

ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Gonadotropina coriónica humana, una hormona versátil y un marcador tumoral esencial en cáncer testicular de células germinales no seminomatosas

## *Human Chorionic Gonadotropin, a Versatile Hormone and an Essential Tumor Marker in Nonseminomatous Germ Cell Testicular Cancer*

Marchán JC

Estudiante VII semestre de Medicina, Fundación Universidad del Norte.

**Contacto:**

e-Mail: marchanj@uninorte.edu.co, jcmarchncrdenas@gmail.com

**Fecha de recepción:** 15/09/2018

**Fecha de aceptación:** 21/01/2019

### Resumen

La gonadotropina coriónica humana (hCG) es una hormona del embarazo, útil principalmente para diagnóstico de gestación o de patologías gestacionales. Una fantástica y trascendente utilidad clínica de la hormona ocurre en hombres adultos con cáncer de células germinales en testículo, donde células trofoblásticas tienen la capacidad de producir esta hormona y elevarla en sangre a niveles similares a los de algunas etapas del embarazo. La subunidad  $\beta$  es específica de la hCG, por eso es ésta la que se mide en sangre para establecer diagnóstico, pronóstico, vigilancia del tratamiento y la evolución del tumor testicular. Por ser los tumores de testículo las masas neoplásicas sólidas más frecuentes en adulto joven y con alto potencial de malignidad general, el impacto que el uso de marcadores tumorales ha generado es altamente relevante. La elevación excesiva de la hormona genera en el hombre adulto manifestaciones como ginecomastia e hipertiroidismo, y en el niño, pubertad precoz.

El objetivo de la revisión es, mediante el estudio sucinto del cáncer de testículo y la hCG, establecer la utilidad de la hormona como marcador tumoral para este tipo de cáncer.

**Palabras clave:** hCG, cáncer testicular de células germinales, marcadores tumorales, diagnóstico, coriocarcinoma, carcinoma embrionario.

### Abstract

*hCG is a hormone of pregnancy, useful primarily for diagnosis of pregnancy or gestational pathologies. A significant clinical utility of this hormone occurs in adult men with cancer of germ*

*cells in the testis, where trophoblastic cells have the ability to produce this hormone and raise it in blood at levels similar to those of many stages of gestation. The  $\beta$  subunit is specific to hCG, which is this measured in blood for diagnosis, prognosis, treatment and the evolution of testicular tumor surveillance. As tumors of the testicle solid neoplastic masses more frequent in young adults with high general potential malignancy, the impact generated by the use of tumor markers is very important. Excessive elevation of hormone generated in the adult male symptoms such as Gynecomastia and hyperthyroidism, and the child precocious puberty.*

*The goal of this review is, by studying cancer of testis and hCG, establishing the usefulness of this hormone as a tumor marker for this cancer.*

**Key Words:**  $\beta$ -hCG, germ cell testicular cancer, tumor markers, diagnosis, choriocarcinoma, embryonal carcinoma.

### Introducción

El cáncer de testículo no es muy común; sin embargo, son los tumores malignos sólidos más frecuentes en hombres entre los 15 y los 34 años<sup>(1)</sup>; aproximadamente uno de cada 250 hombres padecerá cáncer testicular en su vida<sup>(2)</sup>.

Se entiende el tumor de células germinales como una neoplasia derivada de células germinales primordiales que en la edad embrionaria migran a las gónadas indiferenciadas<sup>(3)</sup>. Dentro de los tumores de células germinales testiculares hay dos tipos histológicos principales: seminoma clásico puro y los tumores de células germinales no seminomatosas; el segundo tipo comprende el carcinoma embrionario, el coriocarcinoma, el tumor del saco vitelino y el teratoma<sup>(4)</sup>. Ciertas células germinales tumorales pueden producir proteínas tales como la  $\alpha$  feto proteína ( $\alpha$ FP) y la gonadotropina coriónica humana, que son útiles, entre otras cosas, como marcadores tumorales para diagnóstico y seguimiento de la terapia usada contra el tumor<sup>(5)</sup>. Específicamente, la  $\beta$ -hCG se aumenta en sangre por el coriocarcinoma puro, que produce solo este marcador, y por

el carcinoma embrionario, que tiene capacidad de producir ambos marcadores<sup>(6)</sup>.

En esta revisión de tema se presenta de manera lacónica la asociación entre los tumores testiculares germinales no seminomatosos y la elevación en sangre de la  $\beta$ -hCG, su utilidad clínica y los efectos orgánicos de su aumento. Para ello, inicialmente se hará un repaso del cáncer de testículo y la biología molecular de la  $\beta$ -hCG.

## Tumores de células germinales testiculares, generalidades

Los tumores de células germinales están constituidos por células precursoras de ovocitos y espermatocitos, que en la edad embrionaria migran desde el endodermo que dará origen a la base de la alantoides, a través del intestino primitivo y mesenterio dorsal, hasta las gónadas indiferenciadas<sup>(7)</sup>; si el embrión es XX las células germinales iniciarán meiosis, en caso de ser XY harán mitosis<sup>(8)</sup>. Por lo anterior, las células germinales pueden formar tumores tanto en testículos como en ovarios, sin dejar de lado localizaciones extragonadales<sup>(9)</sup>.

Los tumores de células germinales corresponden a más del 90% de las neoplasias testiculares<sup>(10)</sup>. Los subtipos no seminomatosos que producen hCG son el coriocarcinoma y el carcinoma embrionario, aumentan sus niveles en sangre, por lo cual es útil como marcador tumoral; el exceso de la hormona genera signos y síntomas, dependiendo de la edad y el sexo del paciente. Este tipo de tumores afecta, sobre todo, a adultos jóvenes, son los tumores sólidos más comunes en hombres de este grupo etario. La supervivencia global es de aproximadamente el 85% y depende de la eficacia con la que se siguen los parámetros diagnósticos e indicaciones terapéuticas<sup>(11)</sup>, para hacer tal seguimiento la  $\beta$ -hCG es imprescindible.

## Epidemiología

El cáncer de testículo es una patología infrecuente que afecta, sobre todo, a los hombres adultos jóvenes, aunque alrededor de 6% de los casos ocurre en niños y adolescentes, y alrededor de 8% ocurre en hombres mayores de 55 años<sup>(2)</sup>.

La Organización mundial de la salud, mediante su agencia internacional para el estudio de cáncer, publicó el número estimado de casos de cáncer de testículo en hombres según su origen geográfico a nivel mundial en el año 2012. La incidencia más alta corresponde, en orden descendente, a Europa, Asia y Norte América, lo cual concuerda con la epidemiología genética del cáncer de células germinales de testículo que afirma que el mayor número de polimorfismos genéticos de riesgo lo tienen los caucásicos. La incidencia más baja corresponde, en orden descendente, a América latina y el caribe, África y Oceanía. Sin embargo, para ese mismo año, se registraron más muertes por cáncer de testículo en Asia, Europa y América latina y el caribe<sup>(12)</sup>.

La tasa de incidencia de la patología ha ido en aumento en los Estados Unidos y otros países; la tasa de mortalidad, por su

parte, ha ido disminuyendo. Este producto de la rigurosidad del diagnóstico y el registro que se ha adquirido en las últimas décadas. Para el 2019, de acuerdo a las proyecciones de la Sociedad Americana de Cáncer, se estima que se diagnosticarán alrededor de 9,560 casos nuevos, y alrededor de 410 hombres morirán a causa de la neoplasia<sup>(2)</sup>.

En Colombia, aún falta avanzar en cuanto diagnóstico oportuno y subregistro de cáncer, sin embargo contamos con bases de datos públicas, vigiladas por el estado, que ofrecen información estadística del cáncer. Para el caso específico de cáncer de testículo, el Instituto Nacional de Cancerología ha publicado datos de incidencia hasta el año 2012 en las ciudades de Barranquilla, Pasto, Bucaramanga y Manizales. Durante ese año, hubo mayor incidencia, respectivamente, en Bucaramanga (19 casos), Pasto y Manizales (9 casos ambas) y, finalmente, Barranquilla (3 casos)<sup>(14)</sup>.

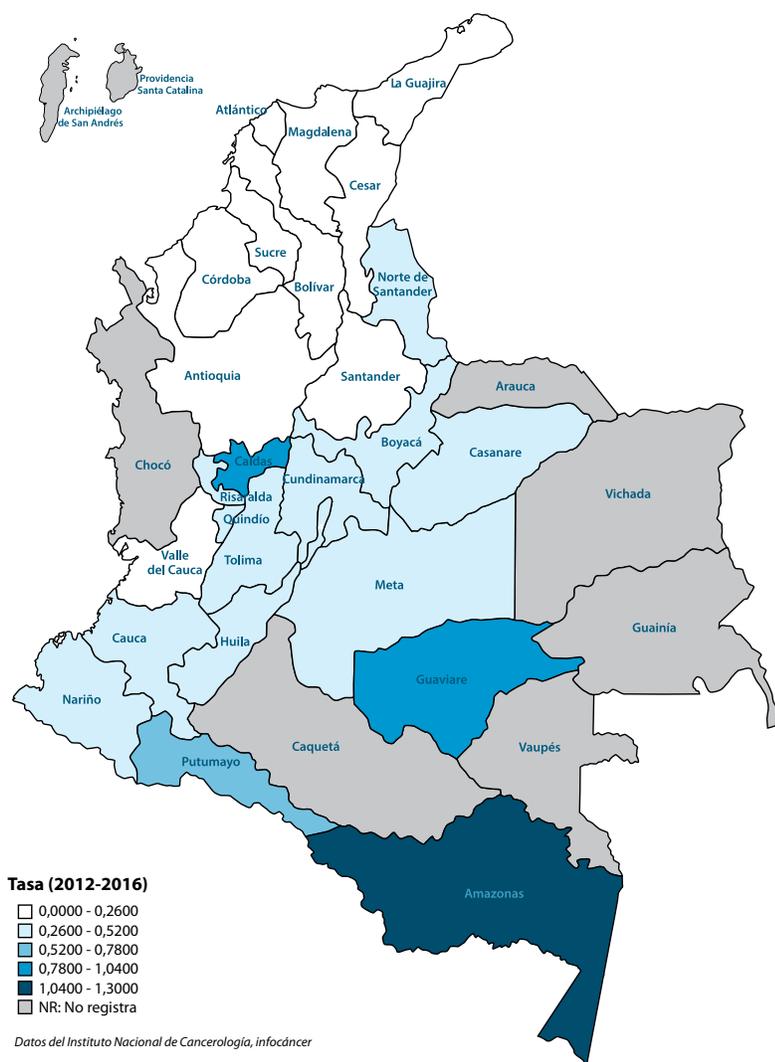
En cuanto a la mortalidad, el Instituto Nacional de Cancerología presenta la tasa bruta de mortalidad por departamentos del país. Como se muestra en la **figura 1**, en departamentos como Amazonas, Guaviare y Caldas, por cada 100.000 hombres censados entre 2012 y 2016, hubo más muertes por cáncer testicular que en otros departamentos<sup>(15)</sup>. Al hacer un análisis de los determinantes estructurales de inequidad en salud por departamentos de Colombia al 30 de Junio del 2012, solo se halla similitud entre estos tres departamentos en el alto índice de pobreza multidimensional (rural); sin embargo, no es posible definir este factor como riesgo comúnmente asociado a la mortalidad en estos departamentos<sup>(16)</sup>.

## Epigenética: factores genéticos y ambientales de riesgo para el cáncer de testículo

Se han llevado a cabo varios estudios para establecer asociaciones de riesgo prenatal y perinatal con el cáncer de testículo en hombres jóvenes, pudiendo establecer el bajo peso al nacer como el factor de riesgo más fuertemente asociado, 12 veces mayor en sujetos con pesos menores a 5 libras (~2.268 g). También se determinó un riesgo dos veces mayor en sujetos cuyas madres presentaron sangrados vaginales durante el embarazo. Estos dos factores, por sí solos, no explican la incidencia del cáncer de testículo, pero sugieren que alteraciones del entorno materno-fetal tienen plausibilidad biológica con la patología. Otros factores hallados son el uso de sedantes, consumo de alcohol y exposición a rayos X durante el embarazo<sup>(17)</sup>. Un factor prenatal frecuentemente relacionado es la administración de hormonas exógenas durante el embarazo; sin embargo, no se ha determinado una asociación fuerte en la mayoría de los casos<sup>(18)</sup>.

Un estudio de casos y controles realizado en el norte de California, para asociar factores hormonales de madres, concluyó que una edad baja de pubertad e historial de cáncer de mama materno tiene una relación significativa con la aparición de la patología en los hijos, mientras que la mononucleosis infecciosa se constituye como un factor protector. El mismo estudio

**Figura 1. Tasa bruta de mortalidad por cáncer de próstata en hombres entre 0 y más de 80 años de edad, por departamentos colombianos, en el periodo 2012-2016**



Departamento	Tasa de mortalidad
Archipiélago de San Andrés Providencia y Santa Catalina	NR
Amazonas	1,3
Antioquia	0,2
Arauca	NR
Atlántico	0,2
Bolívar	0,0
Boyacá	0,3
Caldas	0,8
Caquetá	NR
Casanare	0,3
Cauca	0,3
Cesar	0,2
Chocó	NR
Córdoba	0,1
Cundinamarca	0,5
Guanía	NR
Guaviare	0,9
Huila	0,4
La Guajira	0,1
Magdalena	0,1
Meta	0,4
Nariño	0,4
Norte de Santander	0,3
Putumayo	0,6
Quindío	0,4
Risaralda	0,4
Santander	0,2
Sucre	0,2
Tolima	0,5
Valle del Cauca	0,2

arrojó tales asociaciones con subtipos histológicos del cáncer, del siguiente modo: edad baja de pubertad y cáncer de mama son factores de riesgo para los tumores no seminomatosos, y la mononucleosis infecciosa es un factor protector contra los subtipos seminomatosos<sup>(19)</sup>.

Entre los factores de riesgo por antecedente patológico y heredo-familiar se conocen: antecedente de criptorquidia, con un riesgo relativo (RR) de 4,30; tumor testicular de células germinales previo, con RR de 12,4; padre con tumor testicular de células germinales, con RR de 1,75; y hermano con tumor testicular de células germinales, con RR de 7,55<sup>(20)</sup>. De hecho, según diversos estudios, el cáncer de testículo es 20% a 30% más probable en hermanos gemelos<sup>(21)</sup>. El término riesgo relativo indica qué tanto aumenta un factor de riesgo la probabilidad de incidencia de una patología, con respecto a la incidencia en sujetos con ausencia del factor de riesgo<sup>(22)</sup>.

Un factor inesperadamente asociado con el cáncer de testículo es la talla en centímetros del sujeto, cada 5 cm representan un RR de 1,13<sup>(23)</sup>. Se ha estudiado que los factores de crecimiento y las proteínas de unión a estos factores están probablemente asociados al cáncer testicular<sup>(24)</sup>.

A lo largo de la historia, con el avance académico y tecnológico de la sociedad, se han hecho estudios microbiológicos para determinar *loci* genéticos asociados a la aparición del cáncer de testículo, como mecanismos reguladores o de riesgo. Hasta el 2009 era poco lo que se sabía sobre el componente genético de los tumores testiculares de células germinales, desde entonces se hallaron ocho polimorfismos de nucleótidos únicos en 6 *loci* distintos, que juntos representan el 15% del riesgo de padecer tumores germinales de testículo; los de asociación más fuerte son dos polimorfismos ubicados ambos en el bloque LD del *locus* 12q21 (la asociación de

ambos es independiente), estos pueden explicar la incidencia encontrada en grupos étnicos, ya que son menos frecuentes los alelos de riesgo en el *locus* 12q21 para la población africana (24% de frecuencia) que para la población caucásica (81% de frecuencia). En el mismo bloque LD, solo hay un gen codificante (codifica para el receptor de tirosina cinasa *KIT* unido a membrana), el *KITLG*, cuya proteína regula la proliferación, supervivencia y migración de las células germinales; este gen respalda la asociación genética del cáncer testicular de células germinales. Otros polimorfismos hallados en los *loci* 5q31 y 6p21, también se asocian al cáncer mediante el sistema *KITLG/KIT*<sup>(25)</sup>.

En el año 2017, para obtener una mayor visión de la genética del cáncer de células germinales en testículo, se realizó un nuevo estudio de asociación del genoma completo (GWAS), en el cual se identificaron 19 nuevos *loci* de susceptibilidad para la patología y se reafirmó la asociación de los 25 *loci* previamente documentados. Como resultados, se asignaron muchos *loci* a regiones no codificantes, pero que influyen en la regulación de todo el genoma; se confirmó un enriquecimiento significativo de las marcas de histonas asociadas a promotores o potenciadores genéticos del cáncer de testículo, incluidas *H3K4me1*, *H3K4me3* y *H3K9ac*, este hallazgo mostró especificidad tisular; se descubrió que uno de los nuevos polimorfismos ubicado en el *locus* 8p23.1 presenta interacción de cromatina en bucle con el promotor *GATA4*, cuyos transcritos son esenciales en la diferenciación posnatal de los tejidos testiculares. Otros polimorfismos en los *loci* 8q13.3 y 9p24.3 proporcionan soporte a los factores *PRDM14* y *DMRT1*, asociados a la oncogénesis testicular. Por último, entre otros hallazgos menores, se halló en el *locus* 20q13.2 un polimorfismo capaz de alterar al promotor de *SALL4*, un gen asociado al mantenimiento de la pluripotencialidad de las células germinales<sup>(26)</sup>.

## Coriocarcinoma y carcinoma embrionario de testículo, histología y presentación clínica

El aspecto histológico de los tumores de células germinales puede ser puro (compuesto por un solo tipo de células) o mixto, estos últimos son aproximadamente el 40% de los tumores testiculares<sup>(27)</sup>.

Los coriocarcinomas son tumores de células germinales neoplásicas pluripotenciales altamente agresivos, que se diferencian siguiendo la línea trofoblástica, raramente son puros (0,3-1% de los coriocarcinomas de testículo). Su pico de aparición es entre los 20 y los 30 años de edad. Presentan el peor pronóstico de todos los tumores de células germinales testiculares, dado que tienen alto potencial de metástasis hematogena temprana a pulmón, hígado, tracto gastrointestinal y cerebro, e invaden frecuentemente los ganglios linfáticos retroperitoneales<sup>(28)</sup>. Microscópicamente son áreas de células cúbicas pequeñas, pálidas y con nucléolo prominente o lobulado (citotrofoblásticas), que se entrelazan irregularmente

entre sí y con otras células sincitiales con citoplasma marcadamente eosinófilo, grandes, multinucleadas y pleomórficas (sincitiotrofoblásticas); en las células sincitiotrofoblásticas se puede identificar la  $\beta$ -hCG con tinciones para inmunohistoquímica, y los niveles de la hormona en sangre se hallan elevados<sup>(29)</sup>. A menudo son tumores pequeños no palpables, incluso cuando ya han hecho metástasis extensas, por ello, el examen físico de testículo suele ser normal; los síntomas clínicos más comunes son generados por las metástasis antes de que se detecte la lesión primaria, entre estos: hemoptisis (metástasis a pulmón), dolor lumbosacro (extensión a ganglios retroperitoneales), sangrado de vías digestivas altas o bajas (metástasis a tracto gastrointestinal) y signos de focalización neurológica (metástasis a cerebro); es menos frecuente la ictericia por metástasis a ganglios linfáticos hiliares hepáticos o a hígado propiamente dicho; son aún más infrecuentes las metástasis a piel. Signos como ginecomastia o síndromes como tirotoxicosis son frecuentemente hallados por efecto de los niveles elevados de  $\beta$ -hCG<sup>(28,30)</sup>.

Los carcinomas embrionarios también son, en su mayoría, mixtos (por ejemplo, con células de coriocarcinoma, tumor de saco vitelino o teratoma), solamente 2% a 3% son histológicamente puros; de todos los tumores de células embrionarias de testículo son los más indiferenciados, propiedad que le otorga un alto grado de malignidad. Su pico de aparición es, igual que en los coriocarcinomas, entre los 20 y los 30 años de edad. Las células tumorales son grandes, con aspecto primitivo e inmaduro, deformes (con bordes celulares irregulares), basófilas, con núcleos grandes y nucléolos prominentes; se organizan en lechos o cordones sólidos, irregulares e indiferenciados, pueden formar glándulas primitivas y papilas irregulares. Macroscópicamente son tumores pequeños, incluso cuando ya han hecho metástasis sistémicas, son infiltrantes y, a menudo, con múltiples y amplios focos hemorrágicos y necróticos. Clínicamente se presenta como una masa escrotal, sólida y, casi siempre, indolora, en estadios muy avanzados el tumor puede llegar a ulcerar la piel del escroto<sup>(29)</sup>. Muy temprano, el tumor hace metástasis por vía linfática a ganglios linfáticos retroperitoneales, y más tardíamente a localizaciones lejanas, como pulmón, mediastino posterior o fosa supraclavicular izquierda. La  $\alpha$ FP y  $\beta$ -hCG, que son los marcadores tumorales de este tipo histológico, se elevan en un 40%-60% en tumores avanzados<sup>(31)</sup> (tabla 1).

## hCG, biología molecular y la endocrinología

La hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) es una glucoproteína sintetizada en tejidos embrionarios; su producción depende del tamaño del tejido trofoblástico, por lo cual su elevación fisiológica inicial coincide con la aparición de las vellosidades trofoblásticas inmaduras y de una extensa capa de células sincitiales (3-9 semanas de gestación), con la disminución del tejido trofoblástico embrionario (10-

**Tabla 1. Resumen de características histológicas, macroscópicas y clínicas del coriocarcinoma en contraste con el carcinoma embrionario**

	Histología	Pico de edad	Morfología macroscópica	Presentación clínica	Marcadores tumorales
<b>Coriocarcinoma</b>	Células citotrofoblásticas y sincitiotrofoblásticas, eosinófilas, entrelazadas formando lechos	20-30 años	Tumores pequeños, infiltrantes, no palpables	Según órgano metastatizado	100% de los casos tiene $\beta$ -hCG elevada
<b>Carcinoma embrionario</b>	Células grandes, pleomórficas, basófilas, unidas formando lechos o cordones	20-30 años	Tumores pequeños, infiltrantes, hemorrágicos y necróticos	Masa escrotal sólida, pocas veces dolorosa	$\alpha$ FP y $\beta$ -hCG se elevan en un 40%-60% en tumores avanzados

12 semanas gestacionales) el nivel de hCG en suero y orina también cae, luego se mantiene elevado hasta el término de la gestación por el tamaño placentario y de las vellosidades coriales; empero, sus niveles en suero y orina suelen fluctuar o cambiar mucho en cada mujer embarazada y en comparación con las demás, por lo cual su medición no se usa para establecer edad gestacional. Su secreción está regulada por la GnRH placentaria, con la cual concuerdan sus pulsos de producción; en placentas a término, la inhibina y la prolactina deciduales disminuyen su concentración sérica, mientras la activina la aumenta; los glucocorticoides estimulan su secreción, y el sulfato de dehidroepiandrosterona la suprime<sup>(32)</sup>.

La función de la hormona durante la gestación es mantener el cuerpo lúteo ovárico al comienzo del embarazo para que no cese la secreción de progesterona, hormona fundamental en la gestación; la hCG por su alta carga negativa repele las células inmunitarias de la madre, protegiendo al embrión durante el primer trimestre, también se ha sugerido que la hCG placentaria es el vínculo para el desarrollo de tolerancia inmunitaria al feto.

La hCG es considerada una glucoproteína compleja, ya que el 65% de su peso molecular corresponde a 244 aminoácidos, pero presenta características de polisacárido al tener cuatro cadenas laterales de azúcares unidas a sus subunidades. Está constituida por dos cadenas de aminoácidos (subunidades), alfa ( $\alpha$ ) y beta ( $\beta$ ), unidas por un puente sulfhidrilo, dicha unión es la base para su funcionamiento; la subunidad  $\alpha$  contiene 92 aminoácidos y es idéntica a la de la hormona luteinizante (LH), la foliculo estimulante (FSH) y la hormona tiroestimulante (TSH); por otro lado, la subunidad  $\beta$  contiene 145 aminoácidos codificados en el *locus* 19q13.3 y es propia de la hCG. Por el hecho de ser específica de la hCG, la subunidad  $\beta$  se convierte en el mejor medio para medir el exceso de la hormona en sangre<sup>(33)</sup>. Su complejidad, múltiples y fascinantes funciones, importancia en la gestación y marcación tumoral, hacen de la hCG una hormona versátil y trascendental en procesos vitales.

Los valores normales de la hormona en sangre son muy variables durante el embarazo, pues puede haber valores tan

bajos como 20 mUI/ml o tan altos como 20.000 mUI/ml, incluso, más altos; en mujeres no embarazadas se estiman valores normales menores a 5 mUI/ml; en hombres el valor normal es menor de 2,5 a 5 mUI/ml<sup>(33)</sup>.

Aparte del embarazo, tejidos normales como pulmón, hígado, riñón, estómago, hipófisis (en menopáusicas), extractos de testículo y corazón, son productores menores de hCG. Sin embargo, aumentos abismales de la hormona en sangre u orina solo se presentan en el contexto de la gestación o de una neoplasia de células germinales. Por tal motivo, la medición de hormona ha sido muy útil en el diagnóstico del embarazo y de sus patologías (embarazos ectópicos, amenaza de aborto, óbitos fetales, etc.), tamizaje de trisomías e infertilidad en ambos sexos, entre otros; además, su uso clínico como marcador tumoral, que es, sin duda alguna, una de sus utilidades clínicas más importantes<sup>(32)</sup>.

### Efectos orgánicos de la elevación de la hCG en hombres con cáncer de testículo

El exceso de gonadotropina coriónica humana no genera síntomas o signos en todos los pacientes, pero no se deben subestimar los efectos de su elevación. Los síntomas o signos que se presenten dependerán de la edad y el sexo del afectado. Siendo así, en niños puede presentarse con pubertad precoz, en hombres puede haber hipogonadismo, ginecomastia (por reactividad cruzada con la LH) e impotencia sexual. Por el estímulo que la hCG hace sobre la tiroides, una forma clínica de presentarse su elevación es el hipertiroidismo<sup>(34)</sup>.

### Utilidad clínica de la $\beta$ -hCG en el cáncer de testículo

El cáncer de testículo es uno de los pocos tumores malignos de órganos sólidos para el cual se tienen varios marcadores séricos idóneos para su evaluación. Entre esos marcadores se encuentra la  $\beta$ -hCG, fundamental en el diagnóstico, estadificación, pronóstico, seguimiento de la terapéutica e identificación temprana de recurrencia tumoral<sup>(35)</sup>.

## Diagnóstico

El manejo adecuado para el diagnóstico de un paciente con posible tumor testicular inicia con una buena anamnesis y examen físico, imágenes diagnósticas (destaca la ecografía de testículo) y medición de marcadores tumorales séricos; es decir, el abordaje diagnóstico no debe soportarse solo en niveles de marcadores tumorales, pues carecen de alta sensibilidad y especificidad. La prueba de oro para el diagnóstico es el examen histopatológico de la muestra tomada por orquidectomía. Como se ha revisado, el nivel de elevación de la  $\beta$ -hCG depende en gran medida del tipo histológico del tumor y de la carga de la enfermedad; para los coriocarcinomas se pueden hallar niveles muy altos de la hormona en sangre, para los carcinomas embrionarios y carcinomas mixtos con presencia de células germinales la elevación es menor. Debido a estas propiedades, los marcadores tumorales se convierten en el único modo de presumir el tipo de células que conforman el tumor cuando la biopsia revela características indiferenciadas<sup>(36)</sup>.

## Estadificación y pronóstico

Dado el hecho de que los niveles séricos de  $\beta$ -hCG y otros marcadores están directamente relacionados con la carga tumoral, es posible asumir malignidad y mal pronóstico para un tumor con niveles altos de la hormona en sangre. Por ello, el *American Joint Committee on Cancer* incluyó este criterio como fundamental en la estadificación de los tumores testiculares no seminomatosos; la extensión local del tumor, las metástasis a distancia y los niveles de marcadores tumorales en sangre ( $\beta$ -hCG,  $\alpha$ FP y lactato deshidrogenasa-LDH) son los parámetros que se tienen en cuenta para estadificar el riesgo del tumor y, establecer el pronóstico y tratamiento (tipo y duración). Los grupos de riesgo y criterios de clasificación se muestran en la **tabla 2**<sup>(36,37)</sup>.

## Seguimiento del tratamiento y evolución de la enfermedad

Los valores de  $\beta$ -hCG se deben medir antes y después del uso de la opción terapéutica. Si después de iniciado el trata-

miento, teniendo en cuenta la vida media de la hCG (24-36 horas) y la capacidad de respuesta del tumor, se disminuyen considerablemente los niveles séricos del marcador, indica buena respuesta o adherencia al tratamiento. Para el caso de la orquidectomía radical, niveles altos de la hormona en sangre después del procedimiento, sugieren metástasis y necesidad de quimioterapia, para confirmarlo es necesario el uso de imágenes diagnósticas (tomografía computarizada, resonancia magnética) o pruebas de funcionamiento de los órganos principalmente afectados por las metástasis de tumores testiculares. Controlar los niveles séricos de los marcadores en pacientes con radioterapia o quimioterapia es más complicado, pues la destrucción tumoral es gradual y la respuesta al tratamiento más lenta, por ello el médico tratante ha de ser muy minucioso, ya que la disminución o normalización hormonal muy lenta, casi nula, indica fallo en el tratamiento, aunque inicialmente parezca el curso normal de la respuesta a éste; para la quimioterapia, los niveles suelen medirse, para mayor eficiencia, antes del procedimiento y un día después de cada sesión.

En cuanto a la vigilancia de la evolución del cáncer de testículo, es preciso realizar periódicamente medición de los marcadores tumorales e imágenes de testículo u órganos metastatizados. Incluso en pacientes curados debe hacerse vigilancia, con el objetivo de identificar precozmente recurrencias o recidivas tumorales<sup>(36)</sup>.

## Conclusiones

La hCG es una hormona versátil, con presencia en varios procesos de la vida humana, de vital importancia en el embarazo y fundamental como marcador tumoral. En procesos neoplásicos testiculares está limitada a los carcinomas con presencia de células trofoblásticas, sean puros o mixtos, especialmente coriocarcinoma y carcinoma embrionario, para los cuales su utilidad radica en el uso de la subunidad  $\beta$  como marcador tumoral en sangre, permitiendo, junto a otros estudios clínicos y paraclínicos, el diagnóstico, estadificación por riesgo, pronóstico, vigilancia de evolución y eficacia terapéutica o de recidivas del tumor.

**Tabla 2. Criterios para la estadificación del riesgo de los tumores testiculares no seminomas, según el *American Joint Committee on Cancer***

	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
<b>Extensión local del tumor primario</b>	Testicular o retroperitoneal	Testicular o retroperitoneal	Mediastínico
<b>Metástasis</b>	No existen en pulmón o vísceras	Existen en vísceras, pero no en pulmón	Existen en vísceras, pero no en pulmón
<b>Marcadores tumorales</b>	$\beta$ -hCG: < 5000 UI/ml $\alpha$ FP: < 1000 ng/ml LDH: 1,5 veces mayor que el límite superior de normalidad	$\beta$ -hCG: 5000- 50000 UI/ml $\alpha$ FP: 1000- 10 000 ng/ml LDH: 1,5 -10 veces mayor que el límite superior de normalidad	$\beta$ -hCG: >50000 UI/ml $\alpha$ FP: > 10 000 ng/ml LDH: >10 veces mayor que el límite superior de normalidad

Son muchas las ventajas que ofrece el poseer marcadores tumorales en el manejo de un cáncer, sobre todo para tumores de células germinales testiculares que, en general, tienen mal pronóstico y alto grado de malignidad. Sin embargo, para el caso específico de la medición de  $\beta$ -hCG, existe una desventaja importante que se debe tener en cuenta, que es la baja sensibilidad y especificidad que tiene como prueba única, por ello es conveniente complementarla con imágenes o laboratorio clínico.

Finalmente, es importante saber que el exceso de hormona en sangre, además de ser útil clínicamente, muchas veces genera en el paciente signos y síntomas propios de alteraciones endocrinas, según edad y sexo.

### Conflictos de interés

Declaro no tener asociaciones que puedan generar conflicto de interés en relación con el manuscrito.

### Agradecimientos

Especial agradecimiento a mi familia, por el apoyo emocional brindado durante la realización de esta revisión. A mis docentes Diana Consuegra, Edgar Navarro, Martha Peñuela, María José Herrera y Adolfo Escobar, quienes han intervenido críticamente en este trabajo. Y a todas aquellas personas que, con mucho o poco, contribuyeron a esta iniciativa.

## Referencias

- Correa Ochoa J, Velásquez Ossa D, Lopera Toro A, Martínez González C, Yepes Pérez A. Guía colombiana de cáncer de testículo. *Rev Urol Colomb*. 2016; 25(3):274-285.
- Estadísticas importantes sobre el cáncer de testículo. American Cancer Society [Internet] 2018 [citado 2 Septiembre 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-testiculo/acerca/estadisticas-clave.html>
- Plazas R, Ávila A. Tumores de células germinales. *Rev Colomb Cancerol* 2002; 6:33-46.
- Shen H, Shih J, Hollern D, Wang L, Bowlby R, Tickoo S, et al. Integrated Molecular Characterization of Testicular Germ Cell Tumors. *Rev Cell Rep*. 2018; 23(11):3392-3406.
- Pardo NG, Muñoz VA, Maldonado RS. Tumores de células germinales. *Clin Transl Oncol* 2005; 7(8): 361-9.
- ¿Qué es el cáncer de testículo? American Cancer Society [Internet] 2018 [citado 2 Septiembre 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-testiculo/acerca/que-es-el-cancer-de-testiculo.html>
- Stevenson A, Obaíd M, Romina R, Vigneaux L. Caracterización y Marcación de Células Germinales Primordiales. *Rev Int J Morphol*. 2016; 34(2):628-636.
- McLaren, A. Primordial germ cells in the mouse. *Rev Dev. Biol.*, 262(1):1-15, 2003.
- Schmoll H. Extragonadal germ cell tumors. *Rev Ann Oncol*. 2002; 13(suppl 4):265-272.
- Rodríguez Y, Godoy J. Tumor de células germinales. *Rev fac med*. 2008; 16(12).
- Durand X, Flechon A, Camparo P. Tumores germinales no seminomatosos del testículo. *EMC - Urología*. 2016; 48(1):1-12.
- Cancer today. International Agency for Research on Cancer, OMS. [Internet] 2018 [citado 2 Septiembre 2018]. Disponible en: [http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?mode=population&mode\\_population=continents&population=900&sex=1&cancer=20&type=1&statistic=0&prevalence=0&color\\_palette=default](http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?mode=population&mode_population=continents&population=900&sex=1&cancer=20&type=1&statistic=0&prevalence=0&color_palette=default)
- Vargas Moranth R, Navarro Lechuga E. Cancer incidence and mortality in Barranquilla, Colombia. 2008-2012. *Colomb Med*. 2018; 49(1):55-62.
- Colombia S. Sistema de Información de Cáncer en Colombia. *Infocancer.co*. [Internet] 2018 [citado 4 Septiembre 2018]. Disponible en: [http://infocancer.co/portal/#/filtro\\_incidencia/](http://infocancer.co/portal/#/filtro_incidencia/)
- Colombia S. Sistema de Información de Cáncer en Colombia. *Infocancer.co*. [Internet] 2018 [citado 4 Septiembre 2018]. Disponible en: [http://infocancer.co/portal/#/filtro\\_mortalidad/](http://infocancer.co/portal/#/filtro_mortalidad/)
- Ministerio de Salud y Protección Social. ANALISIS DE SITUACIÓN DE SALUD (ASIS) COLOMBIA, 2016. Bogotá, Colombia: Dirección de Epidemiología y Demografía; 2016 p. 163.
- Morris Brown L, Potters L, Hoover R. Prenatal and Perinatal Risk Factors for Testicular Cancer. *J Epidemiol Community Health*. 1986; 46(9):4812-4816.
- Henderson B, Benton B, Jing J, Yu M, Pike M. Risk factors for cancer of the testis in young men. *Int J Cancer*. 1979; 23(5):598-602.
- Moss A, Osmond D, Bacchetti P, Torti F, Gurgin V. Hormonal risk factors in testicular cancer a case-control study. *Am J Epidemiol*. 1986; 124(1):39-52.
- McGlynn K, Trabert B. Adolescent and adult risk factors for testicular cancer. *Nat Rev Urol*. 2012; 9(6):339-349.
- Neale R, Carriere P, Murphy M, Baade P. Testicular cancer in twins: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2008; 98: 171-3.
- Pita Fernández, S., Vila Alonso, M.T. y Carpena Montero, J. Determinación de factores de riesgo. *Cad. Aten Primaria*. 1997; 4:75-78.
- Lerro C, McGlynn K, Cook M. A systematic review and meta-analysis of the relationship between body size and testicular cancer. *Br. J. Cancer*. 2010; 103:1467-74.
- Chia VM, Quraishi SM, Graubard BI, Rubertone MV, Erickson RL, Stanczyk FZ, et al. Insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor-binding protein 3, and testicular germ-cell tumor risk. *Am J Epidemiol*. 2008; 167(12):1438-1445.
- Turnbull C, Rahman N. Genome-wide association studies provide new insights into the genetic basis of testicular germ-cell tumour. *Int J Androl*. 2011; 34(4pt2):e86-e97.
- Torres Gómez F, Torres Olivera F, Díaz Delgado M. Coriocarcinoma testicular con patrón histológico puro: Estudio necrópsico de un caso representativo. *Arch Esp Urol*. 2007; 60(3).
- Kumar V, Abbas A, Fausto N, Robbins S, Cotran R. *Patología estructural y funcional*. 9th ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
- Ahsaini M, Tazi F, Mellas S, Elammari J, Khalouk A, Stuurman-Wieringa R, et al. Pure choriocarcinoma of the testis presenting with jaundice: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2012; 6(1):269.
- López-González A, Egui Rojo M, Maximiano C, Martínez-Salamanca J, González Hernando C, Sánchez Yuste R, et al. Evolución natural del carcinoma embrionario. *Arch Esp Urol*. 2010; 63(9).
- Velázquez N. La hormona gonadotrofina coriónica humana. Una molécula ubicua y versátil. Parte I. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2014; 74(2):122-133.
- Gonadotropina coriónica humana (hCG). *Gonadotropina.com*. [Internet] 2018 [citado 8 Septiembre 2018]. Disponible en: [https://www.gonadotropina.com/gonadotropina\\_corinica\\_humana\\_hcg](https://www.gonadotropina.com/gonadotropina_corinica_humana_hcg)
- Forga Llenas L, Anda E, Martínez de Esteban J. Síndromes hormonales para-neoplásicos. *An Sist Sanit Navar*. 2005;28(2):213-226.
- Javadpour N. The Role of Biologic Tumor Markers in Testicular Cancer. *Cancer*. 1980; 45:1755-1761.
- Montgomery J, Weizer A, Filson C, Milose J, Hafez K. Role of biochemical markers in testicular cancer: diagnosis, staging, and surveillance. *Open Access J Urol*. 2011; 4:1-8.
- Etapas del cáncer de testículo. American Cancer Society [Internet]. 2018 [citado 8 Septiembre 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-testiculo/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-por-etapas.html>