



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"**

CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

**FRECUENCIA POR RANGO DE EDAD Y SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DE
TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES DE TESTÍCULO EN CENTRO MÉDICO
NACIONAL LA RAZA DEL PERIODO 2014- 2018**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:

DRA. FABIOLA JAZMÍN VARGAS UGARTE

ASESORES DE TESIS:

DR. BERNAL HUMBERTO ESQUINCA MORENO

DRA. MARIA DEL ROSARIO MORA CAMPOS

Ciudad de México, Enero 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JESÚS ARENAS OSUNA.

Jefe de la división de educación en salud.

DRA. MARIA DEL ROSARIO MORA CAMPOS.

Titular del curso universitario de especialización en anatomía patológica.

DRA. FABIOLA JAZMÍN VARGAS UGARTE

Residente de tercer año de Anatomía Patológica, UMAE Hospital de Especialidades CMN La Raza "Dr. Antonio Fraga Mouret"

No de Registro:

R-2019-3501-135

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIONES.....	30
REFERENCIAS BIBIOGRÁFICAS.....	31
ANEXOS.....	34

FRECUENCIA POR RANGO DE EDAD Y SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DE TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES DE TESTÍCULO EN CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA DEL PERIODO 2014 - 2018.

RESUMEN

MATERIAL Y MÉTODOS: Objetivo: Estimar la frecuencia por rango de edad y subtipo histológico de tumores de células germinales de testículo, del periodo 2014 al 2018 en el Hospital de especialidades del CMN La Raza.

Estudio retrospectivo, transversal y descriptivo que se efectuó en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza, en un periodo de cinco años. Se revisaron todas las piezas quirúrgicas de testículos por el servicio de anatomía patológica y de acuerdo al tipo de tumor que presentaban fueron evaluados de acuerdo a los criterios histológicos propuestos por la Organización Mundial de la Salud. Análisis estadístico: estadística descriptiva

RESULTADOS: De las 104,917 piezas quirúrgicas recibidas en el Departamento de Patología, el 0.57% correspondieron a quirúrgicos de testículo. Ciento setenta y nueve (29.5%) de estos casos fueron neoplasias benignas y malignas de testículo, donde 152 (84.9%) correspondieron a tumores de células germinales. El seminoma clásico (46.05%) fué el tumor germinal más frecuente con rango de edad de 17 a 50 años y una edad media de 33 años.

CONCLUSIONES: Los tumores de células germinales representaron el 84.9% de los tumores primarios de testículo, afectan principalmente a hombres en edad reproductiva en la tercera década de la vida. Los tumores germinales seminomatosos son los más frecuentes. Se localizan en el testículo derecho en el 50% de los casos.

PALABRAS CLAVE: testículo, tumor germinal, tumor maligno.

FRECUENCIA POR RANGO DE EDAD Y SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DE TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES DE TESTÍCULO EN CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA DEL PERIODO 2014 - 2018.

ABSTRACT

MATERIAL AND METHODS: Objective: To analyze the frequency by age range and histological subtype of testicular germ cell tumors, from the period 2014 to 2018 at the CMN La Raza Specialty Hospital.

Retrospective, cross-sectional and descriptive study that was carried out in the High Specialty Medical Unit of the "Antonio Fraga Mouret" Specialty Hospital of the La Raza National Medical Center, over a period of five years. All the surgical pieces of testicles were reviewed by the pathological anatomy service and according to the type of tumor that were evaluated according to the histological criteria proposed by the World Health Organization. Statistical analysis: descriptive statistics

RESULTS: Of 104,917 surgical pieces received in the Department of Pathology, 0.57% corresponded to testicular surgery. One hundred seventy-nine (29.5%) of these cases were benign and malignant testicular malignancies, where 152 (84.9%) corresponded to germ cell tumors. The classic seminoma (46.05%) was the most frequent germinal tumor with an age range of 17 to 50 years and an average age of 33 years.

CONCLUSIONS: Germ cell tumors accounted for 84.9% of primary testicular tumors, mainly men of reproductive age in the third decade of life. Seminomatous germ tumors are the most frequent. They are located in the right testicle in 50% of cases.

KEYWORDS: testis, germinal tumor, malignant tumor.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Neoplasia es por definición una masa anormal de tejido, con un crecimiento excesivo y desordenado, en relación con el tejido sano; y a su vez se divide en neoplasia benigna y maligna. Neoplasia benigna tiene un aspecto macroscópico y microscópico localizado, sin propagación a tejido anexos y es susceptible a extirpación quirúrgica; a diferencia de la contraparte maligna, pueden invadir y destruir estructuras adyacentes, y propagarse o hacer metástasis a sitios remotos (1).

Las neoplasias que surgen en el testículo son a menudo de carácter complejo y difieren en muchos aspectos de las neoplasias de tejidos no gonadales. Los tumores de células germinales (TCG) son neoplasias derivadas de las células germinales primordiales, que en la vida embrionaria migran desde el sistema nervioso central primitivo hasta localizarse en las gónadas (2).

En 2016, se revisó la clasificación de la OMS de tumores de células germinales testiculares considerando los avances en la comprensión de su tumorigénesis y características moleculares. Esta reestructuración condujo a una división en dos grupos principales, por un lado, tumores de tipo prepuberal, no derivados de la neoplasia de células germinales in situ (NCGIS), y por otro lado, tumores de tipo postpuberal, derivados de NCGIS, que ocurren en hombres jóvenes (seminoma y tumores de células germinales no seminomatosos: carcinoma embrionario, tumor del saco vitelino, teratoma y coriocarcinoma esencialmente) (3).

Las neoplasias testiculares son relativamente raras, ya que abarcan algo menos del 1% de todos los cánceres que se presentan en hombres y tienen una incidencia anual promedio de aproximadamente 2.3 por 100,000 hombres en poblaciones de habla inglesa. Sin embargo, han provocado un interés considerable porque más del 90% de estos tumores son malignos. Excluyendo las leucemias y los linfomas malignos, los tumores testiculares constituyen la principal forma de cáncer letal. (2). Los tumores de células germinales testiculares representan la neoplasia maligna más común en hombres entre las edades de 15 y 35 años. (12)

El seminoma es la forma más común de tumor puro de células germinales testiculares, representa aproximadamente el 50% de todos los casos de tumor testicular de células germinales, aunque su proporción relativa puede estar disminuyendo. Ocurre en pacientes con una edad promedio de 40 años, que es aproximadamente 10 años mayor que aquellos con tumor de células germinales no seminomatosos. El seminoma es extremadamente raro antes de la pubertad, pero se observan casos ocasionales en pacientes menores de 20 años (21).

En forma pura, el carcinoma embrionario comprende solo del 2 al 10%, mientras que se presenta como componente en más del 80% de los tumores mixtos de células germinales. Ocurre primero en la pubertad y tiene una incidencia máxima alrededor de los 30 años de edad, aproximadamente 10 años antes de la incidencia máxima del seminoma clásico. En el testículo, el tumor del saco vitelino (TSV) se observa en dos grupos de edad distintos: lactantes y niños pequeños y varones pospúberes. En adultos, generalmente ocurre como componente de un tumor mixto de células germinales y se observa en aproximadamente el 40% de los TCGNS. El coriocarcinoma puro, representa menos del 1% de los tumores de células germinales testiculares; el coriocarcinoma se mezcla con otros elementos tumorales de células germinales en el 8% de los tumores de células germinales testiculares. El teratoma ocurre en dos grupos de edad. En adultos, la frecuencia de teratoma puro varía de 2.7-7% y 47-50% en tumores de células germinales testiculares mixtos. En niños, la incidencia es entre 24-36%. (2).

Los tumores testiculares de origen germinal, suponen entre el 90 y 95% del total de lesiones neoforativas que pueden originarse en el testículo (4).

El restante 5-10% correspondería a lesiones con origen en estructuras no germinales, como las células intersticiales, ductales o de la túnica albugínea testicular. Esta situación de por sí no tiene por qué mejorar el pronóstico (4).

En general, la incidencia de tumores de células germinales testiculares ha aumentado en la mayoría de las poblaciones de origen europeo en las últimas décadas. La distribución de edad del tumor testicular de células germinales es inusual. La incidencia aumenta poco después del inicio de la pubertad. A partir de entonces, la tasa de incidencia específica por edad disminuye a un nivel muy bajo en hombres de sesenta años o más (5).

Aunque su causa es desconocida, se han propuesto teorías sobre influencias hormonales en las células germinales primordiales, pero lo que parece más claro, son las alteraciones genéticas vistas en estos individuos, incluida la sobreexpresión del gen *bcl-2*, que se pensaba era característica de los linfomas no Hodgkin, encontrándola en los TCG testiculares hasta en un 58%, haciendo estas neoplasias más agresivas. Las mutaciones en los receptores de la gonadotropina coriónica y de la hormona luteinizante en un tejido atrófico de epitelio germinal contribuyen al desarrollo de los TCG. Se han encontrado también defectos congénitos del desarrollo, que predisponen a la aparición de estas neoplasias. La incidencia de TCG testiculares es mayor en los pacientes con criptorquidia, apareciendo neoplasias en estos testículos con un riesgo relativo de entre un 2,5% y un 14%. Este riesgo es mayor en los testículos abdominales que en los inguinales, y con la corrección quirúrgica (orquidopexia) antes de la pubertad esta incidencia disminuye. Aproximadamente 1 de cada 10 pacientes que desarrollan TCG testiculares tiene historia de criptorquidia previa (7-9).

El carcinoma in situ o neoplasia germinal intratubular es identificada hasta en un 5% en el testículo contralateral; en los pacientes con TCG, el riesgo de desarrollar una neoplasia testicular contralateral luego de un TCG testicular se eleva entre 500 y 1.000 veces. Actualmente, el carcinoma in situ de testículo es reconocido como la lesión precursora del carcinoma invasor (7-9).

La exposición a dietilestilbestrol se ha relacionado, en algunos casos, con un incremento en la aparición de TCG testicular en hijos de madres expuestas, pero ningún estudio ha podido comprobarlo. En el síndrome de Klinefelter, que se

caracteriza por atrofia testicular, ausencia de espermatogénesis, ginecomastia y hábito eunucoide, con un cariotipo 47 XXY, hay un aumento de la incidencia de TCG, principalmente de localización mediastinal y asociados a neoplasias hematológicas, aunque se han descrito también en otras localizaciones. El trauma testicular también ha sido sugerido como causa de TCG testiculares, así como la orquitis viral, pero hasta ahora no se ha logrado comprobar esta asociación. No se ha podido identificar el aumento de la incidencia en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ni en pacientes a los que se le practica vasectomía (7-9).

Histológicamente los tumores de células germinales, se diferencian en su comportamiento biológico, en el pronóstico y también en la respuesta al tratamiento, sea esta quimioterapia o radioterapia. Mientras los seminomas aparecen con más frecuencia en la cuarta década de vida, los no seminomatosos lo hacen en la tercera, teniendo más de un tipo celular, incluso el seminomatoso. Sin embargo, la definición de seminoma puro excluye la presencia de algún elemento no seminomatoso (6).

Los seminomas representan aproximadamente el 50% de todos los tumores testiculares de células germinales. Puede haber una alta tasa mitótica (anaplásica), células gigantes sincitiotrofoblásticas y un aumento de la concentración sérica de gonadotropina coriónica humana (hCG), pero esto no influye en el manejo. El seminoma espermatocítico es una variante histológica rara que no es asociada con carcinoma in situ; por lo tanto, su relación con otros tumores de células germinales es incierta. Los seminomas espermatocíticos rara vez hacen metástasis y se presentan casi exclusivamente en hombres de edad avanzada (8).

La incidencia de tumores de células germinales no seminomatosos alcanza su punto máximo en la tercera década de la vida. El carcinoma embrionario es el tipo de cáncer más indiferenciado, con capacidad totipotencial para diferenciarse en los otros tipos de células no seminomatosas. El carcinoma embrionario puede producir concentraciones séricas elevadas de hCG, alfafetoproteína o ambas. El

coriocarcinoma consta de citotrofoblastos y sincitiotrofoblastos. El coriocarcinoma puro es raro y generalmente se asocia con enfermedad ampliamente metastásica y altas concentraciones séricas de hCG. Los tumores del saco vitelino imitan histológicamente el saco vitelino embrionario y casi siempre producen alfafetoproteína. Los hallazgos histológicos puros del saco vitelino con frecuencia están presentes en los tumores de células germinales que surgen en el mediastino. El teratoma se compone de tipos de células somáticas de dos o más capas de células germinales (ectodermo, mesodermo o endodermo). Los teratomas maduros consisten en tipos de células diferenciales de tipo adulto, como el cartílago o el epitelio glandular productor de mucina. Los teratomas inmaduros son tumores con diferenciación somática parcial, similar a la observada en un feto. En raras ocasiones, un teratoma desarrolla un crecimiento agresivo e histológicamente se asemeja a un cáncer somático como el rhabdomioma, el adenocarcinoma o el tumor neuroectodérmico primitivo. Esto se denomina teratoma con transformación maligna, y puede ocurrir en el contexto de un tumor de células germinales que surge de cualquier sitio primario (8).

Los marcadores tumorales (MT) de utilidad clínica en estos tumores son la alfafetoproteína (AFP), gonadotropina coriónica humana fracción beta (hCG-B) y la lactatodeshidrogenasa (DHL), que tienen interés de cara al diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. Así, en los tumores no seminomatosos, se detecta un incremento de las concentraciones séricas preoperatorias de la AFP(>10kU/l) o de la hCG (>5U/l) en el 57% de los estadios I y en el 80% de los casos de enfermedad metastásica. Además, en los casos en que los MT están elevados, el análisis de sus valores séricos postoperatorios permite evaluar la eficacia de la resección tumoral, ya que la vida media de la AFP es de 4-6 días, y la de la hCG-B, de uno o dos días (10,11).

Debido a que algunos cánceres testiculares no producen un marcador tumoral y la concentración de marcadores tumorales puede ser baja en las primeras etapas del cáncer testicular, la ausencia de un marcador tumoral no descarta el cáncer testicular. Por el contrario, debido a que algunas células que no son propiamente de

cáncer de testículo también pueden producir estas moléculas, la presencia de un marcador tumoral de cáncer de testículo no confirma el cáncer de testículo. No obstante, la presencia y la concentración de uno o más de estos marcadores puede ayudar a hacer un diagnóstico de cáncer testicular (12).

El desarrollo de técnicas inmunohistoquímicas representa un avance real en la valoración de estas neoplasias, especialmente en los tumores de células germinales. Su utilidad se complementa con su alta sensibilidad incluso en tumores con fijación defectuosa. De los marcadores clásicos, la fosfatasa alcalina placentaria (PLAP) con tinción membranosa, y más raramente citoplasmática, ha sido el marcador clásico en el diagnóstico de los seminomas. Sin embargo, este anticuerpo carece de sensibilidad en material mal fijado y tiene poca especificidad, al poder expresarse también en un gran porcentaje de carcinoma embrionario y tumor del saco vitelino. La expresión del CD117 (c-kit) es habitual en el seminoma, pero también es positiva en el carcinoma embrionario y en algunos casos de tumor de saco vitelino. Otro marcador recientemente considerado como útil en el diagnóstico de los tumores de células germinales es la clona D2-40 de la podoplanina que inicialmente identificó una glucoproteína de los podocitos renales. El SALL4 es un miembro de la familia de genes SALL, también expresados tempranamente en la embriogénesis. En los pocos artículos publicados en la literatura, este anticuerpo debe ser considerado como un marcador general, si bien inespecífico, de los tumores de células germinales con resultados variables en coriocarcinomas y teratomas (13-15).

El marcador clásico y todavía de mayor especificidad de los tumores del saco vitelino es la alfafeoproteína (AFP). Su tinción es de tipo granular citoplasmática, a veces positiva en los glóbulos hialinos. Su expresión es generalmente parcial y frecuentemente acompañada de un fondo sucio. El GLP3 es también un marcador útil en hepatopatología y viene a completar el perfil inmunohistoquímico de los tumores del saco vitelino con una tinción más intensa y extensa, generalmente con fondo limpio. El marcador característico del carcinoma embrionario (CE), y probablemente uno de los más específicos para este grupo de tumores, es el CD30,

anticuerpo que detecta un antígeno de superficie celular correspondiente al receptor de las citoquinas, el cual forma parte de la superfamilia de los factores de necrosis tumoral. El SOX2 es un gen responsable de la diferenciación neuronal y es otro factor de transcripción nuclear, parte de la red de genes implicados en totipotencialidad. Su expresión proteica en los tumores de células germinales está restringida solamente a los carcinomas embrionarios y al neuroepitelio inmaduro. El perfil inmunohistoquímico del coriocarcinoma muestra una característica positividad de gonadotropina coriónica humana (hCG) en las células sincitiotrofoblásticas. Entre los nuevos anticuerpos, el GLP3 también marca fuertemente el sincitiotroblasto. El lactógeno placentario y el CD10 identifican el citotroblasto y la frecuente diferenciación hacia trofoblasto intermedio (13-15).

Respecto a la valoración de los teratomas, si las áreas neurales inmaduras en la tinción con H-E no es suficiente, la introducción de algunos de los nuevos marcadores puede ser útil en su identificación. El *GLP3* se expresa en el neuroepitelio embrionario, pero en los casos menos diferenciados puede presentar una menor sensibilidad. El *SALL4* también los identifica, pero de forma parcial y con una tinción débil. Probablemente el anticuerpo de mayor especificidad, útil incluso para identificar áreas de sobrecrecimiento tipo PNET, es el *SOX2* (13-15).

El diagnóstico definitivo viene dado por la histología, bien mediante BAAF (biopsia por aspiración con aguja fina), aunque la mayoría de los autores dudan de su eficacia por la cantidad insuficiente de muestra, o mediante biopsia. Dada su epidemiología, existe bibliografía que recomiendan las biopsias sistemáticas contralaterales durante la orquiectomía de los pacientes diagnosticados de tumores testiculares unilaterales (16).

Se sabe que tener un tumor testicular de origen germinal predispone a los hombres a un segundo tumor de células germinales en el testículo contralateral, y el segundo tumor se presenta en 1 a 5% de estos pacientes. Se ha informado que la incidencia de tumores de células germinales bilaterales es significativamente diferente en

pacientes que tienen seminoma en comparación con pacientes que tienen tumores de células germinales no seminomatosos (TCGNS) (17).

El cáncer de células germinales testiculares necesita un enfoque multidisciplinario bien establecido, en el cual el papel del urólogo es fundamental. La orquiectomía es el tratamiento primario y permite la determinación del riesgo de diseminación. La radioterapia es muy efectiva para los seminomas localizados con factores de mal pronóstico, y para los no seminomatosos, ciclos de quimioterapia parecen ser un enfoque eficaz, así como de poca toxicidad (18).

El conocimiento de la zona de aterrizaje primaria en tumores de células germinales testiculares es primordial para determinar la estadificación adecuada, con sus implicaciones para la toma de decisiones terapéuticas. El drenaje linfático de los tumores de células germinales sigue el camino del flujo venoso desde los testículos, que se origina embriológicamente en el retroperitoneo. Aunque el tumor de células germinales también puede extenderse de manera hematológica, el sistema de drenaje linfático predecible puede ser manejado para permitir el tratamiento locorregional en el contexto de enfermedad metastásica ganglionar sospechada o conocida (19,20).

MATERIAL Y MÉTODOS

Objetivo general: Estimar la frecuencia por rango de edad y subtipo histológico de tumores de células germinales de testículo, del periodo 2014 al 2018 en el Hospital de especialidades del CMN La Raza.

Diseño: Estudio descriptivo-observacional, retrospectivo y transversal.

El estudio se llevó a cabo en el Departamento de Anatomía Patológica, del Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret” de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Centro Médico Nacional la Raza, donde se realizó la revisión de todos los casos en el archivo del servicio de Anatomía Patológica, todos aquellos especímenes nombrados como “quirúrgicos de testículo” u “orquiectomías” y se seleccionaron sólo los especímenes con diagnóstico histológico de tumor de células germinales; en un periodo comprendido de 5 años desde el 1 de Enero del 2014 al 31 de Diciembre 2018. Se incluyeron todos los casos que cuenten con bloques de parafina y laminillas.

Del archivo de patología se tomaron los datos de edad y sexo de los pacientes, así como los reportes histopatológicos que se tomaron para los datos del examen macroscópico como localización y del examen microscópico el tipo histológico. Posteriormente se revisaron de nueva cuenta las laminillas por el patólogo a cargo de la tesis con ayuda de un microscopio de luz Carl Zeiss con objetivos de 4x, 10x y 40x. Los resultados se colocaron en la hoja de recolección de datos de todas las laminillas con el objetivo de determinar la frecuencia por rango de edad y subtipo histológico de tumores de células germinales, con el fin de realizar inferencias con respecto a las estadísticas publicadas por la Organización Mundial de la Salud y la literatura mundial.

Se utilizó de forma general estadística descriptiva para el análisis de la investigación. Específicamente medidas de tendencia central, como son media para las variables generales y porcentaje para cada variable principal. Los resultados se presentaron en tablas y/o gráficas (barras) usando el programa de Microsoft Excel

y el programa estadístico IBM SPSS versión 24 para la creación de la base de datos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión.

1. Edad de 15 a 50 años.
2. Género masculino.
3. Diagnóstico histopatológico de tumor de células germinales de testículo.
4. Se cuente con laminillas y bloques de parafina.

Criterios de exclusión.

1. Material roto o mal conservado.

Criterios de eliminación.

1. Pacientes cuyo material no se identifique en el archivo de patología.
2. Todos aquellos casos en que el material haya sido enviado de manera parcial o total a otro hospital.
3. Todas aquellas enfermedades no tumorales o metastásicas a testículo.
4. Especímenes referidos como orquiectomía o quirúrgico de testículo, donde la muestra no sea acorde al material enviado.

RESULTADOS

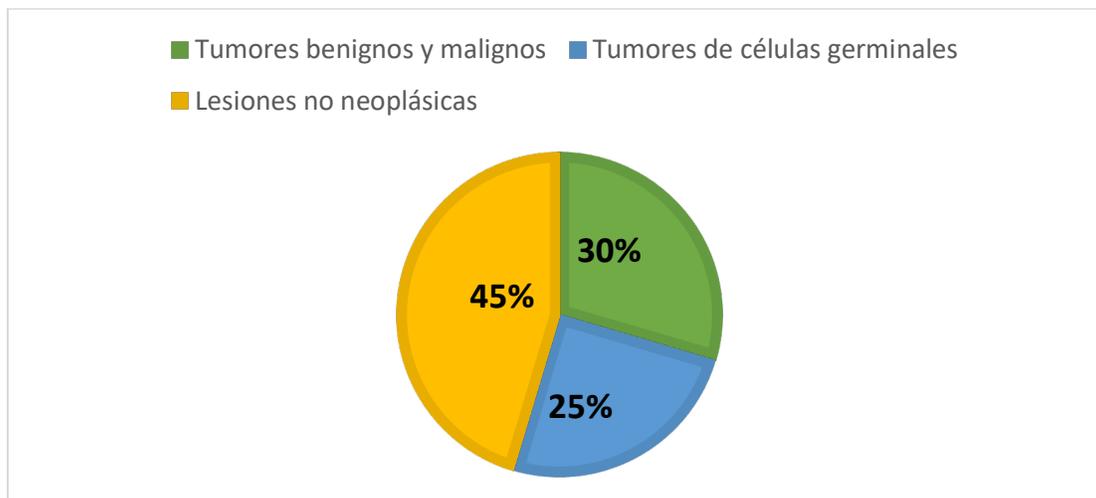
Durante el periodo de 5 años se recibieron 104,917 piezas quirúrgicas en el Departamento de Patología, de las cuales 606 (0.57%) correspondieron a testículo. Ciento setenta y nueve (29.5%) de estos casos fueron neoplasias benignas y malignas de testículo, donde 152 (84.9%) correspondieron a tumores de células germinales. (Tabla 1, gráfica 1).

Tabla 1. *Distribución de lesiones neoplásicas y no neoplásicas de testículo 2014-2018.*

Variables	n	%
Tumores benignos y malignos	179	29.5
Tumores de células germinales	152	25
Lesiones no neoplásicas	275	45.3
Total	606	

Nota: La tabla 1 presenta los porcentajes generales de las 606 piezas quirúrgicas, donde el 29.5% pertenece a los tumores benignos y malignos de testículo, el 25% a tumores de células germinales y el 45.3% a lesiones no neoplásicas de testículo.

Gráfico 1. *Distribución de lesiones neoplásicas y no neoplásicas de testículo 2014-2018.*



Los tumores de células germinales de testículo se presentaron durante la segunda hasta la cuarta década de la vida, con una media de edad de 31.72 años (cuarta década). (Tabla 2.)

Tabla 2. *Distribución por edad de los tumores de células germinales de testículo.*

Edad	n	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
	152	15	50	31.72847682	9.793149834
Total	158	45.3			
Perdidos	6	54	62		

Nota: Tabla 2 presenta las características por edad de las 152 piezas quirúrgicas de testículo. La edad de inicio es de 15 años hasta los 50 años. Se eliminan seis casos (por las características de exclusión por edad del presente estudio), de 54 (dos), 57,

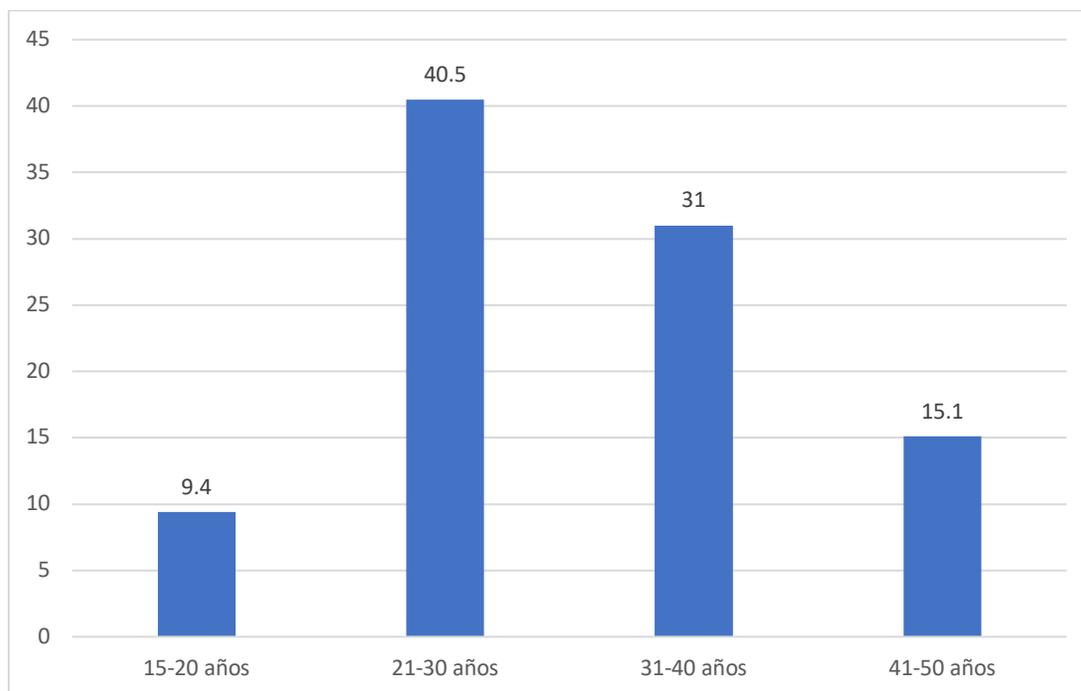
62, 63 y 64 años respectivamente, representando el 3.79 % de pacientes que se identificaron hasta la quinta década de la vida.

Tabla 3. Frecuencia por rango de edad de los tumores de células germinales de testículo.

	Edad	N	Total (%)
	15-20	15	9.4
	21-30	64	40.5
	31-40	49	31
	41-50	24	15.1
Total		152	
Perdidos	54	2	1.2
	57	1	0.6
	62	1	0.6
	63	1	0.6
	64	1	0.6
Total		158	100%

Nota: En la tabla 3 se analizaron un total de 152 tumores de células germinales de testículo, donde existe un aumento en la frecuencia de edad a partir de los 21 años (40.5%) y disminución en la frecuencia de presentación entre los 15 a 20 años (9.4%). Se identificaron cinco edades de exclusión (representando el 3.6%); dos de ellos presentándose a la edad de 54 años que correspondieron a seminoma clásico, el siguiente a la edad de 57 años con tumor germinal mixto, los siguientes a las edades de 62, 63 y 64 años con seminoma clásico, respectivamente.

Gráfico 2. Frecuencia por rango de edad de los tumores de células germinales de testículo.



En la distribución por edad se identificó que la edad media fue de 31 años (20.3%) (Tabla 4).

Tabla 4. Edad media de los tumores de células germinales de testículo.

Tumores testiculares		
Edad	Edad media	%
	31	20.3

Se estudiaron un total de 152 tumores de células germinales de testículo, donde se identificaron un total de nueve neoplasias germinales diferentes como: Seminoma clásico, Seminoma espermatocítico, Seminoma con atipia (anaplásico), Carcinoma embrionario, Tumor del saco vitelino/ tumor de senos endodérmicos, Teratoma

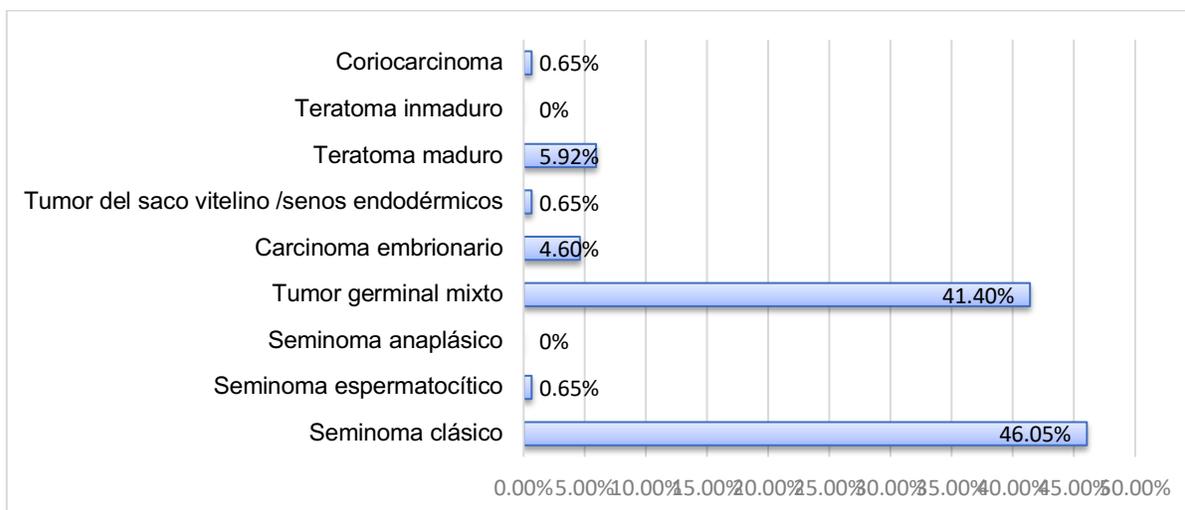
maduro, Teratoma inmaduro, Coriocarcinoma y Tumor germinal mixto (Tabla 5 y gráfico 3).

Tabla 5. Frecuencia por subtipo histológico de tumores de células germinales del período 2014-2018.

Diagnóstico	n	Total %	Rango de	
			edad	Edad media
Seminoma clásico	70	46.05%	17-50	33
Seminoma espermatocítico	0	0%	-	-
Seminoma con atipia / Seminoma anaplásico	1	0.65%	39	39
Carcinoma embrionario	7	4.60%	19-42	26
Tumor del saco vitelino /senos endodérmicos	1	0.65%	27	27
Teratoma maduro	9	5.92%	48	29
Teratoma inmaduro	0	0%	-	-
Coriocarcinoma	1	0.65%	28	28
Tumor germinal mixto	63	41.40%	15-44	28
Total	152	100%	15-50	-

Nota: En la tabla 5 se analizaron un total de 152 tumores de células germinales de testículo, donde existe un aumento en la frecuencia del Seminoma clásico (46.05%) y una disminución en frecuencia de Seminoma espermatocítico y Teratoma inmaduro (0%, respectivamente).

Gráfico 3. Frecuencia por subtipo histológico de tumores de células germinales del período 2014-2018.



Tumores de células germinales de testículo

Seminoma clásico. Se identificaron 70 casos de Seminoma clásico, siendo el tumor de células germinales más común derivado de testículo, representando el 46.05% de toda la muestra. El rango de edad de presentación es de los 17 a los 50 años, con una media de 33 años.

Tumor germinal mixto. El segundo en frecuencia con un total de 63 casos. El tumor germinal mixto representa el 41.40% de toda la muestra. La edad media de presentación es de 28 años, durante la tercer década de la vida y el rango de edad es de los 15 años hasta los 44 años.

Teratoma maduro. Se identifican nueve casos, representando el tercer tumor de células germinales más frecuente, teniendo el 5.92% de todos los tumores estudiados. La edad promedio de presentación es a los 48 años, con edad media de 29 años.

Carcinoma embrionario. Se identificaron siete casos, representando el cuarto tumor de células germinales más frecuente, presentándose en el 4.6% de todos los tumores estudiados. El rango de edad es de 19 a 42 años, con una media de 26 años.

Seminoma con atipia (anaplásico). Es el quinto tumor de células germinales más frecuente de testículo, con un total de un caso, representando el 0.65% de toda la muestra. La edad promedio de presentación es a los 39 años , con edad media de 39 años.

Tumor del saco vitelino/Tumor de senos endodérmicos. Al igual que el Seminoma anaplásico, ocupa el quinto lugar en frecuencia de los tumores de células germinales de testículo, con un caso, representando el 0.65% de toda la muestra. La edad promedio de presentación es a los 27 años , con edad media de 27 años.

Coriocarcinoma. Este tumor junto con el Seminoma anaplásico y el tumor del saco vitelino/tumor de senos endodérmicos, ocupa el quinto lugar en frecuencia de los tumores de células germinales de testículo, con un caso, representando el 0.65% de toda la muestra.

La edad promedio de presentación es a los 28 años , con edad media de 28 años.

Seminoma espermatocítico y Teratoma inmaduro. Las dos neoplasias ocupan el sexto lugar en frecuencia de los tumores de células germinales de testículo, no se encontró ningún caso, representando el 0% de toda la muestra.

No se puede estimar el rango de edad de presentación ni la edad media en ambas neoplasias.

La frecuencia y los porcentajes de la subclasificación de tumores germinales en tipo seminomatoso y no seminomatoso están representadas en la Tabla 6 y gráficos 4 y 5, donde sobresalen los tumores de tipo seminomatoso (n=71), seguidos de los tumores germinales mixtos (n= 63) y finalmente los tumores no seminomatosos (n=18).

Tabla 6. Distribución de tumores de células germinales de tipo seminomatoso y no seminomatosos del período 2014-2018.

Diagnóstico	N	%	Rango de edad	Edad media
Tumores de células germinales seminomatosos	71	46.7	17-50	33
Tumores de células germinales no seminomatosos	18	11.8	19-48	27
Tumores germinales mixtos	63	41.4	15-44	28
Total	152			

Nota: En la tabla 6 se analizaron un total de 152 tumores de células germinales de testículo, donde existe un aumento en la frecuencia de tumores de tipo seminomatoso (46.7%) con inicio de edad a partir de los 17 años y una disminución en la frecuencia de tumores de tipo no seminomatoso (11.8%) con inicio de edad a partir de los 19 años. Los tumores germinales mixtos representan un 41.4% de la muestra estudiada, con un inicio de edad a partir de los 15 años de edad.

Gráfico 4. Distribución de tumores de células germinales de tipo seminomatoso y no seminomatoso del período 2014-2018.

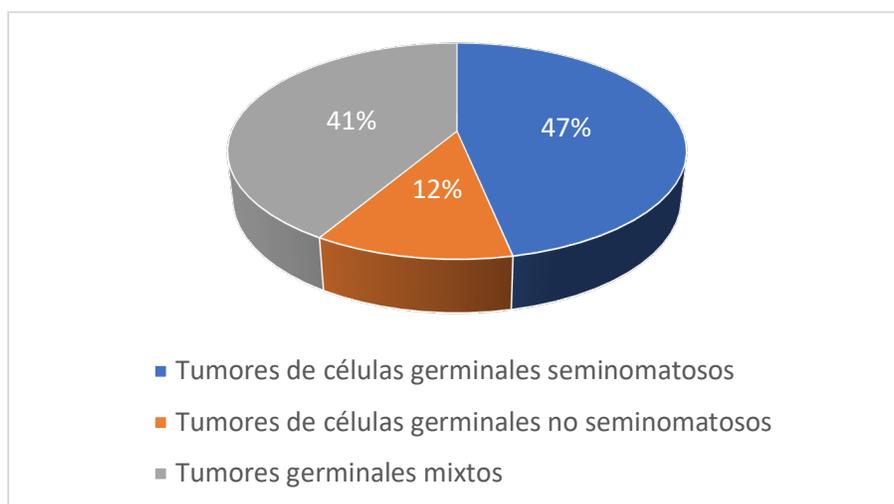


Gráfico 5. Distribución de tumores de células germinales de tipo seminomatoso y no seminomatosos por rango de edad del período 2014-2018.

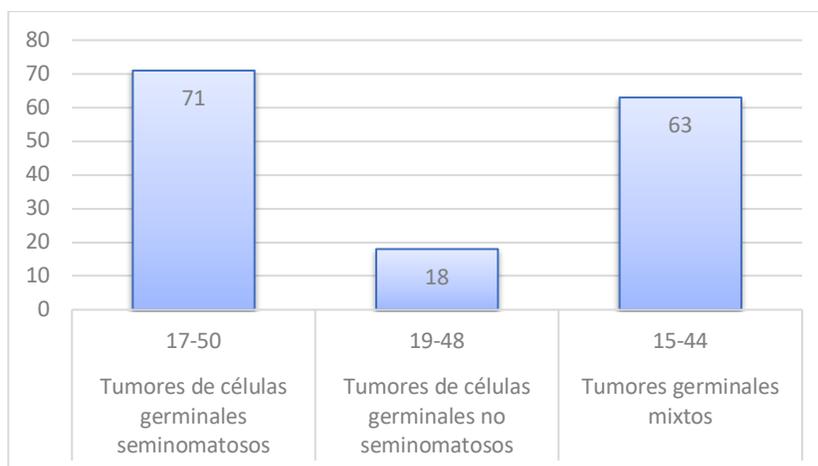
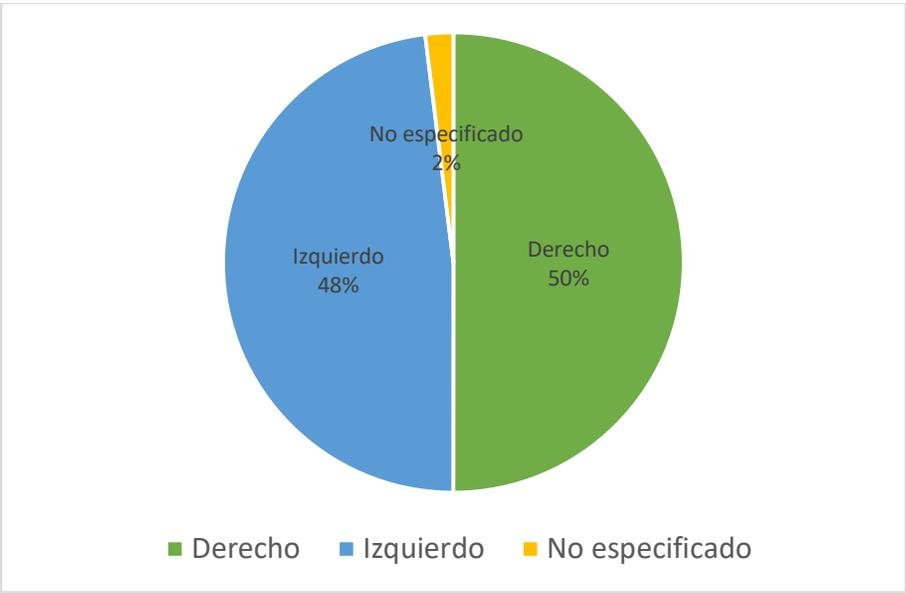


Tabla 7. Distribución por sitio anatómico de los tumores de células germinales de testículo.

Lateralidad tumoral	N	%
Derecho	76	50
Izquierdo	73	48.02
No especificado	3	1.96
Total	152	

Nota: En la tabla 7 se analizaron un total de 152 tumores de células germinales de testículo, donde existe un predominio de presentación tumoral en el testículo derecho (50%), en comparación con el testículo izquierdo (48.02%). En tres casos (1.96%), no se especificó el sitio de presentación del tumor.

Gráfico 6. *Distribución por sitio anatómico de los tumores de células germinales de testículo.*



DISCUSIÓN

Los tumores de células germinales testiculares son raros, representando sólo el 1% de todos los tumores malignos en varones; sin embargo, es la neoplasia más frecuente en varones jóvenes, y corresponden al 90% de los tumores primarios testiculares. Su incidencia a escala mundial se ha más que duplicado en los últimos 40 años (22). La prevalencia mundial del número de casos reportados de cáncer testicular ha tenido un incremento del 100% desde 1936. Cerca de 8,000 casos nuevos son diagnosticados en los Estados Unidos (23).

En el Instituto Nacional de Cancerología de México se realizó un análisis descriptivo entre 1985-1994 en el cual se encontró que el cáncer testicular representa el 8.3% de todos los tumores en hombres (24).

Es nuestro estudio se incluyó un total de 606 quirúrgicos de testículo, de los cuales se obtuvieron un total de 179 (29.5%) especímenes neoplásicos benignos y malignos, de ellos 152 resultaron tumores germinales de tipo seminomatosos y no seminomatosos, representando por tanto el 84.9% del total de tumores de células germinales de testículo registrados en un periodo de 5 años. Nuestros resultados determinan un porcentaje ligeramente por debajo comparado con el 90% de la literatura extranjera.

En la Organización Mundial de la Salud se refiere que la distribución de edad del tumor de células germinales testicular es inusual. La incidencia aumenta poco después del inicio de la pubertad y alcanza un máximo en hombres a finales de los años veinte y treinta. En el estudio de Godoy y cols., se reporta que en Colombia, los tumores de células germinales testiculares son tumores sólidos frecuentes en hombres entre 20 y 35 años.

Mientras que en algunos países europeos, de acuerdo a reportes de di Pietro Alessandra y cols., los tumores de células germinales testiculares son el tumor maligno sólido más frecuente en hombres de 20 a 40 años de edad y la causa más frecuente de muerte por tumores sólidos en este grupo de edad (25). En nuestra población de pacientes observamos que el rango de edad resulta equiparable respecto a la literatura, encontrándose que los tumores de células germinales testiculares se presentan con mayor frecuencia entre los 21 a 30 años de edad

(40.5%), con una edad media de 29 años, aunque no son tan infrecuentes después de la cuarta década de la vida.

Histológicamente los tumores de células germinales se clasifican en dos categorías: seminomas (con sus variantes clásico y espermatocítico) y tumores de células germinales no seminomatosos. Éstos últimos consisten en carcinomas embrionarios, tumores del saco vitelino, coriocarcinomas y teratomas maduros e inmaduros. Todos ellos se diferencian en su comportamiento biológico, en el pronóstico y también en la respuesta al tratamiento, sea esta quimioterapia o radioterapia (23,26).

De acuerdo a la reciente clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los Tumores de órganos genitales masculinos, los Seminomas de tipo clásico en su forma pura representan el 50% de los tumores de células germinales, mientras que la frecuencia de los tumores no seminomatosos es variable, siendo mas frecuente encontrarlos como componente dentro de un tumor germinal mixto, más que en su forma pura.

El seminoma espermatocítico es raro, su frecuencia varía de 1.2 a 4.5%. En una serie de 79 casos (347), ninguno de los pacientes tenía antecedente de criptorquidia.

La anaplasia dentro de un seminoma, que se refiere al aumento de mitosis y pleomorfismo, actualmente ha decidido ya no informarse debido a que no hay correlación con el resultado de los pacientes, antes se denominaba a este subtipo histológico como seminoma con atipia (seminoma anaplásico), el cual representa menos del 0.01% de los casos.

Tamboli Pheroze y cols., realizaron un estudio con 2431 pacientes en la Universidad de Texas, USA; donde observaron que el carcinoma embrionario puede presentarse en forma pura y como componente de un tumor de células germinales de más de un tipo histológico (tumor mixto de células germinales). En forma pura comprende únicamente el 2-10%, mientras que ocurre como un componente en más del 80% de los tumores mixtos de células germinales.

El tumor de senos endodérmicos (tumor del saco vitelino) en adultos, generalmente ocurre como un componente de un tumor mixto de células germinales en

aproximadamente el 40% de los casos, mientras que en su forma pura representan menos del 1.2% de los casos.

El coriocarcinoma puro representa menos del 1% (0,19%) de los tumores de células germinales testiculares; el coriocarcinoma puede encontrarse mezclado con otros elementos tumorales de células germinales en el 8% de los tumores testiculares de células germinales.

En adultos, la frecuencia de teratoma puro varía de 2.7-7% y 47-50% en tumores de células germinales mixtos. La forma inmadura de estos tumores (teratoma inmaduro) representa aproximadamente menos del 2% de los casos en su forma puro.

En nuestra experiencia los subtipos histopatológicos encontrados como los de mayor frecuencia fueron en primer lugar el seminoma clásico (46.05%) seguido del tumor germinal mixto (41.40%); los datos difieren en un porcentaje ligeramente bajo respecto a lo reportado por la OMS.

El teratoma maduro (5.92%), carcinoma embrionario (4.60%), coriocarcinoma (0.65%), seminoma con atipia (0.65%) y el teratoma inmaduro (0%), correlacionan su frecuencia de presentación respecto a la literatura mundial, que reporta encontrarlos en muy bajo porcentaje, ya que comúnmente se encuentran como parte de un tumor germinal mixto, a excepción del seminoma con atipia que forma parte del espectro de los tumores seminomatosos.

Con especial interés se destaca que en nuestro estudio no se encontró ningún caso de seminoma espermatocítico a pesar de que corresponde al grupo de los tumores seminomatosos, sin embargo aunque es raro, su frecuencia varía de 1.2 a 4.5%, lo cual difiere con los reportes de la OMS.

Se reporta en la literatura canadiense y cubana que los tumores de células germinales son más frecuentes del lado derecho que el izquierdo, al igual que la criptorquidia. Del 1-2% son bilaterales, los cuales pueden ocurrir de manera sincrónica o asincrónica, pero tienden ser del mismo tipo histológico (27).

En el presente estudio la distribución de los tumores fue muy similar en ambos testículos con un ligero predominio en el testículo derecho (50%), lo cual es similar de acuerdo al estudio de Hanna N, Timmerman R y cols., seguido del testículo izquierdo(48%).

A pesar de la gran cantidad de estudios encontrados, en 3 casos no se especificó en la solicitud de envío la localización del tumor.

CONCLUSIONES

Los tumores de células germinales representan el 84.9% de todos los tumores primarios de testículo.

Se presentan con mayor frecuencia en la edad reproductiva, entre los 21 a 30 años de edad, con una edad media a los 29 años, aunque no son tan infrecuentes después de la cuarta década de la vida.

Histológicamente de forma genérica se dividen en tumores germinales seminomatosos y no seminomatosos con sus formas mixtas. Los primeros son los más frecuentes y de mejor pronóstico.

El subtipo histológico que se presenta con mayor frecuencia es el seminoma clásico, seguido del tumor germinal mixto. El resto de los tumores (carcinoma embrionario, coriocarcinoma, tumor del saco vitelino y teratoma), es muy raro encontrarlos en su forma pura.

La localización más frecuente de los tumores corresponde al testículo derecho en el 50% de los casos.

Es indispensable hacer énfasis en la necesidad de contar con datos completos en las solicitudes de estudios histopatológicos para complementar la información clínica y quirúrgica de los casos. Asimismo, es importante realizar futuras investigaciones en nuestro país que nos permitan tener un panorama representativo de estos tumores, que aunque solo representan el 1% del cáncer testicular, requieren un diagnóstico oportuno, ya que el 90% son de estirpe maligna y de acuerdo al subtipo histológico hay variaciones en el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Kumar Abbas, Robbins y Cotran, Patología Estructural Funcional, Elsevier, Novena edición, España, 2015; 266.
- 2.- Michael H. Sulak, MC. Classification of Different Pathologic Types. JAMA. 1970;213:91-5.
- 3.- Tourne M, Radulescu C, Allory Y. Testicular germ cell tumors: Histopathological and molecular features. Bulletin du Cancer, 2019;106:329-331.
- 4.- Llarena Ibarguren R, Azurmendi Sastre V, Padilla Nieva P, Pertusa Peña C. Tumores no germinales de testículo. Arch. Esp. Urol. 2005;58:1032-33.
- 5.- John N. Eble, Guido Sauter, Jonathan I. Epstein, Isabell A. Sesterhenn. (2004). Clasificación de tumores del sistema urinario y órganos genitales masculinos. France: IARC press, 221-24.
- 6.- Yovany Rodríguez p., Javier I. Godoy M.D.b. (2008). Tumor de células germinales. Rev. fac. med, 16, 201-2.
- 7.- Ricardo Plazas, Andrés Avila. (2002). Tumores de células germinales. Revista Colombiana de Cancerología, 6, 33-5.
- 8.- Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. N Engl J Med. 2013;337:242-4.
- 9.- Boyle P, Zaridze DG. Risk Factors for Prostate and Testicular Cancer. Pergamon Press Lid. 1993; 29A: 1048-9.
- 10.- Martín -Suárez A, Alonso- Díaz L, Ordiz -Álvarez I, Vázquez J, Vizoso- Piñeiro F. Utilidad clínica de los marcadores tumorales séricos. Aten Primaria. 2003;32(4):227-233.

- 11.- Campuzano-Maya G. Utilidad clínica de los marcadores tumorales. *Medicina & Laboratorio*, 2010;16(9-10): 425-6.
- 12.- Amin MB, Grignon DJ, Srigley JR, Eble JN. *Urological Pathology*. Vol 1. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2014.
- 13.- Preda O, Dulcey I, Nogales FF. Papel de los nuevos marcadores inmunohistoquímicos en los tumores de células germinales malignos gonadales. *Rev Esp Patol*. 2012; 45(4):196-201.
- 14.- Ye H, Ulbright TM. Difficult differential diagnoses in testicular pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136:436-40.
- 15.- Czkowski KA, Butler SL, Shanks JH, Hossain D, Schall A, Meiers I, et al. Trials of new germ cell immunohistochemical stains in 93 extragonadal and metastatic germ cell tumors. *Hum Pathol*. 2008;39:278-81.
- 16.- Planelles -Gómez J, Beltrán- Armada JR, Tarín- Planes M, Vergés- Prosper A, Rubio -Tortosa I, Gil Salom M. Cancer testicular bilateral: presentación de cuatro casos. *Actas Urol Esp*. 2007;31(10):1121-2.
- 17.- Che M, et al. Bilateral Testicular Germ Cell Tumors/Twenty-Year Experience at M.D. Anderson Cancer Center. *Cancer*.2002;95:1231-33.
- 18.- Fernández Gómez JM, Escaf Barmadah S, Guate Ortiz JL, Martín Huescar A, Fresno Forcelledo F, García Rodríguez J, et al. Urologic treatment of testicular germ cell cancer. *Arch Esp Urol*. 2002;55(8):931-6.
Fresno Forcelledo F, García Rodríguez J
- 19.- Ghandour RA, Singla N, Bagrodia A. Management of Stage II Germ Cell Tumors. *Urol Clin N Am*. 2019;46: 364-8.
- 20.- Saju SV, et al. Factors that impact the outcomes in testicular germ cell tumors in low-middle-income countries. *Medical Oncology*. 2019, 36 (28):6-11.

- 21.- David G. Bostwick, Liang Cheng. (2016). Urologic Surgical Pathology. ELSEVIER: Philadelphia, PA.
- 22.- Benedito T, et al. Tumor testicular. Rev Clin Med Fam. 2012;5(3):198.
- 23.- Saavedra Abril JA, Ramírez Carmona CR, Peña Mejía GA, et al. Cáncer de testículo. An Radiol Méx. 2009;1:47-9.
- 24.- Jimenez Pérez RF, Granados García M, Green-Schnneweiss L. Cáncer de pulmón. Instituto Nacional de Cancerología. Manual de Oncología. Procedimientos Médico-Quirúrgicos. México: McGraw- Hill Interamericana; 2000: 228-9.
- 25.- Gietema JA, di Pietro A, et al. Testicular germ cell tumours: the paradigm of chemo-sensitive solid tumours. Int J Biochem Cell B. 2005;37(12):2437.
- 26.- Ueno T, Oishi Tanaka Y, Nagata M, Tsunoda H Anno I, et al. Spectrum of Germ Cell Tumors: from head to toe. Radiographics. 2004;24(2):225.
- 27.- Llera Clausell T, Amador González RM, Castillo García I, Armas Ampudia I, Herrera Rodríguez L. Tumor contralateral de testículo, debut a los 10 años de evaluación oncológica. Rev Cienc Med. 2010;14(4):1561-2.

ANEXO 2.

Tabla. Clasificación de la OMS de los tumores testiculares

<i>Tumores de células germinales</i>	<i>Tumores del estroma gonadal y de los cordones sexuales</i>	<i>Tumores misceláneos</i>
Lesiones precursoras	Tumor de células de Leydig	Linfoma y plasmocitoma
Seminoma	Tumor de células de Sertoli	Tumores de los conductos colectores y rete testis
Seminoma espermatocítico	Tumores de células de la granulosa	
Seminoma espermatocítico con sarcoma	Tecoma /fibroma	
Carcinoma embrionario	Tumores diferenciados incompletos	
Tumor del saco vitelino	Tumores mixtos con células germinales (Gonadoblastoma)	
Coriocarcinoma		
Teratomas		
Quiste dermoide		
Tumores de células germinales mixtos		

ANEXO 3.

GLOSARIO

Seminoma. Tumor de células germinales de células bastante uniformes, típicamente con citoplasma claro o denso que contiene glucógeno, un núcleo regular grande, con uno o más nucleolos y bordes celulares bien definidos.

Seminoma espermatocítico. Tumor de por células germinales que varían en tamaño desde linfocitos a células gigantes de aproximadamente 100 μm de diámetro, la mayor parte del tumor compuesto por células de tamaño intermedio.

Seminoma espermatocítico con sarcoma. Un seminoma espermatocítico asociado con un sarcoma indiferenciado o, con menos frecuencia, con un sarcoma diferenciado.

Carcinoma embrionario. Tumor compuesto por células indiferenciadas de apariencia epitelial con abundante citoplasma claro a granular y una variedad de patrones de crecimiento.

Tumor del saco vitelino. Tumor caracterizado por numerosos patrones que recapitulan el saco vitelino, la alantoides y el mesénquima embrionario adicional.

Coriocarcinoma. Neoplasia maligna compuesta por células sincitiotrofoblásticas, citotrofoblásticas y trofoblásticas intermedias.

Teratoma. Tumor compuesto por varios tipos de tejido que representan diferentes capas germinales (endodermo, mesodermo y ectodermo).

Morbilidad. Cantidad de personas que enferman en un lugar y un período de tiempo determinados en relación con el total de la población.

Mortalidad. Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población.

Neoplasia. Formación anormal en alguna parte del cuerpo de un tejido nuevo de carácter tumoral, benigno o maligno.

Organización Mundial de la Salud. Es el organismo de la Organización de las Naciones Unidas especializado en gestionar políticas de prevención, promoción e intervención en salud a nivel mundial.

Prevalencia. Es la proporción de individuos de un grupo o una población que presentan una característica o evento determinado en un momento o en un período determinado

Sistema Nacional de Salud. Es definido como un conjunto de entidades públicas federales y estatales, del sector social y del privado que prestan servicios de salud a la población que reside en el territorio de México. Fue establecido después de la reforma a la Ley General de Salud Mexicana de febrero de 1984.

Tumor. Es cualquier alteración de los tejidos que produzca un aumento de volumen. Es un agrandamiento anormal de una parte del cuerpo que aparece y junto con el rubor, el dolor y el calor, forman la tétrada clásica de los síntomas y signos de la inflamación.