

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

**SOBREVIDA DE NIÑOS CON TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES GONADALES EN EL
CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO DEL 2002 AL 2012**

INVESTIGADOR PRINCIPAL

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE.

INVESTIGADORES ASOCIADOS.

DRA. SANDRA ALICIA SÁNCHEZ FÉLIX.

DRA. ANA BERENICE AGUILAR ROMÁN

DR. MIGUEL ÁNGEL VILLASIS KEVEER

DRA. CLAUDIA PATRICIA YÁÑEZ BECERRIL *

México, Distrito Federal / Febrero 2015.

*Residente de 4to. Año de Pediatría Médica del HG CMN La Raza.



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.

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre

Enc. Jefatura de Oncología Pediátrica HG del CMN la Raza

E-mail: s311276@hotmail.com

Teléfono: 55 44 63 33 33

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix

Enc. División de Pediatría del HG del CMN la Raza

E-mail: polosan@infosel.net.mx

Teléfono: 555 451 0690

Dra. Ana Berenice Aguilar Román

Médico adscrito al servicio de oncología pediátrica HG del CMN La Raza

E-mail: anybere_ar@hotmail.com

Teléfono: 55 39 77 92 02

Dr. Miguel Ángel Villasis Kever

Investigador Titular A

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica CMNSXXI

E-mail: miguel_villasis@hotmail.com

Teléfono: 55 40 67 28 32

Dra. Claudia Patricia Yáñez Becerril

Residente del cuarto año de Pediatría Médica del HG CMN la Raza

E-mail: clyzbe11@hotmail.com

Teléfono: 55 34 44 16 75

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
HOJA DE FIRMAS

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DRA. SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMÍREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE
MÉDICO ONCÓLOGO PEDIÁTRA ENC. JEFATURA DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DRA. SANDRA ALICIA SÁNCHEZ FÉLIX
MÉDICO ONCÓLOGO PEDIATRA ENC DIVISIÓN DE PEDIATRÍA
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DRA.CLAUDIA PATRICIA YÁÑEZ BECERRIL
MÉDICO RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE PEDIATRÍA
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DR. MIGUEL ÁNGEL VILLASIS KEEVER
INVESTIGADOR TITULAR A UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA CMNSXXI



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 13/03/2015

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

SOBREVIDA DE NIÑOS CON TUMORES DE CELULAS GERMINALES GONADALES EN EL CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO DEL 2002 AL 2012

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2015-3502-30

ATENTAMENTE

DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mi mamá que me dio una vida llena de amor. Gracias por todo tu esfuerzo y sacrificio, por estos años en que no has parado de luchar para ver cumplir mis sueños. A ti, debo más de lo que soy y confirmo mi compromiso de ser mejor cada día para lograr ser lo más parecida a ti. Eres mi ejemplo de fortaleza y tenacidad. Te admiro y quiero al doble por ser la mejor mamá y el mejor papá que me pudieron tocar.

A mis hermanos Daniel y Montse que llegaron a mi vida para hacerla mejor, para compartir momentos importantes. Gracias por ser mis cómplices en todo, por darme ánimo en los ratos difíciles y a llenarme de risa cuando estamos juntos. A ustedes les dedico mi esfuerzo, mi trabajo y mi amor. En cada paciente al que atiendo, los veo a ustedes que desde pequeños han estado a mi lado y fueron mi motivo para ser Pediatra.

A mi abuelita Tere, tíos y tías por su apoyo y oraciones que me han ayudado a seguir el camino correcto.

A mis amigos Xochitl y Ernesto por ser las personas que compartieron conmigo cuatro años de alegrías, tristezas, preocupaciones, días de estudio, guardias... Les agradezco por formar parte de mi vida para caminar a la meta, por ayudar a levantarme y seguir adelante en los momentos de debilidad. Por hacer más agradables mis pasos en este hospital. Los quiero mucho y estarán siempre en mi corazón y mis pensamientos.

A cada uno de los médicos que me compartieron conocimientos, experiencias y tiempo. En especial agradecer a La Doctora Anaya por su gran apoyo en la realización de este trabajo al igual durante mi rotación en el servicio de Oncología Pediátrica.

Finalmente le agradezco a Dios por sus infinitas bendiciones, ya que todas las personas mencionadas previamente sé que están aquí porque El las designó para hacerme feliz. Dios, permíteme cada día tener un corazón más fuerte, ilumíname para ver lo que aqueja a mis pacientes y ayúdame a aliviar su dolor.

ÍNDICE

ÍNDICE	7
RESUMEN	8
ANTECEDENTES	10
JUSTIFICACIÓN	27
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
HIPÓTESIS GENERAL	28
OBJETIVO GENERAL	28
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
MATERIAL Y MÉTODOS	28
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	29
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	29
CONSIDERACIONES ÉTICAS	29
RECURSOS	29
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	30
RESULTADOS	31
DISCUSIÓN	39
CONCLUSIONES	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
ANEXOS	43
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	43

RESUMEN

SOBREVIDA DE NIÑOS CON TUMORES DE CELULAS GERMINALES GONADALES EN CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO DEL 2002 AL 2012

Autores: Anaya-Aguirre Susana, Sánchez-Félix Sandra, Yáñez-Becerril Claudia, Aguilar-Román Ana Berenice, Villasis-Keever Miguel Ángel.

Introducción:

Tumores de células germinales (TCG) surgen a partir de células germinales embrionarias que fallan para diferenciarse correctamente y se someten a la transformación maligna. Son clasificados por sitio anatómico, la edad del paciente al momento del diagnóstico y el subtipo histológico.

Más del 90% de los TCG se desarrollan en las gónadas, el resto son extragonadales y se distribuyen a lo largo de la línea media del cuerpo. Forman parte del 2 al 3% de todas las neoplasias en niños. Cerca de 2.5 casos por millón de niños menores de 16 años son diagnosticados con tumores de células germinales

Objetivo:

Determinar la sobrevida global (SG) y la sobrevida libre de enfermedad (SLE) de pacientes pediátricos diagnosticados con Tumores de células germinales gonadales en el periodo comprendido del 2002 al 2012.

Material y métodos:

Tipo de estudio: Descriptivo retrospectivo. A todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de Tumores de células germinales gonadales, que recibieron tratamiento en el servicio de oncología pediátrica del CMN la Raza, en el periodo comprendido entre 2002 al 2012, se les realizó revisión de los expedientes clínicos, carnet de quimioterapia, registros electrónicos médicos de pacientes con Tumores de células germinales gonadales incluyendo edad, sexo, cuadro clínico, métodos diagnósticos, tratamiento y resultados del mismo, así como su evolución. Después se determinó la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de estos pacientes, en el servicio de oncología pediátrica en el periodo del 2002 al 2012.

Análisis estadístico. El análisis estadístico se realizó determinando las curvas de Kaplan Meier de la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad. Además, mediante la prueba de Log Rank y Wilcoxon se compara si hay significancia estadística entre los diferentes tratamientos de quimioterapia utilizados para determinar si hay algún factor que determine mayor sobrevida para este tipo de pacientes, o bien determinar cuáles son aquellos factores pronósticos que determinan la sobrevida para este tipo de pacientes.

Fueron en total 100 pacientes, 56 hombres y 44 mujeres, con un rango de edad al diagnóstico de entre 13 y 15 años. De acuerdo a la histología: 38 fueron tumores germinales mixtos, 31 tumores de senos endodérmicos, 17 disgerminomas, 10 teratomas inmaduros, 2 seminomas, 1 carcinoma embrionario, 1 coriocarcinoma. De acuerdo a la localización: 33 fueron de testículo derecho y 29 de ovario derecho. Por datos incompletos en expedientes clínicos **solo se analizaron 95 casos**, de estos se encontraron 56 pacientes en Estadio I, 21 en Estadio II, 9 en Estadio III, 9 en Estadio IV. De los 95 pacientes, 16 tuvieron actividad tumoral metastásica en retroperitoneo al momento del diagnóstico, en 6 pacientes se encontraron metástasis pulmonares al momento del diagnóstico, 1 paciente con metástasis a cráneo y 1 paciente a huesos.

En cuanto a la presencia de marcadores tumorales: 68 pacientes tuvieron elevación; 49 de ellos elevaron alfafetoproteína y de esta misma cifra, a su vez, 35 pacientes elevaron fracción beta de gonadotropina coriónica humana y los otros 19 pacientes registraron elevación de antígeno carcinoembrionario

De los 95 pacientes 72 fueron tratados con BEP (Cisplatino, Etopósido y Bleomicina) como esquema de primera línea de quimioterapia y a los Estadios III y IV se les añadió vinblastina semanal. En 24 pacientes se les otorgó esquema de primera línea de quimioterapia con JEB (Carboplatino, Etopósido y Bleomicina) y 4 con CISCA (Cisplatino, Ciclofosfamida y Epirrubicina). De segunda línea se les ofreció a 16 pacientes CIE (Carboplatino, Ifosfamida y Epirrubicina), debido a que 10 pacientes recayeron al lecho quirúrgico, se les realizó second look y 6 por presentar nuevamente elevación de marcadores tumorales ya estando en vigilancia oncológica. Solo a un paciente se le ofreció esquema de tercera línea con oxaliplatino e irinotecan por metástasis a huesos vertebrales con respuesta favorable. La Radioterapia fue utilizada en las metástasis a sistema nervioso central, hueso y con fines paliativos.

La sobrevida global a 5 años fue del 95.2% (N=95), el promedio de tiempo actuarial de supervivencia: 6.9 años, IC95% = 6.7– 7.2 años. La sobrevida libre de enfermedad de fue de 82.8%. El tiempo promedio de supervivencia libre de enfermedad: 5.5 años (5.1 – 5.9). En cuanto a la comparación de sobrevida global por estadios, si hubo diferencia significativa en el análisis estadístico de log-rank debido a que la $p < 0.0005$. En los pacientes en Estadio I solo hubo un fallecimiento, mientras que en etapa IV fallecieron 3 de 9 pacientes. Cuando se comparó la sobrevida de los pacientes de acuerdo al tipo histológico del tumor no se encontró diferencia estadísticamente significativa $P=0.77$. Cuando la sobrevida por sexo fue comparada con el análisis estadístico de log-rank no se observó significancia estadística. $P=0.78$. Al comparar la sobrevida por presencia o ausencia de recaída con la prueba de log-rank si hubo diferencia estadísticamente significativa $P=0.079$.

Conclusiones.

La sobrevida global a 5 años fue del 95.2% (N=95). La sobrevida libre de enfermedad de fue de 82.8%. El esquema de primera línea con BEP y de segunda línea con CIE ha resultado benéfico para este tipo de pacientes.

ANTECEDENTES

- **PANORAMA GENERAL DEL CÁNCER**

El cáncer en niños y adolescentes se considera hoy un problema de salud pública; ya que en este país se estima que anualmente hay 122 casos nuevos por millón en los menores de 15 años, considerando la población de niños del censo nacional de 2010, en el cual se estimaban 112 millones de mexicanos, la mitad de ellos eran menores de 18 años; se puede estimar que en 2010 había alrededor de 7,100 casos nuevos con cáncer.

En México, tanto el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) como el Registro Nacional del Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA) registraron en menores de 20 años —entre 2005 y 2010— 3,569 casos nuevos, con ligero predominio en el sexo masculino (54.9%); en cuanto a la frecuencia de los casos, en el grupo de 10 a 14 años, fue de 54%, seguido del grupo de cinco a nueve años, con 30%.¹

Informes de los EE.UU. y Europa indican que las tasas de cáncer infantil están aumentando entre 0,6 % a 1,1 % anual, sin embargo, estos informes incluyen datos a partir de la década de 1970. El actual análisis del estudio “Tendencias en la incidencia de cáncer de la niñez en los EE.UU.(1992-2004) indica un modesto, aumento no significativo (0,4 % anual) en todos los tipos de cáncer infantil diagnosticado desde principios de 1990.^{2,3}

- **DEFINICIÓN**

Tumores que se desarrollan a partir de células germinales embrionarias y pueden tener componentes tumorales de linaje ectodérmico mesodermo y endodermo.⁴

Tumor de células germinales es la designación dada a neoplasias que surgen a partir de las células de la línea germinal, las células que están destinadas a convertirse en el óvulo o en espermatozoide. Estos tumores son un grupo heterogéneo de neoplasias con una amplia variedad de características histopatológicas. Esta variedad refleja la naturaleza pluripotente de las células germinales primordiales. Los tumores de células germinales con histopatología aparentemente similar pueden tener diferentes comportamientos biológicos en la presentación en diferentes edades o sitios anatómicos.⁵

Tumores de células germinales (TCG) surgen a partir de células germinales embrionarias que fallan para diferenciarse correctamente y se someten a la transformación maligna. Son clasificados por sitio anatómico, la edad del paciente al momento del diagnóstico y el subtipo histológico. Más del 90% de los TCG se desarrollan en las gónadas, el resto son extragonadales y se distribuyen a lo largo de la línea media del cuerpo. Las ubicaciones de los TCG extragonadales reflejan la trayectoria anatómica recorrida por los precursores de células germinales durante el desarrollo embrionario, incluyendo el mediastino, retroperitoneo y, con menor frecuencia, los sitios del sistema nervioso central, tales como la glándula pineal, neurohipófisis, y la región sacrococcígea.

Los subtipos histológicos de los TCG malignos reflejan las etapas del desarrollo embrionario. Se dividen en seminoma (llamado disgerminoma en los ovarios) y no seminoma. Los TCG no seminomatosos incluyen el carcinoma embrionario, teratoma, tumor del saco vitelino, coriocarcinoma y TCG mixtos.⁶

- **INCEDENCIA**

Forma parte del 2 al 3% de todas las neoplasias en niños. Cerca de 2.5 casos por millón de niños menores de 16 años son diagnosticados con tumores de células germinales

La distribución por edades es bimodal:

- (a) la lactancia y la primera infancia y en estas etapas con una relación de hombre a mujer 6:1
- (b) aumenta durante la infancia tardía y la adolescencia, con relación hombre -mujer de 1:03

Algunos síndromes pueden estar asociados a un tumor de células germinales, a menudo demostrando alteraciones genéticas, como el síndrome de Klinefelter, síndrome de Fraser, Síndrome de Russell-Silver, Síndrome de Down, ataxia telangiectasia y otros. ⁴

Los tumores de células germinales pediátricos representan sólo una pequeña proporción de todos los cánceres diagnosticados en niños menores de 20 años, pero la incidencia fluctúa drásticamente con la edad. Los teratomas son la neoplasia maligna más frecuente en el recién nacido. Los tumores de células germinales son raramente diagnosticados durante la primera infancia y la incidencia comienza a aumentar de nuevo en el comienzo de la pubertad (aproximadamente 8 años de edad en las mujeres y 11 años de edad en varones. Durante la adolescencia, las tasas aumentan sustancialmente tanto en hombres como en mujeres. En los niños menores de 15 años de edad, los tumores de células germinales representan sólo el 3,5 % de todos los diagnósticos de cáncer, pero, durante la adolescencia, entre los 15 y 19 años, los tumores de células germinales representan el 16 % del total de cáncer. Los tumores de células germinales son el tumor sólido más común en los hombres entre las edades de 15 a 34 años. ^{5,7}

- **PATOGENIA**

De la cuarta a quinta semanas de gestación, las células germinales extraembrionarias migran a las crestas gonadales del embrión

De la sexta o séptima semanas de gestación: después de la diferenciación sexual en la cresta gonadal se diferencian a:

- Diferenciación de ovario a los ovocitos
- Los espermatocitos se forman en presencia del cromosoma Y. ⁴

Las células germinales surgen en una posición extraembrionaria y deben migrar para el sitio en el que se formarán las gónadas. La pluripotencia de las células germinales se refleja en la gran diversidad histopatológico de los tumores de células germinales. ⁵

Las células germinales primordiales se originan en el epiblasto proximal y migran a lo largo de la línea media del cuerpo a través del intestino posterior a la cresta genital. Una vez en la cresta genital, las células germinales primordiales se refieren como gonocitos. Dependiendo de la constitución, sexo cromosómico y microambiente correspondiente en la cresta gonadal, los gonocitos se diferencian en ovocitos o pre-espermatogonias. Una migración perturbada de los resultados de células germinales primordiales provoca la mala distribución en diferentes lugares de la línea media del cuerpo. Las diferentes etapas de desarrollo de las células precursoras y condiciones microambientales pueden determinar el final de la histología de los tumores en diferentes sitios. ^{8,9}

- **FACTORES DE RIESGO**

La exposición prenatal a altos niveles de estrógenos maternos podría afectar el desarrollo de las gónadas. Peso al nacer de más de 4000 g fue relacionado con un aumento de 2,4 veces en el riesgo (intervalo de confianza del 95 %) en comparación con un peso al nacer inferior a 3000 g, después del ajuste para la edad gestacional.

Aproximadamente dos tercios de las chicas con síndrome de Turner tendrá sólo el remanente de un ovario. Debido al aumento del riesgo de desarrollar gonadoblastoma (una lesión generalmente benigna que puede someterse a degeneración maligna). Un pequeño subconjunto de las niñas con síndrome de Turner en realidad tiene material cromosómico y el riesgo de gonadoblastoma fue 30 % en este subgrupo y por esta razón se sugiere gonadectomía rutinariamente.

Los hombres con síndrome de Klinefelter tienen también aumento del riesgo de desarrollar tumores de células germinales mediastínicas a partir de principios de la adolescencia. Los pacientes con insensibilidad a los andrógenos completo cursan con testículos abdominales o inguinales. En cuanto a la criptorquidia, se ha sugerido que la exposición de los testículos a temperaturas más altas en el abdomen en comparación con el escroto, de alguna manera promueve el crecimiento del cáncer. Estos testículos con criptorquidia tienen un alto riesgo para el desarrollo de gonadoblastoma u otros tumores de células germinales malignos y se aconseja gonadectomía.⁵

Factores de riesgo posibles de TCG en la infancia incluyen uso materno de hormonas exógenas y la hiperemesis durante el embarazo, malformaciones congénitas, exposición a la radiación (preconcepción y prenatal), infección durante el embarazo, la exposición ocupacional de los padres, y algunas infecciones virales en la infancia (parotiditis, virus del herpes). Varias líneas de evidencia apoyan el potencial papel del estrógeno en la patogénesis de GCT.

El tabaquismo y el consumo de alcohol se han asociado con alteraciones en los niveles de estrógenos endógenos. El tabaquismo parental y el consumo de alcohol también se han vinculado con el riesgo de cáncer en la infancia. Fumar ha demostrado que causa mutaciones en la célula germinal humana durante espermatogénesis.

El tabaquismo también se ha asociado con niveles bajos de estrógeno, mientras que la exposición a altos niveles de estrógeno en el útero ha sugerido aumentar el riesgo de TCG. El carcinógeno efecto del tabaquismo se ve compensado por su efecto antiestrogénico.

Considerando que el alcohol y sus metabolitos han demostrado un papel teratogénico, mutagénico y carcinogénico, la relación entre el consumo de alcohol y cáncer en la infancia no siempre ha sido consistente en todos los estudios. Se sabe que el consumo excesivo de alcohol también se ha relacionado con un alto nivel de estrógenos que a su vez incrementa el riesgo de TCG.¹⁰

Los Antecedentes familiares de cáncer testicular es uno de los pocos factores de riesgo bien establecidos para TCG de testículo, con la evidencia de que el riesgo relativo es mucho mayor en los hermanos que en los padres de los pacientes de TCG de testículo. El melanoma es el único cáncer para el que una historia familiar se asoció significativamente con la GCT en los niños.¹¹

Los TCG malignos se presentan con mayor frecuencia en hombres que en mujeres, con una diferencia de 15 veces en las tasas de incidencia. La agregación familiar de cáncer testicular está bien documentada; grandes estudios epidemiológicos sugieren un aumento de 4 veces en el riesgo en hijos de hombres con TCG, y un aumento del 8 -10- veces en el riesgo entre los hombres con un

hermano afectado. La asociación con anomalías urogenitales congénitas soporta además una predisposición genética subyacente. El síndrome de disgenesia testicular, que oscila entre las anomalías estructurales como la criptorquidia e hipospadias a la manifestación extrema de cáncer testicular sugiere que estas entidades están causalmente relacionadas.

El hecho de que los TCG de los testículos y los ovarios comparten características histológicas similares es consistente con la hipótesis de la existencia de un posible gen de susceptibilidad común. También hay una mayor incidencia de los TCG en varios trastornos congénitos que involucran disgenesia gonadal, incluyendo la trisomía 21. ⁶

- **CONDICIONES MÉDICAS ASOCIADAS**

Estas condiciones incluyen el diagnóstico previo de TCG en el testículo contralateral, criptorquidia, el deterioro de la espermatogénesis, la hernia inguinal, hidrocele, trastornos del desarrollo sexual, biopsia testicular previa, la ectopia y atrofia testicular. En 2001, Skakkebaek y sus colegas propusieron la existencia de un síndrome de disgenesia testicular (TDS), integrado por TCG, alteración de la espermatogénesis, criptorquidia e hipospadias.

Criptorquidia

Criptorquidia es la condición médica antecedente más estrechamente asociado con TCG. Un meta-análisis ha estimado que el riesgo relativo entre los hombres con criptorquidia es de 4,8 (IC 95 % = 4,0-5,7). Sin embargo, sólo el 10 % de TCG se desarrollan en los hombres con criptorquidia anterior. La evidencia en apoyo de una etiología común es que el 10-25% de los hombres con criptorquidia unilateral desarrollan TCG en la gónada contralateral.

Trastornos de la fertilidad

Los estudios prospectivos han encontrado que los hombres con subfertilidad están en mayor riesgo de TGCT ⁸

Trastornos del Desarrollo Sexual

El riesgo de tumores de células germinales parece ser más alta (del orden de 15 a 35 %) en la proteína específica del testículo Y, en pacientes con disgenesia gonadal y en la insensibilidad parcial a los andrógenos (síndrome PAIS) con gónadas intraabdominales.

Factores de riesgo perinatales

La hipótesis de que TGCT se inicia en la vida desde muy temprano ha estimulado un gran interés en los factores perinatales, tales como el peso al nacer, edad gestacional , edad materna, el tabaquismo materno , la paridad materna, orden de nacimiento y tamaño de hermandad .

El bajo peso al nacimiento se ha informado de que se asocia con el riesgo TCG. Un factor estrechamente relacionado con bajo peso al nacer es la disminución de la edad gestacional.

Dos miembros de la familia del virus herpes, virus de Epstein - Barr (EBV) y citomegalovirus (CMV) han sido implicados en la etiología de la TCG. Ambos virus son conocidos por causar de expresión de p53, un hallazgo común en estos tumores y los dos virus se ha demostrado que tienen potencial oncogénico. Ha sido reportado riesgo de TCG por varios estudios para ser asociados con el trauma testicular, explicado tal vez por aumentó la temperatura del escroto. ¹²

- **GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR**

Dentro de las alteraciones mayormente identificadas como causantes de una diferenciación anormal de las células germinales se encuentran:

Isocromosoma del 12 p: Una sobre-expresión del brazo corto conocido como i(12p) que contiene los genes K RAS, BKAT1 y LDHB, que traducen proteínas de señalización intracelular que inducen la sobre-expresión de las células germinales, es común en más del 80% de los TCG. Se encuentra presente en los estadios como carcinoma embrionario, coriocarcinoma, lo que sugiere una alteración adquirida y su presencia está relacionada con mayor capacidad invasora de las células que la expresan.

Alteración de "imprinting" genómico: Mecanismo por el cual el 1% de las células somáticas traducen solamente el alelo paterno, al producirse una interferencia en la activación del gen promotor en el alelo materno. En el caso de las células germinales, hay una alteración de la traducción del gen del IGF1 que se realiza de manera exclusiva en el alelo paterno para estas células.

Mutación del gen KIT (RTKr): El gen KIT que codifica un receptor transmembranal de tirosin quinasa y regula la migración, proliferación y apoptosis de células germinales durante el desarrollo gonadal del feto. Se ha detectado en cerca del 8% de los TCG y en el 93% de los pacientes con TGC bilateral, por lo que se ha sugerido como predictivo del desarrollo tumor contralateral. Se cree que la mutación ocurre muy tempranamente en la embriogénesis, antes de la división y migración a las gónadas de las células primordiales germinales. Las mutaciones son mucho más frecuente en TCG seminomatosos pero como la sobre-expresión del gen se ha observado tanto en siminomatosos como no seminomatosos, se sugiere que KIT es importante para la regulación y progresión del seminoma.¹³

Complejo ciclina D2/Rb/EF2: La sobre-expresión de ciclina D-2 está relacionada con los casos de TCG de pobre pronóstico y se cree que alteraciones en gen CCND2, que codifica para ciclina D2, sea tal vez uno de los primeros eventos oncogénicos de estos tumores.

TP53: Se han observado anormalidades en la vía del gen supresor de tumores TP53, que codifica para p53 y otras proteínas involucradas en la apoptosis como Mdm2 y MdmX. Los niveles elevados de p53 a su vez activan p21, involucrada en el ciclo celular, permitiendo reparar los daños del ADN al bloquear la fase G1. p53 se sobre expresa en los casos de TCG resistentes al cisplatino, en contraste con aquellos sensibles que expresan el gen normal, pudiendo así realizar los procesos apoptóticos que induce el platino. Por acción del cisplatino, se expresa p53, pero no p21, en cambio por acción de la radiación, p21 se expresa de manera dependiente de p53, lo que sugiere que el tipo de daño sufrido por el ADN, determina la acción de p53 sobre p21.¹⁴

TPD52: Se ha encontrado sobre-expresión del gen de la proteína tumoral D52TPD52), ubicado en el cromosoma 21 en varios tipos de TGC, sobre todo en seminoma y en carcinoma embrionario, en contraste con teratomas, tumor saco vitelino y coriocarcinoma, que expresan una menor frecuencia de TPD52 y aunque su función sigue siendo desconocida, está asociada a cambios en el número de copias del ADN.^{15, 16, 17, 18, 19, 20}

Otras alteraciones: disminución de actividad del factor octamérico de transcripción, OCT3/4, específico para diagnóstico patológico; inactivación del gen Dead-end (Dnd1) y obre capacidad de reparación de nucleótidos.²¹

- **CLASIFICACIÓN**

Histológicamente los TCG se han clasificado en dos grandes grupos, seminomatosos y no seminomatosos, los cuales se diferencian en su comportamiento biológico, en el pronóstico y también en la respuesta al tratamiento, sea esta quimioterapia o radioterapia.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto la siguiente clasificación de los TCG:

- Neoplasia intratubular de células germinales no clasificada

- Tumores de un sólo tipo histológico (formas puras)

- * Seminoma

Seminoma con células sincitiotrofoblásticas (subtipo)

- * Seminoma espermatocítico

Seminoma espermatocítico con sarcoma (subtipo)

- * Carcinoma embrionario

- * Tumor saco vitelino

- Tumores trofoblásticos

- * Coriocarcinoma

- * Neoplasma trofoblástico

- * Coriocarcinoma monofásico

- * Tumor trofoblástico placentar

- Teratoma

- * Quiste dermoide

- * Teratoma monodérmico

- * Teratoma con células somáticas malignas

- Tumores mixtos (con más de un tipo histológico)

- * Mixto embrionario y teratoma

- * Mixto teratoma y seminoma

- * Mixto coriocarcinoma, teratoma y embrionario

- * Otros. ¹⁷

- **DIAGNÓSTICO**

- Clínica específica de cada tumor por localización

- Diagnóstico radiológico: ecografía, tomografía computarizada (TC) o imágenes de resonancia magnética nuclear (RMN)

- Marcadores tumorales

1.- a-fetoproteína: (AFP): Alto nivel de AFP indica generalmente tumor maligno de células germinales. La vida media de la AFP, 5-7 días

2.- Gonadotropina coriónica b-humana (HCG): Se incrementan los niveles en germinoma / disgerminoma, coriocarcinoma y durante lisis tumoral después de la quimioterapia de los tumores de b-HCG-positivas. La vida media, 24 a 36 h

3.- Los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH): aumentan de forma no específica con la rápida proliferación de todas las células.

4.- La isoenzima fetal de la fosfatasa alcalina en el suero: aumenta en el 30% de los pacientes con tumores de células germinales (en el 100% de los pacientes adultos con seminoma)

- **ABORDAJE CLÍNICO**

TUMORES TESTICULARES DE CÉLULAS GERMINALES Y SUBTIPOS

- Forman parte del 2% de los tumores sólidos en varones
- En los niños, 0.9-1.1 por cada 100 000 varones de menos de 16 años de edad
- Mayor riesgo en varones con testículos no descendidos
- Síntomas: agrandamiento escrotal, comúnmente asociado con hidrocele
- Pruebas de imagen: ecografía, tomografía computarizada y / o resonancia magnética
- Detección de metástasis: la gammagrafía ósea, CT de pulmones. ⁴

El pico de aparición de tumores no seminomatosos es alrededor de los 25 años, mientras que la incidencia del pico de aparición de seminoma es a la edad de 35 años. Entre los niños muy pequeños (de 0 a 4 años), los no seminomas son el único tipo histológico de TCG. El 67% de los no seminomas en este grupo de edad joven suelen ser tumores del saco vitelino, el 17% carcinomas embrionarios y 13% teratomas. ¹²

Se definen los tumores de células germinales testiculares familiares (TCGF) como los tumores de células germinales de testículo diagnosticados en al menos, dos parientes de sangre, una situación que se produce en el 1-2% de todos los casos de TCG. Hermanos y padres de pacientes con estos tumores tienen un 8-10 y 4-6 veces el riesgo de aumento de TCG, respectivamente, y un riesgo aún mayor se ha observado en hermanos gemelos, lo que sugiere que los elementos genéticos desempeñan un papel importante en estos tumores. Es posible que TCG esporádica y familiar sean causadas por el mismo espectro de factores genéticos y ambientales. ^{22, 23}

Las formas más frecuentes de tumores de células germinales en los hombres son los siguientes:

Tumor testicular del saco vitelino

Sinónimos: tumor del saco vitelino, tumor del seno endodérmico

- Frecuencia de 26%
- Edad media 2 años
- El nivel de AFP generalmente alta

Características macroscópicas

- Sólido, homogéneo, tumor frágil con áreas quísticas y necróticas

Hallazgos microscópicos

- Red de tejido estromal
- Las estructuras papilares con vasos centrales
- Compartimentos eosinófilos intra y extracelulares que son ácido periódico de Schiff (PAS)-positivo, AFP-Positivo, y un-antitrypsina-positivo

Estatificación

Etapa I: Tumor limitado a los testículos, sin evidencia de enfermedad más allá de los testículos

Etapa II: La participación de los ganglios linfáticos retroperitoneales

Etapa III: metástasis solitarias o múltiples adicionales

Terapia

- Completar la escisión es fundamental para reducir el riesgo de degeneración maligna subsiguiente y la recurrencia, la quimioterapia para los estadios II y III, o tras la recaída, a largo plazo se observa una tasa de supervivencia de 80%

Teratoma testicular

- La frecuencia del 24%
- La edad promedio 3 años

Histopatología

Los teratomas se originan a partir de células germinales pluripotentes que pueden dar lugar a los tejidos de las tres capas germinales embrionarias:

- Ectodérmica: tejido epitelial y neuronal
- Mesodermo: músculos, los dientes, los huesos y el cartílago
- Endodérmico: partes mucinosos de productos gastrointestinales y / o el tejido respiratorio
- Histología puede ser embrionario, fetal, o del adulto

Clasificación histológica de teratoma testicular

Grado 0 : tejido maduro sin mitosis

Grado 1 : Un poco de inmadurez de los tejidos con o sin neuroepitelio limitado

Grado 2: tejido inmaduro con presencia moderada de neuroepitelio

Grado 3: tejido inmaduro prominente y neuroepitelio

Terapia

- Escisión Radical en bloque en la etapa I con un pronóstico favorable
- En las fases II y III , así como en los adolescentes después de la pubertad : la quimioterapia y a continuación irradiación

Carcinoma embrionario testicular

- Mayor frecuencia en mayores de 10 años de edad
- La frecuencia es de 20 %
- Niveles de AFP ± b- HCG generalmente altas
- Terapia: la cirugía radical y quimioterapia

Teratocarcinoma testicular

- Frecuencia de 13 %
- Sobre todo en los varones mayores de 10 años de edad
- El 80% del tumor en estadio I tiene una tasa de supervivencia del 75 % después de la escisión quirúrgica únicamente
- En etapas avanzadas es necesaria la quimioterapia y radioterapia

LOS TUMORES OVÁRICOS Y SUBTIPOS

- El 1% de las mujeres con neoplasias tienen un tumor de ovario
- Son más frecuentes en las mujeres entre 10 y 14 años de edad

- En frecuencia decreciente: teratoma maduro, disgerminoma, tumor del saco vitelino, teratoma inmaduro, tumor mixto de células germinales, carcinoma embrionario y gonadoblastoma.
- Síntomas: dolor abdominal, abdomen agudo
- Diagnóstico: ecografía, tomografía computarizada, resonancia magnética, observación de masa quística abdominal / retroperitoneal. ⁴

El desarrollo de los ovarios es un proceso crítico que requiere una programación cuidadosa y la regulación simultánea de desarrollo gonadal, migración y maduración. Los pasos antes de localización final de la gónada implican la mitosis, cancelación epigenética por desmetilación del ADN, la migración celular, la comunicación celular y la diferenciación celular. El microambiente de la gónada, que consiste en las células de la granulosa y de la teca, es fundamental para su maduración de ovocitos y el desarrollo de los folículos antrales. Tanto el momento y el nivel de expresión de los genes que controlan estos procesos son cruciales. Un retraso en la acción de estos factores podría sentar desarrollo en espera, incluido el aplazamiento de la profase meiótica, y proporcionar así una ventana prolongada para la iniciación del tumor.

Las neoplasias que se asientan en el ovario pueden proceder de cualquiera de los diversos tipos de células presentes. El tumor se puede derivar de la superficie del epitelio, el estroma, o los elementos celulares del folículo, donde el último puede dar lugar a tumores estromales de los cordones sexuales (tales como tumor de células de la granulosa o tecomoma) o tumores de células germinales.

24, 25

Teratoma de ovario

- Forma madura: Frecuencia 31 %; resección total quirúrgica seguida de observación (riesgo de recaída del 18%); si se realiza una resección parcial es necesaria quimioterapia
- Forma Inmadura: Frecuencia 10 %. Tercera parte de los pacientes tienen un alto nivel de AF, puede ser un tumor unilateral en 50-79 %, la actuación depende del escenario. Se indica quimioterapia en las fases II y III

Disgerminoma ovario

- Histológicamente similar al seminoma en el hombre
- Frecuencia de 20 %; ocurrencia bilateral en el 20% de los pacientes
- Terapia: La quimioterapia y radioterapia comúnmente
- El 90% obtiene remisión a largo plazo

Características macroscópicas

- Distribución en el ovario es difusa
- Masa homogénea, de color gris - rosa con necrosis ocasional, hemorragia y quistes
- A veces tumor de más de 15 pulgadas de diámetro
- La afectación bilateral en el 10%

Hallazgos microscópicos

- Las células redondas con citoplasma claro, núcleos con uno o más nucleolos prominentes
- Las células mitóticas son generalmente detectables
- Estructura: nidos de células separadas por estroma fibroso
- A veces las células polinucleares gigantes que reaccionan inmunohistoquímica para gonadotropina coriónica

Terapia

- En tumor encapsulado (localizado): salpingooforectomía unilateral y biopsia del ovario contralateral, exploración con biopsia de ganglios linfáticos aórticos, lavado de la zona pélvica seguido por análisis citológico del líquido obtenido
- Etapa avanzada o la recaída: quimioterapia ; radiación utilizada posteriormente; ovario con disgerminoma es altamente sensible a la quimioterapia y radioterapia. ^{4, 26, 27}

Tumor ovarico del saco vitelino

- Frecuencia de 16 %
- El nivel de AFP es a menudo alta
- Debido a la alta tasa de recaídas, la quimioterapia es necesaria incluso en la etapa I
- La tasa de supervivencia a largo plazo es del 80%. ^{4, 28}

Tumor mixto de ovario maligno de células germinales

- Frecuencia de 11%
- Ocurrencia a menudo en la pubertad precoz
- Los niveles de AFP / b-HCG menudo altas
- Terapia: después de la resección, quimioterapia

Carcinoma embrionario de ovario

- Frecuencia 6%
- Manifestaciones y manejo como en el de células mixtas tumores de células germinales malignos

Gonadoblastoma de ovario

- Enfermedad poco frecuente
- Ocurrencia en gónadas disgénicas
- Poliembrioma y coriocarcinoma con metástasis temprana. ⁴

• GENERALIDADES SOBRE EL TRATAMIENTO

La heterogeneidad de los tumores de células germinales pediátricos en relación con el tipo histológico, lugar de origen, la edad y etapa exige un plan de tratamiento individualizado multimodal.

Principios de la cirugía

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección en los tumores benignos, como teratomas. Sin embargo, la resección no debe llevarse a cabo a menos de que se vean comprometidas estructuras vitales. Después de la quimioterapia inicial, la cirugía de segunda exploración sirve para ayudar en el logro de respuesta completa en pacientes seleccionados.

Principios de la quimioterapia para los tumores de células germinales

Como agentes individuales, actinomicina-D, vinblastina, bleomicina, doxorubicina, cisplatino, etopósido, han demostrado ser eficaces en el tratamiento de diversos tumores de origen de células germinales, con tasas de respuesta objetiva que van desde 28 % a 100 %. Combinaciones de estos agentes que demuestran actividad sinérgica han servido de base para numerosos regímenes con múltiples fármacos. ²⁹

Antes de platino, la supervivencia libre de enfermedad varió de 22 % a 74 %, con aumentos constantes relacionadas con la adición de agentes como vinblastina y bleomicina. El advenimiento de cisplatino y su incorporación a los regímenes de combinación resultó en un incremento sustancial en la supervivencia libre de enfermedad, a entre 68 % y 92 %. Las combinaciones basadas en platino puede obviar la necesidad de cuatro y cinco agentes de los regímenes y sus efectos secundarios asociados. El régimen de dos fármacos se asoció con menos toxicidad. ²⁹⁻³⁰

En el estudio realizado por el Intergrupo del Grupo de Oncología Pediátrica (POG) y el Grupo de Cáncer Infantil (CCG), el tratamiento estándar con cisplatino (platino) , etopósido y bleomicina (PEB) se comparó con una combinación de dosis altas de cisplatino más etopósido y bleomicina. Si bien el control del tumor fue mejor en pacientes de riesgo que recibieron dosis altas de cisplatino, pero la toxicidad significativa parece limitar su uso. Los estudios realizados por el Grupo de Estudio del Cáncer Infantil de Reino Unido sugieren la superioridad de carboplatino en comparación con la dosis estándar de cisplatino en la reducción de la toxicidad permanente. La administración de dosis ablativa de médula de carboplatino y etopósido seguido de reinfusión ósea autóloga pueden proporcionar un método de salvamento pacientes que sufren recaídas o cuya enfermedad resulta refractaria al tratamiento.

En la enfermedad de bajo riesgo (testicular en estadio I y los tumores de ovario), la quimioterapia no está indicada si la observación cuidadosa es posible. Los pacientes con tumores gonadales de riesgo moderado o progresión de la enfermedad en los tumores no tratados pueden ser gestionados adecuadamente con tres a cuatro ciclos de un régimen que contenga platino. Para los pacientes de alto riesgo (los testículos de mayor tamaño o tumores de ovario y tumores extragonadales), están indicados de cuatro a seis ciclos de un régimen de quimioterapia a base de platino. ²⁹⁻³¹

➤ Los tumores de ovario

Los tumores de ovario son raros, lo que representa sólo el 1 % de tumores malignos en la infancia. Pueden ocurrir a cualquier edad, la incidencia aumenta de los 8 a 9 años y con un pico 10 y 14 años. La frecuencia de los tumores de células germinales de ovario coincide con liberación de gonadotropina, que implican factores hormonales en su etiología. ²⁹

El dolor abdominal es el síntoma de presentación en hasta el 80 % de pacientes. El dolor puede ser de naturaleza crónica pero, en hasta un tercio de los pacientes imita un abdomen agudo. La mayoría de estos últimos casos han asociado torsión de ovario. Otros signos y síntomas de presentación incluyen una masa palpable abdominal, fiebre, estreñimiento, amenorrea, sangrado vaginal y disuria. La pubertad precoz, es más a menudo asociada con tumores del estroma del ovario y se ha descrito en el tumor del seno endodérmico, coriocarcinoma y teratoma. ²⁹

▪ Teratoma

Los teratomas se componen de tejidos bien diferenciados derivados de las tres capas germinales (endodermo, ectodermo, mesodermo) y por lo general contienen tejidos extraños al sitio anatómico de origen. Los teratomas pueden ser ocasionalmente monodermales o compuestos de una sola capa de células germinales, que típicamente incluye la tiroides, carcinoide, o tejido neuroectodérmico. Sobre la base de sus hallazgos de imagen, los teratomas pueden ser clasificados como quísticos o sólidos. Los teratomas también se pueden clasificar de acuerdo a su composición histológica como: maduro, conteniendo tejidos bien diferenciados; inmaduro, que contiene diversos grados de tejido inmaduro del feto, lo más a menudo neuroectodérmico, o maligno, que contiene al

menos uno de los elementos malignos de células germinales . La gestión de los teratomas maduros e inmaduros se basa en el elemento más maligno presente. Los teratomas Monodérmicos compuestos de tejido neuroectodérmico no responden tan bien a la quimioterapia dirigida para tumores de células germinales. ²⁹

El teratoma quístico maduro es el tipo más común de tumor de células germinales. Aproximadamente el 10 % de los pacientes con teratomas tienen tumores bilaterales y en este caso, se debe hacer todo lo posible para preservar la fertilidad. Aunque es poco frecuente, entre el 1 % y el 3 % de los teratomas quísticos maduros presentan torsión ovárica y un adicional de 1 % a 3 % de forma espontánea puede romperse, una complicación que puede ser fatal. La ruptura de la teratoma puede estar asociada con peritonitis aguda o una peritonitis granulomatosa, resultantes de fuga crónica de un tumor. El teratoma sólido también es más frecuente benigno, aunque puede estar asociada con implantes peritoneales y diseminación linfática. El tratamiento de elección para pacientes con teratomas maduros es la resección quirúrgica. ²⁹⁻³²

Los teratomas inmaduros son patológicamente distintos de los teratomas benignos y malignos. Hasta el 50 % de las pacientes pediátricas con teratoma inmaduro de ovario podrían ser premenárgicas. Al igual que con otros tumores de ovario, la queja más frecuente es el dolor abdominal que ocurre en 75 % a 95 % de pacientes y una masa abdominal palpable en 44 % a 88 %. En la laparotomía, la mayoría de los tumores son unilaterales y la extensión más allá el ovario está documentada en de 31% a 50 %. Los sitios metastásicos más comunes son los ganglios linfáticos, el hígado, las superficies peritoneales, y rara vez a pulmón. ²⁹

Mucha controversia rodea la gestión de teratoma inmaduro en niños. Norris. et al, describieron 58 pacientes con teratoma inmaduro de ovario e informó que el 70 % de aquellos con tumores de grado 3 se sometieron a una recaída. Sobre la base de esta experiencia las recomendaciones para el tratamiento de teratomas inmaduros en los ovarios han sido para continuar con la quimioterapia en pacientes con tumores grado 2-3. En otro ensayo, los 44 pacientes con teratomas inmaduros en los ovarios fueron tratados con resección quirúrgica completa seguida de observación. La supervivencia libre de eventos a 4 años de este subgrupo fue del 98 % con sólo un paciente que desarrolló tumor recurrente. En la revisión patológica central, el 30% de estos pacientes tenían focos microscópicos de elementos malignos, que no parecen afectar negativamente el resultado del impacto. Como en otros estudios, sobre 30 % de los pacientes había elevado suero AFP, pero no todos ellos tenían focos microscópicos de tumor del seno endodérmico ^{29, 33}

La experiencia con teratomas inmaduros en el estudio intergrupar reciente del POG y CCG, apoya firmemente el uso de la resección completa, seguida de una observación minuciosa de los marcadores tumorales séricos y diagnóstico por imagen. Aquellos pacientes que no pueden someterse a una resección completa se les debe ofrecer la quimioterapia similar a la utilizada para otros tumores de células germinales (es decir, PEB)

- Disgerminoma

Disgerminoma representa la contraparte femenina de seminoma testicular y es el tumor ovárico de células germinales más común de la niñez y adolescencia. Aunque puede ocurrir a cualquier edad durante la infancia, es más frecuente en la adolescencia, con un pico de edad a los 19 años. Los signos y síntomas de presentación más frecuentes son el desarrollo de una masa abdominal en el 50 % de los pacientes y dolor abdominal en 36 % a 48 %. En la mayoría de los pacientes con

enfermedad en estadio I, el tumor se puede propagar a través del sistema linfático para el riñón y la región paraaortica y disemina al hígado, pulmón o nodos linfáticos supradiaphragmática. El disgerminoma puede ser bilateral hasta en el 20 % de los casos. Cuando el disgerminoma se produce como un componente de un tumor mixto de células germinales, la terapia debe ser dirigida contra el elemento más maligno presente.

Los disgerminomas son curables, incluso antes de la llegada de una quimioterapia eficaz, con tasas de supervivencia que van desde 86 % a 94 % después de la cirugía y radioterapia. El uso de la radioterapia tienen el riesgo de causar infertilidad, se ha colocado un creciente énfasis en los intentos de tratar a los pacientes con quimioterapia. Las presentes recomendaciones son que los pacientes con disgerminomas estadio I deben ser observados después de la resección quirúrgica. Sin embargo, algunos autores recomiendan el uso de la terapia a base de cisplatino, incluso en pacientes en estadio I, para reducir el riesgo del 20 % de los pacientes con enfermedad recurrente con severidad más avanzada que requerirá cuatro a seis ciclos de terapia a base de cisplatino para curar. Siguiendo este enfoque, las remisiones sostenidas se prevén en el 90 % de pacientes y hasta el 70 % tienen función menstrual normal.

- Tumor del saco vitelino

También conocido como tumor del seno endodérmico, es el tumor del ovario de células germinales maligno más agresivo y más común en las pacientes pediátricas. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de aproximadamente 19 años y la mayoría de los pacientes tienen niveles elevados de AFP. El tumor se puede diseminar a los vasos linfáticos y estructuras peritoneales rápidamente, lo que representa el comienzo agudo de los síntomas. El dolor abdominal ocurre hasta en el 80 % de los pacientes, el 75 % tiene una masa abdominal. Las metástasis a distancia se observan en el hígado, los pulmones, los ganglios linfáticos, y rara vez hueso. Históricamente, el pronóstico de estos tumores era pobre, con cirugía y radioterapia. Con la llegada de la terapia a base de cisplatino, los resultados han mejorado de manera espectacular y DFS para todas las etapas en la actualidad supera el 80 %.

- Carcinoma Embrionario

Es un componente poco frecuente de los tumores ováricos de células germinales. La edad media al diagnóstico es de 14 años, y la forma de presentación más común es una masa abdominal (80 %) y / o dolor abdominal (53 %). Debido a que el tumor se compone de células gigantes multinucleadas, similares a sincitiotrofblastos (que puede producir HCG), los pacientes a menudo presentan pubertad precoz, amenorrea o hirsutismo. Aunque morfológicamente similar al tumor del seno endodérmico, el carcinoma embrionario puede distinguirse fácilmente patológicamente. Aproximadamente la mitad de los pacientes se presentan con tumores en estadio I y se someten sólo salpingooforectomía unilateral. Sin embargo, el tumor se puede extender hacia las superficies peritoneales o provocar metástasis a los ganglios linfáticos, los pulmones e hígado. Después de la resección quirúrgica, la supervivencia es sólo 50 %, lo que sugiere la presencia de micrometástasis. El curso de tratamiento recomendado es la terapia basada en cisplatino.

- Tumor maligno mixto de células germinales

Los tumores de células germinales malignos mixtos comprenden un subconjunto de tumores de células germinales que contienen más de un componente maligno. El 10 % y el 40 % de los pacientes con tumores de células germinales malignos se han mezclado histológicamente. La edad media al diagnóstico es de 16 años y el 40 % de los pacientes en edad prepuber. La mayoría de los

pacientes se presentan con dolor abdominal, masa abdominal o ambos. Aproximadamente el 30 % de los pacientes tienen pubertad precoz. El componente histológico más común es disgerminoma. La evaluación de los marcadores tumorales en el momento del diagnóstico es esencial. En general, estos pacientes se tratan en base al elemento de mayor malignidad presente en la muestra, por lo general con el uso de la quimioterapia basada en cisplatino.

- El coriocarcinoma

El Coriocarcinoma ovárico puro es raro y más comúnmente se observa un componente de una mezcla de tumor de células germinales ovárico. El tumor produce típicamente HCG que puede producir pruebas de falsos positivos de embarazo y en pacientes causa pubertad precoz. El coriocarcinoma puede ser gestacional o no gestacional, pero el diagnóstico de coriocarcinoma no gestacional es difícil en las mujeres en edad fértil.

Es un subtipo agresivo de tumor de células germinales con una propensión a la metástasis temprana a los pulmones, el hígado y el cerebro. Es ampliamente sensible a metotrexate y es altamente curable incluso en presencia de metástasis generalizada. Las pacientes con coriocarcinoma no gestacional pueden tener un pronóstico menos favorable.

- Poliembrioma

Tumores raros de ovario, a menudo reportados en combinación con otros componentes neoplásicos. Cursan con pubertad precoz secundaria a la producción de HCG por este tumor. Son tumores de alta malignidad y aunque no son sensibles a la radiación, se han reportado amplia sensibilidad a la quimioterapia, similar a la utilizada para otros tumores malignos de células germinales de la ovario.

- Gonadoblastoma

Gonadoblastomas son tumores compuestos por células germinales entremezcladas con células del estroma (generalmente células de Sertoli o granulosa, con o sin células de Leydig). Estas neoplasias se desarrollan durante los años de la adolescencia, con mayor frecuencia en pacientes con disgenesia gonadal XY, aunque se puede producir un pequeño número de pacientes con 45,X/46,XY mosaicismo. A menudo, estos pacientes se presentan al médico para una evaluación de amenorrea, que conduce a un análisis cromosómico. Los pacientes pueden tener un habitus eunucoide, niveles de gonadotropina elevados, presencia de gónadas atróficas, y por lo general la falta de características sexuales secundarias. Debido al riesgo del 30% de malignidad en pacientes con disgenesia gonadal, el tratamiento de los pacientes con esta afección debe incluir la extirpación profiláctica de su gónada atrófica.

La mayoría de gonadoblastomas son pequeños y se comportan de manera benigna a menos que haya crecimiento excesivo de un elemento maligno de células germinales. La mayoría de los tumores son unilaterales y un 36% son bilaterales. Disgerminoma es el elemento maligno más común que se presenta en aproximadamente el 50 % de casos.

- Tumores Gonadoestromales

Los tumores del estroma de los cordones sexuales ováricos son un grupo heterogéneo de tumores en desarrollo del componente gonadal del ovario no germinativo (granulosa, células de Sertoli o de Leydig) Con las técnicas histológicas actuales, estos tumores son fáciles de distinguir de los tumores de células germinales del ovario más comunes.

El 5% se presentan en niñas prepúberes o mujeres menores de 30 años. La presentación clínica incluye la distensión abdominal y una masa palpable; además, hasta el 80 % de los pacientes pueden tener pubertad precoz isosexual relacionada con secreción de estrógenos. En la mayoría de los pacientes con tumores juveniles de células de la granulosa del ovario con enfermedad localizada, es factible la resección completa. Una pequeña proporción de los pacientes se presentan con enfermedad más allá del ovario

Los tumores de células de Sertoli- Leydig son tumores estromales de los cordones sexuales que exhiben dirección testicular de la diferenciación y originalmente clasificados como arrenoblastomas. Aunque histológicamente exhiben diferenciación testicular, muchos son no funcionales o estrogénicos, y por lo tanto, parece ser un más apropiado clasificarlo como un tumor de células de Sertoli-Leydig. Hasta tres cuartas partes de los pacientes con estos tumores son menores de 30 años. Las características clínicas incluyen evidencia de secreción de andrógenos en aproximadamente un tercio de los pacientes. En la mayor serie de pacientes reportados, el pronóstico parece relacionado con el estadio, el índice mitótico y el grado de diferenciación. La terapia adyuvante no ha sido bien estudiado pero se sugiere que podría ser útil para los tumores de células de la granulosa, tumores pobremente diferenciados de células de Sertoli- Leydig y para los pacientes con alto índice mitótico y enfermedad avanzada.

➤ Los tumores testiculares

Un factor de riesgo importante para el desarrollo de los tumores testiculares en la infancia es la presencia de un testículo no descendido. Teniendo en cuenta que el 10% de los pacientes con cáncer testicular se encontró que tienen testículos no descendidos y que la prevalencia de la criptorquidia se estima en 0.23 %, el riesgo teórico de cáncer testicular ha sido estimada en 10 - a 50 veces mayor en niños y hombres con testículos no descendidos

Se producen Anormalidades histológicas de tejido germinal tubular o Sertoli en el 85 % de los testículos no descendidos, aunque sólo unos pocos (menos del 1%) son verdaderamente disgenéticos. Debido a la reubicación quirúrgica de los testículos disminuye la incidencia de anomalías histológicas. El 8 % al 22 % de los testículos no descendidos situados en el abdomen representan aproximadamente el 45 % de los tumores malignos. Los tipos de tumores histológicos relacionados con el testículo criptorquidico son seminoma y carcinoma embrionario, y la presentación es por lo general en la cuarta década de la vida. La Orquidopexia es recomendada sobre el testículo no descendido después de 6 meses y antes de 18 meses. Esta intervención antes, sin embargo, no puede impedir el desarrollo posterior de carcinoma testicular.

Aproximadamente el 75 % de los tumores testiculares infantiles son de origen de células germinales. Dos tercios de tumores de células germinales son tumores del seno endodérmico, y una parte más pequeña son teratomas.

Casi todos los tumores testiculares son identificados como masas escrotales, irregulares, no dolorosas. La escasez de signos o síntomas asociados puede llevar a retrasos en la evaluación hasta de 6 meses para los tumores de células germinales. Un 20 % se puede asociar con el hidrocele en el momento de diagnóstico. Li y Fraumeni informaron de una incidencia 21 % de las hernias inguinales concomitantes. Aproximadamente el 90 % de los tumores pediátricos son localizados. La enfermedad metastásica normalmente se propaga a los ganglios linfáticos del retroperitoneo y el tórax.

La evaluación preoperatoria de los marcadores séricos (AFP, y fracción beta HCG) es esencial, ya que sirve como base para la estadificación y la monitorización del paciente.

El abordaje quirúrgico clásico para el diagnóstico y tratamiento de los tumores testiculares es la orquiectomía inguinal radical, con la escisión en bloque de las estructuras del cordón espermático y testículo.

- Teratoma

Los teratomas representan 10 % de las neoplasias testiculares en los niños y se presentan con mayor frecuencia antes de la edad de 4 años. Aproximadamente el 15 % de estos tumores tienen elementos poco diferenciados o componentes neuroectodermales inmaduros. En pacientes prepúberes, estas características no sugieren un pronóstico adverso, y esencialmente todos estos pacientes siguen un curso clínico benigno después de la orquiectomía inguinal radical. Por el contrario, los teratomas testiculares postpuberales se consideran malignos incluso si no se observan estas características histológicas.³⁴

Ulbricht especula que el teratoma postpuberal deriva de una célula germinal maligna, lo cual representa un patrón de la fase final de la diferenciación de un tumor maligno de células germinales. El teratoma prepuberal se deriva de una célula germinal benigna. La recurrencia metastásica retroperitoneal del teratoma maduro o inmaduro puede contener subtipos malignos, posiblemente indicando la presencia de focos microscópicos no detectados de elementos malignos, por lo general de tumor de saco vitelino.

- Tumor del saco vitelino

Es el tumor testicular maligno que se presenta con mayor frecuencia en niños. En los niños, tumor del saco vitelino es característicamente puro, mientras que los tumores de adultos contienen componentes malignos mixtos. En la población Pediátrica el tumor testicular del saco vitelino se encuentra en estadio I hasta en el 85 % de los casos y la tasa de supervivencia global se aproxima al 100 %.

Se documenta el aumento de la supervivencia en los niños que tenían la orquiectomía radical y linfadenectomía retroperitoneal, en comparación con aquellos que tenían orquiectomía sola teniendo en cuenta que la linfadenectomía retroperitoneal confiere un riesgo significativo de disfunción eyaculatoria postoperatoria, el uso rutinario de la linfadenectomía retroperitoneal en pacientes en estadio I se ha cuestionado a favor de un manejo más conservador.

Después de la orquiectomía radical, los pacientes son monitoreados con medición de la AFP sérica y la evaluación periódica del tórax y el abdomen, lo que permite la identificación precoz de recidivas y el inicio oportuno de la quimioterapia efectiva. La recurrencia tumoral después del manejo quirúrgico en estadio I se presenta en ganglios linfáticos retroperitoneales en 69 % y sólo en un 15% se extienden a otros sitios. La etapa II incluye pacientes con antecedentes quirúrgicos como orquiectomía/biopsia, o la recaída de un tumor manejado quirúrgicamente en estadio I. La supervivencia general después de la recuperación de la quimioterapia ha sido excelente. Dado que la quimioterapia ha demostrado ser eficaz, la necesidad de la linfadenectomía retroperitoneal posterior ha sido cuestionada en este grupo y en los niños con enfermedad en estadio III a IV. Los niños con enfermedad de mayor etapa requerirán quimioterapia postoperatoria. Los regímenes que contienen cisplatino, vinblastina y bleomicina han mejorado la supervivencia de manera espectacular, incluso en pacientes con enfermedad metastásica.

- **Carcinoma Embrionario**

Se presenta en la adolescencia tardía o adultez temprana, con una incidencia del 7% entre los 42 tumores malignos de células germinales testiculares pediátricos. Los síntomas de presentación incluyen masa escrotal, enfermedad abdominal o mediastínica metastásica o linfadenopatía periférica localizada. Los niveles de AFP y / o fracción beta HCG pueden estar elevados, y las mediciones se deben obtener antes de la cirugía. El tratamiento inicial consiste en la orquiectomía inguinal radical. Sobre la base de la etapa, se han empleado varias combinaciones de linfadenectomía retroperitoneal, la irradiación, la quimioterapia que contiene platino.

- **Los tumores celulares germinales mixtas**

Aunque tumor del saco vitelino pura es más común en los hombres menores de 15 años, los tumores malignos de células germinales mixtos predominan en los hombres mayores de 15 años. Este grupo de mayor edad, con exhibiciones de tumor en estadio IV tiene características de alto riesgo para la recurrencia y pueden beneficiarse por terapias más agresivas.

- **ESTRATEGIAS DE SALVAMENTO**

Los intentos para salvar pacientes con tumores de células germinales malignos recurrentes o persistentes han incluido regímenes de quimioterapia con carboplatino a dosis altas, etopósido, ifosfamida y paclitaxel, en ocasiones combinados con la resección quirúrgica, y se han reunido con los poco éxito. Wessalowski et al. Informó de la respuesta a termoquimioterapia en la recurrencia regional permitiendo la resección quirúrgica posterior. El papel del trasplante autólogo de médula para una recaída o tumores malignos de células germinales refractarios también está siendo evaluada.^{29, 30, 31}

- **SOBREVIDA**

La supervivencia ha mejorado notablemente desde el informe de Einhorn en 1979 por el que los tumores de células germinales testiculares son sensibles al régimen basada en cisplatino. Medida que se vuelve más y más establecido. Los estudios a largo plazo de hombres que han sido tratados con éxito para los tumores de células germinales testiculares, mencionan que el tratamiento se asocia con importantes morbilidades a largo plazo e incluso mayor probabilidad de mortalidad, motivo por el cual es evidente la necesidad de minimizar la toxicidad. Muchos pacientes no requerirán tratamiento. Además de completar la resección quirúrgica; la quimioterapia puede ser reservada para salvar sólo los pacientes que recaen. Por otro extremo del espectro , también es evidente que para un subconjunto de aproximadamente el 20 % de los pacientes, los regímenes estándar a base de cisplatino son insuficientes , y deben ser elaborados más estrategias de quimioterapéutico intensivo. Una parte clave de las futuras estrategias de tratamiento será la capacidad para identificar a los pacientes con alto riesgo de recaída en el momento de su presentación inicial, y diseñar regímenes de quimioterapia que aumentan las probabilidades de supervivencia a largo plazo y optimizar terapias de primera línea y las terapias de rescate para los que no responden.^{4, 35, 36, 37.}

JUSTIFICACIÓN

En nuestros días, dos medidas importantes para valorar la eficacia de un tratamiento las constituyen, la obtención de las cifras de sobrevida (SG) logradas con éste, así como las de intervalo libre de enfermedad o eventos (SLE).

Es importante determinar la sobrevida obtenida en pacientes con Tumores de células germinales gonadales durante un periodo de 10 años, en el servicio de oncología pediátrica del CMN La Raza, con la finalidad de analizar si los tratamientos por estadio han funcionado, así como ver los diversos cambios que han tenido estos tratamientos de acuerdo a las guías internacionales y cuáles han sido su resultados.

Sobrevida o supervivencia (SG), equivale al tiempo que transcurre desde que un individuo contrae una enfermedad hasta que fallece o se demuestra su curación por un seguimiento mantenido de por vida. El estudio puede hacerse de forma global o en relación con parámetros específicos (grupos etarios, sexo, raza, localización tumoral, tipo de tratamiento, etcétera) en un período de tiempo determinado. Las cifras de SG pueden medirse a partir del diagnóstico de la enfermedad o desde el inicio de sus síntomas, también a partir del inicio o final de un tratamiento, hasta la curación o la muerte del enfermo. Por regla general, se determina la sobrevida global a partir de la fecha del diagnóstico clínico-histológico, hasta el último control o última consulta del paciente ya sea en tratamiento o vigilancia.

Con Intervalo Libre de Enfermedad, de Eventos, o simplemente ILE, nos referimos al espacio de tiempo que media entre la erradicación clínica de un tumor por cualquier método terapéutico y su reaparición. Este, igual que la sobrevida puede medirse de forma global o en relación con los parámetros señalados. Tanto la SG como el SLE se expresan en cifras porcentuales observadas en lapsos de tiempos convencionales de días, semanas, meses o años, pero se prefiere para darle valor a cualquier estudio, utilizar resultados obtenidos en períodos largos, de preferencia meses o años.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es necesaria la realización de estudios descriptivos de sobrevida en pacientes pediátricos con Tumores de células germinales gonadales con diversos tratamientos de quimioterapia, con la finalidad de evaluar cuál de ellos es el que otorga más SG y SLE en este tipo de pacientes de acuerdo al estadio y/o grupo de riesgo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en pacientes pediátricos con Tumores de células germinales gonadales en el servicio de oncología de Centro Médico Nacional La Raza?

HIPÓTESIS GENERAL

El uso del protocolo de quimioterapia con PEB (cisplatino, etoposido y bleomicina) es el que ofrece más sobrevida en niños con tumores de células germinales gonadales.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de pacientes pediátricos diagnosticados con Tumores de células germinales gonadales en el periodo comprendido del 2002 al 2012.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar la Sobrevida Global de pacientes pediátricos diagnosticados con Tumores de células germinales gonadales.

Determinar la Sobrevida Libre de Enfermedad de pacientes pediátricos diagnosticados con Tumores de células germinales gonadales.

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS:

Lugar donde se desarrolló el estudio: Servicio de Oncología Pediátrica, del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) a partir del mes de Enero del 2015.

Diseño de estudio: Estudio descriptivo retrospectivo.

Población de estudio: Pacientes pediátricos con diagnóstico de Tumores de células germinales gonadales que recibieron tratamiento en esta unidad durante los años 2002 al 2012.

Criterios de selección

a) Criterios de inclusión: Pacientes pediátricos con diagnóstico de Tumores de células germinales gonadales en el periodo comprendido de enero del 2002 a diciembre del 2012.

b) Criterios de exclusión: Pacientes que hayan recibido tratamiento previo de quimio y radioterapia en otro hospital.

c) Criterios de eliminación: Que no se obtengan datos completos del expediente clínico.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

A todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de Tumores de células germinales gonadales que recibieron tratamiento en el servicio de oncología pediátrica del CMN la Raza, en el periodo comprendido entre 2002 al 2012, se les realizó revisión de expedientes clínicos, carnet de quimioterapia, registros electrónicos médicos de pacientes con Tumores de células germinales gonadales incluyendo edad, sexo, cuadro clínico, métodos diagnósticos, tratamiento y resultados del mismo, así como su evolución. Después se determinó la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de estos pacientes, en el servicio de oncología pediátrica en el periodo del 2002 al 2012.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis estadístico. El análisis estadístico se realizó determinando las curvas de Kaplan Meier de la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad. Mediante la prueba de Log Rank y Wilcoxon se comparó si hay significancia estadística entre los diferentes tratamientos de quimioterapia utilizados para determinar si hay algún factor que determine mayor sobrevida, o bien, determinar cuáles son aquellos factores pronósticos que determinan la sobrevida en este tipo de pacientes

ASPECTOS ÉTICOS

Este tipo de estudio clínico descriptivo retrospectivo implica una investigación con riesgo mínimo de acuerdo al reglamento de investigación en salud, ya que solo se determinó la SG y SLE de niños con Tumores de células germinales gonadales y comparó qué tipo de tratamiento citotóxico ofrece más SG y SLE.

FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS:

Pacientes pediátricos con cáncer (Tumores de células germinales gonadales) que recibieron tratamiento citotóxico en CMN la Raza en el periodo comprendido de enero del 2002 a diciembre del 2012.

RECURSOS MATERIALES:

Hoja de recolección de datos, expedientes clínicos y electrónicos, carnet de quimioterapia, Base de datos en Excel, sistema SPSS para análisis estadístico.

RECURSOS FINANCIEROS: No requeridos

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Fecha
Investigación Bibliográfica	Septiembre-Octubre 2014
Realización del protocolo	Noviembre 2014
Presentación del protocolo	Diciembre 2014- Enero 2015
Autorización por comité local	Febrero 2015
Recolección de datos	Marzo 2015
Procesamiento de datos y análisis de resultados	Abril 2015
Presentación de resultados	Mayo 2015
TOTAL	9 meses

Fecha de inicio: 01 septiembre del 2014

Fecha de término: 31 de mayo del 2015

GRAFICA DE GANT

Actividades 2014-2015

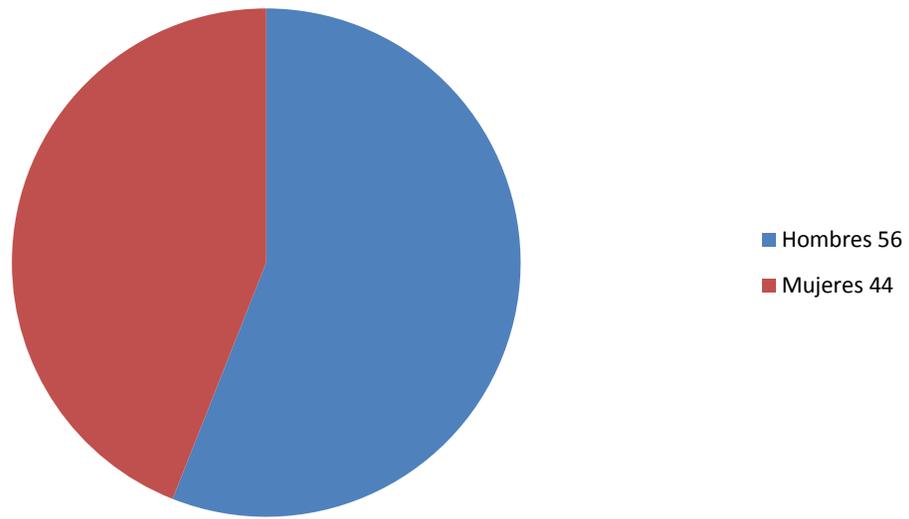
ACTIVIDAD	Sept 2014	Oct 2014	Nov 2014	Dic 2014	Ene 2015	Feb 2015	Marzo 2015	Abril 2015	Mayo 2015
Investigación Bibliográfica	X	X							
Realización del protocolo			X						
Presentación del protocolo				X	X				
Autorización por comité local						X			
Recolección de datos							X		
Procesamiento de datos y análisis de resultados								X	
Presentación de resultados									X

RESULTADOS

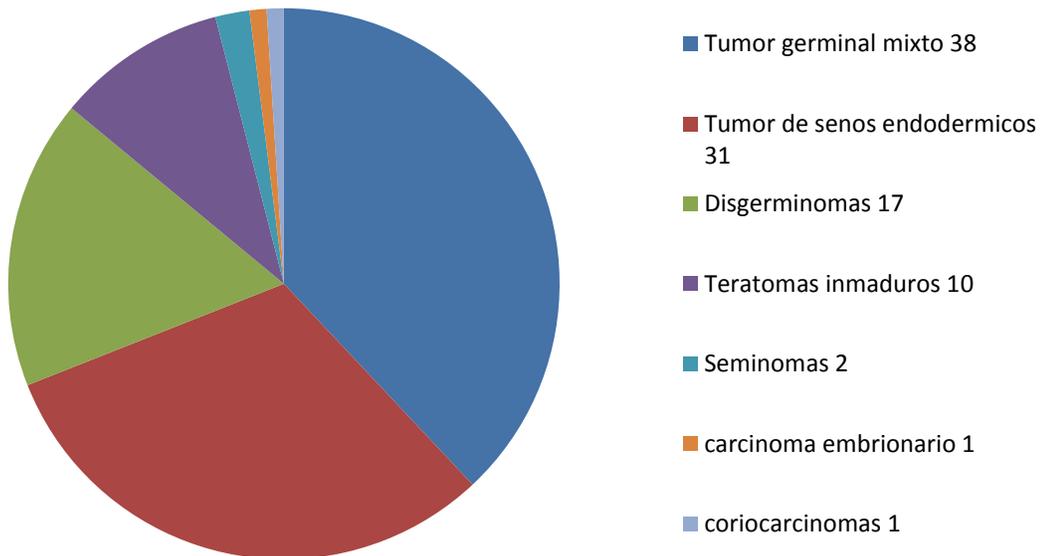
Fueron en total 100 pacientes, 56 hombres y 44 mujeres (Graf.1), con rango de edad al diagnóstico de entre 13 y 15 años. De acuerdo a la histología: 38 fueron tumores germinales mixtos, 31 tumores de senos endodermicos, 17 disgerminomas, 10 teratomas inmaduros, 2 seminomas, 1 carcinoma embrionario, 1 coriocarcinoma (Graf.2). De acuerdo a la localización: 33 fueron de testículo derecho y 29 de ovario derecho. Por datos incompletos en expedientes clínicos **solo se analizaron 95 casos**; de estos, se encontraron 56 pacientes en Estadio I, 21 en Estadio II, 9 en Estadio III, 9 en Estadio IV (Graf.3) (Figura 2). De los 95 pacientes: 16 tuvieron actividad tumoral metastásica en retroperitoneo al momento del diagnóstico, 6 registrados con metástasis pulmonares al momento del diagnóstico, 1 paciente tuvo metástasis a cráneo y 1 paciente a huesos (Graf.4). En cuanto a la presencia de marcadores tumorales: 68 pacientes tuvieron elevación; 49 de ellos elevaron alfafetoproteína y de esta misma cifra, a su vez, 35 pacientes elevaron fracción beta de gonadotropina coriónica humana y los otros 19 pacientes registraron elevación de antígeno carcinoembrionario (Graf.5). A todos los pacientes se les realizó historia clínica completa, exploración física, toma de estudios de extensión incluyendo marcadores tumorales, tomografía de tórax y abdomen, gamagrama óseo. A aquellos pacientes que tuvieron componente de coriocarcinoma y carcinoma embrionario o seminomas, también se les realizó tomografía de cráneo por la posibilidad de diseminación y la cual solo se encontró en un paciente con componente historiográfico de coriocarcinoma.

De los 95 pacientes 72 fueron tratados con BEP (Cisplatino, Etopósido y Bleomicina) como esquema de primera línea de quimioterapia y a los Estadios III y IV se les añadió vinblastina semanal. En 19 pacientes se les otorgó esquema de primera línea de quimioterapia con JEB (Carboplatino, Etopósido y Bleomicina) y 4 con CISCA (Cisplatino, Ciclofosfamida y Epirrubicina). De segunda línea se les ofreció a 16 pacientes CIE (Carboplatino, Ifosfamida y Epirrubicina), debido a que 10 pacientes recayeron al lecho quirúrgico, se les realizó second look y 6 por presentar nuevamente elevación de marcadores tumorales ya estando en vigilancia oncológica. Solo a un paciente se le ofreció esquema de tercera línea con oxaliplatino e irinotecan por metástasis a huesos vertebrales con respuesta favorable. La Radioterapia fue utilizada en las metástasis a sistema nervioso central, hueso y con fines paliativos.

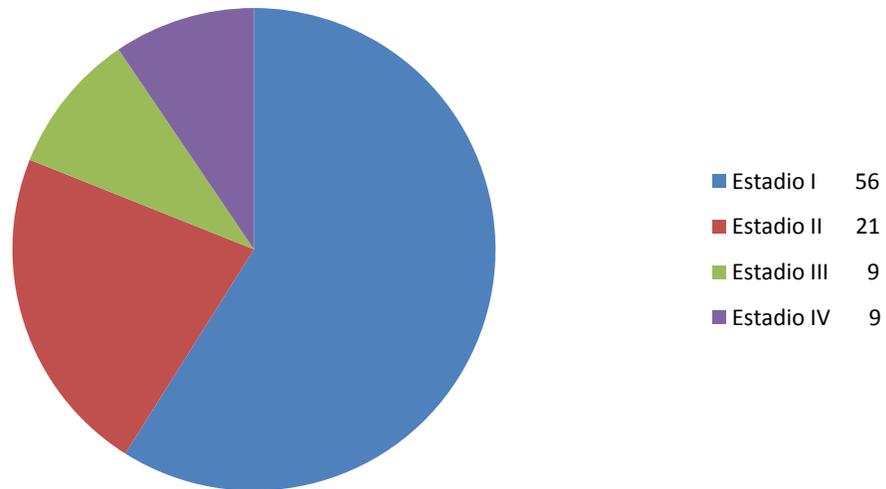
**Graf 1.-Niños con Tumores Germinales Gonadales CMN La Raza
2002-2012**



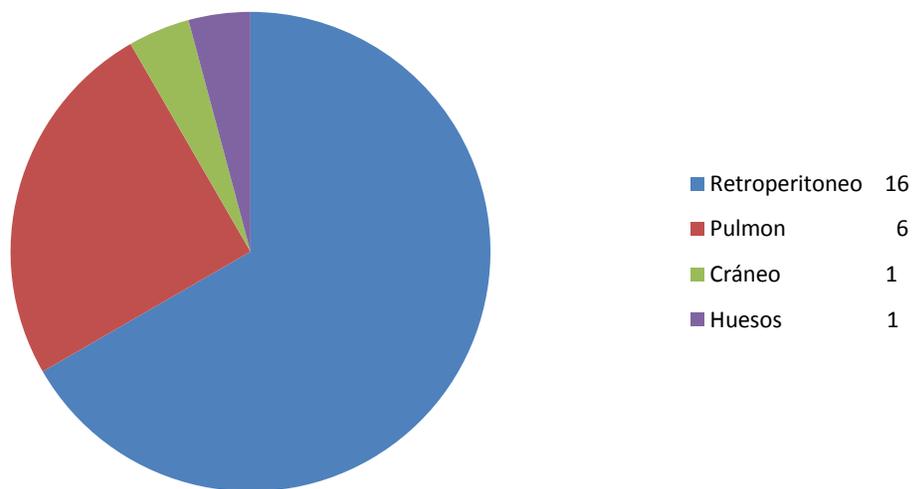
**Graf 2.-Histologia de los Niños con Tumores Germinales Gonadales
CMN La Raza 2002-2012**



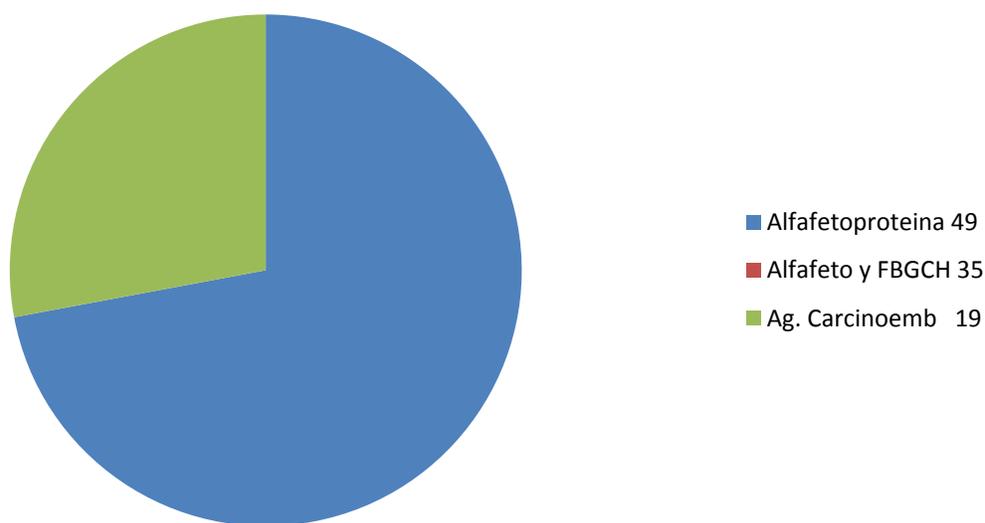
Graf 3.-Estadios de los Niños con Tumores Germinales Gonadales CMN La Raza 2002-2012



Graf.4.-Sitios de Metástasis en Niños con Tumores Germinales Gonadales CMN La Raza 2002-2012



Graf.5.-Elevación de Marcadores Tumoraes en Niños con Tumores Germinales Gonadales CMN La Raza 2002-2012



La sobrevida global a 5 años fue del 95.2% (N=95) (Figura 1), el promedio de tiempo actuarial de supervivencia: 6.9 años, IC95% = 6.7– 7.2 años. La sobrevida libre de enfermedad de fue de 82.8%.(Figura 6). El tiempo promedio de supervivencia libre de enfermedad: 5.5 años (5.1 – 5.9).

En cuanto a la comparación de sobrevida global por estadios si hubo diferencia significativa en el análisis estadístico de log-rank debido a que la $p < 0.0005$. En los pacientes en Estadio I solo hubo un fallecimiento, mientras que en etapa IV fallecieron 3 de 9 pacientes.(Tabla 1)

Tabla 1.-Supervivencia global por grupo clasificación: $P \leq 0.0005$ (estadístico Log-Rank)

Clasificación oncológica	N	%	Número fallecimientos
Estadio I	56	98.2	1
Estadio II	21	100	0
Estadio III	9	100	0
Estadio IV	9	66.7	3

Cuando se comparó la sobrevida de los pacientes de acuerdo al tipo histológico del tumor NO se encontró diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 2)(Figura 3)

Tabla 2.-Supervivencia por tipo específico de tumor: P = 0.77 (estadístico Log-Rank)

Tipo histología	N	%	Número fallecimientos
Tumor germinal mixto	33	90.9	3
Tumor de senos endodérmicos	32	100	0
Disgerminoma	17	94.1	1
Teratoma inmaduro	10	100	0
Seminoma	1	100	0
Carcinoma embrionario	1	100	0
Coriocarcinoma	1	100	0

Cuando la sobrevida por sexo fue comparada con el análisis estadístico de log-rank no se observó significancia estadística. (Tabla 3)(Figura 4)

Tabla 3.-Supervivencia por sexo: P = 0.78 (estadístico Log-Rank)

Sexo	N	%	Número fallecimientos
Masculino	54	96.3	2
Femenino	41	95.1	2

Al comparar la sobrevida por presencia o ausencia de recaída con la prueba de log-rank si hubo diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 4)(Figura 5)

Tabla 4.-Supervivencia por presencia de recaídas: P = 0.079 (estadístico Log-Rank)

Clasificación	N	%	Número fallecimientos
Con recaída	16	87.5	2
Sin recaída	79	97.5	2

Fig. 1. Supervivencia global de 95 niños con tumores germinales.

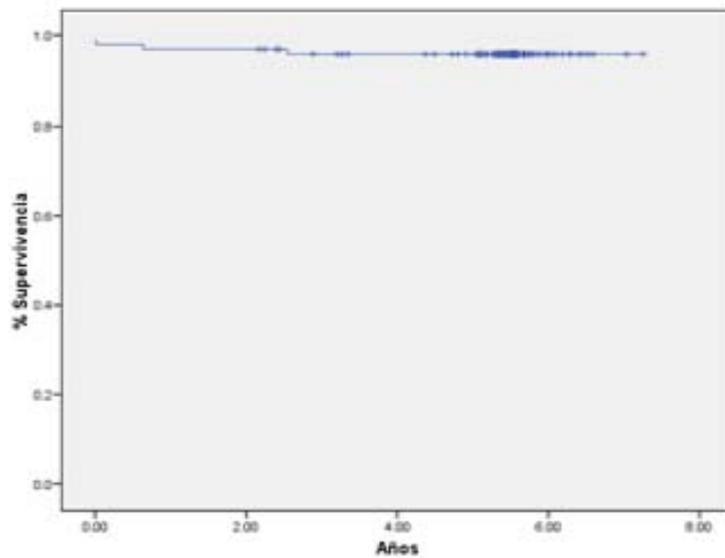


Fig. 2. Supervivencia de niños con tumores germinales de acuerdo con el estadio.

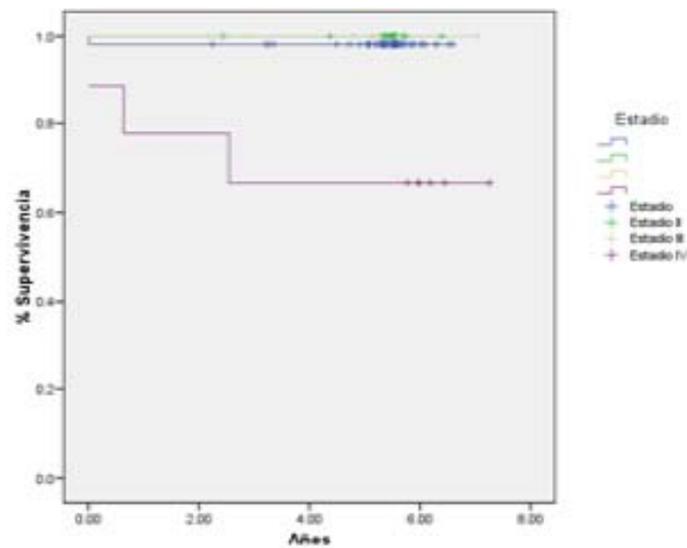


Fig. 3. Supervivencia de niños con tumores germinales, por tipo específico.

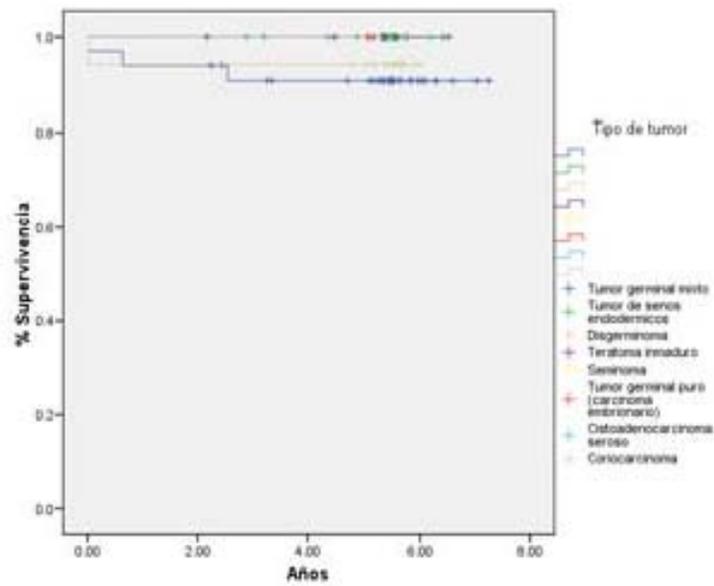


Fig. 4. Supervivencia de niños con tumores germinales de acuerdo al sexo.

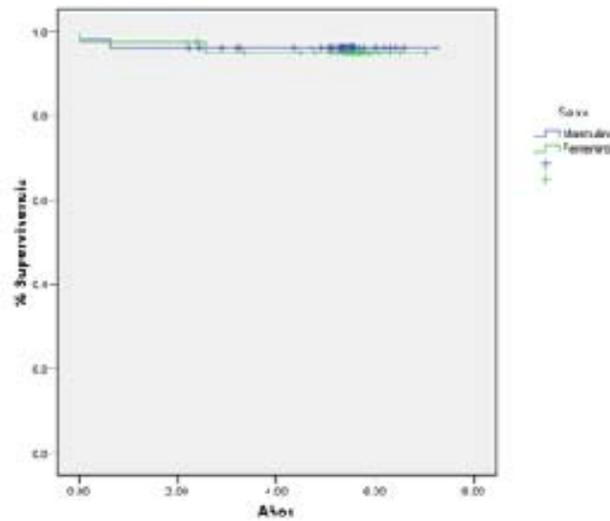


Fig. 5. Supervivencia de niños con tumores germinales de acuerdo a la presencia de recaída.

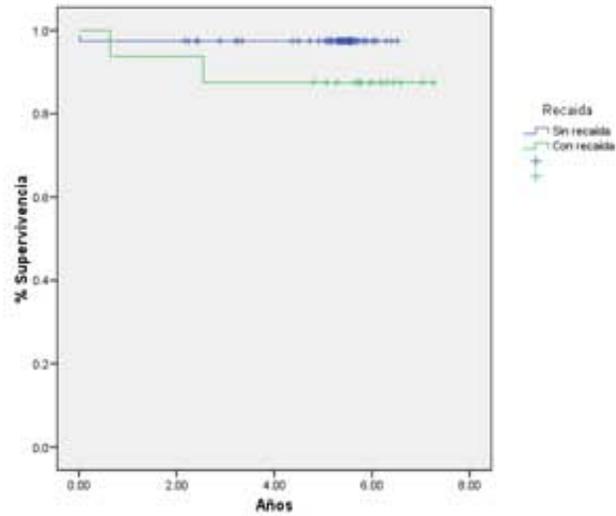
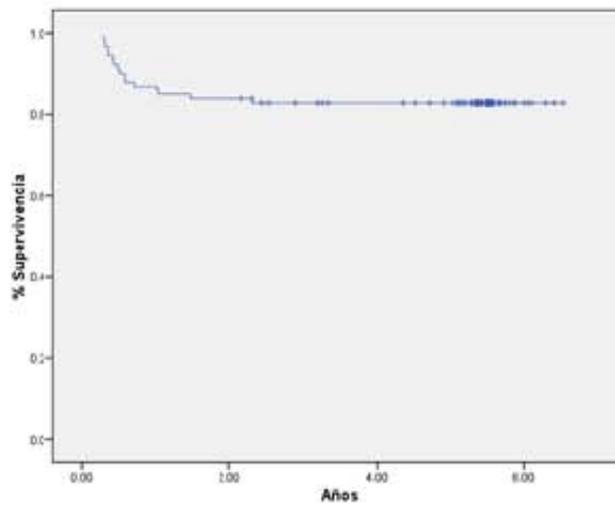


Fig. 6. Supervivencia libre de enfermedad de niños con tumores germinales.



DISCUSION

Los tumores de células germinales gonadales, desde 1984 fueron tratados con BEP en la Universidad de Texas MD anderson Cancer Center, mostrando un efecto benéfico, lo cual es demostrado en este estudio de sobrevida. Cabe resaltar que la oportunidad de un second look en estos pacientes también incrementa la sobrevida. Los tumores de células germinales gonadales requieren un minucioso manejo y vigilancia, el cuál se logra mediante la valoración de niveles de marcadores tumorales, respuesta completa o incompleta de quimioterapia, presencia o ausencia de metastasis y el control de éstas. En este trabajo se señala que los pacientes tuvieron mas sobrevida global comparado con lo reportado en la literatura internacional, siendo que la sobrevida esperada es en Estadio I alrededor del 90%, Esstadio II 80%, Estadio III 70% y en Estadio IV 60% . Mientras que en nuestro estudio en Estadio I vivieron 98%, Estadio II 100 %, en Estadio III 100% y en Estadio IV 66.7%. Los pacientes tuvieron un minucioso manejo y vigilancia, además a los que se encontraron en EIII y EIV se les otorgó quimioterapia de Primera línea con BEP cada 21 dias mas Vinblastina semanal x 2 dosis en cada ciclo de quimioterapia. Se administró quimioterapia de rescate con CIE (carboplatino, ifosfamida y etoposido) en 16 pacientes con metástasis a anglios retroperitoneales. Se otorgó el beneficio de una tercera línea con oxaliplatino e irinotecan a un paciente con presencia de metastasis a huesos, el cual respondió favorablemente y actualmente se encuentra vivo. La resistencia al cisplatino parece ser debido a incapacidad de apoptosis celular y a la inhabilidad de detención del ciclo celular, por lo que estos dos aspectos, son puntos de partida de nuevas opciones terapéuticas, sin embargo, hasta el momento el uso de cisplatino es fundamental.

Conclusiones.

La sobrevida global a 5 años fue del 95.2% (N=95).La sobrevida libre de enfermedad de fue de 82.8%. El esquema de primera línea con BEP y de segunda línea con CIE ha resultado benéfico para este tipo de pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Armando Quero Hernández, Ana Beatriz Rosas Sumano, Rubén M Álvarez Solís, Marcela Vargas Vallejo. Neoplasias malignas en los niños del Hospital General de Oaxaca, entre 1999 y 2011. *Revista Mexicana de Pediatría*. Vol. 80, Núm. 4 • Julio-Agosto 2013 pp 136-141
- 2.-Amy M. Linabery, MS, MPH Julie A. Ross, PhD. Trends in Childhood Cancer Incidence in the U.S. (1992–2004). *American Cancer Society. CANCER* January 15, 2008 Volume 112 Number 2. : 416-432
- 3.-Mario Enrique Rendón-Macías,Cintia. Ramos-Becerril,Isabel. Bernardez-Zapata, José. Iglesias-Leboreiro. Epidemiología del cáncer en niños y adolescentes con atención médica privada (1995-2004). *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008; 46 (4): 353-360.
- 4.- Paul Imbach • Thomas Kühne • Robert J. Arceci *Pediatric Oncology A Comprehensive Guide Second Edition/ Springer-Verlag Berlin Heidelberg* 2011/ pags 175 - 183.
- 5.-Stuart H. Orkin, MD/David E. Fisher, MD, PhD/A. Thomas Look, MD/Samuel E. Lux IV, MD/David Ginsburg, MD/David G. Nathan, MD. *Oncology of infancy and childhood / 1ERA EDICION./ 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. p: 912-948*
- 6.-Claudia Giambartolomei, BS, Christine M. Mueller, DO, Mark H. Greene, MD, and Larissa A. Korde, MD. A Mini-Review of Familial Ovarian Germ Cell Tumors: An Additional Manifestation of the Familial Testicular Germ Cell Tumor Syndrome. *National Institute of Health. Cancer Epidemiol.* 2009 July; 33(1): 31–36.
- 7.-Ramandeep S. Arora, MD; Robert D. Alston, PhD; Tim O. B. Eden, FRCP; Marco Geraci, PhD; and Jillian M Birch, PhD. Comparative Incidence Patterns and Trends of Gonadal and Extragonadal Germ Cell Tumors in England, 1979 to 2003. *January 17, 2012. p: 4290-4297*
- 8.-Robert B. Struijk, Callista L. Mulder, Fulco van der Veen, Ans M. M. van Pelt, Sjoerd Repping. Restoring Fertility in Sterile Childhood Cancer Survivors by Autotransplanting Spermatogonial Stem Cells: Are We There Yet?. *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International* (2013), p: 1-12
- 9.- A. Stang, B. Trabert, N. Wentzensen, M. B. Cook, C. Rusner, J. W. Oosterhuis, and K. A. McGlynn. Gonadal and extragonadal germ cell tumors in the United States, 1973–2007. *National Institute of Health Int J Androl.* 2012 August; 35(4): 616–625.
- 10.- Zhi Chen, M.D. Leslie Robison, Ph.D. Roger Giller, M.D. Mark Krailo, Ph.D. Mary Davis, M.D. Kathleen Gardner, M.S. Stella Davies, M.D. Xiao-Ou Shu, M.D. Risk of Childhood Germ Cell Tumors in Association with Parental Smoking and Drinking. *CANCER* March 1, 2005 / Volume 103 / Number 5 p: 1064-1071
- 11.-Jenny N. Poynter, Amy H. Radzom, Logan G. Spector, Susan Puumala, Leslie L. Robison, Zhi Chen, Julie A. Ross, and Xiao-Ou Shu. Family history of cancer and malignant germ cell tumors in children: A report from the Children's Oncology Group. *National Institute of Health. Cancer Causes Control.* 2010 February; 21(2): 181–189.
- 12.- Katherine A. McGlynn and Michael B. Cook. Etiologic factors in testicular germ cell tumors. *National Institute of Health. Future Oncol.* 2009 November; 5(9): 1389–1402
- 13.- Liang Cheng, MD; Lawrence M. Roth, MD; Shaobo Zhang, MD; Mingsheng Wang, MD; Michael J. Morton, MD; Wenxin Zheng, MD; Fadi W. Abdul Karim, MD; Rodolfo Montironi, MD; and Antonio Lopez-Beltran, MD. KIT Gene Mutation and Amplification in Dysgerminoma of the Ovary. *November 30, 2010 p 2096-2103*

- 14.- Cavallo Francesca, Feldman Darren R., Barchi Marco. Revisiting DNA damage repair, p53-mediated apoptosis and cisplatin sensitivity in germ cell tumors. *Int. J. Dev. Biol.* (2013). 57: 273-280
- 15.-Matthew J Murray, Harpreet K Saini, Stijn van Dongen, Roger D Palmer, Balaji Muralidhar, Mark R Pett, Matias Piipari, Claire M Thornton, James C Nicholson, Anton J Enright, Nicholas Coleman. The two most common histological subtypes of malignant germ cell tumour are distinguished by global microRNA profiles, associated with differential transcription factor expression. *Mol Cancer.* 2010; 9: 290.
- 16.- Jessica C. Francis, Nonna Kolomeyevskaya, Claire M. Mach, Jennifer E. Dietrich, and Matthew L. Anderson. MicroRNAs and Recent Insights into Pediatric Ovarian Cancers . *Front Oncol.* 2013; 3: 95.
- 17.-Rodríguez Yovany P.1. I. Godoy Javier M.D. TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES. rev. fac. med. Volumen 16 • No. 2 - Julio - Diciembre de 2008. p: 200-214
- 18.-James F Amatruda, Julie A Ross, Brock Christensen, Nicholas J Fustino, Kenneth S Chen, Anthony J Hooten, Heather Nelson, Jacquelyn K Kuriger, Dinesh Rakheja, A Lindsay Frazier, Jenny N Poynter. DNA methylation analysis reveals distinct methylation signatures in pediatric germ cell tumors. *BMC Cancer.* 2013; 13: 313.
- 19.-Li He, Hui Ding, Jian-Hua Wang, Yun Zhou, Li Li, Yan-Hong Yu, Long Huang, Wei-Hua Jia, Musheng Zeng, Jing-Ping Yun, Rong-Zhen Luo, Min Zheng. Overexpression of Karyopherin 2 in Human Ovarian Malignant Germ Cell Tumor Correlates with Poor Prognosis. *BMC Cancer.* 2013; 13: 313.
- 20.-Yuri Sheikine, Elizabeth Genega, Jonathan Melamed, Peng Lee, Victor E. Reuter, and Huihui Ye . Molecular genetics of testicular germ cell tumors . *Am J Cancer Res.* 2012; 2(2): 153–167.
- 21.-Jennifer L Zechel, Stephanie K Doerner, Angela Lager, Paul J Tesar, Jason D Heaney, Joseph H Nadeau. Contrasting effects of Deadend1 (Dnd1) gain and loss of function mutations on allelic inheritance, testicular cancer, and intestinal polyposis. *BMC Genet.* 2013; 14: 54.
- 22.- Christian P. Kratz, MD, Phuong L. Mai, MD, MS, and Mark H. Greene, MD. Familial Testicular Germ Cell Tumors. *National Institutes of Health . Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010 June; 24(3): 503–513.
- 23.- Marek Malecki, Xenia Tombokan, Mark Anderson, Raf Malecki, and Michael Beauchaine . TRA-1–60+, SSEA-4+, POU5F1+, SOX2+, NANOG+ Clones of Pluripotent Stem Cells in the Embryonal Carcinomas of the Testes. *J Stem Cell Res Ther.* 2013 April 2; 3(1): 100- 134.
- 24.-Sigrid Marie Kraggerud,* Christina E. Hoei-Hansen,* Sharmini Alagaratnam, Rolf I. Skotheim, Vera M. Abeler, Ewa Rajpert-De Meyts, and Ragnhild A. Lothe. Molecular Characteristics of Malignant Ovarian Germ Cell Tumors and Comparison With Testicular Counterparts: Implications for Pathogenesis. *The Endocrine Society. Endocr Rev.* 2013 June; 34(3): 339–376.
- 25.- Madhumita Mukhopadhyay, Ram Mohan Shukla, Biswanath Mukhopadhyay, Kartik C. Mandal, Amit Ray, Neha Sisodiya, Mahadev Prasad Patra. Ovarian cysts and tumors in infancy and childhood. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2013 Jan-Mar; 18(1): 16–19.
- 26.- Sunil Kumar Kota, Kotni Gayatri,¹ Jaya Prakash Pani,² Siva Krishna Kota,³ Lalit Kumar Meher,⁴ and Kirtikumar D. Modi. Dysgerminoma in a female with turner syndrome and Y chromosome material: A case-based review of literature. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 May-Jun; 16(3): 436–440.

- 27.- Yang Han, Yan Wang, Qingchang Li, Shundong Dai, Anguang He, and Enhua Wang. Dysgerminoma in a case of 46, XY pure gonadal dysgenesis (swyer syndrome). *Diagn Pathol.* 2011; 6: 84.
- 28.-Kotb Abbass Metwalley, Dalia Ahmed Elasers, Hekma Saad Farghaly, Hanaa Abdel-Lateif, Mohamed Abdel-Kader Precocious puberty secondary to a mixed germ cell-sex cord-stromal tumor associated with an ovarian yolk sac tumor: a case report. *J Med Case Rep.* 2012; 6: 162.
- 29.- Pizzo, Philip A.; Poplack, David G. *Principles & Practice of Pediatric Oncology*, 5th Edition. Lippincott Williams & Wilkins 2006 p: 1116-1138
- 30.- Francesca Cavallo, Grazia Graziani, Cristina Antinozzi, Darren R. Feldman, Jane Houldsworth, George J. Bosl, Raju S. K. Chaganti, Mary Ellen Moynahan, Maria Jasin, and Marco Barchi. Reduced Proficiency in Homologous Recombination Underlies the High Sensitivity of Embryonal Carcinoma Testicular Germ Cell Tumors to Cisplatin and Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibition. *PLoS One.* 2012; 7(12): p 51-63.
- 31.-Nikhil Vasdev, Andrew Moon, Andrew c. Thorpe. Classification, epidemiology and therapies for testicular germ cell tumours. *Int. J. Dev. Biol.* 57: (2013) p 133-139
- 32.- Long-yun ye, Jing-jing wang, Da-ren liu, Guo-ping ding, Li-ping cao. Management of giant ovarian teratoma: a case series and review of the literature. *Oncol Lett.* 2012 October; 4(4): 672–676.
- 33.- Chung Won Lee, Min Jong Song, Sung Taek Park, Eun Young Ki, Sung Jong Lee, Keun Ho Lee, Ki Sung Ryu, Jong Sup Park, and Soo Young Hur. Residual tumor after the salvage surgery is the major risk factors for primary treatment failure in malignant ovarian germ cell tumors: A retrospective study of single institution. *World J Surg Oncol.* 2011; 9: 123.
- 34.- Bustamante-Marin Ximena, Garness Jason A., Capel Blanche. Testicular teratomas: an intersection of pluripotency, differentiation and cancer biology. *Int. J. Dev. Biol.* 57(2013): 201-210
- 35.- Susan E. Puumala, PhD, Julie A. Ross, PhD, Melanie M. Wall, PhD, and Logan G. Spector, PhD. Pediatric germ cell tumors and parental infertility and infertility treatment: a Children's Oncology Group Report. *Cancer Epidemiol.* 2011 October; 35(5): 25–31.
- 36.-Victoria Champion, DNS, FAAN, Stephen D. Williams, MD, Anna Miller, DNS, RN, Kristina M. Reuille, MSN, RN, Kim Wagler-Ziner, PhD, RN, Patrick O. Monahan, PhD, Qianqian Zhao, MS, David Gershenson, MD, and David Cella, PhD. Quality of life in long-term survivors of ovarian germ cell tumors: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol.* 2010 June; 105(3): 687–694.
- 37.-Shree Ram Singh, Ozanna Burnicka-Turek, Chhavi Chauhan, and Steven X. Hou . Spermatogonial stem cells, infertility, and testicular cancer. *J Cell Mol Med.* 2011 March; 15(3): 468–483.

ANEXOS

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

SOBREVIDA DE NIÑOS CON TUMOR DE CELULAS GERMINALES GONDALES EN CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA 2002 - 2012.

1.-FICHA DE IDENTIFICACION:

NOMBRE _____ AÑO DE NACIMIENTO _____

AFILIACION _____

EDAD _____ SEXO _____

2.-CUADRO CLINICO:

LOCALIZACION: _____

3.-METODOS DIAGNOSTICOS: Fecha del diagnostico _____

TIPO DE BIOPSIA (SI) (NO) RESECCION COMPETA (SI) (NO) RESECCION PARCIAL (SI)(NO)

TAC TORAX _____

RNM DE LA EXTREMIDAD _____

TIPO DE HISTOLOGIA: _____

ESTADIFICACION _____

4.-TIPO DE TRATAMIENTO: FECHA DE INICIO DE QUIMIOTERAPIA _____

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE: ESQUEMA _____ No. Ciclos _____

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE: ESQUEMA _____ No. Ciclos _____

QUIMIOTERAPIA EN LA RECAIDA: _____

Fecha 1era recaída _____ zona _____ esquema qt _____ no ciclos _____

Fecha 2da recaída _____ zona _____ esquema qt _____ no ciclos _____

Fecha 3era recaída _____ zona _____ esquema qt _____ no ciclos _____

EXISTIO SEGUNDA CIRUGIA: (SI) (NO) FECHA _____

RADIOTERAPIA (SI)(NO) _____

(DESCRIBIR SITIO Y DOSIS)

TOTAL DE CICLOS DE QUIMIOTERAPIA _____ FECHA ULTIMA QT _____

COMPLICACIONES SEC A LA QT _____

5.-ESTADO ACTUAL:FECHA DE LA ULTIMA CONSULTA O CONTROL _____

VIVO A) SIN ENFERMEDAD

B) CON ENFERMEDAD EN: A)QT ADYUVANTE B)QT PALIATIVA C)RECAIDA

C) ALTA POR: 1)vigilancia 2)muerto 3)abandono 4)egreso por edad.

MUERTO A) POR ENFERMEDAD B) POR COMPLICACION C) OTRO _____

Sobrevida global (fecha del diagnóstico----fecha del último control)

Sobrevida libre de enfermedad (fecha del diagnóstico-----fecha recaídas)