

# TUMORES TESTICULARES NO SEMINOMATOSOS DE ORIGEN GERMINAL:

## PRESENTACIÓN DE CINCO CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

SUSANA NEGRINHO, TERESA GLEDHILL, DAVID PARADA, CÁRMEN LÓPEZ, LUIS DÍAZ.

SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA, HOSPITAL VARGAS DE CARACAS, CARACAS, VENEZUELA

**RESUMEN:** Los tumores testiculares, a pesar de su baja incidencia, constituyen las neoplasias malignas más frecuentemente observadas en hombres jóvenes. En el 90 % de los casos son de origen germinal, y se clasifican en seminomatosos y no seminomatosos, con una forma de presentación pura o mixta. En el presente trabajo se describen cinco casos de neoplasias testiculares no seminomatosas diagnosticadas en el Hospital Vargas de Caracas. La edad promedio de los pacientes fue de 24,4 años, y referían aumento de volumen y dolor testicular. Se practicó orquidectomía radical, y el tejido reseado fue evaluado macroscópicamente y procesado para estudios de microscopía óptica convencional. Histológicamente se evidenció un teratoma maduro, un carcinoma embrionario y tres tumores mixtos de células germinales no seminomatosos. El pronóstico depende del estadio clínico y el tipo histológico del tumor. Tres de nuestros pacientes evolucionaron satisfactoriamente; en los dos casos restantes se constató enfermedad avanzada al momento del diagnóstico.

**PALABRAS CLAVE:** Testículo, célula germinal, no seminomatoso.

**SUMMARY:** The testicular tumors, although of its lower incidence, are the most common malignant neoplasms diagnosed in young men. In 90 % of the cases have germ cell origin, and are classified as seminomatous and non-seminomatous, with either pure or combined features. In the present study, we describe five cases of non-seminomatous testicular neoplasms diagnosed at the Hospital Vargas de Caracas. The patients' mean age was 24,4 years, and clinically they referred a painful testicular mass. A radical orchidectomy was performed, and the resected tissue was examined grossly and processed by conventional light microscopy techniques. Histologically, we found a mature teratoma, an embryonal carcinoma and three mixed non-seminomatous germ cell tumors. The prognosis depends on tumor stage and histological type. Three of our patients had a satisfactory outcome; the two remaining cases had advanced disease at diagnosis.

**KEY WORDS:** Testicle, germ cell, non seminomatous.

## INTRODUCCIÓN

Los tumores testiculares constituyen neoplasias poco frecuentes, que afectan a hombres jóvenes en el grupo etario comprendido entre 15 y 34 años<sup>(1,2)</sup>. Su distribución geográfica, racial y etaria esta bien definida; sin embargo su etiología es desconocida. La criptorquidea, los traumas, infecciones, factores genéticos y endocrinos desempeñan un papel importante en su

---

Recibido: 01/09/2002 Revisado: 20/09/2001

Aprobado para Publicación: 25/09/2002

---

Correspondencia: Dra. Teresa Gledhill. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Vargas de Caracas

San José, Caracas, D.F. Mail: parada@cantv.net

---

desarrollo<sup>(1-4)</sup>.

Se clasifican en cinco categorías: tumores de células germinales, del estroma de los cordones sexuales, mixtos de células germinales y del estroma de los cordones sexuales, primarios no específicos del testículo y metastásicos. Del total de los tumores testiculares aquellos derivados de células germinales constituyen el 90 % de los casos. Pueden ser de dos tipos: seminomatosos (seminomas) y no seminomatosos (carcinoma embrionario, teratoma, teratocarcinoma, tumor del seno endodérmico, coriocarcinoma). En el 40 % de los casos puede evidenciarse una mezcla de dos o más de estos tipos celulares básicos<sup>(1-4)</sup>.

El pronóstico varía considerablemente según el estadio clínico y el tipo histológico del tumor<sup>(1-4)</sup>.

En el presente trabajo se describen las características clínico-patológicas de cinco casos de tumores testiculares no seminomatosos de origen germinal, diagnosticados en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Vargas de Caracas, y se comparan los resultados obtenidos con aquellos descritos en la literatura mundial.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisó el archivo de biopsias del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Vargas de Caracas durante el período comprendido entre enero 1990 y marzo 2001 para determinar la incidencia de los tumores testiculares no seminomatosos de origen germinal. La información clínica, que incluyó edad, tiempo de evolución de la lesión, sintomatología, y estudios complementarios (ecosonograma testicular, tomografía axial computarizada (TAC) abdomino-pélvica y determinación sérica de los niveles de hormona gonadotrofina coriónica (HCG) y alfa-feto proteína (AFP), se obtuvo de las historias médicas correspondientes.

Todos los pacientes fueron sometidos a resección quirúrgica de la lesión tumoral. Se evaluaron los siguientes parámetros macroscópicos: peso, tamaño, características de la superficie externa y de corte, y extensión o no a estructuras adyacentes. Fragmentos del tejido fueron procesados para estudios de microscopia óptica convencional para lo cual fueron fijados en formalina al 10 %, embebidos en parafina y coloreados con hematoxilina y eosina (H&E).

## RESULTADOS

Durante un período de 11,2 años se diagnosticó un total de cinco casos de tumores testiculares no seminomatosos de origen germinal distribuidos de la forma siguiente: un carcinoma embrionario, un teratoma y tres tumores mixtos de células germinales no seminomatosos.

### Hallazgos clínicos

Los hallazgos clínicos de los tumores testiculares no seminomatosos se resumen en el Cuadro 1.

La recolección de datos relacionados con el seguimiento de los pacientes no se realizó en vista del inadecuado registro de los mismos.

### Hallazgos patológicos

#### Macroscópicos:

El tamaño y peso promedio de los especímenes fue de 7,8 cm y 11 g, respectivamente. Afectaron predominantemente al testículo derecho. Su superficie externa era multinodular, no encapsulada. Al corte, eran heterogéneas, pardo amarillentas con focos de hemorragia, necrosis y degeneración quística, consistencia semifirme (Figura 1).

#### Microscópicos:

Las características histológicas de los tumores no seminomatosos fueron las siguientes:

Teratoma maduro (un caso): se apreciaron

**Cuadro 1.** Hallazgos clínicos de los tumores germinales no seminomatosos (n = 5).

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Edad (años)	15	22	28	37	20
Síntomas		≠ Vol.	≠ Vol. Dolor	≠ Vol. Dolor	≠ Vol.
Evolución (meses)	3	1	3	12	6
Testículo afectado	Der	Der	Izq	Der	Der
Estudios imagenológicos	Sólido	Sólido	Sólido	Ecomixto	Ecomixto
Metástasis	-	-	-	+	+

Fuente: Archivo de biopsias del Servicio de Anatomía patológica del Hospital Vargas.

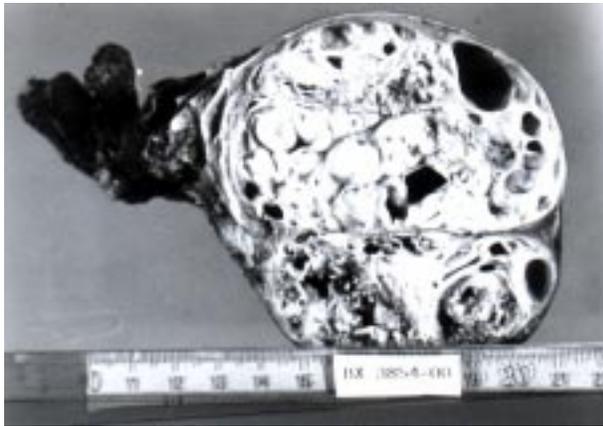


Figura 1. Tumor mixto de células germinales no seminomatoso: Aspecto macroscópico.

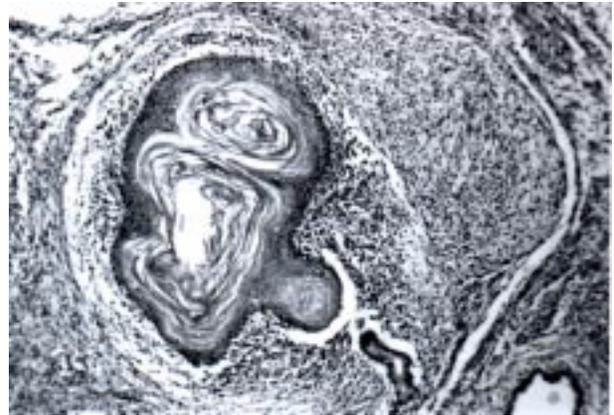


Figura 2. Teratoma maduro: Visión panorámica de sus componentes ectodérmico y mesodérmico. H&E 40X.

elementos maduros y bien diferenciados provenientes de las tres hojas embrionarias —ectodermo, mesodermo y endodermo—, con predominio del componente ectodérmico (Figura 2).

Carcinoma embrionario (un caso): constituido por células epiteliales pleomórficas dispuestas formando glándulas, placas sólidas y papilas, con elevado índice mitótico (10 mitosis por 10 campos de 40x), áreas extensas de necrosis y hemorragia e invasión a la cápsula (Figura 3).

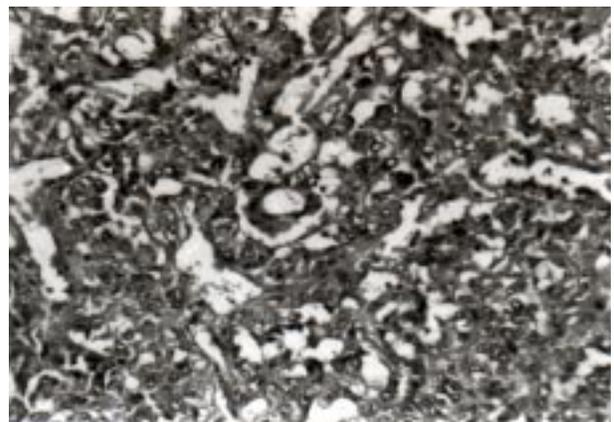


Figura 3. Carcinoma embrionario: Detalle del patrón papilar y tubular de las células neoplásicas. H&E 100X.

Tumores mixtos de células germinales no seminomatosos (tres casos):

Dos casos correspondientes al antiguamente denominado teratocarcinoma, constituidos por dos componentes: teratoma maduro en un 30 % y carcinoma embrionario en un 70 %; y teratoma inmaduro en un 60 % y carcinoma embrionario en un 40 % del volumen tumoral, respectivamente. Ambos casos mostraron áreas extensas de necrosis y hemorragia, sin aparente infiltración a estructuras adyacentes.

Un caso constituido por cuatro componentes: tumor del seno endodérmico (70 %) con células neoplásicas dispuestas en un patrón predominantemente perivascular (seno endodérmico) con formación de cuerpos de Schiller-Duval, y focalmente reticular/microquístico, macroquístico y sólido; teratoma maduro (25 %), carcinoma embrionario (5 %), y coriocarcinoma (menos del 1 %) con una población bifásica de células del cito y sincitiotrofoblasto. Se constató invasión vascular linfática focal, y presencia de células tumorales en el tejido adiposo del cordón espermático y en los tejidos blandos circundantes a la túnica albugínea (Figura 4).



Figura 4. Tumor mixto de células germinales no seminomatoso: Visión panorámica de sus componentes de tumor del seno endodérmico y teratoma maduro. H&E 40X.

## DISCUSIÓN

Los tumores testiculares son responsables del 11 % al 13 % del total de las muertes por cáncer en el sexo masculino, y su incidencia varía entre 2,1 % y 2,5 %, según la literatura anglosajona y latinoamericana revisada<sup>(1-6)</sup>. En los últimos años ha aumentado su incidencia por factores aún desconocidos<sup>(1,4)</sup>. En la presente serie se encontraron un total de 5 casos, en 11,2 años de revisión de los archivos de biopsias del Hospital Vargas de Caracas.

Se desconoce la etiología de los tumores testiculares; sin embargo, se plantea una relación causa-efecto para diversos factores, entre los cuales cabe mencionar: criptorquídea, edad, traumatismos, infecciones, anormalidades endocrinas y hormonales<sup>(1-3)</sup>. En nuestro estudio, un caso (20 %) se presentó con criptorquídea.

Los tumores de células germinales afectan principalmente a hombres jóvenes. En nuestro estudio, la edad promedio fue de 24,4 años con un rango comprendido entre 15 y 37 años, coincidiendo con lo descrito en la literatura anglosajona y latinoamericana<sup>(1-3,5,6)</sup>.

No existen manifestaciones clínicas tempranas más que un ligero aumento del volumen y consistencia testicular. Dolor y crecimiento progresivo constituyen los síntomas más frecuentes<sup>(1,3,4)</sup>, tal como se constató en el 90 % de los casos de la presente serie. Algunas veces, la sintomatología inicial se relaciona con la presencia de metástasis a distancia, ya sea a retroperitoneo, pulmón, o mediastino; hallazgo común en tumores no seminomatosos<sup>(1,3,4)</sup>.

Entre los estudios complementarios, el ecosonograma testicular constituye una técnica diagnóstica confiable y la TAC abdomino-pélvica representa un método importante para la estadiación del tumor<sup>(1,2)</sup>. La determinación de los niveles séricos de HCG y AFP es fundamental para establecer el diagnóstico y

seleccionar la terapia<sup>(1,2,7-9)</sup>. En todos nuestros casos se realizaron estudios imagenológicos, y sólo tres pacientes (60 %) tuvieron determinaciones séricas de HCG y AFP, encontrándose ambas elevadas en el caso del carcinoma embrionario (20 %) y sólo la AFP elevada en uno de los tumores mixtos de células germinales no seminomatosos (20 %).

Macroscópicamente, áreas extensas de necrosis o hemorragia o cambios quísticos sugieren, tal como se constató en este trabajo, la presencia de un tumor de células germinales no seminomatoso, lo cual debe alertar al patólogo a realizar un muestreo exhaustivo de la lesión<sup>(1,2)</sup>.

Histológicamente, los tumores de células germinales no seminomatosos se clasifican en carcinoma embrionario, teratomas maduros e inmaduros, tumor del seno endodérmico y coriocarcinoma, con una forma de presentación pura o mixta. En este último caso se debe establecer la proporción de cada uno de los elementos constituyentes<sup>(1,2)</sup>. En nuestra revisión encontramos un carcinoma embrionario, un teratoma maduro y tres tumores mixtos de células germinales no seminomatosos distribuidos de la forma siguiente: teratoma maduro (30 %) y carcinoma embrionario (70 %); teratoma inmaduro (60 %) y carcinoma embrionario (40 %); tumor del seno endodérmico (70 %), teratoma maduro (25 %), carcinoma embrionario (5 %), y coriocarcinoma (menos del 1 %). Todos los casos mostraron características morfológicas similares a las descritas en la literatura<sup>(1-4)</sup>.

El tratamiento inicial de los tumores de células germinales de testículo es la orquidectomía radical<sup>(1,2,10)</sup>. El manejo del estadio I es controversial, ya que dependiendo de la institución, la orquidectomía puede acompañarse de linfadenectomía, radio y/o quimioterapia<sup>(6,10-16)</sup>. En el estadio II se ha sugerido orquidectomía radical más linfa-denectomía retroperitoneal, y en casos de recidiva, quimioterapia o radioterapia<sup>(6,10,12,13)</sup>. Además,

aquellos casos estadio I o II constituidos predominantemente por carcinoma embrionario o que presenten invasión vascular deben ser tratados agresivamente, ante el elevado riesgo de metástasis a distancia<sup>(16-18)</sup>. Nuestros pacientes estadio I (2 casos) y estadio II (2 casos) fueron tratados únicamente con orquidectomía radical. En estadios más avanzados, el tratamiento de elección es la quimioterapia convencional<sup>(19,20)</sup>, tal como lo recibió uno de nuestros pacientes ante la evidencia clínica de metástasis pulmonares.

Al evaluar la tasa de sobrevida de los pacientes con tumores de células germinales es importante recordar que la mayoría de los pacientes que fallecen por la enfermedad, lo hacen en un período de tiempo relativamente corto<sup>(16,18-21)</sup>. Los tumores no seminomatosos, excluyendo el coriocarcinoma, sin enfermedad clínicamente demostrada en ganglios linfáticos, tienen una tasa de curación del 80 % al 95 %<sup>(1,18)</sup>, por el contrario, aquellos casos con metástasis a ganglios linfáticos regionales, tratados con radiaciones o disección linfoganglionar, tienen una tasa de curación del 40 % al 95 %<sup>(12,15)</sup>. La extensión de las metástasis pulmonares determina la respuesta del paciente a la quimioterapia, con una tasa de curación superior al 50 %<sup>(19,20)</sup>. Es de hacer notar que los casos de coriocarcinoma generalmente cursan con un desenlace fatal<sup>(1-3,10,18)</sup>. La evolución de los casos de tumor del seno endodérmico depende de la edad del paciente, y en estadios clínicos avanzados, este tipo histológico representa una variable de gran valor pronóstico<sup>(22)</sup>. A pesar que en nuestro estudio no se pudo realizar el seguimiento clínico de los pacientes, podemos inferir que el pronóstico de los casos estadio I (un teratoma maduro y un tumor mixto con componentes de teratoma inmaduro y carcinoma embrionario) es bueno. Los dos tumores mixtos de células germinales no seminomatosos restantes presentaron enfermedad ganglionar locorregional, con un pronóstico menos

favorable por no haber recibido el tratamiento adecuado. El caso de carcinoma embrionario recibió quimioterapia adyuvante, lo cual repercute favorablemente en su evolución clínica.

Factores morfológicos que influyen de manera adversa al pronóstico, independientemente del tipo histológico, incluyen la extensión del tumor a la túnica vaginalis, al cordón espermático e invasión vascular, tal como se constató en uno de nuestro casos, y la expresión de Ki-67<sup>(1,2,10,16-18)</sup>. En los últimos años se han realizado numerosos estudios desde el punto de vista molecular y genético, para determinar factores pronósticos importantes en la estadiación de los tumores testiculares, entre los cuales destacan las mutaciones y deleciones de los genes p15 y p16<sup>(23,24)</sup>.

El avance más importante para la monitorización de los tumores germinales del testículo ha sido el uso de marcadores serológicos como HCG y AFP, no sólo para establecer el diagnóstico y seleccionar la terapia, sino para evidenciar recurrencias<sup>(1,2,7-9)</sup>. Recientemente, se ha observado que aproximadamente el 3 % de los pacientes pueden presentar recaídas tardías dos o más años después de la remisión completa de la enfermedad, siendo los teratomas y tumores del seno endodérmico, los tipos histológicos más comúnmente asociados a estas recurrencias<sup>(25)</sup>.

En conclusión, el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno de los tumores testiculares de origen germinal permitirá reducir la morbilidad y mortalidad asociada a estas neoplasias que tanto afectan a la población adulta joven del sexo masculino.

---



---

## REFERENCIAS

1. Rosai J, editor. *Ackerman's Surgical Pathology*. Missouri: Mosby; 1995.p.1265-1277
2. Ulbright TM, editor. *Tumors of the testis, adnexa, spermatic cord and scrotum. Atlas of tumor pathology*. Washington, D.C: Armed Forces Institute of Pathology, 1993.p.103-173.
3. Mostofi FK. Testicular tumors. Epidemiologic, etiologic, and pathologic features. *Cancer* 1973;32:1186-1201.
4. Ulbright TM. Germ cell neoplasms of the testis. *Am J Surg Pathol* 1993;17:1075-1091.
5. Castillo O, Mery J, Martínez P. Tumores germinales bilaterales de testículo. *Rev Chil Urol* 1986;49:85-88.
6. Vera R, Urdaneta N, Palacios LE, Montiel O, Vera A, Novoa J, et al. Tumores testiculares: experiencia en dos instituciones venezolanas. *Acta Oncol Venez* 1988; 21: 45-59.
7. Bosl G, Lange PH, Fraley EE, Goldman A, Nochomovitz LE, Rosai J, et al. Human chorionic gonadotropin and alfafetoprotein in the staging of nonseminomatous testicular cancer. *Cancer* 1981;47:328-332.
8. Bruisn H, Sleijfer D, Koops H, Suurmeiser A, Marrink J, Ockhuizen T. Significance of human chorionic gonadotropin, alfafetoprotein, and pregnancy-specific beta-1-glycoprotein in the detection of tumor relapse and partial remission in 126 pacientes with non seminomatous testicular germ cell tumors. *Cancer* 1985;55:829-835.
9. McKendrick JJ, Theaker J, Mead GM. Nonseminomatous germ cell tumor with very high serum human chorionic gonadotropin. *Cancer* 1991;67:684-689.
10. Fraley EE, Lange PH, Kennedy BJ. Germ-cell testicular cancer in adults (second of two parts). *N Engl J Med* 1979;301:1420-1426.

11. Galn J, Gutiérrez F, Castell R, Reyes M. Papel actual de la linfadenectomía retroperitoneal en el tratamiento de enfermos con estadios tempranos I, IIa y IIb de tumores germinales no seminomatosos de testículo en nuestro medio. *Rev Mex Urol* 1993;53:55-59.
12. Weissbach L, Boedefeld EA. Localization of solitary and multiple metastases in stage II nonseminomatous testis tumor as basis for a modified staging lymph node dissection in stage I *J Urol* 1987;138:77-82.
13. Decoud JA, Chacin RD, Alvarez D, Kaplan J, Cedaro L. Linfadenectomía retroperitoneal: cirugía de estadiificación y rescate en los tumores germinales "no seminoma" de testículo. *Rev Argent Cir* 1985;45:236-244
14. Carroll PR, Morse MJ, Whitmore WF, Sogani PC, Klotz L, Herr HW, et al. Fertility status of patients with clinical stage I testis tumors on a surveillance protocol. *J Urol* 1987; 138:70-72.
15. Pizzocaro G, Zanoni F, Salvioni R, Milani A, Piva L, Pilotti S. Difficulties of a surveillance study omitting retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol* 1987;138:1393-1396.
16. Ondrus D, Matoska J, Belan V, Kausitz J, Goncalves F, Hornak M. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors: Rationale for different risk-adapted treatment. *Eur Urol* 1998;33:526-566.
17. Moriyama N, Daly JJ, Keating MA, Lin C, Prout GR. Vascular invasion as prognosticator of metastatic disease in nonseminomatous germ cell tumors of the testis. Importance in surveillance only protocols. *Cancer* 1985;56:2492-2498
18. Heidenreich A, Sesterhenn IA, Mostofi FK, Moul JW, Engelmann UH. Histopathological and biological prognostic risk factors in low stage testicular nonseminomatous germ cell tumors. *Urologe Ausg A* 1999;38:168-178.
19. Koshida K, Kadono Y, Konaka H, Kitagawa Y, Imao-T, Kobayashi T, et al. Chemotherapy of metastatic testicular germ cell tumors: relationship of histologic response to size reduction and changes in tumor markers. *Int J Urol* 1998;5:74-79.
20. Maraboto JJ, Gutiérrez FA, Castell R, Reyes MA, Chassin A. Etoposide y displatino (EP) en el tratamiento de tumores germinales de testículo. *Rev Mex Urol* 1993;53:47-51.
21. Heidenreich A, Sesterhenn IA, Moul JW. Prognostic risk factors in low stage testicular germ cell tumors. Unanswered questions regarding clinically useful prognosticators for extratesticular disease. *Cancer* 1997;79:1641-1645.
22. Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A, Grant C, Gómez L, Ayala A. The prognostic significance of endodermal sinus tumor histology among patients treated for state III nonseminomatous germ cell tumors of the testes. *Cancer* 1984;53:122-128.
23. Lutzker SG, Barnard NJ. Testicular germ cell tumors: Molecular understanding and clinical implications. *Mol Med Today* 1998;4:404-411.
24. Heindenreich A, Gaddipati JP, Moul JW, Srivastava S. Molecular analysis de P16 (Ink 4)-CDKN2 and P15 (Ink4B)-MTS2 genes in primary human testicular germ cell tumors. *J Urol* 1998;159:1725-1730.
25. Michael H, Lucia J, Foster RS, Ulbright TM. The pathology of late recurrence of testicular germ cell tumors. *Am J Surg Pathol* 2000;24:257-273.