



Tumores malignos de células germinales del ovario. Estado actual de su diagnóstico y tratamiento

RESUMEN

Los tumores malignos de células germinales del ovario constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias sumamente malignas y de rápida progresión que suelen aparecer durante las dos primeras décadas de la vida. Su frecuencia en México triplica la reportada en Europa occidental y Estados Unidos y 90% son disgerminomas, teratomas inmaduros, tumores mixtos y de senos endodérmicos. En este artículo se revisa la frecuencia relativa de los diferentes tipos histológicos de neoplasias germinales malignas del ovario en el mundo, incluido México.

Palabras clave: tumores germinales malignos de ovario, estado actual del diagnóstico y tratamiento.

Alfonso Torres-Lobatón

Profesor titular del Curso de Especialidad en Ginecología Oncológica, exjefe del servicio de Oncología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, México DF

Malignant ovarian germ cell tumors. Current status of diagnosis and treatment

ABSTRACT

Malignant ovarian germ cell tumors (MOGCT) are extremely aggressive and rapidly growing neoplasms, with a peak incidence occurring in adolescent girls and young women. Its incidence in Mexico is three times higher than the observed in Western countries and the United States. Dysgerminoma, immature teratoma, yolk sac tumor, and mixed germ cell tumors make up more than 90% of all MOGCT.

Key words: Malignant ovarian germ-cell tumors, Current advances in the diagnosis and treatment.

Recibido: 20 de noviembre 2013

Aceptado: 21 de noviembre 2013

Correspondencia

Dr. Alfonso Torres Lobatón
drtorreslobaton@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como

Torres-Lobatón A. Tumores malignos de células germinales del ovario. Estado actual de su diagnóstico y tratamiento. Ginecol Obstet Mex 2014;82:177-187.

ANTECEDENTES

Las neoplasias germinales malignas del ovario proceden de las células germinales primitivas del ovario y constituyen un grupo de cánceres de rara presentación, sumamente malignos y de rápida evolución, que suelen aparecer en mujeres jóvenes.^{1,2}

Si bien de 20 a 25% de las neoplasias ováricas benignas y malignas tienen un origen germinal sólo 3% son malignas.^{1,3} Cerca de 70% de los tumores que aparecen en las dos primeras décadas de la vida son de origen germinal, y un tercio de estos son malignos. También suelen verse en la tercera década y después son muy raros.³

Las neoplasias germinales malignas del ovario aparecen en mujeres jóvenes, con un pico de incidencia alrededor de los 20 años. Son raros después de los 40 años,^{3,4,5} y son responsables de 5% de los tumores ováricos malignos en mujeres que viven en países occidentales y de 15% en las sociedades asiáticas y en las de raza negra.^{1,3}

En México, el Registro Histopatológico de Neoplasias publicó, para los años 1993-1995, una frecuencia de neoplasias germinales malignas del ovario de 13.4%,⁶ cifra que recuerda a la de los países asiáticos. En el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social, Pedro Escudero de los Ríos y su grupo reportaron una frecuencia de estas neoplasias de 18%⁴ y en el Hospital General de México, el autor comunicó una frecuencia de 19%.⁷

En este artículo se revisa la frecuencia relativa de los diferentes tipos histológicos de neoplasias germinales malignas del ovario en el mundo, incluido México. Se comenta la metodología diagnóstica y apoya la necesidad de establecer diagnósticos oportunos de estos padecimientos; y se analiza la terapéutica disponible y de los

factores que influyen en el pronóstico, destaca que el tratamiento quirúrgico de elección es la cirugía destinada a preservar la función reproductora de estas pacientes.

Clasificación histológica

Se dividen en disgerminomas y no disgerminomas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define tres categorías: I. Tumores de células germinales primitivas; II. Teratoma bifásico o trifásico y III. Teratomas monodérmicos y de tipo somático.^{1,3,8}

- I. *Tumores de células germinales primitivas.* Se incluyen los disgerminomas, que suelen ser bilaterales incluso en 10-15%,^{1,3} tumores del saco vitelino, conocidos también como tumores de senos endodérmicos, carcinoma embrionario, poliemбриoma, coriocarcinomas no gestacionales y los tumores mixtos de células germinales.
- II. *Teratoma bifásico o trifásico.* Se incluyen los teratomas inmaduros y los maduros sólidos o quísticos (quiste dermoide).

Tiene importancia terapéutica y pronóstica la graduación histopatológica de los teratomas inmaduros que se clasifican en: *Grado 1:* abundante tejido maduro, pérdida del tejido mesenquimal con mitosis ocasionales, cartílago inmaduro análogo al diente. *Grado 2:* menos tejido maduro que el grado 1, escasos focos de neuroepitelio con mitosis de menos de 4 por campo de bajo poder y *Grado 3:* mínimo tejido maduro, numerosos elementos neuroepiteliales con estroma que ocupa más de cuatro campos de bajo poder.

- III. *Teratoma monodérmico y tumores somáticos asociados con quistes dermoides* (carcinoides, grupo tiroideo, melanocítico, tumores del neuroepitelio, carcinomas, sarcomas y otros).



El 90% de las series están constituidas por disgerminomas, teratomas inmaduros, senos endodérmicos y mixtos.^{5,8} Si bien algunos autores aceptan que el más común es el disgerminoma,¹ registros como los del *Surveillance Epidemiology and Results* de Estados Unidos⁹ mostraron en una revisión de 1262 casos (1972-2003) que 35.6% fueron teratomas inmaduros, 32.8% disgerminomas y 28.7% tumores germinales mixtos. La frecuencia relativa de cada una de estas lesiones en instituciones de los diferentes continentes, incluida una casuística nacional, se señala en el Cuadro 1.

Como se aprecia en el Cuadro 2, al comparar los casos de Estados Unidos con dos instituciones de nuestro país destaca que para aquel país el teratoma inmaduro es el más común, en tanto que para el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional y para el Hospital General de México, la neoplasia más diagnosticada fue el disgerminoma.

Biología molecular e histogénesis

Se han reportado mutaciones y amplificaciones en los exones 11 a 17 del oncogén KIT ubicado en el brazo largo del cromosoma 4, (4q12) en aproximadamente un tercio de los disgerminomas.¹⁰

KIT es un gen receptor de factor de crecimiento importante para la migración y desarrollo de las células germinales normales. Es una proteína de tipo 3 de receptor de tirosin cinasa. Las mutaciones de este gen se asocian con lesiones avanzadas. Los disgerminomas con expresión del gen KIT pueden considerarse para terapias blanco.¹⁰

En neoplasias germinales malignas de alto grado, con estadios avanzados, ascitis y con resistencia a la quimioterapia también se ha demostrado sobreexpresión del gen

Cuadro 1. Frecuencia relativa de tumores germinales malignos

Neoplasia	Grupo italiano (123 casos) ⁵	School Med Seul Korea (57 casos) ¹⁰	U. Feinberg Chicago USA (40 casos) ⁽¹¹⁾	IMSS. México (90 casos) ⁴
Disgerminoma	39.8%	35.0%	27.5%	59%
Teratoma inmaduro	28.5%	42.1%	52.5%	13.3%
T. Senos endodérmicos	-	14.0%	10%	16.7%
Tumores mixtos	9.8%	7.0%	7.5%	8.9%
Carcinoma embrionario	0.8%	-	-	1.1%
Coriocarcinoma		1.7%	2.5%	1.1%

Cuadro 2. Frecuencia relativa de tumores germinales malignos

Neoplasia	Surveillance Epidemiol and Results EUA ⁹ %	Hospital de Oncología CMN, IMSS ⁴ %	Hospital General de México ⁷ %
Disgerminoma	32.8	59	59
Teratoma inmaduro	35.6	13.3	18
T. Senos endodérmicos	15.0	16.7	5.2
Tumores mixtos	28.7	8.9	13.2
Carcinoma embrionario	4.1	1	4
Total de pacientes	1262	90	83

KPNA2.¹¹ Éste se localiza en el brazo largo del cromosoma 17 locus 24.2, cuya sobreexpresión afecta el pronóstico de cánceres epiteliales y germinales del ovario. KPNA2 es un marcador pronóstico independiente de progresión de la enfermedad; su sobreexpresión se asocia con recurrencias no controladas.¹¹

Los disgerminomas suelen aparecer en pacientes con disgenesia gonadal pura (46XY), mixta (45,X/46,XY) y síndrome de inestabilidad de andrógenos (46,XY feminización testicular), por lo que es necesario determinar el cariotipo en mujeres premenárgicas que resulten con una masa pélvica.¹

En la mayoría de las pacientes con disgenesia gonadal, los disgerminomas surgen de un gonadoblastoma, que es un tumor ovárico benigno compuesto por células germinales y del estroma de los cordones sexuales. Si no se extirpan estos tumores más de 50% se convertirán en tumores ováricos malignos.¹

Estudios efectuados en la Universidad de Cambridge, en el Reino Unido, investigan el papel del ARN; en todos los casos estudiados han reportado sobreexpresión de los grupos miR-371-373 y miR-302.¹²

CUADRO CLÍNICO

Lo común es que el cuadro clínico se manifieste con dolor abdominal y masa abdomino-pélvica palpable de rápido inicio.^{1,3}

En aproximadamente 10% de las pacientes afectadas se reporta dolor abdominal agudo por distensión capsular, necrosis, hemorragia, ruptura o torsión.^{1,3} Esta masa puede producir síntomas de presión sobre la vejiga o el recto y causar irregularidades menstruales en pacientes menárgicas.³ En casos más avanzados suele

aparecer ascitis y es posible que la paciente tenga distensión abdominal.¹

Las manifestaciones clínicas se hacen evidentes en unas cuantas semanas por la rapidez con la que crecen estas lesiones, lo que puede hacer sospechar un embarazo. La falta de una oportuna atención y de un diagnóstico y tratamiento adecuados, pondrá en riesgo la vida de estas pacientes, por lo que es fundamental tomar en cuenta que todo crecimiento abdominal en niñas prepúberes o mujeres adolescentes corresponderá a un tumor germinal hasta no demostrar lo contrario.

Las manifestaciones clínicas de 83 pacientes atendidas en el servicio del autor se muestran en el Cuadro 3.

Cuadro 3. Manifestaciones clínicas en 83 pacientes⁷

	n	%
Aumento de volumen	79	87.7
Dolor abdominal	71	78.9
Síntomas urinarios	20	22.2
Estreñimiento	15	16.6
Pérdida ponderal	13	14.4
Náusea y vómito	10	11.1
Hiporexia	10	11.1
Ascitis	9	10.0
Abdomen agudo	4	4.4

Metodología diagnóstica

Incluye una adecuada historia clínica, con exploración ginecológica sistematizada o tacto rectal, en búsqueda de infiltración tumoral al fondo de saco de Douglas, determinación de marcadores tumorales específicos y una ultrasonografía pélvica y tomografía axial computarizada contrastada de abdomen y pelvis.

Los tumores anexiales mayores de 2 cm en niñas pre menárgicas requieren estudio de cariotipo por su posible origen en relación con la disge-



nesia gonadal y masas complejas de 8 cm o más en pacientes premenopáusicas, que casi siempre necesitarán exploración quirúrgica.^{1,3}

El diagnóstico correcto se logra si se conjugan los siguientes elementos: una buena historia clínica que permita sospechar neoplasias malignas en mujeres de alrededor de 20 años de edad, estudio de marcadores tumorales específicos y de imagen; y contar con la colaboración de un médico patólogo con experiencia en el diagnóstico de esta patología, que es infrecuente.

Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales solicitados son: deshidrogenasa láctica (DHL) cuyo valor normal es de: 95-200 U/L; en los disgerminomas los valores se elevan. La alfa-fetoproteína con valores hasta de 10-25 ng/mL en adultos sanos se eleva cuando hay tumores de senos endodérmicos y en el carcinoma embrionario. La fracción beta de la gonadotrofina coriónica humana (GCh) que se eleva en el coriocarcinoma no gestacional y cuyos valores normales pueden llegar a 5UI (1 ng/mL). Asimismo, el marcador Ca-125 cuyos valores normales son incluso de 35 UI.^{1,13}

Hasta 95% de los disgerminomas producen fosfatasa alcalina placentaria (PLAP) y deshidrogenasa láctica. La fosfatasa alcalina placentaria es más útil como marcador inmunohistoquímico que como marcador sérico. El carcinoma embrionario compuesto por células indiferenciadas sintetiza gonadotrofina coriónica humana y alfafetoproteína; esta lesión es predecesora de otros tumores de células germinales. Tumores más diferenciados, como los de los senos endodérmicos que secretan alfa-feto proteína y el coriocarcinoma que secreta gonadotrofina coriónica humana, derivan de tejidos extraembrionarios. Los teratomas inmaduros derivan de las células embrionarias que han perdido la capacidad de secretar estas sustancias, aun-

que incluso un tercio de ellos puede producir alfa-feto proteína.³ El 5% de los disgerminomas elevan la gonadotrofina coriónica humana en relación con la existencia de células gigantes nucleadas del sincitiotrofoblasto. La elevación de las concentraciones de alfa-feto proteína o de gonadotrofina coriónica humana indica la existencia de elementos no disgerminomas.^{1,3}

Los pacientes con coriocarcinoma a veces tienen elevación extrema de la gonadotrofina coriónica humana que resulta en hipertiroidismo debido a la homología existente entre la gonadotrofina coriónica humana y la hormona estimulante del tiroides (TSH).

La elevación del marcador Ca125 sugiere la existencia de cáncer epitelial, diagnóstico que no debe descartarse en pacientes en la tercera década de la vida.

Clasificación clínica

Se utiliza la clasificación clínico-quirúrgica de las neoplasias epiteliales aprobada por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).¹

Estadio I

La lesión está limitada a los ovarios: IA, a un ovario sin invasión capsular. IB el tumor se limita a los dos ovarios sin invasión a la cápsula. IC existe invasión capsular, o es positivo a células neoplásicas en el estudio citológico de lavado peritoneal.

Estadio II

El tumor se limita a la pelvis. IIA: extensión o implantes al útero o a las trompas sin células neoplásicas en el lavado peritoneal. IIB: extensión a otros tejidos de la pelvis con lavado peritoneal negativo. IIC: igual a IIA, o IIB con

ascitis o lavado peritoneal positivo a células neoplásicas.

Estadio III

Se demuestra la extensión tumoral o metástasis fuera de la pelvis. IIIA: metástasis microscópicas en el peritoneo fuera de la pelvis. IIIB: metástasis macroscópicas fuera de la pelvis menores de 2 cm. IIIC: metástasis macroscópicas fuera de la pelvis mayores de 2 cm o metástasis ganglionares regionales, o ambas.

Estadio IV

Metástasis a distancia, parénquima hepático, derrame pleural con células neoplásicas.

Aunque la mayor parte de las estadísticas señala que incluso 70% de los diagnósticos se realizan en etapas tempranas de la enfermedad,^{1,3,5,11} publicaciones generadas en nuestro país muestran que cerca de 50% de los casos tratados se detectan en estas etapas clínicas.^{4,7} Cuadro 4

Tratamiento

El éxito de la terapéutica de estas neoplasias radica en el adecuado diagnóstico histopatológico. Éste se logra durante el procedimiento quirúrgico mediante cortes por congelación del espécimen previamente resecado. Por esto es recomendable enviar a la paciente con sospecha de este tipo de lesiones a un nivel de atención de alta especiali-

dad, donde se cuenta con los recursos necesarios para establecer el diagnóstico correcto y dar tratamiento multidisciplinario.

Cirugía

La terapéutica quirúrgica de elección para neoplasias germinales malignas del ovario deberá contemplar la preservación de la fertilidad y consistirá en la salpingooforectomía unilateral, seguida de una correcta estadificación quirúrgica. La rutina quirúrgica recomendada incluye: citología del líquido peritoneal, biopsia de cualquier área sospechosa de la superficie peritoneal, muestreo ganglionar paraórtico y pélvico y omentectomía infracólica.^{1,3,8}

Como parte de la rutina de tratamiento deberá evitarse la biopsia del ovario contralateral porque puede ocasionar infertilidad futura relacionada con adherencias peritoneales o insuficiencia ovárica. En estos casos se han reportado incluso 60% de adherencias pélvicas y con menor frecuencia, obstrucción tubaria como causas de infertilidad.³

En casos de afectación bilateral sólo en 10-15% de los disgerminomas puede ser una opción la cistectomía del ovario menos involucrado.³

La frecuencia de metástasis ganglionares en lesiones aparentemente tempranas, de acuerdo con el *Surveillance Epidemiology and End Results*

Cuadro 4. Frecuencia relativa por estadios clínicos de los tumores germinales malignos

Estadio clínico	Grupo italiano (123 casos) ⁵	U. Feinberg Chicago EUA (40 casos) ¹¹	IMSS México (90 casos) ⁴	Hospital General de México (83 casos) ⁷
I	70.7%	65%	55%	49.3%
II	2.4%	15%	-	12%
III	23.6%	17.5%	38%	36.2%
IV	3.3%	2.5%		2.5%



(SEER), es de 28% para los disgerminomas, 16% en lesiones mixtas y 8% en teratomas inmaduros.^{1,14}

En etapas avanzadas estará indicada, como en los cánceres epiteliales, una cirugía óptima de retiro de tumores que conserve el anexo sano y el útero. Ésta podrá incluir la resección de implantes peritoneales, o inclusive de asas intestinales, con la idea de dejar un mínimo de residual tumoral (menos de 1 cm por unidad tumoral).

A las pacientes que acuden a la institución del autor y que han sido operadas sin criterio oncológico, se les solicita revisión de laminillas para confirmar el diagnóstico, y estudios previos de marcadores tumorales. Se actualizan estos y se solicita sonografía pélvica y tomografía de abdomen y pelvis.

En ausencia de actividad tumoral demostrada por clínica y estudios de laboratorio e imagen, la conducta será: con diagnóstico de disgerminoma estadio I, A o B y de teratoma inmaduro estadio I grado 1, la paciente permanecerá en vigilancia estrecha con solicitud periódica de marcadores tumorales y estudios de imagen.^{3,13} Con sospecha de residual tumoral, las enfermas serán aptas para cirugías de re-estadificación que preservan la fertilidad. Habrá de tomarse en cuenta que los teratomas inmaduros no suelen elevar los marcadores tumorales, por lo que este diagnóstico constituye una indicación precisa para una nueva laparotomía de re-estadificación.^{1,3}

Salvo los teratomas IA g1 y los disgerminomas IA y B el resto de las neoplasias recibirá adyuvancia con quimioterapia.^{1,3,11,15,16}

Quimioterapia

Los pacientes en estadio I, con diagnóstico de disgerminomas y teratomas grado 1, se mantendrán

en vigilancia. Para el resto de los estadios I se recomiendan tres ciclos de quimioterapia con esquema BEP (bleomicina, etopósido y platino). Las pacientes con teratomas IAg2 y 3 tienen 25-42.9% de posibilidades de recurrencia, respectivamente; por eso para estos casos se recomienda la adyuvancia.¹⁵

Para los estadios II, III y IV se indica el mismo esquema (BEP) en 3-4 ciclos.¹ Las pacientes en etapas avanzadas en las que la cirugía se acompañó de citorreducciones subóptimas (tumorales residuales mayores de 1 cm por unidad) requerirán cuatro ciclos.¹⁵

Laparotomía de revisión al término de la quimioterapia

Su única indicación es en los teratomas inmaduros tratados quirúrgicamente con cirugías en las que se dejó un tumor residual mayor de 1 cm por unidad (cirugías subóptimas). Su finalidad será eliminar focos potenciales de tumor viable de teratoma diferenciado, que podrían de-diferenciarse en el futuro o crecer progresivamente y occasionar síndrome de teratoma en crecimiento.^{1,3}

Esta cirugía beneficia, aproximadamente, a un tercio de las pacientes con citorreducción subóptima seguida de quimioterapia cuyo tumor tenía componente de teratoma.¹⁵

En una serie de 68 tumores malignos de células germinales del ovario que recibieron adyuvancia con esquemas con platino, 35 tuvieron masas residuales radiológicas y a 29 se practicó otra laparotomía. En 16 (55.2%) sólo se demostraron necrosis o fibrosis, en 7(24%) teratoma inmaduro, en 3 (10.3%) teratoma maduro y en 3 (10.3%) tumores viables con componente diferente al teratoma.¹

Lo anterior avala la cirugía en pacientes con teratoma inmaduro y masa residual. Un ovario

contralateral con aumento de tamaño podría contener un quiste benigno o un teratoma quístico maduro, por lo que estas pacientes serán idóneas para cistectomía.¹

Seguimiento

Se recomienda el seguimiento con marcadores tumorales y revisiones clínicas cada 4-6 semanas durante el primer año y cada 2-3 meses en el segundo año. Cada 3-4 meses en el tercer año y cada seis meses por los dos años siguientes.¹⁵ El seguimiento anual se continuará por 10 años en los disgerminomas. A todas las pacientes se les solicitará DHL, alfa fetoproteína y gonadotrofina coriónica humana, aun si inicialmente los marcadores tumorales no estaban alterados, porque ocasionalmente suelen ocurrir recurrencias con marcadores elevados en ausencia inicial de esas elevaciones. La periodicidad para la vigilancia radiológica no está muy clara. Un típico protocolo podría incluir: radiografía de tórax y TAC de abdomen y pelvis cada 3 a 4 meses durante los dos primeros años, y cada 6 a 12 meses por los siguientes tres años. La resonancia magnética puede sustituir algunos estudios de tomografía computada.^{13,15}

Pronóstico

Evolucionan sin evidencia de enfermedad 95-100% de las etapas clínicas I y 75-80% de los estadios restantes. El 85% de los estadios II, 79% de las etapas III y 71% de las IV.^{5,13}

En ausencia de residual tumoral después de la primera cirugía, independientemente de la etapa clínica, las cifras de supervivencia sin evidencia de enfermedad ascienden a 91.5% y con residual de 65.7%.^{5,13}

La graduación histológica influye en el pronóstico de los teratomas inmaduros. Para las lesiones grado 1, la supervivencia es de 82% para las grado 2, de 62% y para las 3, 30%.^{1,13}

El diagnóstico de tumor de senos endodérmicos y de coriocarcinoma en etapas avanzadas se acompaña de un pronóstico desfavorable. La evolución a cinco años sin evidencia de enfermedad en estos casos varía de 30 a 75%.^{1,13}

La falla terapéutica en las etapas avanzadas es de entre 25 y 30%. Otros factores que afectan negativamente el pronóstico son: edad mayor de 40 años y el antecedente de cirugías realizadas sin criterio oncológico.^{8,11}

Estudios a partir del *Surveillance Epidemiology and end Results* muestran el valor pronóstico que pueden tener las metástasis ganglionares en tumores malignos de células germinales del ovario. Las pacientes con lesiones que cursaron sin metástasis ganglionares tuvieron supervivencia a cinco años de 95.7% en comparación con 82.8% cuando hay metástasis ($p < 0.001$).^{1,14} Sin embargo, la evaluación de ese estudio para lesiones aparentemente tempranas en las que se llegaron a detectar ganglios metastásicos, sobre todo tratándose de disgerminomas, mostró que este hallazgo no afectó significativamente el pronóstico. La supervivencia a cinco años fue de 96.9% para pacientes en las que no se hizo linfadenectomía, 97.7% con linfadenectomía y ganglios negativos, y 93.4% con ganglios positivos.^{8,17}

La supervivencia global a cinco años sin evidencia de enfermedad para tumores malignos de células germinales del ovario en el Hospital de Oncología del IMSS de nuestra ciudad, fue de 93% y constituyeron factores de riesgo para recurrencias, los estadios clínicos avanzados y las histologías de mal pronóstico.⁴ En el Cuadro 5 se muestra una síntesis de los factores pronóstico de estas neoplasias.

Recurrencias tumorales

Alrededor de 20% de los tumores malignos de células germinales del ovario pueden mostrar



Cuadro 5. Factores pronósticos de tumores malignos de células germinales del ovario

Factor	Evolución sin enfermedad %
Estadio I	95.6 5,13
Estadios II-IV	75-80 5,13
Sin residual tumoral en la primera cirugía	91.5 5-13
Con residual tumoral en la primera cirugía	65.7 5-13
Sin metástasis ganglionares	95.7 14
Con metástasis ganglionares	82.8 14
Tumor de senos endodérmicos o coriocarcinoma	30-75 1,13
Recurrencias en pacientes sensibles al platino	23-63 13
Recurrencias en pacientes resistentes al platino	20% 8,13

resistencia al platino, o recurren en los primeros 24 meses posteriores al tratamiento; aun cuando en los disgerminomas las recurrencias pueden ser más tardías. La supervivencia en estos grupos varía entre 10 y 50%.^{1,5,13,18}

En el Grupo Cooperativo Italiano de 123 pacientes recurrieron 10.2% de los disgerminomas, 16.6% de los tumores mixtos, 19.2% de los de senos endodérmicos y 25.5% de los teratomas inmaduros. Asimismo, 13.8% de las etapas I y 27.7 de las II a IV.⁵ El 77% de las recurrencias ocurrieron durante los dos primeros años de seguimiento.

Las pacientes con teratomas IAg2 y 3 tienen 25-42.9% de posibilidades de recurrencia, respectivamente, por esto se recomienda administrar quimioterapia.¹⁶

Las posibilidades de recurrencia tumoral con citología negativa de lavado peritoneal son de 10%, y con citología positiva de 33%.⁵

Recurrencias en pacientes sensibles al platino

Aparecen cuatro semanas después de haber concluido el tratamiento con quimioterapia.¹⁵ Los esquemas más utilizados son el VIP (vinblastina, ifosfamida y cisplatino) y el TIP (paclitaxel, ifosfamida y cisplatino).^{13,15,16}

Para estas pacientes el intervalo prolongado libre de enfermedad es de entre 23 y 63%.¹³

Otro esquema recomendado es el POMB-ACE, que utiliza cisplatino, vincristina, metotrexato y bleomicina más actinomicina D, ciclofosfamida y etopósido. Con este esquema se reportan cifras prolongadas de remisión incluso de 50%.¹³

Enfermedad resistente al platino

Se caracteriza por las recurrencias que suceden en menos de cuatro semanas después del final de la quimioterapia con cisplatino. Estas pacientes son aptas para recibir esquemas de alta dosis de quimioterapia con rescate de células madre hematopoyéticas.^{8,13,16}

Para pacientes resistentes o no idóneas para esta estrategia habrá de considerarse la quimioterapia con paclitaxel, oxaliplatin y gemcitabine, esquema con el que se han reportado 20% de supervivencias prolongadas.^{8,13} Otro esquema utiliza oxaliplatin en combinación con terapia blanco con bevacizumab, con el que se ha reportado 27.6% de respuestas objetivas y remisión completa.⁸

El papel de la cirugía de citorreducción secundaria en pacientes resistentes al platino no está bien establecido. Aunque los estudios retrospectivos sugieren supervivencia mayor con cirugías de citorreducción secundaria para alcanzar residuales menores de 1-2 cm, la opción preferida es la quimioterapia de salvamento. Sin embargo, no debe descartarse esta opción quirúrgica para casos seleccionados.^{13,18}

Efectos secundarios de la quimioterapia

Ésta puede tener efectos secundarios graves. Para bleomicina se ha reportado 5% de toxicidad por efectos pulmonares y mortalidad de 1%. Al etopósido se le atribuye el inicio de leucemia mieloide aguda en 0.2-0.5% y al platino datos de neuropatía en 20-30%, fenómeno de Raynaud (20%), alteraciones auditivas 20-50% y deterioro renal (30%).^{1,8,13}

Preservación de la fertilidad

El epitelio germinal del ovario es susceptible a los efectos antiproliferativos de la quimioterapia, particularmente los agentes alquilantes. Está demostrado que durante su administración la supresión hormonal puede tener un efecto protector en contra de la insuficiencia ovárica prematura. Son varios los autores que recomiendan administrar anticonceptivos orales y se les instruye a las pacientes que deben tomarlos durante el tiempo que dure el tratamiento.¹⁹ Aunque la disfunción ovárica o insuficiencia en el funcionamiento constituye un riesgo de la quimioterapia, la mayoría de las pacientes puede tener menstruaciones normales y función reproductiva después del tratamiento.¹⁹

En el estudio GOG 99-01, con 71 pacientes tratadas con cirugías conservadoras de la fertilidad más quimioterapia, 87% tenían menstruaciones normales durante el seguimiento, comparado con 83% del grupo control y 24 pacientes reportaron 37 embarazos.¹³

En el estudio del Grupo Cooperativo Italiano, con 123 pacientes, 96.6% de las tratadas conservadoramente volvieron a tener ciclos menstruales normales cinco meses en promedio del término del tratamiento, 15 intentaron embarazos, 10 habían recibido adyuvancia de quimioterapia. Doce pacientes se embarazaron pero sólo 10 dieron origen a fetos vivos.⁵

CONCLUSIONES

Los tumores malignos de células germinales del ovario constituyen un grupo de neoplasias, sumamente malignas y de rápida progresión, que comúnmente aparecen en las dos primeras décadas de la vida. Representan 5% de las neoplasias ováricas malignas en Europa occidental y en Estados Unidos. Dos instituciones de nuestro país reportan una frecuencia de 18 y 19%. El crecimiento tumoral de rápida progresión acompañado de dolor en mujeres jóvenes debe hacer sospechar el diagnóstico de tumores malignos de células germinales del ovario. Los estudios de imagen incluyen: sonografía, tomografía o ambos y marcadores tumorales AFP, LDH, GCh y Ca 125. El tratamiento quirúrgico convencional incluye la salpingooforectomía unilateral, con etapificación quirúrgica (citología de líquido de lavado peritoneal, biopsias selectivas de zonas sospechosas, muestreo ganglionar pélvico y paraaortico y omentectomía infracólica) en lesiones aparentemente tempranas. El tratamiento quirúrgico para lesiones avanzadas es la cirugía citotorreductora de detumorización que deja residuales tumorales menores de 1 cm y conserva el útero y el anexo contralateral. Las pacientes operadas sin criterio oncológico deben considerarse para cirugías de re-estadificación, a menos que se demuestre que tuvieron disgerminomas estadios IA o IB, o bien, teratomas inmaduros IA grado 1. Salvo los disgerminomas estadios IA o IB, y los teratomas inmaduros IA grado 1, el resto de los tumores malignos de células germinales del ovario recibirá quimioterapia con el esquema BEP, que es el de elección como tratamiento adyuvante.

Los estadios I evolucionan cinco años sin evidencia de enfermedad en 95.6% y los II-IV en 75-80%. Después de la cirugía conservadora y BEP la mayoría de las pacientes recuperan sus ciclos menstruales y las cifras de fertilidad son similares a las de la población general.



REFERENCIAS

1. Berek SJ, Friedlander M, Hacker FN. Cáncer de células germinales y otros cánceres ováricos no epiteliales. En: Oncología Ginecológica de Berek & Hacker. 5^a ed. Madrid: Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2010;509-535.
2. Weinberg EL, Lurain RJ, Singh KD, Schink CJ. Survival and reproductive outcomes in women treated for malignant ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol* 2011;121: 285-289.
3. Low HJJ, Ilancheran A, Ng SJ. Malignant ovarian germ-cell tumours. *Best Practand Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;26:347-355.
4. Escudero MP, Bañuelos FI, Quijano CF, et al. Informe clínico de 90 casos de tumores germinales de ovario. GAMO 2005;4:97-101.
5. Mangili G, Sigismondi C, Gadducci A, Cormio G, Scoll P, Tateo S, et al. Outcome and Risk factors for Recurrence in malignant Ovarian Ger, Cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1414-1420.
6. Frecuencia relativa de las neoplasias ováricas malignas 1993-1995. En: Registro Histopatológico de Neoplasias. México: Dirección de Epidemiología SSA, 1997;11-13.
7. Torres LA, Kippes GP, Bassaure ER, Oliva PJC, Morales PMA, Quintero BG, et al. Neoplasias germinales malignas del ovario. Incidencia en el Servicio de Oncología del Hospital General de México. GAMO 2007;6:38-41.
8. Vazquez I, Rustin SG. Current controversies in the management of germ cell ovarian tumours. *Curr Opin Oncol*. 2013;25:539-545.
9. Pectasides E. Germ cell tumours of the ovary. *Cancer Treatment Reviews*. 2008; 34: 427-441.
10. Cheng L, Roth ML, Zhang Sh, Wang M, Morton JM, Zheng W, et al. KIT Gene Mutation And Amplification in Dysgerminoma of the Ovary. *Cancer* 2011; 117:2096-2103.
11. He Li, Ding H, Wang HJ, LiL, Yu HY, Huang L et al. Overexpression of Karyopherin 2 in Human Ovarian Malignant Germ Cell Tumor Correlates with poor Prognosis. *PLOS ONE*/www.plosone.org.2012;7:Issue 9/e42992. p.1-11.
12. Gershenson M D. Current advances in the management of malignant germ cell and sex cord-stromal tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2012;125:515-517.
13. Parkinson A Ch, Hatcher MH, Ajithkumar VTh. Management of Malignant Ovarian Germ Cell tumors. *Obstet Gynecol Surv*. 2011;66:507-514.
14. Kumar S, Shah JP, Bryant CS, Imudia AN, Cote ML, Ali-Fehmi R, et al. The prevalence and prognostic impact of lymph node metastasis in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2008; 110:125-132.
15. Assad VD, Nogueira RA, Maluf CF, Buzaid C. Ovario. Tumores Germinales En:Manual de Oncología Clínica de Brasil de Antonio Carlos Buzaid y Fernando Cortait Maluf. Ed. Dendrix. Sao Paulo Brasil 2013;265-273.
16. NCCN. Cancer network. Guidelines version 1.2013. Less common Ovarian Histopathologies. National Comprehensive Cancer Network 2013;1-3.
17. Mahdi H, Hanna R, Seward S, Swemsen R, Tamin H, Morris R et al. Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early-stage ovarian malignant germ cell tumor. *Gyneco Oncol Abstracts* 2011;120: S85.
18. Lee WCh, Song JM, Park TS, Ki YE, Lee JS, Lee HK, Ryu SK, et al. Residual tumor after salvage surgery is the major risk factors for primary treatment failure in malignant ovarian germ cell tumors: a retrospective study of single institution. *WJ Surg Oncol* 2011;9:123-31.
19. Weinberg EL, Lurain RJ, Singh KD, Schink CJ. Survival and reproductive outcomes in women treated for malignant ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol* 2011;121: 285-289.