

CASO CLÍNICO

CASE REPORT

1. Docente, Facultad de Medicina, Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador
2. Médico especialista, Adjunto del Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela

Declaración de aspectos éticos

Reconocimiento de autoría: todos los autores declaramos que hemos realizado aportes a la idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación final del manuscrito que estamos enviando.

Responsabilidades éticas: Protección de personas. Los autores declaramos que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: los autores declaramos que hemos seguido los protocolos del Hospital Central "Dr. Urquinaona" sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: los autores hemos obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento: los autores certificamos que no hemos recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio.

Recibido: 18 junio 2019

Aceptado: 2 octubre 2019

Publicación online: 5 febrero 2020

Correspondencia:

Dr. Eduardo Reyna-Villasmil

📍 Hospital Central "Dr. Urquinaona"
Final Av. El Milagro, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

☎ 58162605233.

✉ sippenbauch@gmail.com

Citar como: Pérez-Ortiz V, Reyna-Villasmil E. Tumor maligno mixto de células germinales de ovario. Reporte de caso. Rev Peru Ginecol Obstet. 2020;66(1):107-111. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2241>

Tumor maligno mixto de células germinales de ovario. Reporte de caso

Ovarian malignant mixed germ cell tumor. A case report

Viorikis Pérez-Ortiz¹, Eduardo Reyna-Villasmil²

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2241>

ABSTRACT

Ovarian malignant germ cell tumors, although rare, are the most common type of malignant ovarian neoplasms in girls and adolescents; approximately two thirds of all cases occur in women under 20 years old. These tumors represent 2%-5% of all ovarian germinal tumors. Tumors comprise two or more types of germ cell components that include dysgerminoma accompanied by tumors of the endodermal sinus, embryonal cell carcinoma, mature or immature teratoma and/or choriocarcinoma. There are few case reports of mixed germ cell tumors with different combinations of malignant components. Alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin are the most characteristic tumor markers, and immunohistochemical findings are important in the diagnosis of mixed malignant ovarian germ cell tumors. Surgery plus adjuvant chemotherapy is the first option to preserve fertility in any girl or adolescent who presents a rapidly growing pelvic tumor with high concentrations of alpha-fetoprotein or human chorionic gonadotropin. We present a case of ovarian malignant mixed germ cell tumor.

Key words: Malignant mixed germ cell tumor; Ovary; Treatment.

RESUMEN

Los tumores malignos de células germinales del ovario, aunque poco frecuentes, son el tipo más común de neoplasias ováricas malignas en niñas y adolescentes; aproximadamente dos tercios de ellas menores de 20 años. Representan 2% a 5% de todos los tumores ováricos de origen germinal. Los tumores comprenden dos o más tipos de componentes de células germinales, e incluyen al disgerminoma acompañado de tumores del seno endodérmico, carcinoma de células embrionarias, teratoma maduro o inmaduro y/o coriocarcinoma. Existen pocos informes de casos de tumores de células germinales mixtas con diferentes combinaciones de componentes malignos. La alfafetoproteína y la gonadotropina coriónica humana son los marcadores tumorales más característicos. Los hallazgos inmunohistoquímicos son importantes para el diagnóstico. La cirugía más quimioterapia adyuvante es la primera opción para preservar la fertilidad en cualquier niña o adolescente que presente con un tumor pélvico en rápido crecimiento. Se presenta un caso de tumor maligno mixto de células germinales de ovario.

Palabras clave. Tumor maligno mixto de células germinales, Ovario, Tratamiento.



INTRODUCCIÓN

Los tumores mixtos de células germinales de ovario surgen de células germinales primordiales y representan menos de 1% de todos los tumores de células germinales del ovario⁽¹⁾. Aproximadamente 2% a 5% de estos tumores son malignos y presentan combinaciones de disgerminoma, carcinoma embrionario, tumor del saco vitelino, teratoma maduro e inmaduro⁽²⁾. Al igual que otros tumores malignos de células germinales, estos aparecen en las primeras dos décadas de vida y, en algunos casos, pueden presentarse como enfermedad diseminada al momento del diagnóstico inicial. Estos tumores crecen rápidamente y pueden producir metástasis por invasión vascular y linfática. El tipo y cantidad de los componentes pueden alterar el enfoque terapéutico y el pronóstico⁽³⁾.

Los marcadores tumorales, como alfafetoproteína, gonadotropina coriónica y deshidrogenasa láctica, son útiles para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de las pacientes con tumores malignos mixtos de células germinales^(1,2). Con relación al tratamiento, la evidencia sugiere la cirugía de conservación, si no existe afección del útero y anexo contralateral, con el objetivo de conservar la fertilidad⁽¹⁾. El uso de quimioterapia parece mejorar la supervivencia y evitar la recurrencia del tumor en niñas y adolescentes⁽³⁾. Se presenta un caso de tumor maligno mixto de células germinales de ovario.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Una paciente femenina de 18 años, nuligesta, consultó por presentar dolor abdominal de moderada-fuerte intensidad de 12 días de evolución acompañado de distensión abdominal. Negaba fiebre, pérdida de peso, dolor lumbar y antecedentes personales o familiares de interés clínico. Refería menarquía a los 13 años y ciclos menstruales normales con ligera dismenorrea. La fecha de la última regla fue 8 semanas antes del inicio de los síntomas.

El examen físico reveló ligera palidez cutáneo-mucosa con signos vitales que estaban dentro de límites normales. La exploración abdominal mostró tumoración ubicada en el hipogastrio que llegaba hasta cerca de la mitad de la distancia entre la cicatriz umbilical y el pubis, de superficie lisa y dura. No se encontraron signos

de defensa y/o irritación peritoneal. Las pruebas de hematología completa, funcionalismo hepático y renal y electrolitos estaban dentro de límites normales. El tacto vaginal era normal, con cuello cerrado y sin evidencia de sangrado genital. El tacto rectal confirmó la presencia de la tumoración que se originaba del lado derecho de la pelvis.

La ecografía mostró tumoración heterogénea y sólida con algunas porciones quísticas en anexo derecho, de aproximadamente 12 centímetros, acompañada de escasa cantidad de líquido libre en cavidad abdominal. No se pudo visualizar el ovario derecho, pero tanto el útero como el ovario izquierdo presentaban apariencia normal. El índice de resistencia de la tumoración en el Doppler color pulsado fue 0,6. La tomografía computada abdominopélvica mostró tumoración anexial de aproximadamente 13 centímetros de diámetro, con contenido líquido, zonas sólidas de mayor densidad en su interior y presencia de escasa cantidad de líquido libre en cavidad abdominal, sin evidencia de linfadenopatías retroperitoneales. La radiografía de tórax y los marcadores tumorales (gonadotropina coriónica, CA19-9 y deshidrogenasa láctica) estaban dentro de límites normales, pero las concentraciones de CA-125 (590 UI/mL) y alfafetoproteína (1 900 ng/mL) aparecían elevados.

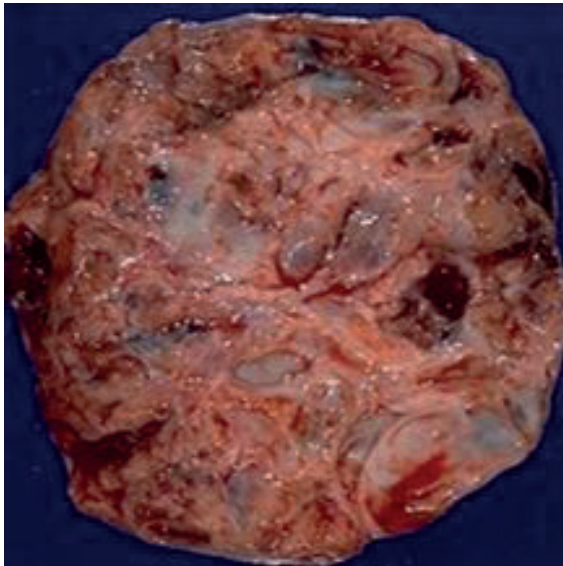
Se realizó laparotomía exploradora, encontrándose tumoración predominantemente sólida, redondeada, de paredes lisas y con cápsula rota en anexo derecho, de aproximadamente 15 centímetros de diámetro, que se originaba del ovario derecho; había aproximadamente 500 mL de líquido libre en cavidad abdominal. Tanto el útero como epiplón, apéndice cecal y peritoneo parietal no mostraron evidencia de implantes metastásicos. La biopsia por congelación de la lesión informó la posibilidad de disgerminoma ovárico. Se realizó citología del líquido peritoneal, ooforosalingectomía derecha, linfadenectomía pélvica y paraaórtica, omentectomía parcial y apendicetomía.

La evaluación macroscópica reveló que el tumor tenía paredes lisas, de color parduzco, de 15 x 12 x 10 centímetros, con peso de 2 990 gramos; la cápsula estaba rota. Las secciones de la tumoración mostraron porciones sólidas con algunas áreas quísticas (de 0,9 centímetros la de mayor tamaño) junto a otras áreas de hemorragia y



necrosis (figura 1). En la evaluación microscópica (figura 2), aproximadamente 50% del tumor presentaba agregados celulares relativamente uniformes con núcleos hiper cromáticos rodeados por una cantidad variable de linfocitos dentro del estroma de tejido conectivo, compatible con disgerminoma. La tinción inmunohistoquímica fue positiva para fosfatasa alcalina PLAP y SALL4. Aproximadamente 30% del tumor estaba compuesto de teratoma maduro con elementos de origen ecto-, meso- y endodérmico con tinción inmunohistoquímica positiva para citoqueratina y vimentina. El resto del tumor tenía glándulas y estructuras con atipias evidentes, características indicativas de carcinoma embrionario y tinción inmunohistoquímica positiva para citoqueratina, 7 y AE1/AE3, CD30 y OCT3/4.

FIGURA 1. SECCIÓN TRANSVERSAL DEL TUMOR MALIGNO MIXTO DE CÉLULAS GERMINALES DE OVARIO EN LA QUE SE OBSERVAN ÁREAS PREDOMINANTEMENTE SÓLIDAS CON PEQUEÑAS ÁREAS QUÍSTICAS Y EVIDENCIA DE HEMORRAGIA Y NECROSIS.



No se encontró evidencia microscópica del tumor en trompa de Falopio derecha, ganglios pélvicos-paraaórticos, epiplón y apéndice cecal. Tampoco se encontraron células malignas en el lavado peritoneal. El diagnóstico histopatológico fue de tumor maligno mixto de células germinales de ovario compuesto de disgerminoma, teratoma inmaduro y carcinoma embrionario.

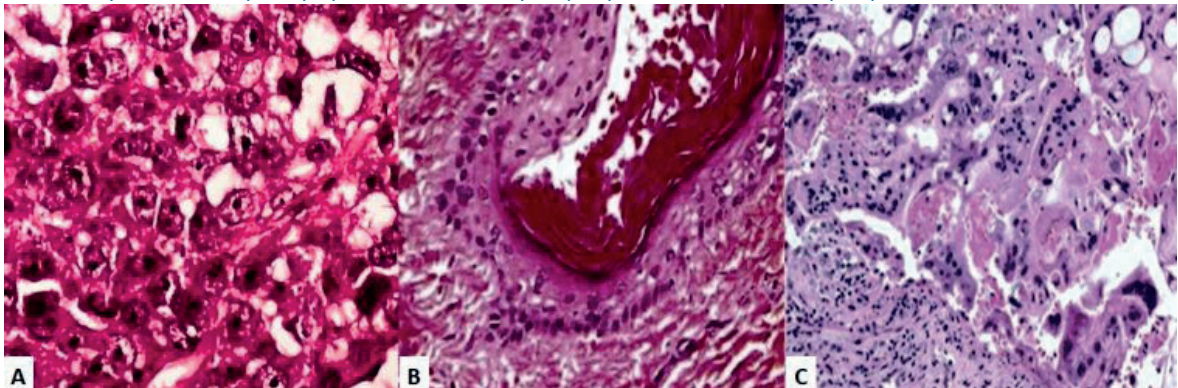
La paciente permaneció hospitalizada por 5 días y, en vista de los hallazgos, fue referida a la consulta de oncología médica para tratamiento quimioterapéutico con bleomicina, etopósido, y cisplatino. La paciente ha respondido bien al tratamiento y luego de 18 meses de la cirugía permanece sin signos de recurrencia.

DISCUSIÓN

Una gran parte de los tumores mixtos de células germinales están compuestos por combinaciones de elementos celulares que derivan de células germinales primitivas de la gónada embrionaria. Es la neoplasia ovárica más común en niñas y mujeres jóvenes, representando dos tercios de las neoplasias de ovario que aparecen en las dos primeras décadas de vida⁽⁴⁾. El promedio de edad al momento del diagnóstico del tumor es de 13 años (4 a 27 años) y existen al menos 5 casos notificados en mujeres mayores de 40 años⁽⁵⁾. La mayoría de los tumores se detecta en estadios iniciales, sin invasión local, a diferencia de los carcinomas epiteliales en este grupo etario, que presentan diseminación peritoneal.

Los tumores malignos mixtos de células germinales consisten en una combinación de disgerminoma con tumor del seno endodérmico, en cerca de un tercio de los casos⁽⁶⁾. Los hallazgos

FIGURA 2. IMAGEN HISTOPATOLÓGICA DEL TUMOR MALIGNO MIXTO DE CÉLULAS GERMINALES DEL OVARIO DERECHO EN LA CUAL SE OBSERVAN COMPONENTES DE A) DISGERMINOMA (100X), B) TERATOMA INMADURO (40X) Y C) CARCINOMA EMBRIONARIO (10X).





frecuentes de diferentes elementos de células germinales neoplásicas en el mismo tumor son considerados como evidencia que respalda la hipótesis de un origen común⁽⁷⁾. Existen informes de tumores mixtos compuestos de células de teratoma inmaduro y tumor del seno endodérmico, mientras otros están compuestos de disgerminoma, tumor del seno endodérmico, carcinoma embrionario y coriocarcinoma. Otra combinación incluye coriocarcinoma y teratoma inmaduro, en forma menos frecuente⁽⁸⁾. Los casos de tumores del seno endodérmico junto a carcinoma embrionario son raros y los tumores con componentes trofoblásticos benignos combinado con teratoma maduro son excepcionales⁽²⁾. El presente caso de un tumor compuesto de disgerminoma, teratoma inmaduro y carcinoma embrionario es una combinación rara, debido a la baja frecuencia reportada de este último componente (16% de los casos) en estos tumores malignos⁽²⁾.

La mayoría de las pacientes con tumores malignos mixtos de células germinales de ovario presentan dolor abdominal, distensión abdominal o tumor pélvico. Aproximadamente 10% tendrán dolor abdominal agudo, generalmente causado por rotura, hemorragia o torsión del tumor⁽⁴⁾. Algunas pacientes pueden mostrar pubertad precoz isosexual o sangrado genital irregular, debido a la producción de gonadotropina coriónica por el componente de coriocarcinoma o por aumento de las concentraciones de estrógenos circulantes liberados por el carcinoma embrionario⁽¹⁾. Los estudios por imágenes pueden ayudar a establecer el diagnóstico, pero la presencia de diferentes tipos y cantidad de componentes puede dificultar la identificación^(1,3). Estos tumores producen marcadores biológicos cuantificables que sirven como herramienta para monitorear los resultados del tratamiento y la detección de recidivas. La alfafetoproteína y la gonadotropina coriónica humana son los marcadores tumorales más característicos de estos tumores. La alfafetoproteína es positiva en la mayoría de los carcinomas embrionarios y en prácticamente todos los tumores del seno endodérmico, mientras que la gonadotropina es un marcador para coriocarcinoma y algunos carcinomas embrionarios⁽⁹⁾.

Los hallazgos inmunohistoquímicos son importantes en el diagnóstico de los tumores malignos mixtos de células germinales de ovario. La

mayoría de las tinciones CD30 y OCT4 son consistentemente positivas para el componente de carcinoma embrionario. El marcador SALL4 es sensible y específico de los tumores ováricos de células germinales primitivas, ya que es positivo en más del 90% de las células de los tumores del seno endodérmico, disgerminoma y carcinoma embrionario, con resultados variables en teratomas inmaduros. También es más sensible que el PLAP y el glipican-3. El CD117 se puede utilizar como marcador para tumores del seno endodérmico. El EMA y CK7 son marcadores de células epiteliales y útiles para diferenciar carcinoma de células claras y tumor del seno endodérmico. La inmunotinción con CD10 es positiva en células estromales de endometriosis. Todos estos marcadores son positivos para los componentes correspondientes en cada tumor⁽³⁾.

La ooforectomía unilateral es la cirugía recomendada para este tipo de tumor si se desea la conservación de la fertilidad, incluso en enfermedad metastásica, ya que los tumores de células germinales de ovario son muy sensibles a la quimioterapia. La histerectomía más ooforosalingectomía bilateral no cambia la resultante en este grupo de pacientes⁽¹⁰⁾. En vista de que los tumores malignos mixtos de células germinales ocurren casi exclusivamente en niñas y mujeres jóvenes, la preservación de la fertilidad y función ovárica es un tema importante, aunque controvertido. La función gonadal normal y la fertilidad pueden alcanzarse incluso con quimioterapia adyuvante. La evidencia demuestra que la cirugía es curativa en la mayoría de los casos, incluso en aquellos con concentraciones elevadas de alfafetoproteína o focos microscópicos de tumor del seno endodérmico⁽¹¹⁾.

Todas las pacientes con tumores mixtos germinales de ovario, excepto aquellas en etapa 1a, deben recibir quimioterapia adyuvante posterior a la cirugía. Generalmente se usan de 3 a 4 ciclos de combinaciones de bleomicina, etopósido y cisplatino o vincristina, dactinomicina y ciclofosfamida. El uso de tres ciclos de esta combinación evita la recurrencia en aquellas pacientes bien estadificadas cuyos tumores fueron extirpados completamente⁽¹²⁾. Los marcadores séricos tienden a negativizarse durante la quimioterapia, pero también pueden reflejar la regresión de solo un componente particular de la tumoración mixta. Por lo tanto, estas pacientes pueden ser sometidas a una segunda laparoto-



mía si existe evidencia de enfermedad residual posterior a la quimioterapia.

No existe un único sistema de pronóstico para el tumor maligno mixto de células germinales del ovario. No obstante, los indicadores de mal pronóstico incluyen gran tamaño, tipo histológico desfavorable (principalmente presencia de coriocarcinoma) y estadio avanzado al momento del diagnóstico. La elevación de las concentraciones de alfafetoproteína y gonadotropina coriónica es predictora de disminución del tiempo de supervivencia⁽¹³⁾. Las pacientes con tumores con un diámetro superior a 10 centímetros y que contienen más de un tercio de elementos de tumor del seno endodérmico, coriocarcinoma o teratoma inmaduro tienen un pronóstico precario y, en general, se considera que necesitan quimioterapia adyuvante más intensa, similar a la utilizada en el coriocarcinoma uterino. Por otra parte, los tumores de células germinales ováricos bilaterales se asocian más frecuentemente con enfermedad en estadio avanzado, histología de alto riesgo y menor supervivencia, comparado con aquellos casos con tumores unilaterales⁽¹⁴⁾. Sin embargo, la supervivencia comunicada es de 98% para los tumores en etapa temprana y 94% para los tumores en etapa avanzada en aquellos casos en los cuales el tumor ha sido extirpado completamente y las pacientes tratadas con quimioterapia⁽¹⁵⁾.

En conclusión, los tumores malignos mixtos de células germinales del ovario son neoplasias agresivas y que crecen rápidamente. El diagnóstico se basa en características como edad, concentraciones séricas elevadas de alfafetoproteína, particularidades ecográficas y debe ser confirmado por hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos. En la mayoría de los casos es obligatorio realizar la cirugía de conservación de la fertilidad, dependiendo de la edad y deseo de descendencia de las pacientes, acompañado de tratamiento quimioterapéutico postoperatorio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Goyal LD, Kaur S, Kawatra K. Malignant mixed germ cell tumour of ovary--an unusual combination and review of literature. *J Ovarian Res.* 2014;7:91. doi: 10.1186/s13048-014-0091-5.
- Moniaga NC, Randall LM. Malignant mixed ovarian germ cell tumor with embryonal component. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011;24(1):e1-3. doi: 10.1016/j.jpjag.2010.05.001.
- Yu XJ, Zhang L, Liu ZP, Shi YQ, Liu YX. Ovarian malignant mixed germ cell tumor with clear cell carcinoma in a postmenopausal woman. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(12):8996-9001.
- Bel Haj Salah M, Brahim EB, Zidi YS, Tangour M, Kilani H, Chatti-Dey S. Mixed germ cell tumor of the ovary with rhabdomyosarcomatous component. A case report. *Ann Pathol.* 2010;30(5):394-7. doi: 10.1016/j.annpat.2010.06.002.
- Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Ruanowicz CD, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(4):284-96. doi: 10.3322/caac.21456.
- Nogales FF, Dulcey I, Preda O. Germ cell tumors of the ovary: an update. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(3):351-62. doi: 10.5858/arpa.2012-0547-RA.
- Euscher ED. Germ cell tumors of the female genital tract. *Surg Pathol Clin.* 2019;12(2):621-49. doi: 10.1016/j.path.2019.01.005.
- de la Motte Rouge T, Pautier P, Genestie C, Rey A, Gouy S, Leary A, et al. Prognostic significance of an early decline in serum alpha-fetoprotein during chemotherapy for ovarian yolk sac tumors. *Gynecol Oncol.* 2016;142(3):452-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.07.005.
- Cheng L, Zhang S, Talerma A, Roth LM. Morphologic, immunohistochemical, and fluorescence in situ hybridization study of ovarian embryonal carcinoma with comparison to solid variant of yolk sac tumor and immature teratoma. *Hum Pathol.* 2010;41(5):716-23. doi: 10.1016/j.humpath.2009.10.016.
- Bouquet de Jolinière J, Ben Ali N, Fadhlaoui A, Dubuisson JB, Guillou L, Sutter A, et al. Two case reports of a malignant germ cell tumor of ovary and a granulosa cell tumor: interest of tumoral immunohistochemistry in the identification and management. *Front Oncol.* 2014;4:97. doi: 10.3389/fonc.2014.00097.
- Duffy S, Day EK, Bryson G, Millan D, Lindsay R. Malignant tumours arising within mature cystic teratomas of the ovary: Prevalence and clinical outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;221:198-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.12.022.
- Lee CW, Song MJ, Park ST, Ki EY, Lee SJ, Lee KH, et al. Residual tumor after the salvage surgery is the major risk factors for primary treatment failure in malignant ovarian germ cell tumors: a retrospective study of single institution. *World J Surg Oncol.* 2011;9:123. doi: 10.1186/1477-7819-9-123.
- Tangjitgamol S, Hanprasertpong J, Manusirivithaya S, Wootipoom V, Thavaramara T, Buhachat R. Malignant ovarian germ cell tumors: clinico-pathological presentation and survival outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(2):182-9. doi: 10.3109/00016340903443684.
- Cicin I, Ozyilmaz F, Karagol H, Yalcin F, Uzunoglu S, Kaplan M. Massive upper gastrointestinal bleeding from pure metastatic choriocarcinoma in patient with mixed germ cell tumor with subclinical intestinal metastasis. *Urology.* 2009;73(2):443.e15-7. doi: 10.1016/j.urology.2008.02.044.
- Agarwal R, Rajanbabu A, Keechilattu P, Nair IR, Vijaykumar DK, Unnikrishnan UG. A retrospective analysis of the pattern of care and survival in patients with malignant ovarian germ cell tumors. *South Asian J Cancer.* 2019;8(1):35-40. doi: 10.4103/sajc.sajc_6_18.