



TUMORES MALIGNOS DE CELULAS GERMINALES DE OVARIO

J. Albareda. Área de Ginecología y Obstetricia. Fundación Hospital Alcorcón. jalbareda@fhalcorcon.es

DEFINICIÓN

Están formados por varios tipos de tumores histológicamente diferentes, que tienen en común su origen en las células germinales primitivas de la gónada primitiva.

El concepto de tumor germinal de ovario se basa:

- 1- histogénesis común
- 2- elementos tumorales histológicamente diferentes dentro de la misma masa tumoral
- 3- neoplasias similares extragonadales a lo largo de la línea de emigración de las células germinales primitivas desde el saco vitelino hasta la cresta gonadal
- 4- homología entre los distintos tipos de tumores en hombres y mujeres

EPIDEMIOLOGÍA

En relación a la disminución de la natalidad y el consecuente envejecimiento poblacional, se está produciendo una disminución en la incidencia de estos tumores.

Representan el 20-25% de los tumores ováricos y de ellos únicamente un 3% son malignos. Menos de un 5% de todos los tumores malignos del ovario son TCG.

Ocurren principalmente durante la adolescencia y la edad adulta precoz. El rango de edad, dependiendo de las distintas series va de los 5 a los 35 años.

-Así Jeffrey y col en una revisión de 91 casos observaron un media de edad de 20,9 años (rango: 10-35 años).

-Suita y col revisaron un total de 117 casos entre niños y niñas con una media de 4,5 años (rango: 2 meses a 17 años)

-Bafna y col estudiaron un total de 33 casos con una media de edad de 17 años (rango: 4-32)

Es característica la falta de herencia en este tipo de tumores.

El uso de hormonas exógenas durante el embarazo y un aumento de masa corporal previa al embarazo podría aumentar el riesgo significativamente a presentar tumores germinales de ovario en su descendencia OR=3.60 (CI 1,2-13,1) y OR=2.7 (CI 1-7,7) respectivamente.

El 10-15% de los disgerminomas son bilaterales, mientras que los nodisgerminomas suelen ser prácticamente unilaterales.

CITOGENÉTICA

A diferencia de los tumores testiculares, en estos tumores no se ha conseguido demostrar ningún marcador cromosómico relevante Únicamente en el disgerminoma el oncogen c-k-ras localizado en el cromosoma 12 se encuentra presente en algunas pacientes.

HISTOGÉNESIS

Los TCG forman un amplio abanico de entidades tumorales que reflejan la pluripotencialidad de las células madre germinales presentes en el ovario.

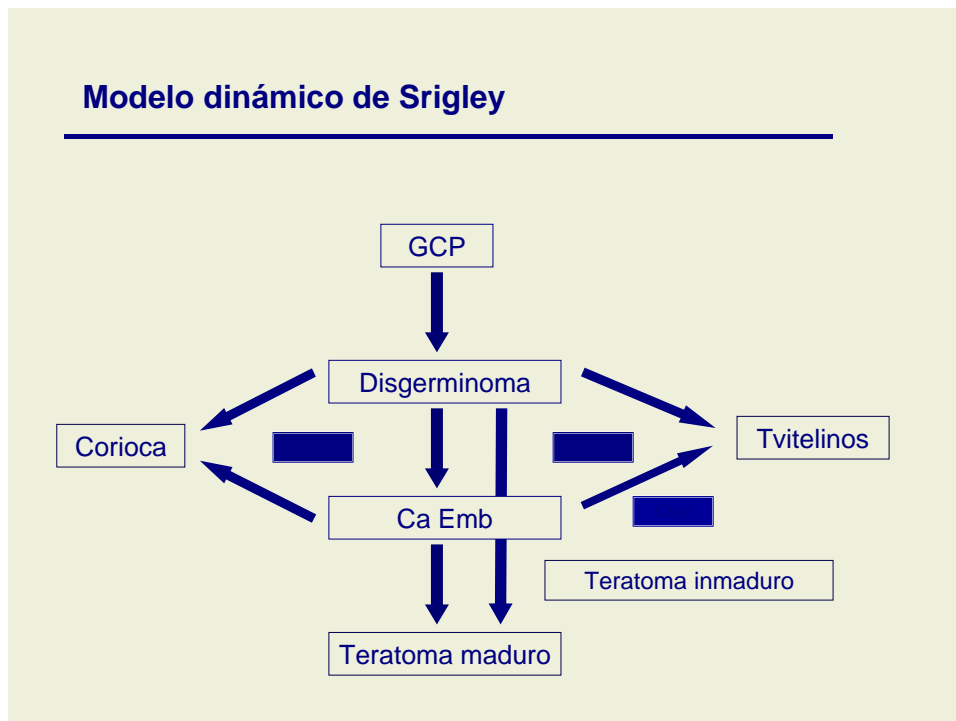
-La histogénesis de los distintos TCG no es unívoca. TM morfológicamente similares puede ser diferente en función de la edad de presentación y de la topografía del tumor.

-Los germinomas pueden experimentar fenómenos de diferenciación y podrían ser un estadio precursor en el desarrollo de otros tumores germinales.

Esto puede explicar la alta frecuencia de TM mixtos de células germinales con componente germinomatoso.

-los TM germinales muestran un solapamiento difuso que hace difícil el enmarcar una masa tumoral en un tipo histológico determinado.

Por estas razones se ideó el **de histogénesis dinámica de Srigley.**



Para este modelo cada tipo histológico es considerado como una unidad dinámica.

También introduce el concepto de marcador tumoral, proteínas secretadas y compartidas por este tipo de tumores.

El grado de potencial maligno es inverso al grado de desarrollo embriológico.

CLASIFICACIÓN DE TEILUM MODIFICADA (OMS)

1-BLASTOMA EMBRIONARIO

- Diferenciación extraembrionaria
 - coriocarcinoma
 - TM del seno endodermico
 - ca extraembrionario

- Diferenciación embrionaria (Teratoma)
 - mixto
 - maduro
 - inmaduro

2-DISGERMINOMA

CLASIFICACION SEGUN LA MODIFICACIÓN DE WHO (The world Health organization)

1-DISGERMINOMAS

2-NODISGERMINOMAS

- ca embrionario
- poliembrioma
- TM vitelinos(del saco endodérmico primitivo)
- coriocarcinoma
- teratoma
 - inmaduro
 - maduro:
 - sólido
 - quístico: quiste dermoide (teratoma quístico maduro) / quiste dermoide con transformacion maligna.
- monodérmico muy especializado:
 - estroma ovárico
 - carcinoide
 - estoma ovárico y carcinoide
 - otros
- formas mixtas

La frecuencia en la aparición de los estos tumores es similar en las distintas series que se describen en la literatura.

- 41,9% disgerminomas
- 21,6% teratomas inmaduros
- 17,6% TM del seno endodermico
- 14,9% Tm mixtos de cel germinales
- 4,1% carcinomas embrionarios

En este estudio el estadio FIGO.

- 75,7% estadio I (45,9% IA y 29,7% IB)
- 1,4% estadio IIA y 2,8% IIB
- 1,4% estadio IIIA y un 13,5% IIIB
- 5,4% estadio IV



DISGERMINOMAS

Constituyen el 1 al 2% de las neoplasias primarias del ovario.

Aparecen con mayor frecuencia durante la adolescencia y inicio de la vida adulta (85% < 30 años).

El estadio diagnóstico más frecuente es el IA (65-75%).

Es característica una elevación sérica de LDH y hCG.

La hCG muestra niveles elevados entre 2-3%. La AFP suele ser negativa o ligeramente elevada hasta 10ng/ml.

Los síntomas como en la mayoría de los TCG no son característicos. Suelen ser tumores grandes con crecimiento rápido. Estos tumores pueden romperse dando lugar a implantes peritoneales o adherirse a estructuras próximas.

Es la segunda causa de cáncer de ovario que podemos encontrar durante la gestación después del cistoadenocarcinoma seroso.

Puede causar amenorrea, disgenesia gonadal, anomalías menstruales y endocrinas.

Las metástasis se producen principalmente vía linfática a ganglios iliacos y de la aorta terminal, extendiéndose a mediastino y región supraclavicular.

La diseminación hematológica es más tardía con mayor frecuencia a hígado, pulmón y hueso.

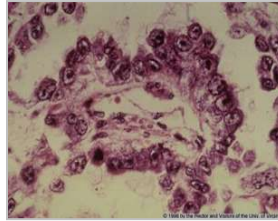
Aunque son radio y quimiosensibles el tratamiento primario es quirúrgico.

Factores que empeoran el pronóstico:

- tumor grande > 10cm, aunque la mayoría de los autores coinciden en que no tiene importancia y por lo tanto no se deberían realizar por esta causa tratamientos adyuvantes.
- >40 años y <20 años aunque no se repite en todas las series.
- la presencia de **otros elementos histológicos de células germinales** (seno endodermico) si parece empeorar el pronóstico en estas pacientes.

A pesar de su excelente supervivencia, por su respuesta a la QMT, no hay que olvidar que los disgerminomas son tumores muy malignos y debemos insistir en que es necesario realizar un correcto estadiaje quirúrgico debido a que la recidiva del tumor, inadecuadamente valorado y por lo tanto mal tratado, se sitúa entre un 15-20% de los casos.

TM DEL SENO ENDODERMICO



Es el segundo en frecuencia 22%.

Suele ser tumores grandes de 10-30cm de diámetro. Suelen presentarse como dolor abdominal agudo y masas pélvica.

Produce elevación sérica a fetoproteína. Este marcador constituye el patrón oro de los marcadores en este tipo de tumores. Habitualmente supera cifras de 500-1000ng/ml, pero esta elevación no es exclusiva de estos tumores. Pueden ocurrir elevaciones ligeras en teratomas inmaduros, disgerminomas y otros tipos histológicos.

Nivele de AFP

>1000ng/ml Tumores vitelinos.

<500ng/ml Teratoma inmaduro/Carcinoma embrionario/Carcinoma hepatoide.

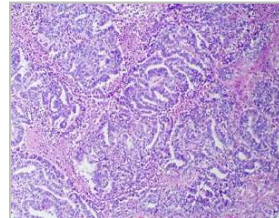
<50ng/ml Disgerminoma/Tm de Sertoli-Leidig/Retiforme.

Son altamente malignos y de rápido crecimiento. Solo en rarísimos tumores vitelinos bien diferenciados se ha detectado un buen pronóstico en ausencia de tratamiento (no sometidos a QMT).

La respuesta a la QMT se refleja en extensas áreas de necrosis y posterior cicatrización.

Otro aspecto es su asociación con tumores hematopoyéticos habitualmente leucemias de tipo mieloide.

CARCINOMA EMBRIONARIO



Es uno de los tumores de ovario de mayor malignidad. Su prevalencia se sitúa en un 4%. La edad media de aparición se encuentra en los 15 años.

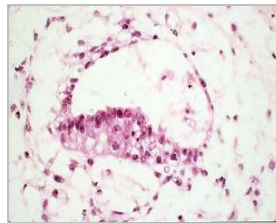
Da lugar a alteraciones hormonales en >50% de los casos en forma de pubertad precoz, hemorragia uterina irregular, amenorrea, hirsutismo.

La SV es mejor que la de los TM del seno endodérmico.

Produce elevación de la a fetoproteína y hCG.

Existe cada vez mayor acuerdo entre los autores que estos tumores son casi exclusivos del testículo y algunas localizaciones extragonadales. Es muy posible que los presentados en el ovario correspondan a tumores originados en gónadas disgenésicas puras o mosaicos XY.

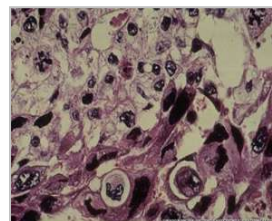
POLIEMBRIOMA



Muy raro. Se suele asociar al teratoma inmaduro. Es sumamente maligno, invade estructuras y órganos adyacentes produciendo metástasis intrabdominales.

No es radiosensible y se desconoce si es sensible a la QMT.

CORIOCARCIONOMA



Es raro y muy maligno. Puede asociarse a pubertad precoz.

Formas:

- C. gestacional primario asociado a EE ovárico (1)
- C. metastásico de Coriocarcinoma gestacional primario originado en ap genital con mas frecuencia el útero (2)
- TM de cel germinales diferenciado hacia estructuras trofoblásticas (3)

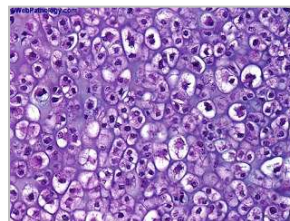
También se puede dividir en:

- C. gestacional (1 y 2)
- C. no gestacional o teratoide (3)

Es característica la producción de hCG

La respuesta a la QMT es similar en ambos. La diferencia entre el gestacional y el teratoide puede hacerse mediante la identificación en el tejido tumoral de secuencias de DNA que son paternas en los gestacionales y en los teratoides maternas.

TM MIXTO DE CEL GERMINALES



Están formados al menos por dos elementos de cel germinales malignas, siendo el disgerminoma el más frecuente (80%). El componente más significativo suele dar el pronóstico de la enfermedad determinará el tratamiento y seguimiento.

TERATOMA INMADURO



Es frecuente la presencia de tejido maduro que a veces puede predominar. Representan el 1% de todos los tumores del ovario.

Más frecuente en las dos primeras décadas de la vida.

La cantidad de tejido neural inmaduro según NORRIS determina el grado tumoral.

La clasificación es según la cantidad y el grado de inmadurez celular (0,1,2,3).

Las mujeres jóvenes suelen tener mejor grado.

Prácticamente nunca son bilaterales.

El pronóstico lo determina el grado tumoral y el nº de implantes y se debe determinar el grado tumoral del tumor primario así como de los implantes.

La supervivencia después de la cirugía sólo está relacionada con el grado tumoral, especialmente por sus elementos neurales.

De pronóstico variable, son una mezcla desorganizada de numerosos tejidos, habitualmente neurales, en distintos estados de progresión embriológica diferenciada.

Pueden dar lugar a implantes peritoneales:

-pueden ser maduros se consideran benignos. Es probable que procedan de tejidos inmaduros que posteriormente maduran a nivel del peritoneo, otros piensan que representan un fenómeno metaplásico local del peritoneo.

-También se ha descrito una melanosis peritoneal.

-implantes inmaduros.

Este tipo histológico puede dar lugar a cambios vasculares. La extensa angiogénesis puede determinar grandes hemorragias y también puede estar presente en los implantes peritoneales y pueden producir una hemorragia intraperitoneal extensa ocasionalmente letal.

CLINICA

Los síntomas no son específicos.

- distensión o dolor abdominal
- si el tumor tiene un crecimiento rápido puede producir síntomas de torsión, infección o rotura
- rasgos clínicos endocrinos, paraendocrinos o síndrome paraneoplásico por la liberación de péptidos y hormonas. Hipertiroidismo, pubertad precoz, síndrome carcinoide

Hemos de sospechar de ellos ante un tumor anexial en una adolescente o mujer joven.

DIAGNÓSTICO

Clínica

Ecografía.

Suelen mostrarse como tumoraciones de apariencia compleja, con áreas sólidas, zonas de necrosis y hemorragia.

Es imposible diferenciar los teratomas maduros de los inmaduros.

TAC, puede ayudar a detectar metástasis intrabdominales y linfáticas.

Marcadores séricos.

- ***a fetoproteína***, en los TM del saco vitelino, a menudo en los ca embrionarios y poliembrionarios, a veces en los teratomas inmaduros.
- ***HCG***, en el coriocarcinoma, ca embrionario, poliembrionario y TM mixtos con elementos de coriocarcinoma.

TRATAMIENTO

La cirugía de los tumores germinales de ovario debe de ser, siempre que sea posible, conservadora. La cirugía radical únicamente podría tener indicación en los casos en que no se desee preservar la fertilidad y en estadios IV de la enfermedad.

Vía de abordaje puede ser:

- Laparotómica, permite una excelente visualización del abdomen, evita la rotura del tumor, permite realizar una cirugía de estadiaje completa
- Laparoscopia, en manos expertas es factible. Podría quedar limitada en caso de tumores grandes.

Técnica:

- salpingooferectomía unilateral.
- aspiración de líquido peritoneal (ascitis) o de lavado peritoneal.
- omentectomía, apendicectomía, biopsias peritoneales, sampling linfático pélvico / paraotrico.
- la práctica de la biopsia del ovario contralateral es controvertida.

La mayoría de los autores coinciden en que esta práctica puede dañar y favorecer la formación de adherencias peritoneales que puede ser causa de esterilización mecánica posterior. La gran mayoría de estos tumores son unilaterales con excepción de los disgerminomas (10-15%). La bilateralidad suele ocurrir en caso de enfermedad avanzada. En el estudio realizado por Jeffrey y col de un 17,6% de biopsias realizadas en ovarios afectados macrocopicamente en un 12,2% de los casos fueron negativas y solo en un 5,4% presentaron quiste benignos, no detectándose enfermedad maligna en ningún caso.

Aunque la bilateralidad oculta ha sido descrita, debería ser realizada únicamente en aquellas pacientes que presenten afectación macroscópica.

Estadios avanzados, no deben ser una contraindicación para la práctica de tratamiento conservador. Con una correcta quimioterapia adyuvante estas mujeres jóvenes pueden mantener su función ovárica y capacidad reproductora. No existe evidencia de que la realización de la cirugía radical aumente la supervivencia en estas pacientes.

En estudio realizado por Suita y col mostró una SV del 100% a los 5 años en los tumores en estadio I, del 75% en estadio II, 67,3% en estadio III y del 54,8% en estadio IV. La diferencia entre la supervivencia a los 5 años entre el estadio I y el II, III y IV eran estadísticamente significativas ($p < .001$). La supervivencia a los 5 años en los disgerminomas fue del 92,3% del 80% para el ca embrionario, 75% para otros y el 50% de los coriocarcinomas. Los coriocarcinomas fueron significativamente peor que los carcinoma embrionarios y los disgerminomas $p < .05$

Todos las pacientes requerirán QMT postoperatoria, excepto teratoma inmaduro en estadio I y grado tumoral I y en los disgerminomas estadio IA.

El efecto de la QMT sobre los ovarios des estas mujeres jóvenes puede producir fibrosis cortical, disminución en el número de los folículos y alteración en la función folicular. Los ovarios de la mujer prepuber son más resistentes que los de las niñas que no han presentado la menarquia.

El 62% de estas mujeres durante el tratamiento con QMT quedan en amenorrea pero de estas un 92% recuperan sus ciclos normales.

El uso de anticonceptivos orales durante el tratamiento con QMT podría tener un efecto protector sobre la función ovárica.

La QMT produce hasta un 20% de esterilidad en estas pacientes, pero en uno de los pocos estudios que nos habla de la futura fertilidad en estas pacientes de 10 mujeres en estadio III con diferentes tipos histológicos llegaron a conseguir gestación 8 de ellas.

Table 4. Patients With Advanced Disease Treated Conservatively and Who Attempted to Conceive

Patient Identification	Diagnosis	FIGO stage
13	Mixed germ cell	III C*
32	Mixed germ cell	III B†
43	Dysgerminoma	III C*
45	Immature teratoma	III A*
54	Dysgerminoma	III C*
59	Immature teratoma	III B*
80	Immature teratoma	III C†
93	Immature teratoma	III A*
100	Mixed germ cell	III A*
102	Dysgerminoma	III C*

FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics.

* Attempted to conceive successfully.

† Attempted to conceive unsuccessfully.

La QMT parece ser que no incrementa significativamente la frecuencia de anomalías congénitas en la descendencia de estas pacientes.
Esta descrito un incremento de alteraciones cardiacas en hijos de pacientes sometidas a tratamiento con actinomicina D.
La QMT no es responsable de un mayor número de defectos en la descendencia.

ESTADIOS FIGO

La clasificación exacta de los tumores germinales de ovario requieren un examen cuidadoso de la totalidad del diafragma, canales paracólicos, ganglios pélvicos, ganglios paraórticos y del omento.

El ovario contralateral deberá ser examinado con cuidado y si fuera necesario se debería realizar una biopsia.

El líquido ascítico deberá examinarse citológicamente. Si no hay ascitis se deberán realizar lavados peritoneales antes de manipular el tumor.

Aunque no necesaria para una clasificación formal es necesario determinar los niveles de AFP y hCG tan pronto se establezca el diagnóstico, ya que su persistencia después de la cirugía indica que el tumor no ha sido resecado.

Las etapas son similares a las establecidas por la FIGO para tumores malignos epiteliales:

ESTADIO I

-Disgerminomas salpingooforectomía unilateral en jóvenes, desean preservar fertilidad, o preservar el embarazo.

En los IA se observaran sin tratamiento adyuvante. Del 15-20% recidivaran pero pueden ser tratadas con éxito con gran probabilidad de curación.

Las clasificadas de forma incompleta o en etapas avanzadas deberán recibir probablemente tratamiento adyuvante.

-Otros tumores de cel germinales salpingooforectomia unilateral si se desea preservar la fertilidad. Los que no sean disgerminoma puros o teratomas inmaduros de grado I se administra QMT adyuvante, aunque hay series que han demostrado una SV excelente en todos los tumores en etapa I sin QMT controlados con vigilancia y reservar la QMT en casos de recurrencia.

El second-look no es beneficiosa en pacientes con tumores resecados de forma completa.

ESTADIO II

-Disgerminoma salpingooforectomia unilateral en pacientes jóvenes con deseo gestacional. QMT adyuvante.

Las otras pacientes realizar HATS + AB.

-Otros salpingooforectomia unilateral cuando se desee preservar la fertilidad.

El second-look puede ser útil en pacientes cuyo tumor no fue resecado completamente con el tratamiento inicial y las que tuvieron elementos de teratoma en su tumor primario.

ESTADIO III

-Disgerminomas salpingooforectomía unilateral en pacientes que deseen preservar la fertilidad. Aunque siempre con QMT.

El tratamiento indicado en este caso sería la HATS +AB.

-Otros salpingooforectomía unilateral en pacientes que deseen preservar la fertilidad. Aunque siempre con QMT.

El tratamiento indicado en este caso sería la HATS +AB.

El second-look puede ser útil en pacientes cuyo tumor no fue reseccionado completamente con el tratamiento inicial y las que tuvieron elementos de teratoma en su tumor primario.

ESTADIO IV

-Disgerminoma Es la HATS + AB con la resección del tumor macroscópico de abdomen y pelvis. Se debe considerar la salpingooforectomía unilateral en pacientes que deseen preservar la fertilidad. QMT. No está demostrado el beneficio del second-look.

-Otros Es la HATS + AB con la resección del tumor macroscópico de abdomen y pelvis. Se debe considerar la salpingooforectomía unilateral en pacientes que deseen preservar la fertilidad. QMT. No está demostrado el beneficio del second-look.

SECOND –LOOK

No es necesario en pacientes con resección completa inicial o en pacientes con tumor avanzado que no contiene elementos de teratoma. Pacientes con resección incompleta del tumor que inicialmente contenía elementos de teratoma pueden beneficiarse de este procedimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- 1-Angiolo Gadducci. The management of malignant nondysgerminomatous ovarian germ cell tumors. *Anticancer Research* 2003; 23: 1827-1836.
- 2-Casey AC. Dysgerminoma: the role of conservative surgery. *Gynecol Oncol.* 1996;63:352-357.
- 3-Jacob Tangir, MD. Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary. *The American college of obstetricians and gynecologists.* 2003; 101:251-257.
- 4-Jeffrey J.H.Low. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. *Cancer* 2000; 89: 391-298.
- 5-Gershenson DM. Management of early ovarian cancer: germ cell and sex cord-stromal tumors. *Gynecol oncol* 1994;55:62-72.
- 6-Krishnansu Tewari. Malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstetrics & Gynecology* 2000;95:128-133.
- 7-Monica Terenziani. Childhood malignant ovarian germ cell tumors: a monoinstitutional experience. 2001;81:436-440.

8-Stephen D. Second-Look laparotomy in ovarian germ cell tumors: The Gynecologic oncology group experience. *Gynecologic Oncology* 1994; 52:287-291.

9-U.D.Bafna. Germ cell tumors of the ovary: Is there a role for aggressive cytoreductive surgery for nondysgerminomatous tumors?. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 11, 300-304.

10-Weinstein D. The role of wedge resection of the ovary as a cause for mechanical sterility. *Surg Gynecol Obstet* 1975;141:417-8.

11-Yehuda Ben David, M.D. Tumor chemoconversion following surgery, chemotherapy, and normalization of serum tumor markers in a woman with a mixed type germ cell ovarian tumor. *Gynecologic Oncology* 2002;84:464-467.