

11237
105
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

TUMORES MALIGNOS GERMINALES EXTRAGONADALES
EXPERIENCIA DE DIEZ AÑOS
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN
PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA

DR. NESTOR MAURICIO MESA RINCON

MEXICO, D.F.

1990



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

1. PRESENTACION	I
2. APROBACION DE TESIS	II
3. AUTORES	III
4. RESUMEN	I
5. INTRODUCCION	2
6. MATERIAL Y METODOS	3
7. RESULTADOS	4
8. DISCUSION	7
9. BIBLIOGRAFIA	10
10. TABLAS	13

RESUMEN

En el periodo de enero de 1980 a diciembre de 1989 un total de 19 pacientes pediátricos fueron registrados con el diagnóstico de tumor maligno germinal extragonadal (TMGEG), de los cuales fueron evaluables 13 pacientes. Los sitios primarios fueron: cinco en pineal, cuatro en región supraselar, tres en mediastino y uno en cuerpo calloso. Los subtipos histológicos fueron: siete germinomas, cinco mixtos y un teratoma maligno. Dos pacientes presentaron recidiva; un paciente continúa en su segunda remisión completa y un paciente está vivo con actividad tumoral.

SUMMARY

A retrospective study was made to evaluate the clinical and treatment in 13 patients with malignant extragonadal germ cell tumors treated at the Instituto Nacional de Pediatría, in a period that goes from 1980 to 1989. The primary sites were five of the pineal region, four of suprasellar region, three of the mediastinum and one of the corpus callosum. The median age of the patients was 11 years (range, 6 to 15). The histologic types were seven germinomas, five mixed germ cell tumors and one immature teratoma. Relapsed were present in two patients.

INTRODUCCION

Los tumores malignos germinales extragonadales (TMGEs) son neoplasias poco frecuentes (1). Estas neoplasias se pueden presentar en mediastino, pineal, región supraselara y otras localizaciones menos frecuentes (2,3,4,5).

El tratamiento de éstos tumores ha mejorado en los últimos años con la utilización del cisplatino, carboplatino, VP-16 y otros agentes de quimioterapia (6,7,8).

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de los expedientes clínicos del archivo de todos los pacientes con el diagnóstico histopatológico de TMGEQ registrados en el Instituto Nacional de Pediatría. El período estudiado fue de enero de 1980 a diciembre de 1989. El seguimiento fue de diez meses a siete años y ocho meses (media de 3 años 2.4 meses). Se documentaron los hallazgos clínicos y los resultados terapéuticos. Los pacientes tenían examen físico completo, determinación de marcadores séricos de alfa-fetoproteína (AFP) y de la fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica humana (HGC) en forma preoperatoria cuando fue posible, ultrasonido testicular, radiografía de tórax, gammagrafía hepática y gammagrafía cerebral; y estudio de tomografía axial computada del sitio primario.

Los criterios de respuesta se basaron en estudios no invasivos. La respuesta clínica completa se consideró como la normalización de todas las determinaciones de marcadores previamente anormales, radiografía y examen físico. La respuesta clínica parcial se consideró a más del 50% de disminución de áreas previamente anormales en estudios como ultrasonido, tomografía axial computada, concentración sérica de los marcadores tumorales o alteraciones previas en el examen físico.

RESULTADOS

De los 19 pacientes revisados en forma retrospectiva, se excluyó a un paciente con teratoma maduro, un paciente por radioterapia previa y a cinco pacientes por abandono al tratamiento. De los 13 pacientes evaluables nueve fueron masculinos y cuatro femeninos. La edad fue de 6 años a 15 años y 10 meses con una media de 11 años 5 meses, El sitio primario de localización de los tumores fue: en cinco casos en región pineal, cuatro en región supraselara, tres en mediastino y uno en cuerpo calloso. Los subtipos histológicos se muestran en la Tabla 1. Solo cinco pacientes tenían determinación preoperatoria de marcadores tumorales séricos y la relación histológica se describe en la tabla 2. De los diez pacientes con tumores localizados en el sistema nervioso central se presentaron: siete con compromiso de partes craneanas, cinco con diabetes insípida, cinco con cefalea, cinco con emesis, tres pacientes presentaron convulsiones, dos con talla baja, dos con infantilismo sexual, uno con síndrome de Parinaud y uno con hemiparesia. De los tres pacientes con localización en mediastino se presentaron: dos con fiebre, uno con síndrome de compresión de vena cava superior, uno con hemoptisis y uno con dolor torácico.

Todos los pacientes fueron sometidos a procedimiento quirúrgico para establecer el diagnóstico histopatológico mediante biopsia o resección; se realizaron diez craneotomías, dos toracotomías y en un paciente quien al diagnóstico presentó metástasis ósea en

el maxilar inferior se realizó biopsia del sitio de la metástasis. Un paciente con tumor mixto mediastinal presentó derrame pleural neoplásico. Las características clínicas se muestran en la tabla 3.

Siete de los trece pacientes han estado libres de enfermedad durante más de 24 meses y se consideran curados. Los resultados del tratamiento y los datos del seguimiento son mostrados en la tabla 4.

Todos los pacientes alcanzaron la respuesta completa después del tratamiento inicial. Nueve pacientes recibieron radioterapia. Aunque se administraron diferentes esquemas de quimioterapia, doce de nuestros pacientes recibieron quimioterapia sola o asociada a la radioterapia después de la cirugía; en nueve pacientes el esquema inicial de quimioterapia incluía cisplatino solo o asociado a VP-16, vinblastina + bleomicina + adriamicina.

Dos pacientes presentaron recidiva. Un paciente que recibió quimioterapia con cisplatino presentó nefrototoxicidad y se decidió electivamente suspenderla; cuatro meses después presentó recidiva tumoral por metástasis a médula espinal corroborada por elevación de la determinación de AFP sérica, mielografía y biopsia al realizar laminectomía descompresiva, recibió radioterapia pero presentó progresión de la enfermedad y está vivo con actividad tumoral, no aceptó administración de segundo esquema de quimioterapia.

Un paciente con tumor mixto de mediastino y derrame pleural reci

divó después de tres meses de suspendida la quimioterapia, se administró VP-16 cursó con progresión de la enfermedad presentando metástasis hepática y alcanzó una segunda respuesta completa con la administración de cisplatino + ciclofosfámida + adriamicina.

DISCUSION

Los TMGEG se presentan generalmente en la línea media y tienen características parecidas a los tumores germinales gonadales como son histología y marcadores tumorales. Basados en estas similitudes los TMGEG reciben tratamiento semejante a los tumores germinales gonadales. La infrecuente presentación hace que el estudio sistemático de los TMGEG sea difícil (15).

Al igual que lo informado los TMGEG predominan en el sexo masculino. Los pacientes con verdadero TMGEG son aquellos cuyos tumores tienen hallazgos histopatológicos de origen germinal, pero su localización primaria no está en el retroperitoneo que es el sitio primario de metástasis de un tumor testicular (6, 15).

Los tumores de células germinales de región pineal representan el 32% de las neoplasias en esta localización. Los pacientes pueden cursar con signos de destrucción hipotalámica como diabetes insípida o ausencia de características sexuales secundarias (4). Nuestros pacientes presentaron hallazgos clínicos similares; en pacientes con diabetes insípida central se debe descartar esta patología neoplásica. La sintomatología en los casos con presentación diastinal puede ser mínima o ser un hallazgo radiológico. El estudio de la tomografía axial computada en los tumores germinales de región pineal puede mostrar lesiones irregulares de densidad mixta con o sin calcificaciones, la imagen por resonancia magnética es otro recurso diagnóstico (13, 14), pero no definen la histología en relación a otras patologías.

Los marcadores tumorales AFP y HCG en los germinomas puros y en los teratomas maduros son normales. La determinación sérica puede ser usada para diagnóstico, valorar la respuesta al tratamiento y para la detección temprana de metástasis o recidiva (17). Aunque las conclusiones de la respuesta al tratamiento son difíciles, doce de los trece pacientes recibieron inicialmente quimioterapia después de la cirugía; con uno de los diferentes esquemas de quimioterapia; algunos de los cuales incluían la administración de cisplatino; por la diversidad de los esquemas utilizados no se pueden determinar conclusiones al respecto.

En 14 pacientes con tumores germinales de mediastino tratados se informa la utilización de quimioterapia con PVB (cisplatino, vinblastina y bleomicina), la respuesta completa fue de 46%, con una recidiva después de 16 meses de seguimiento (18).

Hay diferentes enfoques en relación a los pacientes con tumor primario germinal extragonadal y testículos clínicamente normales. Algunos aconsejan orquiectomía (11), biopsia testicular (9) y observación (19). Ninguno de los pacientes masculinos de esta serie fue sometido a biopsia testicular u orquiectomía, no se presentan recidivas testiculares, por lo que también consideramos que no hay justificación para la orquiectomía o biopsia ciega en pacientes con verdadero tumor primario germinal extragonadal y testículos clínicamente normales al examen físico y por estudio de ultrasonido.

Los TMGEG son curables y deben ser tratados con cirugía y quimioterapia que incluya cisplatino o sus análogos (6, 7, 8, 15, - 16). Con la utilización de una quimioterapia de corta duración, una cirugía no mutilante y el evitar la radioterapia o agentes alquilantes la mayoría de los niños pueden ser curados (2). Usualmente la quimioterapia es continuada por dos cursos después de alcanzada la respuesta completa. La duración del tratamiento inicial no debe exceder los seis meses (6, 10, 16).

La radioterapia tiene poco papel en los TMGEG excepto en el evento de enfermedad refractaria o recidiva. La radioterapia es utilizada en tumores de sistema nervioso central porque hay reserva acerca de la disponibilidad de los agentes de quimioterapia en esa región (2).

La cirugía del tumor residual es de interés para confirmar la remisión completa o contribuir a alcanzarla. Las recidivas tardías no son infrecuentes, por lo que los pacientes deben ser controlados durante un período mínimo de cinco años (10).

En los últimos años ha sido motivo de estudio el trasplante autólogo de médula ósea en diversas enfermedades neoplásicas entre las que se incluyen los tumores germinales refractarios (12).

TABLA 4

RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y ESTADO ACTUAL DE TRECE PACIENTES
TUMOR MALIGNO GERMINAL EXTRAGONADAL

PACIENTE	PRIMERA TERAPIA	RESPUESTA / DURACION	SEGUNDA TERAPIA	RESPUESTA / DURACION	TERCERA TERAPIA	RESPUESTA / DURACION
1	P VCR A x 5 + RT	RC / 92 m				
2	RT	RC / 87 m				
3	RT	RC / 29 m				
4	P x B + RT	RC / 51 m				
5	MOPP x 12 + RT	RC / 33 m				
6	P VP-16 x 3	RC / 4 m	RT		PROGRESION NO ACEPTO	
7	PVBA x 5 + RT	RC / 15 m				
8	P x 9 + RT	RC / 40 m				
9	VP-16 x 15 + RT	RC / 40 m				
10	PVBA x 5	RC / 3 m	P VP-16x1	PROGRESION	CISCA x 8	RC/19m
11	PCVB x 1 + RT	RC / 11 m				
12	P x 2 + C x 4	RC / 13 m				
13	P VP-16	RC / 10 m				

Revisión médica:

A	= Adriamicina	B	= Bleomicina
C	= Ciclofosfamida	CIS o P	= Cisplatino
VCR	= Vincristina	V	= Vinblastina
VP-16	= Etoposido	RT	= Radioterapia
RC	= Respuesta clinica completa		
MOPP	= Mecloretamina + Vincristina + Procarbazona + Prednisona		

BIBLIOGRAFIA

1. Collins DR, Pugh RCB : Classification and frequency of testicular tumors. *Br J Urol* 1964; 36 (Suppl): 1-11.
2. Ablin A, Isaacs H Jr : Germ cell tumors. En Pizzo PA, Poplack DG (eds): *Pediatric Oncology*. JB Lippincott 1989. Philadelphia. 713 - 731 .
3. Kuzun ME, Cobleigh MA, Grecco A : Endodermal sinus tumor of the mediastinum. *Cancer* 1982; 50:766-774.
4. Tavcar D, Rubbov SJ, Chapman P: Endodermal sinus of the pineal region. *Cancer* 1980; 45:2646-2651.
5. Hainsworth JD, Einhorn LH, Williams SD : Advanced extragonadal germ cell tumors successful treatment with combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 1982; 97: 7-11.
6. Einhorn LH, Donohue JD : Cisplatin, vinblastine and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 1977; 87: 293-298
7. Peckham MJ, Bannet A, Liew KH : The treatment of metastatic germ cell testicular tumors with bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP). *Br J Cancer* 1983; 47: 613-
8. Pfischer DG, Motzer RJ, Bosl GJ : The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience with carboplatin in germ cell tumors. En Bunn PA, Canetta R, Ozols RF, Rozenzweig M (eds): *Carboplatin (JM-8) current perspectives and future directions*. WB Saunders. 1990. Philadelphia. 63-73.

9. Daugaard G, von den Maase H, Olsen J: Carcinoma in situ testis in patients with assumed extragonadal germ cell tumors. *Lancet* 1987; 2: 528-529.
10. Contes-Funes H, Moyano-Jano JP: Tumores de células germinales. Situación actual y perspectivas futuras. *Rev del INC* 1987; 33: 277-292.
11. Wacksman J, Case G, Glenn JF: Extragenital gonadal neoplasia and metastatic testicular tumor. *Urology* 1975; 5: 221-223.
12. Nichols CR, Craig N, Tricot G, Williams S: Dose intensive chemotherapy in refractory germ cell cancer. A phase I/II trial of high dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1989; 7: 932-939.
13. Packer RJ, Han JS, Kaufman B, Benson GE: Magnetic resonance imaging in the evaluation of intracranial tumors of childhood. *Cancer* 1985; 56: 1767-1772.
14. Zimmerman RA, Bilaniuk LT, Wood JH, Bruce DA, Schut L: Computed tomography of pineal parapineal and histologically related tumors. *Radiology* 1980; 137: 669-677.
15. Logothetis CJ: The case for relevant staging of germ cell tumors. *Cancer* 1990; 65: 709-717.
16. Logothetis CJ, Samuels ML, Selig DE: Chemotherapy of extragonadal germ cell tumors. *J Clin Onco* 1985; 3: 316-325.
17. Talenman A, Haije WG, Baggenman L: Serum alpha-fetoprotein (AFP) in patients with germ tumors of the gonads and extrago-

nadal sites. *Cancer* 1980; 46: 380-385.

18. Funes HC, Mendez M, Alonso E, Ouiben R, Manas A, Mediod C: Mediastinal germ cell tumors treated with cisplatin, bleomycin and vinblastine (PVB) (Abstract) *Proc Am Assoc Cancer Res* 1981; 22: 474.
19. Johnson JP, Mountain CF, Luna M: Extragonadal germ cell tumors *Surgery* 1973; 73: 85-90.

TABLA 1. Histología y edad en 13 pacientes con tumor maligno de células germinales extragonadales.

HISTOLOGIA	NUMERO DE CASOS	EDAD AL DIAGNOSTICO		D.E
		ANOS	MESES	
Diégerminoma *	7	11a	2m	3a
Mixto	5	12a	10m	2a 4m
Teratoma maligno	1	6a		

* 4 pacientes femeninos

TABLA 2.

Alfa-fetoproteína y fracción beta de la gonadotropina coriónica humana séricas preoperatorias en cinco pacientes con tumor maligno de células germinales extragonadales.

Histología	Sitio primario	AFP nanogramos/ml	beta GCH mUI/ml
Germinoma	Pineal	normal	normal
	Supraselar	normal	normal
Mixto	Supraselar	2600	30
	Mediastino	480	1480
	Mediastino	normal	34

TABLA 3

CARACTERISTICAS CLINICAS DE TRECE PACIENTES
TUMOR MALIGNO GERMINAL EXTRAGONADAL

PACIENTE	SEXO	EDAD	HISTOLOGIA	EXTENSION ENFERMEDAD
1	M	9a 11m	Germinoma	Mediastino anterior maxilar inferior
2	F	12a 1m	Germinoma	Pineal
3	M	12a 7m	Germinoma	Supraselar
4	M	14a	Mixto CE + TM	Pineal
5	F	8a	Germinoma	Cuerpo calloso
6	M	13a	Mixto CE + G	Supraselar
7	F	15a 4m	Germinoma	Pineal
8	M	6a	Teratoma maligno	Pineal
9	M	13a 8m	Germinoma	Supraselar
10	M	9a 6m	Mixto CC + CE	Mediastino anterior Derrame pleural
11	F	7a 1m	Germinoma	Supraselar
12	M	15a 10m	Mixto G + CC	Mediastino anterior
13	M	12a	Mixto TM + CC + CE	Pineal

CC = Coriocarcinoma
CE = Carcinoma embrionario

G = Germinoma
TM = Teratoma maligno