Rev. Chil. Pediatr. 58(1): 69-73, 1987

Tumores testiculares primarios en niños

Dra. Victoria Beresi R.^{1,2}; Dr. Humberto del Pozo P.^{1,2}; Dr. Juan Quintana B.^{1,2};
Dr. Juan José Latorre L.^{2,3}; Dr. César Izzo S.^{2,4}

Primary testicular tumors in children

The cases of 37 children with testicular germ cell tumors attended at a metropolitan hospital of Santiago, Chile, between the years 1968 and 1984 are analyzed. The histologic types of their tumors were in 26 cases infantile embryonal carcinoma (IEC), in 7 immature teratoma and in 4 mature teratoma. The 26 IEC patients were treated with orchiectomy: 5/26 with orchiectomy alone, 5/26 with orchiectomy plus lymphadenectomy (negative histology) and 16/26 with orchiectomy plus chemotherapy using methotrexate, D actinomycin and cyclophosphamide (MAC). 2/7 patients with immature teratoma were treated with orchiectomy alone, 2/7 with orchiectomy plus lymphadenectomy and 3/7 with orchiectomy and chemotherapy (MAC). 4/4 cases of mature teratoma were treated with surgery. Four of the 33 patients with malign germ cell tumors died, all of them with IEC: two were in stage II and they were treated with orchiectomy alone; the other two, instage I, were managed by orchiectomy and lymphadenectomy, relapsed and died; 29/33 patients are alive without evidence of disease after 1 to 16 years of follow up. Five IEC cases relapsed and 3 were treated with PVB (Cis-platinum, vinblastine and bleomicine) with good results. We think that malign germ cell tumors of the testes at stage I can be treated with surgery alone and must be followed by alphafetoprotein levels and chest radiograph. If they relapse (15%) they can be treated and cured with chemotherapy (PVB).

(Key words: Testicular tumors, prognosis, treatment, alphafetoprotein).

Los tumores testiculares (TT) representan el 1 a 2% de los tumores sólidos malignos¹ en la infancia y están en el séptimo lugar en orden de frecuencia. Su baja incidencia explica la razón por la que su tratamiento aún no esté bien definido. La mayoría de estos tumores (75 a 80%) son de origen germinal² y entre estos predomina el carcinoma embrionario infantil (CEI) o carcinoma del saco vitelino. Su diseminación se efectúa especialmente por vía hematogénica^{2,3,4}, a diferencia de los TT malignos del adulto que lo hacen por vía linfática, por lo que se justifica un mayor uso de quimioterapia sistémica y uno menor de linfadenectomía retroperitoneal y radioterapia.

Uno de los principales avances en los últimos años es el desarrollo de radioinmuno-análisis para los marcadores séricos: Alfafetoproteína (AFP) y gonadotropina coriónica humana (HGC) que contribuyen al diagnóstico, clasificación y seguimiento de los tumores de células germinales^{5,6}. La más utilizada es la AFP que está ligada a la presencia del componente vitelino en el CEI.

La HGC, tiene menos importancia ya que requiere la presencia del componente trofoblástico en los tejidos tumorales y esto sucede en algunos teratomas inmaduros (TI) pero no en el CEI.

Las publicaciones sobre tumores testiculares de origen germinal en niños son escasas y describen sólo un pequeño número de pacientes atendidos a través de largos años^{4,7,8}. Este trabajo no es la excepción, pero creemos que es interesante conocer la edad de presentación, tipos histológicos, estadio clínico inicial, tratamiento y sus resultados.

MATERIALES Y METODOS

Entre 1968 y 1984 ingresaron a la Unidad de Oncología del Hospital Luis Calvo Mackenna 802 niños con tumores sólidos malignos, de éstos, 44 tuvieron TT primarios (5.4%). 19 casos incluidos en este estudio fueron publicados anteriormente.⁹ La edad al diagnóstico fluctuó entre 2 meses y 18 años (Figura 1). La clasificación histológica de estos tumores se hizo de acuerdo al criterio de la OMS.¹⁰ 37 de los 44 niños (84%) tuvieron tumores de células germinales: 26 CEI, 7 Teratomas Malignos y 4 Teratomas Benignos. Los 7 restantes tuvieron Rhabdomyosarcoma que analizaremos en una publicación posterior.

Todos se estudiaron con radiografía de tórax al ingreso. En algunos pielografía de eliminación y cintigrafía ósea. Linfografía pedía se hizo excepcionalmente por dificultades técnicas derivadas de su corta edad.

La alfafetoproteína (AFP) determinada por radio-

1. Unidad de Oncología, Hospital Luis Calvo Mackenna.
2. Departamento de Pediatría. Div. Ciencias Médicas Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
3. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Luis Calvo Mackenna.
4. Servicio de Cirugía, Hospital Luis Calvo Mackenna.

inmuno-análisis, se efectuó en los 12 últimos pacientes. En 8 se realizó entre 1 día antes de la operación y 21 días después de ella (mediana 12 días). En 4 pacientes se efectuó sólo después de 30 días de la cirugía.

En relación a la extensión de la enfermedad al diagnóstico se usó la clasificación de Mostofi y Price¹¹: 34/37 tuvieron estadio I (localizado al testículo) 3 Estadio II (metástasis en abdomen), ninguno Estadio III (metástasis sobre diafragma o metástasis a distancia).

Tratamiento: en todos los pacientes se efectuó orquiectomía radical por vía inguinal. La linfadenectomía retroperitoneal unilateral sólo se realizó en los 7 primeros pacientes. Además se emplearon dos tipos de quimioterapia múltiple:

MAC (metotrexato: 20 mg x m2 i.v., actinomicina D: 0,4 mg x m2 i.v. y ciclofosfamida: 400 mg x m2 i.v. semanal durante 3 meses y luego cada 15 días). Recibieron este tratamiento 19 pacientes por períodos que variaron entre 2 y 18 meses.

PVB (cisplatino: 100 mg x m2 i.v. día 1, vinblastina: 3 mg x m2 i.v. días 1 y 2 y bleomicina: 15 mg x m2 i.v. día 1 y luego cada 7 días por 3 veces. Estos ciclos se repitieron cada 21 días por 3 veces. Esta modalidad se usó en 3 pacientes que recayeron.

Los pacientes con tumores malignos se controlaron entre 3 y 16 años excepto el último que lleva un año de control y se consideran curados los que tienen una sobrevida libre de enfermedad de 2 años, ya que las recaídas después de este período son excepcionales.

El análisis estadístico se efectuó a través de las tablas de sobrevida de Kaplan y Meier²⁵.

RESULTADOS

Se analizará cada tipo histológico por separado. Los resultados obtenidos con las diferentes modalidades de tratamiento se muestran en la Figura 2.

Carcinoma embrionario infantil. De 37 tumores germinales 26 fueron clasificados como CEI. La edad al ingreso fluctuó entre 9 y 51 meses (mediana 18 meses) (Fig. 1). 24 pacientes tuvieron Estadio Clínico I y 2 Estadio II.

Se utilizaron 5 modalidades de tratamiento:

Con orquiectomía exclusiva: se trataron 4 pacientes, 2 correspondieron a Estadio Clínico II y fallecieron con metástasis abdominales extensas 19 y 21 días después de operados. Los otros 2, Estadio I, viven más de 10 años sin evidencia de enfermedad (see).

Con orquiectomía y linfadenectomía retroperitoneal unilateral: En los 5 pacientes el estudio histológico de los ganglios abdominales fue negativo. Dos fallecieron 23 y 25 meses después de la orquiectomía: en el primero se encontraron metástasis pulmonares a los 18 meses del diagnóstico, falleció 5 meses después y en su necropsia se encontraron, además, múltiples metástasis en ganglios lumbo-aórticos y mediastínicos; el segundo, de 10 meses de edad, tenía síndrome de Down, sufrió 2 recaídas inguinales y una tercera inguinal y lumbo-aórtica, falleció con metástasis pulmonares 25 meses después de la orquiectomía y no se le hizo autopsia.

Figura 1. Distribución por edad en el momento del diagnóstico de 44 tumores testiculares primarios en niños.

Figura 2. Resultados del tratamiento en 26 niños con carcinoma embrionario testicular.

Con orquiectomía y quimioterapia (MAC 12 a 18 meses): Después de la orquiectomía, 12 niños recibieron quimioterapia MAC durante 12 a 18 meses. Todos estaban vivos, sin evidencia de enfermedad, entre 14 y 112 meses (mediana 80 meses). Dos pacientes recayeron: el primero en región inguinal a los 7 meses, se operó y se agregó vincristina al MAC (1,5 mg x m2 durante 18 meses). Actualmente está en remisión completa 108 meses después del diagnóstico. El segundo paciente, con recaída testicular, fue referido a nosotros con el antecedente de biopsia testicular 2 días antes de la orquiectomía: la AFP fue positiva >5.000 ng x ml; a los 3 meses de iniciada la quimioterapia tuvo la primera recaída local que se extirpó quirúrgicamente en forma aparentemente total, sin embargo, 3 meses más tarde aparecieron metástasis inguinales y abdominales que se extirparon parcialmente. Se cambió la quimioterapia a vinblastina 1,4 mg i.v. cada 6 horas durante 2 días y bleomicina 30 mg i.v. diarios durante 5 días (VB). Luego del primer ciclo, se obtuvo remisión parcial del tumor por lo que recibió radioterapia abdominal con Co^{60} , 45 Gy. Después del segundo ciclo, se logró remisión completa y la AFP se normalizó (7 ng x ml). Ambos ciclos de vinblastina y bleomicina fueron seguidos por neutropenia severa, complicada con sepsis, una causada por germen desconocido y otra por *Escherichia coli*. Los padres rehusaron continuar el tratamiento, sin embargo el niño está bien 97 meses después de la segunda recaída.

Orquiectomía y quimioterapia (MAC 2-7 meses): con AFP normal 30 días después de cirugía: este grupo está formado por 4 niños que tuvieron valores iniciales de AFP entre 110 y 370 ng x ml. Dos se trataron con quimioterapia 7 meses y dos durante 2 meses. Los 4 están bien entre 41 y 54 meses (mediana 49 meses).

Con Cirugía sola y AFP también normalizada antes del mes de operado: es un solo caso que llegó al servicio después de orquiectomía, se normalizó AFP a los 30 días (8 ng x ml). Se decidió controlarlo mensualmente con AFP y radiografías de tórax. Siete meses y medio después de la orquiectomía el AFP subió a >400 ng x ml. El niño presentó una recaída en ganglios linfáticos lumboaórticos que produjeron exclusión renal izquierda, demostrada por pielografía descendente. Se trató con quimioterapia PVB y en un mes se obtuvo remisión completa que se mantiene 29 meses después de esta recaída.

En resumen, de estos 26 pacientes, fallecieron 4 (15%) (2 en Estadio II inicial y 2 con Estadio I inicial, con metástasis pulmonares a pesar de linfadenectomía negativa): ninguno se trató con

QT (1968-1972). Otros 3 niños recayeron a los 6,7 y 7 1/2 meses después de la orquiectomía respectivamente: se trataron con diferentes esquemas de quimioterapia (VB y PVB) y están sin evidencia de enfermedad 108, 97 y 29 meses después del diagnóstico.

Teratoma benigno (TB). Hemos atendido 4 niños con este diagnóstico cuyas edades variaron entre 11 meses y 14 años (Fig. 1). Se trataron con orquiectomía por vía inguinal y ligadura alta del cordón. La AFP se realizó en uno y fue normal (12 ng x ml). Los 4 están bien entre 15 meses y más de 10 años de seguimiento.

Teratoma maligno (TM). Se trataron 7 pacientes, entre 2 meses y 18 años (mediana 14 meses). En todos se practicó orquiectomía. En 2 fue el único tratamiento, en otros 2 se hizo linfadenectomía unilateral (la histología dio resultados normales en los linfáticos extraídos) y en 3 pacientes se agregó quimioterapia (MAC). El único enfermo Estadio II fue un adolescente de 18 años cuyo estudio histológico demostró teratoma inmaduro con elementos de carcinoma embrionario, coriocarcinoma y seminoma. La linfografía pedial resultó normal, sin embargo la AFP, que fue de 210 ng x ml antes de la orquiectomía, se elevó >400 ng x ml. Se realizó laparotomía exploradora que demostró metástasis en los ganglios linfáticos, comprobadas con estudio histológico. Se trató con MAC semanal, pero después de 5 dosis su enfermedad prosiguió, la AFP continuó positiva y la gonadotropina coriónica humana (HCG)¹³ fue de 66 mU x ml (normal >2 mU x ml). La quimioterapia se cambió por PVB. Después de 2 ciclos se obtuvo remisión completa con normalización de AFP y HCG. Se efectuaron 4 ciclos cada 21 días y el enfermo continúa bien, con marcadores séricos normales, 36 meses después del diagnóstico. Todos los pacientes con teratoma maligno están vivos entre 3 y 16 años (mediana 12 años).

DISCUSION

El pronóstico de los TT primarios malignos ha mejorado con los actuales tratamiento de cirugía, radioterapia y quimioterapia múltiple^{13,15,19}. Sin embargo, el uso combinado de estos métodos de tratamiento es un tema de controversia, especialmente en el Estadio I. El tratamiento fundamental es la orquiectomía radical por vía inguinal y con ella sola se obtuvo un 50 a 60% de curación en el Estadio I^{2,13}. En nuestra serie se realizó este tratamiento exclusivo en 6 pacientes (4 CEI y 2 TI) y los 4 niños con Estadio I están vivos más de 10 años. Los 2 que fallecieron (CEI) fueron Estadios II iniciales y hoy se sabe que

estos pacientes deben tratarse además con quimioterapia múltiple.

Actualmente la sobrevida libre de enfermedad ha aumentado a 85% y la sobrevida total a 100% gracias al control estricto de los pacientes con AFP y radiografías de tórax¹⁵, lo que permite diagnosticar precozmente las recaídas (15%) y hacer su tratamiento de inmediato. En nuestra casuística, tratamos 2 niños, con quimioterapia durante 2 meses y uno sin ella, por normalización de la AFP: este último recayó 7 meses después de orquiectomía, se trató luego con PVB y continúa 29 meses sin evidencia de enfermedad. Creemos que la quimioterapia tan breve en los dos primeros enfermos no influyó en este resultado.

El uso de la linfadenectomía retroperitoneal es motivo de discusiones^{2,3,4} debido a que el estudio histológico de los ganglios extirpados es en general negativo y, sin embargo, algunos de estos pacientes fallecen por metástasis pulmonares²⁴: así ocurrió en 2 de 7 pacientes en que practicamos este procedimiento, por lo que en 1975 dejamos de usarlo.

La quimioterapia profiláctica en pacientes con Estadio I ha demostrado ser útil ya que todos los pacientes tratados han curado^{2,8,9}: los 12 pacientes tratados con MAC en esta serie están vivos con más de 40 meses de seguimiento, a pesar de que 2 recayeron. Sin embargo, creemos que este tratamiento no se justifica en todos los pacientes dado el resultado que se obtiene con cirugía sola y control posterior mensual con AFP y radiografía de tórax. La quimioterapia puede ser útil en los enfermos con Estadio I en los cuales la detección precoz de las metástasis no pueda efectuarse por no disponer de estos exámenes.

La quimioterapia combinada ha demostrado ser realmente útil en los estadios avanzados: con ella se obtiene remisión completa aproximadamente en 58% de los enfermos, porcentaje que aumenta en 30% cuando se puede realizar extirpación quirúrgica completa del tumor residual^{19,21}. Si la extirpación es incompleta puede usarse radioterapia externa, única indicación de este tratamiento en estos casos.

Las combinaciones de medicamentos que han demostrado ser útiles en los TT germinales malignos son: vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida (VAC), metotrexato, actinomicina D y ciclofosfamida (MAC)¹⁵ y la combinación de vinblastina, bleomicina y cisplatino (PVB)^{17,18}. Este último tratamiento se usa especialmente en Estadios II y III. Su toxicidad, sin embargo, es mayor que VAC o MAC. Debido a ello, últimamente se ha reemplazado la vinblastina por etoposida (VP 16): con ésta se obtienen resultados terapéuticos similares, pero con mejor tolerancia²⁰. Las altas dosis de cisplatino tienen

serios riesgos de nefrotoxicidad y escasa aceptación de los pacientes debido a náuseas y vómitos intensos. Por esta razón el uso de esta droga en infusión continua durante 5 días, con igual dosis total (100 mg x m² i.v.), tiene el mismo efecto; pero menor toxicidad²¹.

La duración de estos tratamientos ha sido variable, algunos autores la usaron 24 meses, 12 meses¹⁵ y por último se ha establecido que es útil un tratamiento de inducción con 4 ciclos de PVB sin tratamiento de mantención ya que los resultados son similares^{22,23}.

RESUMEN

Se analizan 37 niños con tumores testiculares de células germinales atendidos en el Hospital Luis Calvo Mackenna entre 1968-1984. Los tipos histológicos fueron 26 carcinomas embrionarios infantiles (C.E.I.) 7 teratomas inmaduros y 4 teratomas maduros. Los 26 carcinomas embrionarios se trataron con orquiectomía total, 5 con orquiectomía exclusiva, 5 con orquiectomía y linfadenectomía (histología negativa) y 16 con orquiectomía y quimioterapia M.A.C. (metotrexato, actinomicina D y ciclofosfamida). Los últimos 12 pacientes ingresados se controlaron con alfafetoproteína. De los 7 teratomas inmaduros la orquiectomía fue exclusiva en 2, en 2 se agregó linfadenectomía y en 3 quimioterapia (M.A.C.). En los 4 teratomas maduros se utilizó orquiectomía exclusiva. Fallecieron 4/33 pacientes con tumores malignos de células germinales, todos CEI, de estos 2 eran Estadio II y se trataron con orquiectomía exclusiva. 2 Estadio I tratados con orquiectomía y linfadenectomía recayeron y fallecieron. Los 29 restantes están vivos sin evidencia de enfermedad entre a y 16 años, a pesar de que recayeron 5 CEI, 3 de los cuales se trataron con PVB (cis-platino, vinblastina y bleomicina) con buen resultado. Los tumores de células germinales testiculares malignos, en Estadio I pueden ser tratados solo con cirugía y controlados con niveles de alfafetoproteína y radiografía de tórax. Si recidivan (menos del 15%), pueden ser curados con quimioterapia (PBV).

REFERENCIAS

1. Young, J.L., Jr., Miller, R.W.: Incidence of malignant tumors in U.S. children. *J Pediatr* 86: 254, 1975.
2. Brosman, S.A.: Testicular tumors in prepubertal children *Urology* 13: 581, 1979.
3. Bracken, R.B., Johnson, D.E., Cangir, A. and Ayala, A.: Regional lymph nodes in infants with embryonal carcinoma of testis. *Urology* 11: 376, 1978.

4. Ise, T., Ohtsuki, M., Matsumoto, K. and Sauo, R.: Management of malignant testicular tumors in children. *Cancer* 37: 1539, 1976.
5. Tsuchida, Y., Saito, S., Ishida, M., Ohnii, K., Urano, Y., Endo, Y. and Oda, T.: Yolk sac tumor (endodermal sinus tumor and alpha-fetoprotein). *Cancer* 32: 917, 1973.
6. Chultz, H., Sell, A., Norgaard-Pedersen, B. and Arends, J.: Serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin as markers for the effect of postoperative radiation therapy and for chemotherapy in testicular cancer. *Cancer* 42: 2182, 1978.
7. Karamehmedovic, O., Woodthi, W. and Pluss, M.J.: Testicular tumor in childhood. *J Ped Surg* 10: 109, 1975.
8. Sabio, M., Burget, E.O., Jr., Farrow, G.M. and Kelatis, P.: Embryonal carcinoma of the testis in childhood. *Cancer* 34: 2118, 1974.
9. Quintana, J., Beresi, V., Latorre, J.J., Izzo, C., Sanhueza, S. and Del Pozo, H.: Infantil embryonal carcinoma of the testis. *J Urol* 128: 785, 1981.
10. C.I.E.O.: Clasificación internacional de enfermedades para oncología, 1º ed. O.P.S. - O.M.S., Washington, D.C., 1977.
11. Mostofi, F.K., Sobin, L.H.: International Classification of tumors of the testis (Nº 16) Geneva: W.H.O., 1976.
12. Kaplan, W.E., Arenson, E., Cromie, W., Homsy, Y., Demers, J.: Yolk Sac Tumors. *Dialogues in Pediatric Urology*, 5: 3, 1982.
13. Hopkins, T.B., Jaffe, N., Colodny, A., Cassedy, J.R. and Filler, R.M.: The management of testicular tumors in children. *J Urol* 120: 96, 1978.
14. Exelby, P.R.: Testicular cancer in children. *Cáncer*, 45: 1803, 1980.
15. Flamant, F., Diez, B.: Cure of testicular stage I Yolk sac tumor (endodermal sinus tumor) in children by conservative treatment. *Proc Am Soc Clin Oncol* 4: 235, 1985.
16. Brodeur, G.M., Howarth, C.B., Pratt, C.B., Cares, J. and Muster, O.: Malignant germ cell tumors in 57 children and adolescents. *Cancer* 48: 1890, 1981.
17. Williams C.: Current dilemmas in the management of nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *Cancer Treat Rev* 4: 275, 1977.
18. Einhorn, L.W., Donohue, J.P.: Cis-diamminodichloroplatinum, vinblastina, and bleomicina combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Am Intern Med* 87: 293, 1977.
19. Pizzocaro, G., Salviani, R., Pasi, M., Zamoni, F., Milani, A., Pilotti, S. and Monfardini, S.: Early resection of residual tumor during Cisplatinum, Vinblastina, Bleomycin combination chemotherapy in stage III and bulky stage II non-seminomatous testicular cancer. *Cancer* 56: 249, 1985.
20. William, S., Einhorn, L., Grecas, A., Birch, R. and Irwin, L.: Disseminated Germ Cell Tumors. A comparison of Cisplatinum plus Bleomycin plus Vinblastine (P.V.B.) or V.P.¹⁶ (B.E.P.) *Proc Am Soc Clin Oncol* 4: 99, 1985.
21. Richardson, R.L., Hahn, R., Kvois, L.K., Long, H. et al.: Bleomycine (B), Etofoside (E) and continuous infusion Cisplatinum (P) (B.E.C.I.P.) in metastasis testicular cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 4: 105, 1985.
22. Virgin, D., Whitmore, W.F., Golbey, R.B. V.A.B.⁶ combination chemotherapy without maintenance in treatment of disseminated cancer of the testis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 4: 109, 1985.
23. Virgin, D., Einhorn, L., William, S., Grecco, A., Birds, R.: A multi-institutional experience with P.V.B. +/A. with no maintenance in advanced germ cell tumors of the testis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 4: 109, 1985.
24. Young, P.G., Mount, B.M., Foote, F.W., Jr. and Whitmore, W.F. Jr.: Embryonal adenocarcinoma with the pubertal testis. *Cancer* 26: 1065, 1970.
25. Meir, P.: Statistic and Medical Experimentation. *Biometrics* 31: 511, 1975.