



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

MARCADORES TUMORALES Y RESULTADO
ANATOMOPATOLÓGICO EN CÁNCER TESTICULAR
CENTRO MÉDICO NAVAL CIRUJANO MAYOR SANTIAGO
TÁVARA 2000-2019

PRESENTADA POR
JOHN EDER GAMARRA BRAVO

ASESOR

DR. JOSÉ DEL CARMEN SANDOVAL PAREDES

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN UROLOGIA

LIMA – PERÚ

2020



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**MARCADORES TUMORALES Y RESULTADO
ANATOMOPATOLÓGICO EN CÁNCER TESTICULAR
CENTRO MÉDICO NAVAL CIRUJANO MAYOR SANTIAGO
TÁVARA 2000-2019**

PROYECTO DE INVESTIGACION

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN UROLOGIA**

**PRESENTADO POR
JOHN EDER GAMARRA BRAVO**

**ASESOR
DR. JOSÉ DEL CARMEN SANDOVAL PAREDES**

**LIMA, PERÚ
2020**

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| Portada | i |
| Índice | ii |
| CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 1 |
| 1.1 Descripción del problema | 1 |
| 1.2 Formulación del problema | 2 |
| 1.3 Objetivos | 2 |
| 1.4 Justificación | 3 |
| 1.5 Viabilidad y factibilidad | 3 |
| CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO | 4 |
| 2.1 Antecedentes | 4 |
| 2.2 Bases teóricas | 6 |
| 2.3 Definición de términos básicos | 15 |
| CAPÍTULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES | 16 |
| 3.1 Formulación de la hipótesis | 16 |
| 3.2 Variables y su operacionalización | 16 |
| CAPÍTULO IV: METODOLOGIA | 18 |
| 4.1 Tipos y diseño | 18 |
| 4.2 Diseño muestral | 18 |
| 4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos | 19 |
| 4.4 Procesamiento y análisis de los datos | 20 |
| 4.5 Aspectos éticos | 21 |
| CRONOGRAMA | 22 |
| PRESUPUESTO | 23 |
| FUENTES DE INFORMACIÓN | 24 |
| ANEXOS | |
| 1. Matriz de consistencia | |
| 2. Instrumentos de recolección de datos | |
| 3. Formato de juicio de expertos | |

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

El cáncer testicular (CT) es una neoplasia frecuente en los hombres entre las edades de 15 a 44 años. Otros autores reportan la enfermedad entre 15 a 35 años. Esta patología se presenta en el 1% del total de varones y el riesgo de padecerlo es 0.2%; los pacientes más afectados se encuentran entre las edades de 25 a 29 años, pero puede ocurrir a cualquier edad (1, 2).

Una revisión realizada por Medina y López (1) sobre la incidencia y mortalidad del CT permitió hallar diversos estudios que reflejaban la realidad de este problema; en Europa Occidental, Sur América y África, la incidencia de la neoplasia fue 7.8, 2.6 y 0.3 por cada 100 mil hombres. Así mismo, refiriéndose a las regiones menos desarrolladas, la incidencia fue 0.7 versus las regiones desarrolladas que fue 5.2 por cada 100 mil hombres. En México, la incidencia fue 5.6 por cada 100 mil hombres; En Chile, 11 por cada 100 mil hombres y en Brasil, la incidencia reportada se encuentra entre 10.9 y 2.3 por cada 100 mil hombres.

En el Perú, específicamente en Lima Metropolitana, los adolescentes y adultos, con edades comprendidas entre 15 a 29 años presentaron el CT como la neoplasia más frecuente. Entre 2010 y 2012, se registraron 569 casos entre 0 a 14 años, el CT afectó al 3.9%, entre 15 a 29 años, se registró 1023 casos, 20.2% tuvo CT y entre 30 a 54 años se presentaron 4678 casos de cáncer. En la frecuencia de CT fue 5.6% (3). Según el reporte de casos nuevos de CT, en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), se presentaron 152 casos para 2015; 166, en 2016 y 110, en 2017 (4).

La incidencia de CT en el Perú es 1.1 casos nuevos por 100 mil hombres. La mortalidad fue 0.6 por 100 mil hombres y la prevalencia de la enfermedad en 5 años es 1.9%. En la actualidad, gracias a los avances terapéuticos, el desenlace de la enfermedad ha dejado de ser fatal y permitió que el 90 a 95% de pacientes afectados se curen, incluso ante casos metastásicos (5).

Por otra parte, los marcadores tumorales son un conjunto de biomarcadores que desarrollan un papel importante. Para el CT, la alfafetoproteína, gonadotropina coriónica humana y lactato deshidrogenasa permiten clasificar el pronóstico de la enfermedad; pero, en algunos estudios, estos marcadores aún carecen de estudios suficientes. En el 90% de los casos, se puede observar la elevación de 1 o 2 marcadores, pero solo 30% desarrollan una HCG elevada (6). Cabe resaltar que, finalmente, solo el examen histopatológico dará el resultado de confirmación y el estado en el que se encuentra la enfermedad.

Ante la problemática expuesta y el incremento de casos en la realidad nacional, se ha considera importante hallar la relación que existe entre los marcadores tumorales y el resultado anatomopatológico, ya que los marcadores, al ser sustancias biológicas que expresa el cuerpo, pueden expresar el pronóstico del paciente y el grado de enfermedad que se manejará durante el tratamiento; pero el examen histológico es el más certero, considerado así para muchas otras patologías.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la relación de los marcadores tumorales y el resultado anatomopatológico en cáncer testicular en el Centro Medico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara 2000-2019?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Relacionar los marcadores tumorales con el resultado anatomopatológico en cáncer testicular en el Centro Medico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara 2000-2019.

Objetivos específicos

Determinar la sensibilidad y especificidad del lactato deshidrogenasa (LDH) como predictor del cáncer testicular.

Determinar la sensibilidad y especificidad de la hormona gonadotrofina coriónica (β -hCG) como predictor del cáncer testicular.

Determinar la sensibilidad y especificidad de la hormona alfafetoproteína (AFP) como predictor del cáncer testicular.

1.4 Justificación

El presente estudio se desarrolla, debido a la importancia de la identificación de marcadores tumorales y su relación con el resultado anatomopatológico, pues los biomarcadores permiten obtener el pronóstico del paciente; sin embargo, en la actualidad, los estudios respecto a estos aún son limitados. Estos marcadores se empujan constantemente en la práctica médica, pero la concordancia que exista con el resultado anatomopatológico confirmará con certeza la gravedad del paciente, lo que permitiría iniciar un tratamiento oportuno y certero bajo las condiciones que presente cada caso en específico. El estudio de los mismos incrementará la evidencia científica que respalda la importancia frente al CT; por otra parte, los pacientes se benefician al tener un pronóstico claro que permita elegir con mayor precisión el tratamiento a seguir, ya que los biomarcadores más alterados, en relación al tipo de cáncer, serán de utilidad para tomar en cuenta durante el análisis diagnóstico del paciente.

Finalmente, el aporte científico al Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara será un antecedente que permita ser desarrollado en otros ámbitos hospitalarios o en muestras poblacionales mayores y con relación al tipo de cáncer testicular.

1.5 Viabilidad y factibilidad

Este estudio será viable, ya que se realizaron todos los procesos administrativos con antelación para obtener las autorizaciones de las instituciones que intervendrán en el estudio.

Por otro lado, este estudio es factible, ya que se contará con los recursos materiales (útiles de oficina, módulo de computación, entre otros), humanos (investigador, asesor, terceros para la recolección de información) y económicos (financiado por el propio investigador) necesarios desde el inicio hasta el fin del estudio.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Hauser et al., en 2019, validaron nuevos marcadores tumorales potenciales. En un estudio de casos y controles. Los niveles séricos de FGF-2, HGF y PTN no difirieron en pacientes con cáncer y hombres sanos dentro de la cohorte de detección. En conclusión, estos no son biomarcadores más adecuados en cáncer testicular de células germinales (7).

En 2018, Gurrola et al., en México, elaboraron un trabajo sobre cáncer testicular: incidencia, epidemiología y etiología, con el objetivo de reportar las características epidemiológicas, histopatológicas y etiológicas. El estudio fue observacional, descriptivo y retrospectivo. Histopatológicamente, se hallaron células germinales mixtas en 44.4% y en seminomas clásicos, 43.7%. El pronóstico bueno fue para el 91.9% de los pacientes con seminoma y 61%, para no seminomatoso. El mal pronóstico fue para el 15.6% de no seminomatoso (8).

Romero, en 2017, en Ecuador, determinó la importancia de BHCG como marcador tumoral de cáncer de testículo de varones mayores de 40 años. El 86% de los pacientes presentaron BHCG dentro de los rangos normales y 14% por encima de lo normal. El 12% de los pacientes presentó una masa indolora; por ende, posiblemente en los pacientes con BHCG aumentado, exista presencia de cáncer de testículo (9).

En 2016, Valladares definió las tasas de incidencia, global y ajustada a edad de riesgo, para los tumores testiculares de células germinales. Resultó que el tipo histológico identificado en los pacientes fue 62% seminoma y 10%, no seminoma. Determinaron marcadores tumorales alterados para AFP y BHG en el 40% y 31% de los pacientes antes de la cirugía (10).

Roja et al., en 2015, en Murcia, realizaron un trabajo sobre tumoraciones testiculares y paratesticulares en etapa prepuberal en un estudio retrospectivo. El resultado obtenido en los marcadores tumorales indicó elevación de alfa-

fetoproteína y β hCG en solo dos pacientes. El 64.7% fue identificado como tumores benignos; 53%, no germinales y 47%, germinales (11).

En 2014, Sánchez, en Nicaragua, caracterizaron la neoplasia maligna testicular mediante un estudio descriptivo. Resultó, a nivel histopatológico, que el 50% de casos fue seminoma clásico, el cual, en relación a los marcadores tumorales aumentados en el paciente se obtuvo LDH en 50%, AFP 43% y GHC 38%. Se concluyó que el cáncer testicular seminomatoso fue más frecuente (12).

Molina et al., en 2012, en España, estudiaron 2711 pacientes consecutivos, con sospecha de cáncer para valorar la especificidad y sensibilidad del marcador tumoral en el paciente con diagnóstico distintivos sospechosos de cáncer. Se encontró que 1240 pacientes tenían procesos no malignos y 1471 tenían enfermedad maligna. Además de gran utilidad, fueron los marcadores para el diagnóstico distintivo entre tumores epiteliales y no epiteliales, masas cerebrales (metástasis frente a tumores primarios) y entre origen benigno o maligno de diferentes situaciones clínicas como síndrome de emaciación, derrames, lesiones óseas o hepáticas y efusiones, con un valor predictivo positivo superior al 95%.

Se concluyó que los marcadores tumorales son útiles como ayuda en la valoración de la amenaza de cáncer de estos enfermos con sospecha de neoplasia maligna y pueden ser útiles para reducir el tiempo de hospitalización, la morbilidad y el número de pruebas diagnósticas necesarias para el diagnóstico (13).

En 2005, Venkitaraman et al., en Reino Unido, analizaron retrospectivamente a 499 pacientes con tumores de células germinales testiculares (TGCT). Encontraron que de los 499, 15 recayeron; el nivel de LDH fue alto en seis de los 15 que recayeron, fue la LDH uno de los primeros marcadores elevados en cuatro y el único marcador elevado en uno (seminoma). La sensibilidad de la LDH fue de 40%; la especificidad, de 90.5% y el valor predictivo positivo, de 12.8% para detectar la recaída de la enfermedad durante el seguimiento de TGCTs. Se concluyó que La LDH tiene una sensibilidad, especificidad y valor predictivo

positivos limitados para detectar la recaída de TGCT y los aumentos falsos positivos son comunes (14).

Weissbach et al., en 1997, en Alemania, determinaron prospectivamente la beta HCG, la LDH y la fosfatasa alcalina placentaria (PIAP) antes y después de la orquiectomía y en el seguimiento. Se evidenció que en el 84% de los pacientes, al menos uno de los tres marcadores fue elevado. PIAP tuvo la mayor sensibilidad para detectar la enfermedad metastásica (51%), con una especificidad del 91%. HCG y LDH se elevaron en 42 y 46% de los pacientes en estadio II-III con especificidades de 95 y 96%. Se concluyó que 84% de los seminomas son marcadores positivos. PIAP tiene la mayor incidencia y sensibilidad. Los tres marcadores deben determinarse en seminomas (15).

Malpartida y Cárdenas, en 2018, en Lima, describieron pacientes con neoplasia de testículo en células germinales seminoma y no seminoma, en un estudio retrospectivo. Resultó que el 69.23% histopatológicamente fue de tipo no seminoma. Los marcadores tumorales fueron LDH < 450 UI/L en 76.92%, AFP < 10ng/ml en 88.46% y HCG – B < 0.1 ng/ml en 80.76% del total de pacientes (16).

2.2 Bases teóricas

Cáncer testicular

El cáncer testicular es una neoplasia frecuente que tiene una cura vigente en la mayoría de casos (17). Representa el 1% de las diversas tipologías del cáncer. En su mayoría, tienen origen en las células germinales (95%); estas son seminomas y no seminomas. En los últimos años, se ha incrementado la incidencia y se ha revelado que el factor de riesgo más importante es la historia familiar (18).

Embriología

Inicialmente, los embriones jóvenes tienen características similares, por lo que no es posible diferenciar entre el sexo masculino y femenino. El desarrollo de las gónadas depende de las células germinales primordiales que emigran del saco vitelino (19).

A la sexta semana, los cordones sexuales primitivos son influenciados por el gen SRY para ser localizado en el cromosoma, y para que, finalmente, las codificaciones determinen el sexo masculino, inicia la formación de cordones testiculares. Estos se formarán con células germinales y de Sertoli. Los cordones se separan en una red que dará origen a la red Haller o rete testis. Durante la octava semana, iniciará la producción de testosterona para generar una diferenciación en los genitales externos (20).

En ambos sexos, se caracteriza la presencia de dos pares de conductos genitales, de Wolff y de Müller, mesonéfricos y paramesonéfricos, respectivamente, los cuales se verán afectados por las células de Sertoli, las mismas que producen una sustancia antimülleriana que genera la regresión de los conductos del mismo nombre. Mantener los conductos de Wolff dará origen a los conductos deferentes, epidídimo y conductos eyaculadores.

En la semana ocho de gestación, inicia la evaginación, en la cavidad vaginal, el peritoneo desciende y forma la túnica vaginalis, para que, más adelante, esta se transforme en el escroto del adulto (20).

Histología

La clasificación histológica divide la neoplasia en tumoraciones germinales y no germinales (21) (tabla 1 y 2). Los tumores germinales están caracterizados por células seminomatosas y ser elementos pluripotenciales (21).

Los tumores no germinales originan entre el 5-10% de casos. En este, es posible incluir los tumores de las células del estroma del cordón sexual (21).

Tabla 1. Clasificación de los tumores testiculares (21)

| TUMORES DE CELULAS GERMINALES |
|---|
| Lesión precursora: neoplasia germinal intratubular (Carcinoma in situ) |
| Tumores de un tipo histológico: |
| <ul style="list-style-type: none"> a) Seminoma <ul style="list-style-type: none"> • Seminoma o variantes: seminoma con células de sincitio-trofoblasto. • Seminoma espermatocítico. o Variante espermatocítica. b) Tumores No seminomatosos <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma embrionario. • Tumor del saco vitelino. • Tumores trofoblásticos. <ul style="list-style-type: none"> - Coriocarcinoma - Tumores trofoblásticos diferentes a carcinoma. - Coriocarcinoma monofásico. - Tumor trofoblástico de sitio placentario. • Teratoma <ul style="list-style-type: none"> - Quiste dermoide. - Teratoma monodérmico. - Teratoma con malignidad somática. - |
| Tumores de más de un tipo histológico (formas mixtas) |
| <ul style="list-style-type: none"> a) Carcinoma embrionario y teratoma (Teratocarcinoma). b) Teratoma y seminoma. c) Coriocarcinoma y teratoma / Carcinoma embrionario. d) Otros. |
| Tumores Misceláneos del Testículo |
| <ul style="list-style-type: none"> • Tumor carcinoide. • Tumores de tipo epitelial ovárico. • Nefroblastoma. • Paraganglioma. |
| Tumores Linfoides y Hematopoyéticos |
| <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma • Plasmacitoma • Leucemia |

Tabla 2. Clasificación de los tumores testiculares (continuación) (21)

| TUMORES NO GERMINALES (ESTROMA - CORDON SEXUAL) |
|--|
| Formas Puras |
| <ul style="list-style-type: none">• Tumor de células de Leydig.<ul style="list-style-type: none">- Tumor maligno de células de Leydig.• Tumor de células de Sertoli.<ul style="list-style-type: none">- Tumor de células de Sertoli variante rica en lípidos.- Tumor esclerosante de Sertoli.- Tumor de células grandes - calcificado de Sertoli.- Tumor maligno de células de Sertoli.• Tumor de células de la granulosa.<ul style="list-style-type: none">- Tipo adulto.- Tipo juvenil.• Tumores del grupo Tecoma/Fibroma<ul style="list-style-type: none">- Tecoma.- Fibroma.• Tumor del cordón estromal - gonadal con diferenciación incompleta.• Tumor del cordón estromal -gonadal, formas mixtas• Tumor de cordón estromal - gonadal• Tumores que contienen elementos del cordón estromal - gonadal.<ul style="list-style-type: none">- Gonadoblastoma.• Tumores del cordón estromal --- gonadal no clasificados.• Tumores del ducto colector y del rafé.<ul style="list-style-type: none">- Adenoma.- Carcinoma.• Tumores secundarios (Metastásicos) |

Factores de riesgo

Los pacientes con antecedente de (22,23):

- Testículo no descendido: Los hombres que padecen criptorquidia presentan mayor riesgo de padecer cáncer testicular, el cual va de 2.9 a 6.3 y más aún si los pacientes nunca realizan la orquiopexia o esperan hasta la pubertad e incluso de la intervención el paciente tendrá un riesgo elevado de padecer CT.
- Antecedentes personales o familiares con cáncer testicular: Este antecedente incrementa el riesgo de CT hasta 12 veces, pero el riesgo será mayor los primeros cinco años de vida y el riesgo acumulado a los 15 años será 1.9%. Los

pacientes con familiares directos como padre o hermano con cáncer testicular tienen un riesgo 3.8 y 8.6 veces mayor, respectivamente.

- La infertilidad: es un factor de riesgo que oscila entre 1.6 a 2.8.
- El virus de inmunodeficiencia humana (VIH): incrementa el riesgo de seminoma
- Edad y origen étnico

Clínica del cáncer testicular

En el CT clínicamente, se evidencia con la aparición de un nódulo o masa escrotal indolora que es descubierta por el paciente de forma accidental. Es una característica que no genera síntomas; por ende, el paciente le resta importancia a estos hallazgos, acude al médico luego de meses de evolución y ante la no desaparición de la masa detectada inicialmente (24).

También es posible que el paciente acuda por presentar dolor testicular leve o localizado a nivel abdominal y que se irradia a la zona inguinal. En muy pocos casos se puede presentar una inflamación a nivel testicular, denominado orquitis, la cual se puede evidenciar como hidrocele o de evolución tórpida (24).

Exploración física

A nivel testicular, se realiza una palpación bimanual del escoto y el contenido, la guía será el teste en estado normal, el cual se comparará con el teste afectado. El tumor tendrá una consistencia dura y firme, superficie irregular y dolor mínimo a la palpación. Se continúa la exploración en el cordón espermático, epidídimo y conducto deferente, que, ante un proceso inflamatorio, se encuentra engrosado. En la región inguinal, se busca hallazgos inflamatorios ganglionares (24) (22).

Diagnóstico

El diagnóstico del cáncer testicular se basa en tres tipos de exámenes (25):

- a. Examen físico: Determina la presencia de una masa a nivel escrotal, se valora zonas inguinales y abdominales.
- b. Ultrasonido testicular: El diagnóstico por imágenes es económico y permite observar de forma más clara la masa testicular. La sensibilidad es 100%.
- c. Marcadores tumorales: Son la fase final, confirman el diagnóstico y consideran el posible pronóstico del paciente: Los principales marcadores son:

alfafetoproteína (AFP), hormona gonadotropina coriónica (BhCG) y lactato deshidrogenasa (LDH).

Existen cuatro estadios, una vez realizado el diagnóstico (25):

- Estadio 0: Neoplasia intraepitelial testicular, similar al carcinoma *in situ*.
- Estadio 1: Existe invasión de la pared escrotal, riesgo superior para la diseminación en ganglios linfáticos inguinales.
- Estadio 2: Los ganglios linfáticos se encuentran comprometido, además del testículo.
- Estadio 3: Existe diseminación más allá de los ganglios retroperitoneales y elevación de los marcadores tumorales.

Anatomía patológica

El reporte patológico debe ser desarrollado por un patólogo correctamente entrenado, especialmente en el área de uropatología, el reporte del examen debe considerar los siguientes aspectos:

1. Hallazgos macroscópicos: Tamaño del testículo y del tumor y también de sus anexos.
2. Hallazgo microscópico y diagnóstico.
3. Clasificar según TNM 2009 (tumor, nódulo y metástasis).

Clasificación del cáncer testicular

Los exámenes complementarios y el examen físico permiten concluir en una etapa que estratifica a la enfermedad y determina la presencia de metástasis.

Estas son (26):

- Etapa I: El cáncer no alcanzó diseminación fuera del testículo.
- Etapa II: La diseminación alcanzó los ganglios linfáticos del abdomen.
- Etapa III: El cáncer se ha diseminado más allá de los ganglios linfáticos, puede alcanzar el hígado y pulmones.

Tabla 3. Clasificación de riesgo de cáncer testicular (26)

| RIESGO | SEMINOMA | NO SEMINOMA |
|--------------------------|--|---|
| BAJO RIESGO | Cualquier marcador | AFP: < 1.000 ng/ml β-HCG: < 5.000 mlu/l LDH: 1,5 veces sobre el límite normal |
| | Ausencia de metástasis viscerales no pulmonares. | Ausencia de metástasis visceral no pulmonar. |
| | Cualquier sitio primario | Primario gonadal o retroperitoneal. |
| RIESGO INTERMEDIO | Cualquier marcador | AFP: 1.000 – 10.000 ng/ml β-HCG: 5.000 – 50.000 mlu/ml LDH: 1,5 – 10 veces sobre el límite |
| | Metástasis viscerales no pulmonares presentes | |
| | Cualquier sitio primario | Primario gonadal o retroperitoneal |
| RIESGO ALTO | No aplicable | AFP: > 10.000 ng/ml β-HCG: >50.000 mlu/ml LDH: >10 veces sobre el límite normal. Metástasis viscerales no pulmonares presentes. Sitio primario mediastinal. Metástasis visceral no pulmonar (hígado, hueso, cerebro) |

Marcadores tumorales

En el CT, los marcadores tumorales son valores sensibles y específicos; la alfafetoproteína y la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana, según el reporte de estudios, se elevan en el 85% de los pacientes con tumores germinales; por otra parte, el lactato deshidrogenasa es menos específica y se expresa ante una elevada carga tumoral o enfermedad diseminada (27).

a. Alfafetoproteína AFP

Es una glucoproteína sérica que predomina en la vida fetal y bajo condiciones normales; solo se encuentra en cantidades menores a 10 ng/Dl tras el primer año de vida (24).

Se genera la producción en menor o mayor cantidad frente a un tumor germinal, pero nunca se presenta con un seminoma puro (28). Los valores normales en hombres son de menos de 40 mcg/L (29).

b. Hormona gonadotropina coriónica BHCG

Esta hormona se sintetiza en el cerebro y produce gracias a las células trofoblásticas en la gestante; también, es de utilidad como marcador tumoral al ser una hormona glicoproteínica compuesta por 244 aminoácidos (aa) (9). No se presenta de forma normal en los varones, es producto de tumores no seminoma y, en muchos casos, de seminoma (28).

El rango normal para los hombres es de 0-5 mUI/ml (9).

c. Lactato deshidrogenasa LDH

Se detecta a nivel del músculo liso, cardíaco, esquelético, hígado, riñón y cerebro. Permite detectar los tumores de células germinales, pero no descarta la posibilidad de otras patologías (29). No es un marcador de indicación específica, pero complementado con los otros marcadores dan indicios de la extensión de la enfermedad (28).

El rango normal oscila de 105 a 333 UI/L (29).

Se ha catalogado el pronóstico del paciente como bueno intermedio y malo, bajo las siguientes características (tabla 4) (30,31):

Tabla 4. Grupos pronósticos según la IGCCCG (30)

| Grupo de Buen Pronóstico | |
|--------------------------------|--|
| No Seminoma | <ul style="list-style-type: none"> - Primario Testicular o Retroperitoneal - Metástasis Pulmonar - LDH < 1.5 x N - hCG < 5.000 mUI/ml - AFP < 1.000 ng/mL |
| Seminoma | <ul style="list-style-type: none"> - Primario de cualquier localización - Metástasis Pulmonar - LDH cualquier valor - hCG cualquier valor - AFP en valor normal. |
| Grupo de Pronóstico Intermedio | |
| No Seminoma | <ul style="list-style-type: none"> - Primario Testicular o Retroperitoneal - Metástasis Pulmonar - LDH: 1.5 - 10 x N - hCG: 5.000 - 50.000 mUI/ml - AFP: 1.000 - 10.000 ng/mL |
| Seminoma | <ul style="list-style-type: none"> - Primario de cualquier localización - Metástasis visceral, no pulmonar - LDH cualquier valor - hCG cualquier valor - AFP en valor normal. |
| Grupo de Pronóstico Pobre | |
| No Seminoma | <ul style="list-style-type: none"> - Primario Mediastinal - Metástasis visceral, no pulmonar - LDH > 10 x N - hCG > 50.000 mUI/ml - AFP > 10.000 ng/mL |
| Seminoma | Los pacientes no se clasifican como pronóstico pobre. |

Tratamiento

Frente a un tumor de célula germinal, inicialmente se realiza una orquiectomía radical con una ligadura alta de cordón espermático: Los especialistas consideran realizar este procedimiento a nivel inguinal que estable un control local de la

enfermedad, pero es el diagnóstico histológico lo que permitirá conocer la evolución de la neoplasia. En pacientes con tumor en un solo teste, y con una masa menor de 2 centímetros, se realiza preferentemente la cirugía conservadora. En los casos de metástasis, inicialmente se realiza la quimioterapia, pues esta incrementa el nivel de supervivencia de los pacientes (29).

2.3 Definición de términos básicos

Marcadores tumorales: Son sustancias que se producen en respuesta a la presencia de células normales o cancerosas; en algunos casos, son específicos para cada tipo de cáncer (32).

AFP: La alfafetoproteína es una proteína que se origina en el feto y su utilidad como marcador tumoral en algunas patologías; el incremento de su valor puede sugerir presencia de cáncer testicular no seminomatoso, aunque se observa también su incremento en paciente con neoplasia maligna de hígado (30).

Gonadotrofina coriónica humana: Esta hormona se eleva durante la gestación; en hombres, incrementa su valor cuando existe neoplasia maligna de testículo, por eso se emplea como marcador neoplásico (30).

Deshidrogenasa láctica (DHL): Una proteína que es utilizada como marcador neoplásico en algunas patologías. Se incrementa su valor al generarse destrucción celular; además, se presenta en la neoplasia maligna de testículo (30).

Seminomas: Tumores testiculares que derivan de células germinales (33).

Células germinales: Células reproductivas formadoras de células espermáticas inmaduras (33).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

Hi. Existe relación significativa entre los marcadores tumorales con el resultado anatomopatológico en cáncer testicular Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara 2000-2019.

Ho: No existe relación significativa entre los marcadores tumorales con el resultado anatomopatológico en cáncer testicular Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara 2000-2019.

3.2 Variables y su operacionalización

| Variable | | Definición | Tipo por su naturaleza | Indicador | Escala de medición | Categorías y sus valores | Medio de verificación | |
|---------------|----------------------|---------------------------------|---|--------------|---------------------------------|--------------------------|---|---------------------------|
| Independiente | Marcadores tumorales | Lactato deshidrogenasa | Enzima catalizadora que se encuentra en todos los tejidos del cuerpo. Se relacionada fundamentalmente con la carga tumoral, pero el incremento de esta enzima no es suficiente para iniciar con la terapéutica. | Cuantitativa | Valores cuantificados en UI/L | Razón | UI/L | Resultados de laboratorio |
| | | Hormona alfafetoproteína | Glicoproteína sintetizada en el hígado. Su incremento exige la contemplación de patologías neoplásicas más agresivas. | Cuantitativa | Valores cuantificados en ng/ml. | Razón | Ng/ml. | Resultados de laboratorio |
| | | Hormona gonadotrofina coriónica | Hormona glucoproteica sintetizada por las células sincitiotrofoblasticas de la placenta. Esta hormona no indica mayor agresividad de la patología neoplásica. | Cuantitativa | Valores cuantificados en ng/ml. | Razón | Ng/ml. | Resultados de laboratorio |
| | Dependiente | Resultado anatomopatológico | Resultados obtenidos del análisis patológico del tejido obtenido del tumor extraído del testículo del paciente diagnosticado con cáncer testicular. | Cualitativa | Anatomopatología | Nominal | Células germinales Células no germinales | Resultados de patología |

| CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS | | | | | | |
|---------------------------------|---|------------------------|-----------|--------------------|--|-----------------------|
| Variable | Definición | Tipo por su naturaleza | Indicador | Escala de medición | Categoría y sus valores | Medio de verificación |
| Edad | Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el momento de su diagnóstico anatomopatológico. | Cuantitativo | Años | Razón | Años | DNI |
| Grupo etario | Conglomeración de pacientes según su edad expresada en números. | Cualitativa | Edad | Cualitativa | Adultos Adultos mayores | DNI |
| Situación | Condición que tiene el paciente dentro de la institución sanitaria. | Cualitativa | Situación | Nominal | Familiar Titular activo titular en retiro | Historia clínica |
| Especialidad de titulares | Oficio que tiene el paciente independientemente de la profesión que tenga. | Cualitativa | Oficio | Nominal | Alumnos Superficie FOES Submarinos Aviación Infantería otros | Historia clínica |
| Grado militar | Rango que tiene el paciente en relación a la escala de mando que se usa en las fuerzas policiales u otras organizaciones armadas. | Cualitativa | Grado | Nominal | Marineros Alumnos Cadetes Oficial de Mar Técnicos Oficiales Almirantes | Historia clínica |

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Según la intervención del investigador: Observacional.

Según el alcance: Analítico.

Según el número de mediciones de la o las variables de estudio: Transversal.

Según el momento de la recolección de datos: Retrospectivo.

4.2 Diseño muestral

Población de estudio

Los pacientes diagnosticados con cáncer testicular confirmado mediante estudio anatomopatológico, atendidos en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara 2000-2019.

Tamaño de la muestra

Los pacientes diagnosticados con cáncer testicular, muestra de 30 pacientes, con dosaje de marcadores tumorales (alfafetoproteína, β HCG y deshidrogenasa láctica), confirmado mediante anatomía patológica, atendidos en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara de enero 2000 a diciembre 2019.

Muestreo

Se utilizará el tipo de muestreo censal, mientras que la técnica será no probabilística.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Historias clínicas de pacientes adultos diagnosticados con cáncer testicular, en quienes se haya realizado estudio anatomopatológico para confirmar el diagnóstico, con dosaje de los marcadores tumorales en estudio (lactato deshidrogenasa, hormona alfafetoproteína y gonadotropina coriónica) y hayan sido atendidos en el periodo 2000 a 2019.

Criterios de exclusión

Historias clínicas de pacientes que hayan sido transferidos a otras instituciones sanitarias, que no hayan realizado seguimiento en el Centro Médico Naval y aquellas sin la información completa.

4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos

La técnica a utilizar será la documental, mientras que el instrumento, una ficha de recolección, divide en:

- a. Características generales (edad, antecedente de trauma testicular, antecedente familiar de cáncer testicular y localización del cáncer).
- b. Marcadores tumorales (niveles de lactato deshidrogenasa, de hormona alfafetoproteína y gonadotrofina coriónica).
- c. Resultado anatomopatológico (células germinales/células no germinales).

El contenido de esta ficha de recolección será validado mediante juicio de expertos, para lo cual expertos en el tema evaluarán los ítems de la ficha de recolección y luego sus respuestas serán contrastadas mediante una prueba binomial (ver anexos).

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Análisis de datos

En el programa Microsoft Excel 2013, se ingresará la información recabada. El análisis respectivo se realizará con el programa SPSS v. 25.

Análisis univariado

Para analizar las variables cuantitativas (años, lactato deshidrogenasa, hormona alfafetoproteína y hormona gonadotrofina coriónica), se realizarán medidas de tendencia central y medidas de dispersión, mientras que las variables categóricas (antecedente de trauma testicular, antecedente familiar de cáncer testicular, localización del cáncer y resultado anatomopatológico) serán determinadas mediante frecuencias absolutas (n) y relativas (%).

Para el cálculo de la sensibilidad (S), especificidad (E) del lactato deshidrogenasa (LDH), de la hormona gonadotrofina coriónica (β -hCG) y la hormona alfafetoproteína (AFP) como predictor de cáncer testicular se elaborará una tabla de 2 x 2 con las medidas de S y E, donde valores mayores a 70% serán considerados altos.

Tabla 5. Cálculo de sensibilidad y especificidad

| LDH Gonadotrofina coriónica AFP | Cáncer testicular | |
|--|-------------------|----------|
| | Positivo | Negativo |
| Positivo | a | b |
| Negativo | c | d |
| Total | a + c | b + d |

Sensibilidad: $a / (a + c)$

Especificidad: $d / (b + d)$

Finalmente, se emplearán tablas para presentar los resultados.

4.5 Aspectos éticos

Los datos a analizar, al ser extraídos de fuentes secundarias, en este caso de las historias clínicas, no habrá necesidad de tener contacto con los pacientes; por ende, no se solicitará consentimiento informado.

Los datos serán colocados en la ficha de recolección (ver anexos) elaborada por el investigador, donde se utilizará una ficha por cada historia clínica seleccionada, se codificará cada una de las fichas para poder identificarlas y se evitará colocar datos personales.

CRONOGRAMA

| Pasos | 2020 | | | | | | | | | | | |
|---|-------|---------|-------|-------|------|-------|-------|--------|-----------|---------|-----------|-----------|
| | Enero | Febrero | Marzo | Abril | Mayo | Junio | Julio | Agosto | Setiembre | Octubre | Noviembre | Diciembre |
| Redacción final del proyecto de investigación | X | | | | | | | | | | | |
| Aprobación del proyecto | | X | | | | | | | | | | |
| Recolección de datos | | | X | X | X | X | | | | | | |
| Procesamiento y análisis de datos | | | | | | | X | X | | | | |
| Elaboración del informe | | | | | | | | | X | X | X | |
| Publicación del artículo científico | | | | | | | | | | | | X |

PRESUPUESTO

| Concepto | Monto estimado (soles) |
|--------------------------------|-------------------------------|
| Material de escritorio | 400.00 |
| Adquisición de software | 900.00 |
| Internet | 600.00 |
| Impresiones | 400.00 |
| Logística y transporte | 400.00 |
| TOTAL | 2700.00 |

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Medina M, López H. Epidemiología del cáncer testicular en países en desarrollo: Revisión de la literatura. *Urología oncológica*. 2017; 70(5):513-523.
2. German C, Campos J, Bravo E, Díaz C, López J, Mendoza L. Tumores testiculares: 10 años de experiencia en un hospital de tercer nivel. *Revista Mexicana de Urología*. 2017; 77(5):346-352.
3. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y mortalidad 2010 - 2012. Lima; 2016.
4. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. [Online]. 2018 [consultado el 21 de noviembre del 2019]. Disponible en: https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/04/INEN-CASOS-NUEVOS-2000-2017_VF.pdf.
5. Chauca M, Barrantes F. Cáncer testicular no seminoma de células germinales asociado a papeleja. *Revista Médica Carriónica*. 2016; 3(1): 78-86.
6. Leao R, Ahmad A, Hamilton R. Testicular Cancer Biomarkers: A Role for Precision Medicine in Testicular Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2019; 17(1).
7. Hauser S, Kmainski A, Syring I, Holdenrieder| S, Dieckmann K, Muller S, et al. Evaluation of Serum Biomarkers (FGF-2, HGF, MIF and PTN) in Patients With Testicular Germ Cell Cancer. *In vivo*. 2019; 33:1935-1940.
8. Gurrola Á, Sánchez J, Rivera H, Magaña J, Sarabia R, Garduño L, et al. Cáncer testicular: incidencia, epidemiología y etiología. Cinco años de experiencia en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. *Revista Mexicana de Urología*. 2018; 78(5): 347-353.
9. Romero F. Determinación de BHCG cuantitativa en varones mayores de 40 años y su importancia como marcador tumoral de cáncer de testículo en pacientes que cudeen a la clinica Tunguragua. Tesis de grado. Ambato: Universidad Técnica de Ambato; 2017.
10. Valladares C. Epidemiología, tratamiento y evolución de los tumores de células germinales testiculares eb eárea hospitalaria de Valme, Sevilla. Tesis doctorado. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2016.

11. Rojas J, Fernández M, Nortes L, Girón O, Reyes P, Martínez I, et al. Tumores testiculares y paratesticulares en la etapa prepuberal. *Cirugía pediátrica*. 2015; 28: 74-80.
12. Sánchez K. Caracterización clínica e histopatológica de los tumores malignos de testículo diagnosticados en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Escuela Antonio Lenín Fonseca entre Enero 2012 – Diciembre 2014. Tesis de especialidad. Nicaragua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2014.
13. Molina R, Bosch X, Auge J, Filella X, Escudero J, Molina V, et al. Utility of serum tumor markers as an aid in the differential diagnosis of patients with clinical suspicion of cancer and in patients with cancer of unknown primary site. *Tumour Biol*. 2012; 33(2): 463-474.
14. Venkitaraman R, Johnson B, Huddart R, Parker C, Horwich A, Dearnaley D. The utility of lactate dehydrogenase in the follow-up of testicular germ cell tumours. *BJU Int*. 2007; 100(1): 30-32.
15. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Mann K. The value of tumor markers in testicular seminomas. Results of a prospective multicenter study. *Eur Urol*. 1997; 32(1): 16-22.
16. Malpartida R, Cárdenas R. Características clínico - oncológicas y sobrevida global de pacientes con tumor testicular de células germinales registrados en el Hospital Militar Central "CRL Luis Arias Aschreiber" en el periodo 2004-2014. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*. 2018; 18(4): 16-24.
17. Savón L, Viel H, Guilarte M. Generalidades sobre cáncer de testículo. *Revista de Información científica*. 2015; 91(3): 565-576.
18. Almazán L, Rosas J, Berber A, Hernández M, Santiago K, Porras F, et al. Tumor testicular metacrónico 19 años después. *Revista Mexicana de Urología*. 2014; 74(3): 180-183.
19. Ortiz M, Ortiz M, Guidobono J, Forlino D. Evolución del descenso testicular en embriones y fetos humanos. *Revista argentina de anatomía online*. 2016; 7(2): 57-63.
20. Alonso H, Castillo L, Rivas A. Revisión de los patrones ecográficos de los tumores testiculares germinales más frecuentes. *Anales de Radiología*

- México. 2018; 17.
21. Correa J, Velásquez D, Lopera A, Martínez C, Yepes A. Guía colombiana de cáncer de testículo. *Revista Urología Colombiana*. 2016; 25(3): 274-285.
 22. Baird D, Meyers G, Hu J. Testicular Cancer: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician*. 2018; 97(4): 268-261.
 23. On the Origin of Testicular Germ Cell Tumors: From Gonocytes to Testicular Cancer. *Frontiers in Endocrinoly*. 2019; 10(343): 1-8.
 24. Rodríguez V. Carcinoma Testicular]. Tesis de grado. Ambato: Universidad Técnica de Ambato; 2016.
 25. Vargas N, Lawson A, Harter S, Bolaños G. Cáncer de testículo. *Revista de Costa Rica y Centroamerica*. 2015; 72(615): 373-376.
 26. Roco Á. Factores genéticos relacionados con la variabilidad en la respuesta a la quimioterapia en pacientes con cáncer testicular. Tesis doctoral. Universidad de Extremadura; 2018.
 27. Delfino C, Caccia G, Hidalgo J. Tratamiento del cáncer de testículo. 2019..
 28. Galileu P, Fagundes J, Alves R, Norberto M, Urcino P. Cáncer testicular. Bolivia: Universidad de Aquino Bolivia; 2019.
 29. Solis W, Ávila S, Curling S. Cáncer de Testículo: Revisión Bibliográfica. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina*. 2016; 6(3).
 30. Red AUNA. Manejo Multidisciplinario de Tumor de células germinales testicular (TCGT). *Guía Clínica*. Red AUNA; 2016.
 31. Chovanec M, Albany C, Mego M, Montironi R, Cimadamore A, Cheng L. Emerging Prognostic Biomarkers in Testicular Germ Cell Tumors: Looking Beyond Established Practice. *Frontiers Oncology*. 2018; 8(571): 1-7.
 32. Medline Plus. Medline Plus. [Online]. 2019 [consultado el 22 de noviembre del 2019]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/marcadores-tumorales/>.
 33. Ministerio de Salud. Cáncer de testículo en personas de 15 años a más. *Guía Clínica*. Santiago de Chile: Ministerio de Salud; 2014.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

| Título | Pregunta de Investigación | Objetivos | Hipótesis | Tipo y diseño | Población de estudio y procesamiento de datos | Instrumento de recolección |
|--|--|---|--|--|--|---------------------------------------|
| MARCADORES TUMORALES Y RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO EN CÁNCER TESTICULAR CENTRO MÉDICO NAVAL CIRUJANO MAYOR SANTIAGO TÁVARA 2000-2019 | ¿Cuál es la relación de los marcadores tumorales y el resultado anatomopatológico en cáncer testicular en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara 2000-2019? | <p>Objetivo general</p> <p>Relacionar los marcadores tumorales con el resultado anatomopatológico en cáncer testicular en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara 2000-2019.</p> <p>Objetivos específicos</p> | <p>Hipótesis</p> <p>Hi. Existe relación significativa entre los marcadores tumorales con el resultado anatomopatológico en cáncer testicular Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara 2000-2019.</p> <p>Ho: No existe relación significativa entre los marcadores tumorales con el resultado anatomopatológico en cáncer testicular Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara 2000-2019.</p> | <p>Según la intervención del investigador: Observacional.</p> <p>Según el alcance: Analítico.</p> <p>Según el número de mediciones de la o las variables de estudio: Transversal.</p> <p>Según el momento de la recolección de datos: Retrospectivo.</p> | <p>Los pacientes diagnosticados con cáncer testicular, con dosaje de marcadores tumorales (alfafetoproteína, βHCG y deshidrogenasa láctica), confirmado mediante anatomía patológica, atendidos en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara de enero 2000 a diciembre 2019</p> | <p>Ficha de recolección de datos.</p> |

2. Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha: _____

N.º de ficha: _____

A. Características generales

Edad: _____ años

Antecedente de trauma testicular: Sí () No ()

Antecedente familiar de cáncer testicular: Sí () No ()

Localización del cáncer: Testículo derecho ()

Testículo izquierdo ()

B. Marcadores tumorales

Lactato deshidrogenasa (LDH): _____ UI/L.

Hormona alfafetoproteína (AFP): _____ ng/ml.

Hormona gonadotrofina coriónica (β - HCG): _____ ng/ml.

C. Resultado anatomopatológico

Células germinales ()

Células no germinales ()

3. Formato de juicio de expertos

Formato de juicio de expertos

Estimado juez experto (a): _____

Teniendo como base los criterios que a continuación se presenta, se le solicita dar su opinión sobre el instrumento de recolección de datos que se adjuntan:

Marque con una (X) en SI o NO, en cada criterio según su opinión.

| Id | Criterios | Si | No | Observación |
|----|---|----|----|-------------|
| 1 | El instrumento recoge información que permite dar respuesta al problema de investigación. | | | |
| 2 | El instrumento responde a los objetivos del estudio. | | | |
| 3 | La estructura del instrumento es adecuado. | | | |
| 4 | Los ítems del instrumento responden a la operacionalización de la variable. | | | |
| 5 | La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento. | | | |
| 6 | Los ítems son claros y comprensibles. | | | |
| 7 | El número de ítems es adecuado para su aplicación. | | | |

Sugerencias:.....
.....
.....
.....
.....
.....