



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

**RESPUESTA A TRATAMIENTO CON LA PRIMERA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA EN  
PACIENTES MENORES DE 16 AÑOS CON DIAGNÓSTICO DE TUMOR DE CÉLULAS  
GERMINALES EXTRACRANEALES EN EL HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO  
NACIONAL LA RAZA EN EL PERIODO COMPRENDIDO 2012-2016**

Tesis que para obtener el grado de  
Oncólogo Pediatra

Presenta:

Dra. María Samai Ruiz Hernández

Asesor:

Dra. María Teresa Ramos Cervantes

Colaboradores:

Dra. Sandra Sánchez Félix

Dr. José Marcos Félix Castro

Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre

Dra. María Fátima Chilaca Rosas

M. en C. Cecilia Rosel Pech.

Ciudad de México, agosto 2017.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD



---

**Dra. María Teresa Ramos Cervantes**

Directora de Educación e Investigación En Salud  
Unidad Médica De Alta Especialidad "Dr. Gaudencio González Garza"  
Centro Médico Nacional "La Raza"



---

**Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix**

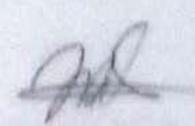
Profesora Titular del Curso de Especialización en Oncología Pediátrica  
Unidad Médica De Alta Especialidad "Dr. Gaudencio González Garza"  
Centro Médico Nacional "La Raza"



---

**Dra. María Teresa Ramos Cervantes**

Directora de Educación e Investigación En Salud  
Unidad Médica De Alta Especialidad "Dr. Gaudencio González Garza"  
Centro Médico Nacional "La Raza"



---

**Dra. María Samal Ruiz Hernández**

Médico Residente de 2º grado de Oncología Pediátrica  
Unidad Médica De Alta Especialidad "Dr. Gaudencio González Garza"  
Centro Médico Nacional "La Raza"

Investigadores asociados:

Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre

Dra. María Fátima Chilaca Rosas

M en C. Cecilia Rosel Pech

Dr. José Marcos Félix Castro.

## DEDICATORIA

A mis padres: Edith Florida Hernández Hernández y Diego Ruiz Sánchez. A mi madre, no solo por haber sido el instrumento de Dios para venir al mundo, sino por su amor incondicional, el cual me ha demostrado en las diferentes etapas de mi formación, por inculcarme los valores que me han permitido convertirme en una persona de bien, de lo cual es muestra palpable el terminar esta noble profesión que utilizaré para devolver la salud o por lo menos aliviar el sufrimiento de nuestros niños. A mi padre, por ser un ejemplo de constancia y dedicación, por sus sabios consejos a lo largo de cada etapa de mi vida, sin los cuales seguramente hubiese errado en el camino.

A Dios, por permitirme la existencia y la realización de este sueño tan anhelado, quien sin duda alguna me concederá más logros.

## AGRADECIMIENTOS

A mis asesores y maestros.

A la Dra. María Teresa Ramos Cervantes mi asesora, quien me dirigió en la elaboración de esta tesis, ya que realizarla no resultó nada fácil por las múltiples dificultades que existieron. Quien no solo ha sido mi jefe de enseñanza, sino una persona en la que me ha sido posible confiar, y cuya entrega con sus alumnos es incomparable.

A todos mis maestros, sería difícil nombrarlos a todos, solo puedo decir que cada uno ha dejado una huella muy importante en mi vida, porque no solo me transmitieron y me guiaron en la adquisición de conocimientos, sino también en la parte humana de la medicina. Porque gracias a ellos aprendí que ser oncóloga pediatra no solo es ser médico de niños con cáncer como algunos creen, sino que significa sentir en el alma, la fragilidad del niño cuya vida es amenazada por un enemigo que parece difícil de vencer, y la angustia de sus padres quienes depositan en tus manos lo más valioso que tienen: la vida de sus hijos. Es también tener la fuerza necesaria para sobreponerse al dolor de ver sufrir a un ser inocente, mientras buscas en tu mente todos los conocimientos adquiridos previamente para aliviarlo, y que en ocasiones nada puedes hacer más que acompañarlo hasta que logre su descanso. Gracias a los consejos y enseñanzas de mis maestros aprendí a no morir con cada niño que se nos va de las manos, que la muerte es parte de la vida, y que esto no tiene por qué afectar tu vida de una manera negativa. También gracias a ustedes maestros adquirí esa inquietud por continuar superándome, porque un médico nunca deja de estudiar. Que se es grande no solo por lo que se sabe, sino por lo que se enseña y por como tratas a tus alumnos. A muchos de ustedes mis más sinceros agradecimientos, se han convertido en ejemplos de vida a seguir.

## INDICE

I.- RESUMEN	6-7
II.- MARCO TEÓRICO	8-34
III.- PLATEAMIENTO DEL PROBLEMA	35
IV. JUSTIFICACION	36
V. OBJETIVOS	37
a) GENERALES	
b) ESPECIFICOS	
VI.- METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	38
a) TIPO DE ESTUDIO	38
b) UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA	38
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	39
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	39
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	39
c) VARIABLES DE RELEVANCIA	40
d) ASPECTOS ESTADÍSTICOS	41
VII.- RECURSOS Y FACTIBILIDAD	41
VIII.- CONSIDERACIONES ETICAS	42
IX.- RESULTADOS	43-47
X.- DISCUSIÓN	48-50
XI.- CONCLUSIONES	51
XII.- ANEXOS	52-54
XIV.- BIBLIOGRAFÍA	55

## RESUMEN

**TITULO:** Respuesta a tratamiento con la primera línea de quimioterapia en pacientes menores de 16 años con diagnóstico de tumor de células germinales extracraneales en el Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido 2012-2016.

María Samai Ruíz Hernández, Cecilia Rosel Pech, Sandra Alicia Sánchez Félix Aguirre, María Fátima Chilaca Rosas, José Marcos Félix Castro, Susana Elizabeth Anaya, María Teresa Ramos Cervantes.

**INTRODUCCION:** Los tumores de células germinales (TCG) gonadales y extragonadales si bien, son raros en niños (2.4 / 1 000 000), representan aproximadamente el 2-3% de los cánceres diagnosticados en este grupo de edad, en los adolescentes y adultos jóvenes corresponden a uno de los tumores mas prevalentes, correspondiendo al 14% de los tumores en pacientes de 15 a 19 años. Debido a que derivan de células precursoras pluripotentes existe una amplia gama de histologías distintas, diferentes sitios de localización y distribución de acuerdo a los grupos de edad. El tratamiento de los TCG es multidisciplinario e individualizado para cada caso en particular, tratando de incorporar el sitio de origen, edad, tipo de histología, resecabilidad y estadio. Para la mayoría de los pacientes con diagnóstico de TCG los pilares de tratamiento incluyen cirugía y quimioterapia, dependiendo de la histología y extensión de la enfermedad, no así la radioterapia debido a que la mayoría no son radiosensibles, exceptuando los germinomas en los que la radioterapia es el pilar de tratamiento. Aunque las terapias basadas en cisplatino dan como resultado la cura de la mayoría de los adolescentes con tumores testiculares, el 30% de los pacientes con enfermedad no localizada (Estadio I) es resistente a la primera línea de tratamiento.

**JUSTIFICACION:** En nuestro país y en nuestro hospital no se han realizado estudios que permitan conocer la experiencia en el tratamiento de este tipo de tumores, por lo cual surge la pregunta de investigación: ¿Cuál es la respuesta a la primera línea de quimioterapia en los pacientes menores de 16 años con diagnóstico de tumor de células germinales extracraneales atendidos en el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, del CMN La Raza?

**OBJETIVO:** Determinar la respuesta a la primera línea de quimioterapia en los pacientes menores de 16 años con diagnóstico de tumor de células germinales extracraneales atendidos en el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo comprendido del 01 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2016.

**TIPO DE ESTUDIO:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

**MATERIAL Y METODOS:** Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes menores de 16 años con diagnóstico de tumor de células germinales extracraneales ingresados al Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza” durante el periodo comprendido del 01 de enero de 2012 a 31 de diciembre de 2016. Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico histopatológico de tumor de

células germinales extracraneales que completaron un esquema de quimioterapia de primera línea, fueron excluidos los pacientes que por algún motivo no completaron el esquema de quimioterapia, aquellos pacientes con concurrencia o antecedente de malignidad en los 5 años previos.

**ESTADISTICOS:** Captura en de datos en Excel y análisis por SPSS20. Se utilizó estadística descriptiva para variables universales y se presentaron en gráficas.

**ASPECTOS ETICOS:** Este estudio respetó las normas internacionales nacionales e institucionales en materia de investigación, autorización por CLIEIS.

**FACTIBILIDAD:** La realización del estudio fue posible dado que únicamente se necesitó la revisión de la base de datos de niños del Centro Médico Nacional La Raza del servicio de oncología pediátrica, para identificar a aquellos con diagnóstico de tumor de células germinales extracraneales y posteriormente llevar a cabo la revisión de expedientes para la obtención de la información.

**RESULTADOS:** Se revisaron los expedientes clínicos de 30 pacientes, de los cuales el 57.67% (n=17) fueron hombres y el 43.33% (n=13) resultaron mujeres, con una edad media de 10 años al diagnóstico. El 83.34% fueron gonadales de los cuales el 46.67% (n=14). La mayoría de los tumores de células germinales tuvieron elevación únicamente de AFP en un 46.67% (n=14). Los pacientes con metástasis al diagnóstico considerados en estadio IV representaron el 26.67% (n=8). La quimioterapia utilizada de manera predominante como esquema de primera línea fue el protocolo PEB (Cisplatino, Etopósido y Bleomicina) en un 93.33% (n=28). La respuesta observada al tratamiento con la primera línea de quimioterapia de los Tumores de Células Germinales Extracraneales en el CMN La Raza, correspondió en un 80% (n=24).

**DISCUSION:** El 80% de los TCG extracraneales tuvieron una respuesta completa a la primera línea de quimioterapia administrada, utilizando en su mayoría 93.33% el esquema PEB, sin embargo no es posible hacer pruebas de comparación estadística para determinar si un esquema de quimioterapia es superior, debido al pequeño número de pacientes. Es necesario también realizar más estudios para determinar cuáles son los factores que influyen en la respuesta a tratamiento.

**CONCLUSION:** La respuesta completa al tratamiento de quimioterapia de primera línea de TCG en el CMN La Raza es del 80%. Es necesario realizar más estudios con un mayor número de pacientes para determinar cuáles son los factores que influyen en la respuesta a tratamiento, y realizar intervenciones para incidir en diagnósticos más tempranos.

## **MARCO TEORICO**

### **EPIDEMIOLOGIA**

Los tumores de células germinales (TCG) gonadales y extragonadales son raros en niños, ocurren con una tasa de 2.4 casos/1 000 000 niños y representan aproximadamente 2-3% de los casos diagnosticados de cáncer en niños y adolescentes menores de 15 años. Sin embargo los tumores de células germinales corresponden a uno de los tumores mas prevalentes en adolescentes y adultos jóvenes, representando 14% de los tumores que se presentan de 15 a 19 años. La edad de distribución es bimodal, y un pequeño pico ocurre de los lactantes a los 4 años (Tumores de células germinales tipo I), con un segundo pico que ocurre después del inicio de la pubertad (Tumores de células germinales tipo II) con distintas características clínicas y moleculares para cada grupo de edad. (1)

### **NOMENCLATURA**

Los TCG derivan de células precursoras pluripotentes conocidas como células germinales primordiales y pueden tener una amplia gama de apariencias histológicas distintas. Los TCG en los que los precursores permanecen indiferenciados, semejan las células germinales primitivas, son conocidos como seminomas en hombres, disgerminomas en mujeres y germinomas cuando ocurren en SNC. Los tumores de células germinales que exhiben diferenciación a tejidos del linaje somático, endodermo, mesodermo y/o ectodermo son conocidos como teratomas. Finalmente los tumores de células germinales de células precursoras pueden diferenciarse a estructuras extraembrionarias como el saco de Yolk (tumor del saco de Yolk o del seno endodérmico) o placenta (coriocarcinoma). (1)

### **EMBRIOGENESIS E HISTOGENESIS DE LOS TUMORES GONADALES**

La patogénesis de los TCG se puede entender mejor a través de un análisis de los mecanismos de desarrollo de la línea germinal. El papel de la célula germinal es asegurar la continuación de una especie produciendo los gametos, células que darán origen a la siguiente generación. Las células germinales se separan de las células somáticas muy tempranamente en el desarrollo. En los seres humanos, las células germinales se originan en un sitio extraembrionario y deben migrar al sitio en el que se desarrollaran las gónadas. La pluripotencia de las células germinales se refleja en la amplia diversidad histopatológica de los TCG. El desarrollo de la línea germinal comienza en el momento de la implantación del blastocisto, cuando el ectodermo extraembrionario y el endodermo visceral envían señales a las células del epiblasto proximal, también conocido como el ectodermo embrionario. (2)

Las principales señales de inducción son las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), que son miembros de la superfamilia del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). En respuesta a las BMPs, algunas de las células epiblasticas comienzan a expresar el marcador fragilis, señalando su competencia para convertirse en células germinales. De estas células que expresan fragilis, unas pocas comienzan a expresar represores transcripcionales como Blimp1 / Prdm1. Estas células, con expresión de genes somáticos tales como Hoxb1, T / Brachyury, y represión de Snail, se convertirán en células germinales primordiales (PGCs). A diferencia de otros derivados del epiblasto, las PGCs mantienen la expresión de ciertos genes asociados con pluripotencia tales como STELLA, OCT3 / 4, Y NANOG. Ciertos genes de pluripotencia pueden ser reactivados en

los TCG y pueden contribuir al potencial maligno; Por ejemplo, NANOG y OCT3 / 4 que han sido utilizados como marcadores sensibles de tumores malignos de células germinales. (2)

En los seres humanos, las PGCs surgen en un lugar extraembrionario, distante del sitio en el que se formará la gónada. PGC son capaces de migrar con éxito hacia el sitio de desarrollo de las gónadas. La migración de las PGCs adecuada es crítica para la supervivencia de las células germinales y formación de la gónada, y el fracaso de esta migración puede dar lugar a un sitio ectópico de células, la persistencia y transformación maligna de estas. Hacia el final de la gastrulación, los movimientos morfogénéticos en el embrión en desarrollo atraen a las PGCs hacia el intestino posterior. El receptor tirosina quinasa c-kit expresado en las PGCs, y su ligando Steel expresado en células somáticas, son necesarios para la colonización del intestino posterior y la supervivencia y migración de las PGCs dentro del intestino. 5 a 6 semanas después de la fecundación, las PGCs regulan positivamente la expresión del factor de adhesión E-cadherina y salen del intestino posterior a través de la porción dorsal para comenzar la colonización de los primordios de las crestas genitales. Las crestas genitales parecen atraer a las PGCs debido a la expresión de factor 1 derivado de las células estromales (SDF-1, o CXCL12), que es un ligando para el receptor de quimiocinas CXCR4, que se expresa en las PGCs. Las PGCs salen del intestino posterior, se dividen en dos corrientes, las que colonizan las crestas genitales, y las PGCs que no logran colonizar las crestas y quedan en la línea media se eliminan por apoptosis. La gonadogénesis comienza poco antes de la llegada de los PGCs a los genitales, el epitelio celómico comienza a proliferar e invaden el mesénquima subyacente, formando las primitivas cuerdas sexuales. En los varones, la determinación del sexo en los testículos ocurre bajo la influencia del gen SRY del cromosoma Y. En las mujeres la determinación es dada por ausencia de este gen. El desarrollo anormal de las gónadas durante los períodos embrionario y fetal conduce a defectos como la criptorquidia y la disgenesia gonadal, que están fuertemente asociados con el riesgo de desarrollar TCG. (2)

## **GENETICA Y BIOLOGIA MOLECULAR**

Las contribuciones genéticas a la patogénesis de los TCG pediátricos incluye los cambios genéticos de la línea germinal que conducen a una mayor susceptibilidad y a cambios genéticos tumor-específicos (somáticos). Los tumores familiares parecen representar entre el 1.5 y 2% de todos los TCG en los adultos, y es probable una proporción similar en los adolescentes. (1)

La asociación entre las alteraciones de los cromosomas sexuales y el desarrollo de TCG está bien establecida. En particular los individuos con disgenesia gonadal 46, XY y 45, X/46, XY tienen un 10% a 50% de riesgo de desarrollar un TCG gonadales. (1) Los pacientes con Síndrome de Klinefelter (47, XXY) tienen un mayor riesgo de desarrollar TCG extragonadales, especialmente mediastinales. (3)

La sobreexpresión del cromosoma 12p es una característica universal de los TCG del adolescente/adulto. El isocromosoma 12p es patognomónico de TCG y puede ser detectado citogenéticamente en el 80%. En otros casos, se puede detectar un número de copias aumentado

de secuencias 12p. El amplicón 1p11-12p12.1 está presente en muchos TCG de adolescentes/adultos e incluye genes potencialmente relevantes para la enfermedad como KRAS, CCND2, NANOG Y DPPA3. Además la pérdida de todo o parte de los cromosomas 4, 5, 11, 13, 18 y Y, y la ganancia de 7, 8, 12 y X es un hallazgo común en los adolescentes y adultos con TCG. (1)

La genética de los TCG del ovario es más compleja que la de los TCG testiculares y se consideró separar en teratomas maduros, teratomas inmaduros y TCG malignos. Un estudio citogenético de más de 325 teratomas maduros demostró que más de 95% tenían un cariotipo balanceado, solo 5% mostraron ganancias cromosómicas. Los teratomas inmaduros de ovario son heterogéneos. Algunos muestran evidencia de origen en las células madre meióticas, y otros muestran orígenes mitóticos. Los TCG malignos muestran una ploidia similar y características genéticas comparables con los tumores testiculares correspondientes. Muestran aneuploidia: aproximadamente 75% contienen i (12p); 42% y 32% tienen ganancia de cromosomas 1 y 1q respectivamente; 25% y 42% tienen pérdidas de los cromosomas 13 y 8 respectivamente. (1)

### **PATOLOGIA**

Los tumores de células germinales están compuestos de numerosos subtipos histológicos que son independientes de las presentaciones clínicas, biología del tumor o evolución clínica, y varían con el sitio de origen, estadio y edad del paciente. Por ejemplo los teratomas maduros de los lactantes son casi invariablemente diploides y benignos, a diferencia del adulto, con la misma característica histológica, son aneuploides y potencialmente malignos. (1) Ver cuadro 1.

<b>CUADRO 1. CLASIFICACION HISTOLÓGICA DE TUMORES PEDIATRICOS GONADALES Y EXTRAGONADALES</b>
<b>OVARIO</b>
<b>CELULAS GERMINALES</b>
• Teratoma
➤ Maduro (Sólido, quístico)
➤ Inmaduro
– Grado 1
– Grado 2
– Grado 3
• Germinoma
• Tumor de senos endodérmicos (TYS)
• Carcinoma embrionario
• Tumor de células germinales mixto
• Coriocarcinoma
• Gonadolastoma
• Poliembrioma
<b>CELULAS NO GERMINALES</b>

• Eitelial (Seroso, mucinoso)
• Cordones sexuales-estromales (Granulosa, Sertoli-Leydig, mixto, escleroso, tecoma)
<b>TESTICULAR</b>
<b>CELULAS GERMINALES</b>
• Tumor de senos endodérmicos
• Carcinoma embrionario
• Teratoma
• Teratocarcinoma
• Gonadoblastoma
• Otros (Seminoma, coriocarcinoma, células germinales mixtas)
<b>CELULAS NO GERMINALES</b>
• Cordones sexuales-estromales (Células de Leydig, células de Sertoli, etc)
<b>EXTRAGONADALES</b>
TERATOMA (Sacral, mediastinal, retroperitoneal, pineal, otros)
Tumor de senos endodérmicos
Carcinoma embrionario
Fuente: Pizzo PA., Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7a ed. China: Wolters Kluwer; 2016.

## TERATOMA

Es el subtipo histológico más común en niños, son clasificados de acuerdo a su composición histológica en maduro, que contiene tejidos bien diferenciados; inmaduro, contiene varios grados de tejido fetal inmaduro, más a menudo neuroectodérmico; o maligno, contiene al menos uno de los elementos malignos de células germinales. El teratoma maduro está compuesto de tejidos representativos de las tres líneas celulares germinales (ecto, meso, y endodermo).

Los teratomas inmaduros ocurren primariamente en sitios extragonadales en niños o en los ovarios de niñas cerca de la pubertad. Aunque su aspecto macroscópico es similar a los teratomas maduros, la presencia de diversos tejidos inmaduros, usualmente neuroepitelio, es una característica única. Existe una serie de sistemas de clasificación de los teratomas inmaduros, que son variaciones del sistema original ideado por Thurlbeck y Scully, que cuantifican el grado de inmadurez de la lesión. El riesgo de recurrencia local es alto en teratomas inmaduros, particularmente en los de la región sacrococcígea, debido principalmente a una alta proporción de resección incompleta que al grado de inmadurez. Los teratomas inmaduros en niños se comportan de manera maligna, solo si presentan focos de elementos de células germinales malignos (usualmente tumor de senos endodérmicos) y características clínicas específicas (usualmente estadios avanzados). Sin embargo, si la resección es completa, la presencia de focos malignos de tumor de senos endodérmicos no impacta en el pronóstico (1)

## TUMOR DE SENOS ENDODERMICOS

El tumor de senos endodérmicos es el tumor de células germinales maligno puro más común en niños pequeños, así como el más común a nivel testicular, benigno o maligno, en lactantes o adolescentes. El tumor de senos endodérmicos es el único tipo de tumor maligno de células germinales que ocurre en la región sacrococcígea de lactantes. En adolescentes, los tumores de senos endodérmicos raramente ocurren de manera pura, sino más frecuentemente como componente de tumores de células germinales mixtos. Se han reconocido 4 patrones incluyendo pseudopapilar, reticular, parietal y solido. (1) Pueden observarse glóbulos hialinos, se destacan por la tinción periódica de acido-Schiff y son positivos para alfa-fetoproteína (AFP) por inmunohistoquímica. Los tumores del saco de Yolk son positivos para Lin28, SALL4, Glipican-3, AFP y citoqueratina, y ocasionalmente positivo focal para fosfatasa alcalina placentaria (PLAP). Por lo general negativo para OCT3/4, c-kit (CD117), podoplanina (D2-40), CD30 y gonadotropina coriónica humana (HCG). (4)

## GERMINOMA

Los germinomas, también llamados disgerminomas (ovario) o seminomas (testículo), son los tumores de células germinales puros más frecuentes que ocurren en el ovario y sistema nervioso central en niños. Los seminomas puros, que son los tumores de células germinales puros más comunes en hombres mayores de 20 años, son inusuales en hombres más jóvenes con la excepción de aquellos con anomalías en los cromosomas sexuales o criptorquídicos. (1)

## CARCINOMA EMBRIONARIO

El carcinoma embrionario es el componente más común de un tumor de células germinales mixto. Este componente se ve en los tumores de células germinales testiculares de los adolescentes. (1)

## CORIOCARCINOMA

Al igual que el carcinoma embrionario, el coriocarcinoma raramente ocurre fuera del contexto de tumores germinales mixtos en los adolescentes. Microscópicamente, deben estar presentes dos tipos de células para confirmar el diagnóstico: citotrofoblasto, que clásicamente aparece como nidos muy juntos relativamente uniformes, células de tamaño mediano con citoplasma claro, márgenes celulares distintos, y núcleos vesiculares, y sincitiotrofoblasto, representado por células multinucleadas trofoblásticas sincitiales. Los elementos del sincitiotrofoblasto tiñen positivamente para B-HCG, asociadas a concentraciones altas en suero de B-HCG.

## GONADOBLASTOMA

El gonadoblastoma es un tumor benigno hallado en gónadas disgenéticas de sujetos fenotípicamente femeninos que tienen al menos una porción de cromosoma Y. El germinoma

frecuentemente se desarrolla con el gonadoblastoma. Además debido a la disgenesia gonadal puede no ser reconocida hasta la adolescencia, la presencia de calcificaciones en un disgerminoma en un paciente sugiere la presencia previa de un gonadoblastoma, y por tanto merece una evaluación del paciente. (1)

## **MARCADORES TUMORALES**

Los marcadores séricos tumorales AFP y B-HCG, son útiles en el diagnóstico de tumores de células germinales, así como en la detección de residual o enfermedad progresiva. Los niveles de AFP, LDH y B-HCG pueden reflejar la agresividad subyacente de la enfermedad y se han incorporado a una serie de clasificaciones como factores pronóstico. (5)

## **ALFAFETOPROTEINA**

La alfafetoproteína, es una glucoproteína que consta de 590 aminoácidos. Pertenece a la fracción alfa en la electroforesis sérica. Los sitios de producción son el hígado fetal y el saco vitelino, existe una circulación fetal enterohepática. Los niveles disminuyen desde un máximo de 80 000ng/ml en la semana 10 de gestación hasta 17 200-44 350 en los bebés de término. En pediatría médica se utiliza la AFP principalmente como marcador tumoral en aquellos derivados de células endodérmicas como hepatoblastoma, neoplasias intestinales o tumores de células germinales. Los valores van disminuyendo gradualmente hasta los niveles normales del adulto a menos de 10ng/dl, aproximadamente a la edad de un año, por lo tanto el valor diagnóstico en pacientes menores de 1 año es limitado. (6) Los niveles séricos elevados o la tinción de inmunohistoquímica de tumores de células germinales para AFP indican la presencia de componentes malignos, específicamente saco de Yolk o carcinoma embrionario. La vida media de la AFP es de 5 a 7 días. (1) Ver cuadro 2.

El incremento en los niveles séricos de AFP usualmente indica ya sea residual tumoral después de la cirugía o progresión tumoral. Sin embargo, hay otras explicaciones para los niveles crecientes o persistentes de AFP. En niños especialmente niños muy pequeños puede haber un lento aumento de AFP después de completar el tratamiento; por lo tanto, en el último protocolo COG AGCT0132, se requiere un aumento de los marcadores tumorales de más de 5 veces el valor normal para declarar recaída tumoral. Los niveles persistentemente elevados de AFP pueden reflejar una alteración en la función hepática debido a condiciones como hepatitis viral (hepatitis B, hepatitis C, y hepatitis asociada a VIH), colestasis secundaria a anestesia, o exposición a fenitoina o metotrexate. Otras condiciones asociadas a niveles serios elevados de AFP incluyen hepatoblastoma, neoplasias pancreáticas y gastrointestinales, cáncer de pulmón, y condiciones hepáticas benignas, incluyendo disfunción hepáticas y cirrosis. (1)

CUADRO 2. VALORES NORMALES PROMEDIO DE AFP A DIFERENTES EDADES EN EL ACTANTE	
EDAD	PROMEDIO $\pm$ DS (ng/mL)
Prematuro	134,734 $\pm$ 41,444
Recién nacido	48,406 $\pm$ 34,718
RN- 2 Semanas	33,113 $\pm$ 32,503
2 Semanas – 1 Mes	9, 452 $\pm$ 12,610
2 Meses	323 $\pm$ 278
3 Meses	88 $\pm$ 87
4 Meses	74 $\pm$ 56
5 Meses	46.5 $\pm$ 19
6 Meses	12.5 $\pm$ 9.8
7 Meses	9.7 $\pm$ 7.1
8 Meses	8.5 $\pm$ 5.5
Fuente: Wu JT, Book L, Sudar K. Serum Alpha Fetoprotein (AFP) Levels in normal infants. <i>Pediatr Res.</i> 1981;15:50-52	

### SUBUNIDAD $\beta$ -HCG

La HCG, una glucoproteína compuesta por subunidades péptido- $\alpha$  y  $\beta$ , es sintetizada normalmente durante el embarazo por el sincitiotrofoblasto de la placenta para mantener la viabilidad del cuerpo lúteo. La subunidad  $\alpha$  es similar al péptido  $\alpha$  de otras hormonas, como la luteinizante, folículo-estimulante y la hormona estimulante de la tiroides; la subunidad  $\beta$  es antigénicamente distinta, sirve como base de métodos para análisis séricos. Cantidades mínimas de  $\beta$ -HCG, menores de 5 UI/mL, son detectadas en el suero de adultos sanos; la vida media de la  $\beta$ -HCG sérica es de 24 a 36 hrs. La elevación de los niveles séricos de  $\beta$ -HCG en pacientes con TCG implica la presencia de sincitiotrofoblasto, como es coriocarcinoma o células gigantes de sincitiotrofoblasto, halladas frecuentemente en germinomas (seminomas puros o disgerminomas) y ocasionalmente en carcinoma embrionario en los adultos. (1)

Los niveles crecientes o persistentemente elevados de  $\beta$ -HCG usualmente indican enfermedad residual o progresión, pero, existen otras explicaciones (hipogonadismo iatrogénico secundario a orquiectomía bilateral, oforectomía o niveles elevados asociados a quimioterapia debido a incremento en la hormona luteinizante resultado de reactividad inmunológica cruzada. Otras condiciones reportadas que ocasionan elevaciones modestas de  $\beta$ -HCG incluyen mieloma múltiple y otras neoplasias del hígado, páncreas, tracto gastrointestinal, mama, pulmón o vejiga. (1)

### OTROS MARCADORES

Debido a que hasta un 50% de los TCG en quienes se identifican elementos malignos no producen cantidades medibles de AFP o  $\beta$ -HCG, se investigan otros marcadores con potencial

pronóstico. La LDH, una enzima glucolítica, parece correlacionarse con el crecimiento y regresión de varias neoplasias sólidas, no ha mostrado especificidad para algún subtipo histológico de TCG. El grupo brasileño de TCG, reportó en niños con TCG que la elevación de LDH más de 1.5 veces el valor normal fue un fuerte predictor de recaída. (1)

## **PRESENTACION CLINICA Y ESTADIFICACION**

### **TUMORES OVARICOS**

Los tumores ováricos son las neoplasias más frecuentes del tracto genital femenino en la infancia y se consideran aproximadamente el 1% de todos los tumores malignos de 0-17 años. (7) Se ha estimado que la incidencia de tumores ováricos es de unos 2.6 casos año/ 1 000 000 niñas. (8) Son raros previo al inicio de la pubertad. La incidencia de los TCG del ovario comienza a incrementar alrededor de los 8 años y aumenta a lo largo de la edad adulta. (1) Generalmente se clasifican en tres principales categorías incluyendo epitelio, estroma y tumores de células germinales. (7) Dos tercios de los tumores de ovario en niñas y adolescentes son de origen de células germinales, los tumores con origen epitelial y estromal son menos frecuentes. (1).

El dolor abdominal es el síntoma de presentación hasta en un 80% de los pacientes. El dolor puede ser crónico, pero puede simular un abdomen agudo. Otros signos y síntomas incluyen masa abdominal palpable, fiebre, constipación, amenorrea, sangrado vaginal y raramente disuria. (1)

El ultrasonido, es el método más usado en la evaluación inicial de pacientes con masas abdominales o pélvicas, sirve para diferenciar masas quísticas de sólidas. La presencia de una masa ovárica sólida aumenta la sospecha de neoplasia. La tomografía computarizada o la resonancia magnética de abdomen y pelvis ayudan a identificar el sitio de origen y la extensión del tumor, la presencia de calcificaciones o grasa, y la enfermedad metastásica. La estadificación debe incluir una tomografía de tórax. Las metástasis a hueso, médula ósea o cerebrales son raras, y la investigación a estos sitios solo está indicado en pacientes con ciertas indicaciones clínicas, enfermedad en estadio IV o con coriocarcinoma. (1)

### **PRESENTACION DE LOS TCG EN FUNCION DE LA HISTOLOGIA**

Los teratomas quísticos maduros, o tumor dermoide, es el tipo más común de células germinales, y como todos los TCG del ovario es más común durante la segunda y tercera décadas de la vida. Aproximadamente 10% de los pacientes con teratomas son bilaterales, y en esta instancia, se deben realizar mayores esfuerzos por preservar la fertilidad. El disgerminoma es a menudo bilateral, hasta en un 20% de los casos. Los tumores de senos endodérmicos puros son la histología maligna más frecuente en la población pediátrica y están asociados con la elevación de AFP en la mayoría de los casos. En el paciente pospuberal los tumores de histología mixta son los más frecuentes. Los pacientes con carcinoma embrionario y coriocarcinoma pueden presentar pubertad precoz, amenorrea o hirsutismo, debido a la producción de  $\beta$ -HCG por las células gigantes multinucleadas del tumor. Estos pacientes son subdiagnosticados como embarazos de

manera no tan infrecuente debido a la falsa positividad del test de embarazo, con un componente de estrés emocional para el paciente y la familia. (1)

### GONADOBLASTOMA

El gonadoblastoma es un tumor compuesto de células germinales intercaladas con células estromales (usualmente células de Sertoli o de la granulosa, con o sin células de Leydig). Muchos gonadoblastomas son de tamaño pequeño o mediano y se comportan de manera benigna a menos que haya sobrecrecimiento de elementos malignos de las células germinales. Aunque la mayoría de los tumores son unilaterales, hasta un 36% son bilaterales. Estas neoplasias se desarrollan durante la adolescencia, más frecuentemente en pacientes con disgenesia gonadal XY, aunque un número pequeño puede ocurrir en pacientes con mosaicismo 45, X0/46, XY. Los pacientes que generalmente son vistos por evaluación de amenorrea, debe realizarse un ultrasonido que es invariablemente diagnóstico. Los pacientes pueden tener una constitución física eunucoide, niveles altos de gonadotropina y gónadas pequeñas. (1)

### TUMORES DEL ESTROMA DE LOS CORDONES SEXUALES

Los tumores de células de la granulosa tienen 2 formas distintas: juvenil y adulta. Los tumores de las células de la granulosa juvenil se observan en niños pequeños y a menudo se presentan con pubertad precoz. La mayoría son localizados (Ej. Estadio I) al diagnóstico y se asocian con un pronóstico favorable. Los tumores de la célula de la granulosa juvenil raramente recurren y cuando esto sucede, es generalmente en los primeros 2 o 3 años después del diagnóstico. Los tumores de la célula de la granulosa del adulto tienen una propensión para recaídas tardías, más a menudo después de 10 años del diagnóstico. (1)

Los tumores de células de Leydig son tumores estromales de los cordones sexuales que exhiben una diferenciación testicular. Aproximadamente 75% de los pacientes con estos tumores son menores de 30 años, y las características clínicas incluyen evidencia de secreción de andrógenos y virilización. Estos pacientes pueden presentar pubertad precoz y pueden asociarse con síndrome de Peutz-Jeghers. (1)

El sistema de clasificación diseñado por la FIGO crea un marco para la estadificación de tumores pediátricos. Basado en los hallazgos clínicos, quirúrgicos y patológicos, este sistema incluye el examen citológico de cualquier líquido torácico o peritoneal. (9) (Ver tabla 1)

Una modificación del sistema de estadificación de la FIGO fue ideado por la POG (Pediatric Oncology Group) y la CCG (Children's Cancer Group) para estudios intergrupales. Este sistema refina el sistema quirúrgico-patológico de la FIGO por: (a) el mayor riesgo de recidiva tumoral en pacientes con lavado peritoneal positivo que pasan de un estado IC de la FIGO a un estado III de la COG y (b) la ausencia de implicaciones pronósticas negativas de la gliomatosis peritoneal si solo está presente tejido celular maduro. En todos los tumores ováricos, la evaluación citológica del líquido de ascitis o el lavado peritoneal es obligatoria. (1) (Ver tabla 2)

Tabla 1. ESTADIFICACION DEL CARCINOMA DE OVARIO DE LA INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS <sup>a</sup>	
I	Crecimiento limitado a los ovarios.
Ia	Crecimiento limitado a un ovario; sin presencia de células malignas en la ascitis. Sin tumor en la superficie externa; capsula intacta.
Ib	Crecimiento limitado a ambos ovarios; sin presencia de células malignas en la ascitis. Sin tumor en la superficie externa; capsula intacta.
Ic	Tumor en estados Ia o Ib, pero con tumor en la superficie de uno o ambos ovarios, o con ruptura de la cápsula o con presencia de células malignas en la ascitis, o con lavado peritoneal positivo.
II	Crecimiento que compromete uno o ambos ovarios con diseminación pélvica.
IIa	Diseminación o metástasis al útero o las trompas.
IIb	Diseminación a otros tejidos
IIc <sup>b</sup>	Tumor en estadios IIa o IIb, pero con tumor en la superficie de uno o ambos ovarios, o con ruptura de la(s) cápsula(s) o con presencia de células malignas en la ascitis, o con lavados peritoneales positivos.
III	Tumor que compromete uno o ambos ovarios con implantes peritoneales confirmados histológicamente fuera de la pelvis o ganglios linfáticos regionales positivos. Las metástasis superficiales en el hígado son equivalentes al estadio III. El tumor se limita a la pelvis menor, pero con diseminación maligna al intestino delgado o el omento comprobadas histológicamente.
IIIa	El tumor se limita macroscópicamente a la pelvis menor con ganglios negativos, pero con diseminación microscópica en las superficies peritoneales del abdomen o con diseminación al intestino delgado o mesenterio comprobada histológicamente.
IIIb	Tumor en uno o ambos ovarios con implantes confirmados histológicamente, metástasis peritoneales en superficies peritoneales abdominales, ninguna excede 2 cm de diámetro; ganglios negativos.
IIIc	Metástasis peritoneales más allá de la pelvis de >2 cm en diámetro o ganglios linfáticos regionales positivos.
IV	Crecimiento que compromete uno o ambos ovarios con metástasis a distancia. Si hay presencia de derrame pleural, debe tener características citológicas positivas para incluir un caso en estadio IV. Las metástasis en el parénquima hepático equivalen a estadio IV.
a Adaptado del FIGO Committee on Gynecologic Oncology.	
b Para evaluar el efecto de los diferentes criterios para asignar casos al estadio Ic o IIc en el pronóstico, resulta útil saber si la ruptura de la cápsula fue espontánea o la ocasionó el cirujano; y si la detección de la fuente de células malignas fueron lavados peritoneales o ascitis.	
Fuente: FIGO Committee on Gynecologic Oncology: Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. Int J Gynaecol Obstet 105 (1): 3-4, 2009	

Tabla 2. ESTADIFICACION TUMORES OVARICOS CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP	
I	Limitado al ovario, lavado peritoneal negativo para células neoplásicas; Sin evidencia clínica, radiológica o histológica de enfermedad fuera del ovario (Gliomatosis peritoneal no incrementa la estadificación); marcadores tumorales negativos después de la vida media apropiada
II	Residual microscópico o ganglios linfáticos positivos (<2 cm); lavado peritoneal negativo para células neoplásicas (Gliomatosis peritoneal no incrementa la estadificación); marcadores tumorales negativos o positivos
III	Residual macroscópico o solo toma de biopsia, nódulos linfáticos tumorales > 2 cm de diámetro; involucro visceral contiguo (omento, intestino, vejiga); lavado peritoneal positivo para células neoplásicas.
IV	Metástasis a distancia incluyendo hígado.
Fuente: Pizzo PA., Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7a ed. China: Wolters Kluwer; 2016.	

### TUMORES TESTICULARES

Los tumores pediátricos testiculares son raros, representan el 2% de las neoplasias sólidas malignas en niños. La criptorquidia que se produce en 2 a 5% de los niños nacidos a término, es una de las anomalías más comunes, se asocia con alteración de la fertilidad, y es un factor de riesgo para el cáncer testicular. En los pacientes que han tenido criptorquidia el riesgo de cáncer aumenta de 2 a 8 veces, 5 a 10% de todos los pacientes con cáncer testicular tienen antecedente de criptorquidia. (10) Los tumores testiculares en pacientes prepuberales usualmente se presentan como masa no dolorosa a nivel escrotal, la mayoría (85%) se encuentran en estadio 1. Aproximadamente un 2% de los pacientes se presentan como hidrocele; el ultrasonido es un instrumento que distingue un hidrocele simple de un hidrocele reactivo que se asocia con un tumor. En contraste, muchos pacientes pospuberales se presentan con síntomas de enfermedad metastásica, en parte debido a que el crecimiento es observado por el adolescente, pero ignorado hasta que los síntomas son extremos. Los síntomas comúnmente son relacionados con las metástasis retroperitoneales causando dolor abdominal o de espalda, o síntomas como disnea o hemoptisis, especialmente en pacientes con coriocarcinoma que son susceptibles de hemorragia. La evaluación para la enfermedad metastásica debe incluir tomografía computarizada o resonancia magnética de abdomen y pelvis para evaluar nódulos linfáticos retroperitoneales y TC de tórax. La evaluación de metástasis ósea, médula ósea o cerebral debe llevarse a cabo solamente en pacientes sintomáticos o en pacientes con estadio IV, particularmente en aquellos con coriocarcinoma, que son más propensos a metastatizar a hueso y cerebro. (1)

Los investigadores de la POG y CCG desarrollaron un sistema de estadificación que contempla el estado de los marcadores tumorales y la violación quirúrgica transescrotal (Ver tabla 3)

Tabla 3. ESTADIFICACION TUMORES TESTICULARES CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP	
I	Limitado al testículo, completamente resecado por orquiectomía inguinal alta; sin evidencia clínica, radiográfica o histológica de enfermedad fuera del testículo; marcadores tumorales normales después de la vida media apropiada; los pacientes con marcadores tumorales normales o negativos al diagnóstico deben tener ganglios linfáticos retroperitoneales ipsilaterales en el muestreo para confirmar estadio I.
II	Orquiectomía trans-escrotal, enfermedad microscópica en escroto o cordón espermático (< 5 cm desde el extremo proximal); involucro linfático retroperitoneal (< 2cm) y/o elevación de los marcadores tumorales después de la disminución de la vida media apropiada.
III	Ganglios retroperitoneales positivos >2cm de diámetro, Sin involucro visceral o extraabdominal.
IV	Metástasis a distancia que incluye hígado.
Fuente: Pizzo PA., Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7a ed. China: Wolters Kluwer; 2016.	

### TUMORES DEL ESTROMA DE LOS CORDONES SEXUALES

Los tumores del estroma de los cordones sexuales son extraordinariamente raros y generalmente se desarrollan antes de la pubertad, representando 10 a 30% de los tumores testiculares prepuberales. El síntoma de presentación más común es una masa testicular indolora; otros signos y síntomas pueden incluir pubertad precoz y ginecomastia. (1)

### TUMORES EXTRAGONADALES

Los tumores de células germinales extragonadales usualmente ocurren en sitios de la línea media como evidencia de una alteración en los patrones de migración de las células germinales pluripotenciales. La localización más común en pacientes prepuberales es la región sacrococcígea (40%) seguida por cabeza y cuello (30%). En los adolescentes la localización más común es el mediastino seguido del retroperitoneo. (1) Existe una forma de estadificación. Ver Tabla 4.

### TERATOMA SACROCOCCIGEO

Los teratomas sacrococcígeos son los tumores de células germinales más comunes en niños prepuberales; 75% de los pacientes son mujeres. En una revisión de 1974, Altman dividió estos tumores en 4 tipos, dependiendo el grado de internalización vs externalización. Tipo I, completamente externalizados y el tipo IV completamente internalizados. Altman también observó la correlación entre la edad, el tipo y los componentes de malignidad. La mayoría de los teratomas sacrococcígeos son diagnosticados prenatalmente por medio de USG o al nacimiento; Altman notó también que cuando se diagnostican antes de los 2 meses de edad el componente maligno está presente solo en el 7% de las niñas y en el 10% de los niños, mientras que si se diagnostican después de los 2 meses de edad, el componente maligno incrementa a 48% en los niños y 57% en las niñas. El componente maligno predominante es el tumor de senos

endodérmicos o mixto con componente de teratoma maduro o inmaduro. Si el porcentaje de tumor de senos endodérmicos es <5% se consideran microfocos de TSE. En Alemania y el Reino Unido, los pacientes con teratomas sacrococcígeos y microfocos han sido observados después de la cirugía y solo reciben tratamiento si recurren; el salvamento ha sido casi del 100%. Los síntomas de presentación más comunes en pacientes con tumores de tipo IV son constipación, dolor en los glúteos (rechazo a sentarse) o una masa visible en los glúteos o asimetría. Las anomalías congénitas están presentes en 18% de los pacientes con tumores sacrococcígeos, siendo los más frecuentes los defectos musculoesqueléticos y del sistema nervioso central. (1)

### TUMORES MEDIASTINALES

Los tumores primarios de células germinales representan 6-18% de las neoplasias mediastinales en los niños. (11) Los tumores mediastinales de células germinales se localizan usualmente en la región anterior del mediastino. (12) Antes de la pubertad hay una ligera predominancia por el sexo femenino, pero después de la pubertad, los tumores de células germinales mediastinales son más comunes en los hombres. Los pacientes se presentan con síntomas como dolor torácico, disnea, ortopnea y ocasionalmente hemoptisis, particularmente en hombres jóvenes con coriocarcinoma. Los tumores de células germinales mediastinales se asocian con Sx de Klinefelter, y por lo tanto está indicado un análisis citogenético. Durante la lactancia y la niñez, el subtipo histológico más común es teratoma y, más raramente, el tumor de senos endodérmicos. Después del inicio de la pubertad, el subtipo histológico más frecuente es el seminoma/germinoma o los tumores de células germinales mixtos. Los pacientes con tumores de células germinales mediastinales tienen una mayor incidencia de neoplasias hematopoyéticas. (1)

Tabla 4. ESTADIFICACION TUMORES EXTRAGONADALES CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP	
I	Resección completa en cualquier sitio, coccigectomía se incluye como manejo para el sitio sacrococcígeo, márgenes quirúrgicos negativos para actividad.
II	Residual microscópico; ganglios linfáticos negativos.
III	Residual macroscópico o solo biopsia; ganglios linfáticos regionales negativos o positivos.
IV	Enfermedad metastásica incluyendo hígado.
Fuente: Pizzo PA., Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7a ed. China: Wolters Kluwer; 2016.	

### TRATAMIENTO

Se necesita un plan de tratamiento multimodal, multidisciplinario e individualizado que tome en cuenta el sitio de origen, edad, tipo histológico, reseabilidad, y estadio para planear el tratamiento. Para pacientes con teratomas, maduros e inmaduros, la cirugía sigue siendo el pilar del tratamiento. Para pacientes con tumores de células germinales con componente maligno, el uso de quimioterapia basada en platino ha incrementado drásticamente la supervivencia. El papel de la radioterapia ha sido establecido en seminomas y germinomas, pero actualmente no se usa en

tumores de células germinales extracraneales en niños como tratamiento de primera línea, aunque puede incorporarse en regímenes de rescate. La tabla 5, muestra un esquema de las estrategias de tratamiento específicas para el sitio de origen tumoral e histología. (1)

Tabla 5. TRATAMIENTO ESTANDAR APROBADO PARA LACTANTES Y NIÑOS MENORES DE 15 AÑOS CON TUMORES DE CELULAS GERMINALES POR HISTOLOGIA, ESTADIO Y SITIO PRIMARIO				
HISTOLOGIA	SITIO PRIMARIO	EDAD	ESTADIO	TRATAMIENTO
TERATOMA MADURO	TODOS LOS SITIOS	0-15	LOCALIZADO	Vigilancia activa después de la resección
TERATOMA INMADURO	TODOS LOS SITIOS	0-15	TODOS LOS ESTADIOS	Vigilancia activa después de la resección; considerar quimioterapia para controlar el crecimiento tumoral o ascitis.
TUMORES DE CELULAS GERMINALES MALIGNOS	TESTICULAR	0-15	ESTADIO I	Vigilancia activa después de la resección. En pacientes >11 años, alternativa de RPLND o un solo curso de PEB pero no es favorecedor
		<11	ESTADIO II-IV	4 ciclos de PEB <sup>b</sup>
		≥11-15	IGCCC Bajo riesgo <sup>a</sup>	3 ciclos de PEB <sup>c</sup>
		≥11-15	IGCCC Riesgo intermedio o alto <sup>a</sup>	4 ciclos de PEB
	OVARICO	<15	ESTADIO I	Vigilancia activa después de la resección y citología peritoneal
		<11	ESTADIO II-III	4 ciclos de PEB
		≥11	ESTADIO II-III	3 ciclos de PEB
		≥11	ESTADIO IV	4 ciclos de PEB
	EXTRAGONADAL <sup>d</sup>	<11	ESTADIO I-IV	4 ciclos de PEB
		≥11	ESTADIO I-II	3 ciclos de PEB
ESTADIO III-IV			4 ciclos de PEB	

<sup>a</sup> Los pacientes mayores de 15 años deben recibir tratamiento de acuerdo a guías de adultos. <sup>b</sup> PEb es la forma pediátrica del PEB. <sup>c</sup> PEB es el tratamiento estándar de tumores de células germinales para adultos; <sup>d</sup> El papel de la cirugía al diagnóstico para los tumores extragonadales depende de la edad y el sitio y debe ser individualizado. Dependiendo del contexto clínico, el abordaje quirúrgico apropiado puede variar, desde no ser quirúrgico (Ej. Tumor primario mediastinal en un paciente con vía aérea comprometida y elevación de marcadores tumorales), a biopsia y resección primaria. En algunos casos, la estrategia apropiada es la biopsia al diagnóstico, seguido por la cirugía en pacientes seleccionados en quienes tienen masas residuales después de la quimioterapia. Todos los pacientes con tumores extragonadales estadio III y IV tratados con PEb tienen un resultado óptimo y se debe considerar una terapia más intensiva en un ensayo clínico.

Fuente: Pizzo PA., Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7a ed. China: Wolters Kluwer; 2016.

## **ESTRATIFICACION DEL RIESGO EN TUMORES PEDIATRICOS DE CELULAS GERMINALES**

Aunque las terapias basadas en cisplatino han dado como resultado la cura de la mayoría de los adolescentes con tumores testiculares, aproximadamente 30% de los pacientes con enfermedad no localizada (>Estadio I) no se cura con la primera línea de tratamiento. La falta de consenso sobre la clasificación de riesgo ha impedido la comparación de resultados entre los ensayos clínicos y la colaboración en el diseño de futuros ensayos. (1) El desarrollo de un sistema de clasificación internacional para varones adultos con metástasis de tumores malignos de células germinales fue un avance importante por varias razones: identificación de los grupos de riesgo para la adaptación del tratamiento, así como para la comparación de resultados a partir de poblaciones de individuos con características similares y una clasificación común. (13) El Consenso Internacional de la Clasificación de Tumores Testiculares (IGCCC) separa a estos en pronóstico bueno, intermedio y pobre en base a la histología (seminoma/no seminoma), niveles de marcadores tumorales, sitio (testicular/otros), y la presencia de metástasis viscerales no pulmonares. Ver tabla 6. (1) En los Estados Unidos los tumores pediátricos de células germinales han sido divididos en grupos de riesgo según la etapa; estadio III y IV, independientemente del sitio han sido considerados de alto riesgo. El análisis del último estudio intergrupo pediátrico mostró que el sitio fue un importante discriminador del resultado. Estadio III y IV gonadales tenían una supervivencia global (SG) (Ovárico  $97.3 \pm 2.5\%$ , testicular  $93.3 \pm 4.4\%$ ) mientras que los tumores extragonadales (EG) tuvieron una supervivencia significativamente peor (SG EG Estadio III  $81 \pm 8\%$ , Estadio IV  $82 \pm 7\%$ ). Por lo tanto, se diseñó un nuevo sistema de clasificación para los tumores pediátricos de células germinales. Bajo riesgo fue definido como tumores gonadales Estadio I, Riesgo Intermedio como Estadio I/II EG y estadio II-IV gonadales, y alto riesgo Estadio III/IV EG. (13)

La COG realizó un estudio que incluyó todos los pacientes  $\leq 21$  años de los intergrupos de estudios POG 9048/CCG 8891 y POG 9049/CCG 8882 con tumores de células germinales malignos metastásicos, resultando una población de 436 pacientes. Los pacientes fueron estratificados retrospectivamente en los tres grupos de riesgo de IGCCC. Para la SLE, los análisis univariados identificaron las siguientes variables pronósticas: AFP  $> 10\,000$  ng/ml ( $P=0.0006$ ),

primario mediastinal ( $P=0.0013$ ) y edad  $> 15$  años ( $P=0.02$ ); y para SG, AFP  $\geq 10\ 000$  ng/ml ( $P=0.008$ ), LDH  $\geq 1.5$  x normal ( $P=0.03$ ), primario mediastinal ( $P<0.0001$ ) y edad  $\geq 15$  años ( $P=0.0002$ ). Varios de los factores utilizados para estratificar a los pacientes adultos (AFP, LDH y primario mediastinal) fueron factores pronósticos de resultado en pacientes pediátricos, y por lo tanto potencialmente útiles en la estratificación del riesgo. Sin embargo, el nivel de HCG no fue resultado ser pronóstico. En esta población pediátrica 95% de los pacientes tenían HCG  $\leq 5\ 000$  UI/L, ninguno tenía un nivel  $> 50\ 000$  UI/L por lo que este punto de cohorte no es útil para pacientes pediátricos. Debido a que las metástasis viscerales no pulmonares son muy raras en pediatría, es dudoso que este factor adicional sea útil para la asignación de grupo de riesgo pediátrico. La edad era predictiva de resultado, pacientes  $\geq 15$  años de edad tuvieron peores resultados que los niños más pequeños. (13)

La mayoría de los tumores ováricos malignos de células germinales tienen pronósticos excelentes con el tratamiento primario. En un estudio realizado con 57 pacientes con tumores ováricos se documentó que el estadio tumoral, la elevación de  $\beta$ -HCG, el tipo de cirugía y la presencia de tumor residual después de la cirugía de rescate se asociaron significativamente con el riesgo de fracaso del tratamiento primario en el análisis univariado. En el modelo multivariado el tumor residual después de la cirugía de rescate fue la única variable significativa asociada con el fracaso del tratamiento, por lo que se considera el principal factor de riesgo para el fracaso del tratamiento de tumores de células germinales malignos del ovario. (15) En otro estudio de 47 pacientes se encontró correlación entre el estadio de la enfermedad, el uso de quimioterapia y el tipo de intervención quirúrgica, los cuales fueron altamente significativas. El tamaño tumoral y el tipo histológico no se correlacionaron significativamente con el nivel de supervivencia así como los niveles iniciales de alfafetoproteína. (16)

Los investigadores de la COG (Children's Oncology Group) y el CCGL (Children's Cancer and Leukaemia Group) establecieron la iniciativa de Colaboración Internacional de Neoplasias de Células Germinales (MaGIC). Los datos de 7 ensayos pediátricos de TCG de la COG y de la CCGL realizados entre 1985 y 2009 se combinaron para formar un conjunto de datos de más de 1000 pacientes. Un pobre resultado fue asociado con edad  $\geq 11$  años, sitio del tumor (ovario o extragonadal vs testicular) y enfermedad en estadio IV. El alto riesgo fue definido como una sobrevida libre de enfermedad a largo plazo  $< 70$ . El cambio fundamental en el sistema de estratificación de riesgo de los sistemas previos fue el reconocimiento de que los niños mayores de 11 años tenían un peor pronóstico (Expectativa SLE  $< 70\%$ ); los niños menores incluso con enfermedad avanzada o extragonadal, tenían un excelente pronóstico ( $> 80\%$ ). El nuevo estadio de pobre riesgo MaGIC incluye pacientes por arriba de 11 años, con enfermedad ovárica en estadio IV o estadio III/IV de enfermedad extragonadal. (1)

## PRINCIPIOS DE CIRUGIA

Se recomienda un enfoque multidisciplinario inicial para cualquier paciente con sospecha de un TCG, con discusión sobre su probable etiología (teratoma vs otra histología maligna), el enfoque quirúrgico óptimo y el momento oportuno. La cirugía es el pilar de la terapia para el teratoma maduro o inmaduro; estos tumores no son quimiosensibles. En contraste, cuando se sospecha fuertemente de histología maligna (biomarcadores elevados), la quimioterapia neoadyuvante puede ser preferida, ya que puede reducir la carga tumoral y la morbilidad quirúrgica.

El momento de la resección quirúrgica debe basarse en la probabilidad histológica, seguridad y resecabilidad. A menudo, la biopsia inicial de una masa extragonadal, con una resección tardía después de la terapia neoadyuvante, es el enfoque más prudente; tal enfoque puede incrementar la probabilidad de curación. El Grupo Pediátrico Alemán MAKEI ha demostrado que la resección completa es el principal predictor positivo para los TCG, y la probabilidad de una resección completa y cura fue mayor después de la quimioterapia neoadyuvante y retraso en la resección. En otras circunstancias un paciente puede estar demasiado inestable para someterse a una cirugía inicial ej., un adolescente con una masa testicular e involucro pulmonar masivo. En tal situación el inicio rápido de la quimioterapia previo a la orquiectomía puede salvarle la vida. En consecuencia el enfoque quirúrgico y momento de la cirugía son determinados en parte por la condición del paciente, la resecabilidad del tumor, y el estadio al diagnóstico. (1)

**Tabla 6. CONSENSO INTERNACIONAL DE LA CLASIFICACION DE CELULAS GERMINALES**

<b>BUEN PRONOSTICO</b>	
<b>NO SEMINOMA</b>	<b>SEMINOMA</b>
PRIMARIO TESTICULAR/RETROPERITONEAL	CUALQUIER SITIO
Sin metástasis pulmonar o visceral	Sin metástasis pulmonar o visceral
AFP <1000 ng/mL, hCG <5000 UI/L (1000ng/ml) y LDH <1.5 X arriba del límite normal	AFP Normal, cualquier hCG, cualquier LDH
56% No seminomatosos	90% Seminomas
SLE 5 años 89%	SLE 5 años 82%
Supervivencia 5 años 92%	Supervivencia 5 años 86%
<b>PRONOSTICO INTERMEDIO</b>	
PRIMARIO TESTICULAR/RETROPERITONEAL	CUALQUIER SITIO
Sin metástasis pulmonar o visceral	Sin metástasis pulmonar o visceral
<b>Marcadores intermedio: cualquiera</b>	
AFP >1000 Y < 10 000 ng/MI	AFP Normal, cualquier hCG, cualquier LDH
hCG >5000 UI/L y <50 000 UI/L	
LDH >1.5 Y < 10 Limite superior de lo normal	

28% No seminomas	10% Seminomas
SLE 5 años 75%	SLE 5 años 67%
Supervivencia 5 años 80%	Supervivencia 5 años 72%
<b>POBRE PRONOSTICO</b>	
<b>PRIMARIO MEDIASTINAL</b>	Ningún paciente clasificado como pobre pronóstico
Metástasis visceral no pulmonar	
<b>Marcadores elevados: cualquiera</b>	
AFP >10 000 ng/mL	
hCG >50 000 UI/L (10 000 ng/mL)	
LDH > 10 el límite superior normal	
16% No Seminomatosos	
SLE 5 años 41%	
Supervivencia 5 años 48%	
<small>(14) International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. <i>Journal Of Clinical Oncology</i>. February 1997;15(2):594-603</small>	

#### ENFOQUE QUIRURGICO: TUMORES OVARICOS

El abordaje estándar del tumor primario es la salpingo-ooforectomía unilateral con conservación de la fertilidad. La estadificación quirúrgica estándar en pacientes con aparente estadio temprano consta de lo siguiente: estudios citológicos peritoneales, exploración abdominal cuidadosa y sistemática con inspección y palpación de todas las superficies peritoneales, biopsias múltiples de peritoneo pélvico y abdominal, incluyendo fondo de saco posterior, reflexión de la vejiga, paredes pélvicas bilaterales, espacios paracólicos bilaterales, y superficies diafragmáticas; omentectomía; linfadenectomía retroperitoneal, incluyendo pelviana bilateral y paraórtica. (17)

El abordaje laparoscópico para la eliminación de una sospecha de neoplasia ovárica es cada vez más común. La limitación de este enfoque es que requiere de la morcelación del tumor en un dispositivo de contención antes de la obtención a través de la incisión, lo que podría conducir inadvertidamente a la diseminación intra-abdominal del tumor. La morcelación del tumor también impide la evaluación patológica del involucro de la cápsula ovárica, lo cual está asociado con una alta probabilidad de recurrencia según las observaciones del más reciente estudio de la COG, por lo tanto solo se recomienda en pacientes presumiblemente en estadio I. (1)

#### ENFOQUE QUIRURGICO: TUMORES TESTICULARES

El enfoque estándar para un tumor testicular sospechoso es la orquiectomía inguinal radical. Las guías incluyen un abordaje inguinal inicial seguido de oclusión vascular de las estructuras del cordón antes de la movilización del testículo. (18) La enucleación de la masa puede ser considerada en casos en quienes la evaluación preoperatoria sugiera fuertemente un teratoma en pacientes prepuberales o tumor del estroma de los cordones sexuales con bajo potencial

metastásico. Debido a que el teratoma en pacientes pospuberales puede metastatizar, se debe realizar orquiectomía completa a estos pacientes. (1)

Se realizó una revisión detallada de los procedimientos quirúrgicos en el Estudio Intergrupar CCG-POG (INT0098), en caso de transgresión se revisaron las guías quirúrgicas. En los casos en que la orquiectomía transescrotal era realizada sin violación de la capsula tumoral, el paciente podía permanecer en estadio I. Si las estructuras del cordón muestran evidencia de diseminación del tumor, el paciente debe quedar en estadio II. Sin embargo, si la biopsia escrotal fue el procedimiento inicial, el escroto se debe considerar contaminado y debe ser tratado como enfermedad en estadio II. La hemiescrotectomía ya no debe realizarse, sino una orquiectomía completa, con la eliminación de las estructuras del cordón hasta el nivel del anillo interno. (1)

Aunque la disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales (RPLND Retroperitoneal lymph node dissection) es una opción en el adolescente con TCG maligno y enfermedad aparentemente en estadio I, la práctica actual en los EUA es la observación cuidadosa.

El riesgo de recurrencia después de la orquiectomía en pacientes con aparente estadio I es del 20%, pero incrementa a 50% en pacientes con evidencia de invasión linfovascular o carcinoma embrionario. Sin embargo 95% de los pacientes con recurrencia de la enfermedad pueden curarse con 3 ciclos de PEB (Bleomicina, etoposido y cisplatino). Alrededor del 20% de los pacientes que son sometidos a disección de ganglios linfáticos retroperitoneales tendrán enfermedad metastásica; una pequeña proporción de estos pacientes tendrán únicamente un pequeño ganglio patológico (<2 cm) que puede ser observado con seguridad; otros pacientes en quienes se encuentre involucro ganglionar pueden necesitar 2 o 3 ciclos de PEB, dependiendo de la extensión del involucro. Por otra parte los pacientes que son sometidos a disección de ganglios linfáticos retroperitoneales tienen un riesgo extremadamente bajo de recaída retroperitoneal, y por lo tanto el riesgo de la radiación y el tiempo de vigilancia se puede reducir. Sin embargo la disección de ganglios linfáticos retroperitoneales está asociada con 5 a 10% de riesgo de eyaculación retrógrada.

Los pacientes con una masa residual retroperitoneal posquimioterapia requerirán disección de ganglios linfáticos retroperitoneales. Aproximadamente 10% de estas masas albergarán TCG viable y puede indicarse quimioterapia adicional. Se ha demostrado que un 30% incluye teratoma, que debe ser eliminado para prevenir la transformación maligna del teratoma, así como el síndrome de crecimiento del teratoma. (1)

## PRINCIPIOS DE CIRUGIA: TUMORES EXTRAGONADALES

El control local es una parte esencial del tratamiento para los TCG extragonadales, pero el momento de la cirugía con respecto al papel de la quimioterapia neoadyuvante debe ser considerado cuidadosamente.

La resección quirúrgica es el pilar de la terapia para un paciente pediátrico con teratoma maduro e inmaduro. Sin embargo, el enfoque quirúrgico debe equilibrar el riesgo de morbilidad frente al riesgo de recurrencia si la resección completa no es posible. Si la resección quirúrgica total es

imposible debido a morbilidad permanente mayor, como en el área de cabeza y cuello o el área sacrococcígea, el plan quirúrgico puede incluir una serie de resecciones o el uso de quimioterapia neoadyuvante. Por ejemplo, en una serie de 66 niños con TSE sacrococcígeo que fueron tratados entre 1983 y 1995 por el grupo alemán MAKEI, aquellos con enfermedad local avanzada o metastásica tuvieron un supervivencia global significativamente mejor después de la quimioterapia neoadyuvante comparada con aquellos tratados inicialmente con cirugía seguido de quimioterapia adyuvante (83% vs 45%)

El riesgo informado de recurrencia después de la cirugía inicial de teratoma sacrococcígeo maduro e inmaduro por las series del grupo alemán MAKEI, fue de 30 de 132 pacientes (23%), 4 de los cuales fallecieron después de la recurrencia. El factor de riesgo más importante para recurrencia, que en la mitad de los casos fue de histología maligna TSE debido a elementos inadvertidos del tumor original o de transformación maligna en el tejido residual fue la resección incompleta. Se requiere la monitorización seriada con marcadores tumorales mensuales durante al menos 1 a 2 años después de la resección tumoral. (1)

#### OPCIONES TERAPEUTICAS PARA TUMORES DE CELULAS GERMINALES ESTADIO I CANCER TESTICULAR

Más del 75% de los 8500 hombres diagnosticados con cáncer testicular anualmente se presentan clínicamente en estadio I. La terapia óptima ha generado mucho debate en la comunidad oncológica genitourinaria. El riesgo general de recurrencia es de 15% a 20% después de la orquiectomía en pacientes en quienes no hay evidencia de enfermedad en otras partes sobre el tratamiento metastásico (todos los ganglios linfáticos retroperitoneales (NL) son < 2 cm), y los marcadores tumorales, si estaban presentes preoperatoriamente, se normalizaron. Si el espécimen tumoral muestra evidencia de invasión linfovascular (LVI), el riesgo incrementa a 50%; la presencia de carcinoma embrionario y otros factores no se ha demostrado que afecten el pronóstico cuando la invasión linfovascular está presente.

Hay tres opciones razonables a considerar en esta situación, y cada opción resulta en la misma supervivencia global de al menos 97 a 98%. La primera opción es la vigilancia activa, que ahora se recomienda como la opción óptima por una amplia gama de expertos en cáncer testicular, aunque existen opciones distintas. Esta opción es defendida por aquellos que argumentan que al menos 50% y hasta un 85% de los pacientes evitarán la exposición a una terapia innecesaria. La disección retroperitoneal primaria de los ganglios linfáticos es una terapia atractiva porque es tanto diagnóstica como terapéutica. En los hombres que han sido sometidos a disección linfática retroperitoneal, la recaída retroperitoneal es virtualmente eliminada. Sin embargo, 5 a 10% de los pacientes en estadios I, y 15 a 30% en estadios II, desarrollarán enfermedad distante diseminada que requerirá quimioterapia. Además, la disección linfática retroperitoneal solo debe realizarse en un centro experto, para evitar el riesgo de eyaculación retrógrada, lo cual no es geográficamente factible para muchos pacientes, limitando la seguridad del amplio uso de esta técnica. La opción final es la quimioterapia adyuvante con 1 a 2 ciclos de PEB (Cisplatino, etoposido y bleomicina),

con lo cual se ha visto que se reduce el riesgo de recurrencia a <3%. Sin embargo esta opción expone a los pacientes a los efectos a corto plazo, y muy posiblemente a algunos efectos a largo plazo asociado a la quimioterapia. Este enfoque se contempló solo en aquellos con alto riesgo de recaída (infiltración linfovascular positiva). (1)

La vigilancia activa seguida de orquiectomía se ha confirmado igual de efectiva en los tumores testiculares pediátricos. En el Estudio Pediátrico Intergrupar de USA (POG09048/CCG8891) los jóvenes menores de 11 años de edad con tumor testicular de células germinales en estadio I fueron sometidos a vigilancia activa. La sobrevida libre de enfermedad (SLE) a 6 años de vigilancia activa fue de 78.5% ± 7%; sin embargo, todos los pacientes fueron salvados de la quimioterapia subsecuente (Sobrevida global a 6 años 100%). Se ha reportado resultados similares por los grupos europeos; en el Reino Unido, una parte del estudio GC2, 40 de 51 pacientes con TCG en estadio clínico (78%) experimentaron recurrencia después de la observación pero todos fueron curados con quimioterapia (JEB). (1)

#### **TUMORES DE CELULAS GERMINALES OVARICOS**

En los estudios pasados de la COG, AGCT0132, la estrategia de vigilancia activa se extendió a las mujeres con TCG maligno de ovario en estadio I. Se incluyeron 25 pacientes con edad media de 12 años. Para ser incluidas, las pacientes debían tener evidencia de citología peritoneal negativa, y estadificación quirúrgica y radiológica. La media de seguimiento fue 42 meses, 12 pacientes tuvieron evidencia de enfermedad persistente o recurrente (SLE a 4 años, 52%; IC 95%). El tiempo medio de recurrencia fue de 2 meses. Todas las pacientes elevaron AFP en la recurrencia; 6 tuvieron enfermedad localizada, 2 enfermedad metastásica, y 4 solamente tuvieron elevación de los marcadores tumorales. 11 de las 12 pacientes que experimentaron recaída fueron curadas con quimioterapia consistente en PEB, resultando en SG a 4 años de 95% (IC 95%, 74% a 99%). (1)

#### **PRINCIPIOS DE QUIMIOTERAPIA PARA TUMORES DE CELULAS GERMINALES**

La quimioterapia para los TCG pediátricos ha seguido en gran parte los avances de la quimioterapia descrita por primera vez en hombres adultos con cáncer testicular que demuestran el logro de la remisión completa con una combinación de un régimen de quimioterapia que incluyó cisplatino, vinblastina y bleomicina (PVB). Un estudio aleatorizado compara el uso de etopósido en lugar de vinblastina (BEP vs. PVB), demostrando que PEB era superior tanto en términos de incrementar la eficacia en pacientes de bajo riesgo y reducción de la toxicidad neuromuscular. Un estudio subsecuente del IGCCC (Consenso Internacional de la Clasificación de Células Germinales) en los tumores testiculares de bajo riesgo demostró resultados equivalentes con 3 ciclos versus 4 ciclos de PEB, haciendo 3 ciclos el nuevo estándar de atención. Algunos han cuestionado el rol de la bleomicina en el régimen estándar en el adulto para el cáncer testicular, y estudios subsecuentes han evaluado si la bleomicina puede reducirse o eliminarse como componente de este régimen. Los resultados de estos estudios, los del Grupo

Genitourinario de los Centros de Cáncer de la Federación Francesa y los Grupos de Ensayos Clínicos de Nueva Zelanda/Australia, apoyan el uso continuo semanal de bleomicina en hombres adultos con cáncer testicular.

Los regímenes pediátricos de quimioterapia para TCG han seguido generalmente las bases de los estudios de cáncer testicular en adultos, con modificaciones. Sin embargo, todos los ensayos pediátricos de Estados Unidos, el Reino Unido, Alemania y Brasil han sufrido una modificación importante respecto del manejo de los adultos, reduciendo bleomicina de una vez por semana a una vez por curso. Este régimen con reducción en el uso de bleomicina en los pacientes pediátricos fue denominado PEb o PEB pediátrico. Esta reducción no ha sido evaluada prospectivamente de manera aleatoria debido al pequeño número de pacientes; sin embargo desde que este cambio se instituyó a principios de 1990s, ningún paciente pediátrico ha muerto por fibrosis pulmonar. En general, se supone que esta dosis reducida de bleomicina es suficiente en comparación con los controles históricos. Este punto es difícil de argumentar frente a excelentes resultados globales, particularmente en pacientes prepuberales de estadios temprano en los que la sobrevida esperada es superior a 92%. Sin embargo esta conclusión debe ser revisada en adolescentes y adultos jóvenes, dado los resultados subóptimos en hombres adultos cuando se redujo o eliminó la bleomicina, cuya biología se parece más a la de los adultos con cáncer testicular. (1) Ver tabla 7.

En los Estados Unidos, un estudio aleatorizado comparó 4 ciclos de PEb con dosis estándar de cisplatino (100 mg/m<sup>2</sup>/ciclo) con 4 ciclos de PEB con altas dosis de cisplatino (HDPEb) (200 mg/m<sup>2</sup>/ciclo). El tratamiento con HDPEb resultó en una mejora significativa de la tasa SLE a 6 años (89.6% ± 3.6% vs. 80.5% ± 4.8% para PEb; p = 0.0284). No hubo diferencias significativas en la SG (HDPEb 91.7% ± 3.3% vs. PEb 86.0% ± 4.1%). La diferencia en la SLE fue más pronunciada en el análisis de los pacientes con estadio III/IV de los tumores extragonadales. Sin embargo la toxicidad de HDPEb se consideró inaceptable porque la mayoría de los niños requirieron audífonos. Un ensayo posterior probó si la amifostina 85 mg/m<sup>2</sup> administrada 30 minutos previos al cisplatino podría mejorar la ototoxicidad de HDPEb; desafortunadamente 75% de los pacientes tenían una pérdida auditiva significativa. El siguiente estudio de la COG evaluó si la adición de dosis escalonadas de ciclofosfamida podría mejorar los resultados para los pacientes en estadios III/IV extragonadales, pero la SLE en el estudio piloto de 19 pacientes no mostró suficiente mejora en la SLE (74%). Otros grupos nacionales (Alemania y Brasil) han adicionado ifosfamida al cisplatino y etopósido; sin embargo, no se han realizado estudios aleatorizados que comparen estos regímenes con las dosis estándar de PEB. Los estudios aleatorizados que incorporaron ifosfamida no mejoraron los resultados de hombres con bajo riesgo de cáncer testicular, comparado con lo estandarizado de 4 ciclos de PEB. (1)

En el Reino Unido, el cisplatinato fue sustituido por carboplatino en la primera línea de quimioterapia para niños con TCG basados en los datos prometedores de actividad en hombres con cáncer testicular. Se eligieron pacientes menores de 15 años de edad. El estudio GC2, que

comenzó en 1989, utilizó el ciclo de JEB (etopósido 120 mg/m<sup>2</sup>/día en días 1-3, dosis total 360 mg/m<sup>2</sup>; carboplatino en día 2 AUC Área bajo la curva de 7.9 o 600 mg/m<sup>2</sup> y bleomicina 15 mg/m<sup>2</sup> día 3), administrada hasta lograr respuesta completa, seguida de dos ciclos mas. Un análisis de 137 pacientes tratados con JEB entre 1989 y 1997 reveló que el número promedio de ciclos administrados fue 5; la SLE a 5 años fue 87.8% (IC 95%, 81.1 % a 92.4%); y la SG a 5 años fue 90.9% (IC 95%, 83.8% a 95%). La SLE según el sitio fue de 100% para los testiculares, 90.7% para los ováricos, 86.5% para los sacrococcígeos y 75% para los tumores mediastinales. SLE de acuerdo al estadio fue 100% para estadio I, 93.8% estadio II, 84.8% estadio III y 78% para estadio IV. La toxicidad fue relativamente mínima; solo un niño desarrolló sordera severa (probablemente atribuido a hemorragia del oído medio cuando el paciente se encontraba con trombocitopenia) y ninguno tuvo toxicidad renal severa. Sin embargo, el carboplatino fue mas meilotóxico que el cisplatino, 68 niños tuvieron al menos un ciclo retrasado por más de 28 días. (1)

## **TUMORES OVÁRICOS**

### **TERATOMA MADURO E INMADURO**

Aunque el estándar de tratamiento para los teratomas maduros e inmaduros no ováricos en niños es la resección quirúrgica, existe controversia alrededor del manejo de los teratomas maduros e inmaduros ováricos en niñas y adolescentes. En un artículo de Norris y colaboradores de 1976, se informó 70% de recaídas en las mujeres con teratomas inmaduros grado 3, fue una gran base de datos de todas las mujeres con tumores ováricos grado 2 o 3, independientemente del estadio, que recibieron PEB. Cabe señalar que los tumores con un foco de malignidad (Ej. TSE, CC o CE), que fue más frecuente en los tumores grado 3, no se clasificaron como tumor mixto. En un estudio pediátrico prospectivo, 44 pacientes con teratomas ováricos inmaduros fueron tratados con resección quirúrgica seguida de observación. La sobrevida libre de enfermedad a 4 años fue de 98% con solo un paciente que desarrollo recurrencia del tumor. En una revisión patológica, 30% de estos pacientes tenían focos microscópicos de elementos malignos, que no parecían afectar adversamente el resultado. El Grupo Pediátrico Alemán también ha confirmado que en el caso de una resección completa de teratoma, el grado de inmadurez y la presencia de microfocos malignos no impactan en el pronóstico. Por lo tanto la recomendación general es que la resección completa de los teratomas maduros e inmaduros debe ser seguida por una observación estrecha con medición seriada de marcadores tumorales y estudios de imagen diagnósticos, reservando la quimioterapia solo para quienes progresen o tengan marcadores tumorales ascendentes indicativos de histología maligna. Sin embargo, de acuerdo con un reporte del Grupo Pediátrico Británico, otro enfoque en caso de enfermedad recurrente es la segunda resección quirúrgica con observación continua, ya que observaron que los niños con teratomas inmaduros residuales o recurrentes no tuvieron una respuesta significativa después del tratamiento con JEB. (1)

Los implantes peritoneales maduros (Gliomatosis peritoneal) en pacientes con teratoma inmaduro no afectan adversamente al pronóstico y no deben afectar al paciente. Estos implantes deben ser

vigilados ya que han existido reportes de transformación maligna durante y después de la quimioterapia. Por lo tanto, la resección quirúrgica en estas lesiones biológicamente no neoplásicas debe realizarse solo si estas lesiones se vuelven clínicamente sintomáticas o algo que justifique la investigación. (1)

#### DISGERMINOMA

Similar a los seminomas y a diferencia de los otros TCG ováricos, los disgerminomas son altamente radiosensibles. Aunque la radioterapia produce una alta tasa de curación (86 a 94%), esta modalidad no se emplea en niñas debido a las secuelas a largo plazo, incluyendo la infertilidad y la inducción de segundas neoplasias. El manejo estándar actual para los pacientes con disgerminomas en estadio I es una observación cercana posterior a la resección quirúrgica. Sin embargo, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente por el riesgo del 20 al 25% de recurrencia. (1)

Aunque el PEB es considerado el régimen estándar para mujeres adultas con disgerminomas avanzados, hubo un ensayo de la COG de 3 ciclos de carboplatino (400 mg/m<sup>2</sup>) y etopósido (360 mg/m<sup>2</sup>) en pacientes con enfermedad. Las 39 pacientes tuvieron respuesta completa a la quimioterapia. Esto sugiere que este enfoque basado en carboplatino sea revisado en vista de los efectos de la terapia basada en cisplatino en los hombres adultos con cáncer testicular. (1)

#### POLIEMBRIOMA

El polimebrioma es un tumor maligno raro del ovario, a menudo reportado en combinación con otros componentes neoplásicos. El polimebrioma no es radiosensible, pero se ha reportado respuesta a la quimioterapia similar a la usada para otros TCG malignos ováricos. (1)

#### GONADOBLASTOMA

La cirugía sola es curativa para el gonadoblastoma. Esto incluye la extirpación profiláctica de las gónadas (si está presente), debido al 30% de riesgo de malignidad en pacientes con disgenesia gonadal. Si hay otro componente maligno además del gonadoblastoma, la quimioterapia puede ser usada para el otro componente maligno, dependiendo del elemento de TCG y el estadio de la enfermedad.

A pesar de la naturaleza benigna de la mayoría de los gonadoblastomas, la mayor dificultad es el asesoramiento y el soporte psicosocial de los pacientes con fenotipo femenino y cariotipo masculino. Estos pacientes no solo enfrentan la infertilidad sino problemas de identidad de género. Por lo tanto se recomienda el reemplazo hormonal y un soporte psicosocial. (1)

#### TUMORES DEL ESTROMA DE LOS CORDONES SEXUALES

Aproximadamente 90% de las niñas con tumores de las células de la granulosa se presentan como enfermedad localizada, Estadio I de la FIGO, y la resección completa es posible. La tasa de recurrencia de los pacientes en estadio II y III es alta, actualmente el cisplatino es la base de la

quimioterapia recomendada de tres agentes. La respuesta a la quimioterapia es asociada con la actividad mitótica. Los tumores con más de 20 mitosis por 10 campos de alto poder tienen una respuesta más pobre que aquellos con índice mitótico más bajo.

En la mayor serie de pacientes con tumores de Sertoli-Leydig el pronóstico es relacionado con el estadio, índice mitótico, y el grado de diferenciación. Los pacientes con tumores bien diferenciados tienen 100% de sobrevida libre de enfermedad comparados con 41% para pacientes con pobre diferenciación, y 11% para tumores con elementos heterólogos (Ej. Carcinomas, sarcomas). Debido a que estos tumores son raros, no existen ensayos clínicos controlados, y el rol de la terapia adyuvante no ha sido bien estudiada. Las recomendaciones actuales son tratar a los pacientes con estadios avanzados y aquellos con una alta tasa mitótica o tumores pobremente diferenciados. (1)

Debido a la incidencia de mutaciones en DICER1 en los tumores estromales de los cordones sexuales, particularmente en los tumores de células de Sertoli-Leydig en quienes la incidencia parece ser de al menos 50%, todos los pacientes con tumores de células estromales deben ser referidos a consejo genético. También se debe obtener un historial familiar detallado de otras asociaciones malignas de DICER1, incluyendo blastema pleuropulmonar, quiste de tiroides, nefroma quístico. (1)

## **TUMORES TESTICULARES**

### **TERATOMA MADURO E INMADURO**

El tratamiento para los teratomas testiculares es la orquiectomía. Mann y colaboradores reportaron una SLE a 5 años de 100% tanto para teratomas maduros e inmaduros en pacientes prepuberales. En los pacientes pospuberales, la recurrencia metastásica retroperitoneal de teratomas maduros e inmaduros ha ocurrido, sugiriendo la presencia de focos malignos microscópicos no detectados. Se debe realizar una resección de las masas linfáticas retroperitoneales posquimioterapia, ya que existe la posibilidad de transformación de un teratoma en una neoplasia maligna somática, así como la posibilidad de que la masa tenga un TCG viable distinto del teratoma. (1)

### **SEMINOMA**

Los seminomas testiculares son raros en la edad pediátrica; la edad media del diagnóstico es la tercera década de la vida. Por lo tanto, nunca se han formulado recomendaciones específicas para el seminoma, y los oncólogos pediatras generalmente adaptan las últimas pautas de consenso para estos tumores, como las directrices del NCCN según corresponda. (1)

### **CANCER TESTICULAR METACRONICO**

En los adultos, del 3 a 5% de los hombres que tienen cáncer testicular tienen un tumor metacrónico en el otro testículo al diagnóstico, y 2% de los hombres desarrollan subsecuentemente un tumor en el testículo contralateral. Este riesgo no ha sido bien medido en

los pacientes pediátricos y no se recomienda una evaluación formal del testículo contralateral, además de los exámenes físicos continuos. Los pacientes que han desarrollado un tumor testicular en un testículo criptorquídico tienen un riesgo incrementado de malignidad en el testículo normalmente descendido. (1)

#### TUMORES TESTICULARES ESTROMALES DE LOS CORDONES SEXUALES

Los datos del Registro de los Tumores Testiculares Prepuberales de los EUA y el Registro Alemán de Tumores de la Niñez muestran que aparte de los tumores de las células de Sertoli en adolescentes, prácticamente todos los tumores estromales de los cordones sexuales se comportan de manera benigna. La mayoría de los tumores estromales de los cordones sexuales son diagnosticados en estadio I. Por lo general no se detectan metástasis linfáticas o hematógenas. El enfoque quirúrgico, que no ha sido bien estudiado en niños, es un abordaje inguinal alto con ligadura temprana de los vasos espermáticos. Se recomienda la cirugía conservadora de testículos en tumores específicos con sospecha de biología benigna, por ejemplo, marcadores tumorales negativos. Sin embargo, la cirugía conservadora de testículos es solo significativa en el caso de tejido testicular remanente considerable. Esta técnica necesita ser validada con estudios prospectivos con respecto a la seguridad oncológica y la función testicular, y por lo tanto restringida a cirujanos especializados.

En casos raros de presentación metastásica de tumores estromales de los cordones sexuales, la terapia debe tener un enfoque individualizado, puesto que no hay datos disponibles validados prospectivamente. En general, se recomienda la orquiectomía inguinal alta seguida de quimioterapia, análoga a los TCG malignos. El enfoque es comparable a los tumores estromales de los cordones sexuales del ovario. (1)

Tabla 7. REGIMENES DE QUIMIOTERAPIA PARA TCG PEDIATRICOS		
REGIMEN	AGENTES	DOSIS
PEb	Cisplatino	20 mg/m <sup>2</sup> IV Días 1-5
	Etopósido	100 mg/m <sup>2</sup> IV Días 1-5
	Bleomicina	15 mg/m <sup>2</sup> IV Día 1
JEB	Carboplatino	600 mg/m <sup>2</sup> IV Día 1
	Etopósido	120 mg/m <sup>2</sup> IV Días 1-3
	Bleomicina	15 mg/m <sup>2</sup> IV Día 2
PE/VIB	Cisplatino	20 mg/m <sup>2</sup> IV Días 1-5 (Riesgo Intermedio) 30 mg/m <sup>2</sup> IV Días 1-5 (Alto riesgo)
	Etopósido	100 mg/m <sup>2</sup> IV Días 1-5
	Vinblastina	3 mg/m <sup>2</sup> IV día 1
	Ifosfamida	1.5 g/m <sup>2</sup> IV Días 1-5
	Bleomicina	15 mg/m <sup>2</sup> IV Día 1

PEI	Cisplatino	20 mg/m <sup>2</sup> IV Días 1-5
	Etopósido	100 mg/m <sup>2</sup> IV Días 1-5
	Ifosfamida	1.5 g/m <sup>2</sup> IV días 1-5
Fuente: Pizzo PA., Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7a ed. China: Wolters Kluwer; 2016.		

## TUMORES EXTRAGONADALES

### TERATOMA MADURO E INMADURO

El Intergrupo de Estudio POG/CCG reportó una SLE de 80% y SG 100% con solo resección completa (sin QT adyuvante) en teratomas inmaduros en sitios distintos al ovario incluso cuando estaban presentes focos microscópicos de TSE. Si un teratoma inmaduro recurre, la recomendación es un segundo procedimiento quirúrgico en lugar de quimioterapia, a menos que haya indicación de un componente maligno como TSE, CE o CC. Por lo tanto, los marcadores tumorales siempre deben ser chequeados al momento de la recurrencia incluso si al diagnóstico fueron negativos. Los resultados exitosos similares de un enfoque conservador (cirugía únicamente sin quimioterapia) para teratomas ha sido reportado por el Estudio Cooperativo Alemán. (1)

### TUMOR EN OTROS SITIOS

Informes recientes del Intergrupo de Estudio CCLG/POG detallan la presentación clínica, el enfoque quirúrgico, la respuesta a quimioterapia y los resultados en los sitios primarios retroperitoneal/abdominal y genitales. Young y Scully han estudiado previamente los tumores originados en la vagina; estos TCG son exclusivamente TSE en su mayoría sin teratomas asociados. Se caracterizan por una excelente respuesta a la quimioterapia basada en cisplatino. Por lo tanto, el paso inicial es establecer el diagnóstico sin realizar cirugías extensas, basados en los marcadores tumorales (AFP), y/o biopsia. Con la quimioterapia neoadyuvante se puede evitar la cirugía mutilante, en muchos pacientes con una excelente sobrevida cercana al 100%. (1)

La órbita es otro sitio de origen raro. Otros tumores (la mayoría teratomas en neonatos y lactantes) se presentan en la región de cabeza y cuello. Clínica y radiológicamente, estos pueden ser malinterpretados como linfangiomas. A pesar de que pueden presentarse con extensión dramática, resultando en ocasiones con obstrucción de las vías respiratorias altas que amenazan al nacimiento, el pronóstico generalmente es favorable, tanto en lo que respecta a las tasas de curación como a la larga por la calidad de vida. (1)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los tumores de células germinales (TCG) gonadales y extragonadales si bien son raros en niños (2.4 / 1 000 000), representan aproximadamente el 2-3% de los cánceres diagnosticados en este grupo de edad, en los adolescentes y adultos jóvenes corresponden a uno de los tumores mas prevalentes, correspondiendo al 14% de los tumores en pacientes de 15 a 19 años. Debido a que derivan de células precursoras pruripotentes existe una amplia gama de histologías distintas, diferentes sitios de localización y distribución de acuerdo a los grupos de edad.

El tratamiento de los TCG es multidisciplinario e individualizado, tratando de incorporar el sitio de origen, edad, tipo de histología, resecabilidad y estadio. Para la mayoría de los pacientes con diagnostico de TCG los pilares de tratamiento incluyen cirugía y quimioterapia, dependiendo de la histología y extensión de la enfermedad, no así la radioterapia debido a que la mayoría no son radiosensibles, exceptuando los germinomas en los que la radioterapia es el pilar de tratamiento.

Aunque las terapias basadas en cisplatino dan como resultado la cura de la mayoría de los adolescentes con tumores testiculares, el 30% de los pacientes con enfermedad no localizada (Estadio I) es resistente a la primera línea de tratamiento.

La falta de consenso sobre la clasificación de riesgo ha impedido la comparación de resultados entre los ensayos clínicos, la iniciativa de Colaboración Internacional de Neoplasias de Células Germinales (MaGIC) combinó los datos de 7 ensayos pediátricos de la COG (Children's Oncology Group) y del CCGL (Children's Cancer and Leukaemia Group) para formar un conjunto de datos de más de 1000 pacientes, asociando un pobre resultado con edad  $\geq$  11 años, sitio del tumor (ovario o extragonadal vs testicular) y enfermedad en estadio IV. El nuevo estadio de peor pronóstico MaGIC incluye pacientes por arriba de 11 años, con enfermedad ovárica en estadio IV y enfermedad extragonadal en estadio III/IV.

Ante lo expuesto anteriormente, y la falta de estudios epidemiológicos en nuestra UMAE surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la respuesta a la primera línea de quimioterapia en los pacientes menores de 16 años con diagnóstico de tumor de células germinales extracraneales atendidos en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, del CMN la Raza?

## JUSTIFICACION

Existen pocos estudios realizados en la población pediátrica debido a la baja incidencia y prevalencia de estos tumores en estos grupos de edad, la mayoría de la información a nivel internacional proviene de estudios realizados en pacientes adultos, de tal manera que en la misma literatura se refiere que los tratamientos aplicados actualmente en la población pediátrica han sido extrapolados de estudios realizados en adultos.

Como se ha mencionado los TCG son en su mayoría quimiosensibles no así radiosensibles, y la cirugía es uno de los pilares del tratamiento. Los esquemas de quimioterapia incluyen en su mayoría a los platinados (cisplatino y carboplatino), y con estos a nivel internacional se ha observado elevadas tasas de curación, sobre todo en los casos localizados, sin embargo a nivel internacional se reporta una tasa de fracaso de hasta 30% en los no localizados.

En muchos estudios realizados a nivel internacional se ha reportado controversias en los protocolos de abordaje quirúrgico y su impacto en la sobrevida global.

En los pacientes con TCG en estadios tempranos se reportan tasas de curación cercanas al 100%, y en estadios avanzados hasta del 75%, estos estudios en su mayoría han sido realizados en países desarrollados, en los cuales el diagnóstico es más temprano. En el año 2015 se realizó en nuestro CMN un estudio reportando una SG a 5 años de 95% equiparable a la sobrevida internacional, así como una SLE de 82.8% ligeramente menor, llamando la atención la importante disminución en la SG en pacientes con estadio IV. En nuestro país existe como en todas las áreas de la medicina falta de estudios de investigación que determinen las características clínico patológicas de los pacientes con TCG y los resultados de las terapias administradas, motivo por el cual se realizó el presente estudio.

## OBJETIVO GENERAL

Determinar la respuesta a la primera línea de quimioterapia en los pacientes menores de 16 años con diagnóstico de tumor de células germinales extracraneales atendidos en el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo comprendido del 01 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2016

## OBJETIVOS ESPECIFICOS

Conocer los datos demográficos de los pacientes menores de 16 años con diagnóstico de tumor de células germinales extracraneales atendidos en el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo comprendido del 01 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2016.

Describir la primera línea de quimioterapia utilizada en pacientes menores de 16 años con diagnóstico de tumor de células germinales extracraneales atendidos en el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza” durante el periodo comprendido del 01 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2016.

## METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

La alumna de la especialidad de oncología pediátrica (MSRH) realizó la revisión de expedientes clínicos de pacientes menores de 16 años que ingresaron al Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo comprendido de 01 de enero de 2012 a 31 de diciembre de 2016 con diagnóstico de tumor de células germinales extracraneales, con el objetivo de conocer las características clínicas, paraclínicas, el tratamiento administrado y la respuesta al mismo.

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

## POBLACION

Expedientes clínicos de pacientes menores de 16 años ingresados al Servicio de oncología pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza” durante el periodo comprendido del 01 de enero de 2012 a 31 de diciembre de 2016 con diagnóstico de tumor de células germinales extracraneales.

## CRITERIO DE SELECCION

Se incluyeron los expedientes clínicos de pacientes menores de 16 años con diagnóstico histopatológico de tumor de células germinales extracraneales ingresados al Servicio de oncología pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo comprendido del 01 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2016 que recibieron un esquema de quimioterapia de primera línea.

Excluyendo a los expedientes que no tuvieron registro de esquema de quimioterapia completo y expedientes clínicos de pacientes con concurrencia o antecedente de malignidad en los 5 años previos con diagnóstico de tumor de células germinales extracraneales.

Se eliminaron los Expedientes con datos incompletos.

Las variables de estudio fueron género, masculino o femenino; edad, considerándose una variable continua; reporte histopatológico, dependiendo de lo que fuera reportado por el patólogo, tumor puro o bien TCG mixto; localización del tumor primario, considerando en primera instancia los tumores gonadales (testículos y ovario) y en segunda instancia los extragonadales (mediastinales o bien abdominales y retroperitoneales); marcadores tumorales, sin tomar en cuenta los valores absolutos únicamente si eran positivos al diagnóstico, AFP, B-HCG o los casos en los que se elevaban ambos; el estadio clínico, tomando en cuenta los 4 estadios clínicos (I-IV); manejo quirúrgico, subdividiendo de acuerdo a la técnica realizada por el cirujano, considerando la el protocolo de actuación recomendado en la literatura; protocolo de tratamiento, determinado por la línea de quimioterapia administrada al paciente y documentada en el expediente clínico y por último la respuesta al tratamiento, considerándose como respuesta completa o bien falta de respuesta.

## ASPECTOS ESTADISTICOS

Se utilizó estadística descriptiva para variables universales y medidas de tendencia central se presentan en cuadros y gráficas. Se usó el paquete estadístico SPSS

Por ser un estudio descriptivo no requirió cálculo del tamaño de la muestra. El muestreo fue consecutivo no probabilístico incluyendo al 100% de los casos diagnosticados en el periodo del 1ro. de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2016.

## RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

### RECURSOS HUMANOS

- a) Alumna de la especialidad de oncología pediátrica: María Samai Ruíz Hernández, residente de segundo año de oncología pediátrica de CMN La Raza, quien realizó la búsqueda de expedientes y obtuvo de ellos los datos determinados en la base de datos.
- b) Investigador principal: Dra. María Teresa Ramos quien asesoró a la alumna en cada etapa del proyecto.
- c) Investigadores asociados: Dra. Sandra Sánchez Félix, Dra. María Fátima Chilaca Rosas, Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre, quienes asesoraron a la alumna en los aspectos oncológicos del proyecto.
- d) Investigador metodológico: M. en C. Cecilia Rosel Pech, quien asesoró a la alumna en la realización de los procesos estadísticos.

**FACTIBILIDAD:** La realización del estudio fue posible dado que únicamente se necesitó la revisión de la base de datos de niños del Centro Médico Nacional La Raza del servicio de oncología pediátrica para identificar a aquellos con diagnóstico de tumor de células germinales extracraneales y posteriormente se llevó a cabo la revisión de expedientes para la obtención de la información.

ASPECTOS ETICOS: El estudio respetó las normas internacionales, nacionales e institucionales en materia de investigación en seres humanos. Este estudio se apegó a todos los principios de la investigación biomédica que se han establecido desde las descripciones del Código de Nuremberg en 1947, seguidas por las normas internacionales establecidas por la declaración de Helsinki en 1964, con sus respectivas revisiones de 1975 en Tokio, 1983 en Venecia, 1989 en Hong Kong, las guías Éticas internacionales de 1993 y finalmente por la Norma Internacional de Prácticas clínicas de 1999.

En todo momento se mantuvo la confidencialidad de los niños en publicaciones nacionales e internacionales.

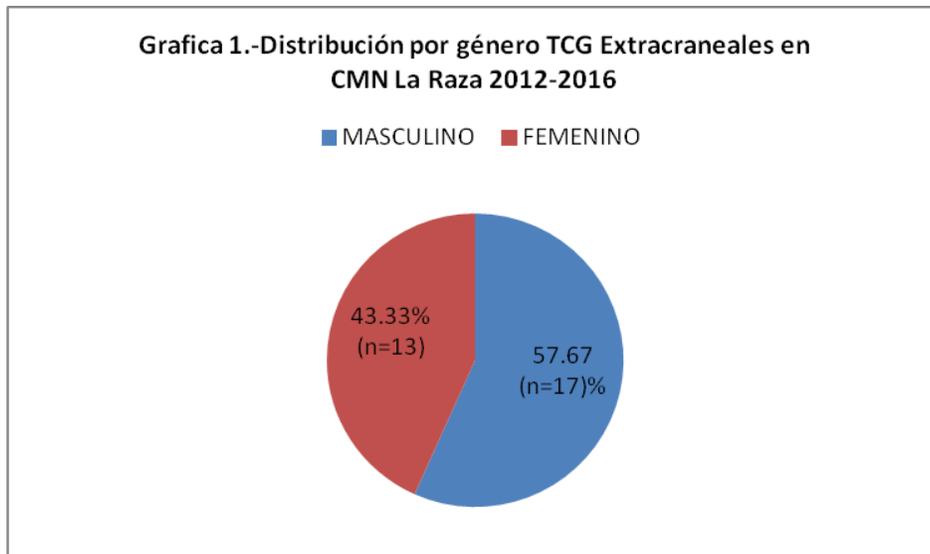
No se contó con carta de consentimiento informado ya que es un estudio sin riesgo de revisión de expedientes.

Fue autorizado por el CLIEIS de la UMAE HG CMN Raza

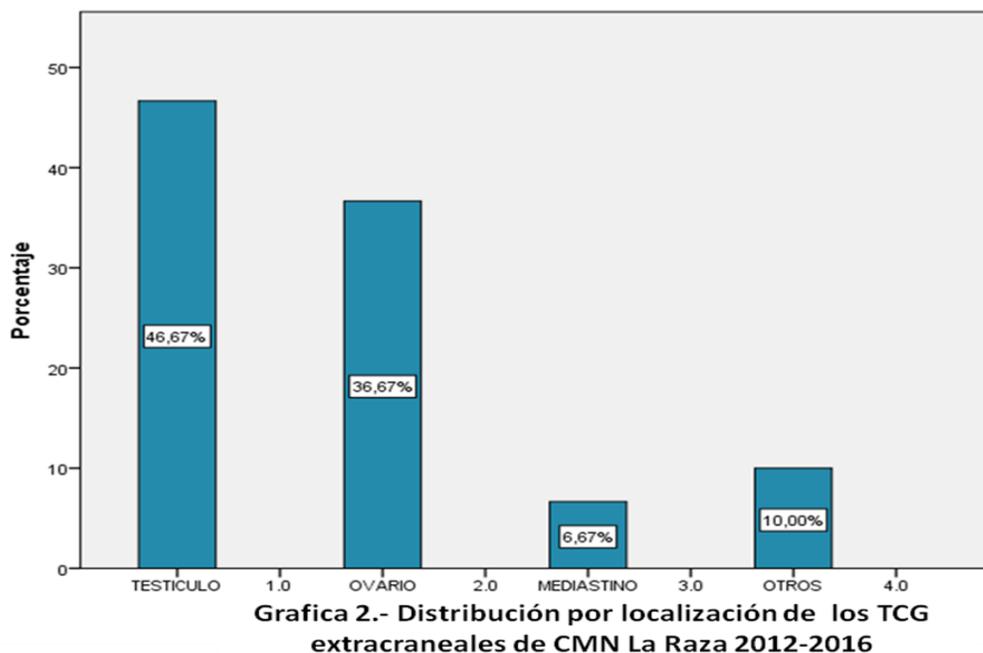
## RESULTADOS:

Se obtuvieron 50 pacientes con Diagnóstico de TCG, de los cuales solo 30 expedientes cumplieron los requisitos para ingresar al estudio.

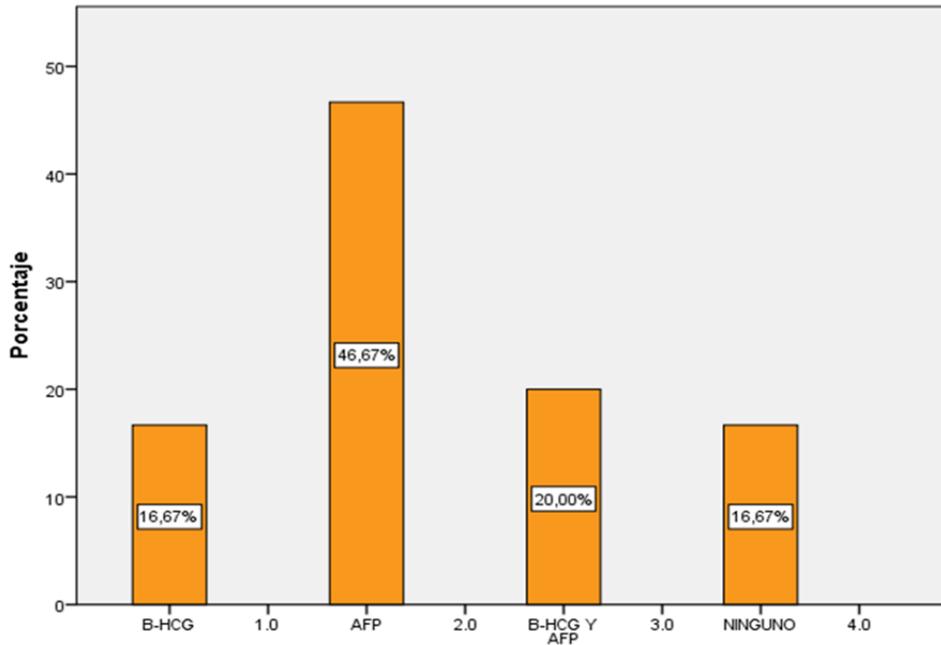
Se revisaron los expedientes clínicos de 30 pacientes, de los cuales el 57.67% (n=17) fueron hombres y el 43.33% (n=13) resultaron mujeres. Reportándose una edad media de 10 años al diagnóstico. Grafica 1.



En cuanto a localización el 83.34% fueron gonadales de los cuales el 46.67% (n=14) se encontró a nivel testicular, el 36.67% (n=11) a nivel ovárico, el 6.67% (n=2) a nivel mediastinal y el otro 10.00% (n=3) en otros sitios, abdominal o retroperitoneal. Gráfica 2.



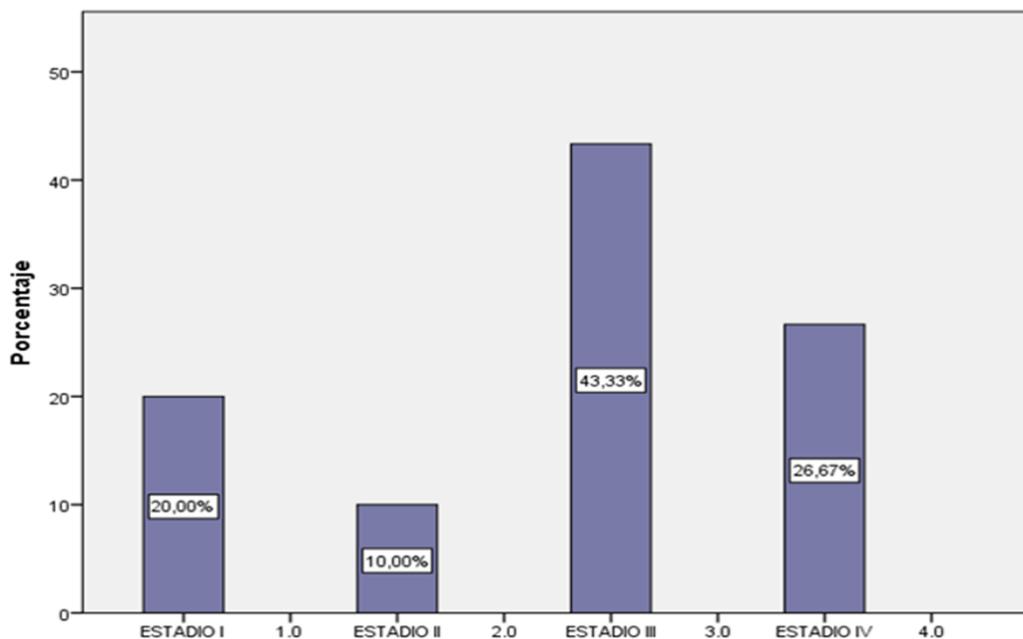
La mayoría de los tumores de células germinales tuvieron elevación únicamente de AFP en un 46.67% (n=14), o bien de manera combinada con elevación de B-HGC en un 20.00% (n=6). Solamente el 16.67% (n=5) elevaron únicamente B-HCG, y el restante 16.67% (n=5) no cursaron con elevación de marcadores tumorales. Gráfica 3



Gráfica 3.- Frecuencia de elevación de marcadores tumorales.

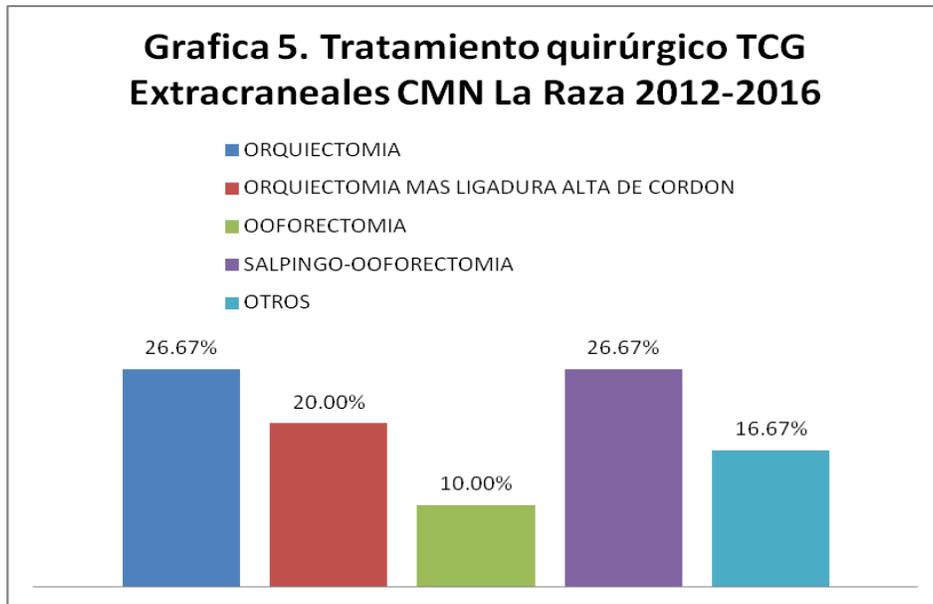
Los tipos histológicos fueron de manera predominante el TCG mixto en un 53.33% (n=16), tumor de senos endodérmicos 26.67% (n=8), germinoma 10.00% (n=3), teratoma inmaduro 6.67% (n=2) y teratoma maduro en un 3.33% (n=1).

Los pacientes con metástasis al diagnóstico considerados en estadio IV representaron el 26.67% (n=8), El resto se encontró en estadio III 43.33% (n=13), estadio II 10% (n=3) y estadio I 20% (n=6). Gráfica 4.

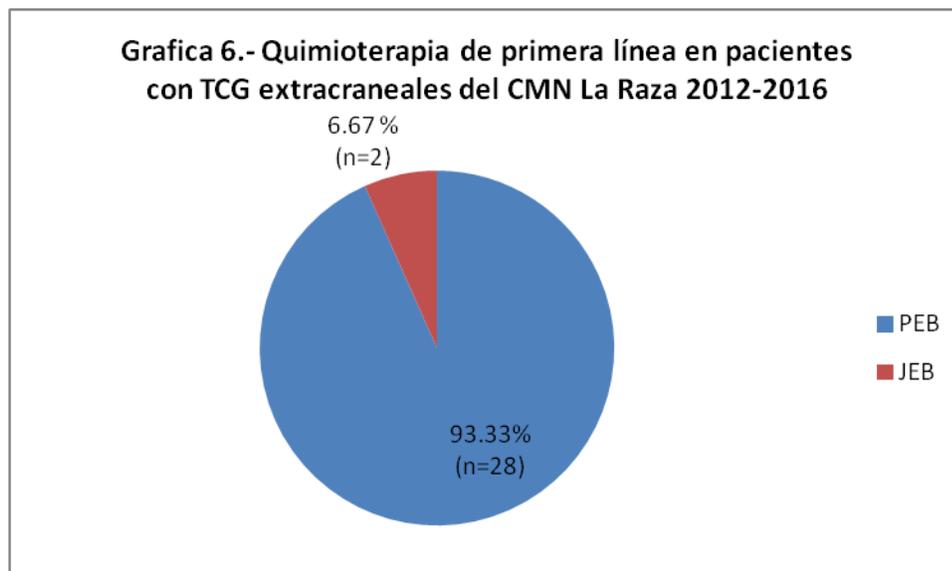


**Gráfica 4.- Distribución por estadio de los TCG extracraneales de CMN La Raza 2012-2016**

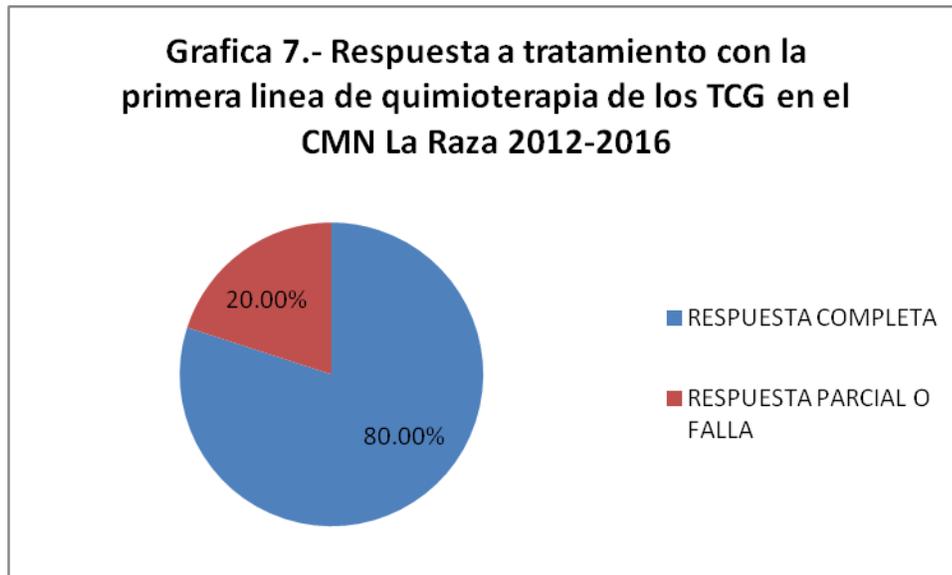
Respecto al tratamiento quirúrgico de los TCG en el CMN La Raza, en hombres se realizó orquiectomía en el 26.67% (n=8), y orquiectomía mas ligadura alta de cordón en un 20% (n=6). En las mujeres la cirugía realizada predominantemente fue la salpingo-ooforectomía en un 26.67% (n=8), y posteriormente únicamente ooforectomía en un 10% (n=3). Respecto a los tumores mediastinales y retroperitoneales en los 5 casos (16.67%) se realizó una resección parcial. Gráfica 5.



La quimioterapia utilizada de manera predominante como esquema de primera línea fue el protocolo PEB (Cisplatino, Etopósido y Bleomicina) en un 93.33% (n=28), y como segunda opción el protocolo JEB (Carboplatino, Etopósido y Bleomicina), este segundo esquema en aquellos pacientes con alguna contraindicación para la hiperhidratación. Gráfica 6.



La respuesta observada al tratamiento con la primera línea de quimioterapia de los Tumores de Células Germinales Extracraneales en el CMN La Raza, correspondió en un 80% (n=24) a una respuesta completa, 20% (n=6) no respondieron a la primera línea de quimioterapia, presentando una respuesta parcial en el 6.67% (n=2) ameritando cambio a segunda línea de quimioterapia y 4 (13.34%) de estos fallecieron. Gráfica 7.



Se realizaron pruebas de correlación sin encontrarse significancia estadística, sin embargo se identificó una tendencia de asociación entre el estadio y la respuesta al tratamiento. En estadio I, los 6 pacientes (100%) presentaron respuesta completa. En estadio II los 3 pacientes (100%) también presentaron respuesta completa. De los 13 pacientes en estadio III, 11 (84.6%) tuvieron respuesta completa y 2 (15.4%) presentaron respuesta parcial. De los 8 pacientes en estadio IV, el 50% (n=4) tuvo respuesta completa y los 4 restantes (50%) no mostraron respuesta.

## **DISCUSION.**

El presente estudio mostró predominio de los TCG extracraneales en el género femenino 57.67% vs 43.33% en el masculino, lo que coincide con lo descrito en la literatura, en que la relación masculino: femenino es 1.0:1.1.

En nuestro estudio se reporta una edad media al diagnóstico de 10 años, analizando los grupos de edades en su mayoría corresponden a adolescentes, sin mostrar la distribución y descrito de manera universal en la que hay un pico de presentación bimodal, lo anterior puede estar condicionado por el pequeño número de pacientes (n=30) incluidos en nuestro estudio, por lo que deberán hacerse más estudios.

La localización de los TCG extracraneales el 83.34% fueron gonadales, coincidiendo esto con los resultados de varios estudios internacionales. El protocolo SFOP / SFCE TGM95, realizado de septiembre 1995 a diciembre de 2010, incluyó a 99 pacientes con TCG extracraneales, dividiéndolos en tumores gonadales y extragonadales, con 77 y 22 casos respectivamente. Los tumores mediastinales representaron el subgrupo más frecuente de los extragonadales al igual que en nuestro estudio.

En cuanto a marcadores tumorales, en nuestro estudio se observó más frecuentemente la elevación de la AFP en un 46.67%, seguida de la elevación combinada de AFP y B-HCG en un 20%, relacionándose esto con el tipo de histología predominante, que corresponde al TCG mixto (53%), puesto que se ha descrito que el componente maligno de estos tumores en su mayoría corresponde al TSE así como de forma pura es el más frecuente

El presente estudio determina que la mayoría de los TCG extracraneales son diagnosticados en estadio avanzados, correspondiendo el 70% a estadio III y IV, y únicamente un 20% fue detectado en estadio I. En el protocolo SFOP / SFCE TGM95, los estadios III y IV representaron el 64%, sin embargo otras series se han reportado diagnósticos más tempranos, por ejemplo en el estudio realizado por Bautista M. et al, en Bogotá, Colombia en 2014 refieren que el 70.1% fueron diagnosticados en estadio I. La diferencia probablemente se debe a que tanto en nuestro estudio como en SFOP/ SFCE TGM95, todos los pacientes fueron sometidos a una línea de quimioterapia secundario a la existencia de un componente maligno, a diferencia del estudio de Bautista M. en el que incluyeron todos los casos de teratomas maduros los cuales no ameritan un manejo de quimioterapia.

Es necesario aclarar que algunos de los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente en otras unidades hospitalarias, y que siendo de esa manera no se contaba con la información completa con respecto la técnica quirúrgica empleada, así como el hecho de que al ser realizada por cirujano pediatra o bien cirujano general sin tener la sospecha de un padecimiento neoplásico, existió en su mayoría transgresión quirúrgica, obteniéndose de esta manera los siguientes datos

orquiectomía en el 26.67% (n=8), y orquiectomía mas ligadura alta de cordón en un 20% (n=6). El Estudio Intergrupar CCG-POG (INT0098) realizó una revisión de los procedimientos quirúrgicos determinando como técnica estándar la orquiectomía mas ligadura alta de cordón, sin embargo como se explicó es difícil seguir estas directrices cuando el procedimiento es realizado en otras unidades. En el género femenino los datos obtenidos fueron salpingo-ooforectomía en un 26.67% (n=8), y posteriormente ooforectomía en un 10% (n=3), la COG también establece directrices en cuanto a manejo quirúrgico en las mujeres determinando que la técnica estándar debe ser la salpingo-ooforectomia unilateral con conservación de la fertilidad, sin embargo también establece directrices en la estadificación. Respecto a los tumores mediastinales y retroperitoneales en los 5 casos (16.67%) se realizó una resección parcial, considerando el gran volumen tumoral y por ende la irreseabilidad de estos, y solamente en un caso se administró quimioterapia neoadyuvante, en estos como en el resto de los tumores el control local s una parte esencial en el tratamiento, por ello la tanto la COG como el grupo alemán MAKEI sugieren el uso de quimioterapia neoadyuvante mostrando mejores tasas de control local con la cirugía posterior.

Se encontró asimismo que la quimioterapia utilizada de manera predominante como esquema de primera línea fue el protocolo PEB (Cisplatino, Etopósido y Bleomicina) en un 93.33% (n=28), y como segunda opción el protocolo JEB (Carboplatino, Etopósido y Bleomicina). Debido a que el objetivo del estudio era determinar cuál era la repuesta a la primera línea de quimioterapia no se incluyeron aquellos pacientes en estadio I que se consideraron candidatos a vigilancia activa, lo cual está indicado por la COG, extendiéndose también a los TCG malignos de ovario derivado de los estudios pasados de esta institución AGCT0132.

En este estudio la respuesta a primera línea de quimioterapia fue del 80% (n=24) equiparable a la reportada por lo grupos internacionales, el otro 20% se consideró fracaso ya que 13.34% (n=4) fallecieron y el 6.67% (n=2) mostró una respuesta parcial, requiriendo una segunda línea de quimioterapia. Williams S et al, en una publicación del New England de 1987, en un estudio aleatorizado demostró que PEB era superior a otros regímenes de quimioterapia al incrementar la eficacia en pacientes de bajo riesgo y reducción de la toxicidad, asimismo el esquema JEB fue probado por el estudio GC2 en el Reino Unido alcanzando una SLE a 5 años de 87.8% y una SG de 90.9%. Debido al pequeño número de pacientes incluidos en nuestro estudio no es posible hacer estudios de comparación estadística para determinar si uno de estos esquemas de quimioterapia es superior.

Si bien no fue el objetivo del estudio se realizaron estudios de correlación para determinar si existía algún factor de riesgo que condicionara falla en el tratamiento, encontrándose únicamente una tendencia sin significancia estadística con una Chi-cuadrada de 0.59, que correlaciona la respuesta al tratamiento con el estadio, resaltando el hecho de que conforme se eleva el estadio, la respuesta a quimioterapia es menor. Los 6 pacientes (20%) en estadio I y los 3 pacientes en

estadio II (10%) tuvieron una respuesta completa a la primera línea de quimioterapia administrada. Sin embargo de los 13 pacientes (43.33%) en estadio III, 2 no tuvieron respuesta al tratamiento, y de los 8 pacientes (26.67%) en estadio IV, la mitad de ellos no mostraron respuesta al tratamiento de quimioterapia instaurado. Con lo anterior es evidente que el 100% de los pacientes (n=6) que no respondieron se encontraron en estadio III y IV, correspondiendo al 66.67% (n=4) al estadio IV y el resto al estadio III.

## CONCLUSIONES:

El presente estudio únicamente mostró una distribución unimodal a diferencia de lo ya determinado en la literatura, distribución bimodal, por lo que es necesario hacer más estudios con una mayor población.

Se demuestra que aunque existe una alta tasa de respuesta completa 80%, es importante considerar los factores que condicionan el fracaso al tratamiento, por lo que es necesario realizar más estudios con un mayor número de pacientes que permitan hacer correlaciones estadísticas significativas. Si bien, este estudio no tuvo como finalidad determinar los factores de riesgo al realizar las correlaciones estadísticas se demostró una tendencia de correlación entre estadio avanzado y ausencia de respuesta al tratamiento por lo que es necesario insistir en el diagnóstico temprano.

## ANEXOS

## ANEXO 1

### INTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

1. - FICHA DE IDENTIFICACION

FOLIO: \_\_\_\_\_

NOMBRE \_\_\_\_\_

AFILIACION \_\_\_\_\_

FECHA DE NACIMIENTO \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_\_ SEXO \_\_\_\_\_

2. - DATOS CLINICOS

FECHA DEL DIAGNOSTICO \_\_\_\_\_

3. - AUXILIARES DIAGNOSTICOS

A. MARCADORES TUMORALES

AFP \_\_\_\_\_

ACE \_\_\_\_\_

FRACCION B HORMONA GONADOTROFINA CORIONICA \_\_\_\_\_

B. RADIOGRAFIA DE TORAX

C. ULTRASONIDO DE ABDOMEN, PELVIS Y TESTICULAR

D. TOMOGRAFIA DE TORAX

E. TOMOGRAFIA DE ADOMEN

F. GAMAGRAMA CON TECNESIO 99

G. REPORTE HISTOPATOLOGICO

4. - ESTADIFICACION

5. - TIPO DE TRATAMIENTO

A. QUIRURGICO

SOLO SE REALIZAO BIOPSIA

RESECCION INCOMPLETA

RESECCION COMPLETA

B. QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA

ESQUEMA

FECHA DE INICIO DE QUIMIOTERAPIA

NUMERO DE CICLOS ADMINISTRADOS

C. QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA LINEA

MOTIVO DEL CAMBIO

D. RADIOTERAPIA

6. - ESTADO ACTUAL

A. VIVO SIN ENFERMEDAD

B. VIVO CON ENFERMEDAD

C. VIVO DADO DE ALTA POR

D. MUERTO

## ANEXO 2

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	UNIDAD
EDAD	Años cumplidos asentado en el expediente clínico	Años
GENERO	Genero referido en el expediente clínico	Masculino Femenino
REPORTE HISTOPATOLOGICO	Variante histológica descrita en el reporte histopatológico	Teratoma <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maduro (Sólido, quístico)</li> <li>• Inmaduro</li> </ul> Disgerminoma/ Seminoma Tumor de senos endodérmicos (TYS) Carcinoma embrionario Coriocarcinoma Tumor de células germinales mixto
LOCALIZACIÓN	Región de localización del tumor primario referida en el expediente clínico	Ovarios Testículos Extragenadal
MARCADORES TUMORALES	El marcador tumoral considerado como positivo al momento del diagnostico	AFP AFP-B HCG B-HCG
ESTADIO	Referente a la extensión del cáncer, es decir invasión de órganos	Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV
MANEJO QUIRURGICO	Tipo de cirugía realizada, documentada en el expediente clínico	Oforectomía Salpingooforectomía Orquiectomía Orquiectomía mas ligadura alta de cordón Resección parcial
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO	Esquema de quimioterapia aplicado a un paciente	PEB JEB TIP
RESPUESTA A TRATAMIENTO	Se recabaran datos de estudios de SOM, TAC de toráx, USG abdomino-pélvico, abdomen y pelvis, GGO sin datos de actividad tumoral.	Respuesta completa Respuesta parcial Sin respuesta

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Pizzo PA., Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7a ed. China: Wolters Kluwer; 2016.
- 2.- Nathan DG., Fisher DE. NS. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8a ed. United States: Elsevier Saunders; 2015.
- 3.- Nichols CR, Heerema NA, Palmer C, Loehrer PJ, Williams SD, Einhorn LH. Klinefelter's syndrome associated with mediastinal germ cell neoplasms. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1290-1294.
- 4.- Lindsay FA, James FA. Pediatric Germ Cell Tumors. 1a ed. Berlín: Springer; 2014.
- 5.- International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol*. February 1997; 15(2):594-603
- 6.- Blohm ME, Vesterling HD, Calaminus, Gobel U. Alpha 1-fetoprotein (AFP) reference values in infants up to 2 years of age. *Pediatr Hematol Oncol*. 1998;15:135-142
- 7.- Schultz KA, Sencer SF, Messinger Y, Neglia JP, Steiner ME. Pediatric ovarian tumors: a review of 67 cases. *Pediatr Blood Cancer*. 2005; 44:167-173
- 8.- Ammor A, Kisra M, Oulahyane R, Kababri M, Maalmi N, Cherkaoui A, et al. Ovarian tumors in children: A review of 18 cases. *Afr J Paediatr Surg*. .2012;9(3):231-236.
- 9.- Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med*. 1993; 329:1550-1559.
- 10.- Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, Kaijser M, Akre O. Age at Surgery for Undescended Testis and Risk Testicular Cancer. *N Engl J Med*. 2007;356:1835-1841.
- 11.- Pasquale MD, Crocoli A, Conte M, Indolfi P, D'Ángelo P, Bodrini R, et al. Mediastinal Germ Tumors in Pediatric Patients: A Report From the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63:808-812.
- 12.- Yalcin B, Demir HA, Tanyel FC, Akcoren Z, Varan A, Akyüz C, Et al. Mediastinal germ cell tumors in childhood. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29(7):633-642.
- 13.- Lindsay FA, Rumcheva P, Olson T, Giller R, Cushing B, Cullen J, Et al. Application of the Adult International Germ Cell Classification System to Pediatric Malignant Non-Seminomatous Germ Cell Tumors: A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(4):1-13.
- 14.- International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *Journal Of Clinical Oncology*. 1997;15(2):594-603
- 15.- Lee C, Jong SM, Taek PS, Young KE, Jong LS, Ho LK, et al. 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):1-8.
- 16.- Elashry R, Hemida R, Goda H, Abdel-Hady E. Prognostic factors of germ cell and sex cord- stromal ovarian tumors in pediatric age: 5 years experience. *J Exp Ther Oncol*. 2013;10:181-187.
- 17.- Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2007;25:2938-2943.
- 18.- Schlatter M, Recorla F, Giller R, Cushing B, Vinocur C, Colombani P, et al. Excellent Outcome in Patients With Stage I Germ Cell Tumors of the Testes: A Study of the Children's Cancer Group/Pediatric Oncology Group. *J Pediatr Surg*. 2003;38:319-324.