



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.
“DR EDUARDO LICEAGA”**

**10 AÑOS DE EXPERIENCIA INSTITUCIONAL EN EL DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO DE LOS TUMORES GERMINALES MALIGNOS DE OVARIO.
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA ONCOLÓGICA**

**PRESENTA:
DRA. LANDY MARLETTE RIVERA CADENAS**

**TUTOR DE TESIS:
DR. ALFONSO TORRES LOBATON**



MÉXICO, D. F JULIO 2014



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 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.

ÍNDICE

PORTADA	1
RESUMEN:.....	3
INTRODUCCIÓN:.....	5
MARCO TEORICO:.....	8
Recomendación de tratamiento:.....	21
SEGUIMIENTO:.....	21
MANEJO DE LA ENFERMEDAD PERSISTENTE O RECURRENTE.....	22
Recomendación de manejo:.....	23
CIRUGIA DE RESCATE:	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
JUSTIFICACION:	25
HIPOTESIS:	26
OBJETIVOS	27
MATERIAL Y METODOS:.....	28
ANÁLISIS ESTADÍSTICO:.....	29
RECURSOS:.....	29
ASPECTOS ÉTICOS:.....	29
ANALISIS Y RESULTADOS:.....	30
Análisis de datos sociodemográficos:	31
Antecedentes Gineco-Obstétricos:.....	32
Tiempo de evolución y sintomatología:	35
Tiempo de evolución por estadio clínico:	37
Tratamiento quirúrgico:	39
Tratamiento quirúrgico:	43
Tipo de tratamiento quirúrgico:	44
Tratamiento adyuvante:.....	45
DISCUSIÓN	59
CONCLUSIONES.....	62
RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO ADYUVANTE SISTEMICO EN TUMORES GERMINALES MALIGNOS DE OVARIO:.....	63
RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO PARA ENFERMEDAD PERSISTENE O RECURRENTE EN TUMORES GERMINALES MALIGNOS DE OVARIO:.....	63
RECOMENDACIÓN DE SEGUIMIENTO:	64
REFERENCIAS.....	65

RESUMEN:

INTRODUCCION: Las malignas tienen un origen germinal solo el 3% son malignas y cerca del 70% de los tumores en las dos primeras décadas de la vida son de origen germinal, y un tercio de estos son malignos. Son responsables del 5% de los tumores ováricos malignos en países occidentales, en México el 13.4%. El manejo en estas pacientes depende del deseo de preservar fertilidad, siendo la cirugía conservadora de fertilidad el más recomendado. Las únicas situaciones en que el tratamiento adyuvante no parece ser necesario, debido a las tasas bajas de recurrencia, incluyen: disgerminomas en estadio IA (tasa de recurrencia del 15 al 25%) y teratoma inmaduro en estadio IAG1 (tasa de recurrencia $\leq 10\%$). Son tumores quimiosensibles por lo que la quimioterapia está indicada en cirugías subóptima, etapas clínicas avanzadas, falla bioquímica, recurrencias. El esquema recomendado es BEP. El número recomendado de ciclos de QT adyuvante, varía de acuerdo con la extensión de la citorreducción.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio retrospectivo, analizando los expedientes clínicos de las pacientes con diagnóstico de tumores germinales de ovario tratadas en Tumores ginecológicos del servicio de Oncología del Hospital General de México. En el periodo comprendido de 2004 a 2014. Con diagnóstico corroborado por histopatología y que recibieron tratamiento con cirugía o quimioterapia.

CONCLUSIONES: En el periodo comprendido de Enero de 2004 a Junio de 2014 se diagnosticaron y trataron 3825 pacientes con tumor anexial, de las cuales el 2.85% (109 pacientes), corresponden a tumores germinales malignos de ovario (Disgerminoma, Tumor Germinal Mixto, Teratoma Inmaduro, Tumor de Senos Endodérmicos, Coriocarcinoma, Carcinoma embrionario), tal y como lo reportado en la literatura corresponde del 2 al 3% de las neoplasias malignas de ovario. Se presentan principalmente en pacientes jóvenes, con incidencia fue de 14 a 38 años. De las 109 de pacientes incluidas en el análisis se demuestra que el tumor que se presenta con mayor frecuencia es el Disgerminoma y el grupo de edad afectado es segunda y tercera década de la vida (18 – 38 años). El cuadro clínico característico fue dolor pélvico tipo cólico (44% de las pacientes), ya la base del tratamiento fue el quirúrgico, siendo la cirugía preservadora de la fertilidad la más utilizada. El estadio clínico I se presentó en 62.3% de las pacientes. El esquema quimioterapéutico utilizado en el Hospital General de México se basa en: Bleomicina 30 UI IV en bolos los días 1, 8 y 15 + Etoposido $100\text{mg}/\text{m}^2$ + Cisplatino $20\text{mg}/\text{m}^2$ día 1 y 5 cada 3 semanas por 4 ciclos (BEP X 4), si la cirugía se consideró como óptima y 6 ciclos si la cirugía fue subóptima o bien la paciente fue operada fuera de la unidad de oncología. El tipo histológico, calidad de la citorreducción, estadio clínico y niveles séricos de DHL, AFP y HGC, se consideraron como los factores pronósticos más importantes en nuestras pacientes.

DEDICATORIA:

Gracias a las personas más importantes en mi vida, que siempre estuvieron listas para brindarme su apoyo, enseñanzas, consejos y cariño incondicional, mis PADRES: **Raúl Rivera Ávila y Martha Lilia Cadenas Moyao.**

Agradezco a mi Familia por su apoyo y paciencia en mis estudios, especialmente a **Karla Isabel** por estar conmigo día a día, y **Erika Daniela** por su fortaleza y talento.

A mis maestros por su esfuerzo y dedicación en mi formación académica.

A mis pacientes, que sin ella no hubiera sido posible realizar esta Sub-especialidad.

Todo comenzó con un “Quiero estudiar Medicina” y ahora vamos por el siguiente escalón....

.....

INTRODUCCIÓN:

Los tumores germinales de ovario componen un número de diferentes tipos de tumores histológicamente raros y abarca todas las neoplasias derivadas de las células germinales primitivas de las gónadas embrionarias. El concepto de los tumores de células germinales como un grupo específico de tumores gonadales ha evolucionado en las últimas tres décadas, dada la rareza de presentación.

Este concepto se basa principalmente en la histogénesis común de estas neoplasias, en la presencia relativamente frecuente de diferentes elementos tumorales histológicamente dentro de la misma masa tumoral, en la presencia de neoplasias histológicamente similares en lugares extra-gonadales a lo largo de la línea de la migración de la célula primitiva, las células de la pared del saco vitelino a la cresta gonadal. En ningún otro grupo de neoplasias gonadales es esta homología mejor ilustrado.

Los tumores de células germinales del ovario se derivan de las células germinales primordiales del ovario. Ellos pueden ser benignos o malignos. Aproximadamente el 20 a 25% de las neoplasias del ovario en general, pero representan sólo el 5% de todos los tumores malignos de ovario ^[1-3]. Neoplasias de células germinales de ovario se presentan principalmente en mujeres jóvenes de entre 10 y 30 años de edad y representan el 70% de los tumores de ovario en este grupo de edad ^[4].

Los tipos histológicos de tumores de células germinales que surgen de ovario son similares a las de los testículo de los hombres ^[2,5].

Neoplasias de células germinales de ovario se pueden dividir en aquellos que diferenciar de acuerdo a su origen embrionario (teratomas y sus subtipos y disgerminomas) y aquellos que lo diferencian del todo hacia las poblaciones de células extraembrionarias derivadas del feto (placenta,etc.) o una mezcla de ambos.

Las categorías incluyen:

1. **TERATOMAS:** Teratomas maduros quísticos benignos (quistes dermoides): Son los TCG más comunes. Algunos componentes de los quistes dermoides malignos, desarrollados cuando el a partir de en una neoplasia maligna somática (denominados teratoma quístico maduro con degeneración maligna) y Teratoma inmaduros.
2. **DISGERMINOMA:** Similar al seminoma en el varón
3. **TUMOR DE SENOS ENDODERMICOS:** Son tumores del saco vitelino. Estos son los carcinomas (neoplasias epiteliales) que diferencian hacia la placenta saco vitelino / formas primitivas.
- TUMORES DE CELULAS GERMINALES MIXTOS:** Por lo general son combinaciones de un teratoma con saco vitelino, disgerminoma, y / o carcinoma embrionario.
4. **OTROS:** Carcinomas embrionarios puros, Coriocarcinomas, Poliembrioma.

Entre los TCG malignos los disgerminoma, teratoma inmaduro, tumor de saco vitelino y neoplasias de células germinales mixtas representan el 90% de los casos ^[2,3]. Carcinomas embrionarios puros y coriocarcinomas no gestacionales son raros, pero los poliembriomas puros son aún más raros.

Los datos reportados en la base de datos Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de 1973-2002 informa que se diagnostican 1262 TCG malignas ^[6].

Incidencia por histología fue:

- Disgerminomas puros: 39%
- Teratomas inmaduros, más maduro, con la transformación maligna: 39%
- No disgerminomas: 29%.

Cerca del 70% de los tumores en las dos primeras décadas de la vida son de origen germinal, y un tercio de estos son malignos. También suelen verse en la tercera década y son muy raros después. Son responsables del 5% de los tumores ováricos malignos en países occidentales, del 15% en sociedades asiáticas y de raza negra. En México de acuerdo el RHP de Neoplasias se diagnostican 553 casos que corresponde al 13.4%.

En el Hospital de Oncología del C.M.N. IMSS, se reporta una frecuencia del 18% y en el Hospital General de México, del 19% en los últimos reportes de la literatura.

A diferencia de los tumores de ovario epiteliales los TCGO son de crecimiento rápido, sin embargo, la mayoría de estos tumores se presentan con enfermedad en estadio IA (limitado a un ovario).

La evidencia de la participación de ovario bilateral sugiere la presencia de un tumor con una propensión para la participación del ovario contralateral, dentro de los tumores con presentación bilateral en menor proporción son disgerminoma o un tumor con componentes de disgerminoma (Tumor mixto de células germinales).

Estas condiciones son bilaterales en el 10 a 12% de los casos , mientras que la mayoría de otras histologías presente como masas ováricas unilaterales ^[7].

De manera global los disgerminomas Ec IA adecuadamente resecados y los no disgerminomas Ec IA específicamente teratomas inmaduro grado histológico 1 y 2 , no requieren tratamiento adyuvante, solo vigilancia con exploración física, marcadores tumorales (Alfafetoproteína, DHL, Hormona gonadotropina coriónica) y estudios de imagen.

Los tumores de origen germinal del ovario que no cumplen con estos criterios deben recibir tratamiento adyuvante a base de esquema de BEP (Bleomicina-Etoposido-Platino) como primera línea y TIP (Paclitaxel-Ifosfamida-Platino) como segunda línea.

MARCO TEORICO:

Los tumores de células germinales malignas del ovario son raros y surgen principalmente en mujeres jóvenes de entre 10 y 30 años de edad, representan el 70% de los tumores de ovario en este grupo de edad ^[4]. Por razones poco claras, TCGO malignos más frecuentes entre los hombres de origen asiático / Islas del Pacífico y mujeres hispanas que los caucásicas ^[6].

Estos tumores se derivan de células germinales embrionarias que migran del saco vitelino, a través de la línea media, hasta las gónadas. El 20-25% de las neoplasias de ovario se originan de células germinales. Son 2º lugar después de las neoplasias epiteliales, conforman el 2-3% de todas las neoplasias malignas del ovario en países occidentales y suelen ocurrir en mujeres más jóvenes, con una incidencia máxima a principios de la tercera década de la vida. En sociedades asiáticas y raza negra es mayor la incidencia en quienes estos tumores representan hasta el 15% de todos los tumores malignos de ovario ^[6]. Más del 90% se desarrollan en las gónadas, pero pueden presentarse en retroperitoneo, mediastino o SNC.

Tienen una incidencia ajustada por edad de 0.5 casos por cada 100,000 mujeres, 40 veces menos frecuente que el cáncer epitelial de ovario. Entre el 60-70% de los TCGO se presentan en EC I de la FIGO. En México en el RHN para el año 95 se diagnosticaron 13% de las neoplasias malignas del ovario como TCGO. En México el más frecuente es el Disgerminoma a comparación con Estados Unidos que es el teratoma maduro. Su frecuencia en México triplica la reportada en Europa occidental y Estados Unidos y 90% son disgerminomas, teratomas inmaduros, tumores mixtos y de senos endodérmicos. (dr torres 2014).

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

De acuerdo a la revisión del Dr. Torres Lobatón reporta, una frecuencia relativa de TCGO:

Cuadro 1. Frecuencia relativa de tumores germinales malignos

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

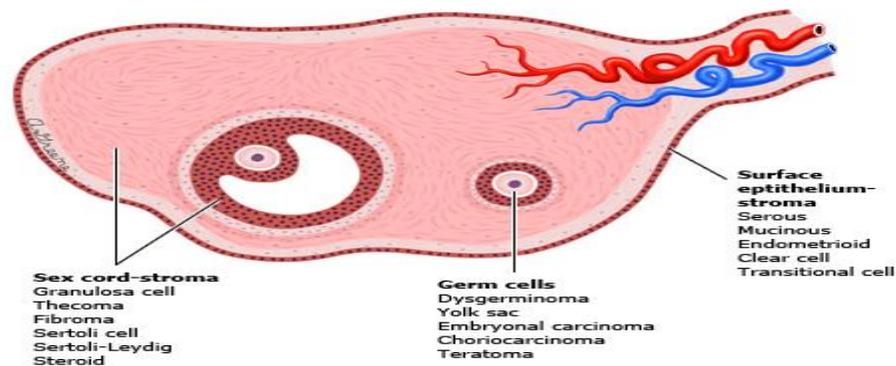
Cuadro 2. Frecuencia relativa de tumores germinales malignos

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

De acuerdo a la OMS (Organización Mundial de la Salud), la clasificación de la TCGO es:

Tumores de células germinales primitivas:	Teratoma bifásico o trifásico	Teratoma monodérmico Tumor de tiroides:	Otros
Disgerminoma	Teratoma inmaduro	Struma ovarii	T. neuroectodérmico
Tumor del saco vitelino	Teratoma maduro	Benigno	Melanocítico
Carcinoma embrionario	Quístico	maligno	Sarcoma
Poliembrioma	Sólido	Carcinoide	Tumor sebáceo
Coriocarcinoma no gestacional	Quiste dermoide		
Tumor de células germinales mixtas	Teratoma fetiforme		

ORIGEN HISTOLOGICO DE TUMORES DE CELULAS GERMINALES DEL OVARIO:



Cada uno de los TCGO cuenta con características propias, las más importantes son:

DISGERMINOMA: Representan 30-40% de los tumores germinales, el 75% se producen entre 10-30 años, de estos el 20-30% están asociados a embarazo. Solo el 5% fenotípicamente gonadas anómalas (Disgenesia gonadal pura 46 XY gonadas bilaterales) Disgenesia gonadal mixta (45X 46XY gonada unilateral en cordón, testículo contralateral) síndrome insensibilidad a andrógenos (46 XY feminización testicular). Se diagnostican Ec I 65% de estos 85-90% limitado a un ovario y 10-15% bilaterales. En un 25% de las pacientes enfermedad metastásica lo más común es que se propague a sistema linfático especial a ganglios paraaórticos y la sobrevida reportada es 100% ECI y 80-90% EC III y IV.

TERATOMA INMADURO: Se caracterizan porque contiene elementos que se parecen a tejidos procedentes del embrión. Son el 2do lugar de los tumores germinales y el 10-20% son menores 20 años, de los cuales el 30% fallecidos en esta edad. Clínicamente son de crecimiento lento. El factor pronóstico más importante es el grado tumoral, tejido inmaduro neuroectodermico. La transformación maligna de un teratoma maduro constituye poco frecuente.

CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSO: Es el subtipo de tumor maligno más frecuentes, adenocarcinomas, melanomas, carcinoides, con un riesgo entre 0.5% y 2% teratomas en pacientes posmenopáusica.

TUMOR DEL SENO ENDODERMICO: Representan el 3er lugar de los tumores germinales, con frecuencia de presentación a los 18 años. Los síntomas más frecuentes son: dolor abdomino-pélvico 75%, masa pélvica asintomática 10%. Es unilateral, bilateral 5%. También son de crecimiento rápido y pobre pronóstico. Su tamaño es de 10 y 30 cm. Solo el 8% asocia a embarazo. Histológicamente encontramos Cuerpos Schiller-Duval. Se diseminación intraabdominal y linfática. La sobrevida global a 5 años es 84% y el periodo libre de enfermedad es 79%.

CARCINOMA EMBRIONARIO: Representa 4% tumores germinales, edad de presentación de 15 años, es asociado a tumores del seno endodérmico en tumores germinales mixtos la forma pura es infrecuente, el 50% diseminación extraovarica. Son de mal pronóstico ya que son muy agresivos. Encontramos marcadores tumorales la HGC (+) y AFP (+/-).

POLIEMBRIOMA: Es Poco frecuente, es característico la Pseudopubertad. Coexiste con otros tumores germinales asociado a Tumores de Senos Endodérmicos + carcinoma embrionario, teratoma inmaduro. Son muy agresivos.

TUMORES MIXTO CEL. GERMINALES: Se encuentran formados por al menos 2 elementos. El 8-20% tumores germinales. Combinaciones más frecuentes: disgerminoma + Tumores de Senos Endodérmicos. Marcadores tumorales son DHK, AFP, HGC.

TERATOMA MADURO: De los TCGO el 70-95% teratomas. Están compuesto por tejido adulto /feto embrionario ausente, estos son de crecimiento lento. El 16% presentan torsión, ruptura, infección 1%, degeneración maligna 1-2%, teratoma sólido 10%.

GONADOBLASTOMA: Se asocian tumores como disgerminoma + Células cordones sexuales (Sertoli) y mesénquima (Leydig), con mosaicismo cromosómico 45X/46XY. 80% de los fenotipos femeninos y 20% fenotipos masculinos. El comportamiento es benigno, la malignidad ligada al componente. La asociación a disgerminoma en un 50%. Los síntomas son amenorrea primaria y virilización.

ESTADIFICACION DE LOS TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES DE OVARIO

La etapificación clínica es de acuerdo a la FIGO debe ser patológica, es decir por laparotomía, y la cirugía recomendada depende del deseo de conservación de fertilidad de la paciente y va a realizarse el mismo procedimiento de estadificación quirúrgica que para el cáncer epitelial de ovario y consiste en:

- Cirugía estadificadora o rutina de ovario
- En pacientes que deseen conservar la fertilidad la cirugía recomendada consiste en salpingo-forectomía unilateral y procedimiento de estadificación quirúrgica completa. De estas el 75-80% pacientes tendrán embarazo exitoso.
- Linfadenectomía sistemática en teratoma inmaduro G1 y teratoma madura etapificación cuestionable resto solamente resección de ganglios clínicamente aumentados de tamaño.

Antes de la cirugía, obtener tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis, marcadores tumorales, incluyendo alfafetoproteína (AFP), la subunidad beta de la gonadrofina coriónica humana (GCH-beta) y deshidrogenasa láctica (DHL), deben ser solicitados en el caso que haya sospecha diagnóstica.

La cirugía recomendada consiste en salpingooforectomía unilateral en las pacientes en estadio I y que desean preservar la fertilidad por no tener prole constituida. La opción de salpingooforectomía bilateral e histerectomía abdominal total debe ser considerada en aquellas con enfermedad más avanzada al momento del diagnóstico.

También se recomienda, en cualquier estadio, la biopsia de peritoneo pélvico unilateral en las áreas del ligamento infundíbulo-pélvico y redondo, del fondo de saco de Douglas y adyacente a la vejiga, omentectomía infracólica, y lavado peritoneal para citología. La realización de la linfadenectomía unilateral pélvica y retroperitoneal debe ser individualizada.

En casos seleccionados de estadio I, en los cuales la cirugía para estadificación no fue completa, en especial si se indica el tratamiento sistémico adyuvante y en la ausencia de tumor en la pieza del primario, se puede prescindir de nueva operación.

FIGO:

Estadio	Extensión
I	Cáncer limitado a los ovarios
Ia	Limitado a un ovario, cápsula intacta, sin tumor en superficie ovárica, sin ascitis
Ib	Tumor en ambos ovarios, cápsula intacta, sin tumor en superficie ovárica, sin ascitis
Ic	Ia o Ib con cualquiera de los siguientes: rotura capsular, tumor en superficie ovárica, células malignas en ascitis o lavado peritoneal
II	Tumor que compromete uno o ambos ovarios con extensión pélvica
IIa	Extensión o implantes a útero o trompas, o ambos
IIb	Extensión a otros órganos pélvicos
IIc	IIa o IIb con células malignas en ascitis o lavado peritoneal
III	Tumor que afecta uno o ambos ovarios con confirmación microscópica de metástasis peritoneal fuera de la pelvis o metástasis en ganglios linfáticos regionales, o ambas
IIIa	Metástasis microscópicas en peritoneo extrapélvico
IIIb	Metástasis microscópicas en peritoneo extrapélvico < de 2 cm
IIIc	Metástasis en peritoneo extrapélvico > 2 cm o metástasis en ganglios linfáticos regionales, o ambas
IV	Metástasis a distancia; si hay derrame pleural, se debe confirmar por histología; las metástasis en hígado deben ser parenquimatosas

Los TCGO tienen manifestaciones clínicas inespecíficas a menudo producen hormonas, y no particularmente la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (hCG). Típicamente los pacientes presentan uno o más de los siguientes signos y síntomas: Aumento de tamaño del abdomen y o ascitis, o ambas, dolor abdominal, por de rotura o de torsión, el algunos tumores pubertad precoz, sangrado vaginal anormal, en ocasiones síntomas de embarazo. El 85% de la mujer cursan con dolor abdominal y tumor abdominal o tiene ambas, presentan en el 10 % fiebre o sangrado vaginal. Con respecto al tamaño es variable y tienden a ser grandes (mediana de tamaño de 16 cm).

Estos tumores puede presentar ascitis, ruptura (pre o intraoperatoria), y torsión en 20%, 20% y 5% de los casos respectivamente.

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 ratio 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 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 sinciciotrofoblasto, 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. Y la 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. La FA 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.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se hace por la histología en el momento de la escisión quirúrgica. El diagnóstico preoperatorio es fuertemente sugerido por la presencia de una masa anexial en las métodos imágenes de abdomen y pelvis y un nivel elevado de marcadores tumorales (por ejemplo, hCG, alfafetoproteína, AFP).

Markers secreted by germ cell and sex cord-stromal tumors of the ovary

	AFP	hCG	LDH	E2	Inhibin	Testost	Andro	DHEA
Germ cell tumors								
Dysgerminoma	.*	±*	+	±	-	-	-	-
Embryonal	±	+	±	±	-	-	-	-
Immature teratoma	±	-	±	±	-	-	-	±
Choriocarcinoma	-	+	±	-	-	-	-	-
Endodermal sinus	+	-	+	-	-	-	-	-
Gonadoblastoma Δ	-	-	-	±	±	±	±	±
Polyembryona	±	+	-	-	-	-	-	-
Mixed germ cell	±	±	±	-	-	-	-	-
Sex cord-stromal tumors								
Thecoma-fibroma	-	-	-	-	-	-	-	-
Granulosa cell	-	-	-	±	+	±	-	-
Sertoli-Leydig	±	-	-	±	±	±	±	±

AFP: alpha-fetoprotein; hCG: human chorionic gonadotrophin; LDH: lactate dehydrogenase; E2: estradiol; testost: testosterone; andro: androstenedione; DHEA: dihydroepiandrosterone.

* Borderline elevations in case reports (<16 ng/ml).

• Low level seen in dysgerminomas with either nondysgerminomatous elements of syncytiotrophoblastic cells.

Δ Type of germ cell-sex cord stromal tumor consisting of neoplastic germ cells and sex cord-stromal derivatives.

Graphic 55817 Version 4.0

Los tumores de células germinales del ovario se asocian a menudo, con una actividad hormonal y enzimática. Algunas de estas proteínas en el suero se puede medir, proporcionando un marcador altamente variable sensible y específico para detectar la presencia de ciertos componentes histológicos.

Algunos marcadores tumorales son específicos para un tipo histológico de tumor.

1. HGC (hormona gonadotropina coriónica humana): Carcinoma de células embrionarias, Coriocarcinomas, Tumores de células germinales mixtas y algunos disgerminomas.
2. AFP (alfa feto proteína): Los tumores de los senos endodérmicas , carcinomas de células embrionarias, poliembrioma, tumores de células germinales mixtas y algunos

teratomas inmaduros [8,9]. Los disgerminomas son los más asociados , con una AFP normal.

3. DHL (lactato deshidrogenasa):disgerminomas.

ULTRASONIDO:

La ecografía es una técnica de imagen clínicamente importante para una tumoración anexial es probable que evaluar y diferencia entre tumores benignos vs malignos. Esto es importante para la evaluación de la necesidad de cirugía y la evaluación preoperatoria así como de la planificación del el tipo de procedimiento quirúrgico.

La evaluación morfológica por ecografía pélvica es la primera línea para evaluar la malignidad de una tumoración anexial [18]. El ultrasonido es relativamente menos costosa que otras modalidades de imagen, su rendimiento diagnóstico es comparable o mejor, y no implica exposición a la radiación ionizante. El uso de otros estudios de imagen es razonable en la minoría de los pacientes en los que la caracterización adecuada de la masa no es posible con la ecografía.

El rendimiento diagnóstico de la ecografía pélvica en comparación con otros métodos de evaluación de una lesión anexial, por su sensibilidad y especificidad [19].

Método diagnóstico	Sensibilidad y especificidad
Examen pélvico bimanual	45 y 90 %
Ultrasonido morfológica	86 a 91 y 68 a 83 %
Índice de resistencia	72 y 90 %
Índice de pulsatilidad	80 y 73 %
Presencia de vasos	88 y 78 %
Resonancia magnética	91 y 88%
Morfología combinado y Doppler	86 y 91%
La tomografía computarizada	90 y 75%
Velocidad sistólica máxima	74 y 81 %
PET scan	67 y 79 %
CA- 125	78 y 78 %

El rendimiento diagnóstico de la ecografía en muchos tumores de ovario tienen una típica apariencia ecográfica y es altamente predictivo. Una minoría de las lesiones anexiales tiene hallazgos ecográficos no específicos. La experiencia en el manejo de la ultrasonografía es la probabilidad de llegar a una correcta Influencias diagnóstico ^[18].

Cuando las características ecográficas son indeterminados o imágenes de ultrasonido son imágenes subóptimas o combinaciones de pruebas pueden ser útiles ^[19].

Los TCGO por ultrasonido tiene un aspecto característico, lo que permite el diagnóstico no invasivo razonablemente preciso en muchos casos ^[16]. La especificidad es del 98 al 100% ^[16,17]. El diagnóstico definitivo se realiza en el momento de la escisión quirúrgica.

TRATAMIENTO QUIRURGICO DE LOS TUMORES GERMINALES DEL OVARIO

La base del tratamiento quirúrgico de este tipo de tumores es la cirugía estadificadora, siendo la primera cirugía la más importante sobre todo si es una cirugía completa y optima tanto así que se considera un factor pronóstico. El tipo de cirugía a realizar depende de los deseos de fertilidad o no de la paciente. Debemos considerar que este tipo de tumores son quimiosensibles.

Dada la rareza de esta patología no es posible realizar estudios aleatorizados, por lo que al manejo de basa en estudios básicamente retrospectivos, por ejemplo el MITO-9, del grupo italiano Multicenter Italian Trial in Ovarian Cancer, evaluó 26 pacientes con disgerminoma estadio IA (a partir de una estadificación quirúrgica incompleta), de las cuales sólo 5 tuvieron posteriormente estadificación quirúrgica estándar. Las 3 pacientes que sufrieron recaídas en esta serie no tuvieron estadificación quirúrgica estándar, pero fueron curadas con el tratamiento de rescate ^[21]. Los casos con estadificación quirúrgica incompleta puede ser sometidos a cirugía para completar la estadificación o, en casos seleccionados, sólo ser seguidos si los exámenes de imágenes y los marcadores son normales ^[22].

El papel de la linfadenectomía en el pronóstico del tumor germinal de ovario fue evaluado en un estudio que incluyó 1,083 pacientes. De estas, 590 (54.4%) no fueron sometidas a linfadenectomía y 493 (45.5%) fueron sometidas a ese procedimiento, de las cuales sólo el 10% tuvieron su estadificación modificada para estadio IIIC por compromiso de ganglios linfáticos ^[23]. El pronóstico depende de la histología, del estadio, de la calidad de la citorreducción y de la elevación de los marcadores tumorales. Esto demostrado en un estudio con 37 mujeres observadas después de la cirugía demostró tasas de recurrencia del 22% para disgerminoma y del 36% para otros tipos histológicos. Se observó, incluso, que todas las recurrencias ocurrieron dentro de 13 meses y que más del 90% pudieron ser curadas con QT basada en platino ^[24]. Dos estudios retrospectivos, con 93 y 114 pacientes, sugieren que aquellas con disgerminoma o teratoma inmaduro presentan mayores tasas de SG en comparación con las que presentan otros tipos histológicos, incluyendo seno endodérmico, tumores germinales mixtos, coriocarcinoma primario ovárico (no gestacional) o carcinoma embrionario ($p < 0.0001$) ^[25]. Los altos niveles de ambos marcadores tumorales (GCH-beta y AFP) parecen conferir un peor pronóstico a las pacientes. La presencia de ascitis en mujeres con tumores de saco vitelino representa un factor de peor pronóstico ^[26].

En relación con el tratamiento, la citorreducción óptima se define, como en los tumores epiteliales ováricos, cuando todos los tumores residuales son ≤ 1 cm. La citorreducción parece tener implicación directa en la tasa de supervivencia libre de recurrencia, pero el beneficio parece ser menor que lo observado en los tumores epiteliales ováricos, pues los tumores germinales son altamente sensibles a la QT. El subtipo histológico que parece beneficiarse más de la citorreducción agresiva es el teratoma inmaduro, debido al riesgo de desarrollar teratoma maduro, conocido por su insensibilidad a la QT ^[27].

El compromiso ganglionar linfático es un predictor independiente de peor pronóstico, con un incremento del riesgo de muerte en 2.9 veces, cuando está presente. La tasa global de prevalencia de este hallazgo está directamente relacionada con el tipo histológico, siendo 28% para disgerminomas, 16% para los tumores mixtos y 8% para los teratomas inmaduros ^[28]. Sin embargo, el papel de la linfadenectomía sistemática en los tumores germinales, debido a que son extremadamente quimiosensibles, es aún incierto ^[29].

TRATAMIENTO ADYUVANTE SISTEMICO

Las únicas situaciones en que el tratamiento adyuvante no parece ser necesario, debido a las tasas bajas de recurrencia, incluyen: disgerminomas en estadio IA (tasa de recurrencia del 15 al 25%) y teratoma inmaduro en estadio IAG1 (tasa de recurrencia \leq 10%)^[30]. Las pacientes con teratoma inmaduro en estadios IAG2 y IAG3 tienen oportunidad de recidiva del orden del 25 y 42.9%, respectivamente. No obstante estos números sean relativamente elevados, todas las mujeres que tuvieron recurrencia en un estudio con 24 pacientes, presentaron, después del tratamiento de primera línea o de rescate, remisión completa^[31].

El número recomendado de ciclos de QT adyuvante, varía de acuerdo con la extensión de la citorreducción. Aunque arbitraria, esa recomendación se basa, en parte, en la experiencia del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) y del MD Anderson Cancer Center (MDACC). Para las pacientes con ausencia de enfermedad residual después de la citorreducción, se recomienda 3 ciclos y a aquellas con citorreducción subóptima, 4 ciclos^[32].

El uso de BEP se basa en el estudio GOG-78, que presenta resultados de eficiencia alta con 89 de las 93 pacientes tratadas libres de la enfermedad con tiempo prolongado de seguimiento. Dos de ellas presentaron pequeños focos de teratoma inmaduro constatados en la cirugía de second look, permaneciendo sin enfermedad después de la cirugía, lo que resulta en una tasa libre de enfermedad del 97.8% (91 de 93 pacientes). Dos pacientes presentaron una segunda neoplasia maligna, atribuida al uso del etopósido (leucemia mielomonocítica aguda y linfoma, 22 y 69 meses después del tratamiento, respectivamente)^[33]. En otro estudio, con 20 pacientes con tumores de senos endodérmicos, quienes utilizaron BEP modificado adyuvante, la tasa de supervivencia fue de 90%, con un seguimiento mediano de 70 meses^[34]. El Carboplatino y etopósido son alternativas para mujeres con disgerminoma en estadio IB-III con alguna contraindicación a cisplatino y/o bleomicina. Un estudio conducido por el grupo del Indiana University Cancer Center (n=42) mostró que el uso de carboplatino y etopósido por 3 ciclos fue bien tolerado y bastante eficaz, sin ninguna recurrencia documentada después de 7.8 años de seguimiento.

Se trata de un esquema a ser considerado cuando se desea minimizar la toxicidad a largo plazo (neurotoxicidad y toxicidad pulmonar de la bleomicina) o acortar el tiempo de tratamiento quimioterapéutico ^[35].

En pacientes en estadios III y IV, se puede iniciar la QT neoadyuvante seguida de cirugía (después de una documentación histológica apropiada), a fin de aumentar la eficacia de la citorreducción y minimizar la morbilidad quirúrgica ^[36]. Por ejemplo, la QT con 4 ciclos de BEP, seguida de cirugía preservadora de fertilidad, fue la conducta en 20 pacientes de un grupo de 211 consideradas inadecuadas para la laparotomía exploradora. Una de ella falleció después del primer ciclo de tratamiento debido a enfermedad progresiva. De 18 mujeres evaluadas, 13 tuvieron respuesta completa y 5 respuesta parcial, siendo que en todas hubo retorno de la menstruación. Las pacientes permanecieron vivas y sin evidencia de enfermedad después de un seguimiento de 48 meses ^[37].

En relación a los efectos colaterales de la QT, en la función ovárica, un estudio con 132 mujeres sometidas a salpingooforectomía unilateral con citorreducción, seguida de QT adyuvante basada en platino, demostró que el 87.3% de ellas permanecieron con ciclos menstruales regulares a largo plazo ^[38]. En otro estudio, todas las 15 pacientes tratadas con cirugía con preservación de la fertilidad, seguida de QT adyuvante, tuvieron ciclos menstruales regulares después de la finalización del tratamiento, siendo que 2 de ellas se embarazaron y llegaron al final del embarazo con éxito ^[39].

El uso de la QT no parece estar asociado a una mayor incidencia de abortos o malformaciones fetales ^[40]. La utilización de marcadores tumorales es útil en el diagnóstico, en la monitorización de la respuesta a la QT y en el seguimiento de las pacientes en remisión ^[41].

Recomendación de tratamiento:

1. Administrar QT adyuvante en pacientes con disgerminoma en estadio IB-III, teratoma inmaduro en estadio IAG2-IV y tumor senos endodérmicos, carcinoma embrionario y coriocarcinoma en estadios I a IV. Bleomicina, 30 U IV, en bolos, los D1, D8 y D15, cisplatino, 20 mg/m² IV, durante 30 minutos, del D1 al D5, y etopósido, 100 mg/m² IV, del D1 al D5 (BEP), repetido cada 3 semanas, en un total de 3 ciclos en el caso que haya citorreducción óptima, o 4 ciclos, en el caso que haya citorreducción subóptima.
2. Para pacientes con disgerminoma en estadio IB-III o, eventualmente, tumores no seminoma con alguna contraindicación a cisplatino y/o bleomicina, una opción es el uso de carboplatino, 400 mg/m², el D1, y etopósido, 120 mg/m², del D1 al D3 IV, cada 4 semanas, por 3 ciclos.

SEGUIMIENTO:

Examen físico y marcadores tumorales (AFP, GCH-beta y DHL), cada 4 a 6 semanas, y radiografía de tórax, cada 3 meses, en el primer año. Examen físico y marcadores tumorales son recomendados cada 2 y 3 meses en el segundo año, cada 3 y 4 meses en el tercer año, cada 6 meses en el cuarto y quinto años y anualmente en los años adicionales.

Se recomienda TC de abdomen y pelvis cada 3 y 4 meses, en los dos primeros años, y cada 6 meses del tercer al quinto años, en el caso que el seguimiento a través de los marcadores tumorales no sea confiable.

MANEJO DE LA ENFERMEDAD PERSISTENTE O RECURRENTE

El tratamiento es sistémico con QT de rescate. El reciente meta-análisis de la Cochrane mostró la escasez de estudios aleatorizados evaluando la QT para a enfermedad inicial y avanzada/recurrente en tumores ováricos de células germinales, siendo identificado sólo un estudio aleatorizado y uno retrospectivo ^[42]. Esto basado en los datos de pacientes con tumores germinales de testículo, el esquema quimioterapéutico a ser recomendado depende directamente del grado de respuesta previa al cisplatino.

Los esquemas elegidos están basados en la literatura de tumor de testículo. TIP es asociada a una tasa de respuesta completa (RC) del 77% en los pacientes con tumores germinales de testículo, previamente tratados con esquemas basados en cisplatino. La supervivencia en 2 años de 30 pacientes tratadas con TIP fue del 85% ^[43].

El VeIP es asociado a una tasa de RC del 36% en individuos con tumores germinales de testículo anteriormente tratados con esquemas basados en cisplatino. Además, el 23% de ellos no mostraron evidencia de recidiva en el seguimiento mediano de 52 meses ^[44]. Pacientes que fueron sometidas sólo a procedimiento quirúrgico sin necesidad de QT adyuvante (disgerminoma estadio IA o teratoma inmaduro estadio IAG1) y que progresan, se puede tratar con esquemas basados en platino, preferiblemente BEP, por un total de 3 a 4 ciclos, con tasas de curación elevadas ^[45].

Recomendación de manejo:

1. TIP: paclitaxel, 250 mg/m² IV, durante 24 h, el D1, ifosfamida, 1.2 g/m² IV, durante 4 h, del D2 al D6, con mesna, 400 mg/m², antes de la infusión de ifosfamida y cada 4 h (total de 3 dosis diarias), del D2 al D6, y cisplatino, 20 mg/m² IV, durante 30 minutos, del D2 al D6, cada 3 semanas, en un total de 4 ciclos.
2. G-CSF, en la dosis de 5 mcg/kg, es administrado del D7 al D18
3. VeIP: vinblastina, 0.1 mg/kg IV, los D1 y D2, ifosfamida, 1.2 g/m² IV, durante 4 h, del D1 al D5, con mesna, 400 mg/m², antes de la infusión de ifosfamida y 4 y 8 h después de la ifosfamida, del D1 al D5, y cisplatino, 20 mg/m² IV, durante 30 minutos, del D1 al D5, cada 3 semanas en un total de 4 ciclos
4. VIP: etopósido, 75 mg/m² IV, del D1 al D5, ifosfamida, 1.2 g/m² IV, durante 4 h, del D1 al D5, con mesna, 400 mg/m², antes de la infusión de ifosfamida y 4 y 8 horas después de la ifosfamida, del D1 al D5, y cisplatino, 20 mg/m² IV, durante 30 minutos, del D1 al D5, cada 3 semanas, en un total de 4 ciclos.
5. G-CSF, en la dosis de 5 mcg/kg, es administrado del D6 al D15.

CIRUGIA DE RESCATE:

El valor no está establecido debido a la incidencia baja de esos tumores y los índices elevados de curación obtenida con la citorreducción seguida de QT basada en cisplatino. Series retrospectivas con pequeño número de pacientes sugieren que la citorreducción óptima en mujeres con teratoma inmaduro o disgerminoma puede ser benéfica en términos de supervivencia ^[46]. Después de la cirugía de rescate, sugerimos la realización de QT de rescate. En ese escenario, sugerimos esquemas diferentes de los utilizados inicialmente, como TIP o VeIP, en el caso que las pacientes hayan recibido BEP o EP en la primera línea.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los tumores de células germinales del ovario representan el 2º lugar después de las neoplasias epiteliales, conforman el 2-3% de todas las neoplasias malignas del ovario en países occidentales y suelen ocurrir en mujeres jóvenes, con una incidencia máxima a principios de la tercera década de la vida. En México de acuerdo al RHN para el año 95 se diagnosticaron 13.4% de las neoplasias malignas del ovario como TCG, siendo el Disgerminoma el más frecuente. Lo que se pretende evaluar la experiencia institucional en los últimos 10 años en el manejo de los Tumores Germinales Malignos de ovario. Ya que la última actualización reportada es en 2004.

JUSTIFICACION:

La finalidad este estudio es conocer experiencia en el manejo de estos tumores tanto quirúrgica como médica en el periodo que comprende de 2004 a 2014. Así como realizar un análisis del comportamiento de los marcadores tumorales y factores pronósticos en estas pacientes en relación con los resultados quirúrgicos y médicos.

HIPOTESIS:

Los tumores germinales malignos del ovario se presentan más frecuentemente en mujeres jóvenes. En el servicio de Tumores Ginecológicos en se presenta con mayor frecuencia el Disgerminoma.

El grado de elevación de los marcadores tumorales séricos DHL (Deshidrogenasa láctica), AFP (Alfa-fetoproteína) y hHG (Hormona Gonadotropina Coriónica), ca 125 previo al tratamiento de los tumores germinales de ovario y tienen in papel crucial en la definición del pronóstico.

Los factores pronósticos adversos en los tumores germinales malignos de ovario determinan la respuesta a los tratamientos, influyendo esto en la sobrevida, morbilidad y mortalidad.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- El objetivo de este estudio es revisar todos los tumores de células germinales malignos tratados en el Hospital General de México, centrándose en analizar las características epidemiológicas de los tumores malignos de células germinales del ovario en el Hospital General de México, así como analizar el curso biológico de cada uno de los tumores de células germinales y su asociación con los marcadores tumorales. Se realiza la correlación entre los marcadores tumorales y los resultados de tratamiento tanto quirúrgico- médico de cada uno de estas neoplasias.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Analizar las frecuencias de presentación de estos tumores
- Evaluar los factores pronósticos por estadio clínico, tamaño tumoral y tipo de cirugía realizada
- Evaluar los factores pronósticos por tipo histológico
- Analizar los resultados del tratamiento quirúrgico
- Analizar los resultados del tratamiento médico (Quimioterapia – tipo de esquema utilizado)
- Conocer la supervivencia de las mujeres con tumores malignos de germinales de ovario tratadas en el HGM.
- Analizar la frecuencia de metástasis a ganglios linfáticos en los tumores malignos de células germinales en las pacientes atendidas en el Hospital General de México.
- Determinar el comportamiento de los marcadores tumorales como predictores de recurrencia, sobrevida global y supervivencia en los tumores germinales de ovario.

MATERIAL Y METODOS:

Los expedientes analizados son de pacientes con diagnóstico de Ca Germinal Maligno de Ovario a quienes se realiza tratamiento ya sea quirúrgico en el servicio de Tumores Ginecológicos como Médico en Quimioterapia del servicio de oncología del Hospital General de México, en el periodo comprendido de Enero de 2004 a Mayo de 2014.

Se obtuvieron datos del expediente clínico oncológico, laboratorio, gabinete y los reportes histopatológicos del servicio de patología quirúrgica.

Diseño del estudio:

Propósito: Descriptivo

Agente: procedimiento

Asignación del agente: Observacional.

Recolección: Retrolectivo

Criterios de inclusión:

Paciente con diagnóstico de Tumor germinal de ovario (Patológico y bioquímico) evaluada en el servicio de tumores ginecológicos del Hospital General de México. Los diagnóstico de TGO incluye Disgerminoma, Teratoma maduro e inmaduro, Carcinoma embrionario, tumor de senos endodermicos, componente mixto.

Pacientes tratada quirúrgicamente con o sin quimioterapia.

Criterios de exclusión:

- 1.- Diagnostico histopatológico diferente a tumor germinal de ovario
- 2.- Neoplasias concomitantes
- 3.- Pacientes que perdieron seguimiento

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22, así como estadística descriptiva de las variables dimensionales así como porporciones y porcentajes en caso de variables categóricas.

Se calcularon frecuencias, medias de tendencia central para algunas variables cuando se consideró necesario. La asociación de variables con Chi cuadrado.

RECURSOS:

Archivo clínico de la unidad de Oncología. No se requirió más recursos

ASPECTOS ÉTICOS:

El desarrollo del presente estudio, consideramos que no presenta riesgo para la paciente, ya que se realizó un análisis mediante la revisión del expediente clínico. Es un estudio retrospectivo y descriptivo. No representa riesgo para las pacientes ya que los datos confidenciales se mantienen el anonimato.

ANÁLISIS Y RESULTADOS:

En el periodo de enero de 2004 a Junio de 2014, se analizaron 113 casos de pacientes con tumores germinales de ovario de los cuales el 77.1% fueron Disgerminoma y el 22.9% son No disgerminoma.

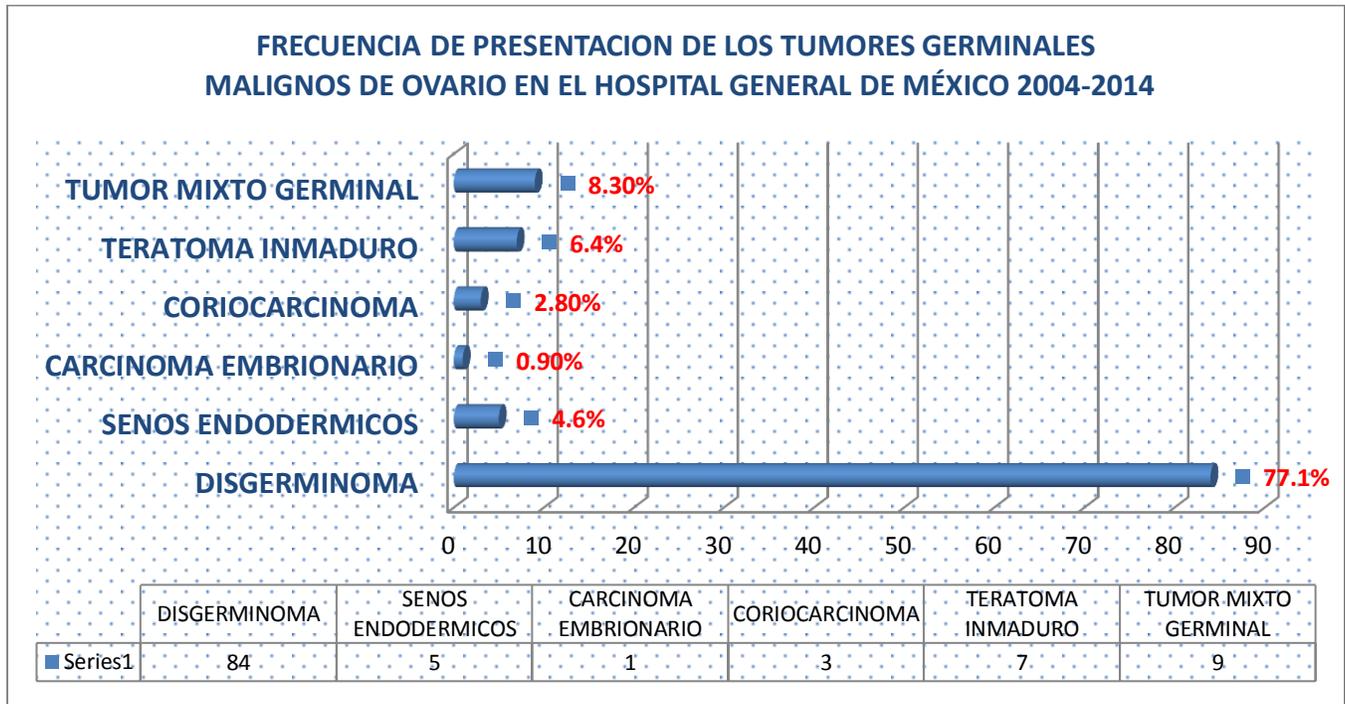


Fig.1 Frecuencia de presentación de los tumores germinales de ovario

Al analizar los casos reportados y tratados en el Hospital general de México en Tumores Ginecológicos, encontramos 84 casos con diagnóstico corroborado por reporte histopatológico de Disgerminoma puro correspondiendo el 77.1% del total de casos de tumores germinales malignos del ovario.

El 8.3% (N=9) de los casos son Tumores mixtos germinales, en los cuales contaban con 60% de componente Teratoma inmaduro (con Neuroepitelio en un 80%) y 40% componente de Tumor de Senos endodérmicos. El teratoma inmaduro correspondió al 6.4% (N=7), seguido de Tumor de senos endodérmicos 4.6% (N=5), Coriocarcinoma y carcinoma embrionario en 2.8% (N=3) y Carcinoma embrionario 0.9% (N=1) respectivamente.

Análisis de datos sociodemográficos:

Las pacientes que estudiamos son de diferente estado de la república. Las pacientes tratadas en el servicio con diagnóstico de algún tipo de tumor germinal de ovario el 62% son del Distrito Federal o Estado de México, el resto del interior de la Republica.

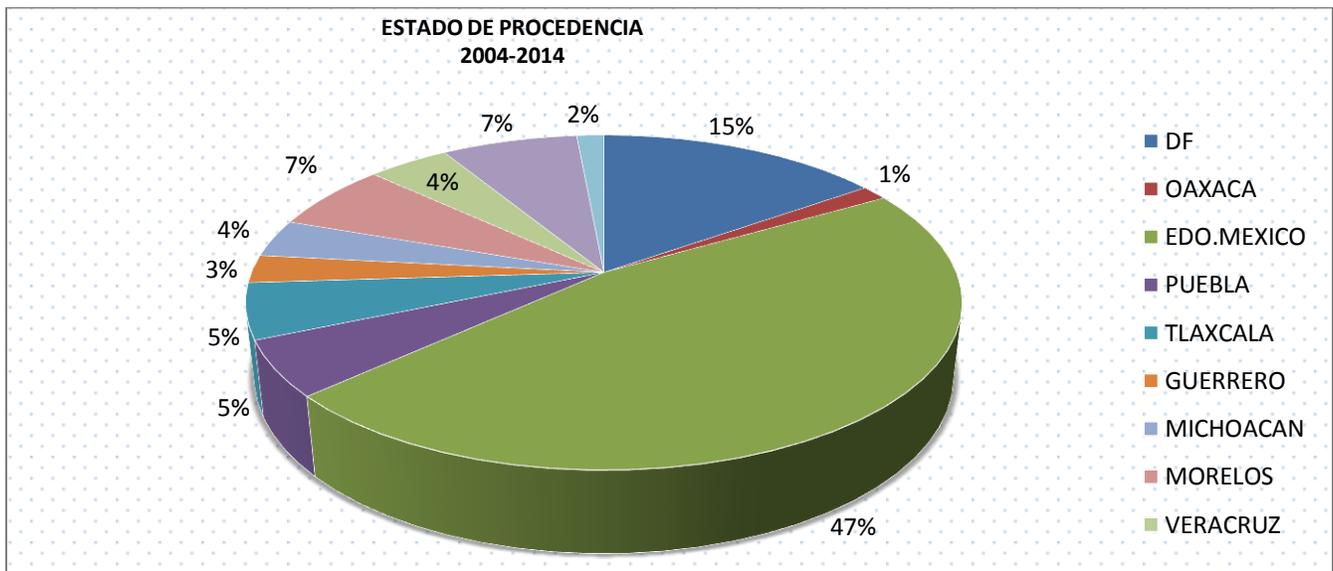


Fig.2 Edo. De procedencia de las pacientes que recibieron atención en Oncología por diagnóstico de Tumor Germinal maligno de ovario.

Edad de presentación:

Las edades de presentación oscilaron de 14 a 38 años con una media de 21.5 años. El rango de presentación fue de 14 a 23 años con mayor frecuencia hasta y de 24 a 38 en menor proporción. Siendo las pacientes más jóvenes las diagnosticadas como Disgerminoma puro. Cabe mencionar que hubo una paciente de 8 años edad al diagnóstico sin embargo, posterior al diagnóstico se envió al servicio de pediatría para continuar manejo con oncología pediátrica por el grupo de edad al que pertenece.

El 30.4% de las pacientes corresponde al grupo de 14 a 18^a, el 25.1% al grupo 19 a 22 años, el 17.1% se encuentran en el grupo de 23 -27 años, el 12.9% entre 27 a 35 años y por último el 14.6% de 35 o más años. La edad que más frecuentemente se presentaron fue de 17 y 18 años. Como se observa en la **fig. 3**.

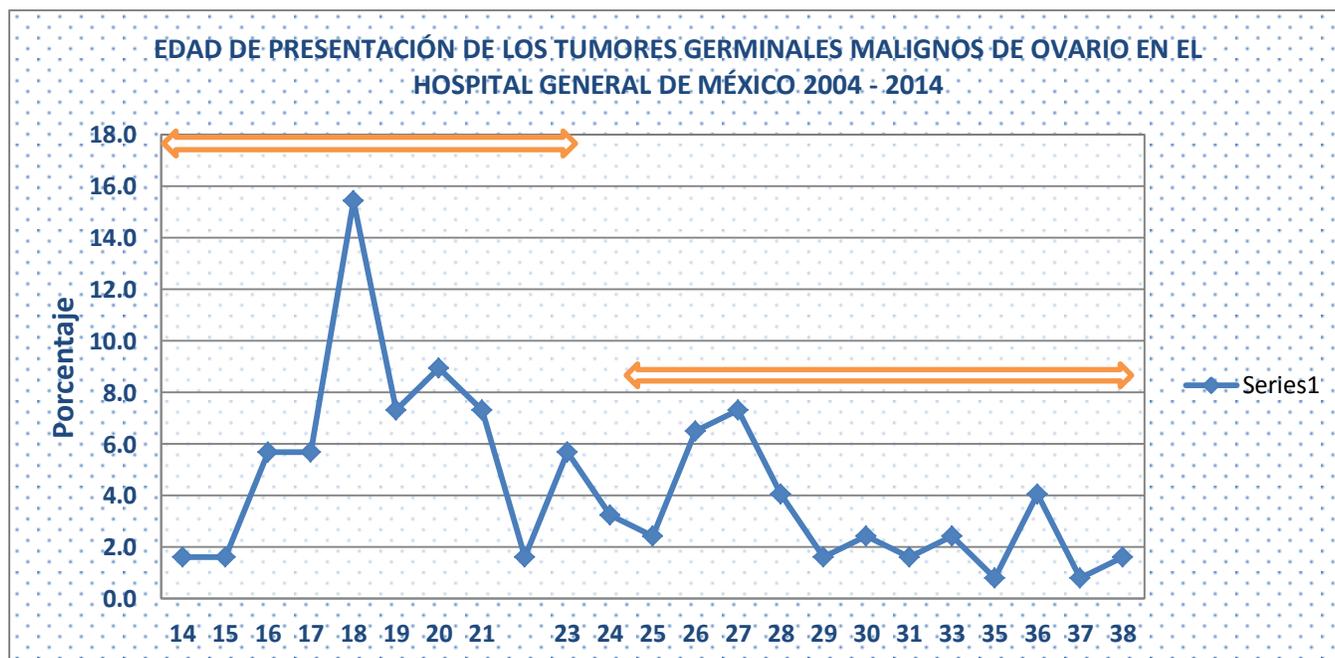


Fig. 3 Edad de presentación de los tumores

Antecedentes Gineco-Obstétricos:

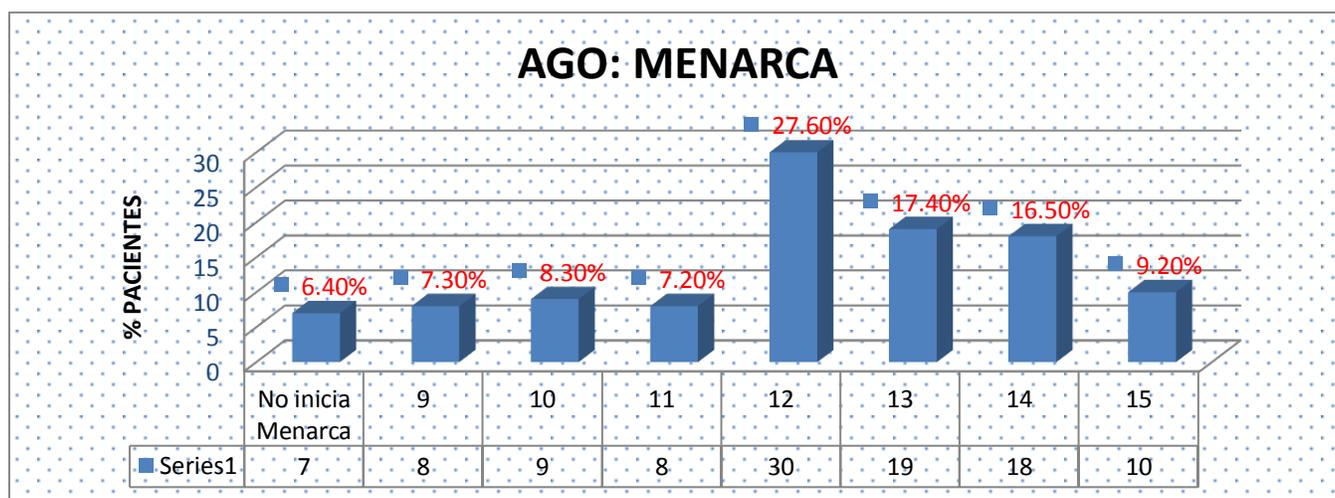


Fig. 4 Antecedentes Gineco-Obstétricos, edad de Menarca

El 27.6% de las pacientes analizadas el inicio de ciclos menstruales fueron a los 12 años, y solo el 6.4% de nuestras pacientes no había presentado su periodo menstrual. El 63.3% de eran nuligesta al diagnóstico y el resto de las pacientes tenían entre 1 y 8 embarazos, como se muestra en la **fig. 5**

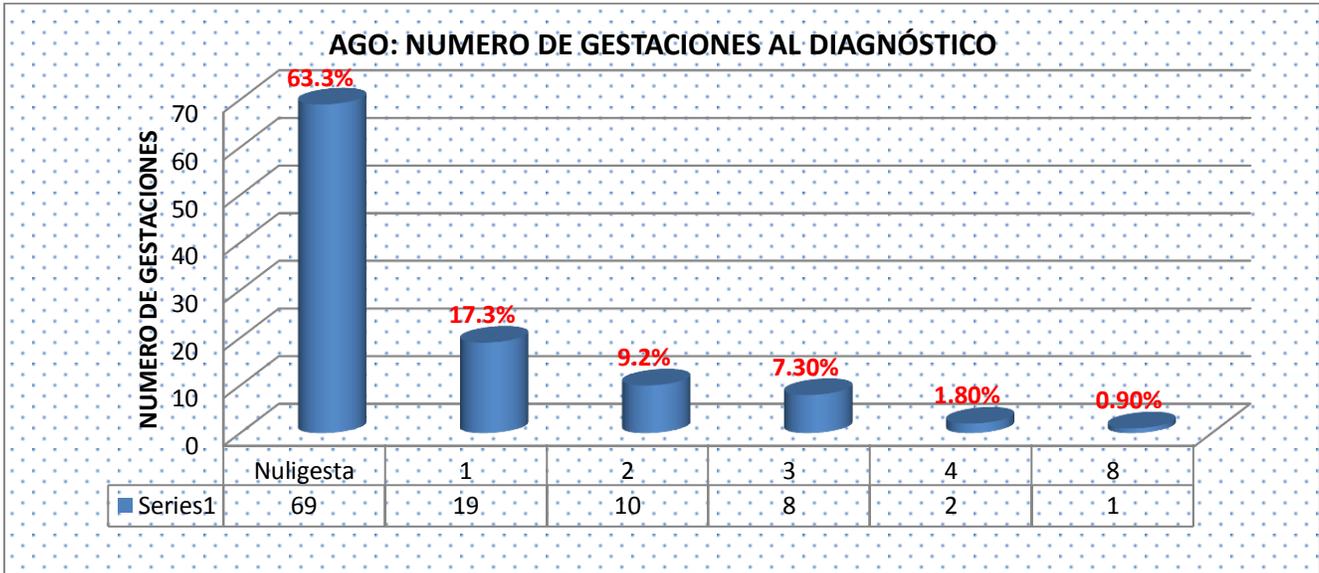


Fig. 5 Numero de Gestaciones al diagnóstico de algún tipo de Tumor germinal de ovario.

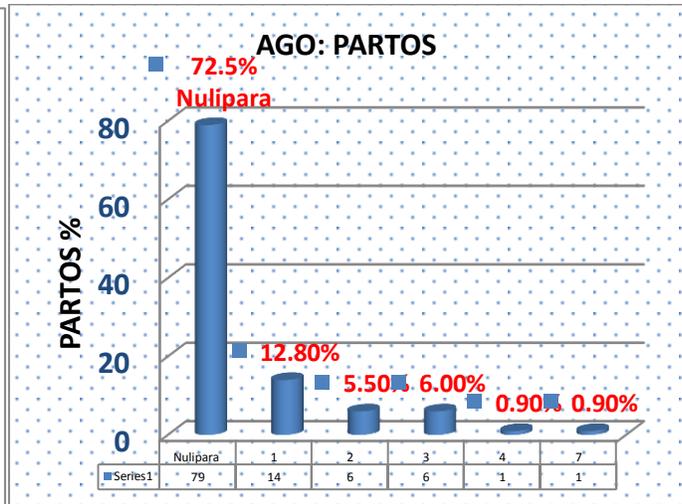
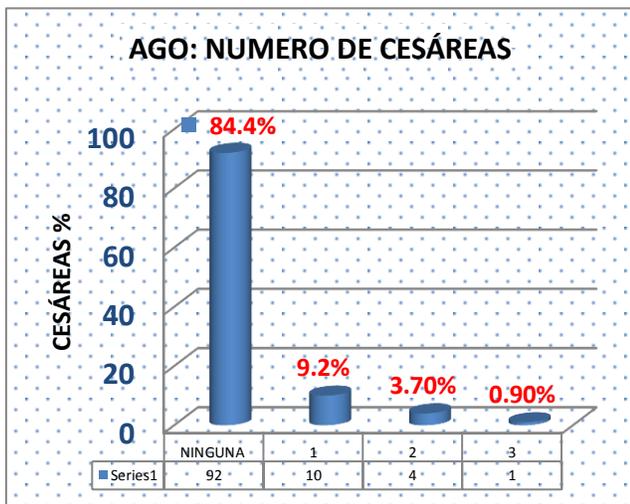


Fig. 6 Número de Cesáreas

Fig. 7 Número de Partos

Se observó que el 13.8% de las pacientes tenía por lo menos una cesárea y 27.6% por lo menos un embarazo resuelto eutóxicamente. Y el 3.7 de las pacientes había presentado por lo menos un aborto, antes del diagnóstico del tumor germinal de ovario maligno. Dichos antecedentes se tomaron en consideración para determinar el tipo de tratamiento quirúrgico para cada una de las pacientes.

El 46.8% de las pacientes eran núbiles, el 53.2% de las mujeres refirieron haber iniciado vida sexual entre 12 y 21 años de edad (**Fig. 8**) y se encontró que el 16% de las pacientes utilizaron un método de planificación familiar, el 13% de ellas utilizó hormonales orales y 1 % inyectables y el 2% refirió algún tipo de dispositivo intrauterino por lo menos un año antes de realizarse el diagnóstico (**Fig.9**).

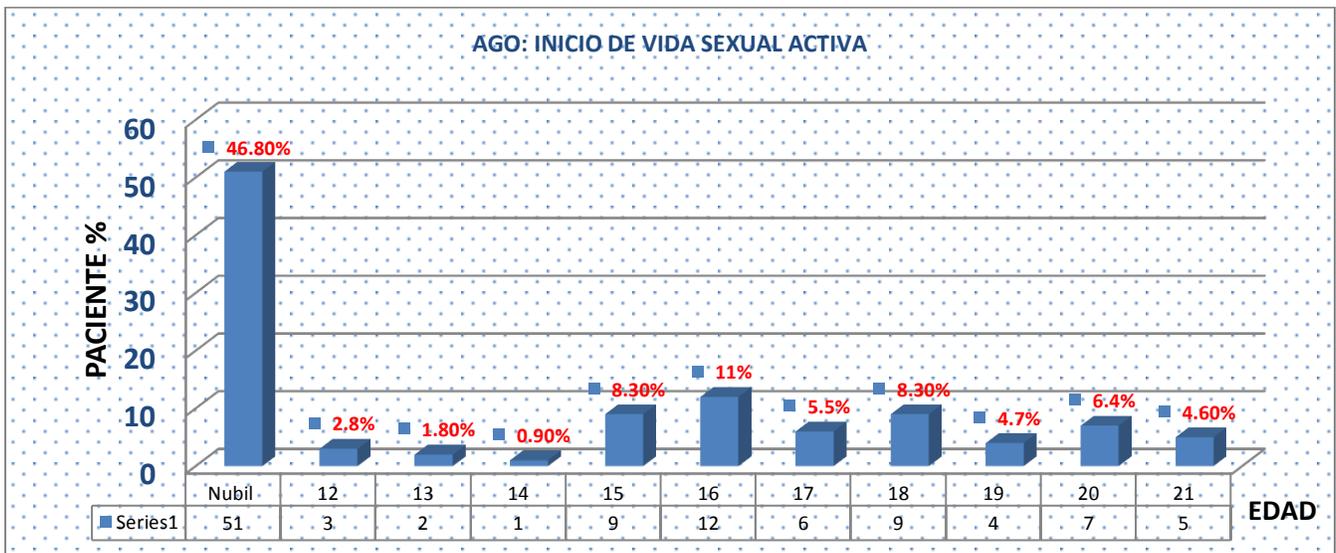


Fig. 8 Edad de inicio de vida sexual activa referida por la paciente

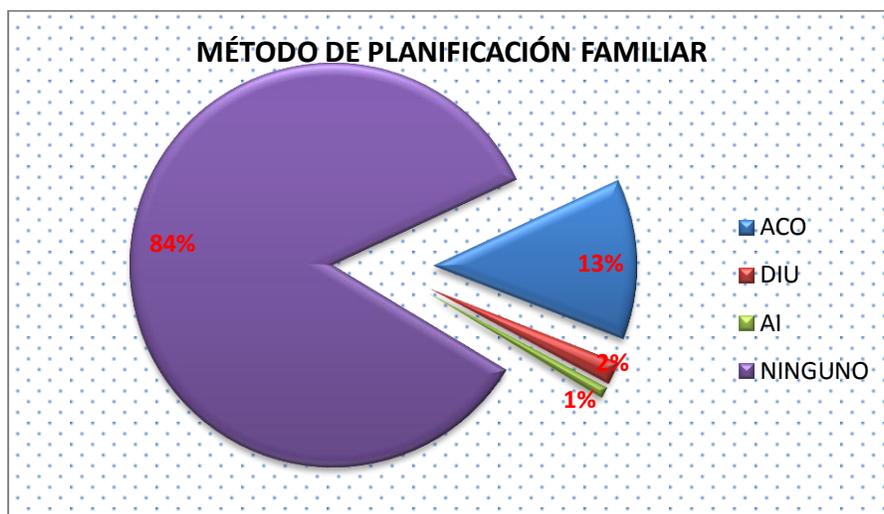


Fig. 9 Método de planificación familiar utilizado

Tiempo de evolución y sintomatología:

Se analizó el tiempo de evolución de la sintomatología hasta el momento de diagnóstico tanto clínico como por medio de ultrasonografía o por tomografía axial computarizada, encontrando que el tiempo de evolución vario entre 1 y 14 meses con una media de 4.47 meses de la sintomatología previa a diagnóstico y tratamiento. El 46% de las pacientes reportaron haber presentado sintomatología de 1 a 3 meses previo al ingreso al hospital, esta sintomatología fue cuadros de abdomen agudo, dolor y distensión abdominal, sangrado transvaginal o dismenorrea. **Fig. 10**

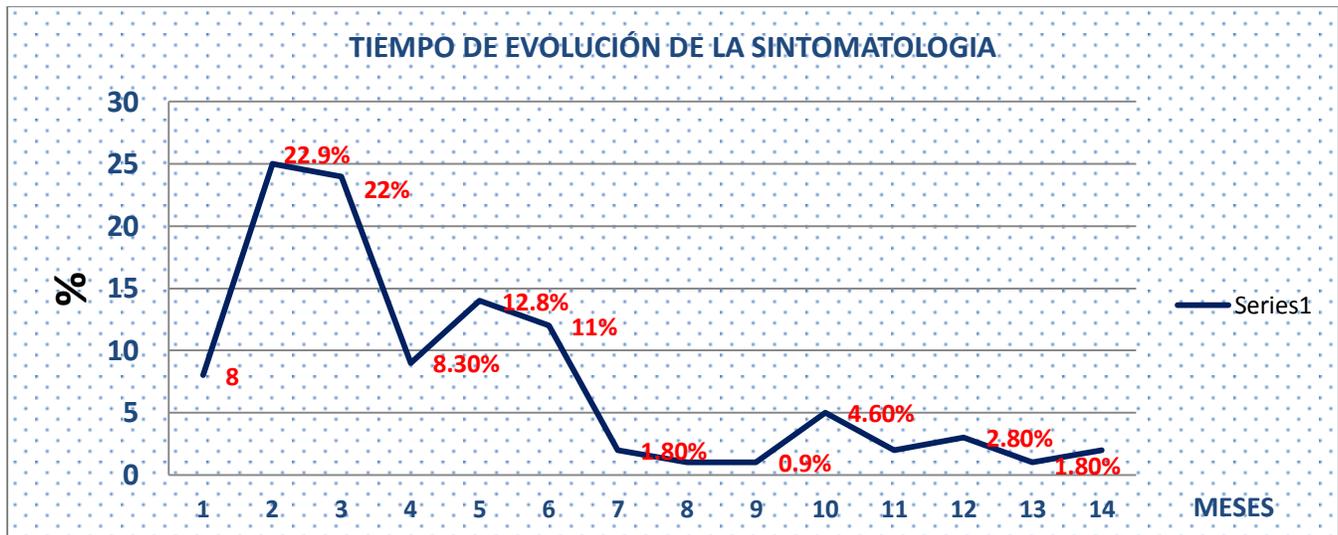


Fig. 10 Tiempo de sintomatología referido por el paciente previo al diagnóstico

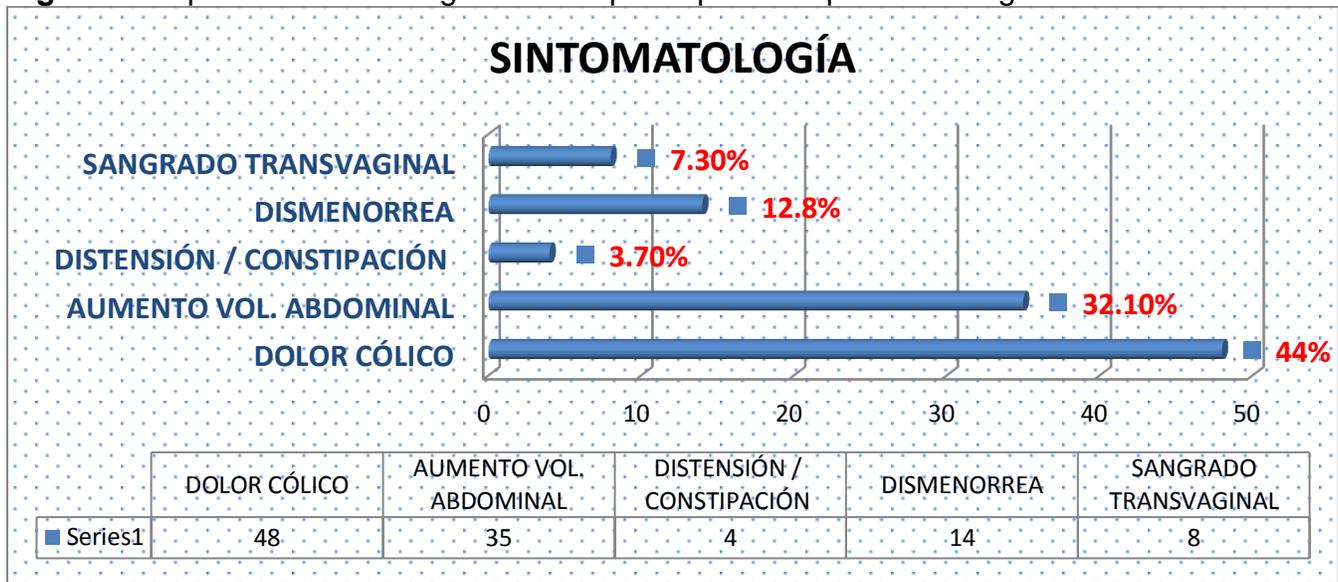


Fig. 11 Cuadro clínico al momento del diagnóstico

En el 76.1% de las pacientes refirió haber presentado dolor abdominal tipo cólico y aumento de volumen abdominal al menos 4 a 5 meses antes de diagnosticarse el tumor, las pacientes que refirieron sintomatología tardía de 10 a 14 meses fue las que solo presentaron dismenorrea (12%). Solo en 7.2% de las pacientes presentaron sangrados transvaginal.

Las pacientes que presentaron un cuadro clínico menor a 48 hrs, este fue caracterizado por dolor abdominal súbito, sintomatología genitourinaria y malestar general, lo que llevo a la realización de una laparotomía de urgencia y el hallazgo quirúrgico fue de: tumor anexial, hemoperitoneo y/o ascitis. Y en estos casos el diagnóstico de tumor germinal maligno de ovario por histopatología.

Estadios clínicos al diagnóstico:

En los expedientes revisados de las mujeres con diagnóstico de tumores germinales de ovario, encontramos que el 62.35% (N=68) se encontraron en EC I, el 2.75% (N=2) en EC II y el 26.61% (N=29) se estadificaron como III. En casos correspondientes al 8.26% de los casos son no clasificables ya que fueron operadas fuera de la unidad de oncología, del Hospital General de México. Como se muestra en las fig. 11.1 y 11.2.

La distribución por EC, encontramos que el EC IA fue el mayor número de casos en 30.28% de los casos, seguido de IC en 28.44% y solo el 3.67% fue EC IB.

ESTADIO CLINICO	%	NUMERO DE CASOS
NO CLASIFICABLE	8.26%	9
I	62.35%	68
II	2.75%	3
III	26.61%	29
IV	0%	0

ESTADIO CLINICO	%	NUMERO DE CASOS
NO CLASIFICABLE	8.26%	9
IA	30.28%	33
IB	3.67%	4
IC	28.44%	31
IIB	2.75%	3
IIIA	7.34%	8
IIIB	2.75%	3
IIIC	16.52%	18
IV	0%	0

Tiempo de evolución por estadio clínico:

Se analizaron 109 pacientes y se clasificaron por estadio clínico, 109 pacientes manifestó el tiempo de evolución de la sintomatología y solo 4 pacientes no se documentó el tiempo de evolución.

Estadio clínico	Meses de evolución	Mínimo	Máximo
No clasificable	5.44	2	12
I	3.42 – 4.25	1	13
II	4.00	10	10
III	2.0 - 6.56	2	14
IV	No se presentaron casos		

ANOVA sig. $p=0.000$

Fig. 11 Tiempo de evolución de las pacientes sintomatología por estadio clínico

ESTADIO CLINICO	N PACIENTES	MEDIA T.E MESES	MÍNIMO MESES	MÁXIMO MESES
NCOFU	9	5.44	2	12
IA	33	4.05	1	8
IB	4	4.25	3	6
IC	31	3.42	1	13
IIB	3	4.00	10	10
IIIA	8	3.50	3	5
IIIB	3	2.00	2	2
IIIC	18	6.56	2	14

ANOVA sig. $p=0.000$

Fig. 11.1 Tiempo de evolución de las pacientes sintomatología por estadio clínico

Los estadios clínicos IC y IIB en el que se encontró sintomatología tardía hasta 10 a 13 meses, el cuadro clínico fue aumento progresivo abdominal y constipación.

Los estadios clínicos avanzados de IIB a IIIC, el tiempo de evolución fue breve de 2 a 6.56 meses. Al realizar análisis se encontró diferencia de los EC con respecto a la sintomatología. Distribución de las pacientes por estadio clínico:

ESTADIO CLINICO	%	NUMERO DE CASOS
NO CLASIFICABLE	8.26%	9
IA	30.28%	33
IB	3.67%	4
IC	28.44%	31
IIB	2.75%	3
IIIA	7.34%	8
IIIB	2.75%	3
IIIC	16.52%	18

Fig. 12 Frecuencia de presentación de tumores germinales de ovario

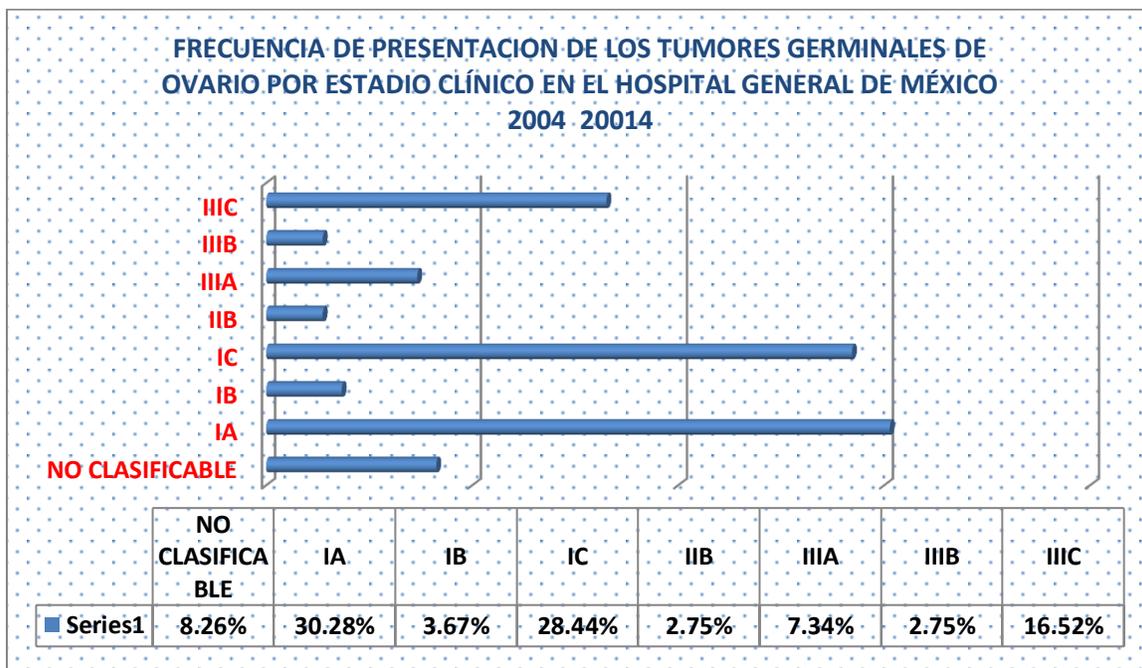


Fig. 12.1 Frecuencia de presentación de tumores germinales de ovario

Edad por estadio clínico:

La edad en la que se presentaron los tumores germinales malignos de ovario fue de 11 a 37 años. En general la edad fue para los estadios clínicos I de 14 a 29 años, EC II desde 14 a 28ª, y el EC III hasta 37 años.

ESTADIO CLINICO	EDAD	NUMERO DE CASOS
Nc	14- 33	9
I	14 - 29	68
II	14 - 28	3
III	11 - 37	29
IV	No se encontraron casos	

ANOVA p = 0.013

ESTADIO CLINICO	EDAD	NUMERO DE CASOS
Nc	14- 33	9
IA	14 - 29	33
IB	17 - 32	4
IC	17 - 20	31
IIB	14 - 28	3
IIIA	18 - 24	8
IIIB	11 a 28	3
IIIC	21 - 37	18

ANOVA p = 0.013

Fig. 13 Edad de presentación al momento de diagnóstico

Tratamiento quirúrgico:

En el 80.7% de las pacientes con diagnóstico de tumor germinal de ovario maligno, se operaron en el servicio oncología (tumores ginecológicos) del HGM, solo el 19.3% fueron tratadas quirúrgicamente fuera de la unidad de oncología, en los servicio que fueron referidas son: Cirugía general, Ginecología o bien fuera de la institución en medio privado o hospitales de referencia.

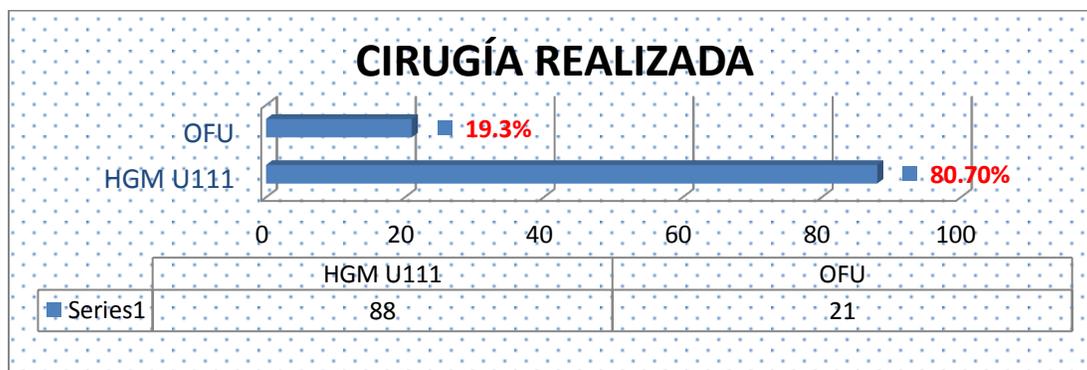


Fig. 14 Realización de la cirugía

Reporte Histopatológico:

Se analizó el diagnóstico histopatológico, por estadio clínico, en el cual encontramos:

Estadio clínico	RHP	Porcentaje	Número de casos
IA	Disgerminoma	81%	25
	Tumor mixto germinal	10%	3
	Teratoma inmaduro	6%	2
	Senos endodérmico	3%	1
IB	Disgerminoma	75%	3
	Timor mixto germinal	25%	1
IC	Disgerminoma	80%	24
	Tumor mixto germinal	13%	4
	Teratoma inmaduro	7%	2
	Senos endodérmicos	0%	0
IIB	Disgerminoma	33%	1
	Tumor mixto germinal	33%	1
	Teratoma inmaduro	33%	1
IIIA	Disgerminoma	75%	6
	Senos endodérmicos	25%	2
IIIB	Disgerminoma	100%	3
IIIC	Disgerminoma	75%	9
	Teratoma inmaduro	8%	1
	Coriocarcinoma	17%	2

En todos los estadio clínicos el Disgerminoma es el más frecuente, seguido del tumor germinal mixto (con componente Disgerminoma + teratoma). Los Ec no clasificable fueron en mayoría Disgerminoma, los diagnósticos externos se enviaron a revisión de laminillas y de acuerdo al reporte histopatológico y el reporte de la cirugía se completó el tratamiento, ya sea la reestadificación o manejo con oncología médica.

Cirugía realizada:

Al analizar el tipo de cirugía realizada para estadificar a las pacientes encontramos que el 34.9% de las pacientes se realizó cirugía conservadora de la fertilidad, ya que la gran mayoría de las pacientes expresaron desear buscar un embarazo posteriormente o eran núbiles.

El 17.4% de las pacientes se realizó rutina completa de ovario. En los estadios clínicos avanzados y considerados como irresecables y la paciente deseaba conservar fertilidad se realizó únicamente salpingo-ooferectomía unilateral o salpingo-ooferectomía con toma de biopsia hasta en un 35.8%.

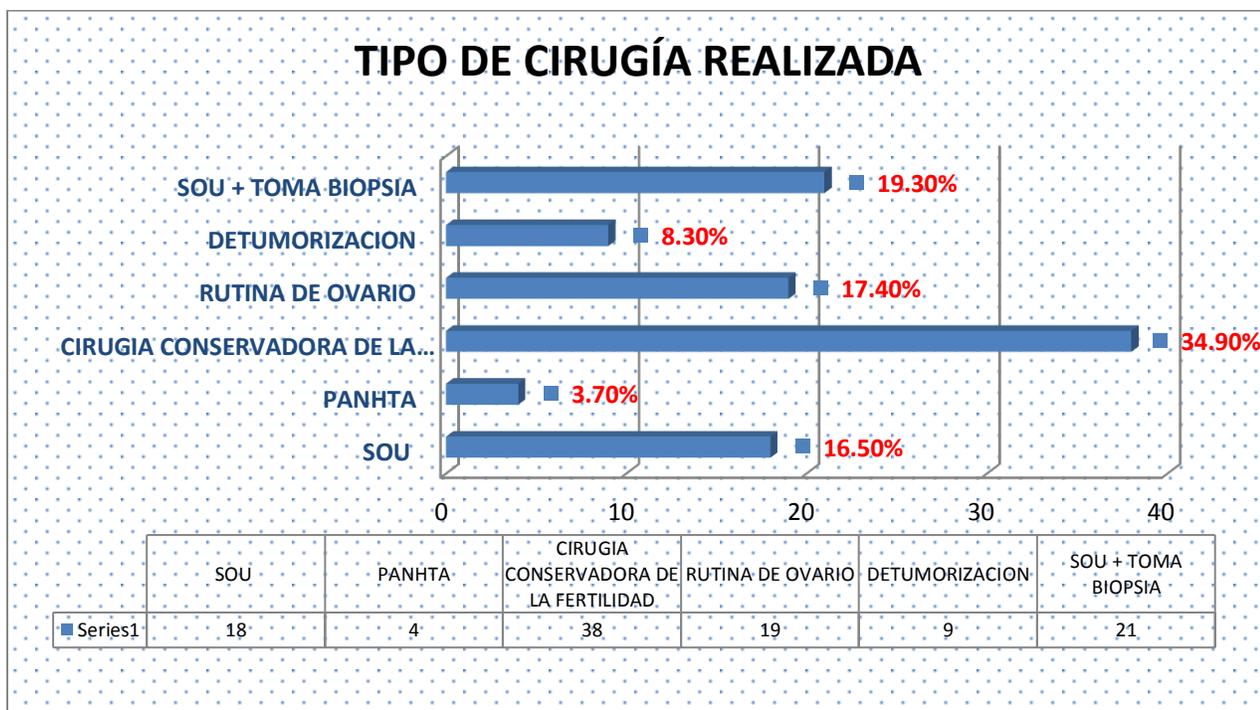


Fig.15 Tipo de procedimiento quirúrgico realizado

El 4 casos (7.4%) de las pacientes se realizó panhistectomía dos de las pacientes fueron operadas fuera de la unidad de oncología y las otras dos pacientes contaban con patología uterina y con paridad satisfecha. Y solo el 8.3% (N=9) se realizó una detumORIZACION, referidas en el expediente como R0. Posterior a la estatificación y manejo quirúrgico una vez corroborado el diagnóstico histopatológico se valoró el manejo médico.

Se analizó el tipo de cirugía realizada por estadio clínico y encontramos que tratándose de un tumor quimio sensible se prefirió realizar procedimientos más conservadores como salpingooforectomía unilateral sola o con toma de biopsias y cirugía preservadora de la fertilidad. En un 70.7% de los casos. En las pacientes con fertilidad satisfecha y con tumor resecable se realizó rutina de ovario ó detumorización.

Tipo de cirugía realizada por estadio clínico:

Estadio clínico	RHP	Porcentaje	Número de casos
IA	Cirugía conservadora de la fertilidad	61%	20
	Salpingo-oforectomía unilateral	27%	9
	Salpingo-oforectomía + Toma de biopsias	9%	3
IB	Rutina de ovario	25%	1
	Salpingo-oforectomía unilateral + toma de biopsias	25%	1
	PANHTA	50%	2
IC	Cirugía conservadora de la fertilidad	42%	13
	Detumorización	6%	2
	Rutina de ovario	13%	4
	Salpingo-oforectomía unilateral	32%	10
	Salpingo-oforectomía unilateral + toma de biopsia	7%	2
IIB	Rutina de ovario	100%	3
IIIA	Cirugía conservadora de la fertilidad	25%	3
	Salpingo-oforectomía unilateral + toma de biopsia	25%	2
	Detumorización	25%	2
	Rutina de ovario	11%	1
	PANHTA	13%	1
IIIB	Salpingo-oforectomía unilateral	100%	3
IIIC	Cirugía conservadora de la fertilidad	28%	5
	Salpingo-oforectomía unilateral	22%	4
	Rutina de ovario	33%	6

Son los casos operados en la unidad de oncología del hospital general de México, el resto de los casos se operaron fuera de la unidad y no fue definido exactamente el tipo de cirugía que se realizó en forma externa.

Tratamiento quirúrgico:

La base del tratamiento quirúrgico de este tipo de tumores es la cirugía estadificadora, siendo la primera cirugía la más importante sobre todo si es una cirugía completa y óptima tanto así que se considera un factor pronóstico. El tipo de cirugía a realizar depende de los deseos de fertilidad o no de la paciente. Debemos considerar que este tipo de tumores son quimio sensibles, por lo que se analizó el tipo de cirugía realizada para la estadificación de las pacientes con diagnóstico de tumores germinales malignos de ovario, encontrando que el 70% de las pacientes estadificadas fue una cirugía completa y óptima, y solo el 30% de las pacientes la cirugía realizada se consideró como subóptima, como se muestra en la **fig. 25**.

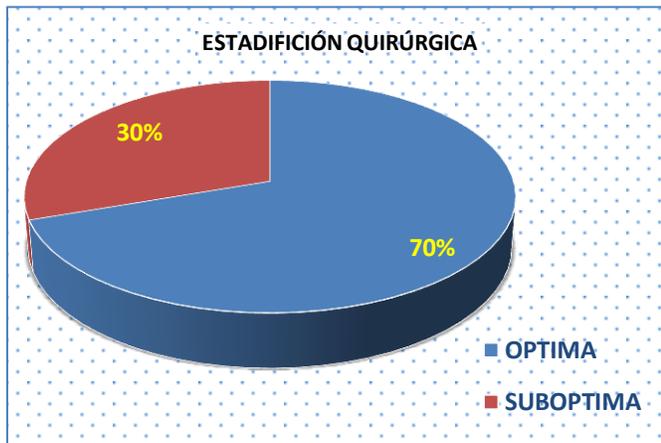


Fig. 25 Tipo de estadificación

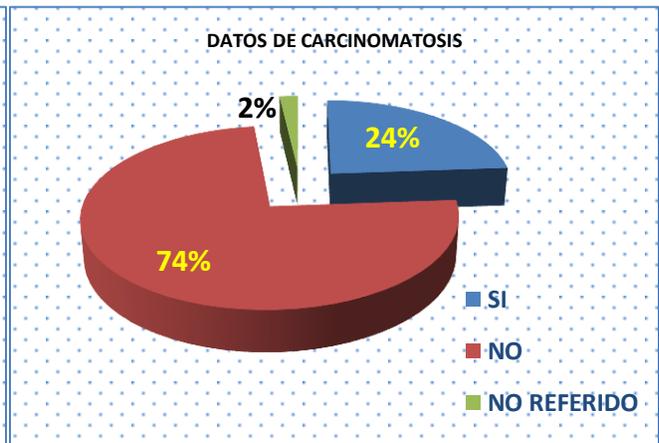


Fig. 26 Datos de Carcinomatosis

Se analizó si se encontraron datos de irreseabilidad como carcinomatosis, en el 74% de las mujeres no se encontró referida datos en relación a carcinomatosis abdominal, y el 2% no se encontró documentado. Datos que van en relación con el estadio clínico, ya que la mayoría de las pacientes en 70.61% de los casos son estadios clínicos tempranos, lo que explica que no existieran datos de carcinomatosis y el resto son estadios clínicos localmente avanzados por lo que es posible encontrar datos de implantes a nivel peritoneal micro o macroscópicos o bien datos francos de carcinomatosis o irreseabilidad.

Tipo de tratamiento quirúrgico:

En el 34.9% de nuestras pacientes fueron candidatas a la realización de una cirugía conservadora de la fertilidad, en 35.8% de las mujeres se realizó salpingo-forectomía unilateral solamente o toma de biopsias para corroborar el diagnóstico histopatológico y posteriormente se agredo manejo adyuvante con quimioterapia. A las pacientes tratadas fuera de la unidad de oncología del Hospital General de México y que fueron enviadas posterior a la cirugía se les trato más radicalmente con procedimientos como panhisterectomía (3.7% de los casos). Y las pacientes con fertilidad satisfecha o deseo de cirugía radical de ovario (Rutina de ovario), se realizó dichos procedimientos. El 17.4% de las pacientes se realizó rutina completa de ovario y 8.3% de las pacientes detumorización (Fig. 27)

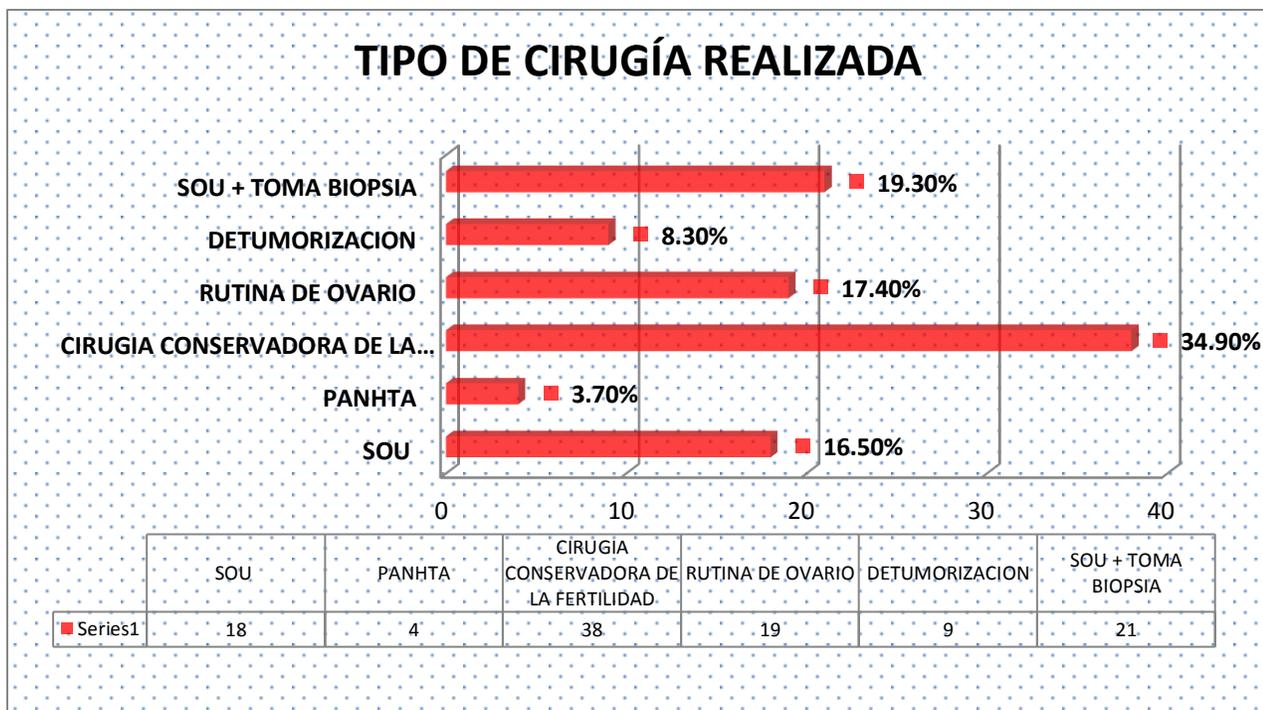


Fig.15 Tipo de procedimiento quirúrgico realizado

Posterior a la estadificación y tratamiento quirúrgico las pacientes recibieron manejo adyuvante, con quimioterapia.

Tratamiento adyuvante:

La cirugía conservadora de la fertilidad, seguida de quimioterapia a basada en platino, es el manejo estándar para las pacientes con tumores germinales malignos de ovario. Alrededor de un tercio de los diagnósticos de tumores germinales de ovario ha avanzado la enfermedad al momento de la estadificación quirúrgica y en algunas ocasiones no es posible la realización de una cirugía óptima, lo que afecta directamente al manejo con quimioterapia. Aumentado el número de ciclos de quimioterapia necesarios para el tratamiento óptimo. Sin embargo este tipo de tumores son quimio- sensibles. En las pacientes analizadas en 10 años, se observó que el 84.40% de ellas recibió por lo menos un esquema de quimioterapia basada en platino y etoposido. Para la elección del tratamiento se tomó en cuenta el tipo de cirugía realizada: óptima o subóptima y niveles de marcadores tumorales. Se observó que el 15.6% de las pacientes no recibió ningún tipo de quimioterapia. **Fig. 27**

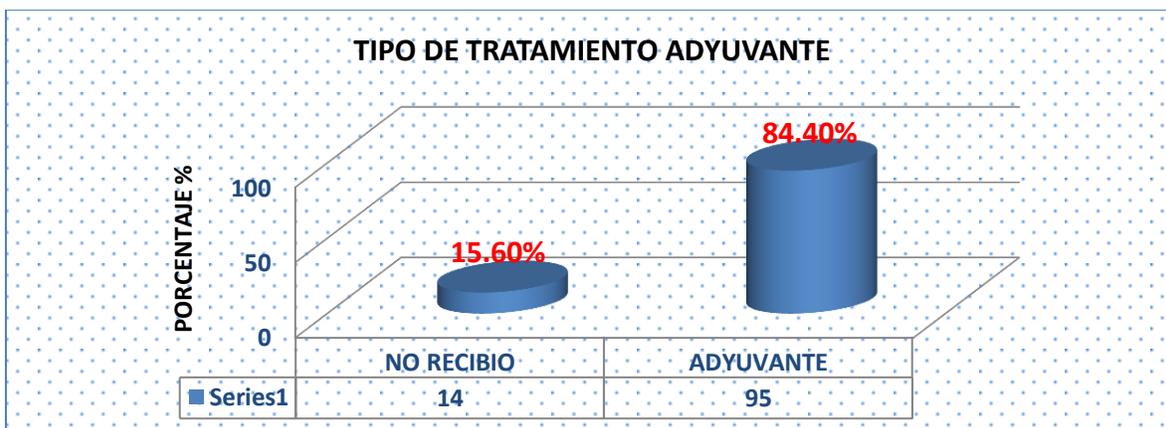


Fig. 27 Tratamiento recibido posterior al manejo quirúrgico

Tipo de esquema utilizado:

De acuerdo a lo reportado en la literatura el número recomendado de ciclos de QT adyuvante, varía de acuerdo con la extensión de la citorreducción. Aunque arbitraria, esa recomendación se basa, en parte, en la experiencia del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) y del MD Anderson Cáncer Center (MDACC). Para las pacientes con ausencia de enfermedad residual después de la citorreducción, se recomienda 3 ciclos y a aquellas con citorreducción subóptima, 4 ciclos.

Es esta institución se utilizó lo siguiente esquemas de manejo:

1. Bleomicina 30 UI IV en bolos los días 1, 8 y 15 + Etoposido 100mg/m² + Cisplatino 20mg/m² día 1 y 5 cada 3 semanas por 3 ciclos (BEP X 3)
2. Bleomicina 30 UI IV en bolos los días 1, 8 y 15 + Etoposido 100mg/m² + Cisplatino 20mg/m² día 1 y 5 cada 3 semanas por 4 ciclos (BEP X 4)
3. Bleomicina 30 UI IV en bolos los días 1, 8 y 15 + Etoposido 100mg/m² + Cisplatino 20mg/m² día 1 y 5 cada 3 semanas por 6 ciclos (BEP X 6)
4. Etoposido 100mg/m² + Platino 20mg/m² día 1 y 5 cada 3 semanas por 3 ciclos (EP X3).
5. Etoposido 100mg/m² + Platino 20mg/m² día 1 y 5 cada 3 semanas por 4 ciclos (EP X4).
6. Etoposido 100mg/m² + Platino 20mg/m² día 1 y 5 cada 3 semanas por 6 ciclos (EP X6).
7. Bleomicina 30 UI IV en bolos los días 1, 8 y 15 + Etoposido 100mg/m² + Cisplatino 20mg/m² día 1 y 5 cada 3 semanas por 6 ciclos + Filgastrim (BEP + FEC X 6)

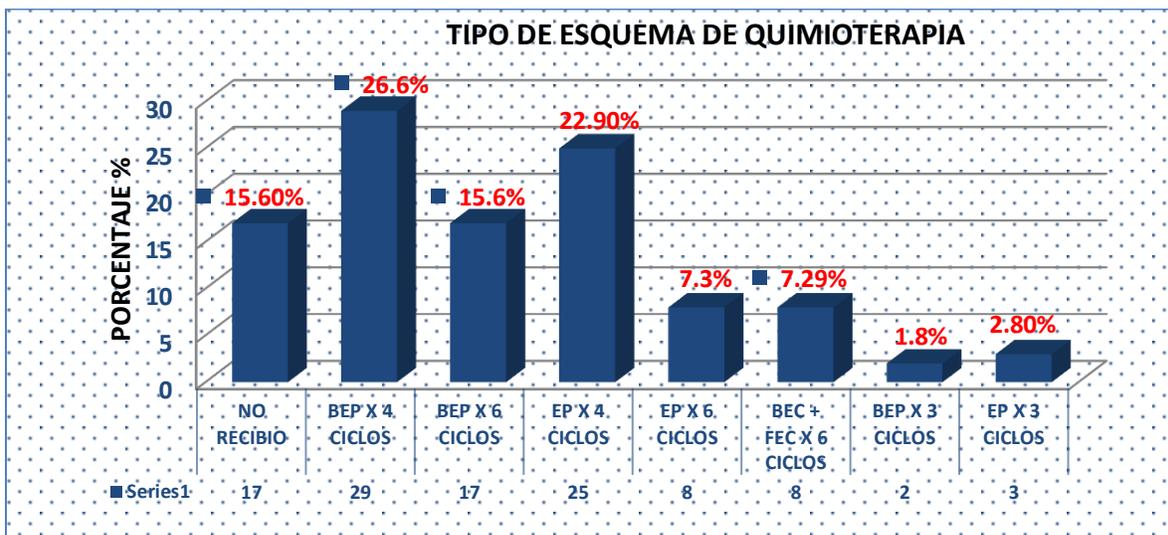


Fig. 28 Esquema de quimioterapia utilizado para el tratamiento de los tumores germinales malignos de ovario de enero de 2004 a Junio de 2014.

Observamos que el mayor número de pacientes recibió 4 ciclos de manejo, la diferencia fue en la aplicación de Bleomicina, se acuerdo a si existían o no síntomas pulmonares, por los riesgo de toxicidad de dicho medicamento. El 26.6% de las pacientes recibió el esquema Bleomicina 30 UI IV en bolos los días 1, 8 y 15 + Etoposido 100mg/m² + Cisplatino 20mg/m² dia 1 y 5 cada 3 semanas por 4 ciclos y el 22.9% recibió el esquema Etoposido 100mg/m² + Platino 20mg/m² dia 1 y 5 cada 3 semanas por 4 ciclos. Además encontramos que el 7.3% de las pacientes tratadas con el esquema de BEP x 4 necesito la aplicación de FEC (Filgastrim: factor estimulante de colonias), en pacientes que desarrollaron complicaciones como Neutropenia, etc. Se analizó el esquema de quimioterapia utilizada por estadio clínico, encontrando: En los estadios clínicos no clasificables, en pacientes operadas fuera de la unidad de oncología y fueron referidas para continuar manejo al servicio de tumores ginecológicos, el esquema utilizado, es EP 6 ciclos 38%, esto porque en la mayoría de los casos las cirugías realizadas fueron toma de biopsias o salpingooforectomía unilateral y se consideró como una cirugía subóptima. El 50% de los casos fueron tratados con esquemas como EP x 4 ó BEP x 6, el 12% de los casos no clasificable y considerados como cirugía completa y óptima se aplicó BEP x 4. **Fig. 29**

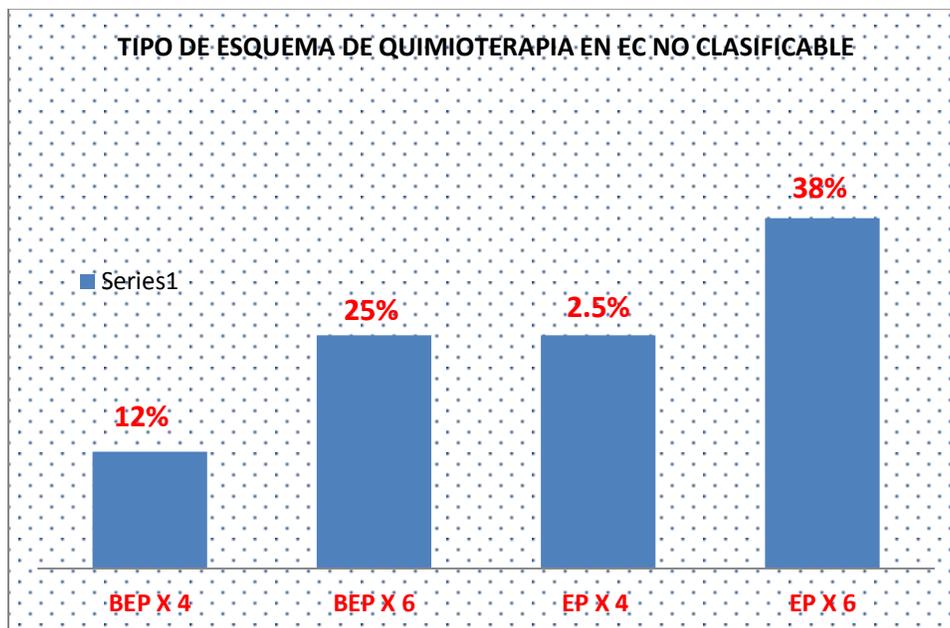


Fig. 29 Esquema de quimioterapia utilizado en las pacientes EC NC (No clasificable)

Esquemas de quimioterapia por estadio clínico:

Estadio clínico	RHP	Porcentaje	Número de casos
IA	No recibió tratamiento con QT	42%	13
	BEP X 6 ciclos	6%	2
	BEP X 4 ciclos	23%	7
	EP X 4 ciclos	19%	6
	EP x 3 ciclos	10%	3
IB	No recibió tratamiento con QT	25%	1
	BEP X 4 ciclos	25%	1
	EP X 4 ciclos	50%	2
IC	No recibió tratamiento con QT	3%	1
	BEP x 6 ciclos	24%	7
	BEP x 3 ciclos	7%	2
	BEP x 4 ciclos	31%	9
	EP x 6 ciclos	6%	2
	EP x 4 ciclos	35%	10
IIB	EP x 4 ciclos	100%	3
IIIA	BEP x 4 ciclos	60%	6
	EP x 4 ciclos	40%	2
IIIB	EP x 6 ciclos	100%	3
IIIC	BEP + FEC X 6 ciclos	45%	8
	BEP x 6 ciclos	11%	2
	BEP x 4 ciclos	33%	6
	EP x 4 ciclos	11%	2

Fig. 29.1 Esquema de quimioterapia utilizado por Estadio clínico

El carboplatino y etopósido son alternativas para mujeres con disgerminoma en estadio IB-III con alguna contraindicación a cisplatino y/o bleomicina, el periodo estudiado de 2004 a 2014, las pacientes en estadificadas como IA el 40% no amerito manejo médico con quimioterapia y el resto de ellas se aplicó por lo menos un tipo de esquema de quimioterapia.

En los Estadio clínicos IB, el 66.6% recibió manejo con Bleomicina 30 UI IV en bolos los días 1, 8 y 15 + Etoposido 100mg/m² + Cisplatino 20mg/m² día 1 y 5 cada 3 semanas por 4 ciclos (BEP X 4) ó Etoposido 100mg/m² + Platino 20mg/m² día 1 y 5 cada 3 semanas por 4 ciclos (EP X4), si contaban con alguna contraindicación para el empleo de bleomicina. **Fig. 30 y 31.**

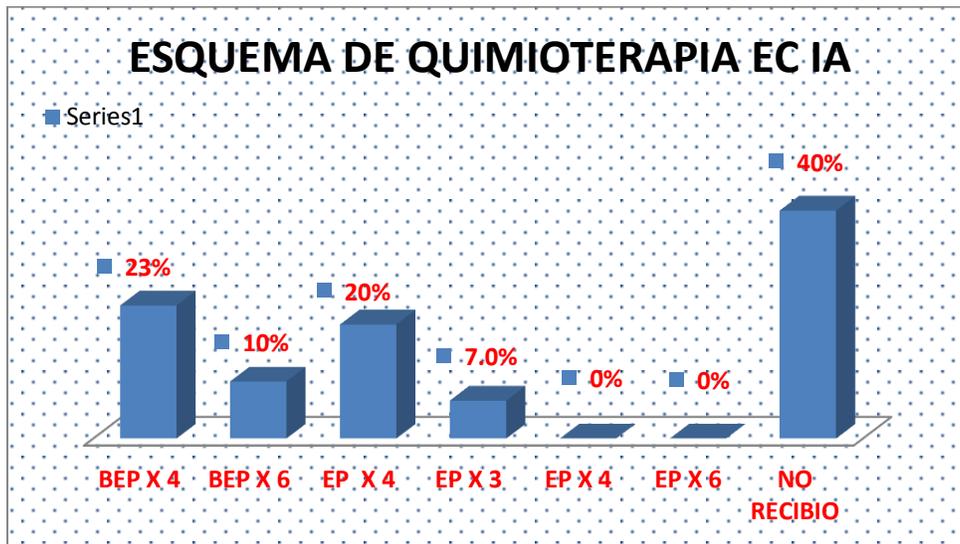


Fig. 30 Esquema de quimioterapia utilizado en las pacientes EC IA

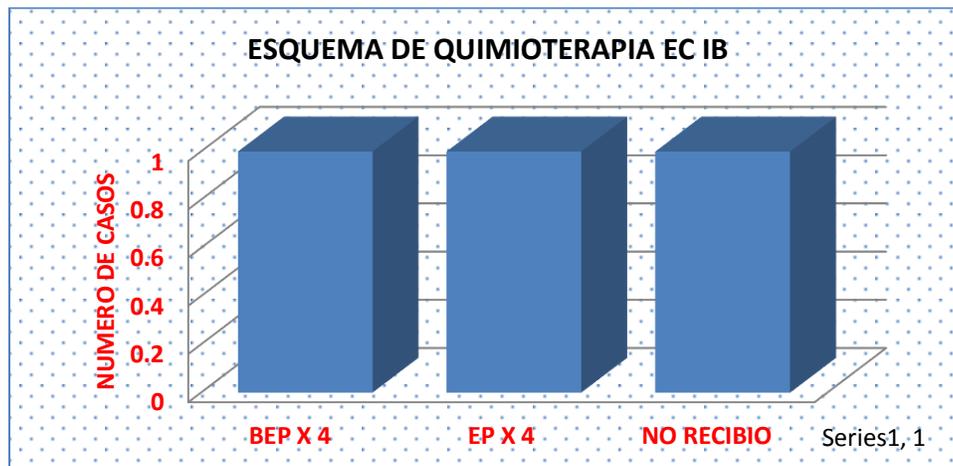


Fig. 31 Esquema de quimioterapia utilizado en las pacientes EC IB

A las pacientes estadificados como IC, el 60% de los casos recibió 4 ciclos ya sea de BEP o EP y el 23% recibió Bleomicina 30 UI IV en los días 1, 8 y 15 + Etoposido 100mg/m² + Cisplatino 20mg/m² día 1 y 5 por 6 ciclos (BEP X 6). **Fig. 32**

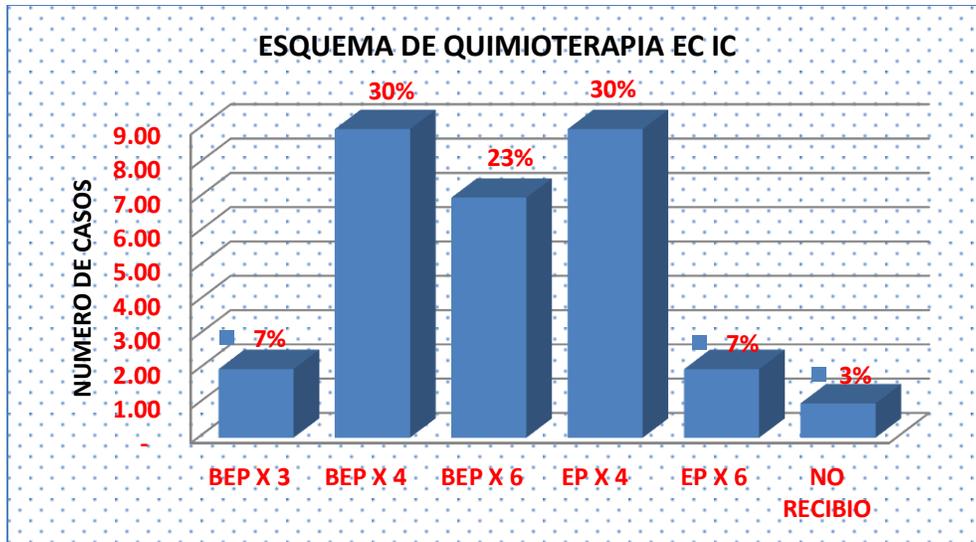


Fig. 32 Esquema de quimioterapia utilizada en las pacientes en EC IC, en 2004 – 2014.

En el EC IIB y IIIB el único esquema utilizado fue EP por 4 ciclos y 6 ciclos respectivamente, para los EC IIIA el 75% no existió contraindicación para manejo con Bleomicina + etoposido + platino 4 ciclos y 2 pacientes (25%), el esquema sin Bleomicina. Los casos avanzados el 64% de las pacientes con tumores germinales malignos de ovario EC IIIC se utilizó BEC + FEC x 6 ciclos, en estas pacientes desarrollaron toxicidad (Neutropenia) secundario al esquema de quimioterapia, por lo que requirió la aplicación de un factor estimulante de colonias (Filgastrim).

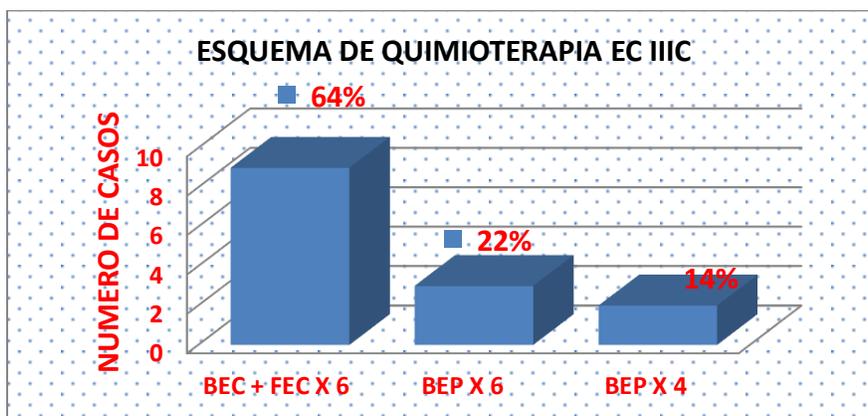


Fig. 32 Esquema de quimioterapia utilizada en las pacientes en EC IIIC, en 2004 – 2014

Los esquemas de quimioterapia se asociaron a desarrollo de toxicidad, la importante reportada fue de tipo gastrointestinal en 28% fueron y algún grado de neutropenia 8% y otros como rash y en 2 casos con hipercalcemia (P=0.030).

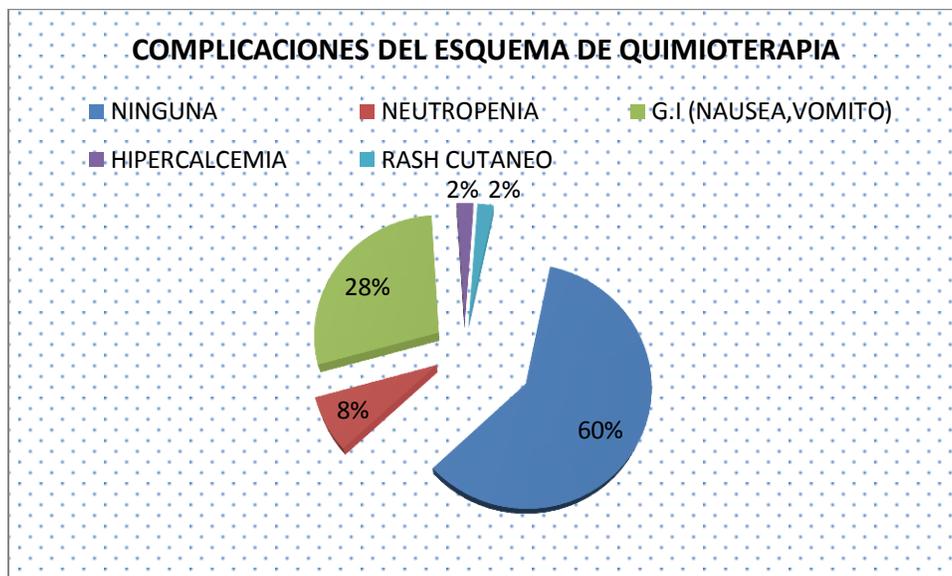


Fig. 33 Toxicidad asociada al esquema de quimioterapia aplicada a pacientes con tumores germinales malignos de ovario.

Las complicaciones se vieron asociadas al número de ciclos aplicados y al tipo y dosis de medicamentos utilizados. Por ejemplo: Los esquemas a base de Bleomicina por 4 o 6 ciclos las pacientes desarrollaron toxicidad gastrointestinal como náusea, vómito y neutropenia. La presentación de toxicidad en 2 pacientes que presentaron hipercalcemia requirió enteramiento para manejo. Se observó que las pacientes que desarrollaron neutropenia se asociaron a un EC IIIC, requirió la aplicación de factor estimulante de colonias. El esquema EP x 6 ciclos se asoció al desarrollo de toxicidad gastrointestinal (Vómito y Náusea), la presentación de esta sintomatología no ameritó la suspensión del tratamiento, solo manejo de tipo sintomático. El 2% de la pacientes tratada con esquema con etoposido + platino x 4 ciclos presentaron rash cutáneo, sin otras complicaciones mayores. Al analizar si existió diferencia por tipo de esquema de quimioterapia utilizada y la presentación de algún tipo de toxicidad encontramos una diferencia estadísticamente significativa (P=0.000).

Tamaño tumoral estimado clínicamente (referido en la exploración física inicial):

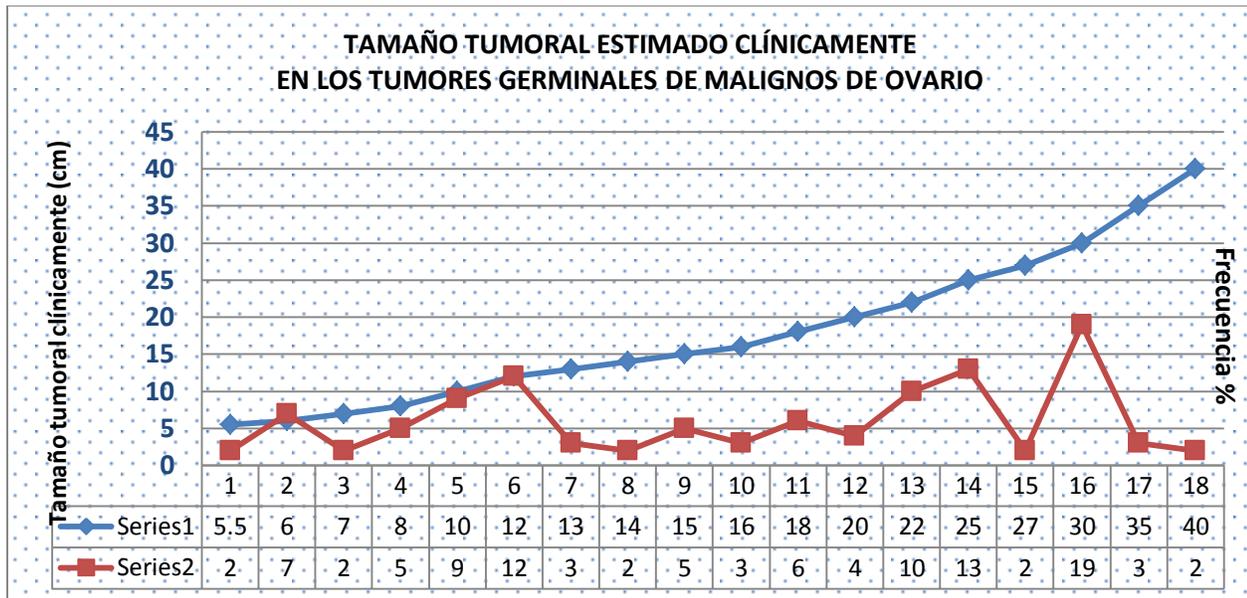


Fig. 16 Estimación clínica de los tumores anexiales sugestivos de un cáncer de ovario germinal en la primera consulta.

El tamaño estimado clínicamente de las lesiones anexiales sugestivas de cáncer de ovario germinal fue de desde 5.5cm a 40 cm. La mayor prevalencia es de tumores mayores a 10cm, los datos recabados de la exploración clínica de apertura de expediente. Se analizaron 8 casos en estadio clínico no clasificable operado fuera de la unidad, se encontró que el tamaño tumoral osciló entre 12 a 45cm.

Tamaño tumoral (cm)	ESTADIO CLÍNICO							
	NC	IA	IB	IC	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
0 – 15	38%	45%	67%	53%	33.3%	75%	6%	7%
16 – 25 cm	37%	27%	23%	37%	33.3%	25%	67%	64%
26 – 36 cm	25%	30%	0%	10%	33.4%	0%	23%	29%

Fig. 16.1. Tamaño tumoral por estadio clínico

En las siguientes graficas se observa el tamaño tumoral en el que diagnosticamos en el servicio de oncología del Hospital General de México “ Eduardo Liceaga”, en los 10 años estudiados.

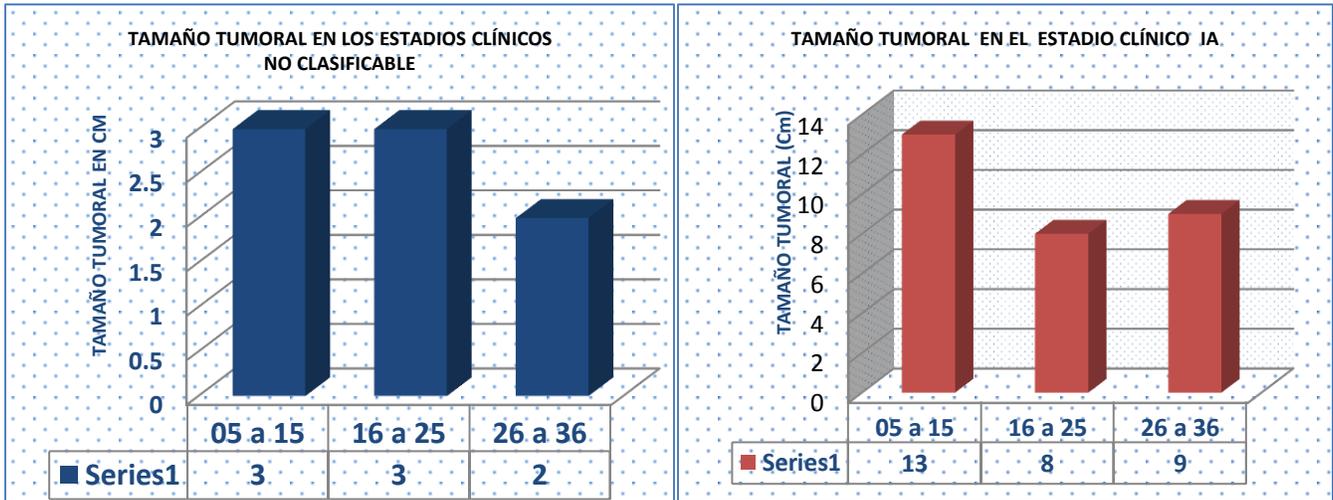


Fig. 17 Tamaño tumoral estimado clínicamente para los tumores germinales malignos de ovario en estadio clínico no clasificable y **Fig. 18** estadio clínico IA

Tamaño tumoral por estadio clínico:

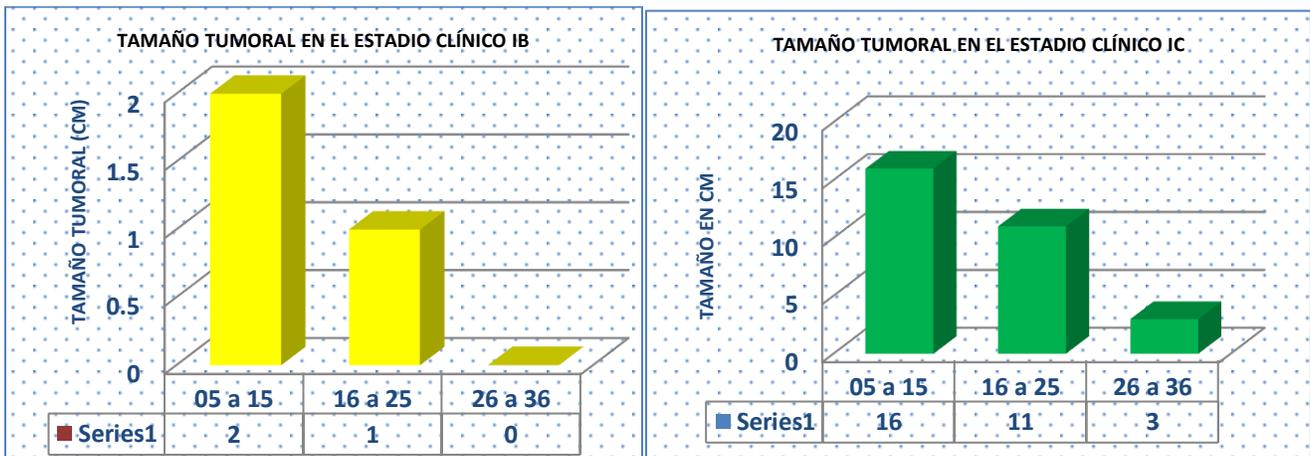


Fig. 19 Tamaño tumoral estimado clínicamente para los tumores germinales malignos de ovario en estadio clínico IB y **Fig. 20** estadio clínico IC

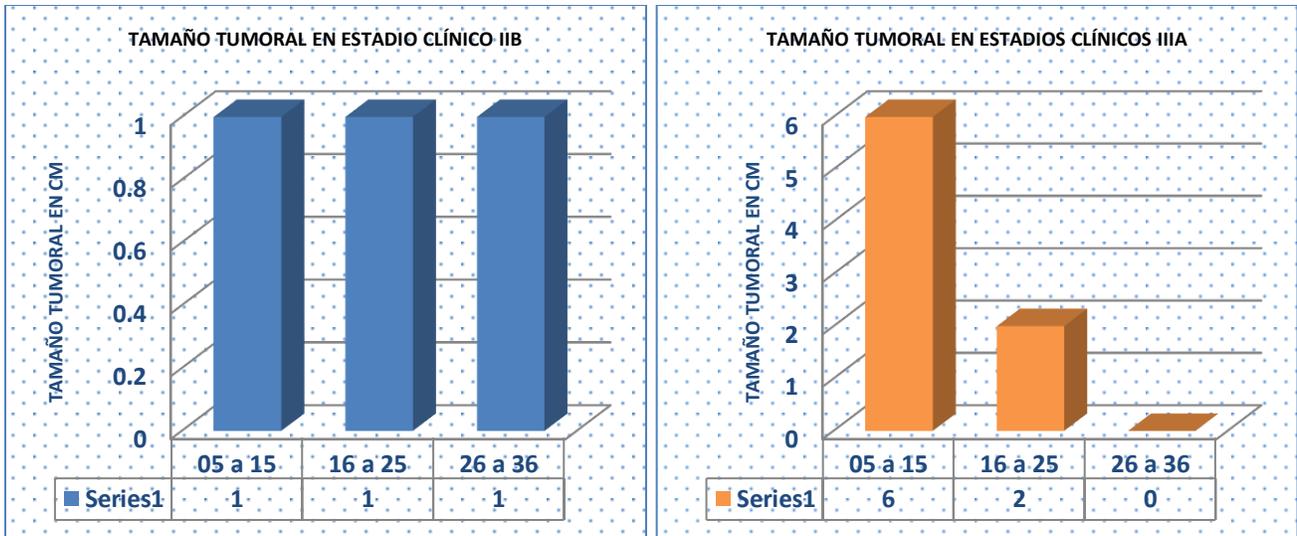


Fig. 21 Tamaño tumoral estimado clínicamente para los tumores germinales malignos de ovario en estadio clínico IIB y **Fig. 22** estadio clínico IIIA

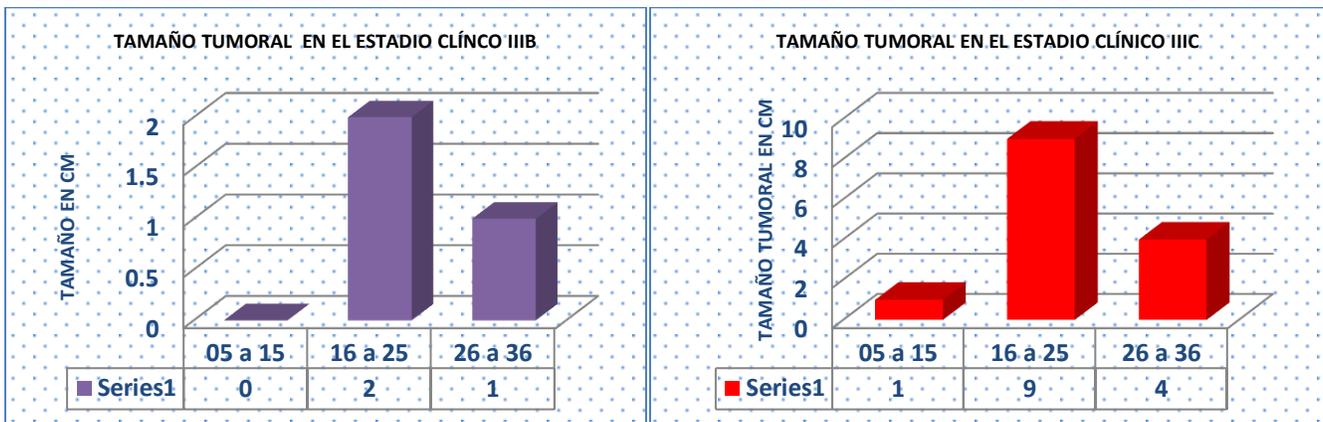


Fig. 23 - 24 Tamaño tumoral para los estadios clínicos Ec IIIB y IIIC.

El mayor porcentaje de los tumores se diagnostica en entre 0 a 15 cm, se encuentran en los estadios clínicos tempranos y no clasificables. En los estadios clínicos más avanzados se encontraron entre 16 a 25 cm, sin embargo el número de pacientes fue menor. El tamaño tumoral fue un factor determinante para la aplicación de quimioterapia adyuvante, y en combinación con el tipo de cirugía factores pronóstico de la enfermedad.

OVARIO AFECTADO:

Se analizó la afectación del ovario derecho el 42% (N= 46) de las pacientes, el 23% (25 pacientes) el ovario izquierdo, el 12% (N = 13) de las mujeres estadificadas no se especificó el lado afectado, y 25 pacientes la afectación a ambos ovarios.

MARCADORES TUMORALES:

Se analizó la concentración sérica de los marcadores tumorales al ingreso de las mujeres con diagnóstico de Tumor germinal maligno de ovario.

Estadísticos					
		DHL INGRESO	CA 125 INGRESO	AFP INGRESO	HGC INGRESO
N	Válido	108	93	103	98
	Perdidos o no reportados	1	16	6	11
Media		742.8296	175.6900	803.5687	3142.4174
Desviación estándar		753.07681	454.86521	4011.34846	16858.73201
Mínimo		115.00	4.00	.50	.00
Máximo		3090.00	2532.00	23272.00	117200.93

Fig. 34 Concentración sérica de los marcadores tumorales

Análisis por estadio clínico:

LACTATO DESHIDROGENASA

Concentración sérica de DHL UI/L	ESTADIO CLINICO			
	I	II	III	No clasificable
Mínimo	124.6	213	1571.66	260
Máximo	1550.0	213	2282	1808

Fig. 35 Concentraciones séricas de Lactato Deshidrogenasa por Estadio Clínico

Se encontró que mientras más alto es el estadio clínico, mayores son las concentraciones de lactato deshidrogenasa.

Concentración sérica de DHL UI/L	ESTADIO CLINICO							
	IA	IB	IC	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	No clasificable
Mínimo	115	143	116	213	1860	1324	471	260
Máximo	1204	356	3090	213	2920	1324	2602	1808

Fig. 35.1 Concentración sérica de Lactato Deshidrogenasa

ALFAFETO PROTEÍNA

Concentración sérica de AFP UI/ml	ESTADIO CLINICO			
	I	II	III	No clasificable
Mínimo	0.86	3.47	1.241	6.94
Máximo	949.98	347	3357	1266

Fig. 36 Concentración sérica de Alfafeto proteína por Estadio Clínico

Concentración sérica de AFP UL/ml	ESTADIO CLINICO							
	IA	IB	IC	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	No clasificable
Mínimo	0.60	1.48	0.5	3.47	1.87	7.56	1.74	6.94
Máximo	2662.74	1.70	185.50	3.47	316	7.56	9000	12.66

Fig. 36.1 Concentración sérica de Alfafeto proteína por Estadio Clínico

La concentraciones séricas más elevadas se encontraron en los estadios clínicos IA y IIIC, en el estadio clínico temprano los niveles de AFP disminuyeron posterior al tratamiento quirúrgico.

HORMONA GONADOTROPINA CORIONICA

Concentración sérica de HGC mIU/ml	ESTADIO CLINICO			
	I	II	III	No clasificable
Mínimo	0.98	0.85	1.97	0.32
Máximo	10252.83	28	3909.05	23.24

Fig. 37 Concentraciones séricas de Hormona Gonadotropina coriónica.

ESTADO DE LA ENFERMEDAD

Se analizó los expedientes clínicos de las pacientes con diagnóstico de tumor germinal malignos de ovario, encontramos a 59 pacientes en seguimiento para los Estadios Clínicos I, solo 3 pacientes en Estadio Clínico II y 22 pacientes en Estadio Clínico III, las pacientes en Ec No clasificable todas se encuentran en seguimiento.

Número de pacientes	Estadio clínico	Seguimiento	Persistencia	Progresión	Recurrencia
68	I	86.8% N = 59	1.4% N= 1	2.94% N= 2	8.84% N= 6
3	II	100% N= 3	----	----	----
29	III	75.8% N= 22	10.3% N= 3	13.7% N= 4	----
9	NC	100% N= 9	----	----	----
Total = 109					

Fig. 38 Seguimiento de las pacientes con diagnóstico de Tumor Germinal malignos de ovario en el periodo comprendido de 2004 a Junio 2014

SOBREVIDA

Años de seguimiento de las pacientes con Tumores Germinales Malignos de Ovario en el Hospital General de México en el Periodo 2004 - 2014			
1 Año	3 Años	5 Años	10 Años
5% N =15	26% N = 28	53% N = 45	16% N = 21

Fig. 39 Porcentaje de seguimiento en años

Al analizar la supervivencia de las 109 pacientes encontramos que 15 pacientes completaron seguimiento a 1 año, de las cuales 3 pacientes progresaron en el primer año, 11 pacientes continuaron con su seguimiento y solo 1 recurrió. En mayor número (N= 26) completaron seguimiento a 3 años, en este grupo encontramos que 14 pacientes continúan en control sin evidencia de enfermedad, 2 recurrieron a los antes de los 36 meses, 1 persistió con enfermedad y no se reportó ningún caso de progresión. De 45 pacientes que completaron un seguimiento a 5 años solo 1 paciente recurrió, 2 progresaron y el resto se mantuvo en control. Solo 21 pacientes completaron su seguimiento a 10 años sin evidencia de enfermedad.

DISCUSIÓN

En el periodo comprendido de Enero de 2004 a Junio de 2014 se diagnosticaron y trataron 3825 pacientes con diagnóstico de tumor anexial, de las cuales el 2.85% (109 pacientes), corresponden a tumores germinales malignos de ovario (Disgerminoma, Tumor Germinal Mixto, Teratoma Inmaduro, Tumor de Senos Endodérmicos, Coriocarcinoma, Carcinoma embrionario), tal y como lo reportado en la literatura corresponde del 2 al 3% de las neoplasias malignas de ovario en países occidentales. Se presentan principalmente en pacientes jóvenes, con incidencia máxima en la tercera década de la vida. En esta revisión muestra que la edad de presentación fue de 14 a 38 años.

El Disgerminoma puro fue la neoplasia más frecuente en un 77.1%, solo 2% más que lo reportado, seguido de los tumores germinales mixtos en 8.3% (las combinaciones más frecuentemente encontradas fueron: Teratoma maduro + Coriocarcinoma, Teratoma + Disgerminoma y un caso de Teratoma inmaduro en 60% (con neuroepitelio en un 80%) + 40% Senos endodérmicos). El Teratoma inmaduro se presentó en un 6.4%, siendo en este la presencia de neuroepitelio el factor pronóstico de mayor importancia. El 4.6% correspondió a tumores de senos endodérmicos, se observó que este tipo de tumores tuvieron un crecimiento rápido, al carcinoma embrionario se presentó en un 0.9% de los casos y el coriocarcinoma en 2.8%.

La forma de presentación es su crecimiento rápido y suelen caracterizarse por un dolor pélvico subagudo asociado a distensión capsular, hemorragia o necrosis. Entre 10-20% evolucionaron con cuadro de abdomen agudo secundario a torsión, rotura o hemorragia del tumor. Estas lesiones pélvicas de crecimiento rápido podrían producir síntomas de presión sobre la vejiga o el recto y causar irregularidades menstruales en pacientes menárquicas, y más raramente se pueden presentar como distensión abdominal y ascitis y 5% de las pacientes se van a presentar asintomáticas y el diagnóstico se realizará de forma incidental. En las pacientes analizadas en este estudio el cuadro clínico más importante documentado en el expediente clínico fue dolor pélvico tipo cólico en el 44% de las mujeres, aumento de volumen abdominal en 32.10%, dismenorrea 128% y sangrado transvaginal 7.3%

La base del tratamiento quirúrgico de este tipo de tumores es la cirugía estadificadora, siendo la primera cirugía la más importante sobre todo si es una cirugía completa y óptima tanto así que se considera un factor pronóstico. En el 70% de las pacientes estadificadas se realizó una cirugía óptima, el 24% reportaron presencia de carcinomatosis, y 6% no se describe en el expediente.

El tipo de cirugía a realizar depende de los deseos de fertilidad o no de la paciente. Se reportó el 62.3% de las pacientes en estadio clínico I, 2.75% en Ec II y 26.6% correspondieron al Ec III y no se encontraron casos en estadio IV. Las pacientes estadificadas como no clasificable por haber sido operadas fuera de la unidad (por no oncólogo) fueron el 8.2%.

Las pacientes que se encontraron en estadios clínicos tempranos se optó por la realización de una cirugía conservadora de la fertilidad en un 34.9% de los casos dados sus antecedentes ginecoobtetricos y por considerarse a este tipo de tumores como quimiosensibles.

Con respecto al manejo adyuvante no es necesario en los EC IA de disgerminomas debido a las tasas bajas de recurrencia, incluyen del 15 al 25% y teratoma inmaduro en estadio IAG1 (tasa de recurrencia \leq 10%). En el Hospital General del México en el periodo de estudio de 2004 a 2014, el esquema utilizado fue Bleomicina 30 UI IV en bolos los días 1, 8 y 15 + Etoposido $100\text{mg}/\text{m}^2$ + Cisplatino $20\text{mg}/\text{m}^2$ día 1 y 5 cada 3 semanas por 4 ciclos (BEP X 4), si la cirugía se consideró como óptima y 6 ciclos si la cirugía fue subóptima o bien la paciente fue operada fuera de la unidad de oncología del HGM. Manejo similar al utilizado en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) y del MD Anderson Cancer Center (MDACC). Con algunas modificaciones en los esquemas, en caso de pacientes con toxicidad a la quimioterapia. La más frecuente encontrada fue de tipo gastrointestinal (28%), caracterizada por la presencia de náusea y vómito, solo el 8% presento neutropenia.

El seguimiento de las pacientes se lleva a cabo con revisiones clínicas cada 4-6 semanas y cada 3 meses con marcadores tumorales como Lactato Deshidrogenasa (DHL), Alfafeto-proteína (AFP) y Gonatrofina coriónica (HGC).

Al analizar el perfil bioquímico al ingreso de las mujeres diagnósticas con un tumor germinal malignos de ovario, encontramos concentraciones séricas de DHL de 115 a 3090, AFP 0.50 a 23272 y HGC de 0.0 a 117200. Dependiendo del tipo de tumor. Sin embargo estas concentraciones, disminuyeron notablemente posterior al tratamiento quirúrgico o médico (Quimioterapia).

Con respecto al seguimiento de las pacientes el 53% de las pacientes continúa en vigilancia a 5 años y solo el 16% a 10 años. De las 15 pacientes que completaron seguimiento a 1 año, 3 progresaron, y 1 recurrió. En las que se vigilaron por 3 años 2 recurrieron a los antes de los 36 meses, 1 persistió con enfermedad. De 45 pacientes que completaron un seguimiento a 5 años solo 1 paciente recurrió, 2 progresaron y el resto se mantuvo en control. Solo 21 pacientes (16%) completaron su seguimiento a 10 años sin evidencia de enfermedad.

CONCLUSIONES

- Del grupo de pacientes incluidas en el análisis (109) se demuestra que el tumor que se presenta con mayor frecuencia es el Disgerminoma y el grupo de edad afectado es segunda y tercera década de la vida (18 – 38 años), tal como lo describe la literatura. Y se encontró que el cuadro clínico se caracterizó por dolor pélvico tipo cólico (44% de las pacientes), ya la base del tratamiento fue el quirúrgico, siendo la cirugía preservadora de la fertilidad la más utilizada. El estadio clínico I se presentó en 62.3% de las pacientes.
- El esquema quimioterapéutico utilizado en el Hospital General de México se basa en: Bleomicina 30 UI IV en bolos los días 1, 8 y 15 + Etoposido 100mg/m² + Cisplatino 20mg/m² día 1 y 5 cada 3 semanas por 4 ciclos (BEP X 4), si la cirugía se consideró como óptima y 6 ciclos si la cirugía fue subóptima o bien la paciente fue operada fuera de la unidad de oncología.
- El tipo histológico, calidad de la citorreducción, estadio clínico y niveles séricos de DHL, AFP y HGC, se consideraron como los factores pronósticos más importantes en nuestra pacientes.

RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO ADYUVANTE SISTEMICO EN TUMORES GERMINALES MALIGNOS DE OVARIO:

- Administrar QT adyuvante en pacientes con disgerminoma en estadio IB-III, teratoma inmaduro en estadio IAG2-IV y tumor senos endodérmicos, carcinoma embrionario y coriocarcinoma en estadios I a IV. Bleomicina, 30 U IV, en bolos, los D1, D8 y D15, cisplatino, 20 mg/m² IV, durante 30 minutos, del D1 al D5, y etopósido, 100 mg/m² IV, del D1 al D5 (BEP), repetido cada 3 semanas, en un total de 3 ciclos en el caso que haya citorreducción óptima, o 4 ciclos, en el caso que haya citorreducción subóptima.
- Para pacientes con disgerminoma en estadio IB-III o, eventualmente, tumores no seminoma con alguna contraindicación a cisplatino y/o bleomicina, una opción es el uso de carboplatino, 400 mg/m², el D1, y etopósido, 120 mg/m², del D1 al D3 IV, cada 4 semanas, por 3 ciclos.

RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO PARA ENFERMEDAD PERSISTENTE O RECURRENTE EN TUMORES GERMINALES MALIGNOS DE OVARIO:

- TIP: paclitaxel, 250 mg/m² IV, durante 24 h, el D1, ifosfamida, 1.2 g/m² IV, durante 4 h, del D2 al D6, con mesna, 400 mg/m², antes de la infusión de ifosfamida y cada 4 h (total de 3 dosis diarias), del D2 al D6, y cisplatino, 20 mg/m² IV, durante 30 minutos, del D2 al D6, cada 3 semanas, en un total de 4 ciclos.
- G-CSF, en la dosis de 5 mcg/kg, es administrado del D7 al D18
- VeIP: vinblastina, 0.1 mg/kg IV, los D1 y D2, ifosfamida, 1.2 g/m² IV, durante 4 h, del D1 al D5, con mesna, 400 mg/m², antes de la infusión de ifosfamida y 4 y 8 h después de la ifosfamida, del D1 al D5, y cisplatino, 20 mg/m² IV, durante 30 minutos, del D1 al D5, cada 3 semanas en un total de 4 ciclos
- VIP: etopósido, 75 mg/m² IV, del D1 al D5, ifosfamida, 1.2 g/m² IV, durante 4 h, del D1 al D5, con mesna, 400 mg/m², antes de la infusión de ifosfamida y 4 y 8 horas después de la ifosfamida, del D1 al D5, y cisplatino, 20 mg/m² IV, durante 30 minutos, del D1 al D5, cada 3 semanas, en un total de 4 ciclos.
- G-CSF, en la dosis de 5 mcg/kg, es administrado del D6 al D15.

RECOMENDACIÓN DE SEGUIMIENTO:

Examen físico y marcadores tumorales (AFP, GCH-beta y DHL), cada 4 a 6 semanas, y radiografía de tórax, cada 3 meses, en el primer año. Examen físico y marcadores tumorales son recomendados cada 2 y 3 meses en el segundo año, cada 3 y 4 meses en el tercer año, cada 6 meses en el cuarto y quinto años y anualmente en los años adicionales.

Se recomienda TC de abdomen y pelvis cada 3 y 4 meses, en los dos primeros años, y cada 6 meses del tercer al quinto años, en el caso que el seguimiento a través de los marcadores tumorales no sea confiable.

REFERENCIAS

- 1 Sagae S, Kudo R. Surgery for germ cell tumors. *Semin Surg Oncol* 2000; 19:76.
- 2 Talerman A. Germ cell tumours of the ovary. In: *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, Kurman RJ (Ed), Springer Verlag, New York 1994. p.849.
- 3 Tewari K, Cappuccini F, Disaia PJ, et al. Malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 2000; 95:128.
- 4 Zalel Y, Piura B, Elchalal U, et al. Diagnosis and management of malignant germ cell ovarian tumors in young females. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 55:1.
- 5 Serov SF, Scully RE, Sobin LJ. Histological typing of ovarian tumors. In: *International Histological Classification of Tumors*, World Health Organization, Geneva 1973.
- 6
- 7 Smith HO, Berwick M, Verschraegen CF, et al. Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1075.
- 8 Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D. Germ cell tumors of the ovary. *Cancer Treat Rev* 2008; 34:427.
- 9 Ihara T, Ohama K, Satoh H, et al. Histologic grade and karyotype of immature teratoma of the ovary. *Cancer* 1984; 54:2988.
- 10 Mann JR, Raafat F, Robinson K, et al. The United Kingdom Children's Cancer Study Group's second germ cell tumor study: carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2000; 18:3809.
- 11 Berek JS. Epithelial ovarian cancer. In: *Practical Gynecologic Oncology*, 4th, Berek JS, Hacker NF (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005. p.443.
- 12 Ayhan A, Bukulmez O, Genc C, et al. Mature cystic teratomas of the ovary: case series from one institution over 34 years. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88:153.
- 13 DiSaia PJ, Creasman WT. Germ cell, stromal and other ovarian tumors. In: *Clinical Gynecologic Oncology*, 7th, Mosby-Elsevier, 2007. p.381.

- 14 Caspi B, Lerner-Geva L, Dahan M, et al. A possible genetic factor in the pathogenesis of ovarian dermoid cysts. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 56:203.
- 15 Hackethal A, Brueggmann D, Bohlmann MK, et al. Squamous-cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary: systematic review and analysis of published data. *Lancet Oncol* 2008; 9:1173.
- 16 Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7:1091.
- 17 Patel MD, Feldstein VA, Lipson SD, et al. Cystic teratomas of the ovary: diagnostic value of sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171:1061.
- 18 Tongsong T, Luewan S, Phadungkiatwattana P, et al. Pattern recognition using transabdominal ultrasound to diagnose ovarian mature cystic teratoma. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 103:99.
- Westhoff C, Pike M, Vessey M. Benign ovarian teratomas: a population-based case-control study. *Br J Cancer* 1988; 58:93.
- 19 Liu J, Xu Y, Wang J. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis of ovarian carcinoma. *Eur J Radiol* 2007; 62:328.
- 20 Myers ER, Bastian LA, Havrilesky LJ, et al. Management of Adnexal Mass. Evidence Report/Technology Assessment No.130 (Prepared by the Duke Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0025). AHRQ Publication No. 06-E004, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD February 2006.
- 21 Yazbek J, Raju SK, Ben-Nagi J, et al. Effect of quality of gynaecological ultrasonography on management of patients with suspected ovarian cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2008; 9:124.
- 22 *Gynecol Oncol* 121:280, 2011
- 23 *Gynecol Oncol* 125:515, 2012
- 24 *Br J Cancer* 105:493, 2011
- 25 *Int J Gynecol Cancer* 18:43, 2008
- 26 *Gynecol Oncol* 96:784, 2005; *J Clin Oncol* 26:abstr 16105, 2008
- 27 *Eur J Cancer* 47:175, 2010; *J Clin Oncol* 24:4862, 2006

- 28 Obstet Gynecol 84:598, 1994
- 29 Gynecol Oncol 110:125, 2008
- 30 Eur J Gynaecol Oncol 21:605, 2000
- 31 Semin Oncol 25:407, 1998; J Clin Oncol 9:1950, 1991; Gynecol Oncol 123:50, 2011
- 32 GynecolOncol 119:48, 2010
- 33 J Clin Oncol 17:2670, 1999; Cancer Treat Rev 34:427, 2008
- 34 J ClinOncol 12:701, 1994
- 35 Gynecol Oncol 111:106, 2008
- 36 Gynecol Oncol 95:496, 2004
- 37 J Obstet Gynaecol 30:53, 2010
- 38 J Clin Oncol 29:abstr 5079, 2011
- 39 J Clin Oncol 25:2792, 2007
- 40 Gynecol Oncol 111:106, 2008
- 41 J Clin Oncol 19:1015, 2001
- 42 J Clin Oncol 25:2938, 2007; Eur J Pediatr Surg 19:96, 2009
- 43 Cochrane Database Syst Rev CD007584, 2011
- 44 J Clin Oncol 18:2413,2000
- 45 J Clin Oncol 15:2559, 1997
- 46 Eur J Gynaecol Oncol 29:635, 2008
- 47 Gynecol Oncol 55:217, 1994; Gynecol Oncol 105:769,2007