

Tumores de células germinales intracraneales: aspectos básicos, abordaje diagnóstico y alternativas terapéuticas

Intracranial Germ Cell Tumors: Basic Aspects, Diagnostic Approach and Therapeutic Alternatives

Recibido: 11/06/2021 | Aceptado: 23/07/2021

JUAN CAMILO MARCHÁN CÁRDENAS^a

Médico interno en el Hospital Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3980-2759>

LILA PIEDAD ISBAL SPIRKO

Médica pediatra en el Hospital Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1683-6879>

SINFOROSO ALFONSO ACOSTA

FERNÁNDEZ

Médico pediatra en el Hospital Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3963-0072>

RESUMEN

Introducción: Los tumores de células germinales son neoplasias originadas por precursores de los gametos que, por defectos en procesos embriológicos migratorios, pueden aparecer en órganos extragonadales como el encéfalo, donde constituyen un grupo variado y cada vez más frecuente de tumores. **Objetivo:** Exponer información relevante y actualizada sobre los procesos genéticos, fisiopatológicos y clínicos de los tumores de células germinales intracraneales. **Materiales y métodos:** Búsqueda sistematizada de publicaciones científicas, mediante la estrategia PICO, en bases de datos electrónicas. **Resultados:** Los germinomas se caracterizan por presentar hipometilación del ADN, y los no germinomas, hipermetilación. Histológicamente, los tumores no germinomatosos muestran células menos diferenciadas con alta tasa mitótica, lo que les confiere mal pronóstico, contrario al germinoma, que por sus características citológicas es menos agresivo. El diagnóstico supone la medición de biomarcadores, que suelen ser negativos para el germinoma y positivos para los no germinomas. La confirmación es histológica. Por su pronóstico, el tratamiento será más agresivo para los tumores no germinomatosos.

Palabras clave

cáncer; diagnóstico; genes; histología; sistema nervioso central; tratamiento; tumor de células germinales.

ABSTRACT

Introduction: Germ cell tumors are neoplasms originated by gamete precursors that, due to defects in embryological migratory processes, they can appear in extragonadal organs, such as the brain, in which they constitute a varied group of tumors. **Aim:** To present relevant and updated information about genetic, pathophysiological and clinical processes related to Intracranial Germ Cell Tumors. **Development:**

^a Autor de correspondencia:
marchanj@uinorte.edu.co

Cómo citar: Marchán Cárdenas JC, Visbal Spirko LP, Acosta Fernández SA. Tumores de células germinales intracraneales: aspectos básicos, abordaje diagnóstico y alternativas terapéuticas. Univ. Med. 2021;62(4). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed62-4.tcgi>

Systematic research of scientific publications, by using the PICO strategy, in electronic databases. **Conclusions:** Germinomas have DNA hypomethylation while non germinomas have hypermethylation. Histologically, non germinomatous tumors show atypical cells with a high mitotic rate, which confers a poor prognosis, on the contrary to Germinoma, which is less aggressive. The diagnosis involves the measurement of Biomarkers, which are usually negative for the germinoma and positive for non-germinomas; the confirmation is histological. Cause prognosis, the treatment it will be more impetuous for non germinomatous tumors.

Keywords

cancer; genes; central nervous system; diagnosis; germ cells tumor; histology; treatment.

En Colombia, según análisis epidemiológicos, para el periodo comprendido entre 2007 y 2011, los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) presentaron una incidencia anual ajustada por edad de 3,4 casos por cada 100.000 habitantes hombres y de 2,5 casos por cada 100.000 mujeres, con una mortalidad de 2,5 y 1,9 por cada 100.000 hombres y mujeres, respectivamente (1). Ello resulta preocupante, ya que refleja bajas tasas de supervivencia, las cuales se han estimado como una sobrevida a 3 años del 15,2 % en población pediátrica (2).

Un grupo infrecuente y heterogéneo de neoplasias primarias del SNC son los tumores de células germinales intracraneales (TCGI). Representan entre el 1 % y el 3 % de los tumores malignos neurológicos; ocurren con mayor frecuencia en pacientes pediátricos, masculinos y asiáticos (3). El origen de las células tumorales es controvertido. Lo más aceptado es que provienen de células primordiales que, durante su migración al esbozo gonadal, pueden establecerse ectópicamente en el SNC y experimentar una transformación neoplásica (4). Aproximadamente, un 65 % de tales tumores se clasifica como germinoma, el tercio restante hace parte de un conjunto amplio y diverso de tumores, denominados *no germinomas* (5). La clasificación resulta elemental para el manejo, ya que guía el plan diagnóstico y terapéutico; razón por la que esta revisión se presenta subdividida según tal clasificación.

La rareza de los TCGI ha limitado nuestro conocimiento sobre ellos, así como entorpeciendo el avance diagnóstico y terapéutico. Además, es poca (casi nula) la divulgación científica que se ha hecho sobre el tema en los países de occidente, como Colombia. Dicha problemática es la principal motivación para este trabajo, mediante el cual se busca exponer de forma sucinta los principales aspectos clínico-patológicos de los TCGI, en procura de contribuir a su mejor comprensión.

Metodología

Se efectuó una búsqueda sistematizada de información mediante la estrategia PICO. Identificado el problema, se estructuró la pregunta: ¿cuáles son los principales tumores germinales del SNC, sus características básicas y abordaje diagnóstico-terapéutico? Las bases de datos electrónicas utilizadas fueron Pubmed, ScienceDirect, Cochrane y Google Scholar. Se seleccionaron artículos originales, revisiones, casos clínicos, libros y guías de práctica clínica, escritas en inglés o español, en la medida de lo posible, publicadas en los últimos años.

Tumores de células germinales intracraneales

Los TCGI afectan principalmente a niños, adolescentes y adultos jóvenes, con una mediana de 10 años. Casi el 90 % de los casos se presentan antes de los 20 años de edad (3,6). La relación entre afectados hombres versus mujeres es 3:1 (7).

Este grupo hace parte de varios tipos de neoplasias poco estudiadas y, en cierto modo, subvaloradas en el mundo occidental, no así en el continente asiático, donde se cree que tienen mayor prevalencia. Algunos estudios han demostrado incidencias comparativas del 14,3 % en Japón, del 14,0 % en Taiwán, del 11,2 % en Corea, contra un 2,3 % en Estados Unidos (8-11). Otros estudios hallaron incidencias similares entre los países asiáticos y Estados Unidos (7,12,13). Finalmente, es confuso definir

el patrón de incidencia de los TGCI en el mundo; lo cierto es que la comunidad científica asiática es la más comprometida con la actividad académica sobre el tema.

La variedad de TCGI ha sido clasificada por la Organización Mundial de la Salud. En su última modificación de 2016, los divide en germinomas y tumores de células germinales no germinomatosas (NGGCT). A los últimos pertenecen el teratoma (maduro, inmaduro y teratoma con transformación maligna), el carcinoma embrionario, el tumor del saco vitelino, el coriocarcinoma y los TGC mixtos (14).

Las células germinales primordiales, durante el periodo embrionario temprano, pasan de un estado pluripotente a un estado diferenciado, y así quedan destinadas a convertirse en gametos maduros. En este periodo se ubican en el endodermo, de donde migran hasta las gónadas indiferenciadas, y ahí puede volverse malignos, por lo que los TCG son gonadales en su mayoría (15). Para el caso de los TCG extragonadales, no se conoce con certeza el porqué de la ubicación no gonadal.

A lo anterior debe sumarse que los TCG representan una paradoja, porque están compuestos de células pluripotenciales (en la década de 1970 se demostró pluripotencia en células de carcinoma embrionario) (16) y las células que lo forman tienen una ruta de proliferación limitada.

Para explicar dichos interrogantes, existen varias hipótesis, aun cuando se destacan dos: por un lado, la teoría de las células germinales explica que la ubicación extragonadal se genera por una migración anómala de las células germinales primordiales en la edad fetal, que se ubican en la línea media, donde sufren una transformación neoplásica; según la teoría, las células no son pluripotentes, pero tienen capacidad de reprogramación. Por otro, la teoría de las células madre pluripotentes plantea que el germinoma proviene de células germinales primordiales, pero los NGGCT provienen de células madre embrionarias que conservan su pluripotencia (17,18).

Otra forma de entender la pluripotencia de los TGC sugiere que las células germinales detienen su desarrollo embrionario temprano, evadiendo la diferenciación a gametocitos y manteniendo su pluripotencia, presumiblemente debido a señales somáticas incorrectas; luego permanecen inactivas hasta la pubertad, momento en el que por acción hormonal recuperan la actividad proliferativa y generan el tumor (19).

Germinoma

El germinoma es el más frecuente de los TCGI. Aparece, sobre todo, entre los 10 y los 12 años de edad. La mayoría se ubican a lo largo de la línea media y afectan la glándula pineal (65 %) y la región supraselar (30 %). En casos más raros, afecta ambas regiones (bifocales), el tálamo o los ganglios basales (20).

La diseminación del tumor no es muy frecuente; tienden a diseminarse mediante el líquido cefalorraquídeo, generalmente a la médula espinal, lo que, en general, le confiere buen pronóstico, con tasas de supervivencia de hasta un 90 % (21,22).

Genética

Las mutaciones en las vías KIT/RAS y AKT/mTOR y la amplificación del isocromosoma 12p se destacan dentro de los procesos genéticos que se asocian con la aparición del germinoma (23). Este tiene una particularidad respecto a otros TCG y a cualquier neoplasia maligna conocida: presenta baja metilación del ADN en todo el genoma. Se ha visto que la baja metilación conduce a la inestabilidad de los cromosomas (24). También se han hallado cambios en dos vías vinculadas con la proliferación, diferenciación, migración y apoptosis de células pluripotenciales embrionarias: MAPK y PI3K (25,26). Con todo, se ha concluido que la tríada genética propia del germinoma es baja metilación del ADN, inestabilidad severa de los cromosomas y alteraciones en las vías MAPK-PI3K (24). Véase la figura 1.

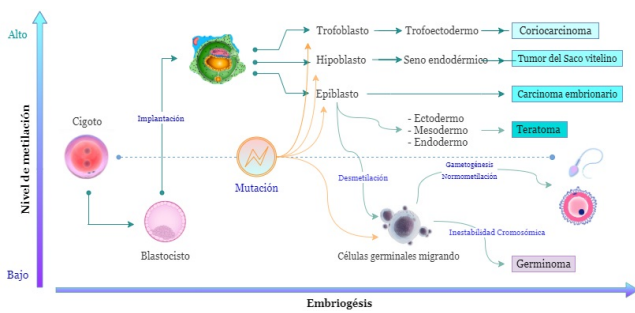


Figura 1. Genética y embriogénesis de los tumores de células germinales intracraneales. Del blastocisto con disco trilaminar se originan células primitivas, cuyas mutaciones específicas asociadas con hipermetilación del ADN favorecen la aparición de tumores de células germinales no germinomatosas. Las células germinales con baja metilación del ADN, sumado a inestabilidad cromosómica y mutaciones específicas, evolucionarán a germinomas. La normometilación del ADN, libre de mutaciones, dará paso a la gametogénesis.

Presentación histológica

Macroscópicamente, los germinomas son tumores blandos, con una superficie externa lisa, frágiles y color gris-rosado (27). Microscópicamente, están compuestos por dos componentes celulares que, formando lóbulos y láminas, se separan por bandas septales de tejido conectivo muy vascularizado. El primer componente es una población de células neoplásicas redondas, grandes, con un citoplasma claro, núcleos y nucléolos redondos y prominentes. Las mitosis son frecuentes (27). El segundo es un infiltrado inflamatorio reactivo no neoplásico compuesto principalmente por linfocitos T (28).

En ocasiones, el contenido inflamatorio es mayor, y ello lleva a posibles errores diagnósticos. Para estos casos, actualmente se usa la inmunohistoquímica con anticuerpos contra el antígeno OCT3/4, que hace parte de una familia de antígenos propios de las células germinales primordiales (29). Puede haber zonas de calcificación, generalmente en la periferia del tumor, y, a veces, granulomas (30).

Presentación clínica

El cuadro clínico generado por los germinomas dependerá de su tamaño y ubicación.

Usualmente, los de la región pineal presentan síntomas por el aumento de la presión intracraneal, resultado de la hidrocefalia obstructiva (31). Son comunes las anomalías oftalmológicas, como pérdida de la agudeza visual y visión borrosa, que pueden deberse a compresión o invasión de la vía óptica (32). Son la principal causa del síndrome de Parinaud en jóvenes, que afecta los movimientos oculares extrínsecos (parálisis de la mirada hacia arriba, nistagmo convergente o retracción del párpado) e intrínsecos (midriasis), y produce, en pocas ocasiones, *tinnitus* y pérdida auditiva (33). En raras ocasiones hay cambios endocrinos y del desarrollo sexual, convulsiones y ataxia (34).

En la región supraselar, a menudo, tienen una presentación sintomatológica más lenta (34). Los síntomas principales son cefalea, náuseas, vómitos, letargo y trastornos visuales. Los últimos se presentan, generalmente, como hemianopsia temporal bilateral, diplopía, papiledema y atrofia del nervio óptico. Otras presentaciones comunes son la diabetes insípida y la disfunción del eje hipotálamo-hipófisis, manifestada como alteraciones del crecimiento y pubertad precoz (35).

Cuando el tumor aparece en los ganglios basales, genera síndrome piramidal por lesión de la cápsula interna. Las lesiones talámicas que afectan las conexiones con la corteza frontal pueden causar trastornos mentales caracterizados por desinhibición, inquietud, pobre introspección y euforia (36). En casos menos comunes, pueden presentarse episodios depresivos atípicos (37).

Diagnóstico

Un diagnóstico correcto es el precedente más importante para establecer un régimen de tratamiento adecuado. Para todos los TCG en el SNC, el diagnóstico se basa en una evaluación detallada de los signos y síntomas clínicos, en el análisis de biomarcadores y en el estudio de las neuroimágenes y de la histopatología.

Los biomarcadores más importantes son la subunidad β de la gonadotropina coriónica

humana (β -hCG), la α -feto-proteína (AFP) y, en menor medida, la fosfatasa alcalina placentaria. Estos biomarcadores se pueden medir tanto en el líquido cefalorraquídeo como en la sangre, aun cuando la del líquido cefalorraquídeo es la medición con mayor sensibilidad y especificidad. El germinoma puro no secreta biomarcadores y, generalmente, es negativo para estos. Mediciones con concentraciones altas o moderadas indican que el germinoma está mezclado con otro tipo de TCGI (38). Cantidades bajas de β -hCG en germinomas puros indican diseminación leptomeningea o presencia de células gigantes sincitiotrofoblásticas (39). En ese sentido, en Europa y Estados Unidos consideran secretor a un TCGI con valores de β -hCG ≥ 50 UI/l y AFP ≥ 10 ng/dl, o por encima de los valores que el laboratorio considere normales, en líquido cefalorraquídeo o suero (40).

Mediante los estudios de neuroimagen no se puede diferenciar el tipo de tumor intracraneal, por lo que el diagnóstico requiere confirmación histopatológica. Sin embargo, en la mayoría de los casos, por la profundidad de las lesiones y la complejidad de las áreas encefálicas afectadas, la realización de la biopsia puede aumentar la morbimortalidad. Por lo tanto, se han buscado hallazgos patognomónicos de germinoma en la tomografía axial computarizada de cráneo y en la resonancia magnética (RM) cráneo-espinal. Se prefiere la RM, porque, a diferencia de la tomografía, permite la caracterización intratumoral y la visualización de hemorragias (41).

En la RM, la mayoría de germinomas de la región pineal se muestran de hipointensos a isointensos en T1, e isointensos a hiperintensos en T2, marcadamente homogéneos; además, suelen tener un margen bien definido. A menudo, el germinoma de la región supraselar tiene margen mal definido; casi siempre muestra necrosis, quistes y hemorragia. También se muestran hipointensos a isointensos en T1 e isointensos a hiperintensos en T2, marcadamente heterogéneos. Por lo general, los germinomas de los ganglios basales y tálamo se muestran isointensos, en su mayoría presentan quistes intratumorales que se ven hipertensos

respecto al líquido cefalorraquídeo, necrosis y hemorragia (41-43). Ninguno de estos hallazgos es patognomónico de germinoma, pero son predictores fiables de la extensión y multiplicidad de la lesión (44).

La verificación histopatológica debe realizarse mediante biopsia; sin embargo, por las adversidades que tiene su ejecución, está indicada en casos puntuales y se omite su realización en otras situaciones (40):

Si el resultado de biomarcadores es compatible con un tumor secretor, no está indicada la realización de biopsia, ya que se considera un tumor de células germinales no germinomatosas y debe iniciarse esquema terapéutico cuanto antes.

Si el resultado de biomarcadores es compatible con un tumor no secretor, está indicado realizar la biopsia, ya que varios tipos de TCGI pueden generar este patrón y tener comportamientos clínicos y pronóstico diferentes, entre ellos el germinoma y el teratoma.

Si el resultado de biomarcadores es compatible con un tumor no secretor, pero en la RM se evidencia extensión bifocal, en región pineal o supraselar, no está indicada la biopsia, pues se considera un germinoma.

Debido a que los germinomas tienen muy buena respuesta al tratamiento radio y quimioterapéutico, desde hace más de dos décadas la cirugía se ha relegado casi únicamente a ser un método diagnóstico (45). Existen diversos métodos quirúrgicos para tomar muestras óptimas para el estudio histopatológico: estereotácticamente, transesfenoidalmente y mediante craneotomía frontotemporal, aun cuando se prefiere la biopsia estereotáxica para su estudio intraoperatorio (46). Con poca confiabilidad, se puede evitar la biopsia mediante un estudio citológico de líquido cefalorraquídeo obtenido por punción lumbar (47).

La tinción inmunohistoquímica c-kit (CD 117) ha sido considerada un marcador útil en el diagnóstico de germinoma. Más recientemente, se ha informado que anticuerpos más nuevos, como OCT3/4 y SALL4 son más confiables (47).

Tratamiento

El germinoma muestra muy buena respuesta a la radioterapia. Se han informado tasas de supervivencia a cinco años de más del 90% usando solo la radiación. Sin embargo, dosis altas y prolongadas mostraron alta toxicidad, por lo que se han estudiado estrategias de reducción del campo de radiación o de la dosis (48).

En la actualidad, el campo preferido para pacientes con germinoma diseminado es la irradiación craneoespinal (CSI). Para el germinoma no diseminado, la técnica recomendada es una radioterapia de campo reducido, como la radioterapia de cerebro completo o la radioterapia ventricular completa, para minimizar la toxicidad (48).

Tradicionalmente, los germinomas recibían al menos 50 Gy en el sitio primario del tumor sumado a CSI. Pero, al tener en cuenta los efectos tardíos: deterioro neurocognitivo, disminución del coeficiente intelectual, disfunción endocrina y efectos negativos en el desarrollo osteomuscular (48), se ha intentado reducir la dosis sin dejar de lado la contundencia de la terapia, cuya pérdida puede acarrear la recurrencia del cáncer.

Un estudio recientemente publicado demostró que dosis menores de 40 Gy en el sitio primario del tumor o menores de 25 Gy en CSI mantienen la tasa de remisión sin aumentar la recurrencia. Recomienda, además, que la radioterapia sea precedida por cuatro ciclos de quimioterapia basada en cisplatino + bleomicina o carboplatino + etopósido, ya que se aumenta la tasa de supervivencia hasta en un 100% (49). Otros estudios recomiendan utilizar cuatro ciclos de cisplatino o carboplatino + etopósido con posterior dosis de 24 Gy de radioterapia ventricular completa o radioterapia de cerebro completo, alternando con CSI (50,51).

Los germinomas bifocales son confusos a la hora de tratarlos, ya que se desconoce si su comportamiento y respuesta terapéutica corresponde a un tumor diseminado o a uno confinado. Se ha demostrado que el uso de CSI genera mayores tasas de supervivencia libres de progresión del tumor bifocal, respecto a los

demás esquemas usados, por lo que se consideró al germinoma bifocal como una enfermedad diseminada y su tratamiento se sugiere manejar de tal manera (52).

Tumores de células germinales no germinomatosas

Los NGGCT constituyen un grupo de neoplasias localizadas principalmente en región pineal y supraselar, aunque en ocasiones menos comunes ocupan la fosa posterior y los ventrículos. Aunque la Organización Mundial de la Salud los clasifica en la categoría NGGCT, los teratomas, a menudo, se consideran una entidad separada.

En general, los NGGCT son tumores agresivos. Según la clasificación japonesa de tumores pediátricos, el coriocarcinoma, el tumor del saco vitelino y el carcinoma embrionario corresponden al grupo de pobre pronóstico. El teratoma inmaduro y el germinoma con células sincitiotrofoblásticas tienen un pronóstico intermedio. Y el germinoma puro con el teratoma maduro conforman el grupo de buen pronóstico (53).

Genética

Siguiendo la explicación genética de la aparición del germinoma, es posible llegar a la explicación de la aparición de los NGGCT. Con la mutación MAPK/PI3K, puede surgir una célula pluripotente mutada que, según la metilación de su ADN, podrá diferenciarse a germinoma o a un NGGCT. Mientras mayor sea la metilación, más cerca estará de ser NGGCT. Así, la alta metilación del ADN es su característica genética diferencial con el germinoma (54). En general, para todos los NGGCT, los desequilibrios cromosómicos frecuentes se han descrito en los cromosomas 1, 8, 12, 13, 18 y X (55).

Presentación histológica

Los teratomas contienen componentes de tejido derivados de las tres capas germinales (endodermo, mesodermo y ectodermo). Pueden

ser maduros, con apariencia similar a los tejidos diferenciados de un adulto (hueso, cartílago, cabello, grasa, epitelio, músculo o tejido nervioso), su alta diferenciación les confiere buen pronóstico, o pueden ser inmaduros, y parecerse a tejidos fetales primitivos, frecuentemente tejido conjuntivo y neuroectodérmico (similar al tubo neural), También pueden ser malignos y benignos. Estos últimos, generalmente, son lobulados y bien definidos, y tener áreas quísticas; a diferencia de los malignos, que suelen ser completamente sólidos, con bordes mal definidos y mucho edema peritumoral (56,57).

El carcinoma embrionario, por lo general, crece en láminas sólidas y puede mostrar estructuras glandulares o papilares. Está compuesto por células poligonales grandes que se asemejan a las del disco germinal embrionario, con núcleos pleomórficos grandes superpuestos y nucléolos prominentes. La actividad mitótica es alta y las áreas necróticas se observan con frecuencia. Las células tumorales expresan citoqueratinas, OCT3/4, fosfatasa alcalina placentaria y CD30 (58).

Los tumores del saco vitelino pueden mostrar una arquitectura diversa. El patrón reticular/microquístico se caracteriza por espacios quísticos revestidos por células neoplásicas dentro de un estroma mixoide. Otras presentaciones incluyen láminas sólidas, túbulos, glándulas, papilas o áreas con patrón hepatoide. El cuerpo de Schiller-Duval es un sello distintivo de este tipo de tumor y consiste en un vaso rodeado de células tumorales, en un espacio cístico. La inmunoexpresión del AFP es útil para el diagnóstico (59).

El coriocarcinoma muestra diferenciación trofoblástica. Puede estar formado por células citotrofoblásticas mononucleadas, con un citoplasma claro, cuyos núcleos son redondos y con un nucléolo prominente. O por sincitiotrofoblásticas grandes multinucleadas, con núcleos oscuros (60).

Presentación clínica

Los signos y síntomas dependen de las zonas encefálicas afectadas y son, en su mayoría, neurológicos. Entonces, su presentación es similar al germinoma. Algunos hallazgos son propios de algunos subtipos específicos de NGGCT, ya que no están relacionados con afectación intracraneal, sino con el comportamiento propio de las células tumorales, como es el caso de la pubertad precoz, que se presenta como efecto secundario de las altas concentraciones de h-CG (61).

En su presentación más habitual, los NGGCT pueden generar vómitos, cefalea, diplopía y otros síntomas consecuentes a la hidrocefalia obstructiva y a la implicación de las vías oculares. Tras la afectación hipofisaria, sobre todo por teratomas, el hipocortisolismo y el hipotiroidismo son los déficits más frecuentes (62).

Diagnóstico

El abordaje diagnóstico de los NGGCT sigue las mismas pautas y estudios paraclínicos e imagenológicos que el germinoma. Empero, los resultados de estos otorgan hallazgos distintivos que permiten hacer el diagnóstico diferencial. El más importante de ellos lo brindan los biomarcadores tumorales, que suelen ser positivos para los NGGCT. En la tabla 1 se muestra el comportamiento esperado de los biomarcadores para cada tipo de TCGI (53).

Tabla 1.
Patrón de biomarcadores tumorales por subtipo de tumor de células germinales intracraneales

Subtipo de tumor	β -hCG	AFP	PLAP	c-Kit
Germinoma	~	-	~	+
Germinoma (sincitiotrofoblasto)	+	-	~	+
Teratoma maduro	-	-	-	-
Teratoma inmaduro	~	~	-	~
Carcinoma embrionario	+	+	+	-
Tumor del saco vitelino	-	+	~	-
Coriocarcinoma	+	-	~	-

β -hCG: subunidad β de la gonadotropina coriónica humana; AFP: α -feto-proteína; PLAP: fosfatasa alcalina placentaria.
+ : positivo; - : negativo; ~ : indeterminado;

Las imágenes diagnósticas, como se ha dicho, muestran características similares para todos los TCGI. Algunas particularidades permiten descartar los germinomas como diagnóstico y pensar en NGGCT: múltiples zonas hemorrágicas y gran heterogeneidad tumoral (63). Los teratomas maduros suelen mostrar quistes grandes; mientras que los inmaduros muestran quistes pequeños. El tumor del saco vitelino, a menudo, tiene forma irregular (64).

En general, los NGGCT pueden diagnosticarse en función de la elevación en suero o líquido cefalorraquídeo de los marcadores tumorales AFP y β -hCG, respectivamente, con o sin confirmación histológica (65).

Tratamiento

Los teratomas, maduros e inmaduros, cimientan su tratamiento en la cirugía resectiva tumoral, ya que son insensibles a la quimio y radioterapia. En aquellos pacientes que no se logra la resección total, se debe iniciar manejo coadyuvante con radioterapia focal, quimioterapia o radiocirugía estereotáctica (66).

El resto de los NGGCT son radiosensibles, pero la supervivencia a los 5 años tras la CSI estándar es pobre (25 %-45 %) (53,67). Por ello, aunque el régimen de tratamiento sigue sin estar claro y se mantiene en estudio, actualmente la Sociedad Europea de Oncología Pediátrica recomienda quimioterapia seguida de resección quirúrgica, si hay enfermedad residual

o radioterapia focal (54 Gy en 30 fracciones). Los agentes antineoplásicos usados incluyen carboplatino, etopósido, bleomicina, ifosfamida y vinblastina en diversas combinaciones (tabla 2). Al paciente con enfermedad metastásica debe ofrecérsele quimioterapia seguida de CSI (30 Gy en 20 fracciones) y radioterapia de refuerzo (24 Gy en 15 fracciones) en sitios primarios y metastásicos (67).

Tabla 2.
Resumen de opciones terapéuticas para los tumores de células germinales intracraneales

Tipo de tumor	Enfermedad localizada	Enfermedad diseminada
Germinoma	Radioterapia ventricular completa, precedida de quimioterapia	Radiación craneoespinal + irradiación focal de la metástasis
Teratoma	Cirugía	Terapia adyuvante: quimioterapia, radioterapia o radiocirugía estereotáctica*
Tumor de células germinales no germinomatosas	Quimioterapia seguida de radioterapia focal	Quimioterapia seguida de radiación craneoespinal y radioterapia de refuerzo en la metástasis

*En caso de resección subtotal.

Conclusiones

Los TCGI se subclasifican en germinoma y NGGCT. Genéticamente, los germinomas deben su existencia a hipometilación del ADN, y los NGGCT, a hipermetilación. El germinoma, histológicamente, está formado por un estrato neoplásico de células grandes y redondas con núcleos prominentes. Los NGGCT presentan altas tasas mitóticas y atipia, lo cual les confiere peor pronóstico.

El diagnóstico se basa en la medición de biomarcadores, que suelen ser negativos para el germinoma, y positivos para los NGGCT. Las neuroimágenes no ofrecen mayor información diferencial, y la confirmación es histológica mediante biopsia o estudio citológico del líquido cefalorraquídeo.

El tratamiento varía según el tipo de tumor y la gravedad de la enfermedad: en germinomas localizados, se basa en radioterapia ventricular completa de baja intensidad; en teratomas, por ser quimio y radiorresistentes, se basa en la

resección quirúrgica. Entre tanto, los NGGCT, al tener peor pronóstico, requieren quimioterapia como primera línea.

Financiación

Ninguna.

Conflictos de intereses

No hay conflictos de intereses respecto a este manuscrito.

Referencias

- Gómez-Vega JC, Ocampo Navia MI, Feo Lee O. Epidemiología y caracterización general de los tumores cerebrales primarios en el adulto. *Univ Med.* 2019;60(1). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed60-1.cere>
- Gómez Vega JC, Ocampo Navia MI, De Vries E, Feo Lee OH. Sobrevida de los tumores cerebrales primarios en Colombia. *Univ Med.* 2020;61(3). <https://doi.org/10-11144/Javeriana.umed61-3.sobr>
- Gittleman H, Cioffi G, Osorio D, Finlay J, T V, Kruchko C. Descriptive epidemiology of germ cell tumors of the central nervous system diagnosed in the United States from 2006 to 2015. *J Neurooncol.* 2019;143(2):251-60. <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03173-4>
- Cormenzana Carpio M, Nehme Álvarez D, Hernández Marqués C, Pérez Martínez A, Lassaletta Atienza A, Madero López L. Tumores germinales intracraneales: revisión de 21 años. *An Pediatr.* 2016;86(1):20-7.
- Fetcko K, Dey M. Primary central nervous system germ cell tumors: a review and update. *Med Res Arch.* 2018;6(3):1719.
- Wong K, Abongwa C, Chang E, Dahll G. Germ cell tumors. En: Chang E, Brown P, Lo S, Sahgal A, Suh J, editores. *Adult CNS radiation oncology: principles and practice.* Cham, Switzerland: Springer; 2019. p. 765.
- Lee S, Jung K, Ha J, Oh C, Kim H, Park H, et al. Nationwide population-based incidence and survival rates of malignant central nervous system germ cell tumors in Korea, 2005-2012. *Cancer Res Treat.* 2017;49(2):494-501.
- Mufti S, Jamal A. Primary intracranial germ cell tumors. *Asian J Neurosurg.* 2012;7(4):197.
- Cho KT, Wang KC, Kim SK, Shin SH, Chi JG, Cho BK. Pediatric brain tumors: Statistics of SNUH, Korea (1959-2000). *Childs Nerv Syst.* 2002;18:30-7.
- Committee of Brain Tumor Registry of Japan. Report of brain tumor registry of Japan (1969-1996). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2003;43(Suppl:i-vii):1-111.
- Wong TT, Ho DM, Chang KP, Yen SH, Guo WY, Chang FC, et al. Primary pediatric brain tumors: statistics of Taipei VGH, Taiwan (1975-2004). *Cancer.* 2005;104:2156-67.
- McCarthy B, Shibui S, Kayama T, Miyaoka E, Narita Y, Murakami M et al. Primary CNS germ cell tumors in Japan and the United States: an analysis of 4 tumor registries. *Neuro Oncol.* 2012;14(9):1194-1200.
- Thakkar J, Chew L, Villano J. Primary CNS germ cell tumors: current epidemiology and update on treatment. *Med Oncol.* 2013;30(2):496. <https://doi.org/10.1007/s12032-013-0496-9>
- DeWitt J, Mock A, Louis D. The 2016 WHO classification of central nervous system tumors: what

neurologists need to know. *Curr Opin Neurol.* 2017;30(6):643-9.

15. Nikolic A, Volarevic V, Armstrong L, Lako M, Stojkovic M. Primordial germ cells: current knowledge and perspectives. *Stem Cells Int.* 2016;2016:1-8.

16. Andrews P. Teratocarcinomas and human embryology: Pluripotent human EC cell lines. *APMIS.* 1998;106(1-6):158-68.

17. Phi J, Wang K, Kim S. Intracranial germ cell tumor in the molecular era. *J Korean Neurosurg Soc.* 2018;61(3):333-42.

18. Chaganti R, Houldsworth J. The cytogenetic theory of the pathogenesis of human adult male germ cell tumors. *APMIS.* 1998;106(1-6):80-4. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1998.tb01322.x>

19. Spiller C, Bowles J. Germ cell neoplasia in situ: the precursor cell for invasive germ cell tumors of the testis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2017;86:22-5.

20. García Espinosa J, Martínez Martínez A, Revelles Paniza M, Pastor Rull J, Martínez Bosch F. Patología tumoral primaria no astrocitaria del SNC. SERAM [internet]. 2018 [citao 2020 jul 16]. Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/1531>

21. Chen R, Tao C, You C, Ju Y. Fast-developing fatal diffuse leptomeningeal dissemination of a pineal germinoma in a young child: a case report and literature review. *Br J Neurosurg.* 2018:1-8. <https://doi.org/10.1080/02688697.2018.1520804>

22. Lischalk JW, MacDonald SM. Pediatric intracranial germinomas. En: Terezakis S, MacDonald S, editores. Target volume delineation for pediatric cancers: practical guides in radiation

oncology. Cham, Suiza: Springer; 2019. p. 55-70.

23. Ventura M, Gomes L, Rosmaninho-Salgado J, Barros L, Paiva I, Melo M, et al. Bifocal germinoma in a patient with 16p11.2 microdeletion syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2019;2019:18-0149. <https://doi.org/10.1530/EDM-18-0149>

24. Fukushima S, Yamashita S, Kobayashi H, Takami H, Fukuoka K, Nakamura T, et al. Genome-wide methylation profiles in primary intracranial germ cell tumors indicate a primordial germ cell origin for germinomas. *Acta Neuropathol.* 2017;133(3):445-62.

25. Harding A, Cortez-Toledo E, Magner N, Beegle J, Coleal-Bergum D, Hao D, et al. Highly efficient differentiation of endothelial cells from pluripotent stem cells requires the MAPK and the PI3K Pathways. *Stem Cells.* 2017;35(4):909-19.

26. Sun Y, Liu W, Liu T, Feng X, Yang N, Zhou H. Signaling pathway of MAPK/ERK in cell proliferation, differentiation, migration, senescence and apoptosis. *J Recept Signal Transduct Res.* 2015;35(6):600-4.

27. Vasiljevic A, Szathmari A, Champier J, Fèvre-Montange M, Jouvét A. Histopathology of pineal germ cell tumors. *Neurochirurgie.* 2015;61(2-3):130-7.

28. Zapka P, Dörner E, Dreschmann V, Sakamoto N, Kristiansen G, Calaminus G, et al. Type, frequency, and spatial distribution of immune cell infiltrates in CNS germinomas: evidence for inflammatory and immunosuppressive mechanisms. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2018;77(2):119-27.

29. Miyagawa T, Murai H, Iwadate Y. GERM-02: immunohistochemical evaluation for the pathogenesis

- of intracranial germ cell tumors: expression of pluripotency and cell differentiation markers. *Neuro Oncol.* 2017;19(suppl_4):iv22-iv22.
30. Tan G, Sallapan S, Haworth K, Finlay J, Boue D, Pierson C. CNS germinoma with extensive calcification: an unusual histologic finding. *Malays J Pathol.* 2019;41(1):71-3.
31. Gaillard F, Jones J. Masses of the pineal region: clinical presentation and radiographic features. *Postgrad Med J.* 2010;86(1020):597-607.
32. Frappaz D, Pedone C, Thiesse P, Faure-Contier C, Carrie C, Szathmari A, et al. P11.05 Visual impairment in intracranial germinomas. *Neuro Oncol.* 2017;19(suppl_3):iii92-iii92.
33. Marri R, Rao H, Osorio D, Finlay J. Hearing loss, tinnitus and pineal germinoma: parinaud dorsal midbrain syndrome revisited. *Oncogen.* 2019;2(1):3. <https://doi.org/10.35702/onc.10003>
34. Pierzchlewicz K, Bilka M, Jurkiewicz E, Chmielewski D, Moszczyńska E, Daszkiewicz P, et al. Germinoma mimicking brain inflammation: a case report. *Child Neurol Open.* 2019;6:2329048X19848181. <https://doi.org/10.1177/2329048X19848181>
35. Mesquita Filho P, Santos F, Köhler L, Manfroi G, De Carli F, Augusto de Araujo M, et al. Suprasellar germinomas: 2 case reports and literature review. *World Neurosurg.* 2018;117:165-71.
36. Konovalov A, Kadyrov S, Tarasova E, Mazerkina N, Gorelyshev S, Khukhlaeva E, et al. Basal ganglia germinomas in children: four clinical cases and a literature review. *Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko.* 2016;80(1):71.
37. Chen Y, Su K, Chang J. Atypical major depressive episode as initial presentation of intracranial germinoma in a male adolescent. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;13:35-40.
38. Ghosh P, Tekautz T, Mitra S. Pearls & Oysters: bifocal germinoma of the brain: Review of systems is key to the diagnosis. *Neurology.* 2012;78(2):e8-e10. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823efc5a>
39. Kubik M, Saremian J. Primary cerebrospinal fluid diagnosis of pineal germinoma. *Diagn Cytopathol.* 2015;43(6):482-4.
40. Echevarría M, Fangusaro J, Goldman S. Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review. *Oncologist.* 2008;13(6):690-9. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0037>
41. Moon W, Chang K, Kim I, Han M, Choi C, Suh D et al. Germinomas of the basal ganglia and thalamus: MR findings and a comparison between MR and CT. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;162(6):1413-7.
42. Wang Y, Zou L, Gao B. Intracranial germinoma: clinical and MRI findings in 56 patients. *Childs Nerv Syst.* 2010;26(12):1773-7.
43. Morana G, Alves C, Tortora D, Finlay J, Severino M, Nozza P et al. T2*-based MR imaging (gradient echo or susceptibility-weighted imaging) in midline and off-midline intracranial germ cell tumors: a pilot study. *Neuroradiology.* 2017;60(1):89-99.
44. Awa R, Campos F, Arita K, Sugiyama K, Tominaga A, Kurisu K, et al. Neuroimaging diagnosis of pineal region tumors—quest for pathognomonic finding of germinoma. *Neuroradiology.* 2014;56(7):525-34.
45. Sawamura Y, de Tribolet N, Ishii N, Abe H. Management of primary

- intracranial germinomas: diagnostic surgery or radical resection? *J Neurosurg.* 1997;87(2):262-6.
46. Pérez-García JA. Germinoma intracraneal, 2 casos en varones adolescentes. *Rev Esp Patol* [internet]. 2007;40(4):239-242. Disponible en: <http://www.patologia.es/volumen40/vol40-num4/40-4n06.htm>
47. Kubik M, Saremian J. Primary cerebrospinal fluid diagnosis of pineal germinoma. *Diagn Cytopathol.* 2015;43(6):482-4.
48. Packer RJ, Cohen BH, Cooney K. Intracranial germ cell tumors. *Oncologist.* 2000;5(4):312-20. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2000-0312>
49. Lo A, Hodgson D, Dang J, Tyldesley S, Bouffet E, Bartels U et al. Intracranial germ cell tumors in adolescents and young adults: a 40-year multi-institutional review of outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020 Feb 1;106(2):269-78. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.10.020>
50. Kobiakov G, Poddubskiy A, Pitskhelauri D, Mazerkina N, Ataf'eva L, Absalyamova O, et al. P05.56 treatment algorithm of patients with primary CNS germinoma: the experience of N.N. Burdenko Neurosurgery Institute. *Neuro Oncol.* 2018;20(suppl 3):iii316-iii316.
51. Khatua S, Fangusaro J, Dhall G, Boyett J, Wu S, Bartels U. GC-17 The children's oncology group (COG) current treatment approach for children with newly diagnosed central nervous system (CNS) localized germinoma (ACNS1123 STRATUM 2). *Neuro Oncol.* 2016;18(suppl 3):iii45.4-iii46.
52. Chung S, Han J, Kim D, Yoon H, Suh C. Treatment outcomes based on radiation therapy fields for bifocal germinoma: Synchronous or disseminated disease? *PLoS One.* 2019;14(10):e0223481.
53. CS Mott Children's Hospital, Michigan Medicine. Childhood Central Nervous System Germ Cell Tumors Treatment: Treatment - Health Professional Information (NCI) [internet]. [Citado 2020 jul 16]. Disponible en: <https://www.mottchildren.org/health-library/ncicdr0000712041>
54. Fukushima S, Yamashita S, Kobayashi H, Takami H, Fukuoka K, Nakamura T, et al. Genome-wide methylation profiles in primary intracranial germ cell tumors indicate a primordial germ cell origin for germinomas. *Acta Neuropathol.* 2017;133(3):445-62. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1673-2>
55. Sato K, Takeuchi H, Kubota T. Pathology of intracranial germ cell tumors. *Prog Neurol Surg.* 2009;23:59-75.
56. Zhang RP, Chen J, Hu XL, Fang YL, Cai CQ. Immature teratoma of the posterior fossa in an infant: case report. *Turk Pediatri Ars.* 2019;54(2):125-8.
57. Urcuqui L. Teratoma congénito gigante de la órbita: reporte de caso. *Rev Colomb Cancerol.* 2015;19(1):53-8.
58. Lacruz C, Saénz de Santamaría J, Bardales R. Germ cell tumors. En: Lacruz C, Saénz de Santamaría J, Bardales R, editores. *Central nervous system intraoperative cytopathology: essentials in cytopathology.* Cham: Springer; 2018.
59. Fan MC, Sun P, Lin DL, Yu Y, Yao WC, Feng YG, Tang LM. Primary endodermal sinus tumor in the posterior cranial fossa: clinical analysis of 7 cases. *Chin Med Sci J.*

- 2013;28(4):225-8. [https://doi.org/10.1016/s1001-9294\(14\)60006-7](https://doi.org/10.1016/s1001-9294(14)60006-7)
60. Perry BC, Pérez FA, Nixon JN, Cole BL, Ishak G. Primary choriocarcinoma of the bilateral basal ganglia presenting in a teenaged male. *Radiol Case Rep.* 2017;12(1):154-8.
61. Tao S, Raynald L, Yongji T, Weiqing W, Chunde L. Primary intracranial choriocarcinoma: a report of 8 cases with review of literatura. *Int J Clin Exp Pathol.* 2017;10(2):1937-45.
62. Chiloiro S, Giampietro A, Bianchi A, De Marinis L. Clinical management of teratoma, a rare hypothalamic-pituitary neoplasia. *Endocrine.* 2016;53(3):636-42. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0814-4>
63. Wu C, Guo W, Chang F, Luo CB, Lee HJ, Chen YW, et al. MRI features of pediatric intracranial germ cell tumor subtypes. *J Neurooncol.* 2017;134(1):221-30. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2513-x>
64. Kong Z, Wang Y, Dai, C, Yao Y, Ma W, Wang Y. central nervous system germ cell tumors: a review of the literature. *J. Child Neurol.* 2018;33(9):610-20.
65. Takami H, Fukuoka K, Fukushima S, Nakamura T, Mukasa A, Saito N, et al. Integrated clinical, histopathological, and molecular data analysis of 190 central nervous system germ cell tumors from the iGCT Consortium. *Neuro Oncol.* 2019;21(12):1565-77. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz139>
66. Denyer S, Bhimani AD, Patil SN, Mudreac A, Behbahani M, Mehta AI. Treatment and survival of primary intracranial germ cell tumors: a population-based study using SEER database. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(3):671-85. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-03088-7>
67. Bowzyk Al-Naeeb A, Murray M, Horan G, Harris F, Kortmann R, Nicholson J, et al. Current management of intracranial germ cell tumours. *Clin Oncol.* 2018;30(4):204-14. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2018.01.009>