

112415



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS  
ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA



ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA  
C.M.N. SIGLO XXI

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA:

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOBREVIVENCIA EN PACIENTES CON  
TUMORES MALIGNOS DE CELULAS GERMINALES DE  
LOCALIZACIÓN EXTRACRANEAL ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE  
PEDIATRÍA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI DE 1993  
AL 2003

PRESENTA:

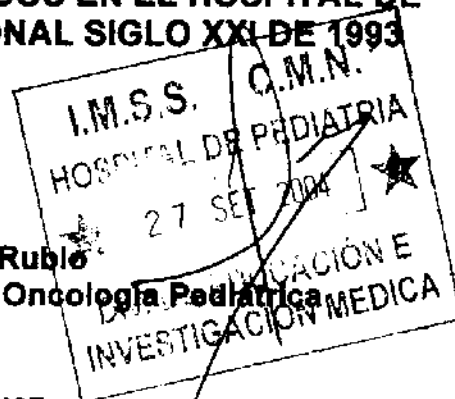
Dr. Hugo Antonio Romo Rubio  
Residente de segundo año del curso de Oncología Pediátrica

TUTOR:

Dr. Hugo Rivera Márquez  
Jefe del Servicio de Oncología Pediátrica

SEDE:

SERVICIO DE ONCOLOGÍA  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS  
ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

**TÍTULO DEL PROTOCOLO:**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOBREVIVENCIA EN PACIENTES CON  
TUMORES MALIGNOS DE CELULAS GERMINALES DE LOCALIZACIÓN  
EXTRACRANEAL ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI DE 1993 AL 2003**

**ALUMNO:**

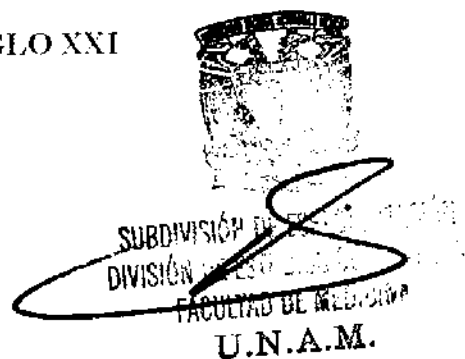
**Dr. Hugo Antonio Romo Rubio**  
Residente de segundo año del curso de Oncología Pediátrica

**TUTOR:**

**Dr. Hugo Rivera Márquez**  
Jefe del Servicio de Oncología Pediátrica

**SEDE:**

**SERVICIO DE ONCOLOGÍA  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**



Autorizó a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Romo Rubio Hugo  
Antonio

FECHA: 30/sep/24

FIRMA: 

**INDICE**

<b>Antecedentes</b>	<b>3</b>
<b>Justificación</b>	<b>8</b>
<b>Planteamiento del problema</b>	<b>9</b>
<b>Objetivos</b>	<b>10</b>
<b>Material y métodos</b>	<b>11</b>
<b>Variables del estudio</b>	<b>12</b>
<b>Metodología</b>	<b>18</b>
<b>Resultados</b>	<b>20</b>
<b>Discusión</b>	<b>30</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>32</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>34</b>
<b>Gráficas</b>	<b>37</b>
<b>Anexo 1</b>	<b>44</b>

## ANTECEDENTES

A nivel mundial, la tendencia en la incidencia de las neoplasias malignas en la población infantil va en aumento (1,2,3). En México, en la actualidad el cáncer en la edad pediátrica es la principal causa de muerte por enfermedad entre los 5 a 14 años de edad (4). A pesar de esta información, el pronóstico del paciente pediátrico con cáncer en las últimas décadas ha mejorado, en forma global se considera que se alcanza hasta un 70% de sobrevida (5). La mejoría en el pronóstico es un reflejo de los avances en la detección temprana y tratamiento de las neoplasias. (1)

Los tumores malignos de células germinales de acuerdo a estudios realizados en otros países ocupan del 2 al 9.3% de todas las neoplasias en la edad pediátrica (6,7,8,9,10,11,12) ubicándose en su mayoría entre el 2 al 3%, sin embargo en México su incidencia es una de las más altas reportadas a nivel mundial (8.6%) (3) similar a reportes de países como Nueva Zelanda (8.8%) (9) y Argentina (9.3%) (11) llegando a ocupar incluso en nuestro país el primer lugar dentro de los tumores sólidos extracraneales por causas que aún se desconocen (3,13) a diferencia de los reportado por otros países en donde el Neuroblastoma, tumor de Wilms o el Retinoblastoma ocupan este sitio (6,7,9).

En este tipo de tumores se ha obtenido una de las tasas de sobrevida más alta dentro de todas las neoplasias de presentación pediátrica con reportes mayores al 80% (9,14,15,16,17).

Los tumores germinales tienen su mayor incidencia durante los primeros 2 años de vida y la adolescencia, representado en este último grupo aproximadamente un 14% de los diagnósticos de cáncer (8,12,14), se conoce

muy poco sobre los posibles factores genéticos o ambientales relacionados a su etiología en la edad pediátrica (8,14,18).

Entre los tumores germinales extracraneales la relación entre tumores gonadales y extragonadales varía en diferentes series ya que para algunos grupos existe predominio de localización gonadal (14), en otros predominio extragonadal (17) y para otros la proporción es prácticamente la misma (19), en el caso de pacientes con tumores extragonadales en su mayoría se localizan sobre la línea media (incluyendo entre otros el retroperitoneo, el área sacrococcígea, el mediastino y cuello), pero también pueden surgir en sitios gonadales tanto en los ovarios como en los testículos (6,8,19,14). Su ubicación típica de la línea media está relacionada hipotéticamente con el depósito de células germinales primordiales en su recorrido migratorio desde la región del saco vitelino del intestino primitivo posterior, hasta el pliegue genital embrionario (8,19).

Estos tumores se originan en células germinales y están compuestos por elementos de al menos 1 de las 3 capas germinales embrionarias, y normalmente contienen tejidos que no forman parte del sitio anatómico de origen (8). Por lo general, los tumores de células germinales agrupan a varios diagnósticos histológicos, incluyendo los teratomas (TER) y los demás tumores de células germinales malignos. Los teratomas se pueden clasificar además como maduros o inmaduros y pueden ser puros o constituir un componente de un tumor de células germinales mixto maligno como son: el tumor de senos endodérmicos (TSE), el carcinoma embrionario (CAE) y el coriocarcinoma (COR)(7).

Los signos y síntomas provocados por estos tumores varían según su ubicación anatómica. Por lo general, los tumores sacrococcigeos pueden producir estreñimiento y retención de la orina (7), los testiculares se suelen presentar como una inflamación indolora o una masa, los tumores del ovario tienden a provocar distensión abdominal y dolor (8) y los tumores de localización en mediastino se pueden presentar como síndrome de compresión mediastinal superior.

Las características clínicas entre los pacientes con tumores de células germinales que aparecen en niños de corta edad son diferentes a las de los que se presentan en adolescentes y adultos jóvenes y esto se encuentra en relación a los patrones histológicos y localización que predomina en cada grupo de edad (8,19).

### **Estadificación**

Como con otros tumores sólidos infantiles, el estadio tiene un impacto directo sobre el pronóstico de los pacientes con tumores de células germinales malignos (14,19). El sistema de estadificación con aplicación independientemente del sitio primario es el descrito por Brodeur (20), sin embargo, se han creado recientemente sistemas de estadificación para tumores de localización gonadal para pacientes en edad pediátrica, los cuales además de considerar los hallazgos quirúrgicos como previamente se realizaba, ahora incluye niveles de marcadores tumorales de forma basal y su respuesta en relación a la resección del tumor primario, con el objetivo de establecer de una forma más precisa el pronóstico de los pacientes (6,21).

El tumor de senos endodérmicos produce alfa-fetoproteína (AFP), mientras que los coriocarcinomas producen gonadotropina coriónica humana beta



(FBHCG), hecho que provoca la elevación de estos marcadores en el suero, los cuales pueden servir como marcadores tumorales. Además, los germinomas pueden provocar también el aumento de las FBHCG en el suero, pero no hasta los niveles asociados con los coriocarcinomas (6,8,22).

Los factores pronósticos más importantes identificados en pacientes con tumores germinales extracraneales son: el sitio primario, el estadio de la enfermedad y la tasa de descenso en la determinación de marcadores tumorales (18,14,22). Aún, continúa la búsqueda de otros factores (biológicos o genéticos) que podrían influir en el resultado final.

### Tratamiento

Antes de la creación de esquemas de quimioterapia eficaces, la sobrevida para los niños con tumores extracraneales de células germinales malignos era muy pobre, ya que sólo se obtenían tasas de sobrevida global de un 15 a 20% a 3 años con cirugía, radioterapia o ambas (23). La quimioterapia ha mejorado dramáticamente los resultados de estos pacientes, habiendo aumentado las tasas de sobrevida a 5 años entre 60% y 90% (6,7,8,14,15,19,23,24). El régimen de quimioterapia tanto para los adultos como para los niños con tumores de células germinales malignos incluye drogas de primera línea como: el cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, antraciclinas, etopósido, vinblastina, actinomicina y bleomicina (8,16,17,23).

Actualmente, los resultados para la mayoría de los niños y adolescentes con tumores extracraneales de células germinales son favorables cuando se les proporcionan tratamientos adecuados. El pronóstico y el tratamiento dependen de factores tales como la histología del tumor (por ejemplo: si es seminomatoso o no seminomatoso), la edad del paciente (si es lactante o adolescente), el

estadio de la enfermedad y el sitio primario de la misma (25). Para aumentar al máximo la probabilidad de supervivencia a largo plazo minimizando a su vez la posibilidad de padecer secuelas relacionadas con el tratamiento (por ejemplo: leucemias secundarias, infertilidad, pérdida auditiva, disfunción renal o disfunción hormonal) es importante que los niños con tumores malignos de células germinales de localización extracraneal reciban tratamiento en centros con experiencia en este tipo de patologías como es el caso del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## JUSTIFICACION

El cáncer representa uno de los principales problemas de salud (2,4), de acuerdo a cálculos realizados por el INEGI para este año la población en nuestro país será de aproximadamente 104'790,554 habitantes de los cuales 34'754,898 serán menores de 17 años de edad (26). El cáncer en el momento actual es la causa más importante de muerte por enfermedad en el grupo de 5 a 14 años (4). A medida que se ha logrado mejoría en las tasas de sobrevivencia de estos pacientes, aumenta el número de sobrevivientes de cáncer durante la niñez y de acuerdo a cálculos en Estados Unidos en estos momentos 1 de cada 1000 adultos jóvenes entre 20 y 29 años de edad son sobrevivientes de cáncer (27). El total de ingresos durante el año 2003 en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI fue de 4,979 pacientes, de los cuales el 18.2% correspondieron al servicio de Oncología, ocupando el cáncer el primer lugar como causa de hospitalización médica en nuestro hospital (28). Los tumores germinales en nuestro país tiene una de las incidencias más altas a nivel mundial y esto considerando solamente a las variedades histológicas malignas, representando la primera causa de hospitalización el grupo de tumores sólidos malignos de localización extracraneal en menores de 16 años (3). El pronóstico en estos pacientes ha mejorado de forma continua en relación al estudio integral de los mismos que permite seleccionar la mejor modalidad de tratamiento con la menor toxicidad. No existen en México estudios publicados en relación a las características clínicas ni la sobrevivencia en pacientes con tumores germinales de localización extracraneal, por lo que surge la necesidad de conocer la experiencia del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el manejo de estos tumores.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México se carece de bases de datos confiables a nivel nacional en relación a tumores malignos en edad pediátrica y en específico de tumores germinales de localización extracraneal, para la creación de los mismos se requiere de estudios descriptivos a nivel institucional, los cuales a su vez son básicos para el desarrollo de futuros protocolos de tipo experimental.

¿Cuáles son las características clínicas más frecuentes presentadas por los pacientes con diagnóstico de tumor maligno de células germinales de localización extracraneal atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI de 1993 al 2003?

¿Cuál es la sobrevida global y libre de enfermedad de pacientes con diagnóstico de tumor maligno de células germinales de localización extracraneal atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI de 1993 al 2003?

**OBJETIVOS**

1. Identificar las características clínicas más frecuentes presentadas por los pacientes con diagnóstico de tumor maligno de células germinales de localización extracraneal atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI de 1993 al 2003.
2. Determinar la sobrevida global y libre de enfermedad de pacientes con diagnóstico de tumor maligno de células germinales de localización extracraneal atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI de 1993 al 2003..

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **TIPO DE ESTUDIO**

Cohorte retrospectiva

### **UNIVERSO DE TRABAJO**

**UNIVERSO:** El Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI es un centro hospitalario de tercer nivel que atiende a pacientes derechohabientes de la zona sur del Distrito Federal así como de los estados de Chiapas, Guerrero, Morelos y Querétaro.

**MUESTRA:** Se incluyeron a todos los pacientes con el diagnóstico histopatológico de tumor germinal de localización extracraneal confirmado por el servicio de Patología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI de 1993 al 2003.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **Criterios de inclusión**

Sexo: Hombres y Mujeres

Edad: Desde el nacimiento hasta los 16 años 11 meses

Diagnóstico de tumor germinal corroborado histológicamente por el servicio de Patología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Localización extracraneal del tumor primario.

Pacientes que cuenten con el expediente clínico disponible en el archivo del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional siglo XXI

#### **Criterios de exclusión**

Pacientes con expediente clínico con datos incompletos

## **VARIABLES DEL ESTUDIO**

### **1.- Características clínicas**

Definición conceptual y operativa: conjunto de datos presentados por un individuo en relación a una entidad patológica como: edad, sexo, estadio, recaída, histología, sitio primario, los cuales se definen:

#### **Edad**

Definición conceptual: tiempo transcurrido desde el nacimiento en el que se consideran 4 estadios o periodos: infancia, adolescencia, madurez y senectud.

Definición operativa: tiempo transcurrido en meses desde el nacimiento hasta la fecha del diagnóstico.

Variable: cuantitativa.

Escala de medición: de intervalo

Unidad de medición: meses

#### **Sexo**

Definición conceptual y operativa: condición orgánica que distingue al macho de la hembra

Variable: cualitativa

Unidad de medición: dicotómica: masculino/femenino.

Escala de medición: nominal

#### **Estadificación**

Definición conceptual: periodo definido o fase de desarrollo de una enfermedad

Definición operativa: de acuerdo al sistema de Brodeur se divide en 4 estadios

Variable cualitativa

Escala de medición: ordinal

Unidad de medición: en I, II, III y IV para el sistema Brodeur

Estadio I: enfermedad localizada, completamente reseca, sin enfermedad microscópica en los márgenes resecaos o en ganglios linfáticos de la región

Estadio II: enfermedad residual microscópica, invasión capsular o compromiso microscópico de los ganglios linfáticos

Estadio III: enfermedad residual macroscópica, compromiso macroscópico de los ganglios linfáticos (>2 cm), o evidencia citológica de la presencia de células tumorales en el líquido pleural o en una ascitis

Estadio IV: enfermedad diseminada que ha alcanzado los pulmones, el hígado, el cerebro, los huesos, algún ganglio distante u otros sitios.

En estadio I, II, III y IV en el sistema para tumores de localización en ovario

Estadio I: Limitado al ovario u ovarios, lavado peritoneal negativo para células neoplásicas

Sin evidencia clínica, radiológica e histológica de enfermedad mas allá de ovarios

Marcadores tumorales postquirúrgicos normales considerando su vida media

La presencia de *gliomatosis peritonei*\* no incrementa el estadio

Estadio II: Enfermedad microscópica o ganglios linfáticos positivos ( $\leq 2$  cm) medidos por el patólogo

Lavado peritoneal negativo para células neoplásicas

Marcadores tumorales positivos o negativos

La presencia de *gliomatosis peritonei*\* no incrementa el estadio

Estadio III: Ganglios linfáticos positivos para malignidad (> 2 cm) medidos por el patólogo

Enfermedad residual macroscópica o solo biopsia



Involucro visceral por contigüidad (vejiga, intestino, epiplón)

Marcadores tumorales positivos o negativos

Estadio IV: Metástasis a distancia, incluyendo hígado

\* Nódulos peritoneales compuestos completamente de tejido glial maduro y con ausencia de elementos de malignidad

En I, II, III y IV para el caso de tumores testiculares

Estadio I: Tumor limitado al testículo

Completamente resecado mediante orquiectomía inguinal alta u orquiectomía trans-escrotal sin derrame del tumor

Sin evidencia radiográfica o histológica de enfermedad mas allá de los testículos

Marcadores tumorales postquirúrgicos normales considerando su vida media

Pacientes con marcadores tumorales normales o desconocidos al diagnóstico se requiere de resección de ganglios retroperitoneales con reporte de negatividad para infiltración

Estadio II: Orquiectomía trans-escrotal con derrame macroscópico de tumor

Enfermedad microscópica en escroto o corte de cordón espermático menor de 5 cm. con respecto a su extremo proximal

Involucro de ganglios retroperitoneales ( $\leq 2$  cm.)

Marcadores tumorales elevados después de una vida media apropiada

Estadio III: Involucro de ganglios retroperitoneales ( $\geq 2$  cm)

Ausencia de involucro visceral o extra-abdominal

Estadio IV: Metástasis a distancia, incluyendo hígado

## **Recaída**

Definición conceptual: reaparición de una enfermedad, durante la convalecencia de la misma, es decir, sin haber llegado a un estado de salud completa.

Definición operativa: evento manifiesto por actividad tumoral a cualquier nivel (sitio de tumor primario, pulmón, hueso, hígado, cerebro, ganglios linfáticos) durante la fase de tratamiento o al término de este, posterior a que el paciente se encuentre en respuesta completa de la enfermedad.

Variable cualitativa

Escala de medición: nominal

Unidad de medición: si, no

## **Histología**

Definición conceptual: estructura microscópica de los tejidos orgánicos normales o patológicos

Definición operacional: clasificación de acuerdo a los hallazgos celulares de la muestra de tejido obtenida.

Variable cualitativa

Escala de medición: nominal

Unidad de medición: tumor de senos endodérmicos, carcinoma embrionario, coriocarcinoma, disgerminoma, germinoma, teratoma y tumor mixto.

## **Sitio primario**

Definición operativa: localización del tumor al inicio de la enfermedad

Variable cualitativa

Escala de medición: nominal

Unidad de medición: Gónadas (testículo u ovario), perineal, región sacrococcígea, abdominal, mediastino

### **Tipo de tratamiento**

Definición conceptual: plan, diseño o representación gráfica que tiene por objeto demostrar la disposición general de algo.

Definición operativa: conjunto de medidas que tiene por objeto curar o aliviar la enfermedad

### **Variable cualitativa**

Escala de medición: nominal

Unidad de medición: cirugía, quimioterapia, radioterapia.

Cirugía: Corresponde al tipo de resección quirúrgica realizada al paciente, utilizada como método diagnóstico y terapéutico.

Variable: cualitativa

Escala de medición: nominal

Unidad de medición: resección total, resección parcial, biopsia.

Quimioterapia: Corresponde al uso de medicamentos con la capacidad de inhibir, a través de múltiples mecanismos, los procesos de proliferación y diferenciación de células neoplásicas malignas. Se registrarán las dosis de las drogas antineoplásicas, los intervalos de administración y el número de cursos recibidos.

Variable: cualitativa

Escala de medición: nominal.

Unidad de medición: si, no

Radioterapia: Corresponde al tratamiento antineoplásico a base de radiación ionizante emitida por acelerador lineal o bomba de cobalto, con la capacidad de

inhibir, a través de múltiples mecanismos, los procesos de proliferación y diferenciación de células neoplásicas malignas.

Variable: cualitativa

Escala de medición: nominal.

Unidad de medición: si, no

## 2.- Sobrevida

Definición conceptual: acción y efecto de sobrevivir, seguir viviendo después de un determinado suceso o plazo.

Definición operativa: periodo de tiempo en meses, que inicia a partir del diagnóstico hasta la fecha de la última valoración clínica.

Variable cuantitativa

Escala de medición: de intervalo

Unidad de medición: meses

Sobrevida global y libre de enfermedad se definen:

Sobrevida global: Corresponde al periodo de tiempo en meses que una población tiene recaídas o muerte posterior al logro de la remisión completa.

Corresponde al periodo de tiempo desde la fecha del diagnóstico hasta la muerte o la última visita del paciente.

Variable cuantitativa discreta: Número de meses.

Sobrevida libre de enfermedad: Corresponde al indicador más importante de la calidad de la remisión completa y se determina a partir de que se suspendió el tratamiento.

Variable cuantitativa discreta: número de meses.

## **METODOLOGÍA**

### **DESCRIPCION DEL ESTUDIO**

1. Se revisaron los expedientes de los pacientes quienes cumplieron los criterios de inclusión.
2. Una vez que se consideraron como elegibles para el estudio se obtuvieron los datos mediante la hoja de recolección.
3. Se procedió a integrarlos a la base de datos y finalmente el análisis estadístico.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se incluyeron a todos los pacientes que ingresaron al Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico confirmado de tumor germinal de localización extracraneal entre 1993 al 2003

### **PROPUESTA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los resultados fueron analizados mediante el uso de estadística descriptiva con medidas de tendencia central. Para estimar la sobrevida global y libre de enfermedad se utilizó las curvas de sobrevida actuarial.

### **FACTIBILIDAD**

El estudio fue factible, ya que en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI se cuenta con el servicio de Oncología que cuenta con todos los medios necesarios para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con el diagnóstico de tumor germinal.

## **RECURSOS**

Recursos humanos:

Participaron: el tesista y tutor.

Recursos financieros:

Los costos del presente protocolo fueron bajos y se cubrieron por el tesista y su tutor.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente trabajo no tuvo implicaciones éticas relacionadas con los pacientes, ya que sólo se utilizaron los expedientes clínicos. Se mantuvo el anonimato y el manejo de los datos fue confidencial y sólo para fines del presente trabajo.

Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo 17 Fracción I, "Investigación sin riesgo", ya que no se aplicó ninguna maniobra al paciente.

## **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

Realización del protocolo de investigación: Noviembre de 2003 a Julio del 2004.

Revisión por el comité de investigación: Julio de 2004

Recolección de datos: Julio 2004 a Agosto 2004

Análisis de resultados: Agosto 2004

Presentación de Resultados y Elaboración de tesis: Septiembre 2004.

Envío a Publicación: Octubre de 2004.

## RESULTADOS

Se registraron un total de 91 pacientes de los cuales 38 (42%) fueron menores de 4 años de edad y 53 (58%) mayores de 4 años, el grupo entre los 5 a 10 años presentó la menor frecuencia con el 15% de los casos, lo que refleja una presentación bimodal con predominio en menores de 4 años y mayores de 11 años. Este segundo pico en frecuencia inició de forma más temprana en las niñas, a partir de los 7 años; en comparación con los niños que fue a partir de los 12 años, lo que podría estar en relación con el inicio de la maduración sexual. (Figura 1)

### DISTRIBUCION POR SEXO

Fueron 50 (55%) niños y 41 (45%) niñas (Figura 2). Entre los pacientes menores de 4 años de edad, se presentó una distribución por sexo con predominio masculino (M:F 4.42:1), mientras que en los pacientes mayores de 4 años se presentó predominio del sexo femenino con una distribución (M:F 0.55:1). Esto puede ser explicado debido a la frecuencia de tumores de ovario durante la etapa de pubertad y la adolescencia (64%), mientras que en el grupo de menores de 4 años se presentó predominio masculino, explicado también por la frecuencia de tumores primarios de testículo en este grupo de edad (71%) (Figura 3).

Sexo	Numero de pacientes	Porcentaje
Masculino	50	54.94%
Femenino	41	45.06%
Total	91	100%

Considerando exclusivamente a los tumores de localización extragonadal la distribución por sexo mostró predominio masculino (M:F 2:1) en el total de pacientes, sin embargo, en el caso del grupo de menores de 4 años se presentó un leve predominio del sexo femenino (M:F 0.8:1), pero en los mayores de 4 años la totalidad de los paciente fueron de sexo masculino (n=6). Se observó también predominio en el sexo masculino en el caso de tumores de localización en abdomen, mediastino, columna torácica, excepto, en el caso de tumores en región de sacro en donde se presentó predominio del sexo femenino (M:F 0.5:1) (Figura 4).

En relación a su histología la distribución por sexo en cuanto a formas "puras" fue similar, sin embargo, en el caso de las formas mixtas se observó predominio masculino (M:F 1.9:1) destacando los casos de la combinación de TSE con CAE (M:F 7:1) y CAE con teratoma (M:F 3:1) (Figura 5).

### SITIO DE TUMOR PRIMARIO

En relación a la localización del tumor primario, clasificando a los tumores de células germinales en gonadales (TGG) y extragonadales (TGE) se observó un franco predominio de la localización gonadal (83.5%). Considerando la totalidad de los casos, los testiculos fueron el sitio más frecuente (44%), seguidos en frecuencia el ovario (40%), sacro (7%), mediastino (5.5%), retroperitoneo (3%) y por último un caso de la región vertebral del tórax (0.10%) (Figura 6).

En el caso de los tumores primarios de testiculo se observo una distribución bimodal con franco predominio en los primeros 3 años (62.5%) y un segundo pico a partir de los 15 años (20%), para el caso de tumores primarios de ovario



la mayoría de estos se ubicaron en el grupo de mayores de 11 años de edad (64%) con sólo reporte de 2 casos en menores de 5 años.

Para la presentación extragonadal se observó un predominio en menores de 2 años con una frecuencia del 60%, siendo la presentación en sacro la más frecuente (67%) en este grupo de pacientes, mientras en el caso de tumores primarios de mediastino todos los pacientes se ubicaron entre los 7 a los 13 años (Figura 7).

Para los pacientes menores de 4 años los sitios mas frecuentes de presentación fueron: testiculo (71%) y sacro (16%) y para los mayores de 4 años: ovario (64%), testiculo (24.5%) y mediastino (9.5%).

## HISTOLOGÍA

Clasificando a los tumores germinales en formas "puras" y mixtas se observó un predominio de las formas "puras" (65%). Al incluir la totalidad de los pacientes el TSE fue la estirpe histológica más frecuente (26%), seguido de disgerminoma (17.5%), teratoma (17.5%) y formas mixtas como TSE con CAE y TSE con teratoma con un 8.8% cada uno. En el caso de los menores de 4 años los tipos histológicos más frecuentes fueron: TSE (45%), teratoma (16%), teratoma con TSE (16%) y TSE con CAE (16%). Para el resto de los pacientes los tipos histológicos más frecuentes fueron: disgerminoma (30%), teratoma (19%) y TSE (13%) (Figura 8).

No se presentó ningún caso de tumores seminomatosos en menores de 6 años, y dentro de este grupo histológico el disgerminoma fue por mucho el más frecuente, ya que sólo se presentó un caso de seminoma en un paciente de 10

años de edad. En el caso de los tumores no seminomatosos el TSE y CAE fueron los más frecuentes.

Tipo histológico	Total	Masculino	Femenino
Tumor de senos endodérmicos	24	18 (75%)	6 (25%)
Teratoma	16	9 (56.2%)	7 (43.8%)
Disgerminoma	16	0 (0%)	16 (100%)
Carcinoma embrionario	2	1 (50%)	1 (50%)
TSE/CAE	8	7 (87.5)	1 (12.5%)
TSE/TER	8	5 (62.5%)	3 (37.5%)
CAE/TER	4	3 (75%)	1 (25%)
CAE/DIS	2	2 (100%)	0 (0%)
DIS/TSE	2	0 (0%)	2 (100%)
Coriocarcinoma	2	0 (0%)	2 (100%)
COR/TER/CAE/TSE	2	2 (100%)	0 (0%)
COR/TER	1	0 (0%)	1 (100%)
COR/CAE	1	1 (100%)	0 (0%)
COR/TER/TSE	1	1 (100%)	0 (0%)
COR/TSE	1	0 (0%)	1 (100%)
Seminoma	1	1 (100%)	0 (0%)
<b>Total</b>	<b>91</b>	<b>50 (54.9%)</b>	<b>41 (45%)</b>

TSE: tumor de senos endodérmicos. TER: teratoma. DIS: disgerminoma. CAE: carcinoma embrionario  
COR: coriocarcinoma

## PRESENTACION CLINICA

Como ya se comentó previamente la localización gonadal fue el sitio anatómico más frecuentemente afectado, y las características clínicas que más se presentaron en estos pacientes fueron para el caso de tumores primarios de testículo: aumento de volumen de testículo (100%), dolor abdominal (17.5%), pérdida de peso (12.5%) y vómito (10%), en las pacientes con tumores primarios de ovario: dolor abdominal (69.5%), masa abdominal palpable (63.8%), distensión abdominal (55.5%), constipación (25%) y disuria (22.22%), cuando la localización fue extragonadal la presentación clínica también mostró patrones de acuerdo al sitio primario, en el caso de pacientes con tumores de región del sacro: masa palpable (100%), constipación (66.6%), dolor y distensión abdominal, así como paraplejia se presentó en el 16.66%, en pacientes con tumores en retroperitoneo: masa palpable (100%), distensión abdominal (66.6%), dolor abdominal, pérdida de peso, vómito, constipación y tos en el 33.3%, en pacientes con tumores en mediastino: tos y dificultad respiratoria fueron los síntomas mas frecuentes (100%), la pérdida de peso, fiebre y dolor en tórax se presentó en el 60%, en el paciente con el tumor primario de columna a nivel de tórax el único signo fue masa palpable.

**Cuadro clínico en pacientes con tumores primarios de testículo**

Signo/sintoma	Frecuencia	Porcentaje
Aumento de volumen de testículo	40	100%
Dolor abdominal	7	17.5%
Pérdida de peso	5	12.5%
Vómito	4	10%
Masa abdominal	2	5%
Fiebre	2	5%
Distensión abdominal	1	2.5%
Disuria	1	2.5%

**Cuadro clínico en pacientes con tumores primarios de ovario**

Signo/sintoma	Frecuencia	Porcentaje
Dolor abdominal	25	69.4%
Masa abdominal	23	63.8%
Distensión abdominal	20	55.5%
Constipación	9	25%
Disuria	8	22.2%
Vómito	6	16.6%
Fiebre	3	8.3%
Pérdida de peso	2	5.5%

**Cuadro clínico en pacientes con tumores primarios en sacro**

Signo/síntoma	Frecuencia	Porcentaje
Masa palpable	6	100%
Constipación	4	66.5%
Paraplejia	1	16.6%
Dolor abdominal	1	16.6%
Distensión abdominal	1	16.6%

**Cuadro clínico en pacientes con tumores primarios en mediastino**

Signo/síntoma	Frecuencia	Porcentaje
Tos	5	100%
Dificultad respiratoria	5	100%
Pérdida de peso	3	60%
Fiebre	3	60%
Dolor en tórax	3	60%
Vómito	2	40%
Dolor abdominal	1	20%

### Cuadro clínico en pacientes con tumores primarios en abdomen

Signo/sintoma	Frecuencia	Porcentaje
Masa palpable	3	100%
Distensión abdominal	2	66.6%
Dolor abdominal	1	33.3%
Vómito	1	33.3%
Constipación	1	33.3%
Tos	1	33.3%
Pérdida de peso	1	33.3%

### ESTADIO

Más de la mitad de los pacientes se diagnosticó en etapas tempranas, con una frecuencia por estadio de: estadio I (35.2%), estadio II (22%), estadio III (33%) y estadio IV (9.9%) (Figura 9). En relación a los pacientes en estadio I y II la distribución por sexos mostró predominio del sexo masculino (M:F 1.6:1) en comparación a los pacientes en estadios avanzados donde fue similar (M:F 0.95:1), no se encontró diferencia en relación al sitio del tumor primario con el estadio ya que la mayoría tuvo presentación gonadal y en cuanto a la presencia de síntomas generales como fiebre y pérdida de peso, estos se presentaron solamente en 2 pacientes en estadio I y II, que representa el 3.8%, en comparación a los estadios más avanzados (III y IV) en donde su frecuencia fue de hasta el 30%, además, en el caso particular de los pacientes con estadio

IV (9 pacientes) la frecuencia de estos síntomas generales fue mayor, para fiebre (3/9 33.3%) y pérdida de peso (4/9 44.4%).

## TRATAMIENTO

Con respecto al tipo de tratamiento, 35 pacientes fueron sometidos a resección completa y 3 pacientes sólo biopsia, dos pacientes con tumor en mediastino y un paciente con tumor retroperitoneal irresecable, con metástasis pulmonares. El resto de pacientes se les realizó resecciones consideradas parciales. Cincuenta y nueve pacientes recibieron quimioterapia, siendo el esquema CISCE (cisplatino, ciclofosfamida y epirrubicina) el más utilizado, además de otros medicamentos en diferentes esquemas como la vinblastina, bleomicina, carboplatino y etopósido.

## RECAIDA

Se presentaron 3 pacientes con recaída, dos con tumores primarios de testículo que finalmente fallecieron por progresión tumoral y uno con tumor primario en sacro que logró remisión completa y continúa vivo.

## SOBREVIDA

La sobrevida global y libre de enfermedad a 5 años fue de 81% y 76% respectivamente (Figura 10), existieron 11 defunciones, 9 (81.8%) pacientes de sexo masculino, los tipos histológicos más frecuentes fueron: TSE (n=4 36.4%), TSE con CAE (n=2 18.2%) y Disgerminoma-CAE (n=2 18.2%) esta última variedad histológica fue la única que se presentó en las dos defunciones de pacientes de sexo femenino. De acuerdo al estadio no se presentó ninguna

defunción en pacientes en estadio I, en estadio II sólo un paciente que presentó recaída y progresión tumoral, 6 pacientes en estadio III y 4 en estadio IV, todos los pacientes fallecieron con datos de progresión tumoral, excepto uno que al momento de la defunción se encontraba en remisión del diagnóstico de tumor germinal y en la autopsia se estableció el diagnóstico de un Síndrome mielodisplásico, para una supervivencia global a 5 años de acuerdo al estadio al momento del diagnóstico de: estadio I (100%), estadio II (94%), estadio III (69%) y estadio IV (21%) (Figura 11).



## DISCUSION

Los tumores germinales son un grupo de tumores sumamente heterogéneo y esto se debe a una serie de factores como: la edad de presentación, el sexo, el sitio anatómico del tumor primario y la variedad histológica (6,7,8,19); aspectos que se ven reflejados en el presente estudio. Se debe tomar en cuenta que en este trabajo sólo se incluyeron variedades histológicas malignas de los tumores germinales por lo que en el caso de los teratomas, se debe considerar que su frecuencia en los menores de un año es aún mas alta que lo reportado en esta serie, particularmente debido a los teratomas maduros, variedad más frecuente en los tumores de región del sacro en etapa neonatal (8). Consideramos que este estudio es representativo del grupo de pacientes menores de 17 años con tumores de células germinales que son atendidos en una unidad de tercer nivel, como lo es el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. En nuestra serie se presentó predominio del sexo masculino, confirmando lo reportado en un estudio sobre incidencia de neoplasias en México en diferentes hospitales del IMSS (3) a diferencia de los reportado por otras series a nivel internacional en donde la distribución de sexos ha mostrado predominio femenino de hasta de 0.55:1 (15,17,19). El predominio tan importante de localización gonadal (83.5%) mostrado, sólo se ha presentado en otro estudio (14), ya que para el resto de los grupos la distribución es prácticamente la misma o existen incluso estudios con predominio extragonadal (17,19). Consideramos que en el resto de datos clínicos nuestro estudio presenta consistencia con lo reportado por otros países como Estados Unidos, Inglaterra, Francia y Alemania (14,15,16,19,20,24), ya que se confirma que el

cuadro clínico siempre estará en relación al sitio primario, edad, estadio e histología, además, de que se puede hablar de dos grupos de pacientes completamente diferentes como son los menores de 4 años de edad y los adolescentes (8,12,14), en el primero con predominio de tumores de testículo y el sacro en el caso de localización extragonadal, mientras que en el segundo con predominio de tumores de ovario y aparece el mediastino como principal sitio extragonadal, recordando que para el caso particular de los tumores de sacro se presentó un predominio del sexo femenino y en el caso de los tumores en mediastino la totalidad de los mismos se presentó en pacientes de sexo masculino. Entre los datos clínicos a destacar están los síntomas generales como la fiebre y la pérdida de peso que mostraron una correlación con estadios avanzados de la enfermedad, que como en el caso de otras patologías como la Enfermedad de Hodgkin, por ejemplo tendría incluso implicaciones pronósticas (6,7).

La sobrevida global y libre de enfermedad a 5 años de nuestros pacientes fue del 81% y 76% respectivamente, que se encuentra dentro de los rangos reportados por otras series (14, 16, 19). Se tienen bases para confirmar que todos los tipos histológicos de todos los sitios anatómicos, en el caso de los tumores germinales tienen un origen celular común (18), sin embargo, aún desconocemos los mecanismos biológicos implicados en la heterogeneidad de su comportamiento clínico e histopatológico, ya que aún dentro de un mismo grupo histológico se pueden presentar diferentes patrones, pero el factor clínico más importante sigue siendo la edad, como se demuestra en el presente estudio.

## CONCLUSIONES

Los tumores germinales es uno de los grupos de neoplasias de localización extracraneal más importante en la edad pediátrica, con una diversidad clínica significativa, que estará siempre en relación a varios factores como: la edad, el sexo, la localización del tumor primario, el estadio y la estirpe histológica, como ha quedado establecido en el presente trabajo, considerando que existen dos grandes grupos de pacientes con patrones de presentación y evolución completamente diferente como los son: los menores de 4 años y los adolescentes. Será motivo de un estudio posterior el papel pronóstico de los llamados síntomas generales como la fiebre y la pérdida de peso en el caso de pacientes con tumores de células germinales.

La sobrevida obtenida en nuestra población (SG 81% y SLE 76%) es similar a lo reportado en otros países, y es producto del manejo multidisciplinario de estos pacientes, sin embargo, en la medida en que se conozca más sobre la conducta clínica y biológica de estos tumores, esto nos podrá servir como base para la creación de protocolos terapéuticos más específicos, con el objetivo siempre presente en el manejo del paciente pediátrico con cáncer, de brindar el máximo beneficio terapéutico con el menor riesgo de secuelas a corto y largo plazo.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Rivera LR. Los Problemas de la Hemato-Oncología Pediátrica en Mexico. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2003;60(1):125-31.
2. Miller RW, Young JL Jr, Novakovic B: Childhood cancer. *Cancer* 75 (1 Suppl): 395-405, 1995.
3. Fajardo-Gutiérrez A, Navarrete A, Reynoso M, Zarzosa ME, Mejia M. Incidence of Malignant Neoplasms in Children Attending Social Security Hospitals in Mexico City. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:208-12.
4. Tabla de defunciones por grupos de edad entre 1-4 años y 5-14 años por causa 1990-2001. INEGI.
5. Kelly KM, Lange B. Urgencias en Oncología. *Ped Clin North Am.* 1997;4:825-47.
6. Cushing B, Perlman EJ, Marina NM, Castleberry RP. Germ Cell Tumors. En Pizzo P.A; Poplack, David G. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Fourth edition 2002. Pag 1088-1107. J.B. Lippincott Company. Philadelphia.
7. Redner A. Miscellaneous Tumors. En Lanzkowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Third Edition 2000. Academic Press. pp 617-32
8. Rescorla FJ. Pediatric Germ Cell Tumors. *Semin Surg Oncol* 1999;16:144-58.
9. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA. International Incidence of Childhood Cancer. *Int J Cancer* 1988;42:511-20.

10. Bernard JL, Bernard-Couteret E, Coste D, Thyss A, Schneider C, Perrimonc II, Mariani R. Childhood Cancer Incidence in the South-East of France. *Eur J Cancer* 1993;29A:2284-91.
11. Drut R, Hernández A, Pollono D. Incidence of Childhood Cancer in La Plata, Argentina, 1977-87. *Int J Cancer* 1990;45:1045-7.
12. Stiller Ch. Epidemiology of Cancer in Adolescents. *Med Pediatr Oncol* 2002;39:149-55
13. Fajardo-Gutiérrez A, Mejía M, Gómez A, Mendoza H, Garduño J, Martínez MC. Epidemiología de las Neoplasias Malignas en Niños Residentes del Distrito Federal (1982-1991). *Boi Med Hosp. Infant Mex* 1995;52:507-16.
14. Lo Curto M, Lumia F, Alaggio R, Cecchetto G, Almasio P, Indolfi P, Siracusa F. Malignant Germ Cell Tumors in Childhood: Results of the First Italian Cooperative Study "TCG 91". *Med Pediatr Oncol* 2003;41:417-25.
15. Ablin AR, Krailo MD, Ramsay NK: Results of Treatment of Malignant Germ Cell Tumors in 93 Children: A Report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1991;9(10):1782-92.
16. Mann JR, Raafat F, Robinson K, Imeson J, Gornall P, Sokal M, Gray E, McKeever P. The United Kingdom Children's Cancer Study Group's Second Germ Cell Tumor Study: Carboplatin, Etoposide, and Bleomycin Are Effective Treatment for Children With Malignant Extracranial Germ Cell Tumors, With Acceptable Toxicity. *J Clin Oncol* 2000;18:3809-18.

17. Stern JW, Bunin N. Prospective Study of Carboplatin-Based Chemotherapy for Pediatric Germ Cell Tumors. *Med Pediatr Oncol* 2002;39:163-7
18. Looijenga LH, De Munnik H, Oosterhuis JW. A Molecular Model for the Development of Germ. *Int J Cancer* 1999;83:809-14.
19. Schneider DT, Calaminus G, Koch S, Teske C, Schmidt P, Haas RJ, Harms D, Göbel U. Epidemiologic Analysis of 1,442 Children and Adolescents Registered in the German Germ Cell Tumor Protocols. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:169-75.
20. Brodeur GM, Howarth CB, Pratt CB. Malignant Germ Cell Tumor in 57 Children and Adolescents. *Cancer* 1981;48(8):1890-8
21. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, Cushing B, London W, Schlatter M, Davis M. Outcome and Staging Evaluation in Malignant Germ Cell Tumors of the Ovary in Children and Adolescents: An Intergroup Study. *J Pediatr Surg* 2004;39:424-9.
22. Mazumdar M, Bajorin DF, Bacik J, Higgins G, Motzer, RJ. Predicting Outcome to Chemotherapy in Patients with Germ Cell Tumors: The Value of the Rate of Decline of Human Chorionic Gonadotrophin and Alpha-Fetoprotein During Therapy. *J Clin Oncol* 2001;19(9):2534-41.
23. Marina N, Fontanesi J, Kun L: Treatment of Childhood Germ Cell Tumors. Review of the St. Jude Experience from 1979 to 1988. *Cancer* 1992;70(10):2568-75.
24. Mann JR, Pearson D, Barrett A: Results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group's Malignant Germ Cell Tumor Studies. *Cancer* 1989;63(9): 1657-67.

25. Baranzelli MC, Kramer A, Bouffet E. Prognostic Factors in Children With Localized Malignant Nonseminomatous Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1212.
26. Proyecciones de la población en México 2000-2030. CONAPO.
27. Marina N. Sobrevivientes a Largo Plazo de Cáncer Infantil. *Ped Clin North Am.* 1997;4:1043-64.
28. Reporte Anual de Estadísticas del Hospital de Pediatría del CMN SXXI 2003.

Figura 1

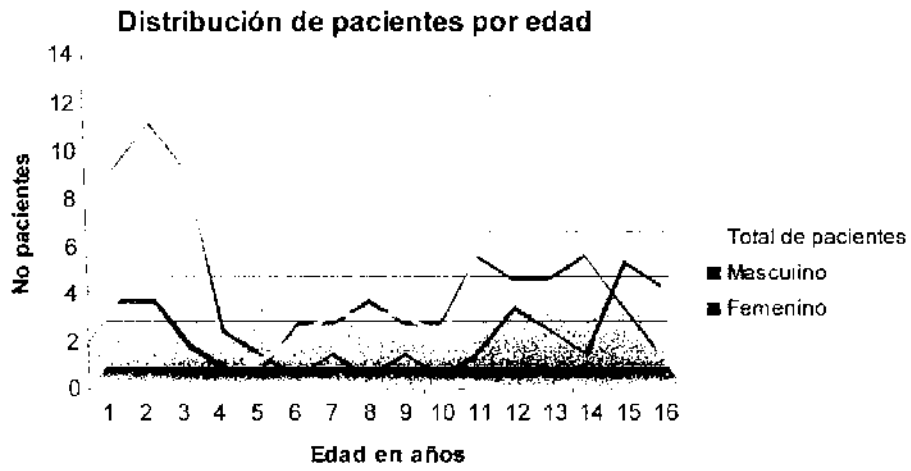


Figura 2

### Distribución por sexo

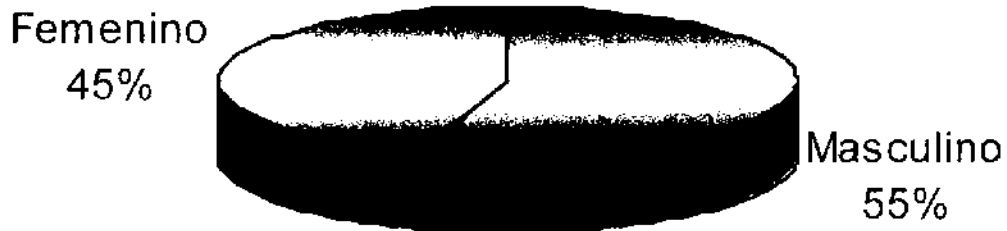




Figura 3

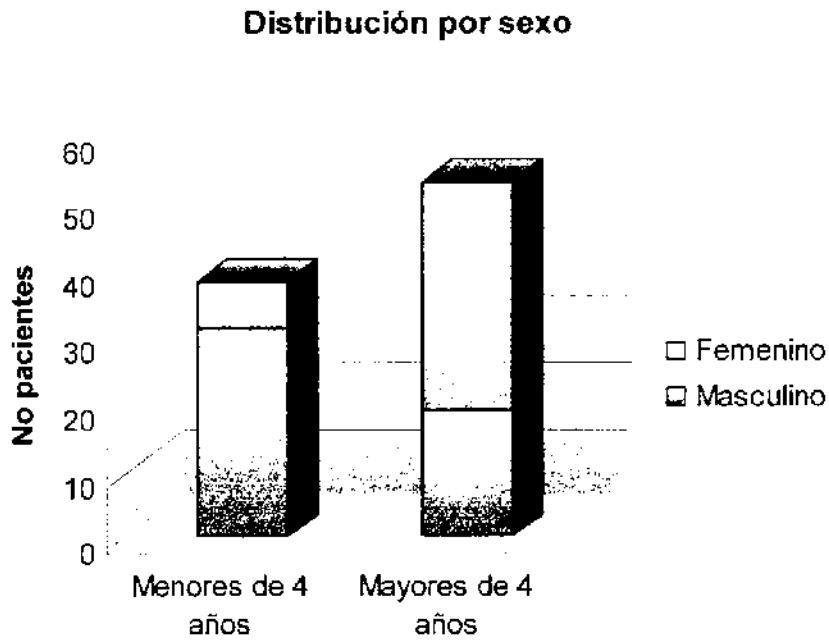


Figura 4

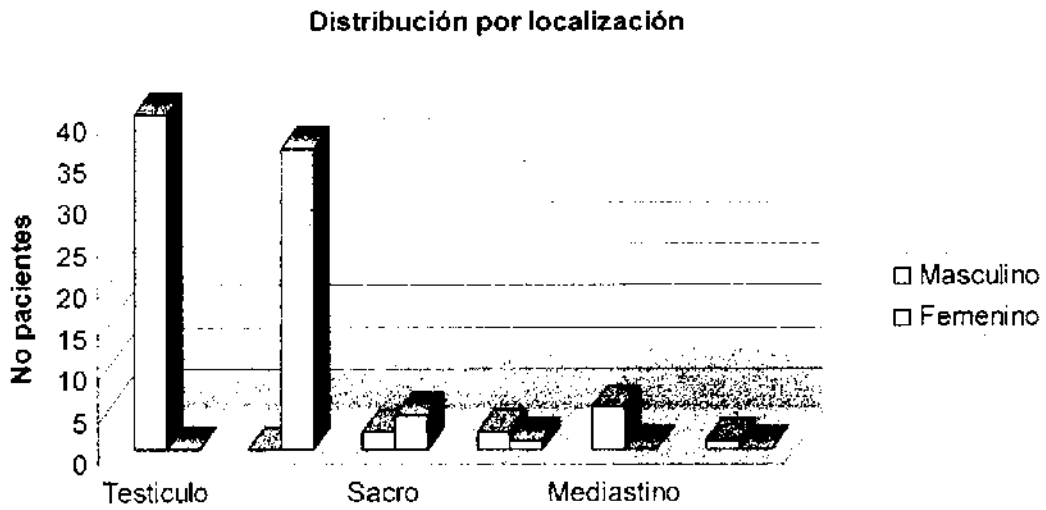


Figura 5

Distribución por tipo histológico y sexo

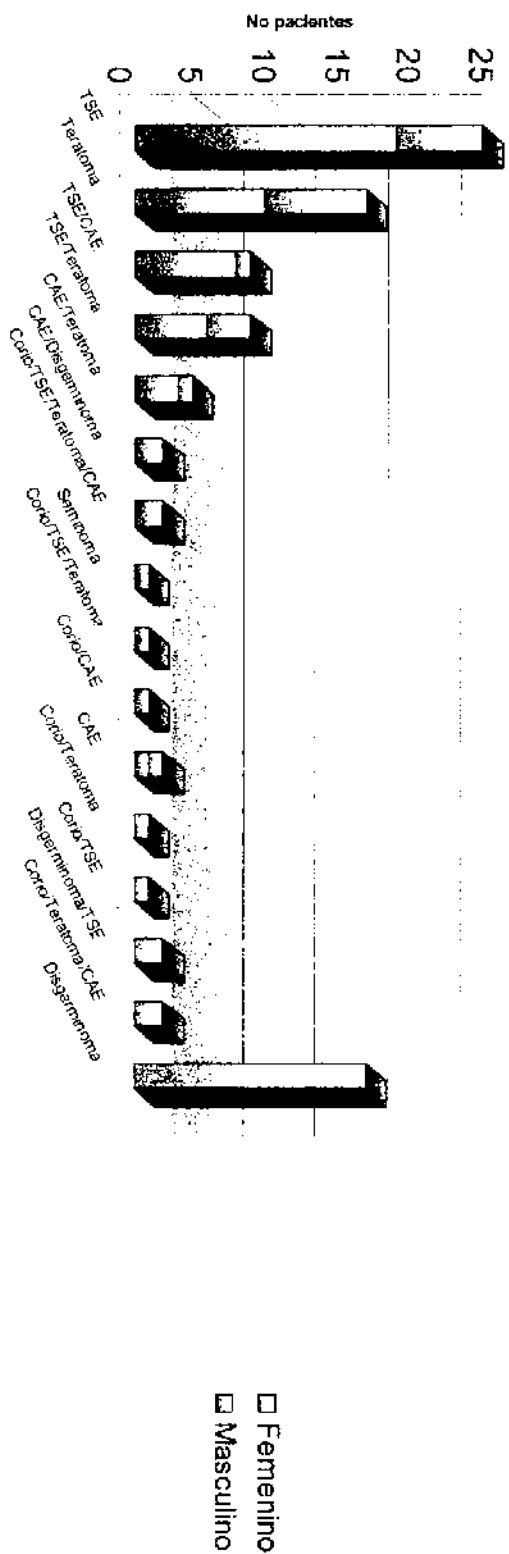


Figura 6

### Frecuencia por localización del tumor primario

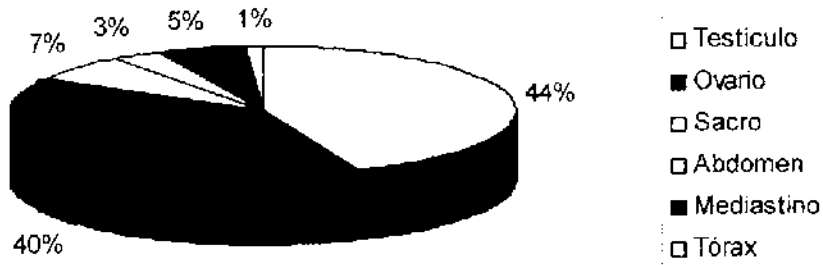


Figura 7a

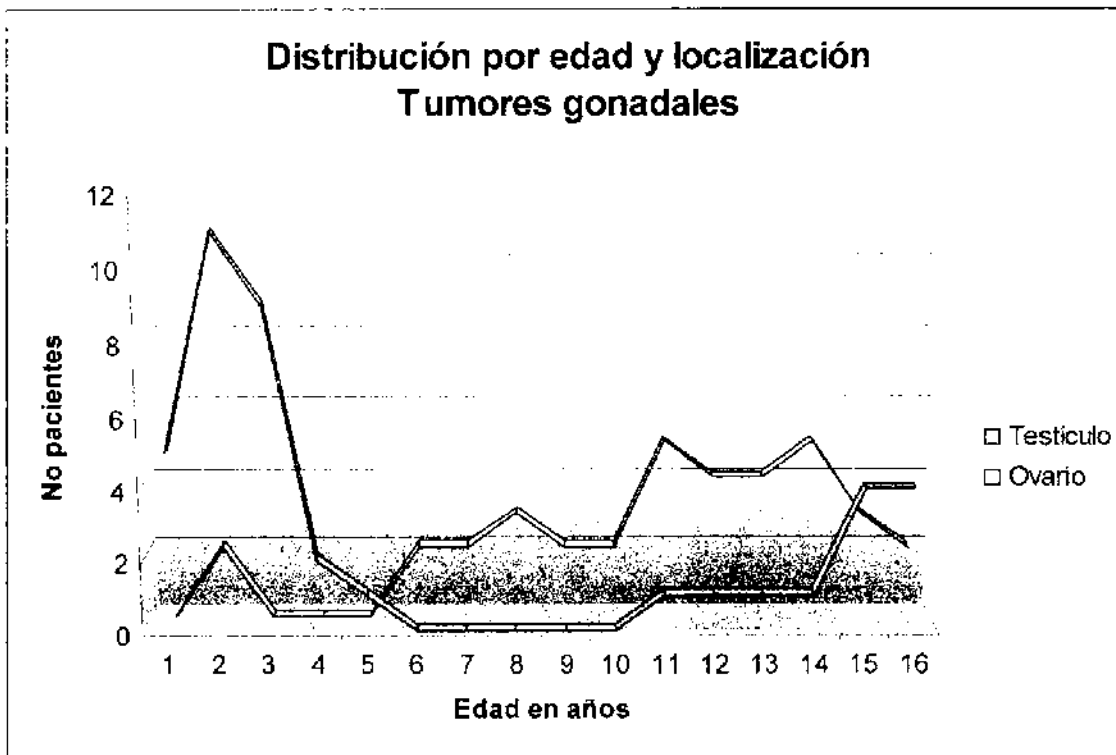


Figura 7b

### Distribución por edad y localización Tumores extragonadales

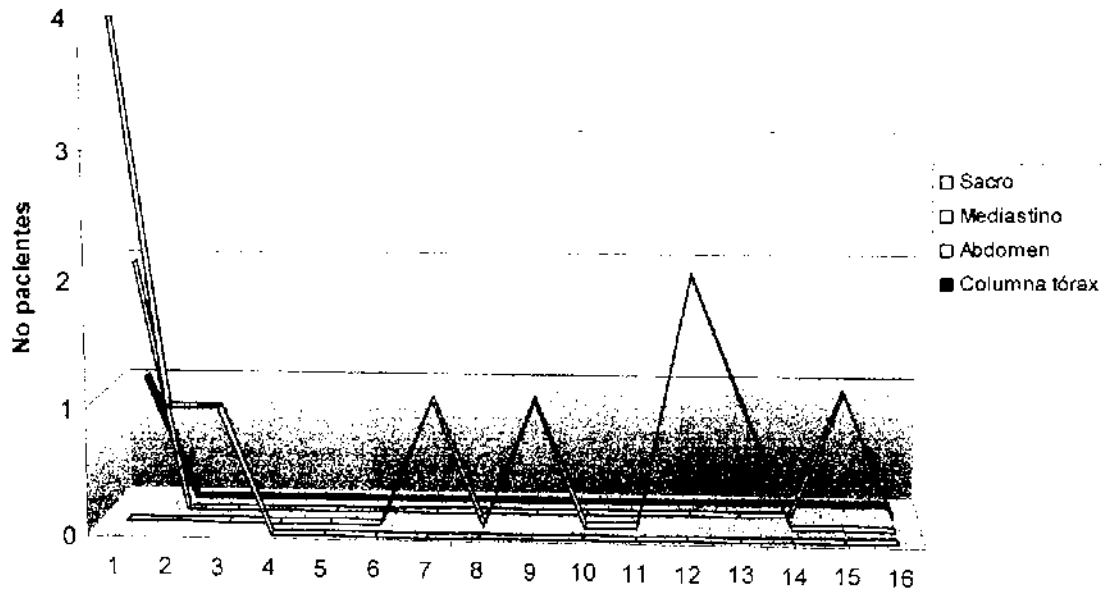


Figura 8

### Distribución por tipo histológico

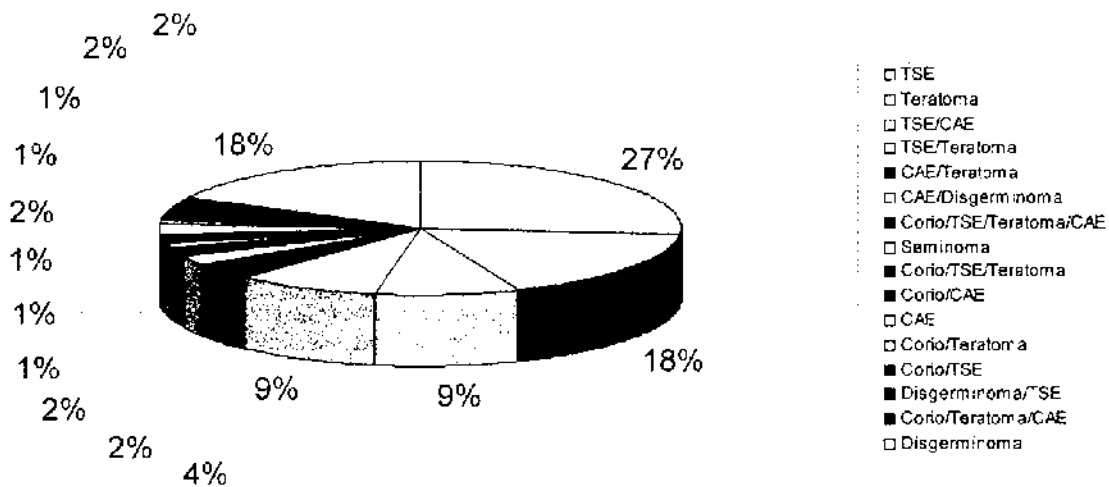


Figura 9

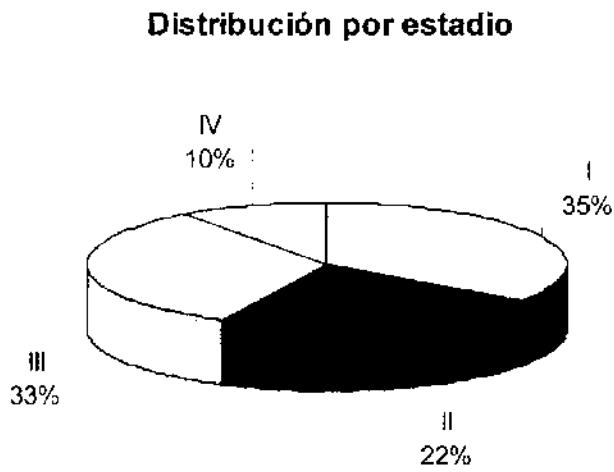


Figura 10

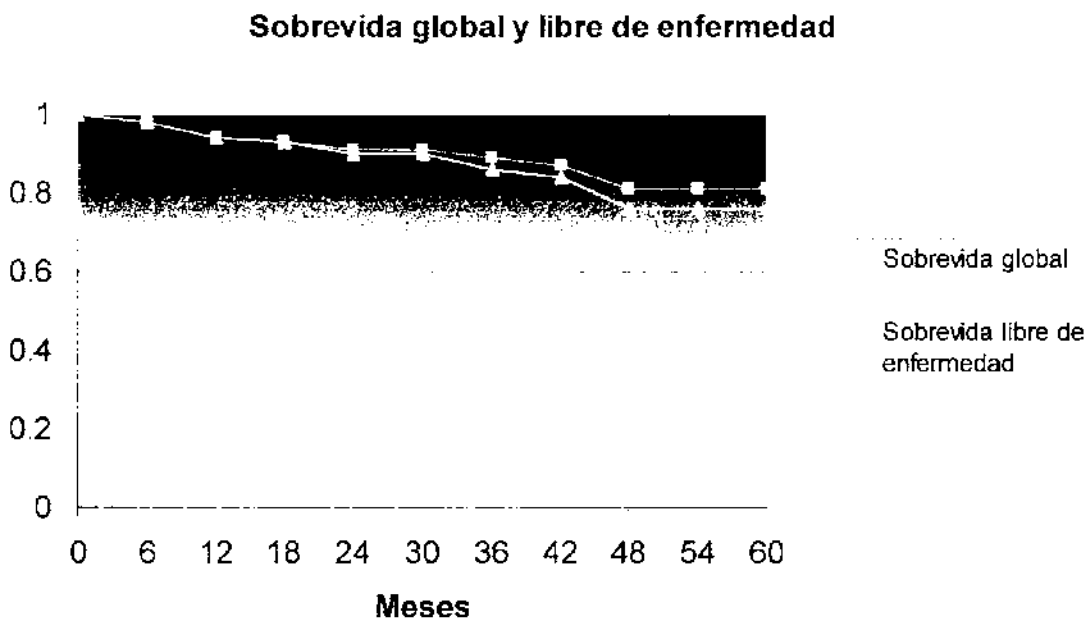
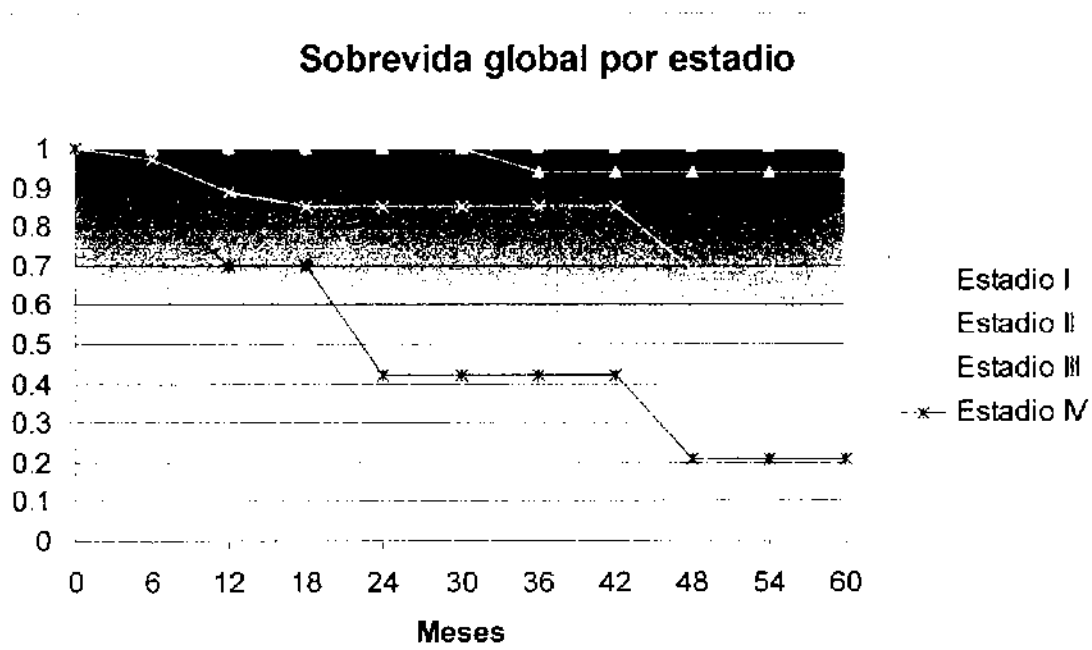


Figura 11



## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Folio:

Nombre:

N° afiliación:

Fecha de diagnóstico:

Edad al diagnóstico: \_\_\_\_\_ meses

Diagnóstico histopatológico:

Localización del tumor primario:

Estadio:

Signos y síntomas al diagnóstico:

- |          |          |
|----------|----------|
| a) _____ | e) _____ |
| b) _____ | f) _____ |
| c) _____ | g) _____ |
| d) _____ | h) _____ |

Marcadores tumorales al diagnóstico:

- a) Alfa feto proteína \_\_\_\_\_
- b) Fracción beta de Hormona Gonadotropina Coriónica \_\_\_\_\_
- c) Ninguno

Marcadores tumorales después de cirugía

- a) Alfa feto proteína \_\_\_\_\_
- b) Fracción beta de Hormona Gonadotropina Coriónica \_\_\_\_\_
- c) Ninguno

## TRATAMIENTO

Tiempo de tratamiento: Cirugía \_\_\_\_\_ Quimioterapia \_\_\_\_\_ Radioterapia \_\_\_\_\_

Cirugía al diagnóstico:

- a) Biopsia
- b) Resección parcial
- c) Resección completa

Quimioterapia: si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_

Esquema de quimioterapia \_\_\_\_\_

Radioterapia: si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_

Dosis \_\_\_\_\_

Recaída: si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_

Fecha de recaída: \_\_\_\_\_

Fecha última consulta: \_\_\_\_\_

Defunción: \_\_\_\_\_

- a) Si
- b) No

Estado actual de la enfermedad: \_\_\_\_\_

- a) Sin actividad tumoral
- b) Enfermedad estable
- c) Progresión tumoral