

Comportamiento atípico de un tumor testicular de células germinales

Atypical behavior of a testicular germ cell tumor

Edgar Algarín Villalón^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-2421-9747>

Antonio Bouzó López¹ <https://orcid.org/0000-0003-3001-0608>

Javier Esequiel Chamble Castellanos¹ <https://orcid.org/0000-0001-5293-417X>

Ranfís Humberto Rodríguez Bueno¹ <https://orcid.org/0000-0003-2796-1170>

Miguel Ángel Rivera Marrero¹ <https://orcid.org/0000-0003-2657-577X>

Yanelis Longina Mir Espinosa¹ <https://orcid.org/0000-0003-3894-9978>

¹Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana. Cuba.

*Autor para la correspondencia: edgarav@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Los tumores de células germinales se encuentran entre las neoplasias testiculares más frecuentes en hombres jóvenes. Los marcadores tumorales juegan un rol importante en estas neoplasias. La cirugía es el estándar de oro en el tratamiento y son considerados tumores quimiosensibles, lo que les confiere un pronóstico favorable.

Objetivo: Presentar un caso clínico con diagnóstico de tumor de células germinales de evolución atípica y tórpida.

Caso clínico: Paciente de 35 años, con diagnóstico inicial de seminoma clásico, y posteriormente transformación a tumor no seminomatoso demostrado por los marcadores tumorales. Con metástasis en sitios infrecuentes y evolución clínica desfavorable.

Conclusiones: El tumor tuvo un comportamiento inusual confiriéndole un pronóstico precario al paciente.

Palabras clave: seminoma; cáncer de testículo; tumor testicular de células germinales; metástasis tumor testicular.

ABSTRACT

Introduction: Germ cell tumors are among the most common testicular neoplasms in young men. Tumor markers play an important role in these neoplasms. Surgery is the gold standard in the treatment, and they are considered to be chemosensitive tumors, which confers them a favorable prognosis.

Objective: Present a clinical case with a diagnosis of germ cell tumor of an atypical, torpid evolution.

Clinical case: A case is presented of a male 35-year-old patient with an initial diagnosis of classical seminoma, then transformed into a nonseminomatous tumor shown by tumor markers. Metastasis developed in infrequent sites and the clinical evolution is unfavorable.

Conclusions: The tumor had an unusual behavior, resulting in a precarious prognosis.

Key words: seminoma, testicular cancer, testicular germ cell tumor, testicular tumor metastasis

Recibido: 08/07/2020

Aceptado: 26/09/2020

Introducción

Los tumores de células germinales (TCG) están entre las neoplasias más comunes en hombres jóvenes, clasificándose teniendo en cuenta el sitio de aparición y la variedad histológica. La primera se divide en neoplasias gonadales y extragonadales, estando involucrados fundamentalmente el retroperitoneo y mediastino. Histológicamente se identifican como seminomatosos (estos con mejor pronóstico), no seminomatosos, y mixtos.⁽¹⁾ Los seminomas incluyen las variedades clásicas, espermatocítico y anaplásica, esta última sin relevancia

clínica. La variedad no seminomatosos incluyen carcinoma embrionario, tumores del saco vitelino o de seno endodérmico, coriocarcinomas, teratomas y mixtos, siendo este último grupo los que ocupan segundo lugar en frecuencia (40-45 %), después de los seminomas. Los ganglios retroperitoneales constituyen el primer sitio de diseminación de estos tumores; los ganglios supraclaviculares y mediastinales son afectados por la estirpe seminomatosa, otros sitios afectados suelen ser los pulmones. El hígado, tejido celular subcutáneo (TCS), sistema nervioso central y el sistema digestivo son lugares infrecuentes de metástasis para estos tumores.⁽¹⁾

Estas neoplasias se caracterizan por tener una evolución satisfactoria y responder favorablemente al tratamiento,⁽²⁾ dígase quirúrgico, con agentes citotóxicos y en el caso de los seminomas en etapas iniciales, a la radioterapia. Estas razones conllevan a los pacientes con esta enfermedad presentan una elevada tasa de supervivencia a los diez años del diagnóstico.⁽³⁾ Los marcadores tumorales son esenciales para el diagnóstico, estadiamiento, estratificación del riesgo, seguimiento y detección de recaídas. El objetivo fue hacer presentar un caso clínico con diagnóstico de tumor de células germinales de evolución atípica y tórpida.

Presentación del caso

Paciente de 35 años de edad, masculino, blanco, con antecedentes de salud anterior, que acudió al facultativo en septiembre del año 2017 por aumento de tamaño, y sensación de peso del testículo izquierdo. Al examen físico, se constató testículo derecho normal, y el izquierdo con aumento de volumen, de consistencia dura y de bordes regulares. Se realizó ecografía, encontrando imagen heterogénea, 16 x 23 mm, que ocupó casi todo el testículo izquierdo, con aumento de su ecogenicidad, e hipervascularizado al doppler color, sin extensión extra testicular. Se realizaron marcadores tumorales: lactato deshidrogenasa (LDH), fracción β de gonadotropina coriónica (β -HCG) y alfafetoproteína (α FP). Todos dentro de límites normales.

El 16 de octubre del 2017 se realizó orquiectomía radical izquierda por vía inguinal alta, y ligadura del cordón espermático, la biopsia informó: seminoma clásico que invade la túnica vaginal. Se completaron estudios de extensión, estadiándose como pT₂N₀M₀S₀(IB), se estratificó como bajo riesgo, y se decide adyuvancia con un ciclo de carboplatino a 7 AUC (área bajo la curva por sus siglas en inglés). El seguimiento se realizó cada 3 meses el primer año, y luego cada 6 meses.

En febrero del año 2019, en consulta de seguimiento se observó en la TC (tomografía computarizada) dilatación del sistema pielocalicial izquierdo, relacionada con infiltración o compresión del uréter, provocada por masa de 65 x 57 mm, con contornos lobulados, heterogénea, en flanco izquierdo, retroperitoneal, en íntimo contacto con músculo psoas ipsilateral, sin poder definir interface con el mismo, en la bifurcación de aorta abdominal en iliacas comunes (Fig.1).

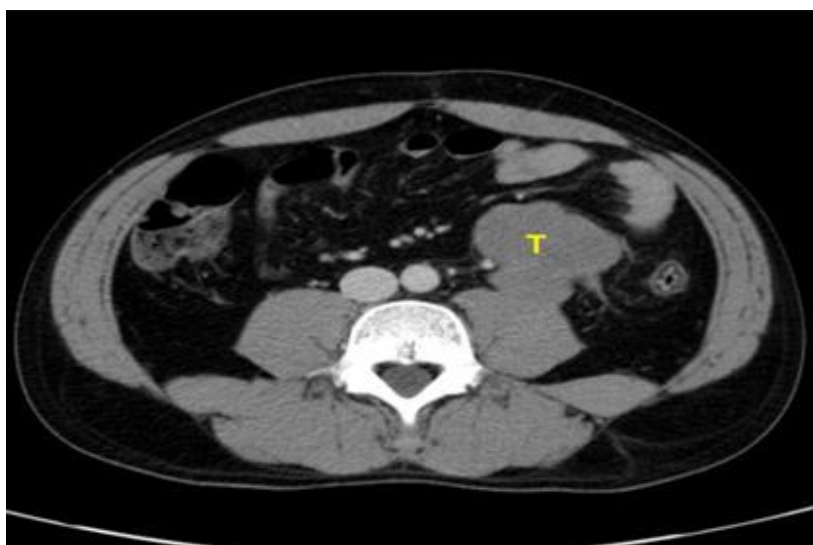


Fig. 1- TC de evaluación donde se observa masa de aspecto tumoral de 65 x 57 mm retroperitoneal

Los marcadores tumorales estaban dentro de los parámetros normales para tumor de células germinales. Se interpretó como metástasis retroperitoneal del seminoma testicular, y se procedió a derivación urinaria interna (catéter ureteral tipo doble j), posteriormente se administró cuatro ciclos de BEP (Bleomicina 30 mg semanales, Cisplatino 20 mg/m² día 1 al 5 y Etopósido 100 mg/m² día 1 al 5 cada 21 días), comenzando el 4 de marzo y finalizando el 10 de mayo del 2019, utilizándose factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF por sus siglas en

inglés) como parte de la prevención primaria de la neutropenia febril. Las toxicidades reportadas fueron gastrointestinales (náuseas y vómitos) grado 1 y dermatológicas (hiperpigmentación flagelada) grado 2. Se realizó TC de evaluación de la respuesta el 8 de julio del año 2019, encontrando masa de 31 x 21 mm retroperitoneal, de aspecto residual, se interpretó como necrosis y se decidió seguimiento estricto, se determinó además retirar catéter ureteral. En septiembre del mismo año se reportó en la TC indicada como parte del seguimiento, tumor en el sitio anteriormente descrito de 26 x 29 mm (Fig. 2).

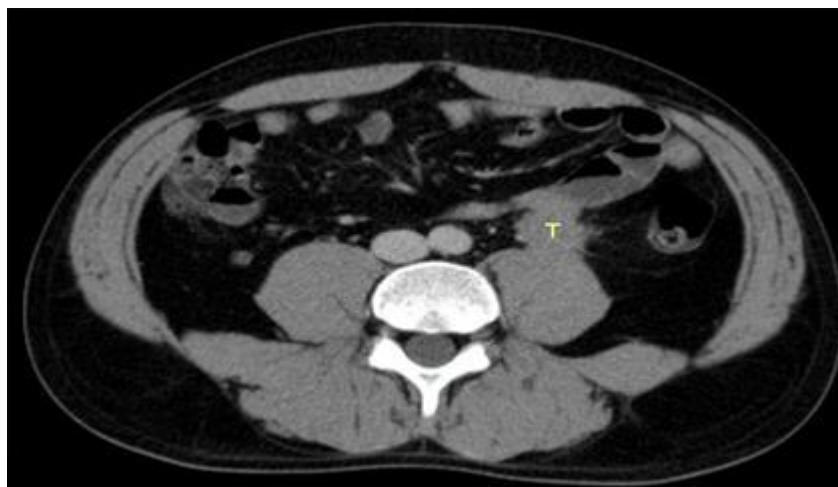


Fig. 2- TC donde se observa tumor de 26 x 29 mm retroperitoneal.

Se sospechó la posibilidad de células viables o de un teratoma, teniéndose en cuenta que estos tumores pueden tener un componente mixto. Se discutió en consulta multidisciplinaria, y se decidió reintervenir quirúrgicamente con la finalidad de realizar linfadenectomía retroperitoneal, y una segunda línea de tratamiento, como se detallará más adelante, para tumores de células germinales. Se repitieron marcadores tumorales, α FP, β HCG, LDH, encontrándose dentro de los valores normales.

En el acto quirúrgico realizado el 1ro de octubre del 2019, se encontró tumor en mesocolon descendente, aproximadamente de 50 mm, bien delimitado, (Fig. 3) que engloba uréter y respeta colon. Se realizó exéresis del tumor mesocólico, con su arcada y colon descendente correspondiente a la irrigación comprometida, linfadenectomía retroperitoneal izquierda, y ureterectomía del segmento

comprometido, completándose el acto quirúrgico con ambas anastomosis término terminales de uréter y colon.



Fig. 3- Pieza quirúrgica donde se observa tumor en mesocolon

La biopsia, correspondiente a la pieza quirúrgica informó: 19 ganglios con marcada histiocitosis sinusual, no metastásicos, correspondiente a tejido linfoide periaórtico. Infiltración a mesocolon por tumor de 50 x 50 x 40 mm, correspondiente a un tumor de células germinales (seminoma clásico), con zonas de necrosis, infiltración perineural, microcalcificaciones, permeación vascular, sin precisar invasión linfática. No infiltró colon descendente. La inmunohistoquímica (IHQ): PLAP (++) difusa, CD117 (+) FOAL, corroborando el diagnóstico de Seminoma clásico.

Se planificaron 4 ciclos de quimioterapia con esquema VIP (Etopósido 75 mg/m², Ifosfamida 1200 mg/m², Mesna 1200 mg/m² y Cisplatino 20 mg/m²), día 1 al 5 cada 21 días, inicia el 11 de noviembre del 2019 y culminó el 17 de enero del 2020; se indicó nuevamente G-CSF y se reportó toxicidades gastrointestinales, grado 1 (náuseas y vómitos) y hematológicas grado 2 (anemia). En enero 2020, se constató persistencia de la enfermedad, esta vez la TAC mostró lesiones retroperitoneales (la mayor de 26 x 24 mm), retrorrenal, retroesplénica, múltiples adenopatías mesentéricas (aproximadamente de 20 mm), músculo recto abdominal izquierdo, y tejido celular subcutáneo. Se tomó nuevamente muestra para biopsia, la cual

informó metástasis de un seminoma, con alto grado de indiferenciación. IHQ: inmunofenotípicamente compatible con seminoma clásico.

Esta vez los resultados de los marcadores tumorales realizados en el mes de enero, informaron: α FP >1000 UI/ml (0,000-5,80), β -HCG1126 mUI/ml (0,000-1,00) y LDH 1020UI/L, interpretándose como tumor de células germinales mixto, con alto componente no seminomatoso, indicándose la transformación de la neoplasia a una variedad más agresiva y por ende, peor pronóstico. Se planificó en esta ocasión tratamiento con esquema TIP (Paclitaxel 175 mg/m², Ifosfamida 1200 mg/m², Mesna 1200 mg/m², Cisplatino a 20 mg/m²), días 1 al 5, la dosis de paclitaxel fue escalada en el segundo ciclo a 200 mg/m² y en el tercer y cuarto ciclo a 250 mg/m², el cual comenzó el 17 de febrero del 2020, y finalizó el 20 de abril del 2020; se realizó prevención de la neutropenia febril y las toxicidades reportadas en esta ocasión fueron nuevamente digestivas (náuseas y vómitos) grado 2 y hematológicas (anemia) grado 2.

Al realizarse la TC de evaluación el 25 de mayo del 2020, se constató disminución de la lesión anteriormente reportada y una nueva lesión en hígado, lo que se interpretó como progresión según los criterios de evaluación de respuesta en tumor sólido, RECIST (*response evaluation criteria in solid tumor* según sus siglas en inglés). Se decidió tomar biopsia hepática para confirmar diagnóstico y discutir posteriormente la conducta a seguir. El paciente continúa con evolución tórpida, imposibilitándose la toma de muestra del hígado. Falleció en septiembre del 2020.

Discusión

La edad más frecuente de aparición para los tumores testiculares está comprendida entre 18 a 39 años, los tumores no seminomatosos aparecen generalmente a edades más tempranas, la mayoría de los casos se diagnostican a los 25 años de edad y los seminomatosos un poco más tarde, a los 35 años, lo que se corresponde con la edad del paciente reportado. Estos tumores se caracterizan por presentar un pronóstico excelente, siendo los seminomas los de mejor pronóstico; se caracterizan por presentar alta sensibilidad a la quimioterapia. Con la introducción de las sales de platino en la década de 70, la tasa de supervivencia

a 10 años, se aproxima al 95 % y la posibilidad de curabilidad es alta.⁽⁴⁾ Sin embargo en este paciente la enfermedad ha tenido un curso clínico inusual que no se corresponde con la historia de la enfermedad descrita en este tipo de tumores.

Los factores de riesgos identificados, incluyen: antecedentes de criptorquidia, disgenesia gonadal, síndrome de insensibilidad androgénica, antecedentes de tumores en familiares de primer grado, presencia de tumor en testículo contralateral, carcinoma in situ, infertilidad, exposición al dietilestilbestrol,⁽⁵⁾ y alteraciones genéticas, entre estas, la más frecuente, observada en 90 % de estos tumores, es la presencia de un isocromosoma en el brazo corto del cromosoma 12p.⁽⁶⁾ En este paciente no identificamos factores de riesgo, pero por el comportamiento atípico de la enfermedad, es posible que estén involucrados factores genéticos.

Como parte de la sistemática diagnóstica se tiene en cuenta exámenes de laboratorio, que incluye hematología, química sanguínea y recuento serológico de marcadores tumorales.⁽⁷⁾ Estos últimos tienen una función medular en estas neoplasias, la LDH se tiene en cuenta para ambas clasificaciones (seminomatosos y no seminomatosos), al igual que la β -HCG, describiéndose, que hasta en un 20 % de los pacientes con seminoma puede alterarse. Existen elevaciones espurias de estos marcadores, para la LDH, la producción de granuloquinas y para la β -HCG el consumo de cannabis y el hipogonadismo, la α FP es exclusiva de los tumores no seminomatosos, también puede tener elevaciones falsas positivas dados por hepatotoxicidad y reactivación de hepatitis virales, y tumores gastrointestinales.^(1,6) En este paciente el diagnóstico histológico inicial fue un seminoma clásico, y los marcadores siempre fueron normales, sin embargo, el desenlace de la enfermedad no se corresponde con lo habitual para esta histología, fueron detectados elevación de α FP y de β -HCG. La biopsia es indispensable para el diagnóstico definitivo. La evaluación por imágenes con ecografía, radiografía de tórax, TC, forman parte de la sistemática diagnóstica, en ocasiones es necesario realizar imágenes por Resonancia Magnética Nuclear (IRMN), tomografía computarizada con emisión de positrones (PET-CT) y espermiograma, para tener un estudio más exhaustivo.

Se ha descrito la relación entre el seminoma y la neoplasia intratubular de células germinales, así como la posibilidad de que el seminoma es precursor de otras neoplasias de células germinales, se ha postulado además la hipótesis de que los tumores seminomatosos, puede tener alguna tendencia a la enfermedad metastásica oculta lo que empeoraría el pronóstico, este pensamiento pudiera explicar en alguna medida el comportamiento atípico del tumor en este paciente. El sitio de las metástasis, influyen en el pronóstico del paciente, el retroperitoneo es un sitio clave para las metástasis en este tipo de tumor por el drenaje linfático del testículo hasta esta región anatómica,⁽⁸⁾ las metástasis en ganglios linfáticos y pulmón presentan mejor pronóstico que las que se encuentran en hueso e hígado.⁽⁹⁾ El paciente presentó metástasis en sitios que no han sido descritos como asientos comunes para las mismas,^(10,11) como mesocolon, músculo recto abdominal y tejido celular subcutáneo.

El tratamiento de elección del cáncer de testículo, en etapas iniciales es la orquiectomía inguinal radical⁽¹²⁾ con ligadura alta del cordón espermático, este proceder fue realizado en el paciente; en etapas más avanzadas (metastásica), se puede comenzar con quimioterapia, y luego evaluar el tratamiento quirúrgico. Existen otras variantes terapéuticas a esgrimir, tales como la linfadenectomía retroperitoneal y la orquiectomía parcial.⁽¹²⁾

La disección a cielo abierto o mínimamente invasiva de ganglios linfáticos retroperitoneales, es el estándar de oro para el tratamiento quirúrgico del retroperitoneo en pacientes con cáncer testicular, y se asocia con excelentes resultados oncológicos, pero también con morbilidad significativa, y mayor duración de la estadía hospitalaria.⁽¹²⁾ En este paciente se realizó linfadenectomía a cielo abierto, y no se encontró siembra tumoral en el tejido linfoide retroperitoneal resecado, recibió además múltiples líneas de quimioterapia sin lograrse respuesta objetiva y duradera, esto también discrepa con la alta sensibilidad reportada de estos tumores, lo que lo convierte en un caso extremadamente atípico.

Los tumores de células germinales que histológicamente se interpreten como seminomas, cuando se encuentran niveles de α FP elevados, se deben clasificar como mixtos, siendo el caso expuesto ejemplo fehaciente de la evolución tórpida

de este tipo de neoplasia, presentando una respuesta desfavorable ante las diferentes opciones terapéuticas empleadas.

Referencias bibliográficas

1. National Comprehensive Cancer Network. PDF. R. Versión 2.2020. 2019 [acceso 19/11/2020]. Disponible en: <https://www.nccn.org>.
2. Wein Alan JR Dmochowski R, Kavoussi Louis R, Partin Plan W, Peters Craig A. CAMPBELL-WALSH UROLOGY. Twelfth edition. Elsevier. Países Bajos; 2020.
3. Akan S, Ediz C, Tavukcu HH, Ozgun A, Yilmaz O. The Clinical Significance of Seminoma Component in Testicular Mixed Germ Cell Tumor. Urol Int. 2020;104:489-4961-8. DOI: <https://doi.org/10.1159/000506780>.
4. Milano MT, Dinh PC, Yang H, Abu Zaid M, Fossa S, Feldman DR, et al. Solid and hematologic neoplasm after testicular cancer: A US population-based Study of 24900 survivors. JNCI Cancer spectrum. 2020;4(3). DOI: <https://doi.org/10.1093/jncics/pkaa017>.
5. Correa JJ, Velásquez D, Lopera R, Martínez CH, Yepes A. Guía colombiana de cáncer de testículo. *Colombian Urology Journal*. 2016;25(3):274-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.uroco.2016.07.005>.
6. Miyai K, Ito K, Nakanishi K, Tsuda H. Seminoma component of mixed testicular germ cell tumor shows a higher incidence of loss of heterozygosity than pure-type seminoma. Hum. pathol. 2019;84:71-80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.09.007>.
7. Saavedra JA, Ramírez Carmen R, Peña Gerardo A, Stoopen M, Borois V, Kimura Y, et al. Cáncer de testículo. Anales de Radiología México. 2009;8(1):47-59.
8. Donohue JP, Zachary JM, Maynard Br. Distribution of nodal metastasis in nonseminomatous testis cancer. The Journal of Urology. 1982;128(2):315-320. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)52904-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)52904-3).
9. Peihang X, Jun W, Mierxiati A, Shengming J; Junlong W, YYijun S, et al. Prognosis of Patients with Testicular Carcinoma Is Dependent on Metastatic Site. Front Oncol. 2020;9:1495. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01495>.

10. Yuan R, Zhou C, Meneghetti V, Lavoie JM, Wang G, Kollamannsberger C, et al. Seminoma presenting as a solitary metastasis in gastric mucosa with regressed testicular mass. Urol Case Rep. 2019;3,29:101083. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eucr.2019.101083>.
11. Chinnoi L, Alshiekhali Z, Taylor N, Howlett D. Supraclavicular left neck mass: an usual presentation of metastatic testicular cancer in two older men. BMJ Case Reports. 2020;13(4):233368. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-233368>.
12. Shagnik R, Phillip P, Mohamad AE Primary and post-chemotherapy robotic retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer: a review. Transl androl and urol. 2020;9(2):949-58. DOI: <https://doi.org/10.21037/tau.2020.02.09>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Edgar Algarín Villalón: Conceptualización, investigación, metodología, supervisión quirúrgica, redacción, borrador original, revisión y edición.

Antonio Bouzó López: Conceptualización, investigación, metodología, redacción, revisión y edición.

Javier Esequiel Chamble Castellanos: investigación, redacción, revisión y edición.

Ranfis Humberto Rodríguez Bueno: supervisión quirúrgica, visualización, redacción, revisión y edición.

Miguel Ángel Rivera Marrero: Visualización, redacción, revisión y edición.

Yanelis Longina Mir Espinosa: Investigación, metodología, supervisión clínica, redacción, revisión y edición.