

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ**

**TUMORES GERMINALES DEL  
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL  
EXPERIENCIA DE 15 AÑOS EN EL  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DR. JAVIER SANTIAGO REYNOSO

TUTOR DE TESIS

DRA. AURORA MEDINA SANSON

MÉXICO D. F. SEPTIEMBRE DEL 2006



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**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ**

**TUMORES GERMINALES DEL  
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL  
EXPERIENCIA DE 15 AÑOS EN EL  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DR. JAVIER SANTIAGO REYNOSO

TUTOR DE TESIS

---

DRA. AURORA MEDINA SANSON

MÉXICO D. F. SEPTIEMBRE DEL 2006

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A DIOS**

**Gracias por estar en cada minuto de mi vida, bendito seas señor.**

### **A MI ESPOSA VIVIANA.**

**Esta persona que me ha demostrado la comprensión su cariño y sobretodo su apoyo en los momentos más difíciles de este camino. Gracias señor por poner en mi camino al amor de mi vida.**

### **A MIS PADRES.**

**Mil gracias dios por darme a estos maravillosos seres mis padres.**

### **A MI TUTOR.**

**Por la infinita paciencia , la enseñanza y por los minutos que me brindo de su valioso tiempo. Muchas gracias Dra. Medina.**

**A mis maestros: Dr. Gallegos Dra. Zapata Dr. Perales Dr. Palomo por su apoyo durante mi residencia en Hospital Infantil de México.**

### **A TODOS LOS NIÑOS.**

**Que son unos maravillosos ángeles y a quienes les daré lo mejor de mi.**

## **ÍNDICE**

### **Contenido**

<b>I</b>	<b>Introducción</b>	<b>1</b>
<b>II</b>	<b>Marco Teórico</b>	<b>2</b>
<b>III</b>	<b>Pregunta de investigación</b>	<b>12</b>
<b>IV</b>	<b>Justificación</b>	<b>13</b>
<b>V</b>	<b>Objetivos</b>	<b>13</b>
<b>VI</b>	<b>Hipótesis</b>	<b>14</b>
<b>VII</b>	<b>Diseño del estudio</b>	<b>14</b>
<b>VIII</b>	<b>Material y Métodos</b>	<b>14</b>
	<b>Criterios de selección</b>	<b>14</b>
	<b>Variables</b>	<b>15</b>
<b>IX</b>	<b>Análisis estadístico</b>	<b>16</b>
<b>X</b>	<b>Consideraciones éticas</b>	<b>16</b>
<b>IX</b>	<b>Resultados</b>	<b>17</b>
<b>X</b>	<b>Discusión</b>	<b>23</b>
<b>XI</b>	<b>Conclusión</b>	<b>26</b>
<b>XII</b>	<b>Referencias</b>	<b>27</b>

## **I. INTRODUCCIÓN**

En la actualidad la prevalencia de cáncer infantil se ha incrementado; en México en 1991 el registro histopatológico de neoplasias reporta al cáncer como segunda causa de mortalidad, superada únicamente por accidentes y violencia, siendo el responsable de 11.1 % del total de muertes ocurridas ese año, La incidencia de cáncer infantil en la Republica Mexicana en población de 0 a 18 años es de 120 nuevos casos por millón por cada año.

La frecuencia de tumores cerebrales en niños, reportada en diversos centros pediátricos varía de 0.40 a 0.45% de todas las admisiones hospitalarias. Del 12 al 20% de todos los tumores cerebrales se presentan en la edad pediátrica y representan la segunda causa de mortalidad oncológica en niños después de las leucemias.

Los tumores germinales intracraneales son infrecuentes correspondiéndoles no más del 2% de todas las neoplasias malignas del sistema nervioso central. La mayoría se localizan en la línea media, lo que los coloca dentro de las neoplasias de más difícil resección

## II. MARCO TEÓRICO

### Antecedentes Históricos.

La literatura oncológica más antigua que se conoce data de un papiro del año 1600 a.c. donde se describe algunos procesos inflamatorios que probablemente correspondan a enfermedades oncológicas. En el año 1552 a.c. el papiro de Ebers incluye entre sus descripciones a un tumor de una extremidad.

Hipócrates (460-370 a.C.) hace descripciones de padecimientos oncológicos, como el cáncer cervicouterino, de mama, de piel, y cáncer gástrico; de hecho, el término cáncer data de la escuela hipocrática. La palabra deriva de “carcinós”, que significa “cangrejo”, un termino utilizado en medicina para describir las molestias causadas por procesos crónicos como las úlceras. Fue Celso (25 a.C.) quien modifico el término carcinos a cáncer e introdujo el término de carcinoma. Galeno (130 d.C.-200 d.C.) utilizó la palabra “oncos” por primera vez para referirse a los procesos relacionados con el cáncer

El 27 de Julio de 1879 Macewen, un cirujano en Glasgow operó exitosamente una lesión cerebral de un paciente de 14 años con un tumor supraorbitario.

El descubrimiento de los rayos X fue un avance significativo en el abordaje de los tumores cerebrales y posteriormente la introducción de la tomografía computarizada por Sir Godfrey N. Hounsfield, dando lugar a los avances de la era moderna en el abordaje y tratamiento de los tumores cerebrales.

La tecnología hace su aparición en el campo neuroquirúrgico, con la introducción en 1991 de la ventriculografía y la neuroencefalografía diseñada por Dandy. Ocho años más tarde, Moniz da su gran aporte, con la angiografía cerebral y en 1929, Berger introduce la electroencefalografía en el campo de la Neurología.

Los tumores germinales del SNC, inicialmente reciben el nombre de pinealomas (Krabbe, 1923) por la similitud de las células tumorales con el cuerpo pineal fetal.

Posteriormente fueron considerados tumores teratoides (Russell 1944), debido a la presencia de otros elementos titulares.

El termino Germinoma, para este grupo de tumores fue propuesto por Friedman en 1947. <sup>(1)</sup>

En los últimos años el desarrollo en el campo de la patología ha permitido establecer diagnósticos más precisos de las características de los tumores, así como su respuesta a la radio y quimioterapia, aportando una mejor correlación clínico patológica de los mismos y una mejor orientación para la aplicación de esquemas de tratamientos post-operatorios.

## **TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES.**

### **Epidemiología**

Las neoplasias de células germinales son una entidad patológica infrecuente en oncología pediátrica, conforman hasta el 3% de las neoplasias de la edad pediátrica. Ocurren con una incidencia de 2.4 casos por millón de menores de 14 años. <sup>(2-3)</sup>

La edad de presentación tiene un comportamiento bimodal, con picos de mayor incidencia en lactantes y adolescentes.

### **Patogénesis**

Se desconocen las causas precisas que ocasionan estas neoplasias; no obstante, se supone que los tumores germinales comparten un origen común con las células germinales primordiales. Las células germinales primordiales aparecen en el saco vitelino hacia la cuarta semana de gestación, y en la quinta semana migran por el mesenterio dorsal hacia el anillo gonadal <sup>(3)</sup>. La migración de estas células es medida por el receptor de c-kit y su ligando y el factor de células madre. Las células primordiales expresan c-kit. El factor de células madres se expresa con un mayor gradiente en la medida que las células se aproximan del saco vitelino al anillo gonadal. Una vez que llegan a las gónadas, su diferenciación depende del genotipo sexual de cada individuo. Las gónadas contienen tres tipos celulares con potencial neoplásico: las células germinales, que dan lugar a los tumores de células germinales; las células de los cordones sexuales y el epitelio celómico <sup>(3)</sup>. Eventos genéticos ocurridos al azar durante las etapas tempranas de la meiosis pueden ser responsable de la transformación maligna de las células germinales.

### **Genética y Biología molecular.**

La alteración genética que se ha encontrado con mayor frecuencia en pacientes pediátricos con tumores germinales es la i (12p). También se han descrito las anomalías +21 y +X. <sup>(4)</sup>

(Se ha propuesto que los tumores germinales tienen su origen en una célula totipotencial, pues se ha demostrado la expresión de genes asociados con pluripotencialidad en células embrionarias (C-KIT, OCT-3/4 (POU5F1), AP-2GAMMA (TFAP2C) y NANOG) en las células de estos tumores, lo cual sugiere fuertemente que estas neoplasias derivan de células que retienen al menos parcialmente un fenotipo embrionario "stem cell like". Esta expresión se ha encontrado en pacientes con tumores germinales del SNC (germinomas y no germinomas) y su descripción cuidadosa ha contribuido al entendimiento de la patogénesis <sup>(5)</sup>. Se ha encontrado que una diferencia notable es la expresión

específica de sexo en el gen de TSPY, implicado en el origen del gonadoblastoma. TSPY se detecta en tumores de células germinales del SNC en hombres.

### **Clasificación Histológica**

Las neoplasias de células germinales han sido objeto de diversos sistemas de clasificación a lo largo del tiempo.

La Organización Mundial de la Salud agrupa a estos tumores en dos grandes categorías: germinomas y no germinomas<sup>(6)</sup> y subdivide a estos últimos en embrionarios y extraembrionarios<sup>(7)</sup>

- a) Germinomas (65%)
  - Seminoma (testicular)
  - Disgerminoma (Ovario)
  - Germinoma (mediastino, SNC, sacro)
- b) No Germinomas (35%)
  - Embrionario
    - Teratoma maduro.
    - Teratoma inmaduro.
    - Carcinoma embrionario.
  - Extra embrionario
    - Tumor de senos endodérmicos.
    - Coriocarcinoma
  - Mixto

Los germinomas (seminomas, disgerminomas y germinomas extragonadales) están compuestos por células grandes con núcleo redondo vesicular y citoplasma eosinófilo.

Los teratomas contienen elementos de las tres capas embriológicas de las células germinales. Se consideran teratomas maduros aquellos que están compuestos de tejidos bien diferenciados, que no producen metástasis y son curables con la resección quirúrgica completa, además de no elevar las cifras de marcadores tumorales. Los teratomas inmaduros contienen elementos blastoméricos y de tejido neuroectodérmico.

El coriocarcinoma contiene células del sincitiotrofoblasto y del citotrofoblasto. El carcinoma embrionario se observa como un carcinoma anaplásico o escasamente diferenciado.

El tumor de senos endodérmicos es la variedad histológica más común, sobre todo en lactantes y eleva característicamente la alfafetoproteína.<sup>(8)</sup>

Distribución por subtipo histológico.

- a) Teratomas (18%)
- b) Tumor de senos endodérmicos (7%)

- c) Carcinoma embrionario (5%)
- d) Coriocarcinoma (5%)

### **Localización**

Cerca de 95% de estos tumores se presentan en las gónadas, pero pueden ocurrir en sitios extragonadales; como sacro, mediastino y sistema nervioso central, en este orden de frecuencia.

### **Tumores germinales extragonadales.**

Las neoplasias de células germinales pueden presentarse fuera de las gónadas y característicamente ocurren en sitios de la línea media (SNC, cara, cuello, mediastino, abdomen y sacro) debido a una migración aberrante de las células germinales primordiales.

La región sacrococcígea es el sitio extragonadal más común, ocurre hasta en el 80% de los casos <sup>(9)</sup>

Se estima que los tumores de células germinales ocupan 10 a 15% de todos los tumores mediastinales primarios. El germinoma mediastinal primario ocurre en un 25 % de todos los tumores germinales mediastinales. <sup>(10-11)</sup>

Otras localizaciones son muy raras, esta neoplasia ocupa 3% a 8% de los tumores cerebrales en niños en países occidentales. <sup>(12)</sup>

### **Marcadores Tumorales**

La alfafetoproteína ( $\alpha$ -FP), es una alfa 1-globulina, con un peso molecular de 70,000 Da y una vida media de cinco a siete días, cuya producción inicia hacia la semana 12 de gestación y disminuye gradualmente hasta el año de vida.

Inicialmente se produce en el saco vitelino, posteriormente en los hepatocitos y el tracto gastrointestinal. Esta proteína tiene la particularidad de funcionar como una prueba sensible y específica para el diagnóstico, seguimiento y predicción de recurrencia de algunos enfermos. La toma de muestra sérica se recomienda 21 días después de la cirugía en los casos en que el tumor se haya resecado (aproximadamente 3 vidas medias). Las neoplasias seminomatosas y los teratomas no aumentan los valores séricos de este marcador biológico.

La fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -HCG) es otro marcador biológico para estos tumores, esta glucoproteína tiene una vida media de 12 a 36 horas. Se encuentra únicamente en el sincitiotrofoblasto y la placenta como el coriocarcinoma <sup>(13)</sup>

En el Germinoma puro nunca se encuentra  $\alpha$ -FP y sólo en ocasiones la  $\beta$ -HCG.

El valor diagnóstico de los marcadores es limitado, ya que no todos los tumores de células germinales los secretan y hasta un 40% son de histología mixta.

## **TUMORES GERMINALES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)**

### **Epidemiología**

En Europa y América del Norte comprenden 0.3 a 0.5% de todos los tumores cerebrales primarios; en Asia, este tipo de tumores representan al menos 2% de todos los tumores cerebrales.

La incidencia más alta se encuentra en Corea y Japón, donde los germinomas intracraneales constituyen alrededor del 3% de los tumores primarios del encéfalo<sup>(14)</sup>

Estas neoplasias son más frecuentes en la segunda década de la vida, y muestran un marcado predominio en el género masculino en la localización pineal y un ligero predominio femenino en la localización supraselar, aunque algunos reportes describen una prevalencia semejante en ambos sexos<sup>(15)</sup>

Los tumores de células germinales son principalmente neoplasias de jóvenes; la incidencia alcanza un pico entre los 10 y 12 años; 80% o más surgen en estructuras localizadas en torno al tercer ventrículo.

### **Patogénesis**

Se han propuesto tres teorías principales para explicar la presencia de los tumores de células germinales en el cerebro. Dos de ellas proponen una anomalía en el inicio o terminación de la migración de las células germinales primordiales desde el saco vitelino, hacia la cresta neural. La tercera teoría especula que las células germinales primordiales quedarían atrapadas durante el desarrollo del neuroaxis<sup>(16)</sup>

### **Histología**

Estos tumores muestran los mismos patrones histológicos que las neoplasias de células germinales de otras localizaciones.

### **Localización**

Dentro del SNC, la localización más común de los tumores germinales es la región pineal (51%), seguida por la región supraselar (30%), ganglios basales (3%), cerebelo (1%). En un 6% de los casos estos tumores aparecen en forma

sincrónica en región pineal y supraselar. La diseminación a lo largo del tronco cerebroespinal se ha observado en aproximadamente 15% de los pacientes al momento del diagnóstico <sup>(18)</sup>

### **Factores Pronósticos**

Algunos grupos han desarrollado clasificaciones con el fin de proponer una estadificación por riesgo para los tumores germinales. Esto determina la elección del esquema y la intensidad de la quimioterapia.

Los factores pronósticos más importantes se basan en los niveles de marcadores tumorales, el subtipo histológico y la presencia de enfermedad residual.

El Hokkaido Neuro Oncology Group propuso un sistema de clasificación basado en factores pronósticos reconocidos para estas neoplasias <sup>(19)</sup>

Buen pronóstico.

- Germinoma puro solitario
- Teratoma maduro.

Pronóstico intermedio.

- Germinoma con niveles séricos elevados de  $\beta$ -HCG.
- Germinoma diseminado.
- Teratoma inmaduro
- Mixto

Mal pronóstico.

- Teratoma con transformación maligna.
- Carcinoma embrionario.
- Coriocarcinoma
- Mixto

### **Cuadro Clínico**

Los síntomas dependen principalmente de la localización del tumor y pueden acompañarse de disfunción endocrina, hipotalámica, visual y cognitiva.

La duración de los síntomas es de aproximadamente 3 meses o más, antes de que se realice el diagnóstico

Las manifestaciones iniciales son secundarias al aumento de la presión intracraneal. El 70 - 90% de los pacientes se presentan con historia de cefalea, emesis y letargia, que son la triada clásica. La cefalea es característicamente matutina, disminuye parcialmente con el vómito y baja gradualmente de intensidad durante el transcurso del día. Los signos iniciales de incremento en la presión intracraneana generalmente son subagudos, inespecíficos y no localizados.

Cuando la lesión es supraselar, las manifestaciones clínicas son más bien de tipo visual o endocrino: diabetes insípida, hipopituitarismo, detención en el crecimiento, disminución de la agudeza visual o diplopía.

Los tumores de la región pineal usualmente se presentan con signos y síntomas dados por el aumento de la presión intracraneal y en los niños es frecuente la triada de Cushing (hipertensión, bradicardia y bradipnea).

La pseudopubertad precoz puede ser observada tanto en tumores pineales como supraselares.

## **Diagnóstico**

El diagnóstico de tumor germinal del Sistema Nervioso Central se basa en la combinación de sospecha clínica, estudios de imagen, marcadores tumorales en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) y confirmación por biopsia.

Ante la sospecha diagnóstica, se recomienda realizar una serie de estudios como parte de la evaluación inicial. Es obligatoria la determinación de marcadores tumorales en suero y líquido cefalorraquídeo, que pueden estar elevados hasta en 45% de los casos, con una correlación entre ambas determinaciones de más de 60%.

La citología del LCR es de gran importancia para evaluar a los pacientes con sospecha de tumor germinal del SNC y puede facilitar el diagnóstico.

Entre las técnicas de imagen, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son las más utilizadas. Es de elección la RM, ya que ofrece mejores detalles en la anatomía, mayor resolución y visión en distintos planos. La TC no diferencia las distintas variedades histológicas, pero puede orientar el diagnóstico ya que la señal de los germinomas es isodensa, con el parénquima normal.

La biopsia por estereotaxia es actualmente el método ideal para la obtención del tejido necesario para el análisis histopatológico, se requiere una muestras entre 3 y 1 mm.

En casos seleccionados (referencia), cuando existe una imagen sugestiva y marcadores elevados, y particularmente en pacientes de riesgo, puede evitarse la toma de biopsia, sin embargo el estudio histológico es ideal para la confirmación diagnóstica además de que el fragmento de tejido es de gran utilidad para otro tipo de análisis.

Al igual que en otras neoplasias, se requerirán estudios complementarios Osmolaridad urinaria, Densidad urinaria, Electrolitos séricos, radiografías de huesos largos para evaluar la condición orgánica del paciente.

## TRATAMIENTO

### Germinomas

#### *Radioterapia.*

La radioterapia sigue siendo un elemento fundamental en el tratamiento de los TGSNC.

En series de germinomas intracraneales comprobados histológicamente y tratados únicamente con radiación, se han observado tasas de control tumoral entre un 91% y un 100% y tasas de supervivencia del 92% al 100%.

Existe cierto grado de controversia acerca de las dosis óptimas de radiación en germinomas. En varias series, un porcentaje alto de los pacientes con gernimoma recibieron dosis superiores a los 50 Gy.

El grupo alemán de estudio de los tumores germinales MAKEI (maligne keimzlltumoren)<sup>(20)</sup> analizó 60 pacientes con germinomas puros, tratados con sólo radioterapia craneoespinal mas refuerzo al tumor en tres protocolos consecutivos (83/86/89), no aleatorizados. Se redujo la dosis de radiación de 36 + 14 Gy (MAKEI 83/86) a 30 + 15 Gy (MAKEI 89), observando una supervivencia global y libre de recaída, de 100% contra 92 +/4% y 100 contra 88+/4% respectivamente.

Abay y cols<sup>(21)</sup> encontraron una correlación entre las tasas de recurrencia local y las dosis de radiación craneal, esta tasa fue del 12% con dosis mayores a 50 Gy, del 22% con dosis de 40 a 50 Gy y del 43% con dosis de 30 a 40 Gy.

Debido a esta correlación, algunos autores han justificado el empleo de dosis altas de radioterapia. Sung y cols describen una tasa de recidiva del 52% con dosis menores de 45 Gy frente al 7% con dosis de 50 a 55 Gy en pacientes con tumores pineales, la mayoría no biopsiados.<sup>(22)</sup>

La indicación de radiación cráneoespinal en es prácticamente unánime: debe siempre administrarse ante la evidencia de diseminación leptomeningeal o lesiones en médula espinal y puede incluso aplicarse durante quimioterapia. No hay indicación profiláctica para radioterapia cuando no se cumplen estas condiciones.

### *Quimioterapia.*

El grupo cooperativo internacional para el tratamiento de los tumores germinales del SNC (Internacional CNS Germ Cell Tumor Study Group) realizó dos estudios en los que se analizaron setenta y un pacientes (45 con germinomas y 46 con tumores no germinomatosos) tratados con quimioterapia exclusivamente. El primer estudio incluía cuatro ciclos de bleomicina, etopósido y dosis altas de carboplatino (500 mg/m<sup>2</sup> por día, en dos días consecutivos)<sup>(23)</sup> Se evaluó la respuesta después de dos ciclos y dependiendo de ésta, se administraban dos ciclos adicionales o se procedía a la intensificación con ciclofosfamida, con o sin cirugía. La toxicidad aguda del tratamiento fue alta, el 10% de los pacientes fallecieron. La tasa de respuesta completa observada después de 4 ciclos 57%, y un total de 71 (78%) obtuvieron respuesta completa intensificando la quimioterapia o con cirugía. Treinta y cinco casos (45%) mostraron recurrencia o progresión a una media de 13 meses. La mayoría de los pacientes que recayeron pudieron ser rescatados con otros tratamientos y probabilidad de supervivencia a 2 años fue de 84%. Este estudio mostró una alta tasa de falla cuando se eliminó la radioterapia del tratamiento.

### *Tratamiento Combinado con Radioterapia y Quimioterapia.*

La terapia combinada se introdujo con la finalidad de reducir las dosis de radioterapia. La justificación para investigar estos tratamientos en pacientes en quienes se obtienen tasas de control superior al 90% es que para reducir el porcentaje de recurrencias locales se requieren dosis altas de radiación holocraneal y frecuentemente radioterapia cráneoespinal para prevenir recidivas meníngeas, con los consecuentes efectos adversos.

Los tratamientos combinados intentan que la quimioterapia controle la enfermedad meníngea y ventricular microscópica. El control del tumor macroscópico se obtendría mediante el efecto combinado de la quimioterapia y la radiación local. Como objetivo se busca reducir las dosis de radioterapia.

Allen y cols<sup>(24)</sup> trataron 11 pacientes con germinomas empleando ciclofosfamida o una combinación de ciclofosfamida, bleomicina y vinblastina, con lo que disminuyeron la dosis de radioterapia 55 Gy a 33 Gy. Diez de once pacientes permanecían libres de recidiva con un seguimiento de 47 meses.

Jereb y cols<sup>(25)</sup> emplearon ciclofosfamida y dosis reducidas de radioterapia en 5 pacientes obteniendo una tasa de supervivencia del 100% con un seguimiento de 1 a 6 años.

La Société Française de Oncologie Pédiatrique<sup>(26)</sup> analizó 29 pacientes con germinoma, 12 presentaban elevación de la FBHGC. El protocolo de quimioterapia incluyó dos ciclos, la primera parte consistía en la administración de carboplatino y etopósido y la segunda incluía ifosfamida y etopósido. La dosis de radioterapia fue

de 40 Gy a sitio primario con un margen de 1-3 cm. Los pacientes que presentaban líquido cefalorraquídeo positivo fueron tratados con radiación cráneoespinal, con una dosis de 25 a 30 Gy, seguidos de una sobredosis de 10 Gy a los tumores macroscópicos. Reportando una supervivencia global del 98% y supervivencia libre de enfermedad a 3 años del 96%.

El grupo Japonés de estudio de tumores cerebrales pediátricos describe los resultados de tratamiento combinado en 85 pacientes con germinoma, 10 de ellos con sincitiotrofoblasto. Los germinomas puros fueron tratados con dos ciclos de cisplatino y etoposido seguidos de radiación únicamente local, con una dosis de 24 Gy. Un 10% de los pacientes presentaron recidiva. En los pacientes con germinoma y sincitiotrofoblastico se administraron tres ciclos pre-radiación de carboplatino y etopósido y cinco ciclos adicionales post-radiación. El volumen inicial de radiación incluía los ventrículos a una dosis de 30 Gy, para una dosis de 50 Gy al tumor, reportándose una supervivencia del 90%.<sup>(27)</sup>

## **No Germinomas**

Este grupo incluye diversas histologías con diversos comportamientos biológicos y pronóstico. En la actualidad no se ha definido un esquema de tratamiento que pueda considerarse estándar. En la mayoría de los casos, el manejo incluye radioterapia con o sin quimioterapia, la cirugía se emplea con la finalidad de reducir el tamaño o reseca el residual.

### *Radioterapia*

Los resultados en aquellos pacientes que sólo reciben radioterapia han sido por lo general insatisfactorios, ya que en estos tumores son radioresistentes y tienen mayor riesgo de recaída tumoral<sup>(28)</sup>

### *Quimioterapia*

Stewart y cols, en un estudio de 20 pacientes con diagnóstico de TGSNC<sup>(29)</sup> emplearon un esquema de quimioterapia cisplatino, etopósido, ciclofosfamida y bleomicina. Los pacientes que alcanzaron la remisión completa después de dos ciclos recibieron dos cursos de carboplatino, etoposido y bleomicina y aquellos con remisión completa después de cuatro ciclos de tratamiento recibieron una dosis adicional del régimen ambos esquemas. Aquellos que no tuvieron remisión completa después de cuatro ciclos fueron sometidos a cirugía o radiación.

### *Tratamiento Combinado con Radioterapia y Quimioterapia.*

La combinación de quimioterapia y radioterapia es el tratamiento recomendado para los tumores germinales no germinomas.

En un estudio multicéntrico realizado en los EE. UU. que incluyó 18 pacientes, 12 de ellos con tumores mixtos, se administraron 6 a 8 ciclos de cisplatino y etopósido. La dosis de radioterapia local fue de 55 Gy. La supervivencia global obtenida fue de 74%, con supervivencia libre de enfermedad de 56% <sup>(30)</sup>

Un estudio de la Universidad de Hokkaido empleando una combinación de ifosfamida, cisplatino y etopósido con radioterapia cráneoespinal a dosis de 24 Gy y dosis total de 50 Gy al primario <sup>(31)</sup>. Se obtuvo una supervivencia libre de enfermedad del 66% en un grupo de 6 pacientes, tres de los cuales presentaban tumores mixtos con germinoma y teratoma.

Los coriocarcinomas, tumores de senos endodérmicos y carcinomas embrionarios puros o mixtos, constituyen el subgrupo de los germinales no-germinomas con peor pronóstico.

#### *Papel de la Resección Quirúrgica en los Tumores No Germinomatosos.*

Los teratomas maduros son los únicos tumores germinales intracraneales histológicamente benignos y la resección quirúrgica completa es el tratamiento de elección.

La cirugía exclusiva conlleva un riesgo elevado de fracaso en los teratomas inmaduros o con transformación maligna.

Desde el punto de vista terapéutico, la cirugía tiene limitaciones. La exéresis debe restringirse a los casos raros de tumores residuales tras el uso de quimioterapia y radioterapia siempre y cuando los marcadores tumorales se hayan negativizado.

Esta modalidad terapéutica puede producir secuelas neurológicas tales como retraso en el crecimiento, alteraciones endocrinológicas.

### **III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los resultados del tratamiento empleado en los pacientes con Tumores de células Germinales primario del sistema nervioso central en el Hospital Infantil de México?

### **IV. JUSTIFICACIÓN**

Existen varias series que muestran los resultados de diversos autores en este grupo de neoplasias poco frecuentes del SNC, sin embargo el tratamiento para algunas de ellas no está completamente definido

Al lo largo de las últimas dos décadas el tratamiento de los tumores de células germinales del SNC ha cambiado significativamente en nuestro hospital, yendo del intento de resección o diagnóstico empírico y administración de sólo radioterapia a la toma de biopsia por estereotaxia con terapia combinada dirigida al subtipo histológico.

A pesar de los cambios realizados en el tratamiento de los TGSN dentro de nuestro hospital y de los aparentes logros, no se ha hecho un análisis de los resultados obtenidos en el tratamiento de estas neoplasias.

Esta revisión pretende evaluar estos resultados y conocer si han mejorado las tasas de supervivencia, disminuido las secuelas y si la toxicidad del esquema empleado es aceptable, con el fin de servir como referencia para el desarrollo de protocolos futuros.

### **V. OBJETIVOS**

General.

Conocer los resultados del tratamiento para tumor germinal del sistema nervioso central en nuestro hospital como base para el desarrollo de protocolos futuros.

Específicos.

Determinar la frecuencia de tumores de células germinales del SNC en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Identificar la proporción de las distintas variedades histológicas.

Determinar la respuesta de la quimioterapia prerradiación con la radioterapia como esquema del tratamiento.

Comparar los resultados obtenidos a través del tiempo en términos de toxicidad y supervivencia cuando se emplearon diferentes dosis de radioterapia y quimioterapia

Describir las secuelas encontradas en los sobrevivientes.

## **VI. HIPÓTESIS**

Los resultados obtenidos en nuestra institución en el tratamiento de pacientes con TGSNC empleando quimioterapia y radioterapia son semejantes a los descritos en la literatura internacional.

## **VII. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio de serie de casos, retrospectivo, descriptivo, comparativo.

## **VIII. MATERIAL Y MÉTODOS**

Revisión retrospectiva de todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de Tumor Germinal del SNC atendidos en el Hospital Infantil de México en el periodo comprendido de enero de 1991 a enero del 2006

De cada uno de los expedientes se registraron los siguientes datos: edad al diagnóstico, sexo, tiempo de evolución, síntomas, hallazgos a la exploración física, localización, hallazgos tomográficos y/o de resonancia magnética, marcadores tumorales, hallazgos histopatológicos, quimioterapia prerradiación, respuesta a quimioterapia después de dos y cuatro ciclos (por imagen y marcadores tumorales), dosis y campos de radioterapia, quimioterapia posradiación, complicaciones del tratamiento, secuelas y causa de muerte cuando esta haya ocurrido.

El material histopatológico fue revisado nuevamente por un patólogo para reclasificar a cada una de las neoplasias.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

Criterios de Inclusión

- 1.- Cualquier género.
- 2.- Diagnóstico de tumor germinal por patología o imagen altamente sugestiva con marcadores tumorales positivos.
- 3.- Ningún tratamiento oncológico previo

4.- Contar con expediente completo.

Criterios de Exclusión

Abandono de tratamiento por causa distinta a la progresión de la enfermedad

## VARIABLES DE INTERÉS

Respuesta a quimioterapia preradiación

Toxicidad

Supervivencia libre de evento

Supervivencia global

Secuelas

### Definición Operativa de las Variables

Respuesta a quimioterapia: se evaluó con base en la respuesta al tratamiento antineoplásico administrado antes de radiación.

Respuesta completa: definida como la normalización de marcadores séricos y desaparición de tumor por imagen o ausencia de tumor en el tejido resecado (sólo fibrosis, necrosis, tejido maduro por histopatología)

Respuesta Parcial: definida como reducción mayor del 50% del volumen de tumor, calculada por el diámetro máximo con marcadores séricos normales o persistencia de tejido maligno en la histología posquimioterapia.

No respuesta: menos del 50% de la reducción del tamaño en el tumor, o persistencia de marcadores.

Progresión: definida como incremento del tumor y marcadores séricos elevados.

Toxicidad: en base a los criterios de la OMS (ver anexo 1)

Talla baja: estatura que se encuentra dos desviaciones estándar por debajo de la media o inferior a la tercera percentila para su edad.

Supervivencia libre de evento: tiempo transcurrido de la remisión a la recaída, muerte por la neoplasia o el tratamiento, aparición de una segunda neoplasia o abandono debido a progresión.

Supervivencia global: tiempo transcurrido del diagnóstico a la fecha de muerte o último contacto.

## **IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Estadística descriptiva empleando frecuencias simples, porcentajes, medias y rangos de las variables analizadas.

La supervivencia libre de evento y supervivencia global fueron estimadas por el método de Kaplan-Meier.

## **X. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Dado que se trata de un estudio retrospectivo, no hay consideraciones éticas que hacer.

## **XI. RESULTADOS**

Durante el periodo de 15 años analizado, se registraron un total de 30 casos con diagnóstico de tumor germinal del sistema nervioso central.

Se excluyeron 6 pacientes por no contar con el expediente en el archivo clínico.

Se excluye un paciente del estudio por presentar múltiples abandonos durante el tratamiento

### ***Características de los Pacientes***

De los 23 casos revisados, se encontraron 20 del sexo masculino (86.9%) y 3 femenino (13.1%), relación M:F 6.6:1

Con mediana de 11 años y media de 9.7 años, el rango de 2 a 15 años. La distribución por grupos de edad a la presentación fue: menores de un año: cero, de 1 a 4 años 3 casos (13%), de 5 a 14 años 20 (87%) y ninguno mayor de 15 años.

En lo que respecta a localización, 10 (43.4%) se encontraban en región pineal, 4 (17.4%) en tercer ventrículo, 4 (17.4%) en región supraselar, 3 (13%) en hipotálamo, uno (4.4%) en región selar y uno (4.4%) en tálamo.

El motivo de consulta fue cefalea en 15 casos (65.2%), disminución de agudeza visual en 6 (26%) y poliuria con polidipsia en 2 casos en quienes se diagnosticó posteriormente diabetes insípida (8.8%). Cuatro pacientes presentaban pubertad precoz asociada a la cefalea y en dos casos los síntomas anteriores se acompañaron además de crisis convulsivas.

Ocho pacientes (33%) presentaron compromiso de pares craneales, y los más afectados fueron el tercero en 3 casos, el sexto en 3 y el séptimo en 2 pacientes.

### ***Diagnóstico***

#### **Radiológico**

La evaluación diagnóstica inicial incluyó TC en 11 (47.8%) casos, RM en 5 (21.8%) y ambas en 7 (30.4%).

#### **Histológico**

Se estableció diagnóstico histopatológico en 21 casos y en dos pacientes éste se hizo por incremento en los niveles séricos y en líquido cefalorraquídeo de  $\alpha$ FP y  $\beta$ HGC asociados a imagen tomográfica sugestiva de tumor germinal.

De los 21 pacientes en quienes se tomó biopsia, los subtipos histológicos reportados fueron germinoma puro en 15 (65.2%), germinal mixto en 3 (13%), teratoma inmaduro en 2 (8.7%) y teratoma maduro en 1 (4.3%)

### Marcadores Tumorales

En 21 de los 23 pacientes se midieron marcadores tumorales, en 6 de ellos sólo se hizo determinación en suero, en 5 sólo en LCR y 10 tuvieron ambos. Antes de 1996 no se hacía medición de marcadores en todos los casos y cuando ésta se hacía, casi siempre era sólo en sangre.

Se encontró elevación de alguno de ellos sólo en suero en 4, únicamente en LCR en 7 y en ambos sitios en 5.

Dos de los 3 casos de teratoma tuvieron elevación de marcadores tumorales. De igual manera, 8 de los 16 pacientes con diagnóstico histopatológico de germinoma puro, presentaron incremento significativo en suero y/o LCR de marcadores tumorales. Todos estos casos fueron catalogados como tumores germinales mixtos. Sólo un caso fue considerado como teratoma (maduro) y 9 casos como Germinomas Puros.

### ***Tratamiento***

El abordaje quirúrgico inicial fue biopsia por esterotaxia en 15 (69.5%), resección parcial en 6 (21.7%), en ningún caso se obtuvo resección completa y en dos pacientes no se hizo realizó cirugía al diagnóstico.

Dos pacientes fallecieron por complicaciones posquirúrgicas inmediatas antes de recibir tratamiento con quimioterapia o radioterapia, ambos con diagnóstico de Germinoma Puro.

De los tres casos con diagnóstico histológico de teratoma puro (maduro o inmaduro) uno fue tratado con cirugía y radioterapia, y los 2 pacientes que tuvieron elevación de marcadores tumorales no se consideraron como puros, por lo que recibieron quimioterapia y radioterapia para el componente maligno.

Dentro de los pacientes con tumores que no fueron teratoma y sí recibieron manejo oncológico, 2 casos de germinoma puro fueron tratados únicamente con radioterapia después del procedimiento quirúrgico. La dosis fue de 30 Gy a cráneo y 25 Gy de incremento al primario. Estos casos se trataron en la época 2 (ver más adelante)

Un paciente con tumor no germinomatoso recibió únicamente 6 ciclos quimioterapia y resección de tumor residual, sin especificarse porque fue omitida la radioterapia.

Trece pacientes recibieron terapia combinada (quimioterapia + radioterapia), de ellos, 2 con diagnóstico de Germinoma puro y 11 con algún componente no germinomatoso, (tumor de senos endodérmicos, coriocarcinoma o carcinoma embrionario). El esquema de tratamiento para estos casos varió a lo largo del tiempo.

De 1993 a 1996 (época 1) se trataron 4 pacientes (0 germinomas y 4 no germinomas). El esquema de quimioterapia empleado tanto para germinomas como no germinomas consistía únicamente en carboplatino (CBP) a 300 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 2 con etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> días 1, 2 y 3. En dos casos se administró cisplatino 90mg/m<sup>2</sup> (día 1) con etopósido 150mg/m<sup>2</sup>. Las dosis de radioterapia en esta época iban de 30 Gy a cráneo, 25 Gy a sitio primario y 30 Gy a médula espinal, todos excepto uno recibieron RT a éste último sitio.

De 1997 a junio del 2004 (época 2), se trataron 5 pacientes (1 germinoma y 4 no germinomas). Hasta 1999, tanto germinomas como no germinomas ciclofosfamida 2000 mg/m<sup>2</sup> (día 1) en dosis escaladas hasta 4 gramos/m<sup>2</sup>, con MESNA al 100% de la dosis de ciclofosfamida; carboplatino 450 mg/m<sup>2</sup> (días 1 y 2) y etopósido 200 mg/m<sup>2</sup> (días 1, 2 y 3). A partir de 1999, se eliminó la ciclofosfamida del esquema para aquellos pacientes con germinomas puros. Las dosis de radioterapia durante estos años eran de 30 Gy a cráneo, 20 Gy al sitio primario y se suspendió la radioterapia a médula espinal.

En esta época se trataron dos pacientes más con tumor no germinomatoso, pero fallecieron después del 2º ciclo de quimioterapia, antes de iniciar radiación.

De julio 2004 a enero 2006 (época 3), se han tratado hasta el momento 4 pacientes (1 germinoma y 4 no germinomas). Se redujeron las dosis de quimioterapia empleando ciclofosfamida 2000 mg/m<sup>2</sup> (día 1), con MESNA al 100% de la dosis de ciclofosfamida; carboplatino 300 mg/m<sup>2</sup> (días 1 y 2) y etopósido 150 mg/m<sup>2</sup> (días 1, 2 y 3), con Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos a 5 mcg/Kg/día por 10 días. Las dosis de radioterapia durante estos años se redujeron para dar 30 Gy solo a sitio primario con margen amplio en los pacientes que recibieron quimioterapia prerradiación y mostraron buena respuesta.

### ***Respuesta a tratamiento***

El paciente con teratoma inmaduro que se trató con cirugía + radioterapia sigue vivo libre de enfermedad a 121 meses.

De los pacientes con germinoma puro tratados sólo con radioterapia después del procedimiento quirúrgico, el primer caso (paciente 1) mostró respuesta completa después de radioterapia, documentada por TC y RMN y continua viva libre de enfermedad a 42 meses de seguimiento. El segundo caso (paciente 6) tuvo una reducción de sólo 20% después de radioterapia. Se consideró irreseccable y debido a la persistencia del tumor, con progresión 10 meses después de terminada la

radioterapia se administraron 2 ciclos de quimioterapia con ciclofosfamida, carboplatino y etopósido, sin ninguna respuesta. El tumor envuelve a las arterias y dado el riesgo quirúrgico no se intentó resección, decidiendo dejar únicamente en observación y hasta el momento esta vivo a 32 meses del diagnóstico.

Sólo un caso de tumor no germinomatoso fue tratado exclusivamente con quimioterapia, en este paciente se logró negativización de marcadores tumorales y una respuesta parcial por imagen, se sometió a una segunda cirugía para resección del tumor residual y el estudio histopatológico demostró únicamente teratoma.

De los trece pacientes que recibieron terapia combinada (quimioterapia + radioterapia), la respuesta fue:

De los 4 casos tratados de 1993 a 1996, en tres se realizó resección parcial seguida de radioterapia y quimioterapia adyuvante con CBP + Etopósido. En el primer caso (paciente 3), la resección que fue del 50% y recibió 4 ciclos de quimioterapia, el paciente se encuentra vivo libre de enfermedad a 99 meses. En el segundo paciente la resección fue del 85%, seguida de radioterapia y 4 ciclos de quimioterapia adyuvante, después de los cuales mostró incremento de alfa feto proteína sérica se dieron 4 ciclos del mismo esquema y actualmente se encuentra libre de enfermedad y vivo a 76 meses. En el tercer paciente (caso 15), se realizó resección del 80%, al concluir radioterapia, recibe su primer ciclo de quimioterapia con cisplatino y etopósido y muere a los 11 días postquimioterapia por toxicidad. En el último caso (paciente 4) se realizó sólo biopsia y al concluir la radioterapia, se le dieron 6 ciclos de CBP + Etopósido, con respuesta tomográfica completa después del 2º ciclo, el paciente continua vivo a 85 meses.

En los 5 casos tratados de 1997 a 2004. El paciente con diagnóstico de germinoma puro con respuesta completa al concluir los seis ciclos de quimioterapia 2 pacientes con tumor no germinomatoso con marcadores negativos al segundo ciclo de quimioterapia, se encuentran vivos, libres de enfermedad con seguimiento a 103 y 48 meses. No se evaluó la respuesta en los dos casos que fallecieron antes de iniciar radiación.

El paciente 7, se documentó marcadores negativos al tercer ciclo de quimioterapia, este paciente recibió 6 ciclos con respuesta parcial por imagen de RMN se identifica tumor de 3x3.8 cm. El paciente no es candidato a resección por presentar elevada mortalidad, hasta el momento se encuentra vivo a 36 meses.

En los 5 casos tratados después de 2004, todos recibieron quimioterapia prerradiación, radioterapia y quimioterapia neoadyuvante, el número de ciclos de QT fue de 6 en todos los casos. En 4 pacientes se observó respuesta completa demostrada por imagen y negativización de marcadores tumorales, en 3 después del 2º ciclo y en dos después del 4º. Todos se encuentran vivos, libres de enfermedad en un seguimiento de 9 a 15 meses.

## **Toxicidad**

Con el primer esquema (época 1), se dieron 20 ciclos a 4 pacientes, sólo un caso (paciente 15) presentó neutropenia grave, a los ocho días de haber recibido su primer ciclo de quimioterapia, el esquema aplicado fue cisplatino más etopósido, en este paciente se aislaron para candida sp, enterobacter cloacae de hemocultivos y finalmente muere por choque séptico. Este fue el único evento de toxicidad.

Con el segundo esquema (época 2) se dieron 24 ciclos a 5 pacientes. Se registraron 6 eventos de neutropenia y fiebre. Hubo 3 eventos de toxicidad hematológica grados 3 y 4 (anemia, neutropenia y trombocitopenia). Un paciente desarrolló candidiasis esofágica. El tiempo promedio de hospitalización de estos eventos fue de 18 días. En este grupo se reporta una muerte por neumonía y choque séptico (paciente 14). Las otras dos muertes ocurridas durante quimioterapia prerradiación fueron debidas a choque hipovolémico por sangrado de tubo digestivo en un caso (paciente 17) y a choque séptico y pancreatitis en el otro (paciente 16)

Con el tercer esquema (época 3) se dieron 30 ciclos a 5 pacientes. Se registraron 8 eventos de neutropenia y fiebre, 2 pacientes presentaron colitis neutropénica, el tiempo promedio de hospitalización fue de 10 días. Hubo 5 eventos de toxicidad hematológica grado 4 y ninguna muerte por toxicidad

## **Supervivencia**

La supervivencia libre de evento para el grupo de 22 pacientes que tuvieron diagnóstico de germinoma o no germinoma de acuerdo a histología es de 80% para germinomas puros y de 70.6 para los no germinomas, independientemente del tratamiento ( $p=0.25$ ) (Figura 1). Se excluyó el paciente con teratoma, ya que en esta neoplasia el manejo recomendado es sólo cirugía y se tuvimos sólo un caso.

Analizamos aparte la supervivencia en los 16 casos tratados con terapia combinada en función del esquema empleado (época de tratamiento), independientemente de la histología, encontrando una supervivencia libre de evento del 75% en la época 1, 75% en la época 2 y 100% en la época 3 ( $p=0.5$ ). Incluimos a los dos pacientes que murieron durante quimioterapia prerradiación, ya que estaban incluidos en el protocolo de la época 2 y las muertes fueron debidas a toxicidad. La figura 2 muestra la SLE en este grupo.

De las 6 muertes que se presentaron en este grupo, dos fueron debidas a complicaciones posquirúrgicas después de realizar resección del tumor y de cambio de la válvula ventrículo peritoneal. Cuatro fallecimientos fueron secundarios a toxicidad por quimioterapia, un caso en la época 1 y tres en la

época 2 ocurrieron durante la primera época (esquema 1). No se han registrado de muertes durante la época 3.

### **Secuelas**

De los 23 pacientes evaluados, 13 desarrollaron algún tipo de secuela relacionadas con la enfermedad o el tratamiento.

Tres pacientes tuvieron sólo talla baja, todos habían recibido radioterapia a cráneo en dosis de 30 Gy, con 25 Gy a sitio primario y en un caso se dio también una dosis adicional de 30 Gy a medula espinal. La edad de tratamiento fue de 11 años en dos casos y de 10 en uno.

Se documentó hipotiroidismo e hipogonadismo en un paciente tratado durante la época 2 con quimioterapia prerradiación, radioterapia con dosis total de 50 Gy, y 4 ciclos más de quimioterapia adyuvante, a la edad de 11 años.

Tres pacientes debutaron con disminución de la agudeza visual y de acuerdo con el examen oftalmológico en dos de ellos, la visión mejoró terminar el tratamiento. El primer paciente recuperó casi completamente la visión. En el segundo caso que se presentó con amaurosis total, actualmente puede enfocar objetos cercanos. El tercer paciente hasta el momento tiene visión mínima, con mínima capacidad para ubicar objetos.

En dos pacientes se presentó diabetes insípida al diagnóstico, estos casos fueron tratados con quimioterapia y radioterapia, las dosis de radiación aplicadas fueron de 30 Gy, hasta el momento ambos pacientes se encuentran en tratamiento sustitutivo con vasopresina.

Sólo un caso persiste con déficit motor (síndrome rígido acinético) a 8 años de concluido el tratamiento. Este paciente fue tratado con el esquema 2, y sometido a una segunda cirugía por tumor residual.

Tres pacientes tienen evidencia de déficit neurocognitivo con mal aprovechamiento escolar. Todos ellos recibieron dosis totales de radioterapia de 50 Gy a cráneo. En una paciente se resecó 80% del tumor y no se dio quimioterapia y en los otros dos se tomó sólo biopsia y se administró quimioterapia antes y después de la radiación.

## XII. DISCUSIÓN

Dentro de las neoplasias del Sistema Nervioso Central, los tumores germinales son de las menos frecuentes, se presentan uno a dos casos por año.

Nuestra serie coincide con lo descrito en la literatura en cuanto a la relación entre géneros, ya que encontramos una frecuencia significativamente mayor más frecuente en el sexo masculino. De igual manera, el pico de presentación descrito es a los 11 años, que es exactamente la mediana que encontramos.

Matsutani<sup>(32)</sup> encontró en una serie de 98 pacientes con tumores de células germinales que el 56%, se localizan en la glándula pineal, en segundo lugar en la neurohipofisis y en tercer sitio en los ganglios basales. En cuanto al sitio más frecuente, estos datos coinciden con nuestros hallazgos aunque el segundo lugar de frecuencia fue el tercer ventrículo y el tercero la región supraselar.

La mayoría de las series reportan una mayor proporción de germinomas, nosotros encontramos sólo 9 (37.5%) germinomas puros.

Se refiere que más del 90% de los pacientes con tumores del sistema nervioso central se presentan con alguna manifestación neurológica. Los tumores germinales tienen la particularidad de que debido a su localización y a la propiedad de algunos de ellos de secretar gonadotropinas, pueden acompañarse de signos y síntomas propios, como alteraciones visuales y disfunción endocrina. En nuestra serie encontramos cambios en agudeza visual en 26% de los casos y alteraciones endocrinas (diabetes insípida, detención en el crecimiento y pubertad precoz) en 39.1% como componentes del cuadro clínico inicial.

El intento de resección primaria se ha asociado a una elevada morbilidad y mortalidad. La toma de biopsia por estereotaxia ha disminuido las complicaciones, permitiendo establecer el diagnóstico histopatológico en un mayor número de pacientes, aunque en ocasiones la cantidad de la muestra no permite distinguir las variedades histológicas. Desde hace más de una década la biopsia estereotáxica ha jugado un importante papel en el abordaje diagnóstico inicial dentro de nuestro hospital, este procedimiento se realizó en 69.5% de los casos.

En tumores de células germinales se espera una correlación entre variedad histológica y marcadores tumorales. En nuestro estudio encontramos que estas determinaciones permitieron identificar componente maligno en dos casos de teratoma y componente no germinomatoso en 15 casos que habían sido catalogados como germinomas puros, la razón es que en ocasiones puede haber presencia focal de alguno de estos componentes y no identificarse en todos los cortes, particularmente en muestras escasas.

El tratamiento de los pacientes con tumores germinales del sistema nervioso central está en evolución y no se ha establecido un estándar definitivo.

En el pasado y todavía en algunos centros, la radioterapia ha sido el componente más importante del tratamiento, particularmente en los casos de germinoma puro. Muchas series indican que cuando se emplea como única modalidad, permite obtener tasas de supervivencia libre de enfermedad de alrededor del 90% en los pacientes con germinoma puro, sin embargo se requieren dosis altas de radiación para alcanzar esta cifra. Lo anterior tendría dos implicaciones: si se desea reducir la dosis, la tasa de recaída aumenta y si se emplean dosis altas, se incrementan los efectos adversos.

El empleo de quimioterapia ha permitido reducir las dosis y limitar los campos de radiación <sup>(33)</sup>. En nuestro hospital esta disminución se ha hecho a lo largo del tiempo, primero se eliminó la radioterapia espinal profiláctica y posteriormente se redujo la dosis total a cráneo en los casos que recibían quimioterapia, con lo que esperamos disminuir los efectos a largo plazo, incluyendo segundas neoplasias.

Los esquemas más ampliamente usados incluyen derivados del platino, en combinación con etopósido, bleomicina, vinblastina, alquilantes del tipo de la ifosfamida y ciclofosfamida. Algunos autores han limitado el uso del cisplatino por la toxicidad.

Nosotros hemos empleado una combinación de dos o tres fármacos y la principal modificación hecha a lo largo del tiempo radica en el empleo de ciclofosfamida en la intensidad de las dosis de quimioterapia dosis utilizada. Sin embargo, la alta quimio y radiosensibilidad de los germinomas puros no justifica el uso de esquemas muy intensos como primera línea.

Los esquemas empleados en este tipo de tumores no son generalmente muy intensos. La quimioterapia esta asociada en mayor número de efectos tóxicos en la mayoría de los pacientes. La fiebre asociada a neutropenia, anemia y trombocitopenia esta reportado en la mayoría de los casos, La muertes están relacionadas con desarrollo bacteriano, sepsis por hongos.

Nuestra serie es relativamente pequeña, por lo que resulta difícil comparar grupos de tratamiento, pero parece ser que el esquema en el que se emplearon dosis más altas se asoció a un mayor número de complicaciones y mas muertes por toxicidad, en la época 1 sólo se presentó una muerte por toxicidad en los 4 pacientes tratados, en la época 2 se presentaron 3 muertes en 7 casos y ninguna en la época 3. Llamando la atención que el control tumoral fue inclusive mejor con el último esquema.

La menor intensidad de quimioterapia empleada en la época 1 parece haber ocasionado pocos eventos de toxicidad, sin embargo en los casos tratados en esta época, se hicieron resecciones más amplias y se dieron mayores dosis de radiación, que explican los buenos resultados obtenidos en 3 de los 4 casos.

La frecuencia de secuelas se ha relacionado con las dosis de radioterapia y la edad de administración, algunos autores han reportado mayor incidencia en los

adolescentes, del efecto en el crecimiento. En las niñas los efectos gonadales son más frecuentes <sup>(34)</sup>.

Otros órganos afectados en menor frecuencia son la glándula tiroidea, pulmón y cuello). Con dosis mayor de 50 Gy. En nuestra serie los pacientes mas afectados son en la época 1, donde se reportan 13 % endocrinas, 13 % en el crecimiento.

La supervivencia descrita para germinoma puro es en general muy buena (alrededor del 100%); nuestra supervivencia libre de evento en este grupo se redujo por un caso de fallecimiento después de la cirugía primaria, y el caso de un paciente que se manejó sólo con radioterapia y nunca alcanzó remisión completa, aunque continua vivo con actividad, la cifra final es aceptable (80%). En el caso de los no germinomas se ha encontrado un resultado menos favorable, nosotros tuvimos una supervivencia libre de evento de 73.3%, que es similar e incluso mejor lo reportado en otras series. La diferencia que encontramos entre germinomas y no germinomas no fue significativa.

Cuando comparamos las épocas de tratamiento (sin separar histologías dado lo pequeño de los grupos), encontramos que la supervivencia libre de evento fue igual en las épocas 1 y 2 (75%) y mejor en la época 3 100%. A pesar de que la diferencia no fue estadísticamente significativa, sí parece ser que el no intentar resección extensa al diagnóstico y emplear quimioterapia prerradiación, el haber disminuido las dosis de quimioterapia y agregar factor estimulante de colonias ha disminuido las muertes relacionadas con el tratamiento sin reducir las tasas de respuesta. Si bien es cierto que este grupo es el de menor tiempo de seguimiento, las recaídas son poco frecuentes en este tipo de neoplasias una vez que se ha obtenido respuesta completa.

Con el tratamiento actual, dirigido principalmente a subtipo histológico, se han alcanzado altas tasas de curación en tumores de células germinales del Sistema Nervioso Central, aunque todavía se presenta un importante número de secuelas en estos pacientes, por lo que gran parte de los estudios futuros deberán concentrarse en limitar los efectos a largo plazo.

### **XIII. CONCLUSIONES**

1. Nuestra serie mostró una mayor proporción de tumores no germinomatosos en comparación con lo reportado en la literatura
2. Las características clínicas de nuestros pacientes no difieren significativamente de lo descrito en la literatura internacional, aunque los marcadores tumorales fueron importantes en la clasificación de cada caso.
3. El intento de resección primaria puede asociarse a morbilidad y mortalidad perioperatoria, por lo que de no ser factible la resección, es más recomendable sólo realizar biopsia y posteriormente administrar quimioterapia y radioterapia.
4. Todas las muertes ocurridas fueron debidas a tratamiento y en los casos que recibieron quimioterapia, la proporción estuvo en relación a la intensidad de dosis.
5. Los germinomas muestran una buena sensibilidad a la combinación de Carboplatino y etopósido y tumores de células germinales con componente de tumor de senos endodérmicos, carcinoma embrionario y coriocarcinoma responde de manera excelente cuando se agrega ciclofosfamida.
6. La intensidad de la dosis de quimioterapia no parece mejorar el control tumoral ni la supervivencia y por el contrario si incrementar el número de eventos de toxicidad.
7. No se recomienda el empleo de radioterapia como tratamiento exclusivo para germinomas o tumores no germinomatosos, pues aunque el los primeros se pueden obtener buenas tasas de supervivencia, las dosis de radioterapia requeridas se asocian a mayor frecuencia de secuelas.
8. La terapia combinada (quimioterapia y radioterapia) permite un buen control de estas neoplasias, con menos efectos a largo plazo
9. Los pacientes de nuestra serie mostraron una tasa de secuelas semejante a la descrita en otros estudios.

#### **XIV. REFERENCIAS**

- 1.- Dorothy S, Rusell, Lucian J. Pathology of Tumours of the Nervous System, Fifth Edition 1990; 668-76 .
- 2.-James G, Scout D, Jei- Yi F, Julie A, et al. Trends in Cancer Incident among Children in the U.S. Cancer 1996;78:532
- 3.-Young JL, Ries LJ, Silverberg E, et al. Cancer incident, survival and mortality for children younger than age 15 years. Cancer 1986;58:598)
- 4.-Rickert CH, Simon R. Comparative genomic hybridation in pineal germ cell tumors. J Neuropathol Exp Neurol 2000 sep; 59(9): 815-21).
- 5.-Hoei-Hansen Ce, Sehested A. New evidence for the origin of intracranial germ cell tumours from primordial germ cells: expression of pluripotency and cell differentiation markers. J. Pathol. 2006 May; 209(1): 25-33.
- 6.- Jennings MT, Gerlman RR, Hochberg F. Intracranial germ cell tumors: natural history and pathogenesis. J Neurosurg 1985; 63(1): 155-167
- 7.-Sawamura Y. Current diagnosis and treatment of central nervous system germ cell tumours. Curr Opin Neurol 1996;9:419-423
- 8.-Dehner LP. Gonadal and extragonadal germ cell neoplasia of childhood .Human Pathol 1983;14:493-511.
- 9.- Lo Courto M, Lumia F, Alaggio R, Cechetto G et al. Malignant germ cell tumors in childhood: Results of the First Italian Cooperative Study "TCG 91". Med Pediatr Oncol 2003;41:417-425).
- 10.- Carsten Bokemeyer, Jean-P. Droz, Alan Horwich, Arthur Gerl. Extragonadal Seminoma. Cancer 2001;91:1394-1401).
- 11.-Nichols CR, Saxman S, Williams SD, et al. Primary mediastinal seminomatous germ cell tumors: A modern single institution experience. Cancer 1990;65:1641-1646.
- 12.- Balmaceda C, Modak S, Finlay J. Central nervous system germ cell tumours. Semin Oncol 1998;25(2):243-250
- 13.- Cole LA, Sutton JM. Selecting an appropriate hCG test for managing gestational trophoblastic disease and cancer J Reprod Med (Jul) 2004; 49(7):545-553

- 14.- Kuratsu, J., Ushio, Y. Epidemiological study of primary intracranial tumor in childhood. *Pediatr Neurosurg* 1996; 25: 240-246 .
- 15.- Pinkerton CR. Malignant germ cell tumours in childhood. *Eur J Cancer* 1997;33(6):895-902.
- 16.- Legido A, Packer RJ , Sutton LN, et al. Suprasellar germinomas in childhood. *Cancer* 1989; 63: 340-4
- 17.- Glenn OA, Barkovich AJ: Intracranial Germ Cell Tumors: A comprehensive review of proposed embryologic derivation. *Pediatric Neurosurg* 1996; 24: 245-51
- 18.- Kun LE. Brain tumours in children. In: Perez CA, Brandy LW, editors. *Principles and practice of radiation oncology*. 3er edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. p 207.
- 19.-Sawamura Y. Current diagnostic and treatment of central nervous system germ cell tumors. *Curr Opin Neurol* 1996;9: p 419
- 20.- Bamberg M, Kortmann RD, Calaminus G. et al. Radiation therapy for intracranial germinoma: results of the German cooperative prospective trial MAKEI 83/86/89. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2585-2592
- 21.- Abay EO, Laws ER. Grado GL et al. Pineal tumors in children and adolescents. Treatment by CSF shunting and radiotherapy. *J Neurosurg* 1981; 55: 889-895
- 22.- Sung DI, Harisiadis L, Chang CH. Midline pineal tumors and suprasellar germinomas: Highly curable by irradiation. *Radiology* 1978; 128: 745-751)
- 23.- Balmaceda C, Heller G, Rosenblum M. et al. Chemotherapy without irradiation a novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors: results of an international cooperative trial. The First International Central Nervous System Germ Cell Tumor Study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2908-2915
- 24.- Allen JC, Kim JH, Packer RJ. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed germ-cell tumors of the central nervous system. *J Neurosurg* 1987; 67: 65-70.
- 25.- Jereb, Zupancic N, Petric J. Intracranial germinoma: report of seven cases. *Pediatr Hematol Oncol* 1990; 7: 183-188.
- 26.- Baranzelli MC, Patte C, Bouffet E. et al.. Nonmetastatic intracranial germinoma: the experience of the French Society of Pediatric Oncology. *Cancer* 1997; 80: 1792-1797

27.- Matsutani M, and The Japanese Pediatric Brain Tumor Study Group. Combined chemotherapy and radiation therapy for CNS germ cell tumors the Japanese experience. J Neurooncol 2001;54:311-316)

28.- Dearnaley DP, A'Hern RP, Whittaker S, Bloom HJ. Pineal and CNS germ cell tumors: Royal Mariden Hospital experience 1962-1987. Int Radiat Oncol Biol Phys 1990; 18: 77-781.

29.- Stewart K, Hayden O, Blanca D, et al. Primary Chemotherapy for Intracranial Nongerminomatous Germ Cell Tumors: Results of Second International CNS Germ Cell Study Group Protocol J Clin Oncol 22: 846-853,2004

30.- Robertson PL, DaRosso RC, Allen JC. Improved prognosis of intracranial non-germinoma germ cell tumors with multimodal therapy. J Neurooncol 1997;32:71-809

31.- Aoyama H, Shirato H, Ikeda J, Sawamura Y. Induction chemotherapy followed by low-dose involved-field radiotherapy for intracranial germ cell tumors. J Clin Oncol 2002;20: 857-865.

32.- Matsutani M, Sano K, Takakura K, et al. Primary intracranial germ cell tumors: A clinical analysis of 153 histologically verified cases. J Neurosurg 86:446-455, 1997

33.- Borg M. Germ Cell of the Central Nervous System in Children. Med Pediatric Oncol 2003; 40:367-374,)

34.- Halperin EC, Constine LS, Tarbell Nj, Kun LE. Editors. Late effects of cancer treatment. In: Paediatric radiation oncology, 3<sup>rd</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p 457-537)

**Tabla 1. Características generales de 23 pacientes con diagnóstico de Tumor Germinal del Sistema Nervioso Central tratados en el Hospital Infantil de México de enero 1991 a enero 2006**

Paciente	Edad	Sexo	Localización	Tratamiento	Respuesta	Estado Actual
1	13 años	Femenino	Selar	Cx + Rad	Completa	VLE
2	11 años	Masculino	Pineal	Cx+ Rad + QT	Completa	VLE
3	11 años	Masculino	Supraselar	Cx+Rad+QT	Completa	VLE
4	10 años	Masculino	Supraselar	Rad+QT	Completa	VLE
5	11 años	Masculino	Pineal	Cx+Rad	Completa.	VLE
6	4 años	Masculino	3er. Ventrículo	Cx+Rad+QT	Parcial	VCE
7	7 años	Masculino	Hipotalamico	QT+ Rad	Completa	VLE
8	15 años	Masculino	Pineal	QT+Rad	Completa	VLE
9	14 años	Masculino	3er. Ventrículo	QT+Rad	Completa	VLE
10	10 años	Masculino	Hipotálamo	QT+Rad	Completa	VLE
11	3 años	Masculino	Pineal	QT+Rad	Completa	VLE
12	11 años	Masculino	Pineal.	QT+ Rad	Completa	VLE
13	13 años	Masculino	Pineal	QT+ Rad	Completa	VLE
14	14 años	Masculino	Pineal.	QT+ Rad	Completa	MLE
15	10 años	Femenino	Supraselar	Cx+Rad+QT	No determinada	MCE
16	13 años	Masculino	3er Ventrículo	QT + Rad	Completa	MLE
17	10 años	Masculino	Tálamo	QT	Completa	MLE
18	2 años	Masculino	Pineal	S/N	No determinada	MCE
19	11 años	Masculino	Pineal	S/N	No determinada	MCE
20	9 años	Masculino	Pineal	Rad+QT	Completa	VLE
21	13 años	Masculino	Supraselar.	Cx+QT+Rad	Completa	VLE
22	10 años	Masculino	3er Ventrículo.	QT+Rad	Completa	VLE
23	10 años	Masculino	Hipotálamo	QT+Rad+Cx	Completa	VLE

QT: Quimioterapia Rad: Radioterapia Cx: Cirugía S/N: sin tratamiento oncológico. VLE: vivo libre de enfermedad, VCE: vivo con enfermedad, MLE: muerto, sin enfermedad, MCE, muerto con enfermedad

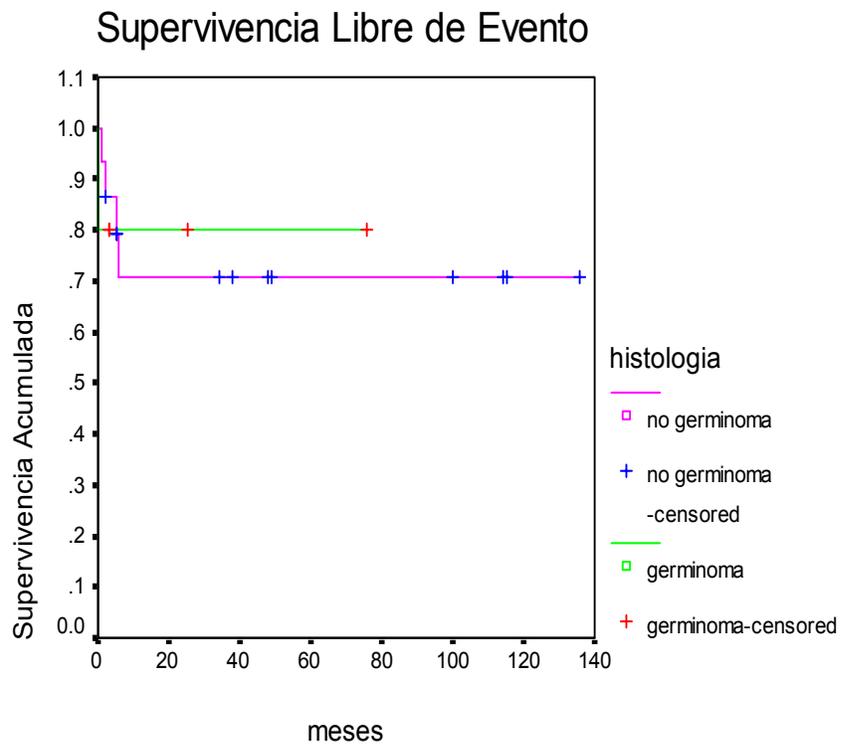


Figura 1. Supervivencia libre de evento en 22 pacientes con diagnostico de Germinoma o no Germinomas de acuerdo a histología

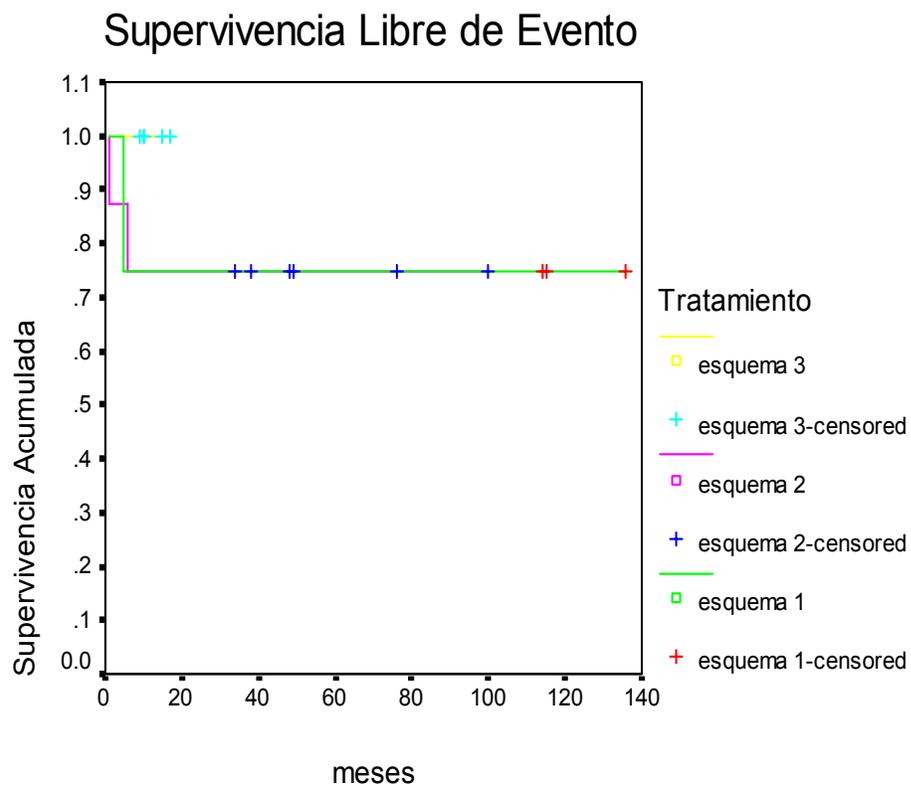


Figura 2. Supervivencia libre de evento en los 16 pacientes tratados con terapia combinada, de acuerdo al esquema de tratamiento (época)