

Tumor de células germinales de ovario: características clínicas y resultados del tratamiento

Armando Quero-Hernández,* Reyna Estrada-Correa,*
Héctor Tenorio-Rodríguez,** Rubén M. Álvarez-Solís***

Resumen

Introducción: Los tumores malignos de ovario son raros en niñas y adolescentes. El subtipo histológico más frecuente es el derivado de células germinales. El curso biológico de este grupo heterogéneo de neoplasias varía. Las principales manifestaciones clínicas son una masa palpable y dolor abdominal crónico. El resultado del tratamiento ha mejorado sustancialmente con esquemas de quimioterapia de combinación. El objetivo es presentar los resultados del tratamiento en tumores primarios de células germinales malignos de ovario.

Material y métodos: Se revisaron retrospectivamente 16 casos de pacientes con tumor primario de células germinales de ovario, para analizar características clínicas, cirugía realizada y esquema de quimioterapia aplicado, así como resultado del tratamiento.

Resultados: La edad media fue de 13.8 años; en 75 % de los casos estuvo afectado el ovario izquierdo; el subtipo histológico más frecuente fue el disgerminoma (56%). La distribución por etapas fue la siguiente: etapa I, una paciente; etapa II, tres pacientes; etapa III, diez pacientes; etapa IV, dos pacientes. En 70 % de los casos únicamente se tomó biopsia. El promedio de ciclos de quimioterapia (cisplatino, etopósido y bleomicina) fue de cuatro; 85 % de las pacientes tuvo una sobrevida mayor de dos años.

Conclusiones: El procedimiento quirúrgico realizado fue conservador y se observó adecuada respuesta con el esquema combinado de quimioterapia.

Palabras clave: Tumor de células germinales, ovario.

Summary

Background: Ovarian malignant neoplasms in young girls and teenagers are unusual. The most frequent histological subtypes found are those derived from germ cells. The biological course of this heterogeneous group of neoplasm is unpredictable. The main clinical symptom is chronic abdominal pain and palpable abdominal tumor. Treatment has been improved with combined modality therapy. We present treatment results of the germ cell subtype of malignant ovarian tumors.

Methods: A retrospective review was performed from the medical records of 16 ovarian germ cell patients in order to analyze clinical characteristics, type of surgery performed and chemotherapy, as well as final treatment results.

Results: Mean age was 13.8 years, and the left ovary was affected in 75% of cases. The most frequent histological subtype was dysgerminoma (56%). Stage distribution was as follows: stage I, one patient diagnosed with choriocarcinoma; stage II, three cases (19%); stage III, 10 cases; and 2 cases in stage IV. Biopsy was performed in 70% of cases. Mean number of chemotherapy cycles (cisplatin, etoposide and bleomycin) was 4, and 85% of patients survived >2 years.

Conclusions: Surgical procedure was conservative and a favorable outcome was observed for the chemotherapy cycles.

Key words: Malignant germ cell, ovarian.

Introducción

Aproximadamente la mitad de las lesiones de ovario se debe a neoplasias; los tumores con elementos malignos de ovario son raros en pediatría. El tipo histológico más encontrado es el de células germinales y en menor proporción los de tejido epitelial y los del cordón sexual-estromal.¹ Los tumores malignos de células germinales ocurren en 2.9 % del total de las neoplasias en niñas y adolescentes, y 26 a 34 % de ellos se localiza en ovario.^{1,2} Se reporta una incidencia de 2.4 casos por millón de personas menores de 15 años de edad.^{3,4} En nuestro país la frecuencia de neoplasias malignas de ovario es de 3.4 %.⁵

* Área de Oncología Pediátrica, Hospital General “Dr. Aurelio Valdivieso”.
** Pediatra, práctica privada, Oaxaca, Oaxaca.
*** División de Cirugía Pediátrica. Hospital del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”. Villahermosa, Tabasco.

Solicitud de sobretiros:

Armando Quero-Hernández,
Área de Oncología Pediátrica, Hospital General “Dr. Aurelio Valdivieso”,
Calzada Porfirio Díaz 400, Col. Reforma, 68050 Oaxaca, Oaxaca, México.
E-mail: a_quero_hernandez@hotmail.com

Recibido para publicación: 24-07-2006

Aceptado para publicación: 04-10-2006

El subtipo histológico más común es el derivado de células germinales, que representa 70 % de los casos,⁶ en el siguiente orden de frecuencia: disgerminomas, 42 %; teratomas inmaduros, 21 %; tumor de senos endodérmicos, 17 %; tumor de células germinales mixto, 15 %.⁷

La principal manifestación clínica es la presencia de una masa pélvica o abdominal, acompañada o no de dolor abdominal, que puede ser agudo o crónico, según ocurra o no torción ovárica.^{8,9} En su evaluación se considera la medición de marcadores tumorales séricos (alfa-fetoproteína y la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana), así como estudios de ultrasonografía o tomografía axial computarizada o resonancia magnética.

El comportamiento clínico y biológico de los tumores de células germinales es variado. Son de crecimiento rápido y pueden afectar a uno o ambos ovarios. En la literatura se refieren diferentes factores pronósticos: grado de diferenciación de la célula germinal primordial que les da origen, etapa de la enfermedad, grado de resección alcanzado y esquema de quimioterapia utilizado.^{10,11}

El resultado del tratamiento de las pacientes con tumores de células germinales de ovario ha mejorado de manera notable con los regímenes de quimioterapia de combinación que incluyen cisplatino, bleomicina, etopósido y vinblastina; recientemente se está probando el carboplatino. Estos esquemas han permitido realizar intervenciones quirúrgicas menos mutilantes, preservando la capacidad reproductiva de las pacientes, sin perder el objetivo del tratamiento quirúrgico de los tumores de ovario: la resección completa del tumor.^{12,13} La radioterapia se recomienda para los tumores radiosensibles.^{14,15}

El objetivo de este trabajo es presentar las características clínicas y el tratamiento aplicado a pacientes con tumor maligno de células germinales de ovario.

Material y métodos

Estudio retrospectivo y descriptivo de corte transversal. Se revisaron los expedientes clínicos de 16 pacientes que entre enero de 1998 y diciembre de 2003 fueron diagnosticadas con neoplasia maligna de ovario y recibieron tratamiento quirúrgico y quimioterápico, con seguimiento mínimo de dos años. Fueron analizadas las siguientes variables: edad, ovario afectado, cuadro clínico, hallazgo de histopatología, procedimiento quirúrgico realizado (resección completa, parcial o sólo biopsia). La estadificación de la enfermedad se efectuó acorde con el sistema del *Pediatric Oncology Group*³ (cuadro I). Así mismo, evaluamos esquema de quimioterapia aplicado y sus resultados.

Resultados

La edad de las 16 pacientes osciló entre nueve y 19 años, con una media de 13.8 años (cuadro II). El ovario izquierdo resultó

Cuadro I. Sistema POG/CCG de estadificación de tumores de células germinales de ovario

Etapa	Extensión de la enfermedad
I	Limitada al ovario u ovarios; lavado peritoneal negativo a células malignas. Sin evidencia clínica, radiológica e histológica de enfermedad alrededor de los ovarios. Marcadores tumorales séricos negativos posteriores a la cirugía.
II	Residual microscópico o ganglios positivos (< 2 cm, medidos por el patólogo). Líquido peritoneal negativo a células tumorales. Marcadores tumorales positivos o negativos.
III	Ganglios linfáticos mayores de 2 cm, con metástasis. Residual macroscópico o sólo biopsia. Involucramiento visceral contiguo (peritoneo, intestino, vejiga). Lavado peritoneal positivo para células malignas. Marcadores tumorales positivos o negativos.
IV	Metástasis a distancia.

POG = *Pediatric Oncology Group*; CCG = *Children Cancer Group*.
Castleberry R. *Germ cell tumors*. En: *Principles and practice pediatric oncology*. Third edition. Lippincott-Raven; 1997, pp. 921-945.

Cuadro II. Características clínicas de las pacientes con tumor de células germinales de ovario

	Núm.	%
Edad		
10 a 14 años	9	56
15 a 19 años	7	44
Lado afectado		
Izquierdo	12	75
Bilateral	3	18
Derecho	1	6
Cuadro clínico		
Dolor	16	100
Masa palpable	16	100
Hemorragia	3	18
Etapa (POG/CCG)		
I	1	6
II	3	19
III	10	63
IV	2	12

POG = *Pediatric Oncology Group*; CCG = *Children Cancer Group*.

afectado con mayor frecuencia, en tres de cada cuatro casos. La tumoración fue bilateral en tres (18 %) y del lado derecho en

Cuadro III. Distribución de los casos de tumor de células germinales, según etapa, subtipo histológico y tratamiento

Núm.	Etapa	Diagnóstico	Tratamiento		Quimioterapia (Núm. ciclos)	Seguimiento meses
			Cirugía	Radioterapia		
1	I	Coriocarcinoma	RC	No	No	66
2	II	Disgerminoma	RC	No	CBE (4)	36
3	II	Tumor células germinales	RC	No	CBE (4)	24
4	II	Tumor células germinales	RC	No	CBE (4)	27
5	III	Carcinoma embrionario	RC	No	CBE (8)	26
6	III	Disgerminoma	RI	No	CBE (4)	14
7	III	Disgerminoma	Biopsia	No	CBE (6)	24
8	III	Disgerminoma	Biopsia	Sí	CF-CD (7)	35
9	III	Disgerminoma	RI	No	CBE (6)	30
10	III	Disgerminoma	RI	No	CBE (6)	36
11	III	Disgerminoma	Biopsia	Sí	CBE (7)	24 deceso AT
12	III	Disgerminoma	RI	No	CBE (6)	25
13	III	Tumor células germinales	Biopsia	No	CBE (6)	23
14	III	Tum. Sen. Endod.	Biopsia	No	CBE (8)	18 deceso AT
15	IV	Disgerminoma	Biopsia	No	CBE (6)	24
16	IV	Tum. Sen. Endod.	Biopsia	No	CBE (6)	25

SLE = sobrevivida libre de enfermedad desde el momento del diagnóstico a última visita;

RC = resección completa; RI = resección incompleta; CBE = cisplatino, bleomicina, etopósido; CF-CD = ciclofosfamida-cisplatino; AT = actividad tumoral.

uno. Histológicamente el subtipo más frecuente fue el disgerminoma (56 %), seguido del tumor de células germinales mixto, tumor de senos endodérmicos, carcinoma embrionario y coriocarcinoma (cuadro III).

El dolor abdominal y la masa palpable fueron las manifestaciones clínicas en todos los casos; se observó hemorragia vaginal en 20 % y cuadro de abdomen agudo por ruptura del tumor y torsión en 12 %.

El tiempo medio de evolución desde el inicio de la sintomatología hasta el momento del diagnóstico fue de 6.1 meses (rango de 1 a 11 meses); 70 % de las pacientes procedía de medio rural.

De las 16 pacientes, en cinco (30 %) se efectuó resección completa del tumor; el procedimiento quirúrgico más realizado fue la salpingo-ooforectomía unilateral, con toma de biopsia del ovario contralateral (cuadro III). En 11 casos (70 %) la cirugía consistió en toma de biopsia; tres de esas pacientes fueron sometidas a una segunda intervención quirúrgica para resección del tumor residual. La distribución por etapas fue la siguiente:

- *Etapa I*, una sola paciente (6.25 %), con diagnóstico de coriocarcinoma, lográndose resección completa, sin manejo quimioterápico ni radiación; 60 meses después del diagnóstico permanecía viva y libre de enfermedad.
- *Etapa II*, tres casos (18.75 %)
- *Etapa III*, 10 casos (62.5 %)
- *Etapa IV*, dos casos (12.5 %)

El esquema de quimioterapia consistió básicamente en 20 mg/m²/día de cisplatino, días 1 a 5; 15 u/m²/día de bleomicina en día

2; 100 mg/m²/día de etopósido, días 1 a 5. Ciclos que se repitieron cada tres o cuatro semanas. En promedio las pacientes en etapa II recibieron cuatro cursos; las pacientes en etapa III y IV, seis. De nueve pacientes con disgerminoma, a dos se les administró radioterapia además de quimioterapia.

El seguimiento promedio de las sobrevivientes fue de 28.5 meses. Dos pacientes en etapa III presentaron recaída local (un caso con disgerminoma y otro con tumor de senos endodérmicos), falleciendo por actividad tumoral.

Discusión

Las neoplasias malignas de ovario son inusitadas en la población pediátrica y adolescencia. Representan alrededor de 10 % de las masas ováricas y menos de 1 % de los todos los cánceres en este grupo de edad. La variante histológica más frecuente es la derivada de las células germinales, y en menor frecuencia, las del epitelio y tumores estromales.

Las manifestaciones clínicas comunes en las pacientes estudiadas fueron la presencia de masa abdomino-pélvica y de dolor. La media de edad fue de 13 años, similar a lo informado por otros autores,^{1,4,6} la diferencia consistió en que en nuestro grupo se vieron afectadas por igual las pacientes entre 10 y 14 años y las de 15 a 19 años.

Los resultados del tratamiento de los tumores de células germinales malignos de ovario han mejorado sustancialmente con el

advenimiento de esquemas de quimioterapia que combinan cisplatino, bleomicina y etopósido, o un alcaloide de la vinca: se espera que más de 90 % de las pacientes logren una sobrevida libre de enfermedad a más de cinco años, como lo demuestran los estudios llevados a cabo por Billmire y Gershenson y colaboradores.^{10,16} Los resultados obtenidos en nuestro grupo de estudio son comparables con lo señalado; 87 % de las pacientes tuvo un promedio de sobrevida de 28.5 meses, que sugiere la efectividad del manejo quimioterápico utilizado. Existen otros esquemas, como altas dosis de cisplatino o el uso de carboplatino.¹⁷

La frecuencia de recaída y mortalidad por enfermedad progresiva en el grupo de pacientes estudiadas fue de 12.5 %. Aunque nuestra comparación tiene la limitante de la reducida muestra, creemos que la quimioterapia de combinación es adecuada, sobre todo cuando analizamos los casos con enfermedad avanzada sometidos únicamente a biopsia (58 %) o aquellos con resección incompleta (33 %): en 90 % de las pacientes con enfermedad macroscópica la única terapia fue la quimioterapia y sólo en dos casos de disgerminoma se adicionó radioterapia, uno de ellos falleció a los 24 meses del diagnóstico. El seguimiento medio en 83 % fue de 25 meses.

Debido a la respuesta adecuada con esquemas de quimioterapia combinada en los tumores de células germinales y en disgerminoma, la radioterapia se emplea cada día menos, sobre todo por su potencial efecto tóxico y la esterilización que puede producir.^{9,10}

Tradicionalmente los lineamientos quirúrgicos en los tumores de ovario han considerado la salpingo-ooforectomía unilateral para las etapas I y II y la salpingo-ooforectomía unilateral para las etapas III y IV, con el objetivo de lograr la mayor resección posible de la masa tumoral, biopsia del ovario contralateral y biopsia de metástasis peritoneales, recolección de líquido de ascitis o lavado peritoneal para estudio citológico, omentectomía completa y mapeo ganglionar retroperitoneal.¹⁸

Por otro lado, el procedimiento quirúrgico conservador para preservar el ovario contralateral es el recomendado para las pacientes jóvenes que desean conservar su capacidad reproductiva. Existen diversos análisis donde se ha demostrado que los resultados obtenidos con cirugía radical vs. cirugía conservadora son comparables en cuanto a sobrevida cuando el procedimiento quirúrgico es seguido de quimioterapia de combinación, ya que en la enfermedad avanzada es poco frecuente la afectación del ovario contralateral.^{7,10,19,20} En una serie reportada por Terenziani,²¹ en 55 pacientes se realizó salpingo-ooforectomía como único procedimiento quirúrgico, seguida de quimioterapia; la frecuencia de recurrencia fue de 4.5 % y la mortalidad de 3 %. Por otro lado, Billmire,¹⁰ en una serie interinstitucional de 131 pacientes con tumor primario maligno de células germinales de ovario, en los casos de omisión quirúrgica la recomendación general fue la siguiente: sin biopsia del ovario contralateral (59 %), sin estudio citológico peritoneal (21 %) y sin omentectomía (36 %); únicamente en seis se realizó salpingo-ooforectomía e hysterectomía. La sobrevida a seis años en cada etapa fue: etapa I, 95.1 %; etapa

II, 93.8 %; etapa III, 98.3 %; etapa IV, 93.3 %. A todas se les administró quimioterapia de combinación (cisplatino, bleomicina y etopósido), con un promedio de cuatro cursos.

En conclusión, en el grupo estudiado el tumor de células germinales maligno de ovario afectó exclusivamente a adolescentes, con predominio histológico del disgerminoma. No observamos ningún caso en menores de 10 años de edad. Tres de cada cuatro casos se presentó con enfermedad avanzada. El procedimiento quirúrgico realizado fue conservador y a todos los casos se les administró quimioterapia después de la cirugía, con una frecuencia de recurrencia de 12.5 %.

Consideramos que más de 85 % de los casos de los tumores de células germinales (etapa I a IV) puede tener una sobrevida prolongada cuando se le trata con quimioterapia de combinación después de la cirugía.

En las pacientes adolescentes, la cirugía conservadora debe tener como objetivo primordial la preservación de la capacidad reproductiva, manteniendo la función ovárica contralateral cuando está afectado un solo lado. Está por evaluar en estudios prospectivos e interinstitucionales, la utilidad de la quimioterapia prequirúrgica y posquirúrgica en enfermedad avanzada para mejorar los resultados y no ser una contraindicación a la cirugía conservadora.

Referencias

- Gobel U, Schneider DT, Calaminas G, Haas RJ, Schmidt P, Harmas D. Germ-cell tumors in childhood and adolescence. GPOH MAKEI and the MAHO Study Groups. Ann Oncol 2000;11:263-271.
- Quero-Hernández A, Hernández-Arriola J, Socorro-López Z, Pérez-Bautista A. Tumores de ovario en niñas y adolescentes. Rev Mex Pediatr 2005;72:174-178.
- Castleberry R, Cushing B, Hawkins E. Germ cell tumors. In: Pizzo P, Poplack D, eds. Principles of Pediatric Oncology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven;1997. pp. 921- 945.
- Moller H, Evans H. Epidemiology of gonadal germ cell cancer in males and females. APMIS 2003;111:43-46.
- Fajardo G, Mendoza H, Valdés E, et al. Frecuencia de neoplasias malignas en niños atendidos en hospitales del Distrito Federal. Estudio multicéntrico. Bol Med Hosp Infant Mex 1996;53:57-66.
- Rescorla FJ. Pediatric germ cell tumors. Semin Surg Oncol 1999;16:144-158.
- Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, Hacker NF. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. Cancer 2000;89:391-398.
- Gonzalo-Alonso E, Merino-Marcos I, Fernández-Teijeiro Álvarez A, Astigarraga-Aguirre I, Navajas-Gutiérrez A. Ovarian tumors in childhood: apropos of a review of cases. An Esp Pediatr 1998;45:491-495.
- Skinner MA, Schlatter MG, Heifetz SA, Grosfeld JL. Ovarian neoplasms in children. Arch Surg 1993;128:849-853.
- Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, Cushing B, London W, Schlatter M. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. J Pediatr Surg 2004;39:424-429.
- Suita S, Shono K, Tajiri T, Takamatsu T, Mizote H, Nagasaki A, et al. Malignant germ cell tumors: clinical characteristics, treatment, and outcome. A report from the Study Group for Pediatric Solid Malignant Tumors in the Kyushu Area, Japan. J Pediatr Surg 2002;37:1703-1706.

12. Piippo S, Mustaniemi L, Lenko H, Aine R, Maenpaa J. Surgery for ovarian masses during childhood and adolescence: a report of 79 cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1999;12:223-227.
13. Cass DL, Hawkins E, Brandt ML, Chintagumpala M, Bloss RS, Milewicz AL, et al. Surgery for ovarian masses in infants, children, and adolescents: 102 consecutive patients treated in a 15-year period. *J Pediatr Surg* 2001;36:693-699.
14. Stern JW, Bunin N. Prospective study of carboplatin-based chemotherapy for pediatric germ cell tumors. *Med Pediatr Oncol* 2002;39:163-167.
15. Teinturier C, Gelez J, Flamant F, Habrand JL, Lemerle J. Pure dysgerminoma of the ovary in childhood: treatment results and sequelae. *Med Pediatr Oncol* 1994;23:1-7.
16. Gershenson DM, Morris M, Cangir A, Kavanagh JJ, Stringer CA, Edwards CL, et al. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1990;8:715-720.
17. Cushing B, Giller R, Cullen JW, Marina NM, Lauer SJ, Olson TA, et al. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: A Pediatric Intergroup Study-Pediatric Oncology Group 9094 and Childrens Cancer Group 8882. *J Clin Oncol* 2004;22:2691-2700.
18. Knopf K, Kohn E. Ovarian cancer. In: Abraham J, Allegra CJ, eds. *Handbook of Clinical Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;2001. pp. 191-202.
19. Akyuz C, Varan A, Buyukpamukcu N, Kutluk T, Buyukpamukcu M. Malignant ovarian tumors in children: 22 years of experience at a single institution. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:422-427.
20. Kanazawa K, Susuki T, Sakamoto K. Treatment of malignant ovarian germ cell tumors with preservation of fertility: reproductive performance after persistent remission. *Am J Clin Oncol* 2000;23:244-248.
21. Terenziani M, Massimino M, Casanova M, Cefalo G, Ferrari A, Luksch R, et al. Childhood malignant ovarian germ cell tumors: a monoinstitutional experience. *Gynecol Oncol* 2001;81:436-440.

