

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
“DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”**

**SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON TUMORES GERMINALES MALIGNOS DURANTE EL
PERIODO 2000-20005.**

Tesis que para obtener el grado de especialista en Pediatría Médica presenta:

Dra. Paola Yazmín Solís Urzúa.

Tutor académico:

Dra. Patricia Higuera Valladolid.

Médico adscrito al servicio de Oncología Pediátrica
UMAE Hospital General Gaudencio González Garza.
Centro Médico Nacional La Raza.

México DF Enero 2008.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. José Luís Matamoros Tapia
Director de Enseñanza e Investigación
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”
UMAE Centro Médico Nacional La Raza.

Dr. Jorge Mena Brito.
Jefe de la División de Pediatría.
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”
UMAE Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Patricia Higuera Valladolid
Médico adscrito al servicio de Oncología Pediátrica
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”
UMAE Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Paola Yazmín Solís Urzúa.
Médico Residente de 4 año de Pediatría Médica
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”
UMAE Centro Médico Nacional La Raza

INDICE

Resumen.....	6
Marco Teórico.....	7
Planteamiento del problema.....	13
Justificación.....	13
Objetivos.....	14
Hipótesis.....	15
Pacientes, material y métodos	
Diseño.....	15
Metodología.....	16
Criterios de exclusión.....	17
Tamaño de la muestra.....	17
Definición de variables.....	
Independientes.....	18
Dependientes.....	18
Generales.....	19
Aspectos estadísticos.....	20
Factibilidad y aspectos éticos.....	21
Resultados.....	22
Análisis de resultados y discusión.....	24
Conclusiones.....	26
Sugerencias.....	27
Tablas.....	28
Gráficas.....	30
Anexos.....	35
Bibliografía.....	37

Dra. Patricia Higuera-Valladolid*, Paola Yazmín Solís-Urzuá**

RESUMEN: Los tumores de células germinales incluyen un grupo diverso de formas histológicas representan una entidad relativamente rara en la edad pediátrica pero en nuestra población ocupan el cuarto lugar de las neoplasias con una frecuencia de 8%. La supervivencia ha mejorado de forma considerable y esto se debe a los tratamientos quimioterapéuticos integrales más efectivos así como la comprensión de la biología de los tumores germinales. Actualmente la supervivencia para los tumores germinales en estadio I y II es de 95% y para el estadio III y IV es de aproximadamente 78%. Debido a que a que los tumores de células germinales malignos representan un grupo común en nuestro universo de trabajo es necesario conocer la supervivencia de estas neoplasias en nuestra unidad con el fin de evaluar el manejo integral.

OBJETIVO: Conocer la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes pediátricos con tumores germinales malignos.

MATERIAL Y MÉTODO: Se trata de una cohorte retrospectiva observacional la cual se llevara a cabo en el Servicio de Oncología Pediátrica de la UMAE Dr. Gaudencio González Garza. CMN La Raza.

Se incluirán a todos los pacientes con tumores germinales malignos que se diagnosticaron y trataron en el servicio de Oncología Pediátrica entre el 1º de Enero del 2000 a el 31 de Diciembre del 2005. En dicho estudio se revisaran los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de tumores germinales malignos del tipo: germinoma, teratoma inmaduro, carcinoma embrionario, tumor de senos endodérmicos, coriocarcinoma, gonadoblastoma y aquellos que tengan histología mixta con estadio I, II, III o IV, que cumplan con los criterios de selección; se recolectaran los datos en hoja especial que incluye edad del paciente: de:0 a 16 años; género: masculino o femenino, sitio primario, tipo histológico de la neoplasia diagnosticada, esquema de tratamiento dado (Qx,RT,QT), niveles de marcadores tumorales (AFP, FBHGCH) iniciales y finales, fecha en que se estableció el diagnóstico inicial de la tumoración, fecha de última revisión médica del paciente, fecha de establecimiento de cada recaída, sitio de recaída así como el estado actual del paciente (vivo o muerto) y estado actual de la enfermedad (remitida o activa).

A esta información se le hará Análisis Estadístico: se usara estadística descriptiva; con porcentajes para variables nominales, para las variables cuantitativas con distribución normal medias y desviación estándar; con distribución diferente a las normales: medianas. Para las variables binarias como la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad se harán curvas de supervivencia de Kaplan Meier. Los datos serán recolectados en hoja especial y serán procesados en programa Excel y SPSS Windows versión 15

Finalmente se imprimirá la investigación por medio de una tesis se publicara en revista indexada.

RESULTADOS: Se incluyeron a 69 niños que reunieron los criterios de inclusión, 37(53.6%) correspondieron al género femenino y 32(46.3%) al género masculino con una relación hombre: mujer 1:1.15. El promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 8.32 años y la DE 5.6. El grupo etario mas afectado fueron los adolescentes seguido del grupo de lactantes. El año en el que se capturaron el mayor número de pacientes fue en el 2004 (17 niños). En cuanto al sitio anatómico el mas afectado fue a nivel gonadal con 79.7% de los casos. Del grupo de pacientes al 100% se le realizó intervención quirúrgica a 67 algún esquema de quimioterapia y la radioterapia se reservo prácticamente para los tumores intracraneales los cuales fueron 6. La supervivencia total fue de 87% y la supervivencia libre de enfermedad de 79.4%. Se obtuvo diferencia estadísticamente significativa $P < 0.05$ para la supervivencia total respecto al estadio al momento del diagnóstico. No existió diferencia significativa en cuanto al sitio anatómico o entidad histológica.

CONCLUSIONES: Los tumores de células germinales son una entidad cada vez mas frecuente en nuestro medio. No existe predisposición de género en nuestro estudio y los grupos etarios mas afectados son los adolescentes seguido de los preescolares y lactantes. En nuestra población el sitio anatómico mas afectado es a nivel gonadal. La variedad histológica mas frecuente fue el tumor germinal mixto. No existe diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia para grupo histológico y sitio anatómico. El diagnóstico de forma oportuna, es decir detectarlo en menor estadio incrementa por mucho la supervivencia de los pacientes con tumores germinales independientemente del tipo histológico y sitio anatómico afectado.

*Oncóloga Pediatra de la UMAE Hospital General Gaudencio González Garza, **Residente de cuarto año de Pediatría Médica de la UMAE Hospital General Gaudencio González Garza.

MARCO TEORICO

EMBRIOLOGIA DE LOS TUMORES GERMINALES

Las células germinales primordiales aparecen a partir de la quinta semana de edad gestacional, estas células se originan en el saco vitelino esperando que hacia la sexta semana migren a través del mesenterio dorsal del intestino caudal sobre la línea media para incorporarse a los rebordes gonadales posteriormente el saco vitelino se degenera⁽¹⁾.

Una migración errónea de las células germinales primordiales inhiben la apoptosis ectópica y es por esto que los tumores germinales se pueden presentar en sitios gonadales y extragonadales^(2,3) aunado a la susceptibilidad genética de cada individuo⁽²⁻⁴⁾. Debido a que estas neoplasias se originan de las células germinales primordiales estos tumores incluyen un grupo heterogéneo de entidades histológicas que se mencionarán mas adelante^(2,4,5)

EPIDEMIOLOGIA

Las neoplasias en la edad pediátrica representan entre 0.5 y 5.7% del total de las neoplasias reportadas⁽⁶⁾. Las enfermedades oncológicas en la niñez difieren de las formas principales de aparición en el adulto, debido a que en la edad pediátrica la mayoría son de origen no epitelial mientras que en el adulto la mayor parte son epiteliales^(6,7); en cuanto a los tumores germinales su frecuencia varia de acuerdo al país en el que se estudie, tipo población, grupo etario y sexo si bien la mayor frecuencia e incidencia de este tipo de neoplasias se encuentra Asia con un pico máximo de 6.8% y mínimo de 3.0% e incidencia entre 2.5 y 9.6.⁽⁷⁾, en Alemania se reporta del 3.3% de los canceres diagnosticados en niños menores de 15 años de edad⁽⁴⁾, mientras que en México la frecuencia varia entre 1.6 y 9.8% dependiendo del estado así por ejemplo el estado de Yucatán con el mayor número de casos y Guerrero con el menor, para la población perteneciente al Estado de México y D. F. la frecuencia es de 8.0 y 6.1% respectivamente⁽⁷⁾ con lo que observamos un incremento a lo reportado en el 2004 cuando la frecuencia fue del 5% de las neoplasias en la infancia⁽⁶⁾. Actualmente para la población derechohabiente al IMSS ocupa el cuarto lugar de las neoplasias en niños⁽⁷⁾. La edad de inicio no varia mucho a la reportada a nivel mundial ya que en nuestro país también se encuentra entre los dos primeros años para el sexo masculino⁽⁶⁾ mientras que en el sexo femenino dos grupos etarios son los mas afectados, el primero entre uno y tres años y el segundo entre los siete y catorce años^(4,6).

La variedad histológica mas frecuente en cuanto a la edad en niños mexicanos tampoco difiere de forma considerable a la reportada a nivel mundial, el Dr. Mejía y colaboradores reporta que los teratomas inmaduros representan el 35.1% de los tumores germinales en niños menores de dos años. En segundo lugar encontró al disgerminoma de ovario (23.4%) con el mayor número de casos entre los siete y catorce años de edad (81.5%) y en tercer lugar el carcinoma embrionario de testículo el cual se presento durante los primeros tres años de vida⁽⁶⁾.

En cuanto al sitio anatómico en nuestra población los tumores gonadales representan el mayor número de casos seguidos de los intracraneales y espinales⁽⁷⁾.

Dehner⁽⁸⁾ hizo una revisión de la distribución anatómica de estos tumores encontrando una mayor frecuencia en orden decreciente a nivel sacrococcígeo, ovario, testículo, mediastino y sistema nervioso central^(4,8). Los tumores extragonadales representaron el 50% de todas las neoplasias germinales siendo el sitio

mas afectado nuevamente el sacro seguida del sistema nervioso central ^(3,4,9) y son extremadamente raros en el tracto genital (no gonadal) ⁽³⁾.

CLASIFICACION:

Los tumores germinales en la infancia son diferentes a los de la edad adulta tanto por el sitio primario, edad de distribución e histología por lo que se utilizan dos principales clasificaciones en niños; la Clasificación del Trabajo la cual establece las características histológicas (tabla 1) y la segunda clasificación define el estadio de la enfermedad que es la que se utiliza con mayor frecuencia con fines quirúrgicos y de tratamiento (tabla 2)⁽¹⁰⁾

Tabla 1. Clasificación del Trabajo de Tumores de Células Germinales en Niños ⁽⁸⁾.

I.	Germinoma
	a. No invasivo: neoplasia de células germinales intratubular.
	b. Invasivo
II.	Teratoma
	a. Maduro
	b. Inmaduro
III.	Carcinoma embrionario
IV.	Tumor de senos endodérmicos
V.	Coriocarcinoma
VI.	Gonadoblastoma
VII.	Tumor de células germinales de histología mixta

Tabla 2. Clasificación por estadio de Tumores de Células Germinales en ovario, testículo y sitios extragonadales ⁽¹⁰⁾.

TESTICULAR:

- I. Limitado a testículo completamente resecado por orquiectomía inguinal alta, sin contaminación macroscópica. No hay evidencia clínica, radiológica o histológica de enfermedad. Con marcadores tumorales normales o desconocidos al diagnóstico. Ganglios retroperitoneales ipsilaterales negativos.
- II. Enfermedad microscópica en escroto o cordón espermático alto (menos de 5cm del extremo proximal). Ganglios retroperitoneales menores a 2cm. Incremento de marcadores tumorales los cuales después de un periodo disminuyen.
- III. Ganglios retroperitoneales positivos mayores de 2cm. No involucro visceral o extra abdominal.
- IV. Enfermedad metastásica a distancia incluyendo hígado.

OVARIO:

- I. Limitado a ovario con líquido peritoneal negativo. No evidencia clínica, radiológica o histológica de enfermedad. Marcadores tumorales negativos.
- II. Enfermedad microscópica residual, ganglios menores de 2cm y líquido peritoneal negativo. Los marcadores pueden ser positivos o negativos.
- III. Tumor residual macroscópico con ganglios mayores a 2cm. No involucro visceral pero líquido peritoneal positivo.
- IV. Enfermedad metastásica a distancia incluyendo hígado.

EXTRAGONADAL:

- I. Completamente resecado con marcadores tumorales negativos. No evidencia macroscópica de tumor.
- II. Tumor residual microscópica. Ganglios negativos.
- III. Tumor residual macroscópico. Ganglios positivos o negativos.
- IV. Metástasis a distancia incluyendo hígado.

HISTOLOGIA DE LOS TUMORES GERMINALES:

Los tumores germinales en la edad pediátrica incluyen varias entidades histológicas y a continuación se describen brevemente:

GERMINOMA: Es un termino utilizado para los seminomas cuando su localización es testicular o bien disgerminoma cuando es ovárico, pero cuando la neoplasia ocurre a nivel extragonadal se denomina "Germinoma". Histológicamente son de color rosado grisáceo de consistencia elástica ocasionalmente con pequeños focos de necrosis y hemorragia, microscópicamente forman láminas o cordones separados por un estroma fibroso el cual esta infiltrado por linfocitos así como granulomas compuestos por células gigantes⁽¹¹⁾.

Los germinomas en la edad pediátrica ocurren en su mayoría en niñas durante la pubertad temprana sin embargo en niños adolescentes su localización más común es la glándula pineal^(8,11). Los germinomas de ovario representan el 11% de los tumores de ovario en niñas y aproximadamente el 25-30% de todos los tumores de células germinales; la mayoría de las pacientes son genotípicamente y fenotípicamente normales, cuando el tumor se confina a ovario la sobrevida reportada a cinco años es de 90-95%⁽⁸⁾. Los marcadores tumorales que pueden encontrarse incrementados son: fosfatasa alcalina placentaria, c-kit y beta hormona gonadotropina criónica humana (b-HCG)⁽¹¹⁾.

TERATOMA INMADURO: Macroscópicamente pueden ser, quistitos, sólidos o mixtos, se componen de las tres capas germinales sin embargo estos tumores contienen tejido indiferenciado usualmente neuroepitelio⁽¹¹⁾. El sitio anatómico más afectado en

la edad pediátrica en orden de importancia son el teratoma sacrococcígeo y teratoma de ovario ⁽⁸⁾.

Algunos teratomas inmaduros contienen pequeños fragmentos de tumor de senos endodérmicos por lo que es habitual que la alfa feto proteína se encuentre incrementada en estos pacientes, a pesar de que en algunas ocasiones no se observe histológicamente y esto puede ser secundario a que la toma de la biopsia es pequeña respecto al tamaño del tumor por lo tanto es recomendable determinar los marcadores tumorales previo a la Cirugía y si son positivos el tumor se manejaría como un tumor germinal mixto ^(12,13).

CARCINOMA EMBRIONARIO: Es una patología rara en niños generalmente no se presenta de forma pura habitualmente estas células malignas se mezclan con otras clases de tumores de células germinales. Se caracteriza por tener células grandes con núcleo grande y alargado pero con nucleolo redondo. El patrón principal es de tipo epitelial y consiste en un extenso conjunto de células con necrosis central. Los patrones seudotubular y papilar pueden confundirse con un tumor de senos endodérmicos pero al tratarse de un carcinoma embrionario la AFP se encontrara negativa ⁽¹¹⁾.

TUMOR DE SENOS ENDODERMICOS: Es la variedad histológica mas frecuente de los tumores germinales en los niños representa el 62% de los tumores testiculares ⁽¹²⁾. El 75% se presenta en los dos primeros años de vida ⁽⁵⁾. El ovario, testículo y región sacrococcígea es el sitio con mayor frecuencia pero también puede aparecer en la glándula pineal, tercer ventrículo, mediastino anterior, vagina e hígado.

Su característica histológica típica es una estructura parecida al glomérulo renal formado por un vaso sanguíneo central cubierto por células germinales “cuerpo Schiller-Duval”, se encuentran cuerpos hialinos intra y extracelulares y cuando se tiñen con técnicas inmunohistoquímicas se detecta AFP. Este tipo de tumores es altamente maligno con pobre pronóstico ⁽⁸⁾. El marcador tumoral por excelencia es la AFP que se encuentra elevada en el 90% de los casos ^(5,11-15).

CORIOCARCINOMA: No es una entidad común en la edad pediátrica, su origen es del trofoblasto y del sincitiotrofoblasto, junto con el tumor de senos endodérmicos es un ejemplo de diferenciación extraembrionaria de células germinales malignas. La mayoría de los coriocarcinomas de ovario se combinan con otros tumores de células germinales y esta la razón por la que este tipo de tumores tienen una conducta muy agresiva ⁽⁸⁾.
Histológicamente

son idénticos a los tumores placentarios. El grupo etario de alto riesgo abarca mujeres entre los 15 y 19 años de edad. Los principales sitios afectados son glándula pineal, tercer ventrículo, mediastino anterior ovario y testículo. Dentro de las principales manifestaciones clínicas se encuentra la pubertad precoz y hemorragias masivas. El sincitiotroflablasto elabora grandes cantidades B-HGC por lo que la fracción beta de esta hormona es el marcador tumoral por excelencia para este tipo histológico^(11,13,14).

GONADOBLASTOMA: Es una neoplasia intratubular la cual ocurre en gónadas disgenéticas en el 25% de los casos⁽⁵⁾. Los afectados son fenotípicamente femeninos pero se ha asociado con la presencia de cromosoma Y el 75% de los casos presentan cariotipo 46XY. Generalmente son tumores pequeños de 1-3cm de diámetro de color gris oscuro o café esta formado por células germinales y por derivados de los cordones sexuales-estroma y en ocasiones se observan calcificaciones. El pronóstico generalmente es bueno⁽¹¹⁾.

TUMORES GERMINALES DE HISTOLOGIA MIXTA: Es una designación que se hace en general a las neoplasias que se presentan en sistema nervioso central, mediastino anterior, ovario testículo los cuales pueden contener elementos de teratoma maduro e inmaduro, pero asociados a uno o mas patrones malignos⁽⁸⁾. Los marcadores que se encontrarán incrementados dependerán del componente histológico del tumor pudiendo ser la alfa fetoproteína, hormona gonadotropina coriónica fracción beta y antígeno carcinoembrionario⁽¹¹⁾

Los tumores de células germinales son de las patologías que tienen marcadores bioquímicos estos son clínicamente útiles para la evaluación diagnóstica, pronostico, terapéutica inicial así como en el seguimiento durante la terapia, ya que son reversibles así mismo se relacionan directamente con la extensión y tamaño del tumor^(9,13). Los estudios de gabinete también son una herramienta importante para la evaluación diagnóstica inicial, valoración de presencia de recaída o bien para observar la extensión del tumor y poder estadificarlo los de mayor utilidad son la radiografía simple el ultrasonido y la tomografía⁽¹⁶⁾.

TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA:

Debido a la heterogeneidad relativa en cuanto a histología, sitio de origen, edad de aparición el plan de tratamiento debe ser individualizado así por ejemplo la resección quirúrgica es el tratamiento de elección para los tumores germinales en estadio I con marcadores negativos posteriormente se vigilaran de forma estrecha los marcadores tumorales y las manifestaciones clínicas todo esto con el fin de disminuir los riesgos tóxicos de la quimioterapia^(11, 16,17). Pero en lesiones con marcadores positivos la resección completa del tumor mas la quimioterapia basada en platino será el tratamiento de elección teniendo como finalidad no sacrificar estructuras vitales^(3,9). La radioterapia se recomienda únicamente para tumores seminomatosos⁽⁹⁾. Antes de la terapia multimodal basada en platino los tumores germinales tenían un pobre pronóstico, la terapia utilizada consistía en vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida (VAC) con o sin adriamicina (VACA), en la actualidad es poco utilizado debido a que la supervivencia libre de enfermedad era menor del 50% para tumores germinales extragonadales o en estadios avanzados⁽¹⁸⁾.

La combinación de quimioterapia basada en dosis estándar de cisplatino (20mg/m²sc) por un día, etoposido 100mg/m²sc cada 24 horas por 5 días y dosis bajas de bleomicina (15UI/ m²sc cada 24horas por 4 días (esquema BEP) durante cuatro ciclos administrados cada 21 días ha tenido buenos resultados con una adecuada tolerancia. Paúl Rogers y colaboradores realizaron un estudio prospectivo el cual tuvo una duración de 6 años incluyeron 74 pacientes con tumores germinales gonadales en

estadio I y II 57 mujeres y 17 hombres a estos pacientes se les otorgo el esquema BEP los resultados se obtuvieron por medio del método Kaplan-Meier la supervivencia libre de enfermedad alcanzada a 6 años se reporto de 94.5% y la supervivencia total de 95.7% para los tumores testiculares estadio II y tumores ováricos estadio I y II ⁽¹⁹⁾. Sin embargo para los tumores de alto riesgo estadio III o IV el pronóstico es pobre con una supervivencia libre de enfermedad de 80.5% y supervivencia total de 86% a seis años por lo que Bárbara Cushing y colaboradores en un intento de mejorar la supervivencia de estos pacientes realizó un estudio prospectivo en el que comparó el esquema (BEP) a dosis estándar contra un esquema basado en altas dosis de cisplatino ($40\text{mg}/\text{m}^2\text{sc}$) mas bleomicina y etoposido a dosis estándar (ABEP) en este estudio se captaron 299 pacientes de los cuales 116 eran mujeres y 183 hombres de estos 60 presentaban tumor testicular con estadio III o IV, 74 niñas con tumor de ovario también en estadio III o IV, los tumores germinales extragonadales representaron el mayor número de casos (165) ya que se incluyeron sin importar el estadio. La respuesta al tratamiento con dosis estándar de BEP fue de 51% contra 58% al administrar dosis altas de cisplatino con lo cual la diferencia no fue significativa ($P=0.1519$). En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad el resultado fue estadísticamente significativo ($P=0.03$) con $85\% \pm 3.0\%$ para quien recibió dosis convencionales y $88.8 \pm 2.6\%$ para quien recibió dosis altas. La supervivencia total entre ambos grupos no obtuvo diferencia estadísticamente significativa ($P=0.1756$) ya que con dosis altas la supervivencia fue de $91.7\% \pm 3.3$. y con dosis habituales de $86\% \pm 4.1$ Con estos resultados se concluyo que la administración de altas dosis de cisplatino únicamente mejora la supervivencia libre de enfermedad pero la supervivencia total es similar para ambos y la toxicidad con altas dosis de cisplatino fueron mayores, dentro de las principales se encontraron neutropenia, trombocitopenia, neuropatía, náusea, vómito por lo que su utilización es limitada ⁽¹⁰⁾.

Otra modalidad de tratamiento consiste en carboplatino ($600\text{mg}/\text{m}^2\text{sc}$ x 1 dosis), etoposido ($120\text{mg}/\text{m}^2\text{sc}$ x 3 dosis) y bleomicina ($15\text{UI}/\text{m}^2\text{sc}$ x 2 dosis) esquema JEB en un estudio realizado por By J.R Mann y colaboradores en el que incluyeron de forma prospectiva a 184 pacientes con tumores germinales de los cuales a 137 se les otorgo este régimen de tratamiento sus resultados de supervivencia total a 5 años fue de 90.9% (IC95% $83.9\%-95\%$) y la supervivencia libre de enfermedad fue de 87.8% (IC95% $81.1\%-92.4\%$) en el cual se correlacionó de forma clara el estadio con la supervivencia ya que para los tumores en estadio I la sobrevida fue de 100% (IC95% $84.6-100\%$ $P=0.07$) pero para los tumores en estadio IV la supervivencia disminuyo de forma dramática a 78% (IC95% $63.2-88\%$ $P=0.07$) con lo cual se concluyo que este esquema de tratamiento es eficaz para pacientes con tumores germinales recurrentes pero debe quedar a consideración del clínico por los riesgos tóxicos y su administración siempre será intrahospitalaria ^(17,18).

El esquema basado en cisplatino $20\text{mg}/\text{m}^2\text{sc}$ IV por 1-5 días, vinblastina $3\text{mg}/\text{m}^2\text{sc}$ IV por 2 días y bleomicina $15\text{U}/\text{m}^2$ IV (esquema PBV) se sugiere como una terapia de rescate para tumores testiculares diseminados con buenos resultados con una sobrevida libre de enfermedad de 97% sin embargo la principal meta de este tratamiento es disminuir los efectos tóxicos sobre todo a nivel renal y pulmonar ⁽¹¹⁾ como lo menciona Rainer J y colaboradores en un estudio donde incluyeron a 106 pacientes con tumores testiculares en estadio I, II o III de los cuales 33 tuvieron progresión de la enfermedad pero la respuesta para pacientes con histología de saco vitelino la supervivencia libre de

enfermedad fue de 100% a 49 meses, cabe mencionar que no existe un análisis estadístico en este estudio. ⁽²⁰⁾

Como hemos mencionado supervivencia en las dos últimas décadas ha mejorado de forma considerable y esto se debe a los tratamientos quimioterapéuticos integrales más efectivos basados en cisplatino así como la comprensión de la biología de los tumores germinales ^(10,19).

Se requiere un registro poblacional de las neoplasias para valorar la supervivencia de los niños con cáncer puesto que en los países donde ha aumentado la supervivencia en términos generales se espera disminución de la mortalidad deduciéndose que esto se debe al impacto que tiene la aplicación de tratamientos posiblemente más efectivos e integrales, en nuestro país existe un serio problema ya que la mortalidad se ha incrementado para los tumores germinales en el periodo de 1990-1994 se estimó en 0.6% y para 1995-2000 se reportó un incremento de 1% ⁽²¹⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Muy poco se sabe de la epidemiología del cáncer en la edad pediátrica en México así mismo no existen estudios acerca de la supervivencia de tumores germinales en nuestra unidad UMAE Dr. Gaudencio González Garza, por lo que no podemos valorar la eficacia en el manejo de estos pacientes y tampoco podemos saber si requiere algún cambio en la estrategia de su tratamiento integral, para mejorar la supervivencia de tal forma que surgió la siguiente pregunta:

¿Cuál es la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes pediátricos con tumores germinales malignos en el período comprendido de Enero 2000 a Diciembre 2005, atendidos en el Servicio de Oncología pediátrica de la UMAE Dr. Gaudencio González Garza?

JUSTIFICACION:

Los tumores de células germinales son raros representan entre 3% y 6.8 % de las neoplasias germinales reportadas en la edad pediátrica. ocupando el cuarto lugar de las neoplasias reportadas en niños derechohabientes del IMSS. En nuestro medio de afluencia es más frecuente representando hasta el 8%, y dado que no existen estudios realizados en nuestra población, consideramos que es importante conocer la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad con la finalidad de evaluar el manejo integral médico (como la detección, derivación al especialista, diagnóstico y tratamiento en forma oportuna), de nuestros pacientes con la finalidad de mejorar la calidad de atención, y aportar conocimientos, que sirvan de base para la realización de otros estudios.

OBJETIVOS

GENERAL

Conocer la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes pediátricos con tumores germinales malignos del servicio de Oncología Pediátrica de la UMAE Dr. Gaudencio González Garza, en el período comprendido del 1° Enero del 2000 al 31 de Diciembre del 2005.

ESPECIFICOS

- 1) Conocer la supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes con teratoma inmaduro con los diferentes esquemas de tratamientos empleados.
- 2) Conocer la supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes con germinoma con los tratamientos empleados.
- 3) Conocer la supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes con tumor de senos endodérmicos con los diferentes esquemas de tratamientos empleados
- 4) Conocer la supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes con carcinoma embrionario con los diferentes esquemas de tratamientos utilizados
- 5) Conocer la supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes con coriocarcinoma con los diferentes esquemas de tratamientos empleados
- 6) Conocer la supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes con tumor de células germinales de histología mixta con los diferentes esquemas de tratamientos empleados.

HIPOTESIS

No requiere por ser un estudio descriptivo

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO

Es una cohorte retrospectiva observacional

POBLACION DE ESTUDIO

Todos los pacientes menores de 16 años de edad, con diagnóstico de tumor germinal maligno diagnosticado entre Enero del 2000 a Diciembre del 2005 y que recibieron tratamiento quirúrgico, quimioterapia, radioterapia o en combinación de acuerdo al estadio de clasificación y que hayan sido atendidos en el servicio de Oncología Pediátrica de la UMAE Dr. Gaudencio González Garza.

METODOLOGIA

El lugar donde se llevará a cabo la presente investigación será en el servicio de Oncología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad: Hospital General Gaudencio González Garza, del Instituto Mexicano del Seguro.

1. Primero se obtendrá el registro de pacientes con tumores germinales en el servicio de Oncología Pediátrica diagnosticados en el periodo 1º Enero del 2000 al 31 de Diciembre del 2005.
2. Se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes seleccionados.
3. Se recolectaran los datos en hoja especial (anexo 1), incluyendo: primero nombre del paciente, edad, género, fecha de diagnóstico, fecha de última revisión médica del paciente, sitio primario afectado, tipo histológico, edad al diagnóstico, niveles de marcadores tumorales(AFP, FBHGCH) de forma inicial y final esquema de tratamiento iniciado, en caso de haber presentado recaída fecha de establecimiento y sitio anatómico de la misma y por último estado actual del paciente (vivo o muerto) y de la enfermedad (remitida o activa).
4. Se realizará una base de datos con los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.
5. Se realizara de acuerdo a los datos recabados un análisis descriptivo con números absolutos, porcentajes para las variables nominales y para las variables cuantitativas con distribución normal medias y desviación estándar. En el análisis multivariado para variables binarias compuestas por supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad: se determinará con la curva de supervivencia de Kaplan Meier y para comparación entre grupos para establecer la significancia con la prueba de long-rank; las variables confusoras con riesgo proporcional de Cox.
6. Se analizará la información de esta base de datos para obtener la supervivencia total y libre de enfermedad de los pacientes con tumores germinales en el servicio de Oncología Pediátrica.
7. Se llevará a cabo la impresión de la investigación para presentarse y obtener el título de la especialidad en Pediatría Médica.
8. Se publicara en revista indexada.

IDENTIFICACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE:

Tratamiento otorgado de acuerdo a su clasificación por estadio: Tratamiento quimioterápico con los esquemas: PVB (cisplatino, vinblastina y bleomicina), PEB (cisplatino, etoposido, bleomicina), JEB (carboplatino, etoposido, bleomicina) y esquema VACE (vincristina, actinomicina, ciclofosfamida y epirrubicina)

Tratamiento Quirúrgico, Radioterapia

Definición conceptual: Los esquemas antineoplásicos constituyen un conjunto de drogas citotóxicas que intervienen en el ciclo celular encaminadas a controlar o curar una enfermedad.

Tratamiento quirúrgico consiste en la extirpación total o parcial del tumor

Radioterapia: consiste en la aplicación de radiaciones ionizantes para matar las células tumorales

Definición operacional: De acuerdo al tipo de tumor, clasificación histológica o clínica se determina que esquema de tratamiento recibe, las dosis, tiempo y forma de aplicación se especifica en el anexo 2

Tipo de variable: Nominal:

Escala de medición: Dicotómica.

INDICADORES: -

-Quimioterapia	si	no
-Radioterapia	si	no
-Cirugía	si	no

VARIABLES DEPENDIENTES:

Supervivencia:

- a) Global
- b) Libre de enfermedad.

SUPERVIVENCIA GLOBAL:

Definición conceptual: Es el tiempo que el paciente ha estado vivo desde el momento del diagnóstico hasta su último control o hasta su fallecimiento.

Definición operacional: Es el tiempo en meses a partir del diagnóstico, hasta su fallecimiento o última revisión del paciente

Tipo de variable: cuantitativa discreta

Escala de medición: Razón.

Indicador: Meses

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD:

Definición conceptual: Es el tiempo transcurrido desde la fecha que integra remisión completa hasta la fecha que ocurre la primera recaída, muerte o el último contacto si ninguno de los anteriores ocurrió.

Definición operacional: Es el tiempo en meses que el paciente permanece sin actividad tumoral el cual se determina desde que remite hasta que ocurre la primera recaída.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta

Escala de medición: Razón

Unidad de medición: Meses

VARIABLES DEMOGRAFICAS:

EDAD

Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico.

Definición operativa: Se verificará la edad en el expediente y con la afiliación de SS.

Variable: Cuantitativa discreta

Escala de medición: Razón

Indicador: años

GÉNERO

Definición conceptual: Características Biológicas que distingue el hombre de la mujer.

Definición operacional: Se verificará en el expediente clínico

Variable: Cualitativa nominal.

Escala de medición: Dicotómica

Indicador: Hombre/ mujer

VARIABLES DE CONFUSIÓN:

HISTOLOGIA DE LA ENFERMEDAD

Definición conceptual: Es la observación microscópica del tumor y de acuerdo a la histología se utiliza la clasificación del trabajo reconocida internacionalmente referida en los antecedentes.

Definición operacional: Se verificará en el expediente clínico el reporte de Patología cual es el tipo de tumor de acuerdo a la observación histológica

Variable: Cualitativa.

Escala de medición ordinal

Indicador: tipo de tumor

ESTADIFICACIÓN:

Definición Conceptual: Clasificación por estadio de los tumores de células germinales en ovario, testículo y sitios extragonadales la cual es reconocida internacionalmente para ayudar a decidir el manejo quirúrgico y terapia adyuvante de los tumores de células germinales.

Definición operativa: Se verificará en el expediente clínico que estadio se clasificó

Variable: Cualitativa.

Escala de medición: ordinal

Indicador Estadio 1: Completamente resecado con marcadores tumorales negativos. No evidencia macroscópica de tumor.

Estadio II: Tumor residual microscópico. Ganglios negativos. Marcadores tumorales positivos.

Estadio III: Tumor residual macroscópico. Ganglios positivos o negativos.

Estadio IV: Metástasis a distancia incluyendo hígado.

ASPECTOS ESTADISTICOS

ANÁLISIS DESCRIPTIVO:

Se utilizaran números absolutos, proporciones o porcentajes para variables nominales, para variables cuantitativas con distribución normal medias y desviación estándar y con distribución diferente a las normales medianas e intervalos intercuartílicos.

ANÁLISIS MULTIVARIADO:

Para variables binarias compuestas para supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad: mediante curva de supervivencia de Kaplan Meier y la comparación entre grupos para establecer la significancia con la prueba de long-rank; las variables confusoras con riesgo proporcional de Cox.

ETICA

En el presente estudio no viola ninguno de los principios 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 en 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 (Titulo 5º) y a las normas dictadas por el Instituto Mexicano del Seguro Social para este mismo fin. También respetara los principios bioéticos de autonomía, justicia y beneficencia. No requiere de la firma del familiar por ser un estudio retrospectivo, no invasivo, observacional, y en el cual no se dañará de ninguna forma al paciente, de cualquier manera la información será manejada de forma confidencial.

FACTIBILIDAD Y RECURSOS

Esta investigación se considera factible ya que solo requiere de la información (expedientes), recursos humanos (investigador), físicos (archivo) disponibles en la unidad y materiales básicos (sistema personal de computación, papelería, CDs). No requiere del financiamiento ni el apoyo de otras instituciones.

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

No se requieren para el presente estudio.

RESULTADOS:

De la base de datos de niños con cáncer se capturaron un total de 78 pacientes con tumores germinales malignos en el periodo comprendido del 2000 al 2005, de estos sólo 69 reunieron los criterios de inclusión, 37(53.6%) correspondieron al género femenino y 32(46.3%) al género masculino con una relación hombre: mujer 1:1.15. El promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 8.32 años y la DE 5.6. La edad mínima de presentación fue al nacimiento (con un tumor germinal mixto sacrococígeo) y una máxima de 15.6 años (tabla 1y 2). Los marcadores tumorales resultaron positivos al diagnóstico en 34 casos, 32 casos salieron negativos cabe indicar que esto fue por falta de reactivo al diagnóstico más que por ser realmente negativos pero dentro de su seguimiento sí se tenía el control de los marcadores ya negativos, sólo 3 pacientes se desconoció el nivel de marcadores debido a que estaban extraviados los resultados en su expediente clínico (Tabla 2)

El mayor número de pacientes captados por año fue en el 2004 con 17 pacientes y con el menor número de casos en el año 2000 con 6 pacientes (tabla3).

La **localización anatómica** más frecuente del tumor primario en orden decreciente fue a nivel gonadal con 79.7% (27 mujeres contra 28 hombres), los tumores extracraneales y extragonadales representaron el 11.5% de la muestra siendo la mayoría mediastinales, las neoplasias intracraneales ocuparon el menor número de casos con 8.6%, de estas la mayoría son germinomas de la pineal. (Tabla 2y 4).

Se observa que el **grupo etáreo** más afectado independientemente del sitio anatómico referido son los adolescentes (56.5%) seguida de los preescolares (18.8%) y finalmente los lactantes (15.9%), llamando la atención que los escolares se vieron poco afectados (8.6%) (Tabla 4).

De acuerdo a la **histología** el tipo más frecuente fue el tumor germinal mixto en 26 pacientes (37.6%), seguido de la variedad senos endodérmicos (27.5%), germinoma (20.2%), teratoma inmaduro (11.5%), lo menos frecuente fue encontrar los tumores germinales malignos puros del tipo coriocarcinoma y carcinoma embrionario con igual proporción (1.4%) con un paciente respectivamente. De acuerdo al diagnóstico histopatológico y edad nuevamente los adolescentes son los más afectados ya que todas las entidades histológicas se presentan con mayor frecuencia en mayores de 10 años ocupando el Tumor Germinal Mixto y el Germinoma Pineal el mayor número de casos con un porcentaje representado en 42%, el tumor de senos endodérmicos se detectó con mayor frecuencia en menores de 4 años de edad con un porcentaje de 20.28%.(Tabla 5).

En cuanto al **tratamiento** otorgado los 69 pacientes recibieron tratamiento quirúrgico que involucro biopsia, resección parcial o resección total; 67 con algún esquema de quimioterapia y los 2 restantes solo se les hizo resección total del tumor y por ser etapa I y Teratoma Inmaduro se dejaron sin quimioterapia y en vigilancia oncológica. A 6 pacientes con tumor intracraneal se les dio radioterapia y a uno con tumor testicular también la recibió (Tabla 2). De los 69 pacientes 9 fallecieron; 7 por recaída y falta de respuesta al tratamiento y 2 por progresión de la enfermedad sin haber logrado remisión de la misma con resistencia farmacológica. De los 60 pacientes vivos que restan hasta la fecha continúan en vigilancia y sin actividad tumoral 40 pacientes, 4 niños continúan en tratamiento farmacológico, 12 paciente se egresaron del servicio por edad (de ellos solo uno con actividad tumoral) y se han otorgado 4 altas por curación.

La **supervivencia total** para los tumores germinales malignos a 80 meses se estimó en 87% (grafico1).

La **supervivencia libre de enfermedad** fue de 79.4% (grafico2).

En cuanto a la supervivencia total por grupo histológico se observó que el tumor de senos endodérmicos tiene una menor supervivencia la cual se estimó en 78.9% seguida del tumor germinal mixto con 80.8% y para el germinoma, teratoma inmaduro, coriocarcinoma y carcinoma embrionario en 100% cabe mencionar que estos 2 últimos solo se presentaron en un paciente; sin diferencia significativa entre los tipos histológicos (grafica 3).

La supervivencia total por sitio anatómico en orden ascendente es para los tumores extragonadales y extracraneales con 75% para los tumores gonadales de 87.3% obteniéndose la supervivencia para los tumores intracraneales de 100%; sin diferencia significativa entre los diversos sitios anatómicos (grafico 4).

De acuerdo al estadio como es de esperarse la mejor supervivencia total fue para el estadio I con una supervivencia de 100% para el estadio II de 94.1%, 85.7% para el estadio III y por último para el estadio IV la supervivencia fue de tan solo 33.3%. Con diferencia significativa entre ellos con $p < 0.05$ (grafico 5)

Del grupo de pacientes 14 (20.2%) presentaron recaída de los cuales 9 fallecieron. Los sitios más frecuentes fueron el lecho primario, pulmón y ganglios retroperitoneales.

ANALISIS DE RESULTADOS Y DISCUSION

De acuerdo a lo referido en los estudios epidemiológicos publicados y los hallazgos de nuestro estudio no encontramos diferencia en relación con el género ^(4,16), la edad al diagnóstico por grupo de edad que predominó en el estudio fue en menores de 4 años y en mayores de 10 años al igual que lo reportado en la literatura nacional e internacional en la que se refiere que la edad de inicio se encuentra dentro de los dos primeros años para el sexo masculino y en el sexo femenino existen dos picos el primero entre uno y tres años y el segundo a los catorce años ^(4,6).

Al analizar la presentación anatómica más frecuente nuestros datos coinciden con lo que reporta Fajardo ⁽⁷⁾ en su estudio epidemiológico en donde los tumores germinales gonadales representaron el mayor número de casos seguida de la localización extragonadal y extracraneal y finalmente las tumoraciones intracraneales a diferencia de lo reportado internacionalmente donde el sitio anatómico mas frecuente es a nivel sacrocóccigeo, seguida de a nivel gonadal, mediastinal y finalmente intracraneal⁽⁸⁾

En cuanto al grupo histológico observamos que el mayor número de casos fue el tumor germinal mixto seguido del tumor de senos endodérmicos, germinoma, teratoma inmaduro lo cual no coincide a lo reportado en la literatura donde se refiere que el tumor de senos endodérmicos es la variedad histológica mas frecuente pero cabe mencionar que en cuanto a la edad de inicio de la enfermedad y grupo histológico nuestros resultados si coinciden ya que la mayoría de los estos tumores de senos endodérmicos se presentaron en menores de dos años de edad así como lo refiere Dehener en su artículo ⁽¹²⁾, en cuanto al carcinoma embrionario y coriocarcinoma solo se presento en el 1.4% de la población estudiada los que nos indica que efectivamente es una entidad histológica poco frecuente en la infancia ^(11,13,14).

Al hablar de tratamiento quirúrgico la resección total, parcial o toma de biopsia se realizo a todos los pacientes y se dio algún esquema de quimioterapia a 67 niños, a los dos restantes como lo menciona Cushing⁽¹¹⁾ y Jr Mann⁽¹⁷⁾ no se otorgo debido a que el tumor se presentaba en estadio 1 con marcadores negativos por lo que el tratamiento de elección es la extirpación completa con vigilancia estrecha de los marcadores tumorales y las manifestaciones clínicas de recidiva con el fin de disminuir los riesgos tóxicos de la quimioterapia. La radioterapia se reservo prácticamente para los tumores intracraneales.

Haciendo referencia a la supervivencia libre de enfermedad esta se registro en 79.4% la cual es menor respecto a la obtenida por Paúl Rogers y colaboradores⁽¹⁹⁾ en la que alcanzo una supervivencia libre de enfermedad de 94.5% pero cabe mencionar que solamente incluyo tumores gonadales en estadio I y II. Sin embargo Cushing, Giller Roger ⁽¹⁰⁾ obtuvieron una supervivencia libre de enfermedad de 85% para tumores estadio III y IV.

La supervivencia total (SVT) en nuestra población se registro en 87%. En nuestro estudio al comparar grupo histológico y supervivencia no obtuvimos diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo coincidimos al igual que Dehner y Jr Mann^(8,17) que el tumor de senos endodérmicos es el de peor pronóstico con una supervivencia de 78.9%, y el germinoma con mejor pronóstico de 100%⁽¹⁷⁾

La supervivencia total obtenida respecto al sitio anatómico fue menor para los tumores extragonadales y extracraneales seguida de los tumores gonadales y la mejor sobrevida fue de 100% para los tumores intracraneales; sin diferencia significativa entre los diversos sitios anatómicos lo cual no coincide a lo mencionado por Frederick J. Descola⁽²¹⁾ donde su supervivencia la reporta más alta para los tumores gonadales y mas baja para los tumores intracraneales.

Dado que la SVT nos ayuda a saber el pronóstico de muerte en esta enfermedad se decidió ver si tenía alguna relación con el sitio de aparición de la enfermedad, el tipo histológico o el estadio en que se capta el paciente para darle tratamiento con fines curativos y de acuerdo a nuestros resultados el estadio al diagnóstico fue el único parámetro donde se obtuvo una diferencia significativa con una $P < 0.05$ ya que al igual que lo mencionan diversos estudios internacionales^(11,17) la mejor supervivencia total fue para el estadio I y II seguida del estadio III y por último para el estadio IV donde supervivencia total fue de 33.3% ; que es menor a lo referido a nivel mundial⁽¹⁷⁾.

CONCLUSIONES

1. Los tumores de células germinales son una entidad cada vez mas frecuente en nuestro medio.
2. No hubo predisposición de género en nuestro estudio.
3. Los grupos etários mas afectados son los adolescentes seguido de los preescolares y lactantes.
4. En nuestra población el sitio anatómico mas afectado es a nivel gonadal.
5. La variedad histológica mas frecuente fue el tumor germinal mixto.
6. No existe diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia para grupo histológico y sitio anatómico
7. El diagnóstico de forma oportuna, es decir detectarlo en menor estadio incrementa por mucho la supervivencia de los pacientes con tumores germinales independientemente del tipo histológico y sitio anatómico afectado.
8. La supervivencia total y la supervivencia libre de enfermedad es menor respecto a lo reportado internacionalmente.

SUGERENCIAS

- Realizar campañas de información a la población abierta por medio de pláticas y carteles con el fin de que conozcan que existe esta patología y la forma de detectarlo oportunamente para mejorar la supervivencia libre de enfermedad y total.
- Capacitar de forma continua a los médicos de primer contacto en la identificación y canalización oportuna de los pacientes con sospecha diagnóstica de tumor germinal por medio de cursos y actualización continúa.
- Promover una adecuada referencia y contrarreferencia de los pacientes que se encuentran en vigilancia ante la sospecha de recaída en tiempo y a través de la adecuada utilización de los medios proporcionados para dicho fin.
- Efectuar protocolos de estudio completos preoperatorios que incluyan de manera estricta la realización de marcadores tumorales o bien tomarlos como máximo dentro de las primeras 36 horas posterior al evento quirúrgico tomando en cuenta las vidas medias de los marcadores que nos sirven para diagnóstico de estas neoplasias
- Hacer hincapié a todo el personal que tenga contacto con el expediente clínico en la importancia de conservarlo completo y ordenado de forma adecuada.
- Continuar con estudios de investigación respecto al tema en nuestro Hospital; por ejemplo realizar ahora estudios acerca de la supervivencia respecto al tratamiento otorgado.

TABLAS

TABLA No 1

Distribución de la población en estudio por grupo etáreo y género de los pacientes con tumores de células germinales del Hospital Dr. Gaudencio González Garza en el periodo 2000-2005.

Género	< 1 año	1-4años	5-9años	10-14años	>15años	TOTAL
Femenino	2	5	4	18	8	37
Masculino	9	8	2	7	6	32
TOTAL	11	13	6	25	14	69

TABLA No 2

Características generales de los pacientes con tumores germinales atendidos en el periodo 2000-2005 de la UMAE. Dr. Gaudencio González Garza.

	No. Pacientes
GENERO	
Femenino	37
Masculino	32
ESTADIO	
I	19
II	34
III	7
IV	9
SITIO PRIMARIO	
Gonadal	55
Extragonadal, extracraneal	8
Intracraneal	6
MARCADORES TUMORALES	
Positivos	34
Negativos	32
Desconocidos	3
TRATAMIENTO OTORGADO	
Farmacológico	67
Radioterapia	7
Quirúrgico	69

TABLA No 3

Frecuencia de los tumores de células germinales por año de diagnósticos en la UMAE Dr. Gaudencio González Garza en el periodo 2000-2005.

AÑO Dx	No.	Porcentaje
2000	6	8.55
2001	9	12.90
2002	14	21.43
2003	10	14.30
2004	17	24.35
2005	13	18.67
TOTAL	69	100

TABLA No 4

Distribución de los tumores de células germinales de acuerdo a sitio anatómico primario afectado y grupo etáreo de los pacientes atendidos en el Hospital Dr. Gaudencio González Garza durante el periodo 2000-2005.

	<1año	1-4años	5-9años	10-14años	>15años	TOTAL No (%)
GONADAL	8	12	5	19	11	55 (79.7)
EXTRAGONADAL Y EXTRACRANEAL	3	1	0	2	2	8 (11.59)
INTRACRANEAL	0	0	1	4	1	6 (8.69)
TOTAL No. (%)	11 (15.9)	13 (18.8)	6 (8.8)	25 (36.2)	14 (20.2)	69 (100)

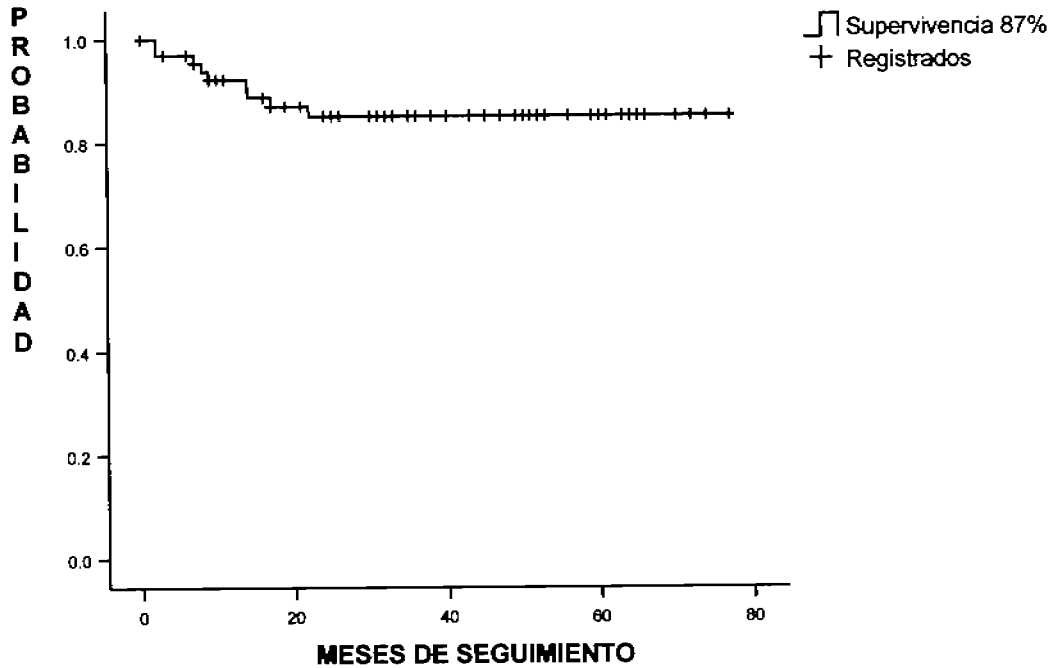
TABLA No 5

Distribución de los tumores de células germinales de acuerdo al diagnóstico histológico afectado y grupo etáreo de los pacientes atendidos en el Hospital Dr. Gaudencio González Garza durante el periodo 2000-2005

	TSE	GERM. MIXTO	GERMINOMA	TERATOMA INMADURO	CORIO	CA. EMB	TOTAL
< 1ño	5	5	1	0	0	0	11
1-4años	9	2	1	1	0	0	13
5-9 años	1	1	1	2	1	0	6
10-14años	1	12	9	3	0	0	25
>15años	3	6	2	2	0	1	14
TOTAL No (%)	19 (27.5)	26 (37.6)	14 (20.2)	8 (11.5)	1 (1.4)	1 (1.4)	69 (100)

GRAFICAS

SUPERVIVENCIA TOTAL



Gráfica 1. Supervivencia total de los pacientes con tumores de células germinales malignos atendidos en la UMAE. Dr. Gaudencio González Garza en el periodo 2000-2005.

GRAFICAS

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

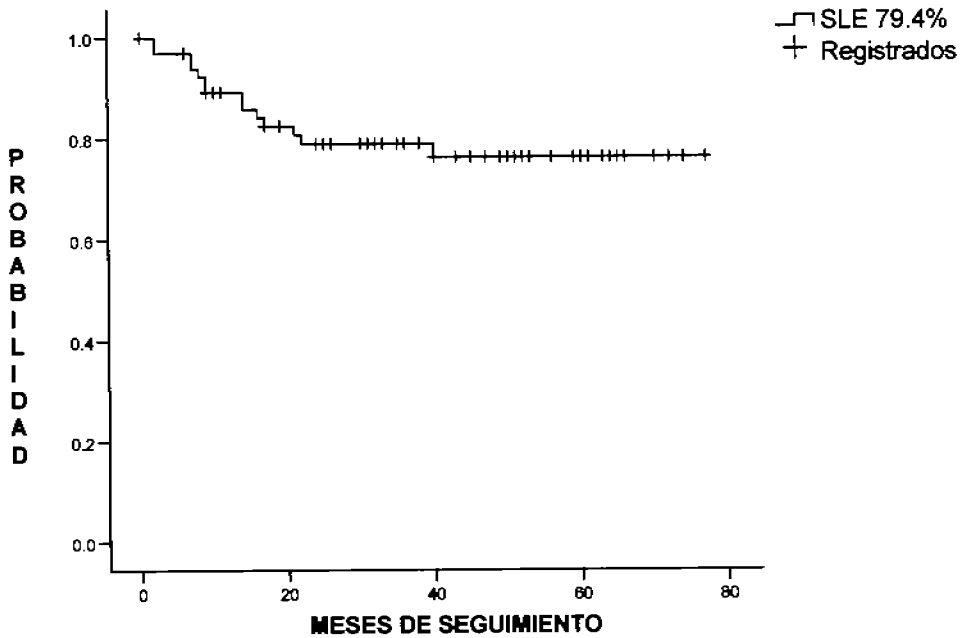


Grafico No.2. Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con tumores de células germinales malignos atendidos en la UMAE. Dr. Gaudencio González Garza en el periodo 20002005.

GRAFICAS

DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO

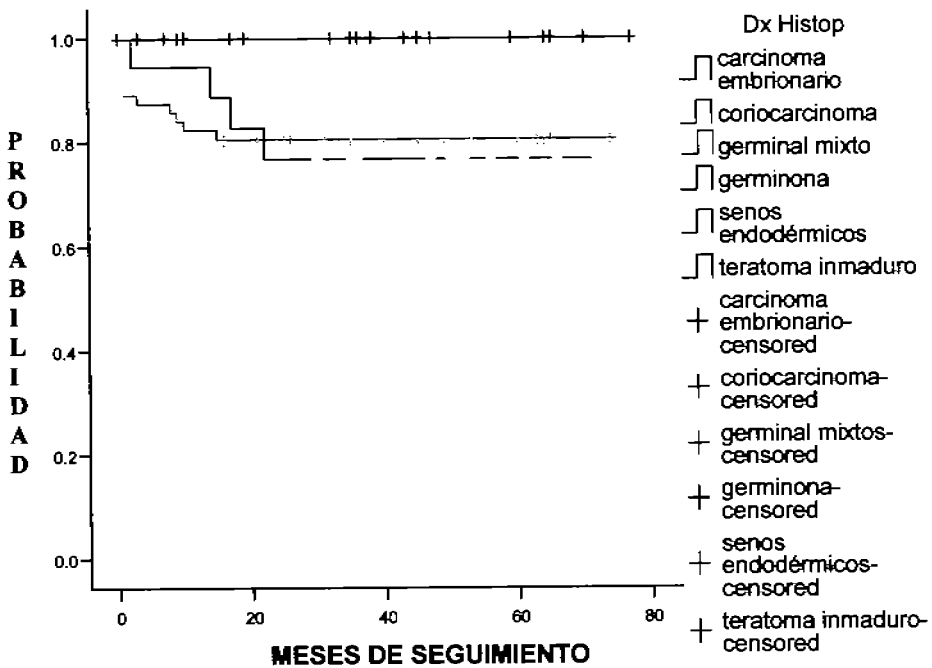


Grafico No.3. Supervivencia de los pacientes con tumores de células germinales malignos de acuerdo al grupo histológico atendidos en la UMAE. Dr. Gaudencio González Garza en el periodo 2000-2005.

GRAFICAS

SITIO PRIMARIO

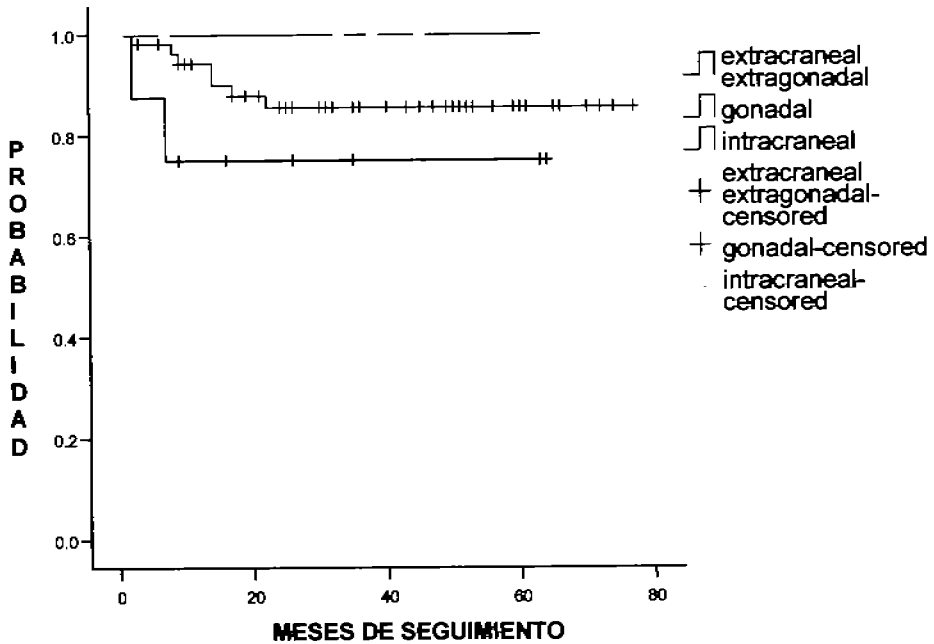


Grafico No.4. Supervivencia de los pacientes con tumores de células germinales malignos de acuerdo al sitio anatómico primario afectado atendidos en la UMAE. Dr. Gaudencio González Garza en el periodo 2000-2005.

GRAFICAS

ESTADIO AL DIAGNOSTICO

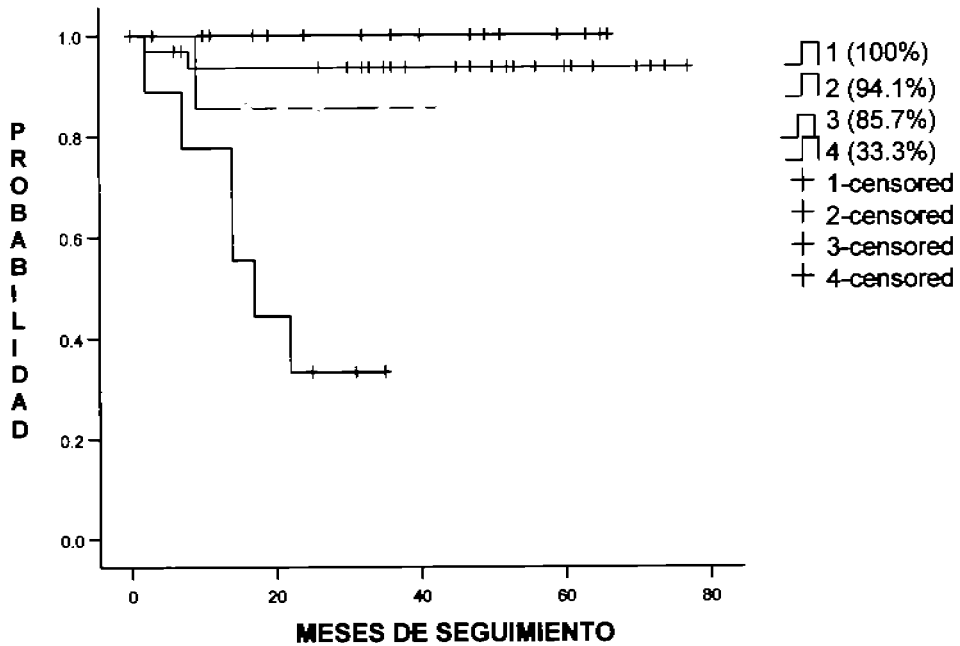


Gráfico No.5. Supervivencia de los pacientes con tumores de células germinales malignos de acuerdo al estadio atendidos en la UMAE. Dr. Gaudencio González Garza en el periodo 2000-2005.

ANEXO No.1

HOJA DE REGISTRO

Fecha de captura de datos: _____.

1. Nombre: _____

2. Afiliación: _____ 3. Edad actual: _____

4. Género: Femenino () Masculino ()

5. Fecha de Diagnostico Inicial: _____

6. Institución donde se realizo diagnóstico: _____

7. Primario afectado: Gonadal () Extragonadal () Sitio anatómico _____

8. Diagnóstico Histopatológico: _____

9. Edad al diagnóstico: _____

10. Presencia de metástasis al momento del diagnóstico: SI () NO ()
ESTADIO AL DIAGNÓSTICO (I) (II) (III) (IV)

11. Marcadores Tumorales:

MARCADORES	Inicio Diagnóstico	Final
AFP		
BHGC		

12. Tratamiento otorgado:

-Quirúrgico: Solo Bx () Resección Parcial () Resección Total ()

-Radioterapia: NO () SI ()

-Farmacológico: NO () SI ()

-Esquema de tratamiento:

PVB (Cisplatino, Vinblastina, Bleomicina) -Número de ciclos: _____

PEB (Cisplatino, Etoposido, Bleomicina) -Número de ciclos: _____

JEB (Carboplatino, Etoposido, Bleomicina) -Número de ciclos: _____

VAC (Vincristina, Actinomicina, Ciclofosfamida) -Número de ciclos: _____

Otro: _____

13. Fecha de última revisión: _____ -

Estado Clínico:

Vivo (años, meses, días) _____

Muerto (años, meses, días) _____

Sin actividad tumoral (años, meses días) _____

Con actividad tumoral (años, meses, días) _____

15. Recaída: NO () SI ()

16. Fecha de recaída: 1a _____

2ª _____

3ª _____

17. Sitio de recaída _____

ANEXO No. 2

Esquemas de quimioterapia se ministran cada 21 a 28 días de acuerdo a la tolerancia hematológica del paciente

a) PVB

Vinblastina $6\text{mg}/\text{m}^2/\text{IV}$ DU hora 0
Bleomicina $30\text{mg}/\text{m}^2/\text{IV}$ DU hora 6
Cisplatino $120\text{mg}/\text{m}^2/\text{IV}$ DU hora 6

b) PEB

Cisplatino $120\text{mg}/\text{m}^2/\text{IV}$ día 1
Bleomicina $30\text{mg}/\text{m}^2/\text{IV}$ día 2
Etopósido $150\text{mg}/\text{m}^2$ IV día 2 y 3

c) JEB

Carboplatino $150\text{mg}/\text{m}^2/$ día 1 y 2
Bleomicina $30\text{mg}/\text{m}^2/\text{IV}$ día 2
Etopósido $150\text{mg}/\text{m}^2$ IV día 1 y 2

d) VAC

Vincristina $2\text{mg}/\text{m}^2/$ DU día 1
Ciclofosfamida $200\text{mg}/\text{m}^2/$ día 1,2,3
Actinomicina D 12-15mcg/kg/día 1,2,3,4

e) VACE (VACA)

Vincristina $2\text{mg}/\text{m}^2/$ DU día 1
Ciclofosfamida $200\text{mg}/\text{m}^2/$ día 1,2,3
Actinomicina D 12-15mcg/kg/día 1,2,3,4
Epirrubicina ($50\text{-}60\text{mg}/\text{m}^2/$ DU) o Adriamicina ($20\text{-}40\text{mg}/\text{m}^2/\text{DU}$) día 1

BIBLIOGRAFIA

1. Ueno T, Oishi Yumiko, Nagata Michio, Tsumada Jaime, Anna Izumi, Ishikawa Shigemi. "Spectrum of Germ Cell Tumors: From Head to Toe". Radiographics 2004; 24 (2): 387-404.
2. Schneider Dominik, Shuster Amy, Fritsch Michael, Jie Hu, Olson Thomas, Lauer Stephen et al. "Multipoint Imprinting Analysis Indicates a Common Precursor Cell for Gonadal and Nongonadal Pediatric Germ Cell Tumors". Cancer Research 2001; 61: 7268-76.
3. Rescoria Frederick, Billmire Deborah, Vinocur Charles, Colombani Paul, London Wendy, Giller Roger, et al. "The Effect of Neoadjuvant Chemotherapy and Surgery in Children With Malignant Germ Cell Tumors of the Genital Region: A Pediatric Intergroup Trial". J Pediatr Surg 2003; 38: 910-12.
4. Schneider Dominik, Calaminus Gabriele, Koch Susanne, Teske Carmen, Schmidt Piroška, Haas Rainer et al. "Epidemiologic Analysis of 1442 Children and Adolescents Registered in the German Germ Cell Tumor Protocols". Pediatr Blood Cancer 2004; 42: 169-75.
5. López Secundino, Tello Omar, Ontiveros Patricia, Ocampo Valeria, Galindo Francisco. "Estudio del Niño con Tumor Testicular". Gaceta Sociedad Mexicana de Cirugía Pediátrica 2007; 9(30).
6. Mejía Juan Manuel, Flores Hilario, Juárez Irina, Vázquez José, Games Juan, Pérez María Luisa et al. "Edad de Aparición de los Diferentes Tumores Malignos en la Infancia". Rev. Med IMSS 2005; 43 (1): 25-37.
7. Fajardo Arturo, Juárez Servando, González Guadalupe, Palma Virginia, Carreón Rogelio, Mejía Juan. "Incidencia general y específica de cáncer en niños derechohabientes del IMSS" Revista Médica Instituto Mexicano Seguro Social 2007, 45(6): 448-461.
8. Dehner L. "Gonadal and Extragonadal Germ Cell Neoplasia of Childhood". Human Pathology 1983; 14 (6): 493-509.
9. Scheneider Dominik, Calaminus Gabriele, Reinard Harald, Gutjahr Peter, Krmens Bernhard, Harms Dieter. "Primary Mediastinal Germ Cell Tumors in Children and Adolescents: Result of the German Cooperative Protocols MAKEI 83/86, and 96". J Clin Oncology 2000; 18: 832-39.
10. Cushing Barbara, Giller Roger, Cullen John, Neyssa Marina, Lauer Stephen, Olson Thomas et al. "Randomized Comparison of Combination Chemotherapy, With Etoposide, Bleomycin, and Either High-Dose or Standard-Dose Cisplatin in Children and Adolescents With High-Risk Malignant Germ Cell Tumors: A Pediatric Intergroup Study- Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882". J Clin Oncol 2004; 22: 2691-2700.
11. Pizzo, Cushing B, Perlman E, Marina N, et al. "Germ Cell Tumors". Principles and Practice Pediatric Oncology. Ed. Lippincot, Williams and Wilkins, 5^a ed; 2006 chapter 36: 1116-37.
12. - Ross Jonathan, Rybicki Lisa, Kay Robert. "Clinical Behavior and a Contemporary Management Algorithm for Prepubertal Testis Tumors: A Summary of the Prepubertal Testis Tumor Registry". J Urology 2002; 168: 1675-79.

13. Schneider Dominik, Calaminus Gabriele, Göbel Ulrich. “*Diagnostic Value of Alpha 1-Fetoprotein and Beta-Human Chorionic Gonadotropin in Infancy and Childhood*”. *Ped Hematology Oncology* 2001; 18 (1) 11-26.
14. Chávez García Jorge, Higuera Valladolid Patricia. “*Niveles Séricos de Marcadores Tumorales en Niños Sanos de 0-60 días de Edad*”. Tesis de Postgrado. México. UNAM, IMSS. 1993.
15. Wu James, Book Linda, Sudar Karein. “*Serum Alpha Fetoprotein (AFP) Levels in Normal Infants*”. *Pediatr Res.* 1981; 15: 50-52.
16. Rivera Luna Roberto, Sánchez Félix Sandra. “*Tumores germinales de ovario y testículo. El niño con cáncer*”. Editores de textos mexicanos; 2007. 223-236.
17. By Jr. Mann, Raafat F, Robinson K, Gornal P, Imeson J, Gornall P. “*The United Kingdom Children’s Cancer Study Group’s Second Germ Cell Tumor Study: Carboplatin, Etoposide, and Bleomycin Are Effective Treatment for Children with Malignant Extracranial Germ Cell Tumors, With Acceptable Toxicity*”. *J Clin Oncology* 2000; 18: 3809-818.
18. Stern Julie, Bunin Nancy. “*Prospective Study of Carboplatin-Based Chemotherapy for Pediatric Germ Cell Tumors*”. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 163-67.
19. Rogers Paul, Olson Thomas, Cullen John, Billinire Deborah, Marina Neyssa, Rescorla Frederick, et al. “*Treatment of Children and Adolescents With Stage II Testicular and Stages I and II Ovarian Malignant Germ Cell Tumor: A pediatric Intergroup Study- Pediatric Oncology Group 9048 and Children’s Cancer Group 8891*”. *J Clin Oncology* 2004; 22 (17): 3563-69.
20. Haas Reiner, Piroška Schmidt, Ulrich Göebel, Dieter Harms. “*Treatment of malignant testicular tumors in childhood: Results of the German National Study 1982-1992.*” *Medical an Pediatric Oncology* 1994; 23: 400-405.
21. Fajardo Gutiérrez Arturo. “*Mortalidad por Cáncer en Niños*”. *Boletín Medico Hospital Infantil de México.* 2005; 62: 1-3.