

## Tumores de células germinales del mediastino. Experiencia con 29 pacientes

(Mediastinal germ cell tumors. Surgical experience  
with twenty nine patients)

José A. Mainieri-Hidalgo<sup>1</sup>, Valeria Rees-Alpízar<sup>2</sup>, Isabel Gamboa-González<sup>2</sup> y Marcelo Mainieri-Breedy<sup>2</sup>

### Resumen

**Objetivo:** revisar e informar la experiencia adquirida con el manejo de tumores de células germinales del mediastino, en el Hospital Calderón Guardia.

**Metodología:** previa autorización del Comité de Ética del Hospital, se realizó un análisis descriptivo de la información acumulada en la base de datos del Servicio de Cirugía de Tórax y los expedientes clínicos de 29 pacientes con tumores de células germinales del mediastino, operados entre 1986 y 2012.

**Resultados:** se encontró mayor frecuencia en hombres jóvenes con una relación por género de 13.5:1, y edad promedio de 26 años. La localización correspondió en 28 casos al mediastino antero superior y 1 al medio. La presentación en 27 casos fue una radiografía de tórax con ensanchamiento del mediastino, uno con derrame pleural y uno con derrame pleural y mediastino ensanchado. Los síntomas más frecuentes fueron: disnea, dolor retroesternal, fiebre, tos, pérdida de peso, síndrome de vena cava superior, hemoptisis y ginecomastia en un varón con coriocarcinoma. La muestra para diagnóstico se obtuvo por mediastinotomía en 14 casos, toracotomía en 8, videotoracoscopia en 4, esternotomía en 1, mediastinoscopia en 1 y broncoscopia en 1.

**Conclusión:** los tumores germinales del mediastino son infrecuentes; la extirpación quirúrgica es el tratamiento de elección para los técnicamente resecables y se acompaña de curación de los benignos. En los malignos, la aparente resección completa no es garantía de curación, por lo que debe considerarse la quimioterapia adyuvante, que demostró ser de gran utilidad, por cuanto varios tumores parcialmente resecados se curaron con quimioterapia, y algunos con aparente resección completa recidivaron.

**Descriptores:** tumores de células germinales, tumores de células germinativas extragonadales, tumores del mediastino

### Abstract

**Background:** To review and inform about the experience acquired with management of germ cell tumors of the mediastinum at the Calderón Guardia Hospital.

**Methods:** Twenty-nine patients with mediastinal germ cell tumors were operated between 1986 and 2012 in the Thoracic Surgery Department. General information was obtained from the department's database and these patients' clinical files were reviewed with authorization from the Hospital's Ethics Committee.

**Results:** Subjects were predominantly young males with a gender ratio of 13.5:1 and a mean age of 26. Masses were located in the anterior mediastinum in 28 cases and in the middle mediastinum in

Trabajo realizado en el Servicio de Cirugía de Tórax. Hospital "Dr. R. A. Calderón Guardia". Caja Costarricense de Seguro Social

**Afiliación de los autores:** <sup>1</sup>Servicio de Cirugía de Tórax Hospital "Dr. R. A. Calderón Guardia". <sup>2</sup>Estudiantes de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas.

✉mainierijose@hotmail.com

1 case. Twenty-seven cases were suspected due to mediastinal widening on chest x-ray examination, 1 to pleural effusion and 1 to pleural effusion and mediastinal widening. The most frequently found symptoms were dyspnea, retrosternal chest pain, fever, cough, weight loss, superior vena cava syndrome, hemoptysis and gynecomastia in one male with coriocarcinoma. Tissue for diagnosis was obtained in 14 cases by mediastinotomy, in 8 by thoracotomy, in 4 by video assisted thoracoscopy, in 1 by sternotomy, in 1 by mediastinoscopy and in 1 by bronchoscopy.

**Conclusion:** Germ cell tumors of the mediastinum are infrequent, with higher prevalence in young males. Complete surgical excision remains the treatment of choice for resectable tumors, which are usually of more benign histology. Cure is not guaranteed by apparent total resection of malignant germ cell tumors, therefore primary or adjuvant chemotherapy should always be considered given that it was curative for some partially resected tumors and others with apparent total resection recidivated.

**Keywords:** Germ cell tumors, extragonadal germ cell tumors, tumors of the mediastinum.

**Fecha recibido:** 8 de noviembre de 2012

**Fecha aceptado:** 2 de mayo de 2013

Las células germinales son propias de las gónadas, por lo que su presencia en otras localizaciones es objeto de varias teorías. Una dice que estos tumores se originan a partir de células totipotenciales que quedaron del estado de blástula o mórula durante la embriogénesis. Otra explica dicha presencia en virtud del origen embriológico de los órganos reproductivos, que se originan durante la cuarta semana a nivel craneal, entre las células entodérmicas del saco vitelino; estos migran posteriormente a la región caudal junto con el mesonefros que asciende desde la cauda, toma las células germinales (blastómeros) primitivas y desciende para depositarlas en la pelvis o en el escroto;<sup>1</sup> la teoría señala que algunas de estas células pueden quedar en el mediastino y dar origen a tumores de células germinales. Otra teoría se refiere a que se trata de células metastásicas de tumores originados en las gónadas, sin embargo, es raro encontrar la asociación de tumores germinales del mediastino y en las gónadas.<sup>2</sup>

Los tumores germinales son más comunes en varones jóvenes, muy raros en mujeres, con frecuencia son malignos y sintomáticos, y al igual que los demás tumores del mediastino, suelen detectarse con una radiografía del tórax en la que se aprecia un ensanchamiento del mediastino. Suelen presentar síntomas de compresión, siendo los más frecuentes: dolor retroesternal, tos, disnea, disfonía, parálisis diafragmática, hemoptisis y síndrome de vena cava superior. Es esperable también la presencia de síntomas generales, como fiebre, pérdida de peso y malestar general. Algunos pacientes presentan ginecomastia, debido a la producción de beta-gonadotropina humana.<sup>3</sup>

La imagen radiológica es usualmente de una tumoración grande, algunas veces muy grande, que puede variar desde una lesión de bordes bien definidos que rechaza estructuras del mediastino y alguno de los pulmones, hasta lesiones que invaden francamente, rodean los órganos torácicos y se asocian con derrame pleural. La TAC es muy útil para valorar estas características; la masa suele ser heterogénea, lo que implica la existencia de áreas necróticas, o la presencia de varios tejidos de consistencia diferente. Observar calcificaciones o formación de estructuras óseas es propio de los teratomas.<sup>4</sup>

Al igual que los originados en gónadas, se clasifican en tumores seminomatosos y no seminomatosos. Los no seminomatosos más frecuentes son: teratoma, teratocarcinoma, carcinoma embrionario, coriocarcinoma y el tumor del saco vitelino. En muchas ocasiones son mixtos, pudiendo una parte mostrar un patrón maligno y otro benigno. Esta característica tiene gran importancia en relación con el manejo, ya que la parte maligna responde muy bien a la quimioterapia, y no es inusual extirpar posteriormente la porción benigna que queda después del tratamiento.<sup>5</sup>

Los tumores mixtos son los más comunes, seguidos por el teratoma, el carcinoma embrionario y el seminoma; el coriocarcinoma es poco frecuente. Al igual que los de origen gonadal, algunos tumores de células germinales del mediastino producen sustancias que sirven como marcadores tumorales séricos y pueden utilizarse como elemento diagnóstico. Los tumores de saco vitelino, teratocarcinomas y el carcinoma embrionario, tienden a elevar la alfa-fetoproteína sérica. Los coriocarcinomas frecuentemente, y muy pocos seminomas, la beta-gonadotropina coriónica humana. Los seminomas puros rara vez refieren elevación de marcadores biológicos; en algunos casos se evidencia elevación de la deshidrogenasa láctica. La presencia de estos marcadores biológicos es de gran ayuda para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes, ya que suelen negativizarse después de un tratamiento adecuado. Es importante, cuando se presentan estos marcadores, descartar tumores en las gónadas. El ultrasonido pélvico o de testículo es de rutina antes del tratamiento.<sup>5</sup>

La mediastinotomía anterior y la videotoracosopia son procedimientos de utilidad para tomar la biopsia, pero se debe considerar la posibilidad de tumores mixtos que no estén representados en el tejido obtenido.<sup>6</sup>

La estirpe histológica se relaciona muchas veces con el tratamiento. Los teratomas, en la mayoría de casos, son usualmente quirúrgicos en un primer tiempo, mientras que el resto de tumores, aunque tienden a presentarse con un patrón invasivo, tienen buen pronóstico con el uso de quimioterapia.<sup>7</sup> En algunos casos es necesaria la resección quirúrgica de restos

**Cuadro 1. Extirpe histológica de 29 pacientes con tumores germinales de mediastino**

Tipo histológico	Número
Seminoma	6
Teratoma	5
Teratocarcinoma	3
Coriocarcinoma	2
Tumor de saco vitelino	2
Tumores mixtos	10
Carcinoma embrionario + teratocarcinoma	4
Carcinoma embrionario + seminoma + coriocarcinoma	3
Carcinoma embrionario + seminoma + tumor de saco vitelino	3

tumorales, siendo de buen pronóstico el hallar un tumor necrosado.<sup>8,9</sup>

El objetivo de este trabajo fue revisar la experiencia adquirida con el manejo de los tumores de células germinales del mediastino, en el Hospital "Dr. R. A. Calderón Guardia", describiendo la presentación clínica, el procedimiento para establecer el diagnóstico, el tratamiento y la evolución de los pacientes con tumores de células germinales, durante el periodo de 26 años comprendido entre 1986 y 2012.

## Metodos

Prevía autorización del protocolo por el Comité de Ética e Investigación del Hospital, se realizó un análisis retrospectivo de todos los casos con diagnóstico de tumor de células germinales, operados en el Servicio de Cirugía de Torax del HCG, entre enero de 1986 y diciembre de 2012. El estudio no incluye pacientes del Hospital con tumores de células germinales diagnosticados con estudios hormonales de laboratorio, que no requirieron biopsia ni resección quirúrgica y fueron tratados por el servicio de Oncología Médica.

La información se obtuvo de la base de datos del Servicio. Se seleccionaron todos los pacientes con diagnóstico histológico de tumor de células germinales del mediastino, durante el periodo de estudio. Se extrajo información general en cuanto a edad, género, presentación clínica y radiológica, procedimiento diagnóstico o quirúrgico, complicaciones, mortalidad operatoria y diagnóstico histológico. Se revisaron los expedientes clínicos para tomar información relativa a los signos y síntomas, al tratamiento médico, estudios especiales y evolución. Los marcadores tumorales no se consignaron adecuadamente en

los expedientes clínicos, por lo que se excluyeron del estudio. De los datos obtenidos se informa la frecuencia con que se presentó cada uno, y a pesar de ser un número pequeño de casos, la tendencia, según la variedad histológica, a responder al tratamiento.

## Resultados

Se estudiaron 29 casos, 2 del género femenino y 27 del masculino, con una relación de 1:13,5, en edades entre los 15 y 40 años, con un promedio de 26. La localización correspondió en 28 casos, al mediastino antero superior, y 1 al medio.

La presentación, en 27 casos, fue con una radiografía de tórax con ensanchamiento del mediastino, uno con derrame pleural y uno con derrame pleural y el mediastino ensanchado. Únicamente en 24 casos se encontró información clínica adecuada sobre la sintomatología en el expediente clínico, 4 pacientes se encontraban asintomáticos, 20 presentaron síntomas, siendo los más frecuentes: disnea en 16, dolor o malestar retroesternal en 12, fiebre en 11, tos en 9, pérdida de peso en 8, síndrome de vena cava superior en 8, hemoptisis en 1 y ginecomastia en 1 paciente masculino con coriocarcinoma.

La muestra para diagnóstico histológico se obtuvo en 14 casos, por medio de una mediastinotomía anterior, toracotomía en 8, videotoracoscopia en 4, estereotomía en 1, mediastinoscopia en 1 y broncoscopia en 1.

La extirpe histológica se muestra en el cuadro 1, correspondiendo la mayor frecuencia a los tumores mixtos, seguidos por los teratomas y seminomas, y menos frecuentes los coriocarcinomas y los tumores del saco vitelino.

Veinte pacientes fueron intervenidos con intensidad de extirpar el tumor, 12 por toracotomía, 6 por esternotomía y 2 por videotoracoscopia. En 12 casos se realizó una resección aparentemente completa, y en 8, una resección parcial o solamente biopsia, por considerar la lesión irreseccable. De los 20 pacientes operados, 14 recibieron quimioterapia pre o postoperatoria. En el momento de realizar la revisión, se encontró que de los 12 pacientes con resección aparentemente completa, 8 se encontraron vivos sin actividad tumoral (VSAT), 1 vivo con actividad tumoral (VCAT) y 3 muertos con actividad tumoral (MCAT). De los 8 pacientes con resección incompleta, 4 estaban MCAT, 2 VCAT y 2 VSAT. A 9 pacientes que se consideraron irreseccables en el preoperatorio, se les realizó únicamente la biopsia y se les trató con quimioterapia. De estos, 6 estaban MCAT y 3 VSAT.

La sobrevida global de todos los pacientes en el momento de la revisión fue del 65%, siendo la más larga de 26 años. De los 19 pacientes que tenían más de 5 años de haber sido tratados, 11 se encontraban vivos y 8 muertos, lo que representa una supervivencia del 58% a cinco años. Se encontró que los 10 pacientes con tumores mixtos, independientemente de si se realizó resección completa, incompleta o solo biopsia, solo 2 estaban vivos. Los tres pacientes con teratocarcinomas se

encotraban MCAT; de los coriocarcinomas, 1 VSAT y 1 MCAT; el paciente con carcinoma embrionario, VCAT. Por el contrario, los 5 teratomas y los 2 tumores de saco vitelino estaban VSAT y de los 6 seminomas, 5 VSAT y 1 VCAT.

en todos los casos la quimioterapia adyuvante, que demostró ser de mayor utilidad, por cuanto varios tumores parcialmente resecaados se curaron con quimioterapia, y algunos con aparente resección completa recidivaron.<sup>17</sup>

## Discusión

Los tumores germinales del mediastino son relativamente infrecuentes.<sup>10</sup> El Servicio de Cirugía de Tórax del HCG, es un centro de alta referencia, y en un periodo de 26 años se operó solo a 29 pacientes, a razón de 1,1 por año. Algunos tumores se diagnosticaron y trataron de manera exclusiva con los marcadores tumorales, por lo que la frecuencia es mayor a la de los operados.<sup>11</sup> En un estudio de Navarro y colaboradores, en hospitales metropolitanos de Costa Rica en 1996, el tumor de células germinales resultó ser el más frecuente de los tumores del mediastino.<sup>12</sup>

La frecuencia fue mucho mayor en varones jóvenes, con edades entre los 15 y 40 años. La mayoría de los pacientes tenía síntomas cuando se hizo el diagnóstico, y son iguales a los demás tumores del mediastino y a los descritos en la bibliografía.<sup>13</sup> La detección se hace al observar un ensanchamiento anormal del mediastino y la TAC ofrece información valiosa en cuanto a las características particulares de la tumoración, sobre todo para planificar la vía para tomar la biopsia o el abordaje quirúrgico.<sup>14</sup>

La mediastinotomía anterior es el método más práctico y efectivo para tomar una muestra significativa con el fin de hacer el diagnóstico histológico; en este estudio se acompañó de ninguna mortalidad y, con excepción de un caso que luego requirió una videotoroscopia, en los restantes 13 fue suficiente para el diagnóstico.<sup>15,16</sup>

Se debe señalar que por la alta frecuencia de tumores mixtos obtenida, aunque se establezca claramente por biopsia un diagnóstico histológico de un tumor germinal específico del mediastino, es preciso considerar la posibilidad de que en otro sitio de la tumoración, exista una estirpe diferente. Esto debe motivar a los patólogos a estudiar con múltiples cortes, tanto las biopsias como las masas extirpadas del mediastino, y a los oncólogos, a tenerlo presente.<sup>9</sup>

Se encontró que el principal elemento pronóstico fue la estirpe histológica, siendo los tumores mixtos y los teratocarcinomas los de peor pronóstico. Se halló también que los teratomas tienen un comportamiento benigno y que los seminomas, muy buena respuesta a la quimioterapia. De 19 pacientes que tenían más de 5 años de haber sido tratados, 11 se encontraban vivos y 7 muertos, lo que representa una supervivencia del 58% a cinco años.<sup>9</sup>

La extirpación quirúrgica sigue siendo el tratamiento de elección para los tumores resecaables, que por lo general son los histológicamente más benignos, sin embargo, la aparente resección completa no es garantía, por lo que debe considerarse

## Referencias

1. Ronson RS, Duarte I, Miller JI. Embryology and surgical anatomy of the mediastinum with clinical implications. *Surg Clin NA* 2000; 80:157-169.
2. Díaz VM, Muñoz P, Shahi, Hernández B, Encinas S, Arranz JA, Pérez G. Tumores germinales mediastínicos. *Ann Med Interna* 2008; 25:241-243.
3. Craig N. Testicular Cancer. *Curr Prob Cancer* 1998; 22:187-274
4. Dowe BV, Sterman DH, Musani AJ. Tumors of the Mediastinum. *Chest* 2005; 128:2893-2909.
5. Moran CA, Suster S. Primary Germ Cell Tumors of the Mediastinum. Analysis of 322 cases with special emphasis on teratomatous lesions and a proposal for histopathologic classification and clinical staging. *Cancer* 1997; 80:681-690.
6. Hiroshi D. Diagnostic Strategies for Mediastinal Tumors and Cysts. *Thorac Surg Clin* 2009; 19:29-35.
7. Bokemeyer C, Droz JP, Horwich A, Gerl A, Fossa SD, Beyer J, Kanz L, *et al*. Extragonadal seminoma an international multicenter analysis of prognostic factors and long term treatment outcome. *Cancer* 2001; 91:1394-1401.
8. Kesler K, Einhorn L. Multimodality Treatment of Germ Cells Tumors of the Mediastinum. *Thorac Surg Clin* 2009; 19:63-69.
9. Ganjoo K, Rieger K, Kesler K, Sharma M, Heilman D, Einhorn L. Results of modern therapy for patients with mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer* 2000; 88:1051-6.
10. Johnson DE, Laneri JP, Mountain CF, Luna M. Extragonadal germ cell tumors. *Surgery* 1973; 73:85-90.
11. Hori K, Uematsu K, Yasoshima H, Yamada A, Sakurai K, Ohya M. Testicular seminoma with human chorionic gonadotropin production. *Pathol Int* 1907; 47:592-599.
12. Navarro M, Luis G, Salazar C. Análisis y seguimiento de pacientes con tumores mediastinales egresados de los hospitales metropolitanos de Costa Rica durante 1996. *Acta Méd Costarricense* 2003; 45:68-74.
13. Silverman NA, Sabiston DC. Mediastinal masses. *Surg Clin North Am* 1980; 60:757-777.
14. Muller NL. Computed tomography and magnetic resonance imaging: past, present and future: *Eur Resp J Suppl* 2002; 35:2-12.
15. Olak J. Paraesternal mediastinotomy: *Chest Clin N Am* 1996; 6:31-40.
16. Yim AP, Lee TW, Izzat MB, Wan S. Place of video thoracoscopy in thoracic surgical patients. *Worl J Surg* 2001; 25:157-161.
17. Schomoll HJ, Souchon R, Kreges S, Albers P, Beyer J, Kollmannsberg C, Fossa SD, *et al*. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer; a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group. *Ann Oncol* 2004; 15:1377-1399.