
TRABAJO DE FIN DE GRADO

Tumor espermatocítico: revisión de la literatura a propósito de un caso.

Spermatocytic tumor: review of the literature with regard to a case.



Universidad Zaragoza

Alumna: Julia Martínez Crespo

Directores: Dr. M. Moros y Dr. G. Muñoz

Facultad de Medicina de Zaragoza

Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa"

Año: 2017-2018

ÍNDICE

1. Resumen/Abstract.....	Pág. 1
2. Introducción.....	Pág. 1-15
○ Epidemiología: pág. 1	
○ Etiología: pág. 2	
○ Clínica: pág. 3	
○ Diagnóstico: pág. 3	
○ Tratamiento: pág. 4	
○ Clasificación histológica: pág. 5	
○ Tipos histológicos de tumores testiculares más relevantes según la clasificación actual: pág. 8	
▪ Seminoma: pág. 9	
▪ Carcinoma embrionario: pág. 10	
▪ Tumor del saco embrionario: pág. 11	
▪ Coriocarcinoma: pág. 12	
▪ Teratoma post-puberal: pág. 13	
▪ Tumor espermatocítico: pág. 14	
3. Material y Métodos.....	Pág. 16
4. Resultados.....	Pág. 16-25
5. Discusión.....	Pág. 25-30
6. Conclusiones.....	Pág. 31
7. Bibliografía.....	Pág. 32-34

RESUMEN: Los tumores testiculares representan alrededor del 1% de las neoplasias en varones. Actualmente su clasificación, según la OMS, ha sufrido sensibles variaciones, sobre todo en lo que atañe a los tumores derivados de células germinales; así, uno de los cambios más relevantes afecta al seminoma espermatocítico, que ahora pasa a denominarse tumor espermatocítico, debido a la diferente histogénesis que tiene en relación al seminoma clásico. En este trabajo presentamos el caso de un tumor espermatocítico estudiado en el HCU Lozano Blesa; explicamos sus características macroscópicas, microscópicas e inmunohistoquímicas más relevantes y comparamos nuestros hallazgos con los descritos en la literatura.

Palabras clave: *tumor espermatocítico, seminoma espermatocítico, seminoma, inmunohistoquímica, epidemiología.*

ABSTRACT: Testicular tumors represent about 1% of neoplasms in males. Currently, its classification, according to the WHO, has undergone significant variations, especially in regard to tumors derived from germ cells; thus, one of the most relevant changes affects spermatocytic seminoma, which is now called spermatocytic tumor, due to the different histogenesis it has in relation to classical seminoma. In this work we present the case of a spermatocytic tumor studied in the Lozano Blesa HCU; We explain their most relevant macroscopic, microscopic and immunohistochemical characteristics and compare our findings with those described in the literature.

Keywords: *spermatocytic tumour, spermatocytic seminoma, seminoma, immunohistochemistry, epidemiology.*

INTRODUCCIÓN.

Epidemiología.

Los tumores testiculares representan alrededor del 1% de las neoplasias en varones según la AECC (Asociación Española contra el Cáncer) y la EAU (European Association of Urology), y son las neoplasias sólidas más frecuentes entre los 25 y los 30 años, con aproximadamente 49.000 nuevos casos al año en todo el mundo. Su número va en aumento desde los años 50, sobre todo en países desarrollados

(alrededor del 60% de los casos se registran en ellos) ¹. Se estima que 1/400-500 varones desarrollará esta enfermedad antes de los 50 años ².

Las tasas de incidencia más altas del mundo se encuentran en las poblaciones caucásicas, especialmente las de los países del Norte de Europa siendo un tumor muy raro entre personas de raza negra y asiática ¹.

En España el último informe epidemiológico (GLOBOCAN 2012), cifra en 823 casos el número de cánceres de testículo que se diagnostican anualmente (0,6% de los cánceres entre los hombres) ¹.

Los tumores de células germinales del testículo suponen entre el 90-95% de las neoplasias de la gónada masculina. El 5% restante corresponde a tumores testiculares de células no germinativas, entre los que incluimos a los tumores de los cordones sexuales y del estroma gonadal y a otros tumores testiculares. Los tumores metastásicos suponen entre 0,8 y el 2,3% del total de los tumores testiculares siendo el origen más frecuente los tumores prostáticos ^{2,3}.

Etiología

Los factores de riesgo para el desarrollo de un tumor testicular son la existencia de un teste hipotrófico, disgenesias gonadales, historia familiar de neoplasias testiculares, tumor previo en el otro teste, exposición a estrógenos y criptorquidia. Los testículos no descendidos tienen mayor riesgo de desarrollar tumores testiculares y esta probabilidad aumenta si la situación del teste es intraabdominal. Además, el 20% de los tumores en pacientes con criptorquidia se desarrollan en el testículo no criptorquídico ³. La infertilidad también está asociada al cáncer testicular: se piensa que hasta un 40-60% de los pacientes con cáncer testicular son subfértiles en el momento del diagnóstico ⁴. Su aumento en las últimas décadas en los países industrializados hace pensar además en motivos ambientales que actúan en edades muy tempranas y que están relacionados con los que causan el descenso de la fertilidad ¹.

Se han estudiado otros muchos factores (traumatismos, vasectomía, hernia inguinal, factores hormonales, nutricionales...), pero no hay resultados concluyentes ¹. Aunque un 8-25% de los pacientes presentan historia de traumatismo testicular, todos los autores parecen estar de acuerdo en que este supone realmente el motivo por el cual se descubre la masa escrotal -junto con el descubrimiento accidental -, y no su origen ^{2,3,5}.

Clínica.

La presentación clínica más frecuente es una masa escrotal indolora, un dolor sordo o sensación de pesadez en el testículo. Con mucha menor frecuencia, el motivo de consulta es la presencia de metástasis ganglionares (supraclaviculares o abdominales), o efectos endocrinos (ginecomastia, pubertad precoz). La gran mayoría de los casos son detectados por el propio paciente. Salvo casos excepcionales, el cáncer de testículo no suele producir síntomas generales. El 10% de estos tumores se presenta como escroto agudo en la urgencia.

Diagnóstico.

El diagnóstico de estos tumores es clínico, la exploración física de una masa escrotal indolora, sin signos inflamatorios y de largo tiempo de evolución nos debe hacer sospechar un tumor testicular. Algunos parámetros bioquímicos nos pueden ayudar en el diagnóstico cuando están elevados, especialmente la α -fetoproteína (α -FP) y la fracción β de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG). La ecografía testicular es un método fiable para diferenciar entre masas sólidas o quísticas. Se evaluará la extensión tumoral con un TC toracoabdominal.

Pueden quedarse localizados en los testículos o metastatizar. Con más frecuencia en ganglios retroperitoneales y posteriormente puede aparecer afectación mediastínica, de vísceras abdominales y de pulmón. La diseminación hematogena es menos frecuente, salvo en el coriocarcinoma, vía vasos

espermáticos, siendo las localizaciones más habituales de metástasis: pulmón, hígado, hueso y sistema nervioso central ^{3,5}

Tratamiento.

En cuanto al tratamiento, varía según la persona y centro donde se realice. Lo que sí está claro es la necesidad de la realización de una orquiectomía inguinal radical, siendo la terapia de inicio ante cualquier tipo de tumor testicular, salvo raras excepciones; es común a todos los estadios tumorales ². Así, en función del informe anatomopatológico posterior del estudio de extensión (TC toracoabdominal), se establecerá un estadio tumoral u otro.

Dependiendo del tipo histológico y el estadio, el tratamiento será diferente¹. Así, si se trata de un seminoma en estadio I (limitado a testículo) nos podemos limitar sólo a la observación. Sin embargo, si existen factores de riesgo o el tumor tiene más de 4 cm e invade la rete testis, es aconsejable terapia adyuvante (radioterapia o quimioterapia con cisplatino). Si estamos en un estadio IIA-IIB, se necesita un tratamiento más agresivo: radioterapia sobre las cadenas ganglionares afectadas o quimioterapia con cisplatino, bleomicina y etopósido (Quimioterapia BEP).

Si se trata de un tumor no seminomatoso en estadio I tenemos tres posibilidades: observación, linfadenectomía y quimioterapia con cisplatino. En estadios IIA-IIB se realiza quimioterapia BEP.

En los estadios avanzados IIC-III, en los que hay metástasis ganglionares retroperitoneales mayores de 5 cm o afectación supradiagráfica o de vísceras sólidas, la radioterapia deja de ser una opción terapéutica y se emplea la quimioterapia BEP como única posibilidad con tasas de curación de aproximadamente un 80%. Aunque el éxito del tratamiento depende del estadio, la tasa media de supervivencia (a cinco años) es de alrededor del 95%, y para los casos de tumores en estadio I es de prácticamente el 100%⁶.

Clasificación histológica.

La clasificación de la OMS de los tumores testiculares de 2004 ⁷ los diferenciaba en tumores derivados de células germinales o tumores de los cordones sexuales (Fig. 1). Dentro de los tumores derivados de células germinales, distinguía entre formas puras (compuestos por un sólo tipo histológico) y formas mixtas (más de un tipo histológico).

WHO histological classification of testis tumours

Germ cell tumours		Sex cord/gonadal stromal tumour:	
Intratubular germ cell neoplasia, unclassified	9064/2 ¹	Incompletely differentiated	8591/1
Other types		Sex cord/gonadal stromal tumours, mixed forms	8592/1
		Malignant sex cord/gonadal stromal tumours	8590/3
Tumours of one histological type (pure forms)		Tumours containing both germ cell and sex cord/gonadal stromal elements	
Seminoma	9061/3	Gonadoblastoma	9073/1
Seminoma with syncytiotrophoblastic cells		Germ cell-sex cord/gonadal stromal tumour, unclassified	
Spermatocytic seminoma	9063/3		
Spermatocytic seminoma with sarcoma		Miscellaneous tumours of the testis	
Embryonal carcinoma	9070/3	Carcinoid tumour	8240/3
Yolk sac tumour	9071/3	Tumours of ovarian epithelial types	
Trophoblastic tumours		Serous tumour of borderline malignancy	8442/1
Choriocarcinoma	9100/3	Serous carcinoma	8441/3
Trophoblastic neoplasms other than choriocarcinoma		Well differentiated endometrioid carcinoma	8380/3
Monophasic choriocarcinoma		Mucinous cystadenoma	8470/0
Placental site trophoblastic tumour	9104/1	Mucinous cystadenocarcinoma	8470/3
Teratoma	9080/3	Brenner tumour	9000/0
Dermoid cyst	9084/0	Nephroblastoma	8960/3
Monodermal teratoma		Paraganglioma	8680/1
Teratoma with somatic type malignancies	9084/3		
		Haematopoietic tumours	
Tumours of more than one histological type (mixed forms)			
Mixed embryonal carcinoma and teratoma	9081/3	Tumours of collecting ducts and rete	
Mixed teratoma and seminoma	9085/3	Adenoma	8140/0
Choriocarcinoma and teratoma/embryonal carcinoma	9101/3	Carcinoma	8140/3
Others			
		Tumours of paratesticular structures	
Sex cord/gonadal stromal tumours		Adenomatoid tumour	9054/0
Pure forms		Malignant mesothelioma	9050/3
Leydig cell tumour	8650/1	Benign mesothelioma	
Malignant Leydig cell tumour	8650/3	Well differentiated papillary mesothelioma	9052/0
Sertoli cell tumour	8640/1	Cystic mesothelioma	9055/0
Sertoli cell tumour lipid rich variant	8641/0	Adenocarcinoma of the epididymis	8140/3
Sclerosing Sertoli cell tumour		Papillary cystadenoma of the epididymis	8450/0
Large cell calcifying Sertoli cell tumour	8642/1	Melanotic neuroectodermal tumour	9363/0
Malignant Sertoli cell tumour	8640/3	Desmoplastic small round cell tumour	8806/3
Granulosa cell tumour	8620/1		
Adult type granulosa cell tumour	8620/1	Mesenchymal tumours of the spermatic cord and testicular adnexae	
Juvenile type granulosa cell tumour	8622/1		
Tumours of the thecoma/fibroma group		Secondary tumours of the testis	
Thecoma	8600/0		
Fibroma	8810/0		

¹ Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (808) and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /2 for in situ carcinomas and grade III intraepithelial neoplasia, /3 for malignant tumours, and /1 for borderline or uncertain behaviour.

Fig. 1 – Clasificación de los tumores testiculares de la OMS de 2004 ⁷.

Actualmente, esta clasificación ha sufrido sensibles variaciones ^{8,9}. Las más importantes son las que conciernen a los tumores derivados de células germinales. Se ha postulado durante varias décadas que la mayoría de los

tumores de células germinales surgen de la progresión de células germinales intratubulares malignas que tienen la morfología y el inmunofenotipo de una célula de seminoma. Estas lesiones precursoras se denominaron “carcinoma in situ” (CIS) o “neoplasia intratubular de células germinales no clasificada” (IGCNU).

En la convención de Zurich en Marzo de 2015 se propuso el término “neoplasia in situ de células germinales” (GCNIS), conservando el término “in situ” (Fig. 2), que nos indica que la lesión es un precursor de un tumor infiltrante de células germinales

WHO classification of tumours of the testis

Germ cell tumours derived from germ cell neoplasia in situ		Granulosa cell tumour	
<i>Non-invasive germ cell neoplasia</i>		Adult granulosa cell tumour	8620/1
Germ cell neoplasia in situ	9064/2	Juvenile granulosa cell tumour	8622/1*
Specific forms of intratubular germ cell neoplasia		Tumours in the fibroma-thecoma group	8600/0
<i>Tumours of a single histological type (pure forms)</i>		<i>Mixed and unclassified sex cord-stromal tumours</i>	
Seminoma	9061/3	Mixed sex cord-stromal tumour	8592/1
Seminoma with syncytiotrophoblast cells		Unclassified sex cord-stromal tumour	8591/1
<i>Non-seminomatous germ cell tumours</i>		Tumour containing both germ cell and sex cord-stromal elements	
Embryonal carcinoma	9070/3	Gonadoblastoma	9073/1
Yolk sac tumour, postpubertal-type	9071/3	Miscellaneous tumours of the testis	
Trophoblastic tumours		Ovarian epithelial-type tumours	
Choriocarcinoma		Serous cystadenoma	8441/0
Non-choriocarcinomatous trophoblastic tumours		Serous tumour of borderline malignancy	8442/1
Placental site trophoblastic tumour	9104/1	Serous cystadenocarcinoma	8441/3
Epithelioid trophoblastic tumour	9105/3	Mucinous cystadenoma	8470/0
Cystic trophoblastic tumour		Mucinous borderline tumour	8472/1
Teratoma, postpubertal-type	9080/3	Mucinous cystadenocarcinoma	8470/3
Teratoma with somatic-type malignancy	9084/3	Endometrioid adenocarcinoma	8380/3
<i>Non-seminomatous germ cell tumours of more than one histological type</i>		Clear cell adenocarcinoma	8310/3
Mixed germ cell tumours	9085/3	Brenner tumour	9000/0
<i>Germ cell tumours of unknown type</i>		Juvenile xanthogranuloma	
Regressed germ cell tumours	9080/1	Haemangioma	9120/0
Germ cell tumours unrelated to germ cell neoplasia in situ		Haematolymphoid tumours	
Spermatocytic tumour	9063/3	Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3
Teratoma, prepubertal-type	9084/0	Follicular lymphoma, NOS	9690/3
Dermoid cyst		Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type	9719/3
Epidermoid cyst		Plasmacytoma	9734/3
Well-differentiated neuroendocrine tumour (monodermal teratoma)	8240/3	Myeloid sarcoma	9930/3
Mixed teratoma and yolk sac tumour, prepubertal-type	9085/3	Rosai-Dorfman disease	
Yolk sac tumour, prepubertal-type	9071/3	Tumours of collecting duct and rete testis	
Sex cord-stromal tumours		Adenoma	8140/0
<i>Pure tumours</i>		Adenocarcinoma	8140/3
Leydig cell tumour	8650/1	The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) [917A]. Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification (756A), taking into account changes in our understanding of these lesions. *New code approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O.	
Malignant Leydig cell tumour	8650/3		
Sertoli cell tumour	8640/1		
Malignant Sertoli cell tumour	8640/3		
Large cell calcifying Sertoli cell tumour	8642/1		
Intratubular large cell hyalinizing Sertoli cell neoplasia	8643/1*		

Fig. 2 – Clasificación de los tumores testiculares de la OMS de 2016 ⁶.

Por tanto, los tumores testiculares están ahora separados en dos grupos diferentes: los derivados de GCNIS y los no derivados de GCNIS (Fig. 2 y 3). El último grupo es heterogéneo; por el contrario, el primero muestra una serie de características comunes a pesar de mostrar aspecto morfológico heterogéneo y comportamiento diferente. Así, todos representan la progresión de una GCNIS, a menudo a través de al menos una etapa transitoria de seminoma que suele ser intratubular; además, tienen asociaciones epidemiológicas comparables y generalmente ocurren en el contexto de un testículo alterado en su desarrollo: alteración de la espermatogénesis, contracción tubular, esclerosis peritubular, células de Sertoli inmaduras, ensanchamiento intersticial, túbulos hialinizados y microlitiasis. También comparten la amplificación de material genético del brazo corto del cromosoma 12, a menudo en forma de isocromosoma 12p¹⁰. Este marcador cromosómico se puede manifestar bien en forma de una o más copias del isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12 (i(12p)), o bien como repeticiones en tándem de 12p, in situ o transpuestas en otras partes del genoma, que se han observado de forma muy temprana en el desarrollo del tumor de células germinales, sugiriendo que si no el más temprano, es uno de los primeros cambios genéticos asociados al origen de estos tumores ².

Uno de los cambios más relevantes que se ha producido respecto a la clasificación anterior atañe al antes denominado seminoma espermatocítico. Así, pasa a llamarse tumor espermatocítico (ya que se ha visto que tiene poca relación con el seminoma) y se incluye dentro del grupo de tumores no relacionados con GCNIS en la clasificación de 2016 ¹⁰.

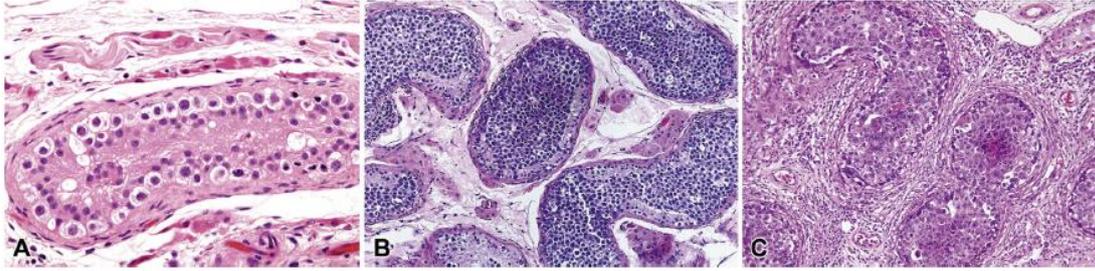


Fig. 3 - (A) GCNIS que muestra el confinamiento de la célula neoplásica a la base del túbulo seminífero, "el nicho espermatogónico". En (B) el seminoma intratubular y en (C) el carcinoma embrionario intratubular, las células neoplásicas se han expandido por toda la base tubular y ahora ocupan la mayor parte del túbulo¹⁰.

Tipos histológicos de tumores testiculares más relevantes de acuerdo a la clasificación actual.

Existen tres tipos de tumores derivados de células germinales: los de tipo I, los cuales no tienen relación con la GCNIS o aquellos de los que se desconoce esta relación; los de tipo II que son los propiamente derivados de GCNIS (en los que el más significativo sería el seminoma); y los de tipo III que son los que no derivan de GCNIS (el más representativo de este grupo es el tumor espermatocítico)⁶.

❖ *Tumores derivados de las células germinales*

Son los tumores tipo II y suponen un 1% de los tumores en varones en todo el mundo, siendo más prevalentes en países industrializados y el varones de raza blanca (en raza blanca tendría una incidencia global de alrededor de 6,6 casos por cada 100.000 personas, mientras que en raza negra sería alrededor de 1,2) desde la pubertad hasta los 40 años. España hace cuatro décadas era una zona en la que no había mucha incidencia de este tipo de tumores, sin embargo, en la actualidad las cifras están aumentando. Se sabe que estos tumores

–seminomatosos y no seminomatosos- son parcialmente heredables, con un 25% de casos (aproximadamente) atribuibles a susceptibilidad genética ^{6,11}.

Los genes más sobreexpresados en las neoplasias de células germinales, en comparación con los genes de las células germinales sanas y células embrionarias de testículos normales, son POU5F1, NANOG, XBP1, XIST, Lin28, TFAP2C, PDPN, PRDM1, SOX17, TCL1A, y KIT. También están sobreexpresados genes con potencial oncogénico tales como MYCN y PIM2. Algunos genes asociados, propios de células madre, se expresan en seminoma y carcinoma embrionario, como POU5F1, NANOG y DPPA3, mientras que otros, como SOX2, TDGF1, FGF4, DNMT3B, sólo se encuentran en carcinomas embrionarios. La expresión diferencial de estos genes, que se sabe que juega un papel funcional en la auto-renovación y pluripotencialidad, puede explicar la relativa falta de potencial de diferenciación que muestran los seminomas ^{2,12}.

❖ *Seminoma*

El seminoma suele aparecer en adultos de 35 años de media y el los tumores derivados de GCNIS no seminomatosos en adultos de 25 años de media.

A nivel histológico, para considerar una neoplasia como seminoma, se requiere que exista únicamente un seminoma puro en la pieza quirúrgica y que se acompañe de unos niveles séricos normales de α -FP, marcador que aparece exclusivamente en los tumores de células germinales no seminomatosos.



Fig. 4 - Aspecto macroscópico de un seminoma.

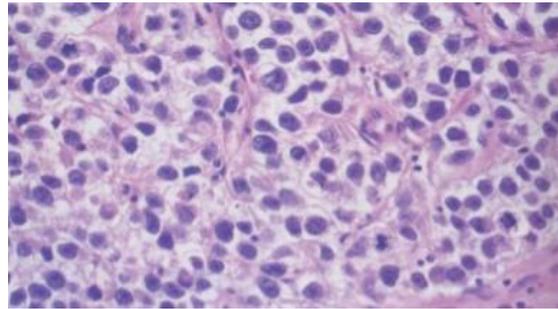


Fig. 5 - Aspecto microscópico de un seminoma.

Macroscópicamente (Fig. 4) suele verse como un tumor sólido, bien delimitado, de color tanto oscuro como pálido, no encapsulado, generalmente sin áreas de necrosis ni hemorragia. Microscópicamente (Fig. 5) se observan sábanas de células de citoplasma pálido y núcleo poligonal con nucléolo prominente, entre las que se cruzan tabiques de tejido fibroso con presencia de abundantes linfocitos de aspecto maduro acompañantes.

Inmunohistoquímicamente expresa diversos marcadores tisulares como son KIT (CD117, cKIT), NANOG, OCT3/4 (POU5F1, OCT3, OCT4), PLAP, SALL4 y SOX17⁶.

❖ *Carcinoma embrionario*

El carcinoma embrionario es un tumor de células germinales malignas compuesto por células tumorales que se asemejan a células madre embrionarias. Después del seminoma es el tumor testicular más frecuente, representando el 2-15% de los tumores de células germinales. Suelen aparecer en adultos algo más jóvenes que el seminoma, entre la segunda y la tercera década de la vida. Suelen tener un crecimiento más rápido que los seminomas. Macroscópicamente suelen ser lesiones más pequeñas que los seminomas. Tiene bordes mal definidos y

aspecto heterogéneo con necrosis y hemorragia (Fig. 6). Microscópicamente (Fig. 7) las células poseen núcleo alargado, pleomórfico y citoplasma denso, con membranas celulares poco definidas. Se aprecian abundantes mitosis y frecuentes cuerpos apoptóticos, señal del alto índice proliferativo del tumor. Los patrones más comunes son el patrón sólido, el glandular y el papilar ⁶.

Inmunohistoquímicamente expresan CKAE1/AE3, CD30, OCT3/4 Y SOX 2, siendo el CD30 el más útil para distinguirlo de los demás tumores de células germinales ^{6,13}.



Fig. 6 - Aspecto macroscópico de un carcinoma embrionario.

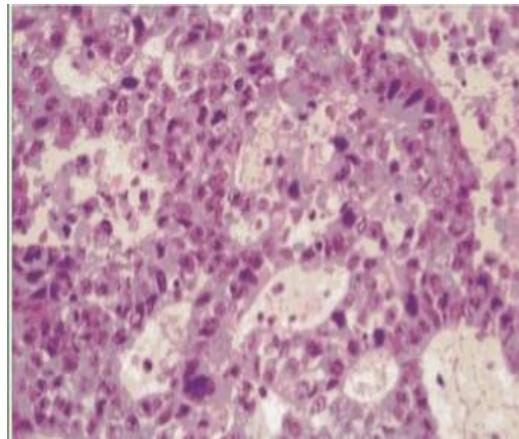


Fig. 7 - Aspecto microscópico de un carcinoma embrionario.

❖ *Tumor del saco embrionario o yolk sac tumour*

Tumor que remeda a las células del saco vitelino. Estos tumores se correlacionan con la elevación de la α -FP en sangre (98% de los casos). Es un tumor de consistencia friable, blanco grisáceo (Fig. 8), con áreas de necrosis y hemorragia. Histológicamente los elementos celulares pueden variar dependiendo del patrón: el hallazgo de estructuras glomeruloides (cuerpos de Schiller Duval formados por una estructura capilar central rodeada por columnas

de células malignas) y los glóbulos hialinos –PAS, α -FP y α -1antitripsina positivas-redondos facilitan el diagnóstico histológico. Se observan agregados de células embrionarias pequeñas indiferenciadas (Fig. 9), con abundantes mitosis. Inmunohistoquímicamente expresa los siguientes marcadores serológicos: α -FP, Glypican 3 y SALL 4 ^{6, 14, 15}.



Fig. 8 - Aspecto macroscópico de un yolk sac tumour.

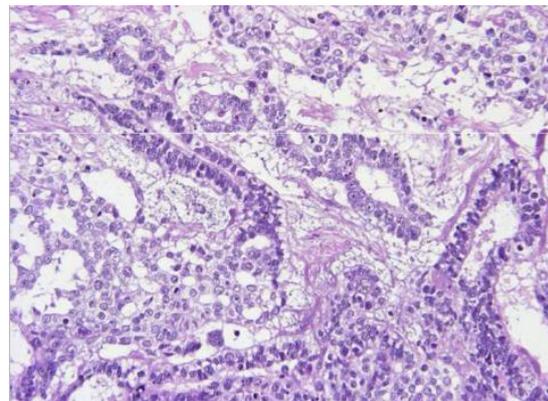


Fig. 9 - Aspecto microscópico de un yolk sac tumour.

❖ *Coriocarcinoma*

Tumor de células germinales malignas que remeda a las células trofoblásticas. Aparece en torno a la tercera o cuarta década de la vida ⁶.

Se presentan como lesiones pequeñas de menos de 5 cm, típicamente de aspecto hemorrágico (Fig. 10). Microscópicamente se distinguen dos tipos celulares: las del sincitiotrofoblasto y las del citotrofoblasto. Las células del sicitiotrofoblasto son grandes, con varios núcleos hiper cromáticos y abundante citoplasma vacuolado; el citotrofoblasto presenta células poligonales con bordes bien definidos, citoplasma claro y núcleo único (Fig. 11).

El marcador inmunohistoquímico más característico es la β -hCG ⁶.



Fig. 10 - Aspecto macroscópico de un coriocarcinoma.

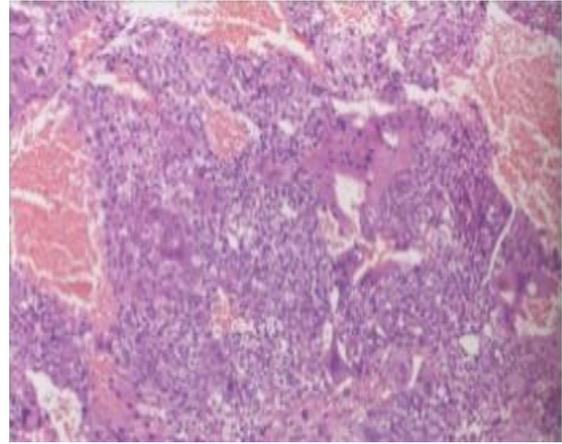


Fig. 11 - Aspecto microscópico de un coriocarcinoma con la característica apariencia bifásica.

❖ *Teratoma post-puberal*

Tumor maligno de células germinales compuesto por varios tipos de tejido de una o más capas germinales. Aparece normalmente como un componente de un tumor mixto de células germinales (50% de los casos), y como tumor puro solo aparece en un 3-7% de casos aproximadamente.

Son masas bien circunscritas, complejas, en las que macroscópicamente se puede ver cartílago, hueso, zonas de fibrosis, etc. Al corte son heterogéneas, sólidas y quísticas (Fig. 12). Microscópicamente se puede observar cualquier tipo de tejido epitelial o mesenquimal, al igual que el tejido nervioso y estructuras organoides⁶.



Fig. 12 - Aspecto macroscópico de un teratoma postpuberal.

❖ *Tumor espermatocítico*

Este tumor no deriva de las células de la neoplasia in situ (Fig. 2). Es un tumor poco frecuente, solo representa alrededor de un 1% de todos los tumores testiculares y, a diferencia de la mayoría de neoplasias testiculares, ocurre típicamente en pacientes entre los 50 y los 60 años.

Este tumor no tiene relación con la criptorquidia ni con la raza. No se asocia con anomalías en el cromosoma 12p. Se ha visto relación con mutaciones en los genes FGFR3y HRAS o de la amplificación en el brazo corto del cromosoma 9, incluyendo DMRT1 ^{6, 16}.

Macroscópicamente son tumores bien delimitados (Fig. 13), que suelen medir de 3 a 5 cm (aunque pueden ser mayores). Típicamente la superficie de corte es nodular o pseudonodular, raramente con áreas quísticas, de color blanquecino o blanco-grisáceo. Las células tumorales se disponen en sábanas separadas por focos de edema (creando una apariencia pseudogladular) y,

especialmente, gruesos tabiques fibrosos que no muestran acúmulos de linfocitos. Microscópicamente se observan de tres tipos de células:

1. Células pequeñas parecidas a los linfocitos con núcleo redondo y cromatina densa.
2. Células de tamaño intermedio con núcleo prominente y cromatina filamentosa.
3. Células atípicas, con núcleo grande, pleomórfico, a veces bi o multinucleado (Fig. 14) ^{6,17}.

Los marcadores serológicos tumorales no suelen aparecer elevados ⁶.



Fig. 13 - Aspecto macroscópico de un tumor espermatocítico.

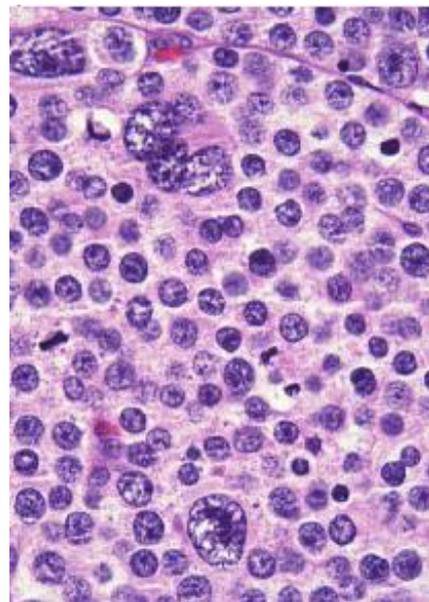


Fig. 14 - Aspecto microscópico de un tumor espermatocítico.

MATERIAL Y MÉTODOS.

El motivo principal de este TFG es la presentación morfológica de un caso de tumor espermatocítico diagnosticado en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", que requirió una exhaustiva revisión bibliográfica y que planteó diferentes diagnósticos diferenciales. Para la revisión bibliográfica se han empleado buscadores como PubMed, ScienceDirect y Web Of Science (WOS) introduciendo los términos: "testicular cáncer", "seminoma", "germ cell tumours", "intratubular germ cell neoplasia", "embryonal carcinoma", "yolk sac tumour", "choriocarcinoma", "teratoma postpuberal type", "spermatocytic tumour", "spermatocytic seminoma" obteniendo resultados en inglés publicados desde el año 2004 hasta el año 2017, y dando una especial relevancia a las series de casos. Inicialmente la búsqueda se limitó a tres años, pero debido a la escasa bibliografía encontrada, el periodo de búsqueda fue ampliado.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RESULTADOS

Se nos presenta en el servicio de Anatomía Patológica del hospital Clínico de Zaragoza el caso de un varón de 62 años que acude al servicio de Urgencias por dolor testicular izquierdo de dos semanas de evolución que se acompaña de aumento de tamaño testicular desde hace un año, mayor en estas dos últimas semanas. El paciente no refiere fiebre ni otra sintomatología acompañante.

A la exploración, el testículo izquierdo se encuentra aumentado de tamaño, midiendo aproximadamente 5 cm y el paciente no presenta dolor a la palpación. No se observan signos inflamatorios. Se realiza ecografía testicular en la que se observan masas testiculares izquierdas múltiples.

Ante estos hallazgos se realiza orquiectomía radical diagnóstica y terapéutica y se envía la pieza al servicio de Anatomía Patológica para su estudio. Macroscópicamente, la pieza pesa 180 g y en ella se distingue un cordón espermiático de 9 cm de longitud por 2 cm de diámetro que ni al examen externo, ni a la palpación, ni a la sección muestra lesiones relevantes. El testículo mide 8 x 6 x 4 cm y externamente se encuentra aumentado de tamaño; a su sección se reconoce un tumor sólido de superficie heterogénea, pseudonodular, que mide 6,5 cm de diámetro mayor y ocupa la mayor parte del parénquima testicular, quedando sólo restos de éste en uno de los polos; los pseudonódulos son de color blanco o pardo, destacando uno rojizo-hemorrágico (Fig. 15).



Fig. 15 – Aspecto macroscópico del tumor.

Microscópicamente, se observa una neoplasia sólida formada por células atípicas dispuestas en sábanas entre finos tractos fibrovasculares (Fig. 16 y 17),

conformando un patrón multinodular. Las células, que muestran un cierto hábito linfoide (Fig. 18), son de aspecto heterogéneo, observándose muchas de pequeño tamaño, con núcleo redondeado de cromatina densa y citoplasma escaso, mezcladas con otras intermedias con cromatina grumosa, nucleolo prominente y citoplasma escaso eosinófilo, y entre ellas algunas células de tamaño grande, atípicas, incluso de aspecto pleomórfico, ocasionalmente multinucleadas, también de citoplasma eosinófilo (Fig. 19). Se observan frecuentes figuras de mitosis, algunas de ellas atípicas. También se ven áreas de hemorragia y focos de necrosis (Fig. 20) y, en algunas zonas las células se distribuyen alrededor de estructuras vasculares. No se observa infiltrado linfoide significativo. De forma característica, no se observa neoplasia germinal in situ en los túbulos seminíferos adyacentes al tumor (Fig. 24).

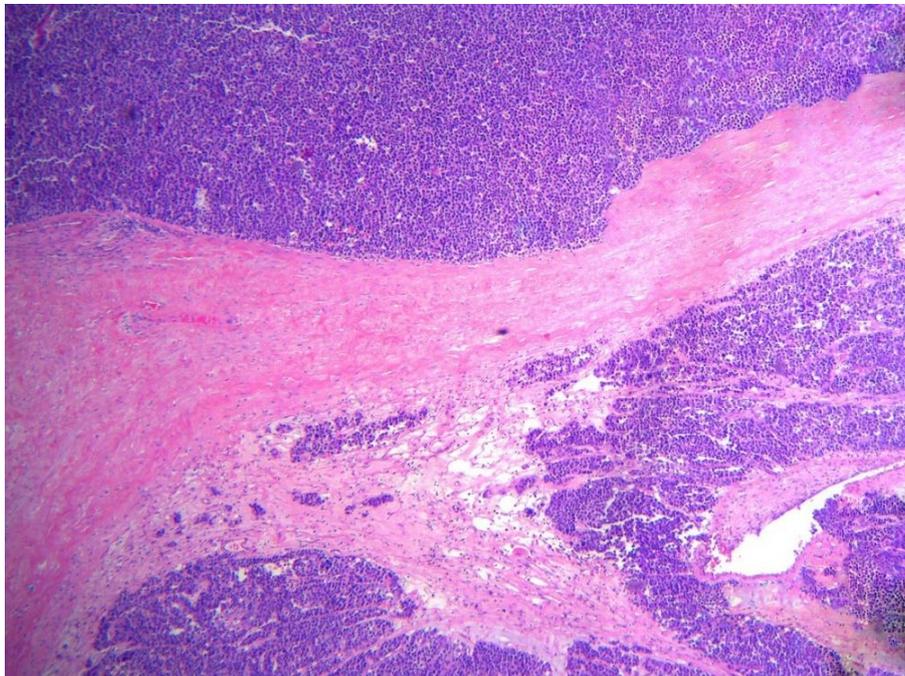


Fig. 16 – Septos fibrosos que separan los nidos tumorales.

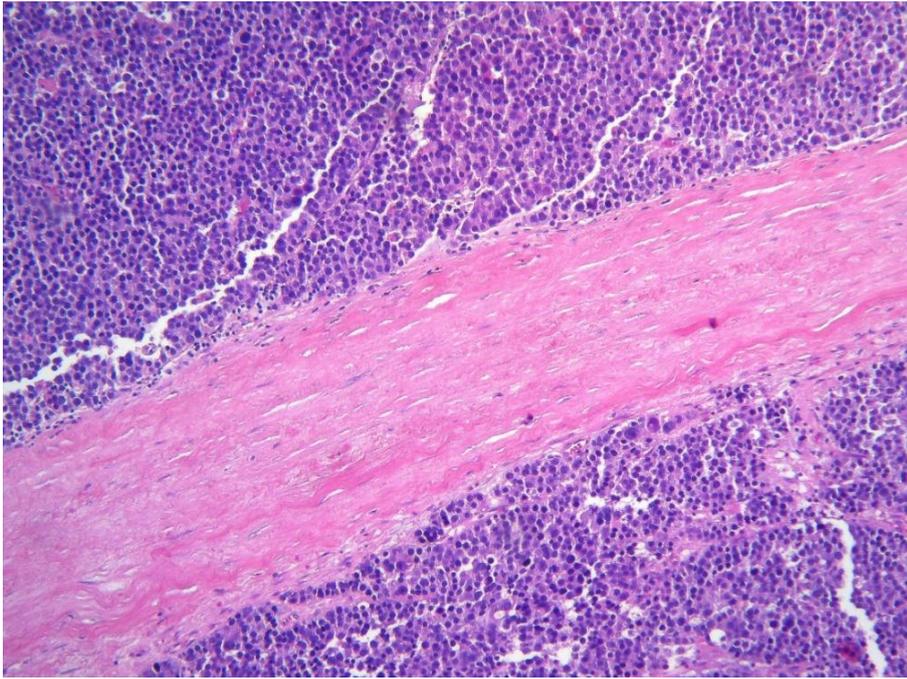


Fig. 17 – Detalle de un septo fibroso, en el cual no hay presencia de linfocitos.

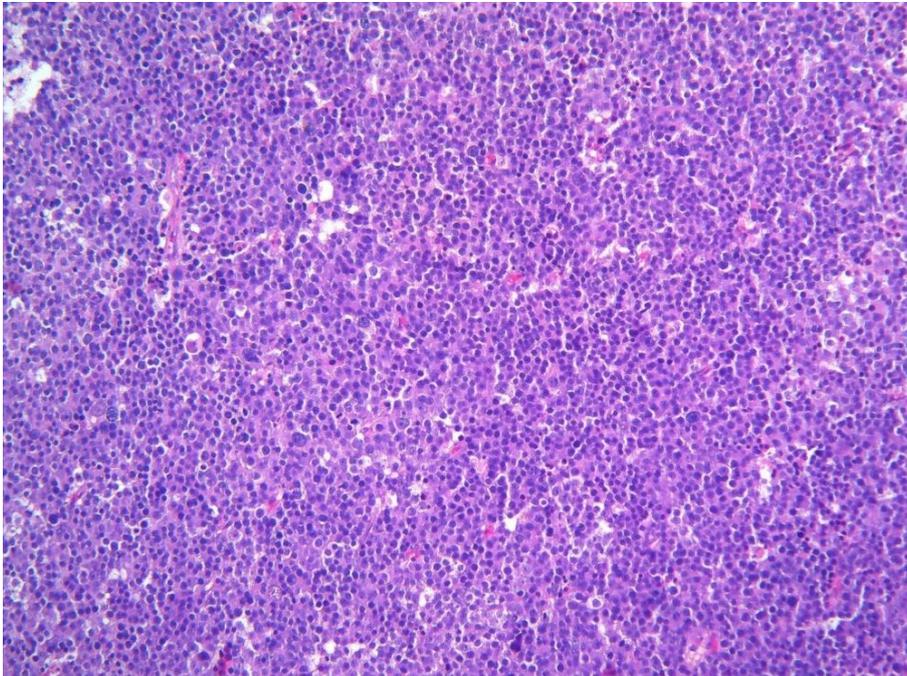


Fig. 18 – Imagen a pequeño aumento de las células tumorales dispuestas sabana (patrón difuso).

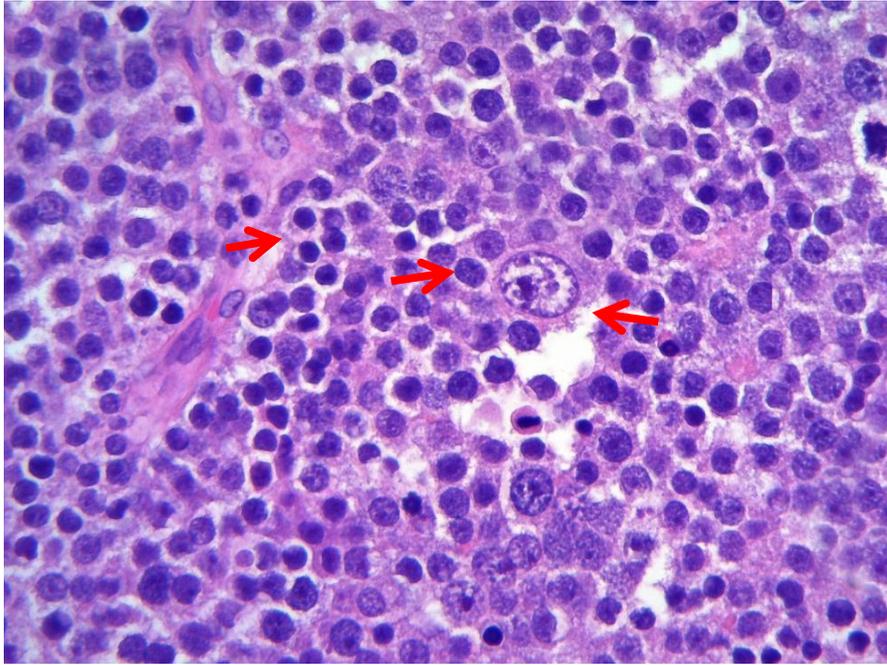


Fig. 19 – Detalle del tumor, en el que se observan los tres tipos de células: pequeñas, intermedias y grandes.

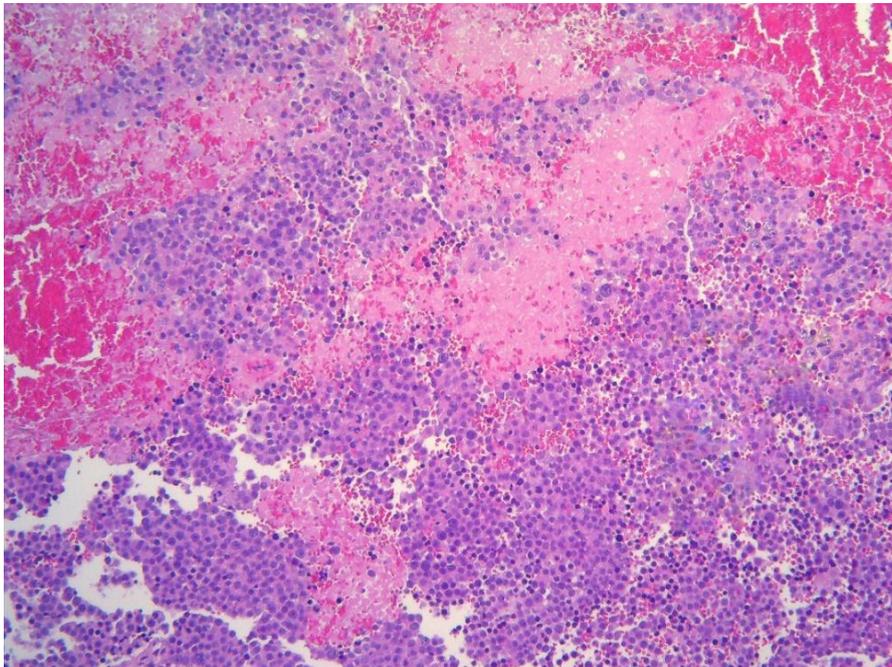


Fig. 20 – Áreas de necrosis.

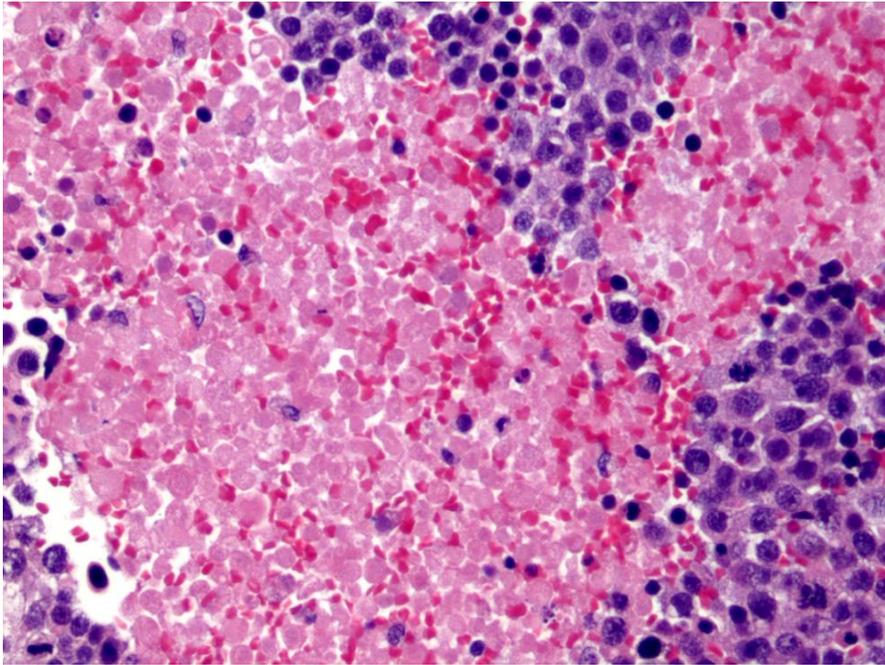


Fig. 21 – Detalle de las áreas de necrosis.

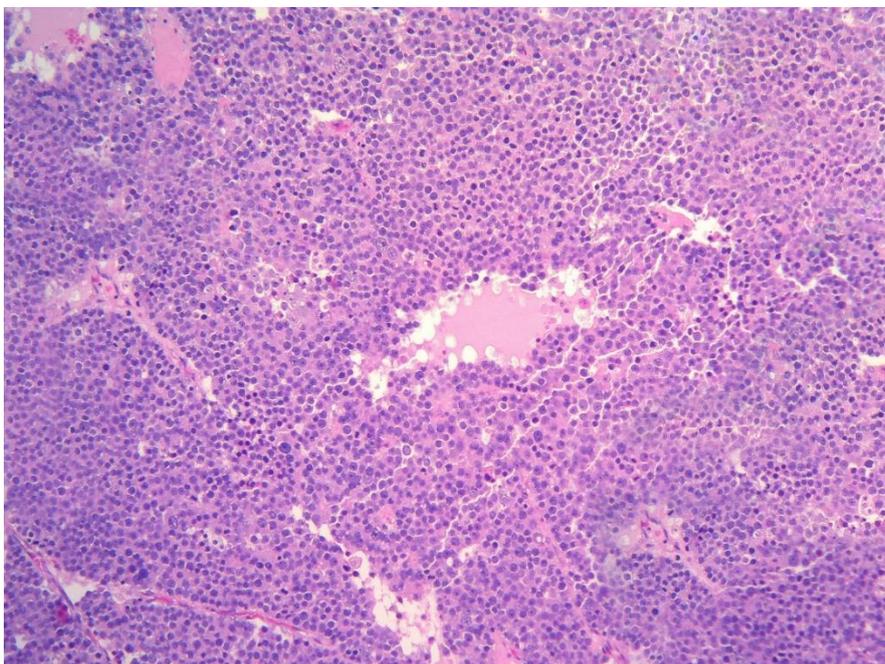


Fig. 22 – Focos de edema entre el patrón multinodular del tumor.

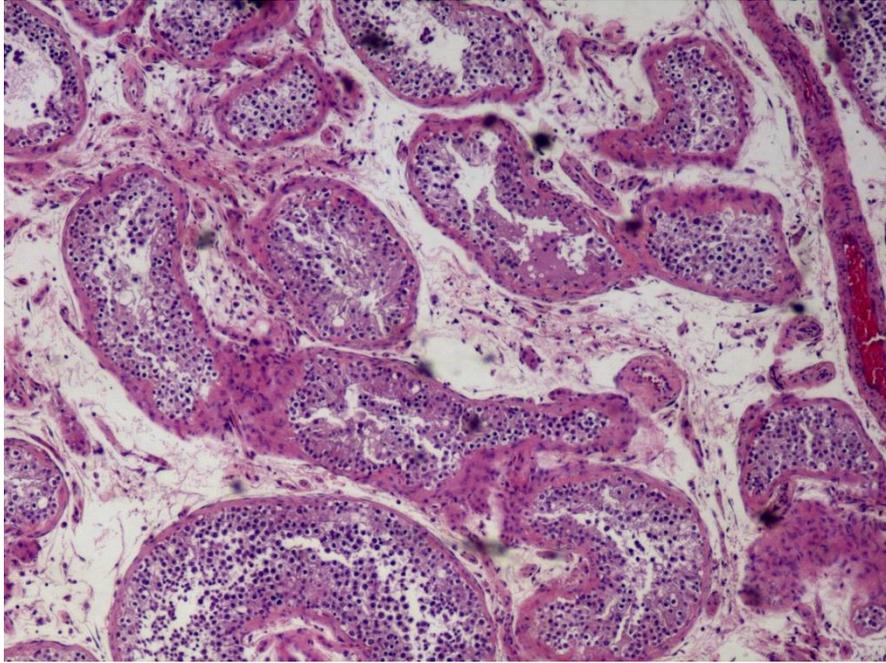


Fig. 23 – Túbulos seminíferos a pequeño aumento, aparentemente con espermatogénesis conservada.

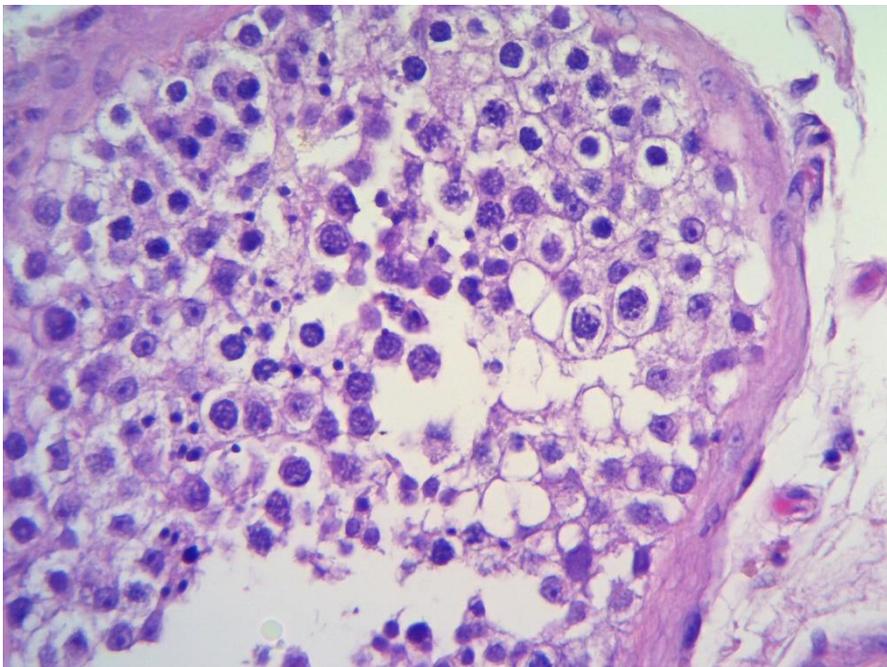


Fig. 24 – Detalle de un túbulo seminífero sin signos de neoplasia germinal in situ.

Se planteó el diagnóstico diferencial entre las siguientes entidades: linfoma, seminoma, tumor germinal no seminomatoso y sarcoma.

Para alcanzar un diagnóstico de certeza se realizó un amplio panel inmunohistoquímico, en el que únicamente resultaron positivas SALL4 (Fig. 25) y SOX-2 (fig. 26). El resto de marcadores fueron negativos (vimentina, CKAE1/AE3, CK8/18, WT1, cd38, cd138, cromogranina, sinaptofisina, TTF1, bcl2, calretinina, MyoD1, OCT3/4, ckit, PLAP, cd3, cd20, cd45, cd30, TdT, perforina, granzima, TIA1, mieloperoxidasa, cd57, cd79a, hCG, inhibina, s100, actina, desmina, HMB-45, MelanA).

Tras los hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos, unidos a la clínica del paciente, se llegó al diagnóstico de tumor espermatocítico. El tumor se encontraba limitado a testículo y ocupaba aproximadamente el 90% del parénquima testicular, infiltrando la rete testis pero sin invadir la túnica albugínea, túnica vaginalis, epidídimo ni cordón espermatocítico. Los márgenes se encontraban libres de tumor, sin invasión vascular ni perineural. La clasificación TNM fue: pT2NxMx.

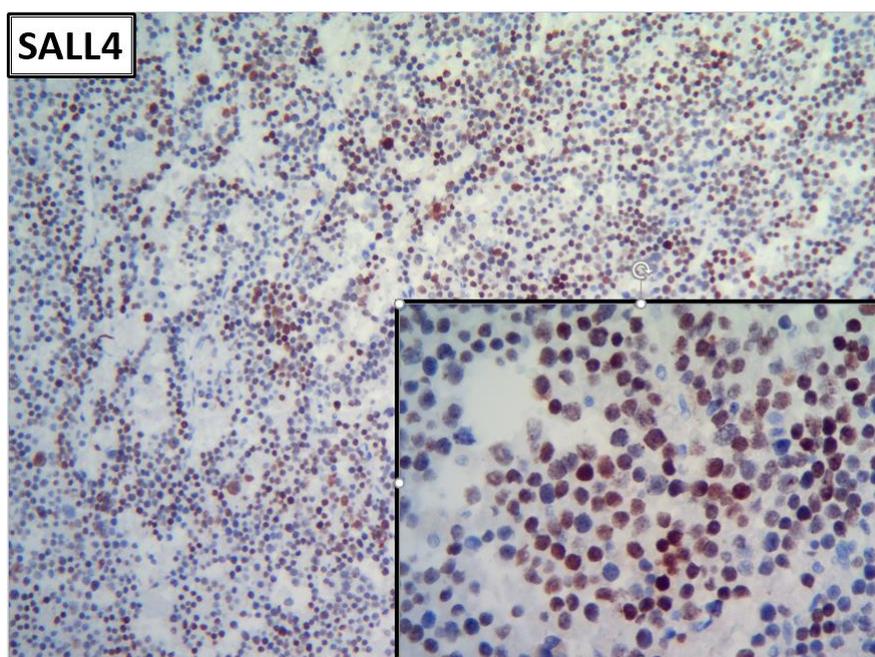


Fig. 25 - Positividad nuclear para SALL4.

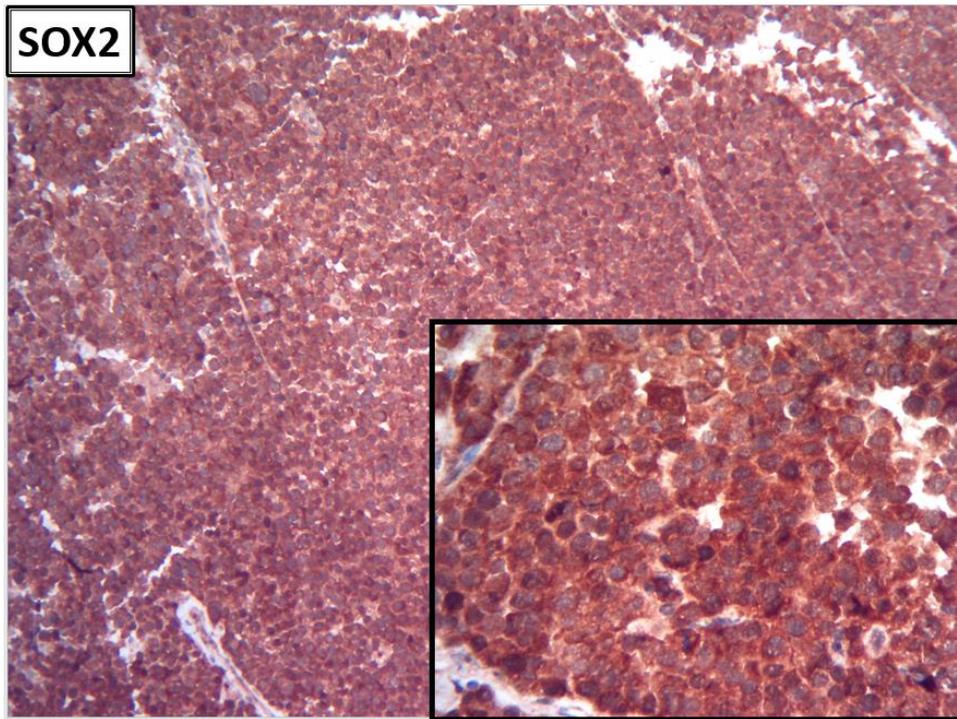


Fig. 26 - Positividad para SOX2.

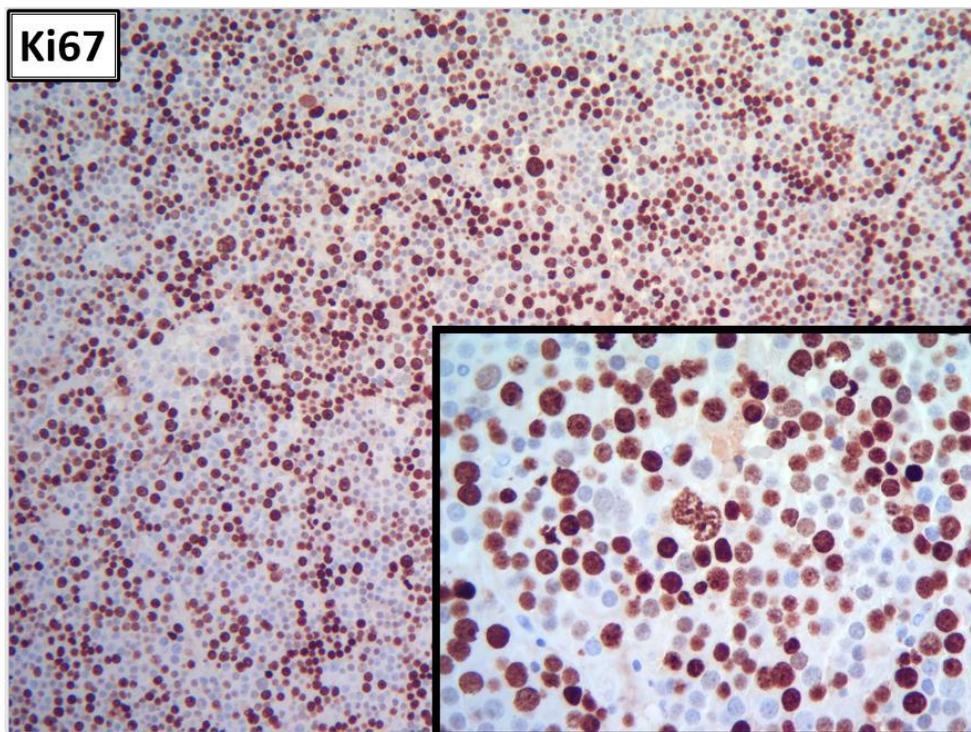


Fig. 27 – Índice de proliferación celular alto.

El paciente fue diagnosticado e intervenido de orquiectomía radical en marzo de 2017. En junio de ese mismo año se le realizó un TC toracoabdominopélvico en el que no se encontraron hallazgos patológicos de enfermedad a distancia. Actualmente se encuentra en seguimiento por urooncología y mantiene buen estado general.

DISCUSIÓN.

El tumor espermatocítico fue descrito en 1946 por Masson (le seminoma spermatocyttaire ¹⁸). Es una neoplasia que vincula a tres gigantes de la patología quirúrgica: Pierre Masson, Robert E. Scully y Juan Rosai, cuyas investigaciones y documentos sobre este tumor hicieron que esta neoplasia fuese una identidad bien establecida en los últimos años de la década de 1960.

Es un tumor raro pero bien conocido. Hasta la fecha se han descrito menos de 400 casos ^{18, 19, 20}. En la clasificación anterior de la OMS (de 2004 hasta 2016 que se actualizó) se le denominaba seminoma espermatocítico; sin embargo se vio que es una terminología inadecuada puesto que es un tumor que tiene características propias y distinguibles del seminoma clásico ¹⁹.

Así, este tipo de tumores suelen afectar a varones entre 50 y 60 años ^{6, 21}, edad más tardía que la edad a la que aparece el seminoma clásico (varones entre los 30 y los 50 años ⁶), estando la incidencia máxima de este tumor en pacientes en la década de los 60 años ⁶. En la bibliografía sin embargo encontramos casos de varones mucho más jóvenes y más mayores diagnosticados de tumor espermatocítico: el caso del paciente más joven descrito en la bibliografía disponible hasta el momento fue a la edad de 19 años, mientras que el caso de mayor edad fue en un paciente de 92 años ^{21, 22}. Nunca se ha encontrado este tumor en la edad pediátrica ^{18, 21}. En nuestro caso, el paciente tenía 62 años en el

momento del diagnóstico lo que concuerda con la edad de presentación de la que estamos hablando⁶.

Puede aparecer en ambos testículos pero muchos autores concluyen, después de la revisión de distintas series de casos, que se suele presentar más comúnmente en el testículo derecho^{21,22}, aunque pueden ser bilaterales en torno a un 10 % de los casos^{18,23}. En nuestro caso el tumor se localizaba en el testículo izquierdo.

Se diferencia del seminoma clásico en que no deriva de una neoplasia germinal in situ, no tiene equivalente ovárico y se genera sólo en testículos descendidos, sin relación con la criptorquidia, como sí ocurre con el seminoma (y la mayoría de tumores testiculares)^{6,21,23,24}. Otra de las características principales que lo distinguen del seminoma clásico es la edad a la que ocurre cada uno²¹. Nuestro paciente presentaba 62 años al diagnóstico, y no tenía antecedentes personales de criptorquidia.

Por lo general estos tumores se presentan como una masa, normalmente indolora, aunque a veces puede manifestarse como una masa con dolor sordo, incluso aumentado en bipedestación¹⁸, de crecimiento lento.^{22,23} Esto coincide con la forma de presentación en nuestro paciente, cuyo tumor debutó con dolor sordo de dos semanas de evolución y aumento de tamaño testicular en el periodo de un año.

Macroscópicamente y según la literatura revisada, se suelen presentar como masas generalmente bien circunscritas, blanco gris pálido o de color rosa-tostado con un tacto suave, edematoso y a veces de consistencia gelatinosa, midiendo hasta 15 cm²³ en la dimensión más grande, aunque suelen medir entre 3 y 5 cm⁶. La multifocalidad, las hemorragias intratumorales, los focos de necrosis y la degeneración fibroquística son poco comunes en este tipo de tumores, aunque pueden aparecer²³. En nuestro caso sí que había focos

hemorrágicos y de necrosis, y también de edema, lo cual está descrito en la bibliografía.

Microscópicamente las células tumorales se disponen en sábanas separadas por focos de edema (creando un aspecto pseudogladular) y, especialmente, gruesos tabiques fibrosos que no muestran acúmulos de linfocitos, como sí ocurre en el seminoma clásico. Están formados por tres tipos de células: células pequeñas (6-8 μ m de diámetro), células grandes (80-100 μ m) y células de tamaño intermedio (15-20 μ m), que son las más abundantes. Esta característica también los diferencia del seminoma clásico que está compuesto por un único tipo de células de tamaño uniforme (12-15 μ m). En cuanto al tumor espermatocítico las células pequeñas y las medianas son normalmente diploides mientras que las células grandes son poliploides. La aneuploidia también se ha encontrado en algún caso, con ganancia de material genético en el cromosoma 9 como la anomalía genética más importante ²⁵. Esto está en contraste con los seminomas clásicos que tienen característicamente exceso de material genético en el brazo corto del cromosoma 12 ^{6, 16, 19, 23}. Nuestro tumor se ajusta, como se ve aquí, a las características histológicas de estos tumores.

Existen muchas hipótesis acerca de la patogénesis: ahora mismo se acepta que los tumores espermatocíticos derivan de células que no han iniciado la meiosis. Algunos genes altamente expresados en las espermatogonias (como por ejemplo OCT2, SSX2-4, SAGE1, NSE, CHK2, MAGE-A4, NY-ESO-1 y VASA) se ha visto que están presentes también en el seminoma espermatocítico ²⁵. Marcadores inmunohistoquímicos expresados en las células de neoplasia in situ, tales como PLAP, TRA-1-60, OCT4 y KIT, no se han encontrado en el tumor espermatocítico. Analizando toda esta información en conjunto podemos considerar que el tumor espermatocítico se origina en las espermatogonias, y no deriva de la lesión precursora de la que derivan el seminoma y los tumores no seminomatosos, la neoplasia in situ de las células germinales (GCNIS). También

se ha sugerido que mutaciones activas en los genes FGFR3 o HRAS que se acumulan con la edad en las espermatogonias incrementan su capacidad de proliferación, pudiendo derivar en un tumor espermatocítico en edades avanzadas. Las mutaciones en estos dos genes se han encontrado hasta ahora en un 25% de los casos de tumor espermatocítico ²⁵.

Para esta revisión bibliográfica se ha estudiado también un informe de una revisión de 85 casos de varios sitios, del Massachusetts General Hospital, de la Universidad de Indiana y de la Universidad de Wisconsin. En este estudio la edad se conocía en 78 de los casos, e iba desde los 30 hasta los 81 años, con una media de 52 años tal y como aparece en el resto de la bibliografía revisada. El 30% de los pacientes era de 30 a 39 años, el 35% de 40 a 59 años, y el 35% restante de 60 años o más. Todos los pacientes se presentaron en el momento del diagnóstico con una masa testicular, excepto uno, cuyo tumor se presentó como un hidrocele. Los marcadores séricos solo se conocían en 9 de los 85 pacientes pero ninguno presentaba elevadas la LDH, α -FP o β -hCG. La lateralidad se conocía en 65 de los pacientes: 29 fueron en el lado derecho, 33 en el izquierdo y tres pacientes se presentaron con un tumor bilateral. El tamaño del tumor también se conocía solo en 65 de los casos: median desde 1,4 hasta 15 cm siendo la media de 5,7 cm. Todos estaban confinados al testículo excepto uno que invadía la túnica albugínea. Macroscópicamente casi la práctica totalidad tenían aspecto blanquecino, marrón o rosado, lobulados, once de ellos de aspecto mucoide, gelatinosos y edematosos al corte. Tres de ellos eran predominantemente quísticos y cuatro presentaban zonas de necrosis y hemorragia ²⁰. Microscópicamente, presentaban predominantemente un patrón multinodular separado por bandas de tejido fibrovascular y ausencia de zonas de parénquima testicular normal, que se correlacionaba con un aspecto macroscópico lobulado. A veces tenían un aspecto difuso que simulaba un linfoma. Las bandas fibrosas eran raras, al contrario que en seminoma clásico. El líquido de edema estaba

presente en 74 casos, de sutil a muy prominente formando grandes piscinas de material proteínico claro o rosa claro. Todos presentaban la clásica población celular de tres tipos de células: células pequeñas, células intermedias, y células grandes. El tipo predominante era el de células de tamaño intermedio. Estas células tenían principalmente cromatina granular, los nucléolos en esta población variaban de discreto a prominente y el citoplasma era principalmente eosinófilo pálido. Las células pequeñas tenían un núcleo menos prominente y algo más alargado que el de los linfocitos con cromatina densa y homogénea y citoplasma escaso. Las células grandes eran dos o tres veces más grandes que las células intermedias y tenían núcleos mono, bi o multinucleados y la cromatina filamentososa ²⁰.

Nuestro caso concuerda muy bien con lo que aparece en la bibliografía disponible sobre este tipo de tumor, la edad de diagnóstico (62 años), el aspecto macroscópico multilobulado. Nuestro tumor presentaba un nódulo hemorrágico y zonas necróticas que a pesar de no ser lo más frecuente, sí que esta descrita en la bibliografía. También encontramos los típicos septos fibrovasculares separando las áreas de tumor, el patrón típico de tres tipos de células, siendo las de tamaño intermedio las más abundantes. La presencia de edema también aparece descrita como frecuente en la bibliografía. Y las características de los tres tipos de células también concuerdan perfectamente con la bibliografía.

Con respecto a los diagnósticos diferenciales cabe destacar que el tumor espermatocítico difiere del seminoma clásico en que es más común en ancianos, solo se presenta en testículos completamente descendidos y nunca se ha encontrado en sitios extragonadales sin la participación de testículos. Los marcadores séricos generalmente no están elevados en el tumor espermatocítico, a diferencia del seminoma. El seminoma espermatocítico no suele presentar reacción estromal linfocítica y/o granulomatosa, abundante glucógeno, positividad para PLAP ni neoplasia germinal in situ. El citoplasma de los tumores

espermatocíticos es típicamente denso y anfófilo en contraposición con el citoplasma claro del seminoma ¹⁸. El seminoma clásico también difiere del tumor espermatocítico en que solo presentan bilateralidad en un 2-4% de los casos ^{6,24}.

El linfoma del testículo también se desarrolla en la población de mayor edad que el seminoma (característica común con el tumor espermatocítico) pero la participación bilateral es más común (40%) que en el tumor espermatocítico (<5-10%). Histológicamente, el linfoma tiene un patrón de crecimiento intersticial con una población celular relativamente monótona que puede ser confundido con el tipo monomórfico de tumor espermatocítico ¹⁸. No obstante, el inmunofenotipo es muy diferente, con expresión de marcadores linfoides y no de marcadores de células germinales.

Por último decir que es muy importante diagnosticar correctamente un tumor espermatocítico puesto que es curable ²⁴: son tumores sensibles a la radioterapia aunque actualmente la orquiectomía radical seguida de vigilancia mediante ecografía ²⁴ es el tratamiento de elección ²¹. El cambio sarcomatoso (referido en un 5% de los casos) y las metástasis (las cuales suelen estar asociadas a los cambios sarcomatosos) son muy poco frecuentes, y así como de normal suelen tener un excelente pronóstico después de la orquiectomía, si se presentan asociados con la forma sarcomatosa, el pronóstico cambia y es pobre ^{21, 23}. En nuestro caso el paciente no presentaba cambios sarcomatosos ni metástasis a distancia, resultando la orquiectomía curativa y manteniendo el paciente buen estado general.

CONCLUSIONES.

1. Es un tumor raro, con alrededor de 400 casos descritos hasta la fecha desde la descripción original de Masson en 1946 (1% de los tumores testiculares).
2. Ante un tumor testicular en un paciente de edad avanzada hay que tener en cuenta este diagnóstico.
3. Plantean el diagnóstico diferencial con el Seminoma clásico y con el Linfoma, pero las técnicas convencionales y la inmunohistoquímica, junto con las características clínicas proporcionan un diagnóstico de certeza.
4. La inmunohistoquímica no ayuda al diagnóstico, si bien su negatividad apoya dicho diagnóstico.
5. Se originan de las células germinales (espermatogonias) pero no derivan de una neoplasia in situ.
6. Se relacionan con mutaciones en el gen FGFR 3 y HRAS y con alteraciones en el cromosoma 9, y presentan tres tipos de células (pequeñas, intermedias y grandes).
7. Un diagnóstico y tratamiento correctos pueden ser curativos.

BIBLIOGRAFÍA.

1. AECC [Internet]. Madrid: AECC; 2018 [citado 22 abr 2018]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-testiculo/que-es-cancer-testiculo>
2. Álvarez Moratinos B, Angulo Acosta S, Barrio Cortes J, García González G, Domínguez Gordillo A, Alpuente Román JC, et al. Seminoma: puesta al día. *Sanid Mil* [Internet]. 2013;69(1):22–37.
3. Díaz Naranjo S. Manual CTO de Medicina y Cirugía: Urología. Vol 1. 10ª ed. Madrid: CTO Editorial, S.L.; 2018.
4. Lambert S, Fisch H. Infertilidad y cáncer testicular. *Urol Clin N Am*. 2007; 34:269-277.
5. Pardo N, Muñoz A, Maldonado S. Tumores de células germinales. *Clin Transl Oncol*. 2005;7:361–9.
6. Moch H, Humphrey P.A, Ulbright T.H, Reuter V.E. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th edition. Lyon: IARC; 2016.
7. Eble J.N, Sauter G, Epstein J.I, Sesterhenn I.A. WHO Classification of tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC; 2004.
8. Delahunt B, Magi-Galluzzi C, Algaba F, Yilmaz A, Amin MB, Compérat 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(4):513–21.

9. Montironi R, Cheng L, Scarpelli M, Lopez-Beltran A. Pathology and Genetics: Tumours of the Urinary System and Male Genital System: Clinical Implications of the 4th Edition of the WHO Classification and Beyond. *Eur Urol* [Internet]. 2016;70(1):120–3.
10. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* [Internet]. 2016;70(1):93–105
11. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Jemal A, Bray F. International variations and trends in testicular cancer incidence and mortality. *Eur Urol* [Internet]. 2014;65(6):1095–106.
12. Boccellino M, Vanacore D, Zappavigna S, Cavaliere C, Rossetti S, D’Aniello C, et al. Testicular cancer from diagnosis to epigenetic factors. *Oncotarget*. 2017;8(61):104654–63.
13. Park SW, Do HJ, Han MH, Choi W, Kim JH. The expression of the embryonic gene Cripto-1 is regulated by OCT4 in human embryonal carcinoma NCCIT cells. *FEBS Lett*. 2017;592:24–35.
14. Osman H, Cheng L, Ulbright TM, Idrees MT. The utility of CDX2, GATA3, and DOG1 in the diagnosis of testicular neoplasms: An immunohistochemical study of 109 cases. *Hum Pathol*. 2016;48:18–24.
15. Cao D, Humphrey PA. Yolk sac tumor of the testis. *J Urol* [Internet]. 2011;186(4):1475–6.
16. O’Donnell M. Tumours of the male genital tract. *Surg (United Kingdom)* [Internet]. 2016;34(10):493–8.
17. González-peramato P. CURSO LARGO: NOVEDADES EN LA CLASIFICACION DE LA OMS 2016 DE TUMORES GENITOURINARIOS WHO 2016 - Tumores germinales del testículo Introducción. 2016.

18. Jha RK, Mathur S, Saidha NK. A case of spermatocytic seminoma in young individual. *Med J Armed Forces India* [Internet]. 2018;2–5.
19. Berney DM. Update on testis tumours. *Pathology*. 2012;44(5):419–26.
20. Hu R, Ulbright TM, Young RH. Spermatocytic Seminoma Some Aspects not Widely Known. 2017;0(0):1–11.
21. Carrière P, Baade P, Fritschi L. Population Based Incidence and Age Distribution of Spermatocytic Seminoma. *J Urol*. 2007;178(1):125–8.
22. Tai H, Sheu J, Tung M, Yin J, Tsao T. Spermatocytic seminoma: A case report with literature review. *Urol Sci* [Internet]. 2016; 26(4):304.
23. Bomeisl P. E, MacLennan G. T. Spermatocytic Seminoma. *Pathology Page. The Journal of Urology*. 2007; 177: 734.
24. Chung PWM, Bayley AJS, Sweet J, Jewett MAS, Tew-George B, Gospodarowicz MK, et al. Spermatocytic seminoma: A review. *Eur Urol*. 2004;45(4):495–8.
25. Kristensen DG, Mlynarska O, Nielsen JE, Jacobsen GK, Rajpert-De Meyts E, Almstrup K. Heterogeneity of chromatin modifications in testicular spermatocytic seminoma point toward an epigenetically unstable phenotype. *Cancer Genet* [Internet]. 2012;205(9):425–31.