

Tumores germinales de ovario

Miguel Ángel Álvarez-Avitia¹ y Joel Bañuelos-Flores²

¹Instituto Nacional de Cancerología, SS; ²Unidad Médica de Alta Especialidad, IMSS. Ciudad de México, México

Introducción

Los tumores germinales de ovario (TGO) malignos son raros, pues representan menos del 5% de todos los tumores de ovario, tienen un alto potencial de curación, el pico de incidencia es alrededor de los 20 años y son 40 veces menos frecuentes que los tumores epiteliales de ovario. Además, a diferencia de éstos, el 60-70% de los TGO se presentan como en la etapa clínica (EC) I de la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)¹.

Estos tumores derivan de células germinales embrionarias que migran del saco vitelino a través de la línea media hasta las gónadas, y en las que una falla en la diferenciación produce una transformación maligna. Más del 90% se desarrolla en las gónadas, y el resto se considera extragonadal, por lo que se puede presentar en el retroperitoneo, mediastino o sistema nervioso central².

Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2003 (Tabla 1), los TGO se dividen en dos grupos: disgerminomas y no disgerminomas, lo que corresponde al seminoma y no seminoma del cáncer de células germinales en el hombre. Se ha extrapolado el tratamiento a los TGO, ya que comparten origen embriológico, características patológicas y citogenéticas similares, así como mecanismos relacionados durante su oncogénesis³⁻⁵.

Diagnóstico

Se basa en la sospecha clínica. Mujer joven con masa anexial, en la que los marcadores tumorales, en ausencia de un embarazo, juegan un papel importante, y la elevación sustancial de la α -fetoproteína (α -FP) y fracción β de la gonadotropina coriónica (β hCG) virtualmente confirman el diagnóstico y establecen la diferenciación entre disgerminoma y no disgerminoma⁶⁻⁸. En series retrospectivas se ha demostrado la utilidad de los marcadores, incluso en EC I; sólo el 17% de los casos tienen ambos marcadores negativos. Durante el

seguimiento estos marcadores tienen un papel fundamental en la detección de la recurrencia temprana.

Otros marcadores tumorales como el CA 125 y la deshidrogenasa láctica son de menor utilidad en el diagnóstico y seguimiento^{9,10}. En la tabla 2 se muestran los diferentes marcadores tumorales y su expresión en relación con la estirpe histológica del TGO.

Etapificación y cirugía

La mayor parte de las pacientes son atendidas por médicos no especialistas en oncología de primera

Tabla 1. Clasificación de los tumores germinales de ovario

I. Tumores primitivos de células germinales
A. Disgerminoma
B. Senos endodérmicos
1. Tumor vitelino polivesicular
2. Variante glandular
3. Patrón hepatoide
C. Carcinoma embrionario
D. Poliembrioma
E. Coriocarcinoma no gestacional
F. Tumores mixtos
II. Teratoma bifásico o trifásico
A. Teratoma inmaduro
B. Teratoma maduro
1. Sólido
2. Quístico (quiste dermoide)
3. Teratoma fetiforme (humunculus)
III. Teratoma monodérmico y tumores tipo somáticos asociados con teratoma bifásico o trifásico
A. Tiroideo
B. Carcinoide
C. Tipos Sistema nervioso central
D. Carcinoma
E. Melanocítico
F. Sarcomatoide
G. Sebáceo
H. Tipo pituitario
I. Tipo retinal
J. Otros

Modificado de la clasificación histológica de tumores de ovario de la WHO³⁻⁵.

Tabla 2. Expresión de marcadores tumorales en distintos subtipos histológicos de tumores germinales de ovario.

HISTOLOGÍA	βGCH	α-FP	DHL	Ca-125	Año 5
Disgerminoma	+/-	-	+	+/-	Cada 6 meses
Senos endodérmicos	-	+	+/-	+/-	Cada 6 meses
Carcinoma embrionario	+	+/-	+/-	+/-	-
Teratoma inmaduro	-	+/-	+/-	+/-	1 vez al año o en caso de síntomas
Coriocarcinoma	+	-	+/-	+/-	
Tumores mixtos	+/-	+/-	+/-	+/-	

instancia. El manejo primordial es la cirugía (para estadificación), la cual debe abarcar: salpingooforectomía unilateral y biopsias del omento; la biopsia de ovario contralateral sólo se reservará ante la sospecha macroscópica de malignidad.

El papel de la linfadenectomía es controversial, recomendándose sólo la resección de los ganglios clínicamente aumentados de tamaño y únicamente de manera sistemática en teratoma inmaduro de grado I y teratoma maduro con etapificación cuestionable. Se debe realizar una inspección minuciosa de toda la cavidad abdominal y biopsia de los sitios clínicamente sospechosos. La omentectomía infracólica es controversial. En mujeres con paridad satisfecha se puede optar por un tratamiento radical (Tabla 3)¹¹.

La posibilidad de metástasis ganglionares es de aproximadamente el 28, 8 y 16% para los disgerminomas puros, teratomas malignos y tumores mixtos, respectivamente, de acuerdo al estudio de Kumar, et al. Sin embargo, éste, como la mayoría de los estudios, no establece un criterio con relación a la extensión de la linfadenectomía y, por consiguiente, no determina cuáles son los grupos ganglionares afectados por la diseminación tumoral. Esta circunstancia ha condicionado una falta de uniformidad en la resección de los grupos ganglionares durante la etapificación, conduciéndonos a conceptos poco claros.

La diseminación ganglionar de los tumores germinales obedece a un patrón diferente al de los tumores epiteliales. Estudios pioneros llevados a cabo por Markovits, et al. mediante linfografía establecieron que el drenaje linfático en el disgerminoma es casi exclusivamente a la región paraaórtica. Asimismo, un estudio realizado en México, en el cual se realizó linfadenectomía pélvica y paraaórtica en la etapificación del disgerminoma, solamente se encontró afectación ganglionar en la región paraaórtica, sin que en ningún caso estuviesen afectados los ganglios pélvicos.

En los trabajos reportados de recurrencia de disgerminoma, haciendo referencia a las regiones ganglionares, sólo se han encontrado afectados los de la región paraaórtica.

Vicus reportó una recurrencia del 60% en los ganglios paraaórticos (dos pacientes de cinco en etapa IA que no fueron sometidos a cirugía etapificadora completa).

Después de una revisión extensa de la literatura, no se ha encontrado ningún reporte que sustente metástasis ganglionares en los grupos pélvicos ni recurrencia en dichas regiones ganglionares.

En consecuencia, se recomienda que la etapificación de las neoplasias germinales del ovario consista en salpingooforectomía unilateral, lavado peritoneal, biopsias de las zonas sospechosas de afectación y linfadenectomía paraaórtica, conservando el útero y el ovario contralateral con el fin de preservar la fertilidad. Sólo en casos en los cuales exista infiltración macroscópica del útero y/o en pacientes con fertilidad satisfecha debe realizarse cirugía radical.

Cirugía óptima

La citorreducción óptima es definida de manera similar a la de los tumores epiteliales de ovario. Una situación especial es la citorreducción óptima en teratomas inmaduros, debido al riesgo de desarrollo de teratoma maduro, en el que se carece del beneficio de la quimioterapia (QT) de rescate^{12,13,18,19}. Entre el 75 y 80% de las pacientes tendrán un embarazo exitoso después del tratamiento, sin que esto afecte a la supervivencia global (Tabla 4)^{14,15,20,21}.

Cirugía de rescate

A pesar del alto éxito de la QT adyuvante y/o complementaria, una pequeña proporción de pacientes puede presentar enfermedad refractaria a QT y un

Tabla 3. Estudios Preoperatorios Requeridos

Tomografía computada de pelvis, abdomen y tórax
 α -fetoproteína (α -FP)
 Fracción β de la gonadotropina coriónica (f β GCH)
 Deshidrogenasa láctica
 Ca-125
 Biometría hemática
 Química sanguínea

Tabla 4. Recomendaciones Quirúrgicas

Salpingooforectomía unilateral (reservada a paridad no satisfecha y extensión tumoral).
 Linfadenectomía recomendada en histología no quimiosensible (marcadores negativos) y muestreo ganglionar en sospecha de histología sensible a quimioterapia (marcadores positivos).
 Citología de lavado peritoneal.
 Revisión de cavidad abdominal minuciosa y biopsia de lesiones sospechosas.

15-20% de las pacientes con enfermedad avanzada fallecerán a consecuencia de la misma. Basándose en estudios extrapolados de lo sucedido en los casos de cáncer testicular, existe beneficio del tratamiento quirúrgico de rescate, siendo el beneficio mayor la citorreducción secundaria, óptima en pacientes con teratoma inmaduro y no disgerminoma tratadas previamente con citorreducción incompleta, y aquéllas que presentan lesiones residuales sospechosas con marcador tumoral negativo^{16,22}.

Un caso especial es la cirugía resectiva en pacientes sin respuesta radiológica y estabilización o meseta de marcador tumoral a pesar de QT, donde juega un papel importante en el manejo subsecuente de una segunda línea de QT.

Las indicaciones para la cirugía son:

- Enfermedad residual sospechosa con marcadores negativos.
- Pacientes con teratoma inmaduro y no disgerminoma con previa citorreducción no óptima.
- Pacientes sin respuesta radiológica y con persistencia de elevación del marcador.

Valoración patológica

Es esencial la evaluación patológica para definir el manejo subsecuente. Un ejemplo claro es lo sucedido en los disgerminomas, que son similares a los seminomas. Pueden tener células del sincitiotrofoblasto y dar la imagen de coriocarcinoma no gestacional, lo que implicaría que en etapas tempranas fuera necesario el uso de QT^{23,17}. Por otro lado, por la celularidad, en los disgerminomas se tiene que hacer un diagnóstico diferencial con linfomas, carcinomas indiferenciados,

carcinoma de células claras, cáncer de mama y melanoma, por lo que, en casos selectos, cuando la duda es latente se debe apoyar con el uso de inmunohistoquímica con tinciones para OCT4 (también conocido como OCT3 o POU5F1, factor de transcripción expresado en células embrionarias pluripotenciales y células germinales), así como tinciones para fosfatasa alcalina placentaria y en ocasiones para c-kit, que se expresa hasta en el 85% de los tumores germinales^{18,19,24,25}.

Otro punto importante es la gradificación dada a los teratomas inmaduros, que depende fundamentalmente del contenido del tejido neural. Desde el advenimiento de la QT basada en platino, ésta sólo se requiere en teratoma inmaduro de grado II y III, siendo controversial el uso en grado I^{20,21,26,27}, por lo que es categórica la revisión y gradificación patológica.

Tratamiento adyuvante

La justificación del tratamiento adyuvante con QT en pacientes con TGO es el hecho de que en los disgerminoma existe una tasa de recurrencia del 22 al 36%, con una mediana de tiempo a la recurrencia de 13 meses. La supervivencia es mayor en pacientes con teratoma maduro y disgerminoma (Tabla 5)^{22,28}.

Una de las controversias que permanece hasta la fecha es el manejo de la adyuvancia en EC I del TGO tipo no disgerminoma, ya que, si bien estudios retrospectivos muestran un beneficio con la vigilancia programada, no existen estudios prospectivos que comparen esta modalidad versus QT adyuvante. En este grupo de pacientes la recurrencia no compromete la supervivencia, gracias al beneficio de la QT de rescate, llegando a presentar una supervivencia hasta del 95% a los cinco años^{23,29}.

En la actualidad, en la mayor parte de los centros se prefiere ofrecer tratamiento adyuvante a todas las EC I de no disgerminoma, excepto en teratoma inmaduro EC IA de grado I, asegurando tasas de curación mayores del 90%^{24,30}.

Los tumores en EC IA de disgerminomas no parecen requerir tratamiento adyuvante por las bajas tasas de recurrencia (5-15%). En etapas más avanzadas se prefiere tratar de manera similar a su contraparte y equivalente en los hombres, es decir, salpingooforectomía unilateral, QT adyuvante basada en cisplatino y vigilancia programada de acuerdo con las guías del cáncer testicular. Se reporta una supervivencia específica del 97% a los seis años^{25,26,31,32}.

Tabla 5. Recomendaciones de adyuvancia

Disgerminoma EC IB-1V.
No disgerminoma (excepto Teratoma Inmaduro etapa AI G1) etapas I-1V.

Tabla 6. Recomendaciones de seguimiento por año

Estudios	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Marcadores tumorales	Cada 2 meses	Cada 3-4 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses
Revisión clínica	Cada 2 meses	Cada 3-4 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses
Radiografía de tórax	Cada 4 meses	1 vez al año	-	-	-
Tomografía computarizada de abdomen y pelvis	Cada 6 meses o en caso de síntomas	1 vez al año o en caso de síntomas	1 vez al año o en caso de síntomas	1 vez al año o en caso de síntomas	1 vez al año o en caso de síntomas

Esquema de quimioterapia

El esquema bleomicina-etopósido-cisplatino se considera el estándar en primera línea de tratamiento del TGO; igualmente, se han estudiado esquemas con carboplatino más etopósido con el objetivo de disminuir la toxicidad del cisplatino. Derivado de estudios adecuadamente aleatorizados en cáncer germinal de testículo, sabemos que el carboplatino es un fármaco inferior en cuanto a la tasa de respuestas completas y supervivencia global, por lo que se reserva para pacientes con contraindicación (falla renal) al cisplatino^{27,28,33,34}. El número de ciclos aplicados se basa en la experiencia generada en grandes centros, como el *Memorial* o el *MD Anderson*, aplicándose tres ciclos si la citorreducción es óptima y cuatro en caso de citorreducción subóptima y/o EC III y IV^{29,35}.

En EC avanzadas, el tratamiento con QT tiene un papel curativo. Se debe realizar una evaluación de la curva de descenso de los marcadores tumorales y, si al término de la QT de primera línea de tratamiento persisten los valores elevados, se debe considerar un esquema de rescate^{30,36}.

Quimioterapia de rescate

No existe un esquema estándar de tratamiento, no hay estudios aleatorizados ni prospectivos de QT en enfermedad persistente y/o recurrente, por lo que los esquemas se basan en datos de QT de rescate en cáncer germinal de testículo, así como en la respuesta previa a los agentes platinados. Uno de los factores más importantes para definir el manejo es la falla o no sensibilidad a platinos, la cual se considera de manera

arbitraria como la recurrencia antes de ocho semanas del término del tratamiento de un esquema basado en sales platinadas o la progresión por marcador tumoral y/o (excepto en antecedente de teratoma) durante el tratamiento.

Los esquemas sugeridos como QT de rescate son:

- Paclitaxel-ifosfamida-cisplatino: en cáncer testicular reporta el 77% de respuestas completas en pacientes previamente tratados con sales platino.
- Ciclofosfamida-cisplatino-adriamicina.
- Etopósido-ifosfamida-cisplatino.
- Vinblastina-ifosfamida-cisplatino.

En pacientes resistentes a platino una alternativa puede ser:

- Gemcitabina-oxaliplatino o gemcitabina-paclitaxel
- Ifosfamida-carboplatino-etopósido en altas dosis más trasplante autólogo de médula ósea^{27,28,33,34}.

Seguimiento

El seguimiento de estas pacientes se realizará de acuerdo al esquema que se muestra en la [tabla 6](#).

Bibliografía

1. Low JJ, Ilancheran A, Ng JS. Malignant ovarian germ-cell tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;26(3):347-55.
2. Houldsworth J, Korkola J, Bosl G, Chaganti RS. Biology and genetics of adult male germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2006;24(35):5512-8.
3. Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol.* 2005;18(Suppl 2):S61-79.
4. Oosterhuis J, Looijenga L. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(3):210-22.
5. Høe-Hansen C, Kraggerud S, Abeler VM, Kaern J, Rajpert-De Meyts E, Lothe RA. Ovarian dysgerminomas are characterised by frequent KIT mutations and abundant expression of pluripotency markers. *Mol Cancer.* 2007;6:12.
6. Roth L, Talerma A. Recent advances in the pathology and classification of ovarian germ cell tumors. *Int J Gynecol Pathol.* 2006;25(4):305-20.
7. Quirk J, Natarajan N. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992-1999. *Gynecol Oncol.* 2005;97(2):519-23.

8. You W, Dainty L, Rose G, Krivak T, McHale MT, Olsen CH, et al. Gynecologic malignancies in women aged less than 25 years. *Obstet Gynecol.* 2005;105(6):1405-9.
9. Thomas G, Dembo A, Hacker N, DePetrillo AD. Current therapy for dysgerminoma of the ovary. *Obstet Gynecol.* 1987;70(2):268-75.
10. Patterson D, Rustin G. Controversies in the management of germ cell tumours of the ovary. *Curr Opin Oncol.* 2006;18(5):500-6.
11. Bonazzi C, Peccatori F, Colombo N, Lucchini V, Cantù MG, Mangioni C. Pure ovarian immature teratoma, a unique and curable disease: 10 years' experience of 32 prospectively treated patients. *Obstet Gynecol.* 1994;84(4):598-604.
12. Kumar S, et al. *Gynecol Oncol.* 2008;110:125-32.
13. Markovits P, et al. *Am J Roentgenol.* 128;128:835-8.
14. Zeferino Toquero M, et al. Distribución de metástasis ganglionares en disgerminoma. XX Congreso Anual de la Sociedad Mexicana de Oncología, Puerto Vallarta 2011.
15. Casey AC, et al. *Gynecol Oncol.* 1996;63:352-7.
16. Kasenda B, et al. *Act Obstet et Gynecol.* 2009;88:1288-90.
17. Vicus D, et al. *Gynecol Oncol.* 2010;117:23-6.
18. Bridgewater JA, Rustin GJ. Management of non-epithelial ovarian tumours. *Oncology.* 1999;57(2):89-98.
19. Zanagnolo V, Sartori E, Galleri G, Pasinetti B, Bianchi U. Clinical review of 55 cases of malignant ovarian germ cell tumors. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004;25(3):315-20.
20. Gershenson DM. Fertility-sparing surgery for malignancies in women. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005;(34):43-7.
21. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, Cushing B, London W, Schlatter M, et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. *J Pediatr Surg.* 2004;39(3):424-9; discussion 424-9.
22. Munkarah A, Gershenson DM, Levenback C, Silva EG, Messing MJ, Morris M, et al. Salvage surgery for chemorefractory ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol.* 1994;55(2):217-23.
23. Looijenga LH, Stoop H, de Leeuw HP, de Gouveia Brazao CA, Gillis AJ, van Roozendaal KE, et al. POU5F1 (OCT3/4) identifies cells with pluripotent potential in human germ cell tumors. *Cancer Res.* 2003; 63(9):2244-50.
24. Cheng L, Thomas A, Roth LM, Zheng W, Michael H, Karim FW. OCT4: a novel biomarker for dysgerminoma of the ovary. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(10):1341-6.
25. Sever M, Jones TD, Roth LM, Karim FW, Zheng W, Michael H, et al. Expression of CD117 (c-kit) receptor in dysgerminoma of the ovary: diagnostic and therapeutic implications. *Mod Pathol.* 2005;18(11):1411-6.
26. Lai CH, Chang TC, Hsueh S, Wu TI, Chao A, Chou HH, et al. Outcome and prognostic factors in ovarian germ cell malignancies. *Gynecol Oncol.* 2005;96(3):784-91.
27. O'Connor DM, Norris HJ. The influence of grade on the outcome of stage I ovarian immature (malignant) teratomas and the reproducibility of grading. *Int J Gynecol Pathol.* 1994;13(4):283-9.
28. Dark GG, Bower M, Newlands ES, Paradinis F, Rustin GJ. Surveillance policy for stage I ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 1997;15(2):620-4.
29. Quirk JT, Natarajan N. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992-1999. *Gynecol Oncol.* 2005;97(2):519-23.
30. Williams SD. Ovarian germ cell tumors: an update. *Semin Oncol.* 1998;25(3):407-13.
31. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Ovarian germ cell tumors (PDQ): treatment. 2004. Disponible en: <http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq>
32. Horwich A, Sleijfer DT, Fossà SD, Kaye SB, Oliver RT, Cullen MH, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic non-seminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol.* 1997;15(5):1844-52.
33. Dimopoulos MA, Papadimitriou C, Hamilos G, Efsthathiou E, Vlahos G, Rodolakis A, et al. Treatment of ovarian germ cell tumors with a 3-day bleomycin, etoposide, and cisplatin regimen: a prospective multicenter study. *Gynecol Oncol.* 2004;95(3):695-700.
34. Gershenson DM. Update on malignant ovarian germ cell tumors. *Cancer.* 1993;71(4 Suppl):1581-90.
35. Einhorn L, Stender M, Williams S. Phase II Trial of Gemcitabine in Refractory Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol.* 1999;17(2):509.
36. Seymour M, Mansi J, Gallagher C, Gore ME, Harper PG, Evans TR, et al. Protracted oral etoposide in epithelial ovarian cancer: a phase II study in patients with relapsed or platinum-resistant disease. *Br J Cancer.* 1994;69(1):191-5.