

TRATAMIENTO CONSERVADOR DEL TUMOR TESTICULAR DE CÉLULAS GERMINALES

T. FERNÁNDEZ APARICIO, B. MIÑANA LÓPEZ, A. CHAVES*,
P. GUZMÁN MARTÍNEZ-VALLS, G. HITA VILLAPLANA, F.J. CUESTA CLIMENT,
J. LORCA GARCÍA

*Servicio de Urología. *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario "J.M^a. Morales Meseguer".
Murcia.*

PALABRAS CLAVE:

Orquiectomía parcial. Cirugía ahorradora de parénquima. Tumor de células germinales. Cáncer de testículo.

KEY WORDS:

Partial orchiectomy. Testicular sparing surgery. Organ preserving surgery. Germ cell tumor. Testicular cancer.

Actas Urol Esp. 24 (10): 810-816, 2000

RESUMEN

El tumor de células germinales de testículo es la lesión neoplásica más frecuente en los varones de entre 15 y 35 años. Los resultados terapéuticos obtenidos gracias a la orquiectomía radical y, especialmente, a la poliquimioterapia neoadyuvante permiten obtener supervivencias libres de enfermedad en torno al 90% en el momento actual. Esta gran quimiosensibilidad está abriendo nuevas puertas a opciones terapéuticas alternativas, encaminadas a conservar la cantidad suficiente de parénquima que permita evitar los problemas derivados de la insuficiencia testicular. Tales alternativas quedan plenamente justificadas en los casos de tumores germinales bilaterales o de asiento en órgano único.

En este artículo aportamos un caso de seminoma puro desarrollado en testículo único funcional tratado mediante cirugía conservadora de parénquima. Asimismo, analizamos las indicaciones y resultados del manejo conservador del tumor primario basándonos en criterios de revisión bibliográfica metodológicamente estrictos, encaminados a ofrecer las mejores evidencias disponibles al respecto.

ABSTRACT

Testis germ cell tumor is the most frequent cancer in men between 15 and 35 years old. The therapeutic results of radical orchiectomy and chemotherapy reaches 90% free disease survival al the present time. This great chemosensitivity is opening new doors to alternative therapeutic options, directed to preserv the sufficient amount of tissue to avoid the problems derived from testicular insufficiency. Such alternatives are clearly beneficial in bilateral germinal tumors or in solitary testis. In this article we describe a case of seminoma developed in a solitary functional testis managed in a conservative approach: organ preserving surgery and surveillance. We analyzed the indications and international results of such approach based on the best evidences now available.

Si bien los tumores testiculares de células germinales (TCG) son globalmente infrecuentes, son los cánceres más comunes en varones de edad comprendida entre 15 y 35 años. Su incidencia se estima para los varones blancos entre 2 y 6 casos/100.000 habitantes/año. Sin embargo, es una de las lesiones tumorales conocidas de mejor pronóstico; de hecho se ha reducido la mortalidad desde un 50% en la década de los 70 a menos del 10% en la década de los 90¹.

Entre un 0,5%-7% de estos tumores son bilaterales, bien de modo sincrónico o metacrónico^{2,3}. Dado que la orquiectomía radical es considerada en el momento actual el paso inicial esencial para el tratamiento posterior, aquellos pacientes con lesiones bilaterales están condenados no sólo a ser infértiles, sino a la dependencia de un tratamiento hormonal sustitutivo. Es la misma circunstancia que se da en los pacientes con tumores de células germinales en teste único.

Existen algunas evidencias en el momento actual que permiten considerar tratamientos alternativos en este grupo de pacientes, destinados básicamente a evitar los problemas derivados de la anorquia. Para su validación es preciso demostrar que los buenos resultados funcionales que puedan ofrecer no comprometen la curación cuando se comparan con la terapia considerada estándar. En esta línea se encuadran la cirugía conservadora de parénquima y el empleo de poliquimioterapia neoadyuvante sin orquiectomía o seguida de orquiectomía parcial.

En este artículo revisamos el papel actual de estas alternativas tras presentar un caso de seminoma puro en testículo único tratado mediante cirugía parcial y una pauta estricta de vigilancia.

CASO CLÍNICO. MATERIAL Y MÉTODOS

Varón de 29 años de edad con el único antecedente previo de resolución quirúrgica de varicocele izquierdo a los 17 años y atrofia isquémica secundaria de dicho testículo. Consulta por aparición de una lesión nodular en teste derecho de 1 mes de evolución sin sintomatología subjetiva asociada.

– *Exploración física y estudios iniciales complementarios:*

– Testículo izquierdo atrófico de 1,5 cm de diámetro alojado en el hemiescroto correspondiente.

– Testículo derecho de tamaño normal, móvil, en el que se palpa una lesión indurada dependiente de polo superior, bajo la cabeza epididimaria, de 1,5 cm. de diámetro. Cordón testicular normal.

– Ausencia de adenopatías inguinales o supraclaviculares.

– Ecografía testicular: atrofia testicular izquierda. Lesión hipoecogénica de 18 mm de diámetro mayor bien delimitada y con microcalcificaciones en su interior, dependiente de polo superior de teste derecho (Fig. 1).

– Marcadores tumorales (alfa-fetoproteína, B-HCG, LDH): normales.

– Determinación de FSH, LH y testosterona basal: en rango de normalidad.

– *Actitud terapéutica inicial.* Bajo el diagnóstico de neoformación testicular sobre teste único derecho es realizada exploración quirúrgica vía inguinal bajo anestesia raquídea. Tras individualizar y aislar el cordón testicular se procede a la apertura de la túnica albugínea, comprobando la posibilidad técnica de realizar una cirugía conservadora de parénquima, circunstancia a la que accede el paciente en el mismo acto quirúrgico una vez explicados los riesgos. Tras la exéresis de la lesión con un margen de parénquima sano es practicada también la extirpación de cabeza y la mitad del cuerpo del epidídimo. Fueron tomadas muestras aleatorias del parénquima testicular restante y de la zona adyacente a la lesión.

– *Estudio anatomopatológico y estadiaje clínico*

Informe anatomopatológico (Fig. 2): lesión compatible con seminoma clásico, con evidente infiltración linfocitaria e índice mitótico de 4/campo. Áreas múltiples de CIS en la vecindad del tumor. Margen quirúrgico libre de enfermedad. Muestras de parénquima restante con ausencia de lesiones de CIS. Ausencia de infiltración del epidídimo.

– TAC toraco-abdomino-pelviano: ausencia de adenopatías viscerales, locorregionales o a distancia.

En resumen, seminoma testicular estadio clínico pT1N0M0 de la UICC (Estadio I tradicional).

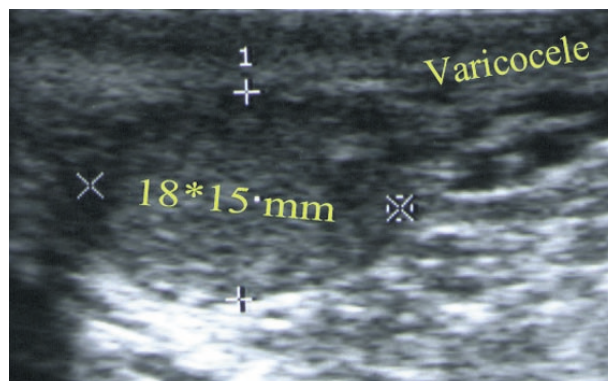
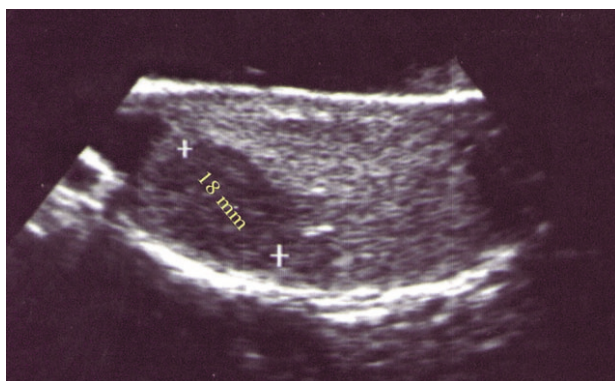


FIGURA 1. Imagen ecográfica de teste derecho con lesión nodular hipocogénica. Teste izquierdo atrófico de ecoestructura homogénea con varicocele residual.

– *Seguimiento y controles.* Tras una detallada explicación de los riesgos y posibilidades terapéuticas se decide mantener al paciente bajo vigilancia sin emplear terapia adyuvante con el siguiente esquema: bimensual durante el primer año, trimestral durante el segundo año y semestral hasta el quinto año, empleando exploración física, ecografía testicular, determinación de marcadores, Rx de tórax y TAC abdómino-pelviano. No fue realizada radioterapia sobre el resto del parénquima testicular ante la ausencia de CIS en las muestras remitidas para análisis anatómopatológico.

En el momento actual y tras 24 meses de seguimiento el paciente permanece libre de enfermedad, no habiéndose demostrado recidiva de la enfermedad local (Fig. 3) ni desarrollo de metástasis regionales o a distancia.

El caso clínico descrito motivó la revisión de aspectos puntuales del tratamiento de los tumo-

res de células germinales, encaminada básicamente a conocer la incidencia de lesiones testiculares asociadas, el manejo específico de las mismas, la posibilidad de recidiva local de la lesión primaria tras tratamiento conservador y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes que han seguido esta orientación terapéutica. La búsqueda bibliográfica en las bases de datos MEDLINE entre 1976 y 1999, COCHRANE de revisiones sistemáticas y la CCT de ensayos clínicos actuales (<http://www.controlled-trials.com>) reveló la ausencia de ensayos clínicos o estudios controlados al respecto (evidencias de nivel I y II). Por ello se analizaron estudios retrospectivos y de casos y controles como únicas evidencias disponibles en el momento actual, eliminando las aportaciones de casos aislados no encuadrados en una serie evolutiva. Los resultados de la búsqueda y revisión quedan resumidos en las Tablas I y II.

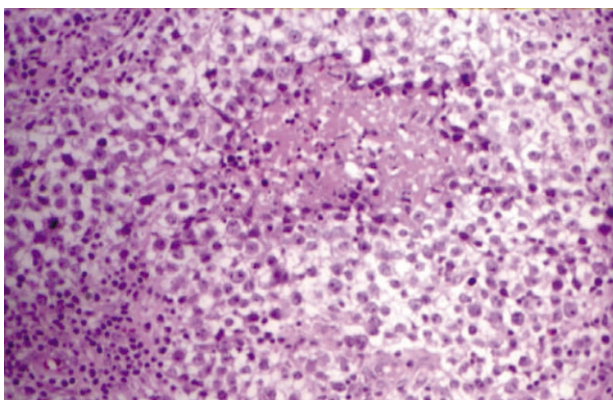


FIGURA 2. Anatomía patológica. Lesión compatible con seminoma puro. Área de necrosis central.



FIGURA 3. Control ecográfico 24 meses después de la orquiectomía parcial.

TABLA I

RESULTADOS DE LA ORQUIECTOMÍA PARCIAL RESPECTO AL CONTROL LOCAL DE LA ENFERMEDAD Y SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE

Autores	n	Tipo histológico	Seguimiento	Recidiva local	Supervivencia
Heindenreich 1995 ¹²	6	4/6 seminomas	43 meses	0%	100%
Weissbach 1995 ¹³	14	6/14 seminomas	28 meses	0%	100%
Heindenreich 1997 ¹⁴	13	7/13 seminomas	62 meses	1/13 (7,6%)	100%

TABLA II

RESULTADOS DE LA POLIQUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE. PORCENTAJE DE PACIENTES CON TUMOR VIABLE EN TESTÍCULO Y EN LAS METÁSTASIS TRAS EL TRATAMIENTO

Autores	n	Tumor viable en testículo	Tumor viable en metástasis
Greist, 1984*	20	15%	10%
Chong, 1986*	16	25%	19%
Oliver, 1996 ²³	32	16%	13%
Simmonds, 1995 ²⁴	24	12,5%	12,5%

*Citados en ²³.

DISCUSIÓN

Actualmente se sigue considerando la orquiectomía radical como el “patrón oro” en el tratamiento de los TTCG. Permite obtener un espécimen anatomopatológico, evaluar los factores pronósticos histológicos del tumor primario y eliminar el foco inicial. El procedimiento presenta mínima morbilidad, mortalidad nula y excelente control del tumor primario prácticamente en el 100% de los casos.

Esta pauta es la recomendada incluso en casos de tumores bilaterales o en órgano único, opción que resulta en infertilidad y necesidad de terapia hormonal androgénica. Dado que la supervivencia causa-específica asociada a los TCG supera en el momento actual el 90% debido fundamentalmente a la eficacia de la poliquimioterapia adyuvante⁴, la calidad de vida de estos pacientes jóvenes se ve necesariamente comprometida.

Una alternativa a la orquiectomía radical en estos casos es la resección parcial conservadora de parénquima. Esta aproximación terapéutica ha sido desarrollada a partir de los buenos resulta-

dos funcionales obtenidos tras la enucleación de los teratomas infantiles^{5,6} y en casos de neoformaciones benignas. El mismo abordaje ha sido propuesto para el control de lesiones de comportamiento tan incierto como el tumor de células de Leydig, siempre y cuando concurren las condiciones de escasa agresividad citológica (arquitectura endocrinoide, menos de 3 mitosis/campo), presencia de cápsula fibrosa que permita la enucleación y ausencia de invasión vascular o linfática⁷.

Sin embargo, la cirugía parcial en el caso de los TTCG tiene “a priori” algunos inconvenientes. Tal abordaje rompe el principio de la radicalidad que parece necesaria desde el punto de vista oncológico para el control del tumor primario. Y esto es aún más cierto si tenemos en cuenta que el 85% de los tumores seminomatosos y la práctica totalidad de los no seminomatosos llevan asociado carcinoma “in situ” (CIS) en el parénquima restante⁸. El carácter evolutivo de esta lesión, capaz de progresar a carcinoma invasor en un porcentaje superior al 50% de los casos, hace pensar necesariamente en la posibilidad más que teórica de la recidiva local y, sobre todo, en un fracaso terapéutico de nefastas consecuencias para el paciente.

Por otro lado, la cirugía parcial oncológica no es un concepto nuevo en nuestra especialidad. Baste recordar los buenos resultados obtenidos mediante técnicas no radicales en el adenocarcinoma renal⁹, lesión que presenta unas tasas de multifocalidad de hasta el 18%¹⁰ y frente al cual, además, no existe hasta el momento terapia adyuvante eficaz¹¹.

Existen actualmente algunas evidencias que apoyan este tipo de abordaje en casos seleccionados¹²⁻¹⁴ (Tabla I). Se trata de evidencias de tipo III, dado que en ningún caso son fruto de ensayos clí-

nicos prospectivos y randomizados, sino de estudios retrospectivos. Además incluyen pacientes que ya han sido tratados con quimioterapia o radioterapia adyuvantes para un primer tumor, circunstancia que podría modificar el comportamiento de una segunda lesión primaria. No obstante los resultados obtenidos permiten ofrecer algunas conclusiones válidas.

La primera orquiectomía parcial para el tratamiento de un tumor de células germinales de testículo fue comunicada por Richie en 1984 a título anecdótico¹⁵. No obstante la mayor experiencia al respecto es Europea, especialmente de los grupos alemanes dada la elevada incidencia de esta patología en el Centro y Norte de nuestro continente^{13,14}.

Para estos autores la cirugía parcial del TTCC ha de partir de las siguientes premisas:

- Lesión bilateral o alojada en testículo único.
- Tamaño no superior a los 25 mm de diámetro mayor, con el fin de mantener el suficiente parénquima viable.
- Tumor órgano-confinado y en ningún caso en contacto con la rete testis. Esta localización incrementa en un 30% el riesgo de desarrollar metástasis retroperitoneales¹³.
- Valores séricos preoperatorios de testosterona basal rigurosamente normales.
- Empleo de radioterapia local sobre el testículo remanente en caso de CIS asociado. Esta pauta consigue la destrucción de toda la línea germinal, evitando el riesgo de desarrollar una recidiva local. Se suelen aplicar un total de 20 Gy, aunque dosis menores (16-18 Gy) parece que evitan la posible lesión de las células de Leydig sin reducir la eficacia de la terapia¹⁶. En cualquier caso, la biopsia testicular a los 6 meses del tratamiento parece, en estos casos, necesaria para descartar lesiones activas.

Es importante señalar que la incidencia de recidiva local en estas series, consideradas globalmente, es del 3,07%. Muy posiblemente la capacidad de las biopsias aleatorias para detectar el CIS, junto a la eficacia demostrada de la radioterapia para su control son los responsables. Además, tales recidivas pueden ser fácilmente detectadas de modo precoz: la sensibilidad para el diagnóstico de la palpación testicular, la ecografía y ambas es del 93%, 97% y el 100% respectivamente¹⁷.

Estos datos permitirían incluir dentro de las indicaciones ya mencionadas a aquellos grupos de

pacientes con elevado riesgo de desarrollar TTCC bilaterales: criptorquidia, atrofia testicular, recuentos espermáticos bajos, niveles de FSH elevados y edad al diagnóstico del primer tumor inferior a los 30 años³.

Se desconoce en el momento actual si el comportamiento de estas recidivas puede comprometer, tanto o más que el propio tumor primario, la supervivencia del paciente. Asimismo, tampoco sabemos si la manipulación tumoral es capaz de favorecer la diseminación vascular de células tumorales o un eventual implante de las mismas en el propio campo quirúrgico. No obstante hemos de tener en cuenta la conocida sensibilidad de los TTCC a la terapia adyuvante y su favorable respuesta incluso en estadios avanzados. De hecho los resultados en cuanto a supervivencia del paciente en las series comentadas son excelentes, aunque evidentemente no extrapolables. Esta es la base argumental que ha motivado nuestra actitud en el caso que presentamos.

El papel de la poliquimioterapia neoadyuvante sin orquiectomía en el tratamiento de este tipo de lesiones es aún más controvertido. Esta opción terapéutica permitiría también conservar el suficiente parénquima funcionante como para evitar los efectos de la anorquia. Además, dado que los efectos de la quimioterapia sobre las células germinales no es permanente^{18,19}, sería posible mantener la esperanza de recuperar la fertilidad.

Las bases racionales para este abordaje surgen de observaciones retrospectivas que sugieren que la poliquimioterapia puede reducir, aunque no eliminar, el riesgo de progresión del CIS:

– Por un lado, el CIS contralateral desaparece tras poliquimioterapia en el 86% de los casos, aunque el riesgo acumulado de recidiva se estima en torno al 21%-42% a los 5 y 10 años respectivamente²⁰.

– Por otro, la incidencia de tumores contralaterales es inferior en estos pacientes cuando se comparan con grupos sometidos exclusivamente a cirugía o a radioterapia regional adyuvante^{21,22}.

Existen al respecto al menos cinco estudios retrospectivos que demuestran la ausencia de tumor primario tras quimioterapia entre el 72% y 93% de los pacientes (Tabla II), cifra que se aproxima al 100% en los casos en que se consigue una respuesta clínica completa²³. Estos datos sugieren

que el comportamiento del tumor primario y sus metástasis frente a los agentes citotóxicos empleados en la actualidad podría ser equivalente, poniendo en duda el concepto clásico de la impermeabilidad relativa de la barrera hematotesticular.

En cualquier caso, la posibilidad de mantener lesiones residuales activas tras la poliquimioterapia neoadyuvante hace que esta opción parezca poco admisible desde el punto de vista terapéutico. Sin embargo, permite pensar en abordajes combinados que evidentemente es necesario testar con ensayos clínicos controlados. Y nos referimos a aquellos casos de TTCCG en teste único o bilaterales en los que el tamaño de la lesión excluya de inicio la cirugía parcial. ¿Por qué cerrar las puertas a la posibilidad de un tratamiento sistémico de entrada para después realizar una cirugía ahorradora de parénquima sobre la lesión residual?

La detección cada vez más precoz de los tumores testiculares hace que el tamaño de la lesión primaria se reduzca. Ésto provoca también que el porcentaje de pacientes con enfermedad locorreccional o diseminada sea cada vez menor²³. Por el momento, las únicas indicaciones para la cirugía parcial de testículo en los TTCCG son las ya comentadas. Pero ¿seguirá siendo así en el futuro o podremos ampliar tales indicaciones a los grupos de pacientes de riesgo o incluso a todos los casos de TTCCG?

REFERENCIAS

1. RICHIE JP: Neoplasms of the testis. In Campbell's Urology Seventh Edition. Philadelphia W.B. Saunders Co 1998; 2.411.
2. DIECKMANN KP, BOECKMANN W, BROSIG W et al.: Bilateral testicular germ cell tumors. Report of 9 cases and review of the literature. *Cancer* 1998; **57**: 1.254.
3. COOGAN CL, FOSTER RS, SIMMONS GR et al: Bilateral testicular tumors. Management and outcome in 21 patients. *Cancer* 1998; **83**: 547.
4. EINHORN LH., RICHIE JP, SHIPLEY WU: Cancer of the testis. In DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. editors. Cancer: principle and practice of oncology. Fourth edition. Philadelphia: JB Lippincott 1993; 1.126.
5. WEISSBACH L, ALTWEIN JE, STIENS R: Germinal testicular tumors in childhood. Report of observations and literature review. *Eur Urol* 1984; **10**: 73.
6. RUHSTON HG, BELMAN AB, SESTERHENN I et al.: Testicular sparing surgery for prepubertal teratoma of the testis: a clinical and pathological study. *J Urol* 1990; **144**: 726.
7. POBIL JL, MARTÍNEZ J, MAESTRO JL, MORALES A: Aproximación a la cirugía conservadora del tumor de células de Leydig. *Arch Esp Urol* 1996; **49** (7): 700.
8. REINBERG Y, MANIVEL JC, FRALEY EE: Carcinoma in situ of the testis. *J Urol* 1989; **142**: 243.
9. NOVICK AC: Partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urology* 1995; **46** (2): 149.
10. NISSENKORN I, BERNHEIM J: Multicentricity in renal cell carcinoma. *J Urol* 1995; **153**: 620.
11. FERNÁNDEZ APARICIO T, MIÑANA B, CARRERO V y cols.: Opciones terapéuticas en el carcinoma renal metastásico. *Actas Urol Esp* 1992; **16**: 529.
12. HEIDENREICH A, BONFIG R, DERSCHUM W et al.: A conservative approach to bilateral testicular germ cell tumors. *J Urol* 1995; **153**: 10.
13. WEISSBACH L: Organ preserving surgery of malignant germ cell tumors. *J Urol* 1995; **153**: 90.
14. HEINDENREICH A, HÖLT W, ALBRECHT W et al.: Testis-preserving surgery in bilateral testicular germ cell tumors. *Br J Urol* 1997; **79**: 253.
15. RICHIE JP: Simultaneous bilateral tumors with unorthodox management. *World J Urol* 1984; **2**: 74.
16. DIECKMANN KP, BESSERER A, LOY V: Low-dose radiation therapy for testicular intraepithelial neoplasia. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993; **119**: 335.
17. RICHIE JP, BIRNHOLD J, GARNICK MB: Ultrasonography as a diagnostic adjunct for the evaluation of masses in the scrotum. *Surg Gynec Obstet* 1982; **154**: 695.
18. ÁLVAREZ GONZÁLEZ E: En Andrología. Teoría y práctica. Álvarez González E. Ed. Ediciones Díaz de Santos, S.A. Madrid, 1989.
19. HANSEN PV, GLAVIND K, PANDURO J, PEDERSEN M: Paternity in patients with testicular germ cell cancer: pretreatment and post-treatment findings. *Eur J Cancer* 1991; **27** (11): 1.385-1.389.
20. CHRISTENSEN TB, DAUGAARD G, GEERTSEN PF, VON DER MAASE H: Effect of chemotherapy on carcinoma in situ of the testis. *Ann Oncol* 1998; **9** (6): 657-660.
21. OLIVER RTD, EDMONDS P, ONG JY et al.: Pilot studies of 2 and 1 course carboplatin as adjuvant for stage I seminoma: should it be tested in a randomised trial against radiotherapy?. *Int J Rad Oncol Biol Physics* 1993; **29**: 3.
22. OSTERLIND A, BERTHELSEN JC, ABILDGAARD N: Risk of bilateral testicular germ cell cancer in Denmark: 1960-1984. *J Nat Cancer Inst* 1991; **83**: 1.391.
23. OLIVER RTD, ONG J, BLANDY JP, ALTMAN DG: Testis conservation studies in germ cell cancer justified by improved primary chemotherapy response and reduced delay: 1978-1994. *Br J Urol* 1996; **78**: 119.
24. SIMMONDS PD, MEAD GM, LEE AH, THEAKER JM, DEWBURY K, SMART CJ: Orchiectomy after chemotherapy in patients with metastatic testicular cancer. Is it indicated?. *Cancer* 1995; **75** (4): 1.018-1.024.
25. ONDRUYS D, HORÝŇYAK M, MAÝTOŇSKA J, KAÚŠITZ J, BELAN V, ČĀRSKY S: Is it necessary to begin therapy with orchiectomy in patients with advanced stage testicular tumors?. *Rozhl Chir* 1991; **70** (12): 532-536.

Dr. T. Fernández Aparicio
C/ Osa Menor, 6. Urb. Jardín de Murcia
30100 El Puntal (Murcia)

(Trabajo recibido el 10 Julio de 2000)