



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“TUMORES GERMINALES DE TÓRAX. ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LAS
PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, TERAPÉUTICAS Y
PRONÓSTICAS EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE PEDIATRÍA DURANTE EL PERIODO DE ENERO 2006 A ENERO 2016.”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. GABRIELA CARDOSO YAH

TUTOR:

DR CARLOS LEAL LEAL



CIUDAD DE MÉXICO

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



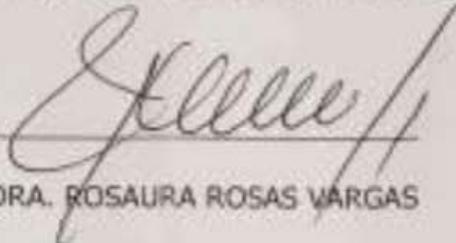
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

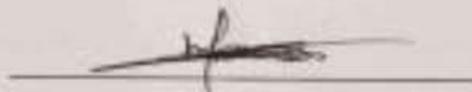
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

"TUMORES GERMINALES DE TÓRAX. ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LAS
PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, TERAPÉUTICAS Y PRONÓSTICAS EN
LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
DURANTE EL PERIODO DE ENERO 2006 A ENERO 2016. "



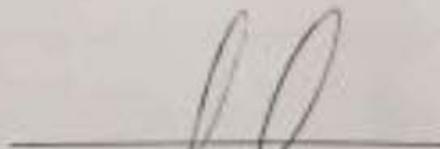
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. ROBERTO RIVERA LUNA
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN ONCOLOGIA PEDIATRICA**



DR. CARLOS LEAL LEAL
TUTOR DE TESIS.

ÍNDICE

ANTECEDENTES.....	4
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
JUSTIFICACIÓN.....	12
OBJETIVOS.....	13
OBJETIVOS GENERALES.....	13
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
HIPÓTESIS.....	13
MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
CRITERIOS.....	14
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	14
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	14
VARIABLES.....	15
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.....	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	18
RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS.....	19
ÉTICA.....	20
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIÓN.....	27
BIBLIOGRAFÍA.....	28

ANTECEDENTES

Los tumores de células germinales gonadales y extragonadales son poco frecuentes en la infancia, se reportan 2.4 casos por millón de niños y representa aproximadamente entre 2% y 3% de los cánceres en niños y adolescentes menores de 15 años, pero aumenta la incidencia al 14% de todos los cánceres en el grupo de 15 a 19 años. Tiene una distribución bimodal, un pequeño pico se produce durante la infancia a los 4 años con una frecuencia de 2.9% y un pico más grande después de la pubertad, la frecuencia se incrementa hasta 12.2%.^(1-2%)

La mayoría de los tumores de células germinales se encuentran localizados en las gónadas, cerca de 2 a 5% tienen una presentación primaria extragonadal, encontrándose en la línea media del cuerpo, como mediastino, retroperitoneo y sistema nervioso central. ⁽¹⁻³⁾ Los tumores de células germinales del tórax son el sitio más común extragonadal y representan aproximadamente del 10 a 15% de los tumores mediastinales. Sin embargo los tumores de células germinales primarios de tórax son raros representando en un 2 a 5% de los casos. ⁽²⁾

Biología Molecular y genética

Proviene de una célula germinal primordial de la línea media. Las células germinales primordiales primero se hacen evidentes en el saco vitelino extraembrionario en la cuarta semana de gestación. En la quinta semana estas células migran a través del mesenterio a la cresta gonadal, la cual se encuentra mediada por el receptor c-kit y su ligando. El factor de células madre es expresado con un gradiente creciente del saco vitelino hacia la cresta gonadal, guiando a las células germinales a la cresta gonadal. ^(3,4)

Al llegar a la cresta gonadal el destino de las células germinales va a depender del sexo del individuo a través del cromosoma Y y el gen SRY generándose a partir de la sexta a séptima semana generando testículo, si hay ausencia de este gen se da la diferenciación ovárica.⁽⁵⁾ En el caso de los hombres las células germinales ocupan los cordones sexuales y detienen su ciclo celular hasta la pubertad. En cambio en las mujeres a partir de la semana 16 a 18 de gestación, estas células entran en meiosis 1 deteniéndose en profase hasta llegar a la pubertad. ⁽³⁻⁵⁾

La alteración cromosómica en los tumores extragonadales en mediastino y cerebro muestran la ausencia de metilación de la mayoría de los genes. La mayoría son diploides o tetraploides. Resultan de la activación de KIT/RAS y PI3 quinasa / m TOR en estos tumores, junto con mutaciones en el represor transcripcional BCORL1, las variantes de la línea germinal raras de la desmetilasa histona, JMJD1C. ^(4,5)

En menores de 4 años los tumores de células germinales en sitios gonadales y extragonadales son histológicamente, clínica y genéticamente similares. La mayoría de los teratomas en este grupo de edad son diploides, tienen cariotipos normales, y, de ser completamente resecado, se comportan de manera benigna independientemente del grado de inmadurez y sitio de origen. Las anomalías citogenéticas recurrentes incluyen las ganancias en el cromosoma 1q y 20 q y pérdidas en el cromosoma 1P y el cromosoma 6q.⁽⁴⁾

Hablando de los tumores germinales gonadales se ha visto que el isocromosoma 12p es patognomónica y puede detectarse citogenéticamente en el 80% de los casos. La ampliación 12p11-12p12.1 está presente en muchos tumores germinales de adolescentes y adultos e incluyen genes como KRAS, CCND2, NANOG y DPPA3. La activación de las mutaciones de KIT y RAS se han reportado en los tumores de células germinales testiculares. ⁽³⁻⁴⁾

Patología

Los tumores germinales de tórax tienen características diferentes en comparación con los tumores de células germinales gonadales a pesar de compartir características histológicas y serológicas. ⁽³⁾ Se pueden dividir en benignos siendo el teratoma maduro y malignos como los germinomas y los no germinomatosos (senos endodérmicos y coriocarcinomas).⁽⁴⁾

La variedad histológica más común de los tumores de células germinales en tórax (primario o metastásico) es el tumor mixto, seguido por el teratoma, carcinoma embrionario, germinoma; el coriocarcinoma es poco frecuente.⁽⁶⁾ Los tumores de células germinales tienen varios subtipos histológicos, cada uno de ellos con características clínicas diferentes

de acuerdo a la estirpe histológica y el comportamiento clínico y biológico varía en función al sitio de origen, estadio y edad del paciente.

Teratoma

Subtipo histológico más común en la infancia, se clasifican según su composición histológica en maduro, con tejidos bien diferenciados e inmaduro, presentando diversos grados de tejido fetal inmaduro, más a menudo neuroectodérmico; o maligno, que contiene al menos uno de los elementos malignos de células germinales. ⁽³⁻⁵⁾

Los teratomas maduros de las gónadas están encapsulados, son multiquísticos, o sólidos. Los teratomas extragonadales difieren de los gonadales en la ausencia de una cápsula externa claramente definida. ⁽³⁻⁵⁾

El teratoma maduro se compone de tejidos representativos de todas las capas de células germinales. Los tejidos más comunes son la piel y la piel apéndice, tejido adiposo, cerebro maduro, epitelio intestinal, y estructuras quísticas revestidos por escamosas, cuboidal, o aplanada epitelio. Las células hematopoyéticas, páncreas, o tejido pituitario se encuentran con frecuencia en los tumores mediastínicos y rara vez en los teratomas en otros sitios. ⁽³⁻⁵⁾

Los teratomas inmaduros se presentan principalmente en sitios extragonadales en los niños o en los ovarios de las niñas cerca de la pubertad. La presencia de diversos tejidos inmaduros, por lo general neuroepitelio, es una característica única. El riesgo de recurrencia local es mayor en los teratomas inmaduros, especialmente para los de la región sacrococcígea. Los teratomas inmaduros en los niños se comportan de una manera maligna, si tiene focos de elementos germinales malignos. Los tumores que contienen tales focos es probable responsable de los informes que teratoma inmaduro puede hacer metástasis. ⁽³⁻⁵⁾

Tumor de senos endodérmicos

En los adolescentes, los tumores de senos endodérmicos extragonadales rara vez se producen en forma pura, pero, con mayor frecuencia, son un componente de un tumor germinal maligno mixto. Estos tumores se componen tejido friable, pálido, mucoso gris en la que están presentes cantidades variables de hemorragia y necrosis. Histológicamente

han sido reconocidos cuatro patrones generales y una serie de variaciones, incluyendo pseudopapilar, reticular, parietal, y sólido, sin embargo se ha observado que esto no tiene importancia clínica.⁽⁴⁾

Germinoma

Germinomas llamados así ya que se encuentran fuera de las gonadas (mediastio y sistema nervioso central principalmente), sin embargo al presentarse en las gonadas se le llaman disgerminomas (ovario) o seminomas (testículo). Seminomas puros, que son el tumor de células germinales más común en los hombres mayores de 20 años, son inusuales en los hombres más jóvenes con la excepción de aquellos con anomalías o criptorquidia sexo cromosómico. Macroscópicamente, son encapsulados, sólidos, de color gris-rosa con una consistencia gomosa y ocasional pequeños focos de hemorragia o necrosis.⁽³⁻⁵⁾

Microscópicamente, las células tumorales se disponen en nidos separados por bandas de tejido fibroso que contienen números variables de linfocitos. Las células son grandes, con citoplasma claro, las membranas celulares distintos, y grandes núcleos redondos que tienen uno o dos nucléolos prominentes. Los granulomas con células gigantes se presentan con frecuencia. Inmunohistoquímica: las células se tiñen con fosfatasa alcalina placentaria (PLAP) y ckit, mientras que los sincitiotrofoblastos se tiñen para β HCG. Además, el marcador de células madre OCT4, que tiñe positivo en la germinomas y carcinomas embrionarios, ha demostrado ser útil en la evaluación inmunohistoquímica de lesiones germinomatosas.⁽³⁻⁵⁾

Carcinoma embrionario

Es el componente más comúnmente un de tumor germinal mixto, en lugar de un subtipo histopatológico primaria. Este componente se ve en los tumores testiculares en adolescentes. Se caracterizan por grandes células con núcleos grandes, superpuestos y muy grandes con nucléolos redondos. El patrón principal es epitelial y consiste en grandes nidos de células con cantidades variables de necrosis central. Los patrones pseudotubular y papilar se pueden confundir con los de tumores de senos endodermicos son frecuentes, pero las células son AFP negativas, y los tumores suelen carecer de los glóbulos hialinos eosinófilos característicos de estos últimos. Se tiñen positivo para OCT4, y a diferencia de otros TCG, carcinoma embrionario es positiva para CD30 por tinción inmunohistoquímica.⁽³⁻⁵⁾

Coriocarcinoma

Rara vez ocurre fuera del contexto de los tumores germinales mixtos malignos en adolescentes. Son característicamente muy hemorrágico y friable. Microscópicamente, dos tipos de células deben estar presentes para confirmar el diagnóstico: citotroblastos, que clásicamente aparecen como estrechamente llenos de relativamente uniforme, células medianas que tienen citoplasma claro, márgenes de células distintas, y los núcleos vesiculares y sincitiotroblastos, que representan células sincitiales multinucleadas trofoblásticas. Los elementos sincitiotrofoblásticos tiñen positivamente para β HCG que representan las altas concentraciones asociadas de suero β HCG en estos pacientes.⁽³⁻⁵⁾

Marcadores Biológicos

La determinación de marcadores tumorales, orientan a un diagnóstico específico, así como en la detección de enfermedad residual o progresiva. Como la elevación de alfafetoproteína, para tumores con componente de senos endodérmicos o carcinoma embrionario, y fracción B de la gonadotropina coriónica, para tumores con componente de coriocarcinoma).⁽⁴⁻⁶⁾

Alfafetoproteína (AFP)

Es una α 1 globulina, es la proteína ligada al suero más temprana y predominante en el feto, alcanzando su pico de concentración a las 12 a 14 semanas de gestación y gradualmente cae para alcanzar un adulto nivel normal de menos de 10 ng/dl al año de edad. En la embriogénesis temprana, AFP se produce en el saco vitelino y más tarde por los hepatocitos y el tracto gastrointestinal. Los niveles séricos elevados o tinción inmunohistoquímica positiva de los TCG de AFP indica la presencia de componentes malignos, específicamente de saco vitelino o carcinoma embrionario. La vida media en suero es de 5 a 7 días.^(6,7)

El aumento de los niveles séricos de AFP generalmente indica ya sea tumor residual después de la cirugía o la progresión del tumor. Sin embargo, hay otras posibles explicaciones para el aumento o persistentes niveles de AFP. En el último protocolo COG, AGCT0132, un aumento de los marcadores tumorales para más de 5 veces el valor normal se requiere para declarar recaída de la enfermedad. También se ha descrito un aumento abrupto al iniciar la quimioterapia que probablemente refleja lisis tumoral.^(6,7)

Persistencia de suero elevado de AFP puede reflejar una alteración de la función hepática como en hepatitis viral, colestasis secundaria a la anestesia, o la exposición a la fenitoína o metotrexato. Otras condiciones asociadas con suero elevada AFP incluyen hepatoblastoma, páncreas y neoplasias gastrointestinales, cánceres de pulmón, y condiciones benignas del hígado, incluyendo la disfunción hepática y la cirrosis. ^(6,7)

Subunidad Beta de Hormona gonadotrofina coriónica

Es una glicoproteína compuesta por subunidades peptídicas alfa y beta, se sintetiza normalmente durante el embarazo por sincitiotroblastos de la placenta. Pequeñas cantidades de β HCG, a menos de 5 UI / ml, se detectan en el suero de adultos sanos; vida media en suero de β HCG es de 24 a 36 horas. La elevación de suero β HCG en pacientes con tumores de células germinales implica la presencia de clones de sincitiotroblastos, como coriocarcinoma o de células gigantes sincitiotroblásticas, que se encuentran con frecuencia en los germinomas seminomas puros o disgerminomas) y ocasionalmente en carcinoma embrionario adulto. ⁽⁶⁻⁷⁾

Hipogonadismo iatrogénico secundario a orquiectomía bilateral, la ooforectomía, o la quimioterapia pueden estar asociada con el aumento de los niveles séricos de β HCG debido a un aumento en la hormona luteinizante que resulta en reactividad inmunológica cruzada. ⁽⁶⁻⁷⁾

Otros marcadores

Deshidrogenasa láctica en suero, una enzima glicolítica que parece correlacionarse con el crecimiento y la regresión de diversos tumores sólidos, no ha mostrado especificidad para un subtipo histológico específico en este tipo de tumores. En los niños con diagnóstico de tumores germinales y presentaron elevación de la DHL más de 1,5 veces lo normal fue un fuerte predictor de recaída. ⁽⁶⁾

Presentación clínica

Los tumores germinales en tórax son más comunes en varones jóvenes, con frecuencia son malignos y sintomáticos, aunque al igual que los demás tumores del mediastino, suelen detectarse con algún estudio de imagen donde se aprecia ensanchamiento del mediastino. Dos tercios de los pacientes presentan síntomas inespecíficos, ya sea por compresión de

estructuras vasculares y/o nerviosas o de irritación pleural. Los tumores germinales torácicos tienden a ser más sintomáticos en edad pediátrica, presentándose con disnea (25%), tos (20%), disfagia (10%), síndrome de vena cava superior (7%), el resto es diagnosticado de manera incidental.⁽⁷⁻⁸⁾

La radiografía de tórax en dos posiciones es el estudio de imagen ideal de inicio que orienta al diagnóstico. Sin embargo para realizar el diagnóstico definitivo se requiere de biopsia ya sea por aguja fina o como biopsia excisional.⁽⁵⁻⁷⁾

Tratamiento

Con la introducción de la combinación de altas dosis de platino acompañado del tratamiento quirúrgico ha mejorado el pronóstico de los pacientes con tumor gonadal metastásico, sin embargo los tumores germinales gonadales también han sido tratados con la misma estrategia terapéutica.⁽⁸⁻⁹⁾ Por otro lado, Bokemeyer y colaboradores analizaron los datos de 635 pacientes con tumor extragonadal torácico los cuales fueron tratados en 11 centros oncológicos distintos en Estados Unidos y mostraron que los pacientes con tumores extragonadales germinales no-seminomatosos tienen un peor pronóstico comparado con los tumores gonadales germinales a pesar de no tener el mismo estadio, por lo que el Grupo cooperativo de Cáncer Germinal Internacional (IGCCCG) utiliza criterios en donde no hay diferencia significativa entre los pacientes con tumores germinales gonadales y extragonadales.⁽¹⁰⁾ Actualmente es utilizado en el mundo para identificar a los pacientes de alto riesgo y para guiar la primera línea de tratamiento.⁽¹¹⁻¹³⁾

Conforme a esta clasificación los pacientes que presentan tumores germinales primarios de tórax o alto nivel de marcadores tumorales se clasifican como pacientes de alto riesgo. Los estudios clínicos utilizado en estos pacientes enfocados con altas dosis de quimioterapia aunado a trasplante de células hematopoyéticas se reportó una alta tasa de respuesta y una supervivencia favorable en los pacientes de alto riesgo.⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de tumor germinal en tórax (primario o metastásico) en el Instituto Nacional de Pediatría de enero de 2006 a enero de 2016?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los tumores germinales con localización del tórax son poco frecuentes en la edad pediátrica, sin embargo son considerados como la tercera causa de neoplasia seguida de linfomas y neuroblastoma. Debido a que el cuadro clínico con el que se presenta es inespecífico, generalmente se diagnostican tardíamente. El realizar este estudio nos permitirá determinar las características clínicas, las modalidades terapéuticas utilizadas y el pronóstico en base al tratamiento utilizando en el Instituto Nacional de Pediatría, ya que hasta el momento no se cuenta con ningún estudio en nuestra población.

JUSTIFICACIÓN

Hasta este momento se desconoce la supervivencia global de los pacientes con tumor germinal con localización a tórax que son atendidos en el servicio de oncología del INP. Este estudio nos permitirá conocer los datos clínicos más comunes en este tipo de pacientes y en consecuencia nos permitirá establecer signos y síntomas más frecuentes para sospechar de manera más temprana la presencia de tumores germinales con localización a tórax. Así mismo nos permitirá evaluar los resultados del tratamiento.

La mayoría de estos pacientes presentan un cuadro clínico inespecífico por lo que llegan en estadios avanzados, por un diagnóstico tardío. En cuanto a la evolución del cuadro clínico y el pronóstico de estos pacientes, los reportes publicados se basan en población adulta, sin contar con tanta información en pacientes pediátricos; motivo por el cual dicha información puede ser analizada en este Instituto ya que se considera como hospital de referencia para niños con cáncer.

OBJETIVOS.

a) Objetivo general

Describir la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Tumor Germinal con localización a tórax tratados en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) de enero 2006 al enero 2016.

b) Objetivos específicos.

Describir las características clínicas con las que llegan los pacientes con tumores germinales con localización a tórax que son atendidos en el servicio de oncología del INP.

Describir la supervivencia de acuerdo a la terapéutica utilizada de los pacientes con tumores germinales con localización a tórax que son atendidos en el servicio de oncología del INP.

Describir el tiempo de sobrevida de los pacientes con tumores germinales con localización a tórax que son atendidos en el servicio de oncología del INP.

HIPÓTESIS

NULA: Los pacientes con Tumor Germinal con localización a tórax que son atendidos en el servicio de oncología del INP tienen baja supervivencia con respecto a la reportada en otras series.

ALTERNATIVA: Los pacientes con Tumor Germinal con localización a tórax que son atendidos en el servicio de oncología del INP difieren en la supervivencia a la reportada en otras series.

MATERIAL Y MÉTODO.

a) Diseño del estudio

Estudio retrospectivo, retrolectivo, transversal y observacional

b) Población Objetivo

Expedientes de pacientes de 0 a 18 años con el diagnóstico imagenológico o histopatológico de Tumor Germinal con localización a tórax primario o metastásico.

c) Población elegible

Expedientes de pacientes del servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría entre 0 a 18 años

d) Universo de estudio

Todos los pacientes entre 0 a 18 años con diagnóstico de tumores germinales del con localización a tórax que hayan recibido tratamiento en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de Enero 2006 a Enero 2016.

CRITERIOS

Criterios de inclusión

Expedientes de pacientes pediátricos de 0 a 18 años, con diagnóstico de Tumor germinal con localización a tórax del servicio de oncología del INP, en el periodo comprendido del Enero 2006 al Enero 2016.

Criterios de exclusión

Expedientes de pacientes con diagnóstico de tumor indeterminado.

Criterios de eliminación

Expediente clínico incompleto

VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	CODIFICACIÓN DE LA VARIABLE
Variables independientes			
Características del paciente al diagnóstico			
Edad	Tiempo del nacimiento a la fecha del estudio	Numérica continua	En meses
Género.	Género de acuerdo a fenotipo	Cualitativa nominal dicotómica	1: masculino 2:femenino
Tipo histológico	Clasificación histopatológica del tumor	Cualitativa nominal	1.Germinoma 2. Senos endodérmicos 3.Coriocarcinoma 4. Carcinoma Embrionario
Variables dependientes			
Presencia de síntomas respiratorios al momento del diagnóstico	Antecedente de síntomas respiratorios	Cualitativa nominal	1:PRESENTE 0:AUSENTE
Medición de alfafetoproteína por ciclo de quimioterapia	Pacientes que presentaron elevación de alfafetoproteína	Numérica continua	Valor en U/ml
Medición de fracción beta de hormona gonadotropina coriónica humana	Pacientes que presentaron elevación de alfafetoproteína	Numérica continua	Valor en ng/ml

Resección quirúrgica.(primer tiempo)	Paciente fue sometido a resección quirúrgica	Cualitativa nominal	1:COMPLETA 2:INCOMPLETA 3:BIOPSIA
Resección quirúrgica.(segundo tiempo)	Paciente fue sometido a resección quirúrgica	Cualitativa nominal	1:COMPLETA 2:INCOMPLETA 3:BIOPSIA
Resección quirúrgica.(tercer tiempo)	Paciente fue sometido a resección quirúrgica	Cualitativa nominal	1:COMPLETA 2:INCOMPLETA 3:BIOPSIA
Aplicación de radioterapia	Administración de radioterapia	Cualitativa nominal.	1:si 2:no
Dosis en Gy en radioterapia.	Dosis en Greys administrados en área afectada	Numérica continua	1:< 25Gy 2:25-50 Gy 3:> 50 Gy
Respuesta a Radioterapia	Evaluación de respuesta posterior a la aplicación de Radioterapia.	Cualitativa nominal	1:Completa 2:Parcial 3:Enfermedad estable 4:Progresión
Aplicación de quimioterapia	Administración de quimioterapia	Cualitativa nominal.	1: si 2:no
Tiempo de aplicación de quimioterapia	Periodo de administración de quimioterapia.	Cualitativa nominal.	1: Neoadyuvancia 2:Concomitante 3:Adyuvancia 0: NO RECIBIÓ

Ciclos de quimioterapia	Número de ciclos que recibió el paciente	Cuantitativa discreta	1:<4 2:4-6 3: >6
Tipo de quimioterapia	Tipo de quimioterapia elegida.	Cualitativa nominal.	1:BEP 2:ICE 3:otro
Respuesta a Quimioterapia	Evaluación de respuesta posterior a administración de quimioterapia.	Cualitativa nominal	1:Completa 2:Parcial 3:Enfermedad estable 4:Progresión
Estatus último del paciente			
Estatus último del paciente	Estado en el que se encuentra el paciente actualmente	Cualitativa nominal	1: vivo sin tumor 2:vivo con tumor 3:muerto sin tumor 4:muerto con tumor

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

- Se solicitará la base de datos de los pacientes registrados en el programa de Seguro Popular en el Servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido de Enero 2006 a Enero de 2016.
- Se realizará un listado de expedientes de pacientes que reúnan los criterios de inclusión.
- Se realizará la búsqueda de expedientes de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- Se realizará recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio (edad, sexo, características clínicas, fase de tratamiento y causa de la muerte, etc.).
- Se creará una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribió toda la información recolectada para su análisis posterior con el programa estadístico SPSS v 20.0.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizará un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable; para las variables categóricas se obtendrán proporciones.

Se realizará una descripción de los valores obtenidos de las variables de desenlace como son: características clínicas más frecuentes, complicaciones más frecuentes y número de muertes con la finalidad de reportar las características de estos pacientes para evaluar la eficacia del tratamiento y así poder evaluar su implicación en la sobrevivencia de este tipo de pacientes.

RECURSOS

MATERIALES:

- Expediente clínico
- Hoja de recolección de datos

HUMANOS:

- Residente de Oncología Pediátrica: Realizará el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor metodológico, recolectarán la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
- Investigadores responsables: Elaboración del protocolo y marco teórico y seguimiento del estudio.
- Asesor metodológico: Es el responsable de guiar el diseño del protocolo de investigación, la redacción de éste, así como apoyar en el análisis de la información para la presentación de los resultados.

FINANCIAMIENTO:

El presente protocolo no cuenta con financiamiento externo al INP, dado que es un estudio descriptivo y retrolectivo no generará gastos adicionales al Instituto Nacional de Pediatría.

ÉTICA

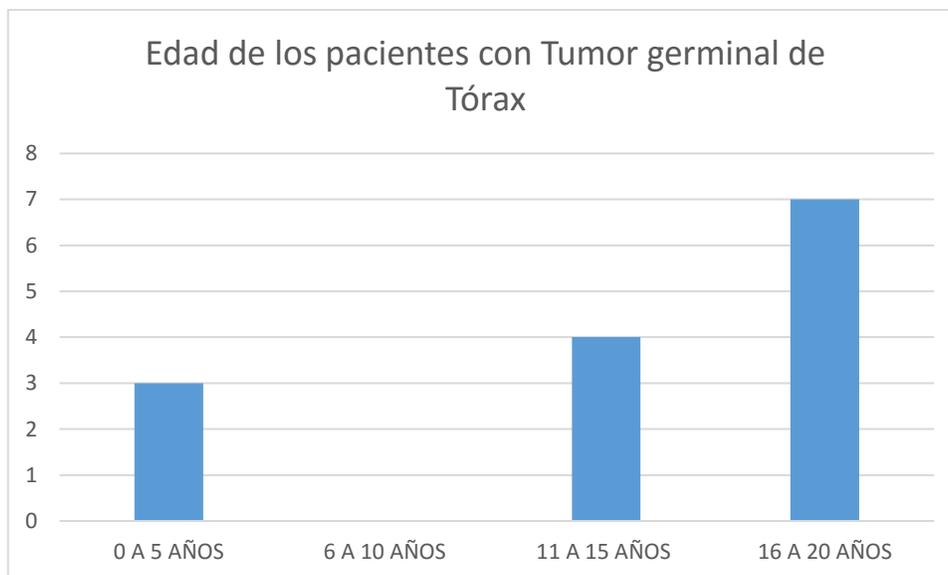
La conducción del estudio así como el informe de sus resultados, acatarán en todo momento los principios éticos de la Declaración de Helsinki y el marco jurídico Mexicano, en particular la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud así como la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

No existen consideraciones de bioseguridad al tratarse de una investigación documental. Dado que se trata de una documentación retrospectiva que no afecta directamente la integridad del paciente ni se tratan aspectos relacionados a la conducta, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud la categoriza en su artículo 17 como una investigación sin riesgos y, en virtud de lo estipulado en el artículo 23 del mismo Reglamento, no se requiere de una carta de consentimiento informado.

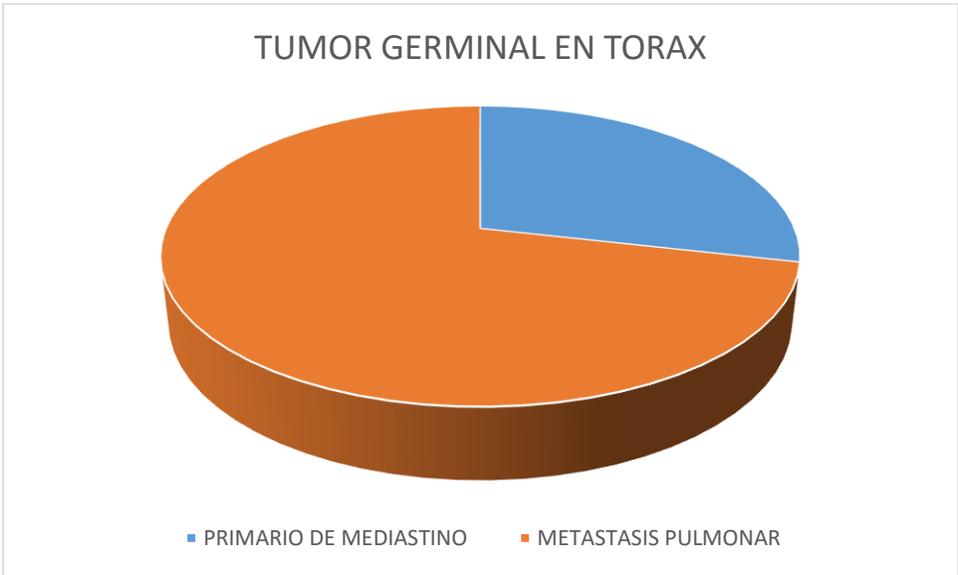
RESULTADOS

Se analizaron 14 pacientes con diagnóstico de Tumor germinal en tórax (metastásico o primario de mediastino) en el periodo comprendido de enero de 2006 a enero de 2016.

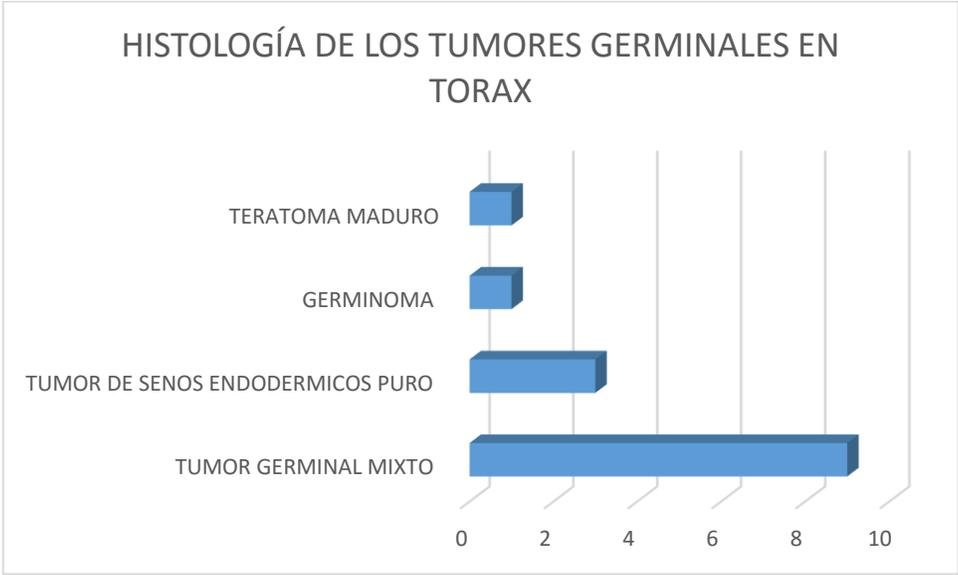
Todos los pacientes fueron masculinos. Con una media de edad de 13 años, con un rango de 5 años a 16 años 9 meses de edad.



La presentación más común de los Tumores germinales de torax fue Tumor germinal en estadio IV con metástasis pulmonar al momento del diagnóstico presentándose en 10 de los pacientes. Sólo 4/14 de los pacientes presentaron Tumor germinal primario de Mediastino.

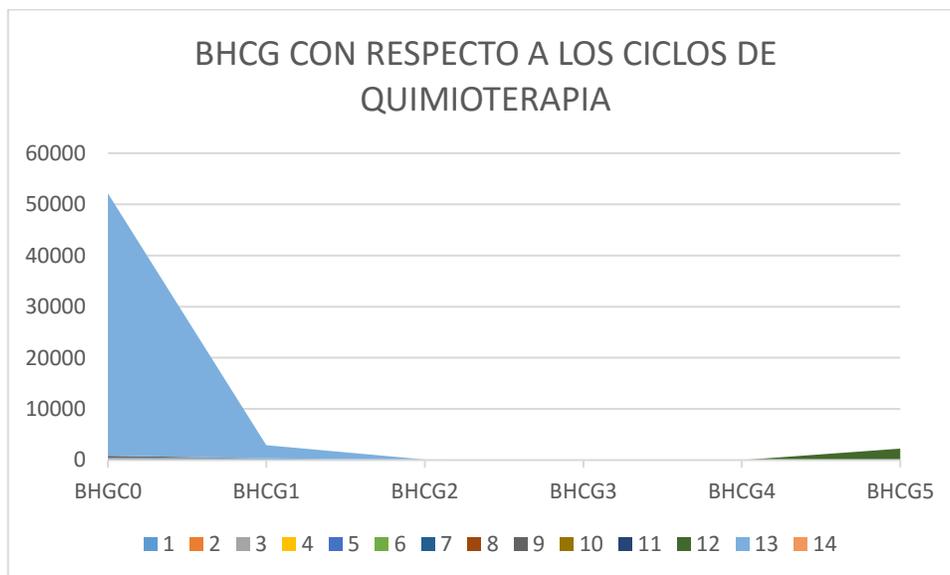
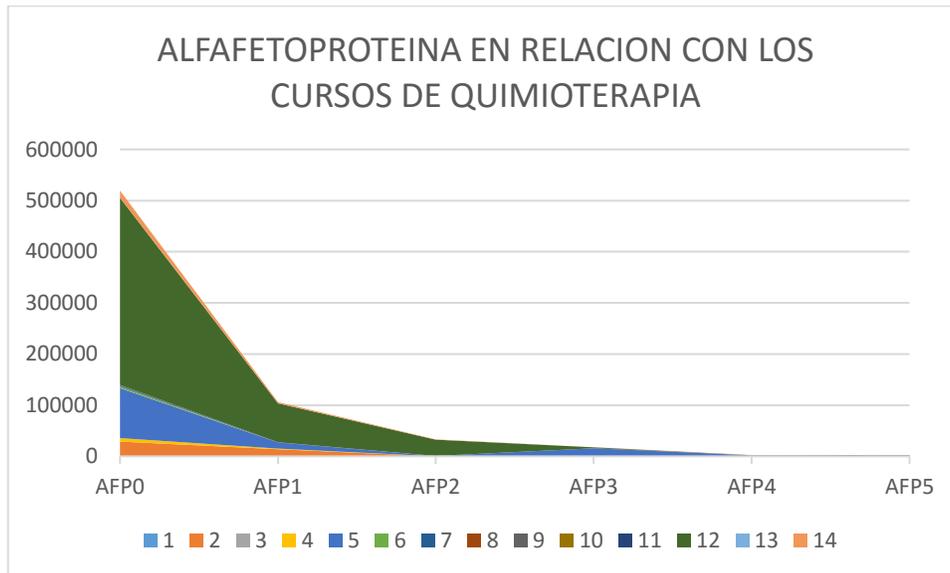


Se realizaron 11/14 biopsias en el Instituto Nacional de Pediatría 3/14 se realizó revisión de laminillas corroborando dicho diagnóstico. Encontramos que 9/14 de los pacientes presentaron Tumor germinal mixto predominantemente de senos endodérmicos, coriocarcinoma y teratoma maduro, 1/14 teratoma maduro, 3/14 Tumor germinal de senos endodérmicos puro, 1/14 germinoma.



A todos los pacientes se realizaron determinaciones basales preoperatorias de alfafetoproteína y fracción beta de hormona gonadotrofina coriónica, de los cuales 10/14

presentaron elevación de alfafetoproteína al momento del diagnóstico con un rango de 69.2 a 366 000, 3/14 pacientes presentaron elevación de la fracción beta de hormona gonadotrofina coriónica con un rango 78.9 a 51 298. Se presentó una disminución logarítmica de los mismos conforme al tratamiento brindado, sin embargo 2/14 de los pacientes presentaron incremento de los mismos durante el tratamiento siendo esto al 3er y 4to ciclo de quimioterapia recibido respectivamente.



Los estudios de imagen al diagnóstico que se solicitaron fueron TAC de alta resolución pulmonar o PET-CT, con posterior evaluación con mismo estudio solicitado al diagnóstico teniendo un promedio de 4 estudios por paciente, en 12/14 presentando respuesta a partir de la segunda imagen realizada posterior al segundo ciclo de quimioterapia, reportándose

como disminución de tamaño de los nódulos pulmonares en el caso de Tumor germinal metastásico a pulmon y en caso de ser Tumor primario de mediastino como disminución de tamaño de la lesión neoplásica dependiente de mediastino.

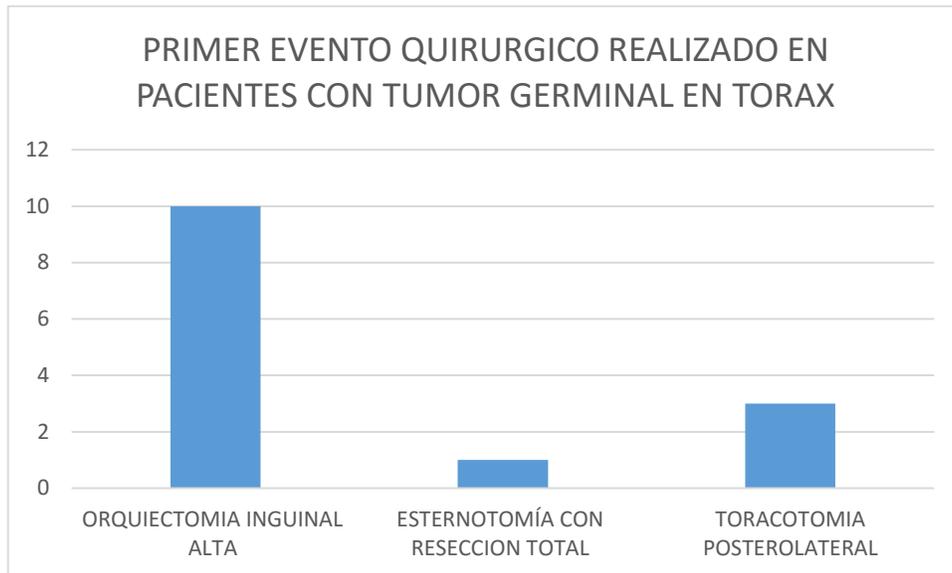
Con respecto a la quimioterapia 3/14 de los pacientes lo recibieron previo a realizar la toma de biopsia, 11/14 la recibieron posterior a la toma de biopsia. De la quimioterapia neoadyuvante que se utilizó fue Bleomicina, etopósido y cisplatino. De los 11 pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante tenemos que 11/14 recibieron Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido (ICE) con un promedio de 6 cursos de quimioterapia. 3/14 recibieron bleomicina, Etopósido, Cisplatino (BEP) con un promedio de 5 cursos. Los ciclos de quimioterapia se administran en un rango de 4 a 6 cursos.



Debido a la progresión de 3 pacientes recibieron segunda línea de tratamiento con esquemas mixtos de quimioterapia como CDDP-DOXO en el caso de 1 paciente así como ICE en los dos pacientes que habían recibido previamente BEP, sin embargo fallecieron por progresión.

Al igual como tratamiento quirúrgico inicial se realizaron 10/14 Orquiectomía inguinal alta, 1/14 esternotomía con resección total de tumor germinal, 3/14 toracotomía posterolateral con toma de biopsia. Posteriormente 8/14 recibieron un 2do evento quirúrgico 4/14 laparotomía exploratoria con resección de residual, 1/14 laminoplastia con resección tumoral, 2/14 toracotomía en almeja con resección tumoral. Solo 3/14 recibieron un 3er

evento quirúrgico de los cuales 2/14 se realizaron laparotomías exploratorias con resección de residual y 1/14 toracotomía en almeja con resección tumoral.



De acuerdo a la última consulta realizada en estos pacientes 8/14 se encontraron en vigilancia, 2/14 vivos con tumor los cuales actualmente se encuentran en tratamiento oncológico, 1/14 presentó defunción sin embargo el paciente al momento de presentarla se encontraba en vigilancia, 3/14 presentaron defunción por progresión de la enfermedad, uno de los cuales presentó abandono de tratamiento.



DISCUSIÓN

Los tumores germinales en Tórax son raros, se reportan 2.4 casos por millón de niños y representa aproximadamente entre 2% y 3% de los cánceres en niños. Con un pico máximo antes de los 20 años, en nuestro estudio la mayor frecuencia de los casos se presentó en el grupo de edad de 15 a 17 años que corresponde a 9/14 pacientes, demostrando similitud con la literatura internacional.

La alfafetoproteína estuvo elevada en todos los casos de células germinales senos endodérmicos y la fracción beta de hormona gonadotrofina coriónica se encontraron elevada en los casos de coriocarcinoma, lo cual se encuentra acorde a los reportes internacionales. En cuanto a estudios de imagen PET-CT y TAC de pulmón definió el tratamiento inicial en el cual solo 3 pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, el resto de los pacientes se realizó cirugía radical del tumor como primera opción terapéutica.

De los esquemas de tratamiento para 10 de los pacientes recibieron ICE como primera línea de tratamiento presentando 1 progresión siendo necesario dar un esquema de segunda línea de quimioterapia a base de CDDP-DOXO, al igual en 3 pacientes se inició esquema con BEP presentando en 1 pacientes progresión continuando con una segunda línea de quimioterapia a base de ICE además de realizar una segunda y/o tercera cirugía para resección de metástasis para estos casos. Cabe resaltar que la oportunidad de un second look en estos pacientes también incrementa la sobrevida. Los tumores de células germinales requieren de un minucioso manejo y vigilancia, el cual se logra mediante la valoración de niveles de marcadores tumorales, respuesta completa o incompleta de quimioterapia, presencia o ausencia de metástasis y control de estas.

Al igual que en lo descrito en la literatura, la quimioterapia a base de 3 drogas continúa siendo un esquema de primera línea para tumores germinales en estadios avanzados, siendo insuficientes el tratamiento con 2 drogas para estos pacientes ya que con esto solo se logra una sobrevida menor al 60% .

CONCLUSIONES

Esta serie reportada de 14 años menores de 18 años de edad con Tumor germinal en Tórax en 10 años, donde la edad más frecuente de presentación es de 15 a 17 años.

La estadificación continúa siendo un factor pronóstico para la sobrevida de estos pacientes, donde la cirugía con resección completa del tumor sigue siendo la piedra angular como tratamiento específico para estos pacientes.

El esquema de primera línea con ICE ha resultado benéfico para este los paciente que presentan tumores germinales en tórax ya sea por metástasis o primario de mediastino.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dalal U, Jora MS, Dalal AK. Primary germ cell tumor of the mediastinum - presenting as a huge mass. *Int J Prev Med.* 2014 Feb;5(2):230-2.
2. Takenaka K, Mukohara T, Hirai C. Mediastinal Germ Cell Tumor Exhibiting a Discrepancy between Tumor Markers and Imaging: A Case Study. *Case Rep Oncol.* 2015 Aug 1;8(2):323-31.
3. Kim J, Lee NH, Lee SH. Prognostic factors in children with extracranial germ cell tumors treated with cisplatin-based chemotherapy. *Korean J Pediatr.* 2015 Oct;58(10):386-91
4. Pradhan D, Kaman L, Dhillon J. Mediastinal mixed germ cell tumor in an infertile male with Klinefelter syndrome: A case report and literature review. *J Cancer Res Ther.* 2015 Oct-Dec;11(4):1034.
5. Olson TA, Murray MJ, Rodriguez-Galindo C. Pediatric and Adolescent Extracranial Germ Cell Tumors: The Road to Collaboration. *J Clin Oncol.* 2015 Sep 20;33(27):3018-28
6. Azrif M, Leong YK, Aslan NM, Fong KV. Bleomycin, etoposide and cisplatinum (BEP) chemotherapy for metastatic germ cell tumours: treatment outcomes at UKM medical centre, Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(6):2467-71.
7. Khaleghnejad-Tabari A, Mirshemirani A, Rouzrokh M. Pediatric Germ Cell Tumors; A 10-year Experience. *Iran J Pediatr.* 2014 Aug;24(4):441-4
8. Traibi A, Bakkali YE, Hammoumi ME. Giant mediastinal germ cell tumor. *Intern Med.* 2011;50(11):1261-2
9. Yalagachin GH. Anterior mediastinal teratoma- a case report with review of literature. *Indian J Surg.* 2013 Jun;75(Suppl 1):182-4.
10. Moritoki Y, Kato T, Nishio H. Seminomatous extragonadal germ cell tumor with complete obstruction of the superior vena cava responding to intensive chemotherapy. *J Rural Med.* 2011;6(1):32-4
11. Murphy EM, Douglas JA, Thompson K, Wood L. Application of the International Germ Cell Consensus Classification to the Nova Scotia population of patients with germ cell tumours. *Can Urol Assoc J.* 2009 Apr;3(2):120-4.
12. Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol.* 2008 Mar;53(3):478-96.
13. Kumano M, Miyake H, Hara I. First-line high-dose chemotherapy combined with peripheral blood stem cell transplantation for patients with advanced extragonadal germ cell tumors. *Int J Urol.* 2007 Apr;14(4):336-8.

14. Yang CJ, Cheng MS, Chou SH. Primary germ cell tumors of the mediastinum: 10 years of experience in a tertiary teaching hospital. *Kaohsiung J Med Sci.* 2005 Sep;21(9):395-400.
15. U. Gobel, D. T. Schneider, G. Calaminus. Germ-cell tumors in childhood and adolescence. *Annals of Oncology* 11: 263-271, 2000.