

CARCINOMA EMBRIONARIO TESTICULAR CON NEOPLASIA INTRATUBULAR DE CÉLULAS GERMINALES SINCRÓNICA CONTRALATERAL: ANÁLISIS DE UN CASO

N.A. CRUZ GUERRA, T. MAYAYO DEHESA, C. CUESTA ROCA*,
F. ARIAS FÚNEZ, M. SÁNCHEZ ENCINAS, A. ESCUDERO BARRILERO

*Servicio de Urología. *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital "Ramón y Cajal". Madrid.*

PALABRAS CLAVE:

Neoplasias testiculares. Carcinoma in situ. Diagnóstico. Terapia.

KEY WORDS:

Testicular neoplasms. Carcinoma in situ. Diagnosis. Therapy.

Actas Urol Esp. 24 (6): 491-495, 2000

RESUMEN

Presentamos el caso de un varón de 20 años al que le fue detectado un tumor testicular derecho, siéndole practicada orquiectomía bilateral teniendo en cuenta los hallazgos sincrónicos clínicos, eco-gráficos e histológicos (en biopsia intraoperatoria) del testículo izquierdo, siendo el resultado definitivo anatomo-patológico de carcinoma embrionario derecho con neoplasia intratubular de células germinales (NICG) difusa del teste contralateral.

La NICG (anteriormente denominada carcinoma in situ), se presenta en un 5% de casos en la gónada contralateral de aquellos pacientes con un neoplasia testicular. Más del 50% desarrollarán cáncer en dicho teste. Las manifestaciones clínicas y los hallazgos de la exploración física suelen resultar inespecíficos. El diagnóstico de NICG se basa en la biopsia, aunque la ecografía pudiera asimismo proporcionar algunos datos, según refieren algunos autores.

Analizamos las opciones de cara a la terapia de la NICG: (orquiectomía, quimioterapia, radioterapia, o actitud vigilante-expectante). En nuestro caso, fue la primera la que se llevó a cabo. Debido a existencia de metástasis linfáticas retroperitoneales fue aplicado asimismo tratamiento quimioterápico, con evolución posterior excelente.

ABSTRACT

We report the case of a 20-year old male with a right testicular tumor. Bilateral orchidectomy was practised considering the synchronous clinical, ultrasonographical and histological (intraoperative biopsy) findings of the left testis. The definitive pathological report showed a right embryonal carcinoma with wide intratubular germ cell neoplasia (IGCN) of the contralateral testis.

IGCN (formerly carcinoma in situ) is present in about 5% of cases in the contralateral gonad of those patients with a testicular neoplasm. More than 50% will develop cancer in that testis. Clinical and physical examination findings are usually unspecific. The diagnosis of IGCN is based on biopsy, although ultrasonography could give some data too, as some authors report.

We analize the therapy options for IGCN: (orchidectomy, quimiotherapy, radiotherapy, or "wait and see"). In our case, the first one was made. Quimiotherapy was used due to existence of retroperitoneal lymph node metastases, with an excellent follow-up afterwards.

La Neoplasia Intratubular de Células Germinales (NICG) se presenta hasta en un 5% de casos en la gónada contralateral de aquellos pacientes con un tumor testicular. Han sido varias las publicaciones que intentan abordar los múltiples aspectos de esta patología. En efecto, tanto la necesidad o no de biopsia en busca de verificar su existencia, como la orientación terapéutica, e incluso su propia nomenclatura (véase términos como neoplasia testicular intraepitelial o carcinoma in situ), han sido objeto de discusión¹.

Presentamos el siguiente caso clínico de tumor germinal unilateral con NICG contralateral sincrónico. Analizamos asimismo aquellas consideraciones más significativas en relación con el manejo de este paciente, haciendo referencia a la literatura existente al respecto.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 20 años. Refiere incremento de la consistencia del polo superior del testículo derecho, al tacto, durante los últimos tres meses. Asimismo, las dimensiones totales de dicho testículo han aumentado durante este periodo de tiempo. Un mes antes de ser visto en nuestras Consultas Externas, se presenta una sintomatología consistente en dolor local en teste, oscilante, leve inicialmente, pero que se intensifica de forma progresiva, con el paso de los días.

No existe síndrome miccional, hematuria, ni sensación febril. No anorexia, astenia ni pérdida de peso. No otras manifestaciones de interés.

Como antecedentes urológicos cabe destacar una orquidopexia derecha a los 5 años. Otros antecedentes personales, sin interés.

FIGURA 1

FIGURA 2

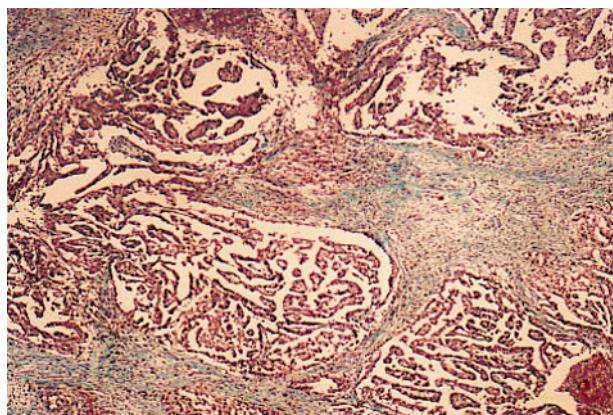


FIGURA 3. Parénquima testicular derecho en el que se aprecia un tejido neoplásico que adopta una disposición con patrón papilar, evidenciándose múltiples células anaplásicas: carcinoma embrionario. (Tricrómico de Masson x 20).

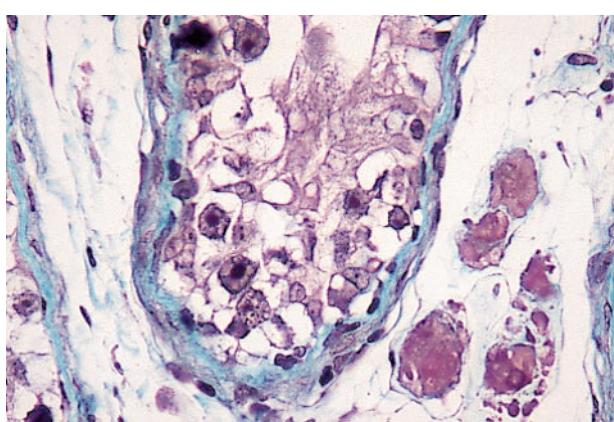


FIGURA 4. Neoplasia intratubular de células germinales: grandes células atípicas con amplios citoplasmas claros, en el seno de los túbulos seminíferos del testículo izquierdo, sustituyendo a los componentes tubulares normales. (Tricrómico de Masson x 40).

En la exploración física destaca, a la palpación, un aumento de dimensiones del testículo derecho, doloroso, junto con un incremento en la consistencia, así como irregularidad de su superficie. No reacción escrotal. En el teste izquierdo se apreció cierto aumento de la sensibilidad de forma difusa, con un discreto incremento en la consistencia del mismo, algo mayor en sus 2/3 superiores. Ambos epidídimos y cordones sin hallazgos significativos.

De los parámetros analíticos destacan los valores siguientes: hematocrito: 49,7% (resto de hemograma normal); LDH: 662 U/l (resto de bioquímica normal). Marcadores séricos: alfa-fetoproteína = 3,18 UI/ml (N = 0-8); Beta- hCG = 0,58 ng/ml (N = 0-0,1).

En la ecografía testicular derecha se aprecia imagen pseudonodular, de bordes irregulares, de unos 4,5 cm de diámetro máximo, y que presenta ecogenicidad levemente disminuida con respecto al resto del parénquima, aunque no de forma homogénea (Fig. 1). El testículo izquierdo evidencia un patrón ecográfico claramente dishomogéneo, con menor ecogenicidad, excepto en su polo inferior (Fig. 2).

Dentro de las pruebas radiológicas cabe señalar: Rx de tórax: normal. Se realizó asimismo TAC toraco-abdomino-pélvica, en la que se objetivó presencia de adenopatías metastásicas retroperitoneales (retrocavas, interaortocavas y pre-psoas dcho.), de 3 cm de diámetro máximo, sin otros hallazgos.

Se llevó a cabo criopreservación de semen, dada la edad del paciente.

Bajo anestesia general, se procedió a realización de orquiektomía derecha reglada, objetivándose intraoperatoriamente un testículo derecho aumentado de tamaño y consistencia, con transformación tumoral prácticamente total. En el testículo izquierdo se apreció un parénquima blanquecino en su mayor parte, comprobándose en la biopsia intraoperatoria de éste, la existencia de hipoplasia con atipias, edema y fibrosis, ante lo cual se procede a la orquiektomía reglada izquierda. En el mismo acto operatorio se implantaron prótesis intraescrotales bilaterales siliconadas. Fue instaurado a posteriori tratamiento sustitutivo hormonal.

El estudio histopatológico de las piezas evidenció carcinoma embrionario testicular derecho, con permeación linfática de la rete testis, pero sin extensión extratesticular (estadio pT2) (Fig. 3). Testículo izdo. con neoplasia germinal intratubular difusa (pTis) (Fig. 4).

DISCUSIÓN

La Neoplasia Intratubular de Células Germinales (NICG), está presente en el 90% de los testículos que albergan neoplasias germinales, y en un 4,5-5% de las gónadas contralaterales, según series.

La sospecha de relación entre la existencia de NICG y el desarrollo posterior de un tumor testicular en la misma localización es antigua, no obstante, es Skakkebaek en 1972 el autor que reconoce por primera vez a la primera entidad como precursora de la segunda². Desde entonces, varias han sido las publicaciones orientadas hacia la verificación de este hecho, encontrando éstas las cifras de prevalencia prácticamente coincidentes entre neoplasias testiculares bilaterales y las de NICG³⁻⁵. Los últimos modelos evolutivos basados en el estudio de la Genética celular, sugieren incluso la posibilidad de que los tumores no seminomatosos pasen por una fase subclínica de seminoma entre el momento de microinvasividad de la neoplasia intratubular, y la aparición de tumor germinal establecido¹. También en relación con el campo de la Genética cabría destacar la evidencia de la participación de proto-oncogenes (c-kit sobre todo) en el desarrollo y migración de células primordiales⁶, así como el papel del gen de la ciclina-D2 en la carcinogénesis testicular⁷.

Desde un punto de vista epidemiológico cabe señalar además que, como en nuestro caso, los pacientes que presentan esta lesión en el teste contralateral son significativamente más jóvenes que aquellos con tumor testicular sin NICG contralateral asociada.

La atrofia testicular ha sido considerada como factor de riesgo significativo de cara a la existencia de neoplasia intratubular en la gónada. Los intersexos con el cromosoma Y en su cariotipo, así como aquellos pacientes con tumores germinales

extragonadales de localización retroperitoneal, deben considerarse asimismo (a pesar de su escasa frecuencia) grupos en los que se presenta una alta incidencia de NICG. La criptorquidia también ha sido relacionada inicialmente (NICG en el 3% de casos), pero no se ha llegado a establecer una relación significativa⁸. En varones infértilles aparece en un 0,4-1,1% de pacientes.

La inespecificidad en las manifestaciones clínicas y exploración física es la regla en las neoplasias intratubulares testiculares. De forma similar ocurre con sus hallazgos ecográficos, aunque algunos autores⁹ señalan el valor predictivo de algunos patrones irregulares de cara al diagnóstico de NICG. En cualquier caso, el resultado del estudio histológico definitivo no fue del todo el esperado, puesto que se pensaba en una lesión de un estadio algo más avanzado, de la cual finalmente no hubo evidencia.

La verificación de la existencia de NICG viene dada por la toma biópsica, siendo considerada ésta un método seguro para la identificación precoz del mismo, según varias publicaciones, si bien hay autores que aportan series con incidencia de complicaciones menores entre las que destaca el dolor persistente tras la intervención -hasta en un 23% de casos¹⁰. No obstante, la realización de biopsia contralateral sistemática en caso de tumor germinal unilateral es muy debatida, máxime cuando se tiene en cuenta que en España se aportan cifras de incidencia de tumor testicular en el teste contrario de tan sólo un 1%, frente al ya citado 5% de otras series europeas, donde la práctica de dicha biopsia es más habitual^{1,11}.

La decisión de realizar en nuestro caso orquiektomía izda en el mismo acto operatorio puede ser controvertida, si consideramos la descripción anatopatológica definitiva de la pieza. De hecho, las opciones de cara a la terapia de la NICG asociada a neoplasia testicular contralateral, son varias:

– Tenemos en primer lugar, como hemos visto, la orquiektomía, que será curativa; pero supondrá el hándicap de necesitar tratamiento sustitutivo hormonal de por vida, y, en caso de querer descendencia, tener que recurrir a la fecundación artificial con el semen criopreservado. Sólo es de primera elección en NICG unilateral con normalidad de teste contralateral.

– La radioterapia, en dosis (fraccionada o única) de 14 Gy; desconociéndose el efecto a largo plazo sobre la producción androgénica de ese testículo (aunque se apunte la posibilidad de que incluso dosis bajas de radiación pueden causar alteraciones en la función de las células de Leydig, apareciendo incluso atrofia testicular)¹¹. A pesar de ésto, se considera el tratamiento de elección para la gónada con NICG tras la orquiektomía del teste contrario que presenta neoplasia germinal establecida.

– La observación, entendiendo ésta como un riguroso seguimiento del paciente en el que jueguen un papel esencial la cuidadosa exploración física del teste, y sobre todo la ecografía escrotal. Debemos recordar en este punto, no obstante, que más del 50% de testes con neoplasia intratubular germinal desarrollarán cáncer en dicha localización durante los cinco años siguientes; además, no ha sido verificada en ningún caso la regresión espontánea de la NICG en tomas biópsicas repetidas a lo largo del tiempo.

– La quimioterapia, basada en las combinaciones con cisplatino, ha demostrado carecer de efecto permanente sobre la NICG¹², lo cual, aparte su toxicidad, ha hecho de ésta una opción de tratamiento no válida para estos casos.

Tras la orquiektomía bilateral, a nuestro paciente le fue instaurado tratamiento quimioterápico con una combinación de cisplatino + bleomicina + VP16. En 2 meses le fueron administrados 3 ciclos, tras el último de los cuales la TAC toraco-abdomino-pélvica mostraba ya ausencia de adenopatías metastásicas, estando las cifras de AFP y Beta-hCG dentro de rangos normales.

En la actualidad, transcurridos tres años desde la cirugía, tanto la TAC como los marcadores, así como la bioquímica básica permanecen dentro de la normalidad.

REFERENCIAS

- CHECHILE GE, ALGABA F, SOLSONA NARBÓN E, VILLAVICENCIO MAVRICH H, VICENTE RODRÍGUEZ J: Lesiones premalignas de los tumores germinales testiculares. En: Lesiones premalignas de los tumores urológicos. Valoración clínico-patológica-molecular. Tema monográfico del LXIII Congreso de la Asociación Española de Urología. *ENE Ediciones* 1998; **5**: 107-114, Madrid.
- SKAKKEBAEK NE: Possible carcinoma-in-situ of the testis. *Lancet* 1972; **2**: 516.

3. DIECKMANN KP, LOY V: Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasms. *J Clin Oncol* 1996; **14** (12): 3.126-3.132.
4. LOY V, DIECKMANN KP: Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia (carcinoma in situ) in patients with testicular germ cell tumour. Results of the German multicentre study. *Eur Urol* 1993; **23** (1): 120-122.
5. DIECKMANN KP, LOY V, BUTTNER P: Prevalence of bilateral testicular germ cell tumours and early detection based on contralateral testicular intra-epithelial neoplasia. *Br J Urol* 1993; **71** (3): 340-345.
6. 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; **17**: 85-92.
7. HOULDSWORTH J, REUTER V, BOSL GJ, CHAGANTY RS: Aberrant expression of cyclin D2 is an early event in human male germ cell tumourogenesis. *Cell Growth Differ* 1997; **8**: 293-299.
8. HARLAND SJ, COOK PA, FOSSA SD et al: Risk factors for carcinoma in situ of the contralateral testis in patients with testicular cancer. An interim report. *Eur Urol* 1993; **23** (1): 115-118.
9. LENZ S, SKAKKEBAEK NE, HERTEL NT: Abnormal ultrasonic pattern in contralateral testes in patients with unilateral testicular cancer. *World J Urol* 1996; **14 Suppl. 1**: 55-58.
10. BRUNN E, FRIMODT-MOLLER C, GIWERCMAN A, LENZ S, SKAKKEBAEK NE: Testicular biopsy as an outpatient procedure in screening for carcinoma in situ: complications and patient's acceptance. *Int J Androl* 1987; **10**: 99.
11. HERR HW, SHEINFELD J: Is biopsy of the contralateral testis necessary in patients with germ cell tumors?. *J Urol* 1997; **158** (4): 1.331-1.334.
12. DIECKMANN KP, LOY V: Intratesticular effects of cisplatin-based chemotherapy. *Eur Urol* 1995; **28** (1): 25.

Dr. N.A. Cruz Guerra
 C/ Virgen de la Luz, 34 - 2º dcha
 38700 Sta. Cruz de la Palma
 (Islas Canarias)

(Trabajo recibido el 30 Julio de 1999)