

## **TUMORES DE CELULAS GERMINALES**

## ANTECEDENTES

Los tumores de células germinales gonadales y extragonadales en la niñez son poco frecuentes y ocupan el 1% de las neoplasias malignas diagnosticadas en niños menores de 15 años de edad, con una incidencia de 2.4 casos por millón. Hasta hace poco se logró una estandarización en estos tumores debido a su gran número de variantes histológicas y a su baja frecuencia; sin embargo el reto del oncólogo es el mantener una función reproductiva después del tratamiento.

## EMBRIOGENESIS, HISTOGENESIS, CITOGENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Las gónadas en la etapa intrauterina se hace evidentes en el saco vitelino en la cuarta semana de la gestación todavía de forma indiferenciada, y se extienden de el sexto segmento torácico hasta el segundo sacro. Durante la quinta semana migran del endodermo del saco vitelino a la cresta genital; durante la sexta semana bajo la influencia de los genes del cromosoma Y y posiblemente modificado por el X o información genética autosómica, las gónadas indiferenciadas se transforman en testículos; del cuarto al séptimo mes permanecen en la fosa iliaca cerca del anillo inguinal y descienden al escroto durante el octavo mes de gestación.

En ausencia del cromosoma Y la diferenciación en ovario comienza y alcanzan su sitio en la cavidad pélvica también al octavo mes.

Durante la migración de las gónadas se desarrollan los cordones sexuales que dan origen a las células de Sertoli, la espermatogonia, los folículos primordiales y la ovogonia.

Los tumores de células germinales y los tumores no germinales crecen de las células germinales primordiales y del epitelio celómico respectivamente. Los tumores de células germinales crecen directamente de las células primordiales o indirectamente por diferenciación embrionaria o extraembrionaria. Los tumores del estroma crecen de los cordones sexuales primitivos y los pocos tumores epiteliales ováricos crecen del epitelio celómico.

Para su estudio genético y debido a su heterogeneidad los tumores de células germinales se distinguen biológicamente en tres tipos:

1. Tumores de los testículos en la adolescencia. La expresión del receptor *c-kit* por las células germinales primordiales durante la migración temprana es responsable de su supervivencia y de su proliferación inicial; el ligando para el *c-kit* es el factor de crecimiento más til (MGF) y es expresado por las células de Sertoli; la expresión del receptor *c-kit* y del MGF son necesarias para la espermatogénesis normal. Después del nacimiento las células germinales comienzan mitosis lentamente hasta la adolescencia cuando ocurre una rápida proliferación y la espermatogénesis, por lo tanto los tumores germinales testiculares en la adolescencia ocurren en células que no han entrado en meiosis. El desarrollo de tumores testiculares en la adolescencia sigue el inicio de la pubertad por muchos años. Estos tumores tienen casi siempre un contenido de DNA aneuploide, lo que

sugiere que crecen en una línea tallo de precursor tetraploidea con una subsecuente pérdida cromosómica no aleatoria.

El hallazgo citogenético más frecuente es el isocromosoma 12p o i(12p) compuesto característicamente de dos copias de origen uniparental. Los tumores germinales con más de tres copias de i(12p) se han asociado a mal pronóstico.

Tumores de ovario en la adolescencia. A diferencia de los testículos los ovarios mantienen su proliferación desde el nacimiento hasta la pubertad, por lo que la mayoría de los tumores se desarrollan en células que están en meiosis. *c-kit* se expresa en los ovocitos y FCM en los folículos en crecimiento. No se ha detectado hasta este momento alguna anomalía definida en los tumores germinales de ovario, encontrándose aneuploidia en algunos casos pero sin identificar i(12p). De manera similar que los seminomas, los disgerminomas expresan *c-kit*.

2. Tumores de células germinales extragonadales en niños grandes. La migración aberrante o incompleta de las células germinales se ha sugerido como la explicación de los tumores germinales extragonadales; aunque, también se cree que estos tumores pueden crecer de células embrionarias totipotenciales que han escapado a la influencia de organizadores embrionarios que controlen la diferenciación normal. Los dos sitios más frecuentes de presentación de estos tumores son el mediastino y el sistema nervioso central (SNC). El análisis citogenético de los teratomas del SNC muestra con gran frecuencia anomalías del cromosoma X, entre ellas el número incrementado de copias del X; en los mediastinales se ha encontrado que estos son diploides o tetraploides mas que aneuploides. En ambos se ha reportado i(12p).

3. Tumores germinales gonadales y extragonadales en lactantes y niños pequeños. La gran mayoría de los teratomas independientemente del sitio y de la histología en este grupo de edad son tumores diploides con cariotipo normal. Los tumores malignos casi en su totalidad corresponden a tumores del saco vitelino y crecen en un teratoma preexistente. Se han encontrado anomalías recurrentes de los cromosomas 1,3 y 6 sin la presencia de i(12p), por medio de FISH se ha demostrado delección del 1p36 en el 80 a 100% de los tumores malignos.

## PATOLOGÍA

Los tumores de células germinales se originan de células totipotenciales y su morfología en presentaciones gonadales y extragonadales es similar, con variaciones dependiendo de la célula de origen.

Pueden tener componentes benignos y malignos, por lo que es fundamental un estudio histopatológico exhaustivo para el diagnóstico y tratamiento adecuados.

## CLASIFICACIÓN

Los tumores de células germinales pueden ser gonadales o extragonadales; ser indiferenciados o mostrar diferenciación embrionaria o extraembrionaria.

Desde el punto de vista histológico pueden clasificarse en Germinomas y no Germinomas

- 1) Germinomas
  - a. Seminoma
  - b. Disgerminoma
  - c. Germinoma
  
- 2) No Germinomas
  - a. Malignos
    - i. Tumor de Senos Endodérmicos
    - ii. Coriocarcinoma
    - iii. Carcinoma Embrionario
  - b. Teratomas
    - i. Maduro
    - ii. Inmaduro

## MARCADORES TUMORALES

El papel de los marcadores tumorales en tumores germinales es esencial para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento, a tal grado que su medición se relaciona con una muy alta sensibilidad y especificidad; siendo capaces de identificar tumores microscópicos no detectables por estudios de imagen.

Alfafetoproteína (AFP). La alfafetoproteína es una glicoproteína de cadena única producida por el saco vitelino, hígado y tracto gastrointestinal. Su valor máximo normal es durante las semanas 13 y 14 de vida gestacional, para alcanzar su valor normal al año de edad, su vida media es de 5 a 7 días. Su elevación durante el tratamiento no necesariamente indica falta de respuesta y progresión del tumor, sino puede representar lisis celular. También puede estar elevada en pacientes con hepatitis, colestasis e inmunodeficiencias. Marrink y colaboradores reportaron que el radio de concavalina A y AFP ayuda para diferenciar la elevación secundaria a neoplasia de otras patologías. La AFP puede elevarse en otras neoplasias malignas como hepatoblastoma, tumores pancreáticos y gastrointestinales, cáncer de pulmón. Para evaluar de forma real el resultado de la AFP se deben dejar pasar al menos tres vidas medias para su toma.

La fracción beta de la gonadotropina coriónica humana BGCH. La gonadotropina coriónica humana está compuesta por las subunidades alfa y beta que son producidas normalmente por el tejido trofoblástico; la unidad alfa es similar a los  $\alpha$  péptidos de otras hormonas, como la hormona luteinizante, foliculoestimulante y la hormona estimulante de la tiroides. La BGCH elevada en pacientes con tumores germinales implica la presencia de clones de sinciotrofoblasto, del coriocarcinoma o de germinomas. Al igual que la AFP una elevación súbita puede ser explicada por lisis celular. Hipogonadismo iatrogénico secundario a orquiectomía bilateral, ooforectomía o quimioterapia pueden elevar la BGCH, por un incremento de la hormona luteinizante en una reactividad inmune cruzada.

Deshidrogenasa láctica isoenzima 1, que aunque no es un marcador específico se puede encontrar elevada en tumores originados del trofoblasto y en germinomas, se asocia o traduce gran carga tumoral.

Fosfatasa alcalina placentaria es una isoenzima de origen fetal que se eleva en el 30% de los tumores seminomatosos y muestra utilidad en tumores de origen histológico no definido.

## TUMORES DE OVARIO

Los tumores de células germinales del ovario, poco comunes pero agresivos, que se observan con mayor frecuencia en mujeres jóvenes o en adolescentes, son frecuentemente unilaterales.

La presencia de masa abdominal es el dato más frecuente, se puede acompañar de dolor y distensión, el dolor puede ser crónico o de presentación aguda y con frecuencia asociado a torsión ovárica. Las manifestaciones de pubertad precoz son raras, aunque se encuentran cuando hay componente de coriocarcinoma o bien el tumor deriva de cordones sexuales.

En la ausencia de enfermedad metastática obvia, la clasificación exacta de tumores de células germinales del ovario requiere que se efectúe una laparotomía con un examen cuidadoso de la totalidad del diafragma, ambos canales paracólicos, los ganglios pélvicos en el lado del tumor ovárico, los ganglios linfáticos paraaórticos y del omento. El ovario contralateral deberá ser examinado con cuidado y si fuera necesario se deberá hacer una biopsia. El líquido ascítico deberá examinarse citológicamente. Si no hay presencia de ascitis, es importante obtener lavados peritoneales antes de manipular el tumor. En pacientes con disgerminoma, se indica efectuar una tomografía computarizada si no se examinaron cuidadosamente los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos al momento de la cirugía. Es conveniente obtener los niveles séricos de AFP y BHCG tan pronto se establezca el diagnóstico, ya que la persistencia de estos marcadores en el suero después de cirugía indica que el tumor no ha sido resecado.

Las etapas son similares a las definidas por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) para tumores malignos ováricos epiteliales.

### **Etapas I**

El tumor de células germinales del ovario en etapa I corresponde a crecimiento limitado a los ovarios.

- Etapa IA: crecimiento limitado a 1 ovario; no hay ascitis. No se observa tumor en la superficie externa; cápsula intacta.
- Etapa IB: crecimiento limitado a ambos ovarios; no hay ascitis. No se observa tumor en las superficies externas; cápsulas intactas.
- Etapa IC: el tumor está en etapa IA o IB, pero se observa tumor en la superficie de uno o ambos ovarios; o con ruptura de la cápsula; o con presencia de ascitis que contiene células malignas o con lavados peritoneales positivos.

Para poder evaluar la repercusión en el pronóstico de los diferentes criterios para asignar casos a la etapa IC, sería valioso saber si la ruptura de la cápsula

fue espontánea o si fue causada por el cirujano, y si las células malignas detectadas proceden de los lavados peritoneales o de ascitis.

## **Etapa II**

El tumor de células germinales del ovario en etapa II corresponde a crecimiento que afecta 1 o ambos ovarios con extensión pélvica.

- Etapa IIA: extensión y/o metástasis al útero y/o trompas.
- Etapa IIB: extensión a otros tejidos pélvicos.
- Etapa IIC: el tumor está en etapa IIA o etapa IIB, pero con tumor en la superficie de 1 o ambos ovarios; o con ruptura de la(s) cápsula(s); o con presencia de ascitis que contiene células malignas o con lavados peritoneales positivos.

Para poder evaluar la repercusión en el pronóstico de los diferentes criterios para asignar casos a la etapa IIC, sería valioso saber si la ruptura de la cápsula fue espontánea o si fue causada por el cirujano, y si las células malignas detectadas proceden de los lavados peritoneales o de ascitis.

## **Etapa III**

El tumor de células germinales del ovario en etapa III corresponde a crecimiento que afecta a 1 o ambos ovarios con implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos. La metástasis hepática superficial equivale a la etapa III. El tumor está limitado a la pelvis verdadera pero con extensión maligna verificada histológicamente al intestino delgado o al omento.

- Etapa IIIA: tumor limitado macroscópicamente a la pelvis verdadera con ganglios negativos pero con siembra microscópica de las superficies peritoneales del abdomen confirmada por histología.
- Etapa IIIB: tumor en uno o ambos ovarios con implantes histológicamente confirmados de superficies peritoneales del abdomen, sin exceder 2 cm de diámetro, ganglios negativos.
- Etapa IIIC: implantes abdominales de más de 2 cm de diámetro y/o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos.

## **Etapa IV**

El tumor de células germinales del ovario en etapa IV corresponde a crecimiento que afecta a 1 o ambos ovarios con metástasis distante. Si hay presencia de derrame pleural, deberá haber resultados positivos de prueba citológica para asignar un caso a la etapa IV. Metástasis en el parénquima hepático, corresponde a etapa IV.

En cualquier etapa, la ascitis corresponde a derrame peritoneal que es citológicamente positivo o, en la opinión del cirujano, claramente excede las cantidades normales, o ambas cosas.

## TUMORES DE TESTICULO

Representan el 2% de las neoplasias malignas en pediatría, aunque los tumores en los adolescentes semejan a los del adulto, tienen diferentes repercusiones terapéuticas y pronósticas; el 75% son de origen germinal y estos de senos endodérmicos. Prácticamente todos los tumores testiculares se manifiestan por el aumento de volumen escrotal de un testículo irregular y no doloroso; el tiempo de evolución varia de los 6 meses para los tumores germinales y de 24 para los no germinales. Aunque no transiluminan el 20% se puede asociar a hidrocele, se reporta hasta el 20% con hernia inguinal; casi el 90% de los tumores germinales testiculares se encuentran localizados al momento del diagnostico y su principal vía de diseminación es la linfática en los tumores del saco vitelino, y la hematógica en los tumores de trofoblasto. La toma de muestra para marcadores tumorales es indispensable.

El ultrasonido testicular diferencia con gran sensibilidad entre un tumor sólido y un quiste o hidrocele, además de poder rastrear si hay diseminación local. La TC de tórax y abdomen es determinante para descartar enfermedad metastásica.

Nunca debe realizarse biopsia o resección transescrotal de tumor testicular ya que esto lleva a la diseminación por contigüidad y hematógica en una neoplasia que disemina por vía linfática. La resección debe ser por vía inguinal con ligadura inmediata y alta del cordón espermático. Anteriormente se realizaba la linfadenectomía retroperitoneal; sin embargo, se ha demostrado que esta no incrementa la curación y trae consigo complicaciones como la esterilidad y la eyaculación retrograda.

Estadificación de los tumores testiculares.

### **Etapas I**

- Limitado al testículo
- Completamente resecado por orquiectomía inguinal alta u orquiectomía transescrotal sin derrame.
- Sin evidencia clínica, radiológica o histológica de enfermedad mas allá de los testículos.
- Marcadores tumorales normales después de la disminución posquirúrgica; pacientes con marcadores normales o desconocidos al diagnostico requieren de disección de ganglios retroperitoneales ipsilaterales.

### **Etapas II**

- Orquiectomía transescrotal con derrame grueso del tumor

- Enfermedad microscópica en escroto o alta en el cordón espermático (<5cm del cabo proximal).
- Infiltración a ganglios linfáticos retroperitoneales (<2cm)
- Incremento de los marcadores tumorales después de vida media apropiada

### **Etapas III**

- Infiltración a ganglios linfáticos retroperitoneales (>2cm)
- Infiltración no visceral o extraabdominal

### **Etapas IV**

- Metástasis a distancia, incluido hígado.

## TUMORES EXTRAGONADALES

Los tumores de células germinales extragonadales son poco comunes y representan sólo un porcentaje pequeño de todos los tumores de células germinales. Sin embargo, la incidencia verdadera de estos tumores es posible que sea mayor que lo pensado originalmente debido al fracaso en diagnosticarlos adecuadamente.

Los tumores de células germinales extragonadales pueden ser benignos (teratomas) o malignos. Estos últimos se pueden dividir en seminomas y no seminomas, lo cual incluye a carcinomas embrionarios, teratomas malignos, tumores de seno endodérmico, coriocarcinomas y tumores mixtos de las células germinales.

Los tumores de células germinales extragonadales se presentan con mayor frecuencia en hombres que en mujeres, y generalmente se presentan en adultos jóvenes. Son neoplasmas de rápida evolución y pueden surgir prácticamente en cualquier lugar, pero típicamente el sitio de origen está en la línea media (mediastino, retroperitoneo o glándula pineal). El origen gonadal deberá excluirse por un examen testicular cuidadoso y con ecografía. El diagnóstico puede ser difícil y se deberá considerar en cualquier paciente con una malignidad epitelial mal definida, particularmente en individuos jóvenes con masas en la línea media.

Se ha desarrollado una clasificación internacional del pronóstico de los tumores de células germinales basada en un análisis retrospectivo de 5,202 pacientes con tumor celular no seminomatoso metastático y 660 pacientes con tumor celular seminomatoso metastático. Todos los pacientes recibieron tratamiento con una terapia conteniendo cisplatino o carboplatino como el primer curso de quimioterapia. Esta clasificación pronóstica, mostrada mas adelante, fue acordada a principios de 1997 por todos los grupos mayores de ensayos clínicos mundialmente. Esta clasificación debe usarse para informar los resultados de ensayos clínicos de pacientes con tumores de células germinales extragonadales.

## FACTORES PRONOSTICOS

### Desfavorables

Metástasis a hígado, cerebro o hueso

Masa abdominal palpable y metástasis pulmonares

Masa mediastinal >50% del diámetro del tórax

Metástasis pulmonares de mas de 3cm. o más de 10cm sumándolas

AFP >1000ng/ml

BGCH >10 000 U/ml

DHL Log +1

## TRATAMIENTO

A pesar de la diferencia histológica y sitios de presentación de los tumores germinales seminomatosos y no seminomatosos son quimiocurables y radiosensibles, estas características nos obligan a encontrar el mejor esquema terapéutico con la menor morbilidad posible.

### Tumores germinales seminomatosos

Etapa I de ovario y testículo quedan en vigilancia. Cuando no es posible determinar si hubo o no derrame durante la cirugía se administrará quimioterapia.

Etapa II a IV primario de ovario o testículo

Ciclofosfamida 500mgm<sup>2</sup> días 1 y 2. Semanas 1,3 y 7

Cisplatino 90mgm<sup>2</sup> día 3. Semanas 1,3,5 y 7

### Tumores germinales no seminomatosos

Etapa I de ovario o testículo vigilancia.

Etapa II a IV. Pacientes con buen pronóstico

Ciclofosfamida 500mgm<sup>2</sup> días 1 y 2

Adriamicina 45mgm<sup>2</sup> días 1 y 2

Cisplatino 90mgm<sup>2</sup> día 3.

Este esquema se repetirá cada tres semanas hasta negativizar marcadores tumorales, dando dos ciclos más de consolidación después de alcanzar este objetivo. En caso de enfermedad medible por estudios de imagen al tener marcadores negativos debe resecarse ésta y consolidar de igual forma.

Pacientes con mal pronóstico.

Se aleatorizará a los pacientes para recibir alguno de los dos siguientes esquemas:

A)

Ifosfamida 1.8gm<sup>2</sup> días 1 a 5

Mesna rescate al 125% de la dosis de ifosfamida

Carboplatino 360mgm<sup>2</sup> días 1 y 2

Etoposido 150mgm<sup>2</sup> días 1 a 5

Factor estimulante de colonias de granulocitos 5mcgkg días 6 a 12

B)

Bleomicina 15Um<sup>2</sup> día 1

Etoposido 100mgm<sup>2</sup> días 2 a 6

Cisplatino 40mgm<sup>2</sup> días 2 a 6

Cualquiera de los esquemas se repetirá cada tres semanas hasta negativizar marcadores con dos ciclos más de consolidación.

**ANTES DE CADA APLICACIÓN DE QUIMIOTERAPIA DEBE REALIZARSE DETERMINACIÓN SERICA DE MARCADORES TUMORALES Y CADA DOS CICLOS ESTUDIOS DE IMAGEN.**

### Tumores de cordones sexuales

El tratamiento es quirúrgico y en caso de no alcanzarse se administrará esquema de VAC.