

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Citología e Histología Normal y Patológica



**EPIDEMIOLOGÍA, TRATAMIENTO Y
EVOLUCIÓN DE LOS TUMORES DE CÉLULAS
GERMINALES TESTICULARES EN EL ÁREA
HOSPITALARIA DE VALME, SEVILLA**

TESIS DOCTORAL

AUTORA:

Carmen Arai Valladares Ferreiro

DIRIGIDA POR

Ana Fernández Rodríguez

Curso 2015-2016



Dña. Ana Fernández Rodríguez, Profesora Titula de Universidad adscrita al Departamento de Citología e Histología Normal y Patológica de la Universidad de Sevilla,

CERTIFICAN:

Que Dña. Carmen Arai Valladares Ferreiro, licenciada en Medicina por la Universidad de Sevilla, ha realizado bajo su dirección la Tesis Doctoral “Epidemiología, tratamiento y evolución de los tumores de células germinales testiculares en el Área Hospitalaria de Valme, Sevilla”.

Fdo. Ana Fernández Rodríguez

A Fran y Ana, mis dos amores

AGRADECIMIENTOS:

A Juan Miguel Sánchez Navarro, que me enseñó a amar la Medicina, lo llevo siempre presente.

A los que fueron mis compañeros del Servicio de Urología del Hospital de Valme por acompañarme en mi formación. A Eduardo Camacho y Javier Rico, por la inmensa tarea de llevar adelante la Unidad de Uro-oncología. A Pedro Blasco, mi tutor de residencia, ayuda y apoyo en mi formación post-grado. A todos mis compañeros de residencia.

Al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Valme, en especial a Antonio Robles, por facilitarme tanto la labor.

A Juan Ramón Lacalle y Ana Fernández, por su paciencia y tesón en la elaboración de esta tesis.

Y por supuesto a mi marido y a mi pequeña, a la que he robado muchas horas de juego para poder finalizar este proyecto.

Índice

I.- Introducción.....	15
A) Histofisiología testicular.....	17
1. Generalidades.....	17
2. Intersticio testicular.....	20
3. Túbulos seminíferos.....	21
3.1. Células de Sertoli.....	21
3.2. Células espermatogénicas.....	22
B) Desarrollo embrionario.....	24
1. Periodo indiferenciado del desarrollo sexual.....	25
2. Diferenciación sexual.....	26
3. Mecanismos genéticos de la determinación sexual primaria masculina.....	28
4. Determinación sexual secundaria masculina: regulación hormonal y fenotipo	29
C) Incidencia.....	32
1. Europa.....	33
2. América.....	34
3. Asia y África.....	37
4. Oceanía.....	37
D) Factores de riesgo.....	38

1. Criptorquidia.....	38
2. Antecedentes personales del tumor testicular de células germinales.....	40
3. Antecedentes familiares del tumor testicular de células germinales.....	41
4. Variables perinatales.....	42
4.1. Factores maternos.....	42
4.2. Factores del hijo.....	43
4.3 Factores ambientales.....	45
5. Variables postnatales.....	48
E) Subtipos.....	51
1. Seminoma.....	52
2. Seminoma espermatocítico.....	55
3. Tumores testiculares de células germinales no seminomatosos.....	60
3.1. Carcinoma embrionario.....	60
3.2. Tumor del saco vitelino.....	63
3.3. Teratoma.....	69
3.4. Tumores trofoblásticos.....	75
*Coriocarcinoma.....	75
*Otros tumores trofoblásticos no coriocarcinoma.....	78

4. Tumores germinales mixtos.....	79
5. Regresión espontánea de tumores testiculares de células germinales.....	81
6. Cambios histológicos tras quimioterapia.....	82
F) Patogénesis.....	83
1. Epigenética en la patogénesis de la neoplasia intratubular de células germinales indiferenciada.....	87
2. Patrón epigenético del tumor testicular de células germinales.....	90
G) Diagnóstico clínico.....	93
1. Historia clínica.....	93
2. Diagnóstico por imagen.....	95
3. Marcadores tumorales.....	96
3.1. Alfa-fetoproteína.....	97
3.2. Gonadotropina coriónica-fracción beta.....	97
3.3. Lactato-deshidrogenasa.....	98
H) Estadificación y pronóstico.....	100
1. Estadio patológico tumoral.....	100
2. Diseminación metastásica.....	100
2.1. Afectación ganglionar.....	100
2.2. Diseminación visceral.....	102

3. Marcadores tumorales séricos post-orquiectomía.....	103
I) Tratamiento.....	109
1. Tratamiento quirúrgico.....	109
1.1 Orquiectomía radical inguinal.....	109
1.2. Orquiectomía parcial o cirugía conservadora testicular.....	109
1.3. Biopsia testicular contralateral.....	110
2. Tratamiento médico.....	111
2.1. Tratamiento de la neoplasia intratubular de células germinales de significado incierto.....	111
2.2. Tratamiento del tumor testicular germinal localizado.....	112
a) Seminoma.....	112
b) No seminoma.....	113
3. Tratamiento del tumor testicular germinal metastásico.....	114
3.1. Enfermedad metastásica de volumen bajo: estadios IIA y IIB.....	114
a) Seminoma.....	114
b) Tumor de células germinales no seminomatoso.....	115
3.2. Enfermedad metastásica avanzada.....	116
3.3. Tumor residual tras quimioterapia.....	117
II.- Hipótesis de trabajo.....	119

III.- Material y métodos.....	123
IV.- Resultados.....	129
A) Área Sanitaria Sur de Sevilla.....	131
B) Incidencia.....	132
C) Edad.....	136
D) Motivo de consulta.....	137
E) Antecedentes personales.....	138
F) Tamaño y localización del tumor testicular.....	139
G) Distribución de tipos histológicos.....	139
1.- Estudio por grupos.....	139
1.1. Seminoma.....	140
1.2. Tumor de células germinales no seminomatoso en formas puras.....	141
1.3. Tumores germinales mixtos.....	141
1.4. Seminoma Espermatocítico.....	143
2.- Estudio por variantes histológicas.....	144
2.1.Seminoma.....	144
2.2.Carcinoma embrionario.....	145
2.3.Teratoma.....	146
2.4.Tumor del saco vitelino.....	146
2.5.Coriocarcinoma.....	147

H) Estadio tumoral.....	147
I) Presencia de neoplasia germinal intratubular de significado incierto.....	148
J) Biopsia de teste contralateral.....	148
K) Marcadores tumorales.....	149
1. Determinación pre-orquiectomía.....	149
2. Determinación post-orquiectomía.....	151
L) Estadificación.....	152
M) Terapias complementarias.....	156
1. Quimioterapia.....	156
1.1. Adyuvancia (estadio I).....	156
1.2. Quimioterapia en enfermedad metastásica.....	157
- Estadio II.....	157
- Estadio III.....	158
2. Radioterapia.....	159
N) Tratamiento de rescate.....	160
1. Quimioterapia.....	160
2. Cirugía de rescate.....	161
O) Evolución.....	162

V.- Discusión.....	165
VI.- Conclusiones.....	173
VII.-Bibliografía.....	177

I.- INTRODUCCIÓN

Introducción

A) HISTOFISIOLOGÍA TESTICULAR

1.- Generalidades

El testículo es un órgano ovoide y blanquecino, de unos 15 a 25 centímetros cúbicos de volumen y una longitud mayor que oscila entre 4.5 y 5.1 centímetros. Se localizan de manera par, por debajo del pene, y en una bolsa denominada escroto que les permite permanecer a una temperatura inferior a la del resto del organismo, condición necesaria para producir una adecuada espermatogénesis. Los testículos en el adulto tienen una doble función exocrina y endocrina, imprescindible para conformar y mantener la virilidad y la fertilidad¹.

En situación anatómica, el testículo muestra dos polos, superior e inferior, dos caras, medial y lateral, y dos bordes, anterior y posterior. Su borde anterior queda libre y en íntimo contacto con la túnica vaginal, capa más interna de la bolsa escrotal, mientras el borde posterior se relaciona con las estructuras vasculares y seminíferas, que recorren dicho borde de craneal a caudal, conformando el epidídimo. Desde el polo inferior, a continuación de la cola del epidídimo, se extiende el conducto deferente, que se situará junto a los vasos espermáticos para formar el cordón espermático. En su porción más craneal el testículo queda suspendido del cordón espermático y fijado a la bolsa escrotal en su polo inferior gracias al *Gubernaculum testis* o ligamento escrotal².

La túnica albugínea, gruesa cápsula de tejido conectivo, le confiere un aspecto níveo. En el borde posterior de la glándula, la albugínea da lugar a un engrosamiento hacia el interior del órgano para formar el mediastino testicular, que se encuentra desde el polo superior al inferior proyectando tabiques testiculares hacia el borde anterior. Esta conformación radial divide el testículo en lobulillos cónicos, con vértice en el mediastino. Es en estos lobulillos

Introducción

cónicos donde se sitúan los túbulos seminíferos, de recorrido muy sinuoso, con una longitud total de 250 metros tras sumar los 600 a 1200 túbulos del organismo, y albergan tanto las diferentes células espermatogénicas como células de sostén o de Sertoli, conformando así el epitelio seminífero. Dicho epitelio está rodeado por una gruesa membrana basal así como por 3-4 capas de células musculares lisas (células mioideas)^{1,2}.

La parte profunda de la túnica albugínea está en contacto con la llamada túnica vascular (constituida por tejido conectivo laxo vascularizado) que se continúa con el tejido intersticial que acompaña y rodea a los túbulos seminíferos. El intersticio supone entre el 20 y el 30% del volumen testicular total y en él se sitúan las células intersticiales de Leydig con función endocrina².

Cerca del mediastino cada túbulo seminífero desembocará en un corto segmento terminal llamado túbulo recto y éstos darán lugar a la “*rete testis*” o laberinto de canales anastomosados ubicados en el mediastino testicular¹.

La vascularización llega al testículo y epidídimo a través de la arteria interna espermática, la arteria deferencial y la arteria espermática externa. La arteria espermática interna es rama de la aorta abdominal y se relaciona íntimamente con el plexo venoso pampiniforme. Una vez superado este plexo y cerca del mediastino testicular, la arteria espermática se retuerce y ramifica antes de penetrar en el parénquima, manteniendo contacto con la arteria deferencial. Las múltiples ramas arteriolas se adentran en el parénquima testicular de manera mayoritaria por el polo superior, aunque algunas ramas viajan hasta el polo inferior del teste para recorrerlo en sentido inverso e irrigar la superficie del órgano. Se teje una red arteriolar intertubular compleja hasta dar lugar a los capilares peritubulares. El retorno venoso testicular es infrecuente, dado que no acompaña a las arteriolas tubulares. Las pequeñas vénulas parenquimatosas drenan en venas de la superficie o del mediastino testicular. Esos dos tipos de venas se unen a la deferencial en su ascenso por el escroto y

forman el denominado plexo pampiniforme. Estos vasos venosos presentan paredes muy finas que le permiten la difusión pasiva de testosterona y el intercambio de temperatura con su arteria espermática³.

Los testículos reciben inervación autonómica procedente de los nervios intermesentéricos y plexos renales, recorriendo el mismo trayecto que la vascularización testicular, y parece relacionarse con la regulación de la misma³.

El tejido linfático testicular drena el espacio intersticial, no así los túbulos seminíferos, de modo que una obstrucción linfática dará como resultado una dilatación del intersticio e inclusive un hidrocele sin afectar al fluido seminal que viaja por los conductos seminíferos. Este líquido seminal se conduce hasta la rete testis y epidídimo, es isosmótico con respecto al plasma y su volumen se regula a través de los estrógenos séricos⁴.

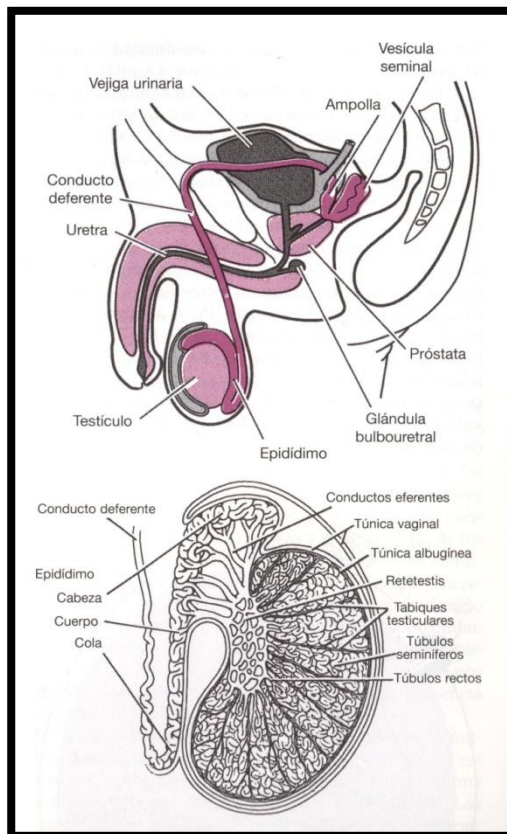


Fig 1. Anatomía genital masculina (arriba) y esquema detallado de testículo, epidídimo y conducto deferente (abajo). Tomado de Rhoades RA, Tanner GA. Fisiología médica. Masson-Little Brown. Barcelona; 1997.

Introducción

2.- Intersticio testicular

Contiene estructuras vasculares sanguíneas y linfáticas, fibroblastos, macrófagos, mastocitos y células de Leydig que son las responsables de la mayor parte de la síntesis de esteroides en el testículo¹.

Las células de Leydig se diferencian de sus precursores mesenquimales en la séptima semana de gestación y el inicio de la esteroidogénesis se correlaciona con el inicio de la diferenciación andrógeno-dependiente del aparato reproductor masculino. Debido al escaso desarrollo del eje hipotálamo-hipofisario fetal, la esteroidogénesis se encuentra bajo el control de la gonadotropina coriónica humana placentaria. Tras el nacimiento, a los 2 ó 3 meses, se produce una segunda oleada de diferenciación de células de Leydig por estímulo de la gonadotropina hipofisaria, con una breve elevación de los niveles de testosterona. En la infancia permanecen en reposo y tras la pubertad y la activación del eje hipotálamo-hipofisario, el testículo presentará alrededor de 700 millones de células de Leydig funcionantes¹.

La testosterona es sintetizada a partir del colesterol y es el principal esteroide producido por el testículo. La hormona luteinizante estimula la esteroidogénesis a través de un mecanismo mediado por adenosin-monofosfato cíclico (AMPC). El colesterol que precisa la célula de Leydig para la síntesis hormonal lo tomará del torrente circulatorio, de su propia síntesis a partir de acetato y de sus reservas lipídicas, introduciéndolo en la mitocondria para su conversión en pregnenolona. El mantenimiento de sus reservas intracelulares de colesterol es una función habitual de las células de Leydig y está regulado también por la secreción de la hormona luteinizante. La pregnenolona sale de la mitocondria en dirección al retículo endoplasmático liso, donde será convertida en testosterona, que difunde a través de la membrana celular y captada en el torrente sanguíneo por las proteínas fijadoras de andrógenos. La producción diaria de testosterona, que es irregular y pulsátil, en un varón

normal se estima en unos 5 gr. De esta hormona se derivan dos metabolitos activos, la dihidrotestosterona, por acción de la 5-alfareductasa, y el estradiol, por efecto de las aromatasas¹.

3.- Túbulos seminíferos

3.1 Células de Sertoli

Realizan numerosas funciones que cambian en intensidad a lo largo de la vida. Sufren una mitosis activa durante la vida fetal y al inicio de la vida postnatal pierden la capacidad de multiplicarse y aumentan la de unirse a la hormona folículo-estimulante. Los receptores para dicha hormona se encuentran sólo en las células de Sertoli y sus acciones están mediadas por el adenosin-monofosfato cíclico y la proteincinasa A. Entre los efectos de la hormona folículo-estimulante destaca la producción de proteína fijadora de andrógenos y el aumento de la secreción de inhibina. La proteína fijadora de andrógenos es similar desde el punto de vista funcional y estructural a otra de origen hepático, la globulina fijadora de esteroides sexuales. Los testículos y epidídimos son ricos en esta proteína que funciona como transportador de testosterona en la célula de Sertoli, como almacén para andrógenos en los túbulos seminíferos y como transportador de testosterona desde los testículos al epidídimo. La inhibina actúa en un circuito de retroalimentación negativa con los gonadotropos hipofisarios, de modo que la hormona folículo estimulante aumenta la secreción de inhibina y ésta suprime la liberación de la hormona hipofisaria.

Las células de Sertoli presentan estrechas uniones entre sí y constituyen la barrera hemato-testicular, dividiendo el epitelio tubular en un compartimento basal (donde se

Introducción

encuentran las espermatogonias y espermatoцитos primarios) y un compartimento adluminal (donde se encuentran el resto de las células espermatoгénicas).

Esta barrera permite que la espermatoгénesis se lleve a cabo en un entorno inmunológicamente único y privilegiado. Las células germinales colocadas entre proyecciones citoplasmáticas de las de Sertoli se estratifican desde más indiferenciadas y próximas a la membrana basal a más diferenciadas y cercanas a la luz del túbulo. Estas células proporcionan un entorno favorable, dan soporte y nutrición a las células germinales y permiten su migración al interior del túbulo. También identifican y fagocitan las células germinales alteradas¹.

3.2 Células espermatoгénicas

Las células germinales darán lugar a unos 125 millones de espermatozoides diariamente. Se identifican hasta trece tipos diferentes de células germinales, que se corresponden a diferentes estadios madurativos en la espermatoгénesis. En el hombre el ciclo espermatoгénico dura entre 65 y 70 días y se divide en tres fases principales: la mitosis, la meiosis y la espermioгénesis. Al igual que otras células que sufren división activa, son sensibles a carcinógenos ambientales, fármacos, toxinas, radiaciones ionizantes y temperaturas extremas, pero en su caso no son detectables por el sistema inmunológico debido a la barrera hemato-testicular. Dicha barrera tiene un doble componente anatómico y funcional. La barrera mecánica la aportan las células mioideas y las uniones de las células de Sertoli, pero requieren de una serie de cambios funcionales en el entorno para contribuir al aislamiento del espacio intratubular. Los linfocitos son excluidos de las zonas más vulnerables del epitelio germinal, a las que sí llegan células tipo T supresoras, y se muestra una asociación defectuosa entre antígenos y complejos HLA que impide la presentación correcta a los linfocitos. También se ha postulado un mecanismo de tolerancia inmunológica, de forma que a lo largo de las estructuras seminíferas se exponen una pequeña y continua cantidad de antígenos

espermáticos, que van desensibilizando a los linfocitos, con la contribución de numerosas citoquinas. Los andrógenos podrían presentar una leve acción inmunosupresora. Sin esta barrera hemato-testicular la espermatogénesis no se llevaría a cabo, dado que en varias fases de la misma se desencadenaría la respuesta inmune frente a estadios inmaduros de espermatogonias que el organismo no reconocería como propios¹.

B) Desarrollo embrionario

El desarrollo del sistema genital forma parte de la diferenciación sexual global de un individuo. El sexo genético de un embrión se establece en el momento de la fecundación y es dado por el espermatozoide (X o Y) que fecunde al óvulo (que aporta un cromosoma X)⁵. El cromosoma Y transporta un gen que codifica el llamado Factor Determinante Testicular, que organiza la gónada e implica su desarrollo como testículo y no como ovario. La presencia del cromosoma Y es crucial en la determinación sexual del individuo, así, una persona con 5 cromosomas X y un único cromosoma Y será varón. A su vez, un individuo con un único cromosoma X (45 X0) se desarrollará como mujer y presentará ovarios, aunque sus folículos ováricos no se mantendrán, ya que se precisa de un segundo cromosoma X para tener ovarios completos⁶.

El proceso de diferenciación de los órganos genitales en sentido masculino o femenino durante el desarrollo embrio-fetal involucra una serie de complejos eventos que se inician en el mismo momento de la fecundación, aunque hasta la séptima semana de gestación no es posible encontrar diferencias evidentes, aún al microscopio electrónico, entre un embrión de sexo femenino y otro de sexo masculino. La diferenciación gonadal no presenta un estado predeterminado, ya que la formación de ovarios y testículos son procesos activos y dirigidos genéticamente, derivando ambos de un precursor común, la gónada bipotencial⁵.

La determinación sexual secundaria afecta al fenotipo del individuo, e incluye el desarrollo de sus gónadas y los caracteres sexuales secundarios derivados de la secreción hormonal gonadal. Las gónadas suponen un ejemplo único en el desarrollo embrionario, ya que el resto de órganos rudimentarios sólo se podrán diferenciar en un tipo de órgano. Las gónadas rudimentarias, sin embargo, parten de un estado bipotencial o indiferenciado y tienen dos opciones evolutivas normales. En un individuo que carezca de cromosoma Y, sus gónadas

primitivas se diferenciará en ovarios productores de estrógeno, una hormona que facilita el desarrollo de las estructuras müllerianas, como son útero, oviductos y parte superior de la vagina. Si el cromosoma Y está presente, se formarán testículos, que segregarán principalmente dos hormonas, la hormona anti-mülleriana, que induce la atrofia del conducto de Müller, y la testosterona, que masculinizará al embrión. En ciertas circunstancias, el sexo genético no coincidirá con el fenotipo sexual. En ausencia de gónadas, malformación de las mismas, ausencia o incapacidad de respuesta ante las hormonas masculinas, se desarrollará el fenotipo femenino⁶.

1.- Periodo indiferenciado del desarrollo sexual

Los aparatos genital y urinario se desarrollan a partir del mesoderma intermedio, que forma a ambos lados de la línea media unas estructuras pares denominadas gononefrotomos, por lo cual es frecuente que las alteraciones a este nivel afecten a sendos aparatos. El mesoderma, recubierto de epitelio celómico, protruye a la cavidad celómica y da lugar así a las crestas urogenitales. Éstas después se dividirán en crestas gonadales, mediales, y urinarias, laterales. Estas crestas gonadales están formadas por células mesenquimales y revestidas por epitelio celómico. En el mesonefros encontraremos también los conductos de Wolff y Müller que darán lugar al resto de estructuras paragonadales. Estos conductos, que son uni-potenciales, darán lugar a epidídimos, conductos deferentes y vesículas seminales en el caso de los conductos de Wolff o mesonéfricos, y a útero, trompas de Falopio y parte superior de la vagina si evolucionan los conductos müllerianos o paramesonéfricos⁵.

Por otra parte, las células germinales se originan en el saco vitelino para posteriormente migrar hacia las crestas genitales, alrededor de la sexta semana del desarrollo embrionario⁵.

Introducción

Finalmente, los genitales externos derivan de la cloaca y la membrana cloacal. La cloaca es dividida en dos compartimentos por el tabique uro-rectal, el anterior o seno urogenital y el posterior o recto. Del seno urogenital se formarán vejiga, uretra, vagina y próstata. La membrana urogenital dará lugar a los repliegues labioescrotales y al tubérculo. Entonces, al igual que en el desarrollo gonadal, se opta por dos opciones de evolución en los esbozos de los genitales externos, y dependerá de la presencia o no de hormonas testiculares su apariencia final⁵.

2.- Diferenciación sexual

Tras 5 semanas desde la fecundación, el desarrollo embrionario continúa progresando y comienzan a diferenciarse los embriones XX y XY.

En el embrión XY las crestas gonadales dan lugar a los testículos, con sus diferentes poblaciones celulares (células de Sertoli y células germinales) y estructuras intratesticulares (cordones seminíferos, entre los cuales se situarán las células de Leydig en fases más avanzadas)⁵.

En los individuos XX las células germinales primitivas formarán los ovocitos primarios, que se rodean de células foliculares, dando origen a la capa granulosa del ovario⁵.

Los conductos mesonéfricos de Wolff evolucionarán gracias a la acción de las hormonas testiculares, con la consecuente atrofia del sistema de Müller, y masculinizando al feto XY. Los sujetos XX carecen del factor anti-mülleriano y desarrollan las estructuras derivadas de los conductos paramesonéfricos, degenerando los conductos de Wolff ante la ausencia de testosterona⁵.

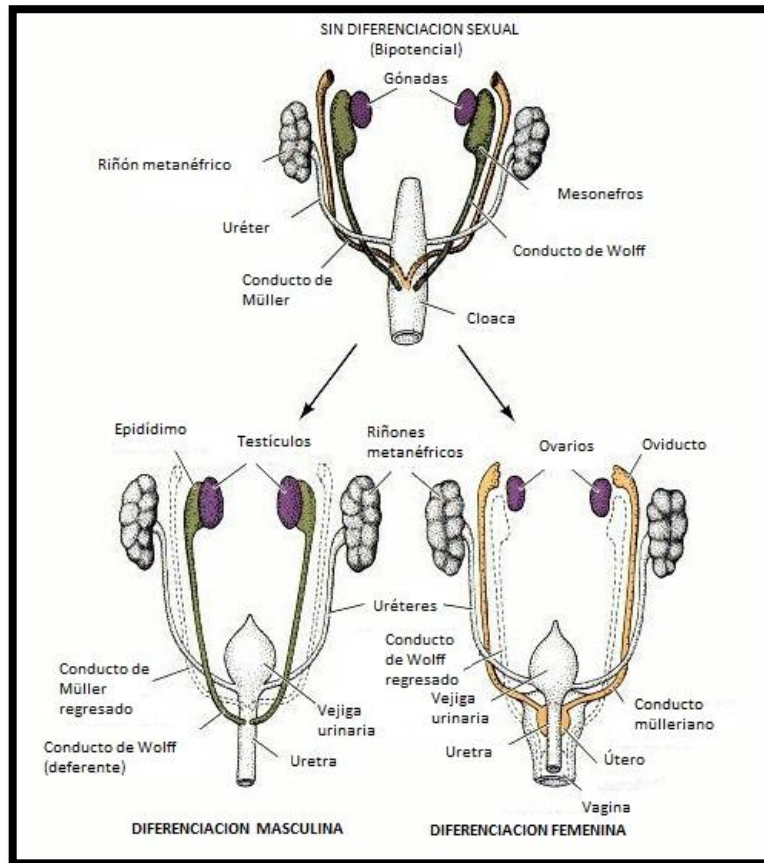


Fig 2. Esquema del desarrollo gonadal desde su estado indiferenciado a los dos fenotipos sexuales. (Modificado de Gilbert SF. *Developmental Biology*. 6th edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; Chromosomas Sex Determination in Mammals).

Los genitales externos precisan también del estímulo de los andrógenos para su virilización, pero en este caso actúa de forma más potente un derivado testosterónico llamado 5-alfa-dihidrotestosterona, diferenciando el tubérculo genital en pene y los repliegues labioescrotales en escroto. En el embrión femenino el tubérculo genital dará lugar al clítoris y los repliegues labio-escrotales permanecerán separados para formar los labios mayores⁵.

3.- Mecanismos genéticos de la determinación sexual primaria masculina.

Se han descrito multitud de genes involucrados en la diferenciación sexual normal de un individuo. A continuación comentaremos los principales:

- *Factor determinante testicular asociado al cromosoma Y (SRY)*: el principal gen para la síntesis del factor determinante testicular se encuentra en el brazo corto del cromosoma Y. Los individuos que nazcan con un cromosoma Y incompleto, pero con el brazo corto indemne, serán varones. Por el contrario, si presentan el brazo largo completo en ausencia del corto, serán hembras. El gen SRY se expresa en las células somáticas de la gónada bipotencial o indiferenciada inmediatamente antes y durante su diferenciación a testículo. Tras conseguir esta diferenciación, la expresión génica decrece hasta desaparecer. Parece que el mecanismo de acción del SRY es indirecto, induciendo en las células de la cresta genital la secreción de un factor quimiotáctico, que permite la migración de células mesonéfricas a la futura gónada XY. Estas células mesonéfricas provocan que el epitelio gonadal se convierta en células de Sertoli con patrón específico de expresión de genes masculinos. Existe una estrecha correlación entre la presencia de SRY en células gonadales, la migración de las células mesonéfricas y la posterior formación de los cordones testiculares, de forma que las células mesonéfricas no penetrará en una gónada sin SRY, y se diferenciará en gónada femenina⁷.
- *Factor de reversión autosómica del sexo (SOX-9)*: Uno de los genes autosómicos involucrados en la determinación del sexo es el SOX-9. Se expresa en las mismas células de la cresta gonadal que SRY y su papel se demuestra en los individuos XX con una copia extra del gen SOX-9, que se desarrollarán como varones aún en ausencia del gen SRY. Por otro lado, los individuos con una sola copia funcional

del gen SOX-9 presentan un síndrome malformativo denominado *displasia campomélica*, siendo el 75% de los pacientes XY con esta enfermedad hermafroditas o pseudohermafroditas^{7,6}.

- *Factor esteroideogénico 1 (SF1)*: es el nexo de unión entre SRY y las vías de desarrollo masculino. Se trata de una proteína que puede ser activada directa o indirectamente por el gen SRY, y que se muestra necesaria para la diferenciación de la gónada bipotencial. Los niveles de SF1 decrecen en el caso de los individuos XX y permanecen elevados en la cresta gonadal de los XY hasta el desarrollo de los testículos. SF1 parece tener un papel relevante en la masculinización de las células de Leydig, productoras de testosterona, y las de Sertoli, donde colabora con SOX-9 para elevar los niveles de transcripción del factor anti-mülleriano. La importancia del SF1 en el desarrollo testicular se pone de manifiesto en pacientes XY con heterocigosis para SF1, que aunque presenten normalidad en los genes SRY y SOX-9, tienen gónadas fibrosas malformadas y conservan estructuras derivadas del conducto de Müller completamente desarrolladas. La hipótesis sería que SRY activaría la transcripción de SF1, que desencadenaría la masculinización de la gónada a través de los dos grupos celulares relacionados, Leydig y Sertoli, y la secreción hormonal correspondiente a cada uno, testosterona y factor anti-mülleriano respectivamente^{6,7,8}.

4.- Determinación sexual masculina secundaria: Regulación hormonal y fenotipo.

En ausencia de gónadas, el individuo presentará fenotipo femenino, por tanto, con el desarrollo de las estructuras derivadas del conducto de Müller, mientras los conductos

Introducción

de Wolff se atrofiarán. Para la formación de un fenotipo masculino se muestran imprescindibles dos hormonas testiculares: factor anti-mülleriano y testosterona⁶.

La existencia de dos sistemas independientes y necesarios para la masculinización del embrión se demuestra en los individuos con *síndrome de insensibilidad androgenica*. Estos sujetos XY presentan el gen SRY y, por tanto, testículos productores de testosterona y factor anti-mülleriano. Sin embargo, carecen de la proteína del receptor de testosterona y no responden a los estímulos de la misma aunque sí a los efectos de los esteroides segregados por sus glándulas adrenales, desarrollando un fenotipo femenino. Presentan testículos intra-abdominales (y no ovarios), útero, trompas de Falopio y vagina en saco ciego, así como caracteres sexuales secundarios femeninos⁵.

- *Testosterona y 5-alfa-dihidrotestosterona*: aún siendo una de las dos principales hormonas masculinizantes, no todos los tejidos son sensibles a la acción de la testosterona, como uretra, próstata, pene y escroto, donde sí interviene su metabolito, la 5-alfa-dihidrotestosterona. La importancia de la 5-alfa-dihidrotestosterona se pone de manifiesto en aquellos individuos de deficiencia genética de la enzima 5-alfa-cetoesteroide reductasa, que transforma la testosterona en su metabolito activo. Aunque los individuos XY con este déficit tienen testículos funcionantes, al nacimiento presentan vagina ciega y megaclítoris, creciendo en su etapa infantil y prepuberal como niñas. Sin embargo, sus genitales internos son masculinos, con testículos, desarrollo de estructuras derivadas del conducto de Wolff y atrofia de las müllerianas. Cuando en la pubertad los testículos comienzan a producir grandes cantidades de testosterona, los genitales externos son capaces de responder a este incremento hormonal, con alargamiento de pene y formación de un escroto⁶.

- *Hormona anti-mülleriana*: es segregada por las células de Sertoli y se comunica con las células mesenquimales que rodean al conducto de Müller, provocando la secreción por parte de esas células de un factor paracrino que induce la apoptosis en el epitelio del conducto mülleriano.⁶

C) INCIDENCIA

El cáncer testicular representa entre el 1 y el 1.5 por ciento de las neoplasias en el varón y supone aproximadamente el 5 por ciento de todos los tumores urológicos⁹. Se presenta de forma preferente entre los 15 y los 45 años de edad, con pequeños picos durante la infancia y la senectud¹⁰. La incidencia del tumor germinal testicular muestra una importante variación geográfica¹², inclusive llamativa entre países o regiones vecinas¹¹. Las mayores incidencias se dan en Norte de Europa y las menores en Asia y África¹³. También destaca el aumento progresivo en incidencia detectado a lo largo del siglo XX en zonas industrializadas de Norteamérica, Europa y Oceanía¹¹ en población post-puberal, no así en otras edades¹⁰.

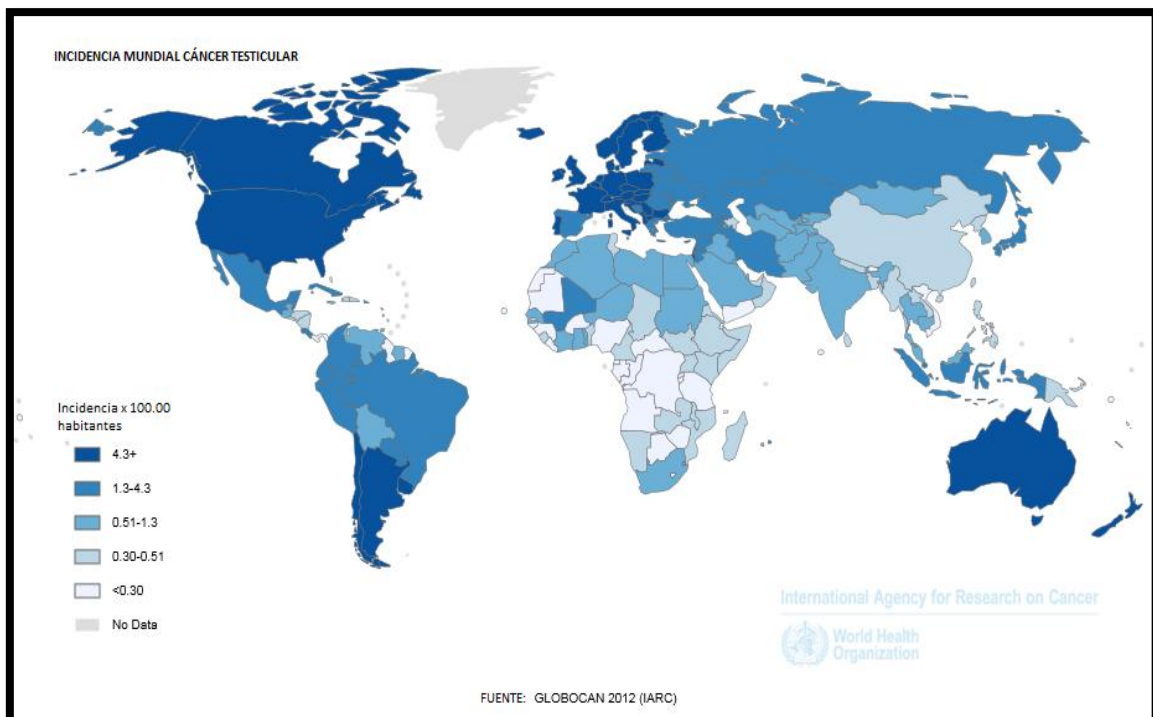


Fig 3: Representación de la incidencia mundial de Cáncer Testicular en 2012 (Fuente: International Agency of Research on Cancer. En Internet: <http://www.globocan.iarc.fr/>)

1.- EUROPA:

Según los registros de la *International Agency for Research on Cancer* (IARC¹⁴) correspondientes a 2014, Noruega (10.5 x 100.000 habitantes), Dinamarca (10.1 x 100.000 habitantes), algunas regiones alemanas, como Westfalia (10.4 x 100.000 habitantes) y Schleswig-Holstein (10.2 x 100.000 habitantes) y otras suizas, como Basilea (11.4 x 100.000 habitantes) y St Gall-Appenzell (11.2 x 100.000 habitantes) lideran las tasas de incidencia en Europa. Con tasas intermedias, alrededor de 7-7.5 x 100.000 habitantes, se encuentran Austria, República Checa, algunas regiones francesas, otras italianas (sobre todo del norte del país), Holanda, Eslovaquia, Eslovenia y Reino Unido. Los países del sur de Europa muestran en general incidencias menores a estas. Mención especial merecen países ribereños del Mar Báltico, como Finlandia, con una tasa de 4.5 x 100.00 habitantes y Letonia, Estonia y Lituania, con incidencias que no llegan a 3 x 100.000 habitantes, muy alejados de sus vecinos Noruega, Suecia y Dinamarca.

En las últimas décadas, además, se han evidenciado aumentos importantes en las tasas de incidencia de cáncer testicular en la mayoría de los países europeos, con un gradiente de distribución centrífugo cuyo centro se encuentra en Dinamarca. Así, en la zona norte del continente, desde 1960 se recoge un aumento de incidencia anual del 3 por ciento, llegando a más del 5 por ciento en Alemania y Polonia. En el área occidental, a su vez, se muestra una incidencia más alta en zonas urbanas, destacando el alto número de casos registrados en Suiza y su incremento en la incidencia desde 1990. En Europa Central y del Este, Eslovaquia, República Checa y Eslovenia presentan los mayores incrementos de incidencia, mientras Rusia mantiene tasas bajas, similares a las de otros países Bálticos¹⁵.

El aumento anual de la tasa de incidencia en todas estas regiones está marcado por un importante efecto de la cohorte de nacimiento, de manera que ésta tiene una

Introducción

mayor relevancia que la edad del varón al diagnóstico^{15, 16,17}. Sin embargo este aumento no es progresivamente continuo y en los nacidos en la Segunda Guerra Mundial en Dinamarca, Noruega y Suecia el riesgo de presentar un cáncer testicular no aumentó, para después sí elevarse en aquellos nacidos a partir de 1945. Se postula que durante ese período las variables ambientales cambiaron, tanto en época prenatal como postnatal temprana, haciendo que los varones alumbrados tuvieran una menor predisposición al tumor testicular^{15, 17,18}.

Aunque en algunos registros nacionales específicos de Cáncer de países del Norte de Europa no se han evidenciado diferencias en incidencia entre los subtipos histológicos¹⁹, en Reino Unido^{20, 21} y Alemania²¹ se aprecian aumentos significativos en la proporción de seminomas frente a tumores no seminomatosos.

En España la incidencia nacional se estima en 3'8 x 100.000 habitantes, con un incremento anual en la tasa significativamente alto, en torno al 5 por ciento en 2013²². Estudios nacionales han comunicado incrementos anuales de incidencia algo superiores al 2 por ciento entre finales del siglo XX y principios del XXI²³, así como de forma más reciente en la región de Navarra del 3'8 por ciento, y una incidencia del 1 por ciento de tumor testicular bilateral²⁴. En los últimos datos recabados por la IARC correspondientes al año 2014, incompletos por no cubrir todo el territorio nacional, aparecen tasas que van desde la de las Islas Canarias de 2'5 x 100.000 habitantes a la de Girona de 5 x 100.000 habitantes. En Andalucía, se ha recogido la incidencia de Granada, de 3'8 x 100.000 habitantes¹⁴.

2.- AMÉRICA

En Estados Unidos de Norteamérica, el tumor testicular de células germinales supone la neoplasia maligna más frecuente en varones entre 20 y 40 años y la

segunda en frecuencia, tras la leucemia, entre 15 y 19 años. Los casos de bilateralidad se estiman alrededor del 2 por ciento del total ²⁵.

Los datos más interesantes en el estudio de las incidencias en este país los aportan las marcadas diferencias raciales, con tasas que quintuplicaban la de blancos no hispanos frente a afroamericanos^{25, 26}. En el *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* del Instituto Nacional del Cáncer ²⁷se recogen desde 1973 datos de incidencia y mortalidad diferenciada por etnias, grupos etarios y estadio de la enfermedad al diagnóstico. En líneas generales, a lo largo del país, las mayores tasas de incidencia se dan en población blanca de origen no hispano, siendo en 2014 de 5'7 x 100.000 habitantes, mientras en negros era de 1'2 x 100.000 habitantes¹⁴. La incidencia acumulada de 2008 a 2012 en hispanos fue de 4'9 x 100.000 habitantes, en nativos americanos y de Alaska de 4'8 x 100.000 habitantes y en varones de origen asiático y habitantes de las islas del Pacífico de 2 x 100.000 habitantes. En los últimos 10 años estudiados, de 2003 a 2012, el cambio anual porcentual en la tasa de incidencia se incrementó de forma global en el 1'1 por ciento, con especial relevancia en el grupo de hispanos, con el 2'7 por ciento y en el de nativos americanos y de Alaska, con un 3 por ciento. Se apreció un mínimo incremento en afroamericanos, del 0'5 por ciento, y un estancamiento en blancos no hispanos²⁷, aunque a finales del pasado siglo la incidencia en este grupo mostraba un aumento progresivo y continuo ^{28,29}. Estas diferencias por etnias también se mantienen en localizaciones extragonadales, pero en este caso siendo más frecuente en negros³⁰. Por subtipos histológicos, la proporción de seminomas ha aumentado frente a los tumores no seminomatosos en todas las razas²⁶, salvo en hispanos, en los que se ha apreciado el mayor aumento de incidencia para no seminomas a principios del siglo XXI³¹.

Las poblaciones insulares pertenecientes a Estados Unidos presentan diferentes patrones. Así, Puerto Rico, tuvo en 2014 una incidencia de 2'6 x 100.000 habitantes y en Hawái, la incidencia se separó según las distintas etnias, con la tasa en aquellos de origen

Introducción

filipino más baja (2'7 x 100.000 habitantes) y en los blancos más alta (8'2 x 100.000 habitantes). Los hawaianos de origen asiático, chino o japonés, con incidencias intermedias en las Islas (alrededor de 4 x 100.000 habitantes), muestran una mayor tasa que en sus países de origen.¹⁴

En Canadá, la incidencia global reportada en 2014 ha sido de 4'7 x 100.000 habitantes, sin grandes diferencias entre regiones, oscilando entre 5'8 x 100.000 habitantes en Nueva Escocia y 4 x 100.000 habitantes en Terranova y Labrador¹⁴.

Las tasas de incidencia recopiladas en el Centro y Sur del Continente son variadas, desde las más bajas procedentes de Islas, como Jamaica (0'2 x 100.000 habitantes) y Cuba (0'6 x 100.000 habitantes) y algunas regiones brasileñas (Aracaju, 0'4 x 100.000 habitantes, y Fortaleza, 1'0 x 100.000 habitantes), pasando por las cifras intermedias de Colombia y Costa Rica (alrededor de 3'5 a 4 x 100.000 habitantes), para ascender en países como Argentina (de 4'5 a 6'9 x 100.000 habitantes, según regiones) y Uruguay (5'3 x 100.000 habitantes). Llama la atención en los últimos años la incidencia en Valdivia, Chile, que fue de 13'7 x 100.000 habitantes en 2014¹⁴.

El incremento anual porcentual en la tasa de incidencia en los países de Centro y Suramérica se encuentra entre el 2 y el 2'8 por ciento, mientras en Norteamérica se cifra en el 1'4 al 1'9 por ciento³². También importante reseñar que la mortalidad se distribuye con gradiente norte-sur, de manera que se mantiene en Chile y Argentina desde los años 80 y decrece en Estados Unidos y Canadá en las últimas décadas, probablemente por un mayor acceso a terapias adyuvantes derivadas del Platino³³.

3.- ASIA Y ÁFRICA

En ambas regiones las tasas de incidencia comunicadas son extremadamente bajas, sin llegar al 1 x 100.000 habitantes en la mayoría de países. Destacan la alta incidencia en judíos israelitas, con una tasa de 4'7 x 100.000 habitantes y un incremento anual de la misma del 3'1 por ciento, y la incidencia intermedia en Turquía, de 2'9 a 3'4 x 100.000 habitantes. En Japón se mantienen tasas de incidencia de 2'2 x 100.000 habitantes, menores en Osaka y Saga (1'3 y 1'6 x 100.000 habitantes respectivamente).¹⁴

El ritmo de incremento en la tasa de incidencia anual se cifra entre el 0'3 y el 2'2 por ciento, salvo en la India, donde la incidencia se recorta cada año un 1'1 por ciento aproximadamente ³².

4.- OCEANÍA

En Australia se vuelven a poner de manifiesto las diferencias entre población indígena y aquellos de origen europeo, siendo en estos últimos 5 veces más frecuente el tumor testicular que en los primeros. En la zona de la capital del país se alcanza una incidencia de 6'8 x 100.000 habitantes, mientras en el resto del territorio ronda 6 x 100.000 habitantes, con una tasa mucho menor en indígenas nortños (1'2 x 100.000 habitantes). El incremento anual porcentual en la incidencia en Australia se cifra alrededor de 3²².

Sin embargo, en la vecina Nueva Zelanda esta proporción se invierte y son los maoríes los que presentan mayores tasas de incidencia (10'6 x 100.000 habitantes) y se constituyen en la etnia de origen no europeo con mayor incidencia de cáncer testicular ¹⁴.

D) FACTORES DE RIESGO

En la aparición del tumor testicular de células germinales se han establecido tres factores de riesgo principales, que son la criptorquidia y el antecedente personal o familiar de haber presentado un tumor de células germinales. Además de estos, se han postulado algunos otros relacionados con determinantes perinatales y estilo de vida en la época adulta.

1.- CRIPTORQUIDIA:

Se define como testículos no descendidos a cavidad escrotal al nacimiento, pudiendo ser unilateral o bilateral. Con una incidencia del 2 al 8 por ciento de los varones nacidos a término, y con una disminución hasta el 1 al 2 por ciento por descenso espontáneo antes del primer año de vida¹⁰, se han establecido diferencias geográficas importantes y un aumento en la tasa de incidencia en los últimos 40 años³⁴. Está motivada por anomalías del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, diferenciación anormal del testículo o deficiencia en la producción y/o acción de las hormonas implicadas en el normal descenso: el péptido similar a insulina tipo 3 (INSL3) y su receptor LGR8 durante la migración intraabdominal, y los andrógenos, encargados del paso por anillo inguinal y anclaje a bolsa escrotal³⁵. Los testículos intraabdominales suponen el 5 por ciento de las criptorquidias intervenidas, siendo la mayoría de localización inguinal. La criptorquidia puede acompañar a malformaciones vertebrales, renales y ureterales, siendo en la posición intraabdominal frecuente la asociación con la persistencia de los ligamentos diafragmáticos³⁶; y a malformaciones genitales, sobre todo a la hipospadias³⁷.

Entre los factores que pueden determinar la criptorquidia están la edad materna mayor de 30 años³⁸, el peso del neonato inferior a 2500 gr^{38, 39, 40}, el nacimiento pretérmino⁴⁰

y la baja paridad^{39, 41}. Se postulan también otros, como la diabetes gestacional^{41, 42, 43}, la exposición a estrógenos exógenos durante el embarazo^{40, 44, 45} y a disruptores endocrinos ambientales, como los ftalatos^{12, 46, 47, 48}, sin que los estudios realizados al respecto hasta la fecha sean concluyentes.

Los testículos criptorquídicos presentan con mayor frecuencia alteraciones en estructuras anejas, como anomalías epididimarias y persistencia del conducto peritoneo-vaginal⁴⁹. También presentan cambios en las sucesivas etapas madurativas del teste y en su composición celular. En condiciones normales, en los primeros meses de vida la población de gonocitos testiculares desaparece, dando lugar a las espermatogonias oscuras, que serán las reservas de células madres germinales adultas, y en el niño de 4 o 5 años se inicia el proceso de meiosis en las células germinales con la aparición de los primeros espermatoцитos. Estos dos eventos se encuentran comprometidos en los varones con criptorquidia, con el resultado final de una reducción en el número total de células germinales del adulto⁵⁰. En modelos murinos criptorquídicos se ha comprobado a los 3 meses de vida una expresión deficiente de factores de células madre de espermatogonias y un aumento en marcadores de indiferenciación, así como un menor estímulo por parte de las células de Sertoli en el mantenimiento de las espermatogonias, postulándose que la disregulación génica en células somáticas y germinales influye en la vía de diferenciación de las espermatogonias y disminuye la población de células madre germinales⁵¹. Estos datos apoyan la relación entre criptorquidia e infertilidad masculina^{10, 52, 40}.

La presencia de criptorquidia supone un incremento en el riesgo de 2 a 8 veces en la aparición de un tumor testicular de células germinales^{53, 54, 55, 56, 57, 58, 59}. Este mayor riesgo es en parte inherente a la condición de ectopia al nacimiento y en parte al mantenimiento de esta condición, de manera que los testículos de un varón con criptorquidia tienen más posibilidades de presentar una neoplasia germinal, que será aún mayor si los testes no descienden a bolsa

Introducción

escrotal^{52, 53, 54, 55, 57, 59, 60, 61}. En general, los autores están de acuerdo en que el descenso espontáneo o la corrección quirúrgica temprana disminuyen de forma significativa el riesgo de desarrollar un tumor testicular germinal, de 2 a 6 veces menor si la orquidopexia se produce antes de la pubertad^{57, 59, 61}. Aún así, la recomendación actual es realizar la intervención al año de vida, o inmediatamente tras el diagnóstico si este se produce con posterioridad⁵².

La localización inicial del testículo no descendido también es importante a la hora de definir el riesgo, ya que será mayor si es intraabdominal que inguinal^{54, 59}. En cuanto a la situación tras el descenso, que podría ser más determinante que la previa en el desarrollo de la neoplasia, es decisiva en la variante histológica, con una mayor proporción de seminomas en testículos ectópicos, que además se asocia a la altura del teste, decreciendo según desciende⁶⁰. Sin embargo en los tumores germinales de testículos ortotópicos predominan los no seminomatosos^{53, 57, 60}.

Existe divergencia en diferentes estudios acerca de la mayor probabilidad de presentar un tumor de células germinales el testículo contralateral normodescendido en un varón criptorquídico^{53, 57, 58, 62}, aún así el riesgo relativo es muy inferior al del teste ectópico.

2.- ANTECEDENTES PERSONALES DE TUMOR TESTICULAR DE CÉLULAS GERMINALES:

Revisiones recientes de la literatura arrojan una tasa de 1'82 por ciento de bilateralidad en los tumores germinales testiculares, siendo la enfermedad metacrónica dos veces más frecuente que la sincrónica⁶³. El riesgo de presentar un tumor germinal contralateral será mayor en pacientes menores de 30 años al diagnóstico del primario, infértiles y con algún otro factor de riesgo conocido^{64, 65}. Es frecuente encontrar hallazgos histológicos compatibles con disgenesia testicular en biopsias del teste contralateral al tumoral, como Neoplasia Intratubular Germinal o patrones de celularidad única de Sertoli, sin que esté justificado a día

de hoy la realización sistemática de biopsia contralateral en el tratamiento del tumor primario^{64,65}. La posibilidad de desarrollar un tumor germinal metacrónico no desaparece con el tiempo^{65,66}.

La variante histológica del tumor primario, el uso de quimioterapia y el intervalo de tiempo hasta la aparición de la enfermedad metacrónica influyen en la histología de la segunda neoplasia. En general, los tumores sincrónicos se asocian a enfermedad más avanzada y con tasas menos favorables de supervivencia. Las neoplasias no seminomatosas se asocian a menor riesgo de presentar afectación contralateral metacrónica^{63,64}. El uso de quimioterápicos basados en Platino para el tratamiento de la enfermedad primaria parece conllevar una menor incidencia de tumor contralateral^{67,68}.

3.- ANTECEDENTES FAMILIARES DE TUMOR TESTICULAR DE CÉLULAS GERMINALES.

Aproximadamente el 1'4 por ciento de los nuevos diagnósticos de tumor de células germinales testicular tiene algún familiar afecto. El hijo de un paciente con neoplasia testicular germinal tendrá un riesgo de 4 a 6 veces mayor de sufrirla y si se trata de un hermano enfermo, el riesgo ascenderá hasta a 8 veces mayor que para la población general^{69,70}.

La mayoría de las familias presentan 2 miembros afectados y se ha sugerido una posible herencia de carácter autosómico recesivo, con la combinación de los efectos de múltiples alelos que conferirían un riesgo intermedio^{69,71}.

En casos familiares el diagnóstico se adelanta de 2 a 3 años frente a los casos esporádicos y son con mayor frecuencia bilaterales, y, aunque no se han apreciado diferencias en los subtipos histológicos, predominan las formas puras frente a las mixtas^{69,70,71,72}.

4.- VARIABLES PERINATALES

4.1 Factores maternos:

- Edad materna: importante asociación si es mayor de 30 años y primípara^{73, 74}. El orden de nacimiento también parece influir, siendo menor el riesgo a mayor número de hijos y conforme se avanza en la estirpe, de modo que el del primer hijo será mayor que el segundo, éste que el tercero y así sucesivamente^{75, 76, 77}.
- Hipertensión arterial durante el embarazo: podrían tener importancia cifras tensionales altas pero no extremas⁴⁰. Así, se ha encontrado un menor riesgo en preeclampsia, probablemente por aumentar la secreción de Beta-gonadotropina coriónica humana y hormonas maternas que ejerzan cierto factor protector⁷⁸.
- Tabaquismo materno: de la observación de una mayor incidencia de cáncer de pulmón en madres de varones con tumor testicular germinal surgió la hipótesis de un nexo común, el consumo de tabaco^{70, 79, 80}. Diferentes estudios ecológicos han dado esta asociación como positiva, aunque otros más controlados no la corroboran⁸¹. Los datos actuales confirman que el tabaquismo materno aumenta el riesgo de criptorquidia en el recién nacido pero no existe evidencia de que se asocie a tumor testicular germinal^{80, 81, 82, 83}.
- Alcohol: aumenta el riesgo de tumor testicular en nacidos de madres que han consumido alcohol durante la gestación y parece relacionarse con bajos niveles de testosterona materna circulante. Sin embargo, el consumo café parece ejercer un efecto protector⁸³.

4.2 Factores del hijo:

- Prematuridad: la gestación inferior a 37 semanas se asocia a un mayor riesgo de tumor germinal testicular en la etapa adulta, mientras que las gestaciones prolongadas más allá de las 41 semanas se presentan como factor protector ^{73,74, 75, 84}.
- Peso al nacimiento: el mayor riesgo lo confiere el peso por debajo de 2500 gr ^{74, 84, 85, 86}, pero en los nacidos con más de 4000 gr de peso también se ha descrito una mayor incidencia de neoplasia de células germinales que en población general, predominando en este caso las estirpes seminomatosas ^{73, 86}.
- Gemelaridad: aporta un cierto incremento en el riesgo ⁸⁵.
- Presencia de cromosomopatías: las alteraciones en el número cromosómico que se asocian con más frecuencia a tumores germinales son la trisomía 21 y el cariotipo 47XXY:
 - Trisomía 21 o Síndrome de Down: en la literatura científica se han ido recopilando casos documentados de individuos con trisomía 21 que desarrollaban tumor testicular germinal, aportando indicios de una posible asociación entre ambos ^{87, 88, 89}. Sin embargo no es frecuente la aparición de neoplasias en estos pacientes, existiendo una menor tasa de tumores sólidos, con una reducción de hasta el 50 por ciento. Son numerosos los mecanismos que contribuyen a ello, como alteraciones en la proliferación celular, en la angiogénesis y en la supresión tumoral. Las únicas neoplasias asociadas a la trisomía 21 son las leucemias y los tumores de células germinales. Los estudios de células humanas en modelos animales con esta trisomía llevados a cabo han

Introducción

hallado una afectación en la autorrenovación, en la proliferación y en la diferenciación de células madre-progenitoras, de forma directa o a través del soporte que le ofrece el microambiente. En la vida fetal la proliferación de células progenitoras hematopoyéticas y testiculares está incrementada y la susceptibilidad a la transformación maligna de las mismas (leucemia y cáncer testicular) aumentada en la infancia-juventud. Por contra, la proliferación de otras líneas celulares se encuentra interrumpida y es responsable de defectos cerebrales, de estructuras cráneo-faciales y cardíacos. Tras el nacimiento, la trisomía 21 conlleva un prematuro envejecimiento celular en todas las estirpes⁹⁰. Durante la vida fetal, las células madre germinales proliferan pero fallan en su maduración, mostrando una expresión prolongada de factores como OCT3/4⁹¹. Se ha puesto de manifiesto la presencia de neoplasia intratubular de células germinales en fetos con síndrome de Down durante el segundo trimestre de gestación^{88, 91}, precursora de una futura neoplasia de células germinales.

- Síndrome de Klinefelter (47XXY): con una incidencia de 1 cada 600 nacidos, se trata de la causa genética más frecuente de azoospermia no obstructiva²⁵. Condiciona en el portador un hipogonadismo hipergonadotrófico, testículos de pequeño tamaño, ginecomastia, estatura elevada, escaso vello corporal e infertilidad⁹². Al nacimiento las gónadas masculinas pueden presentar una estructura microscópica normal, que se irá deteriorando, de forma que el número de células germinales intratubulares en los niños 47XXY se encuentra disminuido. Tras la pubertad los testículos generalmente muestran una estructura

alterada de forma muy importante, con espermatogénesis reducida, esclerosis tubular y nódulos de células de Leydig. En los casos más severos, se aprecia una reducción significativa de células germinales ya en fetos de segundo trimestre o patrones de celularidad única de Sertoli en testículos prepuberales¹⁰. En estudios epidemiológicos recientes se ha comunicado incidencias no aumentadas en tumores testiculares de células germinales aunque la presencia de anomalías estructurales, como irregularidades en ecogenicidad, presencia de microcalcificaciones, nódulos y quistes sí es habitual^{93, 94}. Cada vez son más frecuentes los casos documentados de tumores germinales extragonadales en niños y jóvenes adultos ligados al síndrome de Klinefelter^{89, 92}.

4.3 Factores ambientales

En la aparición del denominado Síndrome de Disgenesia Testicular se precisa de la interrupción del desarrollo embrionario y gonadal por la presencia de algún agente exógeno, denominado disruptor endocrino⁹⁵. El resultado será al menos 1 de las 4 manifestaciones clínicas de este síndrome, hipospadias, criptorquidia, alteraciones en la espermatogénesis y tumor testicular germinal, y se acompañará de determinados cambios histológicos testiculares. Los datos actuales muestran una asociación importante entre criptorquidia e infertilidad, criptorquidia y cáncer testicular y cáncer testicular e infertilidad, pero no así en la relación de la hipospadias con el resto de entidades ni de las 4 presentaciones clínicas entre sí^{40, 96, 97}. Las alteraciones hormonales en el desarrollo fetal, influenciadas por la exposición a determinadas sustancias químicas, se consideran implicadas en el Síndrome de Disgenesia Testicular en humanos y en otros animales^{95, 98}.

Introducción

- F-talatos: son plásticos ampliamente empleados en productos de consumo habituales y su uso se ha relacionado con toxicidad reproductiva en roedores, ya que actúan bloqueando la síntesis androgénica. En modelos murinos se han realizado numerosos estudios al respecto, intentando extrapolar los hallazgos al posible efecto sobre el desarrollo gonadal humano. La exposición de ratas a diferentes metabolitos de ftalatos ha inducido cambios similares a los descritos en la disgenesia testicular⁹⁹. Ciertos ésteres de Ftalatos han mostrado una toxicidad reproductiva en roedores macho, con una sensibilidad edad-dependiente, siendo la época fetal la más sensible, seguida de neonatos y posteriormente púberes y animales adultos. En particular los ésteres dibutil, di-2-etilhexil y butil-benzil-ftalato se han relacionado con anomalías en aparato genital consistentes en malformaciones epididimarias, deferenciales, de vesículas seminales, prostáticas, uretrales y testiculares junto con cambios feminizantes permanentes en ratas macho. El punto crítico en la inducción de estos efectos es una marcada reducción de la producción fetal de testosterona en el momento justo en el que se precisa el control androgénico para el correcto desarrollo del aparato genital. Este descenso de testosterona se debe a cambios en la expresión génica de enzimas y proteínas transportadoras involucradas en la normal biosíntesis y transporte por parte de las células de Leydig fetales¹⁰⁰. Entre los cambios histológicos generados se han descrito agregados anormales de células de Leydig, con tamaño celular muy reducido, que atrapan y aíslan a las células de Sertoli en su interior, y que se mantienen en el testículo post-natal y aunque cese la exposición a los Ftalatos. Estos túbulos disgenésicos contienen gonocitos multinucleados, pudiendo transformarse en patrones celulares únicos de Sertoli e interfiriendo en la espermatogénesis^{101, 102, 103}. Se ha comprobado que estos efectos son

dosis dependiente, requiriendo mucha menor dosis para producirlos en etapa fetal que en adultos¹⁰³. Los paralelismos encontrados entre el síndrome producido por los Ftalatos en el desarrollo reproductivo y el Síndrome de Disgenesia testicular, aunque patentes, no han llegado a demostrar una relación causa-efecto. Las pruebas de la exposición humana a estos productos químicos las hallamos en la presencia de metabolitos en sangre, orina y líquido amniótico¹⁰⁰. En estudios epidemiológicos humanos se ha empleado como marcador biológico de interrupción de la actividad androgénica durante el período fetal la distancia ano-genital, que se relaciona de manera inversamente proporcional al riesgo de criptorquidia e hipospadias en recién nacidos⁹⁵. Una distancia ano-genital reducida se asocia a una feminización o escasa virilización del feto, ya que ésta es menor en las hembras. Se han estudiado a este respecto varios metabolitos en orina de gestantes, mostrando la presencia de varios de ellos en aquellas madres con hijos varones con una distancia ano-genital disminuida de manera significativa^{104, 105}. Otros estudios experimentales han demostrado que ésteres como el mono-2-etilexil-ftalato inducen en células de carcinoma embrionario testicular la expresión de factores relacionados con las metástasis y la progresión tumoral¹⁰⁶.

- Pesticidas órgano-clorídicos: el diclorodinefeniltricloroetano (DDT) y sus metabolitos son contaminantes persistentes, con larga vida media, que se acumulan en tejido adiposo. Se han encontrado altas concentraciones de bifenilos policlorados, hexaclorobenzeno, difenileter-polibromados y DDT en madres de varones con carcinoma testicular germinal^{107, 108} y se han

Introducción

comunicado mayores tasas de incidencia de neoplasia testicular en cohortes de aplicadores de pesticidas¹⁰⁹.

- Dietilelbestrol: la exposición durante la gestación a estrógenos exógenos se ha postulado como factor de riesgo para la aparición de un tumor germinal en el hijo. Los estudios realizados hasta ahora han demostrado la asociación con administración de dietilelbestrol en la gestación y neoplasia testicular^{40, 110}, así como con hipospadias y criptorquidia⁴⁵. La exposición a otros estrógenos exógenos no se ha relacionado con mayor riesgo de desarrollar carcinoma testicular⁴⁰.

5.- VARIABLES POST-NATALES

- Altura: la estatura elevada se ha relacionado con una mayor predisposición a desarrollar un tumor testicular de células germinales, con multitud de estudios que lo corroboran^{111, 112, 113, 114}. De hecho, se han hallado dos polimorfismos de un solo nucleótido relacionados con la altura y asociados también a tumores germinales testiculares¹¹⁵.
- Peso: no existen datos concluyentes acerca de la relación entre el peso en la edad adulta y el carcinoma testicular. Tras la sospecha de que factores nutricionales podrían estar asociados a este tipo de tumores por la observación epidemiológica de una menor incidencia en cohortes de nacidos durante la Segunda Guerra Mundial y en la posguerra, se han llevado a cabo estudios al respecto, sin que el peso elevado ni los hábitos dietéticos hayan mostrado aportar mayor riesgo^{111, 112, 113, 114, 116}.

- Antecedentes infecciosos testiculares o quirúrgicos, como la realización de vasectomía, no se asocian con mayor predisposición a carcinoma testicular^{117, 118, 119, 120}.
- Marihuana: el consumo habitual de cannabis produce en los sujetos ginecomastia, impotencia, disminución en el recuento de espermatozoides y supresión androgénica. Estudios animales en roedores macho han mostrado que el tratamiento con tetrahidrocannabinol afecta a los niveles circulantes en sangre de testosterona, hormona folículo-estimulante y hormona luteinizante. Se han descrito receptores cannabinoides en testículos, cerebro, corazón, útero, bazo, células inmunitarias, así como en espermatozoides y embrión. La ruta de endocannabinoides altera las secreciones de hormona luteinizante y testosterona y bloquea los receptores androgénicos¹²¹. El consumo de marihuana parece tener impacto en una mayor asociación con tumores germinales no seminomatosos, siendo importante la edad de inicio del consumo, de modo que aquellos individuos que se inician en la adolescencia presentarán mayor predisposición que los que comenzaron de manera más tardía^{122, 123}. También tiene relevancia el tiempo de contacto con la sustancia, que aunque se haya descrito un riesgo incrementado en consumidores ocasionales frente a personas que nunca consumieron¹²⁴, éste será mucho más relevante en consumidores de más de 10 años¹²¹. El riesgo conferido es dosis-dependiente, así que en el consumo diario será dos veces mayor que en el semanal¹²².
- Infertilidad: como ya se ha comentado, en el Síndrome de Disgenesia testicular una de las posibles manifestaciones serían las alteraciones en la espermatogénesis. El que un varón presente alteraciones seminales y neoplasia testicular puede deberse a una predisposición genética, como la delección “gr/gr” del cromosoma Y¹²⁵; a factores

Introducción

ambientales y también a consecuencia del propio tumor germinal, que desestructure el testículo y altere su función. Estudios poblacionales llevados a cabo en el Norte de Europa y en Estados Unidos aportan más datos al respecto, como un notable descenso de la paternidad en varones afectos de cáncer testicular varios años antes del diagnóstico, o un incremento en el riesgo de hasta un 60 por ciento en hombres con anormalidades seminales (aún mayor si portan más de una) de desarrollar un tumor germinal, o que la predisposición a presentar este tipo de neoplasias no desaparece con el tiempo tras la detección de la infertilidad, con una mayor incidencia hasta más de 12 años después^{40, 126, 127, 128, 129, 130, 131}.

- Microlitiasis testiculares: son las microcalcificaciones de los túbulos seminíferos y se diagnostican mediante pruebas de imagen, como la ecografía. La forma clásica se define como la presencia de al menos 5 focos de calcificación de 2 mm de diámetro o más, que pueden aparecer en uno o en ambos testículos¹⁰. En varones asintomáticos y sin factores de riesgo para desarrollar un tumor testicular, la presencia de microlitiasis no parece conferirles una mayor predisposición^{132, 133}. Sin embargo, en casos sintomáticos las microlitiasis testiculares aumentan el riesgo de neoplasia germinal entre 8 y 12 veces^{132, 134}. También se han relacionado con formas familiares del tumor germinal, siendo hasta 2 veces más frecuentes en parientes de hombres con cáncer testicular que en población general¹³⁵.

E) SUBTIPOS HISTOLÓGICOS

TUMORES TESTICULARES DE CÉLULAS GERMINALES

1. Neoplasia intratubular de células germinales inclasificable y otros tipos

2. Tumores de un tipo histológico (formas puras):

- Seminoma (variante: seminoma con células de sincitiotrofoblasto)
- Seminoma espermatocítico (variante: seminoma espermatocítico con sarcoma)
- Carcinoma embrionario
- Tumor vitelino
- Tumores trofoblásticos:
 - o Coriocarcinoma
 - o Otras neoplasias trofoblásticas: coriocarcinoma monofásico y tumor del lecho placentario
- Teratoma:
 - o Quiste dermoide
 - o Teratoma monodérmico: tumor neuroectodérmico primitivo, quiste epidérmico
 - o Teratoma con componente maligno secundario.

3. Tumores de más de un tipo histológico (formas mixtas):

- Carcinoma embrionario y teratoma
- Teratoma y seminoma
- Coriocarcinoma y teratoma/carcinoma embrionario.
- Otros

TUMORES TESTICULARES NO GERMINALES

1. Neoplasias de los cordones sexuales o del estroma gonadal

Formas puras

- Tumor de células de Leydig
- Tumor maligno de células de Leydig
- Tumor de células de Sertoli
 - o Variante altamente lipídica
 - o Tumor de células de Sertoli esclerosante
 - o Tumor de células de Sertoli de célula grande calcificante
- Tumor maligno de células de Sertoli
- Tumor de las células de la granulosa
 - o Tumor de las células de la granulosa del adulto
 - o Tumor de las células de la granulosa juvenil
- Tumores del grupo de la tecoma/fibroma
 - o Tecoma
 - o Fibroma
- Tumor diferenciado de forma incompleta de los cordones sexuales/estroma gonadal
- Tumor mixto de los cordones sexuales/estroma gonadal
- Tumor maligno de los cordones sexuales/estroma gonadal
- Tumor mixto de células germinales y de cordones sexuales/estroma gonadal
 - o Gonadoblastoma
 - o No clasificado

2. Miscelánea

- Tumor carcinoide
- Tumor del epitelio ovárico.
 - o Tumor seroso límite de malignidad
 - o Carcinoma seroso
 - o Carcinoma endometriode bien diferenciado
 - o Cistoadenoma mucinoso
 - o Cistoadenocarcinoma mucinoso
 - o Tumor de Brenner
- Nefroblastoma
- Paraganglioma

3. Tumores hematopoyéticos

4. Tumores de los túbulos colectores y rete

- Adenoma
- Carcinoma

5. Tumores de las estructuras paratesticulares

- Tumor adenomatoide
- Mesotelioma maligno
- Mesotelioma benigno
 - o Mesotelioma papilar bien diferenciado
 - o Mesotelioma quístico
- Adenocarcinoma del epidídimo
- Cistoadenoma papilar del epidídimo
- Tumor neuroectodérmico melanocítico
- Tumor dermoplástico de célula pequeña redondeada

6. Tumores mesenquimales del cordón espermático y los anejos testiculares

7. Tumores secundarios del testículo.

Tabla 1: Clasificación histológica de los Tumores Testiculares de la Organización Mundial de la Salud 2004 (OMS) ¹²

1.- SEMINOMA:

Se trata del subtipo más frecuente entre los tumores testiculares de células germinales y representa aproximadamente el 50 por ciento de los casos. Su presentación media sobrepasa en 5 a 10 años la de los tumores no seminomatosos, mostrando su pico máximo de incidencia alrededor de la cuarta o quinta décadas de la vida^{10, 25}.

En el examen macroscópico de un testículo con tumor seminomatoso encontraremos la glándula agrandada en la mayoría de los casos¹⁰, aunque en ocasiones asiente sobre gónadas atróficas¹². Puede producirse un pequeño hidrocele reactivo pero es inusual que afecte a la túnica vaginal. Se apreciará una masa tumoral grisácea, rosa pálido o blanquecina, lobulada y homogénea, con un nítido filo de corte, pudiendo presentar focos irregulares amarillentos correspondientes a necrosis¹², que no serán tan prominentes ni frecuentes como en las variantes no seminomatosas²⁵. El tumor se compone a veces por varios nódulos macroscópicos, unidos o separados entre sí. Es infrecuente encontrar quistes asociados, focos hemorrágicos o diseminación a través del epidídimo y cordón espermático¹².

Al microscopio se observan células uniformes, organizadas en capas o divididas en grupos o columnas por finas trabéculas fibrosas asociadas a un infiltrado linfocitario, que puede ser denso, con formación de folículos¹². El infiltrado inmunitario que acompaña a estas neoplasias, así como a la lesión precursora IGCNU, no se diferencia cualitativamente del que se presenta en tejido no tumoral, lo que sugiere la ausencia de vigilancia inmunológica activa del tumor testicular¹³⁶. Parece que los infiltrados linfocitarios extensos y las reacciones granulomatosas podrían asociarse con una mayor incidencia de sarcoidosis²⁵. Con menos frecuencia aparecen bandas fibrosas densas y espacios "quísticos" producidos por edema en el interior de la masa tumoral. Sí son comunes, sin embargo, las reacciones granulomatosas y la fibrosis, tan extensas en algunos casos, que ocultan la neoplasia. Las células del seminoma son

redondeadas o poligonales, con una membrana distintiva, y un citoplasma claro, que refleja el contenido en glicógeno y lípidos de su interior. Los núcleos son regulares, con un número variable de nucléolos, y el índice mitótico también es variado en número ¹².

El patrón de crecimiento del tumor seminomatoso normalmente oblitera la arquitectura del teste pero pueden darse otros, como la invasión intersticial o intertubular de un pequeño tumor insuficiente para generar una masa palpable ¹², descubriéndose de manera incidental o tras su metastatización ¹⁰, la infiltración intratubular o la extensión pagetoide a lo largo de la rete testis ¹².

La precisa interpretación patológica del tumor testicular germinal puede ser problemática por la baja incidencia relativa de estos tumores y la variación en los patrones histológicos, siendo recomendable la revisión por parte de dos patólogos para un diagnóstico certero ¹³⁷.

Las variantes que se pueden encontrar serían:

- Cribiforme, pseudoglandular y tubular: Las células pueden organizarse en nidos pseudoglandulares, alveolares o en patrón cribiforme, con escaso infiltrado linfocitario. También puede adoptar un patrón tubular y asemejarse al tumor de células de Sertoli. Los tumores del estroma, como los de células de Sertoli y de Leydig pueden presentar patrones de crecimiento sólidos que recuerdan al seminoma, pero suelen carecer de los septos fibrosos y la reacción granulomatosa que acompañan a éstos. La principal diferencia radica en los núcleos celulares, que se muestran más pequeños, de ovoides a irregulares, y con inclusiones citoplasmáticas, en los tumores estromales. Además, no conllevan asociadas células de neoplasia germinal intratubular de tipo inclasificado, que sí están presentes en el 90 por ciento de los seminomas ¹³⁸. Si persiste la duda diagnóstica, para la confirmación patológica de seminoma se requiere la tinción en el espécimen de inmunomarcadores específicos, como la fosfatasa alcalina

Introducción

placentaria (PLAP) y CD117 (12). La variante tubular puede ser confundida con el Carcinoma embrionario, que se dispone en auténticas glándulas con luz real. En estos casos también serían útiles las tinciones inmunohistoquímicas, que incluirían además de las anteriores, CD30, podoplanina y las citoqueratinas AE1/AE3¹³⁸.

- Seminoma con alta tasa mitótica: de gran pleomorfismo celular, con una mayor actividad mitótica y escasos linfocitos en el estroma, también es conocido como seminoma atípico o anaplásico. En la actualidad no constituye un subtipo específico en la clasificación de los Tumores Testiculares de la Organización Mundial de la Salud dado que no se han aportado evidencias suficientes de un comportamiento clínico diferenciado. Existe controversia acerca del posible peor pronóstico de aquellos con una mayor tasa mitótica, con un volumen nuclear muy aumentado y con aneuploidías, conllevando una mayor proporción de metástasis y un estadio más avanzado al diagnóstico^{12, 139, 140}, sin que se haya llegado a una conclusión. En ocasiones, los seminomas atípicos simulan al Carcinoma embrionario, con células de marcada atipia y citoplasma oscurecido, aunque mantienen la arquitectura típica del seminoma y el infiltrado linfocitario acompañante, así como carecen de cualquier diferenciación epitelial¹³⁸.
- Seminoma con células sincitiotrofoblásticas: se trata de un tumor de células gigantes, con los hallazgos morfológicos y ultraestructurales de las células del sincitiotrofoblasto. Estas células son multinucleadas, con abundante citoplasma débilmente basófilo, aunque en ocasiones se presentan con escaso citoplasma y agregados nucleares. Aproximadamente el 7 por ciento de los seminomas presentan células del sincitiotrofoblasto pero hasta el 25 por ciento de ellos

pueden presentar tinciones específicas para gonadotropina coriónica humana, que se relacionan frecuentemente con niveles séricos aumentados de dicha hormona. La gonadotropina coriónica humana se encuentra elevada en el 10 por ciento de los seminomas en estadios localizados y en el 25 por ciento de los seminomas avanzados¹⁰, de modo que niveles séricos altos son indicativos de enfermedad diseminada o de componente coriocarcinomatoso en el tumor. Los seminomas con células del sincitiotrofoblasto o elevación de niveles en sangre de gonadotropina coriónica no tienen peor pronóstico que las formas puras a igualdad de estadio y volumen tumoral¹².

2.- SEMINOMA ESPERMATOCÍTICO:

El seminoma espermatocítico es un tumor infrecuente, dentro incluso del grupo de los tumores testiculares de células germinales, suponiendo aproximadamente del 1 al 4 por ciento de los mismos^{10, 12, 25} y con una incidencia que va desde 0'3 a 0'8 por millón de varones¹⁴¹. Se trata de una entidad clínico-patológica independiente^{141, 142}, siendo de localización primaria testicular, nunca extragonadal, y sin análogo en ovario^{12, 25, 142, 143}.

Entre las discrepancias clínicas, destacan su edad de aparición tardía, con una media de 50 a 60 años, siendo extraordinario en varones por debajo de los 30 años^{10, 12, 25, 141, 143, 144}, su crecimiento lento e indoloro^{10, 12, 145, 146} su ausencia de relación con el antecedente de criptorquidia^{12, 141, 144, 145, 146} y su escasísimo potencial de diseminación^{10, 12, 25, 145, 146}. De hecho, en la literatura científica tan solo se encuentran 4 casos de seminoma espermatocítico metastásico adecuadamente documentados, con afectación ganglionar^{148, 149, 149}, siendo el más

Introducción

reciente además una variante anaplásica especialmente agresiva, con diseminación a otros órganos¹⁵⁰. Suelen presentarse de forma unilateral y existen únicamente 12 casos publicados de seminoma espermatocítico bilateral, 7 de presentación sincrónica (uno de ellos de variante anaplásica)^{151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158}, 3 metacrónicos^{159, 160, 161} y 2 indeterminados^{162, 163}. Otro rasgo diferenciador de esta neoplasia respecto al resto de tumores germinales post-puberales es que el seminoma espermatocítico no altera los marcadores séricos habituales, la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana y la alfa-fetoproteína^{12, 25, 141, 144, 145, 146}.

Las características patológicas que presenta también son marcadamente diferenciadoras. Los tumores oscilan al diagnóstico entre los 2 y los 20 centímetros de diámetro máximo, con una media de unos 7 centímetros aproximadamente^{10, 12, 25, 144, 145, 146}, son homogéneos, sólidos, de coloración grisácea pálida, bien delimitados, blandos, mucoides en la superficie y con un aspecto más gelatinoso que los seminomas clásicos. En ocasiones se han descrito de apariencia quística, hemorrágicos e incluso necróticos. La extensión a tejidos paratesticulares es anecdótica^{10, 12, 143, 144, 147}. En el examen microscópico, esta neoplasia muestra una celularidad característica y propia, compuesta por 3 diferentes tipos. El tipo predominante, de tamaño intermedio, son células redondeadas, con citoplasma eosinófilo en cantidad variable, sin glicógeno en su interior, y núcleos redondeados. La cromatina se dispone en forma de encaje con un patrón filamentoso o *spireme*, propio de los espermatocitos. De menor tamaño que éstas aparecen las células pequeñas de núcleo oscuro, cromatina densa y escaso citoplasma eosinófilo, denominadas también como *linfocito-like*. El tercer tipo son unas células gigantes mononucleadas, a veces multinucleadas, con núcleos redondos, ovales o dentados y con una distribución cromatínica similar a la de las células predominantes. Son frecuentes las mitosis, incluyendo formas anómalas^{10, 12, 25, 143, 144, 147}. Las células no se encuentran cohesionadas entre sí, aunque muestran puentes intercelulares a modo de los hallados entre los espermatocitos primarios, y se apoyan en un escaso o edematoso estroma. En ocasiones el edema se puede disponer de tal forma que muestre un patrón pseudoglandular

y las bandas de colágeno del estroma configurar compartimentos donde se encierran células tumorales. Es infrecuente hallar infiltración leucocitaria y reacción granulomatosa en el estroma tumoral. Tampoco será posible identificar células neoplásicas intratubulares de células germinales (IGCNU) ^{10, 12, 143, 144, 146, 147}, así como otro tipo de neoplasia germinal asociada, ya que no forma parte de tumores mixtos²⁵.

En el diagnóstico inmunohistoquímico no son útiles los marcadores habituales empleados en los tumores germinales, ya que muchos de ellos se mostrarán negativos. De este grupo, únicamente el proto-oncogen c-KIT (CD117) se demuestra en algunos casos, aunque no de manera constante^{12, 146}. Entre los inmunomarcadores positivos en el seminoma espermatocítico se encuentran la citoqueratina-18, el antígeno del cáncer testicular NY-ESO-1 y ciertos marcadores relacionados con la maduración de las células germinales, como la proteína 1 del complejo sinaptonemal (SCP1), la del xeroderma pigmentoso tipo A (XPA) y la del sarcoma sinovial ligado al cromosoma X (SSX)^{10, 12, 144, 146, 147}.

Todas estas diferencias entre el seminoma espermatocítico y el seminoma clásico, así como con el resto de tumores germinales testiculares, han dado lugar a investigar acerca de la patogénesis de esta neoplasia, que parece claro que debe diferir de las otras neoplasias de células germinales¹⁶⁴. La identidad de la célula precursora del seminoma espermatocítico aún no está totalmente clara, aunque sí que deriva de una línea celular germinal del adulto¹⁶⁵. Esta conclusión se apoya en la presencia de proteínas codificadas por los genes SCP1, XPA y SSX, expresándose los dos primeros de manera habitual en las fases primarias y paquiteno de los espermatocitos y el SSX en espermatogonias, espermatocitos primarios y en células germinales fetales alrededor de la semana 17 del desarrollo embrionario¹⁴⁴. Se ha descrito un estadio previo en la oncogénesis denominado seminoma espermatocítico intratubular (ISS), el análogo a la neoplasia germinal intratubular (IGCNU) asociada a otros tumores testiculares germinales, en el que las células anormales se acumularían en el interior de los túbulos, con una

Introducción

espermatogénesis parcialmente conservada. La identificación del ISS en solitario, sin acompañar a la neoplasia, es extremadamente rara, ya que la lesión es asintomática y no se asocia con infertilidad ni con disgenesia testicular. En algunos casos, junto al seminoma espermatocítico, se aprecia ISS, pudiendo tratarse de un estadio pre-invasivo o de una extensión del tumor a los túbulos seminíferos circundantes. En el estudio de la expresión proteica de marcadores potenciales de espermatogonias durante la progresión tumoral se han hallado diferencias espaciales en el ISS, de manera que parece que la maduración de la espermatogonia transcurre durante la progresión de la oncogénesis del seminoma espermatocítico¹⁶⁵. Hasta ahora no se ha conseguido identificar ninguna marca epigenética clara que relacione el tumor con su célula precursora, ya que el seminoma espermatocítico muestra una aparente heterogenicidad e inestabilidad epigenéticas, con pérdida de la forma típica de maduración de la célula germinal en un testículo adulto¹⁶⁶. El contenido genómico en las células del tumor es variable e incluye diploidías o valores cercanos a la hiperploidías, así las células pequeñas son diploides o casi, las gigantes presentan más de 42 cromosomas y las intermedias muestran valores diversos, apoyando la tesis de que son células dispuestas a entrar en meiosis¹². La anomalía cromosómica más consistente es la ganancia de material génico en el brazo corto del cromosoma 9¹⁴¹, habiéndose identificado como posible candidato a la ADN-metiltransferasa tipo 1 como precursor en el desarrollo del seminoma espermatocítico¹⁶⁷. También se han encontrado mutaciones oncogénicas en el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3) y proteína oncogénica p21 (HRAS), presentes en el 25 por ciento de los seminomas espermatocíticos ligadas a grupos etarios mayores y relacionadas con un efecto de edad paterna^{165, 168}.

Se han descrito dos variantes del seminoma espermatocítico:

- Variante anaplásica: se denomina así al tumor que presenta una población celular única de células de tamaño intermedio con nucléolos prominentes, pudiendo la relativa monomorfología celular inducir a considerar que se trata de un carcinoma embrionario de patrón sólido¹⁴⁷. Esta variante no suele afectar a la totalidad de la neoplasia y un examen concienzudo de la misma mostrará áreas más características del seminoma espermatocítico¹². A nivel mundial se conocen 7 casos^{151, 169, 170, 171} publicados de esta variante histológica, la mayoría de celularidad mixta, con áreas anaplásicas alternadas con los hallazgos más usuales del tumor, y tan sólo en el caso más reciente se ha hallado una variante anaplásica pura, que metastató, resultando ser un híbrido genético con ganancias en cromosomas 9 y 12¹⁵¹. Salvo por este último caso, el seminoma espermatocítico anaplásico se trata igual que la variante clásica y se comporta de la misma manera¹⁰.
- Variante sarcomatosa: se trata de un tumor mixto, coexistiendo el seminoma espermatocítico pleomórfico con focos de componente sarcomatoso. De inicio el tumor se muestra con un crecimiento progresivo y lento del testículo afecto, con un repentino aumento en los meses próximos al diagnóstico. El sarcoma se puede presentar con varios patrones, como sarcoma de células fusiformes, condrosarcoma o rhabdomyosarcoma. El comportamiento de la neoplasia es mucho más agresivo, dado que el componente sarcomatoso metastatiza, ocasionando la muerte generalmente en menos de un año, sin que a los tratamientos actuales hayan mostrado respuesta¹². Se han comunicado hasta la fecha 17 casos de esta variante^{143, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178}.

3.- TUMORES TESTICULARES DE CÉLULAS GERMINALES NO SEMINOMATOSOS:

3.1 CARCINOMA EMBRIONARIO:

Se trata del tumor germinal testicular más indiferenciado, con capacidad totipotencial para diferenciarse en cualquier otra neoplasia no seminomatosa, incluyendo el teratoma, en el propio tumor o en sus metástasis²⁵.

Se puede presentar como forma pura, alrededor del 10 por ciento de los casos, o asociado a otros tumores germinales, llegando a participar hasta en el 87 por ciento de las neoplasias mixtas^{10, 12, 147}. Su pico máximo de incidencia se sitúa en los 30 años y suelen ser de menor tamaño que los seminomas, más heterogéneos y peor definidos¹². Son tumores más agresivos que los seminomas, en ocasiones muestran un crecimiento rápido, y se asocian con una alta tasa de metástasis al diagnóstico^{10, 12, 25}.

El aspecto macroscópico es el de un testículo leve o moderadamente aumentado de tamaño, en ocasiones con su contorno distorsionado, con una neoplasia que puede no delimitarse adecuadamente del resto del parénquima testicular y de un tamaño medio de 4 centímetros. El tejido tumoral es pálido-grisáceo, suave y granular, con posibles focos de hemorragia y necrosis^{12, 25}. Hasta en el 20 por ciento de los casos se halla una extensión local a rete testis o epidídimo¹⁰.

El estudio histológico revela unas células indiferenciadas o de apariencia epitelial, que no difieren prácticamente de aquellas que conforman la masa celular interna del embrión temprano, y que se disponen en nódulos. En esos nódulos se muestran células de gran tamaño, poligonales y a veces columnares¹², con zonas prominentes de necrosis coagulativa eosinófila¹⁰. Presentan grandes núcleos, irregulares, habitualmente vesiculares e hipercromáticos, con uno o varios nucléolos también de gran tamaño, y con una membrana

nuclear aparente. El citoplasma es abundante, finamente granular y con membranas citoplásmicas casi indistinguibles. Las células tienden a agruparse y destaca la apariencia de células apiñadas mal definidas, con núcleos grandes, pleomórficos y superpuestos^{10, 12, 147}. En esta celularidad también pueden encontrarse células sincitiotrofoblásticas, dispersas o agrupadas. En la periferia del tumor se observan células en estadio degenerativo, apoptósicas, dando el aspecto de un patrón bifásico que podría llegar a confundirse con el coriocarcinoma. Es frecuente identificar carcinoma embrionario intratubular adyacente a la lesión invasiva, mostrando en ocasiones extensa necrosis, pudiendo llegar a una necrosis total y calcificación^{10, 12}. El estroma varía de escaso dentro de las formaciones sólidas a más abundante en la periferia del tumor y suele ser fibroso, más o menos celular y con infiltración linfocitaria variable. No es frecuente encontrar eosinófilos ni reacción granulomatosa^{12, 179}. Se da la circunstancia que a las células del carcinoma embrionario puede acompañarlas un componente neoplásico primitivo mesenquimal y seguir considerándolo un carcinoma embrionario puro y no un tumor mixto con elementos teratomatosos. Esta definición se apoya en que el carcinoma embrionario presenta la misma biología tenga o no ese componente estromal¹⁰.

Esta neoplasia presenta diversos patrones de crecimiento, siendo los más frecuentes y por este orden, el patrón sólido, el glandular y el papilar, pudiendo encontrar dentro del mismo tumor más de un patrón. Un patrón únicamente descrito en el carcinoma embrionario es el micropapilar, que aunque infrecuente, asocia un mal pronóstico por su mayor tasa de metastatización^{179, 180}. También se han descrito patrones mixtos en los que predomina el componente del carcinoma embrionario, como son la asociación con elementos tumorales del seno endodérmico, denominado en algunas ocasiones como *embrioma difuso*, o la asociación de estos dos con teratoma, llamado *poliembrioma-like*^{10, 179}. Es frecuente encontrar invasión vasculolinfática¹².

Introducción

El diagnóstico histológico en el tumor primario no suele suponer un problema ya que la configuración de láminas, glándulas y estructuras papilares formadas por primitivas células epiteliales, con núcleos apiñados y pleomórficos, es distintiva dentro de los tumores de células germinales. Sin embargo, en las localizaciones extratesticulares metastásicas es posible confundirlo con un carcinoma indiferenciado, sobre todo si se desconoce o no se sospecha la presencia de un tumor germinal gonadal¹⁴⁷. En casos difíciles, tumores mixtos o localizaciones extragonadales se recurre a la inmunohistoquímica para establecer el diagnóstico de certeza.

Hasta un tercio de los carcinomas embrionarios mostrarán tinciones positivas para alfa-fetoproteína, con mayor probabilidad si se trata de un tumor mixto, dado que los elementos del seno endodérmico son los principales productores¹⁸¹. La reactividad a fosfatasa alcalina placentaria será parcheada y rozará el 97 por ciento^{10, 182}. El antígeno de membrana epitelial (EMA), la vimentina y el antígeno carcinoembrionario (CEA) suelen estar ausentes, mostrándose útiles en el diagnóstico diferencial con otros carcinomas indiferenciados^{10, 12, 183, 184}. La presencia de determinadas citoqueratinas puede ayudar en la diferenciación del carcinoma embrionario del seminoma, que sólo muestra de forma dispersa citoqueratinas 8 y 18. El receptor del factor de necrosis tumoral CD30 aparece hasta en el 84 por ciento de las muestras, siendo menos frecuente en otros tumores germinales y en las metástasis del propio carcinoma embrionario, ya que parece perder expresión tras tratamiento con quimioterápicos sistémicos^{10, 185}. Dado que puede albergar células del sincitiotrofoblasto¹⁷⁹, que son las únicas que producen gonadotropina coriónica humana y otras hormonas relacionadas con la gestación, no es infrecuente que se den tinciones positivas a la propia gonadotropina, al lactógeno placentario humano y a la glicoproteína beta-1 específica del embarazo^{12, 181, 184}. El uso de marcadores de células madre, como OCT3/4 y SOX-2 son útiles para determinar el origen germinal de la neoplasia^{185, 186}. Más de la mitad de los carcinomas embrionarios presentan tinción específica a la proteína supresora de tumores p53¹², que parece relacionarse con una mayor actividad proliferativa¹⁸⁷.

El análisis de la ultraestructura sólo se emplea en el diagnóstico diferencial con los seminomas y, en el caso de presentar un patrón glandular, con los adenocarcinomas somáticos¹². En común con los seminomas muestra como marcador genético un isocromosoma 12 o amplificaciones del brazo corto del cromosoma 12.

3.2 TUMOR DEL SACO VITELINO

Se trata de un grupo polifacético de neoplasias, de compleja nomenclatura e histogénesis, y diferentes denominaciones, como tumor del saco de yolk, del seno endodermal y orquioblastoma¹². Probablemente el término más apropiado sería Tumores derivados del primitivo endodermo, atendiendo a su capacidad para diferenciarse en varios tipos celulares somáticos extraembrionarios¹⁸⁸.

El tumor testicular del saco vitelino se presenta en dos grupos etarios, marcando importantes diferencias en su comportamiento, tratamiento y pronóstico. En niños es la neoplasia testicular más común, se presenta de forma pura y a una edad media de 16 meses, aunque puede llegar hasta los 11 años. En adultos normalmente forma parte de un tumor mixto y se ha descrito asociado a algo más del 40 por ciento de los mismos^{10, 12}. Aún así, las características histológicas del tumor no difieren con la edad del paciente ni si es de localización extragonadal¹⁸⁹.

A la inspección, son tumores sólidos pero blandos al tacto, de superficie gris pálida o blanco-grisácea, gelatinoso o mucoide. Los de mayor tamaño, que suelen darse en pacientes adultos, pueden exhibir áreas hemorrágicas y necróticas^{10, 12}.

En el estudio microscópico, las neoplasias del saco vitelino muestran una diversidad de patrones, que se asocian entre sí, ya sea en cantidades equivalentes o con la predominancia de uno de ellos. Los tumores compuestos por un único patrón son excepcionales¹². Esta variedad

Introducción

de patrones se relaciona con el potencial de desarrollo de los primitivos endodermo y mesénquima. La diferenciación endodermal somática reproduce tejido pulmonar, intestinal y hepático y el resto de capas del saco vitelino pueden dar tumores sarcomatosos, en el caso del mesénquima, y carcinomas mucinosos o carcinoides, si provienen de los componentes epiteliales. En ocasiones podría ser una fuente de tumores hematológicos. Las neoplasias del saco vitelino asociadas a otras no germinales en principio se originan en una célula madre maligna somática pluripotencial¹⁸⁸. Los patrones histológicos serían:

- Microcístico o reticular: se trata del patrón más frecuentemente encontrado. Se trata de una red de células tumorales con una intensa vacuolización citoplasmática que crea una apariencia de microquistes o en panal de abeja. Las células tumorales son pequeñas y pueden estar comprimidas por las vacuolas, que contienen una secreción pálida eosinofílica. Los núcleos varían en tamaño pero son en general pequeños. Se distinguen también glóbulos hialinos y la tasa de mitosis es alta^{10,12}.
- Macrocístico: parece formarse por la confluencia de microquistes del anterior¹⁰ y son colecciones de espacios de distintos tamaños y paredes finas. Los macroquistes pueden encontrarse adyacentes los unos a los otros o separados por otros patrones histológicos¹².
- Sólido: adquiere una configuración en láminas, con células poligonales de tamaño mediano, con núcleos prominentes y citoplasma claro. Normalmente presenta una intensa actividad mitótica. Puede recordar al seminoma clásico y ayudan en el diagnóstico diferencial su asociación a otros patrones del tumor del seno

endodérmico, sobre todo al patrón microcístico en su periferia, su mayor variación nuclear y su escaso infiltrado linfocitario^{10, 12, 147}.

- Glandular-alveolar: a veces derivan de quistes y forman espacios similares a alveolos delimitados por una lámina de epitelio. Presentan una apariencia primitiva, inclusive con hallazgos entéricos con un borde apical en cepillo. En ocasiones muestran una extensa vacuolización subnuclear similar a la fase secretora temprana de las glándulas endometriales. Aunque puede encontrarse hasta en el 34 por ciento de las neoplasias del saco vitelino, casi siempre será en patrones mixtos, siendo casi exclusivo de las recurrencias tardías el patrón glandular-alveolar puro^{10, 147, 190}. Estas formas puras establecen un difícil diagnóstico diferencial con los teratomas, siendo preciso recurrir a la inmunohistoquímica¹⁰.

- Del seno endodérmico: se trata de estructuras compuestas por un tallo de tejido conectivo con un vaso sanguíneo en su interior y delimitado en superficie por células cuboidales de citoplasma claro y núcleos prominentes. Estas figuras se denominan glomeruloides o cuerpos de Schiller-Duval y son características del tumor del saco vitelino^{10, 12, 25}.

- Papilar: se forman espacios quísticos en los que se proyecta un proceso papilar. Las células son de escaso citoplasma y núcleos prominentes. El tejido conectivo central varía de poco firme y edematoso a fibroso e hialinizado. En ocasiones se depositan importantes cantidades de material hialino, dando lugar a papilas más anchas, amorfas, sólidas y eosinófilas brillantes^{10, 12}.

Introducción

- Mixomatoso: es un estroma mucoso de alto contenido en ácido hialurónico con trabéculas, finos cordones y células aisladas estrelladas o fusiformes. Ocasionalmente las células fusiformes pueden someterse a una diferenciación estromal y dan lugar a músculo esquelético y cartílago, desdibujando el límite entre tumor del seno endodérmico y el teratoma. Esta íntima relación de elementos se clasificaría como un tumor del seno endodérmico con diferenciación rabiomioblástica. La proliferación de esas células estrelladas o fusiformes forman focos sarcomatosos, de manera que algunos tumores sarcomatosos hallados en las metástasis tras quimioterapia sistémica pueden derivar del componente mesenquimal del tumor del seno endodérmico¹⁰.
- Vitelino polivesicular: son colecciones de vesículas o quistes variables en forma y tamaño rodeados por tejido conectivo, de denso y fibroso a celular y edematoso. Las vesículas se encuentran delimitadas por células columnares o aplanadas, y pueden aparecer en forma de reloj de arena si se adhieren las unas a las otras¹⁰.
- Hepatoide: es más frecuente en adultos. Se trata de racimos de células poligonales de citoplasma eosinófilo, núcleos redondos vesiculares y nucléolos prominentes. Estas células hepatoideas se disponen en láminas, trabéculas o en nidos. Esta diferenciación generalmente es focal y se halla en un 20 por ciento de las neoplasias del seno endodérmico¹⁹⁰, siendo predominante en raras ocasiones. Este patrón se tiñe intensamente a alfa-fetoproteína y es frecuente encontrar glóbulos hialinos. La presentación en forma pura se halla en metástasis tras quimioterapia y en recurrencias tardías¹⁴⁷.

- Parietal: son depósitos confluentes de sustancia de la membrana basal intercelular entre células tumorales, disponiéndose en finas bandas longitudinales de material eosinofílico. Estos depósitos son de contornos irregulares y densidad no homogénea, en contraposición a los redondeados y homogéneos glóbulos hialinos¹⁹⁰. El término se origina del estrato parietal del saco de yolk embrionario, que sintetiza una fina membrana basal denominada de Reichert. Hasta en el 92 por ciento de las muestras de tumores del seno endodérmico se identifican focos dispersos con esta diferenciación y se asocia a los patrones reticular, del seno endodermal y sólido. No es frecuente encontrar este patrón como predominante y sería a consecuencia de la obliteración del patrón primario acompañante. Una proporción relativamente alta de recurrencias tardías de tumores del seno endodérmico presentan este patrón parietal¹⁰.

El patrón reticular es el más frecuente, seguido por el sólido y el macrocístico. Los demás van decreciendo en orden de frecuencia. Los glóbulos hialinos pueden ser de ayuda para reconocer el tumor del seno endodérmico¹⁹¹, ya que aunque aparecen en otras neoplasias son muy infrecuentes en carcinoma embrionario y seminoma. La neoplasia intratubular de células germinales sólo se encontrará en pacientes postpuberales¹⁰.

Las tinciones inmunohistoquímicas son una herramienta útil en los casos complejos. Así, los tumores del seno endodérmico mostrarán reactividad a alfa-fetoproteína en el 55 al 100 por cien, de forma parcheada o irregular en ocasiones^{12, 25, 181, 183, 192}. Los casos pediátricos con frecuencia muestran ausencia de tinción para alfa-fetoproteína, mientras los aquellos en los que aparece un patrón hepatoide tienen una tinción muy intensa¹⁰. De este modo, la ausencia de alfa-fetoproteína no puede

Introducción

descartar un tumor del seno endodérmico¹². La fosfatasa alcalina placentaria es menos patente que en otros tumores germinales, hallándose en el 39 al 85 por ciento de los casos^{10, 182, 184}. En general las neoplasias del seno endodérmico muestran reactividad a varias citoqueratinas^{10, 12, 184}. También pueden aparecer otras proteínas hepáticas, además de la alfa-fetoproteína, como la alfa-1-antitripsina, hasta en el 50 por ciento de los casos^{10, 183}, ferritina^{12, 183} y albúmina¹². El antígeno carcino-embionario se observa en las estructuras similares a glándulas entéricas^{10, 183} mientras el antígeno de membrana epitelial es negativo^{10, 183, 184}. Otros marcadores empleados en patología tumoral hepática han sido de interés en estas neoplasias, como el glipicano 3 y la citoqueratina 19, siendo esta última intensamente positiva en todos los tumores del seno endodérmico puros y mixtos, así como en algunos coriocarcinomas y en componentes epiteliales del teratoma¹⁹³. El glipicano 3 presenta una alta sensibilidad, aunque también se halla en células sincitiotrofoblásticas y ocasionalmente en teratomas y carcinoma embrionario^{10, 188}. En cuanto a los marcadores de células madre empleados en el diagnóstico de los tumores de células germinales, cabe destacar que estas neoplasias no muestran OCT 3/4 ni CD30 pero sí factor de diferenciación del crecimiento tipo 3.

Se han identificado numerosas anomalías cromosómicas ligadas a los tumores del seno endodérmico, aunque no genes concretos¹². En niños, las más frecuentes serían la pérdida de la región 36 del brazo corto del cromosoma 1 (1p36)^{12, 194}, las pérdidas en los brazos largos de los cromosomas 6, muy probablemente se trate de la región 24 (6q24), y 8, también en la región 24 (8q24)^{194, 195, 196, 197}. Las ganancias de material genético se encuentran en los brazos largos de los cromosomas 20, 1 y 11, así como en el cromosoma 22 completo^{12, 194, 195}. La ganancia en el brazo corto del cromosoma 12 es infrecuente. En adultos se mantiene más constante el hallazgo de pérdida cromosómica en el brazo largo del 6^{12, 198}.

Las neoplasias del seno endodérmico presentan un diferente comportamiento según la edad del paciente, de forma que en niños tan solo el 10 al 20 por ciento son metastásicas al diagnóstico, con una especial predilección por la vía hematológica. Hasta el 40 por ciento de las metástasis son de origen hematológico exclusivo y del 20 al 26 por ciento de los casos el primer sitio donde asientan es en pulmón^{12, 199}. En adultos la diseminación no difiere de la del resto de tumores testiculares de células germinales¹⁰.

Dado que la mayoría de los pacientes pediátricos estarán en un estadio I de la enfermedad, casi todos serán sometidos únicamente a la resección del tumor, quedando las terapias sistémicas relegadas a las recidivas y a los casos metastásicos^{199, 200} y la linfadenectomía retroperitoneal a los tumores residuales tras el tratamiento quimioterápico²⁰¹. En pacientes postpuberales, su presencia en los tumores mixtos normalmente se asocia a un estadio bajo, aunque las localizaciones extragonadales parecen ser más comprometidas y mostrar una mayor quimiorresistencia¹⁰.

3.3 TERATOMAS

Son tumores que contienen elementos, bien diferenciados o de forma incompleta, de al menos dos de las tres capas de células germinales, el ectodermo, el mesodermo y el endodermo, con una mezcla característica de estos elementos. Las neoplasias que exhiben tejidos completamente diferenciados se han llamado teratomas maduros, mientras las que presentan menos diferenciación son los teratomas inmaduros²⁵. Se recomienda, aún así, considerar a estas dos morfologías como una única entidad atendiendo a su origen y genética comunes¹², y a que a grandes rasgos no parece tener implicación pronóstica^{10, 147}.

Introducción

Se presenta en dos grupos etarios muy diferentes, siendo la edad de presentación el rasgo más relevante al definir su comportamiento. En la población pediátrica, los teratomas se presentan en forma pura, suponen aproximadamente el 15 al 36 por ciento de las neoplasias testiculares y aparece como un aumento de tamaño gonadal a los 20 meses de edad, siendo raros en mayores de 4 años. Son tumores benignos. En los pacientes postpuberales, el teratoma se muestra preferentemente en tumores de células germinales mixtos, identificándose en la mitad de los mismos, y siendo los casos puros muy infrecuentes. Su presentación clínica es variable, como en el resto de tumores germinales, inclusive con manifestaciones de sus localizaciones metastásicas. En este grupo, todos los teratomas son malignos, salvo los quistes dermoides^{10, 12, 25, 147}.

De forma clásica, los teratomas puros postpuberales se han considerado benignos por su histología bien diferenciada²⁵ y se les ha concedido un posible comportamiento poco o nada agresivo²⁰². Sin embargo, multitud de datos no avalan estas afirmaciones y otorgan al teratoma puro potencial invasor local y a distancia. Cabe destacar la presencia de neoplasia intratubular de células germinales en el parénquima adyacente al teratoma hasta en el 90 por ciento de los casos y que en ocasiones se asocia a gónadas atróficas y/o con una espermatogénesis alterada o ausente. En cuanto a las características histológicas, estas neoplasias muestran una configuración desordenada con frecuencia, con numerosas atipias citológicas e intensa actividad mitótica. La carga genética de las células tumorales es hipertriploide o hipotriploide, con complejas anormalidades citogenéticas entre las que se incluye el isocromosoma 12p y otras pérdidas alélicas similares a las que se detectan en el resto de tumores de células germinales. Y por último, los teratomas puros metastatizan hasta en el 40 por ciento de los casos^{202, 203, 204, 205, 206, 207}.

Por el contrario, los teratomas de presentación prepuberal muestran una disposición tisular organoide y ordenada, sin atipia citológica y sin actividad mitótica aumentada, además de no asociarse a neoplasia germinal intratubular. Se pueden observar células germinales en los túbulos adyacentes con núcleos aumentados de tamaño y múltiples, con cambios de carácter reactivo y que no se parecen a los de la neoplasia intratubular. Su contenido genómico es diploide y presentan un cariotipo normal, y son de comportamiento completamente benigno. Estas diferencias con los teratomas postpuberales parecen radicar en el origen tumoral, mientras en los adultos el teratoma deriva de una célula maligna, de la neoplasia intratubular de células germinales, en los niños proviene de una célula germinal benigna^{12, 147}.

La inspección ocular del teratoma muestra un tumor nodular y firme, de superficie heterogénea, con áreas sólidas y quísticas correspondientes a los tipos histológicos presenten en la neoplasia, pudiendo reconocerse áreas cartilaginosas, óseas y pigmentadas. Los quistes pueden estar rellenos de fluido, claro o mucoso, o queratina. Las áreas de tejido inmaduro se presentan con aspecto encefaloide^{10, 12, 25}.

En el estudio microscópico se observan tipos tisulares maduros bien diferenciados, que consisten en epitelio escamoso queratinizado y no queratinizado, tejido glandular y tejido neural¹². Los hallazgos más habituales son, por tanto, nódulos de cartílago atípico, glándulas bordeadas por epitelio gastro-intestinal o respiratorio, islotes escamosos, epitelio transicional, neuroglía, epitelio pigmentado retinal y estroma fibroso; siendo infrecuentes las estructuras tisulares similares a hueso, hígado, páncreas, tiroides, próstata, meninges, riñón y plexo coroideo. Es posible encontrar en el teratoma cualquier tipo tisular^{10, 12}. El tejido teratomatoso inmaduro puede proceder de cualquier capa germinal y presentar una disposición organoide asemejándose al tejido primitivo renal o pulmonar¹². No existe medida para poder

Introducción

graduar la inmadurez del teratoma testicular del adulto, pudiéndose dar componentes maduros e inmaduros en diferentes proporciones en una misma neoplasia. Lo más importante es poder identificar el desarrollo de posibles neoplasias de evolución independiente en el seno del teratoma y que surgen de la porción de neuroepitelio, del tejido similar al nefroblastoma, de células rabdomioblásticas o de cualquier otro tipo de célula primitiva. Estas lesiones son una entidad independiente, denominada teratoma con diferenciación somática o teratoma con neoplasia de tipo somático. En ocasiones, el componente somático no es aportado por elementos inmaduros sino por tejido completamente maduro estromal^{10, 25}.

La inmunohistoquímica de estas neoplasias es muy variada, ya que los elementos diferenciados expresan el inmunofenotipo esperado para ese tipo celular específico. De los inmunomarcadores empleados de manera habitual en el estudio de los tumores de células germinales, la alfa-fetoproteína aparece en las áreas hepatoides y similares a intestino, aproximadamente en el 19 al 36 por ciento de los casos. Ferritina, antígeno carcino-embriionario y alfa-1-antitripsina se mostrarán en el 50 por ciento de los casos, en los teratomas con componentes epiteliales. La fosfatasa alcalina placentaria se tiñe en algunas estructuras glandulares y la gonadotropina coriónica humana, en células sincitiotrofoblásticas^{10, 12}.

Las variantes a tener en cuenta son:

- Quiste dermoide: su principal característica es que se trata de una lesión benigna^{10, 12, 147, 208}. Altamente infrecuente, con sólo unos pocos casos documentados^{209, 210, 211, 212, 213, 214}, se presenta mayoritariamente en varones jóvenes como una masa testicular. La visualización directa del tumor puede identificar pelo en el interior de un quiste, que se encuentra relleno de material queratinoso de aspecto caseoso.

En el microscopio se observa ese quiste relleno de queratina bordeado por un epitelio escamoso estratificado con unidades pilosebáceas en una disposición similar a la cutánea. Puede contener otros elementos, como cartílago, hueso, mucosa intestinal, glándulas ciliares. También se puede apreciar reacción lipogranulomatosa en parénquima testicular adyacente secundaria a la extravasación del material del quiste tras su rotura. Su benignidad se define por la ausencia de diseminación, la ausencia de neoplasia germinal intratubular y de atipia citológica y la conservación de la espermatogénesis.

El quiste epidermoide sería una figura similar, sin la presencia de anejos cutáneos. Supone hasta el 1 por ciento de las masas testiculares y se presenta entre la segunda y la cuarta décadas de la vida. Tampoco se asocia con datos histológicos ni clínicos de malignidad^{12, 147, 208}. Se ha postulado que estas formas benignas de teratoma podrían ser de origen prepuberal, que no se identifican en ese momento, y persisten hasta la edad adulta¹⁰.

- Teratomas monodermales: son tumores compuestos por un solo tipo de las tres capas germinales. Dentro de estos se encontrarían los teratomas puros cartilaginosos, descritos dos en la literatura científica^{215, 216}, y el tumor del primitivo neuroectodermo. También podrían ubicarse los quistes epidermoides como un tipo específico de teratoma monodermal¹².

El tumor del primitivo neuroendodermo se compone por células de pequeño tamaño, dispuestas en láminas difusas, túbulos, rosetas yseudorosetas, y representan el sobrecrecimiento de elementos primitivos neuroectodermales. Puede aparecer como único componente tumoral o, lo que es más frecuente, asociado a otros elementos teratomatosos y no teratomatosos. El aspecto macroscópico del tumor en sus formas puras es carnososo, de coloración gris

Introducción

blanquecina y parcialmente necróticos. Reacciona a tinciones inmunohistoquímicas de enolasa específica neuronal, sinaptofisina, cromogranina y CD 99 en proporciones variables. El pronóstico de esta diferenciación no está claro, parece que en estadios localizados tendría poco impacto en el mismo, mientras que en localizaciones metastásicas sería ominoso^{10, 12, 147, 217, 218}.

- Teratomas con neoplasia de tipo somático: se trata de un teratoma que contiene un componente maligno específico de otros órganos y tejidos, como sarcomas y carcinomas. Este tipo de neoplasias pueden observarse tanto en la localización gonadal primaria como en las metástasis de un tumor germinal mixto, derivando en estos casos del componente teratomatoso y afectando hasta al 6 por ciento de dichas metástasis. Muestran una proliferación invasiva y sólida de células somáticas muy atípicas que crecen rodeando el tumor de células germinales.

La neoplasia somática más frecuentemente encontrada es el sarcoma, la mitad son indiferenciados, y puede ser condrosarcoma, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno y tumores malignos de la vaina nerviosa.

Los carcinomas son menos frecuentes, habiéndose descrito adenocarcinomas, carcinomas escamosos y carcinomas neuroendocrinos^{10, 12, 25}.

En los casos de enfermedad localizada el pronóstico es más favorable que en aquellos diseminados, que se asocian a poca respuesta a quimioterapia sistémica y progresión de la enfermedad^{10, 25, 219, 220, 221}.

Un aspecto desconcertante sobre la biología del teratoma testicular estriba en su metastatización. Ocasionalmente, en casos de teratoma puro, aparecen metástasis de histología no teratomatosa. La explicación más plausible a este fenómeno la encontramos en el origen de la neoplasia, que sería otro tumor de células germinales, con capacidad para su diseminación y, a la vez, diferenciación en teratoma. Así,

podríamos hallar teratomas puros testiculares con metástasis de otra neoplasia germinal, tumores germinales testiculares no teratomatosos con metástasis de teratoma puro y teratomas puros con metástasis de teratoma puro, dependiendo del momento en que la célula maligna se disemina y se diferencia^{10, 12, 25}. De hecho, los teratomas son los tumores viables más frecuentemente encontrados en las metástasis ganglionares tras quimioterapia sistémica independientemente de la histología del tumor primario^{207, 221}.

En las localizaciones retroperitoneales, los restos teratomatosos residuales tras tratamiento sistémico de un tumor avanzado pueden crecer, a veces de manera importante, invadiendo estructuras vecinas, fenómeno que se conoce como el síndrome del "growing teratoma". Además, los teratomas no resecaados en tumores germinales no seminomatosos avanzados pueden ser el origen de una recidiva posterior de la enfermedad. Los teratomas requieren, por tanto, un tratamiento similar al del resto de tumores germinales, ya que son malignos, tienen potencial de diseminación y de progresión.²⁵

3.4.-TUMORES TROFOBLÁSTICOS:

* CORIOCARCINOMA:

Se trata de una neoplasia de células germinales extremadamente maligna que muestra una diferenciación trofoblástica. Aparece con mucha mayor frecuencia en tumores germinales mixtos, participando aproximadamente hasta en el 8 por ciento del total^{12, 222}. Las formas puras son muy raras y suponen del 0'2 al 0'6 por ciento de todos los tumores testiculares de células germinales^{10, 12, 222, 223}.

Introducción

Se presenta a una edad media de 25 a 30 años^{10, 12, 222, 223}, no se conocen casos prepuberales¹⁰, y con relativa frecuencia con síntomas derivados de su diseminación metastásica^{25, 222, 224}. Los pacientes con coriocarcinoma testicular exhiben altos niveles séricos de la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana, por lo general por encima de 100.000UI/ml^{10, 12, 223}. Estos elevados niveles producen en ocasiones manifestaciones endocrinas secundarias relacionadas con su interacción con la hormona luteinizante, provocando una hiperplasia de células de Leydig y ginecomastia¹², y con su acción directa sobre el tiroides, con la consiguiente tirotoxicosis²²⁵.

En la exploración visual del tumor, con un diámetro medio de 7 centímetros y rango de 1'5 a 10 centímetros, se puede identificar un nódulo hemorrágico rodeado en ocasiones por un cerco o halo de neoplasia de color blanco a tostado. En algunos casos no se aprecian anormalidades en el testículo, quedando una cicatriz blanco-grisácea como único reducto de un tumor regresado^{10, 12, 222}.

El estudio microscópico del tumor muestra una proliferación de células trofoblásticas malignas. Habitualmente se presenta una zona central de necrosis hemorrágica rodeada por dos poblaciones celulares. Por un lado se encuentran unas células mononucleadas, con moderado pleomorfismo nuclear y citoplasma claro, que son los citotrofoblastos y las células trofoblásticas intermedias. Y por otro se observan unas células multinucleadas, en ocasiones de cromatina manchada y con lagunas citoplasmáticas que contienen eritrocitos, con abundante citoplasma anfófilo, que son los sincitiotrofoblastos^{10, 224}. Lo más frecuente es que estos tipos celulares se entremezclen de forma aleatoria^{12, 147, 222}, aunque en los casos mejor diferenciados, las células adquieren la disposición habitual de las vellosidades placentarias, de modo que las células sincitiotrofoblásticas cubren a la población trofoblástica mononucleada^{10, 12}.

Dada la extensa necrosis hemorrágica que presentan la mayoría de los coriocarcinomas testiculares, el diagnóstico de células viables puede requerir una exhaustiva búsqueda, que suelen aparecer en zonas periféricas. Es posible encontrar focos de células neoplásicas intratubulares en el tejido testicular adyacente. Esta neoplasia, como el tejido trofoblástico sano del que deriva, tiene una marcada tendencia a la invasión vascular, hecho que se correlaciona con su mayor agresividad frente al resto de tumores germinales del testículo^{10, 12, 147, 222, 223}.

En las tinciones inmunohistoquímicas, destaca la positividad de todos los grupos celulares a varias citoqueratinas y una disposición parcheada de la fosfatasa alcalina placentaria en un 50 por ciento de los tumores^{182, 184, 222}. En las células sincitiotrofoblásticas encontramos una reactividad casi total a la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana^{181, 183, 192}, así como en unas células grandes mononucleadas dispersas, que parecen ser una forma de transición entre mononucleadas típicas, que no se tiñen, y multinucleadas^{10, 12}. Los elementos sincitiotrofoblásticos también reaccionan a la fracción beta-1 de la glicoproteína específica del embarazo y a la fracción alfa de la inhibina^{10, 183, 222}. Los trofoblastos intermedios se tiñen con lactógeno placentario humano^{10, 12, 183, 222, 223}. Los citotrofoblastos son proteína 63 positivos, diferenciándose de los trofoblastos intermedios, que no reaccionan a dicha proteína²²³. Además de para diferenciar los subgrupos celulares dentro del coriocarcinoma, la inmunohistoquímica ayuda en el diagnóstico diferencial con otras neoplasias germinales. Es OCT4 negativo, en contraposición a los seminomas, que son positivos, y pueden suponer un reto en el caso de presentar una importante población de células sincitiotrofoblásticas. Reacciona hasta en un 46 por ciento de los casos con el antígeno de membrana epitelial, que suele ser negativo en el resto de tumores de células germinales^{10, 222}.

Introducción

Dentro del grupo de citoqueratinas, la 7 no se encuentra en seminoma, carcinoma embrionario ni tumor del saco vitelino y sí en los coriocarcinomas²²².

El coriocarcinoma suele presentarse en estadios avanzados ya que tiende a la diseminación metastásica precoz²²². Las vías de diseminación son linfática y hematógena, aunque este tumor tiene predilección por la vía hematógena, pudiendo aparecer metástasis viscerales en ausencia de metástasis ganglionares¹². Las localizaciones metastásicas más frecuentes y por este orden son: pulmón, hígado, tracto gastro-intestinal, bazo, cerebro y glándulas suprarrenales^{12, 222}. También se pueden presentar metástasis en piel, mucosa yugal y gingival y coroides, suponiendo un reto en el diagnóstico etiológico de las mismas^{25, 226, 227, 228, 229, 230}. Tiene tendencia a causar hemorragias en sus localizaciones metastásicas, y presentarse como hemoptisis, hematoquecia, hematemesis o síntomas neurológicos, siendo potencialmente mortales. Esta presentación clínica se conoce como “Síndrome del coriocarcinoma” y puede darse de forma espontánea, a veces es el debut, o tras quimioterapia sistémica^{12, 25, 224}. Tienen peor pronóstico que el resto de los tumores testiculares de células germinales^{12, 223} y por este motivo, los pacientes con coriocarcinoma requieren un abordaje muy agresivo y de forma precoz para intentar mejorar las posibilidades de supervivencia²³¹.

* TUMORES TROFOBLÁSTICOS NO CORIOCARCINOMAS:

Se han descrito dos variantes de tumores malignos de células trofoblásticas que difieren en la composición celular del coriocarcinoma, clasificándose de forma separada por la Organización Mundial de la Salud desde 2004¹².

Uno de ellas sería el denominado “patrón monofásico”, en el que las células multinucleadas apenas son visibles, escasas y dispersas, intercaladas entre láminas de células trofoblásticas mononucleadas. Los sincitiotrofblastos, además de escasos, aparecen también encogidos y de aspecto degenerativo, con sus núcleos borrosos, siendo reconocibles por su citoplasma más intensamente teñido. Esta configuración parece relacionarse con la administración de quimioterapia sistémica^{10, 12, 222, 232}.

La otra variante sería el tumor trofoblástico del lecho placentario, en el que proliferan únicamente las células trofoblásticas intermedias, tal y como ocurre en los tumores de esta estirpe que aparecen en mujeres. De este tipo se han comunicado un caso de presentación en forma pura y otros dos en el contexto de un tumor mixto, todos en testículo, así como un cuarto caso en una recidiva ganglionar tardía de un tumor germinal testicular tratado con quimioterapia. En los tumores de localización gonadal se ha identificado la presencia de un isocromosoma 12p y parecen tener mejor pronóstico que los coriocarcinomas, ya que todos los pacientes han sobrevivido y han sido tratados únicamente con orquiectomía^{12, 232, 233, 234, 235}.

4. TUMORES TESTICULARES DE CÉLULAS GERMINALES MIXTOS:

Están constituidos por, al menos, dos tipos histológicos de neoplasias de células germinales. Suponen del 32 al 54 por ciento de todos los tumores germinales y hasta el 91 por ciento de los tumores germinales no seminomatosos^{12, 25}. Se presentan a una edad similar a sus formas puras en caso de tratarse de componentes no seminomatosos, y a una edad más tardía en el caso de que esté presente el seminoma. Son infrecuentes en pacientes pediátricos. Dependiendo de sus componentes, es frecuente que se encuentren alterados los marcadores tumorales séricos habituales.

Introducción

En el diagnóstico histológico de estos tumores deben especificarse los subtipos de neoplasias germinales que los componen y las proporciones en las que están presentes. La disposición histológica no difiere de la que muestran en sus formas puras. Hasta en el 40 por ciento de los tumores mixtos se identifican elementos sincitiotrofoblásticos. Carcinoma embrionario y teratoma son los más frecuentes, apareciendo casi en la mitad de los tumores mixtos, seguidos del tumor del saco vitelino, presente en el 41 por ciento¹².

Entre las combinaciones más frecuentes se encuentra la de carcinoma embrionario con teratoma, que parece conferir un mejor pronóstico que la forma pura de carcinoma embrionario^{10, 236}. También los elementos del tumor del saco vitelino podrían alterar de forma favorable el comportamiento de las neoplasias germinales mixtas¹⁰.

Dos modalidades específicas serían:

- Poliembrioma: consiste en pequeños y dispersos cuerpos embrioides que presentan en el centro un núcleo de células de carcinoma embrionario, asemejándose a la plaza embrionaria. Se acompaña de una cavidad similar al amnios embrionario y de un tumor del saco vitelino, imitando a su vez al embrionario. Se pueden observar células sincitiotrofoblásticas asociadas al amnios y al saco vitelino. En ocasiones las células muestran una diferenciación intestinal, hepática o escamosa. Su comportamiento es similar al del resto de tumores germinales mixtos^{10, 237, 238, 239}.
- Embrioma difuso: se trata de elementos de carcinoma embrionario y tumor del saco vitelino entremezclados en cantidades equivalentes. Las células se disponen en forma de collar, con las células del carcinoma embrionario formando estructuras glandulares montadas sobre una capa simple de células del saco

vitelino. También se han apreciado elementos sincitiotrofoblásticos aislados. Todos los componentes celulares mostraban tinciones inmunohistoquímicas semejantes a las de sus formas puras^{240, 241}.

La mayoría de las metástasis mantienen la misma histología de sus tumores primarios¹².

5.- REGRESIÓN ESPONTÁNEA DE LOS TUMORES TESTICULARES DE CÉLULAS GERMINALES:

En ocasiones los tumores de células germinales se presentan en forma de diseminación metastásica de un tumor gonadal primario no evidente, mostrando como única anormalidad testicular una cicatriz fibrosa y homogénea. Esta cicatriz es el rastro dejado por un tumor germinal testicular que, tras haber sufrido un proceso de necrosis, ha desaparecido en gran parte o por completo. Hasta el 10 por ciento de los pacientes fallecidos a consecuencia de un tumor de células germinales metastásicos presenta un tumor fundido en testículo^{10, 12}, siendo especialmente frecuente en los coriocarcinomas^{242, 243}, aunque se asocia a cualquier histología^{244, 245, 246}. Es probable que la mayoría de tumores germinales retroperitoneales aislados sean realmente metastásicos de un primario testicular regresado^{245, 247, 248}.

La exploración del testículo mostrará cicatrices fibróticas, con un importante número de vasos sanguíneos de pequeño calibre con infiltrado linfoplasmocitario, macrófagos con hemosiderina, túbulos hialinizados y cuerpos de psamoma o calcificaciones intratubulares groseras, secundarias probablemente a una necrosis tipo comedo de un carcinoma embrionario intratubular. En el tejido adyacente se pueden observar focos de neoplasia intratubular de células germinales en la mitad de los casos y pequeñas áreas de tumor viable, como elementos teratomatosos, hasta en el 40 por ciento; así como atrofia, alteración de la espermatogénesis e hiperplasia de células de Leydig^{10, 247, 244, 242, 249, 250}.

Introducción

Muchos casos de teratoma testicular que aparecen como única histología son tumores mixtos en los que el componente no teratomatoso ha sufrido una regresión¹⁰.

6.- CAMBIOS HISTOLÓGICOS TRAS QUIMIOTERAPIA:

Los pacientes con tumor germinal metastásico con frecuencia son sometidos a resección de posibles masas residuales al finalizar su tratamiento quimioterápico inicial, con el fin de determinar si precisa continuar con el mismo en caso de encontrar tumor residual no teratomatoso. Los cambios que con más frecuencia se aprecian son:

- Necrosis, rodeada de un prominente infiltrado de macrófagos espumosos, que a veces contienen hemosiderina, y una intensa proliferación fibroblástica. En la zona central de la necrosis se observan células tumorales fantasma.
- Fibrosis, con gran pleomorfismo celular y atipia nuclear.
- Teratoma residual, en ocasiones quístico, con importante atipia en los componentes mesenquimal y epitelial, sin que tenga impacto sobre el pronóstico de la enfermedad. Si se aprecian francos cambios malignos, con o sin sobrecrecimiento selectivo, el curso será más agresivo.
- Tumor viable, que puede haber perdido parte de sus características histológicas, así como la producción de marcadores tumorales^{10, 12}.

F) PATOGÉNESIS DE LOS TUMORES TESTICULARES DE CÉLULAS GERMINALES.

Se definen tres categorías en los tumores de células germinales testiculares por su epidemiología, comportamiento clínico, constitución cromosómica e histología: los tumores propios de neonatos e infancia, que son teratomas y del saco vitelino, los seminomas y no seminomas de adolescentes y jóvenes adultos, y los seminomas espermatocíticos de los adultos mayores²⁵¹.

EDAD DE PRESENTACIÓN	HISTOLOGÍA	COMPORTAMIENTO CLÍNICO	DESEQUILIBRIO CROMOSÓMICO
<i>0-5 años</i>	<i>Teratoma Tumor del saco vitelino</i>	<i>Benigno Maligno</i>	<i>No encontrado Pérdida: 6q Ganancia: 1q, 20q, 22</i>
<i>Adolescente/joven adulto</i>	<i>Seminoma No seminoma</i>	<i>Maligno Maligno</i>	<i>Aneuploidía + Pérdida: 11, 13, 18, Y Ganancia: 12p, 7, 8, X</i>
<i>>50 años</i>	<i>Seminoma espermatocítico</i>	<i>En general benigno</i>	<i>Ganancia: 9</i>

Tabla 2. Distribución de los tumores germinales testiculares. (Modificado de OMS)¹²

Los tumores testiculares durante la adolescencia y primeros años de la edad adulta son, sin duda, los más frecuentes y se subdividen a su vez en dos grandes grupos, los seminomas y los tumores no seminomatosos. Presentan características genéticas comunes, como ser aneuploides, siendo en su mayoría los seminomas hipertriploides e hipoploides los no seminomatosos, manteniéndose de forma casi constante el hallazgo de exceso anormal de material génico procedente del brazo corto del cromosoma 12, en general en forma de isocromosoma^{252, 253, 254}.

También parecen compartir un precursor celular común, descrito como tal por primera vez en 1972 por Skakkebaek^{255, 256} y que ha dado lugar a la actual teoría de la histopatogénesis de estos tumores. El hallazgo casual en el estudio de muestras testiculares de varones infértiles de un tipo diferenciado y anormal de célula germinal hizo indagar a este

Introducción

autor acerca del origen y significado de la misma. Encontró células atípicas, agrandadas, localizadas inmediatamente a continuación de una membrana basal irregular y adelgazada, que podían aparecer aisladas o formando una sencilla fila a lo largo de la misma. Su citoplasma era claro, como el de las espermatogonias, pero poseían contornos nucleares irregulares, cromatina gruesa y nucléolo agrandado, que podía ser único o múltiple. Por el contrario, la espermatogonia es una célula de menor tamaño, de contorno nuclear regular y redondeado, con cromatina densamente empaquetada y sin nucléolo²⁵¹. Tras realizar esta descripción y al rebiopsiar a los pacientes portadores de esta anomalía, éstos habían desarrollado un carcinoma embrionario testicular y las células germinales anómalas se encontraban rodeando, en íntimo contacto, con las zonas tumorales. Estos hallazgos proporcionaron la idea a Skakkebaek de que esas células anormales de la primera biopsia posiblemente fueran precursoras del carcinoma testicular de células germinales que presentaban los pacientes y nombró a este patrón celular CARCINOMA IN SITU TESTICULAR. La línea de estudios posteriores que se abrió fue apoyando esta hipótesis, con estudios prospectivos en los que se puso de manifiesto la mayor incidencia de tumores testiculares de células germinales, tanto seminomas como no seminomatosos, en varones con carcinoma in situ testicular diagnosticado²⁵⁵.

Pero aún quedaba por aclarar la procedencia de esas células germinales anómalas denominadas en principio como carcinoma in situ y, de manera más reciente, como Neoplasia Intratubular de Células Germinales Indiferenciada (IGCNU). Los estudios con microscopía óptica y electrónica las han relacionado con las células primordiales gonadales, ambos tipos celulares poseen núcleos de gran tamaño con nucléolo prominente²⁵¹. Existen también multitud de estudios que sientan las bases genéticas e inmunohistoquímicas de esta relación. Al igual que las células germinales fetales, las células del carcinoma in situ conservan una alta expresión de genes pluripotenciales y la comparación del perfil del carcinoma in situ arroja la casi total semejanza con el de los gonocitos^{256, 257, 258, 259, 260}, y una superposición de

aproximadamente el 50% con el patrón de expresión génica de las células madre embrionarias²⁶⁰. Los motivos por los que ciertas células primordiales testiculares detienen su desarrollo y no maduran hacia espermatogonias han sido ampliamente estudiados^{256, 261, 262}. El desarrollo fetal de las células germinales es un proceso biológico único orquestado por su especificación celular, su migración y un adecuado nicho virilizante, en concierto con extensos y complejos programas epigenéticos y transcripcionales celulares. Muchos de estos procesos se llevan a cabo en una edad fetal temprana y de ahí su dificultad de estudio²⁵⁶.

La aparición de la neoplasia intratubular de células germinales incierta se presupone relacionada con la alteración del ambiente endocrino del nicho testicular. Se reconoce que las modificaciones epigenéticas programadas son susceptibles de alterarse cuando se exponen a determinados factores ambientales, y esta alteración puede dar lugar a un resultado fenotípico diferente a su vez. El nicho endocrino testicular donde se deben desarrollar las células germinales está formado por las células de Leydig y Sertoli, así como células peritubulares, que segregan hormonas y factores paracrinos para estimular y promover la maduración específica a espermatogonia. La hipótesis actual estipula que las células germinales fetales son detenidas en su desarrollo perinatal probablemente debido a una escasa virilización del nicho somático, dando lugar a las células pre-CIS durmientes. La posterior transformación maligna es muy posible que ocurra en respuesta a cambios en el entorno endocrino durante los períodos pre y puberal. Aún queda por determinar el papel oncogénico que pueden jugar los receptores androgénicos, los factores de crecimiento y otros mediadores químicos del nicho celular del tumor testicular^{263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270}. La activación del durmiente carcinoma in situ en el testículo puberal aumentará su proliferación y la acumulación de cambios genómicos, que podrían constituir el punto de partida para el desarrollo del fenotipo maligno²⁵⁶. Cuando las células pre-CIS se transforman en células CIS neoplásicas adquieren la poliploidización y aberraciones genómicas, como la ganancia del cromosoma 12p, en su mayoría como isocromosoma 12p^{253, 254, 256, 271}. Al igual que los

Introducción

gonocitos, las células del CIS expresan multitud de factores de transcripción propios de la célula germinal pluripotencial, que incluyen POU5F1/OCT3-4, NANOG, T1A-2, NYCL1, GDF3, LIN28-A, DPPA4, DPPA5, KIT, AP-2gamma^{256, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281}.

En esencia, las características histológicas de la neoplasia intratubular de células germinales son las del seminoma. La relación se apoya en la coexpresión de multitud de marcadores inmunohistoquímicos comunes a los dos tipos celulares. Se aprecian aún más similitudes en el estudio por microscopía electrónica, compartiendo hallazgos ultraestructurales que incluyen la ausencia de filamentos intermedios citoplasmáticos bien desarrollados, organelas discretas, partículas de glicógeno, pérdida en la maduración de los desmosomas y uniones celulares, y nucléolo con nucleolonema viscoso²⁵¹. Esto apoya la hipótesis de que el seminoma sería la forma inicial o precursora de muchas otras formas de tumores invasivos de células germinales, un concepto también sustentado en hallazgos de focos de elementos no seminomatosos en la periferia de nódulos de seminoma, la frecuente presencia de elementos no seminomatosos en necropsias de pacientes con metástasis de un tumor germinal seminomatoso primario, evidencia ultraestructural de diferenciación epitelial en algunos seminomas, la mayor cantidad de ADN que contiene el seminoma comparado con los tumores no seminomatosos y patrones similares de pérdida de heterocigosidad en tumores mixtos con componente seminoma y no seminomatoso¹⁰.

Se han descrito otras formas de neoplasia intratubular de célula germinal que bien podrían actuar como lesiones precursoras. Así, encontramos al Carcinoma Embrionario Intratubular en un porcentaje significativo de tumores no seminomatosos, siempre acompañando al IGCNU, pudiendo tratarse de un tipo celular derivado de él y constituyendo una vía alternativa en el desarrollo de los tumores germinales no seminomas. También se ha descrito el Trofoblasto intratubular en aquellos seminomas que se acompañan de células trofoblásticas gigantes. Un hallazgo histológico asociado a cualquier tipo de tumor de células

germinales sería el Seminoma Intratubular. Se trata de túbulos seminíferos rellenos y expandidos por células similares a las del seminoma, y probablemente se trate del estadio final del IGCNU¹⁰.

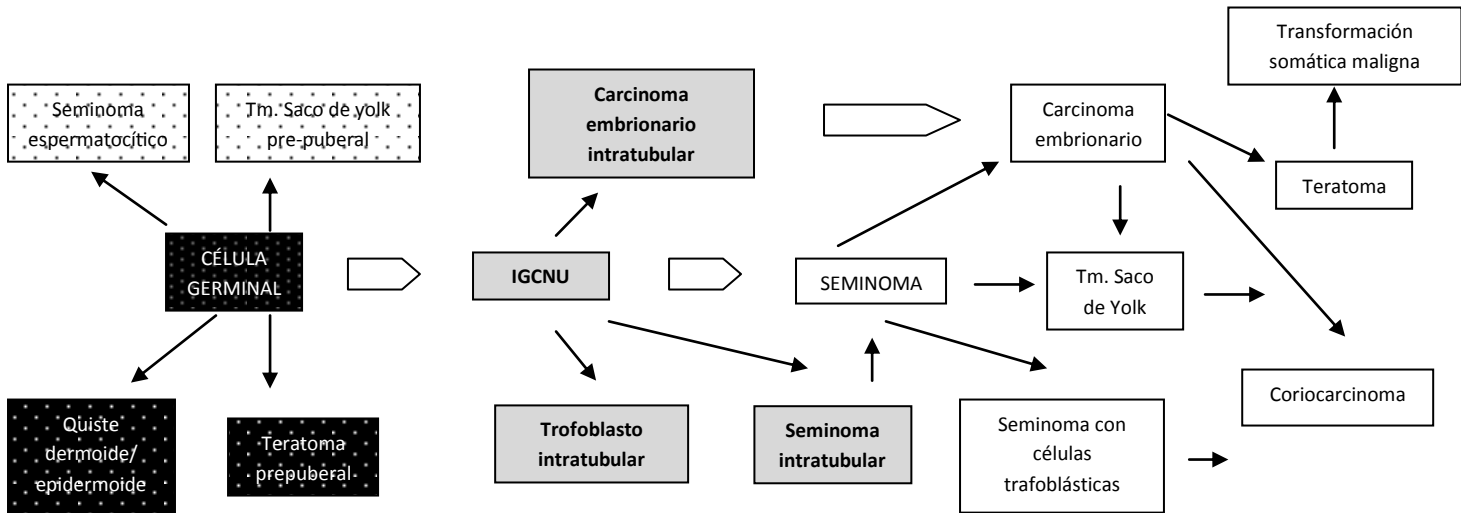


Fig.4: Diagrama de la histogénesis de los tumores germinales testiculares. Con fondo negro punteado aparecen las lesiones benignas, con fondo blanco punteado las lesiones de bajo grado de malignidad, las lesiones in situ se muestran con fondo gris y las lesiones invasivas con fondo blanco (adaptado de 10's Diagnostical Surgical Pathology, 5ª edición. Lippincott, Williams & Wilkins, volumen 1, Capítulo 47)

1.- Epigenética en la patogénesis de la Neoplasia Intratubular de Células Germinales

Indiferenciada:

En concordancia con el patrón de expresión de genes y transcripción de factores asociados a la pluripotencialidad, el patrón epigenético del CIS está relacionado con una estructura cromatínica más abierta y permisiva, así como con niveles de metilación de ADN muy bajos^{258, 256}.

Las histonas, que son pequeñas proteínas nucleares cuya función es unirse al ADN y permitir su empaquetado formando parte de la cromatina, son de dos tipos principales, las H1

Introducción

ó H5 y las nucleosómicas, H2A, H2B, H3 y H4. Estas histonas pueden acetilarse, metilarse, fosforilarse, mono-ubiquitarse o sumoilarse para modificar su función. La metilación de las histonas puede tanto acelerar como frenar la transcripción proteica, mientras la acetilación parece relacionarse con la reparación del ADN y la proliferación celular²⁸². Las histonas encontradas de manera habitual en los gonocitos son H2A.Z y las modificaciones H3K9ac y H3K4me2/3 y en muy bajos niveles, H3K9me2 y H3K27me3^{258, 256}. Este patrón de expresión y modificación de histonas que se mantiene en las células del CIS testicular, se relaciona con estructuras cromatínicas permisivas y con una transcripción de ADN más activa, e indica que estas células se detienen en la transición entre la desaparición de H3K9me2 y la aparición de H3K27me3. La situación epigenética similar a la fetal del CIS también determina una transcripción masiva, con una ARN-polimerasa tipo II activa y una alta tasa de proliferación²⁵⁶.

La demetilación global del genoma es otra característica en las células primordiales gonadales y que se relaciona con una estructura genómica más abierta. La metilación, o adición de un grupo metilo a algunas bases de citosinas situadas junto a guaninas, es un mecanismo regulador en la expresión génica, que produce su silenciamiento. En el cigoto, los genomas materno y paterno se someten a una reprogramación epigenética, principalmente caracterizada por la pérdida global de la metilación del genoma²⁸³. Los gonocitos son las únicas células constituidas en los mamíferos que vuelven a presentar un segundo proceso de demetilación, cuando en el resto del organismo se ha eliminado dicho procedimiento. La demetilación se lleva a cabo a través de diferentes mecanismos interconectados, pasivos o activos. La demetilación pasiva puede ocurrir en ausencia de las enzimas que intervienen en ese proceso, las ADN-metiltransferasas. Como vías activas se han propuesto dos: la hidroxilación de la 5-metilcitosina y la deaminación de 5-metilcitosina en tiamina²⁸⁴.

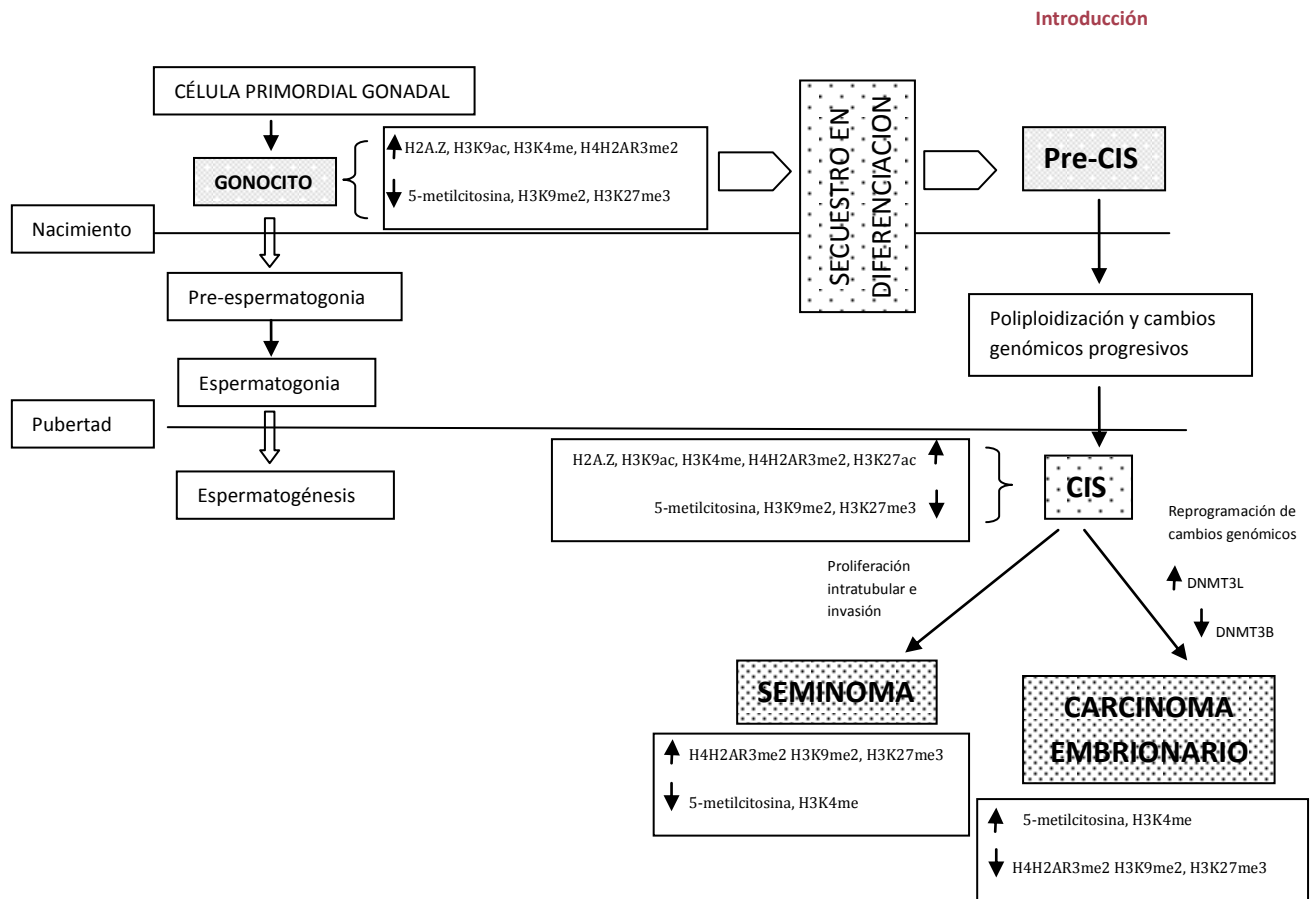


Fig. 5: Representación esquemática del desarrollo de la neoplasia de células germinales testiculares desde la célula primordial fetal germinal. Modificado de Kristensen DG, Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Almstrup K. Epigenetic features of testicular germ cell tumours in relation to epigenetic characteristics of foetal germ cells. *Int J Dev. Biol.* 2013; 57: 309-317. 6.

La familia proteica de las ADN-metiltransferasas comprende varias enzimas. La DNMT1 es una metiladora de mantenimiento que remetila la hebra de ADN, mientras las DNMT3A y 3B son capaces de metilar el ADN de novo, con la ayuda del cofactor DNMT3L²⁸⁵. Se han empleado modelos murinos para estudiar el proceso de demetilación de las células primordiales gonadales durante el desarrollo embrionario y se han encontrado niveles muy bajos de todas las ADN-metiltransferasas comparado con las células de su entorno. En las células del CIS humano se aprecian niveles destacados de DNMT1 en el núcleo celular, pero en mucha menor medida de DNMT3B y 3L²⁸⁴.

En la demetilación activa es clave la oxidación de la 5-metilcitosina en 5-hidroximetilcitosina por acción de las proteínas de traslocación 10-11 (TET). En las

Introducción

espermatogonias del testículo adulto se mantienen los niveles de 5-metilcitosina estables, encontrando la 5-hidroximetilcitosina y otros metabolitos intermedios en estadios previos a la meiosis. Las células del CIS se encuentran en su mayoría hipometiladas o hipohidroximetiladas, pero no tan relacionadas con esta vía como las células gonadales fetales. Sólo se han detectado niveles bajos de 5-hidroximetilcitosina y apenas de 5-metilcitosina ni de TET. Por tanto, parece que las células del CIS emplean como mecanismo principal de demetilación la desaminación de 5-metilcitosina en tiamina por la vía de APOBEC1. La activación de APOBEC1 da lugar a su vez a la puesta en marcha de la maquinaria reparadora por escisión de base (BER), con el fin de reparar el daño a un único nucleótido, en este caso por desaminación^{284, 285}.

2. Patrón epigenético del Tumor testicular de células germinales:

El perfil epigenético de la neoplasia intratubular de célula germinal similar al fetal se pierde si se produce su diferenciación a tejido tumoral germinal, sin que este mecanismo se haya descrito completamente hasta este momento. Conocemos que entre los dos principales grupos de neoplasias testiculares de células germinales, seminomas y no seminomas, existen distintos patrones de desarrollo epigenético que pueden jugar un papel importante en su oncogénesis²⁵⁶. En algún momento la célula del CIS tetraploide pierde de forma neta cromosomas para dar lugar al fenotipo maligno, en lo que podría intervenir una disregulación en la señalización de la meiosis²⁸⁶. Tanto en las células del CIS como en las del seminoma se aprecia expresión de gran número de genes específicos pre-meióticos, que están inhibidos durante el desarrollo de las neoplasias no seminomatosas, mientras la expresión de otros marcadores embrionarios, como SOX-2 se halla muy aumentada²⁶².

La metilación genómica es esencial en el desarrollo de los tumores somáticos y las células cancerígenas de éstos muestran una hipometilación generalizada, que se relaciona con una mayor inestabilidad genómica. Esto también se encuentra en los tumores de líneas

germinales tipo seminomas. Sin embargo en los no seminomatosos encontraremos un patrón de genoma hipermetilado^{256, 287}. Además de en los niveles de metilación de las hebras de ADN, ambos tipos difieren en el patrón de expresión de histonas, que es similar al del CIS en los no seminomas y diferente si se muestra un patrón seminomatoso²⁵⁶.

Se continúan estudiado en este momento los posibles genes implicados en la patogénesis del tumor testicular de células germinales^{288, 289, 290, 291, 292 293, 294, 295, 296, 297, 298}.

Via	Gen	Cromosoma
Control del ciclo celular	CDKN2C ²⁹⁹ CDKN1A ²⁹⁹ CDKN2B ³⁰⁰ CDKN2A ^{300, 301, 302} CDKN1B ²⁹⁹ RB1 ³⁰³ CDKN2D ³⁰⁴	1p32 6p21 9p21 9p21 12p12-13 13q14 19p13
Supervivencia celular/ Apoptosis	BCL10 ^{305, 306, 307} FHIT ³⁰⁸ TP53 ^{275, 293, 294, 309}	1p22 3p14 17p13
Transcripción	MXI1 ³¹⁰ WT1 ³¹¹	10q24 11p13
Señalización	APC ^{296, 312} MCC ³¹² NME1,2 ³¹³ DCC ^{314,315} SMAD4 ³¹⁶	5q21-22 5q21-22 17q23 18q21 18q21
Metilación	DNMT2 ³¹⁰	10p15.1
Proteólisis	Testisin ³¹⁷ KALK13 ³¹⁸ NES1/KLK10 ³¹⁹	16p13 19q13 19q13
Interacción de proteínas	RNF4 ³²⁰	4p16.2
Desconocido	hH-Rev107 ³²¹	11q12-13

Tabla 3: Genes supresores de tumores involucrados en la patogénesis del tumor testicular de células germinales. Modificado de OMS.¹²

Introducción

Vía	Gen	Cromosoma
Control del ciclo celular	CCNB ²⁹⁹ CCDC6 ²⁹⁷ CCND2 ^{310, 253, 322,323, 324} CCNA ²⁹⁹ CCNE ²⁹⁹	5q12 10q21.2 12p13 13q12.3-13 19q1
Supervivencia celular/ apoptosis	c-KIT ^{274, 275, 291, 325, 326, 327, 328} FAS ^{328, 330, 331,332} DAD-R ^{253, 333} MDM2 ^{309, 334} TCL1 ³³⁵	4q12 10q24 12p11.2 12q14-15 14q32.1
Traducción	E1F3S8 ³³⁶	16p11.2
Transcripción	MYCL1 ³¹⁰ MYCN ³¹⁰ MYBL2 ³¹⁰	1p34 2p24 20q13
Señalización	RHOA ³³⁷ KRAS2 ^{295, 310, 338, 339, 340,341} GRB7 ³¹⁰ JUP1 ³¹⁰	3p21 12p12 17q11 17q11
Biología de célula madre	HIWI ³⁴²	12q24
Desconocido	POV1 ³¹⁰	11q12

Tabla 4: Proto-oncogenes involucrados en patogénesis de TCG. Modificado de OMS¹²

G) DIAGNÓSTICO CLÍNICO

1. HISTORIA CLÍNICA

El principal motivo de consulta por parte de los pacientes con un tumor germinal testicular es el aumento de tamaño indoloro y progresivo de la gónada, en ocasiones apreciándolo de forma accidental como una masa intraescrotal.

Con cierta frecuencia existe un antecedente de traumatismo escrotal, llamando la atención del paciente y revelando la presencia de una tumoración^{10, 25}. Se han descrito inclusive roturas testiculares a consecuencia de un traumatismo cerrado de escasa entidad, con una neoplasia de células germinales como patología gonadal de base, en dos casos eran seminomas^{343, 344}, otros dos eran teratomas^{345, 346} y dos tumores germinales mixtos^{347, 348}.

También puede presentarse como un caso de dolor agudo escrotal. De hecho, un 20 por ciento de los pacientes refieren dolor escrotal como primer síntoma y hasta un tercio tendrá dolor local, ya sea como disconfort vago o más intenso y de corta duración³⁴⁹. Hasta en el 10 por ciento la presentación se asemeja a la de una orquiepididimitis aguda, con el consiguiente retraso diagnóstico^{10, 25, 350}. El debut de la neoplasia como torsión testicular es mucho menos frecuente, con 7 casos documentados de torsión del teste tumoral^{351, 352, 353, 354, 355, 356} y 2 con la torsión del contralateral^{357, 358}. Entre la sintomatología urológica diversa por la consultan los pacientes con neoformación testicular destaca la hemospermia, muy rara e inespecífica, con solo 5 comunicaciones al respecto^{359, 360, 361, 362}.

Los síntomas generales o relacionados con diseminación metastásica suponen hasta el 20 por ciento de los motivos de consulta, aunque el porcentaje de enfermedad avanzada al

Introducción

diagnóstico es mayor, un 66 por ciento en tumores no seminomatosos y un 15 por ciento en seminomas²⁵.

La enfermedad retroperitoneal puede causar dolor y/o masa palpable abdominal, dolor en flanco o cólico renoureteral secundario a obstrucción por compresión de la vía urinaria, dolor lumbar por afectación del músculo psoas o de raíces nerviosas, edema en miembros inferiores por compresión de la vena cava o por adenomegalias inguinales, o síntomas gastro-intestinales por afectación retroduodenal^{25, 349}.

Las metástasis pulmonares causan disnea, dolor torácico, hemoptisis o tos persistente. Si la diseminación linfática avanza, se pueden apreciar masas supraclaviculares. Aparece sintomatología neurológica en casos de lesiones intracraneales metastásicas^{25, 349}.

Entre los síntomas generales destacan astenia, anorexia, pérdida de peso y dolores óseos. Entre el 2 y el 7 por ciento de los pacientes refiere ginecomastia, que puede deberse a la producción tumoral de gonadotropina coriónica, a la disminución en la producción de andrógenos o en el aumento de niveles estrogénicos, esto último más frecuente en tumores del estroma gonadal^{10, 25}. Se ha descrito otra alteración hormonal relacionada con el metabolismo del calcio, con 8 casos de hipercalcemia maligna^{363, 364, 365, 366, 367}, únicamente 2 de ellos secundarios a osteólisis por afectación tumoral ósea. En 3 de los restantes se comprueba hipersecreción de 1,25-hidroxivitamina-D, que se suma al aumento sérico de la proteína relacionada con la parathormona en uno de ellos. Todos estos casos eran seminomas avanzados que normalizaron las calcemias tras iniciar tratamiento quimioterápico. Los tumores germinales no seminomatosos que han presentado alteraciones similares eran de localización exclusiva extragonadal^{368, 369}. Uno de cada 3 pacientes con tumor germinal testicular presenta subfertilidad, siendo este un motivo de consulta infrecuente²⁵.

La exploración de un paciente con sospecha clínica de neoformación testicular requiere la exploración de ambas gónadas, definiendo situación, tamaño, consistencia y

posibles masas en su interior. Pueden apreciarse testes atróficos o hidrocele, que dificultan el diagnóstico pero no lo excluyen. Se deben descartar masas abdominales y explorar cadenas linfáticas accesibles, como inguinal y supraclavicular, así como realizar una auscultación cardio-respiratoria en busca de posible enfermedad pulmonar²⁵.

2. DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

En todo varón que consulta por un aumento de tamaño testicular o escrotal, o por signos y síntomas genitales no explicables, la ecografía debe entenderse como una prolongación de la exploración física. En la actualidad, el diagnóstico ecográfico, además de confirmar la presencia de una lesión intratesticular con una sensibilidad cercana al cien por cien, valora el teste contralateral. El aspecto ecográfico típico es hipoecoico, pudiendo identificarse más de una lesión. Si son de ecoestructura heterogénea, con más probabilidad se tratará de tumores no seminomatosos, dado que los seminomas son homogéneos. La presencia de un flujo vascular aumentado en la exploración ecográfica Doppler en el interior de la lesión orienta el diagnóstico hacia una neoplasia, aunque la ausencia de éste no la descarta^{10, 25}.

Las exploraciones ecográficas deben también realizarse a pacientes que consulten por infertilidad, que presenten masas abdominales, inguinales o supraclaviculares o que muestren valores séricos alterados de alfa-fetoproteína y gonadotropina coriónica, aunque la exploración física no detecte alteraciones. Se deberán buscar signos ecográficos de regresión tumoral, ya que sólo un tercio de los pacientes que se presentan con el diagnóstico de tumor germinal extragonadal no tendrán un origen testicular^{25, 350}.

La presencia de lesiones de pequeño tamaño, sin elevación de marcadores tumorales ni datos de tumor germinal extragonadal, representa un dilema en el diagnóstico y

Introducción

tratamiento, dado que la mayoría son benignas. A pesar de ello, entre un 20 y un 40 por ciento de esas lesiones menores de 10 mm representan tumores en fases iniciales, sobre todo seminomas. Las probabilidades de que se trate de lesiones malignas aumentan con el tamaño³⁷⁰.

Otro aspecto controvertido lo encontramos en las microlitiasis testiculares y en su seguimiento. Con los datos actuales, no se justifica el seguimiento ecográfico de los pacientes con microlitiasis testiculares atendiendo a un posible mayor riesgo de desarrollo de un tumor germinal, ya que se precisan de más factores concomitantes para que se produzca. El cribado queda reservado, entonces, a los sujetos que presenten microlitiasis testicular y otro factor de riesgo de las neoplasias germinales^{10, 59}.

La Resonancia Nuclear Magnética ofrece mayor sensibilidad y especificidad para las lesiones malignas testiculares que la ecografía, cien por cien y 95 por cien respectivamente, pero su alto coste y menor accesibilidad no justifica su uso en el diagnóstico cotidiano de la patología neoplásica de testículo. Se aprecia su mayor utilidad en masas escrotales de dudosa situación, si son intra- o extraparenquimatosas, para definir varios tipos tisulares dentro de una misma lesión y para diferenciar quistes benignos y malignos³⁷¹.

3. MARCADORES TUMORALES.

El cáncer testicular de origen germinal es una de las pocas neoplasias que se asocia a unos precisos marcadores tumorales séricos, siendo hoy en día su uso una parte esencial en el correcto manejo de esta patología. Son imprescindibles en el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento, llegando incluso a instaurarse un tratamiento por su sola presencia^{25, 372, 373, 374}.

Los marcadores empleados en la práctica clínica son la alfa-fetoproteína, la gonadotrofina coriónica humana y la enzima lactato-deshidrogenasa. Aproximadamente el 51

por ciento de todos los tumores testiculares de células germinales tendrán elevación de alguno de estos marcadores¹⁰.

3.1 ALFA-FETOPROTEÍNA:

Se trata de una glicoproteína producida por el saco vitelino, el hígado y los intestinos fetales, encontrando niveles altos en suero fetal que se normalizan al primer año de vida. La vida media de la alfa-fetoproteína en sangre periférica es de 5 a 7 días.

Se aprecian elevados niveles en otras patologías neoplásicas, como carcinoma hepatocelular, cánceres de estómago, páncreas, tracto biliar y pulmón. En enfermedades hepáticas no malignas, como las hepatitis infecciosa o medicamentosa, la hepatopatía alcohólica, la hepatitis autoinmune, la cirrosis y los abscesos se pueden encontrar discretos ascensos de alfa-fetoproteína^{25, 372}.

En los tumores de células germinales, esta sustancia es producida por los elementos del seno endodérmico y su hallazgo en rango elevado es incompatible con el diagnóstico de seminoma puro^{372, 374}, debiendo tratar el caso como si se tratase de una neoplasia germinal no seminomatosa²⁵.

Se detecta en el 50 al 70 por ciento de los tumores no seminomatosos en estadios bajos y hasta en un 80 por ciento si se trata de una enfermedad avanzada, asociándose principalmente a carcinoma embrionario y tumor del saco vitelino²⁵.

3.2 GONADOTROPINA CORIÓNICA:

Es una hormona glicoproteica con dos subunidades, alfa y beta, compartiendo con las hormonas pituitarias folículo-estimulante, luteinizante y la estimulante del tiroides las fracciones alfa, y difiriendo en las beta. Se emplea, por tanto, la

Introducción

determinación de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica por ser la que menos reacciones cruzadas presenta. Su vida media es de 24 a 36 horas^{25, 372, 375, 376}.

Se encuentran niveles séricos elevados en neoplasias hepáticas, biliares, pancreáticas, estomacales, pulmonares, de mama, renales y vesicales; así como en la enfermedad trofoblástica gestacional^{25, 372, 375}. El consumo de marihuana, la cirrosis hepática, el ulcus gastro-duodenal y la enfermedad inflamatoria intestinal también pueden aumentar la gonadotropina coriónica³⁷².

Dentro de los tumores testiculares germinales, se asocia sobre todo a carcinoma embrionario y coriocarcinoma. En un 20 a 40 por ciento de los tumores no seminomatosos en estadio bajo y en un 40 a 60 por ciento en los estadios avanzados, encontraremos la gonadotropina coriónica elevada, y en un 15 por ciento de los seminomas puros^{25, 372}, de forma que niveles intermedios pueden corresponder a la población habitual de sincitiotrofoblastos que acompaña a los seminomas y que no enturbian su pronóstico³⁷⁷. Niveles muy elevados o la presencia de alfa-fetoproteína deben hacer reevaluar la situación y tratar como en el caso de un tumor no seminomatoso³⁷².

3.3 LACTATO-DESHIDROGENASA:

Esta enzima es un marcador inespecífico y su uso no está tan extendido como el de los dos anteriores. Se expresa en músculos liso, cardíaco y esquelético, pudiéndose encontrar elevaciones en otras neoplasias, como el linfoma. Con una vida media de 24 horas, se emplea la isoenzima 1, ya que de las 5 isoformas es la que con más frecuencia se ha encontrado asociada a los tumores de células germinales, y se correlaciona directamente con el número de copias del brazo corto del cromosoma 12²⁵.

Hasta en el 20 por ciento de las neoplasias germinales en estadios bajos y en el 60 por ciento de las avanzadas se aprecian niveles aumentados de este marcador²⁵. Su principal aplicación es en el seguimiento, sobre todo en aquellos tumores que no presentan otro marcador, indicando persistencia o recurrencia de la enfermedad en el caso de estar elevado^{372, 374}. También su valor parece relacionarse con enfermedad más avanzada^{374, 378}.

Otro marcador que podría resultar útil en el seguimiento de los pacientes con seminoma sería la fosfata alcalina placentaria, asociada a otros marcadores, con las limitaciones de su relativa alta tasa de falsos positivos en fumadores^{379, 380}, aunque con una sensibilidad cercana al 90 por ciento³⁷⁴.

Tal es el papel que juegan los marcadores tumorales en las neoplasias testiculares germinales que en aquellos casos de presentación muy avanzada, en situación clínica crítica, en los que se precisa comenzar el tratamiento sistémico con urgencia, la mera detección de niveles séricos sustancialmente elevados de alfa-fetoproteína o beta-gonadotropina coriónica, pueden considerarse suficientes para establecer el diagnóstico. Así, se retrasaría la orquiectomía para un segundo tiempo, tras la estabilización clínica y finalizar quimioterapia, ya que en el testículo quedarán con frecuencia restos de tumor invasivo, teratoma o neoplasia intratubular de células germinales, con los que poder certificar el diagnóstico histológico²⁵.

H) ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

El estadio clínico de la enfermedad vendrá determinado por los hallazgos histológicos del tumor primario y su estadio patológico, los niveles séricos de marcadores tumorales tras realizar la orquiectomía, y la presencia y extensión de la diseminación metastásica²⁵.

1.- Estadío patológico tumoral:

Es relevante, junto con el tipo histológico hallado en la pieza de orquiectomía y el tamaño tumoral, conocer la presencia o ausencia de invasión linfovascular peritumoral, la presencia o ausencia de invasión de albugínea, túnica vaginal, rete testis, epidídimo o cordón espermático, así como la presencia o ausencia de neoplasia germinal intratubular en parénquima testicular no tumoral¹⁰.

2.- Diseminación metastásica:

El tumor testicular de células germinales suele seguir una ruta predecible en su diseminación metastásica, facilitando así su conocimiento y manejo clínico. Salvo los coriocarcinomas, con propensión a la diseminación hematogena, la extensión a distancia de las neoplasias germinales toma la vía linfática, desde el tumor primario a los ganglios retroperitoneales y desde allí avanza en sentido craneal²⁵.

2.1 Afectación ganglionar:

Hasta el 80 por ciento de la diseminación metastásica del tumor testicular de células germinales se inicia en el retroperitoneo. El primer sitio de drenaje para el tumor testicular derecho serán los ganglios linfáticos del espacio interaortocavo, seguidos de los paracavos y paraaórticos. Si se trata de una neoplasia de testículo izquierdo, el primer escalón serán los ganglios linfáticos paraaórticos, seguidos por los interaortocavos. El patrón de drenaje del retroperitoneo va de derecha a izquierda, por eso es frecuente que en los tumores derechos se encuentren adenomegalias en retroperitoneo izquierdo y no al contrario. Cuando se produce, se debe al gran volumen tumoral. En ocasiones aparecen adenomegalias en regiones caudales al tumor, reflejo de la diseminación retrógrada por un importante volumen tumoral, y con mucha menos frecuencia, por un drenaje linfático aberrante²⁵.

La extensión craneal de la neoplasia pasará por los ganglios linfáticos retrocraurales, el conducto torácico y mediastino posterior, hasta llegar a la fosa supraclavicular izquierda²⁵.

- Diagnóstico radiológico:

La prueba de imagen empleada para la estadificación ganglionar es la Tomografía Computarizada abdomino-pélvica, con apoyo de contraste iodado oral e intravenoso^{10, 25}. Con una sensibilidad del 70 al 80 por ciento en la detección de adenomegalias retroperitoneales, su eficacia depende del tamaño ganglionar¹⁰ y se cifran hasta en un 35 por ciento los casos catalogados como estadio localizado con afectación ganglionar comprobada patológicamente²⁵. Parece recomendable tener en cuenta el primer escalón de drenaje linfático del tumor, estableciendo un límite menor al habitual para el diagnóstico de afectación adenopática^{10, 25}.

Introducción

La Resonancia Nuclear Magnética no ofrece ventajas frente a la Tomografía, salvo en casos dudosos o en los que no se pueda administrar contraste yodado por antecedentes alérgicos¹⁰. Al contrario que en otras patologías neoplásicas, la Tomografía por Emisión de Positrones no ha aportado evidencias que justifiquen su uso en la estadificación²⁵, tan sólo parece útil en el seguimiento de seminomas en estadios avanzados que presentan masas residuales más allá de 6 semanas de haber finalizado la quimioterapia sistémica. En estos casos, podría discernir una masa metabólicamente activa¹⁰.

- Diagnóstico histológico:

En algunos centros se preconiza el uso de la linfadenectomía retroperitoneal en un abordaje primario, con fines diagnósticos y no terapéuticos. En estos casos, se obtendría una estadificación patológica diferente a la estadificación ganglionar clínica habitual. Esta estadificación no puede emplearse en las linfadenectomías posteriores a tratamiento quimioterápico o radioterápico²⁵.

2.2 Afectación visceral:

La principal valoración a realizar en el estudio de la posible diseminación visceral incluirá, además de los órganos abdominales, el tórax. Otras localizaciones metastásicas, como sistema nervioso central o hueso son muy infrecuentes y su búsqueda se realizará en el contexto de síntomas concordantes con dichas afectaciones¹⁰.

La prueba de elección será la Tomografía Computarizada torácica, con valoración de compartimento mediastínico y parénquimas pulmonares. Dada su alta

sensibilidad, pero baja especificidad, algunos autores no la recomiendan de forma rutinaria, prefiriendo una radiografía simple de tórax y dejando la Tomografía para aquellos casos más sugestivos o de riesgo de presentar enfermedad torácica²⁵. Hasta en un 10 por ciento de los casos aparecen lesiones pleurales de pequeño tamaño, que no son evidentes en una radiografía simple de tórax, por lo que en nuestro medio la Tomografía es la recomendada¹⁰.

La presencia de adenomegalias mediastínicas e hiliares pulmonares sin evidencia de metástasis ganglionar retroperitoneal debe hacernos ampliar el abanico diagnóstico, ya que cabe ciertas enfermedades que las producen pueden concomitar con la neoplasia germinal²⁵. Uno de esos casos es la sarcoidosis o la reacción sarcoidea^{381, 382, 383, 384}.

3.- Marcadores tumorales séricos post-orquiectomía:

El papel de los marcadores tumorales en el diagnóstico de extensión ha ido decreciendo a medida que mejoraban las técnicas de radiodiagnóstico. Hoy en día son útiles en un 10 a 15 por ciento de los pacientes que presentan marcadores séricos alterados y el resto de las exploraciones no aprecian signos de enfermedad.

En los pacientes con enfermedad clínicamente localizada y marcadores tumorales elevados previos a la orquiectomía, se debe evidenciar un descenso progresivo de los mismos, acorde a su vida media, hasta llegar a desaparecer del todo o mantenerse en niveles dentro de la normalidad. En caso contrario, se establece el diagnóstico de enfermedad subclínica residual y el paciente es tributario de quimioterapia³⁷².

En aquellos casos en los que el descenso de niveles de marcadores tumorales no sea tan ágil como determina su vida media, se establecen controles periódicos para monitorizar

Introducción

ese descenso, hasta que bien terminen de normalizarse o comiencen a ascender de nuevo. Las cifras levemente elevadas y estables de alfa-fetoproteína y gonadotropina coriónica son tomadas con cautela, descartando otras posibles causas antes de tomar decisiones en el manejo terapéutico²⁵.

TUMOR PRIMARIO Pt	<p>pTx El tumor primario no puede evaluarse</p> <p>pT0 Sin evidencia de tumor primario</p> <p>pTis Neoplasia intratubular de células germinales</p> <p>pT1 Tumor limitado al testículo y epidídimo sin invasión vasculo-linfática, puede invadir la túnica albugínea pero no la vaginal.</p> <p>pT2 Tumor limitado al testículo y epidídimo con invasión vascular o linfática, o extensión a través de la albugínea, afectando a la túnica vaginal</p> <p>pT3 Tumor invade el cordón espermático con o sin invasión vasculo-linfática</p> <p>pT4 Tumor invade escroto con o sin invasión vasculo-linfática</p>
GANGLIOS LINFÁTICO REGIONALES N (clínico) pN (patológico)	<p>NX Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse</p> <p>N0 Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales</p> <p>N1 Metástasis en un ganglio linfático menor o igual de 2 cm de diámetro mayor o múltiples nódulos linfáticos, ninguno mayor de 2 cm.</p> <p>N2 Metástasis en un ganglio linfático mayor de 2 cm y menor de 5 cm de diámetro mayor, o múltiples nódulos linfáticos entre 2 y 5 cm.</p> <p>N3 Metástasis ganglionar mayor de 5 cm de diámetro mayor.</p> <p>pNx Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse</p> <p>pN0 Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales</p> <p>pN1 Metástasis en un ganglio linfático menor o igual de 2 cm y 5 o menos ganglios positivos, ninguno mayo de 2 cm de diámetro mayor</p> <p>pN2 Metástasis en un ganglio linfático mayor de 2 cm y menor de 5 cm de diámetro mayor, o más de 5 ganglios positivos, ninguno mayor de 5 cm</p> <p>pN3 Metástasis en un ganglio linfático mayor de 5 cm de diámetro mayor</p>
METÁSTASIS A DISTANCIA M	<p>Mx La metástasis a distancia no puede evaluarse</p> <p>M0 No existe metástasis a distancia</p> <p>M1 Metástasis a distancia</p> <p>M1a Metástasis pulmonar o en ganglio/s linfático/s no regional/es</p> <p>M1b Metástasis en otras localizaciones</p>
MARCADORES TUMORALES SÉRICOS S	<p>Sx Los marcadores séricos no se han realizado o no están disponibles</p> <p>S0 Los marcadores séricos están dentro de los límites de la normalidad</p> <p>S1 LDH < 1'5 veces el valor máximo normal y HCG < 5000 mUI/ml y AFP < 1000 ng/ml</p> <p>S2 LDH 1'5-10 el valor máximo normal o HCG 5000-50000 mUI/ml o AFP 1000-10000 ng/ml</p> <p>S3 LDH > 10 veces el valor máximo normal o HCG > 50000 mUI/ml o AFP > 10000 ng/ml</p>

LDH= lactato-deshidrogenasa, HCG= gonadotropina coriónica humana, fracción beta, AFP= alfafetoproteína.

Tabla 5: CLASIFICACIÓN TNM PARA CÁNCER TESTICULAR (UICC, 2009³⁸⁵)

En 1997 se estableció una clasificación consensuada por la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) y el Comité Conjunto Americano por el Cáncer (AJCC), en la que se determina la extensión anatómica de la enfermedad, los niveles de marcadores séricos tras la orquiectomía y la definición de la afectación ganglionar^{10, 25}.

De acuerdo a esta clasificación, se agrupan los siguientes estadios:

ESTADIO 0	pTis	N0	M0	S0-SX
ESTADIO I	pT1-T4	N0	M0	SX
ESTADIO IA	pT1	N0	M0	S0
ESTADIO IB	pT2-T4	N0	M0	S0
ESTADIO IS	Cualquier T	N0	M0	S1-S3
ESTADIO II	Cualquier T	N1-N3	M0	SX
ESTADIO IIA	Cualquier T	N1	M0	S0
	Cualquier T	N1	M0	S1
ESTADIO IIB	Cualquier T	N2	M0	S0
	Cualquier T	N2	M0	S1
ESTADIO IIC	Cualquier T	N3	M0	S0
	Cualquier T	N3	M0	S1
ESTADIO III	Cualquier T	Cualquier N	M1a	SX
ESTADIO IIIA	Cualquier T	Cualquier N	M1a	S0
	Cualquier T	Cualquier N	M1a	S1
ESTADIO IIIB	Cualquier T	N1-N3	M0	S2
	Cualquier T	Cualquier N	M1a	S2
ESTADIO IIIC	Cualquier T	N1-N3	M0	S3
	Cualquier T	Cualquier N	M1a	S3
	Cualquier T	Cualquier N	M1b	Cualquier S

Tabla 6: Estadios globales según clasificación TNM

Introducción

En 1997, el Grupo Internacional de Colaboración en el Cáncer de Células Germinales (IGCCCG) definió una estadificación pronóstica³⁸⁶ para los tumores testiculares de células germinales en fases avanzadas, basada en la identificación de algunos factores adversos clínicos. Junto a la clasificación TNM se emplea para categorizar a los pacientes en “buen”, “intermedio” o “mal pronóstico”. Sólo se puede emplear esta clasificación antes de iniciar quimioterapia sistémica.

GRUPO DE BUEN PRONÓSTICO	NO SEMINOMA (56% de los casos) <i>Supervivencia libre de enfermedad a los 5 años: 89%</i> <i>Supervivencia global a los 5 años: 92%</i>	<i>Todos los criterios:</i> *Tumor testicular o retroperitoneal primario * No metástasis viscerales no pulmonares *AFP<1000 ng/ml *HCG<5000UI/L *LDH<1'5 UI/L veces el valor máximo de la normalidad
	SEMINOMA (90% de los casos) <i>Supervivencia libre de enfermedad a los 5 años: 82%</i> <i>Supervivencia global a los 5 años: 86%</i>	<i>Todos los criterios:</i> *Cualquier sitio primario *No metástasis viscerales no pulmonares *Valor normal de AFP *Cualquier valor de HCG y LDH
GRUPO DE PRONÓSTICO INTERMEDIO	NO SEMINOMA (28% de los casos) <i>Supervivencia libre de enfermedad a los 5 años: 75%</i> <i>Supervivencia global a los 5 años: 80%</i>	*Tumor primario testicular o retroperitoneal *No metástasis viscerales no pulmonares *AFP 1000-10000 ng/ml o *HCG 5000-50000 UI/l o *LDH 1'5-10 UI/L veces el valor máximo normal
	SEMINOMA (10% de los casos) <i>Supervivencia libre de enfermedad a los 5 años: 67%</i> <i>Supervivencia global a los 5 años: 72%</i>	<i>Todos los criterios:</i> *Cualquier sitio primario *Metástasis visceral no pulmonar *Valor normal de AFP *Cualquier valor de HCG y LDH
GRUPO DE MAL PRONÓSTICO	NO SEMINOMA (16% de los casos) <i>Supervivencia libre de enfermedad a los 5 años: 41%</i> <i>Supervivencia global a los 5 años: 48%</i>	*Tumor mediastínico primario *Metástasis visceral no pulmonar *AFP > 10000 ng/ml o *HCG > 50000 UI/l o *LDH > 10 UI/L veces el valor máximo normal
	SEMINOMA	No hay pacientes clasificados como de mal pronóstico

LDH= lactato-deshidrogenasa, HCG= gonadotropina coriónica humana, fracción beta, AFP= alfafetoproteína.

Tabla 7: ESTADIFICACIÓN PRONÓSTICA PARA TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES METASTÁSICO (IGCCCG)³⁸⁶

Además de estas clasificaciones, ciertos factores predictores relacionados con la propia biología del tumor se han relacionado con el riesgo de presentar enfermedad metastásica oculta. De este modo, aunque un seminoma se clasifique como estadio I, el tamaño tumoral mayor de 4 centímetros de diámetro máximo, la invasión de la rete testis, o la conjunción de ambos, se ha relacionado con una mayor probabilidad de recidiva metastásica posterior^{387, 388}. Para los tumores testiculares germinales no seminomatosos, sin embargo, el principal factor de riesgo para recidiva de la enfermedad es la presencia de invasión linfática o vascular, con el porcentaje de carcinoma embrionario del tumor primario y la tasa proliferativa como predictores adicionales^{10, 389, 390, 391}.

Actualmente, se continúa en la búsqueda de otros factores predictores que puedan ayudar a discernir entre la enfermedad metastásica oculta y la enfermedad localizada, con el fin de evitar sobretratamientos o dejar de tratar a pacientes que lo precisen. En este sentido, trabajos recientes han demostrado la presencia de determinados micro-ARN en sangre periférica, que podrían identificar la diseminación oculta de los seminomas, aunque estos mismos han fallado en probarlo en muestras tisulares de tumor. Por lo que parece, los seminomas localizados y metastásicos no son dos entidades biológicamente distintas, sino dos fases de un mismo proceso^{392, 393}.

El posible impacto sobre la fertilidad que tienen los tratamientos complementarios empleados en los tumores de células germinales, hace recomendable criopreservar semen antes de comenzarlos. Virtualmente, todos los pacientes se volverán azoospermicos tras la quimioterapia y pasarán más de 5 años hasta que la mayoría recuperen la espermatogénesis, aunque un 20 por ciento aproximadamente permanecerá infértil. La radioterapia tendrá el mismo efecto, y solo tras 2 ó 3 años se comenzará a recuperar la función reproductiva en la

Introducción

gónada. Además, aquellos que son sometidos a linfadenectomías retroperitoneales extensas, podrán sufrir hasta en un 80 por ciento cierto grado de disfunción eyaculatoria^{10, 25}.

J) TRATAMIENTO

1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:

1.1 ORQUIECTOMÍA RADICAL INGUINAL:

Todo paciente en el que se sospeche una tumoración testicular debe ser sometido a una exploración inguinal quirúrgica con exteriorización del teste y sus tunicas. Si se aprecian indicios de una neoplasia maligna se debe practicar una orquiectomía con sección del cordón espermático a la altura del anillo inguinal interno^{10, 25}. En casos dudosos, se podría proceder a la enucleación intraparenquimatosa y posterior examen histológico para establecer diagnóstico definitivo¹⁰. El abordaje transescrotal para realizar biopsias u orquiectomías con fines oncológicos está contraindicado, ya que deja la porción inguinal del cordón espermático intacta y puede alterar el drenaje linfático del testículo, aumentando el riesgo de recurrencias locales y diseminación ganglionar²⁵.

La orquiectomía radical establece el diagnóstico histológico y el estadio local del tumor, aportando importante información pronóstica, y siendo curativa en el 80 a 85 por ciento de los seminomas y en el 70 a 80 por ciento de los tumores germinales no seminomatosos, en estadios iniciales.

1.2 ORQUIECTOMÍA PARCIAL O CIRUGÍA CONSERVADORA TESTICULAR:

No está indicada en presencia de un testículo contralateral sano, pudiendo tener relevancia en ciertas condiciones poco frecuentes. En los tumores de células germinales bilaterales sincrónicos o metacrónicos, o en pacientes monorquios de cualquier etiología, la cirugía conservadora puede conservar la capacidad androgenica del estroma testicular y la espermatogénesis, en un primer tiempo^{10, 394}.

Introducción

Los requisitos para poder realizar esta cirugía son técnicos, como poseer un adecuado conocimiento de la vascularización testicular y realizar sección en isquemia fría del tumor; tumorales, como que el tamaño tumoral no sea mayor de 20 mm o del 30% del volumen testicular total y que no se encuentre muy próximo a la rete testis; y endocrinológicos, ya que se precisan niveles normales de andrógenos séricos y espermatogénesis conservada^{10, 25, 394, 395, 396}. Junto a la exéresis tumoral se deben realizar biopsias del lecho tumoral y parénquima adyacente^{25, 395}, ya que hasta un 82 por ciento de los tumores germinales se acompaña de neoplasia intratubular de células germinales, que requerirá tratamiento complementario con radioterapia adyuvante^{10, 397}. La irradiación testicular puede demorarse en aquellos pacientes con deseo de descendencia^{396, 397}.

Las tasas de recurrencia local varían según las series, situándose entre el 5 y el 12 por ciento aproximadamente^{395, 397, 398}. En caso de no tratar con radioterapia adyuvante los casos con neoplasia intratubular, esta recurrencia puede llegar casi al 30 por ciento³⁹⁶. En esos casos, completar la orquiectomía suele ser suficiente y la supervivencia global es prácticamente del cien por cien. En general, se consigue mantener la función androgénica^{394, 395, 396, 397, 398}.

1.3 BIOPSIA DE TESTÍCULO CONTRALATERAL:

Se práctica para descartar la presencia de neoplasia germinal intratubular, ya que entre el 5 y el 9 por ciento de los pacientes con tumor testicular germinal la presentan en el teste contralateral²⁵. Aunque se realiza de forma rutinaria en algunos países^{399, 400}, la baja incidencia de neoplasia intratubular y de tumor contralateral metacrónico, la morbilidad del tratamiento del tumor intratubular y el hecho de que la mayoría de las neoplasias germinales metacrónicas se presenten en estadios bajos, hace que esta práctica resulte controvertida^{401, 402, 403}.

La prevalencia de neoplasia intratubular asciende al 36 por ciento en pacientes seleccionados, que sí se benefician de la realización de una biopsia del testículo contralateral²⁵. Entre las variables de riesgo que han demostrado una asociación con este tipo de neoplasia están la atrofia testicular, definida por un volumen gonadal menor a 12 mililitros, y la edad de presentación menor o igual a 30 años^{400, 404}. Se ha preconizado la toma de al menos dos muestras de biopsia para incrementar la rentabilidad del procedimiento^{399, 405}. En aquellos pacientes en los que se detecte alguna anomalía exploratoria o ecográfica en el testículo no tumoral también deben ser sometidos a biopsia²⁵.

2. TRATAMIENTO MÉDICO

2.1 TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA INTRATUBULAR DE CÉLULAS GERMINALES DE SIGNIFICADO INCIERTO.

La neoplasia intratubular de célula germinales puede acompañar al tumor primario en el teste orquiectomizado, ser el resultado de una biopsia tomada en el testículo restante de una cirugía parcial o encontrarse en el testículo contralateral al tumoral.

Cuando se diagnostica, la radioterapia local es el tratamiento de elección en testículos únicos, a dosis de 16 a 20 Gy, fraccionadas en 2 Gy. Este tratamiento afecta a la fertilidad, por lo que el paciente debe ser advertido antes de comenzar, y a la producción androgénica por parte del testículo¹⁰. No existe otro tratamiento alternativo a la radioterapia para la neoplasia intratubular, ya que diferentes pautas de quimioterapia han demostrado escasas tasas de curación⁴⁰⁶. Para intentar minimizar las tasas de hipogonadismo secundarias a la radioterapia se han establecido pautas de 14, 16 y 18 Gy, sin que se demostrara un beneficio en la esfera

Introducción

endocrina y con mayor tasa de recurrencia o persistencia de neoplasia germinal en dosis de 14 y 16 Gy^{407, 408}.

En pacientes con testículo contralateral sano, las opciones de tratamiento de la neoplasia intratubular son la orquiectomía o la vigilancia estricta, conociendo que las posibilidades de desarrollar una neoplasia invasiva son del 50 por ciento a los 5 años¹⁰

2.2 TRATAMIENTO TUMOR TESTICULAR GERMINAL ESTADIO LOCALIZADO

2.2.1. SEMINOMAS

A pesar de una correcta estadificación, entre el 15 y el 20 por ciento de los seminomas en estadio localizado presentan metástasis subclínicas, normalmente en retroperitoneo, y sufrirán una recidiva de la enfermedad¹⁰.

El manejo de estos pacientes tras la orquiectomía ha variado en las últimas décadas, con un abandono progresivo del uso de radioterapia profiláctica a favor de un seguimiento estrecho o de quimioterapia adyuvante con carboplatino^{409, 410, 411, 412, 413}.

La vigilancia estrecha de la evolución del paciente está siendo la opción más escogida en aquellos casos en los que no se detectan factores de riesgo asociados⁴¹⁴. La supervivencia cáncer específica de estos programas puede ser del cien por cien, teniendo el inconveniente de someter al paciente a numerosas pruebas de imagen y a un largo seguimiento, nunca menor de 5 años^{10, 415}.

En caso de optar por un tratamiento complementario, las opciones disponibles son diversas. La radioterapia paraaórtica a dosis de 20 a 24 Gy ha demostrado reducir la tasa de recidiva tumoral retroperitoneal al 1-3 por ciento^{411, 412, 416, 417, 418}. La irradiación adyuvante supradiaphragmática no está indicada¹⁰. Sin embargo, a pesar de los óptimos resultados en el

control de las recidivas, la radioterapia está quedando relegada a un segundo plano, ya que la quimioterapia ofrece resultados oncológicos similares con menos efectos indeseables a largo plazo^{10, 410, 419}. La pauta de quimioterapia adyuvante más extendida es un ciclo de carboplatino, aunque de forma más reciente parece que 2 ciclos podrían reducir aún más la tasa de recidivas, necesitando más experiencia y observación a largo plazo para definir la mejor opción¹⁰. Además del control de las metástasis ocultas, ciertos estudios avalan el uso preferente de la quimioterapia por asociarse a una menor tasa de tumores testiculares contralaterales⁴¹⁹. Por último, la linfadenectomía retroperitoneal primaria no se recomienda en nuestro medio por haberse relacionado con una mayor tasa de recidivas ganglionares regionales, no así ganglios extrarregionales⁴²⁰.

2.2.2. NO SEMINOMAS

Hasta un 30 por ciento de los pacientes con tumores de células germinales no seminomatosos presentan enfermedad subclínica y recidivarán si no se complementa su tratamiento tras la orquiectomía¹⁰.

Existen diversos estudios acerca de la tasa de recurrencias en los pacientes en régimen de vigilancia, demostrando que una eficaz estratificación del riesgo de recidiva puede disminuirlo sustancialmente. Así, en los tumores no seminomatosos, el principal factor predictor de recidiva de la enfermedad es la presencia de invasión vasculo-linfática en la pieza de orquiectomía^{10, 421, 422}. Las tasas de recidiva en aquellos casos sin invasión vasculo-linfática se cifran alrededor del 16 por ciento^{421, 422, 423, 424}, mientras que en los que sí la presentan, llegan al 50 por ciento^{421, 422}. Dado que tras tratar las recurrencias, la supervivencia global a los 5 años se acerca al 100 por cien, parece razonable optar por la opción más conservadora en los casos de menor riesgo⁴²³.

Introducción

En pacientes con factores de riesgo para las recidivas neoplásicas se ofrece la quimioterapia adyuvante, en 2 ciclos de cisplatino, etopósido y bleomicina. Esto supone tratar hasta a la mitad de los pacientes en estadio clínico I, que serán aquellos con invasión vasculo-linfática. La tasa de recidiva tras esta pauta a los 8 años no llega al 3 por ciento, con muy poca toxicidad a medio-largo plazo, aunque se debe tener en cuenta que los efectos adversos a largo plazo se empiezan a poner de manifiesto ahora, tras 20 años de haber comenzado con estas terapias, y es necesario tener precaución al respecto¹⁰.

Cuando se realiza una linfadenectomía retroperitoneal primaria en pacientes con tumor no seminomatoso en estadio I clínico, hasta el 30 por ciento pasa a estadio patológico II, ya que presentan diseminación ganglionar retroperitoneal⁴²⁵. En los casos en los que no se halla enfermedad ganglionar retroperitoneal, la tasa de recidivas se acerca al 10 por ciento en otras localizaciones. El principal factor predictor para tener afectación ganglionar en la linfadenectomía sigue siendo la invasión vasculo-linfática del tumor primario. Aquellos casos en los que se detecte enfermedad retroperitoneal en la cirugía y no se complementen con otra terapia, recaerán en un 30 por ciento de los casos⁴²⁶, disminuyendo esta incidencia a menos del 2 por ciento si se tratan con 2 ciclos de quimioterapia adyuvante⁴²⁷. La quimioterapia adyuvante ha demostrado ser superior a la linfadenectomía retroperitoneal en reducir las tasas de recurrencia inclusive en pacientes no estratificados por grupos de riesgo¹⁰.

3. TRATAMIENTO DEL TUMOR TESTICULAR GERMINAL METASTÁSICO:

3.1.- ENFERMEDAD METASTÁSICA DE VOLUMEN BAJO: ESTADIOS IIA Y IIB

3.1.1. SEMINOMA:

Hasta ahora, el tratamiento estándar para los tumores germinales seminomatosos en estadios IIA y IIB ha sido la radioterapia externa, con dosis de 30 Gy

en caso de IIA y 36 Gy en caso de IIB⁴²⁸. El campo de irradiación se extiende desde los ganglios paraaórticos a la región iliaca ipsilateral, debiendo incluirse en estadios IIB al menos un margen de seguridad lateral de 1 a 1'5 cm¹⁰. Con esta técnica, se obtienen unas supervivencias libres de enfermedad del 92 por ciento en los estadios IIA y del 90 por ciento en los IIB⁴²⁹, y una supervivencia global cercana al 100 por cien¹⁰. Los intentos por reducir estas dosis de irradiación hasta ahora no han dado resultados aceptables⁴¹⁰.

Como alternativa a la radioterapia se encuentra la quimioterapia, ya sea en pautas de 4 ciclos de etopósido y cisplatino o en 3 ciclos de la convencional bleomicina, etopósido y cisplatino, han conseguido una tasa de supervivencia libre de enfermedad del 90 por ciento y una supervivencia global del 95 por ciento, con escasa toxicidad⁴³⁰. La monoterapia con carboplatino, sin embargo, no ofrece resultados válidos⁴³¹.

3.1.2. TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES NO SEMINOMATOSO:

El tratamiento inicial del tumor metastásico no seminomatoso es la quimioterapia, ya que se ha asociado a una mayor supervivencia libre de recidiva comparada con la ofrecida tras linfadenectomía retroperitoneal, así como una preservación de la función eyaculatoria^{432, 433}. La excepción son los casos en los que se aprecia enfermedad retroperitoneal y los marcadores séricos se encuentran dentro de la normalidad. Para ellos, se puede ofrecer la linfadenectomía retroperitoneal primaria o una estricta vigilancia hasta aclarar su estado. Si se opta por la vigilancia y la lesión aumenta de tamaño o se mantiene de características similares, y con marcadores séricos no elevados, debemos concluir que se trata de un teratoma y será necesario realizar una linfadenectomía retroperitoneal, con fines diagnósticos y terapéuticos, ya que el teratoma no responde a quimioterapia y se cura con la resección quirúrgica¹⁰.

Introducción

Los pacientes con lesión retroperitoneal y ascenso en los marcadores tumorales séricos se remiten a quimioterapia, según la pauta que le corresponda por su estadificación pronóstica¹⁰.

En caso de no desear quimioterapia de inicio, se puede ofrecer la linfadenectomía retroperitoneal primaria, que detectará enfermedad ganglionar en un 80-90 por ciento de los casos⁴³⁴, y precisará de 2 ciclos adyuvantes de bleomicina, etopósido y cisplatino para asegurar la curación¹⁰.

Ambas técnicas son curativas en un porcentaje similar^{432, 435, 436, 437}.

3.2.- ENFERMEDAD METASTÁSICA AVANZADA:

El tratamiento de elección en el tumor testicular de células germinales avanzado es la combinación de etopósido, bleomicina y cisplatino, en 3 o 4 ciclos, en función de la clasificación pronóstica inicial¹⁰.

En pacientes de buen pronóstico, el tratamiento estándar serán 3 ciclos, y solo en los casos en los que la bleomicina esté contraindicada, 4 ciclos de etopósido y cisplatino. En pronóstico intermedio serán 4 ciclos y en los de mal pronóstico también, ya que hasta ahora ningún otro ciclo ni otras dosificaciones han conseguido mejorar los resultados obtenidos con la pauta actual³⁸⁶.

Durante el tratamiento quimioterápico se evalúa la situación y la respuesta inicial al mismo, mediante pruebas de imagen y determinación de marcadores tumorales séricos. Si se aprecian signos de respuesta favorable, como disminución del tamaño tumoral o estabilización o descenso de niveles de marcadores tumorales, se completará el tratamiento previsto. En caso de crecimiento tumoral no acompañado de ascenso de alfa-fetoproteína o gonadotropina

coriónica, se indica resección de la masa tumoral una vez finalizada la pauta de quimioterapia, si la situación clínica del paciente lo permite. Si tras dos ciclos de quimioterapia, los marcadores tumorales ascienden, se puede contemplar cambiar el esquema de tratamiento y optar por otros agentes. Los pacientes con niveles levemente elevados y mantenidos de gonadotropina coriónica tras quimioterapia deben ser observados hasta la normalización del marcador. Sin embargo, los niveles levemente elevados y mantenidos de alfa-fetoproteína son una indicación de que se deben resecar las masas residuales. La quimioterapia de rescate se emplea para casos con ascenso de marcadores séricos tumorales¹⁰.

3.3.- TUMOR RESIDUAL TRAS QUIMIOTERAPIA:

Hasta un tercio de los pacientes tratados con quimioterapia por un tumor testicular germinal metastásico tendrá masas residuales en retroperitoneo.

De estos, los que fuesen originariamente tumores no seminomatosos y tengan masa residual aparente, mayor o igual a 1 cm, serán sometidos a resección de la misma, ya que en un 40-45 por ciento de los casos se tratará de un teratoma y en un 15 por ciento quedará tumor germinal viable^{438, 439, 440}. Los pacientes en remisión serológica y sin masas apreciables, aún tendrán un riesgo de recidiva del 6 al 9 por ciento, y hasta un tercio de ellos no sobrevivirá a la recaída^{10, 440}. En los casos de resección completa del tejido retroperitoneal tumoral, este sea catalogado como teratoma, la probabilidad de curación supera el 90 por ciento, mientras que en aquellos en los que queda tumor viable se precisará de quimioterapia adicional⁴⁴⁰. Tan solo los pacientes de buen pronóstico y con un porcentaje de tumor inferior al 10 por ciento del volumen total resecado no serán candidatos a más quimioterapia¹⁰.

En los seminomas, las masas residuales post-quimioterapia menores de 3 cm pueden ser observadas y las mayores deben ser evaluadas junto con una Tomografía por Emisión de

Introducción

Positrones, con el fin de dilucidar la viabilidad tisular^{439, 440}. En caso de progresión radiológica, está indicado un tratamiento de rescate, que puede ser radioterápico en caso de masas de pequeño volumen o quimioterápico si se acompaña de alteración serológica¹⁰.

Las recidivas de localización ajena al retroperitoneo deben ser resecadas, salvo en el caso de las metástasis pulmonares bilaterales cuando la resección de la primera masa se informa como necrosis⁴³⁹. Las recidivas tardías, más allá de dos años, son infrecuentes y la cirugía sigue siendo de elección en el tratamiento de aquellas masas que sean resecables⁴⁴⁰.

II.- HIPÓTESIS DE TRABAJO

Hipótesis de trabajo

Los tumores testiculares de células germinales (TTCG) son un grupo heterogéneo de neoplasias originadas en las células germinales testiculares. Estas neoplasias son poco frecuentes y representan tan sólo el 1-1'5 por ciento de todas las neoplasias del varón. Sin embargo, su edad de presentación, diferente a la del resto de los tumores, hace que sean las neoplasias más frecuentes en varones entre 15 y 35 años. Además suponen uno de los motivos de consulta de la especialidad de Urología, en nuestro medio, más frecuente en este grupo etario. De todos los tumores testiculares, el 95 por ciento se desarrollarán a partir de células germinales.

En los últimos años se ha detectado un incremento progresivo de este tipo de tumores en países desarrollados, planteando la posibilidad de que este aumento se relacione con un estilo de vida sedentario y con dietas inapropiadas.

Se postulan múltiples factores que pueden favorecer el desarrollo de este tipo de tumores, que incluyen factores genéticos y medioambientales, aunque no conocemos hasta qué punto algunos de éstos podrían influir de forma significativa.

A pesar del incremento en la incidencia de los TTCG, la mortalidad por esta causa ha descendido, gracias entre otras cosas a la efectividad de los quimioterápicos en el tratamiento de la enfermedad diseminada y a los protocolos actuales de estratificación del riesgo. Hoy en día y en nuestro medio, la mortalidad asociada a TTCG no llega al 10%.

Por todo ello se plantean los siguientes objetivos en este estudio:

- Definir las tasas de incidencia, global y ajustada a edad de riesgo, para los tumores testiculares de células germinales en la población del Área Sanitaria Sur de Sevilla desde los años 1992 a 2010.

Hipótesis de trabajo

- Establecer los posibles factores de riesgo, conocidos ampliamente, que han podido incidir en la prevalencia en nuestra población de estudio.

- Conocer los datos histológicos más relevantes de las neoplasias germinales, así como su estadio de presentación.

- Estadificar y estratificar por riesgo de recidiva de la enfermedad todos los casos.

- Determinar la evolución clínica, serológica y radiológica de los pacientes a lo largo de su tratamiento.

- Revisar las indicaciones de tratamientos complementarios y los resultados obtenidos.

- Evaluar el seguimiento realizado y definir las tasas de curación, de efectos indeseables del tratamiento a largo plazo y de mortalidad.

III.- MATERIAL Y MÉTODOS

Material y métodos

En este trabajo se ha estudiado la epidemiología de los tumores testiculares de células germinales (TTCG) en el Área Hospitalaria del Sur de la provincia de Sevilla de 1992 a 2000, atendiendo a su edad de presentación y los posibles factores predisponentes, así como la incidencia anual en esa población; los tipos histológicos predominantes; los tratamientos recibidos y la evolución de esas neoplasias en los pacientes que las presentaron.

El estudio se realizó de manera retrospectiva, empleando los informes anatómo-patológicos y las historias clínicas de todos los pacientes tratados de un TTCG. Para ello, se realizó una búsqueda en la base de datos informatizada del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Virgen de Valme, de todos los especímenes procesados desde el 1 de enero de 1992 al 31 de diciembre de 2010, catalogados por diagnóstico, con el código 186 de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª edición⁴⁴¹ (CIE-9: neoplasia maligna de testículo) y por el procedimiento, con los códigos del 62 al 62.42, que incluyen todas las intervenciones quirúrgicas testiculares con fines biópsicos. Se desechó de la búsqueda todos aquellos enfermos cuyo diagnóstico final no fuese el de tumor de células germinales.

Se cotejó esta relación de pacientes con la que consta en los registros hospitalarios de actividad quirúrgica con la catalogación de Orquiectomía unilateral (procedimiento 62.3 de la CIE-9) y con la base de datos realizada durante este período por la Unidad de Oncología del Servicio de Urología del citado hospital.

Para el cálculo de incidencias se listaron los municipios pertenecientes al Área Sanitaria Sur, para posteriormente recoger los datos poblacionales de los años de estudio del Instituto Nacional de Estadística.

Material y métodos

Los datos clínicos, analíticos y radiológicos se recopilaron de los historiales médicos de cada paciente que se conservan en el Archivo del Área Sanitaria Sur, prestando especial atención a:

- Datos de filiación del paciente.
- Antecedentes personales, con especial interés en aquellos relacionados con las neoplasias germinales de testículo.
- La fecha de la orquiectomía inguinal.
- Los datos histológicos de interés: lateralidad, tamaño tumoral, tipo histológico, estadio local del tumor (pT) según la clasificación internacional TNM, la presencia o no de neoplasia intratubular de células germinales y la biopsia del testículo contralateral, en caso de haberse realizado.
- El estudio de extensión radiológico y serológico, dado por las determinaciones de marcadores tumorales testiculares.
- La estadificación y definición de factores pronósticos, según las directrices de la clasificación TNM e IGCCCG.
- En caso de aplicarse una terapia de adyuvancia, por qué, cuál y qué pauta se empleó
- Los posibles tratamientos de rescate, como cirugía, radioterapia o quimioterapia, los motivos por los que se instauran y sus resultados.
- La evolución radiológica y de marcadores tumorales a lo largo del procedimiento.
- Seguimiento y resultado final.

A continuación se realizó el análisis de los datos recogidos con el programa Stata versión 13. Los procedimientos estadísticos que hemos empleado han sido:

- Las tasas de incidencia se han calculado para cada año, expresadas como casos por 100000 habitantes. Las tasas específicas para el grupo de edad 15 a 45 años se han

establecido para aquellos años en los que se disponía de la información del tamaño de población por grupos etarios.

- La estimación de las frecuencias para las variables categóricas o cualitativas

- Las medidas de centralización y de dispersión para variables continuas.

- Las comparaciones entre grupos se han hecho mediante las tablas de contingencia y la estimación del estadístico de chi-cuadrado.

- El análisis de supervivencia se ha realizado aplicando el procedimiento de Kaplan-Meier.

IV.- RESULTADOS

Resultados

Durante el período de 1992 a 2010 se trataron de manera consecutiva 100 casos de tumor testicular de células germinales en 97 pacientes.

A) ÁREA SANITARIA SUR DE SEVILLA:

El Área Sanitaria de Valme se extiende a los municipios de las comarcas de la Sierra Sur, la Vega del Guadalquivir y la Campiña, prestando asistencia a unos 362.000 habitantes de 16 localidades en 2010. Tiene dos centros hospitalarios, el Hospital de Valme y el Hospital de El Tomillar y tres centros periféricos de especialidades, en Alcalá de Guadaíra, Dos Hermanas y Morón de la Frontera⁴⁴².

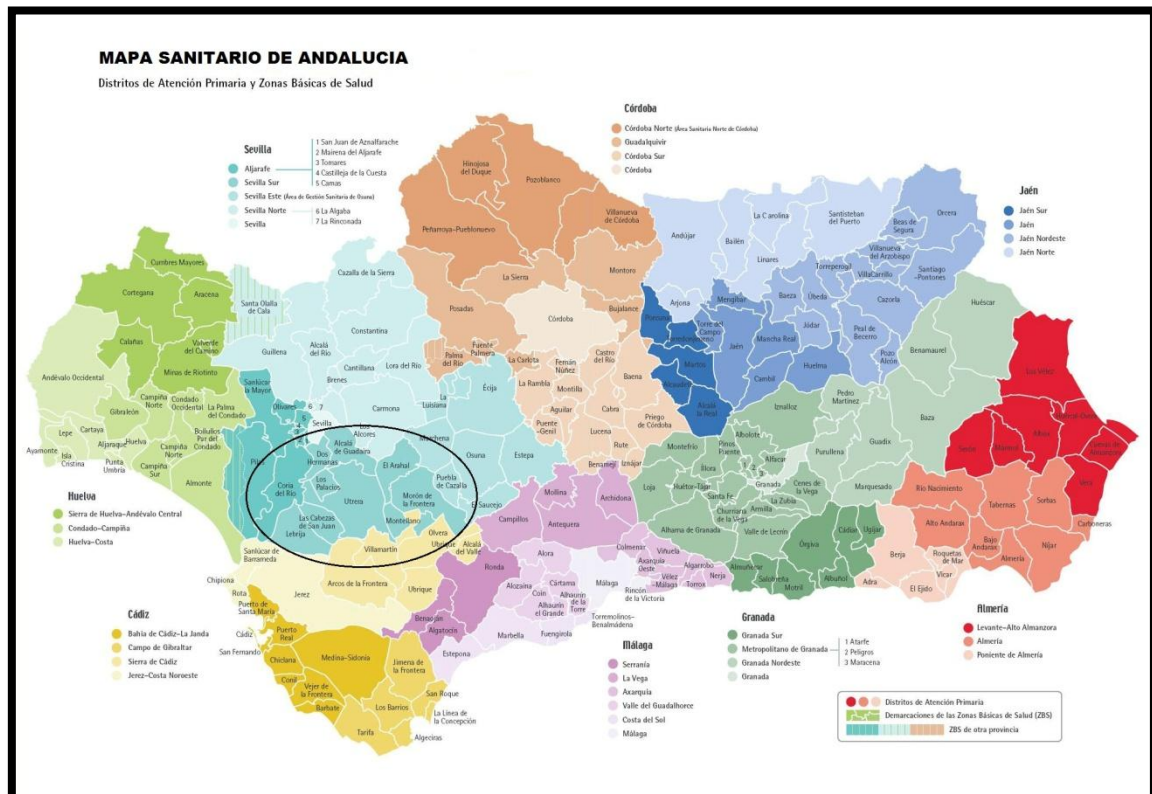


Fig 6: Mapa Sanitario actual de Andalucía, resaltando el Área Hospitalaria de Valme. Fuente: Junta de Andalucía. En Internet: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/publicaciones/Datos/123/pdf/libSASmapaAP.pdf>

Resultados

B) INCIDENCIA:

A lo largo de período de estudio, la distribución anual de los casos fue desigual. Se tomó como fecha de referencia para la asignación del paciente a determinado año, la de la orquiectomía inguinal y no la de derivación por parte de Atención Primaria ni la de la primera Consulta Especializada:

AÑO	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Nº CASOS	0	1	1	1	4	2	2	1	3	11

AÑO	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Nº CASOS	9	8	6	6	5	5	11	13	11

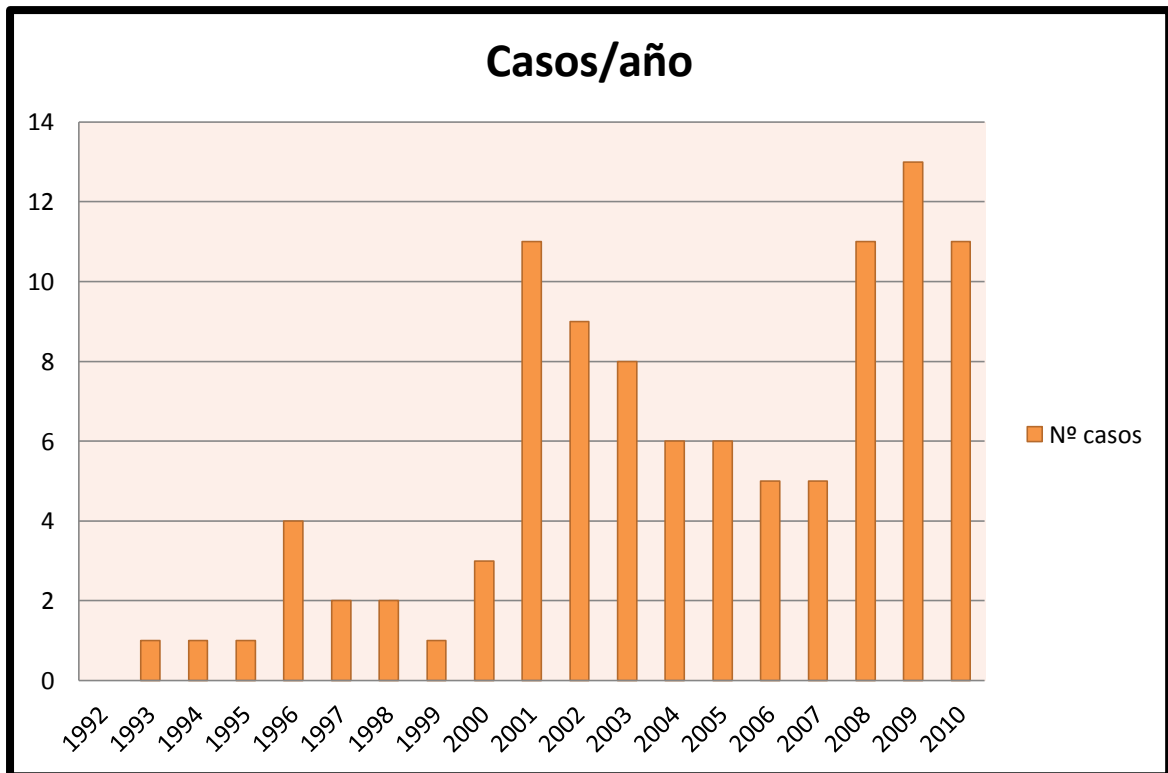


Fig. 7. Casos de tumor germinal testicular registrados por año: valores numéricos (arriba) y representación gráfica (abajo)

La evolución poblacional del Área Sanitaria del Hospital de Valme ha sufrido escasos cambios, con la única salvedad de que determinados municipios han cambiado de Centro de referencia, como Utrera o Marchena, para que otros se incorporen, como el Viso y Mairena del Alcor, dando un resultado global muy similar en cifras absolutas de población.

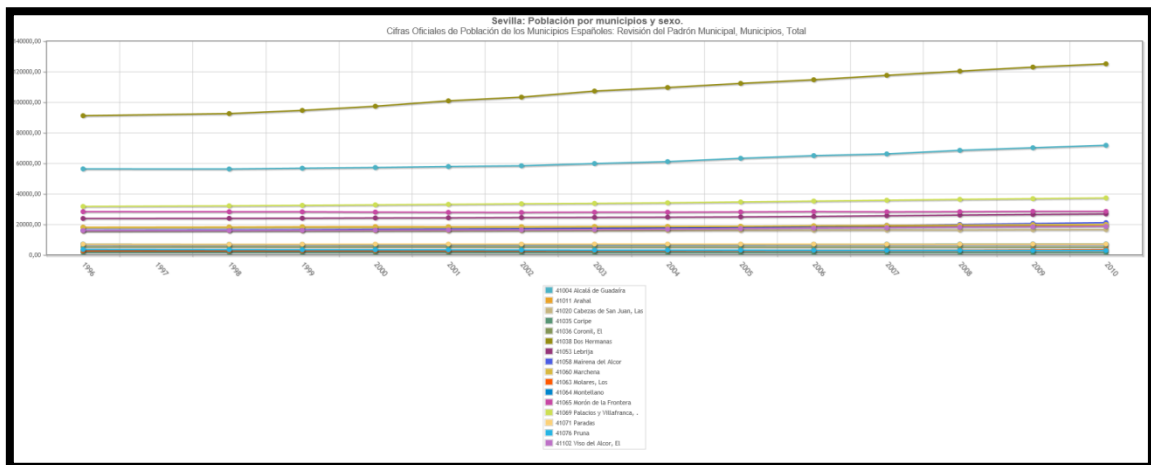
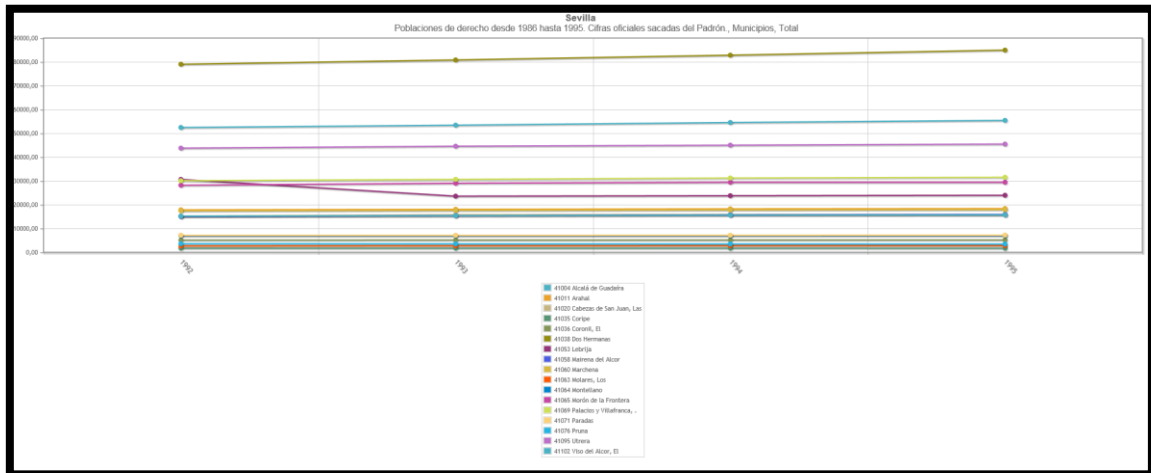


Fig. 8 y 9: Evolución de la población por municipios del Área desde 1986 a 2010. Fuente: Instituto Nacional de Estadística (www.ine.es)

Resultados

Los datos desgregados por sexo arrojan evoluciones similares a las de la población general.

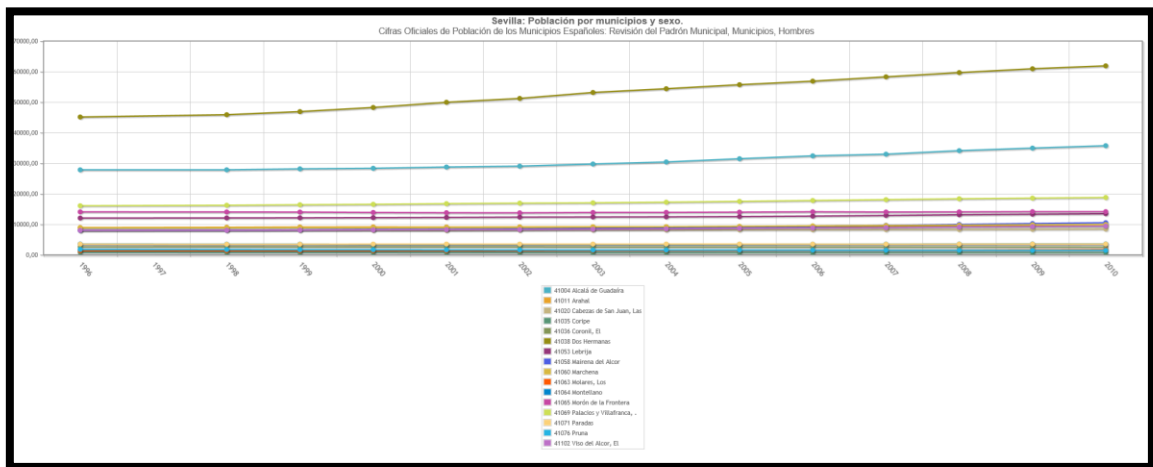
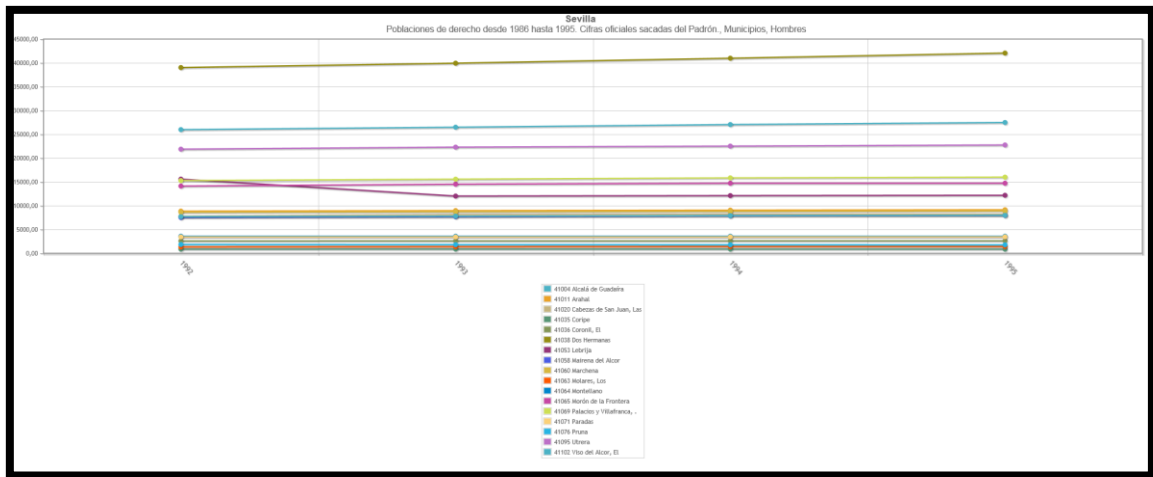


Fig. 10 y 11: Evolución de la población masculina por municipios del Área desde 1986 a 2010. Fuente: Instituto Nacional de Estadística (www.ine.es)

El cálculo de incidencia realizado con los datos demográficos registrados en el Instituto Nacional de Estadística ha sido para población de hombres desde 1993 a 2010 y para población de riesgo, varones de edades comprendidas entre los 15 y los 45 años, de 1996 a 2010, dado que para años anteriores no se dispone de la desagregación etaria. El año 1992 no se ha incluido, aunque el estudio se inicia entonces, porque no se registró ningún caso.

AÑO	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
INCIDENCIA GLOBAL (x 100.000 habitantes)	0.58	0.52	0.59	2.34	1.17	1.16	0.58	1.71	6.19
INCIDENCIA DE 15 A 45 AÑOS (x 100.000 habitantes)				4.63	2.30	2.28	1.13	3.63	12.18

AÑO	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
INCIDENCIA GLOBAL (x 100.000 habitantes)	5.01	4.37	3.23	3.34	2.73	2.69	5.80	6.74	5.62
INCIDENCIA DE 15 A 45 AÑOS (x 100.000 habitantes)	8.76	7.56	5.35	4.42	5.45	4.32	10.69	12.75	10.66

Tabla 7: Tasas de incidencia anual por 100.000 habitantes en el Área de Valme de 1992 a 2010.

Por tanto, a lo largo de la serie a estudio, la incidencia pasa de 0 en 1992 a 5'62 por 100.000 habitantes en 2010. La tasa ajustada a edad de la principal población de riesgo se cifra en 10'66 x 100.000 habitantes. Las mayores incidencias globales se detectan en 2001 y 2009, 6'19 y 6'74 casos x 100.000 habitantes respectivamente. También son estos los años en los que se alcanzan mayores tasas en la población de 15 a 45 años, 12'18 x 100.000 habitantes en 2001 y 12'75 x 100.000 habitantes en 2009.

Las tasas quedan adecuadamente reflejadas en el gráfico, con una primera fase mantenida, correspondiente a los años 1993 a 1995, con un ascenso puntual en 1996, para luego volver a descender. A partir de 2000 se aprecia un incremento, un pico máximo en 2001 y una caída posterior lenta y progresiva, para volver a elevarse a partir de 2008 hasta 2010. Esta tendencia se observa para los dos grupos estudiados.

Resultados

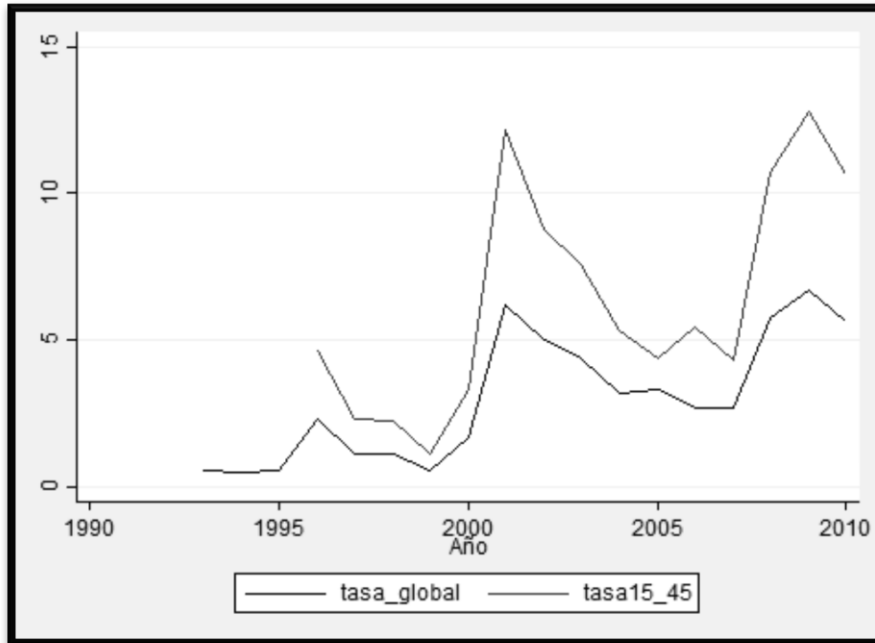


Fig.12: Representación gráfica de las tasas de incidencia global y ajustada a grupo de riesgo (de 15 a 45 años)

C) EDAD:

La media de edad de los pacientes tratados fue 29'76 años, con un rango de 6 a 66 años y una desviación estándar de 9'4.

Definido el grupo etario de los 15 a los 45 años como el de máximo riesgo de aparición de una neoplasia testicular de células germinales, cabe destacar en nuestra serie algunos pacientes fuera de ese rango. Tres de los pacientes eran pre púberes, de 13, 10 y 6 años, tratados en 2002, 2003 y 2009, lo que supone el 3 por ciento de la serie. Por encima de los 45 años se encontraban 6 pacientes en el momento del diagnóstico (6 por ciento), uno diagnosticado en 2004, dos en 2005, uno por año en 2007, 2008 y 2009. El 91 por ciento de los pacientes pertenecen, por tanto, al grupo de edad de los 15 a los 45 años.

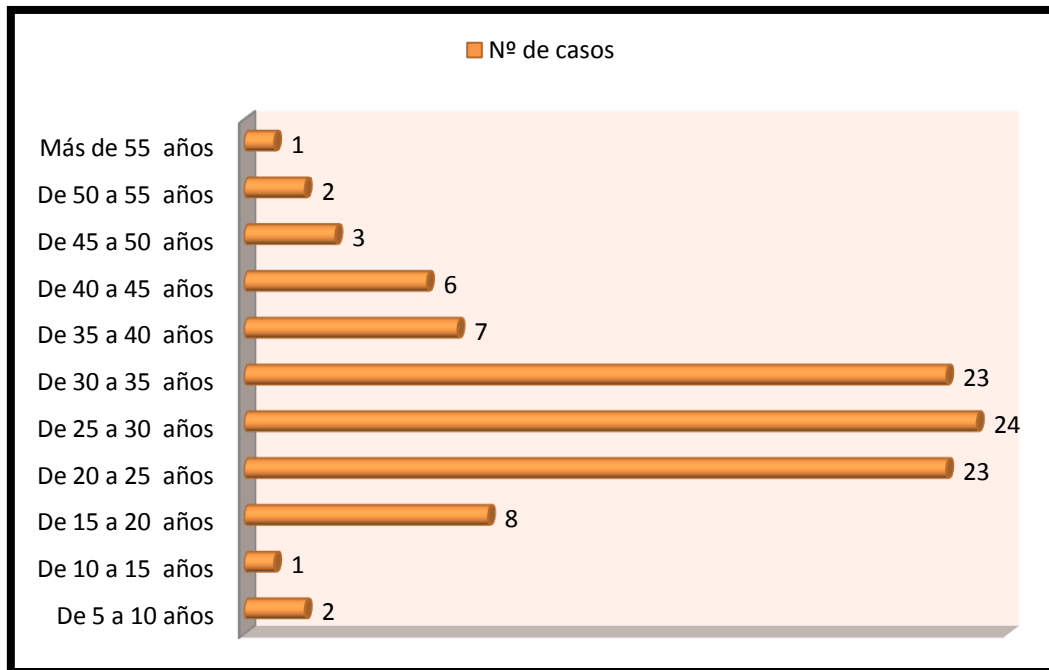


Fig 13. Distribución por grupos etarios

D) MOTIVOS DE CONSULTA:

El 83 por ciento de los pacientes consultó por haber apreciado un aumento de tamaño progresivo e indoloro, o levemente doloroso, del testículo.

Por un antecedente traumático en escroto consultaron 2 pacientes (2 por ciento), por dolor testicular de cierta entidad consultaron otros 2 (2 por ciento) y por un aumento de tamaño de hemiescroto contralateral consultó un paciente (1 por ciento), con el hallazgo casual de la neoplasia contralateral.

Por síntomas derivados de diseminación metastásica llegaron al Servicio un 7 por ciento de los casos, un 71'42 por ciento (5 pacientes) de ellos con afectación ganglionar retroperitoneal y masa palpable abdominal, 1 paciente (14'28 por ciento) con hemoptisis secundaria a metástasis pulmonares múltiples y otro (14'28 por ciento) por apreciar tumoración en fosa supraclavicular izda.

Resultados

En esta serie, el 6 por ciento de los pacientes acudió a la consulta del urólogo por subfertilidad primaria.

E) ANTECEDENTES PERSONALES:

Dado que se trata de pacientes habitualmente en la tercera o cuarta décadas de la vida, la mayor parte de ellos no refieren ningún antecedente de interés (43 por ciento).

De los reportados en las historias clínicas, el 8 por ciento de los pacientes (8) presentaba antecedentes de criptorquidia, 3 casos bilaterales, 4 ipsilaterales y 1 contralateral a la masa testicular. A lo largo de la serie, 2 pacientes han experimentado un tumor testicular bilateral metacrónico y un tercero lo presentó de manera sincrónica. Un paciente refirió tener un antecedente familiar de cáncer testicular, en este caso un primo hermano fallecido por la enfermedad.

Como se ha comentado con anterioridad, 6 pacientes consultaron por subfertilidad primaria, de ellos dos asociaban el antecedente de criptorquidia, uno bilateral y el otro ipsilateral al tumor. Un 5% de los casos presentaban hernias inguinales, 4 ipsilaterales y 1 caso bilateral. En 2 casos se puso de manifiesto la tumoración testicular a consecuencia de un traumatismo de escroto. Un paciente refirió episodios repetidos de dolor agudo testicular autolimitados. Dos pacientes presentaban antecedentes de cirugía escrotal, una vasectomía y una epididimectomía, varios años antes. 1 paciente se diagnosticó gracias a la realización de una ecografía por su Médico de Atención Primaria por un hidrocele contralateral. En un 3 por ciento de los casos se objetivaron microlitiasis testiculares, dos casos bilaterales.

Un dos por ciento de los casos de este periodo presentó trisomía 21. Dos pacientes eran ex adictos al consumo de drogas vía parenteral, uno de ellos portador de VIH y el otro del

virus de la hepatitis C. Dos casos sufrieron una tuberculosis pulmonar, que en el momento del diagnóstico del tumor testicular, estaba curada.

F) TAMAÑO Y LOCALIZACIÓN DEL TUMOR TESTICULAR:

El tamaño medio de la tumoración fue de 5'13 centímetros de diámetro máximo, oscilando entre 0'4 y 20 centímetros. En el 47 por ciento de los casos fue el testículo izquierdo el afecto, y en el 52 por ciento la neoplasia asentó en el testículo derecho, mientras un paciente debutó con un tumor bilateral. En todos los casos, el testículo tumoral se encontraba en bolsa escrotal o en región inguino-escrotal.

G) DISTRIBUCIÓN DE TIPOS HISTOLÓGICOS:

Se han llevado a cabo dos tipos de estudio de los resultados según su tipo histológico. En el primero de ellos, se han categorizado en seminomas, no seminomas, mixtos y seminoma espermatocítico. En el segundo estudio, se ha atendido a la presencia de una variedad histológica, ya sea en forma pura o mixta, siendo las categorías seminoma, carcinoma embrionario, teratoma, tumor del saco vitelino y coriocarcinoma.

1.- ESTUDIO POR GRUPOS:

De los 100 casos tratados, se halló histología tumoral en el testículo en todos. En cuatro pacientes se detectó regresión tumoral, en tres se objetivó neoplasia intratubular de células germinales en parénquima adyacente a la lesión cicatricial y en el tercero se identificó componente teratomatoso viable junto al tumor fundido. Por tanto, en nuestra serie el 4 por ciento de los casos han experimentado una regresión tumoral completa o parcial de la neoplasia germinal testicular.

Resultados

El 96 por ciento restante con neoplasia germinal invasiva, se ha clasificado según sus histologías en 4 bloques: seminomas, tumores de células germinales no seminomatosos puros y tumores germinales mixtos. Atendiendo a esto, la distribución ha sido: 45 por ciento de seminomas, 32 por ciento de tumores mixtos, 17 por ciento de tumores no seminomatosos en formas puras y un 2 por ciento de seminoma espermatocítico.

1.1- Seminomas:

Suponen el 45 por ciento del total. La edad media de presentación se sitúa en los 32'71 años, con un rango de 19 a 53 años. Entre los antecedentes personales destacan infertilidad, en un 13,33 por ciento del grupo (6 pacientes), la criptorquidia, en 8'88 por ciento (4 casos) y la conjunción de criptorquidia e infertilidad, que se produjo en 2 pacientes (4'4 por ciento). Con antecedentes de neoplasia urológica se encontraron dos casos, uno diagnosticado de un Adenocarcinoma de próstata y otro con una neoplasia germinal testicular, que también fue un seminoma. Un paciente con seminoma portaba trisomía del par 21. En el 40 por ciento de los casos no se refirió antecedente alguno.

El tamaño tumoral fue de 0'4 a 20 centímetros en su máxima dimensión, con una media de 4'36 centímetros. En el 55'56 por ciento (25 casos) el tumor se localizó en testículo derecho, y en el 44'44 por ciento (20 casos), fue izquierdo.

El 80 por ciento fueron seminomas clásicos (36 tumores), de alta tasa mitótica el 13'3 por ciento (6 tumores), con elementos sincitiotrofoblásticos se detectaron 2 casos (4'4 por ciento) y 1 tumor presentó una estructura pseudoglandular y tubular (2'2 por ciento).

1.2.- Tumores de células germinales no seminomatosos en sus formas puras.

Son 17 casos y su edad media al diagnóstico fue de 25 años, con un rango de 6 a 44 años. El 41 por ciento declaró no presentar ningún antecedente de interés, un paciente (5'88 por ciento de la serie) tuvo un familiar con cáncer testicular y otro paciente (5'88 por ciento) refería episodios de dolor agudo escrotal autolimitados.

Los tumores que se encontraron midieron entre 0'7 y 9 centímetros, con una media en 3'86 centímetros. El 58'82 por ciento fue derecho y el 41'1% izquierdo.

Se diagnosticó un caso de coriocarcinoma (1 por ciento sobre el total de tumores germinales), 8 teratomas (8 por ciento del total), 7 carcinomas embrionarios puros (7 por ciento del total) y un tumor del saco vitelino. En este grupo se encuentran los tres pacientes pediátricos atendidos, los tres con teratoma.

1.3.- Tumores germinales mixtos.

El 32 por ciento de los tumores se agrupan en esta categoría. Con un rango de 17 a 39 años, la edad promedio de presentación fue 25'9 años. La mitad de los pacientes negaba tener algún antecedente de interés. El 12'5 por ciento (4 casos) referían criptorquidia, 2 bilaterales, una ipsilateral y la otra contralateral al tumor. En dos casos se apreciaron microcalcificaciones testiculares (6'25 por ciento) y un paciente tuvo dos tumores testiculares mixtos metacrónicos. En 3 pacientes existía una hernia inguinal ipsilateral a la masa testicular y 1 paciente se había sometido a una vaectomía bilateral electiva 3 años antes.

Resultados

Los tumores midieron de media 6'47 centímetros de diámetro máximo (rango de 2'5 a 18). La distribución por lateralidad fue homogénea, la mitad eran izquierdos y la otra mitad, derechos.

Se identificaron componentes de carcinoma embrionario en 26 tumores (81'25 por ciento), de seminoma en 12 neoplasias (37'5 por ciento de los casos), en 24 se apreciaron elementos teratomatosos (75 por ciento), en 11 casos, del tumor del saco vitelino (34'37 por ciento) y en 10 tumores, de coriocarcinomas (31'25 por ciento).

Los tumores mixtos estuvieron formados por 2 variedades histológicas en el 56'25 por ciento de los casos, por 3 tipos en el 25 por ciento de los casos y por 4, en el 18'75 por ciento.

Entre las asociaciones, la más frecuente fue la de carcinoma embrionario y teratoma, que se diagnosticó en 8 tumores (25 por ciento de todas las neoplasias mixtas). No se encontró ningún tumor que aunara coriocarcinoma y teratoma únicamente ni el tumor del saco vitelino con coriocarcinoma ni teratoma, estos tumores se hallaron conjuntos en neoplasias de al menos tres tipos histológicos, en los que siempre estaban presentes el carcinoma embrionario y el teratoma.

	Variedades	Número de tumores	% del total de tumores mixtos
2	Teratoma + carcinoma embrionario	8	25%
	Carcinoma embrionario + coriocarcinoma	1	3.12%
	Carcinoma embrionario + tumor del saco vitelino	1	3.12%
	Carcinoma embrionario + seminoma	4	12.5%
	Teratoma + seminoma	2	6.24%
	Seminoma + coriocarcinoma	1	3.12%
	Seminoma + tumor del saco vitelino	1	3.12%
3	Teratoma + tumor del saco vitelino + carcinoma embrionario	5	15.62%
	Teratoma + carcinoma embrionario + coriocarcinoma	2	6.24%
	Teratoma + carcinoma embrionario + seminoma	1	3.12%
4	Teratoma + carcinoma embrionario + coriocarcinoma + seminoma	4	12.5%
	Teratoma + carcinoma embrionario + coriocarcinoma + tumor del saco vitelino	2	6.24%

Tabla 8: Distribución de los componentes histológicos en los tumores mixtos

1.4.- SEMINOMA ESPERMATOCÍTICO:

Se dieron dos casos en toda la serie. El primero fue un paciente de 55 años sin antecedentes de interés, con un tumor testicular derecho de 3'5 centímetros de diámetro mayor. El otro tenía 66 años y el antecedente de haberse sometido a una epididimectomía izquierda 22 años antes, se diagnosticó de un tumor testicular izquierdo de 9 centímetros de diámetro.

En este estudio, los seminomas demostraron presentarse de manera significativa en estadios locales menos avanzados (pT1), mientras los tumores mixtos debutaban en estadios locales más evolucionados (pT3). No se apreció relación estadísticamente significativa entre los diferentes subtipos y su posible diseminación a distancia.

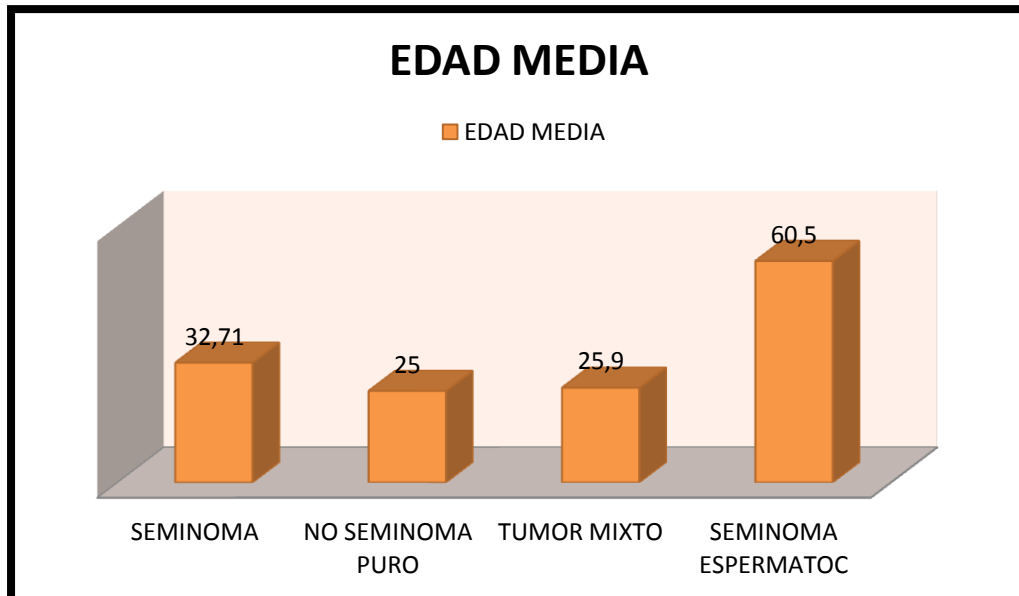


Fig 14: Representación de edades medias por grupos histológicos

Resultados

2.- ESTUDIO DE LAS VARIANTES HISTOLÓGICAS:

Atendiendo únicamente a los tipos histológicos, ya sea en formas puras o mixtas, en los resultados destaca que en el 57 por ciento de los tumores aparecen elementos seminomatosos, 45 casos en formas puras y 12 asociados a otros y que en el 33 por ciento de los tumores se detectan componentes del carcinoma embrionario, en 7 casos en formas puras y en 26, mixtas. Los elementos teratomatosos se objetivan en el 32 por ciento de las muestras testiculares, en 24 tumores junto a otros tipos y en 8, en solitario. El tumor del saco vitelino participa en 12 tumores, 1 de ellos como elemento único, y los componentes del coriocarcinoma aparecen en 11 casos, 1 en su forma pura.

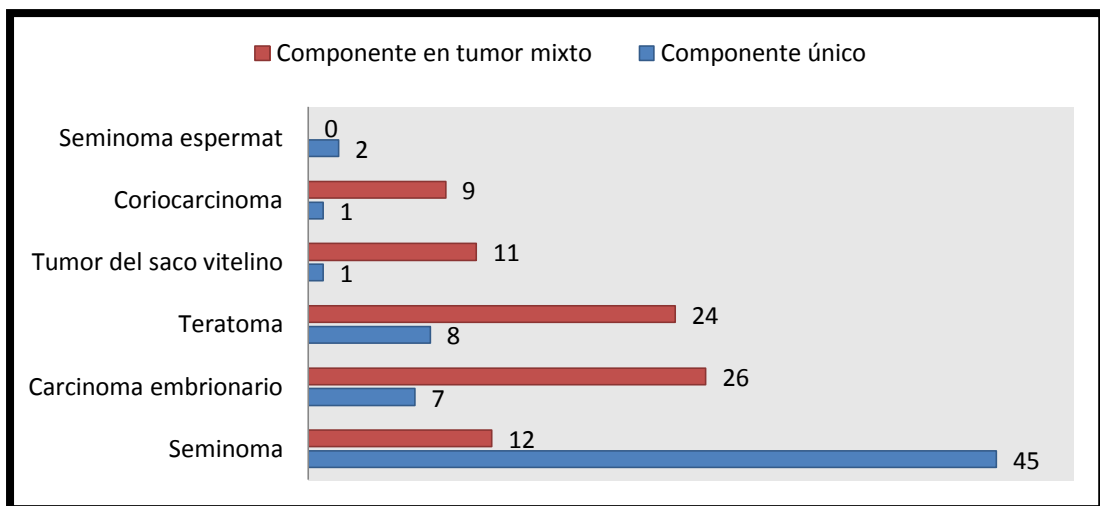


Fig 15: Representación de los diferentes subtipos histológicos en su distribución

2.1.- Seminoma:

Es el grupo más numeroso, con el 57 por ciento del total de los tumores estudiados. De estos, el 78'95 por ciento se presentan en forma histológica única (45 casos) y en el 21'05 por ciento se asocia a otras histologías (12 casos). Entre los antecedentes personales destaca la criptorquidia en 7 casos, recordando que del total

de la muestra 8 pacientes la presentaron; es decir, en el 87'5 por ciento de los pacientes criptorquídicos la histología fue seminoma, en el 50 por ciento, puro y en el 37'5 por ciento, mixto. Todos los pacientes que consultaron por infertilidad (6 casos) en esta serie presentaron seminoma testicular, en el 83'33 por ciento, puro (5 casos). En 4 de los 5 casos con antecedente de hernia inguinal también se halló un componente seminomatoso en la neoplasia testicular, en 2 casos eran seminomas puros y en otros 2 formaban parte de un tumor mixto. Los dos casos de pacientes portadores de trisomía del cromosoma 21 se incluyen en el grupo de tumores seminomatosos, uno puro y otro mixto. No se han encontrado relaciones estadísticamente significativas, sin embargo, entre estos antecedentes personales y el diagnóstico histológico de seminoma.

El tamaño medio de los seminomas es de 4'97 centímetros de diámetro tumoral mayor, algo mayores los mixtos (5'27 centímetros) que los puros (4'91 centímetros). Se asociaron a la presencia de neoplasia germinal intratubular el 52'63 por ciento. La mayoría de las neoplasias con IGCNU eran puras (83'33 por ciento).

2.2.- Carcinoma embrionario:

Suponen el 32 por ciento de los tumores germinales testiculares de nuestra serie, pero al contrario que los seminomas, la mayoría se presentan acompañados por otros tipos histológicos formando parte de neoplasias mixtas (78'12 por ciento). El tamaño medio de los tumores testiculares con componente de carcinoma embrionario fue de 6'04 centímetros, con una importante diferencia entre las formas puras, de media de 4'11 centímetros, y las mixtas, con 6'5 centímetros de diámetro mayor. La presencia de neoplasia intratubular adyacente también fue muy diferente entre las neoplasias mixtas y los carcinomas embrionarios puros. Así, en 3 de los 7 carcinomas

Resultados

embrionarios se objetivó neoplasia germinal intratubular en parénquima testicular adyacente, y en 6 de los 19 tumores mixtos con componente de carcinoma embrionario. Estas diferencias no fueron significativas.

2.3.- Teratoma:

Participan en el 32 por ciento de los tumores, presentándose como única histología en 8 casos y como neoplasias mixtas en otros 24. Alcanzan un diámetro mayor de 5'91 centímetros, pero en los teratomas puros esta media se queda en los 3'7 cm. Estas diferencias en el tamaño tumoral no fueron estadísticamente significativas. Se evidenció neoplasia germinal intratubular en el 21'87 por ciento de todos los teratomas, sin diferencias entre formas puras y tumores mixtos.

2.4.- Tumor del saco vitelino:

Se han contabilizado 12 tumores del saco vitelino en la muestra estudiada, de los cuales 11 se constituyen en neoplasias mixtas y 1 aparece en forma única. El tamaño medio de estos tumores es de 7'5 centímetros, en el caso de la neoplasia pura fue de 3 centímetros. Destaca la mayor proporción de testículos derechos afectados con respecto a izquierdos (66'67 por ciento derechos), aunque esta diferencia no llegó a ser significativa por el bajo número de casos. La neoplasia germinal intratubular se localizó en el 25 por ciento de los tumores del saco vitelino.

2.5.- Coriocarcinomas:

Son 10 casos, en uno de ellos fue la única histología. Con un tamaño medio de 6'6 centímetros, el coriocarcinoma puro medía 4'5 centímetros. Se halló neoplasia germinal intratubular de origen incierto en el 20 por ciento de los casos.

H) ESTADIO TUMORAL:

Definido en el informe histológico del tumor, en nuestra serie hemos hallado 3 pTIN, 59 pT1, 30 pT2, 7 pT3 y 1 pT4, siendo la suma de los estadios pT1 y pT2 el 89 por ciento de los casos.

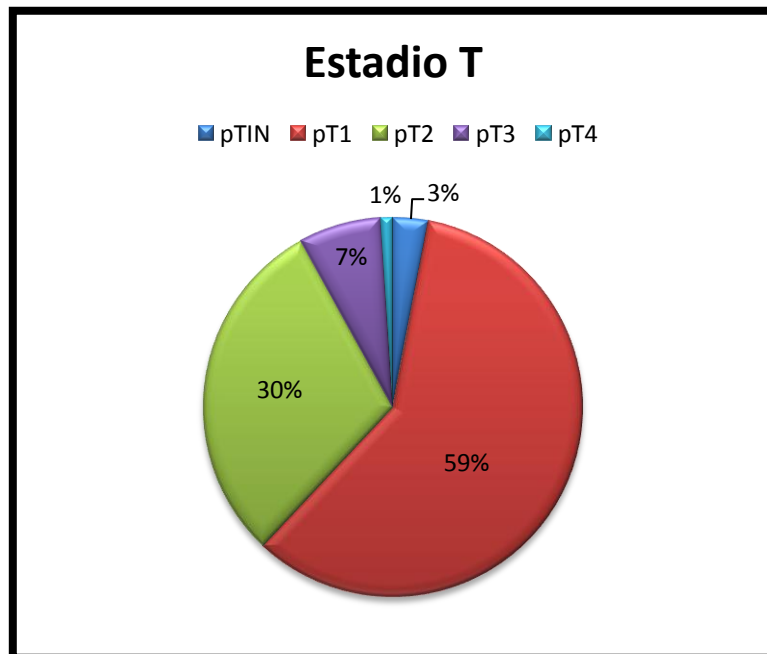


Fig 16: Representación del estadio pT

Resultados

I) PRESENCIA DE NEOPLASIA GERMINAL INTRATUBULAR DE SIGNIFICADO INCIERTO:

En 3 de los casos fue el único hallazgo, además de una regresión tumoral testicular. Además, apareció neoplasia intratubular de células germinales en el teste tumoral en otros 37 casos, en total el 40% de los casos la asoció, mientras que no se apreció en 60 muestras.

Según los tipos histológicos, la presencia de neoplasia intratubular se asoció de manera significativa estadísticamente ($p < 0,05$) al seminoma, de forma que el 62,5 por ciento de las neoplasias intratubulares lo acompañaban. No se encontró en los seminomas espermatocíticos.

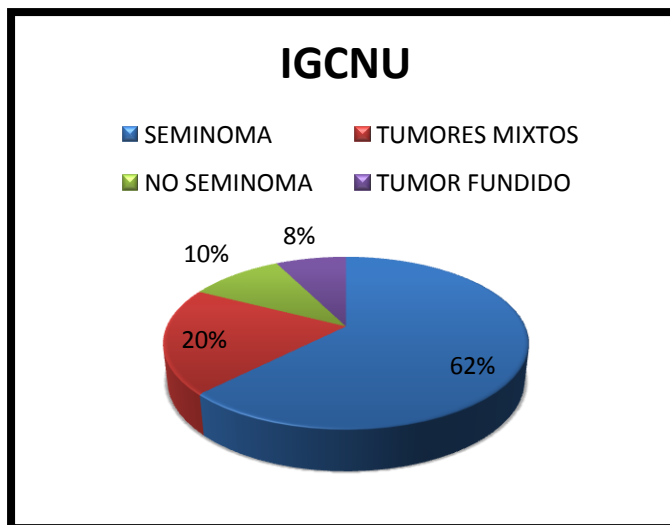


Fig 17: Representación de los subtipos asociados a la neoplasia intratubular (IGCNU)

J) BIOPSIA DE TESTE CONTRALATERAL:

Se practicó biopsia del testículo contralateral en 9 casos, en 5 de ellos por evidenciar microlitiasis en la ecografía escrotal previa a la cirugía, en uno de los casos por presentar subfertilidad primaria, en un paciente por sus antecedentes de criptorquidia en testículo contralateral al tumoral, uno por exploración física sugestiva de testículo pseudoatrófico y otro por apreciarse en ecografía previa una lesión milimétrica sospechosa en el testículo no

tumoral. Por tanto, la indicación de biopsia contralateral fue en el 66'67 por ciento de los casos por hallazgos ecográficos sugestivos de patología contralateral. El 33'33 por ciento restante se repartió entre exploración dudosa, antecedentes de criptorquidia e infertilidad, a partes iguales.

Los resultados de las biopsias fueron positivos para neoplasia en 2 casos (22'22 por ciento), el paciente que presentó una lesión ecográfica finalmente resultó un seminoma de pequeño tamaño, y en el paciente que consultó por infertilidad se encontró una neoplasia germinal intratubular muy extensa. De los 7 casos restantes, no se halló alteración patológica alguna en 2 (22'22 por ciento) y en 3 se apreciaron microlitiasis testiculares (33'33 por ciento), sin otros datos relevantes, estos fueron los pacientes con microlitiasis ecográficas. Los dos restantes presentaron datos histológicos compatibles con testículo criptorquídico, que fue referido como antecedente sólo por uno de los pacientes, el otro no recordaba haber tenido ningún problema en la infancia en ese testículo.

K) MARCADORES TUMORALES:

1.- Determinación preorquiectomía:

Se realizó en todos los pacientes que se sometieron a orquiectomía por sospecha de tumor de células germinales, con la determinación de alfa-fetoproteína y gonadotropina coriónica-fracción beta. La enzima lactato-deshidrogenasa se evaluó en el 40 por ciento de los casos. El 40 por ciento de los valores de gonadotropina coriónica y el 31 por ciento de los valores de alfa-fetoproteína estaban alterados antes de la cirugía, la mayoría eran valores levemente elevados. En los pacientes que se realizó la determinación de lactato-deshidrogenasa el porcentaje de valores anormales fue del 17'5 por ciento.

Resultados

Para el manejo de los datos serológicos, estos se han adaptado a los valores recogidos en la Clasificación TNM para los tumores testiculares de células germinales. El valor normal de enzima lactato-deshidrogenasa que emplea el Servicio de Análisis Clínico del Hospital de Valme es de 135 a 225 UI/L y se han realizado los cálculos para ajustarlos a los señalados en la Clasificación TNM.

Los valores máximos observados son 200.000 UI/L de gonadotropina coriónica, 123.000 ng/ml de alfa-fetoproteína y 3676 UI/l de lactato-deshidrogenasa. Cada valor máximo pertenece a un paciente distinto, pero todos eran seminomas en estadios avanzados (IIIb-IIIc según la Clasificación TNM).

HCG		AFP		LDH	
NORMAL	60	NORMAL	69	NORMAL	33
< 5000 UI/L	33	<1000 ng/ml	23	225-337 UI/l	0
5000-50.000 UI/L	5	1000-10000 ng/ml	5	337-2250 UI/l	6
>50.000 UI/L	2	>10.000 ng/ml	3	>2250 UI/l	1
TOTAL DE DETERMINACIONES	100	TOTAL DE DETERMINACIONES	100	TOTAL DE DETERMINACIONES	40

Tabla 9: Desglose de valores agrupados según la clasificación TNM.

LDH= lactato-deshidrogenasa, AFP= alfa-fetoproteína, HCG= gonadotropina coriónica humana

Se ha encontrado una relación estadísticamente significativa con los valores elevados de enzima lactato-deshidrogenasa y la presencia de metástasis ganglionares no regionales y viscerales ($p < 0,001$).

No hallaron asociaciones significativas entre las alteraciones de marcadores tumorales testiculares y los subtipos histológicos.

2.- Determinación postorquiectomía:

Se realizó la evaluación de gonadotropina coriónica y alfa-fetoproteína a todos los pacientes que continuaron tratándose en nuestro Centro tras la orquiectomía, que fueron 95. La enzima lactato-deshidrogenasa se determinó en 34 casos.

Presentaron valores elevados de gonadotropina coriónica y/o de alfa-fetoproteína el 16'84 por ciento de los pacientes, y de lactato-deshidrogenasa, 1 caso. Todos los pacientes con marcadores serológicos tumorales alterados posteriores a la cirugía ya presentaban esta elevación antes de la misma.

Los valores máximos observados son 26403 UI/L de gonadotropina coriónica, 108560 ng/ml de alfa-fetoproteína y 1689 UI/l de lactato-deshidrogenasa. De nuevo se trata de 3 pacientes diferentes, coincidiendo en los casos de alfa-fetoproteína y lactato-deshidrogenasa con las máximas determinaciones previas a la cirugía. El paciente que presentó el valor más alto de gonadotropina coriónica tras la orquiectomía se diagnosticó de un tumor germinal mixto en estadio avanzado (IIIB según Clasificación TNM)

HCG		AFP		LDH	
NORMAL	79	NORMAL	79	NORMAL	33
< 5000 UI/L	14	<1000 ng/ml	11	225-337 UI/l	0
5000-50.000 UI/L	2	1000-10000 ng/ml	4	337-2250 UI/l	1
>50.000 UI/L	0	>10.000 ng/ml	1	>2250 UI/l	0
TOTAL DE DETERMINACIONES	95	TOTAL DE DETERMINACIONES	95	TOTAL DE DETERMINACIONES	34

Tabla 10: Desglose de valores agrupados según la clasificación TNM.

LDH= lactato-deshidrogenasa, AFP= alfa-fetoproteína, HCG= gonadotropina coriónica humana

No se demostró relación estadística entre los valores de marcadores tumorales posteriores a la cirugía con el grado de diseminación de la enfermedad ni con la

Resultados

necesidad de requerir tratamientos complementarios. Sin embargo, sí aparecía relación entre los valores alterados previos a la cirugía. Así, los niveles de gonadotropina coriónica y alfa-fetoproteína no alterados se correlacionaron con estadios localizados, y los niveles más altos con mayor grado de afectación a distancia ($p < 0'001$).

L) ESTADIFICACIÓN:

Además de la valoración del tumor testicular realizada en el análisis patológico y de los títulos de marcadores tumorales obtenidos post-orquiectomía, se lleva a cabo un estudio de extensión para descartar metástasis ganglionares y/o viscerales.

Tras el ajuste de los datos obtenidos en los estudios radiológicos de extensión a la Clasificación TNM, estos son los resultados:

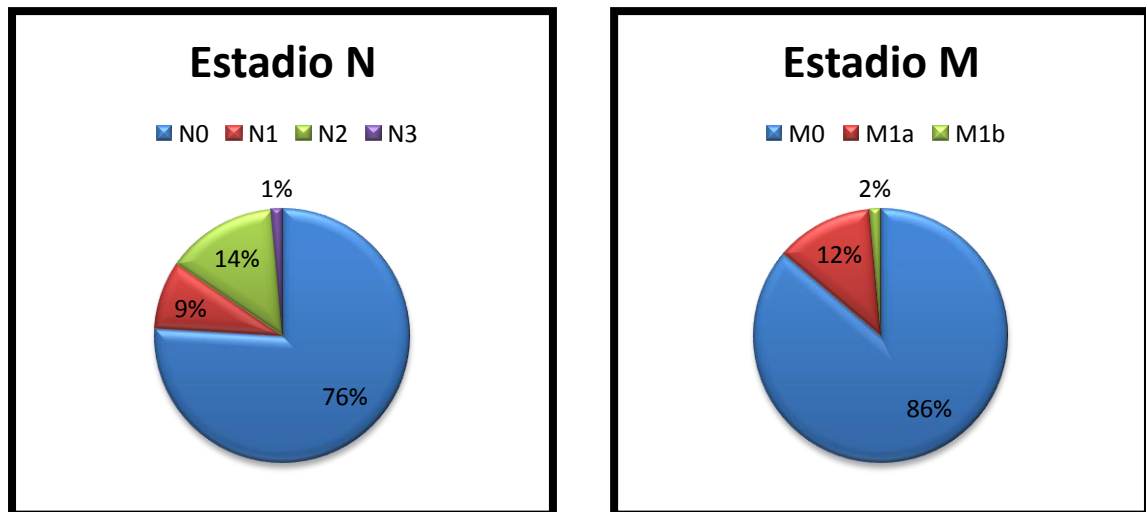


Fig 18 y 19: Representación gráfica de los estadios N y M

Junto con el estadio T definido en el estudio histológico de la pieza de orquiectomía, los estadios N y M se representan en la siguiente tabla:

Estadio pT		Estadio N		Estadio M	
PTIN	3	N0	70	M0	84
pT1	59	N1	8	M1a	12
pT2	30	N2	13	M1b	4
pT3	7	N3	9		
pT4	1				
TOTAL	100	TOTAL	100	TOTAL	100

Tabla11: Número de casos de los distintos estadios T, N y M

A partir de estos datos la clasificación de estadio global TNM sería:

	Nº casos totales	Seminoma	No seminoma	Mixto	Total
Estadio 0	2				2
Estadio I	1	1			60
Estadio IA	39	24	8	7	
Estadio IB	16	11	3	2	
Estadio IS	4			4	
Estadio II					20*
Estadio IIA	7	4	1	2	
Estadio IIB	11	3	1	6	
Estadio IIC	2			1	
Estadio III					18
Estadio IIIA	8		2	6	
Estadio IIIB	6	1	1	4	
Estadio IIIC	4	2	1	1	

*2 Casos son pT0 N2 (estadio IIB) y otro pT0N3 (estadio IIC)

Tabla 12. Distribución de los casos por estadio global.

Se apreció asociación significativa estadísticamente ($p > 0,05$) entre los distintos componentes de la Clasificación TNM, de modo pT2 se asoció a mayores posibilidades de tener

Resultados

N1, N2 o N3 y tanto pT2 como pT3 se asociaron a mayor probabilidad de presentar M1. Es decir, que el estadio pT2 se asocia con enfermedad ganglionar y a distancia, y el estadio pT3 con diseminación a distancia, en nuestra serie.

El estudio de manera separada por variantes histológicas sería el siguiente:

Estadio pT	SEMINOMA PURO	SEMINOMA MIXTO	Estadio N	SEMINOMA PURO	SEMINOMA MIXTO	Estadio M	SEMINOMA PURO	SEMINOMA MIXTO
PTIN	0	0	N0	35	8	M0	42	10
pT1	29	4	N1	4	1	M1a	1	1
pT2	14	5	N2	3	1	M1b	2	1
pT3	2	3	N3	3	2			
pT4	0	0						
TOTAL	45	12	TOTAL	45	12	TOTAL	45	12
Estadio pT	CARCINOMA EMBRIONARIO PURO	CARCINOMA EMBRIONARIO MIXTO	Estadio N	CARCINOMA EMBRIONARIO PURO	CARCINOMA EMBRIONARIO MIXTO	Estadio M	CARCINOMA EMBRIONARIO PURO	CARCINOMA EMBRIONARIO MIXTO
PTIN	0	0	N0	6	11	M0	5	17
pT1	2	14	N1	1	3	M1a	2	7
pT2	4	8	N2	0	8	M1b	0	1
pT3	1	2	N3	0	3			
pT4	0	1						
TOTAL	7	25	TOTAL	7	25	TOTAL	7	25
Estadio pT	TERATOMA PURO	TERATOMA MIXTO	Estadio N	TERATOMA PURO	TERATOMA MIXTO	Estadio M	TERATOMA PURO	TERATOMA MIXTO
PTIN	0	0	N0	6	12	M0	7	17
pT1	7	15	N1	0	1	M1a	0	6
pT2	1	7	N2	1	8	M1b	1	1
pT3	0	1	N3	1	3			
pT4	0	1						
TOTAL	8	24	TOTAL	8	24	TOTAL	8	24

Estadio pT	TUMOR DEL SACO VITELINO PURO	TUMOR DEL SACO VITELINO MIXTO	Estadio N	TUMOR DEL SACO VITELINO PURO	TUMOR DEL SACO VITELINO MIXTO	Estadio M	TUMOR DEL SACO VITELINO PURO	TUMOR DEL SACO VITELINO MIXTO
PTIN	0	0	N0	1	6	M0	1	7
pT1	1	4	N1	0	2	M1a	0	4
pT2	0	6	N2	0	2	M1b	0	0
pT3	0	0	N3	0	1			
pT4	0	1						
TOTAL	1	11	TOTAL	1	11	TOTAL	1	11

Estadio pT	CORIOCARCINO MA PURO	CORIOCARCINO MA MIXTO	Estadio N	CORIOCARCINO MA PURO	CORIOCARCINO MA MIXTO	Estadio M	CORIOCARCINO MA PURO	CORIOCARCINO MA MIXTO
PTIN	0	0	N0	1	5	M0	0	6
pT1	0	3	N1	0	0	M1a	1	2
pT2	1	4	N2	0	1	M1b	0	1
pT3	0	1	N3	0	3			
pT4	0	1						
TOTAL	1	9	TOTAL	1	9	TOTAL	1	9

Tabla 13: Distribución de estadios T, N y M por subtipos, desglosados en puros y mixtos

El estadio global por variedades histológicas sería:

	Seminoma		Carcinoma embrionario		Teratoma		Tumor saco vitelino		Coriocarcinoma	
	P	M	P	M	P	M	P	M	P	M
Estadio 0										
Estadio I	35	7	4	7	6	9	1	4	0	3
Estadio IA	24	4	1	5	6	6	1	2		1
Estadio IB	11	2	3					1		
Estadio IS		1		2		3		1		
Estadio II	7	2	1	9	1	7	0	2	0	2
Estadio IIA	4	1	1	2				1		1
Estadio IIB	3	1		6	1	6				
Estadio IIC				1		1		1		1
Estadio III	2	4	2	9	1	8	0	5	1	6
Estadio IIIA		1	2	5		4		3		2
Estadio IIIB	1	2		3		3		2	1	3
Estadio IIIC	1	1		1	1	1				1

Tabla 14: Distribución de las variantes histológicas en estadios globales, separadas en sus formas puras (P) y mixtas (M)

Resultados

En el estudio por tipos histológicos, se observa una mayor proporción de seminomas puros en estadio localizado en relación a sus formas de presentación mixtas, sin tener significación estadística. Los teratomas puros se encuentran en estadio I al diagnóstico con mayor frecuencia que los teratomas mixtos, y esta diferencia es significativa ($p < 0'05$).

M) TERAPIAS COMPLEMENTARIAS:

1.- QUIMIOTERAPIA

En el 64 por ciento de los casos se indicó quimioterapia y en el 36 por ciento no se indicó complementar la orquiectomía con terapia sistémica. Del grupo de tratamiento, 4 pacientes fueron remitidos a otro Centro, quedando 60 para cumplimentarla en el Hospital de Valme.

1.1.- ADYUVANCIA (ESTADIO I):

* Seminomas:

- 16 casos de seminoma localizado que se trataron con 2 ciclos de carboplatino como adyuvancia. 6 casos eran IA, pero asociaban factores de riesgo para la recidiva, 1 de ellos invadía rete testis y los otros 5 medían más de 4 centímetros de diámetro. Los restantes 10 casos pertenecían al estadio IB.
- 2 casos se trataron con 3 ciclos de bleomicina, cisplatino y etopósido (BEP), uno de ellos era un estadio IA con neoplasia intratubular contralateral muy extensa, y otro era un estadio IB, de gran tamaño tumoral.

* No seminomas:

- Fueron 3 los casos de tumores no seminomatosos tratados con 2 ciclos de bleomicina, cisplatino y etopósido, un estadio IS, otro IA y el tercero era un IB
- A 3 ascendieron los pacientes tratados con una pauta de 3 ciclos de bleomicina, cisplatino y etopósido, uno de ellos fue un estadio IS y dos eran del IIB.

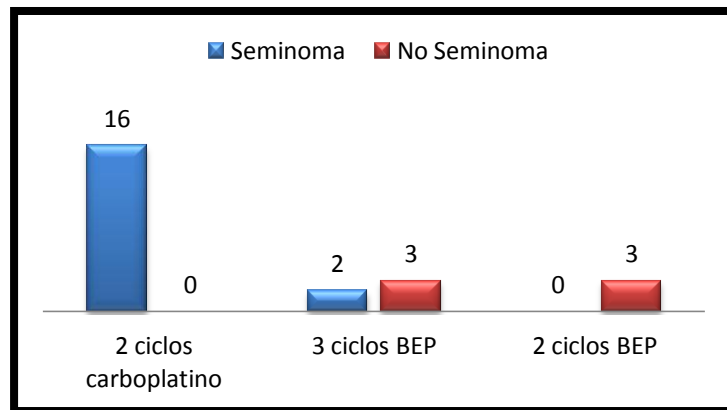


Fig 20. Pautas de tratamiento en estadio I por subtipos

1.2.- QUIMIOTERAPIA EN ENFERMEDAD METASTÁSICA:

- Estadio II:
 - Seminomas: los 4 pacientes en con seminoma en estadio II se trataron con 3 ciclos de bleomicina, cisplatino y etopósido.
 - No seminomas:
 - La mayoría de los pacientes en este estadio se trataron con 3 ciclos de bleomicina, cisplatino y etopósido. Fueron 9 casos, 4 en estadio IIA, 3 en estadio IIB y dos en estadio IIC.
 - Dos pacientes con estadio IIB recibieron 4 ciclos de bleomicina, cisplatino y etopósido.

Resultados

- Un paciente en estadio IIB se trató con 5 ciclos de bleomicina, cisplatino y etopósido.
- Un paciente recibió dos ciclos de etopósido y cisplatino (EP) por toxicidad a bleomicina.

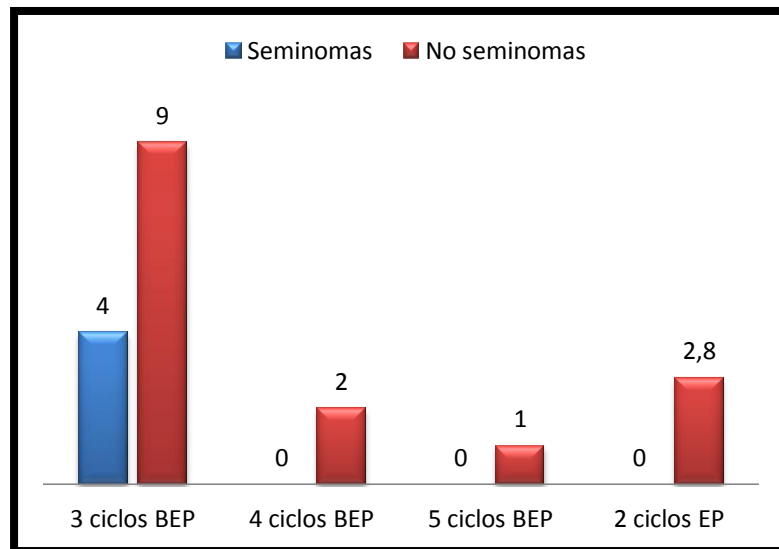


Fig 21. Pautas de tratamiento en estadio II por subtipos

- Estadio III:
 - Seminomas: se identificaron 3 casos de seminomas en estadio avanzado, uno de ellos fue un IIIC que se trató con 3 ciclos de bleomicina, cisplatino y etopósido, y en los otros dos se optó por la pauta de 4 ciclos, siendo uno de ellos estadio IIIB y el otro IIIC.
 - No seminomas:
 - Con 3 ciclos de bleomicina, cisplatino y etopósido se trataron 4 sujetos en estadio IIIA y dos en situación IIIB.
 - Con 4 ciclos de bleomicina, cisplatino y etopósido se trataron 2 casos en estadio IIIA, un IIIB y un IIIC.

- Con 4 ciclos de cisplatino y etopósido, por toxicidad a bleomicina, se trató un caso IIIA
- El caso de teratoma con diferenciación sarcomatosa, en estadio IIIA, recibió 5 ciclos de ciclofosfamida y adriamicina.

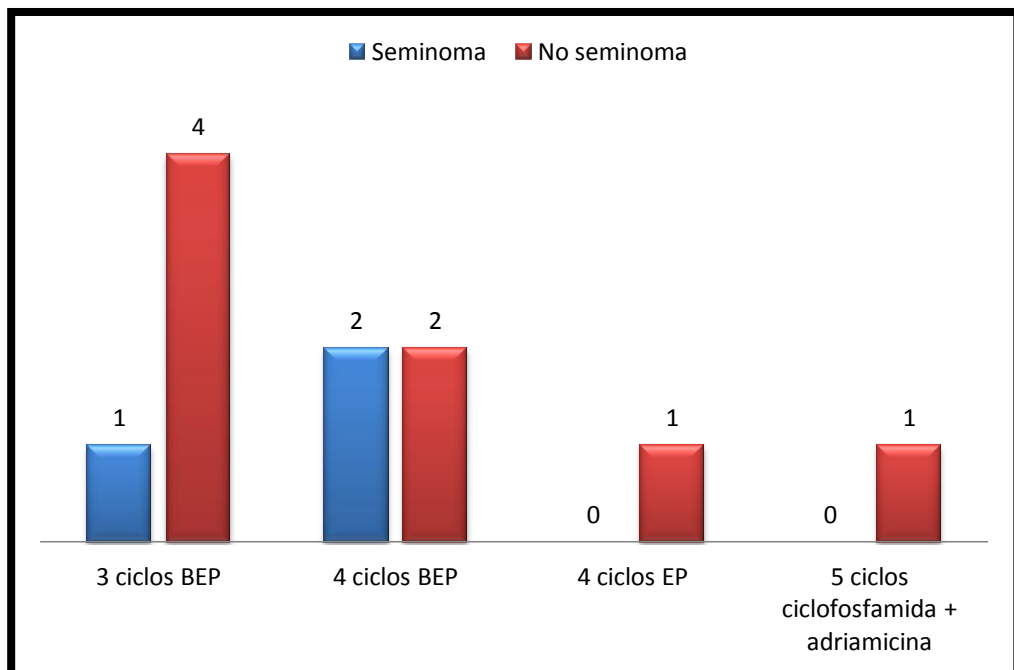


Fig 22. Pautas de tratamiento en estadio III por subtipos

2.- RADIOTERAPIA:

La radioterapia se ha empleado a lo largo de la serie únicamente en tres ocasiones y por tres motivos concretos:

- Un paciente intervenido en 1998 de un seminoma testicular, T1 N1 M0, estadio IIA, se irradió retroperitoneo para el tratamiento de la adenopatía paraaórtica, ya que se trataba de un volumen tumoral pequeño, y de forma profiláctica se irradió la región ganglionar de las iliacas.
- Un segundo paciente recibió radioterapia retroperitoneal en 2003 de manera adyuvante, al tratarse de un seminoma en estadio IA, con un

Resultados

tamaño tumoral mayor de 4 centímetros. En este caso se optó por este tratamiento por la problemática social que presentaba el enfermo.

- El tercer y último caso recibió radioterapia en el tratamiento de la neoplasia germinal intratubular hallada en una biopsia del testículo contralateral al tumor.

N) TRATAMIENTOS DE RESCATE:

1.- QUIMIOTERAPIA:

5 pacientes de la serie tuvieron indicación de una segunda línea de tratamiento con quimioterapia, el 8'33 por ciento de los que recibieron una primera línea.

Uno de los casos con indicación de quimioterapia de rescate experimentó una progresión radiológica de las masas residuales tumorales retroperitoneales, rechazando el tratamiento médico y optando por un rescate quirúrgico.

Otro de los pacientes presentaba en principio un seminoma en estadio IA, con el único factor identificable de riesgo el tamaño mayor a 4 centímetros, que se trató con dos ciclos de carboplatino. Inmediatamente progresó la enfermedad, con afectación ganglionar retroperitoneal masiva y pulmonar, siendo inútiles los ciclos de bleomicina, etopósido y cisplatino que se administraron.

Los restantes tres pacientes acudieron a la segunda línea de quimioterapia tras encontrar tumor viable en las linfadenectomías retroperitoneales de masas residuales que se llevaron a cabo. La pauta fue de 4 ciclos de vinblastina, ifosfamida y cisplatino, con buenos resultados en dos casos y un fatal desenlace en el tercero, que también presentaba un seminoma y fue el único de la serie con una recidiva bioquímica tras quimioterapia (elevación de alfa-fetoproteína).

2.- CIRUGÍA DE RESCATE:

En este período de tiempo, las cirugías de rescate llevadas a cabo han sido 14, todas tras un tratamiento inicial de quimioterapia en primera línea. Esto supone un 23'33 por ciento de los pacientes que se han tratado con quimioterapia complementaria.

Una de las cirugías llevadas a cabo fue una orquiectomía inguinal ante la sospecha de una posible recidiva local. Se trataba de un paciente diagnosticado de un tumor bilateral sincrónico, sometido a una orquiectomía inguinal de un tumor de mayor tamaño, que resultó ser un carcinoma embrionario, y una biopsia de una lesión milimétrica contralateral, que fue informada como seminoma. Al tratarse de un estadio IIIA, se inició quimioterapia. Una vez finalizada, y al notar cambios sugestivos de posible recidiva testicular, se procedió a la exéresis. No había quedado tumor residual y se trataba de una orquitis abscesificada.

Los otros 13 casos se sometieron a una linfadenectomía retroperitoneal de rescate por masas residuales. Los resultados fueron:

- 4 casos de fibrosis
- 2 casos de necrosis tumoral
- 4 casos de teratoma maduro, en el contexto de un síndrome de "Growing Teratoma".
- 3 casos con tumor de células germinales viables: una metástasis de seminoma, una metástasis de teratoma inmaduro y una metástasis de teratocarcinoma.

Resultados

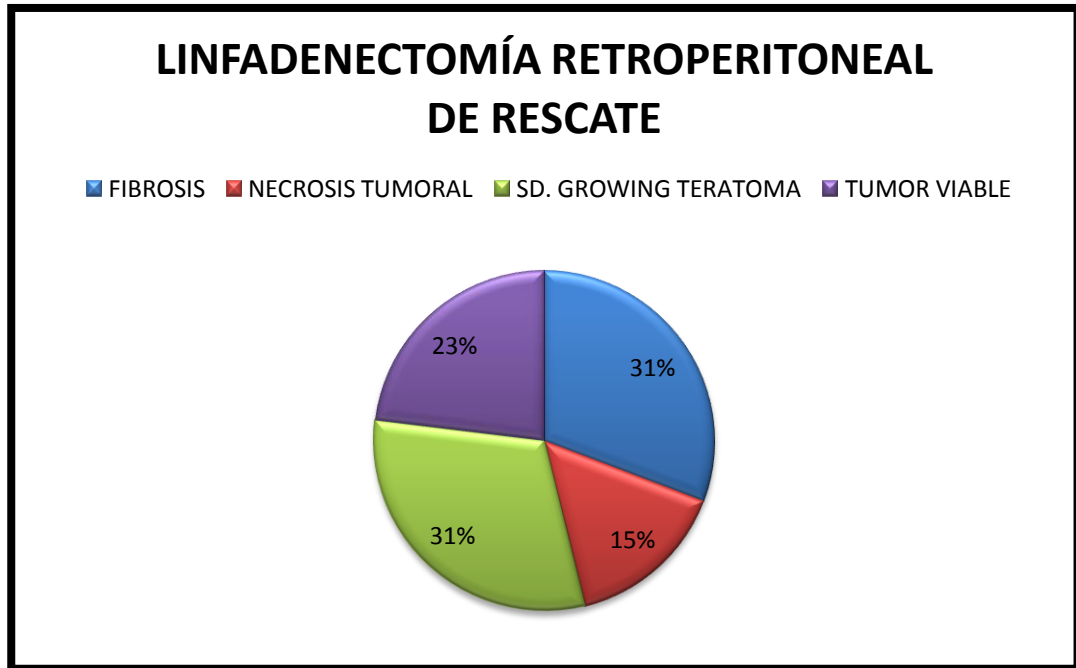


Fig 23: Representación de los resultados histológicos de la linfadenectomía retroperitoneal de rescate

O) EVOLUCIÓN:

De los 97 pacientes de inicio tratados en el Área Hospitalaria de Valme, 5 pacientes no continuaron su seguimiento allí. Uno de ellos por traslado de domicilio a otra Comunidad Autónoma y otros 4 por ser derivados al Servicio de Oncología del Centro de referencia, en nuestro caso, el Hospital Virgen del Rocío. Todos ellos eran casos en enfermedades avanzadas. Además, uno de los pacientes, con el diagnóstico de Adenocarcinoma de próstata Gleason 9 localmente avanzado, tampoco siguió los controles habituales del seguimiento del cáncer testicular germinal, motivo por el que ha sido excluido en esta parte del estudio.

Tras un seguimiento de 76'63 meses de media, con un rango de 8 a 144 meses, 80 pacientes han permanecido asintomáticos, incluyendo los 4 casos acontecidos de tumores testiculares bilaterales. Fallecieron a consecuencia de la enfermedad 4 pacientes, el 4'39 por ciento de los 91 sujetos que continuaron seguimiento. La tasa de efectos secundarios

indeseables fue del 6'59 por ciento, repartida a partes iguales entre hipogonadismo e infertilidad.

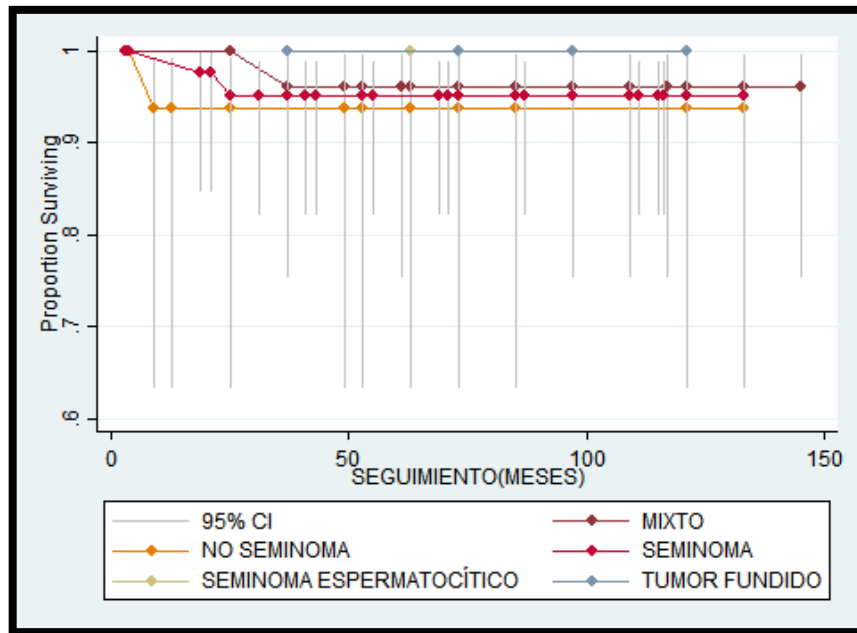


Fig 24: Representación del análisis de supervivencia (Kaplan-Meier) por subtipos histológicos.

No se han apreciado diferencias en tasa de supervivencia ni en acontecimientos adversos en el seguimiento según variante histológica.

Los casos de hipogonadismo que han requerido tratamiento sustitutivo de testosterona han sido los pacientes tratados de una neoplasia testicular bilateral y los de infertilidad se han relacionado con enfermedad avanzada de inicio, con requerimientos de quimioterapia y radioterapia para conseguir controlar la enfermedad.

No se ha producido ninguna recidiva radiológica ni serológica de la enfermedad en el seguimiento tras haber finalizado el tratamiento, sólo en un caso de seminoma tratado con quimioterapia han persistido masas residuales retroperitoneales de muy pequeño tamaño y estables en el tiempo.

V.- DISCUSIÓN

Discusión

El presente estudio, al realizarse de forma retrospectiva, ofrece una serie de limitaciones que pueden dificultar la extrapolación de determinadas conclusiones. La etapa previa a la cirugía resulta ser la más heterogénea de todas. La recogida de antecedentes personales no se realiza de manera homogénea y las determinaciones de marcadores tumorales testiculares previos a la orquiectomía son incompletas en muchos casos, ya que la enzima lactato-deshidrogenasa no se ha realizado hasta en el 60 por ciento de las ocasiones. A partir de la asignación del enfermo a la Unidad de Oncología del Servicio de Urología, tras la confirmación diagnóstica de la neoplasia germinal testicular, se protocoliza su seguimiento y tratamiento, facilitando el análisis de la muestra.

Lo más llamativo del estudio en un primer vistazo es la evolución de la tasa de incidencia a lo largo del mismo, que si bien no se puede concluir que sea ascendente de manera clara y rotunda, los valores extremos de la serie son muy alarmantes. De hecho, la tasa de incidencia de los últimos 3 años recogidos, 2008, 2009 y 2010, se sitúan por encima de los recogidos en esos años para el resto de España^{14, 443}, con una incidencia aproximada del 3'8 por 100.000 habitantes. En una serie más larga quizás se podría ver una tendencia más marcada pero no cabe duda que la incidencia en el Área Hospitalaria de Valme de cáncer testicular germinal se ha incrementado de manera notable en las últimas dos décadas.

En la distribución por edades, más del 90 por ciento de los pacientes se diagnostican entre los 15 y los 45 años. La edad media de presentación de los pacientes con seminoma es 8 años más que la edad media de los tumores no seminomatosos puros¹⁰, que en esta serie prácticamente coincide con la edad media del grupo de los tumores germinales mixtos. A mucha distancia se sitúan los seminomas espermatocíticos, con una media aproximada de 60 años. Todos estos datos concuerdan con los que manejamos a día de hoy sobre los tumores testiculares de células germinales.

Discusión

Entre los antecedentes personales, se recoge una tasa del 8 por ciento de criptorquidias y un 6 por ciento de subfertilidad primaria. Son, junto con los antecedentes personales y familiares de cáncer de testículo y las microlitiasis testiculares, los factores más frecuentes en toda la serie entre los relacionados con la neoplasia germinal.

Los pacientes con antecedentes de criptorquidia, 8 en total, presentaron 4 tumores de una histología única y otros 4 de histología mixta. Se halló neoplasia seminomatosa en 7 casos, en todos los de tipo único y en 3 de los mixtos. La asociación con neoplasia germinal intratubular de significado incierto se objetivó en el 25 por ciento de los casos. La relación entre criptorquidia y tumor testicular de células germinales es bien conocida^{53, 54, 55, 56, 57, 58, 59}, pero no está establecida su asociación con seminomas de manera concreta. En un análisis multivariante de los distintos factores de riesgo en el desarrollo del cáncer testicular, se halló una relación entre la orquidopexia en varones mayores de 2 años y la aparición de seminoma testicular⁴⁴⁴. Otras series de casos han constatado una mayor prevalencia de esta histología en testículos criptorquídicos^{445, 446}. En nuestro estudio, todos los pacientes con antecedente de criptorquidia, si bien tenían el testículo en localización inguinal, no estaban intervenidos o se habían realizado orquidopexias más allá de los 5 años de edad.

La tasa de bilateralidad comunicada para la neoplasia germinal no llega al dos por ciento, siendo dos veces más frecuente en forma metacrónica frente a sincrónica⁶³. En nuestra serie se han identificado 3 casos, un 3 por ciento, de tumores metacrónicos, y 1 caso (1 por ciento) de tumores sincrónicos testiculares bilaterales. De este modo, la tasa de bilateralidad en este estudio se sitúa en el 4%, más del doble que la comunicada.

Solo 1 paciente en esta serie comunicó tener un familiar afecto de cáncer testicular, en este caso un primo hermano. En ninguno de los casos se recogieron datos relacionados con la época prenatal ni perinatal, por lo que desconocemos si existe en nuestra población algún factor de estos que resulte determinante.

Un dos por ciento de nuestros pacientes presentaban síndrome de Down, que parece tener relación con el desarrollo de tumores germinales, aunque no existe una tasa de referencia, tan solo un glosario de casos publicados^{87, 88, 89}.

Los casos con microlitiasis testiculares han supuesto el 3 por ciento en la serie pero ninguno de ellos se asoció a neoplasia intratubular de células germinales. Dos de los casos eran de localización bilateral y el tercero contralateral al teste tumoral. Por subtipos, destaca que casi todos los casos de subfertilidad primaria presentaran un seminoma puro en la orquiectomía (5 de 6), y en el restante se halló un tumor seminomatoso mixto. Aunque la subfertilidad es un factor conocido asociado a un mayor riesgo de desarrollo de una neoplasia testicular de células germinales, no se ha comunicado que se asocie en concreto a ningún subtipo histológico, salvo que no se relaciona con los tumores prepuberales ni con el seminoma espermatocítico. De hecho, en estudios poblacionales llevados a cabo para determinar la relación entre calidad seminal disminuida y cáncer testicular, no se han apreciado diferencias en los parámetros seminales en varones con tumores testiculares seminomatosos y no seminomatosos⁴⁴⁷. A pesar de esto, se han comunicado varias series de diagnóstico incidental de tumor testicular de células germinales en el estudio de la subfertilidad masculina, en las cuales la mayoría de las neoplasias eran seminomas^{448, 449, 450, 451}. Parece relevante la fuerte asociación demostrada en nuestra serie entre seminomas y neoplasia intratubular de células germinales. Estas tres entidades formarían parte del denominado síndrome de disgenesia testicular^{40, 126}. Sin embargo, no se halló relación entre microlitiasis y neoplasia intratubular ni con infertilidad^{132, 134, 452}.

La distribución por variedades histológicas sigue un patrón similar al descrito en la literatura al respecto, siendo el seminoma el más frecuente, en su forma pura se cifra en alrededor de la mitad de los casos²⁵. Los seminomas espermatocíticos suponen el dos por ciento de nuestra serie, sin diferencias con respecto a lo publicado¹². Los carcinomas

Discusión

embrionarios han constituido el 7 por ciento de nuestro estudio y han participado en más del 80 por ciento de los tumores mixtos, tampoco se aprecian diferencias con lo esperable¹⁴⁷. Coriocarcinomas y tumores del seno endodérmico se han presentado en la línea de lo esperable, quizás más a destacar sea la frecuencia de teratomas puros del 8 por ciento, pero teniendo en cuenta que tres de esos casos eran prepúberes, esta tasa en población de riesgo disminuye bastante. En los tumores mixtos, la asociación más frecuente fue la de carcinoma embrionario y teratoma, también concordante con lo publicado²³⁶.

La asociación en este estudio de los seminomas con estadios locales más bajos y de los tumores mixtos, con estadios más avanzados puede explicarse por la propia biología tumoral, ya que el seminoma es de crecimiento más lento. Además, los tumores mixtos de nuestra serie eran sensiblemente mayores (6'47 centímetros) que los seminomas (4'36 cm) y no seminomatosos puros (3'86), lo que puede explicar su mayor extensión local.

Las biopsias contralaterales se realizaron de manera orientada y dirigida a aquellos casos en los que con mayor probabilidad se hallara neoplasia germinal intratubular, con un resultado positivo en el 11 por ciento de los casos. Este porcentaje es similar al recogido en la literatura científica¹⁰.

Los marcadores tumorales en nuestro caso se correlacionaron con enfermedad más avanzada en sus determinaciones previas a cirugía, pero no mantuvieron esa significación estadística en sus valores tras orquiectomía.

Los seminomas se presentaron en líneas generales en estadios más bajos, sobre todo IA y IB, mientras los tumores mixtos se distribuyeron en los tres estadios en proporciones similares. Se demostró una significación estadística en la asociación entre pT2 y las posibilidades de presentar diseminación ganglionar, cabe recordar que el estadio patológico T2 engloba los tumores confinados al testículo con infiltración linfovascular. También los estadios patológicos T2 y T3 se asociaron a mayor índice de diseminación visceral y ganglionar no

regional, ya que a mayor agresividad local del tumor más probabilidades de dispersarse y avanzar.

Los tratamientos complementarios se ajustaron a las directrices sobre opciones terapéuticas, siendo la quimioterapia de elección tanto en adyuvancia como en tratamiento de la enfermedad metastásica. Se realizó una orientación terapéutica a los factores de riesgo conocidos para recidivas, con adecuada tolerancia. Solo en dos casos de 60 se tuvo que retirar la bleomicina por toxicidad. No se reportaron complicaciones durante el tratamiento.

La radioterapia en nuestro medio se usa de manera excepcional y para casos muy concretos. La linfadenectomía retroperitoneal se practicó tras una primera línea de tratamiento quimioterápico y no como terapia de primera línea. Este protocolo de actuación se ciñe a las recomendaciones de la Asociación Europea de Urología¹⁰, así como a la mayor parte de la evidencia publicada hasta hoy^{387, 409, 410, 411, 429}.

La tasa de secuelas es escasa, relacionada con la necesidad de realizar tratamientos más agresivos en los casos más complejos. La mortalidad de la serie no llegó al 5 por ciento.

VI.- CONCLUSIONES

Conclusiones

1ª.- El tumor testicular de células germinales es una patología cada vez más prevalente en nuestro medio. Las perspectivas acerca de la incidencia, que se abren en el horizonte, son preocupantes. Aunque en este estudio los datos sean limitados en el tiempo parece que la incidencia se irá acercando progresivamente a los países del Norte de Europa.

2ª.- No se han apreciado diferencias estadísticamente significativas en la forma de presentación, características de los pacientes y antecedentes relacionados con los datos actuales publicados al respecto.

3ª.- La distribución de los subtipos histológicos es similar a la de otras series y en nuestro estudio, los seminomas se presentaron mayoritariamente en estadios localizados mientras que los tumores germinales mixtos lo hicieron en estadios metastásicos.

4ª.- Gracias a los tratamientos médicos actuales y a un uso razonado y razonable de los mismos, la tasa de curación de las neoplasias germinales testiculares es muy alta, con una incidencia relativamente baja de efectos indeseables.

5ª.- Los tratamientos quirúrgicos y radioterápicos en el tratamiento del tumor germinal diseminado tienen contadas indicaciones, pero son efectivos cuando se ponen en práctica.

VII.- BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

- 1.- 10's Diagnostical Surgical Pathology, 5ª edición. Sternberg. Lippincott, Williams & Wilkins, volumen 1, Capítulo 46, pág. 1914-1916.
- 2.- Urology, 25-Walsh, 10 edición (2012). Elsevier, volume 1, Capítulo 2, pág. 1914-1916.
- 3.- Gray Anatomía. Williams and Warwick. Ed. Salvat; 1985, pág 1546-1556.
- 4.- Rouviere H, Delmá A. Anatomía Humana. 2005 Masson SA, pág. 597-599.
- 5.- Rey R. Diferenciación sexual embrio-fetal: de las moléculas a la anatomía. Rev Chil Anat. 2001 Abr ; 19(1): 75-82. En Internet: <http://10.4067/S0716-98682001000100012>.
- 6.- Gilbert SF. Developmental Biology. 6ª edición. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000. Chromosomal Sex Determination in Mammals.
- 7.- Embriología Humana y Biología del Desarrollo. Carlson. 3ª edición. Mosby, pág 349-375.
- 8.- Svinge T, Koopman P. Building the mammalian testis: origins, differentiation, and assembly of the component cell populations. Genes Dev. 2013; 27: 2409-2426.
- 9.- Guidelines on Testicular Cancer. P. Albers et al. European Association of Urology. 2014.
- 10.- 10's Diagnostical Surgical Pathology, 5ª edición. Sternberg. Lippincott, Williams & Wilkins, volumen 1, Capítulo 47, pág. 1944-1974.

Bibliografía

- 11.- Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing incidence of Testicular Cancer Worldwide: A Review. *J Urol*. 2003 Jul; 170(1): 5-11.

- 12.- Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA . *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*, IARC Press, Lyon, 2004.

- 13.- Chia VM, Quraishi SM, Devesa SS, Purdue MP, Cook MB, McGlynn KA. International trends in the incidence of testicular cancer, 1973–2002 .*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 May; 19(5): 1151–1159.

- 14.- Forman D, Bray F, Brewster DH, Mbalawa CG, Kohler B, Piñeros M et al. *Cancer Incidence in Five Continents Vol. X*. IARC Scientific Publications Nº 164.

- 15.- Huyghe E, Plante P, Thonneau PF. Testicular cancer variations in time and space in Europe. *Eur Urol*. 2007; 51: 621–628.

- 16.- Bergström R, Adami HO, Möhner M, Zatonski W, Storm H, Ekblom A et al. Increase in Testicular Cancer Incidence in Six European Countries: a Birth Cohort Phenomenon. *J Nat Cancer Inst*. 1996 Jun; 88(11): 727-733.

- 17.- Ekblom A, Akre O. Increasing incidence of testicular cancer--birth cohort effects. *APMIS*. 1998 Jan; 106(1): 225-229.

- 18.- Moller H. Trends in incidence of testicular cancer and prostate cancer in Denmark. *Hum Repro*. 2001; 16(5): 1007-1011.

- 19.- Richiardi L, Belloc R, Adami HO, Torrang A, Barlow L, Hakulinen T et al. Testicular Cancer Incidence in Eight Northern European Countries: Secular and Recent Trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 Dec; 13(12): 2157-2166.
- 20.- Power DA, Brown RS, Brock CS, Payne HA, Majeed HA, Babb P et al. Trends in testicular carcinoma in England and Wales, 1971-99. *BJU Int.* 2001 Mar; 87(4): 361-5.
- 21.- Dos Santos Silva I, Swerdlow AJ, Stiller CA, Reid A. Incidence of Testicular Germ-Cell Malignancies in England and Wales: Trends in Children Compared with Adults. *Int. J. Cancer.* 1999; 83: 630–634.
- 22.- Rusner C, Trabert B, Katalinic A, Kieschke J, Emrich K, Stang A. Incidence patterns and trends of gonadal and extragonadal germ cell tumors in Germany, 1998–2008. *Cancer Epidemiol.* 2013 Aug ; 37(4): 370–373.
- 22.- Shanmugalingam T, Soutati A, Chowdhury S, Rudman S, Van Hemelrijck M. Global incidence and outcome of testicular cancer. *Clin Epidemiol.* 2013; 5: 417–427.
- 23.- Llanes L, Luján M, Rodríguez N, García A, Berenguer A. Tendencia en la incidencia del cáncer testicular de células germinales en un área sanitaria española de 300.000 habitantes (1991-2005) *Actas Urol Esp.* 2008; 32(7): 691-695.
- 24.- Tabernero J, Paz-Ares L, Salazar R, Lianes P, Guerra J, Borrás J et al. Incidence of contralateral germ cell testicular tumors in South Europe: report of the experience at 2 Spanish university hospitals and review of the literature. *J Urol.* 2003 Jan; 171(1): 164-167.

Bibliografía

- 25.- Urology, 25-Walsh, 10 edición (2012). Elsevier, volume 1, Capítulo 31, pág. 837-867.
- 26.- McGlynn KA, Devesa SS, Graubard BI, Castle PE. Increasing incidence of testicular germ cell tumors among black men in the United States. J Clin Onc. 2005; 23(24): 5757-5761.
- 27.- Programa SEER: <http://seer.cancer.gov>.
- 28.- Van Den Eeden SK, Weiss NS. Is Testicular Cancer Incidence in Blacks Increasing? AJPH. 1989 Nov; 79(11): 1553-1554.
- 29.- Holmes L, Escalante C, Garrison O, Foldi BX, Ogungbade GO, Essien EJ et al. Testicular cancer incidence trends in the United States (1975–2004): Plateau or shifting racial paradigm? Public Health. 2008 Sep ; 122(9): 862–872.
- 30.- Stang A, Trabert B, Wentzensen N, Cook MB, Rusner C, Oosterhuis JW et al. Gonadal and extragonadal germ cell tumors in the United States, 1973–2007. Int J Androl. 2012 Aug; 35(4): 616–625.
- 31.- Townsend JS, Richardson LC, German RR. Incidence of testicular cancer in the United States, 1999-2004. Am J Mens Health. 2010 Dec; 4(4): 353-60.
- 32.- B. Trabert, Chen J, Devesa SS, Bray F, McGlynn KA. International patterns and trends in testicular cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1973–2007. Andrology. 2015; 3: 4–12.

- 33.- Bertuccio P, Malvezzi M, Chatenoud L, Bosetti C, Negri E, Levi F et al. Testicular Cancer Mortality in the Americas, 1980—2003. *Cancer*. 2007 Feb; 109(4): 776-779. En Internet: <http://10.1002/cncr.22473>.
- 34.- Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto AM, Schmidt IM et al. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet*. 2004 Apr 17;363(9417):1264-9.
- 35.-Ritzen EM, Bergh A, Bjerknes R, Christiansen P, Cortes D, Haugen SE et al. Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Pædiatrica*. 2007; 96: 638-643.
- 36.- Cortes D. Cryptorchidism--aspects of pathogenesis, histology and treatment. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1998; 196: 1-54.
- 37.- Weidner IS, Møller H, Jensen TK, Skakkebaek NE. Risk factors for cryptorchidism and hypospadias. *J Urol*. 1999 May; 161(5): 1606-1609.
- 38.- Möller H, Skakkebaek NE. Testicular cancer and cryptorchidism in relation to prenatal factors:case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control*. 1997 Nov;8(6):904-912.
- 39.- Weidner IS, Möller H, Jensen TK, Skakkebaek NE. Risk factors for cryptorchidism and hypospadias. *J Urol*. 1999 May;161(5):1606-1609.
- 40.- Akre O, Richiardi L. Does a testicular dysgenesis syndrome exist? *Human Repr*. 2009; 24(9): 2053-2060.

Bibliografía

- 41.- Hjertkvist M, Damberg JE, Bergh A. Cryptorchidism: a registry based study in Sweden on some factors of possible aetiological importance. *J Epidemiol Community Health*. 1989; 43: 324-329.
- 42.- Trabert B, Chodick G, Shalev V, Sella T, Longnecker MP, McGlynn KA. Gestational diabetes and the risk of cryptorchidism and hypospadias. *Epidemiology*. 2014 Jan;25(1):152-153.
- 43.- Virtanen HE, Tapanainen AE, Kaleva MM, Suomi AM, Main KM, Skakkebaek NE et al. Mild gestational diabetes as a risk factor for congenital cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Dec;91(12):4862-4865.
- 44.- Katherine A. McGlynn, Barry I. Graubard, Jun-Mo Nam, et al. Maternal hormone levels and risk of cryptorchidism among populations at high and low risk of testicular germ cell tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:1732-1737.
- 45.- Martin OV, Shialis T, Lester JN, Scrimshaw MD, Boobis AR, Voulvoulis N. Testicular dysgenesis syndrome and the estrogen hypothesis: a quantitative meta-analysis. *Health Perspect*. 2008; 116: 149-157.
- 46.- Toppari J, Virtanen HE, Main KM, Skakkebaek NE. Cryptorchidism and hypospadias as a sign of testicular dysgenesis syndrome (TDS): environmental connection. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010 Oct;88(10):910-9.
- 47.- Foster PM. Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *Int J Androl*. 2006 Feb; 29(1): 140-147.

- 48.- Mahood IK, Scott HM, Brown R, Hallmark N, Walker M, Sharpe RM. In utero exposure to Di(n-butyl)Phthalate and testicular dysgenesis. Comparison of fetal and adult end points and their dose sensitivity. *Environ Health Perspect.* 2007; 115 (suppl 1): 55-61.
- 49.- Tostes GD, Costa SF, Carvalho JP, Costa WS, Sampaio FJB, Favorito LA. Structural analysis of testicular appendices in patients with cryptorchidism. *Int Braz J Urol.* 2013 Jan; 39:240-247.
- 50.- Huff DS, Fenig DM, Canning DA, Carr DG, Zderic SA, Snyder HM. Abnormal germ cell development in cryptorchidism. *Horm Res.* 2001;55(1)11-17.
- 51.- Ferguson L, How JJ, Agoulnik AI. The Fate of Spermatogonial Stem Cells in the Cryptorchid Testes of RXFP2 Deficient Mice. *PLoS ONE.* 2013; 8(10): e77351.
- 52.- Martin E, Bergh A, Bjerknes R, Christiansen P, Cortes D, Haugen SE et al. Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatrica.* 2007; 96:638-643.
- 53.- Castillo AL, Paredes RM, Vargas V, Ruiz C, Lasso CE, Gómez OD et al. Cáncer testicular y criptorquidia. Mito o realidad. *Cir Pediatr* 2013;26:98-101.
- 54.- Cortes D, Thorup J, Petersen BL. Testicular neoplasia in undescended testes of cryptorchid boys-does surgical strategy have an impact on the risk of invasive testicular neoplasia? *Turk J Pediatr* 2004; 46 (supplement): 35-42.
- 55.- United Kingdom Testicular Cancer Study Group. Aetiology of testicular cancer: association with congenital abnormalities, age at puberty, infertility, and exercise. *BMJ.* 1994 May; 38: 1393-1399.

Bibliografía

56.- Trabert B, Zugna D, Richiardi L, McGlynn KA, Akre O. Congenital malformations and testicular germ cell tumors. *Int J Cancer*. 2013 Oct; 133(8): 1900-1904.

57.- Wood HM, Elder JS. Cryptorchidism and testicular cancer: separating fact from fiction. *J Urol*. 2009 Feb;181(2):452-461.

58.- Akre O, Petterson A, Richiardi L. Risk of contralateral testicular cancer among men with unilaterally undescended testis: A meta analysis. *Int. J. Cancer*. 2009; 124:687-689.

59.- Castejón J, Jiménez C, Alaminos M, Valladares JC, Fernández R. Metaanálisis cáncer-criptorquidia. *Cir Pediatr* 2000;13:92-96.

60.- Halme A, Kellokumpu-Lehtinen P, Lehtonen T, Teppo L. Morphology of testicular germ cell tumours in treated and untreated cryptorchidism. *Br J Urol*. 1989 Jul;64(1):78-83.

61.- Pike MC, Chilvers C, Peckham MJ. Effect of age at orchidopexy on risk of testicular cancer. *Lancet*. 1986 May;1(8492):1246-1248.

62.- Prener A, Engholm G, Jensen OM. Genital anomalies and risk for testicular cancer in Danish men. *Epidem*. 1996 Jan; 7(1): 14-19.

63.- Cassio S, Henriques W, Santana TBM, Favaretto RL, Sacomani CAR, Guimaraes GC. Bilateral testicular germ cell tumours: a systematic review. *BJU Int*. 2012; 110: 1102-1109.

64.- Fossa SD, Chen J, Schonfeld SJ, McGlynn KA, McMaster ML, Gail MH et al. Risk of contralateral testicular cancer: a population-base study of 29515 U.S. men. *J. Nat Cancer Inst.* 2005 Jul; 97(14):1056-1066.

65.- Theodore Ch, Terrier-Lacombre MJ, Laplanche A, Benoit G, Fizazi K, Stamerra O et al. Bilateral germ-cell tumours:22-year experience at the Institut Gustave Roussy. *Brit J. Cancer.* 2004; 90: 55-59.

66.- Dieckmann KP, Anheuser P, Sattler F, Von Kügelgen T, Matthies C, Ruf C. Sequential bilateral testicular tumours presenting with intervals of 20 years and more. *BMC Urology.* 2013; 13:71.

67.- Andreassen KE, Grotmol T, Cvancarova MS, Johannesen TB, Fossa SD. Risk of metachronous contralateral testicular germ cell tumors: a population-based study of 7102 Norwegian patients. *Int. J. Cancer.* 2011; 129: 2867-2874.

68.- Schaapveld M, Van den Belt-Dusebout AW, Gietema JA, de Wit R, Horenblas S, Witjes JA et al. Risk and prognostic significance of metachronous contralateral testicular germ cell tumours. *Brit J Cancer.* 2012; 107: 1637–1643.

69.- Greene MH, Kratz CP, Mai PL, Mueller C, Peters JA, Bratslavsky G et al. Familial testicular germ cell tumors in adults: 2010 summary of henetic risk factors and clinical phenotype. *Endocr Relat Cancer.* 2010 June; 17(2): R109-R121.

70.- Hemminki K, Li X. Familial risk in testicular cancer as a clue to a heritable and environmental aetiology. *Brit J Cancer.* 2004; 90:1765-1770.

Bibliografía

71.- Mai PL, Friedlander M, Tucker K, Philips KA, Hogg D, Jewett MAS et al. The International Testicular Cancer Linkage Consortium: a clinicopathologic descriptive analysis of 461 familial malignant testicular germ cell tumor kindred. *Urol Oncol*. 2010; 28(5): 492-499.

72.- Sonneveld DJ, Sleijfer DT, Schrafford Koops H, Sijmons RH, van der Graaf WT, Sluiter WJ et al. Familial testicular cancer in a single-centre population. *Eur J Cancer*. 1999 Sep;35(9):1368-73.

73.- Richiardi L, Akre O, Belloc R, Ekblom A. Perinatal determinants of germ-cell testicular cancer in relation to histological subtypes. *Brit J Cancer*. 2002; 87: 545-550.

74.- Sabroe S, Olsen J. Perinatal correlates of specific histological types of testicular cancer in patients below 35 years of age: a case-cohort study based on midwives' records in Denmark. *In J Cancer*. 1998; 78: 140-143.

75.- Cook MB, Akre O, Forman D, Madigan MP, Richiardi L, McGlynn KA. A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer: experiences of the mother. *Int J Epidemiol*. 2009; 38: 1532-1542.

76.- Wanderås EH, Grotmol T, Fosså SD, Tretli S. Maternal health and pre- and perinatal characteristics in the etiology of testicular cancer: a prospective population- and register-based study on Norwegian males born between 1967 and 1995. *Cancer Causes Control*. 1998 Oct;9(5):475-86.

77.- Prener A, Hsieh CC, Engholm G, Trichopoulos D, Jensen OM. Birth order and risk of testicular cancer. *Cancer Causes Control*. 1992 May; 3(3):265-72.

78.- Pettersson A, Richiardi L, Cnattingius S, Kaijser M, Akre O. Gestational Hypertension, preeclampsia and risk of testicular cancer. *Cancer Res*. 2008; 68(21): 8832–8836.

79.- Hemminki K, Chen B. Familial risks in testicular cancer as aetiological clues. *Int J Androl*. 2006 Feb;29(1):205-10.

80.- McGlynn KA, Zhang Y, Sakoda LC, Rubertone MV, Erickson RL, Graubard BI. Maternal smoking and testicular germ cell tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(10):1820–1824.

81.- Tuomisto J, Holl K, Rantakokko P, Koskela P, Hallmans G, Wadell G et al. Maternal smoking during pregnancy and testicular cancer in the sons: a nested case-control study and a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009 Jun;45(9):1640-1648.

82.- Petterson A, Akre O, Richiardi L, Ekblom A, Kaijser M. Maternal smoking and the epidemic of testicular cancer-a nested case-control study. *Int J Cancer*. 2007; 120: 2044-2046.

83.- Mongraw-Chaffin ML, Cohn BA, Anglemeyer AT, Cohen RD, Christianson RE. Maternal smoking, alcohol, and coffee use during pregnancy and son's risk of testicular cancer. *Alcohol*. 2009 May; 43(3): 241-245.

Bibliografía

84.- Sonke GS, Chang S, Strom SS, Sweeney Am, Annegers JF, Sigurdson AJ. Prenatal and perinatal risk factors and testicular cancer: a hospital-based case-control study. *Oncol Res.* 2007; 16(8): 383-387.

85.- Cook MB, Akre O, Forman D, Madigan MP, Richiardi L, McGlynn KA. A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer: experiences of the son. *Int J Epidemiol.* 2010; 39; 1605-1618.

86.- Akre O, Ekblom A, Hsieh CC, Trichopoulos D, Adami HO. Testicular nonseminoma and seminoma in relation to perinatal characteristics. *J Nat Cancer Inst.* 1996 Jul; 88(13): 883-889.

87.- Dieckmann KP, Rube C, Henke RP. Association of Down's syndrome and testicular cancer. *J Urol.* 1997 May;157(5):1701-4.

88.- Satgé D, Sasco AJ, Curé H, Leduc B, Sommelet D, Vekemans MJ. An excess of testicular germ cell tumors in Down's syndrome: three case reports and a review of the literature. *Cancer.* 1997 Sep; 80(5): 929-35.

89.- Bussey KJ, Lawce HJ, Olson SB, Arthur DC, Kalousek DK, Krailo M et al. Chromosome abnormalities of eighty-one pediatric germ cell tumors: sex-, age-, site-, and histopathology-related differences--a Children's Cancer Group study. *Genes Chromosomes Cancer.* 1999 Jun; 25(2): 134-46.

90.- Liu B, Filippi S, Roy A, Roberts I. Stem and progenitor cell dysfunction in human trisomies. *EMBO reports.* 2015; 16(1): 44-62.

91.- Cools M, Honecker F, Stoop H, Veltman JD, de Krijger RR, Steyerberg E et al. Maturation delay of germ cells in fetuses with trisomy 21 results in increased risk for the development of testicular germ cell tumors. *Hum Pathol.* 2006 Jan;37(1):101-11.

92.- Aguirre D, Nieto K, Lazos M, Peña YR, Palma I, Kofman-Alfaro S et al. Extragonadal germ cell tumors are often associated with Klinefelter syndrome. *Hum Pathol.* 2006 Apr; 37(4):477-80.

93.- Accardo G, Vallone G, Esposito D, Barbato F, Rensullo A, Conzo G et al. Testicular parenchymal abnormalities in Klinefelter síndrome: a question of cáncer? Examination of 40 consecutive patients. *Asian J Androl .* 2015; 17: 154–158.

94.- Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgings CD, Wright AF, Jacobs PA. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97: 1204–10.

95.- Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT. State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012. United Nations Environment Programme and the World Health Organization. Switzerland 2013.

96.- Thorup J, McLachlan R, Cortes D, Nation TR, Balic A, Southwell BR et al. What is new in cryptorchidism and hypospadias--a critical review on the testicular dysgenesis hypothesis. *J Pediatr Surg.* 2010 Oct;45(10):2074-86.

Bibliografía

97.- Jørgensen N, Rajpert-De Meyts E, Main KM, Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome comprises some but not all cases of hypospadias and impaired spermatogenesis. *Int J Androl.* 2010 Apr;33(2):298-303.

98.- Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Human Repr.* 2001; 16(5): 972-978.

99.- Wohlfahrt-Veje C, Main KM, Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome: foetal origin of adult reproductive problems. *Clin. Endocr.* 2009; 71: 459-465.

100.- Foster PM. Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *Int J Androl.* 2006 Feb; 29(1): 140-147.

101.- Mahood IK, Hallmark N, McKinnell C, Walker M, Fisher JS, Sharpe RM. Abnormal Leydig cell aggregation in the fetal testis of rats exposed to Di(N-butyl)Phthalate and its possible role in testicular dysgenesis. *Endocrinology.* 2005; 146:613-623.

102.- Fisher JS, Macpherson S, Marchetti N, Sharpe RM. Human 'testicular dysgenesis syndrome': a possible model using in-utero exposure of the rat to dibutyl phthalate. *Hum Reprod.* 2003 Jul;18(7):1383-94.

103.- Mahood IK, Scott HM, Brown R, Hallmark N, Walker M, Sharpe RM. In utero exposure to Di(n-butyl)Phthalate and testicular dysgenesis. Comparison of fetal and adult end points and their dose sensitivity. *Environ Health Perspect.* 2007; 115 (suppl 1): 55-61.

- 104.- Suzuki Y, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S, Shiraishi H. Foetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns. *Int J Androl.* 2012 Jun;35(3): 236-244.
- 105.- Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal Phthalate exposure. *Environ Health Perspect.* 2005; 113: 1056-1061.
- 106.- Yao PL, Lin YC, Richburg JH. Mono-(2-Ethylhexyl)phthalate (MEHP) promotes invasion and migration of human testicular embryonal carcinoma cells. *Biol Repr.* 2012; 86(5): 160, 1-10.
- 107.- Cook MB, Trabert B, McGlynn KA. Organochlorine compounds and testicular dysgenesis syndrome: human data. *Int J Androl.* 2011 Aug; 34 (4 pt 2): e68-e85.
- 108.- Hardell L, Bavel B, Lindström G, Eriksson M, Carlberg M. in utero exposure to persistent organic pollutants in relation to testicular cancer risk. *Int J Androl.* 2006 Feb; 29(1): 228-234.
- 109.- Fleming LE(1), Bean JA, Rudolph M, Hamilton K. Cancer incidence in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. *J Occup Environ Med.* 1999 Apr;41(4):279-88.
- 110.- Strohsnitter WC, Noller KL, Hoover RH, Robboy SJ, Palmer JR, Titus-Ernstoff L et al. Cancer risk in men exposed in utero to diethylstilbestrol. *J Nat Cancer Institute.* 2001; 93(7): 545-551.

Bibliografía

111.- McGlynn KA, Sakoda LC, Rubertone MV, Sesterhenn IA, Lyu C, Graubard BI et al. Body size, dairy consumption, puberty and risk of testicular germ cell tumors. *Am J Epidemiol.* 2007; 165(4): 355-363.

112.- Bjørge T, Tretli S, Lie AK, Engeland A. The impact of height and body mass index on the risk of testicular cancer in 600,000 Norwegian men. *Cancer Causes Control.* 2006 Sep;17(7):983-7.

113.- Dieckmann KP, Pichlmeier U. Is Risk of testicular cancer related to body size? *Eur Urol.* 2002 Dec; 42(6): 564-569.

114.- Rasmussen F, Gunnell D, Ekblom A, Hallqvist J, Tynelius P. Birth weight, adult height, and testicular cancer: cohort study of 337,249 Swedish young men. *Cancer Causes Control.* 2003 Aug;14(6):595-8.

115.- Cook MB, Chia VM, Berndt SI, Graubard BI, Chanock SJ, Rubertone MV et al. Genetic contributions to the association between adult height and testicular germ cell tumors. *Int J Epidemiol.* 2011; 40: 731-739.

116.- Dieckmann KP, Hartmann JT, Classen J, Diederichs M, Pichmeier U. Is increased body mass index associated with the incidence of testicular germ cell cancer? *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009 May; 135(5): 731-738.

117.- Trabert B, Graubard BI, Erickson RL, McGlynn KA. Childhood infections, orchitis and testicular germ cell tumours: a report from the STEED study and a meta-analysis of existing data. *Brit J Cancer.* 2012; 106: 1331-1334.

118.- Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG, Warshauer ME, Strom BL, Harlap S, Shapiro S. The relation of vasectomy to the risk of cancer. *Am J Epidemiol.* 1994 Sep 1;140(5):431-438.

119.- Nienhuis H, Goldacre M, Seagroatt V, Gill L, Vessey M. Incidence of disease after vasectomy: a record linkage retrospective cohort study. *BMJ.* 1992 March, 304: 743-746.

120.- Awsare N, Krishnan J, Boustead G, Hanbury DC, McNicholas TA. Complications of vasectomy. *Ann R Coll Surg Engl.* 2005; 87: 406-410.

121.- Trabert B, Sigurdson AJ, Sweeney AM, Strom SS, McGlynn KA. Marijuana use and testicular germ cell tumors. *Cancer.* 2011 Feb; 117(4): 848-853.

122.- Daling JR, Doody DR, Sun X, Trabert BL, Weiss NS, Chen C et al. Association of Marijuana use and the incidence of testicular germ cell tumors. *Cancer.* 2009 March; 115(6): 1215-1223.

123.- Potencial impact of age at first marijuana use on the development of nonseminomatous testicular germ cell tumors. Lacson JCA, Bernstein L, Cortesis VK. *Cancer.* 2013 March; 119:1284-1285.

124.- Marcus DM, Jani AB, Rossi PJ. Population-based case-control study of recreational drug use and testis cancer risk confirms an association between marijuana use and nonseminoma risk. *Cancer.* 2013 March; 119:1284.

125.- Nathanson KL, Kanetsky PA, Hawes R, Vaughn DJ, Letrero R, Tucker K et al. The Y deletion *gr/gr* and susceptibility to testicular germ cell tumor. *Am. J. Hum. Genet.* 2005; 77: 1034-1043.

Bibliografía

126.- Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, Hansen J, Olsen JH, Skakkebaek NE et al. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ*. 2000 Sept; 321: 789-792.

127.- Mancini M, Carmignani L, Gazzano G, Sagone P, Gadda F, Bosari S et al. High prevalence of testicular cancer in azoospermic men without spermatogenesis. *Hum Repr*. 2007; 22(4): 1042-1046.

128.- Juul A, Almstrup K, Andersson AM, Jensen TK, Jørgensen N, Main KM et al. Possible fetal determinants of male infertility. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Sep;10(9):553-62.

129.- Fossa SD, Kravdal Ö. Fertility in Norwegian testicular cancer patients. *Br. J. Cancer*. 2000; 82(3): 737-741.

130.- Walsh TJ, Croughan MS, Schembri M, Chan JM, Turek PJ. Increased risk of testicular germ cell cancer among infertile men. *Arch Intern Med*. 2009 Feb; 169(4): 351-356.

131.- Jørgensen N, Vierula M, Jacobsen R, Pukkala E, Perheentupa A, Virtanen HE et al. Recent adverse trends in semen quality and testis cancer incidence among Finnish men. *Int. J. Andrology*. 2011; 34:e37-e48.

132.- Tan IB, Ang KK, Ching BC, Mohan C, Toh CK, Tan MH. Testicular microlithiasis predicts concurrent testicular germ cell tumors and Intratubular germ cell neoplasia of unclassified type in adults. A meta-analysis and systematic review. *Cancer*. 2010; 116: 4520-4532.

- 133.- Seoung W, Soo Y, Jung S, Bo J, Il S, Soo H. Testicular microlithiasis: prevalence and clinical significance in a population referred for scrotal ultrasonography. *Korean J. Urol.* 2011; 52:172-177.
- 134.- Wang T, Liu LH, Luo JT, Liu TS, Wei AY. A meta-analysis of the relationship between testicular microlithiasis and incidence of testicular cancer. *Urol J.* 2015 Apr; 12 (2): 2057-2064.
- 135.- Coffey J, Huddart RA, Elliott F, Sohaib SA, Parker E, Dudakia D et al. Testicular microlithiasis as a familial risk factor for testicular germ cell tumour. *Brit J Cancer.* 2007; 97: 1701-1706.
- 136.- Hvarness T, Nielsen JE, Almstrup K, Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Claesson MH. Phenotypic characterization of immune cell infiltrates in testicular germ cell neoplasia. *J Reprod Immunol.* 2013 Dec; 100(2): 135-145.
- 137.- Yoseepowitch O, Ehrlich Y, Lubin M, Tal R, Ronichezsky M, Baniel J. Lymphovascular invasión in testicular germ cell tumors: clinicopathological correlates. *Cent Eur J Urol.* 2013; 66: 266-270.
- 138.- Huihui Y, Ulbright TM. Difficult differential diagnoses in testicular pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2012; 136: 435-466.
- 139.- Stein ME, Zidan J, Charas T, Drumea K, Ben-Yosef R. Anaplastic variant of classical seminoma of the testis: Northern Israel Oncology Center experience and brief review of literature. *Rambam Maimonides Med J.* 2014; 5(1): e0006. En Internet: <http://10.5041/RNMJ.10140>.

Bibliografía

140.- Bobba VS, Mittal BB, Hoover SV, Kepka A. Classical and anaplastic seminoma: difference in survival. *Radiology*. 1988; 167: 849-852.

141.- Mikuz G. Spermatocytic seminoma. A tumor with many faces. *Pathologie*. 2014 May; 35(3): 232-237.

142.- Talerman A, Fu YS, Okagaki T. Spermatocytic seminoma. Ultrastructural and microspectrophotometric observations. *Lab Invest*. 1984 Sep; 51(3): 349-359.

143.- Eble JN. Spermatocytic seminoma. *Hum Pathol*. 1994 Oct; 25(10): 1035-1042.

144.- Aggarwal N, Parwani AV. Spermatocytic seminoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2009; 133: 1985-1988.

145.- Raiss GG, Andaloussi MM, Raissouni SS, Mrabti HH, Errihani HH. Spermatocytic seminoma at the National Institute of Oncology in Morocco. *BMC Res Notes*. 2011; 4: 218. En Internet: <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/4/218>.

146.- Haroon S, Tariq MU, Fatima S, Kayani N. Spermatocytic seminoma: a 21 years' retrospective study in a tertiary care hospital in Pakistan. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013; 6(11): 2350-2356.

147.- Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol*. 2005; 18: S61-S79.

148.- Matoska J, Ondrus D, Hornák M. Metastatic spermatocytic seminoma. A case report with light microscopic, ultrastructural, and immunohistochemical findings. *Cancer*. 1988 Sep; 62(6): 1197-1201.

149.- Steiner H, Gozzi C, Verdorfer I, Mikuz G, Bartsch G, Hobisch A. Metastatic spermatocytic seminoma – an extremely rare disease. *Eur Urol*. 2006 Jan; 49(1): 183-186.

150.- Horn T, Schulz S, Maurer T, Gschwend JE, Kübler HR. Poor efficacy of BEP polychemotherapy in metastatic spermatocytic seminoma. *Med Oncol*. 2011 Dec; 28 Suppl 1: s423-s425.

151.- Mikuz G, Böhm GW, Behrend M, Schäfer G, Colecchia M, Verdorfer I. Therapy-resistant metastasizing anaplastic spermatocytic seminoma: a cytogenetic hybrid. A case report. *Anal Quant Cytopathol Histopathol*. 2014; 36: 177-182.

152.- Gentile G, Giunchi F, Schiavina R, Franceschelli A, Borghesi M, Zukerman Z et al. First case of bilateral, synchronous anaplastic variant of spermatocytic seminoma treated with radical orchifuniclectomy as single approach: Case report and review of the literature. *Arch Ital Urol*. 2014; 86(1): 41-42.

153.- Narins H, Chevli K, Gilbert R, Duff M, Toenniessen A, Hu Y. Bilateral spermatocytic seminoma: a case report. *Res Rep Urol*. 2014; 6: 63-65.

Bibliografía

154.- Arvis g, Potet F, Steg A, Benassayag E. Spermatoctytic seminoma of the testicle with a bilateral form at the onset (case report and literature review). J Urol Nephrol (Paris). 1970 Mar; 76(3): 288-296.

155.- Maruta S, Shida Y, Takehara K, Onita T, Igawa T, Sakai H. A case report of bilateral spermatoctytic seminoma. Hinyokika Kiyo. 2011 Sep; 57(9): 525-528.

156.- Arvis G, Potet F, Steg A. Simultaneous bilateral spermatoctytl seminoma of the testicle. Case report and review of the literature. Ann Uro (Paris). 1969 Sep;3(3): 131-163.

157.- Koppad SN, Sonawane SR, Kapoor VB, Deshmukh AM, Borole KA. Bilateral synchronous spermatoctytic seminoma: a rare case report from rural India and literature review. Pan Afr Med J. 2012; 13(34). En Internet: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/13/34/full/>

158.- Leocádio DE, Stein BS. A case of sinchronous bilateral spermatoctytic seminoma. Urol Oncol. 2008 Mar-Apr; 26(2): 202-203.

159.- Xu N, Li F, Tian R, Shao M, Liu L, Guo K. A rare case of bilateral sequential spermatoctytic seminoma. World J Surg Oncol. 2013; 11(175). En Internet: <http://www.wjso.com/content/11/1/175>.

160.- Chung PW, Bayley AJ, Sweet J, Jewett MA, Tew-George B, Gospodarowicz MK et al. Spermatoctytic seminoma: a review. Eur Urol. 2004 Apr; 45(4): 495-498.

161.- Bergner DM, Duck GB, Rao M. Bilateral sequential spermatocytic seminoma. J Urol. 1980 Oct; 124(4): 565.

162.- Potet F, Roland J. Apropos of a case of bilateral spermatocytic seminoma. Ann Anat Pathol (Paris). 1968 Jul-Sep; 13(3): 361-371.

163.- Tmoyoshi T, Kawamura J. Bilateral spermatocytic seminoma: report of a case. Hinyokika kiyo. 1968 Oct; 14(10): 753-757.

164.- Looijenga LH. Spermatocytic seminoma: toward further understanding of pathogenesis. J Pathol. 2011 Aug; 224(4): 431-433.

165.- Lim J, Goriely A, Turner GD, Ewen KA, Jacobsen GK, Graem N et al. OCT2, SSX and SAGE1 reveal the phenotypic heterogeneity of spermatocytic seminoma reflecting distinct subpopulations of spermatogonia. J Pathol. 2011; 224: 473–483.

166.- Kristensen DG, Mlynarska O, Nielsen JE, Jacobsen GK, Rajpert-De Meyts E, Almstrup K. Heterogeneity of chromatin modifications in testicular spermatocytic seminoma point toward an epigenetically unstable phenotype. Cancer Genet. 2012 Sep; 205(9): 425-431.

167.- Looijenga LH, Hermus R, Gillis AJ, Pfundt R, Stoop HJ, Van Gurp RJ et al. Genomic and expression profiling of human spermatocytic seminomas: primary spermatocyte as tumorigenic precursor and DMRT1 as candidate chromosome 9 gene. Cancer Res. 2006; 66(1): 290-302.

Bibliografía

168.- Goriely A, Hansen RM, Taylor IB, Olesen IA, Jacobsen GK, McGowan SJ et al. Activating mutations in *FGFR3* and *HRAS* reveal a shared genetic origin for congenital disorders and testicular tumors. *Nat Genet.* 2009 Nov; 41(11): 1247–1252.

169.- Albores-Saavedra J, Huffman H, Alvarado-Cabrero I, Ayala AG. Anaplastic variant of spermatocytic seminoma. *Hum Pathol.* 1996 Jul; 27(7): 650-655.

170.- Dundr P, Pesl M, Povýsil C, Prkopová P, Pavlik I, Soukup V et al. Anaplastic variant of spermatocytic seminoma. *Pathol Res Pract.* 2007; 203(8): 621-624.

171.- Lombardi M, Valli M, Brisigotti M, Rosai J. Spermatocytic seminoma: review of the literature and description of a new case of anaplastic variant. *Int J Surg Pathol.* 2011 Feb; 19(1): 5-10.

172.- True LD, Otis CN, Delprado W, Scully RE, Rosai J. Spermatocytic seminoma of the testis with sarcomatous transformation. A report of five cases. *Am J Surg Pathol.* 1988 Feb; 12(2): 75-82.

173.- Floyd C, Ayala AG, Logothetis CJ, Silva EG. Spermatocytic seminoma with associated sarcoma of the testis. *Cancer.* 1988 Jan; 61(2): 409-414.

174.- True LD, Otis CN, Rosai J, Sculley RE, Delprado W. Spermatocytic seminoma of testis with sarcomatous transformation. *Am J Surg Pathol.* 1988 Oct; 12(10): 806.

Matoska J, Talerman A. Spermatocytic seminoma associated with rhabdomyosarcoma. *Am J Clin Pathol.* 1990 Jul; 94(1): 89-95.

175.- Chelly I, Mekni A, Gargouri MM, Bellil K, Zitouna M, Horchani A et al. Spermatocytic seminoma with rhabdomyosarcomatous contingent. *Prog Urol*. 2006 Apr; 16(2): 218-220.

176.- Robinson A, Bainbridge T, Kollmannsberger C. A spermatocytic seminoma with rhabdomyosarcoma transformation and extensive metastases. *Am J Clin Oncol*. 2007 Aug; 30(4): 440-441.

177.- Menon S, Karpate A, Desai S. Spermatocytic seminoma with rhabdomyosarcomatous differentiation: A case report with a review of the literature. *J Can Res Ther*. 2009; 5: 213-215.

178.- Trivedi P, Pasricha S, Gupta A. Spermatocytic seminoma associated with undifferentiated sarcoma. A rare case report- *J Pathol Microbiol*. 2011; 54: 138-140.

179.- Kao CS, Ulbright TM, Young RH, Idrees MT. Testicular embryonal carcinoma: a morphologic study of 180 cases highlighting unusual and unemphasized aspects. *Am J Surg Pathol*. 2014 May; 38(5): 689-697.

180.- Xiao GQ, Chow J, Maniar KP, Unger PD. Micropapillary variant of embryonal carcinoma: clinicopathological correlation and histochemical study. *Int J Surg Pathol*. 2013 Dec; 21(6): 599-602.

181.- Fowler JE, Sesterhenn I, Stutzman RE, Mostofi FK. Localization of alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropina to specific histologic types of nonseminomatous testicular cancer. *Urology*. 1983 Dec; 22(6): 649-654.

Bibliografía

182.- Manivel JC, Jessurun J, Wick MR, Dehner LP. Placental alkaline phosphatase immunoreactivity in testicular germ-cell neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 1987 Jan; 11(1): 21-29.

183.- Jacobsen GK, Jacobsen M, Clausen PP. Distribution of tumor-associated antigens in the various histologic components of germ cell tumors of the testis. *Am J Surg Pathol.* 1981 Apr; 5(3): 257-266.

184.- Niehans GA, Manivel JC, Coplan GT, Scheithauer BW, Wick MR. Immunohistochemistry of germ cell and trophoblastic neoplasms. *Cancer.* 1988; 62: 1113-1123.

185.- Sung MT, Jones TD, Beck SD, Foster RS, Cheng L. OCT4 is superior to CD30 in the diagnosis of metastatic embryonal carcinomas after chemotherapy. *Hum Pathol.* 2006 Jun; 37(6): 662-667.

186.- Gopalan A, Dhall D, Olgac S, Fine SW, Korkola JE, Houldsworth J et al. Testicular mixed germ cell tumors: a morphological and immunohistochemical study using stem cell markers, OCT3/4, SOX2 and GDF3, with emphasis on morphologically difficult-to-classify areas. *Mod Pathol.* 2009; 22: 1066-1074.

187.- Ulbright TM, Orazi A, de Riese W, de Riese C, Messemer JE, Foster RS et al. The correlation of p53 protein expression with proliferative activity and occult metastases in clinical stage I non-seminomatous germ cell tumors of the testis. *Mod Pathol.* 1994 Jan; 7(1): 64-68.

188.- Nogales FF, Preda O, Nicolae A. Yolk sac tumours revisited. A review of their many faces and names. *Histopathology*. 2012 Jun; 60(7): 1023-1033.

189.- Talerman A. Endodermal sinus (Yolk sac) tumor elements in testicular germ cell tumors in adults: comparison of prospective and retrospective studies. *Cancer*. 1980; 46: 1213-1217.

190.- Ulbright TM, Roth LM, Brodhecker CA. Yolk sac differentiation in germ cell tumors. A morphologic study of 50 cases with emphasis on hepatic, enteric, and parietal yolk sac features. *Am J Surg Pathol*. 1986 Mar; 10(3): 151-164.

191.- Harms D, Jänig U. Germ cell tumours of childhood. Report of 170 cases including 59 pure and partial yolk-sac tumours. *Virchows Arch A Pathol Anal Histopathol*. 1986; 409(2): 223-239.

192.- Jacobsen GK, Jacobsen M. Alpha-fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotropin (HCG) in testicular germ cell tumours. A prospective immunohistochemical study. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A*. 1983 May; 91(3): 165-176.

193.- Bremmer F, Ströbel P, Jarry H, Strecker J, Gaisa N, Straub A et al. CK19 is a sensitive marker for yolk sac tumours of the testis. *Diag Pathol*. 2015; 10(7). En Internet: <http://10.1186/s13000-015-0243-y>.

194.- Mostert M, Rosenberg C, Stoop H, Schuyer M, Timmer A, Oosterhuis W et al. Comparative genomic and in situ hybridization of germ cell tumors of the infantile testis. *Lab Invest*. 2000 Jul; 80(7): 1055-1064.

Bibliografía

195.- Perlman EJ, Hu J, Ho D, Cushing B, Lauer S, Castleberry RP. Genetic analysis of childhood endodermal sinus tumors by comparative genomic hybridization. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2000 Mar-Apr; 22(2): 100-105.

196.- : Bussey KJ, Lawce HJ, Himoe E, Sho XO, Suijkerbuijk RF, Olson SB et al. Chromosomes 1 and 12 abnormalities in pediatric germ cell tumors by interphase fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet.* 2001 Mar; 125(2): 112-118.

197.- Palmer RD, Foster NA, Vowler SL, Roberts I, Thornton CM, Hale JP et al. Malignant germ cell tumours of childhood: new associations of genomic imbalance. *Brit J Cancer.* 2007; 96: 667-676.

198.- van Echten J, Timmer A, van der Veen AY, Molenaar WM, de Jong B. Infantile and adult testicular germ cell tumors. A different pathogenesis?. *Cancer Genet Cytogenet.* 2002 May; 135(1): 57-62.

199.- Terenziani M, Piva L, Spreafico F, Salvioni R, Massimino M, Luksch R et al. Clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis in childhood and adolescence: an analysis of 31 cases. *J Pediatr Hemat Oncol.* 2002 Aug-Sep; 24(6): 454-458.

200.- Ross JH, Kay R. Prepubertal testis tumors. *Rev Urol.* 2004; 6(1): 11-18.

201.- Ross JH, Rybicki L, Kay R. Clinical behavior and a contemporary management algorithm for prepubertal testis tumors: a summary of the Prepubertal Testis Tumor Registry. *J Urol.* 2002 Oct; 168 (4 Pt 2): 1675-1678.

202.- Heidenreich A, Neubauer S, Mostofi FK, Sesterhenn IA, Moul JW, Engelmann UH. Clinical stage I mature teratoma of the testis—retroperitoneal lymphadenectomy or surveillance? *Urologie A*. 1997 Sep; 36(5): 440-444.

203.- Rabbani F, Farivar-Mohseni H, Leon A, Motzer RJ, Bosl GJ, Sheinfeld J. Clinical outcome after retroperitoneal lymphadenectomy of patients with pure testicular teratoma. *Urology*. 2003 Dec; 62(6): 1092-1096.

204.- Heidenreich A, Moul JW, McLeod DG, Mostofi FK, Engelmann UH. The role of retroperitoneal lymphadenectomy in mature teratoma of the testis. *J Urol*. 1997 Jan; 157(1): 160-163.

205.- Serrano P, Fantova A, Pascual M, Allué M, Gil MJ, Rioja LA. Tratamiento del teratoma maduro puro de testículo metastatizado ¿qué hacer? *Arch. Esp. Urol*. 2006 Jun; 59(5): 524-526.

206.- Leibovitch I, Foster RS, Ulbright TM, Donohue JP. Adult primary pure teratoma of the testis. The Indiana experience. *Cancer*. 1995; 75: 2244-2250.

207.- Simmonds PD, Lee AH, Theaker JM, Tung K, Smart CJ, Mead GM. Primary pure teratoma of the testis. *J Urol*. 1996 Mar; 155(3): 939-942.

208.- Zhang C, Berney DM, Hirsch MS, Chen L, Ulbright TM. Evidence supporting the existence of benign teratomas of the postpubertal testis: a clinical, histopathologic, and molecular genetic analysis of 25 cases. *Am J Surg Pathol*. 2013 Jun; 37(6): 827-835.

Bibliografía

209.- Ulbright TM, Srigley JR. Dermoid cyst of the testis: a study of five postpubertal cases, including a pilomatrixoma-like variant, with evidence supporting its separate classification from mature testicular teratoma. *Am J Surg Pathol*. 2001 Jun; 25(6): 788-793.

210.- Alami M, Ghadouane M, Zanoud M, Jira H, Amer A, Abbar M. Dermoid cyst of the testis. *Prog Urol*. 2002 Feb; 12(1): 105-107.

211.- Davidov MI, Malkov AD. Dermoid cyst of the testis. *Urologija*. 2003 Mar-Apr; (2): 52-55.

212.- Vigano P, Picozzi SC, Manganini V, Casu M, Giuberti A, Mazza L, Strada GR. A 7-year history of an intratesticular mass: patient description and review of the literatura about dermoid cysts of the testis. *Urol Int*. 2006; 77(3): 281-283.

213.- Garrido P, Herranz LM, Jiménez M, Suárez D, Nieto S, Fernández M. Teratoma quístico maduri testicular (quiste dermoide). Aportación de un caso y revisión de la literatura. *Arch Esp Urol*. 2009; 62(9): 747-751.

214.- Ramsay AK, Gurun M, Berney DM, Nairn R. Dermoid cyst of the testis with neural tissue in an adult. *Urology*. 2012 Feb; 79(2): e25-e26.

215.- Des Jean R, Eble JN, Zhang S, Cheng L. Pure cartilaginous teratoma of the testis: an immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridisation study. *J Clin Pathol*. 2007. En Internet: <http://10.1136/jcp.2007.048702>.

216.- Sing N, Cumming J, Theaker JM. Pure cartilaginous teratoma differentiated of the testis. *Histopathology*. 1997 Apr; 30(4): 373-374.

217.- Goto T, Sato M, Fujii S, Itoh J, Soma F. A case of primitive neuroectodermal tumor of the testis. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 2015 Jan; 106(1): 53-58.

218.- Nocks BN, Dann JA. Primitive neuroectodermal tumor (immature teratoma) of testis. *Urology*. 1983 Nov; 22(5): 543-444.

219.- Ahmed T, Bosl GJ, Hajdu SI. Teratoma with malignant transformation in germ cell tumors in men. *Cancer*. 1985; 56: 860-863.

220.- Magers MJ, Kao CS, Cole CD, Rice KR, Foster RS, Einhorn LH et al. "Somatic-type" malignancies arising from testicular germ cell tumors: a clinicopathologic study of 124 cases with emphasis on glandular tumors supporting frequent yolk sac tumor origin. *Am J Surg Pathol*. 2014 Oct; 38(10): 1396-1409.

221.- Tarrant WP, Czerniak BA, Guo CC. Relationship between primary and metastatic testicular germ cell tumors: a clinicopathologic analysis of 100 cases. *Hum Pathol*. 2013 Oct; 44(10): 2220-2226.

222.- Humphrey PA. Choriocarcinoma of the testis. *J Urol*. 2014 Sep; 192: 934-935.

223.- Alvarado-Cabrero I, Hernández-Toriz N, Paner GP. Clinicopathologic analysis of choriocarcinoma as a pure or predominant component of germ cell tumor of the testis. *Am J Surg Pathol*. 2014 Jan; 38(1): 111-118.

Bibliografía

224.- Torres FJ, Torres FJ, Díaz M. Coriocarcinoma testicular con patrón histológico puro. Estudio necrópsico de un caso representativo. Arch Esp Urol. 2007; 60(3): 287-288.

225.- Goodarzi MO, Van Herle AJ. Thyrotoxicosis in a male patient associated with excess human chorionic gonadotropin production by germ cell tumor. Thyroid. 200 Jul; 10(7): 611-619.

226.- Chen X, Xu L, Chen X, Teng X, Zheng S. Testicular choriocarcinoma metastatic to skin and multiple organs. Two case reports and review of literature. J Cutan Pathol. 2010 Apr; 37(4): 486-490.

227.- Bonilla L, Harris A, McGarry K, Dyer RK, Telang G, Robinson-Bostom L. Mixed germ cell testicular tumor presenting as metastatic cutaneous choriocarcinoma. J Am Acad Dermatol. 2010; 65(2): 455-456.

228.- Bhatia K, Vaid AK, Rawal S, Patole KD. Pure choriocarcinoma of testis with rare gingival and skin metastases. Singapore Med J. 2007; 48(3): e77-e80.

229.- Gomes JB, Santos PS, Felix VB, Prospero JD, Nunes CC, Rodrigues de Freitas R. Oral lesión as the first manifestation of coriocarcinoma of the testicle. J Clin Oncol. 2009 Mar; 27(9): 1522-1523.

230.- Dotchin S, Lakosha H, Heathcote JG, Dickinson J. Uveal metastasis from testicular choriocarcinoma presenting as scleritis. Can J Ophthalmol. 2009; 44: 210-211.

231.- Reilley MJ, Pagliaro LC. Testicular coriocarcinoma: a rare variant that requires a unique treatment approach. Curr Oncol Rep. 2015 Feb; 17(2): 2.

232.- Ulbright TM, Young RH, Scully RE. Trophoblastic tumors of the testis other than classic choriocarcinoma: "monophasic" choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor: a report of two cases. *Am J Surg Pathol.* 1997 Mar; 21(3): 282-288.

233.- Leow WQ, Loh HL, Lee LS, Goh CH. A rare case of combined placental site trophoblastic tumour with mature cystic teratoma and mixed germ cell tumour in the testis. *Malaysian J Pathol* 2015; 37(2): 145–147.

234.- Suurmeijer AJ, Gietema JA, Hoekstra HJ. Placental site trophoblastic tumor in a late recurrence of a nonseminomatous germ cell tumor of the testis. *Am J Surg Pathol.* 2004 Jun; 28(6): 830-833.

235.- Petersson F, Grossmann P, Vanecek T, Coric M, Cacic M, Hes O et al. Testicular germ cell tumor composed of placental site trophoblastic tumor and teratoma. *Hum Pathol.* 2010 Jul; 41(7): 1046-1050.

236.- Brawn PN. The characteristics of embryonal carcinoma cells in teratocarcinomas. *Cancer.* 1987; 59: 2042-2046.

237.- Evans RW. Developmental stages of embryo-like bodies in teratoma testis. *J Clin Pathol.* 1957; 10: 31-39.

238.- Nakashima N, Murakami S, Fukatsu T, Nagasaka T, Fukata S, Ohiwa N et al. Characteristics of "embryoid body" in human gonadal germ cell tumors. *Hum Pathol.* 1988 Oct; 19(10): 1144-1154.

Bibliografía

239.- Shabanov MA. The role of embryoid bodies in the development of germinogenous tumours of complex structure and of the teratoma. *Arkh Patol.* 1991; 53(8): 16-22.

240.- Cardoso de Almeida PC, Scully RE. Diffuse embryoma of the testis. A distinctive form of mixed germ cell tumor. *Am J Surg Pathol.* 1983 Oct; 7(7): 633-642.

241.- de Peralta-Venturina MN, Ro JY, Ordóñez NG, Ayala AG. Diffuse embryoma of the testis. An immunohistochemical study of two cases. *Am J Clin Pathol.* 1994 Oct; 102(4): 402-405.

242.- Azzopardi JG, Mostofi FK, Theiss EA. Lesions of testes observed in certain patients with widespread choriocarcinoma and related tumors. *Am J Pathol.* 1961 Feb;38: 207-25.

243.- López JI, Angulo JC. Burned-out tumour of the testis presenting as retroperitoneal choriocarcinoma. *Int Urol Nephrol.* 1994; 26(5): 549-553.

244.- Angulo JC, González J, Rodríguez N, Hernández E, Núñez C, Rodríguez-Barbero JM et al. Clinicopathological study of regressed testicular tumors (apparent extragonadal germ cell neoplasms). *J Urol.* 2009 Nov; 182(5): 2303-2310.

245.- Abell MR, Fayos JV, Lampe I. Retroperitoneal germinomas (seminomas) without evidence of testicular involvement. *Cancer.* 1965 Mar; 18: 273-290.

246.- Azzopardi JG, Hoffbrand AV. Retrogression in testicular seminoma with viable metastases. *J Clin Pathol.* 1965; 18: 135-141.

247.- Yucel M, Kabay S, Saracoglu U, Yalcinkaya S, Hatipoglu NK, Aras E. Burned-out tumour that metastasized to retroperitoneal lymph nodes: a case report. *J Med Case Rep.* 2009; 3: 7266. En Internet: <http://10.1186/1752-1947-3-7266>.

248.- Böhle A, Studer UE, Sonntag RW, Scheidegger JR. Primary or secondary extragonadal germ cell tumors? *J Urol.* 1986 May; 135(5): 939-943.

249.- Balzer BL, Ulbright TM. Spontaneous regression of testicular germ cell tumors: an analysis of 42 cases. *Am J Surg Pathol.* 2006 Jul; 30(7): 858-865.

250.- Comiter CV, Renshaw AA, Benson CB, Loughlin KR. Burned-out primary testicular cancer: sonographic and pathological characteristics.

251.- Reuter VE. Origins and molecular biology of testicular germ cell tumors. *Mod Pathol.* 2005; 18: S51-S60.

252.- Oosterhuis JW, Castedo SM, de Jong B, Cornelisse CJ, Dam A, Sleijfer DT et al. Ploidy of primary germ cell tumors of the testis. Pathogenic and clinical relevance. *Lab Invest.* 1989 Jan; 60(1): 14-21.

253.- Rodríguez S, Jafer O, Goker H, Summersgill BM, Zafarana G, Gillis AJM et al. Expression profile of genes from 12p in testicular germ cell tumors of adolescents and adults associated with i(12p) and amplification at 12p11.2-p12.1. *Oncogene.* 2003; 22: 1880-1891.

254.- Looijenga LH, Zafarana G, Grygalewicz B, Summersgill B, Debiec-Rychter M, Veltman J et al. Role of gain of 12p in germ cell tumour development. *APMIS.* 2003 Jan; 111 (1): 161-171.

Bibliografía

255.- Toppari J. Carcinoma in situ-from clinical observation to a paradigm shift for testicular carcinogenesis. *Int J Dev. Biol.* 2013; 57: 221-223.

256.- Kristensen DG, Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Almstrup K. Epigenetic features of testicular germ cell tumours in relation to epigenetic characteristics of foetal germ cells. *Int J Dev. Biol.* 2013; 57: 309-317.

257.- Novotny GW, Belling KC, Bramsen JB, Nielsen JE, Bork-Jensen J, Almstrup K et al. MicroRNA expression profiling of carcinoma in situ cells of the testis. *Endocrine-Related Cancer.* 2012; 19: 365-379.

258.- Almstrup k, Nielsen JE, Mlynarska O, Jansen MT, Jorgensen A, Skakkebaek NE et al. Carcinoma in situ testis displays permissive chromatin modifications similar to immature foetal germ cells. *Brit J Cancer.* 2010; 103: 1269-1276.

259.- Sonne SK, Almstrup K, Dalgaard M, Sierakowska A, Edsgard D, Ruban L et al. Analysis of gene expression profiles of micordissected cell populations indicates that testicular carcinoma in situ is an arrested gonocyte. *Cancer Res.* 2009; 69(12): 5241-5250.

260.- Almstrup K, Høi-Hansen CE, Wirkner U, Blake J, Schwager C, Ansorge W et al. Embryonic stem cell-like features of testicular carcinoma in situ revealed by genome-wide gene expression profiling. *Cancer Res.* 2004 Jul; 64: 4736-4743.

261.- Olesen IA, Sonne SB, Hoei-Hansen CE, Rajpert-de Meyts E, Skakkebaek NE. Environment, testicular dysgenesis and carcinoma in situ testis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007 Sep; 21(3): 462-478.

262.- Kristensen DM, Sonne SB, Ottesen AM, Perrett RM, Nielsen JE, Almstrup K et al. Origin of pluripotent germ cell tumours: the role of microenvironment during embryonic development. *Mol Cell Endocrinol.* 2008 Jun; 288 (1-2): 111-118.

263.- Jiang X, Skibba M, Zhang C, Tan Y, Xin Y, Qu Y. The roles of fibroblast growth factors in the testicular development and tumor. *J Diabetes Res.* 2013; art. ID 489095. En Internet: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/489095>.

264.- Ewen KA, Olesen IA, Winge SB, Nielsen AR, Nielsen JE, Graem N et al. Expression of FGFR3 during human testis development and in germ cell-derived tumours of young adults. *Int J Dev Biol.* 2013; 57: 141-151.

265.- Davis-Dao CA, Siegmund KD, Vandenberg DJ, Skinner C, Coetzee GA, Thomas DC. Heterogeneous effect of androgen receptor CAG tract length on testicular germ cell tumor risk: shorter repeats associated with seminoma but not other histologic types. *Carcinogenesis.* 2011; 32(8): 1238-1243.

266.- Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Immunohistochemical identification of androgen receptors in germ cell neoplasia. *J Endocrinol.* 1992 Nov; 135(2): R1-4.

267.- Lottrup G, Jorgensen A, Nielsen JE, Jorgensen N, Duno M, Vingaard AM et al. Identification of a novel androgen receptor mutation in a family with multiple components

Bibliografía

compatible with the testicular dysgenesis syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 2223-2229.

268.- Västermark A, Giwercman YL, Hagströmer O, Rajpert-De Meyts E, Eberhard J, Stahl O et al. Polymorphic variation in the androgen receptor gene: association with risk of testicular germ cell cancer and metastatic disease. *Eur J Cancer.* 2011 Feb; 47(3): 413-419.

269.- Brokken LJ, Lundberg-Giwercman Y, Rajpert-De Meyts E, Eberhard J, Stahl O, Cohn-Cedermark G et al. Association of polymorphisms in genes encoding hormone receptors ESR1, ESR2 and LHCGR with the risk and clinical features of testicular germ cell cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Apr; 351(2): 279-285.

270.- Jensen MB, Jorgensen A, Nielsen JE, Steinmeyer A, Leffers H, Juul A et al. Vitamin D metabolism and effects on pluripotency genes and cell differentiation in testicular germ cell tumors in vitro and in vivo. *Neoplasia.* 2012 Oct; 14(10): 952-963.

271.- Ottesen AM, Skakkebaek NE, Lundsteen C, Leffers H, Larsen J, Rajpert-De Meyts E. High-resolution comparative genomic hybridization detects extra chromosome arm 12p material in most cases of carcinoma in situ adjacent to overt germ cell tumors, but not before the invasive tumor development. *Genes Chromosomes Cancer.* 2003 Oct; 38(2): 117-125.

272.- Mitchell RT, Camacho-Moll E, Macdonald J, Anderson RA, Kelnar CJ, O'Donnell M et al. Intratubular germ cell neoplasia of the human testis: heterogeneous protein expression and relation to invasive potential. *Mod Pathol.* 2014 Sep; 27(9): 1255-1266.

273.- Høie-Hansen CE, Nielsen JE, Hansen MA, Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Leffers H. Identification of genes differentially expressed in testes containing carcinoma in situ. *Molec Hum Reprod*. 2004; 10(6): 423-431.

274.- Jørgensen N, Rajpert-De Meyts E, Graem N, Müller J, Giwercman A, Skakkebaek NE. Expression of immunohistochemical markers for testicular carcinoma in situ by normal human fetal germ cells. *Lab Invest*. 1995 Feb; 72(2): 223-231.

275.- Rajpert-De Meyts E. Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. *Hum Reprod Update*. 2006; 12(3): 303-323.

276.- Høie-Hansen CE, Nielsen JE, Almstrup K, Sonne SB, Graem N, Skakkebaek NE et al. Transcription factor AP-2 γ is a developmentally regulated marker of testicular carcinoma in situ and germ cell tumors. *Clin Cancer Res*. 2004 Dec; 10: 8521-8530.

277.- Rijlaarsdam MA, Van Herk HA, Gillis AJ, Stoop H, Jenster G, Martens J et al. Specific detection of OCT3/4 isoform A/B/B1 expression in solid (germ cell) tumours and cell lines: confirmation of OCT3/4 specificity for germ cell tumours. *Brit J Cancer*. 2011; 105: 854–863.

278.- Cheng L, Sung MT, Cossu-Rocca P, Jones TD, MacLennan GT, De Jong J et al. OCT4: biological functions and clinical applications as a marker of germ cell neoplasia. *J Pathol*. 2007 Jan; 211(1): 1-9.

279.- Sonne SB, Høie-Hansen CE, Nielsen JE, Herlihy AS, Andersson AM, Almstrup K et al. CDH1 (E-cadherin) in testicular germ cell neoplasia: suppressed translation of mRNA in pre-invasive

Bibliografía

carcinoma in situ but increased protein levels in advance tumours. *APMIS*. 2006 Jul-Aug; 114(7-8): 549-558.

280.- Sonne SB, Herlihy AS, Høe-Hansen CE, Nielsen JE, Almstrup K, Skakkebaek NE et al. Identity of M2A (D2-40) antigen and gp36 (Aggrus, T1A-2, podoplanin) in human developing testis, testicular carcinoma in situ and germ-cell tumours. *Virchows Arch*. 2006 Aug; 449(2): 200-206.

281.- Høe-Hansen CE, Almstrup K, Nielsen JE, Brask Sonne S, Graem N, Skakkebaek NE et al. Stem cell pluripotency factor NANOG is expressed in human fetal gonocytes, testicular carcinoma in situ and germ cell tumours. *Histopathology*. 2005 Jul; 47(1): 48-56.

282.- FUNDACIÓN FIBAO: Fundación Pública Andaluza para la Investigación Biosanitaria en Andalucía Oriental. En Internet: <http://medmol.es/glosario/19/>

283.- Reig G, Concha ML. Impronta genómica y desarrollo embrionario. *Int. J. Morphol.* 2012; 30(4):1453-1457.

284.- Kristensen DG, Nielsen JE, Jørgensen A, Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Almstrup K. Evidence that active demethylation mechanisms maintain the genome of carcinoma in situ cells hypomethylated in the adult testis. *Brit J Cancer*. 2014; 110: 668-678.

285.- Nettersheim D, Heukamp LC, Fronhoffs F, Grewe MJ, Haas N, Waha A et al. Analysis of TET expression/activity and 5mC oxidation during normal and malignant germ cell development. *PLoS ONE*. 2013; 8(12): e82881. En Internet: <http://10.1371/journal.pone.0082881>.

286.- Jorgensen A, Nielsen JE, Almstrup K, Toft BG, Petersen BL, Rajpert-De Meyts E. Dysregulation of the mitosis-meiosis switch in testicular carcinoma in situ. *J Pathol.* 2013 Mar; 229(4): 588-598.

287.- Smith-Sorensen B, Lind GE, Skotheim RI, Fossa SD, Fodstad O, Stenwig AE et al. Frequent promoter hypermethylation of the O⁶-Methylguanine-DNA Methyltransferase (MGMT) gene in testicular cancer. *Oncogene.* 2002; 21: 8878-8884.

288.- Chung CC, Kanetsky PA, Wang Z, Hildebrandt MAT, Koster R, Skotheim RI et al. Meta-analysis identifies four new loci associated with testicular germ cell tumor. *Nat Genet.* 2013 June; 45(6): 680-685.

289.- Ruark E, Seal S, McDonald H, Zhang F, Elliot A, Lau KW et al. Identification of nine new susceptibility loci for testicular cancer, including variants near DAZL and PRDM14. *Nat Genet.* 2013 June; 45(6): 686-689.

290.- Brokken LJS, Lundberg-Giwercman Y, Rajpert-De Meyts E, Eberhard J, Stahl O, Cohn-Cedermark G et al. Association between polymorphisms in the aryl hydrocarbon receptor repressor gene and disseminated testicular germ cell cancer. *Frontiers in Endocrinology.* 2013 Feb; 4(4). En Internet: [Http//10.3389/fendo-2013.00004](http://10.3389/fendo-2013.00004).

291.- Biermann K, Göke F, Nettersheim D, Eckbert D, Zhou H, Hahl P et al. c-KIT is frequently mutated in bilateral germ cell tumours and down-regulated during progression from intratubular germ cell neoplasia to seminoma. *J Pathol.* 2007 Nov; 213 (3): 311-318.

Bibliografía

292.- Litchfield K, Sultana R, Renwick A, Dudakia D, Seal S, Ramsay E et al. Multi-stage genome wide association study identifies new susceptibility locus for testicular germ cell tumour on chromosome 3q25. *Hum Mol Genet.* 2015 Feb; 24(4): 1169-1176.

293.- Looijenga LH, Gillis AJ, Stoop HJ, Hermus R, Oosterhuis JW. Chromosomes and expression in human testicular germ-cell tumors: insight into their cell of origin and pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Dec; 1120: 187-214.

294.- Sha JJ, Dong YH, Liu DM, Bo JJ, Huang YR, Li Z et al. Regulation network analysis of testicular seminoma at various stages of progression. *Genet Mol Res.* 2013; 12(4): 4297-4307.

295.- Biermann K, Heukamp LC, Steger K, Zhou H, Franke FE, Guetgemann I et al. Gene expression profiling identifies new biological markers of neoplastic germ cells. *Anticancer Res.* 2007; 27: 3091-3100.

296.- Brait M, Maldonado L, Begum S, Loyo M, Wehle D, Tavora FF et al. DNA methylation profiles delineate epigenetic heterogeneity in seminoma and non-seminoma. *Brit J Cancer.* 2012; 106: 414-423.

297.- Staibano S, Ilardi G, Leone V, Luise C, Merolla F, Esposito F et al. Critical role of CCDC6 in the neoplastic growth of testicular germ cell tumors. *BMC cancer.* 2013; 13:433. En Internet: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/13/433>.

298.- Ushida H, Kawakami T, Minami K, Chano T, Okabe H, Okada Y et al. Methylation profile of DNA repetitive elements in human testicular germ cell tumor. *Mol Carcinog.* 2012 Sep; 51(9): 711-722.

299.- Bartkova J, Thullberg M, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Bartek J. Cell cycle regulators in testicular cancer: loss of p18^{INK4C} marks progression from carcinoma in situ to invasive germ cell tumours. *Int J Cancer*. 2000; 85: 370-375.

300.- Heidenreich A, Gaddipati JP, Moul JW, Srivastava S. Molecular analysis of p16(Ink4)/CDKN2 and p15(INK4B)/MST2 genes in primary human testicular germ cell tumors. *J Urol*. 1998 May; 159(5): 1725-1730.

301.- Chaubert P, Guillou L, Kurt AM, Bertholet MM, Metthez G, Leisinger HJ et al. Frequent p16^{INK4} (MST1) gene inactivation in testicular germ cell tumors. *Am J Pathol*. 1997 Sep; 151(3): 859-865.

302.- Hatta Y, Hiramata T, Takeuchi S, Lee E, Pham E, Miller CW et al. Alterations of the p16 (MST1) gene in testicular, ovarian, and endometrial malignancies. *J Urol*. 1995 Nov; 154(5): 1954-1957.

303.- Strohmeyer T, Reissmann P, Cordon-Cardo C, Hartmann M, Ackermann R, Slamon D. Correlation between retinoblastoma gene expression and differentiation in human testicular tumors. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 1991 Aug; 88: 6662-6666.

304.- Bartkova J, Thullberg M, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Bartek J. Lack of p19^{INK4d} in human testicular germ-cell tumours contrasts with high expression during normal spermatogenesis. *Oncogene*. 2000; 19: 4146-4150.

Bibliografía

305.- Fakruddin JM, Chaganti RSK, Murty VV. Lack of BCL 10 mutations in germ cell tumors and B cell lymphomas. *Cell*. 1999 June; 97: 683-684.

306.- Van Schothorst EM, Mohkamsing S, Van Gurp RJ, Oosterhuis JW, Van der Saag PT, Looijenga LH. Lack of Bcl10 mutations in testicular germ cell tumours and derived cell lines. *Brit J Cancer*. 1999; 80(10): 1571-1574.

307.- Willis TG, Jadayel DM, Du MQ, Peng H, Perry AR, Abdul-Rauf M et al. Bcl10 is involved in t(1;14)(p22;q23) of MALT B cell lymphoma and mutated in multiple tumor types. *Cell*. 1999 Jan; 96: 35-45.

308.- Kraggerud SM, Aman P, Holm R, Stenwig AE, Fossa SD, Nesland JM et al. Alterations of the fragile histidine triad gene, FHIT, and its encoded products contribute to testicular germ cell tumorigenesis. *Cancer Res*. 2002 Jan; 62: 512-517.

309.- Kersemaekers AM, Mayer F, Molier M, Van Weeren PC, Oosterhuis JW, Bokemeyer C et al. Role of p53 and MDM2 in treatment response of human germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2002 Mar; 20(6): 1551-1561.

310.- Skotheim RI, Monni O, Mousses S, Fossa SD, Kallioniemi OP, Lothe Ra et al. New insights into testicular germ cell tumorigenesis from gene expression profiling. *Cancer Res*. 2002 Apr; 62: 2359-2364.

311.- Looijenga LH, Abraham M, Gillis AJ, Saunders GF, Oosterhuis JW. Testicular germ cell tumors of adults show deletions of chromosomal bands 11p13 and 11p15.5, but no

abnormalities within the zinc-finger regions and exons 2 and 6 of the Wilms' tumor 1 gene. *Genes Chromosomes Cancer*. 1994 Mar;9(3): 153-160.

312.- Peng HQ, Liu L, Goss PE, Bailey D, Hogg D. Chromosomal deletions occur in restricted regions of 5q in testicular germ cell cancer. *Oncogene*. 1999; 18: 3277-3283.

313.- Baker JM, Murty VV, Potla L, Mendola CE, Rodríguez E, Reuter VE et al. Loss of heterozygosity and decreased expression of NME genes correlate with teratomatous differentiation in human male germ cell tumors. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994 Jul; 202(2): 1096-1103.

314.- Murty VV, Li RG, Houldsworth J, Bronson DL, Reuter VE, Bosl GJ et al. Frequent allelic deletions and loss of expression characterize the DDC gene in male germ cell tumors. *Oncogene*. 1994 Nov; 9(11): 3227-3231.

315.- Strohmeyer D, Langenhof S, Ackermann R, Hartmann M, Strohmeyer T, Schmidt B. Analysis of the DCC tumor suppressor gene in testicular germ cell tumors: mutations and loss of expression. *J Urol*. 1997 May; 157(5): 1973-1976.

316.- Bouras M, Tabone E, Bertholon J, Sommer P, Bouvier R, Droz JP et al. A novel SMAD4 gene mutation in seminoma germ cell tumors. *Cancer Res*. 2000 Feb; 60: 922-928.

317.- Hooper JD, Nicol DL, Dickinson JL, Eyre HJ, Scarman AL, Normyle JF et al. Testisin, a new human serine proteinase expressed by premeiotic testicular germ cells and lost in testicular germ cell tumors. *Cancer Res*. 1999 Jul; 59: 3199-3205.

Bibliografía

318.- Chang A, Yousef GM, Jung K, Rajpert-De Meyts E, Diamandis EP. Identification and molecular characterization of five novel kallikrein gene 13 (KLK13; KLK-L4) splice variants: differential expression in the human testis and testicular cancer. *Anticancer Res.* 2001 Sep-Oct; 21(5): 3147-3152.

319.- Luo L-Y, Rajpert-De Meyts E, Jung K, Diamandis EP. Expression of the normal epithelial cell-specific 1 (NES1; KLK10) candidate tumour suppressor gene in normal and malignant testicular tissue. *Brit J Cancer.* 2001; 85(2): 220-224.

320.- Pero R, Lembo F, Di Vizio D, Boccia A, Chieffi P, Fedele M et al. RNF4 is a growth inhibitor expressed in germ cells but not in human testicular tumors. *Am J Pathol.* 2001 Oct; 159(4): 1225-1230.

321.- Siegrist S, Feral C, Chami M, Solhonne B, Mattei MG, Rajpert-De Meyts E et al. hH-Rev107, a class II tumor suppressor gene, is expressed by post-meiotic testicular germ cells and CIS cells but not by human testicular germ cell tumors. *Oncogene.* 2001 Aug; 20(37): 5155-5163.

322.- Bartkova J, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Bartek J. D-type cyclins in adult human testis and testicular cancer: relation to cell type, proliferation, differentiation and malignancy. *J Pathol.* 1999 Apr; 187(5): 573-581.

323.- Houldsworth J, Reuter V, Bosi GJ, Chaganti RSK. Aberrant expression of cyclin D2 is an early event in human male germ cell tumorigenesis. *Cell Growth & Differentiation.* 1997 Mar; 8: 293-299.

- 324.- Schmidt BA, Rose A, Steinhoff C, Strohmeyer T, Hartman M, Ackerman R. Up-regulation of cyclin-dependent kinase 4/Cyclin D2 expression but down-regulation of cyclin-dependent kinase 2/Cyclin E in testicular germ cell tumors. *Cancer Res.* 2001 May; 61: 4214-4221.
- 325.- Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Expression of the c-kit protein product in carcinoma-in-situ and invasive testicular germ cell tumours. *Int J Androl.* 1994 Apr; 17(2): 85-92.
- 326.- Strohmeyer T, Peter S, Hartmann M, Munemitsu S, Ackermann R, Ullrich A et al. Expression of the hst-1 and c-kit protooncogenes in human testicular germ cell tumors. *Cancer Res.* 1991 Apr; 51: 1811-1816.
- 327.- Strohmeyer T, Reese D, Press M, Ackermann R, Hartmann M, Slamon D. Expression of the c-kit proto-oncogene and its ligand stem cell factor (SCF) in normal and malignant human testicular tissue. *J Urol.* 1995 Feb; 153(2): 511-515.
- 328.- Tian Q, Frierson HF, Krystal GW, Moskaluk CA. Activating c-Kit gene mutations in human germ cell tumors. *Am J Pathol.* 1999 Jun; 154(6): 1643-1647.
- 329.- Takayama H, Takakuwa T, Tsujimoto Y, Tani Y, Nonomura N, Okuyama A et al. Frequent Fas gene mutations in testicular germ cell tumors. *Am J Pathol.* 2002 Aug; 161(2): 635-641.
- 330.- Hara S, Miyake H, Nakamura I, Arakawa S, Kamidono S, Hara I. Increased Fas ligand expression in the tumor tissue and serum of patients with testicular germ cell tumors with seminomatous elements. *Urology.* 2001 Sep; 58(3): 471-476.

Bibliografía

331.- Baldini E, Ulisse S, Marchioni E, Di Benedetto A, Giovannetti G, Petrangeli E et al. Expression of Fas and Fas ligand in human testicular germ cell tumours. *Int J Androl.* 2009 Apr; 32(2): 123-130.

332.- Kersemaekers AM, van Weeren PC, Oosterhuis JW, Looijenga LH. Involvement of the Fas/FasL pathway in the pathogenesis of germ cell tumours of the adult testis. *J Pathol.* 2002 Apr; 196(4): 423-429.

333.- Zafarana G, Guillis AJ, Van Gorp RJ, Olsson PG, Elstrodt F, Stoop H et al. Coamplification of DAD-R, SOX-5 and EKI1 in human testicular seminomas, with specific overexpression of DAD-R, correlates with reduced levels of apoptosis and earlier clinical manifestation. *Cancer Res.* 2002 Mar; 62: 1822-1831.

334.- Riou G, Barrois M, Prost S, Terrier MJ, Theodores C, Levine AJ. The p53 and mdm-2 genes in human testicular germ-cell tumors. *Mol Carcinog.* 1995 Mar; 12(3): 124-131.

335.- Narducci MG, Fiorenza MT, Kang SM, BEvilacqua A, Di Giacomo M, Remotti D et al. TCL1 participates in early embryonic development and is over expressed in human seminomas. *PNAS.* 2002 Sep; 99(18): 11712-11717.

336.- Rothe M, Ko Y, Albers P, Wernert N. Eukaryotic initiation factor 3 p110 mRNA is overexpressed in testicular seminomas. *Am J Pathol.* 2000 Nov; 157(5): 1597-1604.

337.- Kamai T, Arai K, Sumi S, Tsujii T, Honda M, Yamanishi T et al. The rho/rho-kinase pathway is involved in the progression of testicular germ cell tumour. *BJU Int.* 2002 Mar; 89(4): 449-453.

338.- Ganguly S, Murty VV, Samaniego F, Reuter VE, Bosl GJ, Chaganti RS. Detection of preferential NRAS mutations in human male germ cell tumors by the polymerase chain reaction. *Genes Chromosomes Cancer*. 1990 Jan; 1(3): 228-232.

339.- Mulder MP, Keijzer W, Verkerk A, Boot AJ, Prins ME, Splinter TA et al. Activated ras genes in human seminoma: evidence for tumor heterogeneity. *Oncogene*, 1989 Nov; 4(11): 1345-1351.

340.- Olie RA, Looijenga LH, Boerrigter L, Top B, Rodenhuis S, Langeveld A et al. N- and KRAS mutations in primary testicular germ cell tumors: incidence and possible biological implications. *Genes Chromosomes Cancer*. 1995 Feb; 12(2): 110-116.

341.- Ridanpaa M, Lothe RA, Onfelt A, Fossa S, Borresen AL, Husgafvel-Pursiainen K. K-ras oncogen codon 12 point mutations in testicular cancer. *Environm Health Perspec Suppl*. 1993; 101(3): 185-187.

342.- Qiao D, Zeeman AM, Deng W, Looijenga LH, Lin H. Molecular characterization of hiwi, a human member of the piwi gene family whose overexpression is correlated to seminomas. *Oncogene*. 2002; 21: 3988-3999.

343.- Lunawat R, Craciun M, Omorphos S, Weston PM, Biyani SC. Seminoma presented as testicular rupture: case report and literature review. *Can Urol Assoc J*. 2014; 8(9-10): e749-51.
En Internet: <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.2194>.

344.- Cassie GF. Rupture of the testis: seminoma. *Br J Urol*. 1956 Sep; 28(3): 283.

345.- Cutajar CL. Spontaneous ruptura of testicular teratoma. *Brit Med J*. 1972; 1: 154-155.

Bibliografía

346.- Liu SP, Huang SW, Lin KH, Lin MC, Hsieh JT. Ruptured cystic teratoma of the testis in a neonate. J Formos Med Assoc. 2001 Nov; 100(11): 779-781.

347.- LaMontagne AE. Spontaneous rupture of a testicular tumor. J Urol. 2002 Apr; 167(4): 1787-1788.

348.- Luchey A, Rogers A, Saunders SE, Williams HJ, Fooks HJ, Zaslau S. Blunt testicular trauma results in rupture of mixed germ cell tumor. Can J Urol. 2009 Dec; 16(6): 4955-4957.

349.- Khan O, Protheroe A. Testis cancer. Postgrad Med J. 2007; 93: 624-632.

350.- Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, Albers P, Beyer J, Kollmannsberger C et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). Ann Oncol. 2004; 15: 1377-1399.

351.- Cos LR, Peartree RJ, Descalzi M, Rabinowitz R. Torsion of intraescrotal malignant testis tumors. J Urol. 1983 Jul; 130(1): 145-147.

352.- Perez M. Testicular tumor presenting with torsion of the testicle. J Urol. 1990 Oct; 144(4): 995-996.

353.- Seaman EK, Sawczuk I. Testis tumor in an adult presenting with torsion of the testis. Urology. 1993 Oct; 42(4): 453-454.

354.- Oda H, Sakaguchi K, Kanemura M, Yokoyama M. Torsion of a seminoma in an intrascrotal testis. A case report. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi. 1994 Aug; 85(8): 1273-1275.

355.- Takeshita H, Chiba K, Kitayama S, Noro A. Two cases of intrascrotal tumors complicated acute scrotum. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi. 2008 Sep; 99(6): 698-702.

356.- Gondo T, Namiki K, Tanaka A, Yoshioka K, Tanaka M, Yamamoto H et al. Torsion of a seminoma in an intrascrotal testis: a case report and review of the literature. Can Urol Assoc J. 2013; 7: E108-E111. En Internet: <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.248>.

357.- Tagucil K, Yasui T, Naiki T, Umemoto Y, Kojima Y, Kawai N et al. Unilateral testicular seminoma with simultaneous contralateral torsion: a case report. J Med Case Rep. 2012; 6: 199. En Internet: <http://www.jmedicalcasereports.com/content/6/1/199>.

358.- Cohen M, Sova Y, Grunwald I, Resnick M, Stein A. A rare simultaneous presentation of testicular mixed germ cell tumor with a contralateral testis torsion. Urology. 2000 Apr; 55(4): 590.

359.- Beji S, Hoejgaard M, Lyngdorf P. Seminoma in the testis presenting as hemospermia. Case Rep Nephrol Urol. 2012; 2: 135-137.

360.- Hope-Stone HF, Blandy JP, Dayan AD. Treatment of tumours of the testis. Brit Med J. 1963 Apr; 1(5336): 984-989.

361.- Maheshkumar P, Otite U, Gordon S, Berney DM, Nargund VH. Testicular tumor presenting as hematospermia. J Urol. 2001 Jan; 165(1): 188.

Bibliografía

362.- Vilandt J, Sonksen J, Mikines K, Torp-Pedersen S, Colstrup H. Seminoma in the testes associated with haemospermia. *BJU Int.* 2002; 89: 633.

363.- Rodríguez-Gutiérrez R, Zapata-Rivera MA, Quintanilla-Flores DL, Camara-Lemmarroy CR, Lavallo-González FJ, González-González JG et al. 1,25-dihydroxyvitamin D and PTHrP mediated malignant hypercalcemia in a seminoma. *BMC Endocr Dis.* 2014; 14: 32. En Internet: <http://www.biomedcentral.com/1472-6823/14/32>.

364.- King WW, Cox CE, Boyce WH. Pseudohyperparathyroidism and seminoma. *J Urol.* 1972 May; 107(5): 809-811.

365.- Metcalfe JB, Carey TC, Barry JM. Genitourinary malignancy and pseudohyperparathyroidism. *J Urol.* 1978 May; 119(5): 702-704.

366.- Grote TH, Hainsworth JD. Hypercalcemia and elevated serum calcitriol in a patient with seminoma. *Arch Intern Med.* 1987 Dec; 147(12): 2212-2213.

367.- da Silva MA, Edmondson JW, Eby C, Loehrer PJ. Humoral hypercalcemia in seminomas. *Med Pediatr Oncol.* 1992; 20(1): 38-41.

368.- MacDiarmid SA, Normal RW. Extragonadal nonseminomatous germ cell tumour with hypercalcemia, masquerading as renal cell carcinoma: a case report. *Can J Surg.* 1995 Feb; 38(1): 80-82.

369.- Sorscher S. Elevated parathyroid hormone-related peptide in a patient with an extragonadal germ-cell tumour and hypercalcemia. *J Can Chir.* 2004 Apr; 47(2): 144.

370.- Carmignani L, Morabito A, Gadda F, Bozzini G, Rocco F, Colpi GM. Prognostic parameters in adult impalpable ultrasonographic lesions of the testicle. J Urol. 2005 Sep; 174(3): 1035-1038.

371.- Kim W, Rosen MA, Langer JE, Banner MP, Siegelman ES, Ramchandani P. US-MR Imaging correlation in pathologic conditions of the scrotum. RadioGraphics. 2007 Sep-Oct; 27(5): 1239-1253.

372.- Germá JR, García X, Galán MC. Utilidad de los marcadores tumorales en el tratamiento de los tumores germinales. Arch Esp Urol. 2000; 53(6): 460-468.

373.- Bassetto MA, Franceschi T, Lenotti M, Parise G, Pancheri F, Sabbioni R et al. AFP and HCG in germ cell tumors. Int J Biol Markers. 1994; 9(1): 29-32.

374.- Mann K. Tumor markers in testicular cancer. Urologe A. 1990 Mar; 29(2): 77-86.

375.- Marcillac I, Troalen F, Bidart JM, Ghillani P, Ribrag V, Escudier B et al. Free human chorionic gonadotropina β subunit in gonadal and nongonadal neoplasms. Cancer Res. 1992 Jul; 52: 3901-3907.

376.- Kovcin VN, Jelic SB, Ivanovic SM, babovic NL. Serum gonadotropina levels in patients with germ-cell tumors of the testis: interrelations, possible cross-reactions and interpretation of beta-HCG level. Int J Biol Markers. 1997 Apr-Jun; 12(2): 55-60.

Bibliografía

377.- Mirimanoff RO, Sinzig M, Krüger M, Miralbell R, Thöni A, Ries G et al. Prognosis of human chorionic gonadotropin-producing seminoma treated by postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 Sep; 27(1): 17-23.

378.- von Eyben FE, Blaabjerg O, Peterson PH, Horder M, Nielsen HV, Kruse-Andersen S et al. Serum lactate dehydrogenase isoenzyme 1 as a marker of testicular germ cell tumor. *J Urol.* 1988 Nov; 140(5): 986-990.

379.- Nielsen OS, Munro AJ, Duncan W, Sturgeon J, Gospodarowicz MK, Jewtt MA et al. Is placental alkaline phosphatase (PLAP) a useful marker for seminoma?. *Eur J Cancer.* 1990; 26(10): 1049-1054.

380.- Munro AJ, Nielsen OS, Duncan W, Sturgeon J, Gospodarowicz MK, Malkin A et al. An assessment of combined tumour markers in patients with seminoma: placental alkaline phosphatase (PLAP), lactate dehydrogenase (LD) and human chorionic gonadotrophin (β HCG). *Br J Cancer.* 1991; 64: 537-542.

381.- Teo M, McCarthy JE, Brady AP, Curran DR, Power DG. A case of sarcoidosis in a patient with testicular cancer post stem cell transplant. *Acta Oncol.* 2013; 52(4): 869-870.

382.- Paparel P, Devonec M, Perrin P, Ruffion A, Decaussin-Petrucci M, Akin O et al. Association between sarcoidosis and testicular carcinoma: a diagnostic pitfall. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2007 Sep; 24(2): 95-101.

383.- Claus F, De Wever L, Moerman P. Coincidence of seminoma and sarcoidosis in two patients presenting with peritoneal surface disease. *Int J Urol.* 2012; 19: 1126.

384.- Jegannethen A, Taylor MB, Jones M, Logue JP. Testicular seminoma with mediastinal lymphadenopathy-a diagnostic pitfall. *Brit J Radiol.* 2009; 82: e85-e86. En Internet: <http://10.1259/bjr/40671180>.

385.- Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC. International Union Against Cancer, 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp 249-254. <http://www.uicc.org/tnm/>

386.- International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 1997 Feb;15(2):594-603.

387.- Aparicio J, Germá JR, García X, Maroto P, Arranz JA, Sáenz A et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: The Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol.* 2005 Dec; 23(34): 8717-8723.

388.- Soma A, Zhu R, Guo CC, Efstathiou E, Xiao L, Pisters LL et al. Recurrent seminomas: clinical features and biologic implications. *Urol Oncol.* 2012; 30(4). En Internet: <http://10.1016/j.urolonc.2010.05.011>.

389.- Dong P, Liu ZW, Li XD, Li YH, Yao K, Wu S et al. Risk factors for relapse in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous germ cell tumors. *Med Oncol.* 2013 Mar; 30(1): 494.

Bibliografía

390.- Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol.* 2003 Apr; 21(8): 1505-1512.

391.- Williams SB, Kacker R, Winston D, Bahnson E, Steele GS, Richie JP. Predictors of positive retroperitoneal lymph nodes in patients with high risk testicular cancer. *J Urol.* 2011 Dec; 186(6): 2245-2248.

392.- Ruf CG, Port M, Schmelz H-U, Wagner W, Müller F, Senf S et al. Clinically apparent and occult metastasized seminoma: almost indistinguishable on the transcriptional level. *PLoS ONE.* 2014; 9(5): e95009. En Internet: <http://10.1371/journal.pone.0095009>.

393.- Ruf CG, Dinger D, Port M, Schmelz HU, Wagner W, Matthies C et al. Small RNAs in the peripheral blood discriminate metastasized from non-metastasized seminoma. *Mol Cancer.* 2014; 13: 47. En Internet: <http://www.molecular-cancer.com/content/13/1/47>.

394.- Weissbach L. Organ preserving surgery of malignant germ cell tumors. *J Urol.* 1995 Jan;153(1):90-3.

395.- Heidenreich A, Hörtl W, Albrecht W, Pont J, Engelmann UH. Testis-preserving surgery in bilateral testicular germ cell tumours. *Br J Urol.* 1997 Feb;79(2):253-7.

396.- Bojanic N, Bumbasirevic U, Vukovic I, Bojanic G, Milojevic B, Nale D et al. Testis sparing surgery in the treatment of bilateral testicular germ cell tumors and solitary testicle tumors: A single institution experience. *J Surg Oncol.* 2015 Feb; 111(2): 226-230.

- 397.- Heidenreich A, Weissbach L, Hörtl W, Albers P, Kliesch S, Köhrmann KU et al. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. J Urol. 2001 Dec; 166(6): 2161-5.
- 398.- Ferreti L, Sargos P, Gross-Goupil M, Izard V, Wallerand H, Huyghe E et al. Testicular-sparing surgery for bilateral or monorchide testicular tumours: a multicenter study of long-term oncological and functional results. BJU Int. 2014 Dec; 114(6): 860-864.
- 399.- Dieckmann KP, Kulejewski M, Pichlmeier U, Loy V. Diagnosis of contralateral testicular intraepithelial neoplasia (TIN) in patients with testicular germ cell cancer: systematic two-site biopsies are more sensitive than a single random biopsy. Eur Urol. 2007 Jan; 51(1): 175-83; discussion 183-5.
- 400.- Dieckmann KP, Loy V. The value of the biopsy of the contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: the recent German experience. APMIS. 1998 Jan; 106(1): 13-20.
- 401.- Herr HW, Sheinfeld J. Is biopsy of the contralateral testis necessary in patients with germ cell tumors? J Urol. 1997 Oct; 158(4): 1331-4.
- 402.- Heidenreich A, Moul JW. Contralateral testicular biopsy procedure in patients with unilateral testis cancer: is it indicated? Semin Urol Oncol. 2002 Nov; 20(4): 234-8.
- 403.- Albers P, Göll A, Bierhoff E, Schoeneich G, Müller SC. Clinical course and histopathologic risk factor assessment in patients with bilateral testicular germ cell tumors. Urology. 1999 Oct; 54(4): 714-8.

Bibliografía

404.- Harland SJ, Cook PA, Fossa SD, Horwich A, Mead GM, Parkinson MC. Intratubular germ cell neoplasia of the contralateral testis in testicular cancer: defining a high risk group. *J Urol*. 1998 Oct; 160(4): 1353-7.

405.- Kliesch S, Thomaidis T, Schutte B, Puhse G, Kater B, Roth S et al. Update on the diagnostic safety for detection of testicular intraepithelial neoplasia (TIN). *APMIS*. 2003 Jan; 111(1): 70-4; discussion 75.

406.- Dieckmann KP, Wilken S, Loy V, Matthies C, Kleinschmidt K, Bedke J et al. Treatment of testicular intraepithelial neoplasia (intratubular germ cell neoplasia unespecified) with local radiotherapy or with platinum-based chemotherapy: A survey of the German Testicular Cancer Study Group. *Ann Oncol*. 2013; 24: 1332-1337.

407.- Petersen PM, Giwercman A, Daugaard G, Rorth M, Petersen JH, Skakkeak NE et al. Effect of graded testicular doses of radiotherapy in patients treated for carcinoma-in-situ in the testis. *J Clin Oncol*. 2002 Mar; 20(6): 1537-43.

408.- Classen J, Dieckmann K, Bamberg M, Souchon R, Kliesch S, Kuehn M et al. Radiotherapy with 16 Gy may fail to eradicate testicular intraepithelial neoplasia: preliminary communication of a dose-reduction trial of the German Testicular Cancer Study Group. *Brit J Cancer*. 2003; 88: 828-831.

409.- Kollmannsberger C, Tyldesley S, Moore C, Chi KN, Murray N, Daneshmand S et al. Evolution in management of testicular seminoma: population-based outcomes with selective utilization of active therapies. *Ann Oncol*. 2011; 22: 808-814.

- 410.- Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, Bremmes RM, Langberg CW, Laurell A et al. Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish Norwegian Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 719-725.
- 411.- Germá JR, García X, Maroto P, Lianes P, Arranz JA, Gumá J et al. Patrón clínico y resultados terapéuticos obtenidos en el tumor germinal testicular en España a partir de una serie consecutiva de 1.250 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2001; 116: 481-486.
- 412.- Pilichowska M, Peczkowski P, Rosinska-okrasa D, Trzaska B, Skowronska-Gardas A, Demkow T. Treatment of stage I seminoma: 25 years of experience. *Wspolczesna Onkol*. 2012; 16(2): 104-107.
- 413.- Thong AE, Lichtensztajn DY, Almario L, Ingels A, Gomez SL, Gonzalgo ML. Stage I testicular seminoma: a SEER analysis of contemporary adjuvant radiotherapy trends. *J Urol*. 2013 Oct; 190(4): 1240-4.
- 414.- Chung P, Mayhew LA, Warde P, Winquist E, Lukka H. Management of stage I seminomatous testicular cancer: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010 Feb; 22(1): 6-16.
- 415.- Shin YS, Kim HJ. Current management of testicular cáncer. *Korean J Urol*. 2013; 54: 2-10.
- 416.- Jones DA, Ester EC, Leavitt D, Sweet R, Konety B, Jha G et al. Adjuvant radiotherapy for synchronous bilateral testicular seminoma: a case report and a review of the pertinent

Bibliografía

literature. Case Rep Urol. 2013, art. 241073. En Internet:
<http://dx.doi.org/10.1155/2013/241073>.

417.- Lee H, Kim JW, Hong SJ, Yang SC, Choi YD, Rha KH et al. Adjuvant radiotherapy outcome of stage I testicular seminoma: A single institution study. *Yonsei Med.* 2015 Jan; 56(1): 24-30.

418.- Jones WG, Fossa SD, Mead GM, Roberts JT, Sokal M, Horwich A et al. Randomized Trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma: A report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). *J Clin Oncol.* 2005; 23:1200-1208.

419.- Oliver RT, Mead GM, Rustin JS, Joffe JK, Aass N, Coleman R et al. Ensayo aleatorizado de carboplatino frente a radioterapia para el seminoma en estadio I: Resultados maduros relativos a las tasas de recidiva y de cáncer en el testículo contralateral en el estudio MRC TE19/EORTC 30982 (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol.* 2011; 29:957-962.

420.- Warszawski N, Schmücking M. Relapses in early-stage testicular seminoma: radiation therapy versus retroperitoneal lymphadenectomy. *Scand J Urol Nephrol.* 1997 Aug; 31(4): 355-9.

421.- Cullen M. Surveillance or adjuvant treatments in stage 1 testis germ-cell tumours. *Ann Oncol.* 2012; 23 (supplement 10): x342-x348.

422.- Colls BM, Harvey VJ, Skelton L, Frampton CM, Thompson PI, Bennett M et al. Late results of surveillance of clinical stage I nonseminoma germ cell testicular tumours: 17 years' experience in a national study in New Zealand. *BJU Int.* 1999 Jan; 83(1): 76-82.

423.- Zuniga A, Kakiashvili D, Jewett MA. Surveillance in stage I nonseminomatous germ cell tumours of the testis. *BJU Int.* 2009; 104: 1351–1356.

424.- Oliver RT, Ong J, Shamash J, Ravi R, Nagund V, Harper P et al. Long-term follow-up of Anglian Germ Cell Cancer Group surveillance versus patients with Stage 1 nonseminoma treated with adjuvant chemotherapy. *Urology.* 2004 Mar;63(3):556-561.

425.- Foster RS, Roth BJ. Clinical stage I nonseminoma: surgery versus surveillance. *Semin Oncol.* 1998 Apr; 25(2): 145-153.

426.- Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Rowland RG, Bihrlé R. Clinical stage B non-seminomatous germ cell testis cancer: the Indiana University experience (1965-1989) using routine primary retroperitoneal lymph node dissection. *Eur J Cancer.* 1995 Sep; 31A(10): 1599-1604.

427.- Richie JP, Kantoff PW. Is adjuvant chemotherapy necessary for patients with stage B1 testicular cancer? *J Clin Oncol.* 1991 Aug; 9(8): 1393-1396.

428.- Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Souchon R, Sautter-Bihl ML, Sauer R et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol.* 2003 Mar; 21(6): 1101-6.

429.- Chung PW, Gospodarowicz MK, Panzarella T, Jewett MA, Sturgeon JF, Tew-George B et al. Stage II testicular seminoma: patterns of recurrence and outcome of treatment. *Eur Urol.* 2004 Jun; 45(6): 754-59; discussion 759-60.

Bibliografía

- 430.- Garcia-del-Muro X, Maroto P, Gumà J, Sastre J, López Brea M, Arranz JA et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *J Clin Oncol*. 2008 Nov; 26(33): 5416-21.
- 431.- Krege S, Boergermann C, Baschek R, Hinke A, Pottek T, Kliesch S et al. Single agent carboplatin for CS IIA/B testicular seminoma. A phase II study of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). *Ann Oncol*. 2006 Feb; 17(2): 276-80.
- 432.- Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Bajorin DF, Stasi JP, Sheinfeld J. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 5597-5602.
- 433.- Peckham MJ, Hendry WF. Clinical stage II non-seminomatous germ cell testicular tumours. Results of management by primary chemotherapy. *Br J Urol*. 1985 Dec; 57(6): 763-8.
- 434.- Weissbach L, Bussar-Maatz R, Flechtner H, Pichlmeier U, Hartmann M, Keller L. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. *Eur Urol*. 2000 May; 37(5): 582-94.
- 435.- Frohlich MW, Small EJ. Stage II nonseminomatous testis cancer: the roles of primary and adjuvant chemotherapy. *Urol Clin North Am*. 1998 Aug; 25(3): 451-9.

436.- Sternberg CN. Role of primary chemotherapy in stage I and low-volume stage II nonseminomatous germ-cell testis tumors. Urol Clin North Am. 1993 Feb; 20(1): 93-109.

437.- Horwich A, Stenning S. Initial chemotherapy for stage II testicular non-seminoma. World J Urol. 1994; 12(3): 148-50.

438.- Ekenel M, Keskin S, Sanli Ö, Bavbek S, Tunç M, Ander H et al. What is the role of enlarged lymph node resection alone in patients with nonseminomatous germ cell tumor who had stage II or III disease? Clin Genitourin Cancer. 2012 Sep; 10(3): 185-189.

439.- Riggs SB, Burges EF, Gaston KE, Merwarth CA, Raghavan D. Postchemotherapy surgery for germ cell tumors-what have we learned in 35 years? The Oncologist. 2014; 19: 498-506.

440.- Daneshmand S, Albers P, Fossa SD, Heidenreich A, Kollmannsberger C, Krege S et al. Contemporary management for postchemotherapy testis cancer. Eur Urol. 2012; 62: 867-876.

441.- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. CIE-9: Clasificación Internacional de Enfermedades. 9ª edición-Enero 2014. En Internet: http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CIE9MC_2014_def_accesible.pdf

442.- Memoria 2010 del Área Hospitalaria de Valme. Hospital Universitario de Valme. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. En Internet: http://www.agssursevilla.org/memorias/memoria10/pdfs/VALME_MEM_2010_web.pdf

443.- Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX. IARC Scientific Publications No 160, Lyon, IARC.

Bibliografía

444.- Dusek L, Abrahamova J, Lakomy R, Vyzula R, Koptikova J, Pavlik T et al. Multivariate analysis of risk factors for testicular cancer: a hospital-based case-control study in Czech Republic. *Neoplasma*. 2008; 55(4): 356-368.

445.- Kuo JY, Huang WJ, Chiu AW, Chen KK, Chang LS. Clinical experiences of germ cell tumor in cryptorchid testis. *Kaohsiung J Med Sci*. 1999 Jan;15(1):32-7.

446.- Berkmen F, Alagöl H. Germinal cell tumors of the testis in cryptorchids. *J Exp Clin Cancer Res*. 1998 Dec;17(4):409-12.

447.- Moller H, Skakkebaek NE. Risk of testicular cancer in subfertile men: case-control study. *BMJ*. 1999 Feb; 318: 559-562.

448.- Phillips N, Jequier AM. Early testicular cancer: a problem in an infertility clinic. *Reprod Biomed Online*. 2007 Nov; 15(5): 520-525.

449.- Pasqualotto FF, Pasqualotto EB, Agarwal A, Thomas AJ. Detection of testicular cancer in men presenting with infertility. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo*. 2003; 58(2): 75-80.

450.- Raman JD, Norbert CF, Goldstein M. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. *J Urol*. 2005 Nov; 174(5): 1819-1822; discussion 1822.

451.- Butruille C, Marcelli F, Ghoneim T, Lemaitre L, Puech P, Leroy X et al. Management of testicular lesions in a population of infertile patients. *Prog Urol*. 2012 Jan; 22(1): 45-52.

452.- Konstantinos S, Alevizos A, Anargiros M, Constantinos M, Athanase H, Konstantinos B et al. Association between testicular microlithiasis, testicular cancer, cryptorchidism and history of ascending testis. Int Braz J Urol. 2006 Jul-Aug; 32(4):434-439.

