

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO EN
ESPECIALIDADES MÉDICAS**



Abordaje diagnóstico patológico de los tumores del cordón sexual y del estroma gonadal de origen testicular.

Revisión bibliográfica sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas para optar para el grado y título de Especialista en Anatomía Patológica.

Ana Yensi Alvarado Torres.

**CIUDAD UNIVERSITARIA RODRIGO FACIO
SAN JOSÉ, COSTA RICA.**

2021

Dedicatoria

A mis padres y hermanos por que con su vínculo y amor han hecho en mi el ser humano y profesional que soy.

A la Dra. Tilcia López Quijada por tomarse tanto de su tiempo de manera incondicional estos cuatro años para la enseñanza de Uropatología lo que me llevó a la inspiración de este trabajo.

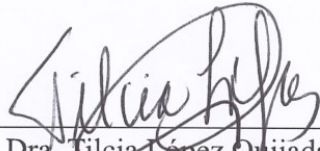
Agradecimiento

A mis compañeros de residencia con los que compartí en estos años tantas vivencias felices.

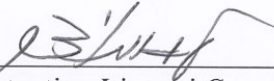
A todo el personal de patología porque con gran calidad de servicio de alguna u otra forma tomaron parte de mi aprendizaje.

A los médicos asistentes del servicio de patología quienes de la mejor manera me transmitieron su gran conocimiento.

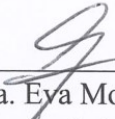
"Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Maestría Académica / Doctorado Académico en Anatomía Patológica".



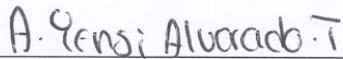
Dra. Tildia López Quijada.
Profesor guía.



Dr. Constantino Liannoi Canar.
Lector.



Dra. Eya Moreno.
Representante del Programa de Posgrado de la Especialidad en Anatomía Patológica.



Ana Yensi Alvarado Torres.
Sustentante.

TABLA DE CONTENIDOS.

Dedicatoria	II.
Agradecimientos	III.
Hoja de aprobación	IV.
Tabla de contenidos	V.
Índice de Figuras	VI.
Índice de Tablas y esquemas	VII.
Objetivos	VIII.
Introducción	IX.
Marco teórico	1.
Patrones de metástasis en la neoplasia testicular	2.
Examen macroscópico	3,4.
Clasificación histológica de los tumores testiculares.....	5.
Tabla1.	6,7,8,9.
Sistema de estadificación TNM	10.
Tabla 2.	11.
Tabla 3.	12.
Tabla 4.	13.
Marcadores tumorales séricos.....	14.
Tabla 5.	15.
Tabla 6.	16.
Tabla 7.	17.
Tumores del cordón sexual y del estroma gonadal (TCSEG).	18.
Tumor de células de Leydig.	19,20,21,25,26,27,28,29.
Fig;1,2,3,4.	22.
Fig; 5,6,7,8.	23.
Fig; 9,10.	24.
Tumor de células de Sertoli.	30,31,32,33,34,35,36.
Fig; 11,12,13,14.	37.
Tumor de células de Sertoli esclerosante.	38.
Tumor de células de Sertoli clacificantes de células grandes.	39,40.
Tumores de células de Sertoli en el síndrome de Peutz - Jeghers.	41,42.
Tumor de células de la granulosa.	43,44,45,46.
Tumores mixtos y no clasificados del estroma del cordón sexual.	47,48,49.
Tumores mixtos de células germinativas y del estroma del cordón sexual.	50,51,52.
Fig; 15,16,17.	53.
Fig; 18,19,20.	54.
Características indicadoras de transformación maligna de los TCSEG y estrategias terapéuticas basadas en el estudio de serie de casos.	55.
Tumores malignos de células de leydig.	56,57,58,59,60.
Tumores malignos de células de Sertoli.	61, 62,63.
Tumores malignos de células dela granulosa.	64.
Malignidad en tumores misceláneos.	65.
Estrategias de vigilancia.	66,67.
Tab;8,9,10,11,12. Esquema 1.....	68.
Conclusión.	69,70.
Referencias bibliográficas.	71,72,73,74,75.

Índice de Figuras (Fig).

Figura 1. Tumor de Células de Leydig (TCL) patrón sólido.	22.
Figura 2. Presencia de cristales de Reinke en TCL.	22.
Figura 3. TCL patrón pseudoglandular.	22.
Figura 4. TCL con cambio microquístico y áreas sólidas.	22.
Figura 5. TCL en una disposición formando fascículos constituidos por células fusiformes.	23.
Figura 6. TCL con células claras prominentes (puede malinterpretarse como seminoma).	23.
Figura 7. TCL patrón nodular.	23.
Figura 8. TCL con metaplasia grasa.	23.
Figura 9. TCL con lipofuscina intracitoplasmática.	24.
Figura 10. TCL maligno con importante pleomorfismo y figuras mitóticas elevadas	24.
Figura 11. Tumor de células de Sertoli (TCS), con patrón sólido y conformación de túbulos.	37.
Figura 12. TCS patrón sólido en nidos y formación de túbulos de manera focal.	37.
Figura 13. TCS patrón retiforme.	37.
Figura 14. TCS con cambio vacuolar citoplasmático.	37.
Figura 15. Tumor de células de Sertoli calcificante de células grandes.	53.
Figura 16. Tumor de células de la granulosa testicular de tipo adulto que muestra los característicos nidos sólidos con empalizada periférica y estroma celular.	53.
Figura 17. Fibroma celular.	53.
Figura 18. Gonadoblastoma compuesto por células en nidos tipo seminoma con citoplasma claro y células pequeñas y oscuras del cordón sexual.	54.
Figura 19. Tumor no clasificado del estroma del cordón sexual con células germinales atrapadas.	54.
Figura 20. Tumor estromal del cordón sexual no clasificado que contiene grupos de células del cordón sexual mezcladas con células fusiformes.	54.

Índice de tablas y esquemas .

Tabla 1. Clasificación histológica de los tumores testiculares de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2016).	6,7,8,9.
Tabla 2. Estadío patológico, tumor primario (pT).	11.
Tabla 3. Estadío patológico, ganglios regionales (pN).	12.
Tabla 4. Estadío patológico, metástasis a distancia (pM).	13.
Tabla 5. Categoría de marcadores tumorales séricos.	15.
Tabla 6. Estadío de marcadores tumorales séricos.	16.
Tabla 7. Agrupación por estadíos.	17.
Tabla 8. Características histopatológicas y clínicas asociadas con el comportamiento maligno en TCSEG (estudio Cheville y col.).	68.
Tabla 9. Características histopatológicas y clínicas asociadas con el comportamiento maligno en TCSEG (estudio Kim y col.).	68.
Tabla 10. Características histopatológicas y clínicas asociadas con el comportamiento maligno en TCSEG (estudio Young y col.).	68.
Tabla 11. Características histopatológicas y clínicas asociadas con el comportamiento maligno en TCSEG (estudio Kratzer y col.).	68.
Tabla 12. Características histopatológicas y clínicas asociadas con el comportamiento maligno en TCSEG (estudio Cornejo y col.).	68.
Esquema 1. Abordaje de los TCSEGT.	68.

Objetivo General.

- Revisión en la literatura de conceptos actuales sobre la categoría de neoplasia testicular correspondiente a tumores del cordón sexual y del estroma gonadal.

Objetivos Específicos.

1. Clasificación actual de los tumores testiculares, (Clasificación de la OMS de los tumores del aparato urinario y de los órganos genitales masculinos 2016).
2. Origen y tipificación sobre los tumores testiculares del cordón sexual y del estroma gonadal.
3. Descripción de casos reportados en la literatura mundial como tumores malignos del cordón sexual y del estroma gonadal de origen testicular.
4. Identificación de características histopatológicas y clínicas que sean factores pronósticos para el abordaje de estas neoplasias.
5. Propuesta de algoritmos y criterios diagnósticos basados en revisión bibliográfica de diferentes series de casos a nivel mundial.

Introducción

El cáncer de testículo representa menos del 1% de las neoplasias malignas en hombres en los Estados Unidos, pero con un estimado de 9.310 casos nuevos en el 2018, sigue siendo el tumor sólido más común en hombres de 20 a 34 años. Los tumores de células germinales de testículo (TCG), incluidos los seminomas y los no seminomas, comprenden la mayoría de las neoplasias testiculares (> 90%), mientras que los tumores del cordón sexual y del estroma gonadal de origen testicular (TCSEGT) representan menos del 5% de los tumores de testículo en adultos. (3,11)

Si bien los factores pronósticos y las estrategias terapéuticas para los TCG están bien establecidos y se asocian con excelentes resultados, los pacientes con histologías poco frecuentes de cáncer de testículo como los tumores del del cordón sexual y del estroma gonadal de origen testicular (TCSEGT) experimentan resultados mucho menos favorables y los paradigmas de manejo óptimos son carentes.

En la siguiente revisión bibliográfica se abordará la clasificación actual de los tumores testiculares, (Clasificación de la OMS de los tumores del aparato urinario y de los órganos genitales masculinos 2016), además de las estrategias de manejo para los pacientes, con histología correspondiente a los tumores del cordón sexual y del estroma gonadal de origen testicular (TCSEGT), descritas en varias fuentes bibliográficas basadas en la inspección de diferentes series de casos a nivel mundial.(3,11,12,17,34)

Marco teórico

Clasificación actual de los tumores testiculares.

Clasificación de la OMS de los tumores del aparato urinario y de los órganos genitales masculinos 2016.(11,17,34)

Aunque pesa en promedio solo 19 g, el testículo es responsable de una compleja variedad de neoplasias.

Las células espermatozógenas que proliferan rápidamente dan lugar a la mayoría de los tumores testiculares, el 95% de los cuales son derivados de células germinales.

La mayoría son malignos y generalmente ocurren en hombres jóvenes, pero pueden curarse con las terapias actuales; por lo tanto, es esencial un diagnóstico preciso.

Las células de sostén y las células intersticiales de los testículos pueden dar lugar a tumores raros del cordón sexual y del estroma gonadal que son responsables de un número desproporcionado de problemas de diagnóstico.

Algunos de estos se asocian con síndromes clínicos que pueden detectarse a partir de la patología testicular.

En el tejido paratesticular se pueden identificar varios tumores originados de tejidos blandos, y los tumores secundarios son relativamente frecuentes tanto en testículo como en región paratesticular.

El espectro de lesiones y la capacidad de muchos tumores para imitar a otros hacen que la neoplasia testicular sea un desafío continuo para los patólogos.

El sistema de estadificación recomendado actualmente para el cáncer de testículo es el del American Joint Committee on Cancer (**AJCC**), octava edición publicada en 2017. (12)

Los estudios de marcadores séricos juegan un papel clave en la evaluación de pacientes con tumores de células germinales testiculares, por lo que los valores de α -fetoproteína (AFP) sérica, gonadotropina coriónica humana (hCG) y lactato deshidrogenasa (LDH) se incorporaron en la determinación de grupos por estadios. (12)

Patrones de metástasis en la neoplasia testicular.

Las neoplasias testiculares suelen hacer metástasis primero en los ganglios linfáticos retroperitoneales.(4)

Suele haber una afectación selectiva de los ganglios linfáticos en los tumores en estadio temprano, que depende de si está afectado el testículo derecho o el izquierdo. (4)

Para los tumores del lado derecho:

Los ganglios inter aorto - cava aproximadamente al nivel de la segunda vértebra lumbar suelen ser los primeros afectados.

Aunque también puede ocurrir afectación paracava y precava derecha.

Para los tumores del lado izquierdo:

Los ganglios para - aórticos izquierdos, en un área delimitada por el uréter izquierdo.(4)

El riñón izquierdo (la vena renal), la aorta y el origen de la arteria mesentérica inferior son los primeros afectados.(4)

A medida que las metástasis se vuelven más diseminadas, las lesiones del lado derecho desarrollan diseminación suprahiliar además de contralateral y tumores del lado izquierdo desarrollan afectación interaortocava y precava, así como una mayor frecuencia de afectación suprahiliar. (4)

Conforme que se da extensión de la enfermedad retroperitoneal, se puede observar la afectación retrógrada de los ganglios ilíacos e inguinales.(4)

La afectación de los ganglios inguinales también se puede ver cuando el tumor primario se ha extendido a la piel escrotal o se utilizó un abordaje transescrotal para la resección primaria. (4)

La extensión del tumor primario al epidídimo también se correlaciona con el desarrollo de diseminación del nódulo ilíaco externo.

Finalmente, la diseminación supradiafragmática ocurre al mediastino y a los ganglios linfáticos supraclaviculares y cervicales, y tiende a afectar los ganglios supraclaviculares izquierdos con mucha más frecuencia que los derechos.(4)

2

Examen macroscópico

2

El examen macroscópico y el manejo adecuado de la muestra de orquiectomía a menudo se descuidan, y muchos problemas de diagnóstico en el microscopio pueden atribuirse a un procesamiento subóptimo de la muestra macroscópica. En las mejores circunstancias, el testículo, las túnicas que lo acompañan y el cordón espermático deben recibirse frescos, de manera oportuna para que el patólogo realice un corte y deje fijando el testículo completamente antes de tomar las muestras de tejido.(4)

Sin embargo, lo que sucede a menudo es que el urólogo coloca la muestra de orquiectomía radical intacta en el fijador y mucho tiempo después se recibe la pieza en el laboratorio de patología.(4)

Las túnicas testiculares no permiten una fácil penetración del fijador, por lo que este enfoque da como resultado cambios autolíticos. (4)

Sería preferible que el urólogo hiciera una única incisión prácticamente completa en la muestra antes de colocarla en el fijador si no es factible enviarla al laboratorio inmediatamente en estado fresco.

Una muestra de orquiectomía radical consiste en el testículo, la túnica vaginal y una porción de cordón espermático.

La muestra debe pesarse, medirse en tres dimensiones y anotarse la longitud del cordón. (4)

Se recomienda el examen del cordón espermático a continuación, antes de la incisión del testículo, para evitar la contaminación en caso de haber infiltración tumoral del cordón, con presentación del margen de resección del cordón y una sección transversal adyacente al testículo. (4)

Luego se debe realizar una incisión en la túnica vaginal, describir cualquier anomalía, registrar la cantidad y naturaleza de cualquier líquido intratúnico, y la túnica albugínea cuidadosamente inspeccionada y palpada en busca de penetración por neoplasia.

Posteriormente el testículo debe dividirse en dos en el plano de su eje mayor, a través del hilio testicular, con un cuchillo largo y afilado.(4)

Después , se pueden recolectar tejidos frescos para estudios especiales como citogenética, citometría de flujo, microscopía electrónica y estudios moleculares, aunque estos no son necesarios de rutina para el diagnóstico.

Se pueden obtener fotografías, y luego se deben hacer múltiples cortes paralelos en serie a intervalos de 3 mm, dejando la túnica albugínea intacta en la parte posterior para mantener la muestra unida.

La pieza debe colocarse en un volumen generoso del fijador preferido por el patólogo (la formalina bufferizada neutra al 10% es bastante adecuada) y dejar que se fije completamente.(4)

Antes de su posterior procesamiento, después de la fijación, se debe describir y medir la neoplasia, prestando especial atención a las relaciones con la túnica albugínea y el hilio testicular.

La mayoría de los ejemplos de diseminación extratesticular ocurren por extensión a través del hilio.

Deben enviarse múltiples bloques de neoplasia, ya que muchos tumores son bastante heterogéneos.

Se deben realizar bloques de todas las áreas de apariencia diferente, incluidas las áreas hemorrágicas y necróticas.

Un mínimo de un bloque de neoplasia por cada centímetro de dimensión máxima del tumor es una regla general.

Sin embargo, es prudente enviar bloques con bastante generosidad si el aspecto macroscópico sugiere seminoma, ya que el descubrimiento de elementos no seminomatosos suele cambiar la terapia. (4)

Por lo tanto, los seminomas pequeños deben enviarse en su totalidad y al menos 10 bloques de tumores más grandes (o un bloque por cada centímetro de dimensión máxima del tumor, el que sea el número mayor).

También se deben tomar muestras del testículo no neoplásico, así como un bloque para incluir el hilio testicular. Se debe realizar una incisión en el epidídimo mediante múltiples cortes paralelos perpendiculares a su eje longitudinal, observar cualquier anomalía y presentar los bloques apropiados.(4)

Clasificación histológica de los tumores testiculares.

El cáncer de testículo casi siempre se origina en células germinales, generalmente afecta a adultos jóvenes y representa menos del 1% de todas las neoplasias malignas en los hombres.

Sin embargo, durante el siglo XX la incidencia se ha más que duplicado.

La criptorquidia es una condición predisponente y la lesión precursora es la neoplasia de células germinales in situ. (11,12,17,34)

Los tumores de células germinales post púberes del testículo se clasifican en dos tipos histológicos principales: seminoma y no seminoma.

El último grupo está compuesto por patrones puros o mezclas de subtipos histológicos, que incluyen carcinoma embrionario, teratoma, coriocarcinoma y tumor del saco vitelino. (11,12,17,34)

Los componentes del seminoma también se pueden encontrar en un tumor mixto.

La presencia de elevación de los marcadores tumorales séricos, incluida la alfafetoproteína (AFP), gonotropina coriónica humana (hCG) y / o lactato deshidrogenasa (LDH), es común en las neoplasias malignas de células germinales.

La estadificación y el pronóstico se basan en la determinación de la extensión de la enfermedad y la evaluación de los marcadores tumorales séricos. (11,12,17,34)

A continuación se observa en la tabla 1 una lista con la clasificación de los tumores testiculares basada en la clasificación de la OMS de los tumores del aparato urinario y de los órganos genitales masculinos 2016.(11,12,17,34)

Tabla1. Clasificación histológica de los tumores testiculares de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2016).

Tumores de células germinales derivados de una neoplasia de células germinales in situ.

Neoplasia no invasiva de células germinales.

 Neoplasia de células germinales in situ.

 Formas específicas de neoplasia intratubular de células germinales.

Tumores de un solo tipo histológico (formas puras):

 Seminoma.

 Seminoma con células sincitiotrofoblásticas.

Tumores de células germinales no seminomatosos.

 Carcinoma embrionario

 Tumor del saco vitelino, tipo post puberal.

 Tumores trofoblásticos.

 Coriocarcinoma

 Tumores trofoblásticos no coriocarcinomatoso.

 Tumor trofoblástico del sitio placentario.

 Tumor trofoblástico epidermoide.

 Tumor trofoblástico quístico.

 Teratoma, tipo post puberal.

 Teratoma con neoplasia maligna de tipo somático.

Tumores de células germinales no seminomatosos de más de un tipo histológico.

 Tumor mixto de células germinales.

Tumores de células germinales de tipo desconocido.

 Tumor de células germinales en regresión.

Tumores de células germinales no relacionados con la neoplasia de células germinales in situ.

Tumor espermatocítico.

Teratoma, tipo prepuberal.

 Quiste dermoide.

 Quiste epidermoide.

 Tumor neuroendocrino bien diferenciado (teratoma monodérmico).

 Tumor del saco vitelino, tipo prepuberal.

Teratoma mixto y tumor del saco vitelino, tipo prepuberal.

Tumor del saco vitelino, tipo prepuberal.

Tumores del del cordón sexual y del estroma gonadal.

Tumores puros.

Tumor de células de Leydig.

 Tumor maligno de células de Leydig.

Tumor de células de Sertoli.

 Tumor maligno de células de Sertoli.

 Tumor de células de Sertoli calcificante de células grandes.

 Neoplasia intratubular de células grandes hialinizante de células de Sertoli.

Tumor de células de la granulosa.

 Tumor de células de la granulosa del adulto.

 Tumor juvenil de células de la granulosa.

Tumores en el grupo de fibroma-tecoma.

Tumor estromal de los cordones sexuales mixto y no clasificado.

 Tumor mixto del estroma del cordón sexual.

 Tumor del estroma del cordón sexual no clasificado.

Tumor que contiene elementos tanto de células germinales como de elementos estromales de los cordones sexuales.

Gonadoblastoma.

Tumores misceláneos.

Tumores de tipo epitelial ovárico.

Cistadenoma seroso.

Tumor seroso de malignidad limítrofe, (bordeline).

Cistadenocarcinoma seroso.

Cistoadenoma mucinoso.

Tumor limítrofe mucinoso, (bordeline).

Cistadenocarcinoma mucinoso.

Adenocarcinoma endometrioide.

Adenocarcinoma de células claras.

Tumor de Brenner.

Xantogranuloma juvenil.

Hemangioma.

Tumores hematolinfoides.

Linfoma difuso de células B grandes.

Linfoma folicular.

Linfoma extranodal de células T/NK tipo nasal.

Plasmocitoma.

Sarcoma mieloide

Enfermedad de Rosai-Dorfman.

Tumores de ductos colectores y red testicular.

Adenoma.

Adenocarcinoma.

Tumores de estructuras paratesticulares.

Tumor adenomatoide.

Mesotelioma.

 Mesotelioma papilar bien diferenciado.

Tumores epididimarios.

 Cistadenoma del epidídimo.

 Cistadenoma papilar.

 Adenocarcinoma del epidídimo.

Carcinoma de células escamosas.

Tumor neuroectodérmico melanótico.

Nfroblastoma.

Paraganglioma.

Tumores mesenquimales del cordón espermático y los anexos testiculares.

Tumores adipocíticos.

 Lipoma.

 Liposarcoma bien diferenciado.

 Liposarcoma dediferenciado.

 Liposarcoma mixoide.

 Liposarcoma pleomórfico.(11,12)

Sistema de estadificación TNM.

Basada en el Manual de estadificación del cáncer del American Joint Committee on Cancer (**AJCC**), octava edición (2017).(12)

El sistema de estadificación TNM para tumores de células germinales masculinas incorpora la elevación de marcadores tumorales en suero como una categoría (S) separada de información de estadificación, que es exclusiva de este sitio del órgano. (12)

En algunos casos el cáncer de testículo es altamente curable, incluso en pacientes con enfermedad metastásica avanzada.

En el Manual de estadificación del cáncer del American Joint Committee on Cancer (AJCC), octava edición, se abordan tres aspectos de importancia clínica y / o patológica que eran deficientes o problemáticos en la séptima edición.

En primer lugar, la séptima edición no tuvo en cuenta el tamaño del tumor en la categoría pT, que ahora los oncólogos evalúan de manera rutinaria cuando consideran la radioterapia adyuvante o la quimioterapia con carboplatino para el seminoma. (12)

Además la edición anterior no abordó el tema de la invasión de tejidos blandos hiliares, una característica que se ha demostrado que está asociada con la enfermedad en estadios más altos en los tumores de células germinales no seminomatosos, y que los patólogos confunden con la invasión del cordón espermático que da como resultado asignaciones variables a pT1 , pT2 o categorías pT3.(12)

A continuación se observa en las tablas 2,3 y 4 el sistema de estadiaje patológico (**TNM**) correspondiente para las neoplasias testiculares basado en American Joint Committee on Cancer (**AJCC**), octava edición,2017.

Posteriormente en la tabla 7 se detalla la agrupación por estadios.

10

Tabla2. Estadío patológico.

Tumor primario (pT).

pTx: No se puede evaluar el tumor primario.

pT0: Sin evidencia de tumor primario.

pTis: Neoplasia de células germinales in situ.

pT1: Tumor limitado a los testículos (incluida la invasión a la red de testis), sin invasión linfovascular.

pT1a: Tumor de tamaño menor de 3 cm.

pT1b: Tumor de 3 cm o más de tamaño.

pT2: Tumor limitado al testículo (incluida la invasión a la red de testis) con invasión linfovascular o:

Tumor que invade el tejido blando hiliar o el epidídimo o penetra la capa mesotelial visceral que cubre la superficie externa de la túnica albugínea con o sin invasión linfovascular.

pT3: El tumor invade directamente los tejidos blandos del cordón espermático con o sin invasión linfovascular.

pT4: El tumor invade el escroto con o sin invasión linfovascular.

* American Joint Committee on Cáncer (AJCC), octava edición

Tabla 3. Estadío patológico.

Ganglios regionales (pN):

pNX: No se puede evaluar el ganglio linfático regional.

pNo: Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales.

pN1: Metástasis con una masa ganglionar de 2 cm o menos en su mayor dimensión y menor o igual a cinco ganglios positivos, ninguno mayor de 2 cm en su mayor dimensión.

pN2: Metástasis con una masa ganglionar mayor de 2 cm pero no mayor de 5 cm en su mayor dimensión; o más de cinco ganglios positivos, ninguno mayor de 5 cm; o evidencia de extensión extraganglionar del tumor.

pN3: Metástasis con una masa en los ganglios linfáticos de más de 5 cm en su mayor dimensión.

12

Tabla 4. Estadío patológico.

Metástasis a distancia (pM) (requerida solo si se confirma patológicamente en este caso):

pM1: metástasis a distancia.

pM1a: metástasis no retroperitoneal nodal o pulmonar.

pM1b: metástasis visceral no pulmonar.

Especificar el sitio (si se conoce).

* American Joint Committee on Cáncer (AJCC), octava edición

13

Marcadores tumorales séricos.

El protocolo enfatiza la importancia de la información clínica relevante en la evaluación patológica de la pieza quirúrgica testicular.

Los estudios de marcadores séricos juegan un papel clave en el manejo clínico de pacientes con tumores de células germinales testiculares.

La aparición de niveles séricos elevados de alfa-fetoproteína (AFP) o la subunidad beta de gonadotropina coriónica humana (b-hCG) puede indicar la necesidad de secciones adicionales de ciertos especímenes si los hallazgos iniciales no tienen en cuenta tales elevaciones.

La información sobre el estado de los marcadores séricos lactato deshidrogenasa (DHL), AFP y b-hCG también es importante en la clasificación "S" del tumor para los grupos de estadíos.

Los marcadores séricos post orquiectomía son importantes para la asignación del estadio IS.

En la tabla 5 y 6 se describen dichos marcadores séricos con los valores correspondientes para determinar el estadiaje según las cifras específicas de cada uno. (11,12)

Tabla 5. La categoría de marcadores tumorales séricos (S) comprende lo siguiente:

Alfa fetoproteína (AFP): vida media de 5 a 7 días.

Gonadotropina coriónica humana (hCG): vida media de 1 a 3 días.

Lactato deshidrogenasa (DHL).

* Dichos marcadores deben ser utilizados al abordaje de pieza testicular, tanto niveles pre como post quirúrgicos.(11,12)

*

15

Tabla6. S: marcadores tumorales séricos.

SX Estudios de marcadores séricos no disponibles o no realizados.

S0 Niveles del estudio de marcadores séricos dentro de los límites normales.

	DHL	hCG(mIU/mL)	AFP(ng/mL)
S1	<1.5x ULN	y <5000	y <1000
S2	1.5 - 10 xULN	ó 5000 - 50000	ó 1000 - 10000
S3	> 10 x ULN	ó > 50000	ó 10000

* American Joint Committee on Cáncer (AJCC), octava edición

Tabla 7. Agrupación por estadíos

Estadío 0 pTis N0 M0 S0/SX

Estadío I pT1-4 N0 M0 SX

Estadío IA pT1 N0 M0 S0

Estadío IB pT2 N0 M0 S0

pT3 N0 M0 S0

pT4 N0 M0 S0

Estadío IS Cualquier pT/TX N0 M0 S1-3

Estadío II Cualquier pT/TX N1-3 M0 SX

Estadío IIA Cualquier pT/TX N1 M0 S0

Cualquier pT/TX N1 M0 S1

Estadío IIB Cualquier pT/TX N2 M0 S0

Cualquier pT/TX N2 M0 S1

Estadío IIC Cualquier pT/TX N3 M0 S0

Cualquier pT/TX N3 M0 S1

Estadío III Cualquier pT/TX Algún N M1a SX

Estadío IIIA Cualquier pT/TX Algún N M1a S0

Cualquier pT/TX Algún N M1a S1

Estadío IIIB Cualquier pT/TX Algún N1-3 M0 S2

Cualquier pT/TX Cualquier N M1a S2

Estadío IIIC Cualquier pT/TX N1-3 M0 S3

Cualquier pT/TX Cualquier N M1a S3

Cualquier pT/TX Cualquier N M1b Cualquier S

* American Joint Committee on Cáncer (AJCC), octava edición.

Tumores del cordón sexual y del estroma gonadal (TCSEG).

Los tumores del del cordón sexual y del estroma gonadal (TCSEG) representan sólo alrededor del 4% de las neoplasias testiculares.

Incluyen el tumor de células de Leydig, el tumor de células de Sertoli, el tumor de células de la granulosa, tumores en el grupo de fibroma - tecoma y los tumores del estroma del cordón sexual de tipos mixtos y no clasificados (indeterminados).

(4)

Muchos autores también incluyen dentro de la categoría de TCSEG aquellas lesiones hiperplásicas o hamartomatosas del testículo en pacientes con síndrome adrenogenital, síndrome de Nelson y síndrome de insensibilidad a los andrógenos, que se derivan de las células intersticiales y de las células de Sertoli, aunque las que ocurren en estos dos síndromes son casi siempre hiperplasias inducidas por niveles elevados de hormona adrenocorticotrófica.

Estas lesiones se comentan con la neoplasia que más se parecen: tumor de células de Leydig para el síndrome adrenogenital y síndrome de Nelson, y tumor de células de Sertoli para el síndrome de insensibilidad a los andrógenos.(4)

Tumor de células de Leydig

Características clínicas

El tumor de células de Leydig representa aproximadamente el 3% de las neoplasias testiculares.

Tiene dos picos de edad, con aproximadamente el 20% de los casos en niños (más comúnmente entre los 5 y 10 años de edad y excepcionalmente raro en bebés menores de 2 años y el 80% ocurre en adultos (más comúnmente entre 20 y 60 años. (4)

Los niños suelen presentar tumores significativamente más pequeños debido a la detección clínica temprana de la producción de andrógenos, la característica de presentación en prácticamente todos los pediátricos.

Estos pacientes pueden no tener tumores palpables y puede ser necesaria una ecografía testicular o un muestreo diferencial de las venas testiculares en busca de andrógenos para el diagnóstico clínico.(4)

Aproximadamente el 10% de los niños tienen ginecomastia superpuesta a la virilización.(4)

Los adultos, en quienes la producción de andrógenos neoplásicos se detecta con mucha menos facilidad que en los niños, se presentan más comúnmente con una masa testicular, y alrededor del 30% de los pacientes desarrollan ginecomastia.

La afectación bilateral ocurre en alrededor del 3% de los casos.(4)

El tumor de células de Leydig comparte algunas de las características epidemiológicas de los tumores de células germinales testiculares, y se presenta con mayor frecuencia en pacientes con criptorquidia, atrofia testicular e infertilidad, y casi exclusivamente en pacientes de raza blanca.(4)

Se describe la ocurrencia familiar, y tumores de células de Leydig, junto con leiomiomatosis hereditaria y carcinoma de células renales, en asociación con mutaciones de fumarato hidratasa de la línea germinal.

Además, se ha encontrado que algunos tumores de células de Leydig en niños han adquirido mutaciones activadoras en el receptor de la hormona luteinizante.

(4,11)

Características patológicas

La mayoría de los tumores de células de Leydig aparecen como nódulos intratesticulares sólidos, a veces lobulados, amarillos o pardos, con poca frecuencia con áreas de necrosis o hemorragia.

La mayoría tienen entre 2 y 5 cm de diámetro, pero algunos superan los 10 cm; los niños tienen con mayor frecuencia tumores de células de Leydig de menos de 1 cm de diámetro. (4)

La extensión extra testicular ocurre en aproximadamente el 10% de los casos.

Se pueden observar una variedad de patrones histológicos.

El patrón sólido (Fig 1) disponiéndose en sábanas es el más común.

También pueden estar presente patrones como:

Pseudoglandular (Fig 3).

Nodular (Fig 7).

Trabecular.

Nidos.

A menudo todos estos patrones pueden estar presentes en el misma neoplasia.

Los tumores raros pueden tener un patrón microquístico (Fig 4), lo que puede causar confusión con el tumor del saco vitelino.(4)

También son raros aquellos casos en los que las células tumorales tienen un aspecto fusiforme (Fig 5), ya sea focalmente o como patrón predominante.

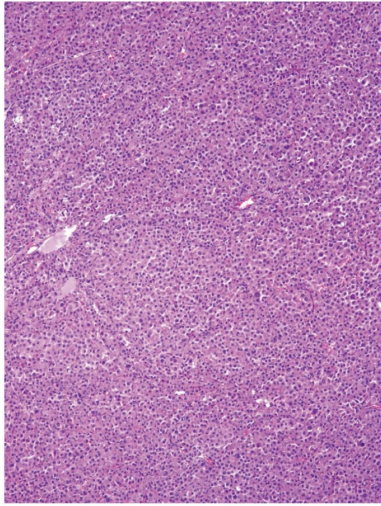
Es común que los nidos de células tumorales estén separados por estroma edematoso o fibroso.(4)

Las células son poligonales, con abundante citoplasma eosinofílico, núcleos redondos de tamaño variable y nucléolos centrales prominentes.(4)

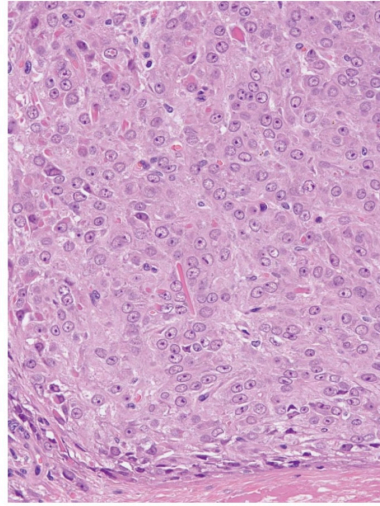
El pigmento de lipofuscina finamente granular (Fig 9) está presente en el citoplasma de los tumores de pacientes post púberes (generalmente dando una apariencia macroscópica de café claro a marrón) y la búsqueda cuidadosa permite la identificación de cristales intracitoplasmáticos de Reinke (Fig 2), en forma de bastón al 40% de los casos. La acumulación citoplásmica de lípidos imparte una apariencia clara y finamente vacuolada que se asemeja a la zona fasciculada de la corteza suprarrenal en algunos casos y, en tumores raros, las células pueden tener un citoplasma claro.(4,11)

Con poca frecuencia, las “células grasas “ se ven como un componente de los tumores de células de Leydig , derivadas de la acumulación de lípidos dentro de las células tumorales o de la diferenciación de las células del estroma.(4)

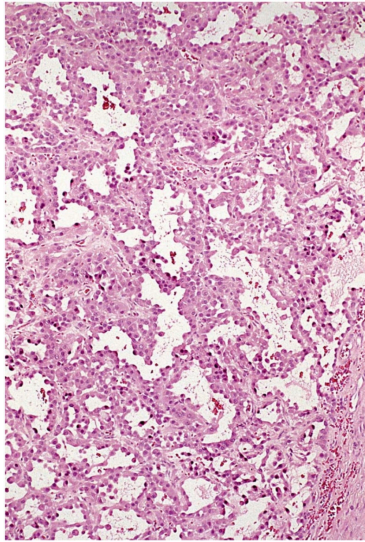
En raras ocasiones, se pueden observar calcificaciones y osificación, aparentemente con mayor frecuencia en tumores con metaplasia grasa (Fig 8). Las figuras mitóticas suelen ser poco frecuentes, y una tasa de 3 o más por 10 campos de alto poder (CAP) es una característica que sugiere malignidad (Fig 10). (4)



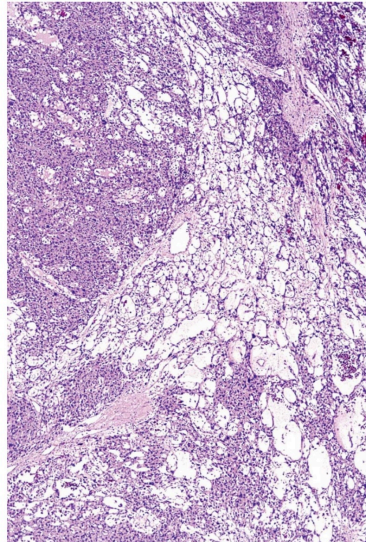
1



2



3



4

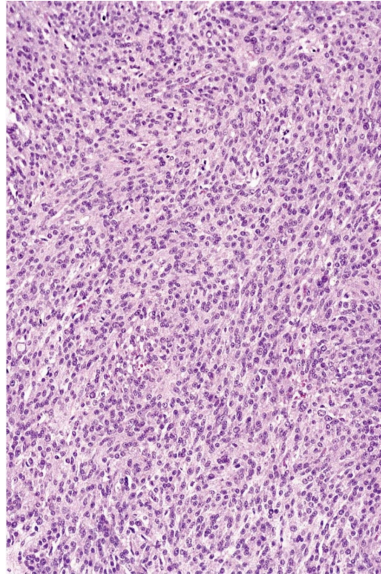
Fig 1. Tumor de Células de Leydig (TCL) patrón sólido.

Fig 2. Presencia de cristales de Reinke en TCL.

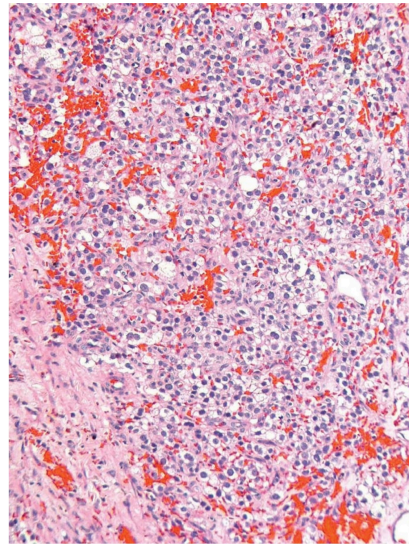
Fig 3. TCL patrón pseudoglandular.

Fig 4. TCL con cambio microquístico y áreas sólidas.

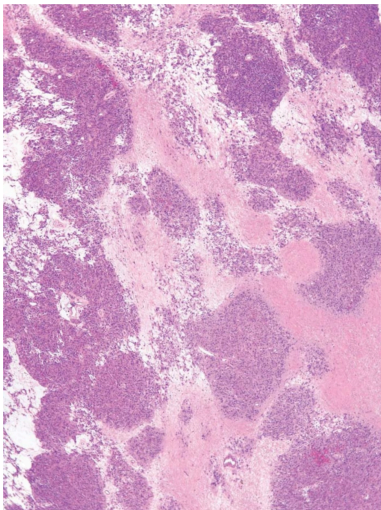
Imágenes obtenidas y modificadas de: *Urologic Surgical Pathology, 2nd Edition, David G. Bostwick, Liang Cheng, 2008.*



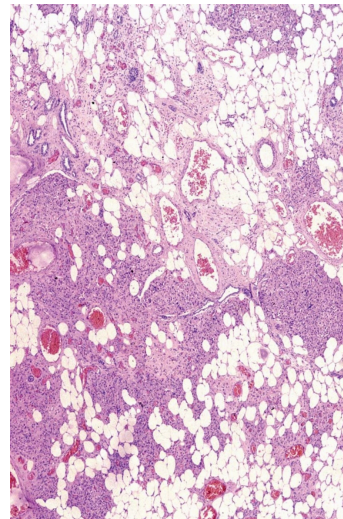
5



6



7



8

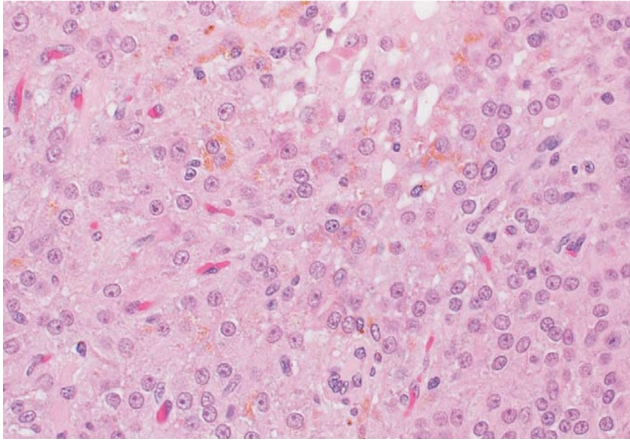
Fig 5. TCL en una disposición formando fascículos constituidos por células fusiformes.

Fig 6. TCL con células claras prominentes (puede malinterpretarse como seminoma).

Fig 7. TCL patrón nodular.

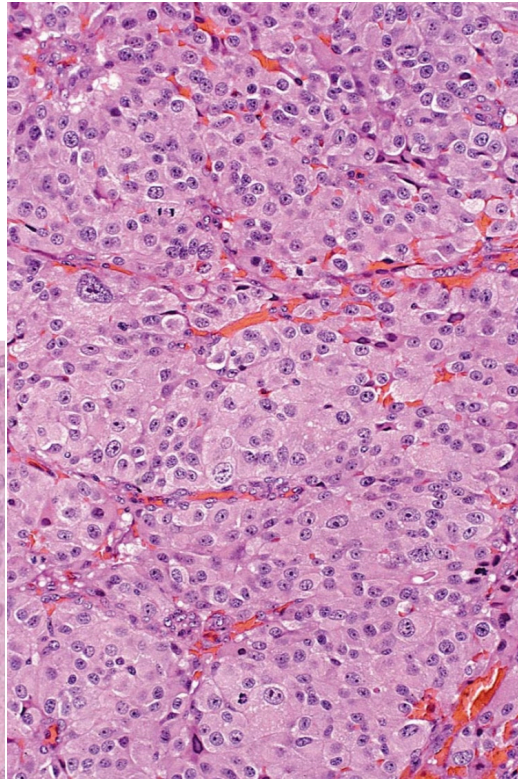
Fig 8. TCL con metaplasia grasa.

Imágenes obtenidas y modificadas de: *Urologic Surgical Pathology, 2nd Edition, David G. Bostwick, Liang Cheng, 2008.*



9

Fig. 9 TCL con lipofuscina intracitoplasmática.
Obsérvese el citoplasma eosinofílico y los núcleos
redondos con nucléolos de tamaño moderado.



10

Fig 10.TCL maligno con importante pleomorfismo y figuras
mitóticas elevadas.

Imágenes obtenidas y modificadas de: *Urologic Surgical
Pathology, 2nd Edition, David G. Bostwick, Liang Cheng,
2008.*

Inmunohistoquímica

La inmunohistoquímica que puede ayudar con el diagnóstico del tumor de células de Leydig es:

Inhibina- α es positiva en casi todos los tumores de células de Leydig.

MelanA (MART-1).

Calretinina.

CD99 en aproximadamente dos tercios de los casos.

El p53 en algunos casos malignos y puede ser útil para reconocer ejemplos malignos.

S 100 y Fosfatasa alcalina placentaria(PLAP), con poca frecuencia, los tumores de células de Leydig pueden ser positivos de manera focal.

Vimentina es el filamento intermedio citoplasmático dominante, aunque también puede observarse reactividad de citoqueratina.(4,11)

Ultraestructuralmente.

El tumor de células de Leydig tiene características de células sintetizadoras de hormonas esteroideas, que incluyen gotas de lípidos abundantes, cisternas prominentes de retículo endoplásmico liso y mitocondrias con crestas tubulares. Los cristales de Reinke aparecen claramente delimitados en formas geométricas, como hexágonos, rectángulos y romboides, que tienen una subestructura en forma de enrejado.(4,11)

Tratamiento y pronóstico

Aproximadamente el 10% de los tumores de células de Leydig son clínicamente malignos.

Algunas características clínicas se correlacionan con la historia natural del tumor de células de Leydig, incluido que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener tumores malignos.

No se ha informado comportamiento maligno antes de la pubertad, y que la ginecomastia es más común en los casos benignos.

El comportamiento maligno también se correlaciona con una serie de características patológicas.(4)

Que incluyen:

Tumores más grandes (> 5 cm).

Alta tasa mitótica, > 3-5 figuras mitóticas por 10 CAP, (Fig 10).

Figuras mitóticas atípicas (Fig 10).

Invasión del espacio vascular.

Atipia nuclear significativa (Fig 10).

Necrosis.

Bordes infiltrativos.

Invasión de la red testicular o más allá.

Aneuploidía del ADN.

Alta actividad proliferativa (> 5%) evaluada mediante tinción con el anticuerpo MIB-1 y aumento de la expresión de la proteína p53 por las células tumorales.

Sin embargo, ninguna de estas características es patognomónica de malignidad, y algunos tumores que no metastatizan pueden tener estas características, como ocurrió en un caso reportado en un niño de 1 año en donde en el seguimiento de no se documentó enfermedad metastásica.(4)

La radiación y la quimioterapia no son efectivas en el tratamiento del tumor maligno de células de Leydig. (4)

La linfadenectomía retroperitoneal se puede realizar en pacientes TCSEGT con características malignas, pero la función terapéutica de esta intervención sigue sin estar clara.

La supervivencia media de los pacientes con tumor maligno de células de Leydig es de unos 4 años, pero algunos pueden desarrollar metástasis más de 10 años después de la orquiectomía.(4)

Diagnóstico diferencial.

Varias entidades deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial del tumor de células de Leydig.

La hiperplasia de células de Leydig, aunque generalmente difusa, puede formar nódulos que imitan el tumor de células de Leydig.

Sin embargo, se trata de un proceso intersticial no destructivo que conserva muchos túbulos seminíferos. (4)

Puede observarse en pacientes con niveles elevados de gonadotropina coriónica humana (hCG).(4)

La hiperplasia aparente de células de Leydig ocurre en muchos casos de atrofia testicular debido a una población normal de células de Leydig en un volumen testicular reducido.(4)

Se ve en síndrome de Klinefelter en el que están presentes otras características patológicas de ese trastorno y ayudan con el diagnóstico.

Los pacientes que tienen el síndrome adrenogenital o el síndrome de Nelson (síndrome de Cushing asociado con adenoma hipofisario oculto que se vuelve clínicamente evidente con niveles altos de adrenocorticotropina después de la suprarrenalectomía bilateral) pueden desarrollar nódulos testiculares que se asemejan mucho al tumor de células de Leydig.(4)

Estos nódulos parecen ser hiperplásicos y generalmente se distinguen del tumor de células de Leydig por su multifocalidad, bilateralidad, ausencia uniforme de cristales de Reinke, bandas fibrosas frecuentes y tendencia a depósitos prominentes de lipofuscina.(4)

A menudo retroceden con el tratamiento que hace que disminuyan los niveles de adrenocorticotropina.(4)

La historia clínica es valiosa en tales casos. (4)

El tumor de células de Sertoli calcificante de células grandes, una entidad que se asocia con el síndrome de Carney, puede parecerse al tumor de células de Leydig porque las células neoplásicas suelen ser poligonales con abundante citoplasma eosinofílico. (4)

Puede ser bilateral y multifocal (cuando el síndrome de Carney está asociado), carece de cristales de Reinke, se asocia más consistentemente con calcificaciones (y a veces osificación), puede mostrar crecimiento intratubular y tiende a tener un estroma más mixoide, a menudo con un infiltrado neutrofílico.(4)

Existe una superposición significativa en los patrones de inmunohistoquímica de estas dos neoplasias, aunque se ha afirmado que la positividad irregular (en oposición a la difusa) para MelanA y CD10, así como la reactividad para la proteína S100, favorecen el tumor de células de Sertoli calcificante de células grandes.(4)

Se han informado casos de carcinoma de próstata metastático en el testículo que imitaba el tumor de células de Leydig, pero inmunotinción positiva del antígeno prostático específico (PSA) y fosfatasa de ácido prostático (PSAP) fueron positivos, resolviendo el diagnóstico diferencial. (4)

El tumor de células de Leydig con una claridad citoplásmica prominente puede malinterpretarse como seminoma, pero la claridad se debe a los lípidos, que a menudo producen una apariencia finamente vacuolada, en lugar de glucógeno, como en el seminoma, que causa una apariencia "transparente como el agua". Además, no existe asociación con la neoplasia intratubular de células germinales, y el infiltrado linfoide característico y la reacción granulomatosa del seminoma están ausentes.(4)

La malacoplasia puede parecerse al tumor de células de Leydig, pero tiene infiltrados intratubulares de histiocitos eosinófilos y calcificaciones citoplasmáticas que no se observan en el tumor de células de Leydig.(4)

Tumor de células de Sertoli

Tipo usual ("tumor de células de Sertoli, NOS")

Características clínicas

El tumor de células de Sertoli es poco común y representa alrededor del 1% de las neoplasias testiculares tanto en niños como en adultos.

Puede ocurrir prácticamente a cualquier edad, pero es más común en la mediana edad. (4)

La mayoría de los pacientes presentan una masa testicular, pero la producción de estrógenos por el tumor puede causar ginecomastia o impotencia.(4)

Presentación clínica:

La ginecomastia aislada puede ser la manifestación inicial del tumor de células de Sertoli en un niño.

Los niños con tumor de células de Leydig, por el contrario, no desarrollan ginecomastia sin virilización.(4)

Se ha informado de pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers con tumor de células de Sertoli testicular, pero la mayoría de estos parecen representar proliferaciones intratubulares de células de Sertoli .(4,11)

Características patológicas

Macroscópicamente:

El tumor de células de Sertoli del tipo habitual (denominado "no especificado de otra manera" - NOS) es típicamente un nódulo sólido, gris, blanco, o amarillo, generalmente de menos de 4 cm de diámetro.

Pueden aparecer tumores grandes, pero deberían plantear la preocupación de una malignidad.

Los tumores ocasionalmente tienen cambios quísticos. (4)

Microscópicamente:

El sello distintivo es la formación de túbulos (Fig 11,12).

Estos pueden ser quísticos o sólidos, por lo general en un estroma fibroso (a menudo hialinizado) a mixoide .

Se pueden apreciar las células disponiéndose en un patrón sólido en "sábanas" (Fig 11), además en nidos (Fig 12), trabéculas y cordones.

Rara vez se puede observar un patrón retiforme (Fig 13).

Las células tumorales suelen tener una cantidad escasa a moderada de citoplasma pálido a claro.(4)

La vacuolización citoplasmática prominente (Fig14) puede crear un patrón microquístico. Los núcleos son redondos a ovalados, relativamente uniformes y, por lo general, carecen de nucléolos grandes.(4)

La claridad citoplásmica se debe a la abundancia de lípidos celulares, que pueden demostrarse en tejido fresco con tinciones especiales.

Se ha descrito un caso de tumor de células de Sertoli con componente sarcomatoso heterólogo.(4)

Inmunohistoquímica

De los tumores de células de Sertoli son reactivos a inhibina- α del 30-90%.

Citoqueratina, 60-80%.

Vimentina 90-100%.

S100 30-64%.

Cromogranina 0-82%.

Sinaptofisina 45%.

Generalmente negativos para EMA, aunque se han documentado malignos, la reactividad de EMA ocurrió en la mayoría de los casos.

La mitad de los tumores de células de Sertoli NOS expresan la calretinina, aunque tal positividad puede ser bastante focal.

Se ha descrito positividad a NSE en varios casos y se ha informado una reactividad muy focal para la hormona anti-Mülleriana.(4,11)

Ultraestructuralmente

Las características de las células sintetizadoras de esteroides se identifican ultraestructuralmente, incluyendo abundantes cisternas de retículo endoplásmico liso y numerosas gotitas de lípidos intracitoplasmáticos.

Las células adyacentes están conectadas por desmosomas.

Los filamentos de Charcot-Böttcher (conjuntos perinucleares de filamentos) se consideran patognomónicos de la diferenciación de células de Sertoli.

Se han identificado en el tumor de células de Sertoli de ovario y en el tumor de células de Sertoli calcificante de células grandes.

La mayoría de los informes de tumor de células de Sertoli testicular no han mencionado su presencia.(4,11)

Aproximadamente el 10% de los tumores de células de Sertoli son malignos y, a diferencia del tumor de células de Leydig, los casos malignos pueden ocurrir en niños.(4,22)

La ginecomastia parece ser más común con los tumores malignos que con los benignos.(4)

Como en el tumor de células de Leydig, el comportamiento maligno en el tumor de células de Sertoli NOS puede ser difícil de predecir a partir de solo características patológicas.(4)

Las características que se correlacionan con una mayor probabilidad de malignidad incluyen:

Tamaño de 5 cm o más.

Atipia citológica significativa.

Pleomorfismo.

Bordes infiltrantes.

Actividad mitótica > 5mitosis cinco por 10 campos CAP.

Invasión vascular y necrosis.

Índice de proliferación de MIB-1 > 30%.

Se ha observado comportamiento maligno en un grupo de tumores de células de Sertoli con predominio de un patrón de crecimiento difuso.(4,11)

Diagnóstico diferencial

El tumor de células de Sertoli debe distinguirse del seminoma con un patrón tubular.(4)

Los pacientes con el síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA), también conocido como el síndrome de feminización testicular pueden desarrollar múltiples lesiones testiculares hamartomatosas nódulos compuestos de túbulos estrechamente espaciados revestidos por células de Sertoli pero, en contraste con el verdadero tumor de células de Sertoli, estas lesiones también tienen células de Leydig intervinientes dentro del intersticio.(4)

Aproximadamente el 25% de los pacientes con síndrome de insensibilidad a los andrógenos también desarrollan adenomas de células de Sertoli bilaterales, multifocales, compuestos por proliferaciones puras de túbulos revestidos de células de Sertoli.(4)

Estas lesiones pueden ser indistinguibles del tumor de células de Sertoli bien diferenciado, y no se sabe si son neoplásicos o hamartomatosos.

Algunos tienen un componente prominente de depósitos de membranas basales globulares. (4)

No se ha informado de comportamiento maligno en proliferaciones de células de Sertoli puras en pacientes con SIA; por lo tanto, el término “adenoma de células de Sertoli” es apropiado aunque connota un proceso neoplásico.(4,11)

Un caso único de un tumor maligno del estroma del cordón sexual en un paciente con SIA no tenía las características de un 'adenoma de células de Sertoli' típico.

Se parecía más al tumor de células de la granulosa juvenil, aunque la ultraestructura apoyaba la diferenciación de las células de Sertoli.

Los nódulos microscópicos no encapsulados compuestos por pequeños túbulos revestidos por células de Sertoli de apariencia inmadura son comunes en las muestras de orquiectomía y pueden ser más comunes en los testículos de criptorquidia.(4)

Estos “nódulos de células de Sertoli” a menudo contienen acumulaciones centrales de la membrana basal que se puede ver en continuidad con la membrana basal periférica engrosada que rodea los túbulos. (4)

En contraste con el verdadero tumor de células de Sertoli, estos son casi siempre hallazgos microscópicos incidentales.

En pacientes con tumor de células germinales, pueden estar colonizados por neoplasia de células germinales insitu, simulando un gonadoblastoma.(4)

Los “nódulos de células de Sertoli” ocasionales también pueden contener células espermatogénicas, a diferencia del tumor de células de Sertoli.

Los tumores de células de Sertoli pueden mostrar grandes áreas de disposición en forma de sábanas y, además, tener un infiltrado linfocítico asociado y una prominencia de citoplasma claro o pálido. (4)

Estas características imitan al seminoma y pueden ser una fuente de error diagnóstico grave.

Las características de que son de importancia incluyen, en el tumor de células de Sertoli, la ausencia de neoplasia de células germinales insitu, focos con túbulos típicos, núcleos de apariencia menos atípica y tasas mitóticas más bajas.

La inmunohistoquímica también es útil, ya que OCT3 / 4, PLAP e inhibina muestran patrones opuestos de reactividad en el tumor de células de Sertoli y el seminoma.(4)

La distinción entre el tumor de células de Sertoli y el tumor de células de Leydig depende de la formación de túbulos, al menos focalmente, en el primero.

El tumor de células de Leydig puede mostrar cristaloides de Reinke, a diferencia del tumor de células de Sertoli. (4)

La inhibina- α se expresa de forma menos consistente en el tumor de células de Sertoli que en el tumor de células de Leydig. (4)

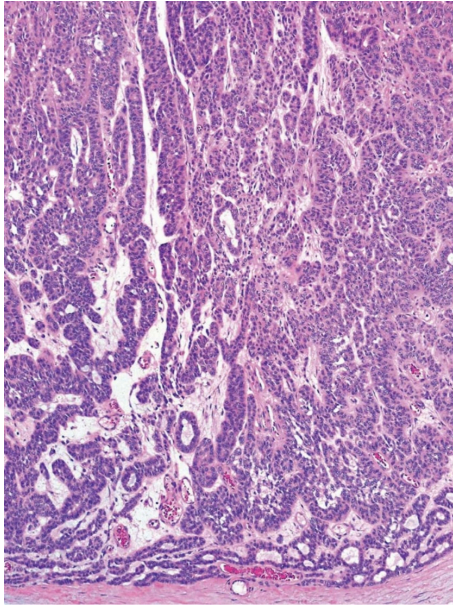
La inhibina- α es positiva en 30 a 80% de los tumores de células de Sertoli pero prácticamente en todos los tumores de células de Leydig. (4)

El CD99 también se expresa con más frecuencia en los tumores de células de Leydig que en los tumores de células de Sertoli.(4)

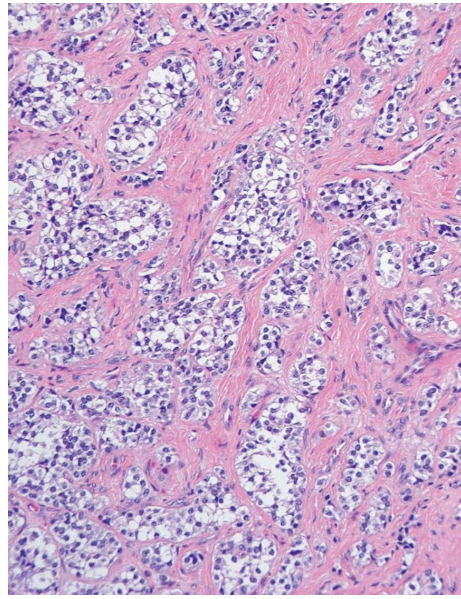
Tratamiento y pronóstico

En comparación a los tumor de células de Leydig, los tumores malignos de células de Sertoli no suelen responder a la radiación y la quimioterapia.

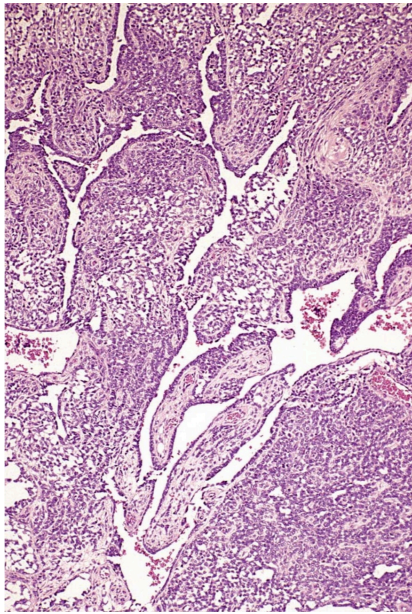
Por tanto, la linfadenectomía retroperitoneal sigue siendo una opción importante si el tumor no se ha diseminado más allá del alcance de la disección.(4,11)



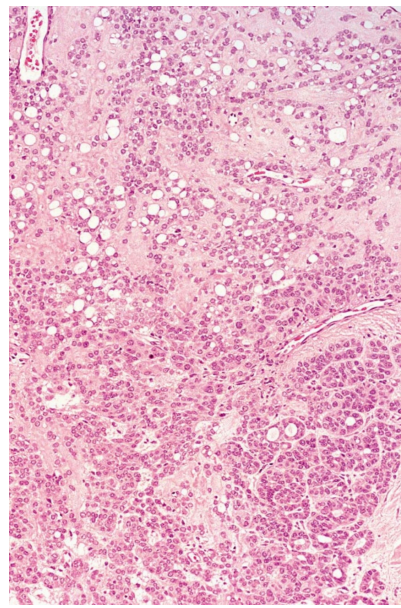
11



12



13



14

Fig 11. Tumor de células de Sertoli (TCS), con patrón sólido disposición en "sábanas" y conformación de túbulos.

Fig 12. TCS patrón sólido en nidos y formación de túbulos de manera focal.

Fig 13. TCS patrón retiforme.

Fig 14. TCS con cambio vacuolar citoplasmático.

Imágenes obtenidas y modificadas de: *Urologic Surgical Pathology, 2nd Edition, David G. Bostwick, Liang Cheng, 2008.*

Tumor de células de Sertoli esclerosante

Características clínicas

El tumor de células de Sertoli esclerosante es una variante del tumor de células de Sertoli que se presenta en pacientes con una edad promedio de 35 años (rango, 18-80 años) .

Todos los pacientes han presentado una masa testicular sin síntomas hormonales asociados, o el tumor ha sido encontrado incidentalmente.(4)

Características patológicas

Macroscópicamente:

El tumor de células de Sertoli esclerosante consiste en nódulos sólidos de color blanco a amarillo claro.

Microscópicamente:

Está compuesto por cordones, túbulos sólidos o quísticos y nidos de células de Sertoli en un estroma densamente colagenoso.

Los núcleos varían de grandes y vesiculares a pequeños e hipercromáticos, y el citoplasma es pálido y, a veces, vacuolado.

La actividad mitótica y la atipia citológica se ha reportado significativa sólo en un caso notificado, pero a pesar de este hallazgo la neoplasia se mantuvo con un comportamiento benigno.(4)

Diagnósticos diferenciales

En casos con un patrón conformando cordones puede malinterpretarse como un tumor carcinoide trabecular, pero la mayoría de los carcinoides primarios tienen un patrón insular, puede estar asociado con elementos teratomatosos.

La presencia de un patrón tubular o similar a un cordones con células vacuoladas puede sugerir un tumor adenomatoide, pero la ubicación principalmente paratesticular del tumor adenomatoide y la negatividad inmunohistoquímica para la inhibina y una fuerte reactividad para la EMA son características diferenciales útiles.(4,11)

Tumor de células de Sertoli calcificante de células grandes

Características clínicas:

El tumor de células de Sertoli calcificante de células grandes es otra variante del tumor de células de Sertoli que tiene algunas asociaciones clínicas únicas.

Ahora es evidente que el tumor de células de Sertoli calcificante de células grandes es un componente del síndrome de Carney, en el que los pacientes desarrollan lentigos de la cara; mixomas del corazón, piel, tejidos blandos y otros lugares; fibroadenomas mixoides de la mama; nevus azules de la piel; nódulos pigmentados de la corteza suprarrenal asociados con el síndrome de Cushing; adenomas de la glándula pituitaria productores de hormona del crecimiento; y schwannomas psammomatosos melanóticos.(4)

Debido a que el 40% o más de los tumores de células de Sertoli calcificantes de células grandes están asociados con el síndrome de Carney, su diagnóstico debe impulsar la consideración de esta asociación debido a las posibles complicaciones de enfermedades cardíacas que amenazan la vida, (mixomas). (4)

Por lo general, los pacientes con tumores asociados al síndrome de Carney tienen tumores pequeños, bilaterales y multifocales y se presentan en la niñez o la adolescencia, mientras que los que tienen el tumor de forma esporádica tienen lesiones solitarias y son mayores.(4)

Dolencia de presentación habitual, pero también puede ocurrir ginecomastia y pseudo precocidad isosexual, especialmente en aquellos que están asociados al síndrome.(4)

Las hormonas responsables de estas manifestaciones pueden ser producidas por la neoplasia o por nódulos asociados de células de Leydig hiperplásicas.(4)

Características patológicas

Macroscópicamente:

El tumor de células de Sertoli calcificante de células grandes suele ser de color amarillo claro con áreas de aspecto grisáceo (zonas de calcificación) , puede ser multifocal, con una frecuencia de bilateralidad del 40%.(4,11)

Microscópicamente:

Usualmente se dispone en nidos y cordones de células con abundante citoplasma eosinofílico en un estroma mixoide a colagenoso que está calcificado (Fig 15) o incluso osificado en aproximadamente la mitad de los casos.

Es característico un infiltrado estromal neutrofílico (Fig 15).

Son frecuentes las neoplasias y las calcificaciones intratubulares.

Los núcleos suelen ser redondos y pueden tener nucléolos prominentes, pero las figuras mitóticas suelen ser raras.

Se producen casos malignos, pero son poco frecuentes. (4)

Suelen producirse de forma esporádica en pacientes mayores de 25 años y no en asociación con el síndrome de Carney, por lo tanto, los tumores malignos son solitarios y se puede reconocer que tienen potencial metastásico sobre la base de un tamaño > 4 cm, crecimiento extratesticular, necrosis de células tumorales, atipia de alto grado, invasión del espacio vascular o tasa mitótica superior a tres figuras mitóticas por 10 campos de alto poder.(4)

Inmunohistoquímica

El estudio inmunohistoquímico ha demostrado reactividad de vimentina, inhibina, S100, NSE, desmina, EMA y citoqueratina focal.(4)

Ultraestructuralmente

Los estudios ultraestructurales de tumores de células de Sertoli calcificantes de células grandes han demostrado los filamentos de Charcot-Böttcher y otras características de Células de Sertoli.(4,11)

Diagnósticos diferenciales

El principal problema del diagnóstico diferencial es la separación del tumor de células de Leydig.(4)

Tumores de células de Sertoli en el síndrome de Peutz-Jeghers

Los pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers desarrollan proliferaciones intratubulares bilaterales multifocales de células de Sertoli con abundante citoplasma eosinofílico, similares a las observadas en el tumor de células de Sertoli calcificante de células grandes.

Descriptivamente estas lesiones intratubulares, denominadas "neoplasia de células de Sertoli hialinizante de células grandes", ocurren junto con una membrana basal peritubular engrosada que se internaliza en los túbulos expandidos y con poca frecuencia se calcifica el parénquima.

La mayoría de los pacientes se presentan en la infancia con ginecomastia o, con menor frecuencia, pseudoprecocidad isosexual debido a la producción de estrógenos o andrógenos, respectivamente, por el tumor.

Ocasionalmente se observan tumores invasores en asociación con el tumor intratubular, y estos pueden ser muy similares en apariencia al tumor de células de Sertoli calcificante de células grandes, pero más comúnmente no tienen calcificaciones o el estroma fibromixoide prominente con neutrófilos.(4)

Se propone un manejo conservador de los pacientes sin evidencia de un tumor invasor (la mayoría), por seguimiento ecográfico, permite la preservación testicular en muchos pacientes, aunque el desarrollo de una masa distinta o complicaciones hormonales pueden requerir una orquiectomía.

No se ha informado de comportamiento maligno.

El diagnóstico diferencial incluye un tumor de células de Sertoli calcificante de células grandes que, a diferencia de la lesión de Peutz-Jeghers, está dominado por un tumor invasivo. (4)

Además, el componente intratubular en estos casos no muestra un grado tan grande de expansión tubular o una base prominente.(4)

Los nódulos de células de Sertoli también pueden confundirse con la lesión de Peutz-Jeghers debido a sus túbulos seminíferos agrupados con depósitos en la membrana basal, pero tienen pequeñas células de Sertoli de tipo fetal y pueden contener espermatogonias.(4)

Tumor de células de la granulosa

Tumor de células de la granulosa del adulto

Características clínicas

Hay dos tipos principales de tumores de células de la granulosa del testículo: adultos y juveniles.

El tipo adulto es raro, ocurre en pacientes de 16 a 76 años de edad, y se asocia frecuentemente con hiperestrogenismo, a menudo causando ginecomastia.(4)

Características patológicas

Macroscópicamente:

En general, el tipo adulto puede ser sólido, quístico o ambos, y es típicamente de color amarillo a grisáceo.

La hemorragia macroscópica y la necrosis pueden correlacionarse con el comportamiento maligno.(4)

Microscópicamente:

Se pueden identificar los patrones del tumor de células de la granulosa común del ovario, incluidos microfolicular, macrofolicular, trabecular, "giriforme", insular y patrón difuso (Fig 16). (4)

Los cuerpos de Call-Exner son característicos del patrón microfolicular.

Las células tienen un citoplasma escaso que se tiñe ligeramente y los núcleos son pálidos, redondos a ovalados y con frecuencia estriados.

Las figuras mitóticas suelen ser infrecuentes, pero rara vez puede haber hasta seis por cada 10 campos de alto poder.(4,11)

Inmunohistoquímica

Se ha informado de positividad para inhibina, vimentina, citoqueratinas 8 y 18 y CD99, aunque un estudio informó una ausencia de reactividad de citoqueratina en cinco de cinco casos.

EMA es negativo.(4)

Ultraestructuralmente

Los estudios ultraestructurales han mostrado resultados similares a los del tumor de células de la granulosa del ovario.(4)

La mayoría de los casos reportados han sido benignos, pero el comportamiento maligno es una posibilidad.

Tamaño del tumor de gran tamaño (> 7 cm), invasión vascular , hemorragia y necrosis se consideran útiles para identificar los casos con mayor riesgo de comportamiento maligno.(4,11)

Tumor de células de la granulosa juvenil

Manifestaciones clínicas

El tumor de células de la granulosa juvenil del testículo es similar en apariencia a su homólogo ovárico, pero ocurre en un rango de edad más restringido, con la mayoría de las pacientes menores de 5 meses.

No hay factores de riesgo bien establecidos, aunque un número desproporcionado ocurre en pacientes con disgenesia gonadal o anomalías de los cromosomas sexuales, incluidos los pacientes con mosaicos X / XY.

Una masa testicular es invariablemente la característica de presentación . (4)

Características patológicas

Macroscópicamente:

Se presenta como una masa de sólida a quística, de color gris o amarillenta.

Los focos quísticos están llenos de líquido mucinoso a acuoso. (4)

Microscópicamente:

El tumor de células de la granulosa juvenil tiene zonas celulares sólidas mezcladas con estructuras quísticas similares a folículos llenos de líquido acuoso, levemente mucicarminofílico.

A menudo, los folículos están revestidos por varias capas de células tumorales estratificadas y rodeados por un estroma de células fusiformes.

Las áreas sólidas pueden mostrar un estroma colagenoso prominentemente hialinizado.

A menudo hay una disposición lobular de áreas foliculares y sólidas. Las células neoplásicas tienen abundante citoplasma pálido a eosinofílico con núcleos redondos hipercromáticos y nucléolos identificables.

Las mitosis y la apoptosis celular pueden ser prominentes, pero no se ha informado de comportamiento maligno.

Otra característica que difiere del tumor de células de la granulosa juvenil de ovario. (4,11)

Inmunohistoquímica

Los estudios inmunohistoquímicos revelan reactividad de inhibina, vimentina, CD99 y citoqueratina focal, actina de músculo liso y desmina.

La AFP es negativa.

La histogénesis de este tumor es controvertida, y algunos favorecen una derivación de células de Sertoli en lugar de una diferenciación de células granulosas.*(4,11)*

Tumores mixtos y no clasificados del estroma del cordón sexual:

Un grupo considerable de neoplasias del estroma de los cordones sexuales del testículo muestra mezclas de diversas formas de diferenciación o diferenciación incompleta. (4,11)

Estos casos se clasifican como tumores mixtos o no clasificados del estroma del cordón sexual, respectivamente.

Un ejemplo de tumor mixto de cordón sexual y estroma es el tumor de células de la granulosa adulta con túbulos revestidos por células de Sertoli.

Los tumores no clasificados del estroma del cordón sexual consisten en proliferaciones de elementos del estroma o del cordón sexual incompletamente diferenciados que no pueden caracterizarse más a nivel microscópico óptico.

Estas neoplasias son heterogéneas y se han agrupado en una categoría de "papelera". (4)

Los tumores mixtos y no clasificados del estroma de los cordones sexuales ocurren en todas las edades, y el 50% se presenta en niños.(4)

Por lo general, se presentan como una masa testicular y el 15% de los casos se asocian con ginecomastia.

Características patológicas

Macroscópicamente:

La mayoría consiste nódulos sólidos amarillos de tamaño variable. (4,11)

Microscópicamente:

Tanto la diferenciación epitelial (cordón sexual) como estromal pueden ser evidentes a nivel microscópico de luz, y las tinciones del retículo pueden realzar los diferentes elementos, los grupos circundantes de células similares a los cordones sexuales y las células estromales individuales. (4)

En algunos tumores, elementos inespecíficos del cordón sexual puede componer la mayor parte o la totalidad del tumor. (4)

En otros casos, el componente estromal puede ser dominante, consistente en una proliferación de células fusiformes (Fig 20) relativamente pura.

Muchos de esos casos son pequeños (1-2 cm), ocurren cerca de la red de testicular y tienen características benignas.(4)

Casos ocasionales son con diferenciación sarcomatoide, y a veces tienen una diferenciación mesenquimal 'heteróloga'.

La demostración de características epiteliales mediante microscopía electrónica e inmunohistoquímica sugiere que algunos de estos tumores “estromales” son formas fusiformes de origen epitelial (cordón sexual) .(4)

En otros casos, la presencia de miofilamentos en tumores estromales fusiformes sugiere que se originan en miofibroblastos, células del intersticio testicular, especialmente las células mioides peritubulares.

Estos casos deben clasificarse como tumores mesenquimales puros en lugar de tumores no clasificados del estroma del cordón sexual.(4)

Tanto S100 como actina del músculo liso se han identificado en los ejemplos fusiformes, con CD99 y reactividad de inhibina en el componente del cordón sexual de algunos.(4,11)

Los tumores mixtos y no clasificados del cordón sexual-estroma hasta ahora se han comportado de manera benigna en niños menores de 10 años, pero en el 20% de los pacientes mayores se desarrollan metástasis.

La presencia de atipia celular y pleomorfismo.

Una alta tasa mitótica.

Necrosis.

Invasión vascular.

Márgenes con infiltración neoplásica.

Tumor de gran tamaño son características que identifican a los pacientes en riesgo.(4)

Por lo general, los tumores se tratan mediante orquiectomía radical, y la disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales se reserva para pacientes con evidencia clínica de afectación metastásica o características patológicas de "alto riesgo".

(4,11)

Tumores mixtos de células germinativas y del estroma del cordón sexual.

Gonadoblastoma

Características clínicas

El gonadoblastoma se compone de una mezcla de células similares a seminomas y células del cordón sexual que tienen características de células de Sertoli (Fig 18), con filamentos de Charcot-Böttcher en el citoplasma.

El gonadoblastoma generalmente surge en gónadas disgenéticas anormales de pacientes con un síndrome intersexual.

El 80% son fenotípicamente mujeres y el 20% son fenotípicamente masculinos, pero en muchos casos ocurren genitales ambiguos.(4,33)

Características patológicas

Es importante reconocer que las células de tipo seminoma no se distribuyen uniformemente a lo largo de un nódulo de células de Sertoli, mientras que en el gonadoblastoma contiene células de tipo seminoma que son un componente integral y distribuido de manera difusa (Figura 18). (4)

Se ha demostrado que las células constituyentes de estas lesiones contienen cromosomas X y Y mediante métodos de FISH, a diferencia del Gonadoblastoma. Esta distinción es importante porque el diagnóstico de Gonadoblastoma implica una gónada disgenética subyacente y un riesgo mucho mayor gonadal bilateral de afectación por una lesión premaligna. (4)

Por el contrario, un paciente con un nódulo de células de Sertoli con neoplasia de células germinales in situ probablemente tiene un riesgo de afectación bilateral similar al de cualquier paciente con un testículo con neoplasia de células germinales in situ, aproximadamente del 1 al 5% de los casos.(4)

Otros tumores mixtos de células germinales, cordón sexual y estromal.

Características clínicas

Si ocurren, son bastante raros.

Estos tumores se han informado en adultos entre 27 y 69 años de edad.

Se presentan como masas testiculares asintomáticas, las características de disgenesia gonadal o un síndrome intersexual están ausentes.(4)

Características patológicas

Macroscópicamente:

Generalmente, sólidos y de color blanco grisáceo, aunque algunos han presentado focos de degeneración quística. (4)

Microscópicamente:

Nidos de células germinales mezcladas con células oscuras parecidas a cordones sexuales (Fig 19) que a veces forman áreas distintas similares al tumor de células de la granulosa y al tumor de células de Sertoli.

Las células fusiformes del estroma suelen ser prominentes de forma variable (Fig 20).(4)

El componente de células germinales tiende a observarse como seminoma, pero muchos de los casos de esta entidad en realidad representan tumores del estroma del cordón sexual con espermatogonias atrapadas no neoplásicas (Figura 19) que tienen una cromatina fina uniforme y carecen de un aspecto de cromatina vesicular, además de núcleos y nucleolos grandes del seminoma.

Algunos casos notificados han sido PLAP negativos, OCT3 / 4 negativos y negativos para la amplificación 12p, sugiriendo que las células germinales son células no neoplásicas atrapadas.(4)

Los tumores colocados en esta categoría normalmente representarían tumores de células de Sertoli o caerían en la categoría no clasificada.

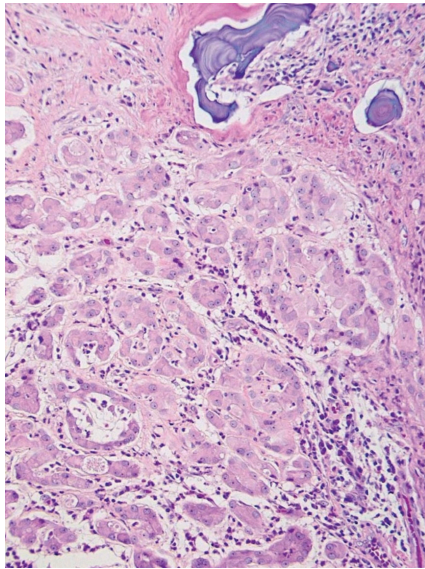
No está claro si todos los ejemplos de tumor mixto de células germinales, cordón sexual y estroma se pueden atribuir a un proceso similar de atrapamiento, o si existen ejemplos legítimos que contienen un componente de células germinales neoplásicas. (4,11)

A modo de diagnóstico diferencial, no se identifican los nidos pequeños y discretos típicos del gonadoblastoma y el tejido testicular circundante no tiene características disgenéticas.

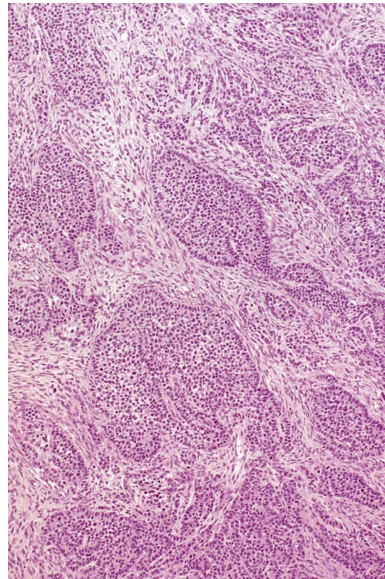
Además, no se ha informado sobre el crecimiento excesivo de elementos de células germinales en forma de un tumor típico de células germinales, ni tampoco metástasis. (4)

El tratamiento consiste en orquiectomía, con evaluación de presencia de componentes del TCSEG para las características asociadas con el comportamiento maligno.(4)

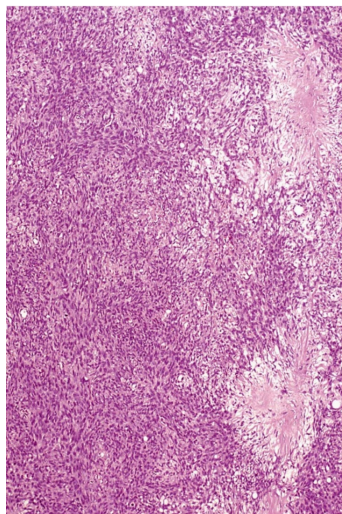
Si es maligno o las características de riesgo de malignidad están presentes, se debe considerar la disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales.(4)



15



16



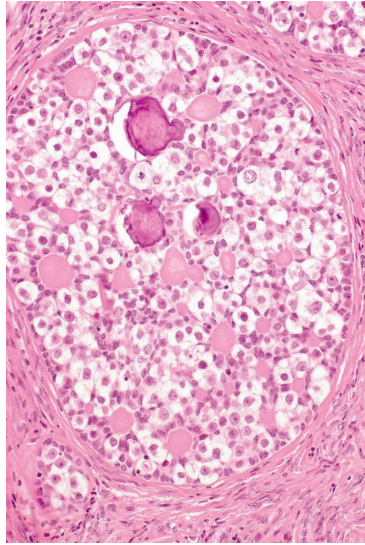
17

Fig 15. Tumor de células de Sertoli calcificante de células grandes.
Obsérvese la calcificación focal y el infiltrado neutrofílico.

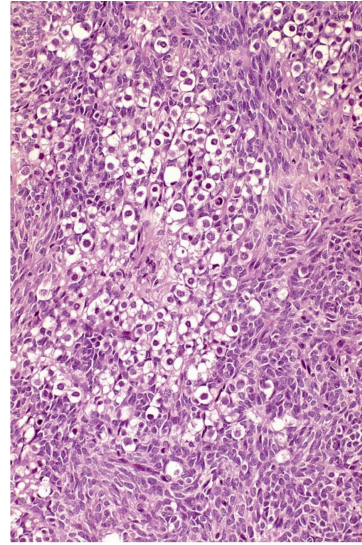
Fig 16. Tumor de células de la granulosa testicular de tipo adulto que muestra los característicos nidos sólidos con empalizada periférica y estroma celular.

Fig 17. Fibroma celular.
Obsérvese los focos de colágeno hialinizado.

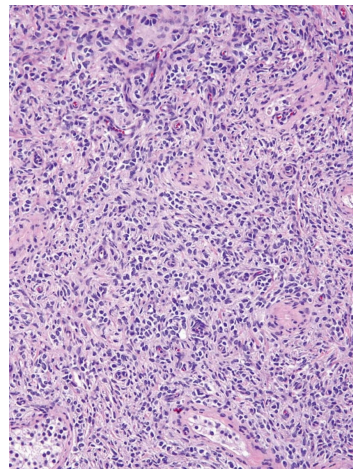
Imágenes obtenidas y modificadas de: *Urologic Surgical Pathology, 2nd Edition, David G. Bostwick, Liang Cheng, 2008.*



18



19



20

Fig 18. Gonadoblastoma compuesto por células en nidos tipo seminoma con citoplasma claro y células pequeñas y oscuras del cordón sexual. Obsérvese las células del cordón sexual forman empalizadas en la periferia del nido y alrededor de la matriz eosinofílica que está calcificada focalmente.

Fig 19. Tumor no clasificado del estroma del cordón sexual con células germinales atrapadas. Obsérvese en medio de las células tumorales se encuentran agrupaciones de células germinales que se asemejan a espermatogonias.

Fig 20. Tumor estromal del cordón sexual no clasificado que contiene grupos de células del cordón sexual mezcladas con células fusiformes.

Imágenes obtenidas y modificadas de: *Urologic Surgical Pathology, 2nd Edition, David G. Bostwick, Liang Cheng, 2008.*

Características indicadoras de transformación maligna de los TCSEG y estrategias terapéuticas basadas en el estudio de series de casos.

TCSEG malignos

Epidemiología

TCSEG es el segundo grupo más grande entre los tumores testiculares primarios y comprende aproximadamente el 5% de todas las neoplasias testiculares .

Los TCSEG como se describió en la revisión de cada subtipo de estos, se originan a partir de:

Células de Leydig.

Células de Sertoli.

Otras células de origen mesenquimatoso o hematopoyético.

Los TCSEG prepúberes suelen ser tumores benignos y no tienen potencial metastásico, con la excepción de los tumores indiferenciados.

(1,3,5,16,19,25,26,35,37)

Aproximadamente el 10% de TCSEG en adultos puede ser maligno y los criterios de malignidad incluyen características histopatológicas desfavorables y presencia de metástasis.*(1,3,5,16,19,25,26,35,37)*

Un análisis retrospectivo realizado en el Instituto Nacional del Cáncer, Tampa, FL, EE. UU. (de la Base de Datos Nacional del Cáncer) demostró que los pacientes con TCSEG en estadio I con características malignas tenían una tasa de supervivencia a 5 años más baja en comparación con aquellos con TCG testicular en estadio I.

Los pacientes con TCSEG metastásico tienen una supervivencia deficiente y estos tumores suelen ser resistentes a la quimioterapia y la radioterapia.

(1,3,5,16,19,25,26,35,37)

La aparición rara de TCSEG y los datos clínicos limitados hacen que la optimización de las estrategias de tratamiento para la enfermedad avanzada sea un desafío.

Con los avances en el uso de ensayos genómicos, epigenómicos y proteómicos de alto rendimiento, los futuros pacientes con TCSEG podrían beneficiarse de tratamientos novedosos y terapias guiadas.*(1,3,5,16,19,25,26,35,37)*

Tumores malignos de células de Leydig

Los tumores de células de Leydig comprenden aproximadamente el 3% de todos los tumores testiculares.

Aunque pueden observarse en un amplio rango de edad (2 a 90 años), ocurren principalmente en pacientes entre las edades de 30 y 60 años.

La mayoría de los pacientes desarrollan una masa palpable (hasta el 90%), pero el 15% de los pacientes presentan ginecomastia.(6,15,20,27,25)

Las anomalías endocrinas, como la pubertad precoz en los niños y la disfunción sexual en los adultos, pueden asociarse con los tumores de células de Leydig.

Los tumores bilaterales ocurren en aproximadamente el 2% de todos los pacientes y aproximadamente el 5% tiene antecedentes de síndrome de Klinefelter.

La mayoría de los tumores de células de Leydig son benignos y el pronóstico de los casos benignos es muy favorable.

Sin embargo, aproximadamente el 10% de los tumores de células de Leydig son malignos. (6,15,20,27,25)

Las características morfológicas agresivas asociadas con la progresión metastásica en los tumores de células de Leydig son atipia citológica, necrosis, invasión angiolinfática, aumento de la actividad mitótica, figuras mitóticas atípicas, márgenes infiltrativos, extensión más allá del parénquima testicular, aneuploidía del ADN y aumento de la actividad de Mind Bomb-1 (MIB-1).

La cirugía con conservación del testículo es una opción de tratamiento razonable para los tumores benignos de células de Leydig.(6,15,20,27,25)

En un estudio retrospectivo multicéntrico que incluyó a 56 pacientes con tumores benignos de células de Leydig con un tamaño medio de menos de 15 mm, las tasas de supervivencia general para los pacientes tratados con orquiectomía radical o conservadora fueron similares.

La recidiva local se observó en sólo 2 (9,5%) pacientes, ambos tratados con éxito con la posterior orquiectomía radical.

Se observaron las recurrencias después de una mediana de seguimiento de 43 meses. Ambos casos sin datos de metástasis a distancia.

(6,9,10,14,15,20,23,25,27)

La cirugía con conservación del testículo está muy recomendada para las lesiones testiculares intraparenquimatosas pequeñas, detectadas por ecografía y no palpables, según las directrices de la Asociación Europea de Urología (EAU). En pacientes con síntomas de trastornos hormonales, no se recomienda la orquiectomía inmediata debido a la posibilidad de un TCSEG benigno existente. Para los casos de TCSEG en estadio I con características de malignidad o sin datos de malignidad, el tratamiento con orquiectomía fue suficiente y no se observó recurrencia metastásica. (6,15,20,27,25)

En un análisis de casos institucionales que consistía en un total de 48 hombres con tumores TCSEG (células de Leydig 28, células de Sertoli 13, células de la granulosa 2 y tumores no clasificados 5), de estos 34 pacientes sin tumores malignos. (6,15,20,27,25)

Las características de la orquiectomía parcial o radical se observaron con éxito sin someterse a una disección primaria de ganglios linfáticos retroperitoneales y no experimentaron recidiva tumoral, aunque con un seguimiento limitado (mediana de 14,5 meses). (6,15,20,27,25)

Se ha observado que la precisión del examen histopatológico en una biopsia por congelación para diferenciar el tumor testicular maligno del benigno es excelente, como se informó en una gran serie de casos que incluyó a 14 pacientes con tumores de células de Leydig. (6,15,20,27,25)

Una pequeña serie de casos que constaba de 18 pacientes con tumores de células de Leydig (16) y células de Sertoli (2) confirmó que ninguno de los pacientes con bajo potencial maligno en el examen patológico recayó durante el seguimiento. Aunque las tasas de supervivencia general a 1 y 5 años de pacientes con tumores de células de Leydig en estadio I de apariencia maligna se informan como 98% y 91% después de la orquiectomía.

Los tumores de células de Leydig malignos pueden ser letales cuando los pacientes presentan metástasis a distancia o experimentan progresión metastásica. (6,9,10,14,15,20,23,25,27)

En una serie de casos retrospectiva que incluyó 35 casos de tumores de células de Leydig testiculares benignos y 5 malignos, la muerte debido a la enfermedad ocurrió en 5 (16%) pacientes después de una mediana de seguimiento de 4 años . La edad avanzada, los síntomas de menor duración y la ausencia de manifestaciones endocrinas fueron las características clínicas asociadas a la metástasis. (6,15,20,27,25)

Es de destacar que las características histopatológicas malignas pueden no estar presentes en el momento de la orquiectomía en pacientes que experimentan progresión metastásica después de la cirugía.(6,15,20,27,25)

Asimismo, en un análisis retrospectivo de 52 pacientes, la edad y la patología favorable en las muestras de orquiectomía no fueron absolutas para el pronóstico, ya que un paciente sin características patológicas desfavorables en el momento de la orquiectomía murió de progresión de la enfermedad metastásica.

Por tanto, la presencia de metástasis podría ser el único indicador fiable de comportamiento maligno en los tumores de células de Leydig, mientras que la presencia de características histopatológicas favorables en el tumor primario no siempre excluye el riesgo de progresión metastásica.

Actualmente no existen algoritmos de tratamiento estandarizados para los tumores malignos de células de Leydig.(6,9,10,14,15,20,23,25,27)

Para los pacientes con TCSEG en estadio clínico I con dos o más características malignas, la disección primaria de ganglios linfáticos retroperitoneales es una estrategia de manejo reconocida.

Entre seis pacientes que se sometieron a disección primaria de ganglios linfáticos retroperitoneales por enfermedad en estadio clínico I, cuatro estaban vivos sin evidencia de enfermedad en una mediana de seguimiento de 6,6 años.

La disección primaria de ganglios linfáticos retroperitoneales reveló compromiso patológico de los ganglios linfáticos (pN2) en sólo uno de seis casos, sin embargo, el paciente pN2 y un paciente pN0 murieron de la enfermedad 24 meses después de la cirugía. (6,9,10,14,15,20,23,25,27)

Mosharafa y col. informaron que cinco pacientes en estadio clínico I con dos o más características malignas que se sometieron a una disección primaria de ganglios linfáticos retroperitoneales permanecieron vivos sin evidencia de enfermedad, ninguno de los cuales tenía enfermedad patológica con ganglios positivos en el momento de la cirugía.(6,15,20,27,25)

Por el contrario, cuatro pacientes con tumores malignos de células de Leydig en estadio clínico I, que inicialmente fueron observados pero luego desarrollaron recidiva retroperitoneal y posteriormente tratados con disección de ganglios linfáticos retroperitoneales para tumores en estadio clínico II-III, murieron por progresión de la enfermedad. (6,15,20,27,25)

Por lo tanto, la evidencia sugiere (aunque limitada) que una disección de ganglios retroperitoneales tardía para la recurrencia retroperitoneal tiene poco valor terapéutico, aunque hay informes de pacientes con TCSEG en estadio II con poca extensión de la enfermedad en el momento de la presentación en los que la disección primaria de ganglios linfáticos retroperitoneales dio lugar a respuestas duraderas.(6,15,20,27,25)

La diseminación metastásica de los tumores de Leydig malignos suele ocurrir en los 2 años siguientes a la resección quirúrgica primaria.

El sitio más común de metástasis se encuentra dentro de los ganglios linfáticos retroperitoneales, mientras que los sitios distantes incluyen los pulmones, los ganglios linfáticos mediastínicos y cervicales, la pelvis, el hígado y los huesos.

Para los pacientes con metástasis ganglionares y distantes extensa, las opciones de tratamiento son limitadas y la supervivencia es pésima.

(6,9,10,14,15,20,23,25,27)

La disección de ganglios linfáticos retroperitoneales y la metastasectomía ofrecen poco valor terapéutico y la enfermedad avanzada es resistente a la radioterapia y la quimioterapia basada en cisplatino. (6,9,10,14,15,20,23,25,27)

En un estudio retrospectivo que consistió en ocho pacientes con tumores con metástasis extensa en estadio II y estadio III que se sometieron a disección ganglionar retroperitoneal, la mediana de supervivencia fue de solo 1,2 años a pesar de la terapia quirúrgica agresiva (escisiones de masas abdominales y pélvicas, resección intestinal, lobectomía hepática y esplenectomía) y terapia post operatoria adicional (radioterapia en un paciente y quimioterapia combinada basada en cisplatino en cinco pacientes).*(6,9,10,14,15,20,23,25,27)*

Además de la resistencia observada con la quimioterapia combinada, también se informó resistencia a otros agentes quimioterapéuticos únicos en casos de TCSEG avanzado.

Se utilizó un inhibidor de la esteroidogénesis (Mitotano) para un paciente con aumento de estradiol (105 pg / mL) y testosterona (2,112 ng / dL) niveles en el momento de la recurrencia metastásica.

Sin embargo, la respuesta al Mitotano fue parcial y el paciente finalmente murió de la enfermedad en nueve meses.*(6,9,10,14,15,20,23,25,27)*

Tumores malignos de células de sertoli

Los tumores de células de Sertoli comprenden aproximadamente del 0,5% al 1,5% de todos los tumores testiculares.(25,27,31,36)

La edad media en el momento del diagnóstico es de 45 años (rango, 15 a 80 años)

Los pacientes manifiestan con mayor frecuencia una masa testicular, mientras que los trastornos hormonales suelen ser infrecuentes.(25,27,31,36)

Pueden ocurrir anomalías hormonales en pacientes con insensibilidad a los andrógenos y síndrome de Peutz-Jeghers.(25,27,31,36)

En contraste, el tumor calcificante de células grandes es un subtipo distinto de tumores de células de Sertoli y muestra una tendencia a ocurrir en pacientes más jóvenes (13 a 34 años) y en pacientes con síndromes displásicos genéticos complejos.(25,27,31,36)

Este subtipo demuestra una alta bilateralidad tumoral (44%) y multifocalidad tumoral (28%). (25,27,31,36)

Sin embargo, otros subtipos previamente definidos de tumores de células de Sertoli, como la variante esclerosante y la variante de células lipídicas, ya no se consideran subtipos distintos en la reciente clasificación de tumores de base molecular.(25,27,31,36)

Los criterios histopatológicos asociados con la malignidad en los tumores de células de Sertoli son bastante similares a los tumores malignos de células de Leydig: tamaño del tumor de 50 mm o más, necrosis, atipia nuclear de moderada a grave, invasión vascular y una tasa mitótica de más de cinco mitosis por 10 campos de alto poder (CAP). (25,27,31,36)

Además, los tumores de células de Leydig con abundante estroma esclerosante parecen hacer metástasis con menos frecuencia que las formas más celulares . (25,27,31,36)

En una gran serie de casos que constaba de 60 pacientes con tumores de células de Sertoli, cuatro pacientes con tumores malignos tenían metástasis en el diagnóstico inicial.

Posteriormente, otros tres pacientes con tumores malignos desarrollaron metástasis. (1,10,16,18,24,25,27,31)

Entre los pacientes con al menos 5 años de seguimiento, los nueve pacientes con tumores benignos aún permanecían libres de enfermedad y cuatro pacientes con tumores malignos aún estaban vivos con la enfermedad.

Sin embargo, dos pacientes que tenían metástasis en el momento de la presentación y un paciente que desarrolló metástasis posterior finalmente murieron de la enfermedad.(25,27,31,36)

Aunque son extremadamente raros, se han notificado tumores malignos de células de Sertoli en pacientes prepúberes.

La progresión metastásica puede ocurrir en ausencia de características malignas como pleomorfismo significativo o mitosis.(25,27,31,36)

Por tanto, ni el estado prepuberal ni las características histopatológicas son suficientes para excluir el riesgo de metástasis.

La mayoría de los datos clínicos sobre el manejo y los resultados de supervivencia de los tumores malignos de células de Sertoli provienen de pequeños estudios retrospectivos que incorporan todos los tipos de TCSEG.(25,27,31,36)

El tratamiento, los criterios de malignidad y el seguimiento de los tumores de células de Sertoli son todos similares a los de los tumores de células de Leydi.

En un análisis retrospectivo de la base de datos nacional del cáncer, en los Estados Unidos el 84% de los pacientes diagnosticados con tumores malignos de células de Sertoli en estadio clínico I fueron tratados con orquiectomía radical sola, y el 16% restante recibió tratamiento adicional con disección primaria de ganglios linfáticos retroperitoneales, quimioterapia o radioterapia.

(1,10,16,18,24,25,27,31)

Para 14 pacientes con tumores de células de Sertoli en estadio II / III, el manejo varió mucho e incluyó disección primaria de ganglios linfáticos retroperitoneales, quimioterapia o radioterapia.

Sin embargo, la tasa de supervivencia general a 5 años para pacientes con tumores malignos de células de Sertoli en estadio I (77%) fue significativamente menor que la tasa de supervivencia general a 5 años para pacientes con tumores malignos de células de Leydig en estadio I (91%) y seminomas en estadio I (98%).
(1,10,16,18,24,25,27,31)

Por lo tanto, se sugirió que la disección primaria de ganglios linfáticos retroperitoneales debería ser el pilar de la terapia para los tumores malignos de células de Sertoli, incluso para la enfermedad en estadio I.

No se ha determinado si los tumores de células de Sertoli exhiben un comportamiento biológico más agresivo que otros TCSEG.

No obstante, las tasas de supervivencia general revelan una tendencia inferior. Por lo tanto, los pacientes diagnosticados con tumores malignos de células de Sertoli deben recibir un tratamiento suficiente y un seguimiento meticuloso.

(1,10,16,18,24,25,27,31)

Tumores malignos de células de la granulosa

Hay menos de 150 casos reportados de tumores de células de la granulosa testicular.

Según el inicio de la enfermedad, se agrupan en dos tipos distintos.

Casi el 90% de los tumores juveniles de células de la granulosa ocurren en bebés de seis meses o menos.

Todos los subtipos juveniles muestran un comportamiento benigno a pesar de la actividad mitótica frecuente y son susceptibles a la cirugía con conservación del testículo. (8,13,23,25,)

Para los tumores de células de la granulosa en adultos, la edad media de presentación es de 40 años (rango, 14-87 años) y la mayoría de ellos ocurren sin síntomas endocrinos relacionados.

Los tumores testiculares de células de la granulosa adultas pueden mostrar un comportamiento agresivo.(8,13,23,25,)

La invasión linfovascular, los bordes infiltrativos y el tamaño del tumor de más de 4 cm son características asociadas con la biología maligna.

Sin embargo, la mayoría de los casos de tumores testiculares de células de la granulosa pueden tratarse con orquiectomía radical sola (sin disección de ganglios retroperitoneales); se ha informado que la metástasis en los ganglios linfáticos regionales, cuando está presente, responde completamente a la quimioterapia de inducción basada en cisplatino de manera similar a los tipos de TCG convencionales.(8,13,23,25,)

Malignidad en tumores misceláneos.

Algunos tumores constan de dos o más elementos estromales de los cordones sexuales (tumores estromales de cordones sexuales mixtos) y pueden mostrar un comportamiento maligno. (1,3,25)

El Gonadoblastoma consta de dos componentes distintos, pequeñas células del cordón sexual y nidos de células germinales, y el 40% de estos casos afectan a ambos testículos.

Más del 50% de los casos de gonadoblastoma progresan a disgerminoma / seminoma y se informó que algunos de ellos tenían masas pélvicas malignas en el momento de la presentación, por lo que se recomienda una orquiectomía / gonadectomía bilateral inmediata poco después del diagnóstico.(33,25)

Los fibrotecomas testiculares son otros tipos distintos de TCSEG que son uniformemente benignos y no se ha informado de recurrencia del fibrotecoma testicular después de la resección quirúrgica.

También hay varios tumores testiculares diversos que son extremadamente raros y difíciles de distinguir de otros tumores testiculares mediante imágenes y examen clínico. (1,3,25)

Las lesiones de tipo tumoral de los tipos epiteliales comunes de ovario pueden surgir de testículos, túnica vaginal y tejidos paratesticulares; y algunos tipos, como el adenocarcinoma de células claras, pueden mostrar un comportamiento maligno.

Aunque es raro, el 50% de los pacientes con carcinomas de la red de testicular presentan metástasis.(1,3,25)

El tratamiento incluye orquiectomía radical y disección primaria de ganglios linfáticos retroperitoneales después de la confirmación del diagnóstico; sin embargo, aproximadamente el 40% de los pacientes mueren en un año y la quimioterapia es ineficaz.(1,3,23,25)

Estrategias de vigilancia

La estrategia de seguimiento óptima para TCSEG sigue siendo desconocida. Aunque se informa que la mayoría de los eventos metastásicos ocurren dentro de los 2 años en pacientes con tumores malignos de células de Leydig, las metástasis han ocurrido hasta nueve años después de la extirpación del tumor primario. Incluso se han informado metástasis tardías (siete años después de la orquiectomía) en casos en los que el tumor primario carece de características malignas. *(1,3,18,25,26)*

Aunque las anomalías endocrinológicas son más comunes en los casos benignos, algunos pacientes con tumores malignos de células de Leydig tienen esteroidogénesis alterada que involucra hormonas como testosterona, hormona luteinizante, estrona y androstenediona. *(1,3,18,25,26)*

Además, se detectó una recurrencia tardía del cáncer de células de Leydig testicular maligno confirmado por disección de ganglios retroperitoneales como resultado de niveles elevados de estradiol sérico.

Por lo tanto, la evaluación del eje pituitario / gonadal tanto en las visitas iniciales como en las de seguimiento es razonable. *(1,3,18,25,26)*

Es de destacar que los marcadores de TCG AFP, HCG y DHL se notificaron como negativos para todos los TCSEG en series de casos anteriores y no está indicada la evaluación de rutina durante el seguimiento.

En resumen, la vigilancia del cáncer en pacientes con TCSEG maligno incluye examen físico, evaluación radiográfica del tórax, abdomen y pelvis y consideración hacia la evaluación intermitente de los niveles séricos de testosterona, estradiol, LH y FSH, particularmente en pacientes con tumores funcionales. *(1,3,18,25,26)*

Algunos autores recomiendan extender el seguimiento de 10 a 15 años después de la resección quirúrgica, ya que se han producido eventos metastásicos tardíos, aunque raros, en pacientes con TCSEG. *(1,25)*

Esencialmente, la vigilancia óptima de los pacientes con TCSEG maligno debe adaptarse de acuerdo con la agresividad de la enfermedad, el estado de salud del paciente y los tratamientos previos recibidos.(1,3,25,)

Actualmente, una proporción significativa de pacientes, comúnmente caracterizados por un pequeño volumen de enfermedad, pueden ser candidatos seguros a cirugía con conservación del testículo. (1,3,18,25,26)

La disección primaria de ganglios retroperitoneales puede representar el único procedimiento eficaz para algunos casos metastásicos, aunque las indicaciones para la intervención profiláctica son difíciles de trazar de acuerdo con los escasos datos disponibles.

Desafortunadamente, ninguna quimioterapia sistémica ha demostrado ser eficaz. (1,3,18,25,26)

68Características histopatológicas y clínicas asociadas con el comportamiento maligno en TCSEG. (7,8,20,21,25,36)

Tabla 8

Estudio	Nº de pacientes (Nº de casos malignos)	Histología	Características asociadas con el comportamiento maligno	Resultados de supervivencia
Cheville y colaboradores. 1998 (7,25)	22 (8)	Tumor de células de Leydig	<p>Características histopatológicas similares a Kim y colaboradores.</p> <p>Más lo siguiente: Tasa mitótica: (≥ 6 mitosis por 10 CAP). Alta actividad de MIB-1. Extensión del tumor más allá del parénquima testicular. Aneuploidía de ADN. Invasión linfática.</p>	<p>Seguimiento medio: 33,1 meses.</p> <p>Metástasis: en 7 casos malignos.</p> <p>Tiempo medio hasta la metástasis: 14,2 meses.</p> <p>Muerte específica por cáncer: 2 casos malignos.</p> <p>Tiempo medio hasta la muerte: no informado.</p>

Tabla 9.

Estudio	Nº de pacientes (Nº de casos malignos)	Histología	Características asociadas con el comportamiento maligno	Resultados de supervivencia
<p>Kim y colaboradores. 1985 (20,25)</p>	<p>40 (5)</p>	<p>Tumor de células de Leidyg</p>	<p>≥2 de las siguientes características: Tamaño del tumor > 50 mm. Bordes infiltrantes. Atipia citológica. Tasa mitótica: (≥3 mitosis por 10 CAP). Invasión vascular. Necrosis.</p> <p><i>Características clínicas comunes observadas en casos malignos:</i> Edad avanzada. Síntomas de menor duración. Ausencia de manifestaciones endocrinas.</p>	<p>Seguimiento medio: 48 meses.</p> <p>Metástasis: en 5 casos malignos.</p> <p>Tiempo medio hasta la metástasis: 16 meses.</p> <p>Muerte específica por cáncer: 5 casos malignos.</p> <p>Tiempo medio hasta la muerte: 22 meses.</p>

Tabla 10.

Estudio	Nº de pacientes (Nº de casos malignos)	Histología	Características asociadas con el comportamiento maligno	Resultados de supervivencia
Young y colaboradores. 1998 (25,36)	60 (4 con metástasis en el momento del diagnóstico)	Tumor de células de Sertoli clásico	Tamaño del tumor > 50 mm. Necrosis Atipia nuclear moderada a severa. Tasa mitótica: > 5 mitosis (por 10 CAP). Invasión vascular.	Seguimiento medio: 45,6 meses. Metástasis: en 7 casos malignos. Tiempo medio hasta la metástasis: 68,4 meses. Muerte específica por cáncer: 3 casos malignos. Tiempo medio hasta la muerte: 6,3 meses.

Tabla 11.

Estudio	Nº de pacientes (Nº de casos malignos)	Histología	Características asociadas con el comportamiento maligno	Resultados de supervivencia
<p>Kratzer y colaboradores. 1997 (21,25)</p>	<p>12 (6)</p>	<p>Tumor de células de sertoli calcificante de células grandes</p>	<p>≥2 de las siguientes características o cualquiera de las características en pacientes > 25 años:</p> <p>Tamaño del tumor > 40 mm. Necrosis macroscópica o microscópica.</p> <p>Crecimiento extratesticular.</p> <p>Atipia citológica Invasión vascular Tasa mitótica: ≥3 mitosis (por 10 CAP)</p>	<p>Seguimiento medio: 38 meses.</p> <p>Metástasis: en 6 casos malignos.</p> <p>Tiempo medio hasta la metástasis: 27 meses.</p> <p>Muerte específica por cáncer: 2 casos malignos.</p> <p>Tiempo medio hasta la muerte: 32,5 meses.</p>

Tabla 12.

Estudio	Nº de pacientes (Nº de casos malignos)	Histología	Características asociadas con el comportamiento maligno	Resultados de supervivencia
Cornejo y colaboradores. 2014 (8,25)	32 (2)	Tumor de células de la granulosa del adulto (TCGA)	Tamaño del tumor > 40 mm. Bordes infiltrantes. Invasión linfocascular.	Seguimiento medio: 38 meses. Metástasis: en 6 casos malignos. Tiempo medio hasta la metástasis: 27 meses. Muerte específica por cáncer: 2 casos malignos. Tiempo medio hasta la muerte: 32,5 meses.

Abordaje de los TCSEGT

Criterios de comportamiento maligno (*se recomiendan manejar como TCSEGT de comportamiento maligno aquellos que cumplan con 2 o más criterios*)

Esquema 1. Características generales

Presentación clínica

(7,8,20,21,25,36)

Neonato
Pediátrico
Prepúber

Sectores etarios asociados a mejor pronóstico.

Post pubertad
Adulto

Edad adulta asociada a peor pronóstico

Evolución de los síntomas
(Menor duración asociado a peor pronóstico)

Pubertad precoz
Pseudoprecocidad
isosexual
Masa testicular
pequeña detectada por
ecografía.

Masa testicular
palpable
Ginecomastia
Disfunción sexual

Síndromes asociados:
Sd Adrenogenital (TCL).
Sd de Nelson (TCL).
SIA (TCS).
Sd Peutz - Jeghers (TCS
hialinizante de células
grandes).
Sd de Carney (Tumor de
Sertoli esclerosante en
infancia).

Laboratorios de rutina en TCSEGT

Marcadores tumorales
normales:
DHL
hCG
AFP

Marcadores endocrinos
elevados:
Estradiol (TCS)
Testosterona
LH
FSH

Ausencia de manifestaciones
endocrinas

Asociado a mal pronóstico

Características histopatológicas asociadas a malignidad

Basadas en los estudios de Cheville y col (tab 8), Kim y col (tab 9), Young y col (tab 10), Kratzer y col (tab 11), Cornejo y col (tab 12).

Tamaño: > 4 mm (TCS y TCGA), 5MM (TCL)

Mitosis: > o igual a 3 /10 CAP

Extensión extratesticular

Bordes infiltrantes

Necrosis (macro o microscópica)

Atipia citológica

Invasión linfática (TCL)

Invasión vascular (TCS)

Invasión linfovascular (TCGA)

Alta actividad de MIB-1 (TCL)

Aneuploidía de ADN (TCL)

Aumento expresión P53 (TCL)

Reactividad de EMA (TCS)

(7,8,20,21,25,36)

Recomendaciones en el manejo quirúrgico de TCSEGT malignos

TCGA: Orquiectomía radical + Vigilancia (Enfermedad metastásica a ganglios linfáticos regionales adecuada respuesta a quimioterapia inducción basada en Cisplatino)

TCL: Orquiectomía radical + Resección primaria de ganglios linfáticos retroperitoneales + Vigilancia

TCS: Orquiectomía radical + Resección primaria de ganglios linfáticos retroperitoneales + Vigilancia

Tumores Misceláneos: después de la confirmación del diagnóstico:

Orquiectomía radical + Resección primaria de ganglios linfáticos retroperitoneales (aproximadamente el 40% de los pacientes mueren en un año y la quimioterapia es ineficaz)

Recomendaciones en el seguimiento de TCSEGT Malignos

AFP, hCG y DHL no indicados en evaluación de rutina durante el seguimiento

Examen físico

Evaluación radiográfica del tórax, abdomen y pelvis

Evaluación intermitente de los niveles séricos de testosterona, estradiol, LH y FSH (particularmente en pacientes con tumores funcionales)

Seguimiento de 10 a 15 años después de la resección quirúrgica (la mayoría a los 2 años realizan enfermedad metastásica)

(7,8,20,21,25,36)

(7,8,20,21,25,36)

Conclusión

La mayoría de los tumores no germinales del testículo está representada por los TCSEG.

Los TCSEG representan entidades muy raras que idealmente requerirían un diagnóstico por parte de un patólogo experimentado.

Estos tumores son mayoritariamente benignos, con alrededor del 10% de formas metastásicas.

La presencia de ginecomastia en un paciente con una lesión testicular y con marcadores tumorales séricos normales es poco frecuente, pero es potencialmente sugestiva de un TCSEG.

Cualquier tumor testicular con manifestación endocrina debe hacer pensar en ellos.

Actualmente, una proporción significativa de pacientes, comúnmente caracterizados por criterios de curso benigno de la enfermedad, pueden ser candidatos seguros a cirugía con conservación del testículo.

La disección primaria de ganglios retroperitoneales puede representar el único procedimiento eficaz para algunos casos metastásicos.

Dada la falta de terapias efectivas para hombres con enfermedad metastásica macroscópica, se sugiere considerar la disección primaria de ganglios retroperitoneales profiláctica en hombres con 1 o más factores patológicos de riesgo de malignidad en algunos casos.

Las indicaciones para la intervención profiláctica son difíciles de trazar de acuerdo con los escasos datos disponibles.

Para los tumores de células de Leydig, y en ausencia de factores clínicos de pronóstico desfavorable, actualmente se recomienda un tratamiento quirúrgico conservador y, de forma obligatoria, un estudio anatomopatológico apropiado en busca de criterios de malignidad.

La cirugía puede ser curativa en pacientes con TCSEG malignos en estadio temprano, mientras que aquellos con enfermedad metastásica extensa tienen malos resultados, ya que estos tumores se consideran resistentes a la quimiorradiación.

Los estudios prospectivos adicionales son fundamentales para dilucidar mejor la carcinogénesis de estos tumores malignos poco comunes con el fin de identificar dianas accionables, nuevos pronosticadores y nuevos enfoques terapéuticos.

Referencias bibliográficas

1. Acar C, Gurocak S, Sozen S. *Current treatment of testicular sex cord-stromal tumors: critical review*. Urology 2009;73:1165-71.
2. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. **Guidelines on testicular cancer: 2015 update**. Eur Urol 2015;68:1054-68.
3. Banerji JS, Odem-Davis K, Wolff EM, et al. **Patterns of care and survival outcomes for malignant sex cord stromal testicular cancer: results from the national cancer data base**. J Urol 2016;196:1117-22.
4. Bostwick David G, Cheng Liang, **Urologic Surgical Pathology**. 2008, 2nd Edition. Chapter 13, page 762.
5. Calaway Adam C. , Isamu Tachibana, Timothy A. Masterson, Richard S. Foster, Lawrence H. Einhorn, and Clint Cary. **Oncologic Outcomes Following Surgical Management of Clinical Stage II Sex Cord Stromal Tumors**. UROLOGY. 2019; 127: 74–79, 2019.
6. Carmignani L, Colombo R, Gadda F, et al. **Conservative surgical therapy for leydig cell tumor**. J Urol 2007;178:507- 11; discussion 511.
7. Cheville JC, Sebo TJ, Lager DJ, et al. **Leydig cell tumor of the testis: a clinicopathologic, DNA content, and MIB-1 comparison of nonmetastasizing and metastasizing tumors**. Am J Surg Pathol 1998;22:1361-7.
8. Cornejo KM, Young RH. *Adult granulosa cell tumors of the testis: a report of 32 cases*. Am J Surg Pathol 2014;38:1242-50.
9. Conkey DS, Howard GC, Grigor KM, et al. **Testicular sex cord-stromal tumours: the Edinburgh experience 1988- 2002, and a review of the literature**. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2005;17:322-7.
10. Dilworth JP, Farrow GM, Oesterling JE. *Non-germ cell tumors of testis*. Urology 1991;37:399-417.

11. Edited by Holger Moch Peter A. Humphrey Thomas M. Ulbright Victor E. Reute. **WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs**.2016; 4th Edition: Chapter 4.
12. EDITOR-IN-CHIEF Mahul B. Amin, MD, FCAP. **The AJCC Cáncer Staging Manual, 8th Edition**. 2017; Chapter 59: Pag 727-735.
13. Elbachiri M, Taleb A, Derrabi N, et al. **Adult-type granulosa cell tumor of the testis: report of a case and review of literature**. Pan Afr Med J 2017;26:198.
14. Featherstone JM, Fernando HS, Theaker JM, et al. **Sex cord stromal testicular tumors: a clinical series--uniformly stage I disease**. J Urol 2009;181:2090-6; discussion 2096.
15. Florian Laclergerie, Guillaume Mouillet, Alexandre Frontczak, Loïc Balssa, Pascal Eschwege, Christian Saussine, Stéphane Larré, Luc Cormier, Antoine Thierry Vuillemin, François Kleinclauss. **Testicle-sparing surgery versus radical orchiectomy in the management of Leydig cell tumors: results from a multicenter study**. World Journal of Urology. October 2017; doi.org/10.1007/s00345-017-2151-0.
16. Giglio M, Medica M, De Rose AF, et al. **Testicular sertoli cell tumours and relative sub-types. Analysis of clinical and prognostic features**. Urol Int 2003;70:205-10.
17. Idrees MT, Ulbright TM, Oliva E, et al. **The World Health Organization 2016 classification of testicular non-germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel**. Histopathology 2017;70:513-21.
18. John S. Banerji , Katherine Odem-Davis , Erika M. Wolff , Craig R. Nichols , Christopher R. Porter. **Patterns of Care and Survival Outcomes for Malignant Sex Cord Stromal Testicular Cancer: Results from The National Cancer Data Base**. The Journal of Urology. (2016); doi: 10.1016/j.juro.2016.03.143.

19. J. M. Featherstone, H. S. Fernando, J. M. Theaker, P. D. Simmonds, M. C. Hayes and G. M. Mead. ***Sex Cord Stromal Testicular Tumors: A Clinical Series—Uniformly Stage I Disease***. THE JOURNAL OF UROLOGY. May 2009; Vol. 181.
20. Kao CS, Cornejo KM, Ulbright TM, et al. ***Juvenile granulosa cell tumors of the testis: a clinicopathologic study of 70 cases with emphasis on its wide morphologic spectrum***. Am J Surg Pathol 2015;39:1159-69.
21. Kim I, Young RH, Scully RE. ***Leydig cell tumors of the testis. A clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature***. Am J Surg Pathol 1985;9:177-92.
22. Kratzer SS, Ulbright TM, Talerma A, et al. Large cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis: contrasting features of six malignant and six benign tumors and a review of the literature. Am J Surg Pathol 1997;21:1271-80.
23. L Siegel Rebecca, D. Miller Kimberly ; ***Ahmedin Jemal. Cancer Statistics, 2018***. Cacancerjournal. JANUARY/FEBRUARY 2018; Vol 68.
24. Mosharafa Ashraf A, Foster Richard S, Bihrlle Richard, Koch Michael O., Thomas M. Ulbright, Lawrence H. Einhorn, John P. Donohue, M.D. ***Does Retroperitoneal Lymph Node Dissection Have a Curative Role for Patients with Sex Cord–Stromal Testicular Tumors?***. American Cancer Society. 2003; DOI 10.1002/cncr.11573.
25. M. Fouquet, F. Bruyère. ***Tumores no germinales del testículo***. EMC - Urología. Sep 2014; Vol 46.
26. Mounsif Azizi, Ahmet M. Aydin, Salim K. Cheriyan, Charles C. Peyton, Matthew Montanarella, Scott M. Gilbert,, Wade J. Sexton. ***Therapeutic strategies for uncommon testis cancer histologies: teratoma with malignant transformation and malignant testicular sex cord stromal tumors***. Translational Andrology and Urology; Suppl 1 January 2020, Vol 9: Pag 1,S 95-S100.

27. Nicola Nicolai, Andrea Necchi, Daniele Raggi, Davide Biasoni, Mario Catanzaro, Luigi Piva, Silvia Stagni, Massimo Maffezzini, Tullio Torelli, Elena Fare, Patrizia Giannatempo, Giorgio Pizzocaro, Maurizio Colecchia, and Roberto Salvioni. ***Clinical Outcome in Testicular Sex Cord Stromal Tumors: Testis Sparing vs Radical Orchiectomy and Management of Advanced Disease.*** Elsevier Inc., UROLOGY. 2015; Vol 85: 402-406.
28. Plata C, Algaba F, Andujar M, et al. ***Large cell calcifying Sertoli cell tumour of the testis.*** Histopathology 1995;26:255-9.
29. Pérez-Becerra Rodrigo, Santana-Ríos Zael, Fulda-Graue Santiago, Urdiales-Ortíz Alejandro, Merayo-Chalico Claudio, Hernández-Castellanos Víctor, Saavedra-Briones Dorian, Sánchez-Turati Gustavo, Leos-Acosta Carlos, Camarena-Reynoso Héctor, Shuck-Bello Carlos, Vázquez-Ortega Leopoldo, Cantellano-Orozco Mauricio, Morales-Montor Jorge, Pacheco-Gahbler Carlos, Calderón-Ferro Francisco. ***Tumores del Estroma Gonadal Sertoli–Leydig en el Hospital General Dr. Manuel Gea González.*** Rev Mex Urol. 2009; Vol 69.
30. Peter A. Humphrey, Holger Moch , Antonio L. Cubilla , Thomas M. Ulbright , Victor E. Reuter.
31. Schwarzman MI, Russo P, Bosl GJ, et al. ***Hormone- secreting metastatic interstitial cell tumor of the testis.*** J Urol 1989;141:620-2.
32. Rosvoll RV, Woodard JR. ***Malignant Sertoli cell tumor of the testis.*** Cancer 1968;22:8-13.
33. Roth LM, Cheng L. ***Classical gonadoblastoma: its relationship to the 'dissecting' variant and undifferentiated gonadal tissue.*** Histopathology 2018;72:545-55.
34. **The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours.** European Association of Urology. Published by Elsevier. February 4, 2016; Vol EURURO-6671: No. of Pages 14.
35. Thomas JC, Ross JH, Kay R. ***Stromal testis tumors in children: a report from the prepubertal testis tumor registry.*** J Urol 2001;166:2338-40.

36. Young RH, Koelliker DD, Scully RE. ***Sertoli cell tumors of the testis, not otherwise specified: a clinicopathologic analysis of 60 cases.*** Am J Surg Pathol 1998;22:709-21.
37. Zuniga Kaleemullah B., Samuel L. Washington Samuel , Sima P. Porten, Meng V. Maxwell V. ***A comparison of stage-specific all-cause mortality between testicular sex cord stromal tumors and germ cell tumors: results from the National Cancer Database.*** BMC Urology. 2020; 20:40.