



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA

SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRÍA

REGISTRO R-2014-3502-119

**SOBREVIDA DE NIÑOS CON TUMORES DE CELULAS GERMINALES
EXTRAGONDALES EN EL CMN LA RAZA DEL 2001 AL 2011.**

DR. JUAN CARLOS QUIROZ SILVA*

T E S I S D E P O S G R A D O

PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

P R E S E N T A

INVESTIGADOR PRINCIPAL

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE

INVESTIGADORES ASOCIADOS

DRA. SANDRA ALICIA SANCHEZ FELIX

DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEVEER

México, Distrito Federal a 01 de Agosto del 2014.

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



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por haberse presentado conmigo desde que tengo memoria y estar siempre a mi lado, incluso a través de mis personas queridas, llenándome de oportunidades y retos, pero sobretodo de mucho amor, para ayudar a cumplir mis metas, mis sueños y para ayudar a los demás.

A mis abuelos, a mis padres, a mis hijos y esposa, a mis amigos por ser parte de mi vida y por su amor incondicional.

A la mis tutoras Dra. Luz Elena Bravo y Dra. Susana Anaya por todo su apoyo, por creer en mí, por ser un ejemplo de humanismo y profesionalismo.

A la Dra. María Teresa Ramos, por su apoyo para lograr este proyecto, a su paciencia y disponibilidad.

Al Dr. Miguel Angel Villasis Keveer por su profesionalismo.



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



"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

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

FECHA 16/07/2014

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE

P R E S E N T E

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

SOBREVIDA DE NIÑOS CON TUMORES DE CELULAS GERMINALES EXTRAGONDALES EN EL CMN LA RAZA DEL 2001 AL 2011

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

Núm. de Registro

R-2014-3502-119

ATENTAMENTE


DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA

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

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

IDENTIFICACION DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre

Médico Adscrito al servicio de oncología pediátrica HG del CMN la Raza

E-mail: s311276@hotmail.com

Teléfono: 55 44 63 33 33

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix

Jefa del servicio de oncología pediátrica HG del CMN la Raza

E-mail: polosan@infosel.net.mx

Teléfono: 555 451 0690

Dr. Juan Carlos Quiroz Silva

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

E-mail: charlie_qs@hotmail.com MAT 98161205

Teléfono: 55 38 48 41 88

Dr. Miguel Ángel Villasis Kever

Investigador Titular A

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica CMNSXXI

E-mail:miguel_villasis@hotmail.com

Teléfono: 55 40 67 28 32

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
HOJA DE FIRMAS**

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
DEL HG "DR GUADENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DRA LUZ ELENA BRAVO RIOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA
DEL HG "DR GUADENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DRA SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE
MEDICO ONCOLOGO PEDIATRIA ENC. JEFATURA DE ONCOLOGIA
DEL HG "DR GUADENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DRA SANDRA ALICIA SANCHEZ FELIX
MEDICO ONCOLOGO PEDIATRIA ENC. DE LA DIVISION DE PEDIATRIA
DEL HG "DR GUADENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DR. JUAN CARLOS QUIROZ SILVA
MEDICO RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE PEDIATRIA
DEL HG "DR GUADENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DR MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER
INVESTIGADOR TITULAR A UNIDAD DE INVESTIGACION DE EPIDEMIOLOGIA CLINICA CMNSXXI

INDICE

INDICE	7
RESUMEN	8
ANTECEDENTES	9
JUSTIFICACION	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
HIPOTESIS GENERAL	24
HIPOTESIS ESPECÍFICAS	24
OBJETIVO GENERAL	24
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
MATERIAL Y MÉTODOS	24
DESCRIPCION DEL ESTUDIO	25
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
RECURSOS	25
CONSIDERACIONES ÉTICAS	25
RESULTADOS	26
DISCUSIÓN	32
CONCLUSION	33
BIBLIOGRAFIA	33
ANEXOS	37

RESUMEN

SOBREVIDA DE NIÑOS CON TUMORES DE CELULAS GERMINALES EXTRAGONDALES EN EL CMN LA RAZA DEL 2001 AL 2011

Autores: Susana Anaya-Aguirre, Sandra Sánchez-Félix, Juan Carlos Quiroz Silva, Ana Berenice Aguilar-Román, Miguel Villasis-Keever.

Introducción:

Los tumores de células germinales comprenden aproximadamente del 2-3% de los cánceres en la edad pediátrica. Su incidencia es de 2.5 casos por millón en niños de raza blanca y de 3 casos por millón en niños Afroamericanos menores de 15 años. Los Tumores de Células Germinales Extragonadales generalmente se producen en sitios de la línea media, esto debido a la migración de las células germinales en la etapa embrionaria. Los sitios en orden de frecuencia son sacrococcígeos, mediastinales (incluyendo pericardio, corazón, pulmón), intracraneales, retroperitoneales, uterinos, otros sitios menos frecuentes son cara, cuello, abdomen. (1,5) Los síntomas están relacionados con el sitio anatómico, histología, ya sea teratoma maduro o inmaduro, o tumor maligno de células germinales. (5) Constituyen del 1 al 5% de los tumores de células germinales. (7) y son más frecuentes en mujeres.

Objetivos:

Se determinó la sobrevida global (SG) y la sobrevida libre de enfermedad (SLE) de pacientes pediátricos diagnosticados con tumores de células germinales extragonadales en el periodo comprendido del 2001 al 2011.

Se describió con cual esquema de quimioterapia utilizado se ha logrado mayor sobrevida global (SG) y mayor sobrevida libre de enfermedad (SLE) en pacientes pediátricos diagnosticados con tumores de células germinales extragonadales.

Material y métodos:

Tipo de estudio: Descriptivo retrospectivo. A todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de tumores de células germinales extragonadales que recibieron tratamiento en el servicio de oncología pediátrica del CMN la Raza en el periodo comprendido entre 2001 al 2011 se les realizó revisión de los expedientes clínicos, carnet de quimioterapia así como registros electrónicos médicos de pacientes con tumores de células germinales extragonadales incluyendo edad, sexo, cuadro clínico, métodos diagnósticos, tratamiento y resultados del mismo, así como su evolución, después se determinó la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de estos pacientes, en el servicio de oncología pediátrica en el periodo del 2001 al 2011.

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

RESULTADOS

Fueron 26 pacientes, 16 hombres y 10 mujeres, edad promedio 9.8 años, 12 pacientes con tumores de SNC, 7 primarios de mediastino, 3 retroperitoneales, 3 sacrococcigeos y 1 cervical. 14 Pacientes fueron tumores de células germinales mixtos, 7 tumores germinales puros, 4 teratomas inmaduros, 1 tumor de senos endodermicos, 12 fueron metastasicos y 14 no metastasicos, 12 pacientes tuvieron marcadores tumorales positivos elevando alfafetoproteina y de estos 4 elevaron alfafetoproteina y fracción beta de hormona gonadotropina corionica humana. No hubo pacientes en estadio I, en estadio II un paciente, en estadio III 13 pacientes y EIV 12 pacientes. 21 pacientes recibieron PEB, 2 JEB , 2 ICE y 1 PEB alterno con metotrexate como esquema de primera línea, además a los estadios III y IV, recibieron vinblastina o bleomicina semanal, de estos pacientes 6 tuvieron que recibir segunda línea por respuesta parcial 5 con CIE y 1 con PEB, posteriormente 2 pacientes recibieron oxaliplatino e irinotecan como tercera línea. Los pacientes que fueron enviados a radioterapia en total 21 pacientes. La sobrevida global a 5 años de estos pacientes fue de 69.2% al igual que la sobrevida libre de enfermedad. Como conclusión los tumores de células germinales extragonadales refractarios deben pasar a una segunda o tercera línea de quimioterapia más trasplante de progenitores hematopoyéticos para alcanzar mayor sobrevida.

ANTECEDENTES

TUMORES DE CELULAS GERMINALES

DEFINICION

Los Tumores de células germinales son un grupo de neoplasias que derivan de las células de la cresta germinal, las cuales normalmente están destinadas para la producción de espermatozoides y óvulos. Las células germinales primordiales se originan en el saco vitelino y migran alrededor del intestino posterior hacia la cresta germinal en la pared abdominal posterior donde se inicia parte del desarrollo gonadal. Las células germinales viables a lo largo de esta migración son capaces de originar neoplasias en diversos sitios de la línea media. (1)

EPIDEMIOLOGIA

Los tumores de células germinales comprenden aproximadamente del 2-3% de los cánceres en la edad pediátrica. Su incidencia es de 2.5 casos por millón en niños de raza blanca y de 3 casos por millón en niños Afroamericanos menores de 15 años. (1) Una característica importante es su forma de presentación bimodal, siendo el primer pico en lactantes y preescolares, con una relación masculino-femenino 6:1, el segundo pico es en la adolescencia con una relación masculino-femenino 1:3. Se ha relacionado con la presencia de algunos síndromes como Síndrome de Klinefelter, Síndrome de Fraser, Síndrome de Silver Rusell, Síndrome de Down, Ataxia Telangiectasia, entre otros. 12 a 18% de los tumores de células germinales se asocian a malformaciones anorrectales. (3) Las formas benignas son las más frecuentes (80%), pueden presentarse en diferentes sitios, Extragenadales sacrococcigeos (42%), mediastino (7%), región pineal (6%), retroperitoneo (4%) o Gonadales en ovarios (24%) y testículos (9%), otros sitios ocupan el 8%. (1)

EMBRIOLOGIA Y PATOGENESIS

La patogénesis de los Tumores de Células Germinales se entiende mejor con el análisis de los mecanismos de desarrollo de la Línea Germinal. El papel de las células germinales es la continuación de una especie mediante la producción de gametos. En los seres humanos, las células germinales surgen en una posición extraembrionaria y deben migrar a la posición donde se formarán las gónadas. La pluripotencialidad de las células germinales se ve reflejada en la gran diversidad histopatológica de los Tumores de Células Germinales. (2)

El desarrollo de la línea germinal se inicia en el momento de implantación del blastocisto, cuando el ectodermo extraembrionario y el endodermo visceral envían señales a las células en el epiblasto embrionario. La mayoría de las señales inductivas son las proteínas monogénicas óseas (BMPs) las cuales son miembros de la familia del factor de crecimiento transformante β (TGF- β). La adecuada migración de las células germinales es esencial para la supervivencia y la formación de las gónadas, y el fracaso de esta puede dar lugar a células germinales ectópicas. La persistencia de estas células germinales ectópicas es un posible mecanismo del origen de los tumores de células germinales. (2)

Hacia el final de la gastrulación movimientos morfogénicos del embrión atraen las células germinales primordiales a la proximidad del intestino posterior, invaden el mesenterio quedando confinadas al intestino. El *receptor de la Tirosin kinasa c-KIT* expresado en las células germinales primordiales y su ligandina expresada en las células somáticas son esenciales para la colonización del intestino posterior y la migración de las células germinales primordiales. (2)

Las células germinales son las precursoras de los espermatozoides y óvulos; tienen el potencial de producir todas las células somáticas (embrionarias) y de soporte (extraembrionarias) de un embrión en desarrollo. (1) Alrededor de la 4^a-5^a semana de gestación las células germinales migran hacia la cresta germinal. Durante la 6^a o 7^a semana de gestación, después de la diferenciación sexual en la cresta gonadal ocurre la diferenciación de ovocitos, o espermatozoides si el cromosoma Y está presente. (3)

Los tumores de células germinales extragonadales se desarrollan después de la migración aberrante de las células germinales localizándose en cualquier estructura de la línea media incluyendo el cerebro medio, mediastino, sacrococcigeos. (3)

Biología molecular y Citogenética.

Wilye y Cols. Demostraron que la deficiencia de células germinales primordiales en la señalización de *Steel-c-KIT* someten a la apoptosis a través del gen *p53*, *Bax*. A las 5-6 semanas postfertilización las células germinales primordiales regulan la expresión del Factor de Adhesión E-cadherina, y salen del intestino grueso en la cara dorsal para iniciar la colonización de la cresta germinal. Las crestas germinales son engrosamientos bilaterales de mesénquima, cubiertos por epitelio celómico situado a ambos lados de la aorta dorsal en la pared posterior del embrión en las regiones torácica y lumbar. La cresta genital parece atraer a las células germinales por la expresión del *Factor Derivado de Estroma 1* (Sdf-1 o CXCL12) el cual es una ligandina para el receptor de quimiocina CXCR4 expresado en las células germinales primordiales. Las células germinales salen del intestino posterior y se dividen en dos corrientes laterales para colonizar las crestas genitales. Las células germinales que fallan para colonizar las crestas germinales y permanecen en la línea media son eliminadas por apoptosis. Una vez que han entrado a las crestas genitales las células germinales primordiales se vuelven mucho menos

móviles pero continúan más ciclos de división. Esta proliferación depende de la señalización continua de *Steel-c-KIT*. (2)

La impronta se refiere a la modificación epigenética de algunos genes, típicamente por la metilación de citosina de modo que sólo un alelo materno o paterno es expresado. Los tumores de células germinales muestran el borramiento parcial o total de la impronta. (2) Muchos tumores germinales tienen un marcador diagnóstico citogenético, el isocromosoma 12p, encontrado a menudo en el contexto de un cariotipo moderadamente complejo. El isocromosoma 12p resulta de la duplicación del brazo corto del cromosoma 12 en ningún lado del centrómero. (2)

Los tumores de células germinales en ovarios pueden ser un Teratoma Maduro con cariotipo normal, Teratoma Inmaduro con cariotipo heterogéneo, particularmente el isocromosoma 12p, con diploidia (en tumores EI-II), o aneuploidias (EIII). Tumores de ovario malignos presentan aneuploidias e isocromosoma 12p y/o alteraciones de los cromosomas 21,1q13 y 8. Los tumores testiculares presentan aneuploidias en los cromosomas 12q13 y 12q22. (3)

La asociación entre alteraciones de los cromosomas sexuales y el desarrollo de tumores de células germinales está bien establecida, en particular individuos con disgenesia 46XY, 45X/46XY tienen un 10%-50% de desarrollar tumores de células germinales, los pacientes con Síndrome de Klinefelter 47, XXY tienen alto riesgo de desarrollar tumores germinales, ya que hasta un 50% de los individuos con este síndrome presentan tumores de células germinales mediastinales. (5)

ALTERACIONES EN LA GONADOGENESIS

Inicialmente, poco antes de la llegada de las células germinales primordiales a las crestas genitales, el epitelio celómico comienza a proliferar e invadir el mesénquima subyacente, formando los cordones sexuales primitivos. En estas etapas tempranas la apariencia del desarrollo gonadal es idéntica en individuos masculinos y femeninos, y el tejido es denominado como gónada indiferente; posteriormente los cambios ocurren en las células germinales y las células gonadales somáticas dependiendo de la información genética del embrión. El desarrollo de la línea germinal requiere de la especificación correcta de las células germinales primordiales y su migración a través de las crestas gonadales, donde las gónadas se forman a través de interacciones de las células germinales con las células somáticas. Concomitantemente con este proceso el patrón heredado de impronta genómica se borra y se forma un nuevo patrón específico. Este proceso complejo está influenciado por factores genéticos y ambientales. El desarrollo anormal de las gónadas durante el periodo embrionario y fetal conduce a defectos tales como criptorquidia y disgenesia gonadal, los cuales están fuertemente relacionados con el desarrollo de tumores de células germinales. 10% de los pacientes con antecedentes de Ca testicular tienen antecedente de Testículo no descendido. Deleciones del cromosoma Y gr/gr mutaciones del gen PD11A incrementan el riesgo de Ca testicular de células germinales familiar. (2,6)

La Criptorquidia aumenta de 10 a 50 veces el riesgo de desarrollar Ca testicular. Pacientes con disgenesia gonadal tienen riesgo de desarrollar Gonadoblastoma. (2)

CLASIFICACION

Los tumores de células germinales pueden clasificarse para su estudio de acuerdo con los siguientes criterios: *por género*, en femenino y masculino, por su *localización* en gonadales y extragonadales; y por su *histología*. (4)

Tabla 1 (2)

TUMORES DE CELULAS GERMINALES – MASCULINOS (CLASIFICACION DE LA OMS)
TUMORES DE CELULAS GERMINALES Neoplasias de Celulas Germinales Intratubulares Inclasificadas Otros tipos Tumores de un tipo histológico
SEMINOMA Seminoma con células del cincitiotrofoblasto Seminoma espermatocítico Seminoma espermatocítico con sarcoma Carcinoma embrionario
TUMORES DEL SACO VITELINO Tumores trofoblásticos Coriocarcinoma Neoplasias trofoblásticas distintas a Coriocarcinoma Coriocarcinoma Monofásico Tumor trofoblástico sitio-placentario
TERATOMA Quiste dermoide Teratoma monodérmico Teratoma con células somáticas malignas
TERATOMAS DE MAS DE UN TIPO HISTOLOGICO Carcinoma y Teratoma embrionario mixto Teratoma y seminoma mixto Coriocarcinoma y Teratoma/Carcinoma Embrionario OTROS: Tumores de cordones sexuales-estroma gonadal

<p>TUMORES DE CELULAS DE LEYDIG</p> <p>Tumor Maligno de Células de Leydig</p>
<p>TUMORES DE CELULAS DE SERTOLI</p> <p>Tumor de Células de Sertoli, variante lipídica</p> <p>Tumor de Células de Sertoli Esclerosante</p> <p>Tumor de Células de Sertoli de Células grandes calcificadas</p> <p>Tumor Maligno de Células de Sertoli.</p>
<p>TUMOR DE CELULAS DE LA GRANULOSA</p> <p>Tumor de Células de la Granulosa-Adulto</p> <p>Tumor de Células de la Granulosa-Juvenil</p>
<p>TUMORES DEL GRUPO TECOMA-FIBROMA</p> <p>Tecoma</p> <p>Fibroma</p> <p>Tumores de los Cordones sexuales-estroma gonadal indiferenciados</p> <p>Tumores de los Cordones sexuales-estroma gonadal mixtos</p> <p>Tumores de los Cordones sexuales-estroma gonadal malignos</p> <p>Tumores que contienen células de los cordones sexuales y del estroma gonadal</p> <p>Gonadoblastoma</p> <p>Tumores Germinales de los Cordones Sexuales y del Estroma Gonadal no clasificados</p>

Tabla 2(2)

<p>TUMORES DE CELULAS GERMINALES –FEMENINOS (CLASIFICACION DE LA OMS)</p>
<p>TUMORES DE CELULAS GERMINALES</p> <p>Disgerminoma</p> <p>Tumores del Saco Vitelino</p> <p>Tumor Polivesicular Vitelino</p> <p>Variante Glandular</p> <p>Variante Hepatoide</p> <p>Carcinoma Embrionario</p> <p>Poliembrioma</p>

<p>Coriocarcinoma no gestacional</p> <p>Tumor Germinal Mixto</p>
<p>TERATOMA</p> <p>Teratoma Bifásico o Trifásico</p> <p>Teratoma Inmaduro</p> <p>Teratoma Maduro</p> <p>Solido</p> <p>Quístico</p> <p>Quístico Dermoide</p> <p>Teratoma Fetiforme</p> <p>Teratoma monodermico y tumores somaticos asociados con quistes dermoides</p>
<p>OTROS</p> <p>Tiroideos (estroma ovárico)</p> <p>Carcinoides</p> <p>Neuroectodérmicos</p> <p>Carcinoma</p> <p>Melanocítico</p> <p>Sarcoma</p> <p>Tumores Sebáceos</p>
<p>CELULAS GERMINALES-CORDONES SEXUALES-TUMORES ESTROMALES</p> <p>Gonadoblastoma</p> <p>Mixtos cordones sexuales-tumores estromales</p> <p>Granulosa-tumores estromales</p>
<p>TUMORES DE CELULAS DE LA GRANULOSA</p> <p>Tumores de células de la granulosa variedad adulto</p> <p>Tumores de células de la granulosa variedad juvenil</p>
<p>TUMORES DE CELULAS DE LEYDIG</p> <p>Tumor Maligno de Células de Leydig</p>
<p>TUMORES DE CELULAS DE SERTOLI</p> <p>Tumor de Células de Sertoli, variante lipídica</p> <p>Tumor de Células de Sertoli Esclerosante</p>

Tumor de Células de Sertoli de Células grandes calcificadas Tumor Maligno de Células de Sertoli.
TUMOR DE CELULAS DE LA GRANULOSA Tumor de Células de la Granulosa-Adulto Tumor de Células de la Granulosa-Juvenil
TUMORES DEL GRUPO TECOMA-FIBROMA Tecoma Fibroma
TUMORES DE CELULAS DE SERTOLI-ESTROMALES Tumores de células de Sertoli Tumores de células estromales-de Leydig Tumores de los cordones sexuales-estromales o mixtos o no clasificados
TUMORES DE CELULAS ESTEROIDEAS Tumores de células de Leydig Tumores de células esteroideas no especificados en otros tipos

Tabla 3 (3)

CLASIFICACION DE LOS TUMORES GONADALES/EXTRAGONADALES			
TUMORES GONADALES			
CON CARACTERISTICAS DE CELULAS GERMINALES		SIN CARACTERISTICAS DE CELULAS GERMINALES	
FEMENINOS	MASCULINOS	FEMENINOS	MASCULINOS
-Teratoma -Disgerminoma -Carcinoma -Embrionario -Tumor de Células Mixtas -Coriocarcinoma -Gonadoblastoma	-Tumores del saco vitelino -Carcinoma embrionario -Teratoma -Teratocarcinoma -Gonadoblastoma -Seminoma (adultos) -Coriocarcinoma -Carcinoma de células mixtas	-Carcinomas Epiteliales: Granulosa, Sertoli, Tumores de células de Leydig -Tumor mixto	-Tumor de células de Leydig -Tumor de células de Sertoli

TUMORES EXTRAGONADALES (SACROS, RETROPERITONEALES, DE LA GLANDULA PINEAL) MEDIASTINALES,
Teratoma ± tejidos del saco vitelino
Teratoma ± carcinoma embrionario

Tabla 4 CLASIFICACION HISTOLOGICA (4)

<ul style="list-style-type: none"> • NO SEMINOMATOSOS <input type="checkbox"/> TERATOMA INMADURO <input type="checkbox"/> T. SENOS ENDODERMICOS (TUMORES DEL SACO VITELINO, CARCINOMA EMBRIONARIO VARIEDAD INFANTIL) <input type="checkbox"/> CARCINOMA EMBRIONARIO <input type="checkbox"/> CORIOCARCINOMA <input type="checkbox"/> MIXTO
<ul style="list-style-type: none"> • SEMINOMATOSOS <input type="checkbox"/> SEMINOMA (TESTICULO) <input type="checkbox"/> DISGERMINOMA (OVARIO) <input type="checkbox"/> GERMINOMA (SNC, MEDIASTINO, SACRO)
<ul style="list-style-type: none"> • TUMOR NO GERMINAL <input type="checkbox"/> EPITELIAL (SEROSO, MUCINOSO) <input type="checkbox"/> DE CORDONES SEXUALES: ESTROMAL (GRANULOSO, DE SERTOLI-LEYDIG, MIXTO)

El tipo histológico más frecuente es el teratoma, seguido por tumor de saco vitelino, tumor germinomatoso, tumor germinal mixto, coriocarcinoma y carcinoma embrionario. De acuerdo con el tipo histológico y a la edad de presentación, los teratomas son diagnosticados desde el nacimiento; en cambio, los tumores de saco vitelino se presentan entre el séptimo mes y los tres años de vida. Iniciada la adolescencia predominan los tumores germinomatosos y entre los no germinomatosos hay incremento en la frecuencia de coriocarcinoma y carcinoma embrionario, con disminución de teratomas. (8)

TUMORES EXTRAGONADALES

Los Tumores de Células Germinales Extragonadales generalmente se producen en sitios de la línea media, esto debido a la migración de las células germinales en la etapa embrionaria. Los sitios en orden de frecuencia son sacrococcígeos, mediastinales (incluyendo pericardio, corazón, pulmón), intracraneales, retroperitoneales, uterinos, otros sitios menos frecuentes son cara, cuello, abdominales. (1,5) Los síntomas están relacionados con el sitio anatómico, histología, ya sea teratoma maduro o inmaduro, o tumor maligno de células germinales. (5) Constituyen del 1 al 5% de los tumores de células germinales. (7) y son más frecuentes en mujeres

TUMORES SACROCOCCIGEOS

Son los tumores de células germinales más frecuentes en la infancia, representan el 34-44% de ellos y hasta un 80% de los extragonadales. La histogénesis puede estar relacionada con la migración incompleta de las células germinales desde el saco vitelino endodérmico a la cresta urogenital en los tumores presacros o a las células embrionarias pluripotenciales asociadas con la cresta primitiva en las presentaciones postsacras. (5)

Son más frecuentes en el sexo femenino en aproximadamente 75%, 18% se asocian con anomalías congénitas, las alteraciones más relacionadas corresponden al sistema musculoesquelético, renal, cardiovascular, sistema nervioso central y gastrointestinal. Más del 50% de los pacientes son diagnosticados durante el primer día de vida ya que la mayoría de ellas son neoplasias exofíticas, pero aproximadamente el 10% de ellos se diagnostican después del primer año de edad. Las neoplasias exofíticas son raramente malignas. Sólo el 17% muestran características malignas. Los componentes malignos más identificados son tumores del saco vitelino y el carcinoma embrionario. (2,5)

El teratoma maduro o inmaduro es la variedad histológica más frecuente en el neonato presentándose en aproximadamente 1/35000-1/40000 recién nacidos vivos. El tumor puede clasificarse como benigno (maduro) y maligno o inmaduro (compuesto por elementos embrionarios). Los teratomas maduros son más frecuentes en neonatos (68%). (9, 10, 11). La Sociedad Americana de Cirugía Pediátrica realizó una clasificación de los tumores sacrococcígeos dependiendo del grado de internalización. (10)

CLASIFICACION DE ALTMAN

TIPO I: Tumor casi en su totalidad interno.
TIPO II: Masa distribuida equivalente interna y externa a la pelvis.
TIPO III: Componente externo mínimo.
TIPO IV: Tumor totalmente internalizado.

Las manifestaciones clínicas dependen de su ubicación y extensión, pueden estar relacionados con efecto de masa, síntomas de obstrucción intestinal, urinaria, congestión venosa de las extremidades inferiores, el tumor evidente, insuficiencia cardiaca, parto distócico, son frecuentes alteraciones como hidronefrosis, displasia renal, atresia uretral, hidrocolpos, malformaciones anorrectales (11, 12, 14, 15). Es frecuente encontrar histológicamente componentes ectodérmicos como tejido neural, mesodérmicos como grasa, hueso, músculo liso, cartílago (14).

El diagnóstico diferencial se debe realizar con lipomas, meningocele, quiste dermoide. La evaluación radiológica incluye las proyecciones AP y Lateral de pelvis y columna. Aproximadamente el 25% de los teratomas son diagnosticados con ultrasonido prenatal. El USG, TAC y RM de abdomen son de utilidad para determinar la extensión pélvica y abdominal así como la relación con estructuras adyacentes, los teratomas son generalmente vascularizados, por lo que el USG DOPPLER es de utilidad. La RMI puede mostrar infiltración a órganos adyacentes, lo que sugiere malignidad, los marcadores tumorales de utilidad son la alfafetoproteína y la Gonadotropina Coriónica Humana (12, 13, 16, 17).

El tratamiento quirúrgico consiste en un abordaje sacro o sacroabdominal, en algunas series se reporta una recurrencia de hasta en 37% si no se remueve el cóccix. Se han reportado casos en los tumores tipo IV que requieren colostomía como parte del tratamiento. Por lo anterior la piedra angular del tratamiento es la cirugía oportuna y la resección completa del cóccix (13, 14).

Aproximadamente 17% de los teratomas son malignos, el grado de malignidad depende de factores como el tipo IV de la clasificación de Altman, edad al diagnóstico y el género, pero no se relacionan con el tamaño del tumor. Las características histológicas más frecuentes son tumor del saco vitelino y el carcinoma embrionario (5, 11, 17).

TUMORES MEDIASTINALES

Los tumores de células germinales mediastinales representan el 10-15% de los tumores primarios de mediastino, menos del 0.5% de los tumores torácicos. Existen dos teorías que explican su origen, la primera habla acerca del cese de la migración de las células germinales primordiales a través de la línea media y la segunda que involucra la reactivación de genes que sólo son activos durante la etapa embrionaria (telomerasa), originando tumores con características de células pluripotenciales (18,19). Las 3 variedades histológicas involucradas son Teratoma maduro o inmaduro; seminomatosos y no seminomatosos, con carcinoma embrionario o coriocarcinoma que secretan gonadotropina coriónica humana β ; y los tumores del saco vitelino que producen Alfafetoproteína. Pueden existir también formas mixtas. Generalmente se localizan en mediastino anterior. El tumor primario mediastinal no seminomatoso tiene pobre pronóstico, la supervivencia a 5 años es de aproximadamente el 50%, con la quimioterapia convencional a base de etopósido y cisplatino (5, 18, 19). Los teratomas mediastinales generalmente tienen focos sarcomatosos parecidos a rhabdomyosarcomas, angiosarcomas o sarcomas indiferenciados; estos focos son extremadamente agresivos, tienden a crecer demasiado lo que crea dificultades al tratamiento. (5, 19). Los teratomas son la variedad histológica más frecuente de los tumores mediastinales representando 60-70%, los teratomas maduros son benignos y su tratamiento es quirúrgico por toracotomía o esternotomía, los tumores primarios seminomatosos constituyen menos de la mitad de todos los tumores malignos primarios de mediastino y responden a tratamiento de quimioterapia a base de cisplatino, los no seminomatosos comprenden la principal categoría de tumores malignos. (20)

Afectan principalmente a adolescentes, masculinos, el mediastino es la segunda localización más frecuente de los teratomas extragonadales en pacientes pediátricos después de la región sacrococcígea. Frecuentemente pueden asociarse con el síndrome de Klinefelter 47 XXY, la estirpe histológica en este caso generalmente es la no seminomatosa. (5, 22)

Los síntomas asociados comprenden dolor torácico, tos, síndrome de vena cava superior, disnea, disfonía, parálisis diafragmática, hemoptisis, secundarios a un rápido crecimiento del tumor y compresión a estructuras adyacentes. Puede encontrarse invasión pulmonar, vena braquicefálica izquierda, vena cava superior, pericardio. Cámaras cardíacas. También es frecuente encontrar derrame pericárdico y derrame pleural. Pueden presentarse también síntomas generales como fiebre, pérdida de peso, malestar general. Pueden ser asintomáticos en un 20-30% de los pacientes. Las metástasis se presentan en 20-25% de los casos antes de la quimioterapia y los sitios más frecuentes en orden de presentación son pulmón, cuello, hígado, hueso y Sistema Nervioso Central. (5, 20, 21, 22, 23, 25)

Los tumores del saco vitelino frecuentemente se asocian a malignidad en el sistema hematopoyético ocasionando leucemia aguda megacarioblástica e histiocitosis como consecuencia de la diferenciación multipotencial de las células del saco vitelino. (5, 19, 21) . El hallazgo radiográfico típico es un ensanchamiento mediastinal, apreciándose una masa grande que puede variar desde una lesión de bordes bien definidos que rechaza estructuras del mediastino y alguno de los pulmones, hasta lesiones que invaden francamente, rodean los órganos torácicos y se asocian con derrame pleural. La TAC es muy útil para valorar estas características; la masa suele ser heterogénea, lo que implica la existencia de áreas necróticas, o la presencia de varios tejidos de consistencia diferente. Observar calcificaciones o formación de estructuras óseas es propio de los teratomas, ofrece información valiosa en cuanto a las características particulares de la tumoración, sobre todo para planificar la vía para tomar la biopsia o el abordaje quirúrgico. (23)

La estirpe histológica se relaciona muchas veces con el tratamiento. Los teratomas, en la mayoría de casos, son usualmente quirúrgicos en un primer tiempo, mientras que el resto de tumores, aunque tienden a presentarse con un patrón invasivo, tienen buen pronóstico con el uso de quimioterapia. Hay tumores de células germinales que tienen la capacidad de mostrar datos de transformación maligna, los tipos histológicos más frecuentes incluyen el rhabdiosarcoma, tumor neuroectodérmico primitivo, adenocarcinoma entérico, representan menos del 2% de los Tumores de Células Germinales y son más comunes en los mediastinales no seminomatosos que en los gonadales o tumores retroperitoneales primarios. Por lo tanto la presencia de Tumores de Células Germinales con malignidad de tipo somático debe considerarse en el caso de enfermedad progresiva o con poca respuesta a la quimioterapia estándar.

La supervivencia a 5 años de pacientes con la variedad no seminomatosa oscila entre 40-55%. Los tumores no seminomatosos presentan metástasis en el momento del diagnóstico en el 50% de los pacientes, siendo más frecuente la invasión locoregional al pericardio, bronquios, grandes vasos y pared torácica y la diseminación hematogena a pulmones, hígado y huesos. En el caso de los teratomas el diagnóstico diferencial se hace con timomas, linfomas, quiste broncogénico, lipoma. (3, 23, 24, 25)

TUMORES INTRACRANEALES.

Los Tumores de Células Germinales representan aproximadamente del 3-5% de los tumores intracraneales malignos en Estados Unidos. Estos tumores son particularmente más comunes en Asia, principalmente en Japón. (2, 5) Los Germinomas ocupan del 50-65%, en cuanto a la localización en orden de frecuencia se presentan en la línea media; en la glándula pineal 52%, región supraselar 31%, en ambas áreas 7%. Cuando coexisten estas dos lesiones (2-25% de los casos) se describen como “bifocales”, “múltiples de la línea media”, “multicéntricas”, o “multifocales”, esta coexistencia debe ser tratada como lesiones primarias y no como enfermedad metastásica. Cuando hay en la pared de los ventrículos puede considerarse enfermedad metastásica. (5, 26, 27)

Estos tumores se agrupan en dos categorías principales, Germinomas puros y TCG No Germinomatosos (TCGNG), estos últimos incluyen las variedades como Teratomas, Carcinomas Embrionarios, de Senos Endodérmicos, y Coriocarcinomas. Estas variedades confieren peor pronóstico. La incidencia de estos tumores es de 0.2 por cada 100 000 habitantes y representan el 5% (3-8%) de los Tumores del Sistema Nervioso Central Diagnosticados en Estados Unidos. (28, 29, 30)

Los síntomas más frecuentes son dolor de cabeza, náusea, vómito, hidrocefalia, poliuria, polidipsia, diplopía, alteraciones en la agudeza visual, en los campos visuales, fatiga, falta de crecimiento, falta de ganancia ponderal, pubertad precoz. Los síntomas dependen de la localización del tumor, los tumores de la glándula pineal pueden presentar hidrocefalia, los de la región supraselar causan síntomas relacionados con endocrinopatías, los síntomas oftalmológicos son comunes en todos los tumores germinales del SNC y dependen de la localización, los de la glándula pineal causan fotosensibilidad o diplopía, es común encontrar el Síndrome de Parinaud manifestado por desviación de la mirada hacia arriba, nistagmus convergente y alteraciones papilares; pueden existir alteraciones del campo visual por compresión del quiasma óptico. (28, 29)

El diagnóstico diferencial en el caso de los tumores supraselares debe realizarse con los craneofaringiomas, histiocitosis. (29) En cuanto a los marcadores tumorales pueden detectarse niveles elevados de GCH y Alfafetoproteína, sin embargo en el caso de los Germinomas sólo pueden reportarse niveles elevados de GCH y niveles normales de AFP. En el caso de las lesiones Bifocales, estas son patognomónicas de un Germinoma, por lo que no se requiere biopsia para confirmar el diagnóstico.

La importancia de distinguir un Germinoma de un TCG No Seminomatoso radica en el tratamiento y pronóstico, ya que la mayoría de los Germinomas responden a radioterapia mientras que los No Germinomatosos requieren quimio y radioterapia. La supervivencia a 5 años sólo con radioterapia oscila entre 20-45% mientras que con ambas modalidades de tratamiento es de aproximadamente 84%. 40-50% de los Germinomas presentan positividad en el Líquido Cefalorraquídeo. Las dosis de radioterapia también difieren en ambos casos, para los Germinomas la dosis (Radiación Craneoespinal- CSI) se reduce hasta 18-21Gy hasta una dosis total de 30-36Gy; los No Germinomatosos son tratados con dosis de 36Gy y total de 54Gy. (26, 27, 34)

La tasa de recurrencia en este último caso incrementa si la dosis total de Radioterapia es menor a 50Gy. Las complicaciones asociadas a radioterapia son déficit cognitivo, alteraciones neuroendócrinas, por lo que se ha intentado reducir la dosis y volumen. (31, 34) Una gran parte de los pacientes con la variedad No Germinomatosa requieren una resección quirúrgica agresiva, por una respuesta limitada a quimio y radioterapia. (32, 34) En la actualidad la mortalidad relacionada con los biopsias ha disminuído gracias a la introducción de endoscopios flexibles a través del ventrículo lateral, el Agujero de Monro y el tercer ventrículo. (33). También son de utilidad diagnóstica la RM espinal y la citología de Líquido Cefalorraquídeo. (34).

Por lo anterior, es de vital importancia la variedad histológica ya que de ello depende el pronóstico y tratamiento, sin embargo éste último incluye radioterapia, quimioterapia usando como base los Platinos, y el abordaje quirúrgico, sin embargo el tratamiento quirúrgico antes o después de la quimioterapia aún es controversial. (35)

OTRAS PRESENTACIONES.

Otras localizaciones menos frecuentes de los tumores de células germinales extragonadales incluyen cara (orofaringe, nasofaringe, senos paranasales, orbita), cuello (tiroides), retroperitoneo, y vagina (menores de 3 años, puede confundirse con rhabdomyosarcoma tipo botryoides) todos son primarios. Pueden presentarse en cualquier sitio de la línea media. La variedad histológica más frecuente es el Teratoma. El cuadro clínico depende de la presentación del tumor. (3, 5, 36, 37)

ESTADIFICACION

La estadificación para los Tumores Germinales Extragonadales fue establecida por el Children's Oncology Group, y para ello es necesario estudiar al paciente con técnicas de imagen como USG, TAC, Resonancia Magnética. (3,5)

ESTADIFICACION DE TUMORES GERMINALES EXTRAGONADALES	
ESTADIO I	Resección completa en cualquier sitio, incluyendo coccigeotomía en los tumores sacrococcigeos, márgenes negativos, marcadores tumorales positivos, pero que regresan a lo normal, ganglios linfáticos negativos.
ESTADIO II	Enfermedad microscópica residual, ganglios linfáticos negativos, marcadores tumorales positivos o negativos.
ESTADIO III	Enfermedad residual o biopsia positiva, ganglios retroperitoneales positivos o negativos, marcadores tumorales positivos o negativos.
ESTADIO IV	Metástasis a distancia incluyendo hígado.

MARCADORES TUMORALES

Los marcadores tumorales empleados en el diagnóstico de los Tumores Germinales Extragonadales son la Alfafetoproteína (AFP), Gonadotropina Coriónica Humana Fracción β . La AFP es una glicoproteína cuya producción inicia a las 12 semanas de gestación, se sintetiza en el saco vitelino, hígado y tracto gastrointestinal, sus valores normales en el RN oscilan entre 10 mil – 100 mil Ng/ml, a los 5 meses 50 y al año de vida de 3-20 Ng/ml. Su vida media es de 5-7 días. Se eleva en tumores del saco vitelino, se observan niveles bajos en seminomas, germinomas, carcinomas embrionarios. La Gonadotropina Coriónica Humana Fracción β es un péptido hormona sintetizado durante el embarazo en el sincitiotrofoblasto, con una vida media de 24 (12-36h). Se eleva en el coriocarcinoma, también puede elevarse en el disgerminoma o seminoma. (3, 5, 38)

TRATAMIENTO

El tratamiento de los Tumores Germinales depende del tipo histológico, estadio clínico, localización. Las modalidades son quirúrgica, radioterapia y quimioterapia. Desde la introducción del Cisplatino, los protocolos de Quimioterapia de los Tumores Germinales están bien establecidos. Como agentes individuales la Actinomicina-D, Vinblastina, Bleomicina, Doxorubicina, Cisplatino y Etopósido han demostrado ser eficaces en el tratamiento de los Tumores Germinales con tasas de respuesta que oscilan desde el 28-100%. Las combinaciones de estos agentes con actividad sinérgica han servido como base para realizar diversos protocolos de tratamiento. Antes del cisplatino la supervivencia libre de enfermedad variaba del 22-74%, con la posterior adición de la vinblastina y bleomicina; con el advenimiento del cisplatino esta supervivencia incrementó del 66-92%. La mayor parte de los estudios se han realizado en adultos, sin embargo hasta el momento hay evidencia de la eficacia de estos fármacos. Los esquemas utilizados en pediatría son PVB (Cisplatino, Vinblastina, Bleomicina), BEP (Bleomicina, Etoposido, Cisplatino), JEB (Carboplatino, Etopósido y Bleomicina). Otros regímenes son VIP (Etoposido, Ifosfamida y Cisplatino) y VeIP (Vinblastina, Ifosfamida y Cisplatino). (3, 5, 39)

REGIMEN	COMPONENTE	ADMINISTRACION
PVB	CISPLATINO	20 mg/m ² i.v. días 1-5
	VINBLASTINA	0.2 mg/kg i.v. días 1 y 2
	BLEOMICINA	15 U/m ² i.v. días 2, 9, 16
PEB	CISPLATINO	20 mg/m ² i.v. días 1-5
	ETOPOSIDO	100 mg/m ² i.v. días 1-5
	BLEOMICINA	15 U/m ² i.v. día 1
JEB	CARBOPLATINO	600 mg/m ² i.v. día 1
	ETOPOSIDO	120 mg/m ² i.v. días 1-3
	BLEOMICINA	15 U/m ² i.v. día 2

RADIOTERAPIA

Los Germinomas tienen una sobrevida mayor a 90% a los 5 años de Radioterapia, sin embargo la radioterapia sólo no es efectiva para los tumores No Germinomatosos, ya que la sobrevida solo con radioterapia oscila del 0-30% a 5 años. Las dosis de radiación intermedia de 4000-5000cGy que abarque cerebro y ventrículos es efectiva para los Germinomas intracraneanos. Generalmente se administran dosis de 3000cGy a los ventrículos y el tumor primario recibe dosis de 1500cGy, esta terapia es efectiva demostrando una tasa libre de enfermedad de 90% a 10 años. Los No Germinomatosos requieren quimio y radioterapia, son tratados con dosis de 36Gy y total de 54Gy. La tasa de recurrencia en este último caso incrementa si la dosis total de Radioterapia es menor a 50Gy. Las complicaciones asociadas a radioterapia son déficit cognitivo, alteraciones neuroendócrinas, por lo que se ha intentado reducir la dosis y volumen. El déficit cognitivo se ha reportado en series con dosis de 20-25Gy. Los tumores No Germinomatosos son poco radiosensibles por lo que debe agregarse quimioterapia al tratamiento incrementando una tasa libre de enfermedad hasta del 70% a 5 años. (3, 5, 26, 27, 31, 32, 34, 40)

CIRUGIA

La mayoría de los tumores sacrococcígeos son externos (Altman I-II) y pueden ser extirpados en el periodo neonatal. Más del 90% son lesiones benignas ya sea teratoma maduro o inmaduro y no requieren otro tratamiento. La tasa de recurrencia después de la resección quirúrgica en los teratomas oscila entre 4-20%. En pacientes con Altman III-IV, el abordaje quirúrgico inicial es para toma de biopsia. En el caso de los tumores mediastinales los teratomas responden a tratamiento quirúrgico, el resto de variedades responden a quimioterapia, pero es el cirujano quien debe decidir si de primera intención realizará resección o toma de biopsia. La resección puede ser a través de una toracotomía lateral o una esternotomía media debe resecarse timo, pericardio y ganglios linfáticos regionales. Los tumores intracraneales de variedad No Germinomatosa en ocasiones requieren abordaje neuroquirúrgico agresivo, requiriendo además la colocación de válvulas de derivación por presencia de hidrocefalia secundaria. En el caso de los tumores malignos el primer tiempo quirúrgico se utiliza para toma de biopsia y el segundo tiempo para resección del tumor posterior a quimioterapia. (5, 20, 22, 33, 34, 35, 40, 41)

GRUPOS DE RIESGO

BAJO RIESGO	Tumores de células germinales gonadales y extra gonadales en estadio I no deben recibir QT.
RIESGO INTERMEDIO	Tumores gonadales estadio IV y extra gonadales II se recomiendan 4 cursos con algún esquema que incluya el platino.
RIESGO ALTO	Extragenadales E III y IV. 6 cursos con dosis altas de platino.

JUSTIFICACION

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

Es importante determinar cuál de los tratamientos utilizados en tumores de células germinales extragonadales durante un periodo de 10 años dio más altos porcentajes de SG y SLE con la finalidad de conocerlo. Ya que estos tumores en ocasiones es muy difícil su resección completa y en otras ocasiones hay recidiva de los mismos, así como es difícil usar la radioterapia en ciertas áreas debido a la morbilidad que conlleva el procedimiento otorgándoles menor sobrevida a los pacientes.

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

Con Intervalo Libre de Enfermedad, de Eventos, o simplemente ILE, nos referimos al espacio de tiempo que media entre la erradicación clínica de un tumor por cualquier método terapéutico y su reaparición. Este, igual que la sobrevida puede medirse de forma global o en relación con los parámetros señalados. Tanto la SG como el SLE se expresan en cifras porcentuales observadas en lapsos de tiempos convencionales de días, semanas, meses o años, pero se prefiere para darle valor a cualquier estudio, utilizar resultados obtenidos en períodos largos, de preferencia meses o años. (30)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Fue necesaria la realización de estudios descriptivos de sobrevida en pacientes pediátricos con tumores de células germinales extragonadales, con diversos tratamientos de quimioterapia recibidos con la finalidad de evaluar cuál de ellos fue el que otorgó más SG y SLE en este tipo de pacientes, por la complejidad que conlleva una resección completa, así como su radioterapia y por el alto índice de recidiva que presentan.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál fue la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en pacientes pediátricos con tumores de células germinales extragonadales en el servicio de oncología de centro médico la raza?

HIPOTESIS GENERAL

El uso de drogas similares al esquema BEP para el tratamiento de los tumores de células germinales extragonadales fue el que brindó más SG y SLE.

OBJETIVO GENERAL

Se determinó la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de pacientes pediátricos diagnosticados con tumores de células germinales extragonadales en el periodo comprendido del 2001 al 2011.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Se describió con cual esquema de quimioterapia utilizado en pacientes pediátricos con tumores de células germinales extragonadales se obtuvo mayor sobrevida.

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS:

Lugar donde se desarrolló el estudio: Servicio de Oncología Pediátrica, del Hospital General Gaudencio Gonzalez Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) a partir del mes de mayo del 2014 a agosto del 2014.

Diseño de estudio: Estudio descriptivo retrospectivo.

Población de estudio: Pacientes pediátricos con diagnostico con tumores de células germinales extragonadales que recibieron tratamiento en esta unidad durante los años 2001 al 2011.

Criterios de selección

a) Criterios de inclusión: Pacientes pediátricos con diagnóstico de tumores de células germinales extragonadales en el periodo comprendido de enero del 2001 a diciembre del 2011.

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

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

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

A todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de tumores de células germinales extragonadales que recibieron tratamiento en el servicio de oncología pediátrica del CMN la Raza en el periodo comprendido entre 2001 al 2011 se les realizó revisión de los expedientes clínicos, carnet de quimioterapia así como registros electrónicos médicos de estos pacientes, incluyendo; edad, sexo, cuadro clínico, métodos diagnósticos, tratamiento y resultados del mismo, así como su evolución, después se determinó la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de estos pacientes, en el servicio de oncología pediátrica en el periodo del 2001 al 2011.

ANALISIS ESTADISTICO

Análisis estadístico. El análisis estadístico se realizó determinando las curvas de Kaplan Meier de la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad así como mediante la prueba de Log Rank y Wilcoxon se comparó si hubo significancia estadística entre los diferentes tratamientos de quimioterapia utilizados para determinar si hubo algún factor que determinó mayor sobrevida para este tipo de pacientes o bien determinó cuáles fueron aquellos factores pronósticos que determinaron la sobrevida para este tipo de pacientes

ASPECTOS ETICOS

Este tipo de estudio clínico descriptivo retrospectivo implicó una investigación con riesgo mínimo de acuerdo al reglamento de investigación en salud ya que solo se determinó la SG y SLE de niños con tumor de células germinales extragonadales y se comparó cual tipo de tratamiento citotóxico ofreció más SG y SLE.

FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS:

Pacientes pediátricos con cáncer (tumor de células germinales extragonadales) que recibieron tratamiento citotóxico en CMN la Raza en el periodo comprendido de enero del 2001 a diciembre del 2011.

RECURSOS MATERIALES:

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

RECURSOS FINANCIEROS: No requeridos

MATERIAL Y METODOS:

La muestra se obtuvo a través de una revisión retrospectiva de los expedientes clínicos de los niños ingresados con el diagnóstico de tumores de células germinales extragonadales en el periodo comprendido entre el 2001 al 2011; Las variables consideradas fueron: Edad, sexo, localización del tumor, presencia o no de metástasis, histología, los pacientes fueron estudiados con tomografía computada de la zona afectada y de tórax, serie ósea metastásica, gammagrama óseo con tecnecio 99. Dentro de los exámenes de laboratorio se incluyeron biometría hemática completa; urea, creatinina, examen general de orina, depuración de creatinina de 24 hrs, pruebas de función hepática, deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina.

RESULTADOS

Los pacientes encontrados fueron 26, 16 hombres y 10 mujeres (Figura 1), la edad media de presentación de la enfermedad en los pacientes fue de 9 años y 8 meses, 12 casos fueron tumores de células germinales extragonadales localizados en sistema nervioso central, 7 localizados en mediastino, 3 localizados en el retroperitoneo, 3 localizados en la región sacrococcigea y 1 en la región cervical (Figura 2). Los tipos histológicos fueron: 14 tumores germinales mixtos, 7 germinales puros, 4 teratomas inmaduros y 1 tumor de senos endodérmicos (Figura 3), 12 casos tuvieron metástasis al diagnóstico y 14 casos fueron no metastásicos. Los pacientes que tuvieron marcadores tumorales al momento del diagnóstico fueron 12, de los cuales 12 elevaron alfafetoproteína y de estos 4 elevaron alfafetoproteína y fracción beta de hormona gonadotrofina coriónica humana.

Figura 1.-Pacientes con Tumores de Células Germinales Extragonadales en CMN La Raza 2001 al 2011

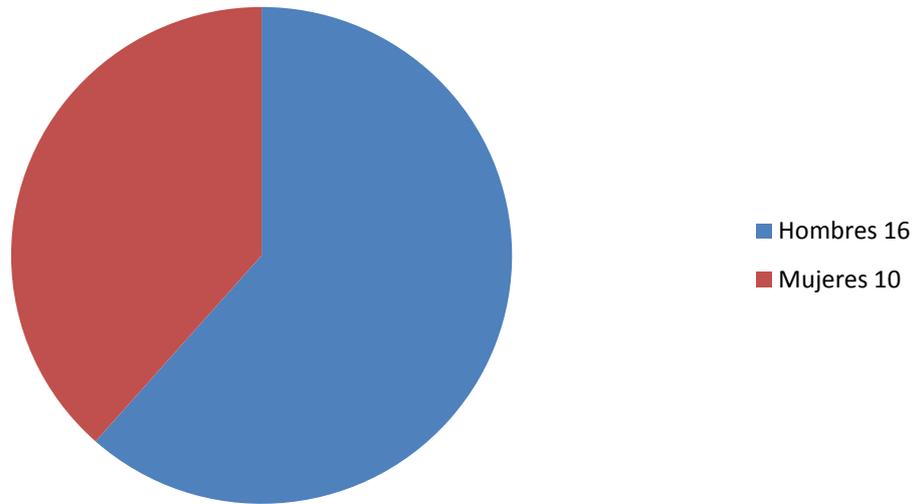


Figura 2.-Localizacion de los Tumores Células Germinales en el CMN La Raza 2001 al 2011

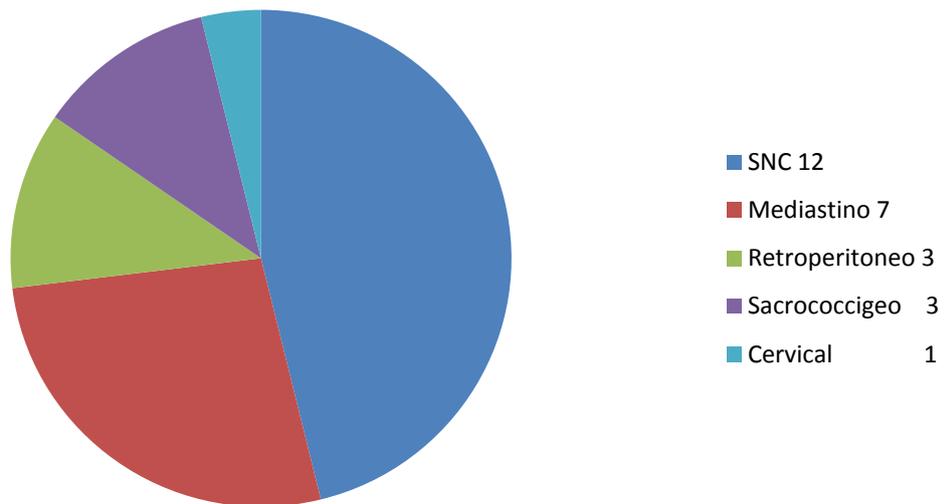
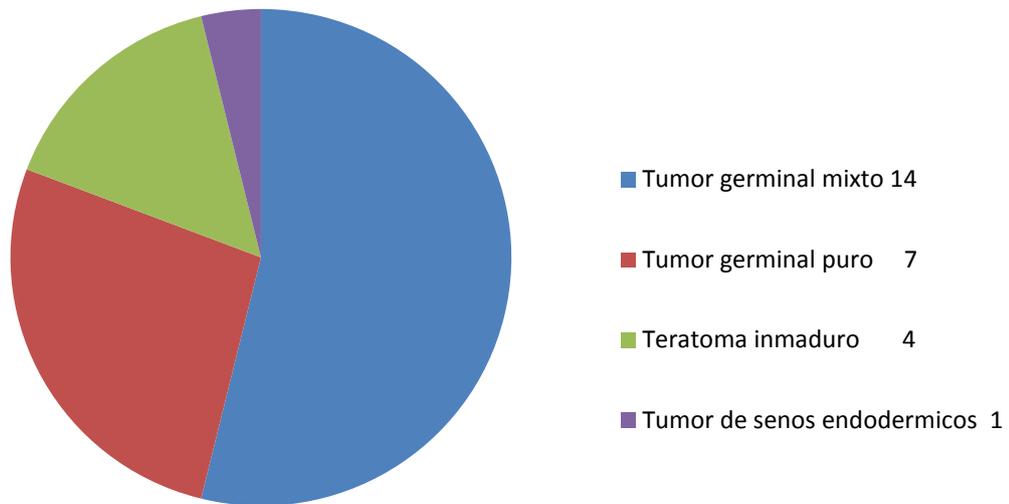
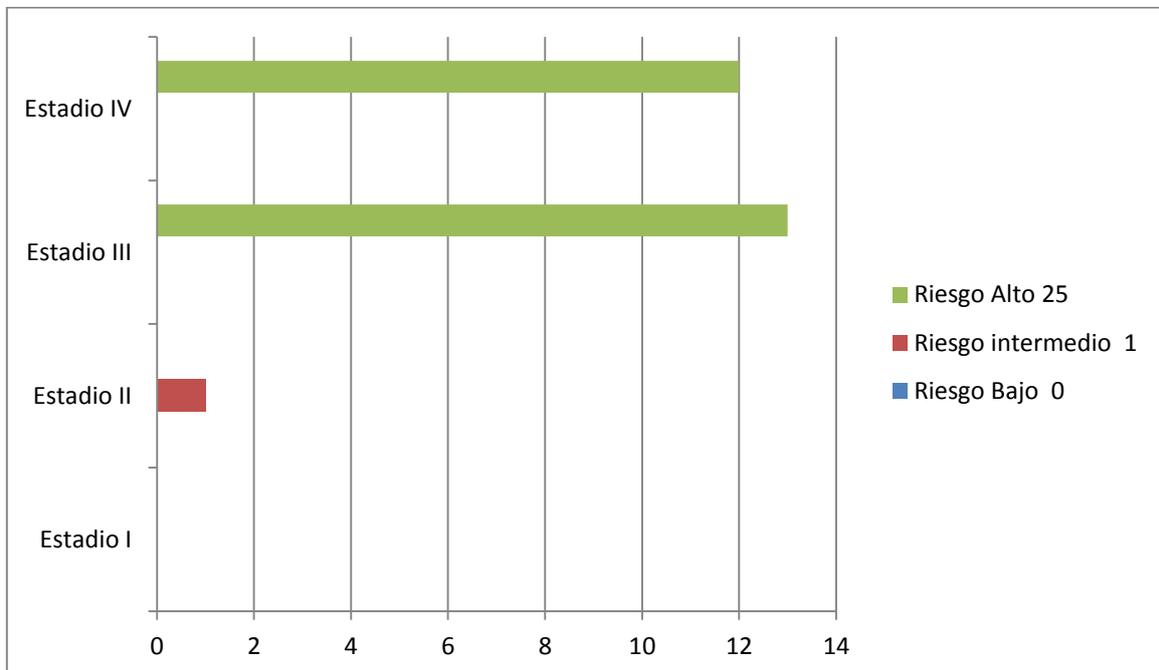


Figura 3.-Histología de los Tumores de Células Germinales Extragonadales CMN La Raza 2001-2011.



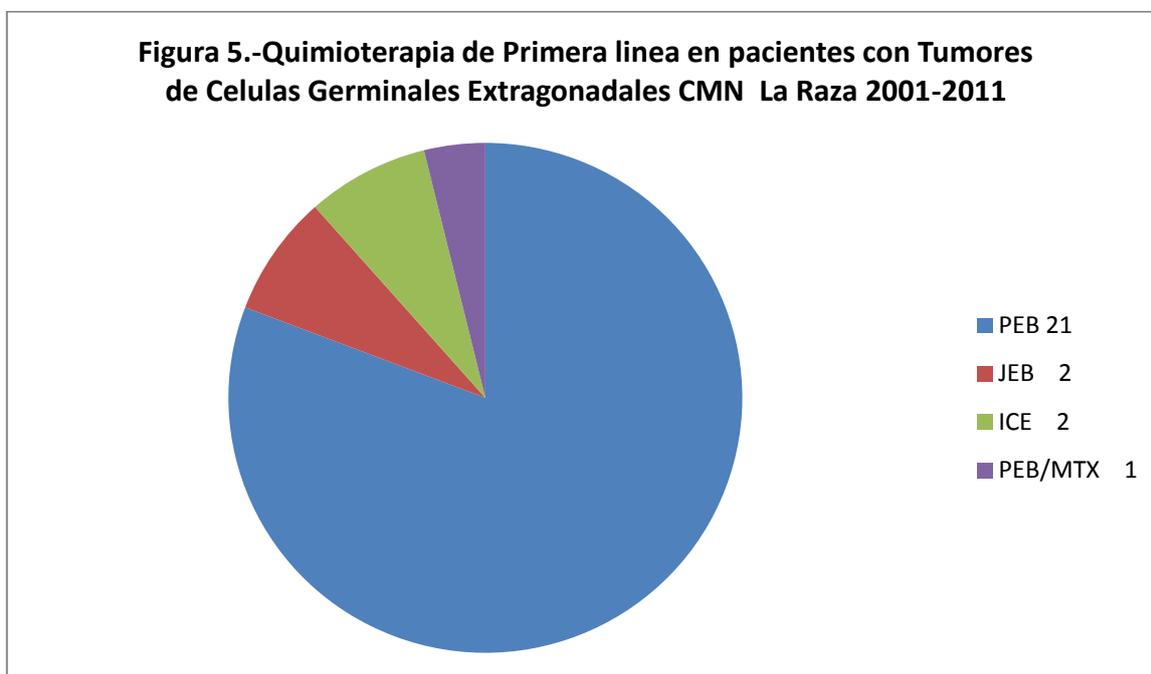
De los 26 pacientes con tumores de células germinales extragonadales, en riesgo bajo (Estadio I) no se encontró ningún paciente, en riesgo intermedio (Estadio II), se encontró 1 paciente, en riesgo alto en Estadio III se encontraron 13 pacientes y en Estadio IV 12 pacientes. (Figura 4).

Figura 4.- Tumores de Células Germinales Extragonadales en CMN La Raza 2001 al 2011 por Grupo de Riesgo



Quimioterapia

La quimioterapia utilizada fue a base de PEB (Cisplatino, Etoposido y Bleomicina) como esquema de primera línea en 21 pacientes, 2 pacientes recibieron JEB (Carboplatino, Etoposido y Bleomicina) como esquema de primera línea por no poder recibir hiperhidratación, Otros 2 pacientes recibieron ICE (Ifosfamida, Carboplatino y Etoposido) como esquema de primera línea por ser primarios de SNC y solo uno recibió PEB alterno con metotrexate por ser un tumor germinal mixto con gran componente de coriocarcinoma. (Figura 5). A los pacientes que ese encontraron en estadio III y IV (total 25 pacientes) se les adiciono vinblastina semanal, dos por ciclo de quimioterapia. De estos recibieron Radioterapia 12 pacientes los que tuvieron el tumor primario en sistema nervioso central así como también fueron radiados los EIII y EIV, en total 21 pacientes fueron candidatos a radioterapia.



De los 21 pacientes que recibieron PEB (cisplatino, etoposido y bleomicina) como esquema de primera línea, 5 pacientes tuvieron una respuesta parcial y recibieron como segunda línea de quimioterapia CIE (Carboplatino, Ifosfamida y Etoposido) y solo uno que había iniciado con ICE, recibió de segunda línea BEP, logrando así una respuesta favorable, de estos 6 pacientes que tuvieron que pasar a segunda línea de quimioterapia, dos pacientes siguieron con respuesta parcial por lo que tuvieron que recibir tercera línea de quimioterapia a base de oxaliplatino e irinotecan uno de ellos con tumoración sacrococcigea Estadio III y otro retroperitoneal Estadio IV ambos con componente histológico de tumor germinal mixto respuesta favorable.

Sobrevida Global y Libre de Enfermedad

La sobrevida global a 5 años de estos pacientes fue de 69.2% y la sobrevida libre de enfermedad fue de 69.2% con 18 pacientes vivos hasta el momento actual de 26 que fueron diagnosticados inicialmente.

Supervivencia global a 5 años: 69.2% (N = 26)

Tiempo promedio de supervivencia: 4.7 años, IC95% = 3.6 – 5.7 años

Por estadio: P = 0.48

ESTADIO	N	%	Número fallecimientos
I	0	--	--
II	1	0	1
III	13	69.2	4
IV	12	75	3

Supervivencia libre de enfermedad (desde inicio vigilancia hasta momento actual:

N = 18 niños vivos sin tratamiento

Tiempo promedio de supervivencia: 2.5 años, IC95% = 1.6 – 3.4 años

P = 0.39

ESTADIO	n	PROMEDIO (años)	INTERVALO CONFIANZA 95% (años)
I	0	--	--
II	0	--	--
III	9	2.2	0.9 – 3.4
IV	9	2.7	1.4 – 4.1

Tiempo para alcanzar remisión o para inicio de vigilancia:

	PROMEDIO (meses)	INTERVALO CONFIANZA 95% (meses)
GLOBAL	14.1	11.2 – 16.9

ESTADIO	PROMEDIO (meses)	INTERVALO CONFIANZA 95% (meses)
I	-	--
II	-	--
III	15.6	10.9 – 20.3
IV	12.5	9.3 – 15.7

P = 0.37

Fig. 1. Supervivencia global a 5 años en niños con tumores de células germinales extragonadal.

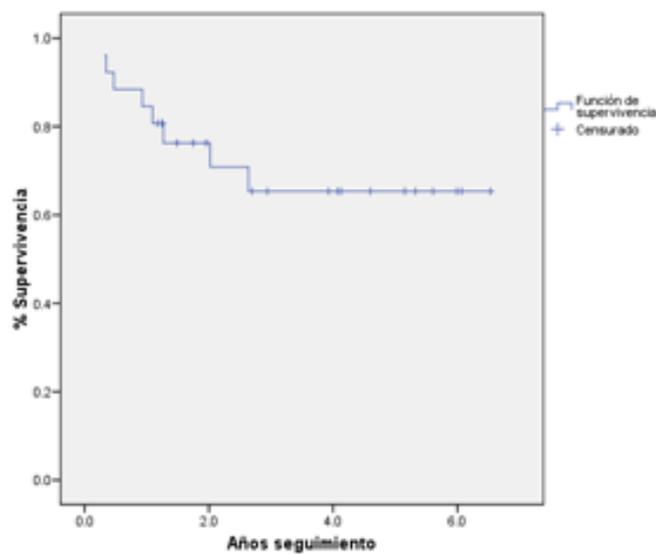
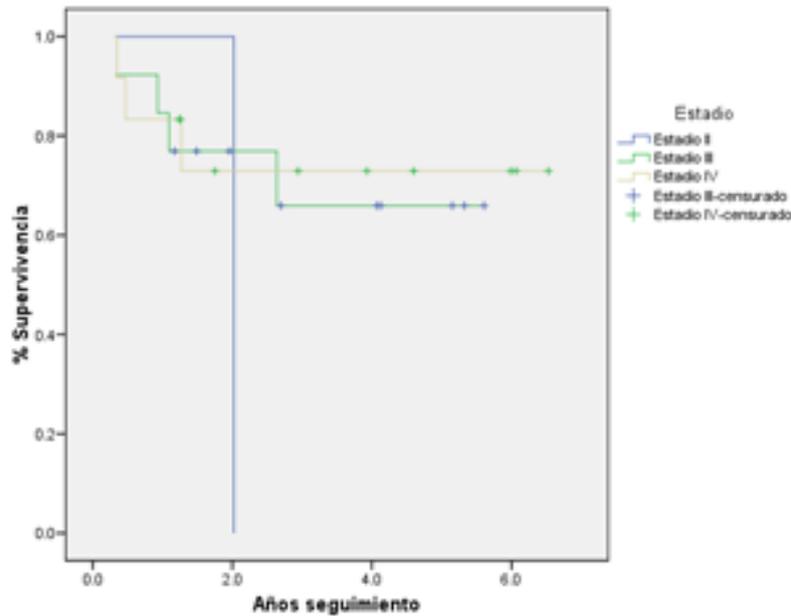


Fig. 2. Supervivencia por estadio a 5 años en niños con tumores de células germinales extragonadal.



DISCUSION

La modalidad de tratamiento en tumores de células germinales extragonadales es determinada por la localización y el tipo histológico, el tratamiento de primera línea a nivel internacional sigue siendo a base de PEB (cisplatino, etoposido y bleomicina), inclusive en estadios III y IV cuando se comienza neoadyuvancia con PEB seguida de una resección tumoral se han demostrado sobrevividas entre el 48 y 73% .Walsh y sus colaboradores han reportado la experiencia del hospital M.D. Anderson Cancer Center, en un seguimiento a 5 años que le realizaron a 20 pacientes con tumores de células germinales extragonadales: Los pacientes recibieron una quimioterapia alternante y secuencial de la siguientes manera, primero bleomicina, vincristina y cisplatino (BOP), a los 7 días administraron cisplatino, ciclofosfamida, doxorubicina (CISCA), en 14 días administraban otra vez cisplatino, vincristina, metotrexate y bleomicina (POMB) y a los 10 días actinomicina, ciclofosfamida y etoposido (ACE) además de usar siempre estimulantes de colonias de granulocitos para prevenir episodios de fiebre y neutropenia como esquema de primera línea, su sobrevivida global a 2 años fue del 58% para los pacientes que ya habían sido parcialmente tratados previamente, 72% para los que se encontraban vírgenes a tratamiento y 39% para el grupo de rescate.

En la universidad de Indiana se analizó el caso de 75 pacientes con tumores de células germinales extragonadales, de estos 48 pacientes recibieron BEP, 9 recibieron VIP, 9 recibieron VIP más vinblastina y otros VIP más bleomicina. No hubo diferencia significativa en la sobrevida reportada entre los que recibieron VIP o BEP. De estos 75 pacientes, 62 (58%) tuvieron resección quirúrgica de la masa residual y vivos fueron 36, la sobrevida de este grupo fue del 48%. Ellos reportaron en tumores germinales extragonadales primarios de SNC 86% de sobrevida global otorgando BEP más radioterapia a cráneo y neuroeje.

En base a estas observaciones en este hospital otorgamos de primera línea el esquema de quimioterapia PEB, como segunda línea el CIE y como tercera línea oxaliplatino e irinotecan, lo administramos en pacientes que lo toleran cada 21 días, en aquellos pacientes que tienen estadios III y IV adicionamos vinblastina semanal o bleomicina semanal, preferentemente la primera, 2 dosis por ciclo cuando es tolerada por el paciente y cuando no lo es solo una dosis, así como también enviamos a radioterapia a los pacientes de riesgo alto y con esto hemos logrado sobrevidas tanto global como libre de enfermedad del 69.2%, comparado con la literatura internacional del 70%. La resistencia al cisplatino parece ser debida a la incapacidad de apoptosis celular (gen TP53) y a la inhabilidad en la detención del ciclo celular en la fase G1-S, por lo que en estos dos puntos de estudio se busca la opción de nuevas drogas. Cuando se utiliza en tumores refractarios quimioterapia y trasplante de progenitores hematopoyéticos se espera una sobrevida libre de enfermedad del 69.6% en esquema de segunda línea y 44% en esquema de tercera línea, además de SLE 76% para grupo de riesgo bajo, SLE del 63% para riesgo intermedio y 50% para riesgo alto.

Conclusiones

Cuando los tumores de células germinales son refractarios las opciones terapéuticas incluyen dosis convencionales quimioterapia con drogas como carboplatino e ifosfamida así como antracíclico de segunda línea CIE, seguido de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, ya que una segunda línea de quimioterapia puede alcanzar remisión durable solo del 25 al 50% de los casos y sólo una minoría lograra curación con una tercera línea de tratamiento. Por lo cual se ha determinado que la enfermedad refractaria al cisplatino es cuando hay progresión o respuesta parcial dentro de los primeros cuatro meses de tratamiento y estos pacientes deben ser candidatos a pasar a una segunda línea de quimioterapia y considerar el trasplante autologo de progenitores hematopoyéticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Philip Lanzkowsky, Manual of Pediatric Hematology and Oncology Fifth Edition, Academic Press, Elsevier, 2011.
- 2.- Stuart H: Orkin, David E. Fisher, A. Thomas Look, Samuel E. Lux, David Ginsburg, David G. Nathan, Oncology Of Infancy and Childhood, Elsevier, 2009.

- 3.- Paul Imbach, Thomas Kühne, Robert J. Arceci, *Pediatric Oncology A Comprehensive Guide*. 2nd Edition, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011.
- 4.- Roberto Rivera Luna, *Principios Generales de Hemato-Oncología Pediátrica*, Editores de Textos Mexicanos, 2006.
- 5.- Philip A. Pizzo, David G. Poplack, *Principles and Practice of Pediatric Oncology Fifth Edition*. Lippincott Williams & Wilkins 2006.
- 6.- Rodrigo Santa Cruz Guindalini, Edite Paulo de Oliveira, Marina Cavalcanto Moroja Silvino, Paulo Marcelo Hoff and Bernardo Garicochea. Should extragonadal germ cell tumors be included in studies of families with testicular germ cell tumors? *Hereditary cáncer in clinical practice*. Biomed Central 2013.
- 7.- Mainak Deb, Surabi Mohanty, Anuradha Ananthamurthy, Isha Garg, Kanishka Dask. Atypical Extragonadal Germ Cell Tumors. *Journal of Indian Association of Pediatrics Surgeons*, Jan-Mar 2012, Vol 17.
- 8.- Danny Soria-Céspedes, Marco A Durán-Padilla, Vanessa Ventura-Molina. Estudio post mortem de 30 tumores germinales en población pediátrica en el Hospital General de México. *Revista Médica del Hospital General de México* Vol. 70, Núm. 2 Abr.-Jun. 2007pp 57 – 61
- 9.- Kamal Abd Elelah Aly, Mahmoud Shoier, Tarek Badrawy. Sacrococcygeal Teratoma: A Neonatal Surgical Problem. *Annals of Pediatric Surgery*, Vol 2, No 2, April 2006, PP 106-11. Pediatric Surgery Unit, Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Mansoura University, Egypt
- 10.- Amoah M, Boateng N, Abantanga FA. SACROCOCCYGEAL TERATOMA: A 4-YEAR EXPERIENCE AT KOMFO ANOKYE TEACHING HOSPITAL. *Postgraduate Medical Journal of Ghana* Vol. 1, Núm 1. September 2012.
- 11.- Shiobhon Y Luk, YP Tsang, TS Chan, TF Lee, KC Leung. Sacrococcygeal teratoma in adults: case report and literature review. *Hong Kong Medical Journal* 2011;17:417-20
- 12.- Masood Iqbal, Akram Hussain, Intikhab Alam, Adil Rashid, M.N. Ahmad. A benign mature cystic sacrococcygeal teratoma in a patient aged 3½ years. Case report. *Journal Kashmir (India)-Practitioner* Vol.13, No. 1, January - March 2006
- 13.- Erika Antunes, Heron Werner Jr., Pedro Augusto Daltro, Leise Rodrigues, Bruno Amim, Fernando Guerra, Romeu Côrtes Domingues, Emerson Leandro Gasparetto. Correlation between ultrasonographic and magnetic resonance imaging findings in fetal sacrococcygeal teratoma. *Radiol Bras*. 2008 Mai/Jun;41(3):163–166. Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem
- 14.- J. Kouranloo, N.Sadeghian and A.R.Mirshemirani. BENIGN SACROCOCCYGEAL TERATOMA: A FIFTEEN-YEAR RETROSPECTIVE STUDY. Department of Pediatric Surgery, School of Medicine, Shaheed Beheshtee University of Medical Sciences, Tehran, Iran. *Acta Médica Iranica* 44(1): 33-36; 2006.
- 15.- Wee W W, Tagore S, Tan J V K, Yeo G S H. Fetal sacrococcygeal teratoma: extremes in clinical presentation. Case Report. *Singapore Med J* 2011; 52(6) : e118.
- 16.- Lohfa B. Chirdan, Aba F. Uba, Sunday D. Pam, Stephen T. Edino, Barnabas M. Mandong, Oluwabunmi O. Chirdan. Sacrococcygeal teratoma: Clinical characteristics and long-term outcome in Nigerian children. *Annals of African Medicine* Vol. 8, No. 2; 2009:105-109

- 17.- Yam B. Roka, M. Shrestha, S. Pandey. Sacrococcygeal Teratoma in a Child: A Case Report. *Pediatric Nepal Journal* May-August, 2010/Vol 30/Issue 2
- 18.- Caroline Rivera, Alex Arame, Jacques Jougon, Jean-François Velly, Hugues Begueret, Marcel Dahan, Marc Riquet. Prognostic factors in patients with primary mediastinal germ cell tumors, a surgical multicenter retrospective study. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 11 (2010) 585–589
- 19.- Eriko Sada, Motoaki Shiratsuchi, Junnichi Kiyasu, Kensaku Idutsu, Rie Ohtsuka, Eriko Nagasawa, Kennosuke Karube, Ryoichi Takayanagi, and Yasunobu Abe. Primary Mediastinal Non- seminomatous Germ Cell Tumor Associated with Hemophagocytic Syndrome. *Japan Journal Clin Exp Hematopathol* 49(2): 117-120, 2009
- 20.- Kenneth A. Kesler MD, Lawrence H. Einhorn, MD. Multimodality Treatment of Germ Cell Tumors of the Mediastinum. *Thorac Surg Clin* 19 (2009) 63–69. 2009 Elsevier.
- 21.- Mahua Roy, Rajat Bandyopadhyay, Narayan Pandit, Soumita Sengupta. Superior Vena Cava Syndrome: A Presenting Feature of Mediastinal Germ Cell Tumor. *Oman Medical Journal* 2010, Volume 25, Issue 2, April 2010.
- 22.- Dr. José Manuel Ruano Aguilar, Dr. Carlos Alberto Calderón Elvir. *Oncología Médico Quirúrgica Pediátrica*. Mc Graw Hill. 2001 p. 149-150.
- 23.- José A. Mainieri-Hidalgo, Valeria Rees-Alpizar, Isabel Gamboa-González y Marcelo Mainieri-Breedy. Tumores de células germinales del mediastino. Experiencia con 29 pacientes. *Acta méd costarric* Vol 55 (3), julio-setiembre 2013.
- 24.- Nobutaka Kobayashi, Tomonobu Koizumi, Kakashi Eguchi, Akira Hyogotani, Gaku Saito, Kazutoshi Hamanaka, Takayuki Shiina, Makoto Kurai, Ryoichi Kondo, Kazuo Yoshida and Jun Amano. A Mediastinal Somatic-type Germ Cell Tumor with Hepatic Metastasis Successfully Treated by Multiple Modalities. *ANTICANCER RESEARCH* 30: 5117-5120 Japan (2010).
- 25.- Ailema Lima Guerra, Carlos Gassiot Nuño, Lixaida Cabanes Varona, Lisvenia Morales Sánchez, Iovank González Artilles, Juan Carlos Rodríguez Vásquez, I Adela Ramos Quevedo, Pedro Pablo Pino Alfonso. Tumor germinal mediastinal extragonadal. A propósito de un caso. *Neumol Cir Torax*, Vol. 71, No. 1, Enero-marzo 2012. Cuba, La Habana. Medigraphic.
- 26.- Ayal A. Aizer, Roshan V. Sethi, E. Tessa Hedley-Whyte, David Ebb, Nancy J. Tarbell, Torunn I. Yock, and Shannon M. MacDonald. Bifocal intracranial tumors of nongerminomatous germ cell etiology: diagnostic and therapeutic implications. *Neuro-Oncology* 15(7):955–960, July 2013.
- 27.- Ji Hoon Phi, M.D., Seung-Ki Kim, M.D., Ph.D., Joongyub Lee, M.D., Chul-Kee Park, M.D., Ph.D., Il Han Kim, M.D., Ph.D., Hyo Seop Ahn, M.D., Ph.D., Hee Young Shin, M.D., Ph.D., In-One Kim, M.D., Ph.D., Hee-Won Jung, M.D., Ph.D., Dong Gyu Kim, M.D., Ph.D., Sun Ha Paek, M.D., Ph.D., and Kyu-Chang Wang, M.D., Ph.D. The enigma of bifocal germ cell tumors in the suprasellar and pineal regions: synchronous lesions or metastasis? *J Neurosurg: Pediatrics* / Volume 11 / February 2013.
- 28.- Roshan V. Sethi, BS, Rose Marino, MD, Andrzej Niemierko, PhD, Nancy J. Tarbell, MD, Torunn I. Yock, MD, and Shannon M. MacDonald, MD. Delayed Diagnosis in Children with Intracranial Germ Cell Tumors. *The Journals of Pediatrics*, Vol 163, Num 5. November 2013
- 29.- J. Kreutz, L. Rausin, E. Weerts, M. Tebache, J. Born, C. Hoyoux. INTRACRANIAL GERM CELL TUMOR. Department of . Medical Imaging. Neurosurgery, Pediatrics, CHR Citadelle, Liège, Belgium. *JBR–BTR*, 2010, 93: 196-197

- 30.- Hsei-Wei Wang, Yu-Hsuan Wu, Jui-Yu Hsieh, Muh-Lii Liang, Meng-En Chao, Da-Jung Liu, Ming-Ta Hsu, Tai-Tong Wong. Pediatric primary central nervous system germ cell tumors of different prognosis groups show characteristic miRNome traits and chromosome copy number variations. Biomedical Central Genomics BMC Genomics 2010, Taiwan.
- 31.- Khafaga Y, El Weshi A, Nazmy M, et al. Intracranial germ cell tumors: a single-institution experience. Ann Saudi Med. 2012;32(4):359–365.
- 32.- Kim JW, Kim WC, Cho JH, et al. A multimodal approach including craniospinal irradiation improves the treatment outcome of high-risk intracranial nongerminomatous germ cell tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84(3):625–631.
- 33.- O'Brien DF, Hayhurst C, Pizer B, Mallucci CL. Outcomes in patients undergoing single-trajectory endoscopic third ventriculostomy and endoscopic biopsy for midline tumors presenting with obstructive hydrocephalus. J Neurosurg. 2006;105(3 Suppl):219–226.
- 34.- Tassapong Raiyawa MD, Chonlakiet Khorprasert MD, Chawalit Lertbutsayanukul MD, Panya Seksarn MD, Darintr Sosothikul MD, Jiraphorn Amornfa MD, Kanjana Shotelersuk MD. Management of Intracranial Germ Cell Tumors at the King Chulalongkorn Memorial Hospital. J Med Assoc Thai Vol. 95 No. 10 2012 Thailand. 1327-1334.
- 35.- Claudia Veiga Chang, Vania dos Santos Nunes, Andre Carvalho Felicio, Marco Antonio, Zanini, Malebranche B. C. Cunha-Neto, Ana Valeria Barros de Castro. Mixed Germ Cell Tumor of the Pituitary-Hypothalamic Region Presenting as Craniopharyngioma: Case Report and Review of the Literature. Arq Bras Endocrinol Metab 2008;52/9 1501-1504.
- 36.- Mainak Deb, Suraby Mohanty, Anuradha Ananthamurthy, Isha Garg, Kanishka Das. Atypical Extragonadal Germ Cell Tumors. Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons Jan, Mar 2012, Vol 17 Issue 1. 9-15
- 37.- Danny Soria-Céspedes, Marco A Durán-Padilla, Vanessa Ventura-Molina. Estudio *post mortem* de 30 tumores germinales en población pediátrica en el Hospital General de México. Rev Med Hosp Gen Mex 2007; 70 (2): 57-61
- 38.- Mark M. Souweidane, M.D.,¹ Mark D. Krieger, M.D.,² Howard L. Weiner, M.D.,³ and Jonathan L. Finlay, M.B.Ch.B. Surgical management of primary central nervous system germ cell tumors. J Neurosurg: Pediatrics / Volume 6 / August 2010. 125-130.
- 39.- Toshiaki Tanaka, Hiroshi Kitamura, Atsushi Takahashi, Naoya Masumori and Taiji Tsukamoto. Long-term Outcome of Chemotherapy for Advanced Testicular and Extragonadal Germ Cell Tumors: A Single-center 27-year Experience. Jpn J Clin Oncol 2010;40(1)73–78.
- 40.- Christopher Jackson, BA, George Jallo, MD, Michael Lim, MD. Clinical Outcomes after Treatment of Germ Cell Tumors. Neurosurg Clin N Am 22 (2011) 385–394.
- 41.- Rescorla F, Billmire D, Stolar C, et al. The effect of cisplatin dose and surgical resection in children with malignant germ cell tumors at the sacrococcygeal region: a pediatric intergroup trial (POG 9049/CCG 8882). J Pediatr Surg. 2001;36:12-17.

ANEXOS

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

SOBREVIDA DE NIÑOS CON TUMOR DE CELULAS GERMINALES EXTRAGONDALES EN CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA 2001 - 2011.

1.-FICHA DE IDENTIFICACION:

NOMBRE _____ AÑO DE NACIMIENTO _____
AFILIACION _____
EDAD _____ SEXO _____

2.-CUADRO CLINICO:

LOCALIZACION: _____

3.-METODOS DIAGNOSTICOS: Fecha del diagnostico _____

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

TAC TORAX _____

RNM DE LA EXTREMIDAD _____

TIPO DE HISTOLOGIA: _____

ESTADIFICACION _____

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

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE: ESQUEMA _____ No. Ciclos _____

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE: ESQUEMA _____ No. Ciclos _____

QUIMIOTERAPIA EN LA RECAIDA: _____

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

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

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

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

RADIOTERAPIA (SI)(NO) _____

_____ (DESCRIBIR SITIO Y DOSIS)

TOTAL DE CICLOS DE QUIMIOTERAPIA _____ FECHA ULTIMA QT _____

COMPLICACIONES SEC A LA QT _____

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

VIVO A) SIN ENFERMEDAD

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

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

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

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

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