

Servicio de Neumología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

## CARCINOMA EMBRIONARIO DE MEDIASTINO ANTERIOR. PRESENTACION DE UN CASO Y REVISION DE LA LITERATURA.

E. Pérez Rodríguez, A. Sastre Castillo, M. Sánchez González, H. Vereza Hernando, H. Oliva, F. Lahoz Navarro y J. Vallejo Galbete.

### Introducción

Los tumores de células germinales primariamente extragonadales, han sido descritos en mediastino anterior, región presacra, retroperitoneo y región pineal<sup>1-9</sup>. Las hipótesis más verosímiles que explican estas localizaciones son: bien una supermigración de las células germinativas primordiales en su fase de migración y colonización gonadal o bien un origen anómalo de dichas células primordiales<sup>1,10</sup>.

La incidencia en edad e histología es la misma que en los de localización gonadal<sup>1,2</sup>, pero se diferencian en matices clínicos, en tamaño y en pronóstico, que en estos casos es menos satisfactorio<sup>1,2,4,8,11,12</sup>.

En algunas variedades histológicas, su mala evolución clínica, suele ser rápida, por su escasa o nula respuesta a la terapéutica, la cual se maneja aún sin unos criterios claros, y se basa en la experiencia de los tratamientos realizados para los casos de localización gonadal.

No obstante, creemos que el control de su evolución con determinaciones de alfa-fetoproteína y gonadotropinas<sup>12-18</sup>, así como otros test de inmunidad celular, pueden ser una guía lo suficientemente precoz como para poner en evidencia una mala respuesta terapéutica o bien orientar unos criterios terapéuticos futuros más eficaces.

### Observación clínica

Paciente de 22 años, fumador de más de 20 cigarrillos diarios, que refiere desde hace siete meses ligera tumefacción y dolor en mama derecha, y desde hace dos meses dolor sordo y progresivo en región supraclavicular izquierda que se irradia a espalda, fijándose posteriormente en región precordial, sin relación con los movimientos del tronco ni con la inspiración profunda. Una semana antes de su ingreso presenta tos seca y persistentes.

**Exploración.** Normosómico, con buena coloración de piel y mucosas. Discreta ginecomastia derecha algo dolorosa a la palpación, sin signos inflamatorios. Aparato respiratorio normal. Aparato circulatorio con TA 120/70. Pulso regular y rítmico a 100 l/min. Tonos claros y rítmicos.

En abdomen no se palpan organomegalias. No se palpan adenopatías a ningún nivel. Los testículos son normales.

**Datos analíticos.** Hemograma normal con una VSG; 96-110. LDH=375 Mu/ml y el resto de los parámetros normales. Orina normal.

**Radiología.** Rx simple de tórax: masa mediastínica anterosuperior, de densidad agua, homogénea, de bordes nítidos y policíclicos, sin calcificaciones ni cavitaciones visibles; con un tamaño de unos 8 cm de diámetro; y siendo más prominente en el lado izquierdo que en el derecho. (fig. 1).

Esofagograma: normal.

**Exploraciones especiales.** Mantoux con 5 u. PPD negativo. **Fibrobroncoscopia:** signos compresivos en tercio distal izquierdo de la tráquea y broncotronco del mismo lado.

**Mediastinotomía derecha:** Aunque los tiempos de hemorragia, coagulación y protrombina eran normales, sangró mucho durante la incisión por existir abundante circulación colateral; encontrándose una tumoración de gran tamaño, encapsulada, que no infiltra pleura mediastínica derecha, que ocupa el mediastino anterosuperior, y que al tomar biopsia muestra contener abundantes restos necróticos.

**Anatomía patológica:** De la mediastinotomía se enviaron cuatro fragmentos, el mayor de

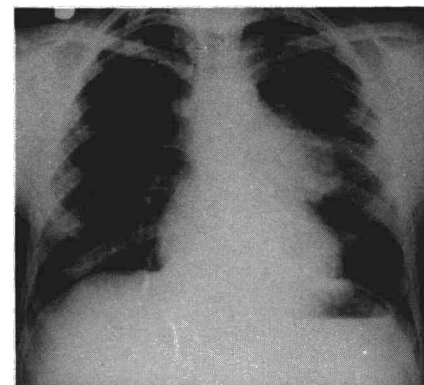
2 cm, de un tejido blanco, color grisáceo y cierta disposición nodular, que histológicamente se trata de una neoformación polimorfa con grandes áreas necróticas. Que en algunas zonas tiene aspecto reticulado, con células anisomorfas y abundantes mitosis. (fig. 2). En otras zonas forma estructuras tubulares definidas. Células multinucleadas de aspecto sincitiotrofoblástico (fig. 3) y cavidades con imágenes papilares centradas por un vaso y limitadas por un epitelio atípico interpretables como senos de Duval (fig. 4).

En resumen: tumor germinal con predominio de estructuras de Duval-Schuller.

**Gonadotropinas:** Gravindex y Galli - Mainini, negativos. **Alfa - fetoproteínas:** por el método de inmunodifusión fueron positivas (sin cuantificar), y fueron cuantificadas por Radioinmunoensayo, siendo de  $8 \times 10^{14}$  ng/ml. **Gamma-grafía hepática:** normal.

Como la velocidad de crecimiento de la tumoración era muy rápida, (fig. 5), juzgamos conveniente iniciar de inmediato la radioterapia.

Fig. 1. Masa mediastínica antero-superior de 8 cm. de diámetro, de densidad agua, homogénea, de bordes nítidos, y sin signos de cavitación y/o calcificación.



pia paliativa local, no realizándose entonces las linfografías retroperitoneales, por el riesgo emboligeno que ello supone cuando coincide con la radioterapia.

Recibió en un principio 2.000 Rads, consiguiéndose detener el crecimiento, por lo que consideramos que era relativamente sensible y que podía beneficiarse de quimioterapia y/o radioterapia. Iniciándose entonces los siguientes ciclos terapéuticos:

1. *Ciclo I.* Quimioterapia durante tres semanas: Desde 14-XII-76 al 3-I-77; Leukerán 10 mg/d, Methotrexate 5 mg/d. Los días 16 y 27-XII-76: Actinomicina D 2,5 mg. Radioterapia: 2.000 Rads.

2. *Ciclo II.* Quimioterapia durante una semana: Desde 18-I-77 a 25-I-77; Leukerán 10 mg/d, Methotrexate 5 mg/d. El día 21-I-77: Actinomicina D 2,5 mg. Radioterapia: 1.980 Rads.

3. *Ciclo III.* Quimioterapia durante una semana: Desde 17-II-77 a 23-II-77; Leukerán 10 mg/d, Methotrexate 5 mg/d. El día 19-II-77: Actinomicina D 2,5 mgr.

4. *Ciclo IV.* Quimioterapia durante una semana: Desde 12-III-77 a 19-III-77; Leukerán 10 mg/d, Methotrexate 5 mg/d. El día 15-III-77: Actinomicina D 2,5 m.

La tolerancia al tratamiento fue muy buena, y el paciente se encuentra asintomático, objetivándose en la exploración un pequeño roce pericárdico.

Estudiando de nuevo ampliamente el enfermo, con el fin de objetivar el grado de respuesta terapéutica, presenta un hemograma normal con VSG 40-90, orina normal, con FA de 200 mu/ml, cuyo fraccionamiento resultó ser el 100 % hepática, el resto de los parámetros eran normales. Gammagrafía hepática normal, ECG normal, Scanning óseo normal, radiografía de tórax (fig. 6) se ve libre la región paramediastínica derecha, y existe una disminución ostensible del tamaño de la tumoración en el lado izquierdo, persistiendo el borde nítido, sin cavitación ni calcificación objetivable. El esofagograma es normal y la linfografía retroperitoneal no muestra alteraciones.

La fibrobroncoscopia muestra que han desaparecido los signos comprensivos en tercio distal de la tráquea y del bronco-tronco izquierdo, y en la citología del lavado bronquial se observan alteraciones de células planas, cilíndricas y caliciformes, con hipertrofia nuclear llamativa, secundarias probablemente al tratamiento recibido.

La gasometría arterial basal y la espirometría son normales. Las alfa-FP determinadas por inmunodifusión son negativas en la actualidad, no pudiéndose hacer su cuantificación por radioinmunoensayo por defectos técnicos. Pero teniendo en cuenta que la cantidad mínima detectable por inmunodifusión es de 2000 ng/ml, podemos asegurar que ha descendido muy ostensiblemente, en relación con el valor obtenido antes de la terapéutica. El Mantoux con 5 u PPD sigue siendo negativo.

Después de 7 meses de evolución, valorada la respuesta terapéutica, creemos que esta fue aceptable siguiendo los criterios clínicos, radiológicos, broncofibroscópicos y analíticos, especialmente los niveles de alfa-FP. No obstante, posteriormente ha recibido dos ciclos quimioterápicos con Cis-platinum, obteniéndose unos niveles de alfa-fetoproteínas de 40 ng/ml por radioinmunoensayo, y en la radiografía de tórax si bien la masa no ha disminuido de volumen, sí ha disminuido de densidad, no objetivándose imágenes cavitarias en las tomografías y llevando en la actualidad 9 meses de supervivencia.

## Discusión

Las hipótesis<sup>1,2,8,10</sup>, por las que se puede explicar el origen extragonadal

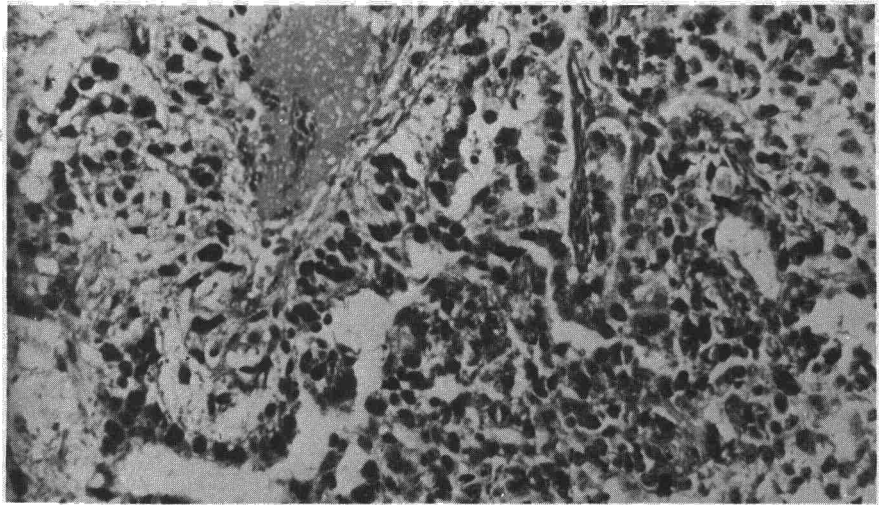


Fig. 2. Zonas de aspecto reticulado, con células anisomorfas y abundantes mitosis.

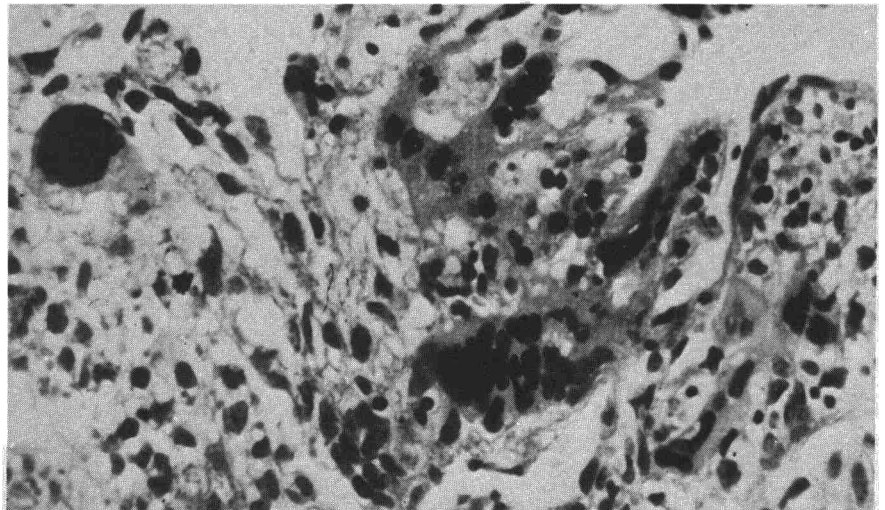


Fig. 3. Células multinucleadas de aspecto sincitiotrofoblástico.

Fig. 4. Imágenes cavitarias con imágenes papilares centradas por un vaso y limitadas por un epitelio atípico. Correspondiendo a estructuras de «Senos Duval».

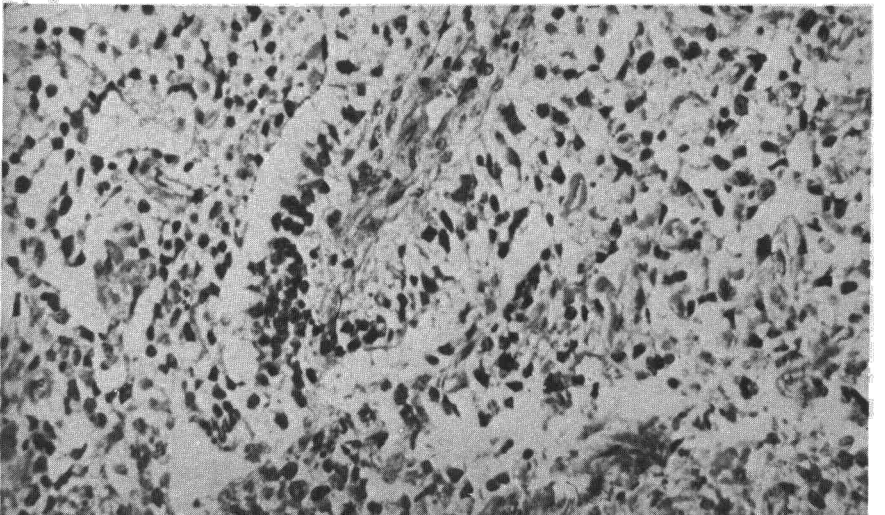




Fig. 5. Muestra la velocidad de crecimiento de la tumoración con un intervalo de 45 días, en comparación con la fig. 1.

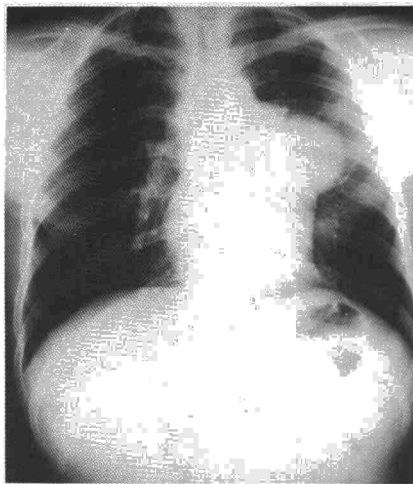


Fig. 6. Disminución ostensible del volumen tumoral, especialmente por el lado derecho.

de este tumor son: a) una alteración en la migración de las células germinativas primordiales en la fase de migración del desarrollo embriogénico, en que estas células, partiendo de la región caudal desde donde migran a través del mesenterio dorsal del feto podrían detenerse en su trayecto, o bien llegar hasta la región cefálica y b) la otra teoría sería, la del origen anómalo de las células germinativas primordiales, el cual podría no ser caudal sino cefálico. De todas formas, si bien, estas hipótesis podrían explicar las localizaciones mediales y posteriores, tropezamos con dificultades cuando intentamos buscar una explicación a la localización mediastínica, que si bien está en la línea media, suele tener una posición anterior y no posterior como cabría esperar, según el hecho admitido de que la migración ocurre a través del mesenterio dorsal. Por todo ello, creemos que la respuesta definitiva sólo podrá darse cuando se conozcan mejor los mecanismos genético-moleculares de la diferenciación y el crecimiento celular.

Los diferentes tipos histológicos de estos tumores derivan de las células germinales (tabla I). Pudiéndose presentar en forma pura, en cuyo caso las dificultades diagnósticas son mínimas, excepto en ciertos casos de carcinomas embrionarios, en los cuales suelen estar formados por células pluripotenciales muy indiferenciadas, que pueden permanecer como tales o diferenciarse hacia estructuras embrionarias o extraembrionarias objetivándose, en ocasiones, cuerpos embrioides. Es decir, sería un estadio precoz del desarrollo de los distintos tumores embrionarios o extraembrio-

narios, que pueden encontrarse o no asociados en todas las combinaciones posibles.

En nuestro caso, existían de forma predominante estructuras típicas de los tumores del «seno endodérmico», definidas por la presencia de los «senos de Duval», explicando así los niveles elevados de alfa-fetoproteínas.

Precisamente por la gran similitud de estos tumores con los de origen gonadal, algunos autores refieren que se tratan de tumores metastásicos<sup>14</sup> apoyados especialmente en algunos casos descritos, en los que sin existir signos tumorales testiculares, en la necropsia se demostró la presencia de pequeños tumores o cicatrices (que los referidos autores interpretan secundaria a la involución del tumor) al hacer cortes testiculares de 2 en 2 mm.

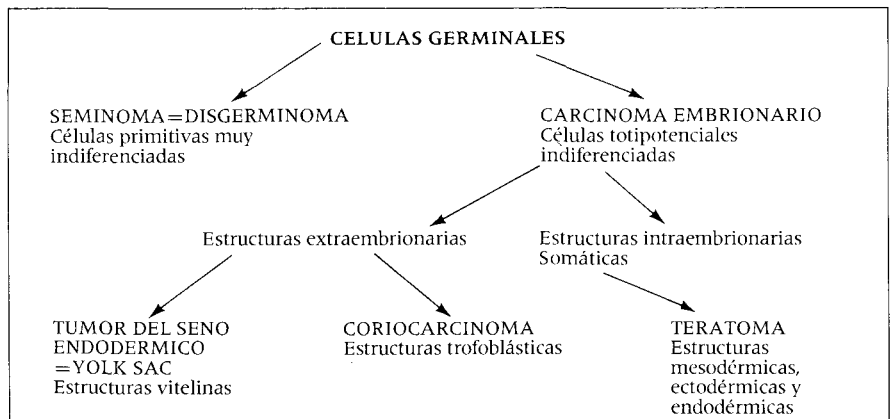
No obstante, frente a estas hipóte-

sis metastásicas, extrañan la localización en región pineal como afectación única y la presencia de linfogafías retroperitoneales normales después de cierto tiempo de evolución. Pues cuando la presencia mediastínica es una manifestación metastásica de origen gonadal, previamente infiltran adenopatías retroperitoneales y llegan al mediastino tras hacer *by-pass* por el conducto torácico. Por ello, la mayoría de los trabajos publicados<sup>13,10</sup> coinciden en que para hablar de tumor primario mediastínico no deben existir anomalías testiculares durante el estudio clínico, ni alteraciones en la linfogafia retroperitoneal.

La presentación clínica de estos tumores puede ser variada, haciéndolo unas veces de forma asintomática y descubriéndose en una radiografía de tórax de rutina, y otras con síntomas: inespecíficos (anorexia, astenia, pérdida de peso, etc.), específicos (como ocurre en los casos de ginecomastia de los coriocarcinomas, en un 50 %), mecánicos derivados de la localización, tamaño y/o infiltración (tos, afonía, hemoptisis, dolor local o irradiado, disnea, disfagia, etc.) o bien síntomas derivados de la presencia de metástasis.

Nuestro caso presentó dolor local y tras hacer la radiografía de tórax se objetivó la tumoración en mediastino anterior, tal y como se ha descrito en todos los casos publicados en la literatura. Estos tumores suelen ser de bordes policíclicos, nitidos o no, dependiendo de si existe o no infiltración local, no se han descrito hasta la actualidad signos de cavitación y/o calcificación. La velocidad de crecimiento de estos tumores puede estar fuera de la normativa formulada para los tumores malignos, pues pueden

TABLA I  
Tumores de células germinales



duplicarse en menos de 37 días. Posiblemente, este crecimiento, en gran parte, está favorecido por la necrosis y/o hemorragia intratumoral que suele ocurrir por su gran capacidad mitótica.

Factores importantes que pueden definir la presencia e incluso el tipo histológico predominante en estos tumores son las determinaciones de alfa-fetoproteínas, CEA, (Antígeno carcinoembriológico) y gonadotropinas<sup>5,13,14</sup>.

Las alfa-fetoproteínas eran por primera vez demostradas como constituyentes normales del feto humano por Bergstrand y Czar<sup>15</sup>, cuyos niveles iban descendiendo paulatinamente hasta encontrarse en los adultos normales entre 1-16 ng/ml. Se han encontrado niveles altos<sup>12,13</sup> en el 72 % de los hepatocarcinomas, 75 % de los carcinomas embrionarios, y ya con mucha menor frecuencia en Ca. pancreáticos (23 %), Ca. gástrico (18 %), Ca. broncogénico (7 %), y sólo en enfermedades benignas como la ataxia telangiectasia y cirrosis hepática, estos niveles se pueden encontrar altos.

Curiosamente, los niveles por encima de los 3000 ng/ml suelen encontrarse en el 51 % de los hepatocarcinomas, y entre los 40-3000 ng/ml en el 71 % de los carcinomas embrionarios. Llama por ello la atención los altos niveles obtenidos en nuestro caso, en relación con lo descrito en algunas publicaciones<sup>13</sup>, teniendo unos parámetros hepáticos normales.

Respecto a los tumores de células germinales, desde un principio se sugirió la existencia de células específicas responsables de la producción de alfa-fetoproteína; y según estudios de correlación entre sus niveles y el tipo histológico de los tumores, Ballas<sup>17</sup> en 1972 demostró su elevación en los tumores del seno endodérmico.

Los niveles de alfa-fetoproteínas sirven como un índice de actividad tumoral para evaluación de la terapéutica. Y su determinación seriada cobra valor cuando se describen casos que estando clínicamente bien pero con valores algo elevados de alfa-fetoproteínas, recidivan en su evolución posterior.

También se pueden encontrar elevadas las gonadotropinas, refiriéndose elevación de una u otra en el 89 % de los casos de tumores testiculares<sup>3,12</sup> (Determinadas por radioinmunoensayo).

Las células responsables de la producción de las gonadotropinas son los elementos trofoblásticos, aunque

también ha sido descrita su producción en tumores embrionarios sin tejido trofoblástico reconocible<sup>7,16</sup>.

La terapéutica de los tumores embrionarios malignos de localización mediastínica sigue sin manejarse con criterios claros, por la rareza de la enfermedad y por la corta supervivencia<sup>1,2,8,19,20</sup> una vez diagnosticados. Por ello, todos los criterios terapéuticos se basan en la experiencia previa de los tumores testiculares.

Los tipos de tratamientos utilizados son radioterapia, quimioterapia y/o cirugía.

Los seminomas son los de mejor pronóstico, pudiéndose encontrar casos de curación tras resección quirúrgica y supervivencia de 10 y 12 años con radioterapia local. El control local de este tipo de tumor es fácil y los casos de mala evolución son los que ya tienen metástasis difíciles de controlar<sup>2</sup>.

Las otras estirpes histológicas tienen peor pronóstico, considerándose que los mejores resultados se obtienen con la cirugía en el caso de ser localizado y poder beneficiarse de una extirpación total. Asociándole la quimioterapia a continuación<sup>1,2,19,20</sup> Y en los casos no reseables, la quimioterapia es lo más indicado, asociándole o no radioterapia según la tolerancia y la evolución del enfermo. La dosis de radioterapia indicada es de unos 4000 rads.<sup>1,2</sup> durante un mes. Los quimioterápicos más utilizados y con los que mejor respuesta se ha obtenido son: la Actinomicina D, Methotrexate y Leukeran<sup>1,2</sup>; en las dosis y ciclos ya referidos. No obstante, y a pesar de todo ello, el pronóstico es muy malo obteniéndose una supervivencia media que en la mayoría de la literatura es de 5,5 meses<sup>1,2,4,19,21</sup>. En nuestro caso, después de 7 meses de evolución con el tratamiento antes referido, iniciamos ciclos con Cis-platinum, droga cuyos efectos sobre tumores embrionarios parecen evidentes en estudios de investigación animal. Hasta la actualidad ha recibido dos ciclos y lleva 9 meses de supervivencia con un estado clínico muy aceptable.

## Resumen

Presentamos un caso de un tumor embrionario con predominio de estructuras del seno endodérmico, que consideramos encuadrable dentro del carcinoma embrionario. No hemos encontrado referido ningún otro caso en la literatura nacional. Está locali-

zado en mediastino anterior y lleva una supervivencia en la actualidad de 9 meses. La respuesta al tratamiento fue aceptable, aunque no lo suficientemente satisfactoria, y fue valorada según criterios clínicos, radiológicos, broncoscópicos y analíticos, entre los que cabe destacar su control con la monitorización de las alfa-proteínas, las cuales cursaron con niveles mucho más altos que los descritos en la literatura, y sus niveles como respuesta al tratamiento han descendido de forma muy acentuada.

Creemos por ello, que las determinaciones de alfa-fetoproteínas y gonadotropinas por radioinmunoensayo, así como otros test de inmunidad celular, pueden servir de índice, lo suficientemente precoz, para poner en evidencia una mala respuesta a la terapéutica, o bien orientar unos criterios terapéuticos más eficaces.

## Summary

EMBRYONIC CARCINOMA OF ANTERIOR MEDIASTINUM. PRESENTATION OF ONE CASE AND REVIEW OF BIBLIOGRAPHY

The authors presented a case of embryonic tumor with predominance of structures of entodermal sinus that they feel can be placed within the framework of embryonic carcinoma. No reference to any other case was found in the national bibliography. The tumor is located in the anterior mediastinum and at the time of writing this paper had survived for 9 months. The response to treatment was acceptable, although not sufficiently satisfactory, and was evaluated according to clinical, radiological, bronchoscopic and analytical criteria. Especially worthy of note was its control using monitoring of the alpha-proteins, which ran with much higher levels than those described in medical literature. In response to treatment, its levels decreased in a very accented way.

Therefore, the authors feel that the determinations of alpha-fetoproteins and gonadotropins by radio-immune test, as well as other test of cellular immunity can serve as an index, sufficiently precocious, to make a bad response to therapy evident, or rather to orient more effective therapeutical criteria.

## AGRADECIMIENTO

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a los Dres. Albert y Vicente por su colaboración en el tratamiento de este enfermo; y al Dr. Alix Trueba, que realizó la mediastinotomía.



**BIBLIOGRAFIA;**

1. LUNA, M.A. y VALENZUELA TAMA-RIZ, J.: Germcell tumors of the mediastinum, postmortem findings. *Am. Clin. Pat.*, 65: 450, 1976.
2. MARTINI, N., GOLBEY, R.B., HAJDU, S.I., WITHMORE, W.F. y BEATTLE, E.J. tr.: Primary mediastinal germ - cell tumors. *Cáncer*, 33:763, 1974.
3. SCHANTZ, A., SEWAL, W. y CASTLE-MAN, B.: Mediastinal germinoma. A study of 21 cases with an excellent prognosis. *Cáncer*, 30:1189, 1972.
4. SICKLES, E.A., BELLIVEAU, R.E. y WIERNIX, P.H.: Primary mediastinal choriocarcinoma in the male. *Cáncer*, 33:1196, 1974.
5. FRIEDMAN, N.B.: The comparative morphogenesis of extra-genital and gonadal teratoid tumors. *Cáncer*, 4:265, 1951.
6. HUNTINGTON, R.W., Jr., y BULLOCK, W.K.: Yolk sac tumors of extragonadal origin. *Cáncer*, 25: 1368, 1970.
7. PEISON, B.: Embryonal teratocarcinoma of the mediastinum in a woman with foci of anaplastic cells simulating chorioepitelioma. *Chest*, 58:169, 1970.
8. COX, J.D.: Primary malignant germinal tumors of the mediastinum. A study of 24 cases. *Cáncer*, 36: 1162, 1975.
9. PRIOCEAU, G.: Endodermal sinus tumor of the pineal region. *Cáncer*, 38: 2489, 1976.
10. MEARES, E.M. y BRIGGS, E.M.: Occult seminoma of the testis masquerading as primary extragonadal germinal neoplasms. *Cáncer*, 30:301, 1972.
11. SULAK, M.H.: Classification of different pathology types. *J. A. M. A.*, 213:91, 1970.
12. WALDMANN, T. A. y MC INTIRE, K.R.: The use of a radioimmunoenssay for alfa-fetoprotein in the diagnosis of malignancy. *Cáncer*, 34:1510, 1974.
13. TALERMAN, A. y HALJE, W.G.: Alfa-fetoprotein and germ-cell tumors: A possible role of yolk sac tumor in production of alfa-fetoprotein. *Cáncer*, 34:1722, 1974.
14. BRAUNSTEIN, G.D., MC INTIRE, K.R., y WALDMANN, T.A.: Discordance of human chorionic gonadotropin and alfa-fetoprotein in testicular teratocarcinoma. *Cáncer*, 31:1065, 1973.
15. BERGSTRAND, C.G., y CZAR, B.: Demonstration of a new protein fraction in serum from human fetus. *Scand. J. Lab. Invest.*, 8:174, 1956.
16. SMITH, J.B., y O'NEILL, R.T.: Alpha-fetoprotein occurrence in germinal cell and liver malignances. *Am. J. Med.*, 51:767, 1972.
17. BALLAS, M.: Yolk sac carcinoma of the ovary with alpha-fetoprotein in serum and ascitic fluid demonstrated by immunoosmoforesis. *Am. Jour. Clin. Pat.*, 57:511, 1972.
18. GITLIN, D., PERICELLI, A., y GITLIN, G.M.: Synthesis of alpha-fetoprotein by liver, yolk sac and gastrointestinal tract of the human conceptus. *Cáncer Res.*, 32:979, 1972.
19. NEFZGER, M.D., y MOSTOFI, F.K.: Survival after surgery for germinal malignancies of the testis. 1 rates of survival in tumors groups. *Cáncer*, 30:1225, 1972.
20. WYCHULIS, A.R., PAYNE, W.S., CLAGETT, O.T. y WOOLNER, L.B.: Surgical treatment of mediastinal tumors. A 40 year experience. *Jour. Thorac. Cardio. Surg.*, 62:379, 1971.
21. NEUHAUS, A., ROHWEDDER, J.J., MAYER, H. y WELCH, M.H.: Anterior mediastinal mass in a young man (Roentgenogram of the month). *Chest*, 70:641, 1976.