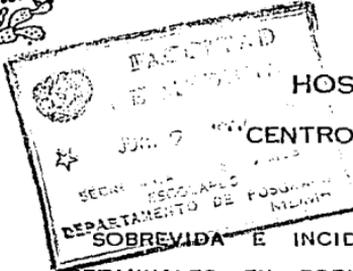


11237
20/94



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



HOSPITAL GENERAL

CENTRO MEDICO LA RAZA

SOBREVIDA E INCIDENCIA DE TUMORES DE CELULAS GERMINALES EN POBLACION PEDIATRICA EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO "LA RAZA": ANALISIS RETROSPECTIVO DE 1988-1993

TESIS RECEPCIONAL

PARA OBTENER EL POSTGRADO EN:

PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA :

DR. GUILLERMO RIVERA VAZQUEZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. PATRICIA FIGUEROA VALLADOLID



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1994



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 está 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.

**SOBREVIDA E INCIDENCIA DE TUMORES DE
CELULAS GERMINALES EN POBLACION PEDIATRICA
EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA DEL HOSPITAL
GENERAL DEL CENTRO MEDICO LA RAZA: ANALISIS
RETROSPECTIVO DE 1988 A 1993**

Investigador Principal:

DRA. PATRICIA HIGUERA VALLADOLID

Médico oncólogo pediatra adscrito al servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza.

Investigadores Asociados:

DR. GUILLERMO RIVERA VAZQUEZ

Médico residente del tercer año de Pediatría Médica, adscrito al Hospital General del Centro Médico La Raza.

DRA. MARTHA SOCORRO AGUILAR MARTINEZ

Médico oncólogo pediatra, jefe de departamento de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza.

DRA. SANDRA ALICIA SANCHEZ FELIX

Médico oncólogo pediatra adscrito al servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza.

Servicios Participantes:

Oncología Pediátrica y Archivo Clínico del Hospital General del Centro Médico La Raza.

Domicilio y Teléfono del Investigador Principal:

Oriente 150 No. 168, Colonia Moctezuma, 2a. Sección
CP 15500, México, D.F.
Teléfono: 784-11-05

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi familia por todo el apoyo
que siempre he recibido de ellos.

Y a mi querida UNAM y al IMSS por la
oportunidad de realizar mis anhelos como
profesionista.

A mis profesores con gran respeto y cariño.

Sinceramente:

Guillermo Rivera Vázquez

OBJETIVO GENERAL

Analizar la sobrevida en la población pediátrica afectada por Tumores de Células Germinales y determinar su incidencia en pacientes tratados en el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza, en el periodo comprendido entre 1988 y 1993.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- A) Determinar la incidencia de los Tumores de Células Germinales en pacientes atendidos por el Servicio de Oncología Pediátrica el Hospital General del Centro Médico La Raza.**
- B) Determinar los grupos de afectación en cuanto al sexo y edad por los diferentes Tumores de Células Germinales en base a la incidencia.**
- C) Determinar la sobrevida total y libre de enfermedad en pacientes pediátricos con Tumor de Células Germinales atendidos en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza.**
- D) Analizar los resultados terapéuticos en base a la sobrevida de los Tumores de Células Germinales en pacientes atendidos en el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza.**

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Los Tumores de Células Germinales (TCG) son tumores que se desarrollan en los primordios e células germinales del embrión humano, los cuales son normalmente destinados a la producción de espermatozoides y óvulos. Los TCG aparecen en un 3% de las enfermedades malignas en la infancia y la adolescencia. De la naturaleza totipotencial del primordio celular germinal se determinan las características histológicas de los diferentes tumores de origen de células germinales (1-4).

La detención de la migración de las células germinales dan lugar a las neoplasias localizadas en sitios extragonadales situados en la línea media, tales como región pineal, mediastno, región retroperitoneal y sacrococcígea (5-10). Asimismo, su presencia en las gónadas pueden dar origen a tumores gonadales.

Los TCG son clasificados dentro de los siguientes tipos:

- **Disgerminoma (germinoma-seminoma)**
- **Teratoma (maduro-inmaduro)**
- **Carcinoma Embrional**
- **Tumor de Senos Endodérmicos**
- **Coriocarcinoma**

(3,10,11)

Los TCG se diseminan primordialmente a pulmón, hígado, nódulos linfáticos y a sistema nervioso central, menos frecuentemente a hueso y muy raro a médula ósea (12,13).

En general, los tumores de células germinales se clasifican en estadios del I al IV en base a la resecabilidad de la lesión primaria, la extensión sobre nódulos linfáticos regionales y a la presencia o ausencia de metástasis a distancia (3,14).

Los TCG sintetizan productos extra e intracelulares que son utilizados como marcadores tumorales. L alfa feto proteína (AFP) y la gama globulina son las principales proteínas sércas del fejo y se elevan cuando existen tumores derivados del saco de Yolk. Además, la subunidad beta de la godanotropina

coriónica (B-HCG) se eleva a aquellos tumores con elementos trofoblásticos (8,10,13).

I. Los Tumores de Senos Endodérmicos (TSE) son tumores que se originan de los testículos y ovarios y de sitios extragonadales con afección de la línea media: cuerpo pineal, mediastino, área sacrococcígea y vagina. Es el tumor más frecuente en la infancia a nivel testicular y en el ovario en la segunda década de la vida.

Los TSE de ovario son productores de AFP y B-HCG y se caracterizan por un rápido crecimiento. Estos tumores tienen un patrón reticular con células aplanadas y alineadas en láminas formando sólidas estructuras papilares y alveolo glandulares.

II. Los teratomas son neoplasias que contienen tejido de las tres capas (ectodermo, mesodermo y endodermo) y se clasifican histológicamente en maduros e inmaduros, por consiguiente, son benignos y/o malignos de acuerdo al grado de inmadurez (10).

La presentación extragonadal es a nivel sacrococcígeo, mediastinal y abdominal; cuando se presentan en ovario la mayoría son benignos (3,4).

III. Los germinomas se encuentran compuestos de células en forma de línea o lobuladas y rodeadas de tejido conectivo vascularizado; en el ovario ocurre más frecuentemente después de los 22 años y es indistinguible del seminoma testicular (10).

IV. El carcinoma embrional es el tumor más pequeño y pobremente delineado, con una alta incidencia a infiltrar cápsula, epidídimo, tiene cifras elevadas de B-HCG y AFP; y aparecen con una edad media de 15 años. La sobrevida es mayor que en los pacientes con TSE.

V. El cariocarcinoma es un tumor compuesto de elementos citotrofoblásticos y sinciotrofoblásticos, los cuales presentan el típico patrón bifásico plexiforme; observándose hemorragia y necrosis en su interior (15,16).

El tratamiento de los tumores de células germinales se basa en la combinación de diferentes agentes quimioterápicos aunado a la resección quirúrgica y radioterapia.

El esquema de tratamiento para pacientes en estadio I y II utilizado por Samuels y Horne, es a base de vincristina, actinomicina-D y ciclofosfamida; con trespuestas que varían el 32% al 52%. Einhorne y Donohue reportan la

utilización de vincristina, bleomicina y platino (VBP) en cuatro cursos cada tres semanas, hasta obtener remisión completa en pacientes con cáncer testicular en estadio I y con respuesta completa al 100% y en estadio II y III del 65% al 100%. Samuels, posteriormente, ha utilizado con éxito el esquema con ciclofosfamida y doxorubicina los días uno y dos; platino el día tres y vinblastina y bleomicina los días uno al cinco (CSCA/VB), logrando remisión completa hasta en un 92% (3,4,8,14,21). Actualmente Motzer, Toner y Bajorin, en diferentes estudios, utilizando el mismo esquema (VAB-6) a base de ciclofosfamida, vinblastina, dactinomicina, bleomicina y Cis-platino por cinco días y posteriormente repitiendo el curso cada 21 días por cuatro ocasiones, lograron remisión completa en pacientes con TCG y en estadio I hasta en un 93%, y en estadios III y IV hasta en un 60%. Sin embargo, por la toxicidad elevada causada por el anterior esquema, Bajorin y Geller sugieren la utilización del Etopósido y Csplatino a dosis elevadas por cinco días y repetirlo por cuatro ciclos cada tres o cuatro semanas, logrando remisión completa hasta en un 93% en pacientes con tumor de células germinales en estadios I y II (4,13,22-25).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los tumores de células germinales son neoplasas que se desarrollan de los primordios de células germinales del embrión humano; ocupan aproximadamente el 3% de las enfermedades malignas de la infancia y la adolescencia en la literatura internacional.

El tratamiento de estos tumores en el momento actual se basa en la combinación de diversos agentes quimioterápicos, así como radioterapia y cirugía, con resultados que varían de acuerdo al tipo histológico del tumor, al estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico y al esquema de tratamiento utilizado.

En el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza se han utilizado diversos esquemas quimioterápicos solos o combinados, con cirugía y radioterapia. Sin embargo, desconocemos la frecuencia con que se presentan los tumores de células germinales en la población infantil tratada en nuestro servicio, así como la respuesta que tienen al tratamiento y cuál es la sobrevida que alcanzan en el momento actual.

IDENTIFICACION DE VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE:

El tratamiento dado para los pacientes con tumor de células germinales.

Definición operacional:

El esquema de tratamiento para pacientes con tumor de células germinales de acuerdo a las características histopatológicas del tumor.

Escala de Medición: Cualitativa

Indicadores:

- Quimioterapia
- Radioterapia
- Cirugía
- Quimioterapia mas radioterapia
- Cirugía mas quimioterapia
- Cirugía mas radioterapia
- Cirugía mas quimioterapia mas radioterapia

VARIABLES DEPENDIENTES

1) La sobrevida total de pacientes con tumor de células germinales en base a la respuesta al tratamiento dado de acuerdo al estadio y sitio primario de la enfermedad.

Definición operacional: La probabilidad de encontrarse vivo a un tiempo X, a partir del diagnóstico.

Escala de Medición: Cuantitativa

Indicadores: Probabilidad expresada en porcentajes.

2) La sobrevida libre de enfermedad de pacientes con tumor de células germinales.

Definición operacional: La probabilidad de encontrarse libre de enfermedad a un tiempo X, sin evidencia de actividad tumoral.

Escala de Medición: Cuantitativa

Indicadores: Probabilidad expresada en porcentajes.

HIPOTESIS

Por ser un estudio retrospectivo, descriptivo, epidemiológico, no es necesaria la formulación de una hipótesis.

TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio epidemiológico, observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

DISEÑO EXPERIMENTAL

Univariable unicondicional

MATERIAL Y METODOS

UNIVERSO DE TRABAJO: Toda la población en edad pediátrica afectada por tumores de células germinales y tratada en el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza, durante el periodo comprendido de 1988 a 1993.

CRITERIOS DE INCLUSION

- A)** Expedientes de pacientes de 0 a 16 años de edad afectados con tumores de células germinales
- B)** Sexo masculino o femenino
- C)** Pacientes con tumores de células germinales tratados desde el momento del diagnóstico de la enfermedad en el Servicio de Oncología Pediátrica
- D)** Expediente completo.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- A)** Pacientes con tumores de células germinales que hayan abandonado el tratamiento
- B)** Pacientes con tumores de células germinales con una segunda neoplasia agregada

METODOLOGIA

Se obtendrá la información de los expedientes clínicos de cada paciente que cumpla con los criterios de selección.

Se recolectarán los datos en hoja especial (anexo 1), incluyendo la edad del paciente, sexo, fecha en que se establece el diagnóstico inicial de la tumoración, tipo de tumor diagnosticado, esquema de tratamiento iniciado, fecha de establecimiento de cada recaída, sitio de aparición del tumor, sitio de recaída, niveles de marcadores tumorales inicial y final y estado actual de la enfermedad.

ANALISIS ESTADISTICO

- Medidas de tendencia central y dispersión para frecuencia de edad, sexo e incidencia (X).
- Determinación de sobrevida por la fórmula de Kaplan y Meier.
- Las curvas de sobrevida de Mantell y Haenzel.
- Los resultados se presentarán en curvas de sobrevida, tablas, cuadros y gráficas.

CONSIDERACIONES ETICAS

El presente estudio no viola ninguno de los principios básicos de la investigación científica en seres humanos, establecidos por la Asamblea Médica Mundial de la Declaración de Helsinki en 1964, ni las revisiones hechas por la misma asamblea en Tokio 1975, Venecia 1983 y Hong Kong 1989.

Por otra parte, la investigación se apegará a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la Salud (título quinto) y a las normas dictadas por el Instituto Mexicano del Seguro Social para este mismo fin.

También respetará los principios bioéticos de autonomía y justicia. No requiere de la firma del familiar por ser un estudio retrospectivo, de cualquier manera la información será confidencial.

RECURSOS Y FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS: Personal médico (médicos de base y residentes) adscrito al Hospital General del Centro Médico La Raza, relacionados con la atención de pacientes en el Servicio de Oncología Pediátrica

RECURSOS FISICOS: Área física del Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza y área física del Archivo General del Hospital General.

RECURSOS MATERIALES:

- Libretas y hojas de control de registro de la consulta externa y de hospitalización del Servicio de Oncología Pediátrica.
- Expedientes clínicos de pacientes con tumor de células germinales.
- Hojas de concentración y captación de datos (anexo 1).

FACTIBILIDAD:

Esta investigación se considera factible ya que sólo requiere de la información y recursos humanos, físicos y materiales disponibles en la unidad.

No requiere del financiamiento ni el apoyo de otras instituciones.

CRONOGRAMA DE TRABAJO

Investigación bibliográfica	4 semanas
Diseño de protocolo de investigación	2 semanas
Captura de datos	8 semanas
Concentración de datos	2 semanas
Análisis de resultados	2 semanas
Mecanografía de resultados	1 semana
Reporte de resultados y difusión	1 semana
TOTAL	20 semanas

CRONOGRAMA DE TRABAJO

	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV
INVESTIGACION BIBLIOGRAFICA	■				
DISEÑO DE PROTOCOLO		■			
CAPTURA DE DATOS		■	■	■	
CONCENTRACION DE DATOS			■	■	
ANALISIS DE RESULTADOS					■
MECANOGRAFIA DE RESULTADOS					■
REPORTE DE RESULTADOS Y DIFUSION					■

ANEXO I

HOJA DE CAPTACION DE DATOS

TUMOR DE CELULAS GERMINALES

Nombre _____ Cedula _____
 Edad _____ Sexo _____ Fecha de DX _____
 Tipo Histológico _____ Sitio afectado _____
 Estadio _____
 Niveles de MT: Inicial Actual
 AFP (+) (-) (+) (-)
 B-HCG (+) (-) (+) (-)
 ACE (+) (-) (+) (-)
 Sitio de Recaída I _____ Fecha _____
 Sitio de Recaída II _____ Fecha _____
 Sitio de Recaída III _____ Fecha _____
 Estado actual del Paciente: (QT) (RT) (VIG) (DEF) (Perdido)
 Fecha de captura del Paciente _____
 Fecha de último control _____ (Consulta) (Internado)
 Fecha de inicio de TX _____ Fecha de fin TX _____
 Resumen de TX: (VACE) (VBP) (CISCA) (Otro) _____

 Observaciones _____

 SVT _____ SVLE _____

SVT = Sobrevida total

SVLE = Sobrevida libre de enfermedad

MT = Marcadores tumorales

ANEXO 2

ESTADIFICACION DE TUMORES DE CELULAS GERMINALES

TUMORES EXTRAGONADALES

- E-I** Enfermedad limitada a un órgano o estructura completamente resecada en la cirugía inicial
- E-II** Enfermedad diseminada a estructuras adyacentes al tumor primario pero completamente resecable al momento de la cirugía
- E-III** A: Tumor residual microscópico posterior a la cirugía
B: Tumor resecado incompletamente
- E-IV** Enfermedad diseminada

TUMORES DE OVARIO

- E-I** Enfermedad limitada a uno o ambos ovarios, cápsula intacta y líquido peritoneal negativo a células malignas
- E-II** Enfermedad que incluye cápsula de ovario con extensión pélvica local, nodos retroperitoneales y líquido peritoneal negativo
- E-III** Nodos retroperitoneales positivos y células malignas en líquido peritoneal
- E-IV** Diseminación extra abdominal

Continúa...

ANEXO 2

TERATOMA DE OVARIO INMADURO

- E-0** Tejido Inmaduro, no actividad mitótica
- E-I** Alguna inmadurez pero con ausencia de neuroepitelio y limitado a un foco de crecimiento
- E-II** Inmadurez presente, neuroepitelio en común, pero no más de 3 campos microscópicos por sección
- E-III** Inmadurez y neuroectodermo prominente, más de 4 campos microscópicos por sección.

TUMORES TESTICULARES

- E-I** Tumor confinado a los testículos, AFP normal después de un mes de la orquiectomía y radiografía de tórax y retroperitoneal normal.
- E-IIA** Similar al grupo I, pero con nodos linfáticos retroperitoneales con sospecha de metástasis
- E-IIB** Metástasis retroperitoneales demostradas en estudios de imagen, niveles de AFP persistentemente elevadas
- E-III** Metástasis demostrables más allá del retroperitoneo

RESULTADOS:

Se captaron los expedientes de 126 pacientes en edad pediátrica afectados por Tumores de Células Germinales manejados en el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza en el periodo comprendido entre 1988 a 1993; de los cuales cumplieron con los criterios de inclusión 57 expedientes.

La edad de los pacientes afectados comprende de los 6 meses hasta los 15 años, con una media de 4.5+4 años. En la (Fig.1) se puede observar la distribución por grupos de edad. De los 57 pacientes, 38 son del sexo masculino y 19 del sexo femenino, con una relación de 2:1 respectivamente. (Fig.2)

Los tipos histológicos reportados en orden de frecuencia son: Tumor de Senos Endodermicos (TSE) 34 pacientes, Teratoma Inmaduro 10 pacientes, Coriocarcinoma 8 pacientes, Disgerminoma 5 pacientes (fig.3) Se detectaron 50 pacientes afectados a nivel gonadal y el resto a nivel extragonadal; siendo el testículo derecho el más afectado (20 pacientes), seguido por Testículo izquierdo (14 pacientes), Ovario izquierdo (7 pacientes).

De los tumores extragonadales 2 se localizaron a nivel pineal, 2 a nivel sacrococcigeo, 1 en retroperitoneo, mediastino y útero-vagina. (Cuadro 1)

Al momento del diagnóstico se encontraron 42 pacientes con

Tumor de Células Germinales en Estadio I, en Estadio II 9 pacientes, en Estadio III 5 pacientes y un paciente en Estadio IV. (Cuadro 2)

Se realizó tratamiento quirúrgico en 56 pacientes de 57, consistente en excisión quirúrgica de la tumoración y/o estadificación del mismo.

Recibieron tratamiento con quimioterapia en 23 pacientes con Vincristina-Actinomomicina y Ciclofosfamida (VAC), en 7 pacientes se administró Vincristina-Bleomicina-Platino (VBP), en 5 pacientes Cisplatino-Ciclofosfamida-Actino-D (CISCA) y en 4 pacientes (Vincristina-ActinoD-Ciclofosfamida-Epirrubicina (VACE). Además en

4 pacientes se utilizó esquema combinado (VAC-VBP-CISCA).

Por último en 4 pacientes se manejaron con radioterapia, todos con diagnóstico de Disgerminoma. (Cuadro 3)

Por otra parte, se capturaron 6 defunciones, tres de TSE, 2 con Coriocarcinoma y 1 con Disgerminoma. (Fig.4)

Se determinó la probabilidad de sobrevida total (STV) a 5 años de pacientes portadores de TCG que es de 83%. (Fig.5)

Además se determinó la sobrevida libre de enfermedad a 5 años en la misma población que es de 68% (Fig.6).

TUMORES DE SENOS ENDODERMICOS: Se reportaron 34 pacientes afectados de los cuales 29 pacientes (85%) son hombres y 5 mujeres (15%) mujeres; con una relación de 5.8:1 respectivamente. Con edades que comprenden de 8 meses a 15 años con una media de 3+2.6 años. (Cuadro 4)

Los lugares de afectación son 31 pacientes a nivel gonadal; representando testículo derecho 17 pacientes, testículo izquierdo 12 pacientes, ovario derecho e izquierdo 1 paciente respectivamente, además de 3 pacientes a nivel extragonadal, 2 a nivel sacrococcigeo y 1 útero-vagina. (Cuadro 5). De los 34 pacientes, 30 pacientes se encontraron al momento del diagnóstico en Estadio I, 1 paciente en Estadio II y 3 pacientes en Estadio III.

Todos los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico (100%) además 18 pacientes (52% recibieron VAC; 10 (26%) pacientes VBP, 6 (17%) CISCA y 3 pacientes VACE (9%). Se encontraron 8 pacientes con recaída y 3 pacientes fallecieron. La SVT es de 84% y la SVLE a 5 años de 70% (Fig.7-8).

Además se determinó la SVT y SVLE entre los distintos tratamientos utilizados en el manejo de pacientes con TSE por medio de la fórmula de Kaplan y Meier sin encontrarse diferencia significativa ($p > 0.05$) y los resultados se expresaron en curvas de sobrevivencia de Haenzel y Mantell. (Fig.9-10)

TERATOMA INMADURO: Se encontraron 10 pacientes afectados, con edades que van desde los 6 meses hasta los 14 años, con una media de 6.6+4 años (Cuadro 6). de los 10 pacientes 7 son mujeres y 3 hombres, con una relación de 2.3:1.

Las zonas afectadas en orden de frecuencia son ovario izquierdo 4 pacientes, ovario derecho 3 pacientes, testículo derecho 2 y 1 paciente retroperitoneo (extragonadal) (Cuadro 7). Se encontraron 8 pacientes en Estadio I al momento del diagnóstico y 1 paciente en Estadio II y III respectivamente. No se reportaron defunciones y únicamente se presentaron 2 pacientes con recaída.

Los 10 pacientes recibieron tratamiento quirúrgico con excisión de la tumoración y en 5 pacientes además se manejó con VAC.

La probabilidad de SVT es de 100% y de SVLE a 5 años es de 77%.

Además se compararon los tratamientos administrados sin encontrarse diferencia significativa ($p > 0.05$) (Fig.11-13).

CORIOCARCINOMA: Se captaron 8 pacientes afectados, de los cuales 4 son hombres y 4 mujeres con una relación de 1:1. Con edades que comprenden de 1 año a 15 años y con una media de 5.75+(cuadro 8).

Las zonas afectadas en orden de frecuencia son ovario derecho

4 pacientes, testículo izquierdo 2 pacientes, testículo derecho y mediastino 1 paciente. De los 8 pacientes, 6 se captaron en Estadio II y 2 en Estadio I. Todos los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico y además 5 pacientes recibieron VAC, 3 recibieron VBP, 2 CISCA (cuadro 9).

Se reportaron 2 pacientes con recaída y 2 pacientes fallecieron durante su tratamiento. La probabilidad de sobrevida total es de

63% a 5 años y de SVLE del 45%, además se confrontaron los diferentes tipos de tratamiento en cuanto a SVT y SVLE sin encontrar diferencia significativa (Fig.14-17).

DISGERMINOMA: Se captaron a 5 pacientes afectados, 2 hombres y 3 mujeres, con una relación de 1.5:1 respectivamente. Las edades comprenden de 6 a 15 años con una media de 11 + 2.8 años. (cuadro 10) Los lugares de afectación son: 2 en ovario izquierdo, 1 en ovario derecho y 2 en pineal. De los 5 pacientes 2 se encontraron al momento del diagnóstico en Estadio I y 1 en Estadio III, IV y II respectivamente. El tratamiento utilizado en los pacientes: 4 con cirugía, y 1 con VACE y CISCA, además 4 pacientes recibieron Radioterapia. La probabilidad de sobrevida total es de 100% a 5 años y se SVLE de 49%, cabe mencionar que se reporta una defunción a los 7 años de tratamiento. (Fig.18-19)

DISCUSION:

Los tumores de células germinales son un grupo de enfermedades malignas interrelacionadas, que expresan las características totipotenciales de diferenciación de las células de las que se originan (1-4). En nuestro servicio los TCG representan el cuarto lugar en frecuencia de los padecimientos manejados en el servicio, de ellos el tipo histológico que predomina es el Tumor de Senos Endodermicos hasta en un 60%, cifras similares a las mencionadas por otros autores. (2,3,10,11) Así mismo se reporta que la mayor incidencia de TCG es en edades de 2-4 años y predominan principalmente en el sexo masculino.

Estableciendose el sitio más común de afectación a nivel gonadal, y debido a que predomina el sexo masculino, es a nivel testicular donde se presenta mayor incidencia.

Se observa que hasta en un 75% es posible diagnosticar a los pacientes en Estadio I y un 15% en Estadio II; esto es de fundamental importancia ya que el pronóstico de la enfermedad depende primordialmente de la extensión de la tumoración, así como del tipo histológico del mismo.

El tratamiento principal está basado en la excisión quirúrgica de la tumoración y tomando en cuenta que una gran parte de los pacientes es posible diagnosticarlos en Estadio I, al realizar el procedimiento quirúrgico, el paciente puede

considerarse como curado. En los pacientes con recaída y con Estadios más avanzados es necesario además el tratamiento quirúrgico, instituir un esquema de tratamiento quimioterápico.

El esquema de tratamiento más utilizado es el de VAC (Vincristina-Actinomomicina-Cisplatino) seguido por el de VBP (Vincristina, Bleomicina y Platino) además de VACE (VAC+Epirrubicina) y CISCA (Cisplatino, Ciclofosfamida, Actinomomicina) este tratamiento se instituye de acuerdo a su localización, su extensión, extirpe histológica y grado de diferenciación.

Se captaron 6 defunciones de los cuales 4 pacientes tenían un sitio de afectación extragonadal y la estadificación al momento del diagnóstico se encontraban en Estadio III y IV. Se reportó una sobrevida total en los pacientes portadores de TCG a 5 años de 83%. Samuels y Horne reportaron una sobrevida del 30 al 50% a 5 años en pacientes con Estadio I (3,4) y con manejo a base de VAC, sin embargo el mismo autor reporta otra serie de pacientes manejados con esquema de CISCA logrando una mejoría hasta en un 93%.

Así mismo, la sobrevida libre de enfermedad reportada en nuestra serie de pacientes es de 63% a 5 años, similar a lo reportado por Motzer que 4 es de un 60% en una serie similar (23,24).

Los TSE representan aproximadamente el 60% de todos los TCG de los cuales cerca del 90% fueron encontrados al momento del

diagnóstico en Estadio I, y si bien se manejaron todos con cirugía además de tratamiento a base de quimioterapia la sobrevida total es mejor a la media dada en los TCG. Similar situación se presenta en pacientes portadores de Teratomas, que hasta el momento actual la sobrevida total es de 100%. En cambio, tanto los pacientes portadores de coriocarcinoma como de disgerminoma su respuesta en comparación con los tumores anteriores es mala y esto se encuentra reportado en la literatura, debido a la pobre diferenciación de los tumores y al alto grado de infiltración de los mismos, así como su rápida progresión.

Por lo que los tratamientos son más agresivos en los pacientes portadores de estos tumores.

Si bien se han utilizado diferentes esquemas antineoplásicos, la respuesta dada con cada uno de ellos es similar y no se ha encontrado diferencia significativa. Cabe mencionar que se han utilizado esquemas de tratamiento en forma alterna como es CISCA-vbp-VAC en los pacientes que han presentado recaída y/o se encuentra al momento del diagnóstico en Estadios más avanzados.

Esto no ha cambiado la sobrevida dada hasta el momento.

Es importante sospechar la existencia de tumores de células germinales tan pronto como sea posible. Por regla general, el hallazgo de elementos extraembrionarios en un tumor de células germinales denota un mal pronóstico (4,13,22, 23,24, 25), sin embargo se ha de planear el tratamiento en el

supuesto de que una intervención precoz y una quimioterapia coadyuvante, proporcione expectativas razonables para una supervivencia a largo plazo libre de enfermedad.

CONDAL	NUMERO DE PACIENTES	%	EXTRACONDAL	NUMERO DE PACIENTES	%
OVARIO DERECHO	8	13.78	PRIMAL	2	3.3
OVARIO IZQUIERDO	7	12.08	RETROPERITONEAL	1	1.75
TESTICULO DERECHO	20	33.6	SACROCOCCIGEO	2	3.3
TESTICULO IZQUIERDO	14	24.6	MEDIASTICO	1	1.75
			UTERO - VAGINAL	1	1.7
TOTAL	50	88.96		7	12.85

CUADRO I ZONAS DE AFECTACION DE TCG

ESTADIO	NUMERO DE PACIENTES	%
ESTADIO I	42	73%
ESTADIO II	9	16%
ESTADIO III	5	9%
ESTADIO IV	1	1.7%

CUADRO II ESTADIO DE LOS TCG AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

TRATAMIENTO	NUMERO DE PACIENTES	%
VAC	23	40
VACE	4	7
CISCA	5	9
VBP	7	12
VAC-VBP-CISCA	4	7
QUIRURGICO	56	98
RADIOTERAPIA	4	7

**CUADRO III TIPO DE TRATAMIENTO UTILIZADO EN PACIENTES
PORTADORES DE TCG**

GRUPO DE EDAD EN AÑOS	NUMERO DE PACIENTES	%
0 - 1	15	44%
1 - 4	15	44%
5 - 8	2	6%
9 - 12	1	3%
13 - 16	1	3%
TOTAL	34	100%

CUADRO IV DISTRIBUCION POR GRUPO DE EDAD DE TSE

ZONA AFECTADA	NUMERO DE PACIENTES	%
TESTICULO DERECHO	17	50%
TESTICULO IZQUIERDO	12	35%
OVARIO DERECHO	1	3%
OVARIO IZQUIERDO	1	3%
SACROCOCCIGEO	2	6%
UTERO-VAGINA	1	3%
TOTAL	34	100%

CUADRO V ZONAS DE AFECTACION DE TSE

GRUPO DE EDAD EN AÑOS	NUMERO DE PACIENTES	%
0 - 4	2	20%
5 - 8	4	40%
9 - 12	3	30%
13 - 16	1	10%
TOTAL	10	100%

**CUADRO VI DISTRIBUCION POR GRUPO DE EDAD EN PACIENTES
PORTADORES DE TERATOMA INMADURO**

ZONA AFECTADA	NUMERO DE PACIENTES	%
OVARIO IZQUIERDO	4	40%
OVARIO DERECHO	3	30%
TESTICULO DERECHO	2	20%
TESTICULO IZQUIERDO	0	0%
RETROPERITONEO	1	10%
TOTAL	10	100%

CUADRO VII ZONAS DE AFECTACION EN PACIENTES PORTADORES DE TERATOMA INMADURO

GRUPO DE EDAD EN AÑOS	NUMERO DE PACIENTES	%
0-1	2	25%
1-4	2	25%
5-8	2	25%
9-12	0	0%
13-16	2	25%
TOTAL	8	100%

**CUADRO VIII DISTRIBUCION POR GRUPO DE EDAD EN PACIENTES
PORTADORES DE CORIOCARCINOMA**

TIPO DE TRATAMIENTO	NUMERO DE PACIENTES	%
QUIRURGICO	8	100%
VAC	5	62.5%
VBP	3	37.5%
CISCA	2	25%

CUADRO IX TRATAMIENTO UTILIZADO EN PACIENTES PORTADORES DE CORIOCARCINOMA

GRUPO DE EDAD EN Años	NUMERO DE PACIENTES	%
0 - 7	1	20%
8 - 15	4	80%
TOTAL	5	100%

**CUADRO X DISTRIBUCION POR GRUPO DE EDAD DE PACIENTES
PORTADORES DE DISGERMINOMA**

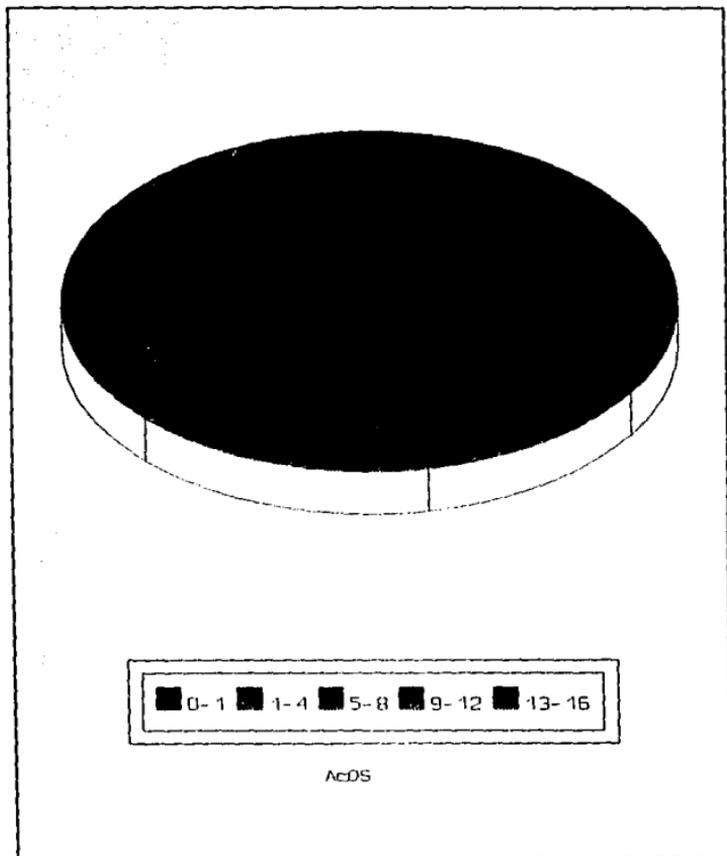


FIG. 1 DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD DE TCG

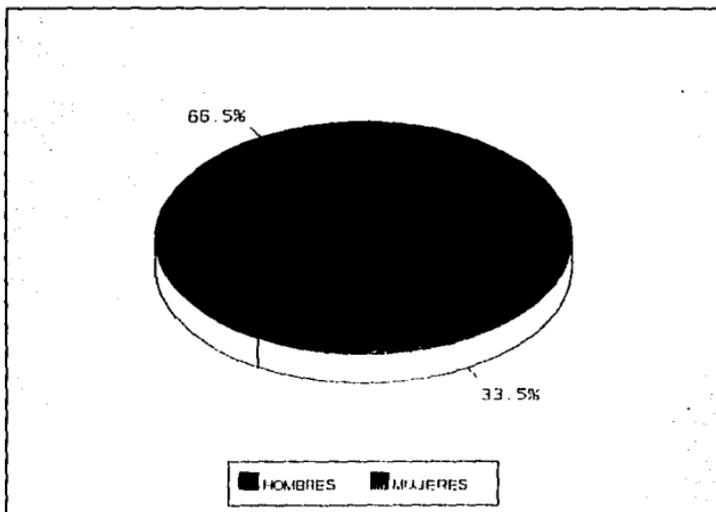


FIG. 2 DISTRIBUCION POR SEXO DE LOS TCG

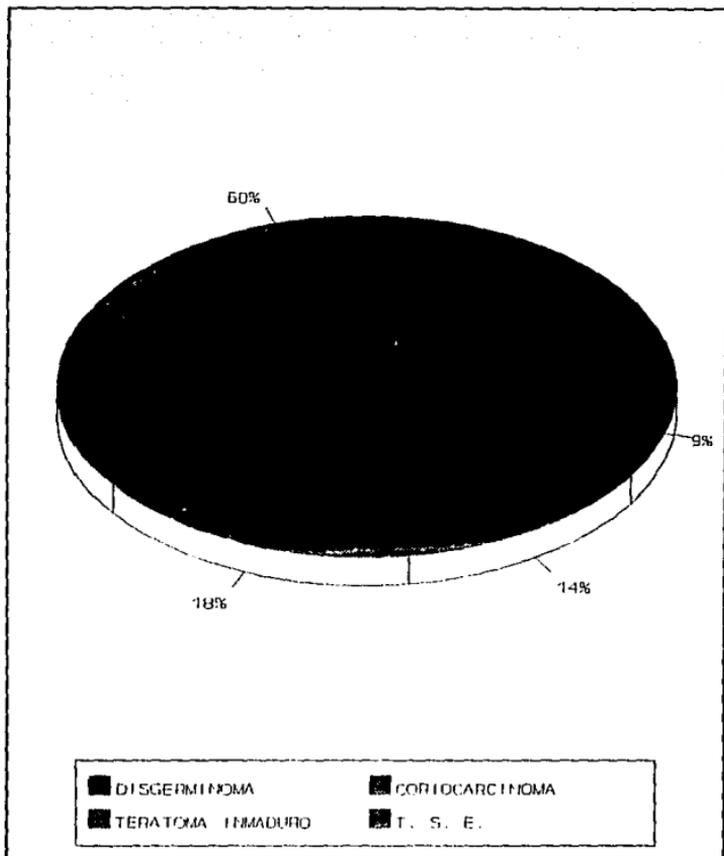


FIG. 3 DISTRIBUCION DE TCG DE ACUERDO A TIPO HISTOLOGICO

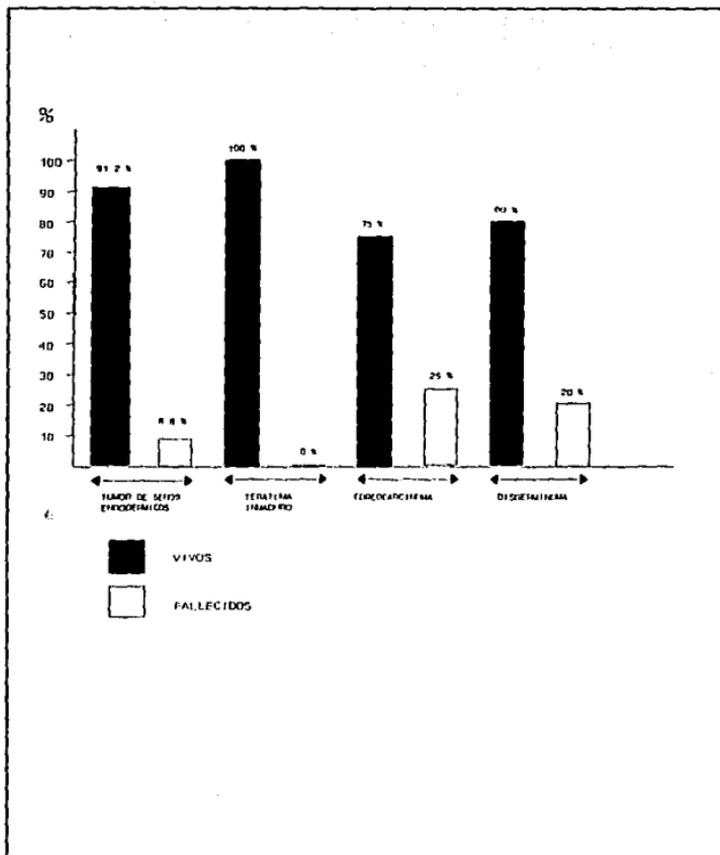


FIG. 4 MORBI-MORTALIDAD DE TUMORES DE CELULAS GERMINALES EN POBLACION PEDIATRICA

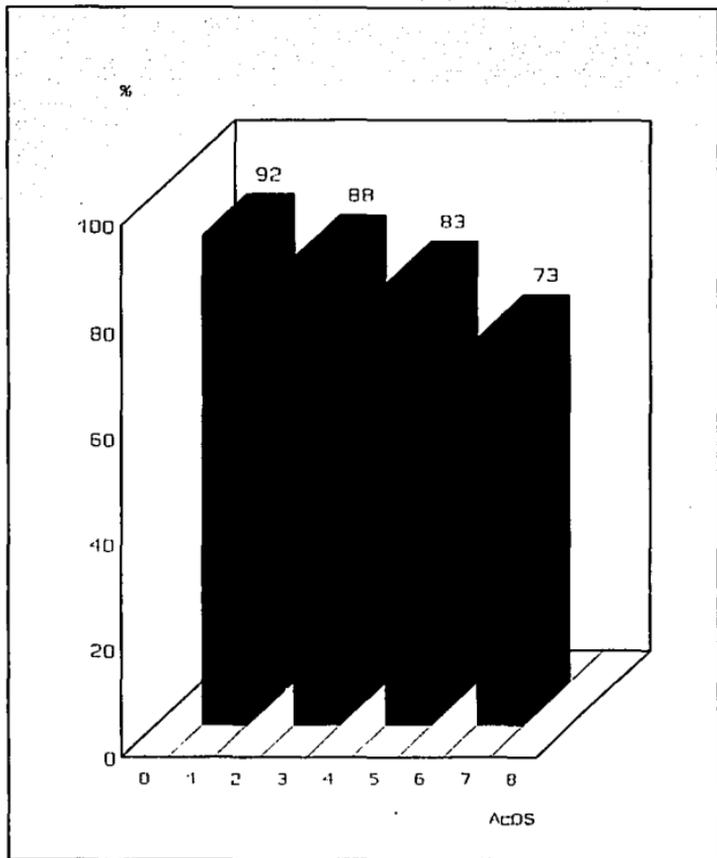


FIG. 5 **PROBABILIDAD DE SOBREVIDA TOTAL DE TCG**

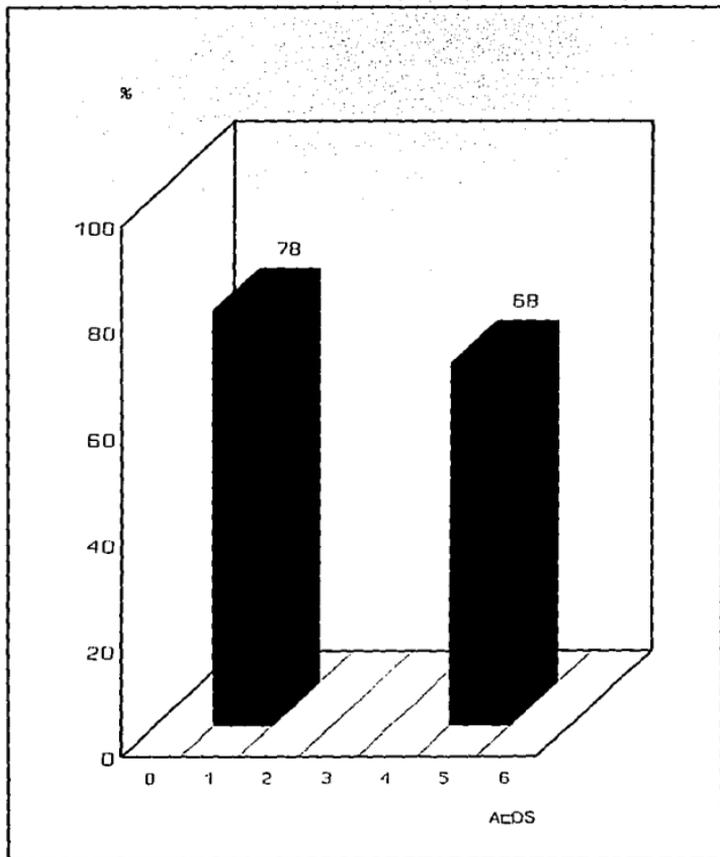


FIG. 6 **PROBABILIDAD DE SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD DE TCG**

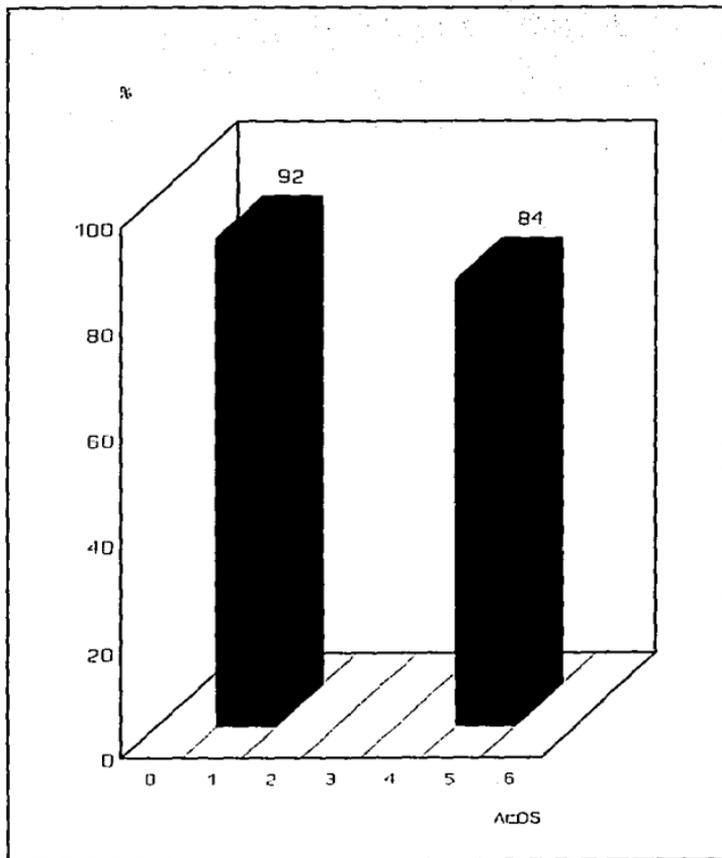


FIG. 7 **PROBABILIDAD DE SOBREVIDA TOTAL EN PACIENTES PORTADORES DE TSE**

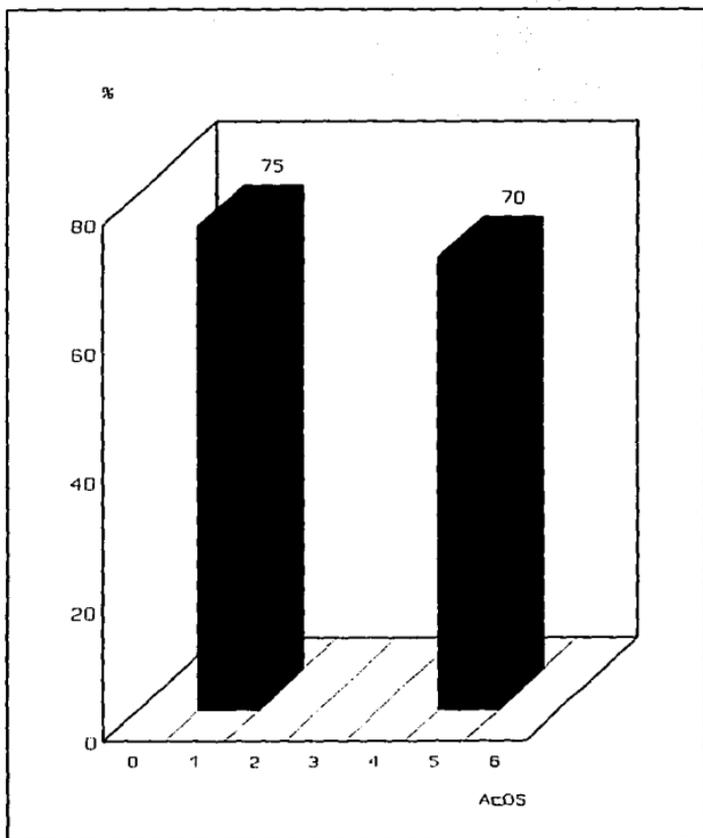


FIG. 8 PROBABILIDAD DE SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON TSE

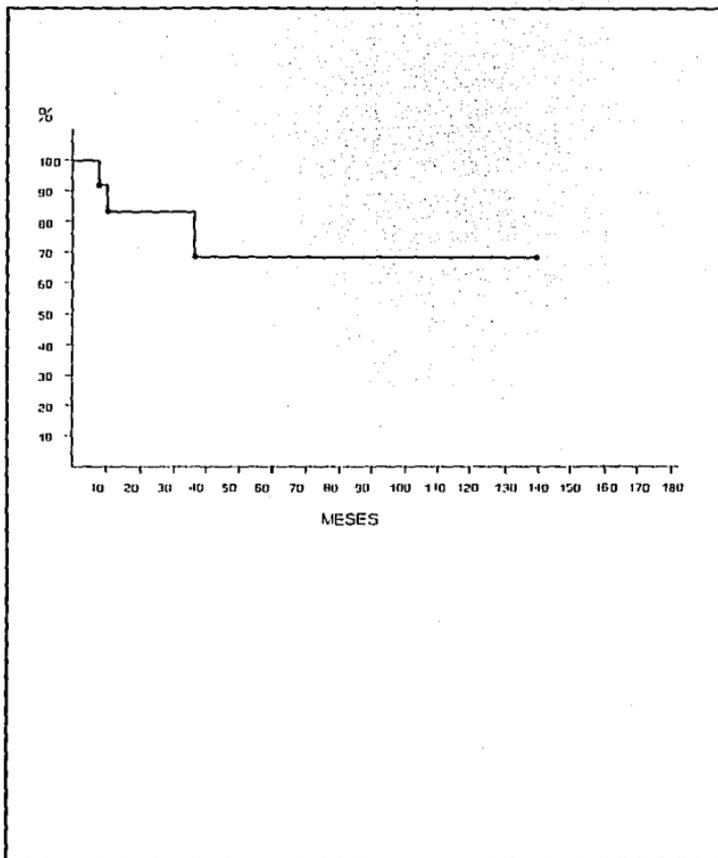


FIG. 9 **PROBABILIDAD DE SOBREVIVENCIA TOTAL EN PACIENTES CON TSE EN TRATAMIENTO CON VAC**

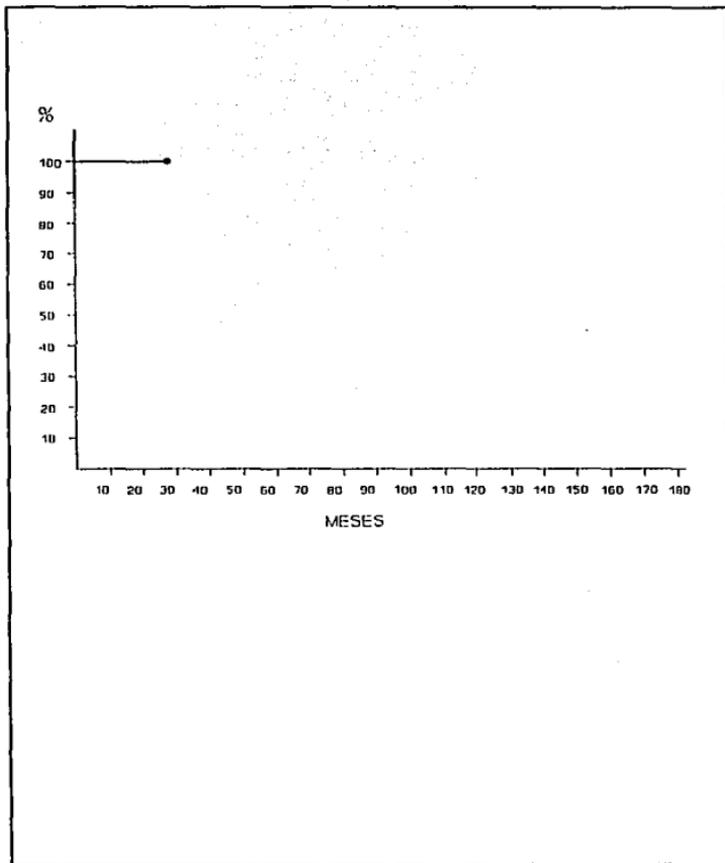


FIG. 10 PROBABILIDAD DE SOBREVIDA TOTAL EN PACIENTES CON TSE EN TRATAMIENTO CON VACE

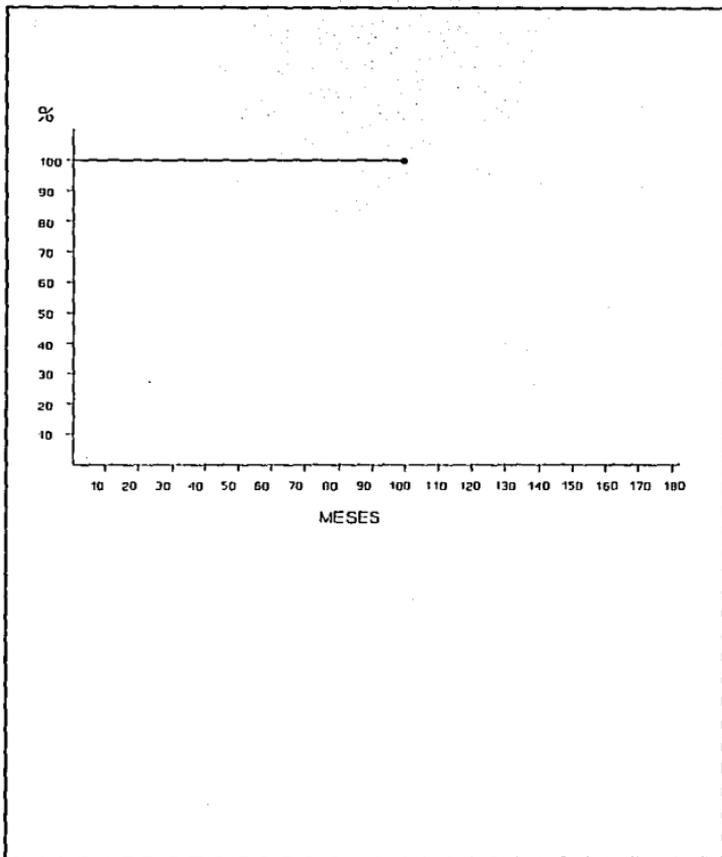


FIG. 11 PROBABILIDAD DE SOBREVIDA TOTAL EN PACIENTES CON TSE TRATADOS CON VBP

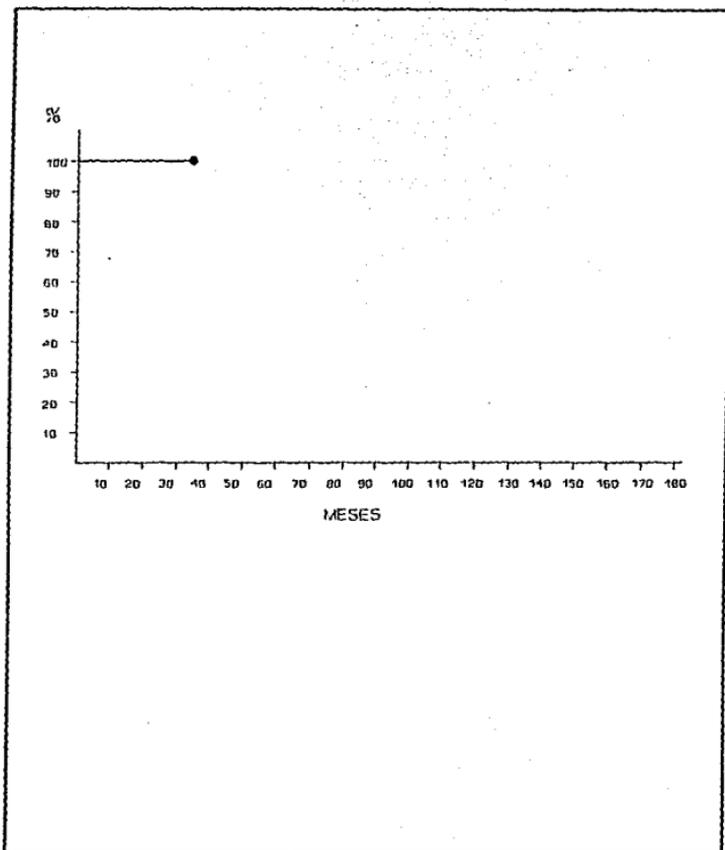


FIG. 12 **PROBABILIDAD DE SOBREVIDA TOTAL EN PACIENTES CON TSE TRATADOS CON CISCA**

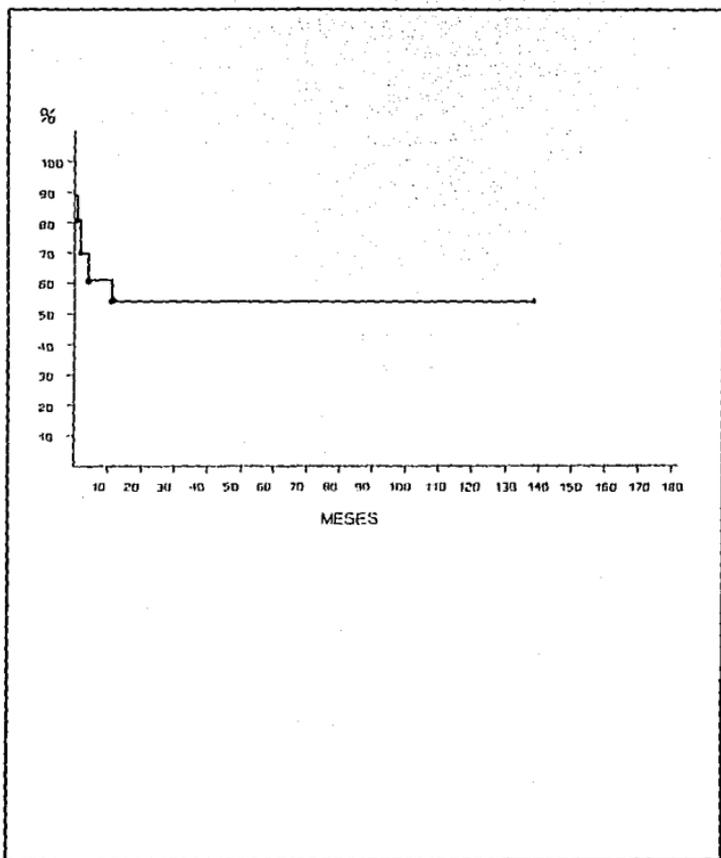


FIG. 13 **PROBABILIDAD DE SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN**
PACIENTES CON TSE TRATADOS CON VAC

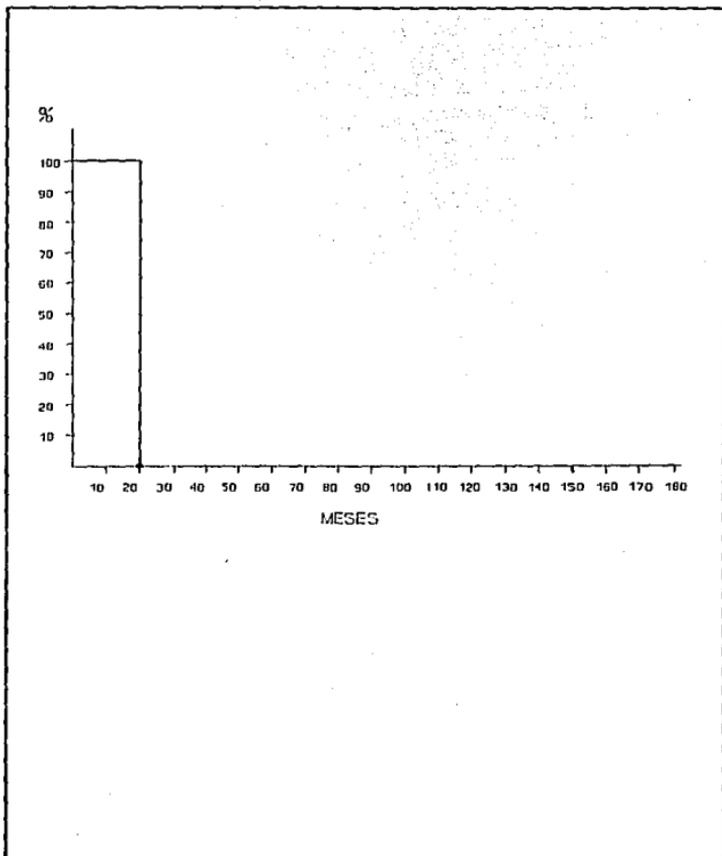


FIG. 14 **PROBABILIDAD DE SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN**
PACIENTES CON TSE TRATADOS CON VACE

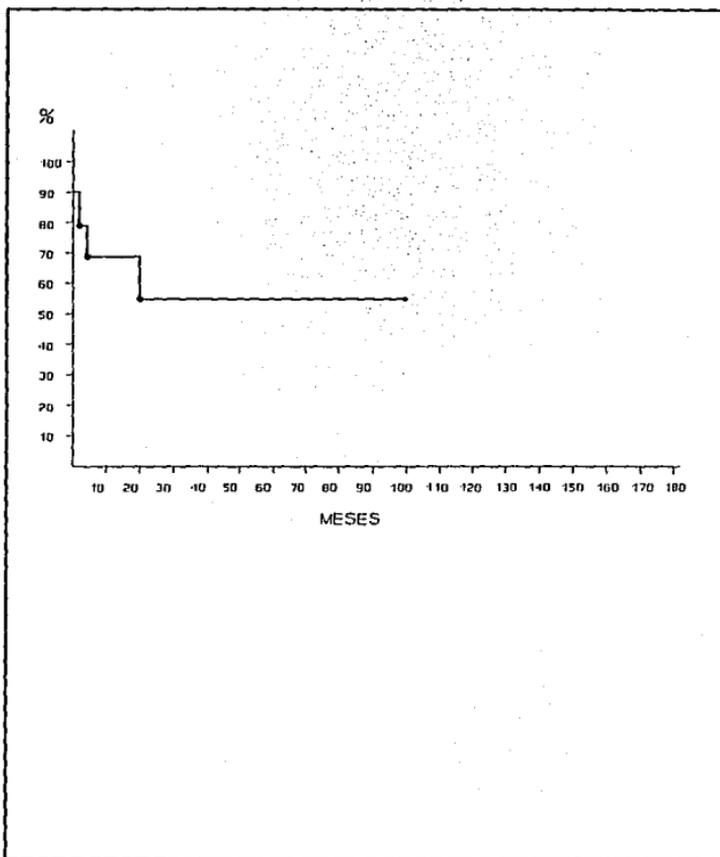


FIG. 15 **PROBABILIDAD DE SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN**
PACIENTES CON TSE TRATADOS CON VBP

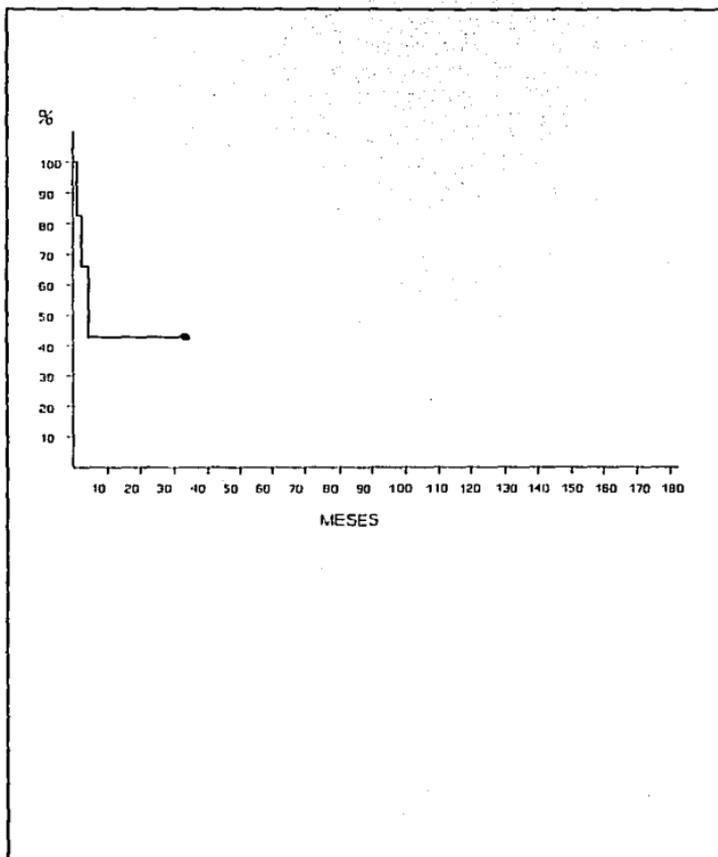


FIG. 16 **PROBABILIDAD DE SOBREVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN**
PACIENTES CON TSE TRATADOS CON CISCA

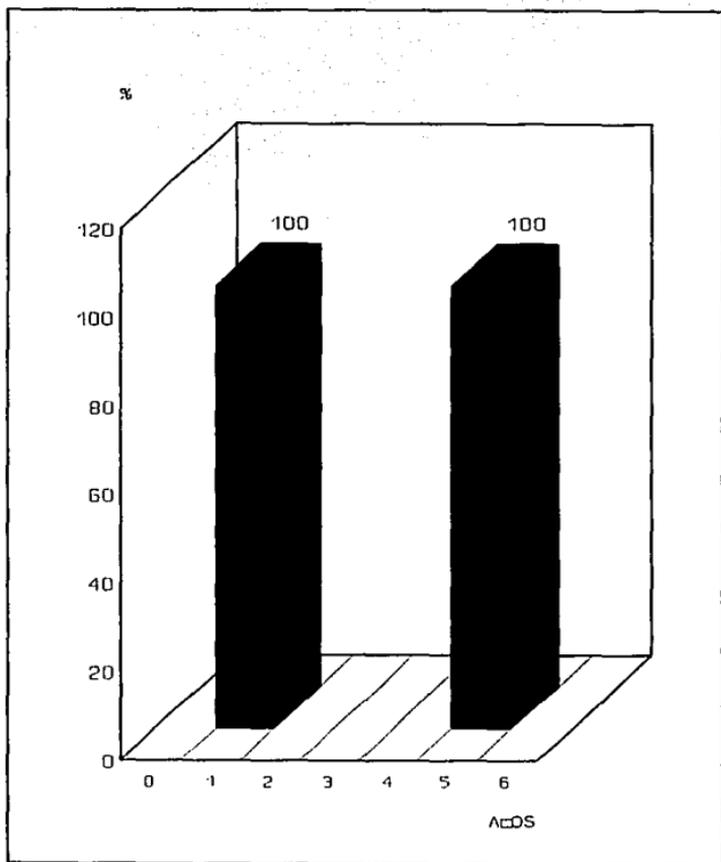


FIG. 17 **PROBABILIDAD DE SOBREVIDA TOTAL EN PACIENTES**
PORTADORES DE TERATOMA INMADURO

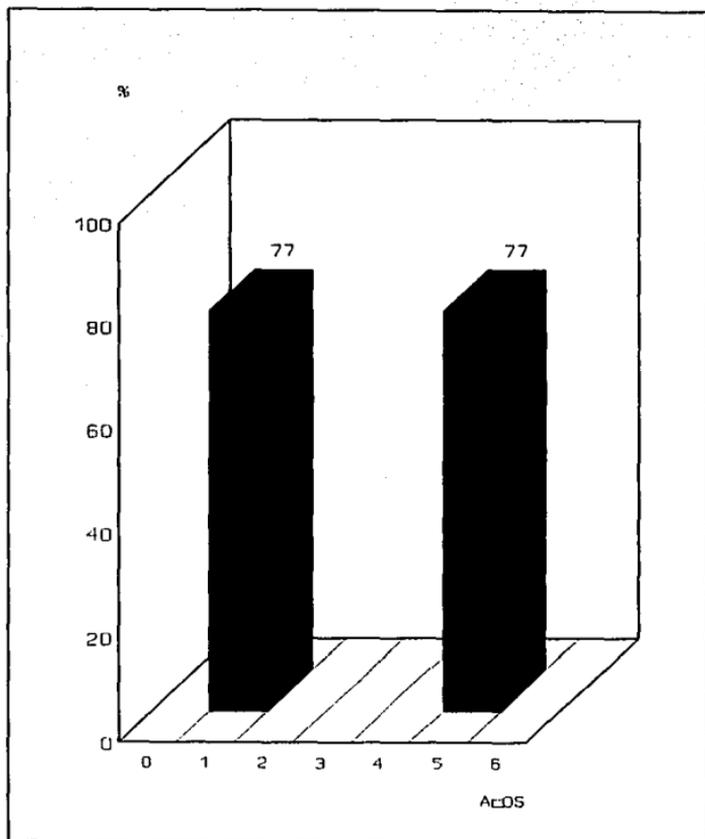


FIG. 18 **PROBABILIDAD DE SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES PORTADORES DE TERATOMA INMADURO**

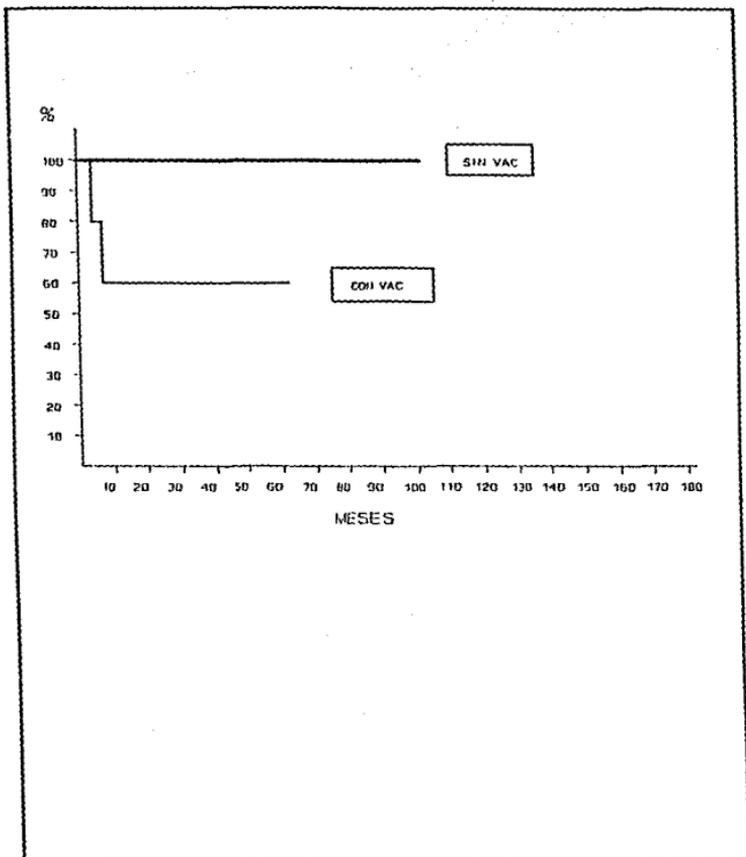


FIG. 19 PROBABILIDAD DE SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN
PACIENTES CON TERATOMA INMADURO TRATADOS SIN VAC

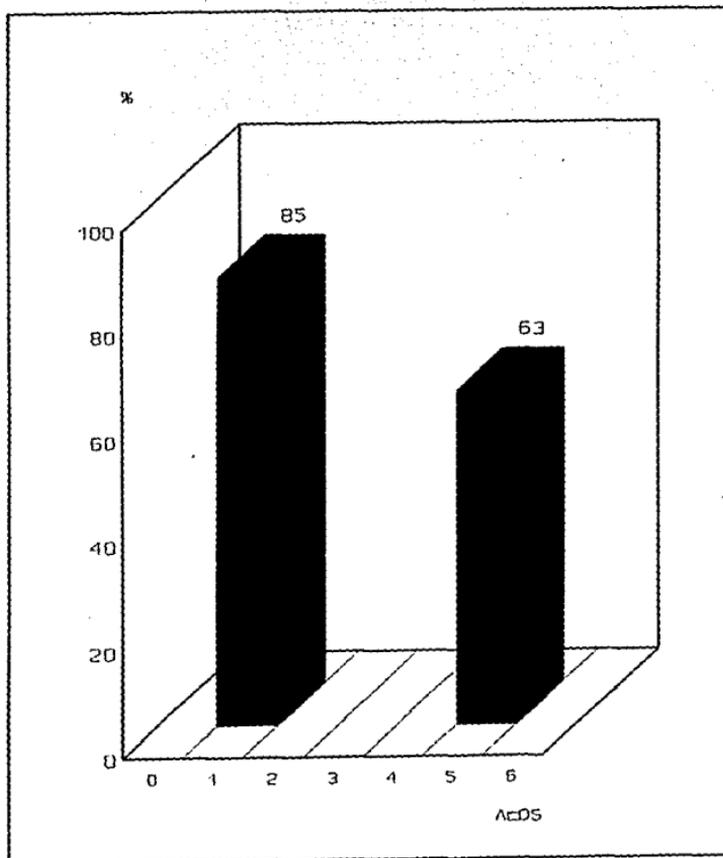


FIG. 20 **PROBABILIDAD DE SOBREVIDA TOTAL EN PACIENTES**
PORTADORES DE CORIOCARCIMONA

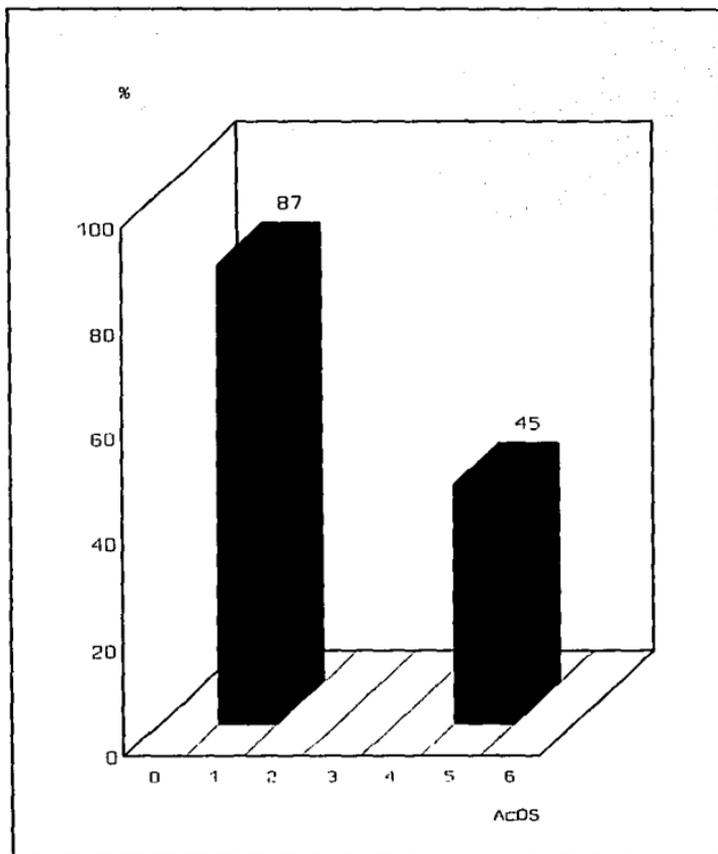


FIG. 21 PROBABILIDAD DE SOBREVIVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES PORTADORES DE CORIOCARCINOMA

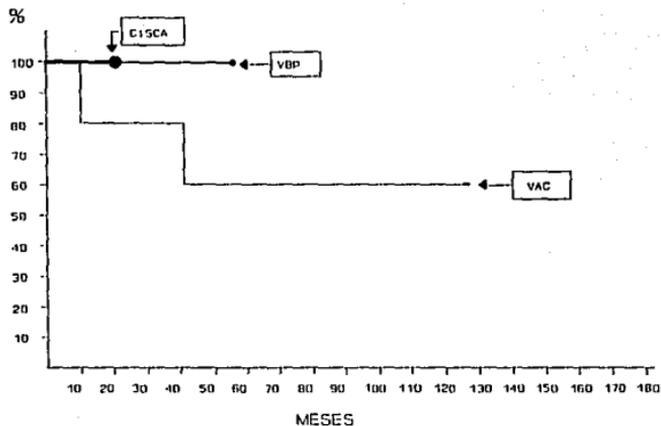


FIG. 22 **PROBABILIDAD DE SOBREVIDA EN PACIENTES CON**
CORIOCARCINOMA TRATADOS CON VAC

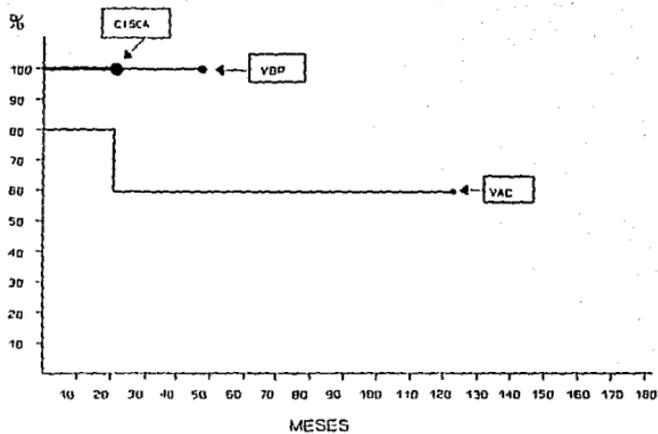


FIG. 23 PROBABILIDAD DE SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON CORIOCARCINOMA TRATADOS CON VAC

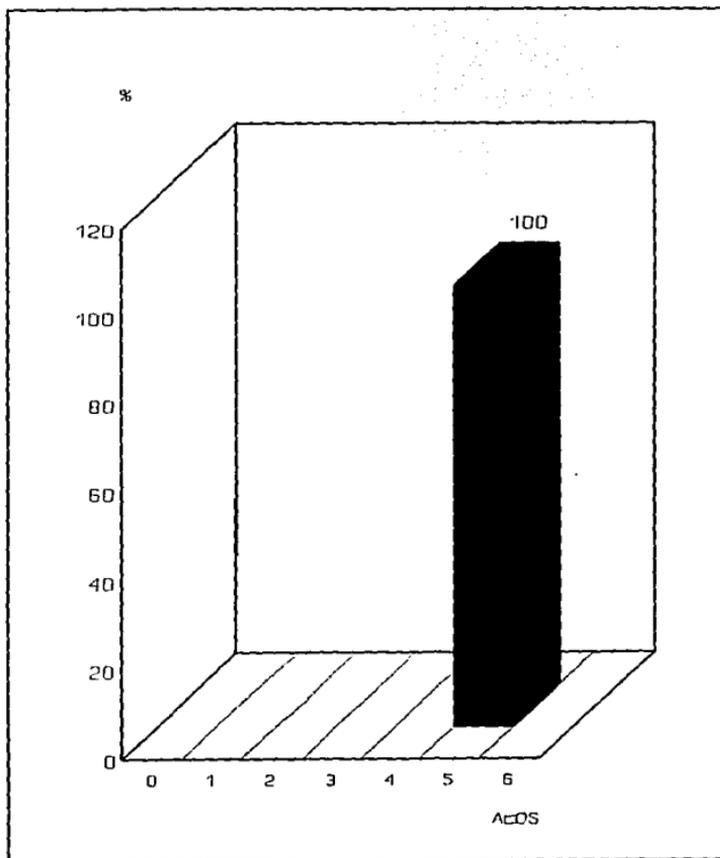


FIG. 24 **PROBABILIDAD DE SOBREVIDA TOTAL DE PACIENTES**
PORTADORES DE DISGERMINOMA

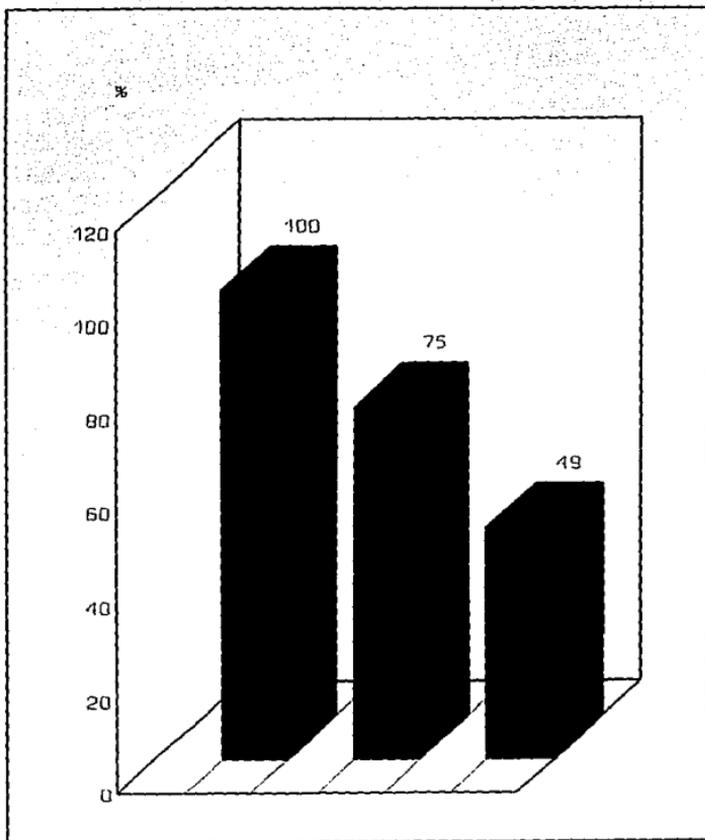


FIG. 25 PROBABILIDAD DE SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES DE DISGERMINOMA

BIBLIOGRAFIA

- 1) Bisset D, Kunkeler L, Paul J, et al. Long-term Sequelae of Treatment for Testicular Germ Cell Tumours. Br J Cancer 1990; 62:655-9.
- 2) Reinberg Y, Manivel C, Zhang G, Pratap K. Synchronous bilateral testicular Germ Cell tumours of different histologic type. Cancer 1991;68:1082-25.
- 3) Wollner N, Ghavini F, Watchel A, et al. Germ Cell Tumours in Children: Gonadal and Extragonadal. Med Ped Oncol 1991;19:228-39.
- 4) Broun E, Nichols C, Eihorne L, Tricot G. Salvage therapy with high-dose chemotherapy and autologous bone marrow support in the treatment of primary nonseminomatous mediastinal germ cell tumours. Cancer 1991;68:1513-15.
- 5) Padròn A, Gamba M, Rodríguez V, Ruiz R, Valencia M. Teratoma inmaduro primario del hígado con tumor carcinoide. Rev Mex Ped 1990;55-60.
- 6) Montalvo M, Villacampa R, Rivera L, Ulloa P, Teratoma gástrico en un recién nacido del sexo femenino. Bol Med Hosp Infant Mex 1987;44:349-353.
- 7) Groot-Loonen J, Voue P, De Kraker J. Testicular tumour Concomitant with Von Recklinghausen's Disease. Med Ped Oncol 1988; 16:116-7.
- 8) Mesa R, Cárdenas C, Rivera L, et al. Tumor maligno germinal extragonadal en la infancia. Cancerología

1992;38:1503-8.

9) Kadota P, Allen B, Hartman A, Spruce E. Brain tumours in children. *J Pediatr.* 1989;4:511-17.

10) Ho M, Chang L, Primary Intracranial Germ Cell Tumour. *Cancer* 1992; 70:1577-84.

11) Ayala H, Guzmán G. Santacruz C. Seminoma Testicular Avanzado: resultados con quimioterapia citoreductiva y radioterapia radical. *Oncología* 1988;3:79-85.

12) Sandeman T, DMRT, Yang C, et al. Results of adjuvant chemotherapy for low-stage nonseminomatous Germ Cell Tumours of the testis with vascular invasion. *Cancer* 1988;62:1471-75.

13) Toner C, Geller N, Yun Lin, Bosl G. Extragonadal and poor risk nonseminomatous Germ Cell Tumours. *Cancer* 1991;2049-57.

14) Marina M, Rao B., Etcubanas E, Jenkins J, Khun L, Thompson E. The role of seconde-look surgery in the management of advanced Germ Cell malignancies. *Cancer* 1991;68:309-315.

15) Lanzkowsky Philip. *Pediatr Oncology: A treatise for clinician* 1983.

16) Pizzo P.A. and Poplack D:G: *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* JB Lippincott 1989.

17) Da Silva M. Edmonston W, Eby C, Leohrer P, Humoral Hypercalcemia in seminomas. *Med Ped Oncol* 1992;20:38-41.

18) Kratzik C, Aiginger P, Kuber W, et al. Risk factors for bilateral testicular Germ Cell Tumours. *Cancer* 1991;68:916-21.

- 19) Kersh R, Constable C, Hahn S, et al. Primary Malignant extragonadal Germ Cell Tumours. Cancer 1990;65:2681-5.
- 20) Ayala H. De la Huerta S, Fernandez O, Radioterapia postoperatoria en seminoma del sistema nervioso central: Análisis de 14 casos. Oncología 1991;6:43-46.
- 21) Motzer J, Coper K, Geller N, et al. The role of Ifosfamida plus Cisplatin-based chemotherapy as salvage for patients with refractory Germ Cell Tumours. Cancer 1990;66:2476-81
- 22) Motzer J, Geller N, Bols J. The Effect a 7-day delay in chemotherapy cycles on complete response and event-free survival in god-risk disseminated Germ Cell Tumours patients. Cancer 1990;66:857-61.
- 23) Pedersen B, Daugaard G, Philip P, Rorth M, Olensen L. Increased risk of myelodysplasia and leukemia after Etoposido, cisplatin and Bleomycin for Germ Cell Tumours. Lancet1991;338:359-63.

A. PATRICIA HIGUERA VALLADOLID
 Servicio de Oncología Pediátrica

Ref. _____

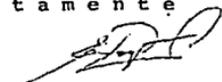
A. ENRIQUE ESPINOSA HUERTA

Fecha 7 de octubre de 1993

Relacionado con su proyecto de investigación No. 931005 (66)

En relación con su proyecto de investigación titulado:
 "SOBREVIDA E INCIDENCIA DE TUMORES DE CELULAS GERMINALES
 EN POBLACION PEDIATRICA EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA DEL
 HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO LA RAZA: ANALISIS RE-
 TROSPECTIVO DE 1988 a 1993", foliado con el No. 931005,
 le comunico que ha sido revisado y aceptado por el Comi-
 té Local de Investigación y le rogamos nos informe a la
 brevedad posible el destino final del mismo.

A t e n t a m e n t e



DR. ENRIQUE ESPINOSA HUERTA
 Subjefe de la División de Educación
 e Investigación Médica