



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUMOR DE CÉLULAS
GERMINALES DE OVARIO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA DEL AÑO 1995 A 2011**

TESIS

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE CURSO DE POSGRADO DE
ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA MÉDICA**

PRESENTA
DRA. NAYELI DEL ROCIO PEÑA SAMANIEGO

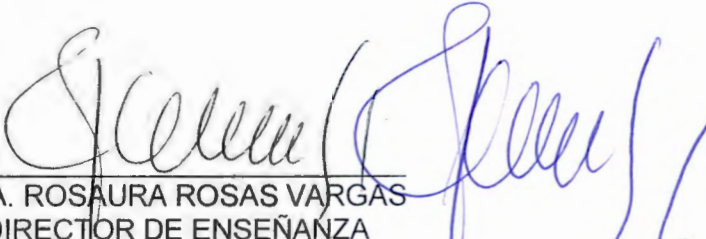
TUTOR DE TESIS
DR. CARLOS ALEJANDRO LEAL LEAL

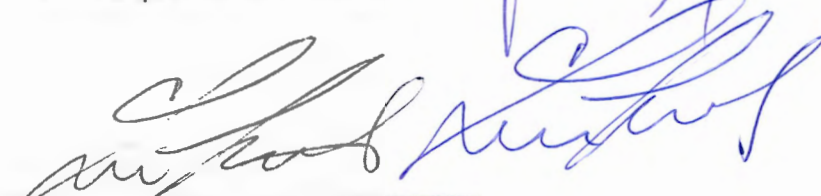
MÉXICO, D.F. 2013

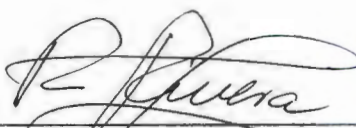
INP
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN

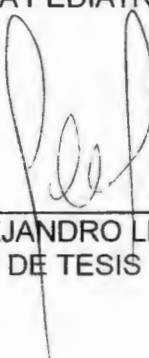
CID
NO CIRCULA

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUMOR DE CÉLULAS
GERMINALES DE OVARIO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA DEL AÑO 1995 A 2011**


DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTOR DE ENSEÑANZA


DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA
JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO


DR. ROBERTO RIVERA LUNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA


DR. CARLOS ALEJANDRO LEAL LEAL
TUTOR DE TESIS



AGRADECIMIENTOS

AL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

Mi eterna gratitud a la Institución que me abrió sus puertas para realizar un logro más en mi formación profesional permitiéndome ser parte del equipo médico al servicio de la sociedad.

A MIS MAESTROS

Gracias por el apoyo y conocimientos brindados, de los que me hicieron partícipe a lo largo de tres años, mismos que sabré poner en práctica en bien de los demás.

A MIS ASESORES

Gracias a ustedes que han sido mi guía en la realización de mi tesis, en todo momento los tendré presente en mi mente y en mi corazón.
Siempre los recordare con cariño y respeto por su apoyo brindado de manera incondicional.

A LOS NIÑOS

Que han sido la parte fundamental de mi carrera y por ustedes seguiré preparándome en mi formación profesional día tras día para brindarles una mejor calidad de vida.

DEDICATORIA

A DIOS

Te pido padre mio guies mis pasos y seas mi compañero en esta tarea que me has encomendado en bien de los demás.

Agradezco señor la oportunidad que me brindaste al ponerme en el camino de tantos niños que te necesitan, te pido que seamos esperanza para ellos y que el cansancio y la monotonía del trabajo no nos permitan renunciar a sus sueños.

A MI FAMILIA

Por estar siempre acompañándome, por brindarme su apoyo en las decisiones que he tomado a lo largo de mi vida, y por su incansable amor y comprensión.

A MIS AMIGOS

Que gracias a ellos han hecho de este camino más sencillo y divertido con sus consejos y acompañamiento.

Índice

ANTECEDENTES	1
Introducción	1
Biología molecular y Genética	2
Patología	3
Presentación clínica	7
Clasificación	9
Tratamiento	11
JUSTIFICACIÓN	13
OBJETIVOS	14
Objetivo General	14
Objetivo Especifico	14
CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACION	15
MATERIAL Y METODOS	15
Criterios de inclusión	15
Criterios de exclusión	15
Ubicación del estudio	15
Variables del estudio	16
ANALISIS ESTADISTICO	17
ETICA	17
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES	32
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	33
ANEXOS	34
Definición de Variable	34
Hoja de recolección de datos	35
Cronograma	36

AGRADECIMIENTOS

AL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

Mi eterna gratitud a la Institución que me abrió sus puertas para realizar un logro más en mi formación profesional permitiéndome ser parte del equipo médico al servicio de la sociedad.

A MIS MAESTROS

Gracias por el apoyo y conocimientos brindados, de los que me hicieron participe a lo largo de tres años, mismos que sabré poner en práctica en bien de los demás.

A MIS ASESORES

Gracias a ustedes que han sido mi guía en la realización de mi tesis, en todo momento los tendré presente en mi mente y en mi corazón.
Siempre los recordare con cariño y respeto por su apoyo brindado de manera incondicional.

A LOS NIÑOS

Que han sido la parte fundamental de mi carrera y por ustedes seguire preparándome en mi formación profesional día tras día para brindarles una mejor calidad de vida.

DEDICATORIA

A DIOS

Te pido padre mio guies mis pasos y seas mi compañero en esta tarea que me has encomendado en bien de los demás.

Agradezco señor la oportunidad que me brindaste al ponerme en el camino de tantos niños que te necesitan, te pido que seamos esperanza para ellos y que el cansancio y la monotonía del trabajo no nos permitan renunciar a sus sueños.

A MI FAMILIA

Por estar siempre acompañándome, por brindarme su apoyo en las decisiones que he tomado a lo largo de mi vida, y por su incansable amor y comprensión.

A MIS AMIGOS

Que gracias a ellos han hecho de este camino más sencillo y divertido con sus consejos y acompañamiento.

Introducción

Los tumores de células germinales son infrecuentes en la infancia corresponden de un 2 a 4% de las neoplasias en la infancia en menores de 15 años^{1,2}, con un pico máximo antes de los 20 años³. Con una incidencia de 2.4 casos por millón⁴. Aunque raros, son curables en todas las etapas de la enfermedad³.

Estas neoplasias afectan directamente la fertilidad de las pacientes durante el tratamiento², sin embargo en estadio I el pronóstico es excelente, que representan el 60 al 70% de los casos^{3,5}.

Con el advenimiento de la quimioterapia basada en cisplatino el pronóstico cambio dramáticamente de un 20 a 70 %⁵. Sin embargo la tasa de supervivencia puede alcanzar hasta 97% en estadio I³. Los citotóxicos más usados son Bleomicina, Etopósido, Cisplatino (BEP) que sigue siendo la primera línea de quimioterapia con buenos resultados, aunque se han reportado en la literatura casos de segundas neoplasia como leucemia mieloide en un 0.9%^{3,5,8} por el uso de Etopósido.

Estos tumores se dividen en gonadales y extragonadales^{4,5,11} de los cuales los sitios de frecuencia varían de acuerdo a la edad, donde la localización extracraneal corresponde a un 14% de todas las neoplasias del grupo de 15 a 19 años^{3,4,6,12}. Al nacimiento la mayoría de los tumores son teratomas. Después de la pubertad los de componente mixto son más comunes¹¹.

También es útil para estudio dividirlo en *seminomatosos* y *no seminomatosos*, donde los primeros se caracterizan por no elevar los marcadores y por ser de histologías puras. Y los *no seminomatosos* presentan otros componentes histológicos que elevan los marcadores biológicos al diagnóstico^{3,5,11}.

Tiene una presentación bimodal, con un primer pico en la infancia y el segundo posterior a la pubertad, cada uno de ellos con características clínicas y moleculares distintas^{4,11}.

El tratamiento inicial de los tumores germinales de ovario es la resección quirúrgica con exploración abdominal, toma de líquido de ascitis en caso de existir y salpingo-ooforectomía unilateral con toma de ganglios de estar presentes y sugestivos patológicos, seguido de quimioterapia de adyuvancia². Con mayor frecuencia es la ooforectomía unilateral acompañada de omentectomía infracólica, con lo que ha permitido embarazos posteriores. Cabe mencionar que de acuerdo a la afección es el tipo de cirugía, y en un mínimo porcentaje de pacientes se realiza ooforectomía bilateral³.

Los estudios de imagen son importantes para el diagnóstico; de los principales son el ultrasonido (US) pélvico y abdominal, tomografía computada (TC) pélvica, abdominal y de tórax. Además de ser de utilidad para el seguimiento de la enfermedad aún en vigilancia^{5, 8}. Al igual que la toma de marcadores tumorales como alfafetoproteína (AFP) y fracción Beta de la hormona coriónica humana (B-HCG) que se debe de tomar al diagnóstico y de seguimiento posterior a cada ciclo de quimioterapia y los pacientes en vigilancia se tomarán mensuales el primer año^{3, 5, 8}.

Biología Molecular y genética

El origen común de estos tumores proviene de una célula germinal primordial de la línea medija. La alteración cromosómica patognomónica es la presencia del isocromosoma 12p debido a un patrón de metilación característico de estas células durante y después de su migración durante el desarrollo embrionario^{4, 11}.

Las células germinales primordiales primero se hacen evidentes en el saco vitelino extraembrionario en la cuarta semana de gestación. En la quinta semana las células germinales migran a través del mesenterio a la cresta gonadal. Esta migración parece estar mediado por el receptor c-kit y su ligando. Las células germinales primordiales expresan c-kit. El factor de células madre es expresado con un gradiente creciente del saco vitelino hacia la cresta gonadal, guiando a las células germinales a la cresta gonadal⁴.

Después de su llegada a la cresta gonadal, el destino de las células germinales va a depender del sexo del individuo a través de un gen en el cromosoma Y (gen SRY) a partir de la sexta a séptima semana donde la ausencia de dicho cromosoma da lugar a la diferenciación ovárica^{4, 11}.

En caso de los varones las células germinales ocupan los cordones sexuales y detienen su ciclo celular hasta la pubertad. En cambio en las mujeres en la semana 16 a la 18 de gestación, las células germinales entran en meiosis 1 y luego se detienen en profase de la meiosis 1 y quedan detenidas hasta la pubertad^{4, 11}.

Poco se sabe acerca de los tumores familiares de células germinales, sin embargo se estima que puede representar un 1.5 a 2%. La asociación entre el sexo, anomalías cromosómicas y desarrollo de estos tumores está bien establecida, con un incremento de un 10 hasta un 50% más de desarrollar tumor de células germinales gonadales con respecto a la población general, sobre todo con cariotipos 46, XY; 45X, 46, XY con disgenesia gonadal, así como Síndrome de

Klinefelter (47, XXY) y todos ellos con mayor asociación a tumores mediastinales y su presentación de edad 10 años menor a la población general^{4, 11}.

Los tumores de ovario tienen mayor asociación con Síndrome de Turner, sobre todo aquellas pacientes con residuos microscópicos del cromosoma Y. El Síndrome de Swyer donde fenotípicamente son mujeres, pero con gónadas masculinas hipoplásicas.

El isocromosoma (12p) se compone de dos copias del brazo corto del Cromosoma 12, fundido en el centrómero y puede ser demostrado en más del 80% de los tumores de células germinales, sobre todo después de la pubertad. Cuando es negativo este isocromosoma se puede demostrar ganancia del material cromosómico del Cr 12p. En ocasiones se presenta un alto nivel de amplificación en 12p11-12. En conclusión los eventos fundamentales genéticos son la ganancia del 12p o la pérdida del 12q, o ambos, aun no se define por completo¹⁰.

Patología

Los teratomas son la variedad histológica más común de los tumores de células germinales en la infancia¹¹, de origen más frecuente el ovario y en segundo lugar extragonales⁴.

Dentro de la patología, los tumores de células germinales tienen varios subtipos histológicos. Cada uno de ellos tiene características clínicas diferentes de acuerdo a la estirpe histológica y el comportamiento clínico y biológico varía en función al sitio de origen, estadio y edad del paciente.

Teratomas maduros

El 95% muestran un cariotipo balanceado. Se ha demostrado que han entrado a la fase de meiosis pero no se ha completado. Son diploides y de carácter benigno, son encapsulados, multiquisticos pero también pueden tener componente sólido. Estos tumores tienen tejido bien diferenciado, de ahí su nombre. Está compuesto por los 3 tipos de células germinales, ectodermo, mesodermo y endodermo, y se puede ver cualquier tipo de tejido (piel, tejido adiposo, cerebro, epitelio intestinal, estructuras quísticas revestidas por un epitelio escamoso, cuboidal o plano)⁴.

Teratomas inmaduros

Es una variedad heterogénea. Refleja el fracaso en la detención temprana de la meiosis, y presenta más anomalías cromosómicas que el teratoma maduro y se ha registrado mayor recurrencia. En contraste con los pacientes que presentan un

cariotipo normal, se han mantenido libres de enfermedad. Tienen tejido fetal inmaduro, generalmente del neuroectodermo, también tiene componente de las 3 células germinales. Pero la presencia de varios tejidos inmaduros le da su malignidad, aunque no le confiere pronóstico por sí mismo, si no adyacente a otros factores como estadio del tumor e histología del tumor (saco vitelino). Pero si la resección es completa aun cuando el componente sea de senos endodérmicos (ej.) no tiene impacto sobre el pronóstico. En niños es más común encontrarlos en sitios extragonadales y en las niñas en los ovarios cerca de la pubertad. Sin embargo aun cuando no le confiera pronóstico el grado de madurez, el riesgo de recurrencia local es mayor en los teratomas inmaduros, especialmente en sitios con difícil acceso para resección quirúrgica por resecciones incompletas⁴.

Disgerminoma

Son generalmente aneuploides, el 75% contienen el isocromosoma (12p), el 42% tiene ganancias en el cromosoma 21 y el 32% en el 1q; pero otro porcentaje no despreciable tiene pérdida de cromosomas en el 13 y el 8 en un 25 y 42% respectivamente. Su forma pura se presenta generalmente en mayores de 20 años, en menores de esta edad es común encontrarlos con mas variedades histológicas. Macroscópicamente con encapsulados, sólidos, de color gris rosado, elásticos y focos hemorrágicos y necróticos. Si presenta sincitiotrofoblasto marcara para la subunidad B de la Hormona gonadotrofina coriónica humana (B-HCG)⁴

Senos Endodérmicos

Es la variedad histológica más común, aun en la presentación extragonadal (sacroccígeo)^{4, 6, 11}. Estos tumores son gris pálido, de consistencia mucoide, con zonas hemorrágicas o necróticas presentes; son células con escaso citoplasma, núcleos redondos u ovalados y nucléolos inaparentes. La mitosis es variada. El patrón es pseudopapilar y contienen cuerpos de Schiller Duval que son característicos. Las tinciones serán positivas para Alfa feto proteína^{4, 10}

Carcinoma embrionario

Rara vez ocurre en forma pura en niños, generalmente es un componente de una o varias mezclas de un tumor de células germinales. Generalmente son negativos para AFP⁴.

Coriocarcinoma

También su presentación es rara si esta fuera del contexto de los tumores malignos de los tumores germinales mixtos. Son característicos por ser

hemorrágicos y friables. Los elementos del sincitiotrofoblasto tiñen para B-HCG que representan las concentraciones tan altas en suero⁴.

Gonadoblastoma

Es un tumor benigno en las gónadas en el sexo femenino que tienen al menos una porción del cromosoma Y. son tumores pequeños de 1-3 cm, gris, poco lobulados, arenosos por estar calcificados. Macroscópicamente tienen proliferación de células germinales tanto gonadales y las células del cordón sexual. Son positivas para Fosfatasa alcalina placentaria. Sin embargo el Disgerminoma puede desarrollarse a partir del Gonadoblastoma y si presenta calcificaciones merece mayor atención⁴.

Tumores de cordones sexuales del estroma

Son un grupo heterogéneo de tumores de células de la granulosa y de Sertoli – Leydig. Representan solo el 5.7% de los tumores germinales, aunque hay literaturas que pueden reportar hasta un 12.3%². Estos tumores pueden mostrar diferenciación celular divergente de acuerdo a sexo del paciente. Están asociados con síndromes de predisposición como Peutz Jeghers. Inmunohistoquímicamente muestra co-expresión de vimentina y citoqueratina y tinción focal de la inhibina (que ayuda para diagnóstico diferencial)⁴.

Variedades Histológicas de Ovario

Seminomatosos

Disgerminoma Puro

No seminomatosos

Disgerminoma Mixto

Senos endodérmicos

Coriocarcinoma

Carcinoma Embrionario

Mixtos

Teratoma

Inmaduro

Marcadores Biológicos

Alfa feto proteína (AFP)

Es una alfa -1- globulina, es la más predominante y de aparición más temprana en el feto, el pico de concentración más alta es cerca de las 12 a 14 semanas de gestación y gradualmente va descendiendo hasta valores menores de 10 ng/dl al año de edad hasta desaparecer prácticamente en la etapa adulta⁴.

Esta proteína es producida por el saco vitelino en la edad fetal, posteriormente es producida por el hígado y el tracto intestinal; por lo que la presencia de esta nos indica un componente maligno ya sea senos endodérmicos o carcinoma embrionario. La vida media es de 5 a 7 días, y puede haber error en la interpretación durante los primeros meses de vida⁴.

Su aumento no necesariamente es indicativo de progresión de tumor, puede ser secundaria a lisis tumoral por quimioterapia, alteración en la función hepática (enfermedades), colestasis secundaria a anestesia (fenitoína o Metotrexate), hepatoblastoma, tumores en páncreas, gastrointestinales, pulmón⁴. Por arriba de 1000 mg/l se considera de mal pronóstico^{8, 10} y la tasa de disminución de la AFP durante la quimioterapia ha demostrado relacionarse con los resultados⁵.

Subunidad B de la Gonadotropina coriónica Humana

Es una glicoproteína por subunidades alfa y beta, sintetizadas durante el embarazo por el sincitiotrofoblasto de la placenta para mantener la viabilidad del cuerpo lúteo. La subunidad alfa es similar a los péptidos de otras hormonas⁴. La subunidad B es antigénicamente diferente, con una vida media de 24 a 36 horas⁴. La elevación de esta hormona implica la presencia de clones de sincitiotrofoblasto, tales como coriocarcinoma, carcinoma embrionario^{5, 8, 10}.

En el síndrome de lisis tumoral por quimioterapia se eleva posterior a la elevación de AFP. En adultos cifras por arriba de 5 mil son de mal pronóstico, y están relacionados con coriocarcinoma metastásico^{3, 4}. Pero también se puede elevar por otras causas como mieloma múltiple, tumores de hígado, páncreas, tracto gastrointestinal, mama, pulmón, vejiga⁴.

Enzimas celulares

Deshidrogenasa Láctica

Es una enzima glucolítica que puede correlacionarse con el crecimiento de regresión de las diversas neoplasias sólidas, no ha demostrado la especificidad de un subtipo específico histológica de los tumores de células germinales⁴. En paciente con disgerminoma, los niveles séricos de la isoenzima DHL 1 el gen de la que reside en 12p se relaciona con la carga tumoral¹⁰. Pero en la infancia rara vez se eleva⁴.

PLAP

Es una isoenzima fetal de la fosfatasa alcalina que esta elevada en un 30% de los pacientes en estadio I, a veces es útil para determinar el origen de los tumores histológicamente indiferenciados⁴.

Presentación clínica

En un 80% de los pacientes el dolor abdominal es el síntoma de presentación inicial. Este puede ser crónico o simular abdomen agudo, siendo común la cirugía exploratoria por diagnósticos como torsión de ovario y apendicitis^{4, 6}. En segundo lugar está el aumento de volumen abdominal con la presencia de masa abdominal palpable en un 44 a 48 %, estreñimiento con otros síntomas oclusivos⁶, sangrado transvaginal, amenorrea, y ataque al estado general como fiebre, pérdida de peso⁴.

Como herramienta diagnóstica se utiliza de primera instancia US pélvico, la cual nos permite diferenciar el componente si es quístico o sólido. Sin embargo toda masa abdominal ovárica sólida se debe descartar malignidad. Por este motivo se debe completar el abordaje con TAC de abdomen y pelvis para identificar el origen, extensión del tumor y características del mismo (presencia de calcificaciones). Además de ser una buena herramienta de seguimiento para el control de la enfermedad local y metastásica⁴. Los marcadores séricos hormonales como se había comentado son de vital importancia porque nos ayuda a identificar los componentes histológicos de estos tumor⁴.

La primera clasificación de estos tumores fue diseñada por FIGO en la cual se incluían hallazgos clínico, quirúrgicos y patológicos donde se analizaba el examen citológico de cualquier líquido torácico o peritoneal.

Tabla No. 1

Clasificación de Cáncer de Ovario según la Federación Internacional Ginecología y Obstetricia (FIGO)¹⁷.

Estadio	Definición
I	Tumor limitado a los ovarios
	I a El tumor afecta a un solo ovario y no hay ascitis. No existe tumor en la superficie externa, cápsula íntegra.
	I b El tumor afecta a ambos ovarios y no hay ascitis. No existe tumor en la superficie externa, cápsula íntegra
	I c El tumor afecta a uno o ambos ovarios, con tumor en la superficie, o con cápsula rota, o con ascitis conteniendo células malignas o con lavado peritoneal positivo
II	Tumor en uno o ambos ovarios con extensión pélvica.
	II a Extensión y/o metástasis al útero y/o trompas
	II b Extensión a otros tejidos pélvicos
	II c Tumor Ila o IIS con tumor en la superficie, o con cápsula rota o con ascitis conteniendo células malignas o con lavado peritoneal positivo
III	Tumor en uno o ambos ovarios con implantes fuera de la pelvis y/o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos. Metástasis superficiales hepáticas. Tumor limitado a la pelvis menor, pero con extensión histológicamente comprobada al intestino delgado o epiplón.
	III a Tumor limitado a la pelvis menor con ganglios negativos, pero con afectación microscópica de las superficies peritoneales abdominales
	III b Tumor en uno o ambos ovarios con implantes neoplásicos en la superficie peritoneal que no excedan de 2 cm. Ganglios negativos
	III c Implantes en abdomen de más de 2 cm y/o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos
IV	Tumor en uno o ambos ovarios con metástasis a distancia. Si existe derrame pleural debe ser citológicamente positivo. Metástasis hepáticas intraparenquimatosas

A esta clasificación se hizo una modificación que fue elaborada por el Children's Oncology Group (COG) donde se basa en un sistema quirúrgico patológico perfeccionando la clasificación previa.

Tabla No. 2

Estadificación de Tumores Germinales Ovario Children's Oncology Group (COG)¹

Estadio	Definición
I	Limitado al ovario (ovarios), lavado peritoneal negativo, marcadores Tumorales normales
II	Residual microscópico o nódulos linfáticos positivos (<2 cm), lavado peritoneal negativo, marcadores tumorales positivos o negativos
III	Involucro de nódulos linfáticos (> 2 cm) residual macroscópico o solo biopsia, involucro de vísceras contiguas (epiplón, intestino, vejiga); lavado peritoneal positivo, marcadores tumorales positivos/negativos
IV	Metástasis a distancia, incluyendo a hígado

Tanto el teratoma maduro como el inmaduro son los tumores germinales más comunes en la segunda década de la vida. Hasta un 10% de ellos pueden presentarse de manera bilateral por lo que los esfuerzos por preservar la fertilidad debe ser tomada en cuenta durante el tratamiento. Se ha reportado de un 1 a 3% antecedente de torsión de ovario con ruptura espontánea aumentando la morbilidad de esta patología e incrementando los factores adversos para el pronóstico. Ya que la peritonitis aguda con salida del contenido del tumor puede ocasionar implantes peritoneales⁴.

Los teratomas se presentan en una edad promedio de 10 años, de tal manera que hasta un 50% podría presentarse antes de la menarquía⁴.

A diferencia de los teratomas, el disgerminoma tiene una edad de presentación más tardía, con un pico de 19 años. La sintomatología es similar al de los teratomas y la mayoría se pueden encontrar en estadios poco avanzados de la enfermedad, sin embargo se puede diseminarse por sistema linfático hacia hígado, pulmón o cara supradiaphragmática. Puede ser bilateral hasta en un 20%⁴.

En el tumor de senos endodérmicos nos ayuda a diferenciar los niveles séricos de AFP, también tiene diseminación por vía linfática dando metástasis a hígado, pulmón, ganglios y huesos aunque raras ocasiones⁴.

El carcinoma embrionario es un componente poco frecuente. La edad media es de 14 años. Pueden presentar hirsutismo, amenorrea, pubertad precoz por tejido similar a sincitiotrofoblasto, con producción de B-HCG. También es más común el dolor abdominal en un 80% y en segundo lugar presencia de masa abdominal en 53%⁴.

La variedad histológica de coriocarcinoma es un subtipo agresivo con propensión a metástasis temprana a pulmón, hígado y cerebro. Su forma pura es rara, es más común encontrarlo con otro componente de tumor de células germinales. Eleva niveles séricos de B-HCG, y da resultados falsos positivos en embarazos y pubertad precoz⁴.

Los tumores de cordones sexuales del estroma son tumores de la granulosa. Su presentación son generalmente de adultos, solo el 5% se presentan en niñas prepúberes y pueden presentar recaídas tardías. Su presentación es con una masa abdominal. La presentación bilateral también es muy rara⁴.

En general los sitios principales de metástasis incluyen sitio primario, ganglios linfáticos aórticos y retroperitoneales para estadios II, y para estadios III, IV hígado, pulmón, y ganglios linfáticos⁹.

Fue necesario el desarrollo de un sistema de clasificación de riesgo, el cual se baso en el Sistema de Clasificación Internacional para adultos de Tumores de Células Germinales. La identificación de estos grupos de riesgos ha permitido la adaptación del tratamiento. Se dividen a los pacientes en 3 grandes grupos: bueno, intermedio y bajo; basado en la presencia del tumor primario, metástasis pulmonares y nivel de marcadores tumorales⁴. En la etapa pediátrica debido a que los tumores germinales son menos comunes, los grupos de riesgo se dividieron de acuerdo al estadio siendo la localización gonadal de buen pronóstico¹⁰.

Riesgo bajo: incluyó el estadio I y localización gonadal.

Riesgo intermedio: estadio I, II con tumor extragonadal, estadio II – IV con tumor gonadal.

Riesgo alto: todos los tumores extragonadales III, IV.

Tratamiento

Históricamente estos pacientes tenían mal pronóstico con cirugía únicamente. Con los nuevos regímenes de quimioterapia esto cambió drásticamente. Al inicio se trataron con VAC (Vincristina, Actinomicina D, Ciclofosfamida) con supervivencias del 56 al 100% de acuerdo al estadio⁵; se agregó posteriormente Doxorubicina aumentando la supervivencia hasta un 60%, y con la implementación del platino mas la cirugía estos porcentajes aumentaron hasta 87% pasando por Carboplatino, concluyendo con BEP^{5, 6}

El tratamiento que se plantea es multimodal en relación a la edad, estadio, histología y origen de los tumores de células germinales⁹. La evaluación de la enfermedad al diagnóstico debe ser completa incluyendo líquido de ascitis, biopsia de ganglios peritoneales y retroperitoneales, omentectomía, biopsia del ovario contralateral y resección completa del tumor con trompa de Falopio y ovario⁶

Con lo que respecta a los tumores germinales de ovario la cirugía continúa siendo la piedra angular el tratamiento con supervivencias del 84 al 95% de acuerdo al estadio del tumor⁵. Cabe mencionar que cuando es muy extenso el tumor está indicado dar ciclos de neoadyuvancia con toma de biopsia solamente, y posteriormente se realiza "second look" con resección del tumor y posteriormente se inicia quimioterapia de adyuvancia para tener más posibilidades de alcanzar respuesta completa³. El grupo de COG realiza la segunda cirugía posterior a 4 ciclos de quimioterapia⁶.

La base de la quimioterapia con cisplatino incremento notablemente la supervivencia libre de evento de 22 a 74%. Su incorporación a los regímenes de quimioterapia aumento la supervivencia global a 92%. La combinación de citotóxicos fueron Cisplatino, Etopósido, Bleomicina (BEP) por 4 ciclos¹¹. Cuando eran pacientes de alto riesgo, el cisplatino se utiliza a altas dosis por ciclo, también por 4 ciclos⁶. Ya comprobado el beneficio de los agentes citotóxicos sobre respuestas completas de la enfermedad a base de platinos y Etopósido, el siguiente objetivo fue disminuir la toxicidad de dichos protocolos, ya que se observó que los ciclos con 2 medicamentos se asoció a menor toxicidad y buena respuesta, además de acortar también los ciclos de quimioterapia a 4 con buenos resultados⁴. Por tal motivo también se sustituyó el Carboplatino de algunos protocolos por el cisplatino, por su mayor mielotoxicidad; como neutropenia y trombocitopenia^{9, 10}

El grupo brasileño con el protocolo GCT 91 evaluó solo dos agentes de quimioterapia, Etopósido y Cisplatino (PE) con sobrevida a 5 años de 83.3% en los

pacientes de alto riesgo vs 58.8% de los pacientes que recibieron (PE) mas Ifosfamida, Vinblastina, Bleomicina¹⁴.

El manejo en los estadio I y II incluyen salpingo-ooforectomia unilateral. Para los estadios más avanzados como los III y IV también se realiza ooforectomia unilateral sin embargo de acuerdo a la extensión del tumor puede realizarse salpingo-ooforectomia bilateral y casos extremos hysterectomia⁶

En los estadios I de la enfermedad está bien documentado que posterior a la cirugía el paciente se puede ir a vigilancia, con seguimiento con marcadores tumorales e imagen. La supervivencia fue de 94%, con éxito de fertilidad de un 50%. Los pacientes que presentaron recaída, lo hicieron a los 13 meses y fueron rescatados con éxito a base de platino en un 90%³. Por todo lo anterior, continuamos este protocolo de vigilancia en todos los pacientes con estadio I¹³.

El uso de radioterapia ya está en desuso de acuerdo a los últimos estudios, ya que la quimioterapia ha mostrado buenos resultados. Pero en el pasado era usado sobre todo en disgerminomas con pobres resultados además del gran efecto adverso sobre la fertilidad al reducir los ovocitos, altas dosis inducian menopausia. Se reporto que desde dosis de 6 Gy podría causar menopausia permanente en el 97% de los casos, falla ovárica con radioterapia abdominal de 20 a 30 Gy, pero ya hay efectos sobre la fertilidad desde 6 a 18 Gy, causando infertilidad en el 95%⁷

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de tumor de células germinales de ovario en el Instituto Nacional de Pediatría del año 1995 a 2011?

Planteamiento del Problema

Los tumores germinales de ovario corresponden del 1 al 3 % de las neoplasias en pediatría, incrementando su presentación después de los 8 años. Tienen un pronóstico favorable si se detecta a tiempo. Sin embargo debido a las características clínicas de presentación puede ser difícil su diagnóstico. El dolor abdominal es el síntoma principal, teniendo que hacer diagnóstico diferencial entre varias patologías de abdomen agudo. En numerosas ocasiones el paciente es sometido a procedimientos quirúrgicos en otras Instituciones en donde se encuentran con hallazgos inesperados haciendo incompleta la resección del tumor siendo este el principal factor pronóstico para la sobrevida del paciente. Por todo lo anterior es necesario contar con resultados que nos proporcione información acerca de las características clínico-epidemiológicas del tumor germinal de ovario para sospechar de él al momento del primer contacto con el paciente con dolor abdominal y realizar rutas clínicas de diagnóstico y tratamiento que nos permita elevar más la sobrevida global y la sobrevida libre de evento.

Justificación

Debido a que los tumores germinales de ovario son una entidad poco común en pediatría se conoce poco acerca de las características clínico-epidemiológicas y no se cuenta con estudios epidemiológicos de dicha patología en nuestro Instituto, por lo que es importante realizar este estudio en donde se realizará una recolección de datos de 15 años que nos permitirá conocer el tratamiento otorgado a los pacientes, sobrevida de acuerdo al tratamiento, pronóstico de acuerdo al estadio y manejo quirúrgico que son pieza clave para la sobrevida global del paciente. Al ser el Instituto Nacional de Pediatría un centro de referencia nacional, y centro de coordinación Nacional del seguro popular para Tumores germinales de Ovario es importante obtener resultados para evaluar y proponer nuevos protocolos de tratamiento, además de proporcionar las bases a estudios posteriores que puedan ser útiles para el abordaje en el diagnóstico y tratamiento en otras Instituciones.

Objetivos

Objetivo general

Describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con tumores de células germinales de ovario del Instituto Nacional de Pediatría.

Objetivos específicos

1. Conocer el número de pacientes que ingresan al Instituto ya operados
2. Identificar el signo/síntoma más común al momento del diagnóstico
3. Determinar el porcentaje de recaída en pacientes postoperados fuera y dentro del INP
4. Determinar la supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes de acuerdo al estadio y tratamiento otorgado
5. Identificar la relación entre el estadio del paciente al diagnóstico y su pronóstico
6. Describir el estado de los pacientes en la última consulta

Clasificación de la Investigación

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

Métodos

Se realizó una revisión retrospectiva de expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de tumor de células germinales de ovario en un periodo comprendido de 1995 a 2011.

Tamaño de la muestra

Se incluyó a todos los casos con diagnóstico de tumor células germinales. Por una revisión exploratoria se recolectaron 51 casos.

Criterios de Inclusión

- Sexo femenino
- Edad menor a 18 años al momento de diagnóstico
- Diagnóstico de tumor germinal de ovario del INP de 1995 a 2011 obtenido del reporte histopatológico en el Instituto. En los casos operados fuera del mismo, el material revisado por patología del Instituto.

Criterios de Exclusión

Que no se especifique en el expediente el estadio del tumor.

Ubicación del estudio

Servicio de Oncología del INP de 1995 a 2011

Definiciones operacionales

Tiempo de evolución: Meses desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico clínico.

Tiempo de supervivencia: Meses desde el diagnóstico anatomopatológico hasta la última consulta.

Síntomas y signos pivote: es la sintomatología que presenta el paciente al diagnóstico y que lo llevó a solicitar la atención médica.

Diagnóstico: es el resultado emitido por patología en el que se describen las variedades histológicas del tumor germinal de ovario.

Alfafetoproteína día 0: es la proteína plasmática más abundante en el feto humano. Los niveles plasmáticos disminuyen rápidamente después del nacimiento. Si se encuentra positivo (10ng/ml) en los adultos es un marcador tumoral. Es el valor sérico al momento del diagnóstico.

Gonadotropina coriónica humana día 0: es un marcador tumoral, debe ser negativo y su positividad nos indica tumor de células germinales. Es el valor sérico al momento del diagnóstico.

Cirugía extra INP: si se realizó procedimiento quirúrgico fuera del INP.

Estadio del tumor: es la clasificación de acuerdo al COG de los tumores germinales de ovario. (Tabla No. 2)

Procedimiento

Revisar expedientes clínicos del departamento de archivo y obtener todas las variables ya descritas en una base de datos en Excel, para posteriormente realizar el análisis estadístico. El diagnóstico histopatológico se obtendrá de los reportes de patología. En caso de que la paciente haya sido operada fuera del instituto, se revisará el material histopatológico.

Análisis Estadístico

Con las variables cualitativas se reportó las frecuencias absoluta y relativa, y con las variables cuantitativas, las medidas de tendencia central y de dispersión adecuadas de acuerdo con la forma de distribución observada: al presentar la forma de distribución compatible con el modelo gaussiano se reportaron la media y desviación estándar, y de no ser así, la mediana y rango intercuartil. El ajuste de la distribución de variables cuantitativas con la distribución normal fue evaluado por la prueba de bondad de ajuste de Shapiro-Wilk. La supervivencia global y la libre de evento se llevaron a cabo mediante curvas de Kaplan-Meier. El estatus a la última consulta se determinó con la fecha registrada en la última nota del expediente clínico fuera de defunción o de la consulta externa. Los efectos de las variables demográficas, clínicas patológicas y de tratamiento sobre la recaída o fallecimiento fueron evaluados por la prueba de log-rank. Para evaluar el peso de las variables de pronóstico o de factor de riesgo en forma multivariado se utilizó el modelo de peligro proporcional de Cox. Al estimar parámetros de interés se reportó el intervalo de confianza de 95%. La significancia estadística de pruebas estadísticas aisladas o del modelo global se reconoció al nivel de $\alpha < 0.05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico comercial SPSS® ver 20.0.

Consideraciones Éticas

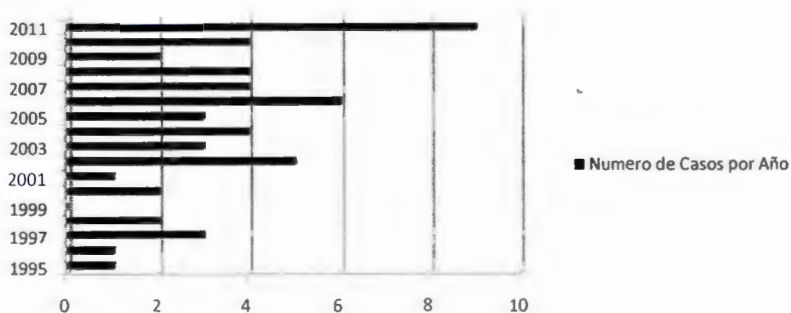
En base al Artículo 17 de la Ley General de Salud en materia de Investigación en seres humanos este estudio no genera riesgo ya que se trata de un trabajo observacional retrospectivo donde se guardará la confidencialidad de los datos protegiendo la identidad de los pacientes en todo momento por lo que no se manejarán nombres, ni domicilios y tampoco será necesario un consentimiento informado.

Resultados

Se encontraron un total de 51 pacientes en el periodo de Enero de 1995 a Diciembre del 2011. La media de pacientes nuevos por año fue de 3 con un rango de 1 a 9 casos por año.

Gráfica No. 1

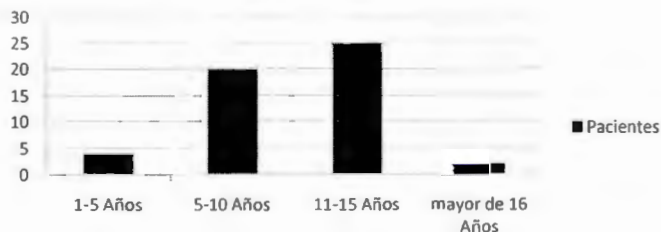
Número de Casos por Año



La edad de los pacientes se presentó en un rango de 2.8 a 16.3 años con una media de 11.2 años, la mayor frecuencia de los casos se presentó en el grupo de edad de 11 a 15 años con 49% del total que corresponde a 25 casos.

Gráfica No. 2

Edad al Diagnóstico



El tiempo de evolución de los signos y síntomas al diagnóstico expresado en semanas fue de 1 a 96 semanas, con una media de 13 semanas, siendo el motivo de consulta el aumento de volumen en un 88% de los casos, que corresponde a 45 pacientes, seguido de dolor abdominal en un 64% (33 pacientes) y como tercera causa de consulta ataque al estado general con pérdida de peso en un 37%.

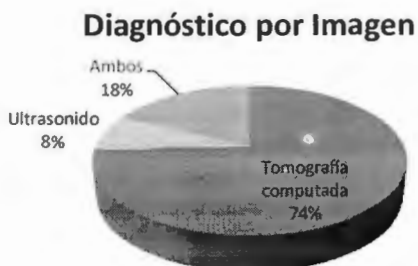
Gráfica No. 3



I N P
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN

Los estudios de imagen que se solicitaron al diagnóstico fueron Ultrasonido y Tomografía Computada, en algunos casos se realizaron los 2 estudios para complementar el abordaje. Fueron 38 pacientes (74.5%) con estudio de Tomografía axial computada abdomino-pélvica, 4 pacientes de Ultrasonido pélvico (7.8%) y 9 pacientes ambos estudios (17.6%).

Gráfica No. 4

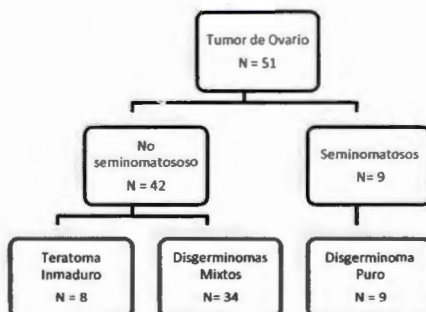


La presentación más común fue un tumor de ovario derecho en 58.8%, correspondiente a 30 casos, tumor de ovario izquierdo de 37.3% y presentación bilateral solo 2 casos.

La elevación de la AFP se presentó en todos los casos de tumores de senos endodérmicos y en 6 casos de teratoma inmaduro, y la fracción B de HCG se elevó en todos los casos de coriocarcinoma.

En cuanto a la histología se dividieron a los pacientes en tumores seminomatosos, con un número de 9 casos (17.6%) y no seminomatosos, incluyendo en esta categoría a los teratomas inmaduros que corresponde a 8 casos (15.6%) y disgerminomas mixtos 34 pacientes (66.6%), excluyendo del estudio a los tumores benignos de ovario.

Gráfica No. 5



De los 34 disgerminomas mixtos estos se subdividieron de acuerdo a la variedad histológica, siendo 12 casos (35.2%) de disgerminoma mixto con senos endodérmicos y coriocarcinoma; 8 casos (2.7%) de disgerminoma mixto solo con senos endodérmicos; 10 pacientes (29.1%) de disgerminoma mixto con coriocarcinoma, 4 pacientes (11.7%) de disgerminoma mixto y teratoma quístico.

De los 51 pacientes, 31 pacientes fueron evaluados e intervenidos quirúrgicamente en este Instituto de los cuales a 9 pacientes se le realizó LAPE con resección del tumor, a 19 pacientes (61.2%) se les realizó protocolo de ovario y a 3 pacientes solo biopsia; de los, 20 pacientes intervenidos fuera del INP a 12 pacientes se le realizó LAPE con resección del tumor, solo a 3 pacientes se le realizó protocolo de ovario y a 5 pacientes solo biopsia.

A 19 pacientes (37.2%) se le realizó una segunda cirugía que consistió desde toma de biopsia hasta resección de tumor residual, y solo 5 de estos pacientes (9.8%) se sometió a una tercera cirugía

Tabla No.3

Cirugía	LAPE	Protocolo de ovario	Biopsia	2^a Cirugía
INP N= 31	9 (29%)	19 (61.2%)	3 (9,6%)	11 (35.4%)
FINP N= 20	12 (60%)	3 (15%)	5 (25%)	8 (40%)

En la distribución por estadio del COG modificado (Tabla No 2) se obtuvieron 9 pacientes en estadio I que corresponde al 17.6%; 16 pacientes en estadio II (31.3%); 15 pacientes en estadio III que es el 29.4%, y 11 pacientes en estadio IV que es el 21.6%.

Tabla No. 4

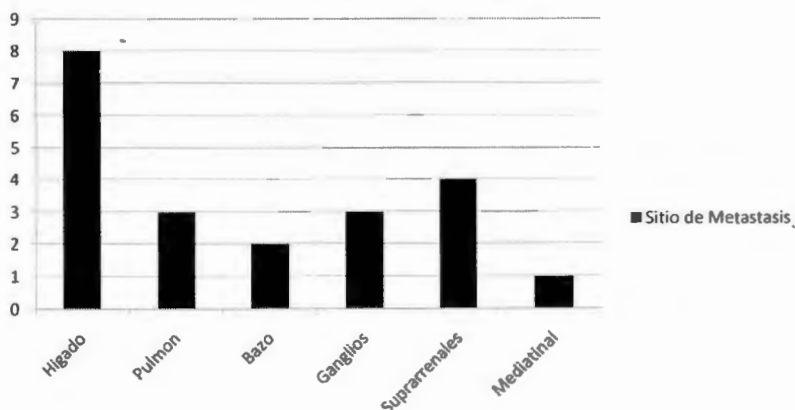
Estadio	Frecuencia N=	Porcentaje
COG 1	9	17.6 %
COG 2	16	31.4 %
COG 3	15	29.4 %
COG 4	11	21.6 %

De los 51 pacientes se reportó que 13 de ellos presentaron metástasis, que corresponde a un 25.5%.

De estos pacientes se encontró que 8 presentaron metástasis a hígado, 3 pacientes a pulmón, 2 pacientes a bazo, 3 pacientes a ganglios, 4 pacientes a suprarrenales y 1 paciente a mediastino; de estos pacientes 5 presentaron metástasis a diferentes sitios (hígado, pulmón, bazo, ganglios).

Gráfica No. 6

Sitio de Metástasis



Con respecto al tratamiento, 13 pacientes (25.4%) no recibieron tratamiento por enviarse a vigilancia, 7 pacientes (13.7%) recibieron quimioterapia neoadyuvante, y 38 pacientes (74.5%) recibió tratamiento con quimioterapia adyuvante,

De los pacientes que recibieron quimioterapia neo adyuvante se reportaron 7 casos que corresponde al 13.7%. La quimioterapia administrada consistió en diferentes esquemas; un paciente recibió VCR (Vincristina), CDDP (Cisplatino), Epirubicina, 5FU (5 Fluoracilo); 3 pacientes recibieron ICE (Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido), 2 pacientes BEP y un paciente VCR, AMD (Actinomicina D), Adriamicina.

De los 51 pacientes, el 74.5% correspondiente a 38 casos recibieron esquema de quimioterapia de adyuvancia, tales como CBP (Carboplatino) /Etopósido en 12 casos (23.5%), BEP 12 pacientes (23.5%), 11 pacientes recibieron ICE (21.56%), solo 3 pacientes recibieron esquemas mixtos de quimioterapia.

Los ciclos de quimioterapia se administraron en un rango de 2 a 6 cursos; 23 pacientes recibieron 4 cursos que corresponde a 45%. Solo 3 pacientes recibieron 2 cursos (5.8%), 5 pacientes recibieron 3 y 5 cursos de quimioterapia (9.8%) y 6 pacientes recibieron 2 cursos (3.9%)

Debido a recaída 7 pacientes recibieron segunda línea de tratamiento (13.7%) con esquemas mixtos de quimioterapia como CISCA (Cisplatino, Ciclofosfamida, Adriamicina), CDDP- CFM (Ciclofosfamida), CFM-CBP-VP, TIP (Paclitaxel, Ifosfamida, Cisplatino), IFOS-VP, ICE. Los tres restantes fueron llevados a 2ª cirugía y fallecieron por progresión sin haber recibido quimioterapia.

Tabla No. 5

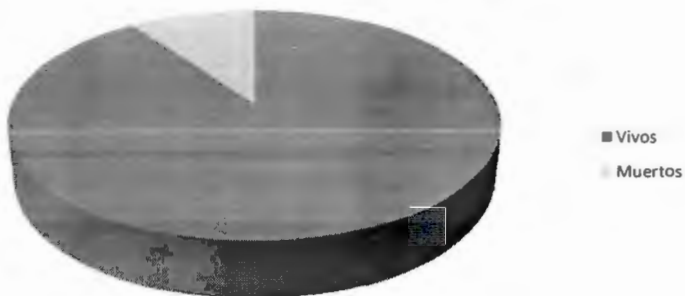
Tratamiento	No. Casos n/51	Quimioterapia	No. de Cursos
Vigilancia	13/51		
Neoadyuvancia	7/51	1. VCR, CDDP, 5 FU Epi	3
		2. ICE	1
		3. ICE	4
		4 VCR, AMD, ADR	2
		5. ICE	2
		6.BEP	2
		7.BEP	2
Adyuvancia	38/51	1.CBP-VP 16 N= 12	2
		2.BEP N= 12	4
		3.ICE N= 11	6
		4. OTROS N= 3	4
Recaída 2 Línea de Tx	10/51 7/51	1.CBP-CFM-VP 16/ ICE	4
		2.CBP-VP16-CFM (N=2)	5
		3.CDDP-CFM	4
		4.CFM-CBP-VP16	3
		5.ICE/TIP/CISCA	4
		6.IFOS-VP16	4

Como parte del tratamiento se utilizó radioterapia, pero solo un paciente la recibió, radiándose a pelvis 20 Gy, pero finalmente falleció.

De los 51 pacientes, se encontraron vivos a la última consulta 46 pacientes (90.1%) y 5 pacientes (9.8%) fallecieron secundario a actividad tumoral.

Gráfica No. 7

Estatus a la Última Consulta



En nuestra serie se presentó a la última consulta 2 pacientes vivos con enfermedad (3.9%), 44 pacientes (86.2%) vivos sin enfermedad, 5 pacientes (9.8%) muertos con enfermedad.

La supervivencia global fue de 82% a 160 meses, con intervalo de confianza de 95% (Gráfica No. 7).

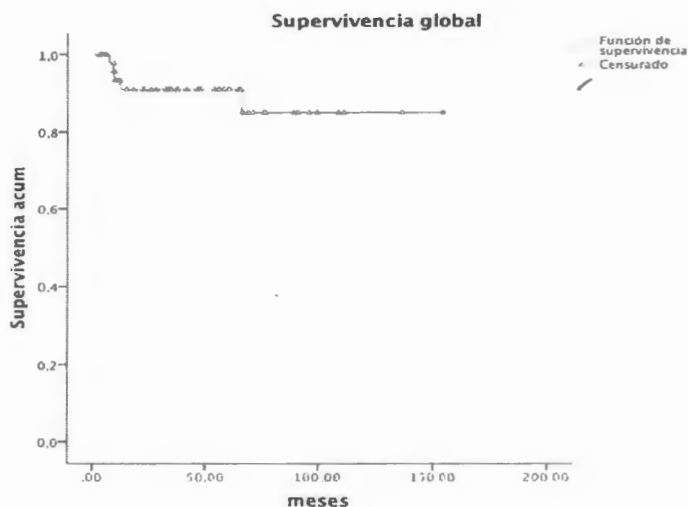
Los pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante tuvieron una supervivencia de 75% a 70 meses, con un rango de 30.5 a 69 meses; mientras que los pacientes que no recibieron quimioterapia neoadyuvante la supervivencia fue de 95% a 160 meses, con un rango de 136 meses a 160 meses (Gráfica No. 8)

De acuerdo a la histología del tumor, los pacientes con disgerminoma puro presentaron una supervivencia de 100% a 100 meses, los pacientes con teratoma inmaduro tuvieron una supervivencia de 75% a 160 meses, y los pacientes con disgerminomas mixtos de 85% a 150 meses (Gráfica No. 9)

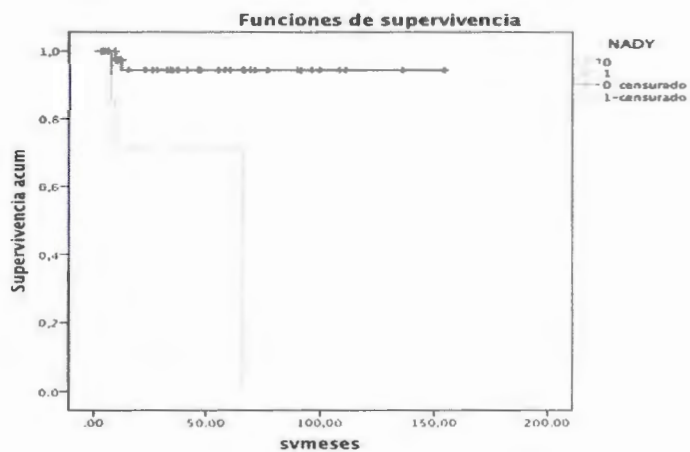
La supervivencia de los pacientes que se intervinieron quirúrgicamente en el INP fue de 98% a 160 meses, en comparación a 65% a 120 meses de los pacientes intervenidos fuera del INP, con una p de 0.05 (Gráfica No.10)

La supervivencia de acuerdo a los estadios del COG, para estadio I fue de 83% a 75 meses, para estadios II fue de 100% a 140 meses, para los estadios III fue de 86% a 155 meses y para estadio IV fue de 90% a 100 meses (Gráfica No.11)

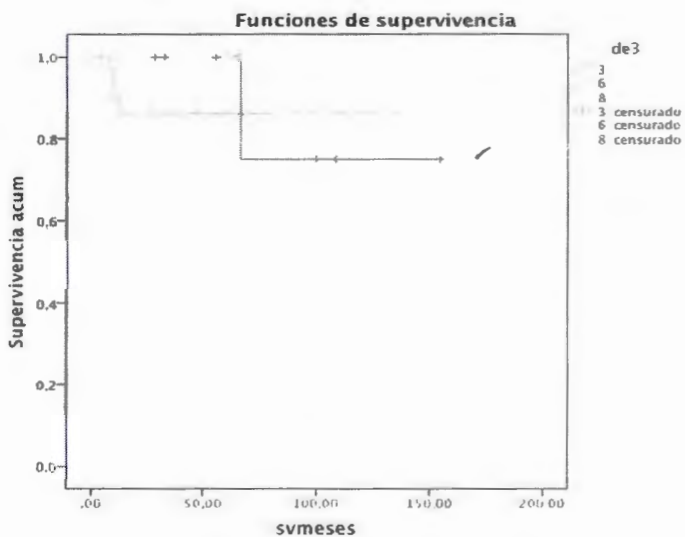
Gráfica No. 7 Supervivencia Global



Gráfica No. 8 Supervivencia Global con Quimioterapia Neoadyuvante



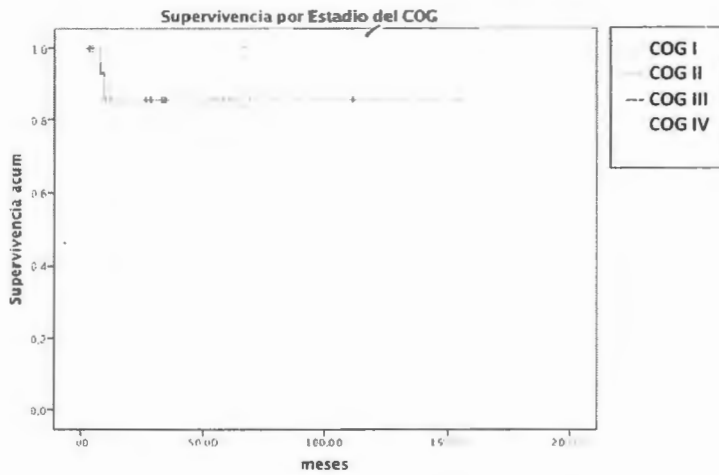
Gráfica No. 9 Supervivencia por Histología



Gráfica No. 10. Supervivencia Global por lugar dónde se realizó la Cirugía



Gráfica No. 11 Supervivencia por Estadios del COG



Discusión

Los tumores germinales de ovario son raros, representan el 1% de todos los tumores de ovario de la población general; la incidencia es de 0.5 casos por 100 mil¹. Con un pico máximo antes de 20 años³ Representa el 2% de los tumores de ovario por debajo de 16 años⁶, de acuerdo a grupos como el COG; en nuestra población la incidencia es de 2.4 casos por millón, correspondiendo al 3% de todas las neoplasias pediátricas.

En nuestro trabajo pudimos observar una media de 3 casos por año, incrementándose a 9 casos en el 2011.

Estudios realizados en China la edad al diagnóstico se estima de 9.5 años¹⁶, en nuestra serie la edad al diagnóstico de los pacientes fue un rango de 2.8 años a 16.3 años con una media de 11.2 años. La mayor frecuencia de los casos se presentó en el grupo de edad de 11 a 15 años con 49% del total, que corresponde a 25/51 casos; demostrando similitud con la literatura internacional¹⁷.

El tiempo de evolución estimado fue de 13 semanas. El motivo principal de consulta al diagnóstico fue el aumento de volumen en un 88%, contra un 58.4% que se refiere en la literatura internacional¹⁶, donde se reporta el dolor abdominal como sintoma pivote^{4, 6} en un 81.8%¹⁶.

En segundo lugar con un 64% fue el dolor abdominal, y como tercera causa de consulta fue el ataque al estado general con pérdida de peso en un 37%, lo cual es similar a estudios occidentales^{6, 16}.

Esto puede tener consideraciones importantes, ya que en pacientes donde el síntoma principal es el dolor abdominal, puede ser confundido con otras patologías abdominales o urgencias abdominales, donde la implicación principal es la modificación del estadio y consecuentemente el pronóstico del paciente. En cambio cuando el síntoma principal es el aumento de volumen el abordaje realizado con estudios de imagen como Tomografía axial computada o Ultrasonido pélvico, marcadores tumorales, nos permite hacer un diagnóstico oportuno sin las complicaciones inherentes a un procedimiento quirúrgico y no modificando el estadio o pronóstico.

De los 51 pacientes, 20 (39.2%) fueron intervenidos quirúrgicamente fuera del INP. De los pacientes muertos con enfermedad (5 casos), 4 de ellos se encontraron dentro de este grupo intervenido fuera del INP, considerando que la causa de muerte podría deberse a un mal abordaje quirúrgico o a la modificación del estadio, sin embargo de acuerdo a lo observado, 3 de ellos fueron estadificados

como COG IV y uno como COG 1, (el cual presentó recaída), pudiendo el estadio haber tenido implicación en el desenlace fatal de estos pacientes.

La distribución por histología confirma que el 82.3% (42 casos) corresponde a tumores no seminomatosos y el 17.6% a tumores seminomatosos. En esta serie 9 casos (17.6%) corresponden a disgerminomas puros y el resto disgerminomas mixtos, siendo la variedad de senos endodérmicos la más común en un 24% (12 casos), siendo estos resultados similares a lo reportado en China con un 37.2% de tumores de senos endodérmicos^{15, 16}.

La alfafetoproteína estuvo elevada en todos los casos de células germinales inmaduras tipo senos endodérmicos y la fracción Beta de HCG se encontró elevada en los casos de coriocarcinoma, acorde a los reportes internacionales¹⁶.

En cuanto a los estudios de imagen, el Ultrasonido pélvico fue realizado en 4 pacientes (7.8%), sin poder definir la extensión del tumor por lo que se realizó Tomografía axial Computada en 38 pacientes (74.5%) y ambos estudios en el 17.6%. Con estos estudios se definió el tratamiento inicial en el cual solo 7 pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia neoadyuvante de los cuales 3 fallecieron por recaída, sin embargo eran estadio III y IV; el resto de los pacientes se realizó cirugía radical del tumor de primera instancia.

En este trabajo para decidir el tratamiento se tomo en cuenta el estadio del tumor de acuerdo a la clasificación de COG. En los estadios I (9 pacientes) se realizó solo cirugía y posteriormente se enviaron a vigilancia, de estos 2 recayeron y uno falleció por enfermedad, a pesar de una segunda resección quirúrgica. De acuerdo a lo descrito en la literatura el 90% de los pacientes con estadio I que recaen pueden ser rescatados. Sin embargo en este caso el paciente fue intervenido quirúrgicamente fuera del instituto, implicando tal vez que se haya realizado una subestadificación y por consecuencia un inadecuado tratamiento.

En nuestro trabajo el tratamiento fue administrado de acuerdo al estadio del tumor con la clasificación del COG, y al igual que en la literatura internacional el estadio I, se realizó solo cirugía y se envió a vigilancia, en total fueron 9 pacientes de los cuales 2 presentaron recaída y uno de ellos falleció por la enfermedad, a pesar de una segunda resección quirúrgica. La literatura determina que aun en pacientes con recaída en estadios I, son rescatables el 90%, sin embargo este paciente en particular fue operado fuera de la Institución y probablemente mal estadificado y dando un tratamiento sub-óptimo inicial.

Recibieron una segunda línea de quimioterapia por recaída 7 pacientes, 4 de ellos (57%) fallecieron por enfermedad; 3 de estos fueron estadificados como III y IV

(42%). Y uno de ellos fue intervenido quirúrgicamente fuera del Instituto Nacional de Pediatría y estadificado como I.

De los estadios de acuerdo a la clasificación del COG, 9 pacientes fueron estadio I (17.6%); 16 pacientes en estadio II (31.3%); 15 pacientes en estadio III (29.4%) y 11 pacientes en estadio IV (21.6%).

Se observó una relación entre la sobrevida y el estadio del tumor, donde en estadios I, la sobrevida fue de 83%, en el estadio II del 100%; en estadios III 86% (uno de ellos vive con enfermedad y se presentaron 2 defunciones) y en el estadio IV la sobrevida fue de 81% (con 2 defunciones). Alcanzando supervivencias similares a occidente de 98.3% de sobrevida global con supervivencia libre de evento de 93.4%¹⁶.

Solo 10 pacientes presentaron recaída, 5 pacientes (50%) pertenecían al grupo estadificado como IV, 3 (30%) fueron estadio III y solo 2 (20%) fueron estadio I. Lo observado anteriormente traduce el impacto que tiene una mala estadificación inicial en la sobrevida de los pacientes.

Los esquemas de tratamiento para estadios I y II que se administraron fueron a base de Carboplatino y Etopósido y BEP y para los estadios III y IV se administró ICE.

Sin embargo de los 11 pacientes estadificados como IV, que recibieron BEP o CBP-VP como primera línea de tratamiento, 5 presentaron recaída, siendo necesario dar un esquema de segunda línea de quimioterapia a base de ICE además de realizar una segunda y/o tercera cirugía para la resección completa del tumor y/o resección de metástasis. De los 15 pacientes estadificados como III, 4 (26%) recibieron CBP-VP, recayendo 3 pacientes (75%). Cinco pacientes recibieron BEP y 5 pacientes recibieron ICE y uno de ellos recibió un esquema mixto. De los 16 pacientes en estadio II, 6 pacientes recibieron CBP-VP, 5 pacientes recibieron BEP, 4 se dejaron en vigilancia y uno recibió esquema mixto, ninguno de ellos presentó recaída. Y en el estadio I solo un paciente recibió BEP el cual recayó y murió; el resto se mantuvo en vigilancia, de los cuales uno de ellos murió.

Al igual que en lo descrito en la literatura, la quimioterapia a base de 3 drogas (BEP) continua siendo un esquema de primera línea para tumores germinales, mientras que el esquema a base de ICE, se encuentra recomendado en estadios avanzados o en recaídas: siendo insuficiente el tratamiento con 2 drogas para estadios avanzados, ya que con esto solo se logra una sobrevida menor al 60% en comparación con 2 drogas para estadios I, II que aumentan hasta el 80%¹⁴.

Conclusiones

Esta serie reporta 51 pacientes menores de 18 años con tumor germinal de ovario, en 16 años, donde la edad más frecuente de presentación es de 11 a 15 años.

La estadificación continua siendo un factor pronóstico para la sobrevida de estos pacientes, donde la cirugía con resección completa del tumor sigue siendo la piedra angular en estadios I.

El sitio más común de metástasis para nuestra serie fue el hígado,

El tratamiento con 3 drogas a base de platinos (BEP) es la herramienta de primera línea en pacientes con estadios II-IV con sobrevidas mayores de 95 y 80 % respectivamente.

La sobrevida global del paciente está en relación al estadio del tumor.

Los pacientes intervenidos quirúrgicamente fuera del Instituto presentaron más complicaciones.

Bibliografia

1. **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**
Paul C. Rogers, Thomas A. Olson, John W. Cullen, Deborah F. Billmire, Neyssa Marina, Frederick Rescorla, Mary J Clin Oncol 22 3563-3569. © 2004 by American Society of Clinical Oncology
2. **A Population-Based Analysis of 1037 Malignant Ovarian Tumors in the Pediatric Population** Kathleen F. Brookfield, M.D. Ph.D.,* Michael C. Cheung, MD,† Leonidas G. Koniaris, MD,† Juan E. Sosa, M.D.,† and Anne C. Fischer, Journal of Surgical Research 156, 45–49 (2009)
3. **A review of the close surveillance policy for stage I female germ cell tumors of the ovary and other sites**
D.M. PATTERSON*, N. MURUGAESUy, L. HOLDENy, M.J. SECKLy & G J S. RUSTIN
Int J Gynecol Cancer 2008, 18, 43–50
4. Principles and practice of pediatric oncology, Philip Pizzo, David G Poplack, Sixth Edition, chapter 35, 1045
5. **Malignant Germ Cell Tumors in Childhood: Results of the First Italian Cooperative Study "TCG 91"**
Margherita Lo Curto, MD,1* Francesca Luma, MD,1 Rita Alaggio,2 Giovanni Cecchetto, MD, Med Pediatr Oncol 2003;41:417–425
6. **Outcome and Staging Evaluation in Malignant Germ Cell Tumors of the Ovary in Children and Adolescents: An Intergroup Study** By D. Billmire, C. Vinocur, F. Rescorla, B. Cushing, W. London, M. Schlatter, M. Davis, R. Giller, On Behalf of the Children's Oncology Group (COG) J Pediatr Surg 39:424-429. © 2004 Elsevier
7. **Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: the radiosensitivity of the human oocyte**
Wallace WH, Shalet SM, Hendry JH, Morris-Jones PH, Gattamaneni HR.
Br J Radiol. 1989 Nov;62(743):995-8. Department of Endocrinology, Christie Hospital, Manchester.
8. **Prognostic Factors in Children With Localized Malignant Nonseminomatous Germ Cell Tumors**
By M.C. Baranzelli, A. Krmar, E. Bouffet, E. Quintana, H. Rubie, C. Edan, and C. Patte
Journal of Clinical Oncology, Vol 17, No 4 (April), 1999, pp 1212-1218
9. **Treatment and Survival Patterns for Germ Cell Tumors Among 13- to 24-Year Olds in Yorkshire** UK Richard G Felthower, BSc, MSc, PhD,1,* Catherine Siller, MBChB,2 Emma Woodward, MBChB
Pediatr Blood Cancer 2011 56 282–288
10. **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** Lindsay Frazier, MDScM,1* Paulina Rumcova,
Pediatr Blood Cancer 2008 50:746–751
11. **Epidemiologic Analysis of 1,442 Children and Adolescents Registered in the German Germ Cell Tumor Protocols**
Dominik T. Schneider, MD,1* Gabriele Calaminus, MD,1 Susanne Koch,1 Carmen Teske
Pediatr Blood Cancer 2004 42:169–175
12. **Malignant Ovarian Germ Cell Tumors: Identification Of Novel Prognostic Markers and Long-Term Outcome After Multimodality Treatment**
Nirupa Murugaesa, Peter Schmid, Gauri Darsany, Roshan Ajarwal, Lydia Holzer, Iain McNeish
J Clin Oncol 24:4662-4668. © 2006 by American Society of Clinical Oncology
13. **Complete Surgical Excision Is Effective Treatment for Children With Immature Teratomas With or Without Malignant Elements: A Pediatric Oncology Group Children's Cancer Group Intergroup Study**
By Neyssa M. Marina, Barbara Cushing, Roger Giller, Lewis Cohen, Stephen J. Lauer, Arthur Abin, Robert W. Journal of Clinical Oncology, Vol 17, No 7, July, 1999, pp 2157-2165
14. **Cisplatin and Etoposide in Childhood Germ Cell Tumor: Brazilian Pediatric Oncology Society Protocol GCT-91**
Luz Ferrando Lopes, Carla Rivula Pinheiro Macedo, Eliana M. Martins Pontes, Sônia de dos Santos Aguiar
J Clin Oncol 27:1297-1303. © 2009 by American Society of Clinical Oncology
15. **Incidence, trends and morphology of ovarian cancer in Karachi** Prev. Bhurgri Y, Shaheen Y, Kayani N, Nazir K, Ahmed R, Usman A, Bashir I, Setna F, Bhurgri A, Hasan SH, Zaidi SM.
Asian Pac J Cancer 2011 12(6):1567-71
16. **Ovarian germ cell tumors in children: a 20-year retrospective study in a single institution** Yang C, Wang S, Li CC, Zhang J, Kong XR, Ouyang J Etc J Gynaecol Oncol 2011 32(3):289-92
17. FIGO Cancer Committee. Staging recommendation. Gynecol Oncol. 1986 25 383–5

Variables

Nombre de variable	Abreviatura	Tipo de variable	Unidad de medición /categoría	Definición conceptual
Registro	Req	cuantitativa nominal	Abierta	No. de expediente
Apellido paterno, materno, nombre	PMN	cuantitativa nominal	Abierta	Nombre del paciente
Edad en años	Edad Dx	cuantitativa continua	Años	Edad del paciente
Fecha de nacimiento	FN	fecha	dd/mm/aaaa	Fecha de nacimiento
Tiempo de evolución en semanas	EVOL	cuantitativa continua	Semanas	Tiempo desde que inician los síntomas hasta que se hace el Dx
Fecha de Dx de patología	FDX	fecha	dd/mm/aaaa	Fecha en la que es emitido el reporte de patología
Signos y síntomas pivote	SS	cuantitativa nominal	Abierta	Primer síntoma o signo por lo que acude al hospital
Diagnóstico	DX	cuantitativa nominal	Abierta	Dx histopatológico
Diagnóstico por imagen	DXI	cuantitativa nominal	USG/TAC	Primera imagen que se realizó para hacer el Dx
AFP	AFP	cuantitativa continua	ng/ml	Niveles séricos de AFP
HCG B	FB	cuantitativa continua	ng/ml	Niveles séricos de HCG B
Cirugía extra INP	CXEINP	cuantitativa nominal	1/0	Realización de cirugía fuera del Hospital
Fecha de cirugía	Fecqx	fecha	dd/mm/aaaa	Fecha en que se realizó la cirugía extra INP
Tipo de cirugía	CUAL	cuantitativa nominal	Abierta	Tipo de cirugía que se realizó
Estadio del tumor	ET	cuantitativa nominal	1/2/3/4	Estadio del tumor de acuerdo a la clasificación COG
Metastático	METS	cuantitativa nominal	1/0	Presencia de tumor a distancia al Dx
Donde	DONDE	cuantitativa nominal	Abierta	Sitio de lesiones metastásicas
Quimioterapia neoadyuvancia	NADY	cuantitativa nominal	1/0	Tratamiento con quimioterapia previa a cirugía
Cual quimioterapia	QT	cuantitativa nominal	CRB/NP/BEP/ICE/CISCA/ Otro	Esquemas de tratamiento usados
Otra quimioterapia	OtraQT	cuantitativa nominal	Abierta	Combinación de esquemas no protocolizados
Cuantos cursos	CUANTOS	cuantitativa discreta	Número de cursos	Cantidad de cursos que se otorgaron durante el tratamiento
Primera cirugía INP	1QX	fecha	dd/mm/aaaa	Fecha de la primera cirugía realizada en el INP
Tipo de cirugía	CUAL	cuantitativa nominal	Abierta	Tipo de procedimiento quirúrgico
Segunda cirugía INP	F2QX	fecha	dd/mm/aaaa	Fecha de la segunda cirugía realizada en el INP
Cual	CUAL	cuantitativa nominal	Abierta	Tipo de procedimiento quirúrgico
Radioterapia	RT	cuantitativa nominal	1/0	Paciente que recibió radioterapia como tratamiento
Cuanta radioterapia	GY	cuantitativa discreta	Gy	Cuántos Gy (dosis) se dieron
Sitio de radioterapia	SITIO	cuantitativa nominal	Abdomen/Pelvis	Que sitios anatómicos se radiaron
Fecha de última consulta	FUC	fecha	dd/mm/aaaa	Fecha de última vez que se vio al paciente
Estatus actual	EA	cuantitativa nominal	VSVC/MS/MC	Estado clínico actual del paciente. vivo con/sin enfermedad, muerto con/sin enfermedad
Fallecimiento	FAC	cuantitativa nominal	1/0	Fallecimiento
Recaida	REC	cuantitativa nominal	1/0	Presento recaida de la enfermedad a pesar de tratamiento
Censura	CEN	cuantitativa nominal	1/0	Presento la variable de desenlace

Tabla No. 6

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	NOVIEMBRE
	2012	2012	2012	2012	2012	2012	2012	2012
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA								
ELABORACION DE MARCO TEORICO								
ELABORACION DE PROTOCOLO								
REVISION DE PROTOCOLO								
RECOLECCION DE DATOS								
PRESENTACION DE RESULTADOS								

Anexo 2

I N P
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN