

1.INTRODUCCIÓN

1. **EL CÁNCER TESTICULAR.**

1.2 Introducción:

Bajo la denominación común de “**cáncer testicular**” se engloba un conjunto amplio de neoplasias malignas originadas a partir de las diversas estructuras testiculares, dentro de las cuales, las neoplasias germinales constituyen el grupo mayoritario y el objeto fundamental del presente estudio.

Definimos los **tumores germinales testiculares** como aquellos **procesos neoplásicos originados de las células del epitelio germinal** de la gónada masculina. Se originan por tanto, de las células germinales del epitelio del túbulo seminífero, capaces de originar la vida. Se excluyen de la definición aquellos tumores originados en el intersticio tubular, células tubulares no germinales (células de Sertoli) o de estructuras adyacentes como el epidídimo, rete testis u otras estructuras paratesticulares (tumores testiculares no germinales y tumores paratesticulares).

Los tumores germinales testiculares, constituye un grupo de neoplasias poco frecuentes constituyendo entre el **0,5-1%** del total de tumores que afectan al varón ¹. La importancia de estos tumores radica principalmente en su distribución por edad, pues si bien pueden aparecer a cualquier edad, afectan mayoritariamente a varones jóvenes constituyendo la enfermedad neoplásica más frecuente entre los 20-24 años. Por tanto, dicha enfermedad neoplásica adquiere una conotación especial en tanto que irrumpe en un periodo de máxima actividad, tanto física como intelectual y laboral ². Así mismo, constituye un claro ejemplo de enfermedad oncológica curable gracias a la introducción, durante la década de los setenta, de pautas de quimioterapia moderna basadas en el cisplatino.

La supervivencia global estimada de los pacientes ha ido aumentando progresivamente a lo largo de los años, desde cifras iniciales del **62%** a los 5 años en la década de los 50, a la actualidad en que se consiguen supervivencias globales en torno al **90%** ³ incluso en los estadios más avanzados. Todo ello gracias al abordaje multidisciplinario en centros que acumulan experiencia y que permiten aplicar de forma precoz protocolos de tratamiento quimioterápico altamente eficaces y con baja toxicidad, abordajes quirúrgicos complejos y el desarrollo de nuevas líneas de investigación básica y clínica.

1.2 Epidemiología del tumor germinal testicular.

1.2.1 Incidencia global.

El cáncer testicular es raro, representando aproximadamente entre un **0.5%** a un **2%** del total de cánceres que afectan al varón ¹. En nuestro país la tasa de incidencia global se sitúa en torno al **1,91%** ⁴ si bien dicha tasa es variable desde la máxima incidencia que observamos en el País Vasco (1,9 por 100 mil habitantes) y la mínima que encontramos en la Comunidad de Andalucía (0,5 por 100 mil habitantes).

En los últimos años estamos asistiendo a un aumento progresivo de incidencia de cáncer testicular tal y como se aprecia en la mayoría de registros oncológicos disponibles en la actualidad. Este hecho es especialmente evidente en poblaciones de raza blanca del Norte de Europa, Europa del Este y Norteamérica ⁵⁻⁶ donde se alcanzan cifras cercanas al 4 por 100 mil varones ⁸. Se acepta que el riesgo de desarrollar un tumor de testículo en varones de menos de cincuenta años es de **1 por 500** ⁷.

En el adulto joven representa el tumor sólido más frecuente. Es el tumor más frecuente entre los 20 y 34 años, el segundo más frecuente entre los 35-39 años y el tercero en grupo de edad entre 15 y 19 años ⁸. El incremento del número de casos de tumores testiculares de células germinales (TTCG) ha sido por igual en el grupo de seminomas y no-seminomas, sin evidenciar claras diferencias entre ambos ⁹⁻¹⁰.

1.2.2 Incidencia en Catalunya.

En Catalunya, al igual que en el resto de poblaciones, los datos de impacto de cáncer testicular en la población se evalúan aplicando diferentes indicadores epidemiológicos. Básicamente la Tasa de mortalidad y la Tasa de incidencia ajustadas según edad, así como la supervivencia relativa a los cinco años.

Normalmente los datos obtenidos proceden del estudio efectuado a partir de los datos de incidencia de los **Registros Poblacionales de Cáncer de Tarragona (RCT)** y **Gerona (RCG)** y de los datos de mortalidad del **Registro de Mortalidad del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya**.

De acuerdo con las estimaciones realizadas para el año 1992 (últimos datos oficiales disponibles), del total de cánceres originados en Catalunya, el TTCG representó un **0,5% del total de cánceres masculinos en el RCT**. En relación a dichos datos, se observa que la evolución de la incidencia en Tarragona no ha sufrido cambios destacables si bien, y como ya habíamos señalado, se ha observado un incremento de incidencia a nivel mundial en los últimos años. En relación a los registros mundiales existentes, en Catalunya teniendo como referencia el RCT, la incidencia se sitúa en una posición de incidencia intermedia-baja ¹¹.

1.2.3 Mortalidad.

Aunque tan sólo representa el **0,4%** de la mortalidad de todos los cánceres, dada su especial incidencia en edades tempranas, la mortalidad tiende a concentrarse también en dichas edades sobre todo entre los 15-35 años de edad donde llega a alcanzar el **12%** de los fallecimientos. En Catalunya las tasas bruta y ajustada son de **0,3 y 0,2** respectivamente ¹¹. Desde hace unos años y gracias a la evolución óptima de la terapéutica en todos sus vertientes (principalmente durante la década de los 70), se observa una clara tendencia a la disminución de las cifras de mortalidad sobre todo en los grupos menores de 35 años. La tendencia se observa en todas las poblaciones estudiadas con ligeras variaciones en el tiempo en función del retraso en la introducción de los nuevos esquemas quimioterápicos.

1.2.4 Distribución geográfica.

La distribución geográfica en cuanto a la incidencia es variable destacando:

1- Países de incidencia elevada (4-6 casos/100.000 h) como Dinamarca, Canadá, Nueva Zelanda, Noruega.

2- Países de incidencia media (1,5-3 casos/100.000h) como Reino Unido, Suecia, países mediterráneos e Israel.

3- Países de baja incidencia (< 1 caso /100.000h) en países asiáticos como India, China, Japón así como la población de raza negra de EEUU ⁵.

La incidencia global de cáncer testicular ha aumentado progresivamente en la población blanca alrededor del mundo doblándose aproximadamente cada 30 años según los diferentes estudios epidemiológicos disponibles. Los cambios en la incidencia global y específica en determinadas áreas han sido debidos una mejoría en las diferentes políticas de desarrollo de registros oncológicos en los diferentes países, y sobre todo gracias a la efectividad de los tratamientos médicos y quirúrgicos.

1.2.5 Edad.

Sin duda constituye el tumor sólido más frecuente en el varón entre los 18 y 35 años de edad. En relación a la edad se distinguen una **distribución trimodal** con un primer pico de incidencia en el niño en torno a los 2 años de edad, un segundo pico en el adulto joven y finalmente un tercer pico de incidencia por encima de los 60 años. Así mismo la distribución histológica de los tumores testiculares varía a lo largo del tiempo y en relación con la edad. El seminoma

suele incidir en edades mayores en comparación al los tumores germinales mixtos que son más frecuentes en edades más precoces. En el niño la histología predominante suele ser el tumor del seno endodérmico. En los pacientes mayores de 60 años observamos una tendencia al desarrollo de tumores no germinales tipo linfoma no Hogkin y algún sarcoma. Examinando por grupos etarios, parece que el incremento de incidencia no ha sido homogéneo aumentando el número de casos de tumores germinales testiculares en adultos jóvenes , y no así en adultos de más de 50 años ni en la población infantil donde representan entre el 2-3% del total de tumores.

1.2.6 Diferencias raciales.

En cuanto a la raza, vemos que la incidencia es superior en la población blanca respecto a la población negra ¹². Existe una alta incidencia de TTCG en la población aborigen australiana y hawaiana no en cambio en la población polinésica. También es alta la incidencia global en los indios americanos. En cambio la población china y japonesa presenta bajas cifras de incidencia. Cuando analizamos aquella población de origen chino/japonés que emigra a áreas de mayor incidencia, vemos que en las generaciones posteriores aumenta el riesgo de desarrollar TTCG pero sin igualarse a la población nativa ⁵. Todo ello hace pensar en que la exposición a factores ambientales todavía no conocidos, quizás juegue un papel preponderante en la etiología de éstas neoplasias al cual podría añadirse un factor genético adicional.

1.2.7 Otros factores.

No se han encontrado diferencias significativas claras en relación al estado civil ni en relación al estatus socioeconómico ni cultural. En cuanto a la bilateralidad, existe un ligera preponderancia en la afectación del testículo derecho (55% respecto al izquierdo) si bien ésta tendencia parece ir decreciendo de forma inversamente proporcional a la edad de los pacientes ¹³. Esta preponderancia

probablemente sea debida a la mayor dificultad de descenso de los testículos derechos respecto a los izquierdos. La afectación sincrónica de ambos testículos es rara (< del 1%) estimándose la afectación bilateral secuencial entre el 1-6% de los tumores germinales testiculares ³.

1.3 Factores etiológicos.

Diferentes estudios de epidemiología han relacionado múltiples factores con el TTCG. La elevada incidencia en adultos jóvenes así como la gran variación en el riesgo de desarrollo de cáncer testicular entre poblaciones similares desde el punto de vista genético, sugieren una gran importancia de los factores ambientales en la etiología de estos tumores. No parece que factores de exposición prolongada a lo largo de la vida a determinados carcinógenos, tengan importancia epidemiológica en dichos tumores dadas las características de edad de aparición.

No se han encontrado tampoco diferencias significativas respecto a factores etiológicos cuando se analizaron por separado seminomas y tumores no seminoma.

1.3.1 Trastornos del descenso testicular.

Uno de los factores implicados al que se le atribuye una mayor importancia sería en llamado **“maldescenso testicular”** (LeComet 1851, Grove 1954). Estudios demuestran que aproximadamente entre un 7-10% de los pacientes afectos de cáncer testicular tienen antecedentes de criptorquidia (hasta un 30% en los recién nacidos prematuros)¹⁵. El Grupo Germinal Español objetivó antecedentes de criptorquidia en un 12,7% de casos registrados ¹²⁶. Los testículos descendidos se acompañan de trastornos morfofuncionales demostrados

consistentes en disminución de su tamaño global, hipoplasia marcada de túbulos seminíferos, fibrosis peritubular, disminución de las células de Leydig y alteraciones de las células de Sertoli. Por tanto se acompañan de alteraciones variables en la espermatogénesis y alteraciones en la regulación del eje hipotálamo-hipofisario como consecuencia del incremento de los niveles estrogénicos y descenso de la producción androgénica ¹⁴. Los factores implicados en el testículo criptorquídicico como inductores de carcinogénesis serían varios: el principal sería la “**disginesia gonadal**”, interferencias en la regulación endocrina y paracrina, alteraciones en la morfología de las células germinales, alteraciones en la termorregulación testicular... (Mortofi 1973) ¹⁶.

Actualmente el riesgo de malignización se sitúa en torno a **2,5 - 8,8** veces y parece demostrado que es mayor a cuanto más alto es el testículo en su teórico trayecto de descenso ¹⁷. Se cree que el maldescenso testicular jugaría un papel de promoción de la carcinogénesis incrementando el riesgo de cáncer unas 30 veces en los casos de testículos localizados en el conducto inguinal y hasta 100 veces en los de localización intraabdominal. Berthelsen (1985) ¹⁸, describe el aumento del riesgo de degeneración neoplásica en el testículo contralateral en caso de criptorquidia (5-10% de caso) al estudiar un grupo de 250 pacientes afectos de tumor testicular a los que realizó una biopsia del testículo contralateral. Una quinta parte de los pacientes presentaron cambios de carcinoma intratubular de los cuales un 10% (2 casos) desarrollaron un segundo tumor testicular con el paso del tiempo. La orquidopexia precoz en los pacientes afectos de maldescenso testicular parece prevenir los cambios histológicos observados en el testículo criptorquídicico sin embargo no parece disminuir el riesgo relativo de desarrollo de un tumor, si bien estudios más recientes, como el realizado por el **The United Kingdom Testicular Cancer Study Group** parecen demostrar lo contrario ¹⁹.

Entre otras causas implicadas en el desarrollo del cáncer testicular destacan factores adquiridos, entre los que destacan: el traumatismo testicular, la atrofia gonadal y la influencia sobre el testículo de tratamientos hormonales.

1.3.2 Traumatismo testicular.

Numerosos estudios ponen en tela de juicio la influencia del traumatismo testicular sobre la capacidad de desarrollo neoplásico en el testículo, siendo muy pequeña la relación causa-efecto entre trauma y tumor. Parece ser que el traumatismo testicular favorecería la exploración testicular por parte del individuo y, por tanto, incrementaría la capacidad de detección de patología testicular previamente existente.

1.3.3 Atrofia testicular y orquitis vírica.

Se ha sugerido la potencial capacidad de malignización que tiene los testículos afectados de atrofia inespecífica y/o asociada a orquitis vírica. Las observaciones de Gilbert así lo sugieren ²⁰, si bien se desconoce el mecanismo íntimo implicado en el desarrollo neoplásico. Se atribuyen cambios hormonales locales como más probables. Sin embargo teniendo en cuenta otras muchas posibles causas de atrofia testicular (traumatismos, irradiación, cirugía inguinal previa...) no parece que el riesgo derivado de la orquitis vírica sea elevado.

1.3.4 Factores endocrinológicos.

Finalmente sabemos que fluctuaciones en los niveles de hormonas sexuales sobre las gónadas, son capaces de inducir cáncer en animales de experimentación. La administración de estrógenos y progestágenos en la rata durante la gestación es capaz de inducir fenómenos de disginesia gonadal y maldescenso testicular (Kanzak y Nomura 1977) ²⁰. Dichos efectos también se han observado en humanos tratados con diestilbestrol durante la gestación u otros contraceptivos orales hormonales. El riesgo se ha estimado entre un 3-5% de las

pacientes sometidas a la administración de estrógenos exógenos (Schottelfeld et al 1980, Henderson et al 1983) ⁸.

1.4 Anatomía patológica de los tumores germinales.

Si bien podemos encontrarnos con tumores originados de cualquiera de las estructuras testiculares y paratesticulares, la gran mayoría de tumores se originan del epitelio germinal (**tumores germinales**) representando el 95% de los tumores que afectan al testículo.

Los **tumores no germinales testiculares** representan un 5% de los tumores testiculares y engloban diferentes tipos: aquellos que derivan de los cordones sexuales (tumores de células de Leydig y Sertoli, tumores de las células de la granulosa y los tumores del estroma primitivo gonadal) y los derivados de las células del estroma no específico (fibroblastos, nervios, angioblastos, células musculares lisas) y estructuras paratesticulares (cubiertas testiculares, rete testis y cordón espermático).

Finalmente distinguimos neoplasias secundarias que asientan a nivel testicular (**tumores secundarios o metastáticos**), altamente raros destacan las metástasis de mama, tiroides, pulmón y tumores del tracto gastrointestinal y genitourinario como las más frecuentes.

Clasificar los tumores germinales testiculares no ha sido fácil y se ha realizado en base a criterios histopatológicos e histogénicos. La **clasificación** patológica recomendada es la modificada de la OMS (tabla 1).

Tabla 1 - Clasificación de los tumores testiculares (OMS)

1. Tumores de células germinales

- Neoplasia intratubular de células germinales (NICG).
- Seminoma (Incluye los casos con células de sincitiotrofolasto).
- Seminoma espermatocítico (mención en caso de presencia de componente sarcomatoso).
- Carcinoma embrionario.
- Tumor Yolk Sac:
 - Patrones reticular, sólido y polivesicular.
 - Diferenciación parietal, intestinal, hepatoide y mesenquimal.
- Coriocarcinoma.
- Teratoma (Maduro, inmaduro y maligno).
- Tumores mixtos.

2. Tumores del estroma gonadal.

- Tumores de células de Leydig.
- Tumores de células de Sertoli (variedades típica, esclerosante y de célula grande)
- Mixtos.
- No clasificados.

3. Tumores mixtos germinales/estroma gonadal.

Básicamente los TGT (Tumores germinales testiculares), se clasifican en dos grandes grupos: **seminomas** y **no seminomas (TGS y TGNS)** Aproximadamente el 35% de los TGT son seminomas, el 40% son no seminomas y el resto son variedades mixtas donde pueden coexistir diferentes estirpes histológicas en un mismo tumor. Dado que el componente no seminoma es de mayor potencial maligno que el componente seminoma, las variedades mixtas se consideran dentro del grupo no seminoma.

1.4.1 Tumores germinales testiculares tipo SEMINOMA.

Constituye el tipo histológico más frecuente. Afecta a varones entre los 20 y 40 años de edad principalmente ²⁰⁻²¹. Macroscópicamente se caracteriza por ser una tumoración bien delimitada única o múltiple, no encapsulada y que comprime el parénquima testicular adyacente (imagen 1). Al corte su aspecto es multilocular de coloración amarillo-grisacea y con poca tendencia a la necrosis ni a la hemorragia.

El patrón microscópico más característico es el denominado “Seminoma clásico” caracterizado por la existencia de lóbulos con una proliferación de células de aspecto homogéneo con citoplasma amplio y claro. El estroma tumoral presenta finos tractos conectivos que delimitan lóbulos. En dichos tractos se concentra un infiltrado de linfocitos T y células plasmáticas (imagen 2).

Una variedad discutida actualmente es el llamado “**Seminoma anaplásico**”, denominado así por la presencia de más de tres mitosis por 10 campos consecutivos de gran aumento (Mostofi) ²¹⁻²². Se trata de una variedad cuestionada por diversos autores dado que diferentes estudios no evidencian diferencias respecto a la supervivencia entre ésta variedad y el seminoma clásico.

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

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

Hasta un 15% de seminomas contienen células de **sincitiotrofoblasto** que no deberían ser confundidas con elementos propios de coriocarcinoma. Estas células, son capaces de sintetizar β -HCG pudiendo dar lugar a elevaciones, generalmente poco importantes de dicho marcador en suero ²³. Se desconoce el significado clínico de las células sincitiotrofoblásticas del seminoma.

Finalmente el **seminoma espermatocítico**, se trata de una neoplasia diferenciada respecto al seminoma clásico. Se caracteriza por la presencia de tres tipos celulares diferenciados: células pequeñas con una morfología similar a linfocitos, células de tamaño intermedio con un núcleo que contiene estructuras filamentosas y que se asemejan espermatocitos, y células gigantes ocasionalmente polinucleadas ²⁴. Al estudio inmunohistoquímico se caracterizan por la ausencia de expresión de fosfatasa alcalina placentaria PLAP (a veces de forma ocasional) ²⁵. Se trata de un tumor de origen incierto que suele aparecer, en edades avanzadas. La orquiectomía suele ser el único tratamiento curativo dado la rareza en el desarrollo de metástasis ²⁶.

Por lo general el **Perfil inmunohistoquímico** ²⁵ en los seminomas, muestra:

- Positividad PAS en citoplasma por la presencia de glucógeno.
- Expresión de la *fosfatasa alcalina placentaria like (PLAP)* a nivel de la membrana aunque ocasionalmente también a nivel citoplasmático.
- Expresión ocasional de *citoqueratinas* (hasta en un 40%).

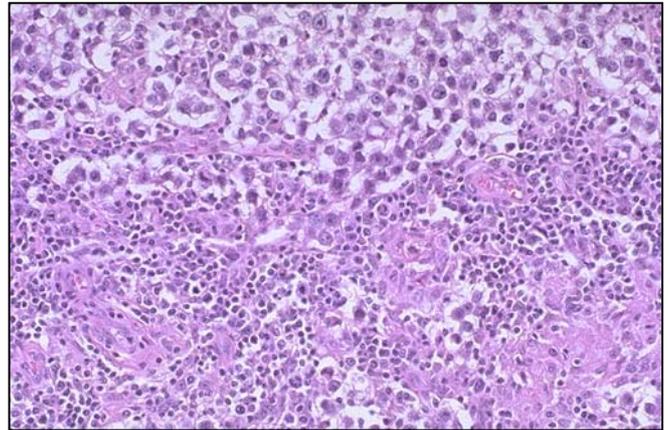


Imagen1 y 2: Aspecto macroscópico y microscópico del seminoma clásico. Nótese el infiltrado linfocitario peritumoral característico.

1.4.2 Tumores germinales testiculares tipo no seminoma.

1.4.2.1 Carcinoma embrionario.

Podemos hallar formas puras (<3%) muy poco frecuentes, o bien combinado con otras variedades histológicas (44% de casos). La edad de aparición del **carcinoma embrionario (CE)** suele ser menor que la variedad seminoma con una incidencia máxima entre los 15-30 años ²⁷.

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

Macroscópicamente se presenta como una masa amarillenta de aspecto blando e irregular, de difícil delimitación respecto al parénquima testicular adyacente. Son frecuentes las áreas hemorrágicas y de necrosis (imagen 3).

Microscópicamente es muy característica la presencia de células con grados diversos de anaplasia con distribución irregular y cuyos límites son irregulares y difusos a modo “pseudosincitial” adoptando una arquitectura **sólida**, **pseudopapilar** o incluso **pseudoglandular**²⁸ (Imagen 4).

Su **Perfil inmunohistoquímico**²⁵ es el siguiente:

- Expresión de PLAP en un 86-100 % casos (focal).
- Expresión de *AFP* en un 10-15% de casos.
- Expresión de β -*HCG* hasta 60% de casos.
- Puede hallarse expresión intensa y extensa de *citoqueratinas*²⁵ y de *Lactógeno placentario*.
- Expresión negativa de *antígeno epitelial de membrana*, *CEA* y *Vimentina*.



Imagen 3: Aspecto macroscópico del carcinoma embrionario.

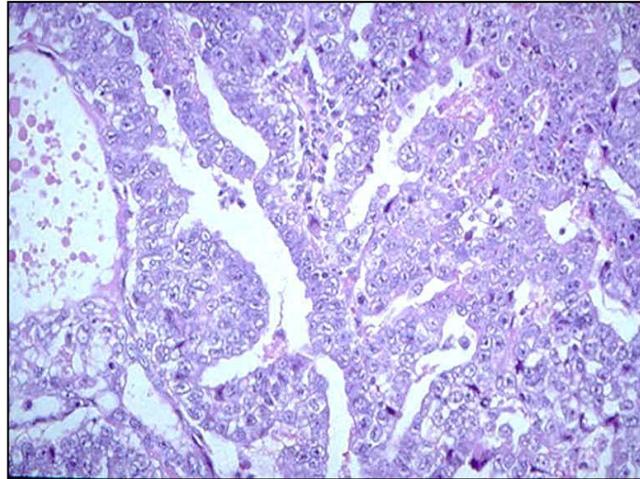


Imagen 4: Aspecto microscópico del carcinoma embrionario testicular.

1.4.2.2 Tumor del Saco Vitelino (Yolk Sac tumor).

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

La variedad pura es frecuente en la infancia donde representa hasta un 75% de las formas histológicas. En el adulto es también relativamente frecuente entremezclado con otras variedades histológicas sobre todo con el carcinoma embrionario (hasta en un 45% de casos) ²⁹⁻³⁰.

Macroscópicamente es indistinguible al carcinoma embrionario ²⁸. Microscópicamente sus células suelen estar aplanadas con diferentes tamaños nucleares desde núcleos grandes vesiculares con citoplasmas amplios hasta

núcleos aplanados y excéntricos (imagen 5). Podemos distinguir diferentes patrones arquitecturales ³¹:

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

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

El estudio histológico puede evidenciar la presencia de “**cueros embrioides**” o de “**Schiller-Duval**” que corresponde a mesénquima vascular central rodeado de epitelio endodérmico ³². Dichas estructuras son poco frecuentes pudiendo estar ausentes en determinados patrones. También es frecuente la presencia de acúmulos hialinos eosinófilos citoplasmáticos y extracelulares de difícil caracterización ³².

La forma de diferenciación parietal de saco vitelino **no suele ser secretora de Alfa-fetoproteína** lo que explica que un tumor primario productor de dicho marcador en abundancia, al recaer no lo exprese si lo hace en la forma de diferenciación parietal de saco vitelino ³⁰.

El **Perfil inmunohistoquímico** ²⁵ del tumor del saco vitelino se caracteriza por:

- Expresión de *AFP* en el 95% de los casos (imagen 6).
- Expresión de *CEA* sólo en zonas de diferenciación intestinal.
- Expresión de *citoqueratinas*.
- Expresión de *vimentina* sólo en áreas septales.
- Posibilidad de hallazgo de “*cuerpos embrioides*” (poco frecuentes).

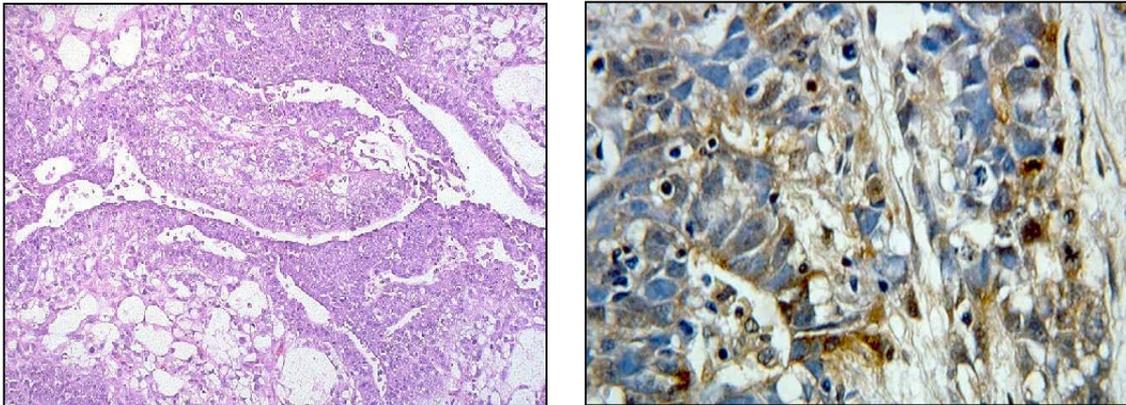


Imagen 5 y 6: Yolk Sac tumor. Expresión positiva para AFP.

1.4.2.3 Coriocarcinoma.

La variedad pura es muy rara representando tan sólo un 0,5% de las formas histológicas observadas. Suele encontrarse formando parte de otras formas histológicas hasta en un 15% de los casos de TGNS mixtos ²¹⁻²².

Se trata de una forma extremadamente agresiva y con tendencia a la diseminación a distancia (principalmente vía sanguínea) en etapas muy precoces de la enfermedad ²⁸. Ocasionalmente se detecta por la sintomatología clínica que

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

Macroscópicamente presenta un aspecto de tumoración de difícil delimitación y aspecto hemorrágico (imagen 7). Microscópicamente su arquitectura suele recordar a la placenta observando espacios vasculares hemorrágicos alrededor de los cuales se disponen los **elementos de citotroblasto**, compuesto de células aisladas mononucleadas con atipias nucleares y citoplasma claro ligeramente granular, y **elementos de sincitiotroblasto** caracterizado por células multinucleadas con núcleos pequeños y citoplasma abundante con vacuolas (imagen 8). Para el diagnóstico de coriocarcinoma es indispensable dicho componente “difásico” con el fin de diferenciarlo del componente de sincitiotroblasto que hallamos formando parte de otras neoplasias de células germinales ²⁸.

Inmunofenotípicamente se caracteriza por **expresión elevada de β -HCG** sobre todo a nivel del sincitiotroblasto, pero también el células aisladas mononucleadas de citotroblasto en evolución hacia sincitiotroblasto (“trofoblasto intermedio”). Presentan negatividad para PLAP y antígeno epitelial de membrana ²⁵.

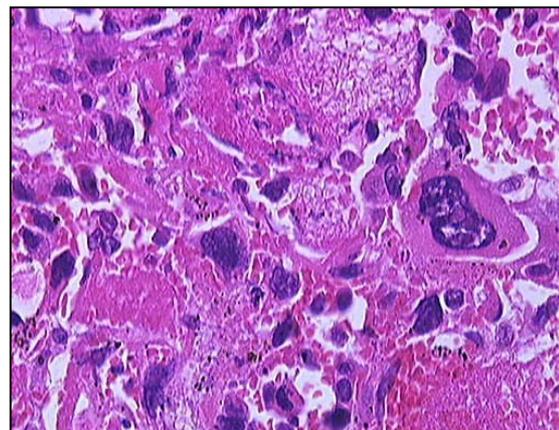
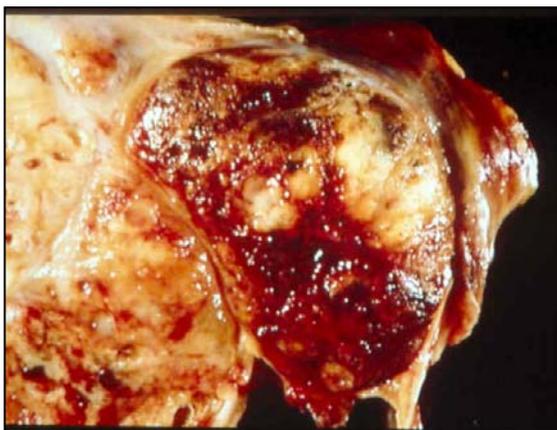


Imagen 7 y 8: Anatomía patológica macro y microscópica del coriocarcinoma.

1.4.2.4 Teratoma.

Se trata de una variedad histológica caracterizada por estar originada de **células con capacidad pluripotencial** y por tanto formada por tejidos de las tres hojas embrionarias (endodermo, mesodermo y ectodermo) ²⁷. Dichos tejidos no son habituales en el órgano de desarrollo de la neoplasia.

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

Macroscópicamente presenta áreas sólidas rosadas o blanquecinas que suelen corresponder a áreas de cartílago o fibrosis, si bien también puede ser debido a áreas sólidas de otros tipos histológicos. Suelen presentar áreas quísticas que traducen la presencia de luces glandulares dilatadas (imagen 9).

Microscópicamente podemos observar estructuras histológicas de las tres líneas germinales. Del **ectodermo** podemos encontrar tejido nervioso, estructuras cutáneas así como anejos (pelo y glándulas sebáceas). Del **mesodermo** cartílago, hueso, tejido conectivo, muscular y adiposo. Finalmente podemos encontrar epitelio respiratorio o digestivo (glándulas) procedentes de la hoja embrionaria **endodérmica** ²⁸. Ocasionalmente dichos tejidos llegan a formar verdaderas estructuras organizadas abortivas como dientes, glándula salivar, piel etc.).

Los tejidos histológicos suelen ser maduros ("**teratoma maduro**") pero ocasionalmente encontramos tejidos embrionarios inmaduros como blastema renal, estroma celular atípico, neuroepitelio inmaduro, estroma con diferenciación rabdomioblástica etc ³¹, es el llamado "**teratoma inmaduro**" (imagen 10).



Imagen 9: Teratoma testicular.

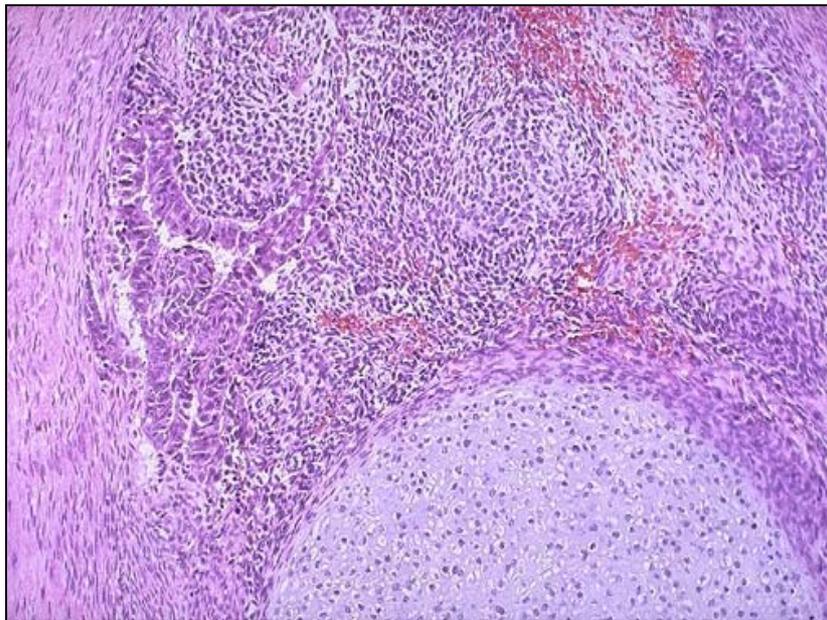


Imagen 10: Aspecto microscópico del teratoma inmaduro.

Si alguno de los componentes tienen características de malignidad hablamos de "**teratoma maligno**" o **sarcoma**"³⁴.

A pesar de su aspecto histológico benigno, el teratoma en el adulto es maligno encontrándose adultos afectados de teratomas puros testiculares con metástasis tanto de teratoma como no de teratoma²⁸⁻³³. Así mismo se postula que los elementos no teratomatosos poseen capacidad de diferenciación hacia teratoma, y que las metástasis derivan de éstos elementos antes de su diferenciación²⁸.

Su **perfil inmunohistoquímico**²⁵ es variable:

- Expresión de *citoqueratinas* en el tejido epitelial.
- Expresión de *desmina* en el tejido muscular.
- Expresión de *vimentina* en el tejido conectivo.
- Expresión de *CEA* en áreas intestinales.
- β - *HCG* y *AFP* en casos mixtos.

1.4.3 Neoplasia Intratubular de células germinales no clasificada (NITCG).

Azzopardi en 1961 y posteriormente **Skakkebaek** en la década de los setenta describen por primera vez la presencia de células atípicas germinales tapizando el interior de los túbulos seminíferos de los testículos de dos pacientes infértiles y que posteriormente desarrollaron un tumor invasor³⁵. A partir de dichas observaciones aumenta el interés por el estudio y el conocimiento del verdadero significado de los cambios morfológicos observados.

La presencia de células atípicas intratubulares se denominó inicialmente **“carcinoma in situ”** en referencia al carácter preneoplásico o preinvasor de dicha lesión si bien posteriormente se cambió su denominación a **“Neoplasia intratubular de células germinales tipo no clasificada” (NITCG)** dado que las células germinales no diferenciadas no tienen un origen epitelial ³⁶.

La incidencia de NITCG es variable, así diferentes estudios estiman que dichos cambios morfológicos se encuentran en un 70-90% de casos en el parénquima testicular adyacente a los tumores testiculares de células germinales (a excepción del seminoma espermatocítico) principalmente en testículos postpuberales, y hasta en un 5-6% de las biopsias realizadas en los testes contralaterales de los afectados de tumores de células germinales ³⁷. Según los datos disponibles un 50% de dichos pacientes progresaran a tumor invasor a los 5 años y casi el 100% lo padecerán a los 8 años.

Así mismo la NITCG se identifica en la biopsia de testículos “de riesgo” para el desarrollo de tumores germinales tales como testículos criptoorquídicos (2-8%) ³⁸⁻³⁹, testículos atróficos, testículos de pacientes infértiles y sobre todo en testículos contralaterales de pacientes afectados de un tumor testicular de células germinales ³⁸⁻³⁹.

Los principales **aspectos morfológicos** (imagen 11) que distinguen la NITCG son ⁴⁰⁻⁴¹⁻⁴²:

- Afectación de la *totalidad de túbulo*.
- Presencia de células redondeadas con citoplasma amplio y claro. Núcleos grandes con nucleolo prominente y ocasionalmente múltiples. Membranas celulares nítidas.

- Pérdida del epitelio germinal con desplazamiento de las células de Sertoli.
- PAS positividad citosólica por presencia de glucógeno intracitoplasmático.
- Expresión constante (98% casos) de *fosfatasa Alcalina Placentaria (PLAP)* a nivel de membrana.

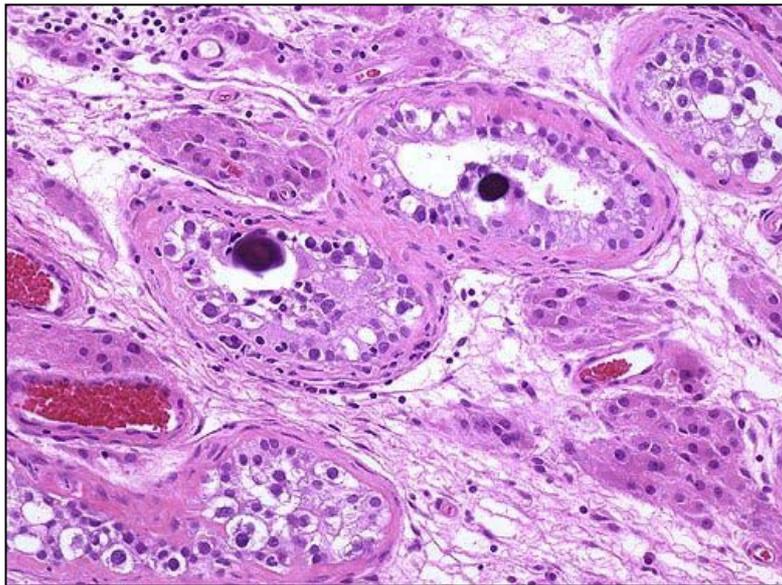


Imagen 11: Neoplasia intratubular de células germinales (NITCG).

Estudios cromosómicos han demostrado:

- Presencia de proporciones elevadas de DNA aneuploide y tetraploide ⁴³.
- Presencia del *isocromosoma 12p* (presente en células de seminoma y nos seminomas) ⁴⁴.

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

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

El origen del NITCG no es del todo conocido pero se cree que dichas células probablemente se originarían a partir de la transformación maligna de gonocitos fetales durante las primeras semanas del desarrollo fetal, periodo extremadamente crítico en el desarrollo de la gónada masculina. Dada su elevada constancia en los tejidos testiculares adyacentes a los tumores germinales testiculares, se acepta que todos los tumores testiculares de células germinales del adulto tendrían como precursor común la NITCG ⁴⁷⁻⁴⁸. Dichas observaciones no parecen ser así en el caso de los tumores germinales testiculares del niño ni en el caso de los tumores germinales extragonadales. En todo caso todavía desconocemos los eventos oncogénicos intrínsecos implicados en la progresión de NITCG a cáncer.

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

Hay que distinguir la NITCG del verdadero **seminoma intratubular** cuyas células tienden a producir la expansión gradual de los túbulos seminíferos por células de seminoma al contrario que las células atípicas del NITCG que se localizan basalmente.

Dado que el NITCG por sí sólo no se manifiesta clínicamente (testes normales o con una consistencia ligeramente menor), el único método válido para su diagnóstico, en pacientes con riesgo elevado, es la práctica de una biopsia ⁴⁶.

1.4.4 Anatomía patológica de la masa residual postquimioterapia en tumores germinales testiculares.

Como sabemos, los tumores testiculares de células germinales, se caracterizan por su elevada respuesta a los diferentes tratamientos citostáticos, obteniéndose índices de curación elevados. Ocasionalmente tras la finalización de la quimioterapia administrada, persisten **masas residuales** en los diferentes territorios metastáticos, principalmente retroperitoneales, requiriéndose de su exéresis quirúrgica con el fin de conocer si dichas masas contienen elementos celulares tumorales y por tanto si, es necesario el inicio de nuevas pautas de tratamiento quimioterápico intensivo. La extirpación de dichas masas y su estudio histopatológico pueden revelar la presencia de:

- **Tejido fibroso y necrótico** secundario al efecto del tratamiento médico sobre la metástasis tumoral. Es posible encontrar, en grado variable, células xantomatosas que traducen la presencia de macrófagos con abundantes vacuolas de detritus celulares intracitoplasmáticos.
- **Teratoma maduro** con grados diversos de atipia celular. La presencia de dicho teratoma se puede explicar por la presencia de fenómenos de diseminación linfática de los elementos celulares teratomatosos, fenómenos de maduración celular inducida por la quimioterapia o bien, lo más probable, por resistencia del teratoma a la quimioterapia. En cualquier caso, la extirpación de dichas masas tiene un beneficio terapéutico, ya que el teratoma maduro dejado a su libre evolución puede producir:

- Crecimiento lento pero progresivo originando fenómenos de compresión sobre estructuras y órganos vecinos.
- Transformación maligna del teratoma hacia tipos tumorales sarcomatosos.
- Crecimiento rápido, en ausencia de elevación de marcadores tumorales, de grandes masas quísticas que pueden condicionar fenómenos compresivos potencialmente graves: **“Síndrome del teratoma creciente”**.

- **Fracciones de tumor germinal viable no teratoma.**

Aproximadamente un tercio de los pacientes presentarán elementos celulares malignos tras el análisis patológico de los fragmentos extirpados tras el tratamiento quimioterápico, en ausencia de elevación de marcadores tumorales. En éstos pacientes la extirpación de dichas masas puede ser en sí curativa, si bien será necesario en la mayor parte de los casos el inicio de quimioterapias de segunda línea dado el alto índice de recidivas. Muchas veces la presencia de dichos elementos tumorales no hacen más que reflejar fenómenos de resistencia a la quimioterapia.

1.5 Historia natural del cáncer testicular.

1.5.1 Vías de drenaje linfático del testículo: territorios de localización metastásica retroperitoneal.

La primera descripción sistemática de las vías de drenaje linfático testicular es debida a **Jamieson y Dobson** en la revista Lancet en 1906 ⁴⁷. **Busch** en 1965 y **Chiappa, Travel y Wahlqvist** contribuyen, con sus estudios, a aclarar la red linfática de drenaje testicular hacia los ganglios retroperitoneales y las diferentes interconexiones existentes, mediante la utilización de técnicas de linfangiografía ⁴⁸⁻⁴⁹⁻⁵⁰⁻⁵¹⁻⁵².

Posteriormente y, en base a los estudios de **Donohue y cols** de la Universidad de Indiana ⁵³⁻⁵⁴, sabemos que el drenaje linfático testicular sigue una vía predecible y preferencial. Donohue y colaboradores estudiaron el drenaje linfático de 104 tumores testiculares germinales en estadio II (afectación metastásica retroperitoneal) dividiendo el espacio retroperitoneal en once zonas anatómicas de drenaje linfático y, por lo tanto de posible afectación metastásica (espacio paracavo derecho, precavo, interaortocava, espacio preoartico, paraortico izquierdo, área suprahiliar izquierda y derecha, área ilíaca izquierda y derecha, área inter-ilíaca o presacra y área de la vena gonadal o espermática). La distribución de los ganglios linfáticos positivos fue analizada dependiendo de la lateralidad del tumor primario y del estadio tumoral (afectación < 2 cm, 2-5 cm o > 5 cm de diámetro). Los hallazgos encontrados fueron los siguientes:

1.5.1.1 Tumores testiculares derechos:

El drenaje linfático de los tumores testiculares derechos tiende hacia la línea media siendo el espacio inter aorto-cava, el espacio precava y el pre-aortico (en éste orden) los afectados en los estadios más bajos (II a). La zona suprahiliar

derecha raramente se afecta en estadios bajos aunque puede afectarse con mayor frecuencia en estadios superiores. Así mismo las interconexiones linfáticas existentes entre los ganglios linfáticos derechos a izquierdos, pueden explicar la afectación suprahiliar izquierda que hasta en un 13% de casos aparece en tumores testiculares derechos en estadios avanzados (IIc).

La afectación de los ganglios ilíacos derechos es rara en estadios bajos (4%), siendo más frecuente en estadios más avanzados de la enfermedad.

La afectación para-aortica izquierda o bien la afectación ilíaca izquierda, es poco frecuente si no existe afectación ganglionar del área interaortocava y área ilíaca derecha respectivamente.

1.5.1.2 Tumores testiculares Izquierdos:

En estos casos existe una clara predilección por el drenaje hacia los grupos ganglionares paraaorticos izquierdos y ganglios preaorticos. Posteriormente la tendencia es a la afectación ganglionar interaortocava siguiendo el trayecto de la vena gonadal izquierda y su desembocadura en la vena renal ipsilateral. La presencia de depósitos metastáticos en ganglios del área suprahiliar izquierda es infrecuente sin afectación ganglionar infrahiliar concomitante (estadios > IIc). Estadíos superiores muestran la tendencia a la afectación ganglionar a través de la aorta hacía la región suprahiliar derecha justo sobre la arteria renal derecha. Ésta tendencia a la afectación ganglionar contralateral es frecuente en estadios tumorales avanzados en ambos sentidos.

La vena gonadal presenta una riqueza extraordinaria de vasos linfáticos pudiendo afectarse con frecuencia sobre todo en estadios avanzados de

enfermedad, por lo que hay autores que creen imperativo la extirpación sistemática de la vena gonadal ipsilateral en todos los casos en que se plantea la practica de una linfadenectomía retroperitoneal.

La afectación de las áreas iliacas es infrecuente (para ambos lados) en estadíos tumorales bajos siendo muy infrecuente la afectación iliaca contralateral.

A partir de la afectación de los ganglios suprahiliares es posible el depósito metastático a nivel retrocruval y la afectación torácica a través del hiato aórtico formado por la crura diafragmática.

Por tanto podemos concluir que el patrón de afectación metastásica retroperitoneal en cáncer testicular es fácilmente predecible en base a los estudios de drenaje linfático testicular mediante linfangiografía y sobre todo confirmados por los estudios de correlación clínico patológica realizados en la Universidad de Indiana por Donohue ⁴⁷⁻⁴⁸⁻⁴⁹⁻⁵⁰⁻⁵¹⁻⁵²⁻⁵³⁻⁵⁴.

1.5.2 Metástasis viscerales:

La afectación metastásica en las neoplasias de testículo se producen a nivel ganglionar (85%) en su mayor parte, afectando el resto de metástasis a otros órganos como pulmón (30%), hígado (7%), hueso (2%) y sistema nervioso central (0,5%) ⁵⁵ (imágenes 12 y 13).

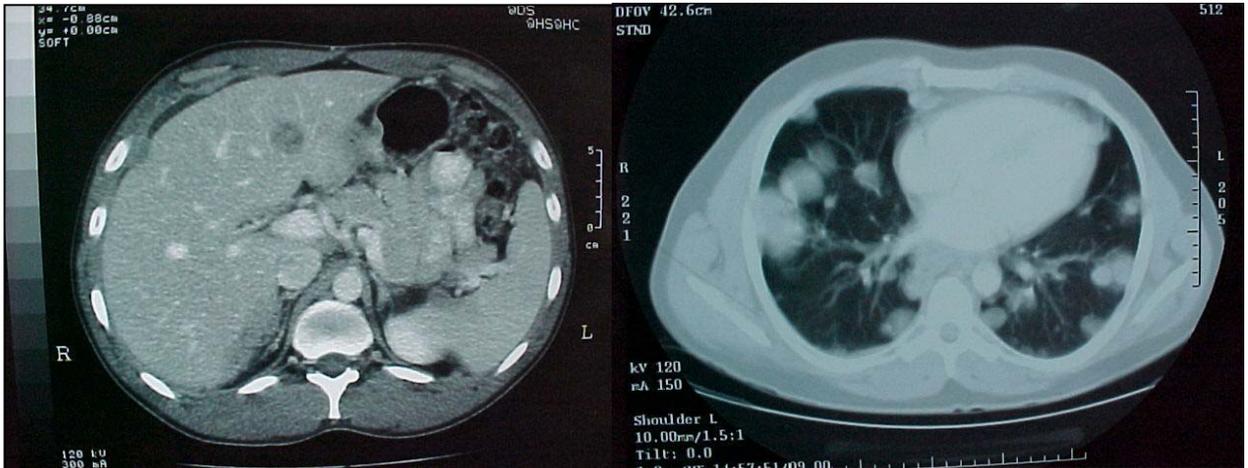


Imagen 12 y 13: Metástasis hepática y pulmonares de TG testicular.

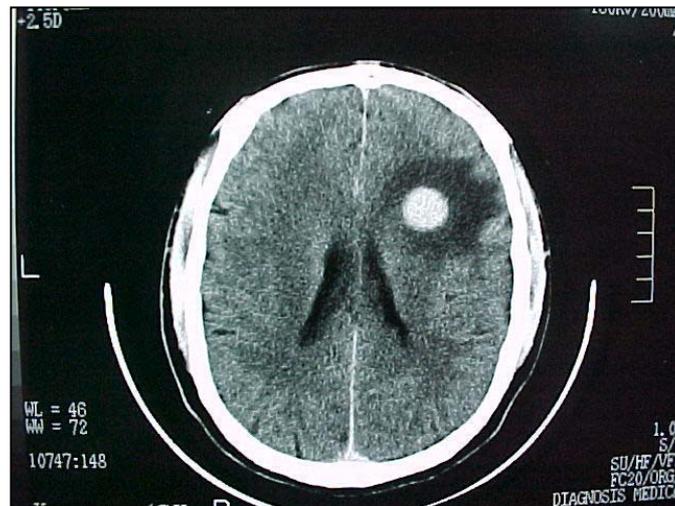


Imagen 14: Metástasis fronto-parietal izquierda de TG testicular.

Dicha afectación metastásica visceral se explicaría en base a dos diferentes vías de diseminación:

- Diseminación mixta linfática y hematológica:

La afectación ganglionar en el tumor testicular se producirá a través de la numerosa red de linfáticos que acompañan a la vena gonadal hasta alcanzar el espacio retroperitoneal. Tras la afectación de las diferentes áreas del espacio retroperitoneal, la afectación continuaría en sentido ascendente siguiendo el conducto torácico hacía las cadenas ganglionares mediastínicas y supraclaviculares (especialmente ganglios supraclaviculares izquierdos). La comunicación linfático-hematológica más común es la unión del conducto torácico con la vena subclavia. Esta constituye la vía de diseminación más frecuente en la mayoría de variedades de tumor germinal con afectación linfática y hematológica en mayor o menor grado ⁵⁴.

- Diseminación hematológica directa:

La afectación visceral hematológica directa por afectación venosa por parte de las células neoplásicas en el tumor primario, también explicaría la predilección por la diseminación hematológica primordial de varios tipos histológicos como el **coriocarcinoma** y el **tumor del seno endodérmico** ⁵⁵.

1.6 Diagnóstico y estadiaje de los tumores germinales.

1.6.1 Presentación clínica:

La presentación clínica de los tumores germinales es variable en función del origen del tumor primario. Los tumores que se originan en el testículo suelen debutar con la aparición de masa palpable a nivel escrotal hasta en un 85% de casos. En su mayoría se trata de masas indoloras de aparición más o menos insidiosa constituyendo el principal motivo de consulta de los pacientes. Ocasionalmente el diagnóstico se establece a partir de sintomatología extraescrotal derivada de la afectación metastásica retroperitoneal o a nivel visceral (tos persistente, lumbalgia, dolor abdominal o hemoptisis...). Dicha sintomatología extraescrotal junto con el síndrome constitucional constituyen los motivos de consulta más frecuentes en tumores germinales extragonadales primarios.

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

1.6.2 Estudios bioanalíticos: marcadores tumorales.

Una de las características más importantes de los tumores germinales, es su capacidad para sintetizar y secretar determinadas sustancias que denominamos "**marcadores tumorales**"⁵⁶. Dichas sustancias son producidas por

las células tumorales de determinados tipos histológicos y pueden ser detectadas y dosificadas mediante variadas técnicas de laboratorio cada vez más precisas.

Los marcadores tumorales son útiles tanto en el diagnóstico como en la estadificación y seguimiento de los tumores germinales⁵⁷⁻⁵⁸. En la actualidad la **β -HCG** y la **AFP** siguen siendo los marcadores que más utilizados en los pacientes con tumor germinal, aunque con el desarrollo de diferentes técnicas moleculares, son numerosos los marcadores tumorales de utilidad potencial.

1.6.2.1 Alfa-feto proteína (AFP):

Se trata de una glucoproteína sérica predominante en la vida fetal y que en condiciones de normalidad, sólo se encuentra en cantidades menores a 10 ng/dL tras el primer año de vida. Su elevación en los tumores germinales es característica en las histologías de **carcinoma embrionario** y **tumor del seno endodérmico** (50-70%), por tanto su elevación excluye el diagnóstico de seminoma clásico puro. Su vida media es de 5-7 días aproximadamente y alcanza niveles normales a los 35 días tras la extirpación del tumor primario. Al igual que el resto de marcadores conocidos, su elevación puede también detectarse en otros tumores no germinales tales como tumores del tubo digestivo, en el hepatocarcinoma y otras patologías de carácter benigno. Actualmente su dosificación sérica se realiza mediante técnica de radioinmunoensayo alcanzando gran precisión⁵⁷⁻⁵⁸.

1.6.2.2 Subunidad β de la corio gonadotropina humana (β - HCG):

Se trata de una glicoproteína que es sintetizada en condiciones normales por las células sincitiotrofobásticas placentarias durante la gestación. Estructuralmente (subunidad alfa) es similar a las hormonas hipofisarias tales

como la LH, FSH y otras, si bien difiere en éstas en la secuencia y número de aminoácidos de la subunidad beta (incremento de unos 30 aminoácidos en la estructura de la HCG). En la vida adulta y, mediante técnicas precisas de dosificación, los niveles de β -HCG son menores a 5 mUI/mL, elevándose hasta en un 30% de los tumores germinales que contienen en mayor o menor medida elementos histológicos de sincitiotrofobásto (incluido el seminoma clásico. La vida media de la β -HCG está en torno a 24-36 h y alcanza niveles de normalidad a los 7 días tras la exéresis del tumor primario ⁵⁷⁻⁵⁸.

Al igual que en el caso de la AFP, su elevación no es específica de tumor germinal puesto que pueden dosificarse niveles superiores a la normalidad en otras patologías tumorales como carcinomas uroteliales, pulmonares, mamarios, tiroideos etc., si bien no suelen alcanzarse niveles muy elevados.

1.6.2.3 Otros marcadores:

El conocimiento de la tumorigénesis y de las vías de diferenciación neoplásica en tumores germinales ha permitido la aparición de potenciales marcadores tumorales moleculares. También ha contribuido a ello el conocimiento de las técnicas citogenéticas y de nuevos oncogenes y genes supresores tumorales presentes en el DNA y RNA de la célula tumoral germinal ⁵⁹.

Algunos de los nuevos marcadores se utilizan hoy día de forma variable, y otros se han ido abandonando a medida que se ha ido demostrando, en diferentes estudios, la ausencia de una verdadera utilidad práctica.

Entre éstos marcadores tumorales destacan:

- **Lactato deshidrogenasa (LDH):**

Se trata de una enzima que cataliza el paso de ácido pirúvico a láctico durante la glicólisis anaerobia principalmente el tejido muscular, hígado y riñón si bien puede catalizar el paso contrario en condiciones de aerobiosis. Se conocen cinco isoformas, encontrándose la LDH tipo 1 hasta en un 80% de tumores germinales avanzados. El gen que codifica para la LDH se encuentra en el cromosoma 12p y en ocasiones los niveles de LDH-1 son proporcionales al número de copias del cromosoma 12p encontrados. No es específica de ninguna variedad histológica tumoral pudiendo encontrar dosificaciones elevadas en todos los tipos histológicos incluido el seminoma clásico.

- **Fosfatasa Alcalina Placentaria (PLAP):**

Se trata de una isoenzima fetal de la enzima del adulto cuya función está relacionada con el metabolismo de los fosfatos (fosfotirosina fosfatasa). Se han encontrado elevaciones variables de dicho marcador en seminomas en mayor o menor medida, siendo menos frecuente su elevación asociado a tumores germinales no seminoma. Puede elevarse en otros tumores no germinales tales como tumores de ovario, mama y gastrointestinales.

- **Isocromosoma 12p:**

Descrito por *Atkin y Baker*⁶⁰ Se trata de una alteración cromosómica característica en los tumores germinales así como en las lesiones precursoras (NITCG) siendo una anomalía citogenética rara en otras variedades tumorales. La presencia de copias adicionales del brazo corto del cromosoma 12, se ha encontrado hasta en un 83% de tumores testiculares tanto en los seminomas como en los no seminomas. La importancia clínica y el papel del i12p son discutidos actualmente, si bien se cree que la amplificación de determinados

oncogenes situados en 12p o supresión de otros localizados en 12q podría contribuirían al desarrollo de estas neoplasias ⁶¹.

- **Marcadores moleculares:**

Diferentes alteraciones a nivel de oncogenes conocidos en otros tumores, también se han visto en tumores germinales. Así, hasta en un 50% de tumores germinales tanto seminomatosos como mixtos se encuentran mutaciones del **oncogen N-ras** y del **oncogén c-kit**. También se han descrito la expresión del **gen hst-1** en estadios avanzados de tumores germinales no seminoma y la expresión de la **proteína del gen del retinoblastoma** entre otras ⁵⁹.

1.6.2.4 Utilidad clínica de los marcadores tumorales en tumores de extirpe germinal:

La dosificación de marcadores tumorales en tumores germinales, es de gran utilidad clínica tanto el **diagnóstico, estadiaje, seguimiento y pronóstico** de los pacientes ⁵⁷⁻⁵⁸.

1-Utilidad diagnóstica:

La determinación de elevaciones de uno o varios de los marcadores, junto con la presencia de masa testicular palpable o evidenciada por ecografía, obligarán a la exploración quirúrgica inguinal precoz evitando así la demora diagnóstica. Así mismo, su elevación en masas extragonadales, ayudarán a apoyar el posible origen germinal de las mismas. El tipo de elevación en los marcadores nos permitirá sospechar determinados tipos histológicos y plantear esquemas terapéuticos específicos.

2-Utilidad en seguimiento:

La persistencia de cifras elevadas de marcadores tras la exéresis del tumor primario con estudios radiológicos normales, orientará ante la posibilidad de enfermedad subclínica persistente. Por tanto será factible, en estos casos, el diagnóstico precoz y el inicio temprano de la terapia oncológica elegida. La dosificación controlada y periódica de AFP y β -HCG durante el tratamiento quimioterápico, permitirá el conocer las características de la respuesta terapéutica pudiendo detectar oscilaciones de las cifras de marcadores secundarias a fenómenos conocidos como son las **elevaciones espúreas** de dichos marcadores (elevaciones no producidas a progresión tumoral), elevaciones por **hipogonadismo yatrógeno**⁶² (orquiectomía bilateral o hipogonadismo secundario al tratamiento), elevaciones por **destrucción lítica celular** y elevaciones de la AFP por **hepatotoxicidad secundaria**⁶³⁻⁶⁴.

En todo caso, la recidiva tumoral podrá ser detectada durante el seguimiento del paciente por un incremento de los marcadores en los pacientes en los que previamente se había negativizado. En éstos casos será obligado el estudio por imagen y el inicio precoz de nuevas líneas de quimioterapia.

Finalmente en ocasiones la elevación de los marcadores durante el seguimiento puede reflejar la presencia de un tumor germinal contralateral.

3-Utilidad Pronostica:

Según Germà, las clasificaciones pronósticas obtenidas solamente a partir del volumen tumoral deberían modificarse e incorporar el nivel de marcadores tumorales con el fin de establecer una mayor precisión en relación a grupos de mal pronóstico⁵⁸. Así mismo, el nivel de marcadores tumorales, contribuiría a la

elaboración de nuevas estrategias terapéuticas que permitirían un mayor número de remisiones completas iniciales o un mejor abordaje terapéutico quirúrgico y quimioterápico en pacientes de mal pronóstico.

1.6.3 Estudios Radiológicos:

El diagnóstico por imagen constituye un elemento imprescindible en el manejo de los tumores germinales, tanto en el diagnóstico inicial, como en el estadiaje posterior así como en la monitorización de la respuesta terapéutica aplicada. Actualmente dichas técnicas permiten evaluar y caracterizar de una forma precisa el tumor primario y reconocer la extensión loco regional y a distancia.

1.6.3.1 Estudios radiológicos en el diagnóstico y caracterización del tumor primario:

1- Ecografía Escrotal:

Permite valorar el contenido escrotal y su patología. Fundamental, junto a la exploración física, en la caracterización inicial de masas testiculares. Para su realización se utilizan transductores de elevada frecuencia (7-10 Mhz aprox.). Es posible combinar el estudio basal con la ecografía Doppler color para valorar la vascularización de diversas áreas. Las masas testiculares pueden presentar diferentes patrones sonográficos. Habitualmente se presentan como lesiones ocupantes de espacio isoecoicas, hiperecoicas o hipoecoicas respecto al parénquima adyacente. Los TGNS suelen ser más heterogéneos en su ecoestructura con áreas quísticas y calcificaciones internas. Con frecuencia observamos la presencia de hidrocele reactivo acompañante.

La sensibilidad de los estudio ecográficos a nivel escrotal es alta, si bien su especificidad es baja para diferenciar lesiones ocupantes de espacio de carácter neoplásico respecto a lesiones testiculares atípicas ⁶⁵ (Tabla 2).

La ecografía también nos va a permitir la evaluación periódica del testículo contralateral en el seguimiento del paciente dado el mayor riesgo que padecen éstos pacientes (2-2,5% superior que en la población normal).

Tabla 2 - Lesiones tumorales testiculares atípicas

1- Lesiones no neoplásicas.-	2- Tumores poco frecuentes.-
<i>Quiste testicular simple.</i>	<i>Quistes dermoides y epidermoides.</i>
<i>Displasia quística.</i>	<i>Tumores de células de Leydig.</i>
<i>Estasia tubular de rete testis.</i>	<i>Tumores de células de Sertoli.</i>
<i>Orquitis focal.</i>	<i>Tumores de restos adrenales.</i>
<i>Infarto testicular focal.</i>	
3- Lesiones paratesticulares.-	
<i>Pseudotumor fibroso de túnica vaginal.</i>	
<i>Tumor adenomatoide.</i>	
<i>Mesotelioma de túnica vaginal.</i>	

Coakley F.V. et al.,Urol Clin Of North America, 3;409-424. 1998.

Si bien la exploración física podría ser suficiente para el diagnóstico de tumor testicular, la ecografía testicular es mandataria cuando se sospecha tumor testicular pero la exploración escrotal es normal así como en los casos de valoración dudosa del contenido escrotal.

2- Tomografía axial computerizada y resonancia magnética en la evaluación del tumor primario:

Actualmente la realización de una TAC para evaluar el tumor primario testicular no es necesaria puesto que no aporta información adicional respecto a la ecografía. En cambio es de gran utilidad en la valoración de tumores germinales extragonadales primarios retroperitoneales y sobre todo en la evaluación de masas en testículos ocultos, principalmente de localización intraabdominal.

Algunos estudios han profundizado en la caracterización de las masas testiculares utilizando RNM ⁶⁶.

Las masas presentan un patrón de imagen característico presentándose como lesiones isointensas en T1 e hipointensas en las secuencias generadas en T2. La administración concomitante de contraste paramagnético endovenoso permite la potenciación neta y precoz de dichas lesiones. La combinación de dicho patrón radiológico en el varón joven es prácticamente diagnóstica de tumoración maligna testicular y obligarían a la exploración quirúrgica inguinal. A pesar de todo ello, la RNM no es utilizada de rutina puesto que no aportaría más información que la obtenida con la exploración física y la ecografía testicular. Además sigue siendo una exploración más costosa y de menor disponibilidad lo cual no justifica su utilización de forma rutinaria a pesar de su elevada sensibilidad y especificidad ⁶⁷⁻⁶⁸⁻⁶⁹⁻⁷⁰.

▪Estudios radiológicos en el diagnóstico de extensión y seguimiento de los pacientes con tumor germinal:

1-Rx simple de tórax:

La afectación torácica es característica en la evolución de los tumores germinales, pudiendo afectar en forma de metástasis ganglionares mediastínicas, supraclaviculares o a nivel de ambos parénquimas pulmonares. Así mismo es

posible el hallazgo de derrame pleural sobreañadido. En la evaluación inicial es fundamental su realización en proyecciones postero-anterior y laterales con el fin de evaluar correctamente ambos campos pulmonares (Imagen 15). Es una exploración rápida y barata como despistaje inicial de metástasis en todos los casos de tumor germinal siendo suficiente en los casos de TGS con TAC Abdomino-pélvica negativo ⁷¹.



Imagen 15: Rx de tórax con afectación pulmonar metastásica bilateral.

2- Tomografía axial computerizada torácica:

Se trata de una exploración que presenta una elevada sensibilidad en la evaluación de la cavidad torácica siendo recomendada su realización en la evaluación de la extensión de los TGNS ya que hasta en un 10% de pacientes con Rx simple de tórax normal, presentan lesiones metastásicas de pequeño tamaño a nivel pulmonar (principalmente a nivel subpleural). Por tanto estaría indicado en todos los pacientes afectados de TGNS de forma inicial y en los afectados de TGS sólo si el TAC abdomino-pélvico es positivo ⁷¹.

3- Tomografía axial computerizada abdomino-pélvica:

Ha sustituido a las antiguas técnicas de linfangiografía pedal en la evaluación del sistema linfático retroperitoneal dada su elevada sensibilidad cercana al 80%. La sensibilidad puede aumentar en función del tamaño de los ganglios linfáticos y de la utilización de aparatos más precisos que permiten cortes de hasta 3 mm ⁷². Su realización es mandatoria en todos los casos de TG. A pesar de su generalización, todavía existe un índice de infraestadiaje en torno al 25-30% en estadios I y II ⁷³.

4- Resonancia nuclear abdomino-pélvica:

Para la detección de afectación retroperitoneal metastásica, la RNM no ofrece ventajas respecto al TAC y presenta la desventaja del coste global y su limitado acceso. Por tanto, tan sólo se recomienda su utilización en el estadiaje de pacientes con alergia al contraste yodado o en los casos en que la TAC abdomino-pélvica sea inconcluyente ⁷³.

5- Otras exploraciones:

Actualmente algunos estudios están evaluando la capacidad de la **tomografía por emisión de positrones con 18-fluoro-deoxiglucosa (PET-TC)** en el estadiaje de los TG. Se trata de estudios como pocos casos aunque con resultados esperanzadores. Todavía no existe la suficiente evidencia científica para su utilización. Además es una técnica costosa y de difícil acceso. Podría estar indicada en la decisión de cirugía de masas residual postquimioterapia versus tratamiento expectante en determinados casos ⁷⁴⁻⁷⁵. La practica de **TAC craneal, Gammagrafía ósea o Ecografía hepática** sólo se practicarán en aquellos casos en que se sospeche la afectación a distancia de esos órganos.

1.6.4 Estadiaje :

Un correcto estadiaje clínico y patológico de la enfermedad inicial, constituye la piedra angular sobre la que se basará un correcto tratamiento de cada uno de los pacientes. Los sistemas de clasificación y estadiaje se basan generalmente en el volumen tumoral en el momento del diagnóstico así como en factores de riesgo conocidos. Existen tantos sistemas de estadiaje como grupos dedicados al estudio de los tumores germinales. Destacan el sistema **TNM** (tumor, node, visceral metastasis), la clasificación del **Royal Marsden Hospital**, la clasificación del **Walter Redd Hospital (EORTC)**, la del **Memorial Sloan Ketering (MMSK)** y la clasificación de la **Universidad de Indiana**. Las clasificaciones más utilizadas son:

1-Clasificación TNM (1997):

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

Tabla 3 - Clasificación por Estadios TNM (1997) del Cáncer testicular.

pT- Tumor Primario.

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

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

pTis Tumor testicular intratubular: Carcinoma in situ.

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

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

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

pT4 Invasión escrotal con o sin invasión vascular/linfática.

PN- Ganglios linfáticos regionales.

PNx No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales.

pN0 No hay metástasis ganglionares regionales.

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

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

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

pM- Metástasis a Distancia.

La categoría pM corresponde a la categoría M.

S- Niveles séricos de marcadores tumorales.

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

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

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

LDH=Lactato Deshidrogenasa; β-HCG=Beta gonadotropina coriónica humana; AFP= Alfa fetoproteína.

^a Indica el límite superior del valor normal de la determinación de LDH

De acuerdo con dicha clasificación, el estadio I del cáncer testicular incluye los siguientes sub-estadios:

Estadio IA: pT1, pN0, M0, S0

Estadio IB: pT2, pT3 o pT4, pN0, M0, S0

Estadio IS; cualquier pT/Tx, pN0, M0 con S1-3.

El 75-80% de TGS y alrededor de un 55% de TGNS se clasifican como estadio I en el momento del diagnóstico ⁷⁶⁻⁷⁷.

2- Clasificación del Hospital Royal Marsden:

Es también una de las más utilizadas (tabla 4). Distingue claramente entre enfermedad de **bajo y alto estadio**. El bajo hace referencia a los estadios clínicos IA y IIA, mientras que el estadio elevado haría referencia a la enfermedad > IIA.

Tabla 4 - Clasificación del Hospital Royal Marsden.

	Estadio
Enfermedad confinada al testículo (I)	I
Afectación retroperitoneal (II)	IIA: < 2 cm IIB: 2 – 5 cm IIC: > 5 cm
Afectación supradiaphragmática (III)	III: afectación supraclavicular/mediastínica
IV: afectación extralinfática	

La distinción entre enfermedad de alto y bajo estadio es importante a la hora de determinar el tratamiento adyuvante al que el paciente será sometido. Además se han desarrollado sistemas adicionales para poder separar aquellos pacientes con enfermedad avanzada en categorías de bueno, intermedio y mal pronóstico, siendo la más utilizada la del Internacional Germ Cell Collaborative Group Consensos (IGCCCG) (tabla 5) tal y como veremos en el siguiente apartado de la introducción.

1.7 Factores Pronóstico: principales clasificaciones pronosticas.

La determinación de factores con implicación pronostica, tras estudiar grandes series de pacientes, es muy importante en toda enfermedad oncológica, pues permite diferenciar subgrupos de pacientes con distinto pronóstico que podrían beneficiarse de tratamientos específicos y/o de mayor intensidad. Esto es especialmente importante en los tumores germinales metastáticos puesto que hasta un 20% de pacientes fallecen hoy en día de ésta enfermedad.

Distinguimos diferentes factores con implicación pronostica en tumores germinales, algunos comunes a cualquier enfermedad tumoral:

1-Volumen tumoral:

Existen numerosos estudios que demuestran que el tamaño tumoral es un factor limitante de la respuesta al tratamiento. Al alcanzar determinados volúmenes tumorales es más difícil la total destrucción de las células tumorales. Dicho volumen tumoral se ha situado en torno a los 5 cm aunque depende de la localización de dicho volumen tumoral.

2- Variedad histológica:

Fracciones elevadas de coriocarcinoma, Yolk sac, teratoma inmaduro y sobre todo de variedades no germinales (rabdomyosarcoma, leiomyosarcoma....) condicionan un peor pronóstico.

3- Niveles de marcadores tumorales:

Desde inicios de los años ochenta se evidenció que cifras muy elevadas de marcadores tumorales se correlacionaban con un peor pronóstico en los pacientes afectados de TG. Ahora bien, las cifras de marcadores tumorales no sólo reflejan un gran volumen tumoral sino también la composición histológica del tumor.

4- Ploidía y proliferación celular:

Tumores aneuploides y con alto índice proliferativo se correlacionan con un peor pronóstico.

5- Metástasis viscerales no pulmonares:

La afectación visceral metastásica no pulmonar se considera de peor pronóstico.

6- Edad superior a 35 años:

Pacientes con más de 35 años parecen asociarse a un peor pronóstico.

7- Administración de tratamientos incorrectos y/o en centros con poca experiencia.

Por tanto podríamos entender que aquellos pacientes que presentasen un TG diseminado con un gran volumen tumoral, con fracciones elevadas de coriocarcinoma, seno endodérmico o teratoma inmaduro, con afectación metastásica retroperitoneal elevada y con un nivel de marcadores elevados,

presentarán un peor pronóstico. En base a ello y desde principio de la década de los ochenta, son múltiples los estudios que intentan analizar cada uno de los factores pronóstico por separado y de forma conjunta (estudios univariados y multivariados) con el objetivo de conocer aquellos factores con una mayor fuerza pronóstica y establecer diferentes **Clasificaciones Pronósticas** ⁷⁸.

Actualmente y ,basado en el análisis de los factores pronósticos de 5.202 pacientes afectos de TGNS y 660 pacientes afectos de TGS avanzado ⁷⁸ . Podemos clasificar a los pacientes en tres categorías:

- **Grupo de buen pronóstico.**
- **Grupo de pronóstico Intermedio.**
- **Grupo de mal pronóstico.**

En base al estudio de la IGCCCG ⁷⁸ el 60% de pacientes se catalogaron de buen pronóstico, un 20% de pronóstico intermedio y un 14% de mal pronóstico. La supervivencia específica a los 5 años para el grupo de buen pronóstico fue de 90%, 78% para el grupo de pronóstico intermedio y del 48% para el de mal pronóstico.

Basado en los factores pronósticos descritos por el IGCCCG, diversos estudios realizados en los últimos años reflejan el intento de reducir la toxicidad de las pautas de tratamiento quimioterápico estándar en pacientes con criterios de buen pronóstico o mejorar los resultados de la intensificación de tratamientos en grupos de pronóstico intermedio o bajo.

Tabla 5 - Clasificación pronóstica del Internacional Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG).

Buen Pronóstico

- NIVELES BAJOS DE MT: AFP < 1.000 ng/ml y β -HCG < 5.000 iu/L (1.000 ng/ml) y LDH < 1,5 x N^º
- NO SEMINOMA (92% supervivencia a los 5 años).
 - Primario testicular/retroperitoneal y
 - Niveles bajos de de marcadores tumorales y
 - Ausencia de metástasis viscerales no pulmonares.
- SEMINOMA (86% de supervivencia a los 5 años).
 - Cualquier localización primaria y
 - Cualquier nivel de marcadores y
 - Ausencia de metástasis viscerales no pulmonares...

Pronóstico Intermedio

- NIVELES INTERMEDIOS DE MT: AFP 1.000–10.000 ng/ml o β -HCG 5.000–50.000 ui/l (1.000-10.000 ng/ml) o LDH 5.000-50.000.
- NO SEMINOMA (80% supervivencia a los 5 años).
 - Primario testicular/retroperitoneal y
 - Niveles intermedios de MT y
 - Ausencia de metástasis viscerales no pulmonares.
- SEMINOMA (72% supervivencia a 5 años).
 - Cualquier localización primaria y
 - Cualquier nivel de marcadores y
 - Ausencia de metástasis viscerales no pulmonares.

Mal Pronóstico (NO se clasifican así los Seminomas)

- NIVELES ELEVADOS DE MT: AFP > 10.000 ng/ml o β -HCG > 50.000 ui/l (> 10.000 ng/ml)
 - NO SEMINOMA (48% supervivencia a 5 años).
 - Afectación primaria mediastinica o (LDH > 10 x N^º)
 - Niveles elevados de marcadores.
 - Metástasis viscerales no pulmonares.
-

1.8 Aspectos terapéuticos de los tumores germinales.

Tras el diagnóstico del tumor germinal es necesario plantear la orquiectomía inguinal (tumores testiculares) como paso inicial para confirmar la naturaleza histológica del tumor y establecer la pauta terapéutica oncológica posterior. En los casos de sospecha de tumor germinal extragonadal es aconsejable obtener material mediante punción aspirativa con aguja fina (PAAF) o biopsia siempre que sea posible. La determinación de la extensión de la enfermedad neoplásica es, como vimos anteriormente, de suma importancia para establecer una estrategia adecuada posterior (**TG en estadio I y TG metastáticos**).

1.8.1 Tratamiento de tumores germinales en estadio I.-

1.8.1.1 Seminoma en estadio I:

Aproximadamente un 15-20% de seminomas en estadio I tienen enfermedad subclínica, y por tanto podrán recidivar tras la orquiectomía ⁷⁹. En base a ello, actualmente la política llevada a cabo en los pacientes afectados de TGS Estadio I puede ser:

1- Irradiación profiláctica retroperitoneal infradiafragmática:

Dada la elevada radiosensibilidad de las células del seminoma, el tratamiento estándar del TG seminoma consiste en la irradiación profiláctica de las cadenas retroperitoneales ganglionares paraaórticas e ilíacas ipsilaterales con dosis bajas entre 20-30 Gy. Con esta estrategia se logra reducir el riesgo de recidiva hasta un 1-3% de los casos, en áreas no incluidas en los campos de irradiación (región hiliar izquierda, ganglios supradiafragmáticos o pulmón). En casos de alteración anatómica del drenaje

linfático testicular (violación escrotal) se aconseja ampliar los campos de irradiación al área inguinal y hemiescrotal ipsilateral.

La toxicidad severa radioinducida a largo plazo es de < 2%, destacando toxicidad gastrointestinal crónica moderada hasta en un 5% de casos y hasta un 60% de toxicidad gastrointestinal aguda. Así mismo hay publicaciones que registran un incremento de segundas neoplasias radioinducidas (tumores no germinales y neoplasias hematológicas) en éstos pacientes ⁸⁰.

2- Vigilancia estricta:

Actualmente consiste una alternativa válida a la irradiación profiláctica retroperitoneal siempre en que sea posible la realización de controles de imagen sistemáticos estrictos post-orquiectomía. Los argumentos a favor respecto a ésta política serían:

- Baja tasa de recidiva retroperitoneal en éstos pacientes (15-20%).
- Recidivas infradiafragmáticas en la mayoría de casos y fácilmente detectables con las técnicas de imagen durante el seguimiento y que posteriormente serán controladas mediante irradiación externa (70% de las recidivas) o quimioterapia (20% restante) ⁷⁹.

Entre los argumentos en contra destacarían:

- Necesidad de una vigilancia muy estricta con la realización de múltiples pruebas de imagen durante un periodo de al menos 5 años tras la orquiectomía.
- Muy bajo riesgo de recidivas en área supradiafragmática en los pacientes sometidos a radioterapia profiláctica y generalmente un 80% aparecen en los 4 primeros años ⁸¹.

- Incremento de los costes económicos de la política de seguimiento respecto a la irradiación profiláctica, aunque dependiendo de los esquemas de vigilancia estricta aplicados ⁸².

Las políticas de vigilancia y control estricto permiten obtener cifras de curación en torno al 100% en éstos pacientes ⁸¹.

3- Quimioterapia profiláctica:

La administración de uno o dos ciclos de quimioterapia adyuvante con **carboplatino** en pacientes afectados de TGS estadio I con determinados factores de riesgo (> 4 cm de diámetro e invasión de rete testis), podría resultar una alternativa válida a la radioterapia o vigilancia estricta, con una reducción de la tasa de recidivas hasta un 2%. A pesar de ello todavía son necesarios más estudios para considerar ésta opción como válida ⁸¹⁻⁸³. Así mismo hemos de esperar los resultados del estudio llevado a cabo en más de 1.400 pacientes por la MRC/EORTC comparando la radioterapia seguida de un ciclo posterior de carboplatino.

1.8.1.2 TGNS estadio I.

Consideramos estadio clínico I a aquellos pacientes que presentan una exploración física normal, estudio radiológico sin evidencia de enfermedad a distancia, así como normalidad de las cifras de marcadores tumorales tras la orquiectomía inguinal.

Actualmente se aceptan dos políticas de tratamiento en éstos pacientes: **vigilancia estricta** y **disección ganglionar retroperitoneal con o sin administración de quimioterapia adyuvante**. Ambas políticas son igualmente válidas y la principal razón de ello es la limitada capacidad de los métodos de

estadiaje clínico disponibles (hasta un 30% de infraestadiaje) ⁸⁴. Por tanto, el clínico ha de decidir entre la práctica de una cirugía retroperitoneal para detectar la posible afectación ganglionar o la vigilancia estricta para la detección precoz de la recidiva a tratar.

1- Disección ganglionar retroperitoneal:

Permite descubrir hasta un 30% de pacientes con enfermedad ganglionar subclínica, logrando la curación de hasta un 90% de pacientes si la disección ganglionar es amplia. El 10% restante presentarán en su evolución posterior metástasis viscerales principalmente pulmonares. Por tanto hasta en un 80% de pacientes no se beneficiarán de la práctica de la cirugía que suele ser difícil y con una morbilidad no despreciable.

2- Vigilancia estricta postorquiectomía:

La vigilancia estricta con estudios de imagen y dosificación frecuente de niveles de marcadores permite descubrir la afectación retroperitoneal de forma precoz (< a 5 cm a nivel retroperitoneal y < a 2 cm a nivel pulmonar). Y por tanto aplicar pautas de quimioterapia que permitan una erradicación precoz de la enfermedad.

En general ambas políticas tienen ventajas e inconvenientes (Tabla 6):

TRATAMIENTO	VENTAJAS	INCONVENIENTES
DGR	-Correcto estadiaje Patológico -Recidivas retrop. Muy Infrecuentes. -Seguimiento menos Estricto.	-No necesaria en 80% casos. -Necesidad Cirujano experto. -Tasa complicaciones entre el 14-23%. -Alteraciones eyaculatorias.
VIGILANCIA	-No influencia sobre la Fertilidad. -Cirugía retroperitoneal Sólo en caso de masa residual (<5% casos).	-Estrés emocional por el gran Número de exploraciones. -Importancia del cumplimiento por parte del paciente. -Necesidad de más QMT en la Recidiva (3 BEP o 4 EP).

Tabla 6 -- Germà y cols. Stage I Non-Seminoma (ponencia reunión EORTC-Barcelona Noviembre, 2002)

Dado el importante número de recidivas (50%) en el grupo de pacientes con presencia de factores de mal pronóstico en la pieza de orquiectomía (invasión vascular/linfática, carcinoma embrionario puro, ausencia de componente de saco vitelino y pT> o igual 2), se están aplicando pautas de quimioterapia adyuvante tras la orquiectomía con una clara disminución de la tasa de recidivas (al menos 2 BEP) ⁸⁵⁻⁸⁶.

En resumen podríamos decir que el tratamiento de los pacientes afectados de TGNS en estadio I estaría en función del riesgo potencial de recidiva en cada paciente. El grupo de bajo riesgo de recidiva podría beneficiarse de una política de

seguimiento estricto con la administración de al menos dos ciclos de quimioterapia BEP en el grupo de alto riesgo. La disección ganglionar retroperitoneal probablemente constituya de un procedimiento innecesario y no exento de riesgos hasta en un 80% de los pacientes.

1.8.2 Tratamiento de tumores germinales metastáticos.

El tratamiento de los tumores germinales diseminados viene determinado por:

- **Histología del tumor primario.**
- **Grupo pronóstico de la IGCCG.**

Existe consenso en que el tratamiento inicial de estos paciente es la quimioterapia en todos los casos a excepción de la enfermedad en estadio II con volumen < a 5 cm en los que es posible el tratamiento primario con disección retroperitoneal en los TGNS o irradiación externa en los casos de TGS puros. En los TGNS estadio II a-b, ambas opciones son igualmente válidas en cuestión de resultados pero no así en relación a toxicidad y efectos secundarios.

Los esquemas quimioterapéuticos aplicados en la enfermedad avanzada consisten en **cuatro ciclos de BEP o PEB:**

*** Grupo de buen pronóstico de la IGCCC:**

El tratamiento estándar consiste en PEB x 3 ciclos. Si existe contraindicación para la administración de bleomicina se utiliza el esquema PEx 4.

***Grupo de pronóstico Intermedio de la IGCCC:**

Los datos disponibles apoyan que el tratamiento aplicado en este grupo es PEB x 4. Dado su supuesto peor pronóstico respecto al grupo de buen pronóstico se están ensayando estudios prospectivos donde se compara PEB con PEB+paclitaxel (EORTC GU Group trial) ⁸⁷.

***Grupo de mal pronóstico de la IGCCC:**

El tratamiento estándar corresponde a BEP x 4. La sustitución de bleomicina por Ifosfamida obtendría los mismos efectos si bien incrementaría la toxicidad global. El intervalo libre de enfermedad a los 5 años se sitúa en torno a un 50%.

Tras la finalización de la quimioterapia inicial se realiza una reevaluación del paciente mediante determinaciones séricas de marcadores tumorales y estudios de imagen. En base a los resultados obtenidos de ésta reevaluación diferenciamos:

- 1-Normalización de marcadores ausencia de enfermedad radiológica: vigilancia según protocolo establecido.
- 2-Normalización de marcadores con crecimiento de la enfermedad metastásica: resección tumoral seguida de quimioterapia de inducción en caso de presencia de tumor viable en dichas masas metastásicas.
- 3-Elevación de marcadores tras el segundo ciclo de quimioterapia: Se iniciarían esquemas de tratamiento quimioterápico de rescate.

El tratamiento global de las masas residuales postquimioterapia serán objeto de amplio estudio en un posterior apartado de ésta introducción dado que

constituyen el objeto principal de análisis de ésta tesis. Por tanto se obvia en tratamiento de dichas masas en éste apartado.

En los casos de **enfermedad refractaria al tratamiento estándar** distinguiremos:

*** TGS puros:**

La aplicación de esquemas PEI/VIP x 4 (cis-platino, etopósido (vinblastina), ifosfamida) o VeIP x 4 son los más utilizados. Actualmente no queda claro el beneficio terapéutico del incremento de las dosis de cis-platino de forma precoz aunque con incremento de toxicidad.

***TGNS:**

El tratamiento estándar tras la quimioterapia de inducción consistirá en PEI/VIP x 4 o VeIP x 4. Las dosis convencionales de estos fármacos permiten remisiones completas en un 15-40% de pacientes dependiendo de factores de riesgo individuales. Los esquemas de rescate con VeIP no sean probablemente superiores a otros regímenes terapéuticos basados en cis-platino a dosis convencionales, así mismo el uso esquemas que incorporan un mayor número de agentes quimioterápicos parece que incrementarían la toxicidad sin evidenciar un claro beneficio terapéutico. En todo caso serán necesarios nuevos estudios en Fase II intensificando las dosis de los agentes empleados o incorporando nuevos como la **gemcitabina y taxol** ⁸⁸⁻⁸⁹.

1.9 Cirugía del tumor germinal.

El tratamiento quirúrgico del cáncer testicular comprende la exéresis del tumor primario, la exéresis de las cadenas ganglionares retroperitoneales con finalidad diagnóstica y terapéutica así como la cirugía de las masas residuales postquimioterapia. Así mismo se puede plantear, en determinados casos, la exéresis de masas tumorales persistentes tras la aplicación de pautas de quimioterapia de rescate con niveles persistentemente elevados de marcadores tumorales (“Desperation surgery”). En todo caso, la cirugía constituye hoy día un elemento indispensable para lograr la curación de los pacientes afectos de tumor germinal.

1.9.1 Cirugía del tumor primario.

La exéresis del tumor primario constituye la primera etapa en el tratamiento de los tumores germinales testiculares. Su papel es fundamental en el conocimiento de la **estirpe histológica** del tumor y de **los factores pronóstico locales** imprescindibles para adoptar decisiones terapéuticas. Así mismo es una maniobra terapéutica en el estadio I. Se lleva a cabo mediante incisión inguinal con disección y liberación del cordón espermático el cual se pinza para evitar la potencial migración de células tumorales por vía venosa o linfática al movilizar el testículo. Tras la tracción sobre el cordón para movilizar la gónada, se practica la sección del ligamento que fija la vaginal testicular a la pared escrotal y finalmente se procede a la ligadura y sección del cordón espermático a 1-2 cm de orificio inguinal. De acuerdo con la solicitud del paciente, es posible la colocación de una prótesis testicular antes del cierre de la incisión de inguilotomía.

En determinados casos de tumores de pequeño tamaño en pacientes con testículo único, es posible plantear una cirugía conservadora y evitar así la anorquia con las consiguientes alteraciones respecto a la fertilidad y a la función hormonal. En estos casos y tras el clampaje del cordón espermático se procederá a la apertura de la albugínea testicular y la enucleación de la masa tumoral con extirpación de un pequeño margen de seguridad peritumoral. Posteriormente y, tras desclampaje y hemostasia se procede al cierre de la túnica albugínea. La cirugía conservadora asociada a radioterapia a dosis de 20 Gy consigue resultados óptimos en casos altamente seleccionados⁹⁰⁻⁹¹.

Por último comentar que aunque actualmente se aconseja evitar la violación escrotal, se considera que ésta no representa un riesgo real de diseminación linfática a áreas atípicas o de recidiva local.

Una vez obtenida la pieza de orquiectomía se procederá a su estudio histopatológico. Es imprescindible previa a la fijación de la pieza, separar la porción más distal del cordón espermático (límite quirúrgico) y posteriormente realizar una descripción macroscópica adecuada que incluya las dimensiones de la gónada, longitud del cordón espermático y de las estructuras alteradas o no, de la misma. En cuanto a la descripción microscópica es fundamental referirse a:

*Masa tumoral única o múltiple.

*Exacta composición de los subtipos histológicos, con mención del porcentaje aproximado, que representan cada uno de ellos.

*Estado de la albugínea, vaginal, rete testis, epidídimo y cordón espermático e incluso mencionando su indemnidad.

* Presencia o ausencia de invasión vascular (especificando si es linfática o venosa) y localización de los vasos invadidos.

* Categoría pT.

* Estado del parénquima adyacente no tumoral con especial mención de la presencia o ausencia de neoplasia germinal intratubular.

* En caso de incluir porción escrotal, estado y relación de la misma con la patología principal ⁹².

1.9.2 Cirugía retroperitoneal en estadios iniciales (de estadiaje).

La practica sistemática de **disección ganglionar retroperitoneal (DGR)** en estadios iniciales con el objetivo de estadificar correctamente al paciente afecto de TGNS, es actualmente controvertida puesto que alrededor de un 80% de pacientes no se beneficiarán de dicha cirugía no exenta de morbilidad intra y postoperatoria y posibilidad de alteraciones eyaculatorias. Así mismo el control exhaustivo postorquiectomía permite descubrir la recidiva de forma precoz y con un bajo volumen metastático y, por lo tanto esta política ha ido desplazando a la cirugía retroperitoneal en la mayoría de centros.

La práctica de DGR de estadiaje obliga a un conocimiento profundo de la anatomía del espacio retroperitoneal y sobre todo de las vías de drenaje linfático testicular (ver apartado 1.5.1). Además es fundamental un amplio conocimiento de la neuroanatomía, en especial de las fibras nerviosas simpáticas que acompañan a los vasos linfáticos retroperitoneales. El conocimiento de las estrechas relaciones entre los sistemas linfático y simpático, constituye la base de la evolución de las técnicas de linfadenectomía con el objeto de permitir la disminución de la frecuencia de los trastornos en la eyaculación.

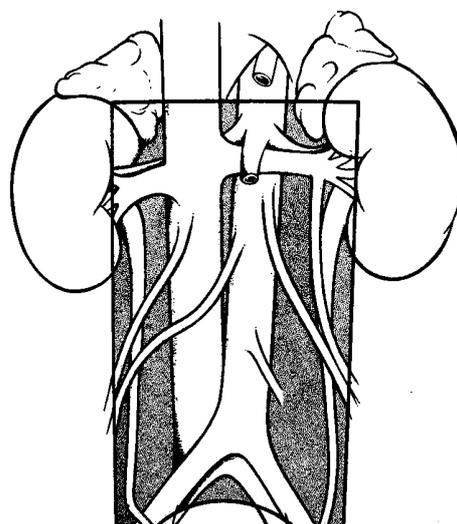
Desde un punto de vista histórico, la DGR ha ido evolucionando desde las primeras linfadenectomías amplias con amplios campos de disección (***Linfadenectomías suprahiliares bilaterales***)⁹³, justificadas por la necesidad de extirpar todos los posibles depósitos metastáticos en una época donde no se disponía de una quimioterapia eficaz, hasta la reducción de los campos de resección y el posterior desarrollo de las técnicas conservadoras de la inervación simpática (***“nerve sparing”***).

Por tanto el mejor conocimiento de los lugares específicos de depósito metastático junto con la necesidad de disminuir la morbilidad quirúrgica, han ido modificando la técnica quirúrgica a lo largo de los últimos 25 años. Sin duda ha contribuido a ello el disponer de una quimioterapia altamente eficaz para el TGNS⁹⁴.

1.9.2.1 Linfadenectomía radical bilateral suprahiliar:

La linfadenectomía suprahiliar bilateral abarcaba un amplio campo de resección que se extendía desde zona suprahiliar bilateral hasta por debajo de la bifurcación aórtica con amplios márgenes paracavos y paraaórticos (Figura 1). Posteriormente se fue omitiendo la resección de componente suprahiliar justificado por la baja tasa de afectación metastásica. Las diferentes series quirúrgicas posteriores confirmaron que la omisión de la disección suprahiliar era una opción segura y reducía considerablemente la dificultad quirúrgica de la resección y el tiempo quirúrgico.

Fig 1 - Disección ganglionar suprahiliar bilateral (Tumores germinales del testículo, Germà y cols, Ed. Doyma 1991).



Gran campo de disección suprahiliar que engloba margen amplio paraaórtico y paracaval.

1.9.2.2 **Disección ganglionar modificada unilateral:**

Los avances de la radiología y en los marcadores tumorales, permitieron una valoración más exacta de la afectación metastásica retroperitoneal. Así mismo el advenimiento de las pautas de quimioterapia basadas en cis-platino permitió tratar con éxito los pacientes con recidivas. Todo ello, junto a la elevada tasa de aneyaculación secundaria del tratamiento quirúrgico, favoreció en algunos países (Gran Bretaña y países escandinavos) el rechazo de la cirugía retroperitoneal primaria y la adopción de pautas de vigilancia estricta ⁵³⁻⁹⁵. Los centros que quirúrgicos comprometidos con la disección ganglionar retroperitoneal aunaron más los esfuerzos para conservar la eyaculación reduciendo los límites de la resección de forma unilateral basados en un mayor conocimiento de los territorios de afectación metastásica retroperitoneal y en el reconocimiento de que la región crítica para conservar la eyaculación se situaba por debajo de la arteria mesentérica Inferior (cadenas simpáticas ganglionares y plexo hipogástrico).

La disección unilateral modificada, permite la conservación de las fibras simpáticas con resultados de hasta un 90% en la conservación de la eyaculación con resultados oncológicamente aceptables.

En relación a la **técnica quirúrgica**, la disección ganglionar unilateral modificada se inicia tras la exposición amplia del espacio retroperitoneal con el despegamiento cólico a nivel del ligamento de Toldt, y disección ascendente hasta el ángulo de Treitz. Se practicaría la exéresis del tejido celulo-ganglionar desde el pedículo renal derecho por arriba, el uréter por fuera, cara anterior de la cava por dentro y borde derecho de la aorta en los casos de **disección ganglionar unilateral modificada derecha** (Figura 2).

En los casos de **disección ganglionar unilateral modificada izquierda** (Figura 3) los límites son idénticos si bien la cara anterior de la aorta y borde interaortocavo corresponderían al límite interno.

Durante estas resecciones se practica también la exéresis del pedículo espermático homolateral extendiéndose desde el origen de la arteria espermática hasta su extremo inferior (límite de disección del pedículo realizado durante la cirugía de orquiectomía de tumor primario) ⁵³⁻⁹⁶.

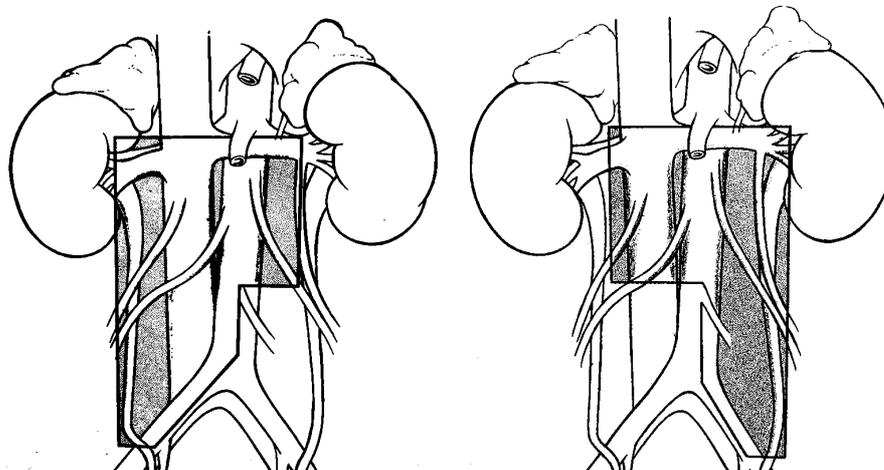


Fig 2 - Disección ganglionar unilateral Dcha Fig 3 - Disección ganglionar unilateral Izda

(*Tumores germinales del testículo, Germà y cols, Ed. Doyma 1991*).

1.9.2.3 **Disección ganglionar modificada con conservación nerviosa:**

A pesar de la aplicación de las técnicas de disección modificada unilateral, hasta en un 40% de pacientes presentaban algún grado de lesión en las fibras nerviosas simpáticas y por tanto esto traducía alteraciones más o menos importantes en la eyaculación. En base a ello a principio de la década de los 80, se inicia la identificación peroperatoria de las fibras simpáticas por parte de investigadores de la Universidad de Indiana en pacientes seleccionados con bajo riesgo de recidiva ganglionar. A finales de los ochenta ya es factible la práctica de la disección con conservación de la neuroanatomía simpática (**“nerve sparing surgery” o “cirugía con preservación nerviosa”**)⁹⁷⁻⁹⁸

La realización de técnicas de disección ganglionar retroperitoneal con preservación nerviosa requiere de un exquisito conocimiento de la neuroanatomía

de las cadenas simpáticas ganglionares y de sus relaciones con las estructuras vasculares retroperitoneales.

Dichas cadenas simpáticas lumbares y sus ganglios se sitúan entre la primera y cuarta vértebras lumbares de donde salen las fibras nerviosas postganglionares que convergen en una red anastomótica situada en la cara anterior de la aorta rodeando la salida de la arteria mesentérica inferior: **plexo hipogástrico** (Figura 4).

La cadena simpática lumbar izquierda se sitúa en posición posterolateral respecto a la aorta y sus ramas rodean la cara lateral de la aorta para dirigirse al plexo hipogástrico, mientras que la cadena simpática lumbar izquierda se sitúa en posición retrocava y sus fibras, a través del espacio interaortocavo, se dirigen también al plexo hipogástrico.

La práctica de la disección retroperitoneal con preservación nerviosa es una técnica que requerirá una extremada meticulosidad en la identificación y aislamiento de los filetes nerviosos para lograr así la exéresis del tejido celulo-linfático sin lesión neural.

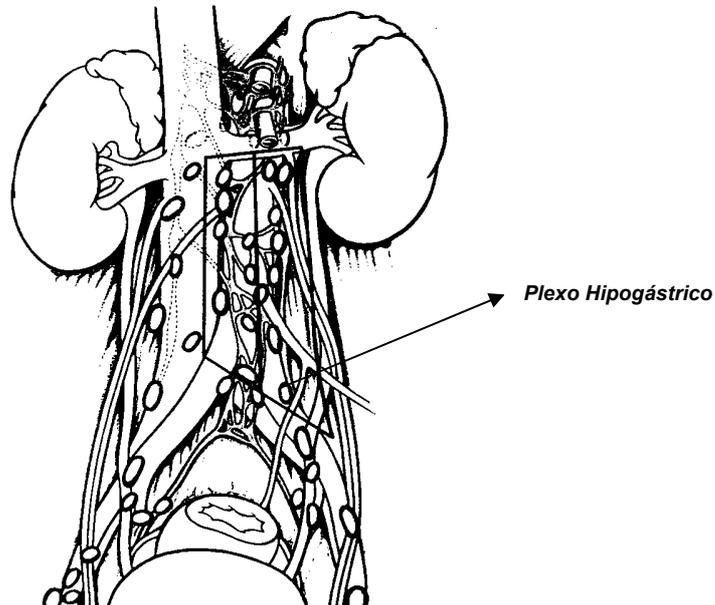


Fig 4 - Disección unilateral modificada izquierda

(*Tumores germinales del testículo, Germà y cols, Ed. Doyma 1991*).

1.9.3 Cirugía de la masa residual postquimioterapia:

1.9.3.1 Definición de masa residual:

Se define como “masa residual postquimioterapia” a la persistencia de enfermedad radiológica a nivel retroperitoneal, torácico, mediastínico o cervical en pacientes afectados de tumor germinal diseminado tras la finalización de al menos cuatro ciclos de quimioterapia estándar basada en el cis-platino y con marcadores tumorales negativos.

La presencia de dichas masas se cifra en torno a un 30-60% de pacientes afectados de tumores germinales avanzados, siendo más frecuentes en pacientes afectados de tumores germinales no seminomatosos ⁹⁹.

1.9.3.2 Localización de las masas residuales:

Tal y como hemos expuesto, las masas residuales postquimioterapia pueden localizarse en los diferentes territorios de depósito metastático habituales de los tumores germinales testiculares o extragonadales (primarios retroperitoneales, mediastínicos o incluso pineales). Podemos encontrar masas en cualquier zona de diseminación metastásica ganglionar retroperitoneal, torácica y cervical. Así mismo también podemos localizar masas residuales a nivel visceral (pulmonar, hepática etc....).



Imagen 16: Masa residual postquimioterapia que engloba el hilio renal izquierdo con afectación y desplazamiento del riñón izquierdo.

Las masas retroperitoneales pueden localizarse en diferentes áreas, siendo las localizaciones hiliares renales derechas, para y precavales e interaortocavales las más frecuentes en los tumores primarios testiculares derechos. Las interaortocavales, paraaórticas e hiliares renales izquierdas (Imagen 16) lo son en

los tumores testiculares izquierdos. En todo caso pueden localizarse en cualquier territorio retroperitoneal, pudiendo englobar diversas estructuras retroperitoneales.

La tomografía axial computerizada torácica y/o abdominal constituyen los principales métodos de diagnóstico de dichas masas residuales, que pueden sufrir diferentes cambios en su densidad y tamaño a lo largo del tratamiento médico administrado. Habitualmente dichas masas metastásicas suelen disminuir en tamaño, si bien ocasionalmente evidenciamos un aumento de sus dimensiones.

1.9.3.3 Tratamiento de las masas residuales postquimioterapia:

Hemos de distinguir entre TGS y TGNS a la hora de plantear el tratamiento de la masa residual postquimioterapia:

1-Tumores germinales tipo seminoma (TGS):

En los seminomas puros, la cirugía de la masa residual, se indica solamente en pacientes con tumor residual en progresión tras la quimioterapia de inducción con normalización de marcadores y sospecha de elementos no seminomatosos residuales. Más del 90% de pacientes afectados de seminomas puros presentarán fibronecrosis en el tejido resecaado tras la quimioterapia ⁹⁹⁻¹⁰⁰. Aunque si la masa residual es > 3 cm en su diámetro máximo, la probabilidad de fibronecrosis es > del 80%. Por lo tanto, la vigilancia estricta mediante TAC es el tratamiento de elección en numerosos pacientes con masas residuales pequeñas en los tumores seminomas.

Últimamente, la Tomografía por emisión de positrones (PET) con 5-deoxy-glucosa parece que podría ayudar a diferenciar aquellas masas que presentan focos de tumor viable respecto a las que presentan fibronecrosis ⁷⁵.

2- Tumores germinales tipo No seminoma:

En aquellos pacientes que presentan elementos teratomatosos en el tumor primario, la indicación de tratamiento quirúrgico de las masas residuales postquimioterapia con marcadores tumorales negativos, no es cuestionable puesto que hasta en un 82% de dichas masas contendrán elementos de teratoma. En éstos pacientes la extirpación de dichas masas, independientemente de su tamaño, permite eliminar el componente de teratoma que “per se” es quimiorresistente y capaz de crecer (“Growing Teratoma Síndrome”) o diferenciarse a elementos sarcomatosos. Así mismo, es posible la diferenciación quimioinducida de cualquier elemento tumoral celular hacía componentes de teratoma. Por tanto sólo aquellos pacientes con remisión completa evidenciada en el TAC de control post quimioterapia podrán evitar la cirugía e iniciar un programa de controles estrictos ¹⁰¹.

La persistencia de marcadores elevados tras quimioterapia de inducción no constituye contraindicación para la cirugía. Pese a mal pronóstico de este grupo de pacientes, la extirpación completa de las masas residuales permite tasas de curación de hasta un 47% según las diferentes series estudiadas. Se consideran factores de mal pronóstico la presencia de enfermedad residual en múltiples localizaciones y/o resecciones incompletas ¹⁰²⁻¹⁰³⁻¹⁰⁴⁻¹⁰⁵.

1.9.3.4 Aspectos técnicos en la cirugía de la masa residual postquimioterapia:

La exéresis de las masas residuales postquimioterapia resulta difícil. En la mayoría de ocasiones la masa residual se localiza en situación infrarrenal y por tanto, la mejor vía de abordaje constituye la laparotomía media en mayor o menor extensión según las necesidades. En los casos de tumores de localización retrocrural (por detrás del hiato diafragmático), es recomendable un acceso toracoabdominal o bien el acceso abdominal con la movilización amplia del hígado hacia la izquierda (maniobra de **Langebuch**) e incisión miofiláctica de los pilares diafragmáticos (Imagen 17 y 18).

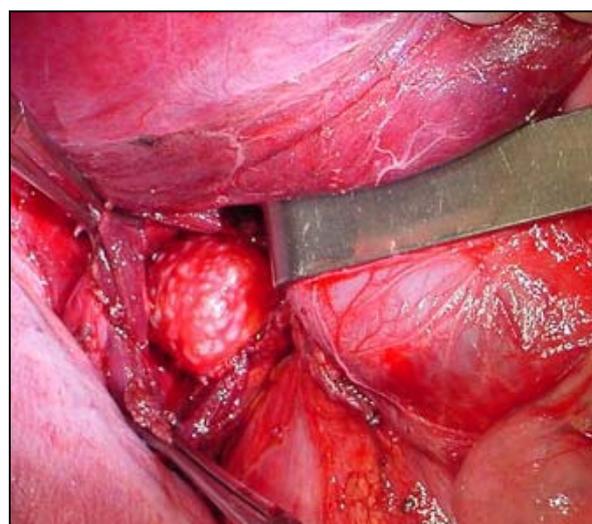
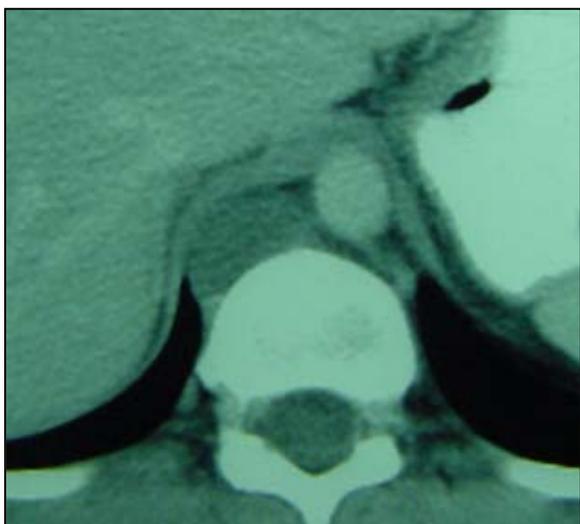


Imagen 17 y 18: Masa retrocrural derecha. Luxación hepática a la izquierda sobre el eje de la cava (maniobra de Langebuch).

Tras la laparotomía media y la colocación del retractor abdominal, es necesaria la palpación escrupulosa del hígado y la movilización del epiplón mayor.

Posteriormente se procede a la exposición amplia del retroperitoneo mediante la incisión del ligamento de Toldt derecho, rodeando el ciego y dirigiéndose de forma ascendente hasta el ángulo de Treitz. En caso de infiltración tumoral del mesenterio ocasionalmente puede ser necesaria la extirpación de segmentos de intestino delgado.

Se recomienda aislar previamente las estructuras vasculares mayores y los uréteres antes de abordar las masas. En grandes masas nos permite controlar inicialmente la cava y aorta (o bien las arterias ilíacas) por encima y debajo del tumor, con el fin de evitar el sangrado que podría producirse durante la disección de la masa y que en ocasiones resulta de suma dificultad dada la ausencia de verdaderos planos de disección por efecto de la quimioterapia previa.

Tras el control de los grandes vasos, se procede a la elevación y disección del tejido sobre las masas retroperitoneales. Es importante el tener precaución ante la existencia de vasos accesorios renales que crucen sobre la cava para evitar ser lesionados (vasos polares). Así mismo se procederá al aislamiento de los uréteres mediante *vessels loops*. En los casos de supuesto englobamiento ureteral por las masas, normalmente el uréter suele discurrir lateralmente y suele ser aislado sin problemas (imagen 18).

Otro de los aspectos a tener en cuenta en la disección posterior de las masas residuales, es la posible lesión de los vasos lumbares (arterias y venas) al elevar los grandes vasos de la zona preespinal así como la preservación de las fibras del plexo simpático en los casos de resección de masas unilaterales. Dichas fibras se inician desde los canales raquídeos por encima de los vasos lumbares en ambos lados de la aorta hacia el plexo hipogástrico (imagen 18).



Imagen 18: Identificación y aislamiento de uréteres. Vasos lumbares posteriores.

En los casos de grandes volúmenes tumorales, es posible y recomendable la ligadura de los vasos mesentéricos inferiores con el objetivo de exponer mejor la región paraaórtica izquierda. Así mismo, ocasionalmente es necesaria la realización de nefrectomías para permitir la resección completa de masas que engloban el riñón y/o estructuras parahiliares.

Al finalizar la resección, es importante la práctica de una correcta hemostasia de pequeños vasos sangrantes. Debería evitarse la utilización de colágeno u otros materiales hemostáticos puesto que en ocasiones no se reabsorben totalmente pudiendo dar lugar a falsas interpretaciones respecto a posible recurrencia tumoral en la realización de TAC posteriores. Se recomienda cerrar el peritoneo posterior con suturas continuas para así proteger a los grandes vasos.

Ocasionalmente puede ser necesaria la sustitución segmentaria de la aorta o arteria ilíaca por la afectación de masas residuales que contienen tumor viable o teratoma, y que no pueden ser extirpados en su totalidad. En éstos casos será necesaria la interposición de prótesis vasculares con la colaboración de cirujanos especialistas. En el caso de afectación de la vena cava, la formación de

circulación colateral retroperitoneal, hace innecesaria su sustitución protésica en la mayoría de ocasiones.

1.9.3.5 Complicaciones de la cirugía de masa residual:

Diferenciaremos entre las complicaciones durante la práctica de la cirugía (peroperatorias) y aquellas que aparecen durante el postoperatorio. Las principales complicaciones peroperatorias se derivan de las lesiones producidas en los órganos abdominales (intestino, páncreas...) y sobre todo en las estructuras vasculares (grandes vasos, vasos lumbares etc....) que originarán sangrados que obligarán a maniobras hemostáticas y en ocasiones transfusión. En general son poco frecuentes. En relación a las complicaciones postoperatorias destacan aquellas derivadas de cualquier cirugía abdominal como íleo prolongado (> 5 días con tubo nasogástrico), hematoma retroperitoneal o infecciones de pared. Los linfocelos son raros y en general se previenen mediante una linfostasia rigurosa. Muchos de ellos son asintomáticos y no requerirán de tratamiento. Los demás ocasionalmente requieren de drenaje y nutrición parenteral durante varios días. Ocasionalmente es necesaria la práctica de drenajes laparoscópicos al peritoneo en casos de difícil resolución. Las complicaciones pulmonares aparecen en un 30% de pacientes, en base a la reducción de la FIO₂ a < 25% como consecuencia de los tratamientos quimioterápicos aplicados (bleomicina). Las heridas del uréter son también muy poco frecuentes y suelen requerir de reparación inmediata con colocación de tutores tipo "doble Jota" ¹⁰⁶⁻¹⁰⁷⁻¹⁰⁸.

1.9.3.6 El Síndrome del “GROWING TERATOMA ”:

El llamado síndrome del teratoma creciente o “Growing Teratoma Syndrome” (SGT), fue descrito por primera vez en la literatura médica por Logothetis en 1982¹⁰⁹ al evidenciar crecimiento expansivo y rápido de lesiones quísticas retroperitoneales en dos pacientes afectos de tumor germinal testicular avanzado tras la administración de dos ciclos de quimioterapia y en ausencia de elevación de marcadores. Se presenta entre un 2-7,6% de pacientes afectos de TGNST metastáticos¹⁰⁹⁻¹¹⁰⁻¹¹¹.

Los criterios diagnósticos aceptados son:

1. Evidencia radiológica de crecimiento expansivo de las metástasis de TGNST durante o tras la administración de la quimioterapia (Imagen 19).
2. Marcadores tumorales negativos.
3. Presencia de teratoma diferenciado, en ausencia de focos de tumor viable, en las masas resecadas.

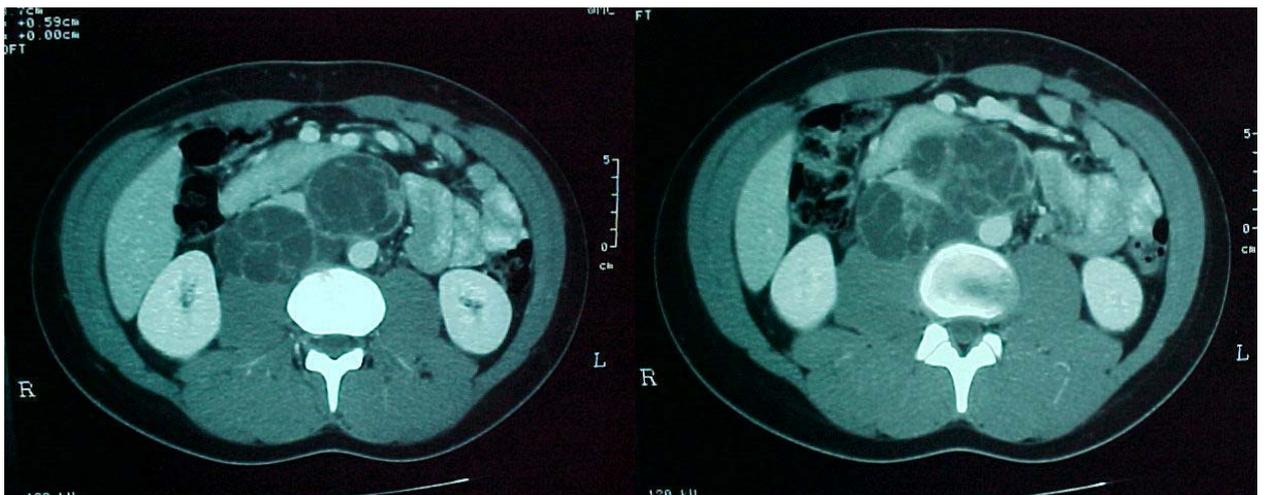


Imagen 19: Masas expansivas de teratoma maduro quístico (“Growing teratoma síndrome”).

El Síndrome de “Growing Teratoma” puede manifestarse en multitud de localizaciones anatómicas. El retroperitoneo constituye la localización más frecuente seguida por el tórax aunque se han descrito casos de localización hepática, cervical e incluso pineal. Suele ser un hallazgo radiológico en el seguimiento de los pacientes con TGNST metastáticos (TAC) y su identificación precoz es sumamente importante para evitar quimioterapias innecesarias y los efectos potencialmente letales que pueden ocasionar las masas crecientes sobre las estructuras anatómicas vecinas.

El análisis macroscópico demuestra la presencia de masas sólido-quísticas más o menos amplias, que al corte presentan múltiples cavidades quísticas con contenido coloidal (Imagen 20). Entre dichas masas se disponen cantidades variables de tejido fibroso y/o cartilaginoso. Microscópicamente se corresponde a teratoma maduro clásico sin evidencia de elementos tumorales viables ¹¹²⁻¹¹³.

Se desconoce cual es la causa del SGT aunque se postula la posible diferenciación de las células tumorales a teratoma dado su carácter pluripotencial en especial del componente de saco vitelino ¹¹¹ o bien la posibilidad de un origen a partir de elementos tumorales quimiorresistentes y remanentes en las masas metastásicas ¹¹⁴.

El tratamiento quirúrgico de dichas masas es la norma puesto que son resistentes a la quimioterapia. La exéresis quirúrgica permite la eliminación del componente teratomatoso evitando así la posible malignización del mismo y sobre todo los efectos compresivos sobre las estructuras vecinas. Es importante una exéresis completa para evitar las recidivas posteriores de hasta un 19% ¹¹⁵. La cirugía suele ser difícil en especial en las masas localizadas a nivel mediastínico o retrocruval.



Imagen 20: Exéresis de múltiples masas de Growing Teratoma.

1.10 Predicción de la histología de la masa residual tras quimioterapia en tumores de extirpe germinal: estado actual del tema.

1.10.1 Introducción:

Tal y como se ha descrito en apartados anteriores, el beneficio obtenido de la resección de la masa residual postquimioterapia depende del tipo histológico evidenciado en dicha masa. Desde hace varios años, la atención está centrada en el estudio de los diversos factores asociados con la histología de la resección, existiendo diversos trabajos publicados focalizados en la determinación de la existencia de grupos de pacientes que tendrían una elevada probabilidad de fibronecrosis y, por tanto en los cuales podría evitarse la cirugía posterior.

Sagalowsky y cols. estudiaron un total de 15 pacientes afectos de tumores testiculares metastáticos a los que se somete a cirugía de resección de masas residuales tras la finalización de la quimioterapia. Se analizan variables histológicas tales como la presencia de teratoma en el tumor primario así como las variaciones en la densidad y el tamaño de las masas residuales antes y tras el tratamiento citostático aplicado. De su estudio se concluye que el carácter y densidad de las masas antes y después de la quimioterapia no se correlaciona de forma consistente con la histología del tumor primario o de las masas resecadas¹¹⁵.

Donohue y cols. estudiaron un total de 80 pacientes afectos de tumores germinales avanzados mediante el análisis exhaustivo de los cambios tomodensitométricos y dimensionales sufridos por las masas durante el tratamiento médico. Concluyen en que la probabilidad de fibronecrosis en las masas es superior en aquellas masas que sufren una tasa de reducción > o igual al 90% tras la administración de la quimioterapia¹¹⁶. Otros autores de reconocido prestigio se centran en los aspectos puramente radiológicos de las masas antes y

tras la quimioterapia. Así *Stomper y cols.* evalúan las características tomográficas de 45 masas en un total de 30 pacientes evaluados afectados de tumores germinales metastáticos. Los hallazgos radiológicos se correlacionan con la histología de las masas resecadas. Concluyen que los cambios en el tamaño y densidad radiológica de las masas no son suficientes para excluir la presencia de tumor viable o teratoma en dichas masas ¹¹⁷.

Además de variables puramente radiológicas en otros estudios se analizan aspectos globales que incluyen también aspectos relacionados con la histología del tumor primario y aspectos biológicos tales como los niveles iniciales de marcadores tumorales y incluso el intervalo de tiempo medio necesario para la negativización total de dichos marcadores tras el inicio de la quimioterapia ¹¹⁸.

Pero sin duda los estudios más recientes y completos en relación a predicción de la histología de las masas residuales postquimioterapia corresponden a los publicados por el grupo de *Steyemberg y cols.* del Center for Clinical Decision Sciences (Department of Public Health) de la Universidad Erasmus de Rotterdam (Holanda) ¹¹⁹⁻¹²⁰⁻¹²¹⁻¹²²⁻¹²³⁻¹²⁴. Entre finales de los ochenta y principios de los noventa, dicho grupo realizó un meta análisis completo de 19 estudios publicados en la literatura hasta el momento en relación al tema, estableciendo a partir de un total de casi mil resecciones practicadas, diferentes predictores de necrosis en las masas. La combinación de diversos factores estudiados permitió definir subgrupos de pacientes para los cuales el beneficio de la resección no superaba los riesgos de la misma. A partir de la definición de dichos subgrupos de pacientes Steyemberg y cols desarrollaron un sistema de puntuación cuyo objetivo fundamental era determinar la probabilidad de encontrar fibronecrosis o, en su contra, tumor residual. Las variables utilizadas en la elaboración de dicho sistema de puntuación fueron la presencia/ausencia de elementos de teratoma en el tumor

primario, los niveles de marcadores previos a la quimioterapia, el tamaño de las masas tumorales postquimioterapia así como la magnitud de la reducción de las masas. La evaluación final del estudio permitió concluir que es posible predecir con una alta probabilidad la presencia de fibronecrosis de las masas, pero ésta predicción no permite excluir, con una fiabilidad suficiente, la existencia de cáncer.

1.10.2 Desarrollo del modelo predictivo de Steyerberg y cols:

Steyerberg y cols desarrollaron dos modelos de predicción de histología de la masa residual postquimioterapia retroperitoneal en pacientes afectados de tumores germinales testiculares no seminomatosos y tratados con quimioterapia estándar basada en cis-platino. Así mismo dichos pacientes presentaban niveles de AFP y HCG dentro de la normalidad antes de la resección de las masas.

El primero de los modelos desarrollados tiene como único objetivo la predicción de fibronecrosis, sin embargo el segundo modelo intenta discriminar la presencia de tumor viable respecto a teratoma maduro en pacientes sin fibronecrosis. Para el desarrollo de ambos modelos se obtuvieron datos de un total de 6 grupos de estudio (556 pacientes) ¹¹⁹⁻¹²⁰.

El modelo para fibronecrosis se desarrolló a partir del estudio de seis predictores que mostraron una elevada capacidad como tales cuando se analizaron por separado (univariante) o conjuntamente (multivariante). Los predictores para fibronecrosis fueron:

- Ausencia de elementos teratomatosos en el tumor primario.
- Niveles pre-quimioterapia de AFP- HCG normales.

- Niveles pre-quimioterapia de LDH elevados.
- Masa residual relativamente pequeña.
- Importante reducción media de la masa durante la quimioterapia.

El modelo desarrollado para discriminar entre cáncer y teratoma se basó en tres predictores que mostraron conjuntamente significación estadística elevada en el estudio multivariado. Así, la presencia de tumor viable resultó más frecuente en pacientes con niveles de LDH elevados antes de la quimioterapia, masas residuales grandes e importante reducción de las masas durante la quimioterapia.

La probabilidad de fibronecrosis y la probabilidad de cáncer se establecieron con respecto a factores conocidos antes de la resección (diferentes predictores). Como medida de asociación se utilizó la Odds Ratio (OR). La relación entre predictores y resultados obtenidos (histología) se estableció inicialmente mediante estudio univariante. Existía significación estadística para cada uno de los predictores estudiados ($p < 0,05$), si el 95% del intervalo de la OR no incluía el valor 1. El análisis multivariante mediante regresión logística se utilizó para estimar la probabilidad de cáncer basado en la combinación de predictores. Dicho análisis multivariado incluyó todos los predictores con una $p < 0,05$ en el análisis univariante.

La **fiabilidad** hace referencia al grado elevado de concordancia entre los resultados esperados y observados. Se obtuvo una representación gráfica de la fiabilidad del modelo mediante la representación Posteriormente se procedió a la evaluación del modelo predictivo desarrollado mediante el establecimiento de la capacidad predictiva global, o sea la evaluación de la fiabilidad (calibración) y discriminación del modelo multivariante:

- de las frecuencias observadas (necrosis/cáncer) respecto a las probabilidades esperadas . La bondad del ajuste se estableció mediante el Test de Hosmer-Lomeshow que evalúa la concordancia entre probabilidades esperadas del modelo respecto a las frecuencias observadas.
- La **discriminación** se realizó mediante análisis ROC. La curva ROC es una representación gráfica de la sensibilidad versus la proporción de falsos positivos (1- especificidad) evaluando diferentes puntos de corte consecutivos de probabilidad esperada. El cálculo del área bajo la curva ROC (AUC), permite obtener un valor que resume la capacidad discriminativa del modelo predictivo. Para todos los posibles pacientes, el área representa la proporción en los que éste resultado (fibronecrosis/cáncer) tendría una elevada probabilidad respecto a aquellos pacientes que no presentan el resultado histológico previsto. Cuando el AUC es 1,0 el modelo discriminaría perfectamente. En el caso de nuestro modelo predictivo una $AUC > 0,6$ podría interpretarse como razonable, $>0,7$ como satisfactoria y $> 0,8$ como excelente respecto a la capacidad discriminativa del modelo (Fig- 5).

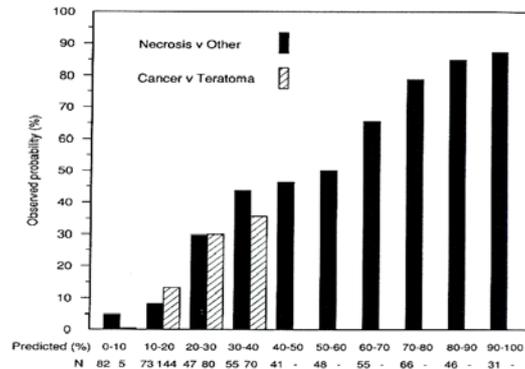


Fig 1. Reliability of the models predicting necrosis and distinguishing cancer from teratoma. Number of patients in each group of the predicted probability is listed after N.

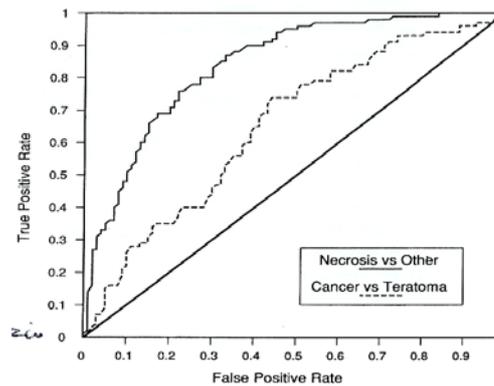


Fig 2. ROC curves of the models predicting necrosis and distinguishing cancer from teratoma, indicating discriminative ability. The areas under the curves are .839 and .661.

Fig 5- Probabilidades esperadas y calculadas. Curvas ROC para necrosis versus otra histología y cáncer versus teratoma.

La fiabilidad del modelo desarrollado por Steyerberg y cols mostró en conjunto una buena concordancia entre probabilidades observadas y esperadas (Fig-5 superior)) Así en pacientes con una probabilidad esperada de necrosis mayor del 80%, la probabilidad observada fue de 66 de 77 (86%). La bondad del ajuste indicó la presencia de una correcta concordancia del modelo (fibronecrosis, $p=0,59$; cáncer, $p=0,34$). En cuanto a la capacidad discriminativa, las curvas ROC muestran claramente (Fig- 5 inferior) la que la capacidad de discriminación de la

fibronecrosis respecto a otra histología es más factible respecto a la discriminación entre cáncer y teratoma.

Finalmente se estableció la **validez interna y externa** del modelo predictivo. La validez interna indica si los resultados del análisis se adecuan a los datos obtenidos del estudio ¹²³⁻¹²⁴. La validez externa hace referencia a la validez y extrapolación de los resultados del análisis cuando son aplicados a pacientes de otros centros. Así pues en el caso del modelo predictivo desarrollado por Steyerberg la valoración de la validez interna indicó que la capacidad global discriminativa del modelo para fibronecrosis era esperablemente buena en el caso de pacientes similares (AUC 0,83). En cambio la aplicación del modelo para cáncer tiene una menor capacidad discriminativa (AUC 0,65). Posteriormente se estableció la validez externa evidenciando que el modelo predictivo de fibronecrosis discriminaba bien en los 6 estudios a los que se aplicó, en tanto que el segundo modelo discriminaba razonablemente bien en tres de los estudios en los que se basó la construcción del modelo.

Table 7. Internal and External Validation of the Models Predicting Necrosis and Distinguishing Cancer From Teratoma

	Necrosis v Other		Cancer v Teratoma	
	Area Under the ROC Curve	N	Area Under the ROC Curve	N
Internal validation				
Bootstrapping	.83	544	.65	299
External validation				
Study no. 1	.83	121	.58	65
Study no. 2	.85	127	.55	61
Study no. 3	.84	137	.60	76
Study no. 4	.91	33	.53	14
Study no. 5	.85	42	.67	34
Study no. 6	.75	84	.64	49

Finalmente los dos modelos multivariantes desarrollados se presentaron en forma de un “sistema de puntuación o score” cuyo principal objetivo fue facilitar la

estimación de las probabilidades de fibronecrosis, teratoma maduro y cáncer (***Prognostic Score Chart***) en la resección y permitir por tanto su utilización en la práctica clínica.

La puntuación o “score” para cada predictor derivó de los coeficientes de regresión logística corregidos (multiplicados por 0.955 en el modelos de fibronecrosis y por 0,970 en el modelo de cáncer), multiplicados por 10 y redondeados a números enteros. Diez puntos en la gráfica de puntuación corresponden a un OR de $e^1 = 2,72$. Para pacientes individuales, la puntuación correspondiente a los valores de los predictores puede ser trasladada a la gráfica de puntuación (Fig-6). Una puntuación individual consistiría en la suma de todas las puntuaciones y una “constante” que representaría el valor de puntuación obtenido si todos los valores fueran 0. La Fig-7 muestra las probabilidades correspondientes a la suma de puntuaciones obtenidas.

1.10.3 Otros modelos predictivos:

Como hemos visto en el modelo de Steyerberg , a partir de una serie de predictores se desarrolla un modelo matemático con el objetivo de calcular la probabilidad esperada de fibronecrosis para cada uno de los pacientes. A pesar de ello, el modelo no es capaz de discriminar lo suficiente como para poder ser aplicado en la población de forma general. A partir del desarrollo de éste modelo, otros grupos han tratado de perfeccionarlo, es el caso del Grupo alemán para el estudio del cáncer testicular (GTCSG) que desarrollan un modelo a partir del estudio de 232 pacientes en 8 centros alemanes ¹²⁵. Sin embargo y, en relación a los modelos predictivos previamente desarrollados, muchos de los pacientes no permiten ser clasificados con suficiente garantía como para poder obviar la cirugía retroperitoneal.

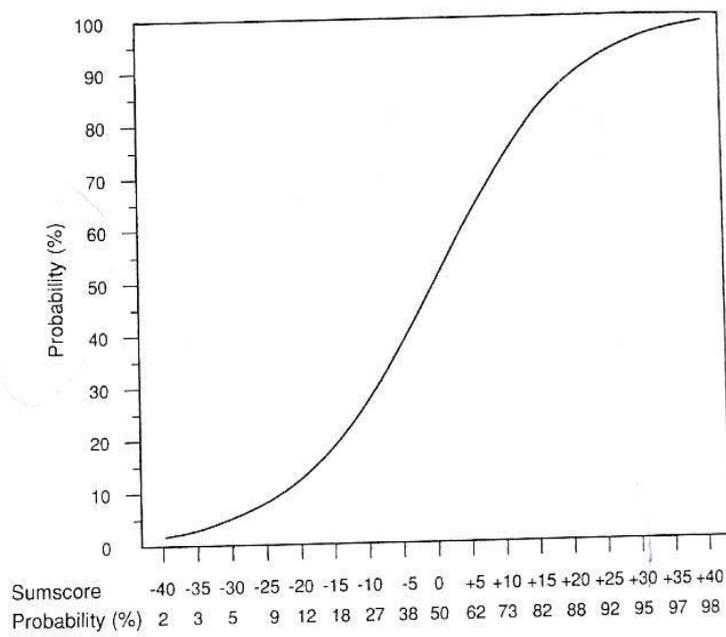


Fig 3. Predicted probabilities corresponding to the sumscores as calculated with the prognostic score chart (Table 8; see text). For example, a sumscore of +15 corresponds to a probability of 82%.

FIG-6: Gráfica de puntuación.

Table 8. Prognostic Score Chart for the Probability of Necrosis and the Relative Probability of Cancer at Resection of Residual Masses in NSGCT Patients With Normal Levels of Tumor Markers AFP and HCG Before Resection

		Necrosis	Cancer
Primary tumor histology			
Presence of teratoma elements	If negative	+9	—
Prechemotherapy markers			
AFP	If normal	+9	—
HCG	If normal	+8	—
LDH _s (LDH/normal value)	0.6	-5	-2
	0.8	-2	-1
	1.0	0	0
	1.2	+2	+1
	1.5	+4	+2
	2.0	+7	+3
	3.0	+11	+4
	4.5	+15	+6
	7.0	+19	+8
Postchemotherapy mass size			
Transversal diameter (mm)	2*	-4	+2
	5	-6	+3
	10	-9	+4
	15	-11	+5
	20	-13	+6
	30	-16	+7
	50	-20	+10
	70	-24	+11
	100	-28	+14
Shrinkage (%)			
100 · presize - postsize / presize	-50	-7	-3
	0	0	0
	50	+7	+3
	75	+11	+4
	100	+15	+5
Constant		-10	-24
Sumscore (add relevant scores)†		—	—

*If no mass is detectable on the postchemotherapy CT scan, a size of 2 mm is assumed.

†The exact formulas to calculate the sumscores are as follows: sumscore (necrosis), $-9.78 + 8.58 \cdot \text{teratoma-negative} + 8.70 \cdot \text{AFPnormal} + 7.61 \cdot \text{HCGnormal} + 9.69 \cdot \ln(\text{LDH}_s) - 2.83 \cdot \text{Sqrt}(\text{postsize}) + .147 \cdot \text{shrinkage}$; sumscore (cancer), $-24.18 + 3.95 \cdot \ln(\text{LDH}_s) + 1.36 \cdot \text{Sqrt}(\text{postsize}) + .053 \cdot \text{shrinkage}$, where the variables teratoma-negative, AFPnormal, and HCGnormal are 1 if true, 0 if false, $\ln(\text{LDH}_s)$ is the natural logarithm of LDH/normal value, postsize is expressed in millimeters, and shrinkage is expressed as percent. The corresponding probabilities are calculated with the following formulas: probability (necrosis), $1/[1 + e^{-(\text{sumscore}(\text{necrosis})/10)}]$; probability (cancer), $[1 - \text{probability}(\text{necrosis})] \cdot [1 / (1 + e^{-(\text{sumscore}(\text{cancer})/10)})]$; probability (teratoma), $1 - [\text{probability}(\text{necrosis}) + \text{probability}(\text{cancer})]$.

Fig-7: Probabilidades correspondientes a la suma de puntuaciones obtenidas.