



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA



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

**“TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES TRATADOS CON EL ESQUEMA
QUIMIOTERAPÉUTICO ICE COMO PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN EL
SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
DURANTE EL PERIODO 1 ENERO 2010 A 31 DICIEMBRE 2017”**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA. DAFNE ALEJANDRINA PÉREZ GÓMEZ

TUTOR DE TESIS:

DR. CARLOS ALEJANDRO LEAL LEAL

CIUDAD DE MÉXICO, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**"TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES TRATADOS CON EL ESQUEMA
QUIMIOTERAPÉUTICO ICE COMO PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN EL
SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
DURANTE EL PERIODO 1 ENERO 2010 A 31 DICIEMBRE 2017"**



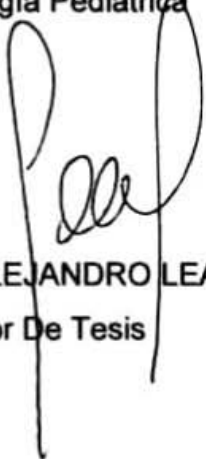
DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR.
Director De Enseñanza



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
Jefe Del Departamento De Pre Y Posgrado



DR. ROBERTO RIVERA LUNA
Profesor Titular Del Curso De
Oncología Pediátrica



DR. CARLOS ALEJANDRO LEAL LEAL
Tutor De Tesis

INDICE

ANTECEDENTES	4
• Introducción.	4
• Fisiopatología.	4
• Clasificación.	5
• Presentación clínica y estadificación.	6
• Tratamiento.	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	12
JUSTIFICACIÓN.	13
OBJETIVOS.	14
MATERIAL Y METODOS	15
• Clasificación y definición de variables.	15
• Descripción de estudio.	17
• Recursos.	17
• Financiamiento.	17
• Conflicto de intereses.	17
• Aspectos éticos.	18
• Análisis estadístico.	18
RESULTADOS.	19
DISCUSION.	25
CONCLUSIONES.	28
BIBLIOGRAFÍA.	29
CRONOGRAMA	31

TITULO

Tumores de células germinales tratados con el esquema quimioterapéutico ICE como primera línea de tratamiento en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo 1 Enero 2010 a 31 Diciembre 2017.

ANTECEDENTES

INTRODUCCION

Los tumores de células germinales son un grupo heterogéneo de neoplasias derivadas de la célula germinal primordial, que varían en la edad y sitio de presentación, histopatología y potencial maligno. Los tumores de células germinales corresponden del 1-3% de las neoplasias pediátricas y su incidencia aproximada es de 0,5-2 por 100.000 en menores de 15 años (1); sin embargo, ocupan el primer sitio de presentación de tumores sólidos en adolescentes, representando el 14% de todos los cánceres entre los 15 a 19 años (2). En México, en el 2015 la prevalencia de tumores germinales fue de 5.2%, con una incidencia de 7.7 casos por millón de personas menores de 18 años de edad. (3).

Existen dos picos de incidencia máxima en la edad pediátrica, uno en los 2 primeros años de la vida y otro en la pubertad. Así, durante la primera infancia suelen tratarse de teratomas benignos, y en ocasiones con zonas focales de tumor de senos endodérmicos y de localización predominantemente extragonadal, mientras que en la adolescencia se localizan preferentemente a nivel gonadal y suelen ser malignos con componentes mixtos de coriocarcinoma o carcinoma embrionario. Por otra parte la relación hombre: mujer también varía con respecto a los 2 picos de incidencia, siendo en la primera infancia hasta los 14 años la relación 1:4, mientras que en adolescentes y adultos jóvenes es de 2:1. (2, 4).

Los sitios de presentación son muy variables, de acuerdo a la fisiopatología de migración de las células germinales, encontrándose neoplasias en sitios como: región pineal (6%), mediastino (7%), retroperitoneo (4%), región sacrococcígea (42%), ovario (24%), testículos (9%), y otros sitios (8%). (5).

FISIOPATOGENIA

Las células germinales primordiales se generan en la parte más caudal del saco vitelino y son de origen endodérmico; aparecen desde la cuarta semana de forma muy indiferenciada y realizan una migración de manera dorsal desde el sexto segmento torácico hasta el segundo segmento sacro, para ubicarse hacia la sexta semana de gestación en la cresta genital, esta migración es mediada por receptores de c-KIT y factores de células madre; a su llegada a la cresta gonadal continuara con la diferenciación hacia las gónadas del individuo, las cuales dependerán del sexo del mismo, por lo que en

presencia del cromosoma específico gen SRY inicia la determinación del sexo masculino, y las gónadas indiferenciadas se transforman en testículos; del cuarto al séptimo mes permanecen en la fosa iliaca cerca del anillo inguinal y descienden al escroto durante el octavo mes de gestación. En ausencia del cromosoma SRY la diferenciación en ovario comienza y alcanzan su sitio en la cavidad pélvica también al octavo mes. (5, 6). Durante la migración de las gónadas se desarrollan los cordones sexuales primitivos que dan origen a las células de Sertoli, la espermatogonia, los folículos primordiales y la ovogonia. (6).

Así mismo, la migración de las células germinales primordiales, puede detenerse en forma anómala, siempre hacia la línea media del feto y dar origen a los tumores de células germinales extragonadales que se localizan en lugares como el sistema nervioso central, mediastino o sacro, o malignizar en las gónadas y dar lugar a tumores germinales gonadales; por otra parte las células de los cordones sexuales primitivos pueden dar lugar a los tumores del estroma y el epitelio celómico que cubre el ovario puede evolucionar en neoplasias epiteliales, los cuales son raros en edad pediátrica. (1, 5).

En cuanto a las alteraciones moleculares que han sido asociadas con el desarrollo de los TCG, se ha demostrado que la sobreexpresión del cromosoma 12p, también llamado isocroma 12 (i12p) es una característica frecuente de los TCG de adolescentes y adultos jóvenes, encontrándose hasta en un 80% de los casos, y con menor frecuencia en paciente menores de 5 años. Sin embargo, la relevancia biológica y clínica de la ganancia de 12p en los tumores infantiles aún no se ha establecido. (1, 5).

CLASIFICACIÓN

Los tumores de células germinales se pueden clasificar según: sitio de origen en gonadales o extragonadales; por su histología en no seminomatosos si presentan diferenciación hacia tejidos embrionarios o extraembrionarios, y a su vez pueden ser: teratomas y carcino-embionario si presentan diferenciación embrionaria; o si presentan diferenciación extraembrionaria pueden ser coriocarcinoma y senos endodérmicos (saco vitelino). Por otra parte, aquellos que no presentan diferenciación hacia ningún tipo de componente embrionario o extraembrionario se conocen como seminomas, y dependiendo de la localización de origen puede ser: Germinoma si su origen es en SNC, seminoma en testículo y disgerminoma en ovario. (2, 4).

El teratoma es el tumor germinal más frecuente de la infancia, contiene elementos de las tres capas germinales (endodermo, mesodermo y ectodermo), en distintos grados de maduración, y este a su vez puede ser: maduro, inmaduro y con componentes malignos. (2, 4, 6).

Los tumores de senos endodérmicos, también conocidos como del saco vitelino, es la histología más frecuente de los TCG, y su localización más frecuente es a nivel sacrococcígeo, retroperitoneal, mediastino y testículos, principalmente en pacientes

adolescentes; en estos tumores se observa elevación de alfa-fetoproteína (AFP), la cual sirve como un marcador tumoral para diagnóstico, pronóstico, tratamiento y seguimiento de estos tipos de tumores. (2, 4, 7).

Por otra parte los tumores con componentes de coriocarcinoma son raros en la edad pediátrica como histología única, sin embargo suelen presentarse como componentes de TCG mixtos. Presentan su origen de las células de sincitiotrofoblasto y citotrofoblastos, de tal manera que son productores de la fracción beta de gonadotropina coriónica humana (β -HCG), cuyos niveles se correlacionan con mal pronóstico, y también sirve para seguimiento de la enfermedad. (2, 4, 7).

Los tumores carcino-embionario son poco frecuente como forma pura, lo más habitual es como componente de los tumores germinales mixtos, principalmente en tumores testiculares de adolescentes. (2, 4).

Los seminomas/germinomas son los tumores de células germinales puros mas frecuentes, sin embargo son raros antes de la adolescencia, los sitios principales de aparición son gonadales y el SNC. (2, 16).

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y ESTADIFICACIÓN

Los signos y síntomas presentes dependen de la localización del tumor y de las estructuras involucradas, así como de los sitios de metástasis presentes, siendo los más frecuentes: pulmón, hígado, ganglios, sistema nervioso central (SNC) y en menor proporción hueso. (2, 4).

Extragonadales: Aparecen a lo largo de la línea media como resultado de la migración anómala de las células germinales primitivas. Los sitios más frecuentes son: sacrococcígeo (42%), mediastino (7%), SNC (6%), retroperitoneo (4%).

Sacroccígeo: Representan el 42% de todos los tumores de células germinales y el 78% de los tumores extragonadales, principalmente teratomas. Tiene una mayor incidencia en mujeres, principalmente en etapa neonatal. Los síntomas principales de estos tumores son la presencia ya sea de una masa visible que puede ocasionar estreñimiento o dificultades urinarias, y si es intrapélvica por compresión sobre recto o vejiga urinaria. (2, 4).

Mediastinales: Son el segundo lugar más frecuente de presentación extragonadal, representado el 7% de los tumores germinales, son más frecuentes en mediastino anterior y antes de la pubertad muestran un predominio en sexo femenino, pero posterior a la pubertad son más frecuentes en hombres (8). La histología más frecuente previo a la pubertad son los teratomas y posterior a la pubertad los tumores germinales mixtos. (9).

SNC: Representan el 6% de los tumores extragonadales, localizados principalmente en área de la glándula pineal y región supraselar. La presentación clínica depende de la localización y tamaño tumoral, siendo la sintomatología más frecuente: alteraciones endocrinas, alteraciones visuales, cefalea, datos de incremento de la presión intracraneal. (10).

Gonadales.

Tumores ováricos: Son raros en pacientes menores de 10 años, siendo más frecuentes después de la pubertad hasta la edad adulta. El 80% son tumores de células germinales mientras que el 10-20% son tumores estromales y epiteliales. El disgerminoma es el tumor germinal más frecuente de localización en el ovario, representando el 70% en pacientes entre los 10 y 30 años de edad. Los principales síntomas que los acompañan son: dolor abdominal, el cual es de tipo crónico secundario al aumento de tamaño progresivo de la tumoración, así como estreñimiento u obstrucción intestinal; por otra parte, pueden presentarse como dolor abdominal agudo secundario a torsión ovárica o ruptura de la tumoración. Otros signos y síntomas incluyen masa abdominal palpable, alteraciones menstruales, y en raras ocasiones síntomas urinarios. La pubertad precoz es rara y generalmente está asociada con tumores del estroma. (2, 4, 9).

Tumores testiculares: el 50-60% de las tumoraciones testiculares corresponden a tumores de células germinales, siendo la edad media al diagnóstico 1-2 años, en estos casos, la histología más frecuente es de senos endodérmicos puros, suelen presentarse como una masa escrotal indurada e indolora y generalmente se encuentran en estadios tempranos de la enfermedad; en el caso de los pacientes post púberes, la histología generalmente es mixta, principalmente con componentes de coriocarcinoma, en estos, la sintomatología es principalmente por enfermedad metastásica, ocasionando disnea, dolor abdominal difuso, hemoptisis. (2, 4, 9).

La criptorquidia se ha descrito como un factor de riesgo para el desarrollo de tumores testiculares malignos en la infancia con un riesgo incrementado de 3-9 veces que el resto de la población masculina. (9).

En el caso de los tumores testiculares, la principal vía de diseminación es a nivel linfático, en especial en los tumores de senos endodérmicos, y hematógena en los tumores con componente coriocarcinoma, por lo que es de suma importancia no realizar un abordaje escrotal ya que implicaría una diseminación por contigüidad y hematógena en un tumor que generalmente está localizado, por lo que el abordaje quirúrgico para la resección de la tumoración debe ser por vía inguinal con ligadura inmediata y alta del cordón espermático para evitar dicha diseminación. (9).

En pacientes pediátricos los sistemas de estadificación varían en cuanto a sus factores de riesgo, ya que se ha observado que únicamente la localización mediastinal y la presencia de marcadores elevados al diagnóstico se encuentran asociados con peor pronóstico de eventos libre de enfermedad y de sobrevida global. Basado en estudios clínicos, el

Children's Oncology Group (COG) desarrolló un sistema de estadificación postquirúrgico y una estadificación de riesgo para los tumores germinales y de esta manera realizar una terapéutica más dirigida (Cuadro 1 y 2). (9, 11 - 13).

Cuadro 1. ESTADIFICACIÓN DE TUMORES GERMINALES POR CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP

ESTADIO	TUMORES TESTICULARES
I	Limitado al testículo, completamente resecado por orquiectomía inguinal alta. Marcadores tumorales negativos después de una disminución adecuada de vida media.
II	Orquiectomía trans-escrotal, enfermedad microscópica en escroto o cordón espermático alto (<5 cm del margen proximal), involucro linfático retroperitoneal (<2cm) y/o incremento de marcadores después de una adecuada disminución por vida media.
III	Involucro linfático retroperitoneal > 2cm, no involucro visceral o extra abdominal.
IV	Presencia de metástasis a distancia.
TUMORES OVARICOS	
I	Limitado a ovario, lavado de cavidad peritoneal negativo a células tumorales. Marcadores tumorales negativos después de una disminución adecuada de vida media.
II	Residual microscópico o nódulos linfáticos positivos (<2cm); lavado de cavidad peritoneal negativo para células tumorales. Marcadores tumorales positivos o negativos.
III	Residual macroscópico o únicamente biopsia; nódulos linfáticos positivos > 2 cm diámetro, involucro visceral contiguo (omento, intestino, vejiga); lavado de cavidad peritoneal positivo a células tumorales.
IV	Presencia de metástasis a distancia.
TUMORES EXTRAGONADALES	
I	Resección completa en cualquier sitio, márgenes quirúrgicos negativos a tumor.
II	Residual microscópico; nódulos linfáticos negativos.
III	Residual macroscópico o únicamente biopsia; nódulos linfáticos positivos o negativos.
IV	Presencia de metástasis a distancia.

Cuadro 2. ESTADIFICACIÓN DE RIESGO DE TUMORES GERMINALES SEGÚN COG

Bajo riesgo	Riesgo Intermedio	Alto Riesgo
Estadio I testicular.	Estadios II – IV testicular.	Estadio IV ovárico.
Estadio I ovárico.	Estadio II y III ovárico.	Estadio III y IV extragonadal.
	Estadio I y II extragonadal.	

Así mismo, en 1997, el International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) definió un sistema de estadificación basado en factores pronósticos del cáncer de células germinales metastásico basado en la identificación de algunos factores adversos independientes clínicos. Este sistema de estadificación emplea la histología, la localización del tumor primario, la localización de las metástasis y las concentraciones séricas de marcadores antes de la quimioterapia como factores pronósticos para clasificar a los pacientes en grupos de pronóstico bueno, intermedio y malo; y de esta manera determinar la supervivencia global y libre de enfermedad (Cuadro 3). (12, 13).

Cuadro 3. CLASIFICACIÓN DE IGCCCG

BUEN PRONÓSTICO	
No Seminoma	Seminoma
Primario en testículo/retroperitoneo Y no enfermedad metastásica visceral no pulmonar.	Cualquier sitio primario; no enfermedad metastásica visceral no pulmonar.
Marcadores: Todos	Marcadores: Todos
AFP \leq 1000 ng/ml	AFP normal
β -HCG \leq 5000 IU/L	β -HCG de cualquier valor.
DHL \leq 1.5 veces por encima del valor normal.	DHL de cualquier valor.
SLE 89%	SLE 82%
SG 92%	SG 86%
PRONÓSTICO INTERMEDIO	
No Seminoma	Seminoma
Primario en testículo/retroperitoneo Y no enfermedad metastásica visceral no pulmonar.	Cualquier sitio primario; no enfermedad metastásica visceral no pulmonar.
Marcadores: Al menos uno de:	Marcadores: Todos
AFP \geq 1000 ng/ml \leq 10 000 ng/ml	AFP normal
β -HCG \geq 5000 IU/L \leq 50 000 IU/L	β -HCG de cualquier valor.
DHL \geq 1.5 veces por encima del valor normal \leq 10 veces del valor normal.	DHL de cualquier valor.
SLE 75%	SLE 67%
SG 80%	SG 72%
MAL PRONÓSTICO	
No Seminoma	Seminoma
Primario mediastinal o enfermedad metastásica visceral no pulmonar.	NO APLICA
Marcadores: Al menos uno de:	
AFP $>$ 10 000 ng/ml	
β -HCG $>$ 50 000 IU/L	
DHL $>$ 10 veces por encima del valor normal.	
SLE 41%	
SG 48%	
AFP: α -fetoproteína; β -HCG: fracción beta de gonadotrofina coriónica humana; DHL: Deshidrogenasa láctica; SLE: Supervivencia libre de evento; SG: Supervivencia global.	

TRATAMIENTO

Para el tratamiento de los tumores de células germinales debemos basarnos en el sitio primario, la edad del paciente, la histología presente, así como la resecabilidad y estadio al diagnóstico; desde estudios iniciales se ha corroborado que la cirugía es la piedra angular para el tratamiento y supervivencia de estos pacientes, sin embargo el momento en que se realizará la cirugía dependerá de la condición clínica del paciente al momento del diagnóstico. Así mismo, la quimioterapia neoadyuvante es una herramienta útil en aquellos tumores que son irresecables, ya que de esta manera se reducirá el tamaño tumoral, de tal manera que la morbilidad quirúrgica también se reducirá con mayor probabilidad de realizar una resección completa.

Inicialmente el pronóstico de los niños con tumores de células germinales era pobre y únicamente aquellos en estadios tempranos y de localización gonadal presentaban un pronóstico favorable; sin embargo, fue hacia los años 60's que se dio un gran paso para la terapéutica y cura de estos pacientes posterior a la introducción de un esquema de quimioterapia adyuvante basado en Vincristina, Actinomicina-D y Ciclofosfamida (14), posterior a esto se dio paso a la creación de nuevos protocolos terapéuticos que dieran mejores resultados; y no fue hasta 1977 que Einhorn y Donohue reportaron el uso de quimioterapia basada en platino en las que obtuvieron respuestas completas y prolongadas hasta en el 85% de los pacientes, lo cual significó el inicio de la era moderna de la quimioterapia para el tratamiento de los tumores germinales. (14).

Los primeros protocolos pediátricos fueron desarrollados en base a la quimioterapia utilizada en adultos con tumores testiculares, demostrándose remisiones completas con quimioterapia combinada con Cisplatino, Vinblastina y Bleomicina (PVB) con SLE 46%. En estudios subsecuentes se comparó el uso de Etopósido (PEB) en lugar de Vinblastina, demostrándose que estos protocolos tienen resultados superiores con SLE 84% y menor toxicidad neurológica. Así mismo se observó la eficacia del uso de Ifosfamida para la remisión de los tumores germinales sobre todo en aquellos tumores que no respondieron a terapéuticas de primera línea, y se considera que la combinación de Platino, Etopósido e Ifosfamida (PIE) como el estándar de tratamiento de segunda línea. (14, 15).

De tal manera, que drogas como Etopósido, Vinblastina, Bleomicina, Carboplatino, Ifosfamida, y más recientemente, Paclitaxel, han demostrado ser eficaces en el tratamiento de los tumores de células germinales. (17).

Así mismo, la toxicidad relacionada con el tratamiento principalmente a nivel audiológico, cardiovascular, pulmonar y renal, ha obligado a los investigadores a estudiar enfoques terapéuticos adaptados al riesgo, para de esta manera preservar la función del órgano y proporcionar una supervivencia adecuada. (17). Como, por ejemplo, en el Reino Unido, desde 1989, debido a las toxicidades ocasionadas por el tratamiento, se reemplazó el cisplatino por Carboplatino en sus regímenes clínicos, encontrando que las dosis más altas de Carboplatino utilizadas en pediatría en comparación con ensayos en adultos produjeron

resultados semejantes al uso de cisplatino con disminución en la toxicidad ocasionada por dicho quimioterapéutico. (18).

Por otra parte, el Grupo Cooperativo de Oncología Pediátrica de Tumores germinales de Brasil, desarrolló una terapéutica basada en el riesgo de recaídas, demostrando que los pacientes en alto riesgo, definidos como aquellos TCG en estadio III y IV extragonadales y estadio IV gonadales, que fueron tratados con esquema de Platino, Etopósido e Ifosfamida en primera línea, presentaban una sobrevida libre de enfermedad de 66.8% posterior a 4 cursos de quimioterapia, e incrementándose a 73.4% posterior a 6 cursos, la cual es muy semejante a las sobrevidas alcanzadas con esquemas como BEP, por lo que concluyen que con la terapéutica PEI no se incrementa de manera significativa la sobrevida de estos pacientes. (17).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los tumores de células germinales son un grupo heterogéneo de neoplasias, que pueden presentarse en ambos sexos y a cualquier edad, sin embargo predominan en pacientes adolescentes y adultos jóvenes representado hasta el 14% de las neoplasias entre los 15 y 19 años de edad; por otra parte en esta edad se presentan principalmente a nivel gonadal. Las tasas de sobrevida para este tipo de neoplasias se han incrementado posteriores a la introducción de la quimioterapia basada en platino, siendo en estadios tempranos mayores al 90% y en los estadios avanzados de aproximadamente el 80%. Los protocolos de tratamiento en pacientes pediátricos son basados en los resultados del tratamiento de estos tipos de tumores en pacientes adultos, sin embargo se realizaron modificaciones con el fin de disminuir la toxicidad, de tal manera que el estándar de tratamiento para este tipo de padecimientos en edad pediátrica es el Protocolo BEP, que incluye Bleomicina, Etopósido y Cisplatino; por otra parte se han realizado investigaciones utilizando otros agentes que pudieran disminuir la toxicidad producida con el protocolo BEP, sin embargo estas han quedado como terapéuticas de rescate. Es por esto que con este estudio se pretende dar respuesta a las siguientes preguntas de investigación:

¿Cuáles son las características clínicas y de laboratorio más frecuentes de los pacientes pediátricos con tumores de células germinales tratados con el esquema quimioterapéutico ICE como primera línea de tratamiento en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo enero 2010 – diciembre 2017?

¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes de los pacientes pediátricos con tumores de células germinales tratados con el esquema quimioterapéutico ICE como primera línea de tratamiento en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo enero 2010 – diciembre 2017?

¿Cuál es la frecuencia de muerte de los pacientes pediátricos con tumores de células germinales tratados con el esquema quimioterapéutico ICE como primera línea de tratamiento en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo enero 2010 – diciembre 2017?

JUSTIFICACIÓN

El cáncer es un problema de salud pública a nivel mundial, constituyendo la segunda causa de muerte en menores de 15 años; así mismo, los tumores de células germinales son raros en la edad pediátrica, pero durante la adolescencia y de adulto joven se incrementa su incidencia, realizándose durante esta etapa un diagnóstico en estadios avanzados.

Por otra parte, tras la introducción de quimioterapia basada en Platino y los avances en el tratamiento quirúrgico se ha mejorado el pronóstico de los niños con tumor de células germinales, presentando en estadios avanzados una sobrevida hasta del 80%.

El INP recibe anualmente aproximadamente 10 casos nuevos de tumores de células germinales gonadales, estos pacientes son tratados, en su mayoría, de acuerdo al protocolo BEP, el cual está basado en lo reportado en la literatura mundial, esto extrapolado del tratamiento de este tipo de tumores en adultos, así mismo existen otros protocolos como el esquema ICE, el cual se utiliza en algunos casos como primera línea de tratamiento pero principalmente como terapéutica de 2da línea. Se conocen los resultados a nivel mundial, pero no contamos con datos que nos muestren el resultado del tratamiento a base de ICE para estos pacientes en México, así como desconocemos sobrevida global y morbilidad en los pacientes tratados en el INP, por lo que el estudio se realiza para describir los resultados del tratamiento de 7 años (2010 a 2017), esto con el fin de comparar lo reportado en la literatura mundial, y así poder desarrollar nuevas estrategias de tratamiento.

OBJETIVOS PRINCIPALES

- Describir las características clínicas, de laboratorio y complicaciones más frecuentes de los pacientes pediátricos con tumores de células germinales tratados con el esquema quimioterapéutico ICE como primera línea de tratamiento en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo enero 2010 – diciembre 2017.
- Analizar la frecuencia de muerte de los pacientes pediátricos con tumores de células germinales tratados con el esquema quimioterapéutico ICE como primera línea de tratamiento en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo enero 2010 – diciembre 2017.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir las características clínicas más frecuentes (edad, sexo, sitio de presentación, tipo histológico, estadio, sitio metastásico) de los pacientes pediátricos con tumores de células germinales tratados con el esquema quimioterapéutico ICE como primera línea de tratamiento en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo enero 2010 – diciembre 2017.
- Describir las características de laboratorio más frecuentes (niveles de AFP, BHCG y DHL) de los pacientes pediátricos con tumores de células germinales tratados con el esquema quimioterapéutico ICE como primera línea de tratamiento en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo enero 2010 – diciembre 2017.
- Determinar las complicaciones más frecuentes (hematológicas, gastrointestinales, renales e infecciosas) de los pacientes pediátricos con tumores de células germinales tratados con el esquema quimioterapéutico ICE como primera línea de tratamiento en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo enero 2010 – diciembre 2017.

MATERIAL Y MÉTODO

1. Tipo de Estudio:

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrolectivo, longitudinal.

2. Población:

Expedientes de pacientes de cualquier sexo, de 0 a 17 años 11 meses de edad, con diagnóstico de tumores de células germinales que acudieron al Servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo del 1 Enero 2010 a 31 Diciembre 2017.

3. Criterios de Inclusión:

- Expedientes de los pacientes de 0 año a 17 años 11 meses de edad de cualquier sexo.
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de tumores de células germinales.
- Expedientes con reporte de patología de confirmación diagnóstica.
- Recibir tratamiento quimioterapéutico a base de ICE como primera línea de tratamiento.

4. Criterios de exclusión:

- Haber recibido tratamiento quimioterapéutico o de radioterapia previamente.
- Expedientes de pacientes con diagnóstico patológico de tumores de células germinales primarios de sistema nervioso central (SNC).
- Expediente incompleto o extraviado.

Clasificación y Definición de Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	CODIFICACIÓN DE LA VARIABLE
EDAD	Tiempo entre el día de nacimiento y la fecha de realización del estudio.	Cuantitativa continua	Meses	Meses
SEXO	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres.	Cualitativa nominal dicotómica	Hombre/ Mujer	1: Masculino 2: Femenino
α -FETOPROTEÍNA (AFP)	Glicoproteína fetal, producida por el saco vitelino, hígado y tracto gastrointestinal, elevada en recién nacidos y alcanza niveles de adulto hacia los 10 meses, presenta vida media de 5-7 días.	Cuantitativa continua	ng/ml	ng/ml
FRACCIÓN BETA GONADOTROFINA CORIÓNICA HUMANA (β -HCG)	Glicoproteína compuesta por dos subunidades (α , β), siendo la fracción beta producida normalmente durante el embarazo por el sincitiotrofoblasto de la placenta para mantener la vitalidad del cuerpo lúteo, o en TCG con componente de coriocarcinoma. Presenta vida media de 24-36 horas.	Cuantitativa continua	IU/L	IU/L

DESHIDROGENASA LÁCTICA (DHL)	Enzima glicolítica que se correlaciona con el crecimiento y regresión de diversos tumores sólidos. En TCG se ha visto que la elevación de DHL es un fuerte predictor de recaídas.	Cuantitativa continua	IU/L	IU/L
HISTOLOGÍA	Diagnostico determinado por estudio histopatológico, en base a características anatomopatológicas e inmunohistoquímica realizada. Puede ser: Senos endodérmicos, Coriocarcinoma, Carcinoembrionario, teratoma maduro o inmaduro, seminoma/disgerminoma. MIXTO: Presencia de al menos 2 componentes de los previos.	Cualitativa nominal	Senos Endodérmicos, Coriocarcinoma, Carcinoembrionario, Teratoma Maduro/Inmaduro, Seminoma/Disgerminoma Mixto.	1: Senos Endodérmicos. 2: Coriocarcinoma 3: Carcinoembrionario 4: Teratoma Maduro/Inmaduro. 5: Seminoma /Disgerminoma 6: Mixto
SITIO PRIMARIO DE PRESENTACION	Localización anatómica del tumor primario al momento del diagnóstico.	Cuantitativo nominal dicotómico	Gonadal, Extragenadal.	1: Gonadal 2: Extragenadal
ESTADIO DE ENFERMEDAD	Sistema de estadificación postquirúrgico basado en estudios clínicos del Children's Oncology Group (COG).	Cualitativa ordinal	Estadio I, II, III y IV, de acuerdo al COG.	1: Estadio I 2: Estadio II 3: Estadio III 4: Estadio IV
SITIO METASTÁSICO	Sitios más frecuentes de implantes a distancia de células tumorales.	Cualitativa nominal	1: Pulmón 2: Retroperitoneo 3: Hígado. 4: Cerebro 5: Hueso	VV-XX-YY-ZZ
TOXICIDAD AGUDA POR TRATAMIENTO	Efectos secundarios presentes durante el nadir de quimioterapia. Definidos de acuerdo a los criterios de la OMS.	Cualitativa nominal	Hematológica, Gastrointestinal, Renal, Infecciosa.	1: Hematológica 2: Gastrointestinal 3: Renal 4: Infecciosa
RESPUESTA AL TRATAMIENTO	Respuesta a la terapéutica instaurada para remitir la enfermedad, basado en hallazgos radiológicos y de marcadores tumorales. Pueden ser: RESPUESTA COMPLETA: Normalización de marcadores después de una disminución adecuada de vida media y ausencia de tumor residual. RESPUESTA PARCIAL: Disminución de \geq 50% de tumor primario y metástasis, y/o disminución de marcadores después de cumplir una adecuada vida media. NO RESPUESTA: Disminución $<$ 50% de tumor residual con persistencia de marcadores tumorales. PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD: Incremento en tamaño tumoral \geq 25%, presencia de nuevas lesiones y/o elevación de marcadores.	Cualitativa nominal	Respuesta Completa, Respuesta Parcial, No Respuesta, Progresión De La Enfermedad	1: Respuesta Completa 2: Respuesta Parcial 3: No Respuesta 4: Progresión De La Enfermedad.
ESTADO ACTUAL DEL PACIENTE	Situación clínica del paciente reportado al momento de la revisión de expedientes clínicos, puede ser Vivo o Muerto y con presencia o ausencia de la enfermedad (TCG).	Cualitativa nominal	Vivo Sin Enfermedad, Vivo Con Enfermedad, Muerto Sin Enfermedad, Muerto Con Enfermedad	1: Vivo Sin Enfermedad 2: Vivo Con Enfermedad 3: Muerto Sin Enfermedad 4: Muerto Con Enfermedad

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

- Se solicitó la base de datos de los pacientes con diagnóstico de tumores de células germinales que acudieron al Servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo del 1 Enero 2010 a 31 Diciembre 2017.
- Se realizó un listado de expedientes de pacientes con diagnóstico de tumores de células germinales.
- Se realizó la búsqueda de expedientes de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- Se realizó recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio (edad, sexo, diagnóstico histopatológico, características clínicas, de laboratorio, complicaciones).
- Se creó una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribirá toda la información recolectada para su análisis posterior con el programa estadístico SPSS V.21.

RECURSOS

- **MATERIALES:**
 - Expediente clínico
- **HUMANOS:**
 - Residente de Oncología Médica Pediátrica: Realizó el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor metodológico, recolectó la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
 - Tutores: Se encargaron de realizar el protocolo de estudio de manera conjunta, supervisaron la recolección de datos y la realización del análisis estadístico de los resultados.

FINANCIAMIENTO

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los investigadores responsables y el laboratorio colaborador señalan que no existe conflicto de interés para la realización de este estudio ni para su publicación.

ASPECTOS ÉTICOS.

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

Este trabajo no tiene implicaciones éticas al tratarse de un estudio retrospectivo basado en información documental, por lo que se reitera no existen consideraciones de bioseguridad que deban seguirse. El material expuesto en el presente trabajo no tiene relación con la conducta de los pacientes ni afecta la integridad de los mismos. El Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud la categoriza en su artículo 17 como una investigación sin riesgos y, en virtud de lo estipulado en el artículo 23 del mismo Reglamento, no se requiere de una carta de consentimiento informado.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

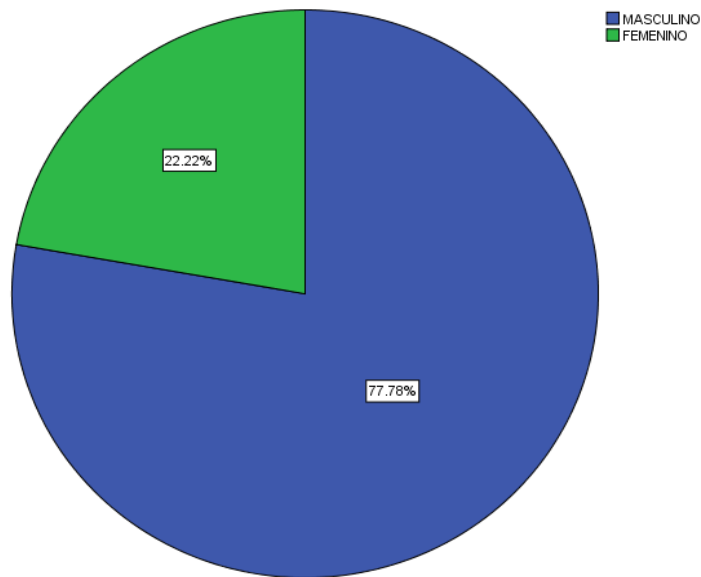
Se realizó un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas se realizará el cálculo de promedios \pm desviación estándar, o con medianas y porcentajes para las variables categóricas.

Se realizó una descripción de los valores obtenidos de las variables de desenlace como son: características clínicas más frecuentes, características de estudios de laboratorio, complicaciones más frecuentes y número de muertes con la finalidad de reportar las características de estos pacientes a lo largo del curso clínico de su patología. Los resultados obtenidos se presentaron en tablas, cuadros y gráficos.

RESULTADOS

La población de estudio se integró por un total de 86 expedientes con diagnóstico de tumores de células germinales, de los cuales únicamente 27 expedientes cumplieron con los criterios de inclusión. De los 27 expedientes el 77.8% correspondía al sexo masculino y el 22.2% eran del sexo femenino (Figura 1), con edades comprendidas entre 1 mes y 17 años 11 meses, la mediana de edad al diagnóstico fue de 14 años 10 meses, con valor mínimo de 2 años y máximo de 17 años 8 meses.

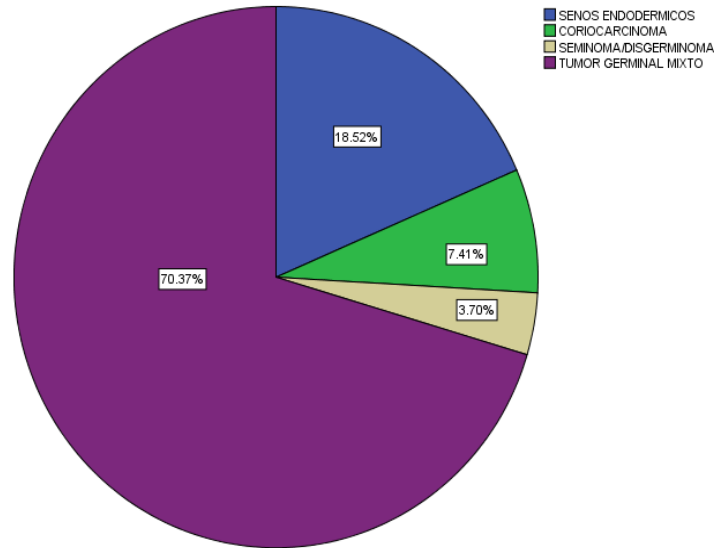
FIGURA 1. SEXO DE LA POBLACION DE ESTUDIO



Por otra parte el sitio de localización observado con más frecuencia fue a nivel gonadal con el 74.1%, de los cuales el 59.3% correspondía a testículo, mientras que los extragonadales únicamente representan el 25.9%, siendo a nivel mediastinal el sitio más frecuente con el 14.8%.

En cuanto al tipo histológico que se presentó con mayor frecuencia en nuestra población fue el tumor germinal mixto representando el 70.4%, seguido de tumor germinal de senos endodérmicos con el 18.5% (Figura 2).

FIGURA 2. DIAGNOSTICO SEGUN HISTOLOGIA



En relación a los marcadores tumorales al diagnóstico, encontramos que la media de α -Fetoproteína (AFP) fue de 6991.58 ± 9915.21 ng/ml; así como la media de fracción β de gonadotropina coriónica humana (β -HCG) fue de 3224.46 ± 11441.75 IU/L; por último la media de Deshidrogenasa láctica (DHL) fue de 1355.07 ± 3228.71 IU/L, sin embargo cabe mencionar que en las 3 categorías los datos mínimos y máximos se encuentran en extremos.

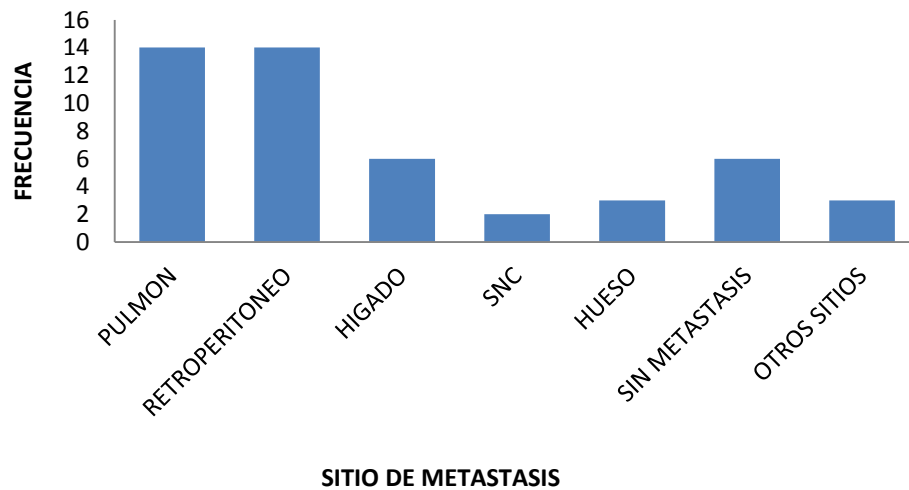
Respecto al estadio de la enfermedad al diagnóstico, se observó predominio de pacientes en estadios avanzados, y un único paciente en Estadio I, sin embargo con componente único de Coriocarcinoma por lo que se consideró de alto riesgo. (Tabla 1).

TABLA 1. ESTADIO DE LA ENFERMEDAD AL DIAGNOSTICO POR COG.

Estadio COG	Frecuencia	Porcentaje
ESTADIO I	1	3.7
ESTADIO III	8	29.6
ESTADIO IV	18	66.7

De los 27 expedientes que integraron el estudio, el 22% de la población no presentó metástasis al diagnóstico (6 pacientes) y el 78% presentó metástasis a distancia, de las cuales el sitio más frecuente fue a nivel de retroperitoneo y pulmón presente en el 52% de la población, seguido de hígado 22%, hueso 11% y SNC en el 7% de la población. Cabe mencionar que la mayoría de la población presentaba más de un sitio de metástasis. (Figura 3).

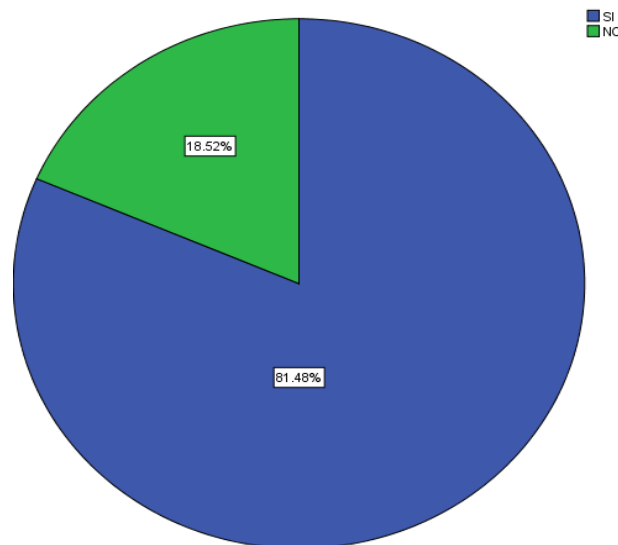
FIGURA 3. SITIOS DE METASTASIS AL DIAGNOSTICO



COMPLICACIONES RELACIONADAS AL TRATAMIENTO

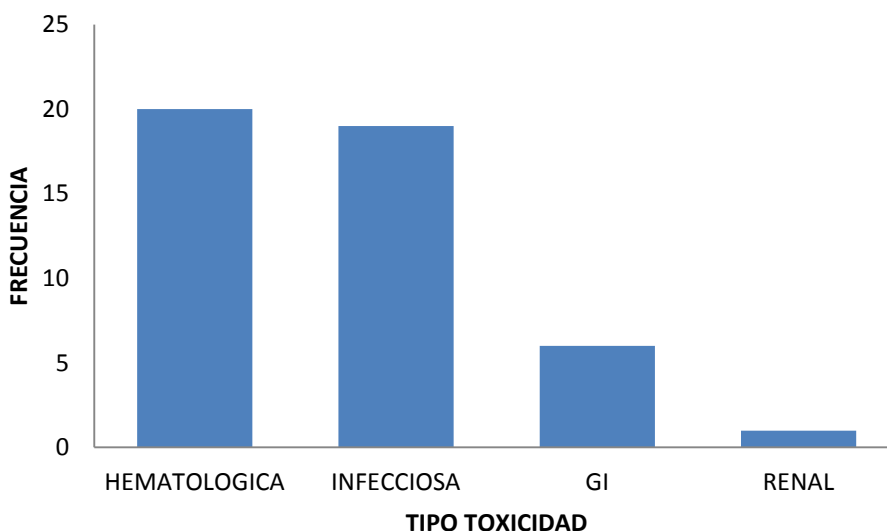
De enero de 2010 a diciembre de 2017, únicamente 27 pacientes con diagnóstico de tumores de células germinales recibieron esquema quimioterapéutico ICE como primera línea de tratamiento, con una media de 5.07 ± 1.46 cursos de quimioterapia. En relación a la toxicidad se obtiene que el 81.5% (22 pacientes) presentaron toxicidad relacionada al tratamiento en algún momento del mismo. (Figura 4).

FIGURA 4. TOXICIDAD



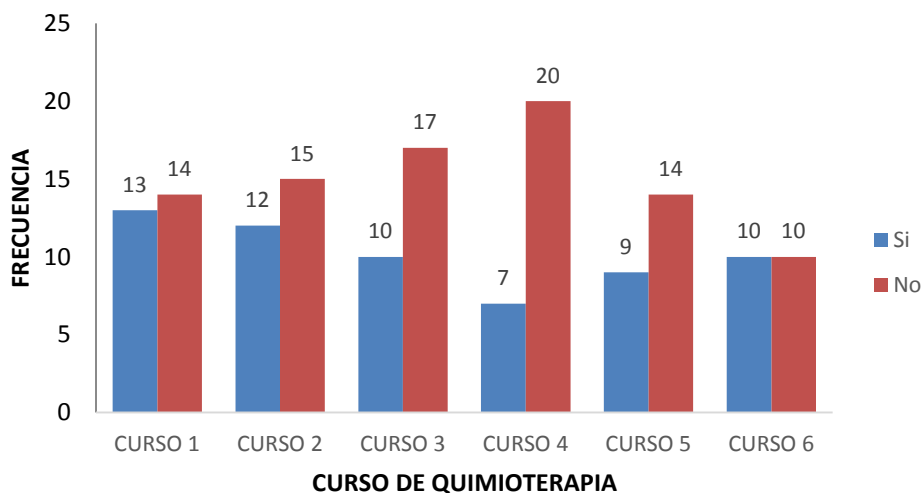
Así mismo se obtiene que la principal toxicidad fue de tipo hematológico presente en el 74% de la población (20 pacientes), seguido de infecciones asociadas principalmente a neutropenia en 70.3% (19 pacientes), cabe mencionar que la población de estudio presento más de una toxicidad a lo largo del tratamiento. (Figura 5).

FIGURA 5. TIPO DE TOXICIDAD RELACIONADA AL TRATAMIENTO



Sin embargo, cabe mencionar que el porcentaje de toxicidad presentada de acuerdo al curso de quimioterapia no mostró incremento, sino que se mantuvo en un 50% de la población aproximadamente, a excepción del 3 al 5 curso donde se observa menor porcentaje de toxicidad. (Figura 6).

FIGURA 6. TOXICIDAD DE ACUERDO AL CURSO DE QUIMIOTERAPIA



RESPUESTA AL TRATAMIENTO

De los 27 pacientes que recibieron esquema quimioterapéutico ICE como primera línea de tratamiento, se obtuvo que únicamente 5 pacientes presentaron progresión o recaída de la enfermedad, representando el 18.5% de la población incluida en el estudio.

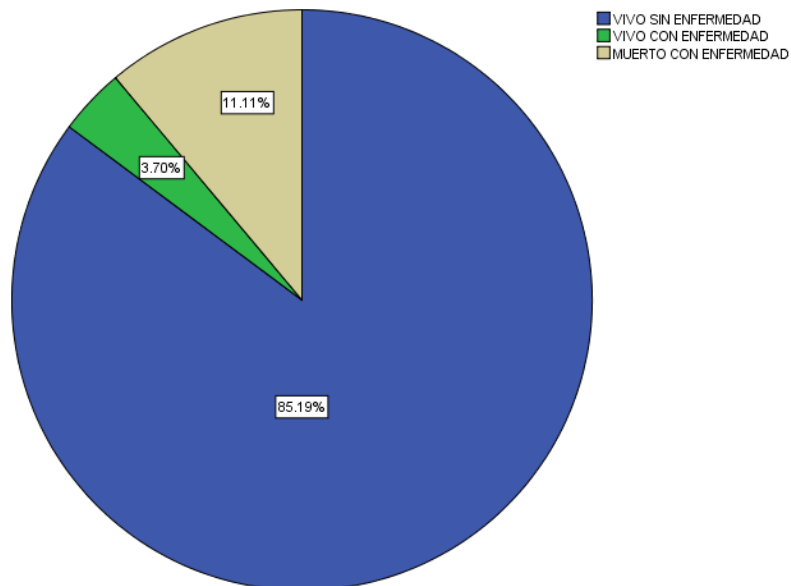
En la Tabla 2 se muestra la distribución del sitio afectado al momento de la progresión o recaída de la enfermedad. Estos pacientes ameritaron una segunda línea de tratamiento y una tercera línea en un paciente, así como 2 pacientes ameritaron radioterapia a sitios afectados.

TABLA 2. SITIO AFECTADO SEGUN RECAIDA/PROGRESION

	SITIO AFECTADO				TOTAL
	RETROPERITONEO	PULMON Y HUESO	SNC	OTROS	
PROGRESION	0	1	1	1	2
RECAIDA	1	0	1	1	3
	1	1	1	1	5

De los 27 pacientes que se incluyeron en el presente estudio, se observó que el 88.9% de la población se encuentran aún vivos al momento del estudio. En la Figura 7 se puede observar la distribución del estado actual de la población.

FIGURA 7. ESTADO ACTUAL



En relación a la sobrevida observada en la población, se realizaron las curvas de Kaplan-Meier observándose que la sobrevida libre de evento (SLE) fue de 81.2% (95% CI: 42.5-58.4) y la sobrevida global (SG) fue de 85.9% (95% CI: 45.4- 59.8). La SLE y SG de acuerdo al tipo histológico se presentan en la Figura 8 y 9 respectivamente. Siendo para senos endodérmicos SLE y SG 60%, Coriocarcinoma SLE 50% y SG 100%, Seminoma SLE y SG 100%, Tumor germinal mixto SLE y SG 93.8%.

FIGURA 8. SLE DE ACUERDO A TIPO HISTOLOGICO

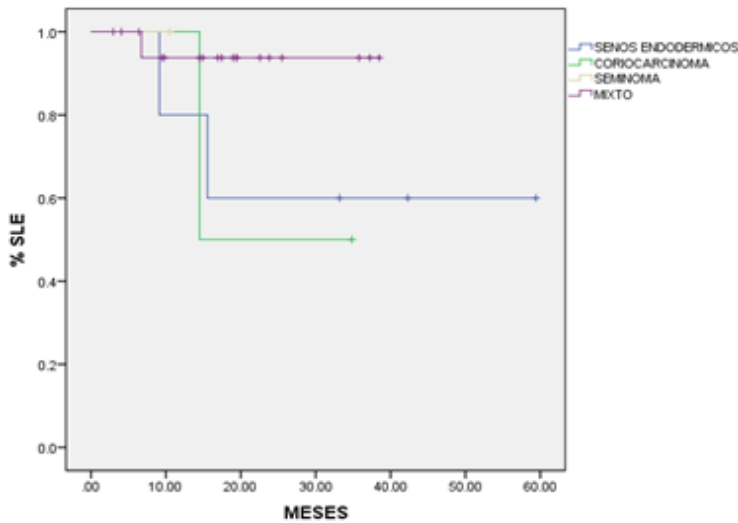
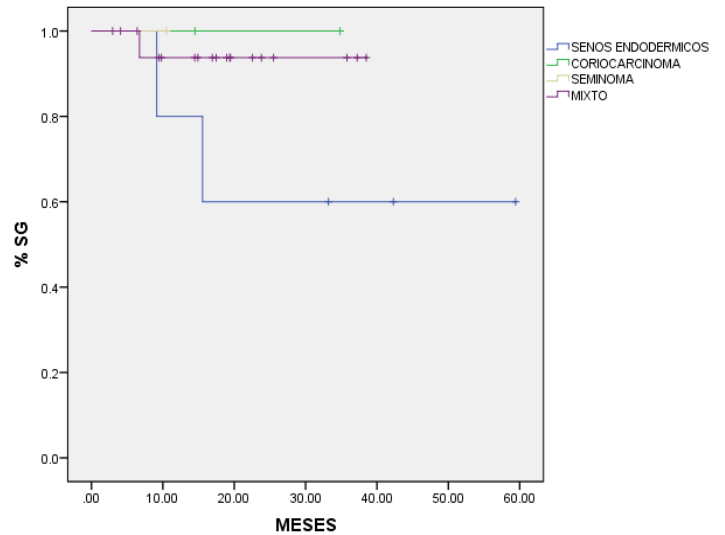


FIGURA 9. SG DE ACUERDO A TIPO HISTOLOGICO



En relación al sitio primario se observó para testículo SLE 92.3% y SG 100%; ovario SLE y SG 100%; mediastino SLE y SG 66.7%; otros sitios extragonadales SLE y SG 33.3%; no siendo estadísticamente significativo. Las cuales se muestran en la figura 10 y 11 respectivamente.

FIGURA 10. SLE DE ACUERDO A SITIO PRIMARIO

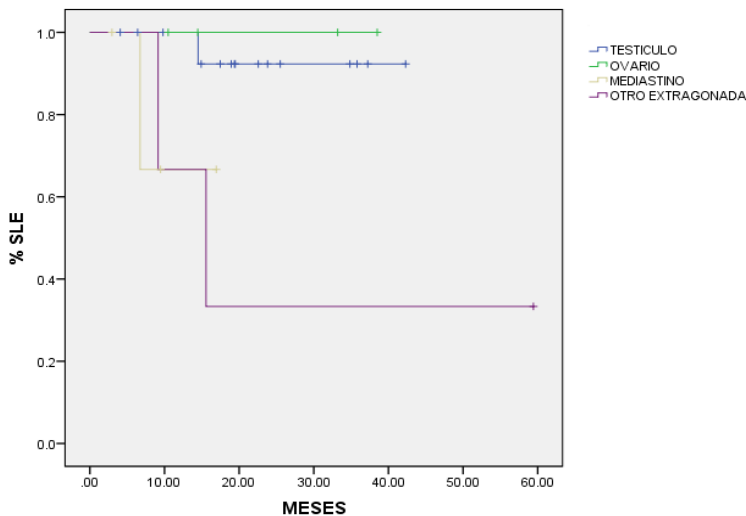
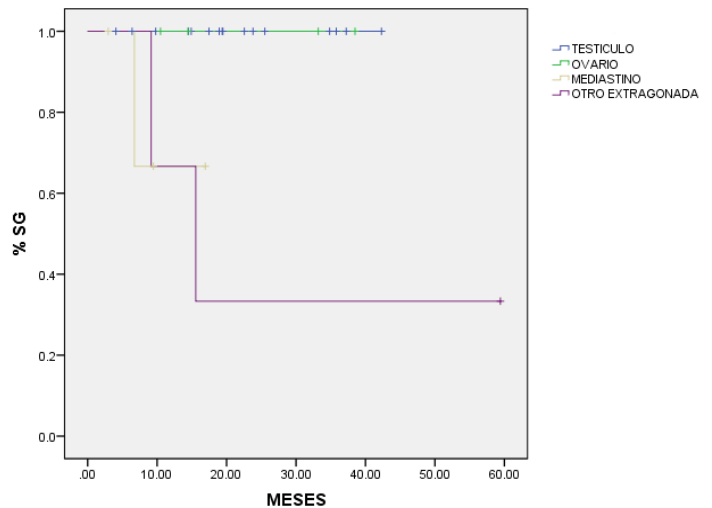


FIGURA 11. SG DE ACUERDO A SITIO PRIMARIO



DISCUSIÓN

Los tumores de células germinales son una causa poco frecuente de cáncer en la población pediátrica, sin embargo en los pacientes entre 15 a 19 años de edad representan el 14% de todos los cánceres (1, 2). En el presente estudio se observó una mediana de edad al diagnóstico de 14 años 10 meses, con valor mínimo de 2 años y máximo de 17 años 8 meses, la cual es semejante al segundo pico de presentación de esta entidad (2, 4), además de que en este estudio se tomaron en cuenta únicamente a pacientes que recibieron tratamiento con esquema quimioterapéutico ICE como primera línea de tratamiento, cuyas características fueron de estadios avanzados, con presencia de metástasis locorregionales y a distancia (Estadio III y IV por COG) y de histología principalmente de componentes malignos mixtos, lo cual concuerda con lo reportado por la literatura donde reportan que en este grupo de edad predominan dichas características (4, 5).

En relación al sexo, se encontró en este estudio que predomina el sexo masculino con un 77.8%, el cual es mayor a lo encontrado en la literatura, ya que la relación Hombre: Mujer en el presente estudio fue de 3:1 comparado a lo descrito en otros estudios donde refieren relación Hombre: Mujer de 2:1 para el mismo rango de edad (4), probablemente sea secundario a que en las mujeres adolescentes la localización más frecuentes es ovario y con sintomatología principalmente abdominal, ya sea con dolor que asemeja abdomen agudo o de alteraciones digestivas, lo que lleva a la búsqueda de atención de manera más temprana y en estadios tempranos (4, 9).

Las mediciones de AFP y β -HCG y presencia de concentraciones séricas elevadas, orientan hacia una sospecha diagnóstica de tumores de células germinales e incluso, en entornos clínicos bien definidos, permiten la confirmación diagnóstica de dicha entidad patológica sin la necesidad de confirmación histológica. En población adulta y pediátrica se utilizan los marcadores tumorales para seguimiento de la enfermedad, ya que la disminución de los mismos nos indica respuesta al tratamiento, así como la persistencia más allá de la vida media estimada, o un incremento posterior puede indicar presencia de tumor residual o recurrencia de la enfermedad (7, 19). Por otra parte, en población adulta, los marcadores tumorales al diagnóstico se utilizan como un factor pronóstico, siendo los valores de referencia determinados por "The International Germ Cell Cancer Collaborative Group" (IGCCCG): AFP > 10,000 ng/ml, β -HCG >50,000 IU/L y DHL >10 veces por encima de su valor normal (12, 13); así como se evaluó la significancia de dichos valores en población pediátrica encontrándose que también tienen utilidad en la estratificación de riesgo de estos pacientes, principalmente valores de AFP > 10, 000 ng/ml, edad > 15 años y presencia de masa mediastinal (13); en el presente estudio se encontraron las siguientes medias: AFP de 6991.58 ± 9915.21 ng/ml; β -HCG de 3224.46 ± 11441.75 IU/L; y por último DHL de 1355.07 ± 3228.71 IU/L, sin embargo únicamente el 29.6% presentaba niveles de AFP por encima de 10, 000 ng/ml, 1 paciente presentó niveles de β -HCG >50,000 IU/L y 2 pacientes niveles de DHL en valores más de 10 veces su valor, lo que nos indica que una pequeña porción de la población de estudio sería considerada de mal pronóstico por

marcadores tumorales de acuerdo a la estratificación de riesgo de la IGCCCG.

En cuanto al tratamiento recibido, todos los pacientes incluidos en el estudio fueron tratados con esquema quimioterapéutico ICE (Ifosfamida, Etopósido y Carboplatino) como primera línea de tratamiento, lo cual difiere lo descrito en la literatura quienes refieren el esquema quimioterapéutico BEP (Bleomicina, Etopósido y Cisplatino) como el tratamiento estándar de primera línea en los tumores de células germinales (14, 15), y el tratamiento empleado es el presente trabajo se utiliza como segunda línea en caso de recurrencia o progresión de la enfermedad (17). Los resultados obtenidos en este estudio nos muestra una supervivencia global (SG) a 5 años de 85.9% (95% CI: 45.4- 59.8) y supervivencia libre de evento (SLE) de 81.2% (95% CI: 42.5-58.4), los cuales son ligeramente inferiores a los encontrados en estudios como en el de Göbel, et al (14), quienes reportan SLE a 5 años en pacientes tratados con BEP de 84% con SG a 6 años de 88.8%, así como en el estudio Mann, et al (20), quienes utilizan esquema quimioterapéutico JEB (Carboplatino, Etopósido y Bleomicina), los cuales sustituyen Carboplatino por Cisplatino con la finalidad de disminuir toxicidades, encontrando que estos pacientes presentan una SLE de 87.8% y SG a 5 años de 90.9%, así como la toxicidad fue menor a largo plazo principalmente óptica y renal en comparación con esquemas basados en cisplatino. (20, 21). Por otra parte, en cuanto al sitio primario, se observó en este trabajo las siguientes supervivencias: testículo SLE 92.3% y SG 100%; ovario SLE y SG 100%; mediastino SLE y SG 66.7%; otros sitios extragonadales SLE y SG 33.3%; los resultados obtenidos son muy semejantes a los encontrados en el estudio de Cushing, et al (22) reportándose supervivencias a 6 años de SLE 89.8% y SG 93.3% para testículo y ovario de SLE 94.5% y SG 97.3%, sin embargo los encontrados en el presente trabajo a nivel extragonadal son inferiores a los reportados en dicho estudio, ya que ellos reportan SLE de 79% y SG 83.4%; esta diferencia probablemente sea relacionada a que en nuestro estudio la población que presentó tumor a nivel extragonadal fue de menos del 26% y en el estudio de Cushing et al (22) representaba más del 50% de la población.

Las toxicidades relacionadas al tratamiento de tumores de células germinales son muy variadas, presentándose principalmente y de manera aguda alteraciones metabólicas, náuseas y vómitos, así como hematológicas, hasta nefrotoxicidad, pérdida de la audición, infertilidad e incluso fibrosis pulmonar reportadas de manera crónica (17, 18). En el presente estudio únicamente se investigaron toxicidades agudas, reportándose la toxicidad hematológica no fatal como la más frecuente, presente en el 74% de la población, seguido de infecciones en el 70.3% de los pacientes, los cuales son superiores a lo reportado en el estudio de Cushing et al (22); sin embargo semejantes a lo reportado por los estudios realizados con esquema quimioterapéutico PEI (Cisplatino, Etopósido e Ifosfamida) y CarboPEI (Carboplatino, Etopósido e Ifosfamida), donde su principal toxicidad fue la mayor mielosupresión, pero con menor toxicidad auditiva y renal en los regímenes que incluyeron Carboplatino (14, 22).

En conclusión y revisando la literatura, se sabe que desde hace más de dos décadas, principalmente en Alemania y Reino Unido, se incluyeron esquemas quimioterapéuticos

basados en platino, Etopósido y alquilantes para el tratamiento de primera línea de tumores germinales en estadios avanzados, encontrándose sobrevidas actuales por encima del 80% con toxicidades tolerables y no mortales relacionadas al tratamiento; por lo que ellos concluyeron que los esquemas quimioterapéuticos PEI (Cisplatino, Etopósido e Ifosfamida), CarboPEI (Carboplatino, Etopósido e Ifosfamida o aquí en México ICE) y JEB tienen una actividad citotóxica sinérgica y se pueden considerar como regímenes estándar con eficacia comparable al esquema estándar internacional de BEP (14, 22), por lo que los resultados obtenidos en el presente trabajo son semejantes a los obtenidos en dichos estudios, y son el preámbulo para realizar estudios prospectivos en este tipo de población.

CONCLUSIONES

El esquema de Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido (ICE), es un esquema quimioterapéutico seguro de aplicar; ya que presenta una toxicidad controlada y no produjo mortalidad relacionada a tratamiento en nuestra serie.

La eficacia es igual o superior a las reportadas en series internacionales pediátricas, con la salvedad que no se produjo ototoxicidad clínica sobre todo en un paciente adolescente potencialmente curable.

Estos resultados iniciales deberán tener seguimiento a mayor plazo, así como evaluación de ototoxicidad crónica para definir la validez de este intenso esquema quimioterapéutico como primera línea de tratamiento en tumores germinales pediátricos de alto riesgo.

BIBLIOGRAFIA

1. Rescorla F. Pediatric germ cell tumors. *Seminars in Pediatric Surgery* 2012; 21 (1): 51 – 60.
2. Pizzo P. y Poplack D. (2016). *Principles and Practice of Pediatric Oncology* (7th Ed). Philadelphia, US: Editorial Wolters Kluwer.
3. Rivera-Luna R., Velasco-Hidalgo L., Zapata-Tarrés M., et al. Current outlook of childhood cancer epidemiology in a middle-income country under a public health insurance program. *Pediatric Hematology and Oncology* 2017; DOI: 10.1080/08880018.2016.1276236
4. Pardo N., Muñoz A., Maldonado M. Tumores de células germinales. *Clin Transl Oncol.* 2005; 7(8): 361-369.
5. Lanzkowsky P. (2011). *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* (5th Ed). San Diego, CA: Editorial Academic Press.
6. Mosbech C., Rechnitzer C., Brok J., et al. Recent Advances in Understanding the Etiology and Pathogenesis of Pediatric Germ Cell Tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; 36 (4): 263 - 270
7. Schneider D., Calaminus G. y Göbel U. Diagnostic Value of Alpha-Fetoprotein and Beta-Human Chorionic Gonadotropin in Infancy and Childhood. *Pediatric Hematol Oncol* 2001; 18:11- 26.
8. Yalcin B., Demir H., Tanyel F., et al. Mediastinal Germ Cell Tumors in Childhood. *Pediatric Hematology and Oncology* 2012; 29: 633 – 642.
9. Horton Z., Schlatter M., Schultz S. Pediatric germ cell tumors, Review. *Surgical Oncology* 2007; 16: 205–213.
10. Echevarría M., Fangusaro J. Y Goldman S. Pediatric Central Nervous System Germ Cell Tumors: A Review. *The Oncologist* 2008; 13: 690 – 699.
11. Billmire C., Vinocur F., Rescorla B., et al. Outcome and Staging Evaluation in Malignant Germ Cell Tumors of the Ovary in Children and Adolescents: An Intergroup Study. *Journal of Pediatric Surgery* 2004; 39 (3): 424 – 429.
12. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594–603.
13. Frazier A., Rumcheva P., Olson T., et al. Application of the Adult International Germ Cell classification System to Pediatric Malignant Non-Seminomatous Germ Cell Tumors: A Report from the Children’s Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 746–751.
14. Göbel G., Calaminus D., Schneider P., et al. Management of Germ Cell Tumors in Children: Approaches to Cure. *Onkologie* 2002; 25: 14-22.
15. Rogers P., Olson T., Cullen J., et al. Treatment of Children and Adolescents With Stage II Testicular and Stages I and II Ovarian Malignant Germ Cell Tumors: A Pediatric Intergroup Study—Pediatric Oncology Group 9048 and Children’s Cancer Group 8891. *Clin Oncol* 2004; 22 (17): 3563-3569.

16. 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). *Journal of Pediatric Surgery* 2001; 36: 12 – 17.
17. Lopes L., Pacheco C., Dos Santos S., et al. Lowered Cisplatin Dose and No Bleomycin in the Treatment of Pediatric Germ Cell Tumors: Results of the GCT-99 Protocol From the Brazilian Germ Cell Pediatric Oncology Cooperative Group). *J Clin Oncol* 2016; 34: 1 – 10.
18. Olson T., Murray M., Rodriguez-Galindo C., et al. Pediatric and Adolescent Extracranial Germ Cell Tumors: The Road to Collaboration. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1 – 14.
19. Ricafort R. Tumor Markers in Infancy and Childhood. *Pediatrics in Review* 2011; 32 (7): 306 – 308.
20. Mann J., Raafat F., Robinson K., et al. UKCCSG'S Germ Cell Tumour (GCT) Studies: Improving outcome for children with malignant extracranial non-gonadal tumours, Carboplatin, Etoposide and Bleomycin are effective and less toxic than previous regimens. *Med Pediatr Oncol* 1998; 30 (4): 217 – 227.
21. Mann J., Raafat F., Robinson K., et al. The United Kingdom Children's Cancer Study Group's second germ cell tumor study: Carboplatin, Etoposide, and Bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2000; 18 (22): 3809 – 3818.
22. Cushing B., Giller R., Cullen J., et al. Randomized Comparison of Combination Chemotherapy With Etoposide, Bleomycin, and Either High-Dose or Standard-Dose Cisplatin in Children and Adolescents With High-Risk Malignant Germ Cell Tumors: A Pediatric Intergroup Study—Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882. *J Clin Oncol* 2004; 22 (13): 2691 – 2700.

CRONOGRAMA

Actividades	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL
Búsqueda Bibliográfica	X	X	X				
Marco teórico - Antecedentes		X	X				
Marco teórico - Planteamiento del Problema			X				
Marco teórico - Justificación y Objetivos			X				
Material y métodos Análisis estadístico				X			
Entrega de protocolo				X			
Procesamiento de la información					X		
Análisis de la información					X	X	
Presentación de la tesis							X