



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**EL PAPEL DE LA CIRUGÍA ESTADIFICADORA EN NIÑAS Y ADOLESCENTES CON
TUMORES GERMINALES DE OVARIO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA.**

*¿Cuál es la utilidad de la cirugía estadificadora para predecir la recurrencia
tumoral?*

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DEL CURSO DE POSGRADO PARA MEDICOS
ESPECIALISTAS EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DR. JAEN ECHÁVEZ DEL RIEGO

TUTOR

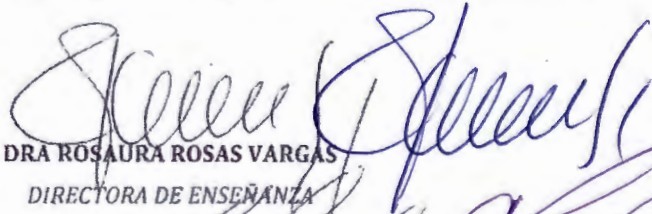
DR. JOSÉ MARTÍN PALACIOS ACOSTA

CO-TUTORES

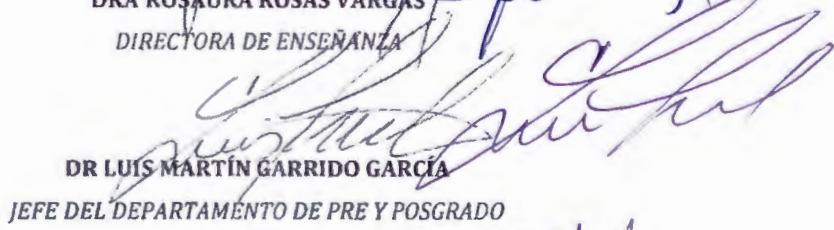
DR. DANIEL HERNÁNDEZ ARRAZOLA
DR. RODOLFO RAFAEL RODRÍGUEZ JURADO
DR. CARLOS ALEJANDRO LEAL LEAL
M.C. LUISA DÍAZ GARCÍA
DR. PEDRO MARIO PAQUEL GARCÍA

EL PAPEL DE LA CIRUGÍA ESTADIFICADORA EN NIÑAS Y ADOLESCENTES CON TUMORES GERMINALES DE OVARIO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

¿Cuál es la utilidad de la cirugía estadificadora para predecir la recurrencia tumoral?



DRA ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



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

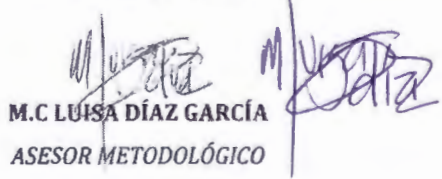


DR JOSE MARTÍN PALACIOS ACOSTA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA PEDIÁTRICA
TUTOR DE TESIS



DR DANIEL HERNÁNDEZ ARRAZOLA
CO-TUTOR DE TESIS



M.C. LUISA DÍAZ GARCÍA
ASESOR METODOLÓGICO

DEDICATORIA

A Dios.....Mi creador y mi guía

A mi Padre.....Por su amor incondicional, su ejemplo y por estar siempre a mi lado en este largo camino de mi vida y por llenarla de felicidad, gozo y plenitud.

A mi Madre (Patricia)..... Madre no es quien te engendra sino quien te cría, te alimenta el alma, quien te pone alas y te enseña a volar.

A Vanessa.....Mi motor y fortaleza en este duro camino de formación quirúrgica, la cual ha estado llena de vicisitudes, esperanzas y alegrías, sin cuyo cariño y apoyo incondicional no se hubiera logrado.

A Regina.....Mi fuente de inspiración, mi tesoro.

A mis hermanos y amigos.....Por su cariño y amistad inquebrantables.

A mis maestros..... Por creer en mí, por darme esta oportunidad, su paciencia, su amistad y por sus invaluable enseñanzas.

Al Instituto Nacional de Pediatría.....Mi hogar. Por abrirme las puertas, por darme la oportunidad de consolidar este magnífico proyecto de 9 años, que hoy culmina.

ÍNDICE

Número de página.

Resumen Estructurado3
Marco teórico4
Justificación17
Planteamiento del problema18
Objetivos19
Material y métodos20
Resultados24
Discusión34
Referencias37
Anexos40

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes:

El cáncer es un factor creciente en la morbilidad mundial. En el año 2008, hubieron 24.6 millones de personas con cáncer. Se calcula que en 2020 habrá 30 millones y podría ser mortal en más de 12 millones de personas al año. (1,2) Los tumores germinales ocupan el décimo lugar de todas las neoplasias malignas en la edad pediátrica, estos se originan en las gónadas predominantemente, sin embargo de un 2 a un 5% el origen es extragonadal presentando el mismo componente histológico que su componente gonadal. En México, en el año 2007 se realizó un estudio multicéntrico en 11 estados de la república con seguridad social donde se reportó una frecuencia en niños menores de 14 años de 6.5% y en adolescentes del 7.6%. En el INP, según la frecuencia reportada de tumores germinales (gonadales y extragonadales) desde el año 2003 al 2005 fue de 72 casos, 38 fueron del género femenino y 34 del género masculino (26), lo que corresponde al último reporte epidemiológico que se tiene en esta unidad sobre tumores germinales, analizado en el año 2006, sin especificarse cuales de estos casos corresponden a tumores germinales de ovario.

Justificación:

En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) la frecuencia de tumores de ovario (benignos y malignos) del año de 1995 al año 2013 fue de 194 pacientes, según los reportes de Patología. El valor de la cirugía estadificadora y el lavado peritoneal está bien establecido en mujeres adultas, pero es menos claro en tumores de células germinales en niñas y adolescentes, puesto que no hay criterios bien establecidos al respecto, ya que existe poca literatura tanto nacional como internacional sobre la ruta crítica para el manejo transoperatorio de los tumores germinales en la edad pediátrica y adolescencia.

Objetivos:

Conocer la utilidad de la cirugía estadificadora para predecir la recurrencia tumoral, así como la evolución postoperatoria en niñas y adolescentes con tumores germinales de ovario en el Instituto Nacional de Pediatría.

Material y métodos:

Este estudio es una cohorte retrospectiva, longitudinal, observacional y descriptiva. Donde se incluirán todos los expedientes clínicos de pacientes menores de 18 años con el diagnóstico de tumor germinal de ovario, así como también todos aquellos pacientes con mismo diagnóstico histopatológico, atendidos en el servicio de cirugía oncológica y/o médica en el Instituto Nacional de Pediatría o bien que hallan sido motivo de consulta en el laboratorio de Patología. Se solicitará al archivo clínico los registros de los pacientes para la revisión de los expedientes clínicos, teniendo un instrumento de recolección de la información, diseñado ex profeso para responder los objetivos planteados para este estudio, así como también se solicitará a Patología los registros de las biopsias con diagnóstico histopatológico de tumor germinal de ovario.

Análisis estadístico:

En el análisis de variables continuas se buscarán medidas de tendencia central y de dispersión (edad, determinación de alfa-feto proteína y fracción B de hormona gonadotrofina coriónica humana pre y postoperatorias).

Por la naturaleza de este estudio, solo se revisarán expedientes clínicos, por lo cual los investigadores cumpliremos con el precepto de salvaguardar la confidencialidad de los datos y al uso de estos, sólo con fines de investigación.

ANTECEDENTES

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER:

El cáncer es un predisponente en la morbilidad mundial. En el año 2008, se reportaron 24.6 millones de personas con cáncer. Para el año 2020 se calcula que habrá 30 millones y se calcula que será mortal en poco más de 12 millones de personas al año, alrededor del 60% de esos casos se presentarán en las zonas menos desarrolladas del mundo. (1,2)

Cada año se diagnostican más de 160,000 casos de cáncer en niños y se estima que cerca de 90,000 de éstos morirán. Lo que es aún peor si consideramos que cerca de 80% de esos niños en los países en vías de desarrollo no tiene acceso a un tratamiento eficaz y uno de cada dos muere por esa causa. La incidencia global se encuentra entre 100 y 180 por 1 millón de niños/año. (1,3,4)

En México, según el INEGI, aproximadamente desde el año 2000, el cáncer representan la segunda causa de muerte en la población general, sólo seguido por los accidentes. En la población infantil, los procesos infecciosos se han desplazado, gracias a los avances en la tecnología, así como a las políticas de salud, lo que ha permitido que el cáncer ocupe los primeros lugares de mortalidad a nivel nacional y se convierta en un factor cada vez más importante en la carga de morbilidad. (1,3)

PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO MUNDIAL DE LOS TUMORES GERMINALES

Siendo los tumores germinales de las primeras 10 causas de cáncer en la edad pediátrica, consideramos trascendental su estudio. Estos tumores se originan en las gónadas predominantemente, sin embargo de un 2 a un 5% el origen es extragonadal presentando el mismo componente histológico que su componente gonadal (3,5,6)

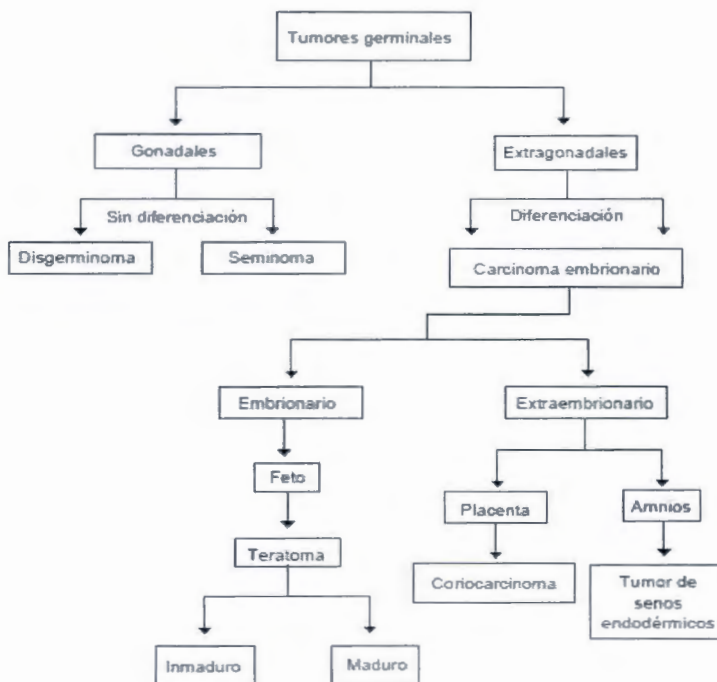
En Estados Unidos, la frecuencia de los tumores germinales en niños menores de 14 años es del 2.9% y en los adolescentes (15 a 19 años) se incrementa hasta el 12.2%.

En Inglaterra, para este mismo grupo de edad se reporta un 9.2%. Esto se debe a la alta incidencia de tumores germinales, sobre todo testiculares entre los 15 y 19 años, en que llegan a ser la segunda neoplasia más frecuente. *(15, 19)*

PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO NACIONAL DE LOS TUMORES GERMINALES

En México, en un estudio multicéntrico realizado en el año 2007, sobre la epidemiología de los tumores germinales, en el que participaron 11 estados de la república con seguridad social (IMSS), se reportó una frecuencia en niños menores de 14 años de 6.5% y en adolescentes del 7.6%. En el Hospital Español de México, un organismo que presta atención privada a la población la frecuencia en niños menores de 14 años fue del 7.1% y en adolescentes del 10.5% un poco más elevado que lo reportado en la literatura mundial. *(1-3, 22)*

CLASIFICACIÓN DE LOS TÚMORES GERMINALES. De acuerdo a su localización primaria (gonadales y extragonadales) (4,8)



TÚMORES GERMINALES DE OVARIO

El ovario es la segunda localización más frecuente de los tumores germinales, sólo seguido de la región sacrococcígea. Los tumores de ovario son poco frecuentes en la infancia, 30% de estas masas es de origen no neoplásico, menos del 1% de las neoplasias malignas de la infancia corresponde a cáncer de ovario, el tipo histológico más encontrado es el de células germinales (70%) y en menor proporción los de tejido epitelial (15%) y los de cordón sexual-estromal (10-13%), a diferencia de la mujer adulta en quienes los tumores epiteliales corresponden el 90%. (7,8)

Los tumores malignos de células germinales se presentan en un 2.9% del total de las neoplasias en niñas y adolescentes, y de un 26 a 34% de ellos se localiza en ovario, con una incidencia de 2.4 casos por millón de personas (en menores de 15 años). En nuestro país la frecuencia de neoplasias malignas de ovario es de 3.4%. (5)

El comportamiento clínico y biológico de los tumores de células germinales es variado. Son de crecimiento rápido y pueden afectar a uno o ambos ovarios. En la literatura se describen varios factores pronósticos: grado de diferenciación de la célula germinal primordial que les da origen, etapa de la enfermedad, grado de resección alcanzada y esquema de quimioterapia utilizado. (3-6)

De acuerdo a la literatura nacional e internacional los pacientes con tumores germinales de ovario ante la alta sospecha de malignidad deben ser sometidos durante el procedimiento quirúrgico a la correcta *estadificación* o también llamada *rutina de ovario*, acorde a los protocolos actuales del **Children's Oncology Group (COG)** en donde se establece lo siguiente: 1) Toma de líquido peritoneal; 2) Revisión del peritoneo e hígado y biopsiar lesiones sospechosas; 3) Ooforectomía unilateral, 4) Biopsia del ovario contralateral si se observa sospechoso; 5) Biopsia de omento; 6) Biopsia de ganglios retroperitoneales o pélvicos sospechosos. (18-21)

Cuyo objetivo en el tratamiento de estos tumores es la resección quirúrgica completa, una estadificación adecuada para dar un tratamiento acorde, así como la preservación de la fertilidad, manteniendo la función ovárica contralateral cuando está afectado un solo lado. (23-25)

DESCRIPCIÓN Y DEFINICIONES OPERACIONALES:

Teratoma maduro. Estas neoplasias han servido en distintos estudios citogenéticos para demostrar la partenogénesis en tejidos humanos. Su origen es a expensas de ovocitos, generalmente tiende a tener un comportamiento benigno, no se asocia a elevación de marcadores tumorales, generalmente son tumores bien encapsulados, lo

que facilita su disección y la resección tumoral completa, la ruptura de estos no le confiere mal pronóstico al paciente, pero se debe evitar al máximo. La sobrevida es superior al 93% incluso en estadíos avanzados (III y IV), (7,8,25)

Teratoma inmaduro. Este tumor de pronóstico variable, representa la mezcla desorganizada de numerosos tejidos habitualmente neurales, en distintos estadios de progresión embriológica. El estudio histológico de grandes series ha considerado por su peculiar comportamiento e histología a algunos tipos de teratomas inmaduros:

1. *Teratomas endodérmicos inmaduros:* este tipo de teratoma reproduce casi exclusivamente estructuras endodérmicas tipo intestino primitivo, pulmón, hígado, etc. Puede poseer un extenso componente neuroendocrino y relacionarse morfológicamente con los tumores carcinoides mucinosos (adenocarcinoides) de tipo apendicular, que son poco frecuentes, los cuales poseen la capacidad de secretar niveles bajos de AFP.
2. Un subtipo interesante de teratoma inmaduro de alto grado, es aquel en el que predominan histológicamente *patrones tumorales neurológicos* tanto centrales (meduloblastoma) o periféricos (neuroblastoma). Como por ejemplo en el tumor neuroectodérmico primitivo de tipo periférico (PNET), estos representan el dilema quimioterapéutico de ser tratados como tumores germinales o bien como tumores de estirpe neural, habitualmente son tumores de evolución rápida y letal.
3. Otros tipos (poco frecuentes) de teratomas inmaduros de ovario corresponden a diferenciaciones *monodérmicas* tales como el *tumor de Wilms ovárico* puro, de origen germinal y que representa el cambio neoplásico del blastema metanéfrico que ocasionalmente puede encontrarse en el teratoma inmaduro de ovario. (25)

Disgerminoma. Este tumor muestra similitudes morfológicas al seminoma testicular y al germinoma extragonadal sin tener que compartir necesariamente un mismo origen histo-genético. Al igual que en testículo, en ovario se ha demostrado la presencia de diferenciación focal a células sincitiotrofoblásticas capaces de secretar hCG, así como AFP, lo que refuerza la capacidad de diferenciarse hacia otros tipos de tumores germinales (teratomas, coriocarcinoma y tumores vitelinos). La presencia de antígenos de diferenciación somática tales como los de grupo sanguíneo, las citoqueratinas o la proteína ácida glial fibrilar refuerza esta posibilidad. (7-9)

Coriocarcinoma. Este es un tipo de tumor germinal en forma pura, muy raro. El coriocarcinoma puede tener dos tipos de diferenciación: gestacional o teratoide. Actualmente ambos tipos, presentan una respuesta similar a la quimioterapia. La diferencia entre coriocarcinoma gestacional y teratoide, puede realizarse mediante secuencias de ADN, que son exclusivamente paternas en el coriocarcinoma de tipo gestacional y maternas en el tipo teratoide. (19,23)

Carcinoma embrionario. Este tipo de neoplasia es casi exclusivo de testículo y algunas otras localizaciones extragonadales. Por tanto, es muy posible que la mayor parte de casos de carcinoma embrionario comunicados en el ovario correspondan a tumores originados en gónadas disgenéticas puras o mosaicos XY. Su histología y evolución es totalmente idéntica a su contraparte masculina. Inmuno-histoquímicamente, la positividad citoplasmática a CD30 lo diferencia de algunos disgerminomas con un patrón similar al sólido o al anaplásico. (8,9)

Tumores vitelinos (tumores de senos endodérmicos). Forman parte de un grupo morfológicamente muy heterogéneo cuyo único común denominador es la diferenciación de estructuras primitivas o inmaduras derivadas del endodermo.

El término "tumor del seno endodérmico", si bien consagrado por el uso en algunos ambientes clínicos, debe ser evitado pues no refleja ningún fenómeno biológico o histogenético sino sólo la accidental similitud morfológica con la placenta coriovitelina de los roedores. Los tumores vitelinos son malignos, con un patrón de

crecimiento rápido. Sólo en algunos casos de tumores vitelinos bien diferenciados, (que por razones diversas no han sido sometidos a quimioterapia) se ha detectado un buen pronóstico en ausencia de tratamiento. Los subtipos histológicos de este complejo grupo tienen una interesante equivalencia con las distintas derivaciones del endodermo. (7-9)

La AFP (alfa feto proteína) constituye el estándar de oro de los *marcadores* en este grupo tumoral. Su excelente relación clínica, habitualmente con cifras muy elevadas, hace innecesario el uso de otros marcadores alternativos. Es muy importante considerar que la elevación determinada por los tumores vitelinos habitualmente supera cifras de 500-1000ng/ml. Sin embargo, la elevación de niveles de AFP no es exclusivo de los tumores vitelinos, pues pueden ocurrir elevaciones ligeras de la misma en teratomas inmaduros y disgerminomas. (7-9,16)

También, existen elevaciones de la AFP en los carcinomas hepatoideos de ovario (muy raros), neoplasias que contienen tejido hepático metaplásico asociado sobre todo con carcinoma endometriode. En estos casos puede ser interesante diferenciar la isoforma de la AFP de tipo hepático frente a la de tipo vitelino. (9,16)

Niveles séricos AFP	Tipo Tumoral
>1000 ng/ml	Tumores vitelinos
<500 ng/ml	Teratoma Inmaduro Carcinoma Embrionario Carcinoma Hepatoide
<50 ng/ml	Disgerminoma Tumor de Sertoli-Leydig Rétiforme

Como modificación de la estadificación de la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) durante los años 1992-1995 el grupo oncológico pediátrico (POG) y el grupo de cáncer infantil (CCG) establecieron la estadificación y extensión de los tumores germinales de ovario en la edad pediátrica, que hasta el momento continúa vigente. El apego a la misma ha permitido un adecuado tratamiento y estimar el pronóstico en estos tumores. (9-12)

Esta establece una sobrevida a 5 años del 92 al 95% para los estadios tempranos (I y II), sobrevida de un 75-80% para estadios intermedio (III) y una sobrevida menor al 60% para estadio IV aproximadamente, esto de acuerdo a la variedad histológica del tumor. Los teratomas y los tumores de senos endodérmicos tienen una mejor respuesta a quimioterapia y por ende una mejor sobrevida, a diferencia de los tumores mixtos (disgerminoma, coriocarcinoma, carcinoma embrionario) que tienden a responder pobremente a quimioterapia, lo que les confiere un pronóstico más sombrío. (11,12)

Tabla 1. Sistema Children's Oncology Group (COG) de estadificación de tumores de células germinales de ovario: (9-12)

ESTADIO	EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD
I	<ul style="list-style-type: none"> - Limitada al ovario u ovarios; lavado peritoneal negativo a células malignas - Sin evidencia clínica, radiológica e histológica de enfermedad alrededor de los ovarios - Marcadores tumorales séricos negativos posteriores a la cirugía. - IA (limitado a un ovario); IB (limitado a ambos ovarios)
II	<ul style="list-style-type: none"> - Residual microscópico o ganglios positivos (< 2 cm) - Líquido peritoneal negativo a células tumorales - Marcadores tumorales positivos o negativos. - Ruptura tumoral preoperatoria ó intraoperatoria.
III	<ul style="list-style-type: none"> - Ganglios linfáticos mayores de 2 cm, con metástasis - Residual macroscópico o sólo biopsia - Involucramiento visceral contiguo (peritoneo, intestino, vejiga) - Lavado peritoneal positivo para células malignas - Marcadores tumorales positivos o negativos

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

Los tumores germinales de ovario se presentan con síntomas y signos variables, la edad de presentación y las manifestaciones clínicas asociadas pueden orientar hacia el tipo de tumor; el teratoma aparece a cualquier edad, mientras que los tumores de células germinales malignas son raros antes de los 10 años, con una edad promedio de presentación de 13 años. Los tumores del estroma (cordón sexual), típicamente surgen antes de la pubertad y los tumores epiteliales incrementan su frecuencia con la edad. (13-15)

El dolor abdominal es el síntoma más frecuente presente en el 65% de las pacientes, este puede ser agudo en los casos de ruptura o torsión (10-11%), distensión abdominal (19%), vómito (9%) y pérdida de peso (5%). La fiebre se puede presentar en un 20% de los casos (1,3). Frecuentemente el dolor abdominal se confunde con el de una apendicitis, por lo que el cirujano pediatra debe explorar siempre los anexos al encontrar un apéndice “blanco” en una niña. La presencia de una masa abdominal palpable dolorosa o no, es el hallazgo a la exploración física más frecuente en el 60%. La inspección vaginal es de gran valor en todas las pacientes; sin embargo, se reserva para adolescentes con inicio de vida sexual. (13)

Los tumores germinales de ovario presentan actividad endocrina en el 10% de los casos. Se puede presentar seudopubertad precoz, ya que estos tumores producen hormona gonadotrofina coriónica humana (HGC-B) e incluyen los tumores de senos endodérmicos y coriocarcinoma. Sin embargo, la pubertad precoz o la virilización son más frecuentes en los tumores del estroma (cordón sexual). (12,15)

DIAGNÓSTICO:

I. MARCADORES TUMORALES

La evaluación inicial preoperatoria de un paciente posterior con tumor ovárico posterior a una buena historia clínica y exploración física detallada, debe incluir: biometría hemática, tiempos de coagulación, así como una muestra sanguínea para

determinar la alfafetoproteína (AFP) y fracción beta de la hormona gonadotrofina coriónica humana (HGC-B), algunos disgerminomas pueden elevar deshidrogenasa láctica (DHL), en caso de sospecha de un tumor epitelial (raro en población pediátrica) la determinación de CA-125 es de gran utilidad; en caso de sospechar un tumor de los cordones sexuales es de utilidad la determinación de inhibina y testosterona. **(16)**

La **AFP** es la principal proteína sérica en el feto; es una glucoproteína con 70,000 Da, que se cuantifica por radioinmunoanálisis; el valor normal en pacientes pediátricos mayores a 9 meses y hasta la edad adulta es menor a 10 ng/ml. Inicialmente se produce en el saco vitelino fetal y posteriormente en el hepatocito y vías gastrointestinales del embrión, en la vida extrauterina la síntesis continúa siendo en los hepatocitos, la vida media de la AFP es de 5 días. El incremento de este marcador tumoral se presenta en los tumores del saco vitelino (senos endodérmicos). **(16)**

La HGC-B es otro importante marcador de los tumores ováricos y se detecta en aquellos tejidos tumorales derivados del sincitiotrofoblasto. Es una glucoproteína con peso molecular de 38 000 Da y consta de 2 unidades, la alfa con peso de 15 000 Da y la beta con peso molecular de 23 000 Da, la vida media de la HGC-B es de 16 horas y los valores normales son menores a 1 ng/ml. Esta hormona se encuentra incrementada en los coriocarcinomas y en el carcinoma embrionario. **(15,16)**

El **CA-125** es un antígeno derivado del epitelio celómico, este se eleva en cáncer epitelial de ovario, embarazo, endometriosis. **(16)**

La DHL es una proteína enzimática que actúa sobre piruvatos y lactatos con una interconversión del dinucleótido de adenina-nicotinamida (DAN). El incremento de la DHL refleja varios fenómenos como hemólisis, necrosis celular y proliferación neoplásica. Dentro de las neoplasias en las cuales se puede incrementar están: linfoma no Hodgkin, tumores germinales mixtos (disgerminoma), cáncer de próstata, osteosarcoma, sarcoma de Ewing y melanoma. **(16)**

La **inhibina**, es una hormona glicoproteica heterodimérica, compuesta por una subunidad A y dos subunidades B, dando origen a la inhibina A y la inhibina B. Esta hormona es la responsable de la inhibición hipofisaria de FSH. Esta hormona se encuentra aumentada (> 122 U/L) en mujeres con tumor ovárico de las células de la granulosa y la concentración disminuye posterior al tratamiento quirúrgico, indicando que la inhibina es un buen marcador para el monitoreo postoperatorio del tumor ovárico de las células de la granulosa. (16)

La **testosterona** es un andrógeno esteroide, que se sintetiza a partir del colesterol en las células de Leydig del testículo, aunque también se puede sintetizar en las células tecales del ovario, en la placenta y en la corteza suprarrenal. Su importancia clínica radica en los tumores de las células de la teca, condicionando virilización en pacientes femeninas. (16)

Tabla 2. Marcadores tumorales en tumores germinales, tumores del estroma y tumores epiteliales de ovario. (14-16)

TIPO DE TUMOR	MARCADOR TUMORAL
Células germinales <ul style="list-style-type: none"> - <i>Disgerminoma</i> - <i>Senos endodérmicos</i> - <i>Carcinoma embrionario</i> - <i>Teratoma inmaduro</i> 	DHL, ocasionalmente HGC-B AFP HGC-B, ocasionalmente AFP AFP
Tumores del estroma <ul style="list-style-type: none"> - <i>Tumores de la granulosa</i> - <i>Sertoli-Leydig</i> 	Inhibina Testosterona
Tumores epiteliales	CA-125

II. IMAGENOLOGÍA

- Radiografías simples (A-P y lateral), permiten identificar si la masa es intra o retro peritoneal y calcificaciones.
- Ultrasonido abdomino-pélvico, permite determinar si la masa es quística ó sólida, así como su vascularidad, la presencia o ausencia de calcificaciones nos da un estimado de su relación con algún órgano.
- TAC pulmonar, utilizada para descartar metástasis pulmonares (5-10% de los casos al diagnóstico)
- TAC abdomino-pélvica, nos permite identificar estructuras vasculares, relación y/o dependencia con otros órganos, así como descartar extensión a ganglios retroperitoneales.
- Resonancia magnética (IRM), de poca utilidad en la extensión o abordaje diagnóstico de este tipo de tumores. *(10,12)*

TRATAMIENTO:

El tratamiento de los pacientes con tumores de células germinales de ovario ha mejorado de manera notable con los regímenes de quimioterapia de combinación que incluyen cisplatino, bleomicina, etopósido y vinblastina. Estos esquemas han permitido realizar intervenciones quirúrgicas menos mutilantes, preservando la capacidad reproductiva de las pacientes, sin perder el objetivo del tratamiento quirúrgico de los tumores de ovario: la resección completa del tumor y de esta manera se ha logrado que más del 90% de las pacientes alcancen una sobrevida libre de enfermedad a 5 años, como lo demuestran los estudios de Billmire y Gershenson y Cols. *(4, 10)*

Tratamiento Médico

El esquema de quimioterapia propuesto por la literatura es a base de tres fármacos: cisplatino 20 mg/m²/día (día 1 a 5); bleomicina 15u/m²/día (día 2); etopósido 100

mg/m²/día (días 1 a 5), ciclos que se repiten cada 21 a 28 días. El número de ciclos de quimioterapia puede ir desde 4 hasta 9 cursos, en promedio recibirán entre 4 y 6 cursos.

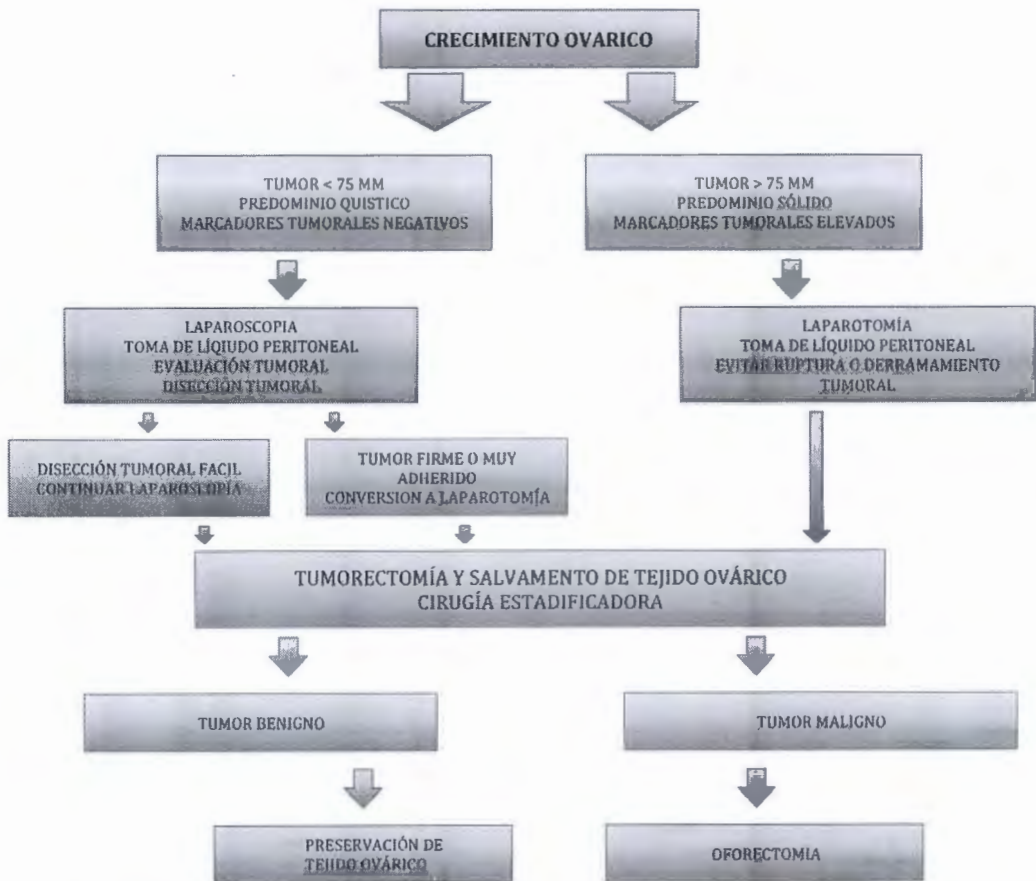
Los pacientes en estadios tempranos (I y II) recibirán cuatro cursos. Los pacientes en estadios avanzados (III y IV) recibirán seis cursos. **(12)**

Tratamiento Quirúrgico

Tradicionalmente los lineamientos quirúrgicos en los tumores de ovario han considerado la salpingo-ovorectomía unilateral para las etapas I y II y la salpingo-ovorectomía unilateral para las etapas III y IV, biopsia del ovario contralateral y biopsia de metástasis peritoneales, recolección de líquido de ascitis o lavado peritoneal para estudio citológico, omentectomía y mapeo ganglionar retroperitoneal. **(15,17)**

El abordaje quirúrgico, laparotomía vs laparoscopia, se establece ante la sospecha de malignidad (elevación de marcadores tumorales, tumor > 75 mm, predominio sólido). La laparotomía reduce el riesgo de ruptura o contaminación por derrame tumoral (*spillage*) y es mandatoria en caso de tumores malignos. La laparoscopia para tumores benignos es un abordaje quirúrgico relativamente nuevo (2005), donde los pacientes pediátricos se benefician con esta técnica quirúrgica, ya que reduce la estancia hospitalaria y el dolor postoperatorio. El riesgo de una peritonitis química causada por contaminación de la cavidad abdominal con el contenido quístico está estimado en el 0.2% en pacientes adultos, cuando el derrame del contenido tumoral (*spillage*) es manejado con lavado inmediato de la cavidad. **(15-18)**

Tabla 3. Ruta de decisión quirúrgica en tumores de ovario : (9-12)



JUSTIFICACION:

La frecuencia e incidencia de los tumores germinales en nuestra población es mayor en comparación con países como Cuba, EUA e Inglaterra. (8)

En México, existen pocos registros en la literatura, al respecto. De acuerdo a los registros del servicio de Patología en el INP, el número de casos reportados de tumores de ovario del año de 1995 a diciembre del 2013 fue de 114 pacientes, cuyo

material biológico fue recibido en el servicio de Patología para consulta y/o diagnóstico.

El valor de la cirugía estadificadora y el lavado peritoneal está bien establecido en mujeres adultas, pero es menos claro en tumores de células germinales en niñas y adolescentes y lo que se ha venido haciendo en los últimos años es una adaptación de la FIGO de lo que está establecido en mujeres adultas sobre la cirugía estadificadora, lo cual no tiene fundamento en niñas por varias razones, entre las que se pueden citar:

- Son diferentes los estirpes de las neoplasias (epiteliales en adultos; germinales en niñas)
- El comportamiento biológico del tumor es diferente en edad pediátrica (menos agresivo, se detecta en estadios más tempranos)
- En estadios tempranos (I y II) y en pacientes con marcadores tumorales negativos, la cirugía estadificadora y la citología no han arrojado ninguna correlación con el comportamiento biológico del tumor, sin embargo se continúa haciendo de forma rutinaria, siendo un procedimiento no inocuo para el paciente por riesgos como: lesión de estructuras vasculares vitales, lesión o perforación a vísceras anexas, adherencias, etc. incrementando la morbimortalidad en el paciente, si bien esta se describe en menos del 5% de los casos. (6,9,20)

Esta falta de información puede ser documentada y analizada en el INP, ya que es un hospital de tercer nivel, centro de referencia para niños con cáncer, lo que hace factible la realización de un trabajo enfocado a conocer más sobre la utilidad de la cirugía estadificadora en tumores germinales de ovario o bien descartar ésta práctica quirúrgica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las neoplasias de células germinales son una entidad patológica infrecuente en oncología pediátrica, conforman hasta el 3% de los cánceres en la edad pediátrica, con una incidencia de 2.4 casos por millón de niños. Cerca del 95% de estos tumores se

presenta en las gónadas. La frecuencia e incidencia es mayor en nuestra población comparada con la reportada en la literatura de otros países. Hasta el momento no se ha justificado el impacto ni la utilidad de la cirugía estadificadora en tumores germinales de ovario en la edad pediátrica en los reportes de la literatura nacional ni internacional, por lo que consideramos importante realizar un estudio que nos permita determinar la utilidad de la cirugía estadificadora y además la frecuencia, características clínicas, hallazgos histopatológicos, evolución postoperatoria así como índices de recidiva tumoral en pacientes con tumores germinales de ovario en la edad pediátrica y adolescencia, ya que hasta el momento no se cuenta con ningún estudio al respecto en el Instituto Nacional de Pediatría y dadas las características de este hospital (centro de referenciación nacional), en donde se atienden pacientes con ésta patología, el número de casos reportado en nuestra casuística es muy superior a lo que se reporta en la literatura nacional, con una referencia aislada de 16 casos en este grupo de edad, en donde no se enfatiza la utilidad de la cirugía estadificadora, por ende, seguimos imitando las medidas diagnóstico-terapéuticas de la cirugía en la población adulta y podremos establecer una ruta crítica diagnóstico-terapéutica con fundamento científico.

OBJETIVO GENERAL

Conocer la utilidad de la cirugía estadificadora y predecir la recurrencia tumoral, así como la evolución postoperatoria en niñas y adolescentes con tumores germinales de ovario en el Instituto Nacional de Pediatría.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Describir el tipo de tratamiento quirúrgico realizado en niñas y adolescentes con tumores germinales de ovario del INP.
- 2) Describir las características histopatológicas de los tumores germinales de ovario en niñas y adolescentes del INP.
- 3) Describir las características histopatológicas de las biopsias de extensión (líquido peritoneal, peritoneo anterior, peritoneo posterior, epiplón, ganglios

mesentéricos) en los tumores germinales de ovario de niñas y adolescentes en el INP.

- 4) Conocer la evolución clínica postoperatoria en las niñas y adolescentes con tumores germinales de ovario del INP.
- 5) Determinar la frecuencia y el tipo de complicaciones postquirúrgicas en las niñas y adolescentes con tumores germinales de ovario del INP.
- 6) Conocer la frecuencia de recurrencia tumoral en las niñas y adolescentes con tumores germinales de ovario del INP.
- 7) Determinar el tipo de marcador tumoral predominante pre y postoperatorio en niñas y adolescentes con tumores germinales de ovario del INP.

MATERIAL Y MÉTODOS.

A) Tipo de Estudio:

Estudio de cohorte, retrospectivo, longitudinal, observacional, descriptivo en pacientes pediátricos y adolescentes con diagnóstico histopatológico establecido en el INP de tumor germinal de ovario.

B) Población objetivo:

Todas las pacientes del sexo femenino menores de 18 años, con diagnóstico de tumor de células germinales de ovario que hayan recibido tratamiento médico y/o quirúrgico en el INP.

C) Población elegible:

Pacientes del sexo femenino menores de 18 años, mexicanas con diagnóstico de tumor germinal de ovario que hayan acudido al servicio de oncología médica y/o oncología quirúrgica en el Instituto Nacional de Pediatría.

D) Criterios de selección:

- **Inclusión.** Se incluirán todos los expedientes clínicos de las pacientes menores de 18 años, con el diagnóstico histopatológico de tumores germinales de ovario atendidos por el servicio de oncología médica y/o oncología quirúrgica.
- **Exclusión.** Expedientes de pacientes que no cuenten con estudio histopatológico y aquellos expedientes incompletos o inexistentes en el archivo clínico.
- **Eliminación.** Expedientes de pacientes que no hayan regresado a sus citas posteriores al diagnóstico histopatológico y a su seguimiento postoperatorio.

Procedimiento.

Se solicitó al archivo clínico los expedientes de las pacientes con tumores germinales de ovario para la revisión de los mismos, teniendo un formato de recolección de la información diseñado expofeso para responder a los objetivos planteados en este estudio.

Tabla 4. Variables del estudio y definiciones operacionales.

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	NATURALEZA DE LA VARIABLE
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento hasta el momento actual. Años cumplidos	Numérica continua
Lugar de origen	Lugar de donde procede originalmente una persona.	Cualitativa, nominal.
Determinación de Alfafetoproteína preoperatoria (AFP)	Cuantificación inicial de AFP, se reporta en ng/ml. Se recabará del expediente clínico.	Cuantitativa, continua.
Determinación de Alfafetoproteína postoperatoria (AFP)	Cuantificación de AFP postoperatoria y/o última cuantificación, se reporta en ng/ml	Cuantitativa, continua
Tipo de tumor germinal (primer cirugía)	Variedad histopatológica de cada tumor (teratoma maduro, inmaduro, tumor de senos endodérmicos, disgerminoma, coriocarcinoma, carcinoma embrionario, mixtos)	Cualitativa, nominal.
Ovario afectado	Localización del tumor (ovario derecho, ovario izquierdo o bilateral)	Cualitativa, nominal
Quimioterapéuticos utilizados	Fármacos que pertenecen al grupo de los alquilantes: ifosfamida, cisplatino y etopósido (ICE) u otro	Cualitativa, nominal.

	quimioterapéutico utilizado.	
Número de ciclos de Quimioterapia recibidos (neoadyuvante) QNA	Número de veces que se administró la quimioterapia preoperatoria	Cuantitativa, discreta.
Número de ciclos de Quimioterapia recibidos (adyuvante) QA	Número de veces que se administró quimioterapia postoperatoria	Cuantitativa, discreta.
Radioterapia	Uso de radiación corporal la cual se mide en Greys, así como cantidad total acumulada.	Cuantitativa, discreta
Tipo de cirugía	Abordaje quirúrgico (laparotomía o laparoscopia)	Cualitativa, nominal.
Número de biopsia	Asignado en base al año y secuencia del estudio.	Cualitativa, nominal
Diagnóstico histopatológico de la extensión	Resultado obtenido en patología de la pieza tumoral y de las biopsias de extensión	Cualitativa, nominal.
Segunda intervención quirúrgica (Recurrencia o recaída tumoral)	Apoyado con estudios de imagen y elevación de marcadores tumorales	Cualitativa, nominal.
Tipo de tumor germinal (Segunda cirugía) T2Cx.	Variedad histopatológica de cada tumor (teratoma maduro, inmaduro, tumor de senos endodérmicos, disgerminoma, coriocarcinoma, carcinoma embrionario, mixtos)	Cualitativa, nominal.
Complicaciones quirúrgicas	Situación que agrava y/o alarga el curso de una cirugía o su recuperación (Perforación intestinal, íleo, lesión vascular, anafilaxia)	Cualitativa, nominal.
Estatus a la última consulta	Estado clínico del paciente que presenta en el seguimiento en consulta externa del servicio(s) tratante(s), posterior a la intervención quirúrgica, quimioterapia neo y adyuvante así como Radioterapia (en caso de haberla requerido), a través del cual se establece un pronóstico. Ej. Vivo sin actividad tumoral, vivo con actividad tumoral, muerto sin actividad tumoral, muerto con actividad tumoral, se desconoce.	Cualitativa, nominal.
Fecha de diagnóstico	Se determinará en día, mes y año en base al reporte histopatológico obtenido.	Variable, fecha
Fecha de última consulta	Se determinará en día, mes y año para de acuerdo a la última nota de consulta externa del servicio y/o servicios tratante(s) (Oncología/Cirugía oncológica) registrada en el expediente clínico.	Variable, fecha

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En las variables categóricas se reportan las frecuencias de presentación de las variables (lugar de origen, determinación pre y postoperatoria de alfa-fetoproteína y fracción-B de hormona gonadotrofina coriónica humana, variedad histológica del tumor en primer y segundo tiempo, tipo de abordaje quirúrgico en primer tiempo y segundo tiempo, complicaciones quirúrgicas y estatus a la última consulta).

En el análisis de variables continuas se reportan las medidas de tendencia central y de dispersión (edad, determinación de alfa-fetoproteína y fracción-B de hormona gonadotrofina coriónica humana pre y postoperatorias). Se realizó un análisis de correlación entre la alfa-fetoproteína y fracción-B de hormona gonadotrofina coriónica humana y la variedad histológica del tumor.

CONSIDERACIONES ETICAS

De acuerdo con la Ley General de Salud establecido en el artículo 17, se trata de una *investigación sin riesgo* debido a que sólo se revisarán expedientes clínicos y no se contactará a ninguna de las pacientes estudiadas, por lo que no se solicitará consentimiento informado. El proyecto se apegará a las guías para la investigación biomédica en seres humanos, emitidas por el Consejo para las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) dependiente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la UNESCO. Todos los datos obtenidos serán utilizados solo con fines de investigación respetando la confidencialidad de la información, de acuerdo a la ley de IFAI.

FACTIBILIDAD

La realización de este estudio fué factible dado que el INP es un centro nacional de referencia de este tipo de pacientes. Contamos con la experiencia necesaria en éste tipo de patología, por lo que reportar la utilidad de la cirugía estadificadora o descartarla no

representará ningún inconveniente, así mismo contamos con la autorización y colaboración conjunta de los servicios de Patología y Oncología médica, a través de los doctores Rodolfo Rafael Rodríguez Jurado y Carlos Alejandro Leal Leal, respectivamente.

PRODUCTOS ESPERADOS

La realización de este estudio permitirá la graduación del alumno Jaen Echávez del Riego como médico cirujano oncólogo pediatra, a su vez los resultados serán motivo de publicación nacional o internacional y aportará conocimiento estructurado acerca de una patología común en las mujeres en edad pediátrica.

RESULTADOS

En este estudio se recopilaron inicialmente 114 reportes del archivo del servicio de Patología de pacientes con tumores germinales de ovario del periodo comprendido del año de 1995 a diciembre de 2013. En la búsqueda de estos expedientes en el archivo clínico, solo se obtuvieron 87 de ellos, los 27 restantes no se recuperaron (por cuestiones de antigüedad, y desgaste secundario a humedad dentro del archivo).

Se cuenta con un registro de 24 pacientes mayores de 14 años (27.5%), 63 pacientes fueron menores de 14 años (72.4%). Las edades oscilaron desde los 11 meses que fue nuestra paciente más pequeña registrada hasta los 19.6 años que fue nuestra paciente mayor, con una edad promedio de 11.41 años y una D.E de ± 3.7 años

El Instituto Nacional de Pediatría (INP) es un centro de referencia nacional, por lo que en este estudio nuestras pacientes provenían de diferentes estados de la república. Cuya distribución fue de la siguiente manera: del Estado de México con 35 casos (40.2%), el DF con 32 casos (36.8%) y Guerrero con 6 casos (6.9%) correspondiendo al 83% de los casos entre los 3 estados. ***Véase gráfico 1.***

LUGAR DE ORIGEN DE LAS PACIENTES



La extirpe histológica que más predominó fue teratoma maduro en 37 (42.5%) pacientes. En la siguiente tabla se describe detalladamente. *Véase cuadro*

1

Variedad histológica de los tumores reportados y porcentaje de los casos.

VARIEDAD HISTOLÓGICA	NÚMERO DE CASOS	%
Teratoma maduro	37	42.5
Teratoma inmaduro	16	18.4
Senos endodérmicos	6	7
Disgerminoma	20	23
Coriocarcinoma	2	2
Carcinoma embrionario	0	0
Germinal mixto	6	7

Las pacientes operadas inicialmente en el INP fueron 65 (74.7%), las otras 22 (25.2%) pacientes fueron operadas en otra institución y referidas posteriormente al INP para continuar manejo médico y/o seguimiento.

Con respecto a la determinación de los marcadores tumorales preoperatorios (Alfafetoproteína y hormona gonadotrofina coriónica humana fracción B), 62 (71.2%) de los 87 pacientes contaron con dicha determinación. Excepto en 3 casos operadas en el INP y 22 casos que fueron operadas en otra institución.

La cifra de alfafetoproteína (AFP) inicial más baja reportada fue de 0.2 ng/ml y la cifra más alta fue de 368,700 ng/ml con una de μ 8488.6 ng/ml y una D.E de \pm 49013.2. La elevación mayor de dicha determinación se encontró en la variedad histológica de senos endodérmicos.

Con respecto a la hormona gonadotrofina coriónica humana fracción beta (HGC-B) la cifra inicial más baja reportada fue de 0 ng/ml y la más alta fue de 516 ng/ml con una μ de 21.6 ng/ml y una D.E de \pm 84.7. La elevación mayor de dicha determinación se encontró en las variedades histológicas de disgerminoma y variedad mixta.

En cuanto a la determinación de los marcadores tumorales posoperatorios (determinación final) , sólo 7 (8%) pacientes no contaron con dicha determinación (operadas inicialmente en el INP). Sólo 1(1.1%) paciente de los casos no cuenta con marcadores pre ni postoperatorios , quien fue operada inicialmente en el INP.

La cifra de AFP final más baja fue de 0.5 ng/ml y la cifra más alta fue de 18500 ng/ml, con una μ de 337 ng/ml y una D.E de \pm 2202.8

La cifra de HGC-B final más baja fue de 0 ng/ml y la más alta fue de 2.0 ng/ml, con una μ de 1.35 ng/ml y una D.E de \pm 0.91. **Véase cuadro 2.**

Marcadores tumorales de alfafetoproteína y HGC B inicial y final.

Marcador tumoral	Valor mínimo ng/ml	Valor máximo ng/ml	Media ng/ml	D.E
AFP inicial	0.02	368,700	8,488.6	49,013
AFP final	0.50	18,500	337	2,202
HGC B inicial	0	516	21.6	84.7
HGC B final	0	2	1.35	0.91

El ovario más comúnmente afectado fue el derecho con 54 (62%) casos, en 26 (30%) casos fue el ovario izquierdo y en 7 (8%) casos se reportó como bilateral, 1 de ellas operada extra INP, las 6 pacientes restantes fueron operadas inicialmente en el INP.

Todos los tumores bilaterales fueron reportados como teratomas maduros, 6/7 fueron oeprados en el INP. En 4 de los 7 casos se hizo cirugía de salvamento de tejido ovárico, en quienes se tiene evidencia serológica de función hormonal conservada hasta la fecha. La paciente que fue operada extra-INP no se tiene conocimiento del tipo cirugía realizada ni si hubo preservación de tejido ovárico, en los 2 casos restantes no se describe en la nota quirúrgica si hubo preservación de tejido ovárico.

Con respecto a las manifestaciones clínicas, en 85/87, es decir el 97% de las pacientes, la forma de presentación fue: distensión abdominal, hiporexia y la presencia de masa abdominal; en 5/87, es decir 6% se describieron trastornos gastrointestinales (estreñimiento, dolor tipo cólico intermitente y plenitud postprandial) y finalmente en 2/87, es decir 2.5% debutaron con abdomen agudo que requirieron exploración quirúrgica urgente.

Véase cuadro 3.

Manifestaciones clínicas

Manifestaciones clínicas	# Pacientes	%
Distensión abdominal, masa abdominal, hiporexia	85	97%
Trastornos GI (estreñimiento, cólico, plenitud)	5	6%
Abdomen agudo	2	2.5%

En cuanto al tipo de cirugía realizada, a 82 (94.5%) pacientes se les realizó laparotomía, sólo a 4(4.6%) pacientes se les realizó abordaje laparoscópico, 2 de ellas se ingresaron a quirófano con el diagnóstico de abdomen agudo sin la sospecha de tumor de ovario y a las otras 2 pacientes se les ingresó a quirófano con la sospecha de quiste gigante de ovario (cistadenoma) y finalmente 1 paciente (1.1%) se le realizó una toma de BAAF por sospecha de metástasis hepática por tumor germinal.

De las 4 pacientes que fueron operadas vía laparoscópica, las 4 fueron reportadas como teratoma maduro y ninguna de ellas tuvo recurrencia tumoral.

Durante el primer evento quirúrgico, en 53/87, es decir el 61% de las pacientes se realizó cirugía estadificadora completa, de 9/87, es decir el 10% de las pacientes la cirugía estadificadora se realizó de forma incompleta; en 25/87, es decir el 29% de las pacientes no se realizó extensión. De éstas 25 pacientes, 7 (28%) fueron operadas en otra institución, motivo por el cual no contamos con la extensión completa. Considerando a las 18/25, es decir el 72% de las pacientes restantes que fueron operadas en el INP y no se realizó extensión, desconocemos el motivo.

De las pacientes estudiadas, se encontró que 19 pacientes (21.8%) requirieron una 2ª cirugía por sospecha de recaída tumoral local, apoyado con estudio de imagen (TAC abdomino-pélvica) y elevación de marcadores tumorales, en quienes se corroboró la recaída tumoral sólo en 16 (18.2%) de ellas, todas ellas operadas mediante laparotomía; en el resto de las 71 pacientes (81.5%) no se ha reportado evidencia de recaída tumoral hasta el momento.

De esas 16 pacientes con recaída, sólo en 6 se realizó cirugía estadificadora completa desde el primer evento quirúrgico, en donde se demostró que la extensión se reportó negativa en 4 casos y positiva sólo en 2 casos, como factor predictor de recurrencia tumoral, ambos casos reportados como teratoma inmaduro de ovario izquierdo.

De las pacientes que presentaron recaída tumoral, las variedades histológicas encontradas se anexa en el siguiente cuadro:

Extirpe histológico de las pacientes, que presentaron recaída tumoral.

VARIEDAD HISTOLÓGICA	# PACIENTES	%
Teratoma maduro	3/16	20 %
Teratoma inmaduro	6/16	40 %
Senos endodérmicos	2/16	13.3 %
Disgerminoma	2/16	13.3%
Coriocarcinoma	1/16	6.6%
Germinal mixto	2/16	13.3%

De las pacientes con reporte de tumor germinal mixto (6 casos), las combinaciones de las variedades histológicas se describieron de la siguiente forma:

1. Teratoma inmaduro con senos endodérmicos
2. Teratoma maduro (10%), teratoma inmaduro (70%), senos endodérmicos (20%)
3. Teratoma inmaduro, carcinoma embrionario, coriocarcinoma
4. Tumor de senos endodérmicos y coriocarcinoma
5. Carcinoma embrionario y coriocarcinoma
6. Tumor de senos endodérmicos (5%), disgerminoma (70%), carcinoma embrionario (20%), teratoma inmaduro (5%), teratoma maduro (5%)

Predominando el componente de teratoma inmaduro como variedad histológica presente en 4/6 (67%) casos.

De los 6 tumores germinales mixtos reportados en el presente trabajo, 3 de ellos presentaron recidiva tumoral (50%).

Sólo se reportaron complicaciones postoperatorias en 2 pacientes (2.3%), una laceración hepática y una hemorragia masiva, las cuales se resolvieron sin complicaciones ni eventualidades.

La quimioterapia fue utilizada en 33(38%) pacientes:

5 (15.2%) casos recibieron quimioterapia neoadyuvante y 3(9%) de estos 5 pacientes continuaron con quimioterapia adyuvante. Los 28 (84.8%) casos restantes sólo recibieron quimioterapia adyuvante.

De las 33 pacientes que recibieron quimioterapia, las variedades histológicas se describen en el siguiente cuadro:

Pacientes que recibieron quimioterapia y su relación con el extirpe histológico

VARIEDAD HISTOLÓGICA	Quimioterapia	%
Teratoma maduro	2/33	6%
Teratoma inmaduro	6/33	18%
Senos endodérmicos	4/33	12%
Disgerminoma	14/33	42%
Coriocarcinoma	2/33	6%
Germinal mixto	5/33	15%

El esquema de quimioterapia más utilizado fue a base de tres drogas (Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido) aplicado en 20(60.6%) pacientes. Las otras 13 pacientes se detalla a continuación:

Esquema de quimioterapia recibido en las pacientes

ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA	# Pacientes	%
ICE	20/33	60.6%
Otros	12/33	38.3%
Se desconoce	1/33	1%

De los 20 pacientes con esquema de quimioterapia a base de ICE, la mayoría de las pacientes (12, es decir el 60%) recibió 4 ciclos, el resto se detalla en el siguiente cuadro:

Relación de ICE en base al número de ciclos aplicados en las pacientes que recibieron quimioterapia.

# ciclos	# Pacientes	%
1	2/20	10
2	3/20	15
3	2/20	10
4	12/20	60
5	1/20	5

De las 3 pacientes finadas reportadas, 2 de ellas recibieron segunda línea de quimioterapia con ICE (2 y 3 ciclos, respectivamente) y 1 paciente recibió cuarta línea de quimioterapia, con ICE, se desconoce número de ciclos recibidos.

Se reportó uso de radioterapia adyuvante en sólo 2 casos (2.3%) ambas pacientes recibieron RT en otra institución (hospital para el niño Poblano y el Instituto Estatal de Cancerología de Acapulco, Guerrero) y ambas pacientes con el diagnóstico de teratoma inmaduro, ambos recidivantes, el resto de los 85 casos (97.7%) no recibieron RT.

En base al reporte de pacientes con recaída tumoral y la relación con el ovario afectado, se obtuvieron los siguientes resultados: 8 pacientes con afección del ovario izquierdo (50%), 7 pacientes con afección del ovario derecho (43.7%) y 1 (6.2%) paciente con afección bilateral. Con relación al extirpe reportado en este grupo se distribuyó de la siguiente manera:

Pacientes que presentaron recaída tumoral y su relación con el ovario afectado, así como el extirpe histológico

VARIEDAD HISTOLÓGICA	Izquierdo	Derecho	Bilateral
Teratoma maduro	1/16	1/16	1/16
Teratoma inmaduro	4/16	2/16	0
Senos endodérmicos	1/16	1/16	0
Disgerminoma	2/16	0	0
Coriocarcinoma	0	1/16	0
Geminal mixto	0	2/16	0

Con respecto al estatus clínico de las pacientes a su última consulta a los servicios de Oncología y/o oncología quirúrgica, se encontró que la mayoría se encuentran vivas y sin actividad tumoral, como se detalla en el siguiente cuadro:

Estatus clínico a la última consulta

Estatus clínico	# Pacientes	%
Viva, sin actividad tumoral	82/87	94.2
Viva, con actividad tumoral	2/87	2.3
Muerta, con actividad tumoral	3/87	3.4
Muerta, sin actividad tumoral	0	0
Se desconoce	0	0

DISCUSIÓN

Este trabajo, es el primer estudio retrospectivo sobre el papel de la cirugía estadificadora en tumores germinales de ovario en población pediátrica, como factor predictor de recurrencia tumoral a nivel nacional.

En este estudio se reportó una incidencia mayor en pacientes menores de 14 años (72%) a diferencia de lo que se describe en la literatura internacional (De Backer A y Cols.) que describen una relación de 70% para niñas mayores y de 30% para niñas menores de 14 años.

Se corroboró en este estudio, que la localización del tumor más frecuente es el ovario derecho (60.2%), aún mayor que lo descrito por Vaysse Charlotte y Delsol Martin en 2010 (51 %).

Con respecto al cuadro clínico, las manifestaciones más frecuente que se reportan en la literatura es el dolor abdominal (70%) y la presencia de masa palpable (50%), en el presente trabajo se reportaron ambas en un 85%; con respecto a la presentación inicial como abdomen agudo por ruptura tumoral, se describe en la literatura en 10-11%, en nuestro trabajo se reportó en el 2.5%. A diferencia de lo que describe Deborah B. y Cols, en el años 2006.

La variedad histológica que predominó en este estudio fue teratoma maduro con una frecuencia del 42%, a diferencia de lo que se describe en la literatura internacional con una frecuencia mucho mayor (60 a 80%), descrito por Major Tomás y Borsos Antal.

La variedad histológica que se asoció a elevación de marcadores tumorales, particularmente a alfafeto proteína (AFP) fue el teratoma inmaduro a diferencia de lo que describen Anne-Marie y Amies Oelschlager en 2012, cuya variedad histológica reportada fue tumor de senos endodérmicos.

Con respecto a la quimioterapia empleada en estas pacientes, el uso de ICE (Ifosfamida + Carboplatino + Etopósido) en nuestra serie reportó índices de supervivencia superiores al 90%, incluso en estadios avanzados (III y IV).

La recaída tumoral, se presentó con una frecuencia del 18%, muy superior a lo reportado en la literatura de un 3% por Charlotte V. y Cols.

El tumor que más se asoció a recaída en este estudio fue el teratoma inmaduro con un 40% de los casos, tal y como se reporta en la literatura por Vaysse Charlotte y Cols (2010).

En cuanto a la cirugía estadificadora, y su impacto para predecir la recurrencia tumoral (propósito del estudio), no se logró demostrar ya que se realizó completo este procedimiento en 6 pacientes de los 16 casos con recaída tumoral, por lo que no fue suficiente para mostrar una correlación estadísticamente significativa, además no existe hasta el momento en la literatura nacional nada al respecto, de apoyo para tener un estudio base o con que comparar nuestros resultados.

La mortalidad por éste tipo de tumores se reportó en nuestro estudio ligeramente superior (3.4%) a lo descrito en la literatura que es menor al 3%.

En conclusión, a partir de este estudio retrospectivo, proponemos la planeación de un trabajo prospectivo, de un protocolo de la cirugía estadificadora que nos permita predecir el impacto (utilidad o no) en la calidad de vida de las niñas y adolescentes con tumores germinales de ovario para estimar la recurrencia tumoral, la función hormonal y su fertilidad.

IMAGENES



Fig 1. Disgerminoma gigante de ovario izquierdo, no roto, no metastásico



Fig 2. Se observa la cápsula tumoral íntegra, en la parte superior el omento sin evidencia de implantes tumorales.



Fig 3. Resección tumoral en bloque. Se observa el tumor ovárico izquierdo, la salpínges por debajo y una porción del útero

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Rivera Luna R, Sánchez Félix S. Capítulo 15. Tumores germinales de ovario y testículo. El niño con cáncer: los padecimientos más comunes para el médico no especialista. México. Editorial TEVA, 2007
2. Ruano Aguilar JM, Calderón Elvir CA. Capítulo 25. Tumores de ovario. Oncología Medico-quirúrgica Pediátrica. México. Editorial McGrawHill, 2001
3. Rivera Luna R. Capítulo 1. Conceptos epidemiológicos del cáncer infantil en México. Capítulo 30. Tumores de células germinales. Hemato-oncología Pediátrica: Principios Generales. México. Editorial ETM, 2006
4. Vaysse C, Delsol M, Carfagna L. Ovarian germ cell tumors in children. Managment, survival and ovarian prognosis. A report of 75 cases. Journal of Pediatric Surgery 2010(Nov); 45:1484-1490
5. Song T, Choi CH, Lee YY. Pediatric border line ovarian tumors: a retrospective analysis. Journal of Pediatric Surgery 2010 (Jun); 45: 1955-1960
6. Major T, Borsos A. Ovarian malignancies in chlidhood and adolescence. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology 1995; 63: 65-68
7. Quero-Hernández A, Estrada Correa R. Tumor de células germinales de ovario: características clínicas y resultados del tratamiento. Cir Ciruj (Oct) 2007; 75: 81-85
8. Palacios-Acosta JM, León Hernández A, Shalkow-Klincovstein J. Teratoma bilateral metacrónico. Salvamento de tejido ovárico: reporte de dos casos y revisión de la literatura. Perinatología y Reproducción Humana (Mar) 2012; 26 (1): 35-42
9. Rescorla FJ. Malignant germ cell tumors. In: Carachi R, Grosfeld JL, Azmy AF editors. The surgery of childhood tumors. Berlín: Springer Verlag; 2008: 261-272
10. El-Lamie IK, Shehata NA, Abou-Loz SK. Conservative surgical managment of malignant ovarian germ cell tumors: the experience of Gynecology Oncology Unit at Ain Shams University. Eur J Gynecology Oncol 2000; 21: 605-609

11. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, Cushing B, London W, Schlatter M. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an inter group study. *Journal of Pediatric Surgery* 2004; 39: 424-429
12. Suita S, Shono K, Tajiri T, Takamatsu T, Mizote H, Nagasaki A. Malignant germ cell tumors: clinical characteristics, treatment and outcome. A report from the study group for pediatric solid malignan tumors in Kyushu Area, Japan. *Journal of Pediatric Surgery* 2002; 37: 1703-1706
13. Akyuz C, Varan A, Buyukpamucku N, Kutluk T. Malignant ovarian tumors in children: 22 years of experience at a single institution. *Journal of Pediatric Hematology Oncology* 2000; 22: 422-427
14. Terenziani M, Massimino M, Casanova M, Ferrari A. Childhood malignant ovarian germ cell tumors: a monoinstitutional experience. *Gynecology Oncology* 2001; 81: 436-440
15. De Backer A, Madern GC, Oosterhuis JW. Ovarian germ cell tumors in children: a clinical study of 66 patients. *Pediatric blood and Cancer* 2006; 46: 459-464
16. Perkins GL, Slater ED, Sanders GK. Serum tumor markers. *Am Fam Physican* 2003; 68: 1075-1082.
17. Schultz KA, Sencer SF, Messigner Y. Pediatric ovarian tumors: a review of 67 cases. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 167-173
18. Cass DL, Hawkins E, Brandt ML. Surgery for ovarian masses in infants, children and adolescents: 102 consecutive patients treated in a 15 year period. *Journal of Pediatric Surgery* 2001; 36: 693-699
19. Skinner MA, Schlatter MG, Heifetz SA. Ovarian neoplasms in children. *Arch Surg* 1993; 128: 849-854
20. Wu TI, Lee CL, Wu MY. Prognostic factors predicting recurrence in border line ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 237-241
21. Berman ML, et al. Future directions in the surgical managment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 533-539
22. Pérez-Cuevas R, Zapata-Tarres M, Chertorivski-Woldenber S. Scaling up cancer care for children without medical insourance in developing countries: The case of Mexico. *Pediatric Blood and Cancer* 2013; 60: 196-203

23. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, Kollmannsberger SD. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Annals of Oncology* 2004; 15: 1377-1399
24. Schroeder B, Lara-Torre E. Ovarian neoplasias in children: clinical pathologic correlation. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2002; 13: 47-52
25. Oelschlager A, Sawin R, Anne-Marie E. Teratomas and ovarian lesions in children. *Surg Clin N Am* 2012; 92: 599-613
26. Gonzalez-Rivera A, Domínguez-Viveros W, Serrano-Sierra A. Vigilancia epidemiológica del cáncer en el Instituto Nacional de Pediatría. *Acta Pediatr Mex* 2007; 28(5): 203-207

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
SERVICIO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**EL PAPEL DE LA CIRUGÍA ESTADIFICADORA EN NIÑAS Y ADOLESCENTES CON TUMORES
GERMINALES DE OVARIO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

¿Cuál es la utilidad de la cirugía estadificadora para predecir la recurrencia tumoral?

I. Datos personales:

1. Nombre: _____
2. Expediente: _____
3. Fecha de nacimiento: _____
4. Lugar de origen: _____
5. Edad _____

II. Datos de cáncer

6. Tipo de tumor germinal: _____

- 1) Teratoma maduro; 2) Teratoma inmaduro; 3) Tumor de senos endodérmico; 4) Disgerminoma; 5) Coriocarcinoma; 6) Carcinoma embrionario
7) Mixto

7. Ovario afectado:

- 1) Ovario derecho; 2) Ovario izquierdo; 3) Bilateral; 4) Se desconoce (extra-INP)

8. Tipo de cirugía (primer cirugía):

- 1) Laparotomía; 2) Laparoscopia; 3) Otra (BAAF)

9. Número de biopsia: _____

10. Determinación de alfa fetoproteína (AFP) basal : _____ ng/ml

11. Determinación de alfa fetoproteína (AFP) final _____ ng/ml

12. Determinación de hormona gonadotropina coriónica humana fracción B (HGC-B) basal _____ ng/ml

13. Determinación de hormona gonadotropina coriónica humana fracción B (HGC-B) final _____ ng/ml

14. Recibió Quimioterapia?. 1) Si 2) No 3) Se desconoce

15. Esquema de Quimioterapia: 1) ICE (Ifosfamida+Carboplatino+Etopósido) 2) Otro (especifique) _____ 3) Se desconoce

16. Quimioterapia Neoadyuvante: 1) Si _____ 2) No _____ Especifique # ciclos _____

17. Quimioterapia Adyuvante: 1) Si _____ 2) No _____ Especifique # ciclos _____

18. Radioterapia: 1) Si _____ 2) No _____ Especifique lugar y cuanta dosis _____

(1) INP; (2) HNP (Hospital para el niño Poblano); (3) Instituto Estatal de Cancerología de Acapulco, Guerrero.

19. *Tipo de abordaje quirúrgico (segunda cirugía): _____

- 1) Laparotomía; 2) Laparoscopia; 3) Otra

(*Sólo en el caso de haber sido intervenido quirúrgicamente por segunda ocasión)

20. Primer diagnóstico histopatológico: _____

21. * Segundo diagnóstico histopatológico: _____

(* Sólo en el caso de haber sido intervenido quirúrgicamente por segunda o tercera ocasión)

22. Complicaciones quirúrgicas:

1) Sí, especificar: _ _ _

2) No

23. Estatus clínico actual:

1) Vivo sin actividad tumoral, 2) Vivo con actividad tumoral, 3) Muerto sin actividad tumoral, 4) Muerto con actividad tumoral, 5) Se desconoce

24. Fecha de diagnóstico: dd/mm/aa

25: Fecha de última consulta: dd/mm/aa