M.J. (ed.) The management of testicular tumours. Chicago, Year book medical publishers, pp 89-101:1982.
- 19.- Husband J.E., Barrett A., Peckham M.J.: Evaluation of computed - tomography in the management of testicular teratoma. Br. J.Urol. 53:179:1981.
- 20.- Bagshawe K.D., Searle F.:Tumour markers. In Marks C.N.,Hales C.- N. (eds). Essays in medical biochemistry. Vol.3. London Bioche-- mical Society pp 25 - 74:1977.
- 21.- Boden G., Gibb R.:Radiotherapy and testicular neoplasms. Lancet 2:1195:1951.
- 22.- Makuch R.W.,Muenz L.R.: Evaluating the adequacy of tumor markers to discriminate among distinct populations. Sem. oncol. 14:89- 101: 1987.
- 23.- Torosian M.H.: The clinical usefulness and limitations of tumor markers. Surgery Gynecology and obstetrics 166: 567 - 579: 1988.

- 24.- Bates S.E.,Longo D.L.: Use of tumor markers in cancer diagnosis and management: Sem. oncol. 14:102 - 138: 1987.
- 25.- Minton J.P.,Chevinsky A.:Present status of serum markers semi--nars in surgical oncology 3:426 - 435:1989.
- 26.- Zinser J.W.: Marcadores tumorales, Manual Lakeride de Inmunologia Avanzada. 1990.
- 27.- Bates S.E.: Clinical applications of serum tumor markers. Annals of Internal Medicine : Vol 115:623- 638: 1991.
- 28.- Bergstrand C.G., Czar B.: Demostration of a new protein fraction in serum from the human fetus. Scand. J. Clin. Lab. Invest.:B: 174: 1956.
- 29.- Ruoslahti E.,Enguall E.: Chemical properties of alpha fetopro---tein, in Inmunodiagnosis of cancer, Herberman R.B. and Mc Intire K.R- (eds), Marcel Dekker Inc., New York, pp 101-117: 1979.
- 30.- Ruoslahti E., Seppala M.: Studies of carcinofoetal proteins:phy--sical and achemical properties of human alphafetoprotein. Int.J. Cancer 7: 218 - 225: 1971.
- 31.- Hirai H., Nishi S., and others: Some chemical experimental and clinical investigations of alpha fetoprotein. Gann Monogr. Cancer Res. 14:19 - 34: 1973.
- 32.- Vessella Robert L., Lange Paul H.:Utility of tumor markers in - testicular tumors and prostate cancer. Laboratory Medicine. Vol 16 NQ 5:294 - 304:1985.
- 33.- Waldmann T.A., McIntire K.R.: The use of a radioimmunoassay for

- alpha fetoprotein in the diagnosis of malignancy. *Cancer*, 34: --
1510 - 1515: 1974.
- 34.- Haddow J.E., Kloza E.M.: Data from an alpha fetoprotein pilot ---
screening program in Maine. *Ob. and Gyn.* 62:556 - 560: 1983.
- 35.- Cradall B.F.: Second trimester maternal serum screening to iden-
tify neural tube defects. In alpha fetoprotein laboratory proced-
ures and clinical applications, Kirkpatrick D.M., Nakamura R.M.
(eds) Masson publishing, New York. pp 93-105: 1981.
- 36.- Egan M.L., Engvall E., et al: Detection of circulating tumor an-
tigens. *Cancer* 40:458 -466: 1977.
- 37.- Tatarinov Y.S.: Detection of embryospecific alpha globulin in -
the blood serum of patients with primary liver tumor. *Opr.Med.*
Khim. 10:90 - 91: 1964.
- 38.- Wepsic H.T.: Alpha fetoprotein: Its quantitation and relation ship
to neoplastic disease. In alpha fetoprotein, laboratory procedu-
res and clinical applications, Kirkpatrick A., Nakamura R., (eds)
Masson publishing. New York pp 115 - 129: 1981.
- 39.- McIntire K.R. Waldmann T.A.: Serum alpha fetoprotein in patients
with neoplasms of the gastrointestinal tract. *Cancer Res.* 35:
991 - 996: 1975.
- 40.- Chen D.,S. and Sung J.L.: Relationship of hepatitis B surface -
antigen to serum alpha fetoprotein in Non-malignant diseases of
the liver. *Cancer* 44: 984 - 992: 1979.
- 41.- Anderson T., Waldmann T.A. Javadpour N., et al: testicular germ
cell neoplasms: Recent advances in diagnosis and therapy.

- Ann Intern Med 90:373 - 385: 1979.
- 42.- Braunstein G.D.,Rasor J., Adler D.: Serum human chorionic gonadotropin levels throughout normal pregnancy. Am J. obstet. Gynecol. 126:678 - 681: 1976.
- 43.- Rosen S.W. Weintraub B.D. Vaitukaitis J.L. et al:Placental proteins and their subunits as tumor markers. Ann intern Med. 82:-- 71 - 83: 1976.
- 44.- Vaitukaitis J.L. Ross G.T. Braunstein G.D. et al: Gonadotropins and their subunits:Basic and clinical studies. Recent Prog Horm Res 32:289 - 331: 1976
- 45.- Braunstein G.D.:HCG testing a clinical guide for the testing of human chorionic gonadotropin pp 3-5: 1988
- 46.- Birkin S.,Confield R.E.:Chemistry and immunochemistry of human chorionic gonadotropin.In chorionic Gonadotropin, S.J. Segal. ed plenum press, New York pp 65 - 88: 1980.
- 47.- Vaitukaitis J.L.,Braunstein G.D.,Ross G.T.:A radioimmunoassay -- which specifically measures human chorionic gonadotropin in the presence of human luteinizing hormone. Am J. Obstet Gynecol 113: 751 - 758:1972.
- 48.- Bellet B.,Bidart J.M., Jolivet M., Tartar A. and others:A monoclonal antibody against a synthetic peptide is especific for the free native human chorionic gonadotropin beta-subunit. Endocrinal 115:330 - 336:1984.
- 49.- Catalona W.J.:Tumor markers in testicular cancer. Urol clin -- North Am 6:613 - 628:1979.

- 50.- Gailani S., Chu t.M., Nussbaum A., et al: Human chorionic gonadotrophins (HCG) in non-trophoblastre neoplasms. Assessment of abnormalities of HCG and CEA in bronchogenic and digestive neoplasms. *Cancer* 38:1684 - 1686:1976.
- 51.- Zarate A., Mac Gregor C.: Beta -Subunit HCG and control of trophoblastic disease. *Semin Oncol* 9:187 - 190:1980.
- 52.- Bagshawe K.D., Wass M., Searle F.: Markers in gynaecological cancer. *Arch Gynecol* 229:303 - 310:1980.
- 53.- Kurman R.J., Scardino P.T., Maintire K.R., et al: Cellular localization of alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in germ cell tumors of the testis using an indirect immunoperoxidase technique. A new approach to classification utilizing tumor markers. *Cancer* 40: 2136 - 2152:1977.
- 54.- Javadpour N.: The national cancer institute experience with testicular cancer. *J. Urol* 120:651 -659:1978.
- 55.- Javadpour N.: The value of biologic markers in diagnosis and treatment of testicular cancer. *Semin Oncol* 6:37 -47:1979.
- 56.- Fowlwe J.E., Taylor G., Bloom J., et al: Experience with serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in nonseminomatous testicular tumors. *J. Urol* 124:365 - 368:1980.
- 57.- Bosl G.J., Lange P.H., Fraley E.E., et al: Human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein in the staging of nonseminomatous testicular cancer. *Cancer* 47:328 - 332: 1981.
- 58.- Newlands E.S., Rustin G.J.S., Begent R.H., et al :Further advances in the management of malignant teratomas of the testis and -

- other sites. Lancet 1:948 - 951:1983.
- 59.- Scardino P.T., Cox H.D., Waldmann T.A., et al: The value of serum tumor markers in the staging and prognosis of germ cell tumors - of the testis. J. Urol 118:994 - 999:1977.
- 60.- Sokal M., Peckham M.J., Hendry W.F.: Bilateral germ cell tumors of the testis. Br. J. Urol. 53:158:1980.
- 61.- Bach D.W., Weissbech L., Hartlapp J.H.: Bilateral testicular tumors. J. Oncol., 129:989:1983.
- 62.- Whitaker R.H.: Management of the undescended testis Br. J. Hosp. Med 4:25:1970.
- 63.- Henderson B.E., Benton B., col.: Risk factors for cancer of the testis in young men. Int. J. Cancer, 23:598:1979.
- 64.- Mostofi F.K.: Testicular tumors. Epidemiologic, etiologic and pathologic features. Cancer 32:1186:1973.
- 65.- Vichinski T.O., Jaeschke W.H., Vermund H.: Testicular tumors: An analysis of 112 consecutive cases. Am J. Roentgenol 95:494:1965.
- 66.- Javadpour N., McIntire K.R., Waldmann T.A.: Human chorionic gonadotropin (HGC) and alpha-fetoprotein (AFP) in sera and tumor cell of patients with testicular seminoma. Cancer, 42:2768:1978.
- 67.- Javadpour N.: Significance of elevated serum alpha-fetoproteins - (AFP) in seminoma. Cancer, 45:2166:1980.
- 68.- Mirimanoff R.O., Shipley W.V., Dosoretz D.E., et al: Pure seminoma of the testis: The results of radiation therapy in patients -- with elevated human chorionic gonadotropin titers. J. Urol 134: 1124 - 1126:1985.

- 69.- Norgaard-Pedersen B., Schultz H.P., Arends J., et al: Tumor markers in testicular germ cell tumours, Five-Year experience from the DATECA study 1976-1980. Acta Radiol Oncol 23:287 - 294:1984.
- 70.- Ball D., Barrett A., Peckham M.J.: The management of metastatic seminoma testis. Cancer 50:2289 - 2294:1982.