

REGRESION TUMORAL TESTICULAR ESPONTANEA: REPORTE DE CASOS Y REVISION HISTORICA

Juan C. Astigueta^{1,2}, Milagros A. Abad-Licham^{2,3,4,§}, Folker M. Agreda⁵, Benjamin A. Leiva¹, Jorge L. De la Cruz⁶

¹ Servicio de Urología Oncológica, Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas, Trujillo, 13007, Perú.

² Facultad de Medicina Humana, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, 13007, Perú.

³ Servicio de Patología Oncológica, Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas, Trujillo, 13007, Perú.

⁴ Centro de Excelencia en Patología Oncológica, Trujillo, 13007, Perú.

⁵ Departamento de Cirugía Oncológica, Hospital Virgen de la Puerta, Essalud, Trujillo, 13007, Perú.

⁶ Servicio de Medicina Oncológica, Hospital Regional Lambayeque, Chiclayo, 882, Perú.

§ Autor correspondiente.

Direcciones de correo electrónico: milagrosabadlicham@gmail.com

RESUMEN

La regresión espontánea de un tumor de células germinales (TCG) primario testicular, denominado a lo largo del tiempo como "Burned out", "Shrinking Seminoma", "pT0", "Burnout" o "Spontaneous Regression", es un fenómeno infrecuente, generalmente metastásico, que puede presentar marcadores tumorales elevados y una imagen testicular sospechosa en la ecografía. En el estudio histológico del testículo se evidencian cambios morfológicos de regresión tumoral completa o parcial, encontrándose una cicatriz fibrosa y otros cambios característicos de este fenómeno, que en algunos casos incluyen vestigios de TCG.

Son pocas las publicaciones de regresión tumoral en TCG testicular, y las que existen, presentan datos limitados sobre la biología de la enfermedad y su etiopatogenia; recién en la última edición de la Clasificación de Tumores de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se ha reconocido esta entidad.

Presentamos nuestra experiencia clínica, imagenológica, laboratorial, citohistológica y de manejo, así como una revisión histórica de la literatura.

Palabras clave: testículo, regresión espontánea, burned out, tumor de células germinales.

INTRODUCCIÓN

La regresión tumoral espontánea ha sido reportada en diversas neoplasias (1,2), en cáncer de testículo se define como un TCG que ha regresionado completa o parcialmente, sin ninguna intervención, dejando en el parénquima una cicatriz con o sin vestigios de TCG (3). La etiopatogenia de la regresión no está definida y se describe que de todos los TCG testiculares menos del 5% sufren regresión espontánea (4). Generalmente se presenta como enfermedad metastásica y se manifiesta por síntomas secundarios a la misma, pudiendo tener marcadores tumorales elevados, dependiendo de la estirpe histológica. Históricamente, muchos casos han sido calificados como TCG primarios extra-gonadales (TCG-EG), pero en estudios posteriores, en la mayoría de ellos se encontró evidencia de regresión de un primario testicular (5-24).

Presentamos nuestra experiencia y realizamos la revisión histórica de la literatura.

MATERIAL Y MÉTODOS

Muestra

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes del servicio de Urología del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte, Trujillo - Perú, desde enero de 2010 hasta junio de 2018. Se identificaron los casos con diagnóstico de regresión de TCG testicular y se procedió a recopilar los datos en una ficha digital desarrollada para tal fin.

Estudio epidemiológico y clínico

Se obtuvo datos como edad, antecedentes patológicos, tiempo de enfermedad, signos, síntomas e información del examen físico.

Estudio de imágenes y laboratorio clínico

La información imagenológica obtenida fue ratificada evaluando el material existente en el archivo del servicio de Radiodiagnóstico (ecografías, radiografías, tomografías y otros). Los datos de marcadores tumorales como: alfa feto proteína (AFP), gonadotropina coriónica humana (HCG) y deshidrogenasa láctica (DHL), fueron recopilados y correlacionados con los hallazgos histológicos.

Manejo, evolución y estado actual de la enfermedad

Se recopiló datos del tipo de tratamiento (cirugía, quimioterapia, radioterapia u otro), tanto al primario, la metástasis y/o recurrencia.

Material Citológico y Anatomopatológico

- Del testículo.
- De la metástasis.

Se revisó el material citológico e histológico, clasificándolo según el capítulo de tumores del testículo y tejidos paratesticulares de la OMS del 2016, edición en la que se reconoce la entidad de regresión de TCG (4).

Estadaje

Se utilizó el sistema de estadaje de la AJCC (American Joint Committee on Cancer), 8va. edición, basado en el estudio del tumor (T), compromiso ganglionar (N), presencia de metástasis (M) y marcador tumoral sérico (S) (25).

Estado actual de la enfermedad

Al revisar las historias clínicas se obtuvo la fecha del último control y el estado de la enfermedad; en los casos sin datos recientes se localizó al paciente.

Revisión de la literatura

Se realizó la búsqueda bibliográfica en Scopus, Medline, EBSCO y BVS, desde el 2000 a la actualidad; los datos obtenidos fueron analizados, comparados y discutidos.

RESULTADOS

Muestra

En la revisión de las historias clínicas se identificaron cinco (05) casos con diagnóstico de regresión de TCG primario testicular, todos metastásicos con regresión completa.

Reporte de casos

Caso 01

Paciente de 54 años sin antecedentes de importancia, con tiempo de enfermedad de seis meses caracterizado por pérdida de peso, tumor abdominal y dolor lumbar y abdominal; al examen físico no se encontraron adenopatías periféricas, en abdomen se palpó masa dura y fija localizada en mesogastrio, testículos sin particularidades. En la tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis (TC-TAP) se observó un tumor retroperitoneal de 17x10x8cm. que englobaba la aorta abdominal, colapsaba la vena cava y se proyectaba hasta las arterias ilíacas; fue calificado inicialmente como *linfoma*. Se le realizó biopsia percutánea core con resultado patológico no concluyente. Como parte de los estudios de imágenes se solicitó ecografía escrotal encontrando en el testículo derecho un nódulo hipoecogénico de 23x26mm. Los marcadores tumorales AFP y HCG se encontraron en parámetros normales y la DHL en 2480UI. Se realizó orquiectomía radical encontrándose una cicatriz fibrosa asociada a cambios histológicos de regresión. Fue sometido a laparotomía exploradora y resección subtotal de tumor retroperitoneal con estudio citológico, histológico e inmunohistoquímico consistente con TCG de tipo Seminoma. Recibió quimioterapia (QT) con remisión tumoral completa y marcadores tumorales en valores normales; durante el tratamiento desarrollo trombosis venosa profunda (TVP) en ambos miembros inferiores (MMIIs), que fue manejado médicamente. A sesenta meses de seguimiento se encuentra sin evidencia de enfermedad.

Caso 02

Paciente de 58 años con tiempo de enfermedad de dos meses, caracterizado por dolor lumbar bilateral, sensación de alza térmica, aumento de volumen en MMIIs. y pérdida ponderal; al examen físico, se encontró conglomerado ganglionar supraclavicular izquierdo de consistencia dura, masa en mesogastrio, edema duro en ambas piernas, no otras adenopatías periféricas, abdomen y testículos sin particularidades. En la TC-TAP se observó adenopatías supraclaviculares, subclavias, mediastinales y retroperitoneales, éstas últimas en un conglomerado de 15x13x9cm. que engloba los grandes vasos; además, trombo en vena cava e ilíacas; también fue calificado inicialmente como *linfoma*. Se le realizó biopsia aspiración con aguja fina (BAAF) de adenopatía supraclavicular, con informe citológico de neoplasia maligna de células redondas, probable seminoma. La ecografía escrotal informó testículo derecho con microcalcificaciones y nódulo hipoecogénico de 8x7mm. Los marcadores tumorales fueron AFP en 4.5UI/L, HCG en 8.02UI/L y DHL en 3637UI/L. Se realizó orquiectomía radical con informe histológico de nódulo fibroso y cambios de regresión, dentro de ellos neoplasia germinal in

situ. Fue sometido biopsia de tumor cervical derecho con estudio histológico e inmunohistoquímico consistente con TCG de tipo seminoma. Recibió QT con remisión tumoral completa a nivel cervical y mediastinal; en retroperitoneo la remisión fue parcial por lo que se realizó tomografía por emisión de positrones que informó tejido paraaortico de 35mm., de aspecto residual inactivo, el mismo que fue disminuyendo en los controles posteriores. A cuarenta y dos meses de seguimiento se encuentra sin evidencia de enfermedad activa.

Caso 03

Paciente de 23 años con antecedente de trauma torácico y hemoptisis por lo que se le realizó tomografía torácica en la que se observó múltiples nódulos en ambos campos pulmonares. Posteriormente desarrolló hemiplejía izquierda; en la tomografía complementaria se encontró en cerebro una imagen hipodensa de 48mm. en región fronto-parietal derecha; además en retroperitoneo, un conglomerado ganglionar de 11x7x4cm.; al examen físico no se encontraron adenopatías periféricas, abdomen con resistencia a la palpación a nivel de mesogastrio, testículos sin particularidades. La ecografía escrotal informó teste izquierdo con múltiples microcalcificaciones y nódulo heterogéneo, hipoecogénico de 9x8mm. Los marcadores tumorales fueron AFP en 0.9UI/L, HCG en 19609UI/L y DHL en 561UI/L. Se realizó orquiectomía radical con patología que informó testículo con cicatriz fibrosa asociado a cambios histológicos de regresión. Fue sometido a BAAF de nódulo pulmonar con estudio citológico compatible con TCG de tipo coriocarcinoma. Por la metástasis cerebral recibió radioterapia (RT) holocraneal e inició QT, durante el tratamiento presentó convulsiones, anemia y neutropenia febril; la pobre respuesta clínica se objetivó en estudios de imágenes (metástasis hepática, incremento de dimensiones de metástasis cerebral con hemorragia perilesional) y en los marcadores tumorales (AFP en 3.73UI/L, HCG en 214 UI/L y DHL en 734 UI/L). No completo la QT por las complicaciones y falleció a los siete meses del diagnóstico inicial con evidencia de progresión de enfermedad.

Caso 04

Paciente de 36 años sin antecedentes de importancia, con tiempo de enfermedad de 7 meses caracterizado por dolor lumbar izquierdo, masa abdominal, pérdida ponderal y aumento de volumen de MI izquierdo. Al examen físico no se encontraron adenopatías periféricas, en abdomen se palpó masa dura y fija en mesogastrio, testículos sin particularidades y aumento de volumen en MI izquierdo. En la TC-TAP se observó tumor retroperitoneal de 16x9x9cm. que engloba la aorta y la cava; la ecografía doppler informó TVP en vena iliaca, femoral y poplítea de MI izquierdo. En la ecografía escrotal se encontró en el testículo izquierdo un nódulo hipoecogénico de 30mm. asociado a microcalcificaciones múltiples. Los marcadores tumorales fueron AFP 0.69UI, HCG 0.44UI y DHL 1240UI. Se realizó orquiectomía radical con patología que informó parénquima con cicatriz fibrosa e hialinización tubular. Se realizó biopsia percutánea de tumor retroperitoneal con estudio histológico e inmunohistoquímico compatible con TCG de tipo seminoma. Completo QT con remisión parcial de la enfermedad y marcadores tumorales en parámetros

normales, el tejido residual ha disminuido progresivamente de volumen. Actualmente, a veinte meses de seguimiento se encuentra sin evidencia de enfermedad activa.

Caso 05

Paciente de 20 años sin antecedentes de importancia, con tiempo de enfermedad de tres meses caracterizado por tumor y dolor abdominal; al examen físico no se encontraron adenopatías periféricas, en abdomen se palpó masa dura y fija localizada en mesogastrio y cuadrante inferior izquierdo, testículos sin particularidades. En la tomografía de tórax, abdomen y pelvis se observó tumor retroperitoneal a predominio de región iliaca izquierda de 16x15x9cm. que engloba vasos iliacos y agenesia renal izquierda. Con la sospecha de TCG metastásico se realizó ecografía escrotal encontrando en el testículo izquierdo un nódulo isoecogénico de 5x10mm. Los marcadores tumorales fueron AFP 1745UI, HCG 3705UI y DHL 2948UI. Se realizó orquiectomía radical encontrándose una cicatriz fibrosa asociada a cambios histológicos de regresión. Fue sometido a biopsia percutánea de tumor retroperitoneal, con informe citológico e histológico de TCG mixto (carcinoma embrionario, seno endodermal y teratoma). En la evolución de la enfermedad presentó como complicación obstrucción intestinal, resuelta con sigmoidectomía y linfadenectomía retroperitoneal en bloque. Actualmente esta en quimioterapia (QT) con remisión parcial.

Estudio epidemiológico y clínico

Los casos se presentaron entre los 20 y 58 años con una media de 38 años. No se encontró ningún dato de importancia en relación a los antecedentes. El promedio de tiempo de enfermedad fue 3.8 meses (rango entre 1 y 7 meses), caracterizado principalmente por dolor lumbar y/o abdominal, pérdida ponderal y tumor abdominal en 3 casos y cervical en uno. Al examen de testículos no se palpó tumor en ningún paciente. En dos casos el diagnóstico inicial fue Linfoma (Tabla 01).

Tabla 01. Datos epidemiológicos y clínicos.

Tabla 01: Datos epidemiológicos y clínicos						
Caso	Edad (años)	Antecedentes Patológicos	Tiempo de enfermedad	Signos y Síntomas principales	Examen testicular	Diagnóstico de ingreso
1.	54	No	6 meses	Tumor abd., dolor lumbar y abd., PP.	Negativo	Linfoma
2.	58	No	2 meses	Tumor sc. y abd., dolor lumbar, aum. vol. MIs, PP.	Negativo	Linfoma
3.	23	No	1 mes	Hemoptisis y hemiplejia izq. PP	Negativo	Mets. pulmonar EAD
4.	36	No	7 meses	Tumor abd., dolor lumbar, PP., aum. vol MI izquierdo.	Negativo	TCG metastásico
5.	20	No	3 meses	Tumor abd., dolor abd.	Negativo	TCG metastásico

PP. pérdida ponderal; abd.: abdominal; sc: supraclavicular; aum. vol. MMIs: aumento de volumen de miembros inferiores; Mets: metástasis; EAD: etiología a determinar.

Estudio imagenológico y laboratorio

Los resultados de los estudios imagenológicos realizados se resumen en la Tabla 02. Los cinco casos fueron metastásicos, con presencia de tumor retroperitoneal mayor a 10cm., en 4 casos el tumor englobaba la aorta, cava y/o iliacos (Figura 01). Dos presentaban al diagnóstico TVP. De los marcadores

tumorales, en todos los casos la DHL estuvo elevada y en otros dos la HCG y la AFP.

Tabla 02. Datos imagenológicos y de marcadores tumorales al diagnóstico inicial.

Tabla 02: Datos imagenológicos y marcadores tumorales al diagnóstico inicial							
	Ecografía testicular	TC Abdomen / Pelvis	TC Tórax / Cerebro	Ecografía doppler vasos	Marcadores Tumorales		
					AFP (UI)	HCG (UI)	DHL (UI)
1.	TD con nódulo hipoec. de 23x26x12mm.	Tumor RTP 17x10x8cm., engloba aorta y colapsa cava	No metástasis	No TVP	Normal	Normal	2480
2.	TD con nódulo hipoec. de 8x7mm.	Tumor RTP 15x13x9cm., engloba grandes vasos	Adenopatías cervicales y mediastinales	TVP cava e iliacas	Normal	Normal	3637
3.	TI con pseudonódulo hipoec. de 9x8mm	Tumor RTP 11x7x4cm., engloba aorta e iliacas	Mets. pulmonares múltiples y frotoparietal der.	No TVP	Normal	19209	561
4.	TI con nódulo hipoec. de 30mm.	Tumor RTP 16x9x9cm., engloba grandes vasos	No metástasis	TVP iliaca y femoral izq.	Normal	Normal	2480
5.	TI con nódulo isoc. de 5x10mm	Tumor RTP 16x15x9cm. en región iliaca izq., engloba vasos	No metástasis	No TVP	1745	3705	2948

TD: testículo derecho; TI: testículo izquierdo; hipoec.: hipoecogénico; RTP: retroperitoneal; TVP: trombosis venosa profunda; mets.: metástasis.

Figura 01. Estudios imagenológicos: a) Ecografía que muestra nódulo heterogéneo y microcalcificaciones en parénquima testicular; b) Tomografía con masa retroperitoneal que engloba grandes vasos.



Manejo, evolución y estado actual de la enfermedad

La sospecha clínica inicial en los tres primeros casos fue diferente a TCG primario testicular metastásico, por lo que en el trabajo diagnóstico se realizaron biopsias aspirativas y/o quirúrgicas de las masas retroperitoneal, cervical y pulmonar, respectivamente; con los resultados histológicos se completaron estudios de laboratorio e imágenes y se realizó orquiectomía radical. En los últimos dos casos, en los que se planteo desde el inicio TCG, la patología de la orquiectomía fue consistente con regresión tumoral, encontrándose la evidencia de neoplasia germinal en el estudio de la metástasis.

Con el diagnóstico anatomopatológico de regresión tumoral testicular y estadificación metastásica, todos los pacientes recibieron QT con respuesta favorable corroborada en estudios de imágenes y MT, excepto el tercer caso que además recibió RT holocraneal por la metástasis cerebral y progresó hasta fallecer (Tabla 03).

Tabla 03. Datos de manejo de enfermedad, anatomía patológica y estado de la

enfermedad.

	Manejo quirúrgico inicial	A.P. (1)	Segundo procedimiento	A.P. (2)	Tratamiento adyuvante	Tiempo de seguimiento	Estado enfermedad
1.	Biopsia de tumor RTP	Seminoma	Orquiectomía radical	Cicatriz fibrosa	QT (BEP x 4)	53 meses	VSEE
2.	Biopsia tumor cervical	Seminoma	Orquiectomía radical	Cicatriz fibrosa	QT (BEP x 4)	40 meses	VSEE
3.	Biopsia nódulo pulmonar	Coriocarcinoma	Orquiectomía radical	Cicatriz fibrosa	QT + RT Hc	7 meses	FCEE
4.	Orquiectomía radical	Cicatriz fibrosa	Biopsia de tumor RTP	Seminoma	QT (BEP x 4)	16 meses	VSEE
5.	Orquiectomía radical	Cicatriz fibrosa	Biopsia de tumor RTP	Mixto (CE/SE/T)	QT (BEP x 4)	3 meses	VCEE

CE: carcinoma embrionario; SE: seno endodermal; T: teratoma; RT Hc: radioterapia holocraneana; BEP: bleomicina/etopósido/platino; VSEE: vivo sin evidencia de enfermedad; FCEE: fallecido con evidencia de enfermedad; VCEE: vivo con evidencia de enfermedad.

Material Anatomopatológico

Se revisó el material existente, clasificándolo según el capítulo de tumores del testículo y tejidos paratesticulares de la OMS (4).

En el **testículo** producto de la orquiectomía radical, macroscópicamente todos los casos presentaron una cicatriz fibrosa blanquecina, de localización cercana a la rete testis. El parénquima testicular circundante no presentaba alteraciones significativas. Para la interpretación histológica dividimos el testículos en dos regiones: la cicatricial y la adyacente a la cicatriz (pericatricial), cuyas características se describen en la Figura 02 y se muestran en microfotografías en la Figura 03.

Figura 02. Características histomorfológicas de la regresión tumoral testicular: cicatriz (en azul) y área pericatricial (en naranja). En el eje "Y" el número de casos.

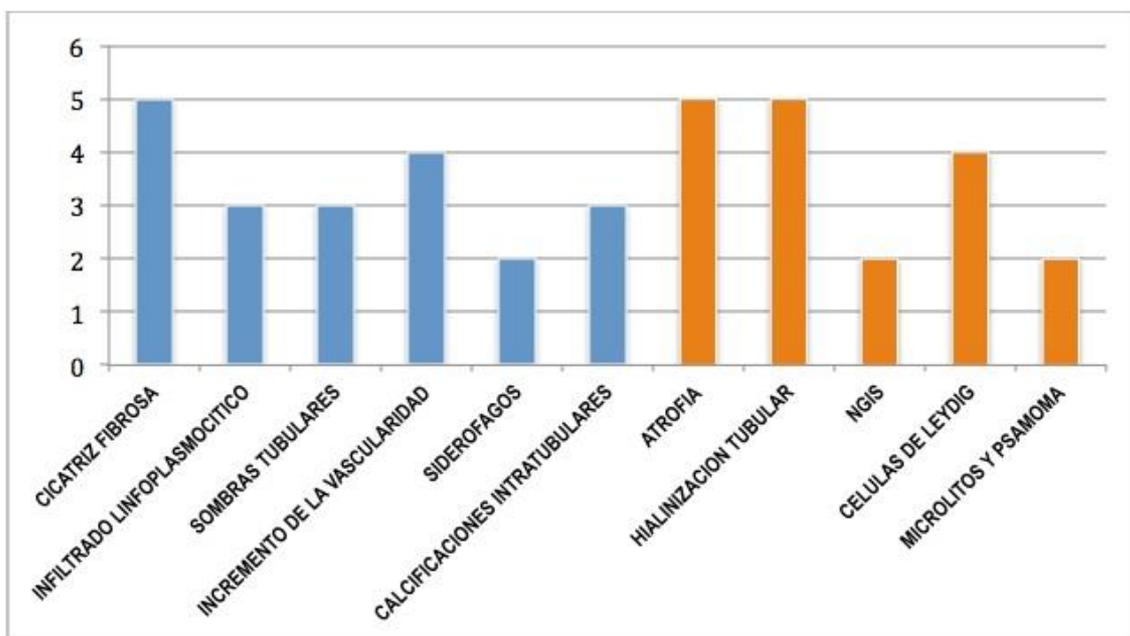
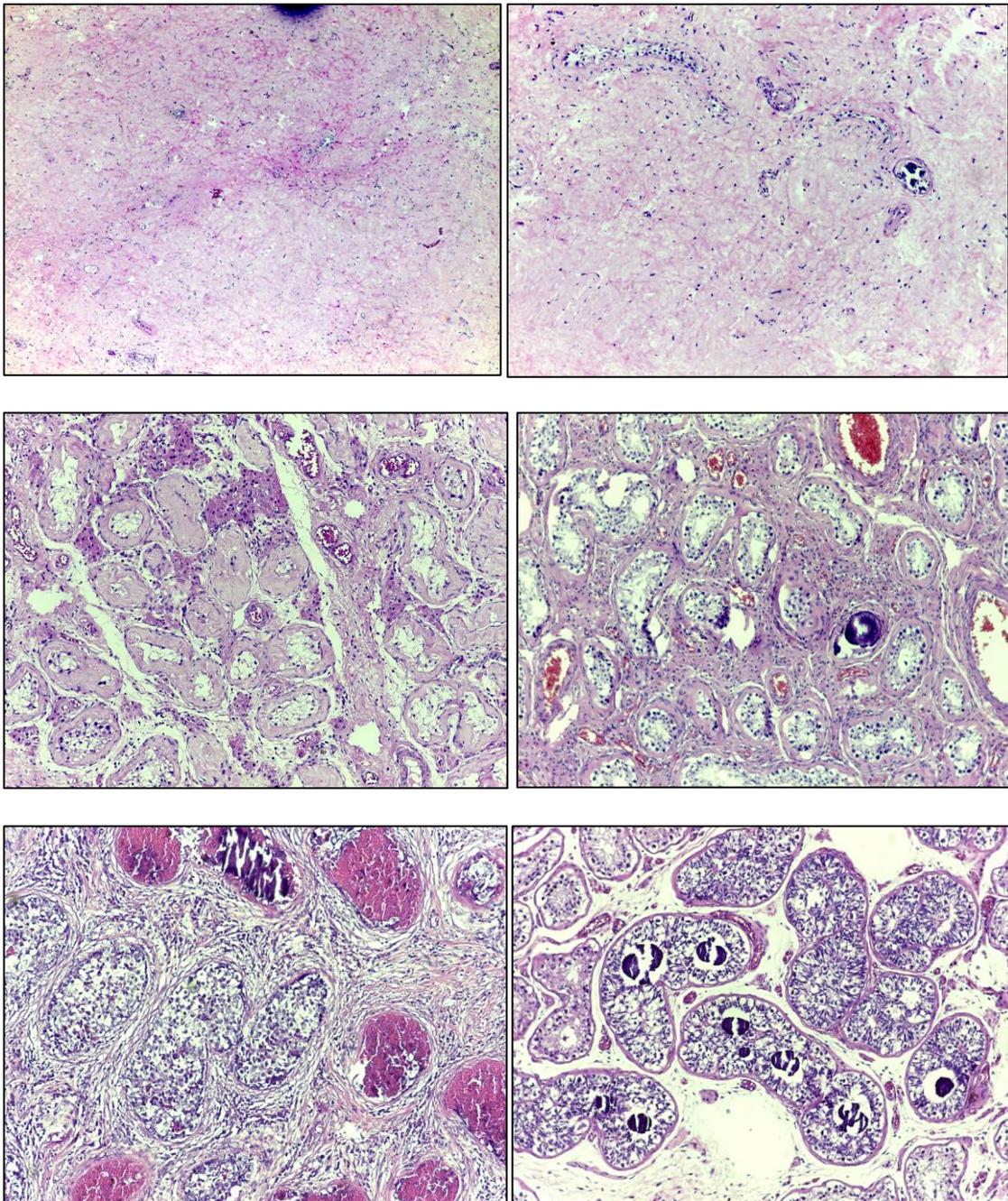


Figura 03. Microfotografías de las características histomorfológicas de la regresión tumoral testicular: a. Cicatriz fibrosa con incremento de la vascularidad; b. Incremento de vascularidad y microcalcificaciones; c. Hialinosis tubular y presencia de células de Leydig; d. Microlitos en área pericatricial; e. NGIS de tipo Carcinoma Embrionario; f. NGIS y

calcificaciones intratubulares.



Con respecto a las **metástasis**, cuatro de éstas se evaluaron inicialmente con citología, dos con BAAF y dos con impronta intraoperatoria cuyos resultados fueron citología de tumor germinal, pudiéndose identificar los tipos seminoma, coriocarcinoma y carcinoma embrionario. Posteriormente, todos los casos se sometieron a estudio histológico convencional y estudio inmunohistoquímico corroborándose los diagnósticos de Neoplasia Germinal, el último caso presentó además de carcinoma embrionario, tumor de seno endodermal y teratoma. En la Tabla 04 se presentan los resultados anatomopatológicos en correlación con los marcadores tumorales.

Tabla 04. Resultados anatomopatológicos de la metástasis,

procedimiento diagnóstico y correlación con marcadores tumorales.

	Resultado AP	Procedimientos diagnósticos	Marcadores tumorales alterados
1.	TCG (Seminoma)	CIO – Bx.Qx. de tumor RTP	DHL
2.	TCG (Seminoma)	BAAF – Bx.Qx. de tumor cervical	DHL
3.	TCG (Coriocarcinoma)	BAAF de tumor pulmonar	HCG; DHL
4.	TCG (Seminoma)	Biopsia de tumor RTP	DHL
5.	TCG Mixto (CE/SE/T)	CIO – Bx.Qx. de tumor RTP	HCG; AFP; DHL

CIO: Citología Intraoperatoria; Bx.Qx.: Biopsia quirúrgica; RTP: retroperitoneo; BAAF: Biopsia aspiración con aguja fina; CE: carcinoma embrionario; SE: seno endodermal; T: teratoma.

Estadaje

Los cinco casos fueron calificados como estadio metastásico pT0, con hallazgos de regresión tumoral testicular.

Revisión de la literatura

Realizada la búsqueda de enero del 2000 a junio del 2018, se encontraron 159 casos en 57 artículos. Los casos se presentaron entre los 17 y 67 años con una media de 35.96 años; sólo en nueve casos (15.8%) se informa criptorquidia como antecedente. El 96.8% de los pacientes tenía enfermedad metastásica y el 71.7% presentó regresión completa.

Así mismo, en el periodo de tiempo de la revisión se encontró que existe una discreta mayor frecuencia de regresión en el testículo derecho (47%) y el tipo histológico más frecuente es el seminoma (50.8%). Las publicaciones de acuerdo a la filiación del autor han sido de: Europa 22 (38.6%), Asia 18 (31.6%) y América 17 (29.8%). El resumen de los datos se presenta en las Tablas 05 y 06.

Tabla 05. Datos generales de la revisión bibliográfica 2000 – 2018.

1. Total de Publicaciones	57	
2. Total de casos	159	
3. Edad media / rango (años)	35.96	17 – 67
4. Antecedente patológico:		
- Criptorquidia	9	(15.8%)
- TCG contralateral	2	(3.5%)
5. TCG bourned out:		
- Metastásico	154	(96.8%)
- No metastásico	5	(3.2%)
6. Regresión tumoral testicular:		
- Completa	114	(71.7%)
- Parcial	45	(28.3%)
7. Testículo comprometido:		
- Derecho	74	(47%)
- Izquierdo	67	(42%)
- No determinado	18	(11%)
8. Tipo histológico de TCG:		
	En la metástasis	En el testículo
- Seminoma Puro	81 (50.8%)	23 (53.5%)
- Mixto con Seminoma	12 (7.4%)	8 (18.7%)

- Mixto sin Seminoma	17 (11.1%)	3 (6.9%)
- Carcinoma Embrionario Puro	16 (10.1%)	2 (4.6%)
- Coriocarcinoma Puro	4 (2.5%)	0
- Seno Endodermal Puro	4 (2.5%)	1 (2.3%)
- Teratoma	5 (3.1%)	6 (14%)
- No determinado	20 (12.5%)	NA
- Total	159 (100%)	43 (100%)

Tabla 06. Publicaciones de regresión espontanea de TCG testicular (2000 – 2018)

Tabla 06: Publicaciones de regresión espontanea de TCG testicular (2000 - 2018).							
Nro.	Autor (año) / nro. ref. bibliográfica	Nro. casos	Edad / media (años)	TCG		Regresión tumoral testicular	
				Metastásico	No Metastásico	Completa	Parcial
1	Leleu et al. (2000) ⁴⁴	1	34	1		1	
2	Naseem et al. (2000) ³⁶	2	34	1	1	1	1
3	Scholz et al. (2001) ⁷	26	36	26		22	4
4	Kebapci et al. (2002) ⁷²	1	22	1		1	
5	Bissen et al. (2003) ³⁹	1	33	1		1	
6	Tasu et al. (2003) ⁵⁹	5	31	5		3	2
7	Fabre et al. (2004) ²⁶	5	34.6	4	1	4	1
8	Mola et al. (2005) ⁵⁹	1	33	1		1	
9	Perimenis et al. (2005) ⁴⁵	1	40	1		1	
10	Castillo et al. (2005) ⁶⁸	1	25	1		1	
11	Curigliano et al. (2006) ⁴⁶	1	42	1		1	
12	Balzer & Ulbright (2006) ³	42	32	42		26	16
13	Yamamoto et al. (2007) ¹⁰	1	39	1		1	
14	Parada et al. (2007) ⁵⁴	2	19.5	2			2
15	Patel & Patel (2007) ⁵³	1	23		1		1
16	Vasquez et al. (2008) ⁵⁶	3	38	3		3	
17	Coulier et al. (2008) ¹¹	1	53	1		1	
18	Angulo et al. (2009) ³⁸	17	31	17		10	7
19	Kontos et al. (2009) ⁴⁰	1	31	1		1	
20	Ha et al. (2009) ⁴⁷	1	23	1		1	
21	Yucel et al. (2009) ⁴⁸	1	28	1		1	
22	Yucel et al. (2009) ⁴⁹	1	49	1		1	
23	Mesa et al (2009) ¹²	1	55	1		1	
24	Orlich & Jimenez (2010) ⁵⁰	1	33	1		1	
25	Gaytán et al. (2010) ⁵¹	1	19	1		1	
26	Jaber S. (2010) ⁵²	1	32	1		1	
27	Womeldorph et al. (2010) ⁷³	1	55	1		1	
28	Musser et al. (2010) ¹³	1	63	1			1
29	Herrera et al. (2011) ¹⁴	4	33	4		3	1
30	Balalaa et al. (2011) ⁵⁷	1	31	1		1	
31	Kar et al. (2011) ¹⁵	1	33	1		1	
32	Preda et al. (2011) ⁷⁰	1	43	1			1
33	Gonzales et al. (2012) ¹⁶	1	35	1		1	
34	Peroux et al. (2013) ⁵⁰	1	18	1		1	
35	Gurioli et al. (2013) ⁵⁸	2	42.5	2		2	
36	Sahoo et al. (2013) ⁴¹	1	33	1		1	
37	Ichiyanagi et al. (2013) ⁴³	1	47		1	1	
38	Miacola et al. (2014) ⁴²	1	36	1		1	
39	Chung et al. (2014) ⁵⁴	1	33		1		1
40	Onishi et al. (2014) ¹⁸	1	41	1		1	
41	Qureshi et al. (2014) ⁷¹	1	20	1			1
42	Budak et al. (2015) ⁵⁵	1	39	1		1	
43	McCarthy et al. (2015) ⁶³	1	24	1		1	
44	Gomis et al. (2015) ⁷⁴	1	42	1		1	
45	Nguyen et al. (2015) ⁶²	1	64	1			1
46	Hu et al. (2015) ⁷⁵	1	37	1		1	
47	George et al. (2015) ¹⁹	1	24	1			1
48	Ishikawa et al. (2016) ²¹	1	42	1		1	
49	El sanharawi et al. (2016) ⁵¹	5	37	5		5	
50	Iwatsuki et al. (2016) ⁷⁶	1	29	1			1

51	Nakazaki et al. (2016) ⁶⁵	1	54	1			1
52	El-sharkawy & Al-Jibali (2017) ⁷⁸	1	22	1		1	
53	Juul & Rasmussen (2017) ²²	1	57	1			1
54	Mosillo et al. (2017) ²⁸	1	19	1			1
55	Nishisho et al. (2017) ²³	1	30	1		1	
56	Ulloa-Ortiz et al. (2017) ⁷⁷	1	52	1		1	
57	Freifeld et al. (2018) ²⁴	1	44	1		1	
		159	35.9	154	5	114	45

En la revisión realizada existen algunas publicaciones de casos reportados como “burned out”, los mismos que por la clínica y/o estudios de imágenes y/o laboratorio son compatibles con TCG, sin embargo no fueron considerados por no contar con datos completos, sobre todo de los hallazgos histológicos del testículo.

DISCUSION

A lo largo del tiempo, el “fenómeno” de regresión tumoral ha sido descrito en diferentes patologías como melanoma, cáncer de mama, linfoma, carcinoma renal, entre otros (1,2). Actualmente se conoce que el proceso que mantiene vivo a los tumores no depende solamente de su capacidad de multiplicarse y el bloqueo de la apoptosis, sino que existe una estrecha relación con el medio inmunológico en el que se desarrolla el tumor, el llamado microambiente tumoral (4,26-28).

Sobre la regresión de los TCG testiculares no existen muchas publicaciones; recién en la última edición del libro de Tumores del Sistema Urinario y Órganos Genitales Masculinos de la OMS (2016), en el capítulo de tumores del testículo y tejidos paratesticulares, se reconoce oficialmente esta entidad (4). Se considera que el primero en describir este fenómeno fue Prim en 1927, el reportó el caso de un paciente de 51 años fallecido con metástasis multivisceral y ganglionar retroperitoneal, con histología de “chorionepitheliomatösen” y sin primario conocido; en la autopsia encontró en el testículo derecho una cicatriz, formulándose la pregunta de si podría haber sido el primario y haber presentado “curación espontánea” (29). En 1954, Rather et al., reportaron seis nuevos casos y además revisaron la bibliografía encontrando 18 más, que en el análisis histológico final de todos, describen en testículo: 7 con solo una cicatriz, 9 con focos de tejido germinal y 8 con fibrosis, estructuras quísticas y tubulares, calcificaciones y depósitos de hemosiderina; definiendo de esta manera hace más de seis décadas, y con una alta aproximación a los criterios actuales, las características de la regresión tumoral testicular, los mismos que hemos identificado en nuestra serie (30).

En 1955 Slater et al., reporta el caso de un paciente con una masa retroperitoneal con histología de “seminoma y chorioepithelioma”; fue sometido a orquiectomía bilateral encontrando en el testículo izquierdo un pequeño nódulo sólido que en la microscopía fue informado como teratoma cicatrizado, concluyendo que se trataba de un “**burned out** primary...”, probablemente sea la *primera publicación que usa este termino* para definir la regresión en tumores de células germinales (31).

Azzopardi et al en 1961, publica una serie de 17 casos de pacientes jóvenes que fallecieron con enfermedad metastásica diseminada, 8 con histología de coriocarcinoma, 5 de carcinoma embrionario y 4 mixtos; en todos los casos el examen de los testículos fue normal pero en el estudio patológico se encontró una cicatriz fibrosa en la mayoría de casos con depósitos de hematoxilina en los túbulos seminíferos, dando soporte al fenómeno de burned out (32). El mismo autor, en una segunda publicación sobre el tema, en 1965 presenta un caso que ilustra el *patrón de regresión* en un seminoma testicular acompañado de metástasis viables; hace una amplia descripción de los hallazgos histológicos típicos y una comparación con coriocarcinoma (33).

Veragut et al en 1970, reporta 2 casos de pacientes jóvenes con diagnóstico de seminoma retroperitoneal sin evidencia de primario; en su discusión describen el "fenómeno de necrobiosis" para explicar la involución espontánea de tumores testiculares, indicando que era más frecuente en coriocarcinoma y excepcional en seminoma (34).

En los años 1990 y 2000 se publicaron dos trabajos titulados "Shrinking Seminoma" y "Shrinking Seminoma – Fact or fiction?", en los que describen la reducción de volumen del testículo con seminoma, donde el mecanismo sería fundamentalmente la isquemia - necrosis secundaria a torsión testicular intermitente, también se describen como otras posibles causas: la inflamación crónica y el trastorno hormonal. En dicho fenómeno, dependiendo de la etapa en la que se diagnostique, se podría encontrar un testículo "contraído" en tamaño con o sin tumor residual, razón por la que ante un paciente con masa retroperitoneal, mediastinal u otra que además presente reducción de tamaño testicular, debe sospecharse de un TCG (35,36).

Varias publicaciones, a fines del siglo XX informan sobre probables TCG extragonadales (TCG-EG), en los que se encontraron a nivel testicular lesiones compatibles con regresión espontánea, que corresponderían al primario (5-9). Según diferentes publicaciones, el 90% de los TCG-EG se presentan entre los 20 y 35 años, y representan menos del 5% del total de TCG; el sitio más común de presentación es el mediastino anterior, seguido por el retroperitoneo, y raramente en glándula pineal, región presacra u otro órgano (7,17,20,37,38). En general, todo tumor extragonadal con histología de TCG, se considera metástasis de TCG gonadal oculto hasta que se demuestre lo contrario, incluso algunos autores pusieron en duda la existencia de TCG-EG (7).

El mecanismo de regresión del tumor primario aun no está bien determinado, existen varias hipótesis, las principales son dos: la relacionada a una *respuesta inmunológica* mediada por linfocitos T citotóxicos que reconocerían los antígenos tumorales y destruirían las células neoplásicas malignas, con posterior sustitución por fibrosis; y la relacionada a una *respuesta isquémica* en la neoplasia, secundaria al déficit de suministro de sangre por la alta tasa metabólica y/o por torsión testicular intermitente (Shrinking Seminoma). Otra hipótesis señala que cuando los seminomas se hacen metastásicos, el organismo desarrolla anticuerpos que no solo agreden a la metástasis, sino también al tumor testicular primario, el mismo que se reduce en volumen e incluso puede ser destruido quedando solo vestigios, este sustento hace referencia a la teoría inmunológica de la regresión (26,39-43).

Las manifestaciones clínicas generalmente dependen de la enfermedad metastásica (44-52); solo unos pocos casos no metastásicos han sido diagnosticados por signos y síntomas locales como dolor en bolsa escrotal, reducción de tamaño del testículo y estudios de infertilidad (26,36,43,53,54). De acuerdo a la revisión histórica realizada, los síntomas más frecuentes son el dolor lumbar, abdominal y masa abdominal, muy similares a los hallazgos de nuestra serie, en la que además reportamos pérdida ponderal. En la evaluación clínica de nuestra serie de casos, los dos primeros pacientes fueron catalogados inicialmente como síndrome linfoproliferativo y el tercero como metástasis pulmonar de etiología no determinada; en varios reportes revisados debido a los diferentes síntomas, el trabajo diagnóstico también fue orientado a una patología diferente a TCG (10-12,14,21,24,44,54-57)

La exploración de las bolsas escrotales con palpación es insuficiente para excluir un tumor testicular, los hallazgos dependen del volumen del tumor, su relación con el tamaño del testículo, su ubicación, consistencia y/o patologías asociadas como hidrocele, quistes u otros (7,26,38,56,58) En nuestra casuística, al examen físico no encontramos tumor en testículos, complementando el estudio con ecografía.

La sensibilidad de la ecografía testicular para diagnosticar TCG es cercana al 100%; por lo que en todo paciente joven con masa retroperitoneal o mediastinal debe realizarse dicho estudio. Las características de regresión tumoral en testículo no son específicas, encontrando lesiones hiperecogénicas, hipoeecogénicas, mixtas, áreas nodulares o lineales, signos de atrofia testicular y/o sombras acústicas que reflejan calcificaciones o fibrosis (3,26,59,60). Si los resultados ecográficos no son concluyentes, la Resonancia Magnética escrotal (RMe) puede ser útil para definir mejor estos hallazgos no necesariamente malignos (infarto, isquemia, trauma o infección) (43,59,61). Patel et al, informaron que en la RMe, un hallazgo sugestivo de neoplasia es la aparición de un pico de realce rápido y más alto en la lesión (53). En la recopilación de datos históricos se encontró que los hallazgos ecográficos más frecuentemente relacionados a regresión fueron lesiones hipo e hiperecogénicas y microlitiasis. Otro estudio de imágenes útil en la detección de lesiones metastásicas y fundamentalmente en el control y seguimiento posterior a quimioterapia es la tomografía por emisión de positrones con tomografía multicorte (PET/CT) con administración del radiofármaco de F18-FDG (24,28,37,62)

Los marcadores tumorales son fundamentales en el planteamiento diagnóstico, estadiaje, tratamiento y seguimiento; se expresan de forma variable dependiendo de la estirpe histológica y la respuesta al tratamiento; en nuestro reporte, al diagnóstico inicial, la DHL estuvo incrementada en todos los casos en relación a las metástasis y carga tumoral, en dos pacientes la HCG y en uno la AFP (4,5,25,38,60).

Los cinco casos reportados fueron metastásicos y diagnosticados a partir de los resultados cito-histológicos de estas lesiones, que sumados a los hallazgos clínicos, laboratoriales e imagenológicos, permitieron plantear el diagnóstico de primario testicular e indicar la correspondiente orquiectomía radical. En los diferentes reportes la descripción macroscópica de los testículos con fenómeno de regresión tumoral parcial o total, informan en el parénquima testicular la

presencia de lesiones induradas, blanquecinas, fibrosas, de aspecto cicatricial, en forma de nódulos (únicos o múltiples), bandas, líneas o estrellas (3,4,7,38,63-65). En todos nuestros casos se encontró una cicatriz fibrosa.

Microscópicamente nuestros hallazgos coinciden con lo descrito por la OMS, entidad que define los criterios diagnósticos de regresión tumoral testicular, que incluyen infiltrado inflamatorio linfoplasmocítico, (presente en alrededor del 90% de los casos), hialinización tubular (aproximadamente 70%), aumento de la vascularidad (50%), hemosiderófagos (44%) y calcificaciones gruesas intratubulares. En la zona de la periferia se observan atrofia y esclerosis de túbulos seminíferos (100%), neoplasia de células germinales in situ (aproximadamente 50%), hiperplasia de células de Leydig (45%) y microlitos intratubulares (30%). La literatura menciona como signos patognomónicos de esta entidad las calcificaciones intratubulares y la neoplasia germinal in situ (3,4,38).

Se sabe que todos los tumores germinales tienen potencial capacidad de regresión, sin embargo, hay evidencia discrepante en la literatura sobre la frecuencia con la que los subtipos histológicos presentan este fenómeno; históricamente, el coriocarcinoma se ha considerado como el más propenso a la regresión, pero en los últimos reportes al igual que el nuestro, confirman que es el seminoma la histología más común, exceptuando el tipo espermatocítico que ahora es una entidad distinta. Los teratomas están calificados como el grupo histológico con menor probabilidad de regresión (3,4,8,38,66,67).

Diversas publicaciones coinciden en que la quimioterapia no es completamente eficaz en testículo debido a la barrera hemato-testicular y por lo tanto la resección quirúrgica (orquiectomía) del primario "regresionado" es fundamental y representa la piedra angular en la definición de burned out, además de ser la base para el correcto tratamiento. El manejo, en general, es similar al de los TCG primarios testiculares (6,7,56,58,59,68-71).

En la gran mayoría de pacientes el trabajo diagnóstico se realizó a partir de la sintomatología de las metástasis, no siendo infrecuente un planteamiento diferente a TCG burned out, lo que representó demora en el diagnóstico correcto, riesgo de complicaciones por el tiempo y progresión de enfermedad, además de los procedimientos a los que pudieran haber sido sometidos. El diagnóstico incorrecto de TCG extragonadal implica no tratar el primario testicular que puede presentar regresión parcial y por lo tanto al no responder al tratamiento sistémico y mantenerse en un santuario por la barrera hemato-testicular, convertirse en el factor de recurrencia y pronóstico más importante.

En la revisión de la literatura no hemos encontrado publicaciones concluyentes de sobrevida, persistencia de enfermedad o recurrencia que comparen TCG burned out vs. TCG gonadal y/o extragonadal. Nosotros, con los pacientes reportados hemos iniciado un protocolo de seguimiento a largo plazo con el objetivo de realizar trabajos cooperativos con otras instituciones para intentar responder las interrogantes planteadas.

CONCLUSIONES

A lo largo del tiempo, la evidencia sobre el “fenómeno” de regresión tumoral testicular ha sido descrito en diversas publicaciones lo que ha permitido que en la actualidad se defina como una entidad con criterios diagnósticos propios.

La etiopatogenia aun no esta bien determinada, ni tampoco si la regresión tumoral propiamente dicha, tiene algún valor en el pronóstico; lo que esta definido, es la indicación del tratamiento de acuerdo a protocolos de TCG.

Los TCG “burned out” se clasifican en metastásicos o no metastásicos y con regresión completa o parcial. Los mas frecuentes son los metastásicos con regresión completa, y el tipo histológico mas común es el seminoma.

En todo tumor con clínica y/o histología de TCG se debe descartar el primario testicular, antes de calificarlo como TCG extragonadal.

CONFLICTOS DE INTERES

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

La idea principal y revisión bibliográfica fue de JCA y MAA, la recolección de datos fue hecha por FMA, BAL y JLD. La revisión del manuscrito y aprobación de la versión final fue realizada por todos.

AGRADECIMIENTOS

Al personal de laboratorio de patología: Tecnólogo Médico Cinthya Ortiz y Bióloga Citólogo Oriana Vásquez.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Everson T, Cole W (1956) **Spontaneous regression of cancer.** *Ann Surg.* **144(3)**: 366-80.
2. Salman T (2016) **Spontaneous tumor regression.** *Journal of Oncological Science* **2(1)**: 1-4.
3. Balzer B, Ulbright T (2006) **Spontaneous regression of testicular germ cell tumors: an analysis of 42 cases.** *Am J Surg Pathol.* **30(7)**: 858-65.
4. Ulbright T, Amin M, Balzer B, Berney D, Epstein J, Guo C et al. (2016) **Tumours of the testis and Paratesticular tissue** In *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*, 4th edition. Ed: IARC (Lyon) 185-258.
5. Burt M, Javadpour N (1981) **Germ-cell tumors in patients with apparently normal test.** *Cancer* **47(7)**: 1911-5.
6. Comiter C, Renshaw A, Benson C, Loughlin K (1996) **Burned out primary testicular cancer: sonographic and pathological characteristics.** *J Urol.* **156**: 85-8.

7. Scholz M, Zehender M, Thalmann M, Borner M, Thoni H, Studer U (2002) **Extragonadal retroperitoneal germ cell tumor: evidence of origin in the testis.** *Ann of Oncol.* **13**: 121-4.
8. Extramiana J, De La Rosa F, Madero S, Tagarro D, Diaz R, Martinez M et al. (1986) **"Burned-out" testicular tumor.** *Actas Urol Esp.* **10(5)**: 289-94.
9. Trias I, Algaba F, Hocsman H (1991) **"Intratubular germ cell tumor: relation with "burned out" tumor and testicular germinal neoplasia.** *Eur. Urol.* **19(1)**: 81-4.
10. Yamamoto H, Deshmukh N, Gourevitch D, Tanriere P, Wallace M, Cullen M (2007) **Upper gastrointestinal hemorrhage as a rare extragonadal presentation of seminoma of testis.** *International Journal of Urology* **14**: 261-3.
11. Coulier B, Lefebvre Y, de Visscher L, Bourgeois A, Montfort L, Clausse M et al. (2008) **Metastases of clinically occult testicular seminoma mimicking primary.** *JBR-BTR* **91**: 139-44.
12. Mesa H, Rawal A, Rezcallah A, Iwamoto C, Niehans G, Druck P et al. (2009) **"Burned out" testicular seminoma presenting as a primary gastric malignancy.** *Int J Clin Oncol.* **14**: 74-7.
13. Musser J, Przybycin C, Russo P (2010) **Regression of metastatic seminoma in a patient referred for carcinoma of unknown primary origin.** *Nat Rev Urol.* **7**: 466-70.
14. Herrera J, Baztarrica G, España S, Álvarez P, Scorticati C, Mazza O et al. (2011) **Extragonadal germ-cell tumours with testicular "burned out" phenomenon.** *Rev.Arg.deUrol.* **76(1)**: 22-7.
15. Kar H, Kamer E, Ekinci N, Girgin C, Onal M, Ermete M (2011) **Upper gastrointestinal bleeding as initial presentation of burned-out testicular tumor.** *UHOD* **4(21)**: 245-8.
16. Gonzalez R, Montoto P, Iglesias E, Pérez I, Salem M, Mateo L et al (2012) **Tumor de células germinales extragonadal con fenómeno "burned-out" simulando tumor retroperitoneal de estirpe neurogénico.** *Arch. Esp. Urol.* **65 (10)**: 900-2.
17. Albany C, Einhorn L (2013) **Extragonadal germ cell tumors: clinical presentation and management.** *Curr Opin Oncol.* **25**: 261-65.
18. Onishi K, Tomioka A, Maruyama Y, Otani T, Ishikawa H, Fujimoto K et al. (2014) **Burned-out testicular tumor diagnosed triggered by paraneoplastic neurological syndrome: a case report.** *Hinyokika Kyo* **60(12)**: 651-5.
19. George S, Al-Taleb A, Hussein S (2015) **Retrogressed (burned-out) testicular germ cell tumor disguising as duodenal gastrointestinal stromal tumor.** *Oncology, Gastroenterology and Hepatology Reports* **4(2)**: 114-5.
20. Makino T, Konaka H, Namiki M (2016) **Clinical features and treatment outcomes in patients with extragonadal germ cell tumors: a single-center experience.** *Anticancer Research* **36**:313-8.
21. Ishikawa H, Kawada N, Taniguchi A, Odachi K, Mizutani A, Asahi M et al. (2016) **Paraneoplastic neurological syndrome due to burned-out testicular tumor showing hot cross-bun sign.** *Acta Neurol Scand.* **133**: 398-402.
22. Juul M, Rasmussen E (2017) **A burned-out seminoma lymph node metastasis to the neck of a patient treated for colon cancer.** *Ugeskr Laeger* **179(20)**: 2-3.
23. Nishisho T, Sakaki M, Miyagi R, Takao S, Sairyo K (2017) **Burned-out seminoma revealed by solitary rib bone metastasis.** *Skeletal Radiol.* **46(10)**: 1415-20.
24. Freifeld Y, Kapur P, Chitkara R, Lee F, Khemani P, Bagrodia A (2018) **Metastatic "Burned Out" Seminoma Causing Neurological Paraneoplastic Syndrome—Not Quite "Burned Out".** *Front. Neurol.* **9**: 20(1-4).
25. Brimo F, Srigley J, Ryan C, Choyke P, Humphrey P, Barocas D et al. (2017) **Testis In** *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edition. Ed: Springer (Chicago) 727-35.
26. Fabre E, Jira H, Izard V, Ferlicot S, Hammoudi Y, Theodore C et al. (2004) **Burned-out primary testicular cancer.** *BJU Int.* **94(1)**: 74-8.
27. Sengupta N, MacFie T, MacDonald T, Pennington D, Silver A (2010) **Cancer immunoediting and spontaneous tumor regression.** *Pathol Res Pract.* **206(1)**: 1-8.
28. Mosillo C, Scagnoli S, Pomati G, Caponnetto S, Mancini M, Bezzi et al. (2017) **Burned-Out Testicular Cancer: Really a Different History?** *Case Rep Oncol.* **10**: 846-50.
29. Prym P (1927) **Spontanheilung eines bösartigen, wahrscheinlich chorionepitheliomatösen gewächses im hoden.** *Virchows Arch Pathol Anat.* **265**: 239-58.

30. Rather L, Gardiner W, Frerichs J (1954) **Regression and maturation of primary testicular tumors with progressive growth of metastases.** *Stanford Med. Bull.* **12(1)**: 12-25.
31. Slater G, Schultz H, Kreutzmann W (1955) **Occult testicular tumor.** *J Am Med Assoc.* **157(11)**: 911-2.
32. Azzopardi J, Mostofi F, Theiss E (1961) **Lesion of testis observed in certain patients with widespread choriocarcinoma and related tumors.** *Am J Pathol.* **38**: 207-25.
33. Azzopardi J, Hoffbrand A (1965) **Retgression in testicular seminoma with viable metastases.** *J Clin Path.* **18**: 135-41.
34. Veraguth P, Maillard G, MacGee W (1970) **Retroperitoneal seminomas without evidence of primary growth.** *Oncology* **24**: 194-209.
35. Simpson A, Calvert D, Codling B (1990) **The shrinking semonima.** *Journal of the Royal Society of Medicine* **83**: 187.
36. Naseem S, Azzopardi A, Shrotri N, Mufti G (2000) **The shrinking seminoma – fact or fiction?** *Urol Int* **65**: 208-10.
37. Shinagare A, Jagannathan J, Ramaiya N, Hall M, Van den Abbeele A (2010) **Adult extragonadal germ cell tumors.** *Am J Roentgenol.* **195(4)**: 274-80.
38. Angulo J, González J, Rodríguez N, Hernández E, Núñez C, Rodríguez-Barbero J et al. (2009) **Clinicopathological study of regressed testicular tumors (Apparent Extragonadal Germ Cell Neoplasms).** *J Urol.* **182**: 2303-10.
39. Bissen L, Brasseur P, Sukkarieh F (2003) **Spontaneous regression of testicular tumor.** *JBR-BTR* **86(6)**: 319-21.
40. Kontos S, Doumanis G, Karagianni M, Politis V, Simaioforid V, Kachrilas S et al. (2009) **Burned-out testicular tumor with retroperitoneal lymph node metastasis: a case report.** *Journal of Medical Case Reports* **3**: 8705(1-4).
41. Sahoo P, Mandal P, Mukhopadhyay S, Basak S. (2013) **Burned Out Seminomatous Testicular Tumor with Retroperitoneal Lymph Node Metastasis: A Case Report.** *Indian J Surg Oncol* **4(4)**: 390-2.
42. Miacola C, Colamonico O, Bettocchi C, Ricapito V, Palazzo S, Campagna M et al. (2014) **Burned-out in a mixed germ cell tumor of the testis: The problem of pT0. Case report.** *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia* **86(4)**: 389-90.
43. Ichianagi O, Nagaoka A, Izumi T, Ito H, Kato T, Tomita Y (2013) **Suspicion of primary testicular germ cell tumor regressed completely before metastasis.** *Int Canc Conf J.* **3(2)**: 87-90.
44. Leleu O, Vaylet F, Debove P, Levagueresse R, Lher P (2000) **Pulmonary metastasis secondary to Burned-Out testicular tumor** *Respiration* **67**: 590.
45. Perimenis P, Athanasopoulos A, Geraghty J, Macdonagh R (2005) **Retroperitoneal seminoma with ‘burned out’ phenomenon in the testis.** *International Journal of Urology* **12**: 115-6.
46. Curigliano G, Magni E, Renne G, De Cobelli O, Rescigno M, Torrissi R et al (2006) **“Burned out” phenomenon of the testis in retroperitoneal seminoma.** *Acta Oncologica* **45**: 335-6.
47. Ha H, Jung S, Park S, Lee W, Lee S, Chung M (2009) **Retroperitoneal seminoma with the ‘Burned out’ phenomenon in the testis.** *Korean J Urol.* **50**: 516-9.
48. Yucel M, Kabay S, Saracoglu U, Yalcinkaya S, Hatipoglu N, Aras E (2009) **Burned-out testis tumour that metastasized to retroperitoneal lymph nodes: a case report.** *Journal of Medical Case Reports* **3**: 7266(1-4).
49. Yucel M, Saracoglu U, Yalcinkaya S, Hatipoglu N, Kabay S, Dedekarginoglu G (2009) **Burned-out testicular seminoma that metastasized to the prostate.** *Central European Journal of Urology* **62(3)**: 195-7.
50. Orlich C, Jiménez E (2010) **Tumor testicular quemado. Regresión espontánea de un seminoma testicular (reporte de un Caso).** *Revista médica de Costa Rica y Centroamerica.* **LXVII(595)**: 445-7.
51. Gaytán-Escobar E, Muñoz-Islas E, Colorado-García A, Aguado-López H, Ibáñez-Marín J, Carrillo-Treviño S et al (2010) **Tumor testicular quemado con metástasis pulmonares y retroperitoneales; informe de un caso.** *Rev Mex Urol* **70(5)**: 301-4.
52. Jaber S (2010) **Retroperitoneal mass and burned out testicular tumor.** *Saudi J Kidney Dis Transpl* **21(3)**: 542-3.

53. Patel M and Patel B (2007) **Sonographic and Magnetic Resonance imaging appearance of a burned-out testicular germ cell neoplasm.** *J Ultrasound Med.* **26**: 143-6.
54. Chung H, Woon M, Lo F (2014) **Burned-out testes seminoma without distant metastasis.** *Clinical Practice* **3(1)**: 4-6.
55. Budak S, Celik O, Turk H, Suelozgen T, Ozlem Y (2015) **Extragenital germ cell tumor with the “burned out” phenomenon presented a multiple retroperitoneal masses: a case report.** *Asian Journal of Andrology* **17**: 163-4.
56. Vasquez L, Frattini G, Fernández M (2008) **Burned out testis tumor, revision of their characteristics and presentation of three new cases.** *Rev Arg Urol.* **73(1)**: 19-24.
57. Balalaa N, Selman M, Hassen W (2011) **Burned-Out testicular tumor: A case report.** *Case Rep Oncol.* **4**: 12-5.
58. Gurioli A, Oderda M, Vigna D, Peraldo F, Giona S, Soria F et al (2013) **Two cases of retroperitoneal metastasis from a completely regressed burned-out testicular cancer.** *Urologia* **80(1)**: 74-9.
59. Tasu J, Faye N, Eschwegw P, Rocher L, Blery M (2003) **Imaging of burned-out testis tumor: five new cases and review of the literature.** *J Ultrasound Med.* **22(5)**: 515-21.
60. Peroux E, Thome A, Geffroy Y, Guema B, Arnaud F, Teriitehau C et al (2012) **Burned-out tumour; Retroperitoneal metastases; Ultrasound.** *Diagnostic and Interventional Imaging* **93**: 796-8.
61. El Sanharawi I, Correas J, Glas L, Ferlicot S, Izard V, Ducot B et al. (2016) **Non-palpable incidentally found testicular tumors: Differentiation between benign, malignant, and burned-out tumors using dynamic contrast-enhanced MRI.** *Eur J Radiol.* **85(11)**: 2071-82.
62. Nguyen B, Roarke M, Yang M (2015) **Intestinal metastases as an unusual presentation of a burned-out testicular seminoma: PET/CT imaging.** *Rev Esp Med Nucl Imagen* **34(4)**: 266-7.
63. McCarthy W, Cox B, Laucirica R, Moss J (2015) **Fine Needle Aspiration Diagnosis of a Metastatic Mixed Germ Cell Tumor from a “Burned Out” Testicular Primary with Florid Leydig Cell Hyperplasia.** *Ann Clin Cytol Pathol.* **1(3)**: 1013(1-4).
64. Parada D, Peña K, Moreira O, Cohen I, Parada A, Mejías L (2007) **Extragenital retroperitoneal germ cell tumor: primary versus metastases?** *Arch. Esp. Urol.* **60(6)**: 713-9.
65. Nakazaki H, Tokuyasu H, Takemoto Y, Miura H, Yanai M, Fukushima T et al. (2016) **Pulmonary metastatic choriocarcinoma from a burned-out testicular tumor.** *Intern Med.* **55**: 1481-5.
66. López J, Angulo J (1994) **Burned-out tumour of the testis presenting as Retroperitoneal choriocarcinoma.** *International Urology and Nephrology* **26**: 549-53.
67. Tejido A, Villacampa F, Martín M, Rosino A, Cruceyra G, Martínez V, et al. (2000) **Tumor testicular fundido.** *Arch. Esp. Urol.* **53(6)**: 447-52.
68. Castillo C, Krygier G, Carzoglio J, Cepellini R, Jubín J, Sabini G (2005) **Gastrointestinal bleeding as the first manifestation of a burned-out tumour of the testis.** *Clin Transl Oncol.* **7(10)**: 458-63.
69. Mola M, Gonzalvo V, Torregrosa M, Navarro J, Gómez-Ferrer A, Estany A et al. (2005) **Tumor testicular bilateral “quemado” (“burn out”).** *Actas Urol Esp.* **29 (3)**: 318-21.
70. Preda O, Nicolae A, Loghin A, Borda A, Nogales F (2011) **Retroperitoneal seminoma as a first manifestation of a partially regressed (burnt-out) testicular germ cell tumor.** *Rom J Morphol Embryol* **52(1)**:193-6.
71. Qureshi J, Feldman M, Wood H. (2014) **Metastatic “Burned-Out” germ cell tumor of the testis** *J Urology* **192**: 936-7.
72. Kebapci M, Can C, Isiksoy S, Aslan O, Oner U (2002) **Burned-out tumor of the testis presenting as supraclavicular lymphadenopathy.** *Eur Radiol.* **12**: 371-3.
73. Womeldorph C, Zalupski M, Knoepp S, Soltani M, Elmunzer B (2010) **Retroperitoneal germ cell tumor diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration.** *World J Gastrointest Oncol.* **2(12)**: 443-5.
74. Gomis C, Alcoba M, González R, Rodríguez P, González-Enguita C (2015) **Tumor testicular quemado o burn-out tumor.** (poster 23) *XXX Reunión Nacional del Grupo de Urología Oncológica, España.*
75. Hu B, Shah S, Shojaei S, Daneshmand S (2015) **Retroperitoneal lymph node dissection as first-line treatment of node-positive seminoma.** *Clin Genitourin Cancer* **13(4)**: e265-

9.

76. Iwatsuki S, Naiki T, Kawai N, Etani T, Lida K, Ando R (2016) **Nonpalpable testicular pure seminoma with elevated serum alpha-fetoprotein presenting with retroperitoneal metastasis: a case report.** *Journal of Medical Case Reports* **10**: 114(1-4).
77. Ulloa-Ortiz O, Garza-Garza R, Hernán G, Moreno-Treviño M, Treviño-Alanís M, Rivera-Silva G (2017) **Tumor extragonadal de células germinales con fenómeno de burned-out testicular.** *Gaceta Mexicana de Oncología.* **16(5)**: 307-10.
78. El-Sharkawy M, Al-Jibali A (2017) **Burned-out metastatic testicular tumor: choriocarcinoma.** *International Journal of Health Sciences* **11(2)**: 81-2.