



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**



---

**SECRETARÍA DE SALUD**  
**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**  
**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN**  
**ONCOLOGÍA MÉDICA**  
**“FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON TUMORES**  
**GERMINALES DE OVARIO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE**  
**CANCEROLOGÍA DESDE ENERO DEL 2000 HASTA DICIEMBRE DEL 2010”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**  
**PRESENTA**  
**DRA. CINTHIA ALEJANDRA AQUINO MENDOZA**  
**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN**  
**ONCOLOGÍA MÉDICA**

**DIRECTOR DE TESIS**  
**DR. MIGUEL ANGEL ALVAREZ AVITIA**

**ASESOR DE TESIS**  
**DRA. MARIA DE LOS DOLORES GALLARDO RINCÓN**

**2012**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA  
CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
ONCOLOGÍA MÉDICA

**“FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON TUMORES GERMINALES  
DE OVARIO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DESDE  
ENERO DEL 2000 HASTA DICIEMBRE DEL 2010”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
PRESENTA  
DRA. CINTHIA ALEJANDRA AQUINO MENDOZA  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
ONCOLOGÍA MÉDICA

DIRECTOR DE TESIS  
DR. MIGUEL ANGEL ALVAREZ AVITIA

ASESOR DE TESIS  
DRA. MARIA DE LOS DOLORES GALLARDO RINCÓN

2012

**FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON TUMORES GERMINALES  
DE OVARIO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DESDE  
ENERO DEL 2000 HASTA DICIEMBRE DEL 2010**

**Dra. Cinthia Alejandra Aquino Mendoza**

**Vo.Bo.**

**Dr. Eduardo Cervera Ceballos**

---

**Director de Educación e Investigación.**

**Vo.Bo.**

**Dr. Fernando Ulises Lara Medina**

---

**Titular del curso de Especialización en Oncología Médica.**

**FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON TUMORES GERMINALES  
DE OVARIO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DESDE  
ENERO DEL 2000 HASTA DICIEMBRE DEL 2010**

**Dra. Cinthia Alejandra Aquino Mendoza**

**Vo.Bo.**

**Dr. Miguel Ángel Álvarez Avitia**

---

**Director de Tesis.**

**Vo.Bo.**

**Dra. María de los Dolores Gallardo Rincón**

---

**Asesor de Tesis.**

### **III. DEDICATORIAS Y/O AGRADECIMIENTOS**

**A Dios,** por permitirme continuar superándome como persona, intelectualmente, espiritualmente para esta nueva etapa de mi vida.

**A mis Padres y Hermanos:** Gracias por su apoyo y amor incondicional paciencia y provisión que me han dado, mismos que me han llevado a donde estoy.

**A mis Abuelas:** Abuelita Lina por ser mi inspiración en esta carrera de Oncología y Abuelita María gracias por todo el amor, apoyo y confianza para continuar adelante.

**A mis Compañeros:** Carlos, Marcelino, Jesús y Diana por su compañerismo, solidaridad y llevar la amistad hasta una hermandad.

**A mi Maestro:** A todos los maestros por compartir sus conocimientos, experiencias y alentarnos por seguir adelante en especial al Dr. Fernando Lara, por su paciencia y interés de siempre cultivarnos el arte de la Oncología Médica y disfrutarla al máximo.

**A mis Asesores:** que sin ellos no podría ser posible este trabajo además de excelentes maestros, se cultivó una linda amistad.

**A mis pacientes y Personal de Enfermería:** que sin ellos no pudiéramos ser mejores médicos y brindar día a día calidez humana.

<b>IV. CONTENIDO O ÍNDICE</b>	
<b>I. PORTADA.....</b>	<b>1</b>
<b>II. HOJA DE VISTOS BUENOS.....</b>	<b>2</b>
<b>III. DEDICATORIAS Y/O AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>5</b>
<b>IV. ÍNDICE.....</b>	<b>6</b>
<b>V. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE.....</b>	<b>7</b>
<b>VI. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
<b>VII. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>10</b>
<b>VIII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>16</b>
<b>IX. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>17</b>
<b>X. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....</b>	<b>18</b>
<b>XI. OBJETIVOS.....</b>	<b>19</b>
a) Generales.....	
b) Específicos.....	
<b>XII. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>20</b>
a) Diseño del Estudio.....	
b) Criterios de Selección.....	
c) Análisis Estadístico.....	
d) Aspecto Ético.....	
<b>XIII. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE LOS DATOS.....</b>	<b>22</b>
<b>XIV. DISCUSIÓN.....</b>	<b>24</b>
<b>XV. CONCLUSIONES.....</b>	<b>25</b>
<b>XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>26</b>
<b>XVII. ANEXOS.....</b>	<b>30</b>

## V. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

**Introducción:** Tumor Germinal de Ovario corresponde en un 2 % a los tumores de Ovario, son raros y su presentación oscila entre la segunda y tercera década de la vida, son altamente curables en cualquier etapa clínica, su etapificación es quirúrgica igual que los Tumores de Ovario Epitelial y se recomienda la cirugía preservadora de fertilidad ya que esta repercute en la fertilidad. La quimioterapia se reserva aquellos casos con resecciones incompletas con o sin residual, etapas avanzadas y con persistencia de elevación de marcadores tumorales.

**Material y Métodos:** Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes ingresados en el Instituto Nacional de Cancerología de Enero del 2000 hasta Diciembre del 2010, con el diagnóstico de Tumor Germinal de Ovario, se obtuvieron los datos clínicos-quirúrgicos y estudios de extensión (Tomografía Toraco-abdomino-pélvica y marcadores tumorales) al momento del diagnóstico así como su seguimiento hasta determinar recurrencia o pérdida del seguimiento o fallecimiento y condición final de la enfermedad en la última cita.

**Resultados:** Se incluyeron 81 pacientes con diagnóstico de Tumor Germinal de Ovario edad media de presentación 23 años, los síntomas más comunes Dolor abdominal se presentó 79.3%(n=65), 50%(n=41) aumento del perímetro abdominal y 32.9%(n=27) presencia de masa pélvica. Las cirugías realizadas de manera externa de la Institución correspondió a un 72%(n=59) y se etapificaron de acuerdo a los hallazgos quirúrgico-patológico de la siguiente manera EC I 43.9%(n=36), II 12.2%(n=10), III 30.5%(n=25), IV 11%(n=9) y No determinado 1.2%(n=1). Dentro de los hallazgos patológicos prevalente Disgerminoma 78.8% y No disgerminomas 21.2%. El 85.3% (n=70) recibió tratamiento adyuvante con quimioterapia (diversos esquemas). Al momento del estudio el 68.3%(n=56) eran nulíparas y el 14.6%(n=12) preservaron su fertilidad documentada en el expediente clínico. La función menstrual fue recuperada en el 36.6%(n=30).

**Conclusiones:** Las características generales de los pacientes con Tumores Germinales de Ovario son muy similares a las descritas en la literatura. Es importante la adecuada etapificación ya que de ello depende seguimiento y quimioterapia adyuvante. La Supervivencia Global de manera global del 95% independiente del tipo histológico y la Etapa Clínica. . El hecho de que sea un estudio Retrolectivo explica la falta de datos en el expediente de manera que algunos datos puedan estar infraestimados y se administra sobretratamiento quimioterapéutico.

**Palabras Clave:** Tumor Germinal de Ovario, Disgerminoma, función reproductiva, Supervivencia Global

## VI. INTRODUCCIÓN

Los Tumores Germinales de Ovario son tumores raros, más frecuente en mujeres jóvenes entre la segunda y tercera década de la vida, son quimiosensibles y altamente curables aun en Estadios Clínicos Avanzados, su etapificación es quirúrgica igual al Cáncer de Ovario Epitelial y su tratamiento es multimodal que consiste inicialmente en cirugía preservadora de fertilidad esta consiste en salpingooforectomía unilateral, omentectomía , linfadenectomía pélvica y paraórtica, en vista que estas pacientes son jóvenes , nulíparas para no afectar su función reproductiva. De manera global los Disgerminomas ECI A adecuadamente resecados y No Disgerminomas EC IA específicamente Teratoma Inmaduro grado histológico 1 y 2 no requieren quimioterapia adyuvante únicamente con vigilancia Clínica, imagenológica y marcadores tumorales (alfafetoproteína , fracción beta gonadotrópica y deshidrogenasa láctica ). Los que no cumplan estos criterios reciben tratamiento adyuvante basados en BEP (Bleomicina, Etopósido y Cisplatino) y en casos de persistencia tumoral confirmado por imagen ó persistencia de marcadores tumorales elevados se considera una segunda línea del tratamiento basado en TIP (Paclitaxel, Ifosfamida y Cisplatino) la mayoría de los estudios son extrapolados de los Tumores Germinales de Testículo.

En casos de persistencia y en especial los tipos histológico teratoma se valora cirugía de rescate y posteriormente consolidación con quimioterapia. La función reproductiva no es afectada y la incidencia de segunda neoplasias como leucemias es directamente proporcional a la dosis total de etopósido y el riesgo es de 4.7% a 5 a 7 años después de la administración de la quimioterapia.

## VII. MARCO TEÓRICO

Los Tumores Germinales de Ovario se consideran tumores raros, se derivan de células germinales primitivas corresponde entre el 2-3% de todos los tumores de ovario, su aparición es entre los 20 a 30 años, se consideran 5 veces más frecuente en la raza caucásica<sup>1</sup>. La importancia de los mismo es que entre el 70-75% se encuentran en Estadio Clínico temprano EC I, (a diferencia de los Tumores de Ovario se presentan en Etapas Avanzadas más del 70% de los casos con pobre pronóstico) y el tratamiento idóneo es la Cirugía preservadora de Fertilidad, ya que a esta edad son pacientes nuligestas y se pretende conservar la función reproductiva.<sup>2</sup>

En los últimos 30 años las tasas de supervivencia han mejorado dramáticamente por una estadificación quirúrgica agresiva y la combinación de tratamiento con quimioterapia, por lo tanto son tumores altamente curables en todos los estadios de la enfermedad.<sup>3,4</sup>

La etapificación de Tumor Germinal de Ovario

EC Ia Tumor confinado a un ovario, con capsula intacta y no presencia de tumor en la superficie del ovario y o citología positiva para células malignas

EC Ib Tumor confinado a ambos ovarios, con capsula intacta y no presencia de tumor en la superficie del ovario y o citología positiva para células malignas.

EC Ic Tumor en uno o ambos ovarios con cualquiera de las siguientes características: con tumor en la superficie del ovario, presencia de ruptura capsular y citología positiva para células malignas.

EC IIa Extensión de la neoplasia y/ o implantes hacia el útero o trompas de Falopio y citología positiva para células malignas

EC IIb extensión y/o implantes hacia otros tejidos pélvicos y citología positiva para células malignas.

EC IIc extensión pélvica y/o implantes ECIIa ó b con o citología positiva para células malignas.

EC IIIa Extensión de la enfermedad a la cavidad abdominal de forma microscópica.

EC IIIb Enfermedad macroscópica menor de 2 cms

EC IIIc Enfermedad macroscópica pélvica o ganglionar mayor de 2 cms y/o presencia de ganglios linfáticos regionales

ECIV Presencia de derrame pleural maligno, metástasis en parénquima pulmonar y/o hepático, ganglios supraclaviculares o piel (excluye metástasis peritoneal).

En la literatura se reporta supervivencia global (SVG) a 5 años se correlaciona según la edad al diagnóstico, en mayores de 35 años la SVG a 5 años es mayor al 70%, no siendo así mayores de 60 años SVG a 5 años menor del 20%. Además encontramos esta directamente relacionada con la Etapa Clínica a mayor etapa clínica menor SVG.<sup>5, 11</sup>

De acuerdo con la estadística a nivel mundial los Tumores de Ovario corresponde el sexto lugar en Estados Unidos el tercer lugar y en México corresponde el cuarto lugar, sin embargo del total de esta población los Tumores Germinales de Ovario es un porcentaje aun menor, de acuerdo Reporte Histopatológico de Neoplasias Malignas del 2003 se reportan 2907 casos.<sup>6</sup>

Los factores de Riesgo se mencionan la edad y la raza entre los 15-19 años , caucásicas, Disgenesia Gonadal entre un 10-20%,<sup>7</sup> Insensibilidad Completa a Andrógenos 3.6 al 22% además de factores genéticos como Cromosoma 12 p , pérdida y ganancia cromosomas 1,11,16 y Sobreexpresión de P53 .<sup>8</sup> A grandes rasgos se clasifican en Disgerminomas 70-80% y No Disgerminomas 20-30%.<sup>9</sup>La clasificación de los Tumores Germinales de Ovario de acuerdo si son células germinales Primitivas : Disgerminomas, Carcinoma Embrionario, Poliembrioma, Coriocarcinoma No Gestacional, Mixto o proveniente del Saco, Los teratoma Bi o Trifásicos (Maduro o Inmaduro) y a su vez se subdividen en aquellos

monodérmico y asociados a tipo somático de bi o trifásico: Tiroideo, carcinoide, neuroectodérmico, carcinoma, melanocítico, sarcoma, sebáceos, pituitaria , retinal y otros.<sup>9</sup>

La presentación Clínica se caracteriza por dolor abdominal entre un 50- 80 %, aquellos que se acompaña de una masa pélvica palpable hasta un 85%, fiebre entre un 10-25%, sangrado vaginal 10%, y en casos muy avanzados se presentan además con ascitis o peritonitis secundaria.<sup>10</sup> Es de importancia en cuanto al diagnóstico la medición de Marcadores Tumorales permitiendo discriminar indirectamente entre una histología u la otra (Disgermina y No disgerminoma) La elevación del Alfafetoproteína está presente en Senos Endodérmicos, puede o no estar presentes en los teratomas, carcinoma embrionario y el poliembrioma. La elevación de Fracción Beta Gonadotrópica está presente en Teratomas, Carcinoma Embrionario y Poliembrioma.<sup>10</sup> La elevación de la Deshidrogenasa Láctica indica directamente la carga tumoral refiriéndose a la capacidad de replicación tumoral.<sup>9, 10</sup>

Los factores pronósticos más importantes son la Etapa Clínica, la histología (Disgerminomas o No Disgerminomas), Residual mayor de 1 cm, si requiere cirugía de Salvamento, Nivel de AFP elevado mayor de 1000 unidades y si recibieron tratamiento adyuvante con quimioterapia.<sup>12</sup>

El éxito de las excelentes tasas de respuesta se debe al tratamiento multimodal (cirugía y quimioterapia adyuvante), puntualizando en el tratamiento quirúrgico la cirugía estadificadora idónea la preservadora de la fertilidad esta consiste en, salpingooforectomía unilateral, Omentectomía y linfadenectomía pélvica y paraortica se encontró que la Supervivencia Libre de Enfermedad es 97.8% comparada con la Cirugía Radical 83.9% y aquellas pacientes que recibieron quimioterapia , se conservó su fertilidad evolucionando ha embarazos de término, por lo tanto se consideró cirugía preservadora de fertilidad como tratamiento estándar.<sup>13</sup>

Las altas tasas de respuesta por efecto de la quimioterapia en los tumores germinales de ovario se debe a son altamente sensibles a cisplatino se encuentra alterada la vía del p53 nativo y además otras vías apoptóticas tales como el FAS.<sup>14</sup> La quimioterapia ha evolucionado inicialmente en los años 70's el esquema más utilizado fue el VAC (Vincristina, Adriamicina y Ciclofosfamida) por dos años con tasas de respuesta del 86 % en estadios clínicos tempranos, posteriormente con cambios a PVB(Cisplatino, Vincristina y Bleomicina) con tasas de respuesta que se incrementa hasta un 90% y a finales de los noventas se utiliza el esquema BEP(Bleomicina, Etopósido y Cisplatino) extrapolado de Tumores Germinales de Testículo y con quimioterapia de rescate basado en TIP(Paclitaxel, Ifosfamida y Cisplatino) con tasas de respuestas mayores del 90%.<sup>15</sup>

Se desconoce hasta la fecha el número de ciclos óptimos, estos datos son extrapolados de Tumores Germinales de Testículo, el 96 % presentan remisión sostenida y el esquema más activo es basado en Bleomicina, Etopósido y Cisplatino, se consideran aquellos pacientes con alfafetoproteína elevada al inicio dar 2 ciclos de consolidación después de la negativización de marcadores tumorales. Aquellos con histología Disgerminoma estadios clínicos tempranos brindar 3 ciclos y 4 ciclos en estadios clínicos avanzados. Las histologías No Disgerminomas en estadios clínicos tempranos considerar 4 ciclos de quimioterapia y en estadios avanzados de 4 a 6 ciclos, la mayoría presentan toxicidad aceptable.<sup>16</sup> en los años 80's se realizó un estudio que participaron 17 instituciones con un seguimiento de 26 años con Disgerminomas en estadios clínicos avanzados con resecciones incompletas definiendo aquellos con residuales mayores de 2 cms y con tratamientos previos a dos esquemas de tratamiento activos en ese momento histórico PVB 3 ciclos vs BEP 3 ciclos seguido de otros 3 ciclos de VAC los resultados 10 pacientes fueron llevados a respuestas completas aquellos y aquellos con persistencia tumoral fueron llevados a cirugía de intervalo reportándose sin neoplasia residual, con una Supervivencia Libre de Progresión entre 6 a 68 meses, por lo tanto se concluyó que los

esquemas basados en cisplatino son altamente efectivos en estadios clínicos avanzados.<sup>17</sup>

A mediados de los años noventas, se evaluó la efectividad de la quimioterapia adyuvante en pacientes con etapas tempranas completamente resecadas y bien estadificados ya sea salpingooforectomía bilaterales así como las preservadoras de la fertilidad ya sea utilizando BEP o PVB el 98% de los pacientes están libres de enfermedad, por lo tanto se considera 3 ciclos de BEP para la prevención de recurrencias en pacientes adecuadamente resecadas.<sup>18</sup> Otra interrogante que surge es cuanto a la vigilancia en las pacientes con estadios clínicos tempranos o reservar la quimioterapia para enfermedad residual o recurrente por lo tanto se evaluó 95 pacientes con ECIA a un seguimiento de 6.8 años que el 25 % requirieron quimioterapia después de la recaída, se concluyó que aquellos adecuadamente estadificados quirúrgicamente EC IA deben ser vigilados con clínica radiológica y serológicamente.<sup>19</sup>

Tenemos identificado que el esquema de primera línea para TGO es BEP, la segunda interrogante es la forma de administración del BEP 3 ó 5 días para disminuir la toxicidad hematológica, se concluyó que el esquema europeo de 3 días presentó toxicidad hematológica Grado 3 y 4 con neutropenias febriles en un 8% a pesar de apoyo en factor estimulador de colonias y no hubo diferencias en toxicidad gastrointestinal, por lo tanto se considera mejor el esquema de 5 días de BEP.<sup>20</sup>

En las histologías No Disgerminomas inicialmente en los ochentas se manejaban a base de PVB por 4 a 6 ciclos pero era considerado un tratamiento agresivo superior a VAC y algunos autores consideran brindar 1 a 2 ciclos después de la negativización de marcadores tumorales.<sup>21</sup> Dentro de los subtipos histológicos como ser los Tumores Inmaduros en un estudio de experiencia de 10 años en estadios clínicos tempranos y avanzados, el objetivo fue evaluar el tratamiento conservador con vigilancia y se concluyó que aquellos con Teratoma Inmaduro es potencialmente curable, no requiere Quimioterapia en estadios tempranos ó grado bajo.<sup>22</sup> por lo tanto podemos concluir que en Etapas Tempranas con histología de

Teratoma inmaduro ECIA grado histológico 1y 2 el tratamiento es quirúrgico seguido de vigilancia y en Etapas Avanzadas con grado histológico 3 se debe manejar con quimioterapia a base de platino.

En casos de recurrencias se debe clasificar aquellos platino sensibles con recurrencias menores de 8 semanas de haber finalizado el tratamiento con quimioterapia y platino resistentes con recurrencias después de las 8 semanas siendo estos con mal pronóstico ya que no responden a quimioterapia existen pocos estudios por lo que se benefician de altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de medula ósea, sin embargo es extrapolado de Tumores Germinales de Testículo.<sup>23</sup> En un estudio Fase II incluyeron pacientes con Tumores Germinales de Ovario y Testículo la quimioterapia basada en Paclitaxel y Gemcitabine cada 4 semanas por 6 ciclos siendo sus objetivos primarios tasas de respuestas y toxicidad concluyéndose 21.4% respondedores con Supervivencia Libre de Enfermedad entre 15 a 25 meses , con toxicidad hematológica que requirieron administración de Factores Formador de Colonias y reducción de las dosis del 25%.<sup>24</sup> Por otra parte otro esquema de tratamiento basado en VEIP( Vinblastina, Ifosfamida y Cisplatino) con tasas de respuestas completas del 26%, Paclitaxel y Gemcitabine con tasas de respuestas completas del 21 % y TIP con tasa de respuestas globales del 70% con claro beneficio en la Supervivencia Global y Supervivencia Libre de Progresión nuevamente extrapolado de estudios de Tumores Germinales de Testículo.

La función reproductiva y la incidencia de segundas neoplasias se considera que las pacientes que recibieron BEP su función menstrual es conservada, la cirugía preservadora de fertilidad sin embargo, las dosis por arriba de 2 gramos de etopósido están relacionados con riesgo de leucemias del 4.7% a 5-7 años después de quimioterapia así como asociación a translocaciones cromosómicas 11q23/ 21q22.<sup>25,26,27</sup>

## **VIII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En México de acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 1993-1995 se reportó una incidencia del 13.4% de neoplasias ováricas ,en el Instituto del Seguro Social Mexicano se reportó una incidencia del 18% y el Hospital General de México corresponde un 19%, por lo tanto se pretende evaluar los factores pronósticos de pacientes con Tumor Germinal de Ovario así como aspectos epidemiológicos y clínicos de esta enfermedad en base a la experiencia institucional del 10 años en el Instituto Nacional de Cancerología.

## **IX. JUSTIFICACIÓN**

El presente estudio tiene por finalidad describir la experiencia en el manejo de Tumor Germinal de Ovario en el periodo comprendido entre Enero del 2000 hasta Diciembre del 2010 en el Instituto Nacional de Cancerología, en vista que no contamos con estudios de estas características en nuestra Institución.

## **X. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Las pacientes jóvenes entre la segunda y tercera década de la vida son las más frecuentes que presentan TGO, con prevalencia en la histología de Disgerminoma. Los factores pronósticos claves para toma de decisión de adyuvancia con quimioterapia son Etapa Clínica y adecuada etapificación quirúrgica (resecciones completas), la cirugía preservadora de fertilidad no repercute en la función reproductiva y las tasas de Respuestas Globales mayores del 90%.

## **XI. OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Determinar los factores pronósticos de las pacientes con diagnóstico de Tumores Germinales de Ovario del Instituto Nacional de Cancerología desde Enero del 2000 hasta Diciembre del 2010.

### **Objetivos Específicos**

- 1.- Establecer el total de pacientes diagnosticadas y tratadas con Tumor Germinal de Ovario en el Instituto Nacional de Cancerología desde Enero del 2000 hasta Diciembre del 2010.
- 2.- Determinar la edad promedio de presentación, procedencia, ocupación y toxicomanías.
- 3.- Establecer la sintomatología más importante por la cual acude a valoración médica, ovario más afectado, cirugías realizadas fuera de la Institución.
- 4.- Describir las características patológicas: tipo histológico, permeación vascular, infiltración capsular que permitan la decisión de quimioterapia adyuvante.
- 5.- Establecer los Estadios Clínicos de acuerdo a las características patológicas.
- 6.- Describir los esquemas de quimioterapia adyuvante de primera línea.
- 7.- Analizar la Supervivencia Global de manera global y por tipo histológico.
- 8.- Determinar la función reproductiva y función menstrual después del tratamiento quirúrgico y/o quimioterapia.

## **XII. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se revisaron los expedientes clínicos pacientes ingresados con el diagnóstico de

Tumores Germinales de Ovario desde Enero del 2000 hasta Diciembre 2010, se obtuvieron datos de laboratorio y gabinete así como evolución de cada uno de los pacientes en caso de que estuvieran disponibles en el expediente electrónico y físico.

### **Diseño del Estudio**

Propósito: Descriptivo

Agente: Procedimiento

Asignación del agente: Observacional

Seguimiento: Transversal

Recolección de datos: Retrolectivo.

Direccionalidad: longitudinal

### **Criterios de Selección**

Mujer con diagnóstico de Tumor Germinal de Ovario (patológico y laboratorial) evaluada en el Instituto Nacional de Cancerología desde Enero del 2000 hasta Diciembre del 2010.

### **Criterios de Inclusión**

Diagnóstico de Tumor Germinal de Ovario incluye Disgerminoma, Teratoma maduro e inmaduro, Coriocarcinoma, Carcinoma Embrionario y Senos Endodérmicos y de componente mixto corroborado por Histología (Revisión de Laminillas del reporte Histopatológico), Clínica y Laboratorial (alfafetoproteína, fracción beta de gonadotropina y deshidrogenasa láctica post quirúrgicos)

Tratadas quirúrgicamente con o sin quimioterapia fuera o dentro de la Institución.

Pacientes inicialmente tratadas en el Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de Tumor Germinal de Ovario y enviadas a nuestra Institución para seguimiento.

### **Criterios de Exclusión**

Diagnóstico histopatológico diferente de Tumores Germinales de Ovario.

Neoplasias concomitantes

Se consideraron las siguientes definiciones operacionales:

Supervivencia Global: Supervivencia desde el momento de entrada al estudio o sorteo hasta la muerte o último contacto reportado si el paciente no ha muerto.

### **Análisis Estadístico**

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 17, así como estadística descriptiva de las variables dimensionales así como proporciones y porcentajes en el caso de las variables categóricas, Se calcularon frecuencias, medidas de tendencias centrales para algunas variables cuando fue necesario.

La supervivencia fue calculada desde la fecha de aleatorización y las tasas fueron calculadas utilizando el Método de producción limite Kaplan-Meier, el log-rank fue aplicado para la comparación de supervivencia. Asociación entre variables con Chi cuadrado.

### **Aspectos Éticos:**

El desarrollo del presente estudio, consideramos que no representa riesgo alguno para el paciente, ya que solo se realizó un análisis retrospectivo y descriptivo de la información que existe en los expedientes, ya sea en papel por escrito o en forma

expediente electrónico. Se mantiene además el anonimato de los pacientes estudiados.

### **XIII. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE LOS DATOS**

Entre el 2000-2010 se atendieron en el Instituto Nacional de Cancerología total de 81 pacientes con diagnóstico de Tumor Germinal de Ovario. El corresponden a Disgerminomas 78.8% y No disgerminomas 21.2%. La edad de presentación osciló entre los 16-57 años con una media de 23 años. Los aspectos Socio-demográficos y Clínicos se analizan a continuación.

**Socio-Demográfico:** Los pacientes fueron procedentes del Estado de México 50% (n=41), Distrito Federal 23.2%(n=19), Guerrero 7.3%(n=6), Morelos 4.9%(n=4), Hidalgo 3.7%(n=3), Oaxaca, Veracruz y Chihuahua 2.4%(n=2) y los estados de Tlaxcala corresponden el 1.2% (n=1) respectivamente. El 91.5% (n=75) son ama de casa, 4.9%(n=4) empleada y el 2.4%(n=2) profesionista.

**Toxicomanías:** Relacionado al Tabaquismo 13.4%(n=11), Drogadicción 97.6%(n=80), Etilismo 2.4%(n=2). Ninguno relacionado con Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus.

**Antecedentes Gineobstétricos:** El 68.3% (n=56) eran nulíparas al momento del estudio y de estas el 14.6%(n=12) conservaron su función reproductiva (embarazos normales) el 64.3% se desconoce su estado reproductivo. La función menstrual postratamiento con quimioterapia fue alterada en el 18.3%(n=15), 36.6%(n=30) con recuperación de ciclos menstruales y el 43.9%(n=36) no está consignado en el expediente.

**Estado Funcional y Manifestaciones Clínicas:** El 56%(n=46) con Karnofsky del 100 y ECOG 0 75.6%(n=62) **Ver Tabla 1.**Dolor abdominal se presentó 79.3%(n=65), 50%(n=41) aumento del perímetro abdominal, 32.9%(n=27) presencia de masa pélvica , menos frecuentes en un 7.3%(n=6) hiporexia y pérdida de peso, 1.2%(n=1) disnea y tos y convulsiones y hemoptisis no fueron prevalentes en el presente estudio.

**Quirúrgico-Patológico:** La afección de Ovario derecho se presentó en un 59.8%(n=49), Izquierdo 26.8%(n=22), Bilateral 11%(n=9) y no determinado 1.2%(n=1).El 72%(n=59) fueron operados fuera del Instituto Nacional de Cancerología, 18.5%(n=15) operados en la institución y los nunca operados 8.5%(n=7). La presencia de permeación vascular en la pieza quirúrgica se observó en el 4.9%(n=4), ausente 41.5%(n=34) y no determinado 52.4%(n=43). Infiltración capsular del ovario 6.1%(n=5), sin infiltración 32.9%(n=27), ruptura 9.8%(n=8) y No valorable el 50%(n=41). La cirugía preservadora de fertilidad se realizó en el 98.6%(n=71), 11%(n=9) no se realizó procedimiento quirúrgico únicamente una paciente se realizó histerectomía abdominal total y salpingooforectomía bilateral. Se realizó estudios de extensión para determinar enfermedad extra ovárica Retroperitoneal, Pulmonar, Mediastinal, Cuello, Sistema Nervioso Central, Ósea y Piel y Partes Blandas (29.3%, 7.3%,7.3%,4.9%,4.9%,1.2% y 1.2%) respectivamente. Se etapificaron de la siguiente manera EC I 43.9%(n=36), II 12.2%(n=10), III 30.5%(n=25), IV 11%(n=9) y No determinado 1.2%(n=1)

**Subtipos Histológicos:** Disgerminomas 78.8% y No disgerminomas 21.2% y de estos 8.5%(n=7) Senos Endodérmicos y Teratoma Maduro, 1.2% (n=1) Coriocarcinoma No se reportó Carcinoma Embrionario y entre Otras Histologías el 2.4%(n=2) No clasificable, 1.2%(n=1) neuroepitelio.

**Tratamiento Quimioterapéutico:**

Los esquemas de quimioterapia implementados CISCA 13.4%(n=11), CFA/CDDP 42.7%(n=35), BEP 15.9%(n=13), EP 6.1%(n=5), otros como platino como monodroga 6.1%(n=5) y desconocido el esquema 1.2%(n=1).

**Supervivencia Global:** Supervivencia Global de manera global del 95% en pacientes con Disgerminomas 96.8% y en No disgerminomas 88.9%. **Ver Grafico 1.** El 4.9% (n= 4) fallecieron en el presente estudio relacionadas a Etapas Clínicas Avanzadas.

#### **XIV. DISCUSIÓN**

En el presente estudio se encontró la edad de presentación promedio de 23 años, igual a lo reportado en la literatura<sup>1</sup>, los síntomas frecuentes en orden descendientes fueron dolor abdominal, aumento del perímetro abdominal y presencia de masa pélvica representando el 79.3%, 50% y 32.9% respectivamente. Otros síntomas reportados en la literatura tales como sangrado transvaginal así como datos de enfermedad avanzada (tos, disnea, hemoptisis y convulsiones), no se encontró en el presente estudio.<sup>10</sup> La mayoría con buen Estado Funcional y Karnofsky mayor de 80 con ECOG de 0-1 al momento del ingreso a la Institución. El 72% de las pacientes fueron operados fuera de la Institución, solo el 18.5% operados en la institución y los nunca operados 8.5, por lo tanto se desconoce tipo de resección( completas e incompletas) así como resultados completos histopatológicos para la adecuada etapificación de la paciente (no consignados en el expediente Clínico permeación vascular (52.4%) e infiltración capsular (50%).

El tipo histológico fueron Disgerminomas 78.8% y No disgerminomas 21.2% coincide con los datos reportados en la literatura<sup>9</sup>. Las Etapas Clínicas tempranas se presentaron un 61% por debajo de lo reportado más bajo que reportado en la literatura es un mayor del 70%<sup>2</sup>. La cirugía preservadora de fertilidad se realizó en el 98.6%(n=71), 11%(n=9) no se realizó procedimiento quirúrgico únicamente una paciente se realizó histerectomía abdominal total y salpingooforectomía bilateral.

Los esquemas de quimioterapia van de acuerdo al momento histórico a finales de los noventas el esquema más utilizado Ciclofosfamida y Adriamicina posteriormente con el advenimiento del esquema BEP y precisamente observamos esta tendencia en el estudio correspondiendo al esquema. Del total de pacientes que recibieron quimioterapia 88.8% (n=72) el 14.6% tuvieron embarazos normales posterior al tratamiento, sin embargo el 64.3% se desconoce este dato importante con ello no podemos inferir que la quimioterapia adyuvante no impacta en la fertilidad.

Por lo tanto los esquemas antes mencionados no afectan la fertilidad como reportado en la literatura.<sup>26</sup> hasta el momento no tenemos reportadas segundas neoplasias secundarias a la administración mayor de gramos de Etopósido.<sup>25</sup>

## **XV. CONCLUSIONES**

Del total de 81 pacientes con diagnóstico de Tumor Germinal de Ovario las características clínico patológicas y la Supervivencia Global en el presente estudio son similares reportados en la literatura, cabe mencionar que algunas pacientes operadas fuera de la Institución, sin datos explícitos patológicos por lo tanto repercute en la etapificación así como el tratamiento adyuvante y su pronóstico. Podemos inferir que muchos datos son infraestimados debido a que no se preguntó de manera intencionada las características patológicas, amenorrea postratamiento y maternidad.

Podemos concluir que se necesita sistematizar mejor la recolección de datos en este tipo de pacientes al momento de hacer el diagnóstico y la historia clínica para una mejor etapificación y manejo.

## **XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 1.- Gerhenson DM et al **Treatment of malignant germ cell tumours of the ovary with Bleomycin, Etoposide and Cisplatin**, J Clin Oncol, 2007;25:2938- 2943
- 2.- Quer HA et al **Malignant Germ Cell Ovarian Tumors; clinical characteristics, treatment and outcome**, Obstet Gynecol, 2006;107:1075-85
- 3.- **AJCC(American Joint Committee on Cancer)** séptima edición 2010 FIGO staging System for Ovarian and Primary Peritoneal Cancer.
- 4.- Pectasides D et al **Germ Cell Tumors of the Ovary**, Cancer Treatment Reviews, 2008; 34: 427-441
- 5 Zangnol V et al **,Preservation of Ovarian Function, Reproductive Ability and Emotional attitudes in patients with Malignant Ovarian Tumors**, Euro J Obst & Gynecol Reprod Biol 2005; 123: 235-243.
- 6.- **Epidemiología de Cáncer**, RHNM 2003. Secretaria de Salud México, [www.edomex.gob.mx/salud/elementos/pdf/ponencia2.pdf](http://www.edomex.gob.mx/salud/elementos/pdf/ponencia2.pdf)
- 7.- Paolo Cossu-Rocca et al **Chromosome 12p abnormalities in dysgerminoma of the ovary: a FISH analysis**, Cancer Genetic Cytogenet. 1996; 91:61-6.

- 8.- Rescorla FJ, **Pediatric Germ Cell Tumors**, Seminars in Surgical Oncology. 1999; 16:144–158.
- 9.- Dengfeng MD et al **SALL4 is a novel sensitive and specific marker for metastatic germ cell tumors, with particular utility in detection of metastatic yolk sac tumors**, J of Clin Onc 2007;25;2938-43
- 10.- Pectasides D et al **Germ Cell Tumors of the Ovary** Cancer Treatment Reviews 2008;34;427-441
- 11.- National Cancer Institute Prognostic factor in Germ Cell ovary tumor [/www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarian-germcell/HealthProfessional/page12](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarian-germcell/HealthProfessional/page12)
- 12.- Lai CH et al, **Outcome and Prognostic Factors in Ovarian Germ Cell Malignancies**, Gynecologic Oncology 2005;96-784-91
- 13.- Zanetta G et al, **Survival and Reproductive Function after treatment of Malignant Germ Cell Ovarian Tumors**, J Clin Onc 2001;19:1015-20
- 14.-Roelof K et al, **Cytoplasmatic p21 expression levels determine Cisplatin Resistance in human Testicular Cancer**, The International Journal of Biochemistry and Cell Biology, 2005; 37: 2437-2456
- 15.- Bailey J et al **Management of germ cell tumors of the Ovary**, Reviews Gynecology Practice 2005;201-206
- 16.- Gerhenson MD, Morris M, **Treatment of Malignant Germ Cell Tumors of the Ovary with Bleomycin, Etoposide and Cisplatin** ,J Clin Onc 1990;8;715-720
- 17.- Williams SD et al, **Chemotherapy of advanced dysgerminoma: trials of the Gynecologic Oncology Group**, JCO 1991;9;1950-1955
- 18.- Williams S et al, **Adjuvant therapy of Ovarian Germ Cell Tumors with Cisplatin, Etoposide and Bleomycin: a trial of The Gynecologic Oncology Group**, J Clin Onc 1994;12:701-6

- 19.-Dark GG et al, **Surveillance policy for stage I ovarian germ cell tumors**, J Clin Onc 1997;15,620-624
- 20.- Reynolds K et al **Overview of Gynecologic Oncology “The Blue Book”**, Gynecology Oncology 2004;95;469-73
- 21.- Chalas E, et al, **Treatment of Malignant Germ cell Tumors of the Ovary**, Cancer 1986;57;1731-1736
- 22.- Bonazzi C et al, **Pure ovarian immature teratoma, a unique and curable disease: 10 years' experience of 32 prospectively treated patients**, Obstetrics Gynecology;1994;84;4;598-604
- 23.- Abu Rustum, **Management of Malignant Germ Cell Tumors of the Ovary**, Seminars in Oncology;1998;25:235-242
- 24.- JCO 2002; 20:1850;1863
- 25.- Hansen SW, **Increased risk of myelodysplasia and leukemia after Etoposide, Cisplatin and Bleomycin for Germ Cell Tumors**,Lancet 1991;338;359-363
- 26.- Gerhenson DM et al, **Reproductive and sexual function after platinum-based chemotherapy in long-term ovarian germ cell tumor survivors: A Gynecologic Oncology Group study**, J of Clin Onc 2007;19;2792-97
- 27.- Ostensen M et al, **Anti-inflammatory and Immunosuppressive drugs and Reproduction**, Arthritis Res Ther 2006;8;3:209-20

## XVII. ANEXOS

Tabla 1

Tabla de contingencia KARNOFSKY \* ECOG

Recuento

	ECOG			Total	
		0	1		2
KARNOFSKY	1	0	0	0	1
100	0	46	0	0	46
90	0	16	11	0	27
80	0	0	4	1	5
70	0	0	1	0	1
60	0	0	0	2	2
Total	1	62	16	3	82

Chi cuadrado Pearson 178.005

## Supervivencia Global de acuerdo al subtipo Histológico

