



BUAP

**BENEMERITA UNIVERSIDAD
AUTONOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA**

HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA**

**“DETERMINACION DE ALFAFETOPROTEINA, FRACCION
B DE GONADOTROFINA CORIONICA Y
DESHIDROGENASA LACTICA EN PACIENTES CON
TUMORES GERMINALES Y SU EVOLUCION
DURANTE EL TRATAMIENTO EN EL HOSPITAL
PARA EL NINO POBLANO”**

PRESENTA:

DIANA JOCELYN DIAZ MENDEZ

ASESORES:

EXPERTO:

DRA DANIELA OLVERA CARAZA

METODOLOGICO:

**DR. FROYLAN EDUARDO HERNANDEZ LARA GONZALEZ
CVU: 1130559**

Puebla, Pue. Diciembre 2020



INDICE

-ANTECEDENTES	
• GENERALES.....	2
• ESPECIFICOS.....	24
-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	29
-PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	29
-JUSTIFICACION.....	30
-OBJETIVOS	
• GENERAL.....	32
• ESPECIFICO.....	32
-MATERIAL Y METODOS	
• TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO.....	33
• CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD:	
○ CRITERIOS DE INCLUSION.....	34 ○
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	34 ○
CRITERIOS DE ELIMINACION.....	34 □
VARIABLES.....	35
• ASPECTOS ETICOS.....	37
• RECURSOS HUMANOS.....	39
• RECURSOS MATERIALES.....	39
• PROCEDIMIENTOS.....	40
• CEDULA DE RECOLECCION DE INFORMACION.....	41 ○
FORMATO DE RECOLECCION DE INFORMACION.....	42
• ASPECTOS FINANCIEROS.....	43
-ANALISIS DE LA INFORMACION:	
• RESULTADOS.....	44
• DISCUSION.....	51
CONCLUSIONES	53

ANTECEDENTES

1. ANTECEDENTES GENERALES

Los tumores de células germinales son aquellos que se derivan de las células germinales primordiales. El tipo de tumor depende del grado de diferenciación de la célula germinal.¹

En los Estados Unidos, las neoplasias más frecuentes entre 0 y 19 años son las leucemias, tumores cerebrales y linfomas. En pacientes de 0-14 años, los tipos más frecuentes son leucemias, tumores cerebrales, linfomas y sarcomas de tejido blando, mientras que entre los adolescentes (15 a 19 años), los tipos más comunes son tumores cerebrales, linfomas, leucemias, tumores gonadales y de células germinales, cáncer de tiroides y melanoma.²

En México, de acuerdo a estudios epidemiológicos realizados, en la infancia y adolescencia, estas neoplasias ocupan el décimo lugar de incidencia, representando el 1% de las neoplasias malignas diagnosticadas en niños menores de 15 años, con una incidencia de 2.4 casos por millón de habitantes por año.²

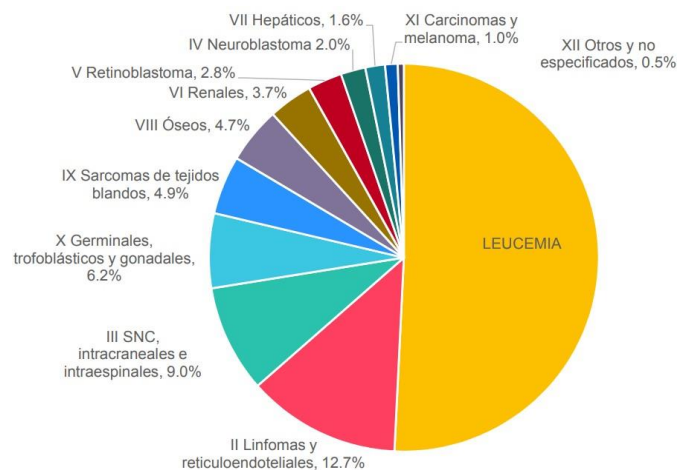


Figura 1. Incidencia de neoplasia en <18 años en Mexico del 2008-2014,

El 12 % de las muertes registradas hasta el 2016, de acuerdo a la OMS derivan de una neoplasia en la edad pediátrica.⁴

De acuerdo a estudios epidemiológicos de la Secretaria de Salud, algunos tumores tienen altos porcentajes de supervivencia, encabezando esta lista los tumores de células germinales con el 76.2%.³

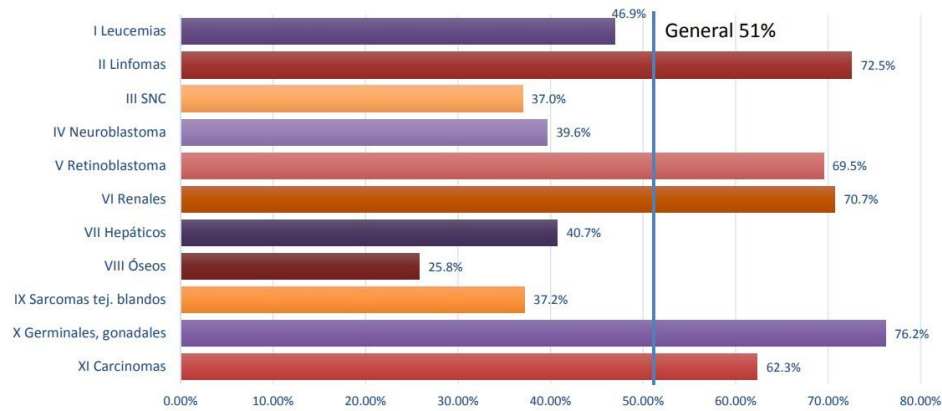


Figura 2. Supervivencia a 5 años por tipo de neoplasia del 2005 al 2014

Fuente: Dirección General Adjunta de Epidemiología. Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes. Marzo 2015. y Sistema Estadístico Epidemiológico de las Defunciones 2013.

Existen diferentes factores que influyen en la alta supervivencia de estas neoplasias, como es el estadio al momento del diagnóstico, el tratamiento recibido, adherencia al tratamiento.³

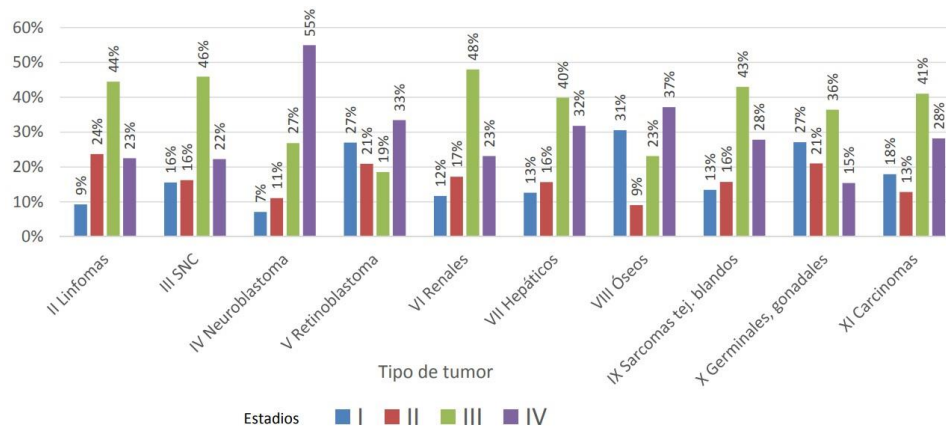


Figura 3. Estadio de tumores sólidos al momento del diagnóstico.

Fuente: Dirección General Adjunta de Epidemiología. Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes. Marzo 2015

EPIDEMIOLOGIA

Los tumores de células germinales ocupan el 1-3% de tumores sólidos en la infancia, con una edad media de presentación de 9.7 años. El 14% se presenta en adolescentes entre 15-19 años. Su incidencia es 0.5-2 casos por cada 100,000 habitantes menores de 18 años. Representa el 2% de los tumores en el género masculino y el 4% de tumores en el género femenino. Por su localización se clasifican en gonadales y extragonadales. Estos últimos pueden localizarse a nivel sacrococcígeo, mediastinal, región pineal, supraselar y retroperitoneo.²²

Ante una tumoración gonadal el 80% de los tumores son benignos, mientras que el 18-20% son malignos. Sin embargo, la cirugía un papel importante en el diagnóstico e incluso manejo terapéutico, en conjunto con quimioterapia. En el caso de la radioterapia no es utilizada en pediatría.⁵

La tasa de supervivencia en pacientes pediátricos con tumor de células germinales es elevada, sin embargo se ha encontrado, que como en otros tumores, estadios tempranos (I o II) tienen una tasa de supervivencia de 90%, la cual disminuye en estadios finales.⁶

La etiología de los tumores germinales es multifactorial. Se han identificado diferentes factores que predisponen su desarrollo, entre ellos, alteraciones citogenéticas, exposición a agentes hormonales, historia familiar de neoplasias, dieta rica en lípidos para los tumores ováricos.⁷

Se estima que el 5-10% de todos los cánceres testiculares tienen antecedente de criptorquidia, brindando de 2-8 veces mayor en pacientes con este antecedente.⁹

El síndrome de Klinefelter es un factor predisponente para la presentación mediastinal de tumores germinales. El 20% de los pacientes con disgenesia gonadal pueden presentar un gonadoblastoma o germinoma.⁹

GENERALIDADES

Los tumores germinales son el resultado de una alteración en la embriogénesis del tejido gonadal. El desarrollo del aparato urogenital se origina del mesodermo, en la cuarta semana de gestación, la cresta urogenital se forma a ambos lados de la aorta dorsal, para su formación requiere expresión de diferentes factores como el factor supresor del tumor de Willms, factor esteroideogénico tipo 1 y DAX 1. De esta, se origina el cordón mesonéfrico que formara al sistema urinario, y la cresta gonadal que formara el sistema genital.⁹

Las células germinales primordiales se originan de células totipotenciales que se identifican desde los 24 días posteriores a la fecundación, las cuales migran desde el saco vitelino, y posteriormente hacia el interior del embrión con la invaginación del intestino posterior y finalmente a la gónada.²³

La migración se encuentra regulada genéticamente y se lleva a cabo mediante los genes Stella, Fragilis y BMP-4, existe un bloqueo en la maduración de las células germinales iniciado desde la vida fetal e inducido por alteraciones en el microambiente celular.⁹

En la sexta semana de vida intrauterina, inicia la diferenciación sexual bajo la influencia de los genes de los cromosomas sexuales X y Y. El cromosoma Y es cromosoma que determina la diferenciación sexual final ya que el gen SRY codifica al factor de diferenciación testicular (TDF), y este a su vez induce la diferenciación de los cordones gonadales a túbulos seminíferos, los cuales se ramifican y anastomosan formando la red testicular que formaran conductos eferentes. Los túbulos seminíferos se separan por mesénquima que originan las células intersticiales y en la octava semana inician la secreción de testosterona y androstenediona.²³

Por otro lado el gen SRY codifica una proteína reguladora de genes (SRY) que activa la transcripción, junto con otras proteínas como SOX-9 las cuales se expresan solamente en un subgrupo de las células somáticas de la gónada en desarrollo, y determina la diferenciación de estas células en células de Sertoli que constituye el principal tipo de células de soporte del testículo, estimulan a las células germinales primordiales a transformarse en espermatozoides, estimula la secreción de la hormona anti-Mülleriana que lleva a la regresión del conducto de Müller, estimula la migración de células somáticas que se encargaran de tejido conjuntivo dentro de la gónada para que se transformen en células de Leydig secretoras de testosterona.²³

En ausencia del cromosoma Y y del gen SRY, ocurre la diferenciación del ovario hacia la semana 10. Los cordones gonadales crecen formando una red ovárica rudimentaria que incorporan las células germinales primordiales las cuales se diferencian en ovocitos.²³

En relación a los tumores germinales extragonadales, la génesis es controvertida. Existen tres teorías para explicar su etiología. La primera describe que existen células germinales que permanecen en la línea media durante su migración y que experimentan transformación a células malignas. La segunda causa, menciona la probabilidad de localización metastásica de un tumor gonadal, con posterior degeneración del foco primario. Finalmente la última teoría considera que estos tumores se originarán de células somáticas que adquieren capacidad de diferenciación hacia tejido gonadal.⁸

CITOGENETICA DE LOS TUMORES DE CELULAS GERMINALES

El desarrollo de los tumores de células germinales depende de la expresión o inhibición de genes de acuerdo a su localización (ovárica, testicular o extragonadal).¹⁸

Existe un bloqueo en la maduración de las células germinales, iniciado desde la vida fetal, e inducido posiblemente por alteración del microambiente pueda originarlos,

las células germinales primordiales expresan marcadores tumorales como OCT3/4, c-KIT y fosfatasa alcalina placentaria.²³

Estudios sobre el genoma de los tumores germinales han evidenciado cambios cromosómicos que incluyen copias adicionales de la totalidad o parte de los cromosomas.⁹

Dentro de las alteraciones mayormente identificadas como causantes de la diferenciación anormal de las células germinales se encuentran:

-La sobre-expresión del brazo corto conocido como i(12p) contiene los genes KRAS, BKAT1 y LDHB, que traducen proteínas de señalización intracelular e inducen proliferación de células germinales. El isocromosoma 12p es común en el 80% de los tumores de células germinales, su presencia está relacionada con mayor capacidad invasora de las células que a expresan, y por lo tanto a un peor pronóstico.⁹

-La alteración de "imprinting" genómico se expresa en el 1% de los casos, produciendo una alteración de la traducción del gen IGF-1, que normalmente se realiza de manera exclusiva en el alelo paterno para estas células.⁷

-El gen KIT (RTK-r) que codifica un receptor transmembranal de tirosin quinasa, se expresa en varios tipos celulares y regula la migración, proliferación y apoptosis de células germinales durante el desarrollo gonadal del feto, la mutación más frecuente es la sustitución de pares de bases en el exón 17 codón 816 en el 8% de los casos. El gen KIT y su ligando el factor de crecimiento mástil (MGF) expresado en las células de Sertoli son necesarios para la espermatogénesis normal.⁹

-La sobre-expresión de ciclina D-2 está relacionada con los tumores de células germinales de pobre pronóstico. Las alteraciones en gen CCND2, que codifica para ciclinas D2, es uno de los primeros eventos oncogénicos de estas neoplasias.¹¹

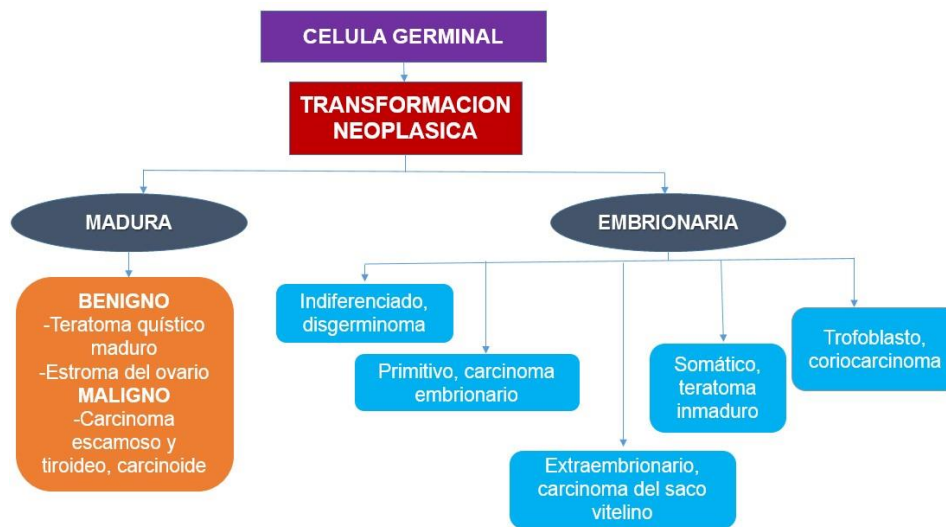
-Las alteraciones en la vía del gen supresor de tumores TP53, que codifica para p53 y otras proteínas involucradas en la apoptosis como Mdm2 y MdmX. Por lo cual su

sobre expresión, se asocia a tumores de células germinales resistentes al tratamiento con cisplatino.¹⁹

Los tumores de células germinales extragonadales, se han asociado a una migración aberrante o incompleta de células germinales. Se han encontrado alteraciones cromosómicas como diploidías, tetraploidías así como expresión de i(12p). Los tumores de saco vitelino se asocian con alteraciones en cromosomas 1, 3 y 6. La alteración citogenética más frecuentemente encontrada es la delección 1p36.⁷

CLASIFICACION

Los tumores de células germinales se clasifican de acuerdo a su localización en gonadales (testiculares y ováricos), y extragonadales. También se clasifican con base en su histología.⁶



Fuente: Kumar Vinay, Abbas Abul. (2009). Patología estructural y funcional. España: El Sevier. **Figura 4. Histogenesis de los tumores originados en células germinales.**

CLASIFICACION HISTOLOGICA

1) TUMORES TESTICULARES

Las neoplasias testiculares se dividen en 2 categorías principales, tumores seminomatosos que se caracterizan por su potencial de diseminación rápida, y los no seminomatosos que son los tumores derivados del estroma o de los cordones sexuales. Estos tumores generalmente son benignos, pero tienen la capacidad de desarrollar síndromes neuroendócrinos.²⁵

CLASIFICACION ANATOMOPATOLOGICA DE LOS TUMORES TESTICULARES
1. TUMORES DE CELULAS GERMINALES
Neoplasia intratubular de las células germinales
Seminoma
Seminoma espermatocítico
Carcinoma Embrionario
Tumor del saco vitelino (Seno endodérmico)
Coriocarcinoma
Teratoma (maduro, inmaduro)
Tumores mixtos
2. TUMORES DE CORDONES SEXUALES/ESTROMA GONADAL
Tumor de células de Leydig
Tumor de células de Sertoli
Granulosa
Tumores del grupo de los tecomas-fibromas
Tumores mixtos
3. OTROS TUMORES INESPECIFICOS DEL ESTROMA
Tumores del epitelio ovárico
Tumores de los túbulos colectores y "rete testis"
Tumores inespecíficos del estroma

Tabla 1: Clasificación Anatomopatológica de tumores testiculares.

a. Seminoma

Es el tipo más frecuente y representa el 50% de los tumores de células germinales en el sexo masculino. Morfológicamente producen tumoraciones de grandes dimensiones.²⁹

Macroscópicamente su superficie es homogénea, sin hemorragia o necrosis, y reemplaza la totalidad del testículo, generalmente no sobrepasa la túnica albugínea; en algunos casos se extiende hasta el epidídimo, cordón espermático o saco escrotal. Microscópicamente las células del seminoma clásico son grandes y redondas, un citoplasma transparente o de aspecto acuoso y un núcleo central grande con nucléolo prominente, suelen estar infiltrados con linfocitos T, normalmente no expresan alfa-fetoproteína ni gonadotropina coriónica humana.

Se divide en clásico o puro (76%), anaplásico (10%), espermatocítico (9%) y trofoblástico (5%) siendo de menor agresividad el Seminoma puro.^{29,33}

b. Carcinoma embrionario

Es más frecuente entre 20 y 30 años, macroscópicamente es más pequeño que el Seminoma, con presencia de focos hemorrágicos y necrosis, se extiende hasta la túnica albugínea. Histológicamente crece en patrones alveolares o tubulares con contornos papilares. Las células neoplásicas tienen un aspecto epitelial y son grandes y anaplásicas, con núcleos hipercromáticos y nucléolos prominentes, son frecuentes las figuras mitóticas y células gigantes. Son productores de gonadotropina coriónica humana, alfa fetoproteína, o ambas.^{25,33}

c. Tumor de saco vitelino

También conocido como tumor de senos endodérmicos, es el más frecuente en los lactantes y niños menores de 3 años de edad. Macroscópicamente el tumor no es capsulado, tiene aspecto homogéneo. Microscópicamente cuenta con una trama reticular de células cúbicas o elongadas de tamaño medio, en el 50% se pueden apreciar estructuras que asemejan a los senos endodérmicos (cuerpos de Schiller-Duval), cuenta con glóbulos eosinófilos pseudohialinos en los que se pueden demostrar la presencia de alfa fetoproteína (AFP) y de alfa 1 anti tripsina.^{11, 33}

d. Coriocarcinoma

Se considera la variedad maligna más agresiva. Representa <1% de los tumores de células germinales. Su agresividad radica en su alta capacidad de reproducción, crecen rápidamente por lo que se acompañan de hemorragia y necrosis. Histológicamente se compone de sincitiotrofoblasto que se compone de células con núcleos irregulares o lobares así como un citoplasma muy vacuolado con gránulos de gonadotropina coriónica humana (HCG). También se compone de citotrofoblasticas, son células más regulares, citoplasma claro. Estos tumores tienden a metastatizar vía hematogena y linfática afectando al pulmón y al hígado, por lo que

en el 60% de los casos se presentan con enfermedad clínica avanzada, y dado que no son radiosensibles, generalmente tienen peor pronóstico.²⁵

e. Teratoma

En lactantes y niños ocupan el segundo lugar en frecuencia después de los tumores del saco vitelino. Macroscópicamente, los teratomas suelen ser de grandes dimensiones alcanzando 10 centímetros de diámetro. Debido a que se componen de las tres capas germinales (ectodermo, mesodermo y endodermo), el aspecto es heterogéneo. Microscópicamente están compuestos de células diferenciadas o estructuras organoides incluidos en un estroma fibroso o mixoide. Los elementos pueden ser maduros o inmaduros. Los teratomas maduros diferenciados se comportan como tumores benignos con pronósticos de curación que superan el 90% con cirugía.³⁴

2) TUMORES OVÁRICOS

Los tipos histológicos más frecuentes en pediatría son teratoma, disgerminoma, tumor del seno endodérmico y coriocarcinoma.²⁴

CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DE TUMORES OVÁRICOS
1. TUMORES DEL EPITELIO DE SUPERFICIE-ESTROMA
Tumores serosos (benignos, cistoadenoma límite, malignos)
Tumores mucinosos, tipo endocervical y tipo intersticial (benignos, límite, malignos)
Tumores endometrioides (benignos, límite, malignos)
Epitelial-estromal (adenosarcoma, mesodérmico mixto)
Tumores de células claras (benignos, límite, malignos)
Tumores de células transicionales (Brenner, límite, maligno y de células transicionales)
2. TUMORES DE LOS CORDONES SEXUALES-ESTROMA
Tumores de las células de la granulosa-estroma (granulosa, tecoma-fibroma)
Tumores de las células de Sertoli-estroma (androblastomas)
Tumores de los cordones sexuales con túbulos anulares
Ginandroblastoma
Tumores de las células esteroideas (lipídicas)
3. TUMORES DE CELULAS GERMINALES
Teratoma (inmaduro y maduro)
Disgerminoma
Tumor de saco vitelino (seno endodérmico)
Tumores mixtos
4. MALIGNOS NO ESPECIFICADOS EN OTRO MODO
5. METASTÁSICO NO OVÁRICO

Tabla 2: Clasificación Anatomopatológica de tumores ováricos. Fuente: Organización Mundial de la Salud, 2004

a. Teratomas

Se dividen en 3 categorías, maduros (benignos), inmaduros (malignos) y mono dérmicos o muy diferenciados y comprometidos a una función específica.

Los teratomas maduros, macroscópicamente son heterogéneos con áreas quísticas. Derivan de la diferenciación ectodérmica de las células totipotenciales y suelen encontrarse en mujeres jóvenes durante la época reproductiva.^{10,12} Morfológicamente son bilaterales en el 10-15%, son uniloculares que contienen pelo y material sebáceo caseoso, revestidos de epidermis opaca, en el interior puede haber estructuras dentarias y de calcificación. A nivel histológico la pared quística está compuesta por un epitelio escamoso con glándulas sebáceas subyacentes, en la mayoría de los casos se identifican estructuras de otras capas germinales. El 1 % de estos tumores sufren transformación maligna de cualquiera de los elementos que lo componen.^{10, 12}

Los teratomas inmaduros difieren de los maduros porque contienen tejido fetal o embrionario más que al del adulto. Se encuentra principalmente en etapa prepuberal. Son voluminosos, con superficie externa lisa, con áreas de necrosis y hemorragia, con alta capacidad de reproducción, puede contener elementos maduros combinados con tejido inmaduro. Con frecuencia atraviesan la cápsula adquiriendo la capacidad de diseminación local o metástasis a distancia; son tratados generalmente con quimioterapia y al igual que en el teratoma testicular, tiene mayor posibilidad de recurrencia en los 2 primeros años.^{13, 14}

b. Disgerminoma

Considerado homólogo del seminoma. Está compuesto de grandes células regulares, vesiculares que tienen un citoplasma claro, son generalmente infrecuentes, correspondiendo al 2% de todas las neoplasias ováricas. Se presentan en pacientes con disgenesia gonadal incluido el pseudohermafroditismo. Solo el 5% de los disgerminomas producen HCG. Morfológicamente son unilaterales, sólidos de tamaño variable, histológicamente las células se hallan dispersas en cordones y contienen inflamación subyacente con linfocitos maduros.²⁴

Todos los disgerminomas son malignos pero el grado de atipia histológica es variable; un tumor cuya cápsula está íntegra tiene un pronóstico de curación de 96%.

14.

c. Tumor del seno endodérmico (saco vitelino)

Es un tumor que deriva de la diferenciación de células germinales malignas hacia una estructura extraembrionaria del saco vitelino por lo que este tumor es rico en AFP y alfa-1-antitripsina, cuenta con el mismo componente histológico que se manifiesta en hombres, son quimio sensibles por lo que tienen buen pronóstico (>90% de tasa de supervivencia).¹¹

d. Coriocarcinoma

Células germinales malignas de origen placentario. Se presentan en combinación con otros tumores de células germinales, ya que es infrecuente encontrarlos de forma pura. Producen elevadas concentraciones de HCG, que es útil para detectar recurrencias, sin embargo no suelen responder a la quimioterapia, y tienen mal pronóstico.¹⁹

c) TUMORES GERMINALES EXTRAGONADALES

Son aquellos tumores de células germinales que se encuentran fuera de las gónadas, representan del 1-4% de los tumores de células germinales, la localización más frecuente es en la línea media. El principal sitio de presentación es mediastino anterior.¹⁶

Aparecen en la línea media (mediastino, retroperitoneo o pineal). La presentación mediastinal anterior es el sitio más frecuente, sobre todo para seminomas y carcinomas. La presentación clínica incluye dolor torácico, tos, disnea, y síndrome de vena cava superior en el 31.4% de los casos. Al encontrar un tumor extragonadal, se deberá descartar un tumor gonadal primitivo.^{18, 28}

CLASIFICACION DE TUMORES DE CELULAS GERMINALES MEDIA STINALES
1. Lesiones teratomatosas
-Teratoma maduro -Teratoma inmaduro -Teratoma con componente maligno adicional
2. Lesiones no teratomatosas
-Seminoma -Tumor de seno endodérmico -Coriocarcinoma -Carcinoma embrionario -Lesión no teratomatosa combinada

Tabla 3: Clasificación Anatomopatológica de tumores germinales mediastinales

CUADRO CLINICO

La sintomatología es variable y depende de la localización del tumor primario y los sitios metastásicos. En las gónadas masculinas o femeninas, se manifiestan como una tumoración asintomática testicular u ovárica. En el caso de los tumores germinales extragonadales, dependiendo su localización darán un cuadro específico que resulta de la compresión a estructuras adyacentes.^{14,20}

PRESENTACION CLINICA				
Extra gonadal	Edad	Síntomas	Hallazgos	Patología
Sacroccígea	<6 m	Constipación, anomalidades neurológicas de vejiga o miembros inferiores	Masa presacral	Benignos (maduro), inmaduros (malignos)
Mediastinal	<2 a	Tos, jadeo, disnea	Masa mediastinal	Benignos, malignos
Abdominal	<2 a	Dolor secundario a presión, obstrucción	Retroperitoneal	Benignos, malignos
Intracraneal	Niñez	Cefalea, parálisis de mirada hacia arriba	Supraselar o pineal	Cualquier tipo de TCG
Cuello	<6 m	Relacionados a compresión, dificultad respiratoria, o a la deglución, síndrome de vena cava.	Masa en cuello	Benignos
Vagina	<3 a	Descarga vaginal sanguinolenta	Masa palpable en vagina	Malignos
Gonadal				
Ovarios	10-14 a	Dolor abdominal, náusea, vómito, constipación, síntomas genitourinarios.	Masa pélvica	Cualquier tipo de TCG
Testículos	<6 m, > Pubertad	Crecimiento indoloro de testículos, torsión testicular	Masa testicular, metástasis pulmonares en < 6m	Cualquier tipo de TCG.

TCG= tumor de células germinales

Tabla 4. Manifestaciones y hallazgos clínicos de los tumores de células germinales de acuerdo a su localización.

TUMORES TESTICULARES

La primera manifestación clínica es aumento del volumen testicular, o masa testicular, que presenta crecimiento lento, en algunos casos se asocia a dolor testicular difuso, edema, induración o masa palpable. Su detección temprana

dependerá de la autoexploración testicular. En el 20% de los casos se asocia a hidrocele reactivo al momento del diagnóstico, y en el 21% de los casos con hernia inguinal.³⁴

El antecedente de testículos criptorquídicos se relaciona a la aparición de esta neoplasia y el riesgo aumenta de forma directa con el grado de profundidad anatómica del testículo en su falta de descenso.²⁹

TUMORES OVÁRICOS

Los tumores ováricos, pueden manifestarse con dolor abdominal crónico, sensación de plenitud abdominal postprandial, cambios en el hábito intestinal como constipación o diarrea, manifestaciones urinarias como disuria. Los síntomas se relacionan con el crecimiento rápido que se caracteriza con dolor abdomino-pélvico debido a la distensión capsular, hemorragia o necrosis, provocando presión sobre vejiga o recto y ocasionar alteraciones menstruales o manifestarse como abdomen agudo por torsión o ruptura, en casos avanzados se desarrolla ascitis que se manifiesta con distensión abdominal. A la exploración física se palpa tumoración anexial sólida o mixta (sólida y quística) que se comprueba con estudio de imagen.²⁰

TUMORES EXTRAGONADALES

La aparición extragonadal de tumores de células germinales constituye una forma inusual de presentación de estas neoplasias. Se localizan en cualquier lugar, con preferencia en la línea media, entre ellos mediastino, retroperitoneo o en sistema nervioso central, con mayor incidencia en mediastino anterior.¹⁷

Los tumores de localización mediastinal presentan síntomas como dolor torácico, disnea progresiva y tos irritativa, en algunos casos se asocian a fiebre, en los casos más graves se asocia a la aparición de síndrome de vena cava superior.¹⁹

DIAGNOSTICO

La pauta inicial en el diagnóstico de los tumores germinales es realizar una historia clínica completa con exploración física minuciosa.



Figura 5. Diagrama de flujo de abordaje en tumores de células germinales.

La **exploración física**, en el sexo femenino se deberá realizar exploración ginecológica y abdominal en búsqueda de masas anexiales. Las masas anexiales de más de 2 cm en niñas pre menárquicas requieren realización de cariotipo por su asociación a disgenesia gonadal.¹⁴

En el género masculino se deberá realizar exploración de genitales, palpando la presencia de ambos testículos para especificar tamaño, localización en bolsas escrotales, consistencia, así como búsqueda intencionada de hernias inguinales, o hidrocele.²⁵

Los **estudios complementarios** iniciales como el ultrasonido abdomino-pélvico o testicular son de utilidad para detectar líquido libre, determinan el tamaño de la tumoración, las características y vascularidad, así como para establecer si existen implantes peritoneales de 1-2 cm. La radiografía de tórax es útil para la detección de tumores germinales mediastinales.²⁰

El papel de los marcadores tumorales en tumores germinales es esencial para el diagnóstico, estadificación, pronóstico y seguimiento, se relaciona con una muy alta sensibilidad y especificidad, incluso aquellos que no se detectan con estudios de imagen. Entre los cuales se mencionarán a continuación.³²

Alfafetoproteína (AFP). Es una glicoproteína de cadena única producida por el saco vitelino, hígado y tracto gastrointestinal. Su valor máximo normal es durante las semanas 13 y 14 de vida gestacional, para alcanzar su valor normal al año de edad (<5-10 ng/ml), su vida media es de 5 a 7 días. Su elevación durante el tratamiento no necesariamente indica falta de respuesta y progresión del tumor, sino puede representar lisis celular. También puede estar elevada en pacientes con hepatitis, colestasis e inmunodeficiencias, así como en otras neoplasias malignas como hepatoblastoma, tumores pancreáticos y gastrointestinales, cáncer de pulmón, o tumores de células germinales del tipo seno endodérmico. Para evaluar de forma real el resultado de la AFP se deben dejar pasar al menos tres vidas medias para su toma, hasta un año después del nacimiento, disminuyen los niveles <15 ng/ml.²¹

Valores normales de alfa-fetoproteína	
Edad	Valor promedio (ng/ml)
Pretérmino	134,734 ± 41,444
Término	48,406 ± 34,718
Recién nacido a 2 semanas	33,113 ± 32,503
2 semanas a 1 mes	9,452 ± 12,610
2 meses	323 ± 278
3 meses	88 ± 87
4 meses	74 ± 56
5 meses	46.5 ± 19
6 meses	12.5 ± 9.8
>6 meses	<15

Tabla 5. Valores normales de alfa fetoproteína por grupo de edad.

Fracción beta de la gonadotropina coriónica humana (BHCG). La gonadotropina coriónica humana está compuesta por las subunidades alfa y beta que son producidas normalmente por el tejido sincitiotrofoblastico placentario, los niveles normales son menores a 10-15 ng/ml; la unidad alfa es similar a las subunidades alfa de otras hormonas, como la hormona luteinizante, folículoestimulante y la hormona estimulante de la tiroides. La subunidad beta de la HCG tiene secuencias únicas no

compartidas por otras hormonas glicoproteicas humanas, por lo que su detección se basa en la identificación de esta subunidad.²¹

La BHCG elevada en pacientes con tumores germinales implica la presencia de tejido de sincitiotrofoblasto, coriocarcinoma o germinomas. Al igual que la AFP una elevación súbita puede ser explicada por lisis celular. El hipogonadismo iatrogénico secundario a orquiectomía bilateral, ooforectomía o uso de quimioterapia citotóxica que causa destrucción de estos componentes, puede elevar la BHCG por un incremento de la hormona luteinizante en una reactividad inmune cruzada. Su tiempo de vida media es de 18-36 hrs.²⁴

Valores de referencia de beta-HCG			
	Nacimiento a 3 meses	>3 meses a <18 años	>18 años
Hombres	<50 UI/L	<1.4 UI/L	<1.4 UI/L
Mujeres	<50 UI/L	<1.0 UI/L	<1.0 UI/L

Tabla 6. Valores normales de beta HCG por grupo de edad.

Deshidrogenasa láctica isoenzima 1 (DHL), es producida en muchos tejidos, entre ellos musculo esquelético, por lo cual su elevación no es específica de los tumores de células germinales, sin embargo el grado de elevación de la DHL se correlaciona con la proliferación de células tumorales ó carga tumoral. Tiene utilidad clínica como un marcador pronóstico, y en la monitorización de la respuesta al tratamiento después de la erradicación de los tumores.³²

Valores normales de DHL	
Edad	Valor promedio (U/L)
<1 año	170-580
1-9 años	150-500
10- 19 años	120-330
Adultos	50-150

Tabla 7. Valores normales de DHL por grupo de edad.

Concentraciones elevadas de AFP y de BHCG se asocian a tumores no seminomatosos, como tumor del saco vitelino y elementos de Coriocarcinoma

respectivamente. Es necesario realizar la determinación de los marcadores tumorales al inicio y durante su seguimiento para valorar evolución. La elevación persistente de AFP o de BHCG después de un procedimiento quirúrgico, en ausencia de enfermedad microscópica indica enfermedad estadio II. Las determinaciones seriadas de estas sustancias permiten predecir la recurrencia bioquímica antes de tener algún signo clínico de recidiva.^{21, 30}

El método diagnóstico definitivo para los tumores germinales es el **estudio histopatológico**, que se realiza mediante biopsia incisional o excisional y es el estándar de oro para su diagnóstico independientemente de su localización.⁷

ESTADIFICACION

La estadificación de los tumores de células germinales, se realiza mediante examen anatómo-patológico, con el examen físico de acuerdo a las concentraciones séricas de los marcadores tumorales y hallazgos radiológicos.¹⁸

Sistema de estadificación COG en tumores de células germinales incluye los siguientes estadios:

SISTEMA DE ESTADIFICACION DE TUMORES GERMINALES COG (Children´s Oncology Group)	
Estadio I	El tumor ha sido completamente removido, y marcadores tumorales en rangos normales
Estadio II	Aún quedan rastros macroscópicos del tumor después de la cirugía; los marcadores tumorales no vuelven a la normalidad después de la cirugía
Estadio III	Con rastros visibles de tumor después del tratamiento inicial y los ganglios linfáticos se ven afectados
Estadio IV	El tumor se ha diseminado desde su sitio original a otras áreas más distantes del cuerpo por vía hematogena o linfática

Tabla 8. Sistema de estadificación COG.

Para realizar estadificación es necesaria la evaluación de afectación visceral y de ganglios mediastinales y retroperitoneales mediante TAC abdomino-pélvica para evidenciar la posibilidad de metástasis, ya que se han encontrado pequeños nódulos subpleurales hasta en el 10% de los casos. El 90% de lesiones se observan al diagnóstico en la radiografía de tórax.¹⁰

La diseminación metastásica inicial de los tumores de ovario y testículo es hacia los ganglios retroperitoneales. Los tumores del lado derecho drenan inicialmente los ganglios interaortocavos y del izquierdo a los ganglios paraaórticos. Los tumores del lado derecho tienen mayor diseminación contralateral. La vía de diseminación linfática ocurre desde ganglios retroperitoneales, cisterna de Pecquet, ganglios retrocraurales, conducto torácico hacia los ganglios mediastínicos posteriores y los supraclaviculares izquierdos. Los sitios de metástasis a distancia son pulmón, hígado, huesos y cerebro.^{6, 8}

PRONOSTICO

El tratamiento y el pronóstico de los tumores de células germinales se determina por la histología, sitio primario y estadificación, como se mencionó previamente, en los estadios I o II generalmente tienen un pronóstico favorable, ya que la tasa de supervivencia de 90%, esta cifra disminuye de acuerdo al estadio. De acuerdo a la localización, el sitio menos favorable es el intracraneal seguida de localización sacro coccígea, entre los que tienen un pronóstico más favorable, se encuentran los tumores de células germinales testiculares incluso independiente de su histología, entre otros factores se encuentran los altos niveles de alfa-fetoproteína al diagnóstico.^{6, 32}

Otro factor de relevancia para el pronóstico se establece por la resección tumoral, en estadios avanzados con infiltración del tumor, la resección ha sido favorecida significativamente con la administración de la quimioterapia citorreductora.³²

TRATAMIENTO

Los principios generales acerca del tratamiento de los tumores de células germinales dependen de la clasificación histológica y estadio clínico, resaltando que el manejo establecido en tumores seminomatosos y no seminomatosos de bajo riesgo logra hasta una tasa de supervivencia global del 99%. Sin embargo para aquellos tumores de alto riesgo, con altos niveles de marcadores tumorales, metástasis no pulmonar, o el primario mediastinal no seminomatoso siguen teniendo pobre respuesta al tratamiento de primera y segunda línea, con una tasa de supervivencia de 30-40%, y en caso de los que desarrollan recurrencia es de 2-

5%.^{25, 28}

Los tumores seminomatosos, al ser tumores radiosensibles, el manejo de elección es la quimioterapia y en ocasiones se adiciona radioterapia, mientras que para los no seminomatosos que son radio-resistentes el tratamiento de elección es la quimioterapia adyuvante junto con la resección quirúrgica.²⁸

En el caso de los tumores germinales de testículo el tratamiento inicial es la orquiectomía radical del testículo afectado, con el diagnóstico histopatológico identificando en seminomatoso y no seminomatoso.²⁵

TRATAMIENTO TUMORES SEMINOMATOSOS		
ESTADIO	TRATAMIENTO	MONITORIZACION
EC I	-vigilancia -carboplatino 1 o 2 ciclos	-marcadores tumorales año 1 cada 2 meses, año 2-3 cada 4 meses, año 4-5 cada 6 meses, después cada año. -TAC abdomen/pelvis cada 4 meses por 1-2 años, año 3-4 cada 6 meses y luego cada año .
	-RT ganglios paraaórticos 20 Gys.	
EC II	Ila -RT ganglios paraaórticos e iliacos ipsilaterales, 35-40 Gys.	-marcadores tumorales y Rx de tórax año 1 cada 2 meses, año 2-3 cada 4 meses, año 4-5 cada 6 meses, después cada año. -TAC abdomen/pelvis en año 1 cada 4 meses, año 2 cada 6 después cada año.
	Ilb -RT ganglios paraaórticos e iliacos ipsilaterales, 35-40 Gys. -2 EP o 3 BEP	-marcadores tumorales y Rx de tórax en el año 1 cada 2 meses, en el año 2-3 cada 4 meses, año 4-5 cada 6 meses después cada año. -TAC abdomen/pelvis en el año 1-2 cada 4 meses, año 4-5 cada 6 meses, luego cada año.
	Ilc -4 ciclos BEP	-respuesta completa: vigilancia -respuesta parcial y marcadores negativos: -<3 cm vigilancia ->3cm PET/CT, negativo vigilancia, positivo radioterapia o cirugía.
EC III		

TRATAMIENTO TUMORES NO SEMINOMATOSOS		
ESTADIO	TRATAMIENTO	MONITORIZACION
EC I	-Vigilancia -disección de ganglios linfáticos retroperitoneales	-marcadores tumorales y Rx de tórax en año 1 cada mes, 2do año cada 2 meses, 3er año cada 3 meses, 4to año cada 4 meses, 5to año cada 5 meses y después anual. -TAC de abdomen/pelvis año 1 cada 3-4 meses, 2do año cada 3-4 meses, 3er año cada 6 meses, 4to año cada 6 meses, 5to año cada 12 meses.
EC II	-riesgo bajo: 3 ciclos BEP o 4 ciclos EP.	Respuesta incompleta 2da línea. Respuesta completa vigilancia
EC III	-riesgo intermedio y alto: 4 ciclos BEP	Respuesta parcial MT negativos (resección residual y QT 2 ciclos EP, TIP, VelP)
		-marcadores tumorales, Rx de tórax, en año 1 cada mes, 2do año cada 2 meses, 3er año cada 3 meses, 4to año cada 4 meses, 5to año cada 6 meses y después anual. -TAC de abdomen/pelvis año 1 cada 3-4 meses, 2do año cada 3-4 meses, 3er año cada 6 meses, 4to año cada 6 meses, 5to año cada 12 meses.

EP= etopósido + cisplatino
TIP= paclitaxel, ifosfamida y cisplatino. BEP= bleomicina, etopósido, cisplatino.
VelP= vinblastina, ifosfamida, cisplatino.

Tabla 9. Tratamiento de tumores de células germinales seminomatosos y no seminomatosos.

Al igual que los tumores testiculares, el tratamiento estándar de los tumores de células germinales del ovario son cirugía, quimioterapia y radioterapia; y dependerá de la estirpe histológica y de la estadificación.²⁴

Para el disgerminoma, el tratamiento de elección es salpingooforectomía unilateral y posteriormente pasar a vigilancia pues cuentan con un 15-25% de recaídas. Para el estadio II y III además del tratamiento quirúrgico, requerirá tratamiento adyuvante, con radioterapia o quimioterapia 3 ciclos (BEP: cisplatino, etopósido y bleomicina), sin embargo con la radioterapia presentan pérdida de fecundidad debido a insuficiencia ovárica por lo que se ha limitado su uso y en el caso de estadio IV requerirá 3-4 ciclos de quimioterapia con el esquema BEP.¹⁹

Para el teratoma inmaduros, el tratamiento es quirúrgico con salpingooforectomía unilateral, estadio I y II es curativa, en los III y IV requerirán tratamiento quimioterapéutico con VAC (vincristina, dactinomicina y ciclofosfamida) o BEP.^{18, 24}

Para los tumores germinales estadios I y II, (enfermedad localizada) el tratamiento es quirúrgico con salpingooforectomía unilateral y exploración de cavidad abdominal, toma de muestra de líquido peritoneal y biopsia de ovario contralateral, se deberán negativizar marcadores tumorales en 3 meses, en caso de persistir elevados, requerirá estudios de gabinete de control así como una segunda exploración quirúrgica junto con quimioterapia.^{18,24}

En los estadios II y IV requerirá quimioterapia de citorreducción 3 ciclos y adyuvancia por 2-3 ciclos más.²⁴

En caso de una respuesta inadecuada a tratamiento, se pueden emplear esquemas de rescate a base de ifosfamida, etopósido y cisplatino.²⁴

En el caso de tumores de células germinales extragonadales, dependerá de su localización:

-Retroperitoneo, requerirá tratamiento con disección de ganglios linfáticos retroperitoneales y posteriormente quimioterapia con BEP 3 ciclos.¹⁷

-Mediastinal, se administrará esquema BEP 4 ciclos, y de acuerdo a respuesta se valorará procedimiento quirúrgico. Si negativizan marcadores tumorales continuara en vigilancia, si persisten elevados se valorará quimioterapia de segunda línea. En

caso de negativizar marcadores pero con persistencia de una tumoración residual de 3 cm requerirá resección y quimioterapia.¹⁷

-Sistema nervioso Central: no está indicada la resección total de la masa intracraneana, en caso de presentar hidrocefalia secundaria se colocará una válvula de derivación ventrículo peritoneal, en el caso de los seminomas requerirá manejo con radioterapia, y en los no seminomas manejo inicial con quimioterapia con 4 ciclos BEP. En caso de recidiva quimioterapia de segunda línea.²⁷

SEGUIMIENTO

El objetivo del seguimiento es detectar recurrencias lo más pronto posible y vigilar la gónada contralateral. Se debe tener en cuenta los siguientes principios: el intervalo entre exámenes y la duración del seguimiento deben ser congruentes con el intervalo de tiempo con mayor riesgo de recurrencia, los exámenes deben realizarse dirigidos a aquellos con mayor probabilidad de recurrencia con buena precisión diagnóstica.³⁰

ESQUEMA DE VIGILANCIA DE SEGUIMIENTO RECOMENDADO (ESTADIO INICIAL)				
PROCEDIMIENTO	1er año	2do año	Año 3-5	Año 6-10
Examen físico	4 veces	4 veces	2 veces/año	1 vez/año
Marcadores tumorales	4 veces	2 veces/año	2 veces/año	1 vez/año
Radiografía de tórax	2 veces/año			
TAC abdomino- pélvica	2 veces/año (a los 3 y 12 meses)			
TAC= Tomografía axial computarizada				

ESQUEMA DE VIGILANCIA DE SEGUIMIENTO RECOMENDADO (ESTADIO AVANZADO)				
PROCEDIMIENTO	1er año	2do año	Año 3-5	SIEMPRE
Examen físico	4 veces	4 veces	2 veces/año	1 vez/año
Marcadores tumorales	4 veces	2 veces/año	2 veces/año	1 vez/año
Radiografía de tórax	4 veces	4 veces	2 veces/año	1 vez/año
TAC abdomino- pélvica*	2 veces/año	2 veces/año	2 veces/año	1 vez/año
TAC Tórax	Según este indicado	Según este indicado	Según este indicado	Según este indicado
TAC cerebral	Según este indicado	Según este indicado	Según este indicado	Según este indicado

TAC= Tomografía axial computarizada

*TAC abdominal debe realizarse al menos una vez al año si se encuentra teratoma en el retroperitoneo.

Tabla 10. Esquema de vigilancia de seguimiento recomendado de acuerdo a estadificación.

2. ANTECEDENTES ESPECIFICOS

Como se mencionó previamente, la importancia de los tumores de células germinales radica en su alto porcentaje de supervivencia por lo que el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno son fundamentales en su curación.³³

Existe evidencia de la utilidad de la medición de los marcadores tumorales como deshidrogenasa láctica (DHL), fracción beta de gonadotropina coriónica humana (HCGB) y alfafetoproteína (AFP) para los tumores de células germinales tanto al diagnóstico para otorgar el pronóstico, como durante el seguimiento para valorar la respuesta al tratamiento y durante vigilancia para sospechar recaída en tumores clínicamente no identificables. Específicamente DHL es predictiva de pronóstico de la enfermedad, así como con recidiva.³³

En el caso de la AFP, los niveles al nacimiento y antes del primer año de vida pueden elevarse hasta 4 veces más arriba del valor normal. Después del año de edad alfafetoproteína alcanzan valores similares a los del adulto (15 ng/ml), por lo cual es esencial tomarlo en cuenta en el abordaje de tumores de células germinales en pacientes de este rango de edad.³⁶

LA DHL por otra parte se ha utilizado como indicador de mal pronóstico así como predictor de enfermedad metastásica, y que se usa como marcador de nueva actividad. Aumenta su sensibilidad cuando se asocia a HCGB.⁴²

Los tumores de células germinales presentan elevación de al menos 2 de estos 3 marcadores en el 85% de los casos, particularmente del tipo no seminomatoso entre el 80-90% (que eleva tanto HCGB y AFP) ³⁴. Los tumores del tipo seminomatoso presentan elevación de HCGB entre el 9-30% de los casos, específicamente el coriocarcinoma se socia a elevación de HCGB, y por otra parte los tumores de seno endodérmico y Seminoma puro elevación de AFP.^{33, 40, 41}

Pressley y cols. Realizaron un estudio retrospectivo para determinar la utilidad de la DHL y HCGB 105 pacientes adultos con diagnóstico histológico de seminoma puro que fueron sometidos a radioterapia como tratamiento inicial de 1908 a 1987 en el Hospital Noruego, se obtuvieron 981 muestras, 405 muestras con evidencia de enfermedad, de los pacientes en diferentes tiempos durante su evolución y manejo,

clasificando las muestras en 4 grupos, el primer grupo fueron muestras obtenidas pre-orquiectomía de los cuales el 28% presentaron elevación de DHL y 40% elevación de HCGB. En el caso de pacientes con enfermedad avanzada el 70% tenían elevación de HCGB. El grupo 2 fueron muestras obtenidas posterior a orquiectomía, donde los pacientes no presentaron elevación de DHL o HCGB, sin embargo en pacientes con enfermedad avanzada el 40% tuvo elevación de HCGB. El tercer grupo, fueron muestras obtenidas durante la administración de quimioterapia basada en cisplatino, el 77% de los pacientes con elevación pretratamiento de DHL, se normalizo durante la quimioterapia. Del 43% con elevación de HCGB posterior a 2 ciclos de quimioterapia, posterior disminución de los niveles y normalización al finalizar tratamiento. El grupo 4 lo conformaron muestras de pacientes con recidiva de enfermedad, que elevaron tanto HCGB como DHL. Con este estudio se demuestra que la DHL como HCGB son marcadores tumorales que se analizan al diagnóstico y evolución durante el tratamiento de pacientes diagnóstico de seminoma puro, encontrándose sensibilidad de 47% para DHL en seminomas y 32% para HCGB en seminomas, y especificidad de 93% para DHL y 100% HCGB.³⁴

Loh AH, y cols evaluaron los niveles de AFP en edad pediátrica como predictor de malignidad en neoplasias ováricas en la edad pediátrica en el Hospital de Singapur, 110 pacientes menores de 18 años, con neoplasias ováricas de octubre 1997 a agosto de 2010, se correlacionaron los niveles de AFP con el diagnóstico histológico final, encontrando baja sensibilidad y falsos negativos de tumores de células germinales de pacientes menores de 1 año. La comparación determinó una especificidad de 88.9% y sensibilidad de 50%, con un VPP de 50% y VPN de 88.9%.³⁶

Nochomovitz, LE y cols. Determinaron la asociación de marcadores tumorales en tumores testiculares no seminomatosos de 62 pacientes entre 15 a 45 años, en el Hospital Universitario de Minnesota de enero en un periodo de 5 años, todos sometidos a orquiectomía. Se midieron niveles de HCGB en 50 pacientes y AFP en 51 pacientes, DHL en 53 pacientes. La HCGB se elevó en 64% de pacientes, AFP en 67% y DHL en 62% de pacientes. Este estudio retrospectivo mostró el impacto de los niveles de marcadores tumorales en el manejo y tratamiento de pacientes con

enfermedad avanzada, nuevamente demuestra que la persistencia de la elevación de los mismos traduce enfermedad residual.⁴¹

La utilidad de los marcadores se puede evidenciar al diagnóstico, después de la resección, pronóstico y seguimiento.^{34,40}

Para un adecuado seguimiento es necesario conocer los niveles de marcadores tumorales previo, durante y posterior al recibir el tratamiento, lo que en general se realiza cada curso de quimioterapia respetando la vida media de estos marcadores. Con base en el tiempo de vida media se puede estimar el tiempo aproximado esperado su disminución, y en caso de persistir elevados, o por en su caso un ascenso persistente de los mismos nos haría sospechar de falla al tratamiento, un tumor residual o recidiva tumoral si estos se elevan después de que ha finalizado el tratamiento.³³ Al contar con 2 marcadores simultáneos elevados posterior a la primer intervención médica o quirúrgica indica actividad de la enfermedad.^{34, 39}

Dado que los marcadores son un reflejo del volumen y composición histológica del tumor, existe un consenso acerca de que cifras marcadamente elevadas al diagnóstico se asocian a mal pronóstico, esto asociado a otros factores que influyen en el pronóstico negativo como son la presencia de metástasis extragonadales, localización mediastino de tumor primario.^{33, 34}

Es necesario considerar que existen factores que determinan la elevación de los marcadores, sin estar asociados a la presencia de malignidad o mala respuesta al tratamiento, como son elevación por lisis tumoral inmediatamente posterior a la administración de quimioterapéuticos sin respetar la vida media de depuración, elevación de HCGB asociada a hipogonadismo secundaria al efecto de la quimioterapia sobre las células de Leydig y liberación de hormona luteinizante, y esta a su vez reacción cruzada en la determinación de HCGB.³⁷ elevación de AFP por alteraciones hepáticas; o al contrario falsos negativos cuando los marcadores están tan elevados que interfieren con la técnica de análisis y como resultado negativo paradójico, en estos caso se recomienda su determinación en diluciones repetidas.^{33, 37}

En Madrid, España, Caballero, M.T., Muñoz, M., García R. y cols, en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, en el 2012, se realizó una serie de casos, en la cual se estudiaron 15 pacientes pediátricos con tumores testiculares y para testiculares de 20 años. Los niveles de AFP estaban elevados en 5 pacientes (30%) en los tumores de saco vitelino y los carcinomas embrionarios, encontrando que los marcadores tumorales pueden ayudar a hacer diagnóstico diferencial entre tumores germinales y otros distintos como los rhabdomiomas.

En Colombia, Bogotá, Bautista, D., Ariza-Varón, M., Medina, D., y cols, en el Hospital de la Misericordi, realizaron una revisión retrospectiva de 20 años, describiendo las características de los pacientes con tumores germinales gonadales en 20 años. Encontrando 22 casos de tumores de senos endodérmicos, tumores germinales mixtos 2, y un carcinoma embrionario. De los pacientes con TSE el 91% presentaba elevación de AFP, y en el caso de FBHCG se encontró positiva en tumores germinales mixtos, disgerminoma y coriocarcinoma.

El tratamiento de pacientes con células germinales metastásico ha mejorado drásticamente en los últimos 10-15 años, los regímenes de quimioterapia combinada con cisplatino tienen índices de curación de hasta 75-80%, el resto de los pacientes que nunca obtienen remisión completa de la enfermedad son candidatos a una terapia de rescate. Antes de la introducción de terapias combinadas, el etopósido era considerado como agente único para tratamiento en terapia de rescate, al combinarlo con cisplatino comprobando sinergia entre ambos.⁴²

Fueron grandes los avances de la quimioterapia en las últimas décadas, revolucionando el manejo de tumores germinales, ya que previamente, la supervivencia en pacientes pediátricos era de solo 10-20% posterior solo al tratamiento quirúrgico o en combinación con radioterapia. La introducción del régimen basado en cisplatino con etopósido aumentó una supervivencia cerca del 90%, haciendo estos cánceres curables.⁴³

Gauri, K. y S. H. Advani y cols. Analizaron su experiencia con esquema BEP (bleomicina, etopósido y cisplatino) en pacientes pediátricos con tumores germinales, en Hospital Memorial de India, concluyendo que la introducción del

cisplatino y después del etopósido en varias combinaciones, resultan en remisión de tumores germinales del 70-90%, estos resultado favorecieron el esquema BEP como primera línea de manejo, no solo por su alta efectividad, sino adicionalmente por su buena tolerancia, incluso en estadios avanzados de la enfermedad, evitando así, el manejo con radioterapia. La última meta será, solo manejo con BEP y con cirugía conservadora, que preserve la capacidad reproductiva de los pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los tumores germinales ocupan el décimo lugar de incidencia de cáncer infantil en México, ocupan el 1% de las neoplasias malignas diagnosticadas en niños menores de 15 años, con una incidencia de 2.4 casos por millón.

Su supervivencia a 5 años es de 76.2 %, esto significa que son neoplasias con altos porcentajes de supervivencia si se diagnostican en etapas tempranas, y reciben el tratamiento de forma precoz y mantienen apego al mismo.

Los tumores germinales representan una causa de envío para abordaje como tumoración en nuestro centro por lo tanto es necesario determinar los marcadores tumorales al diagnóstico, estadificación y seguimiento durante el tratamiento, al tratarse de patologías con mal pronóstico si se diagnostican tardíamente.

Pregunta de investigación:

¿Cuáles son los valores de alfa fetoproteína fracción beta de gonadotropina coriónica humana y deshidrogenasa láctica en pacientes con tumores germinales al diagnóstico y al final del tratamiento y qué relación tienen con el pronóstico de la enfermedad en el Hospital Para el Niño Poblano?

JUSTIFICACION

Los tumores de células germinales ocupan el décimo lugar de cáncer infantil en México y que su supervivencia a 5 años es de 76.2% si se determinan tempranamente.

Como parte del protocolo de estudio de pacientes con tumoración abdominopélvica, la determinación de las concentraciones séricas de estos biomarcadores son auxiliares para diagnósticos oportunos de estos tipos de tumores.

El estudio realizado es novedoso en el Hospital para el Niño Poblano, como centro de referencia principal para pacientes con sospecha de neoplasias malignas, ya que al momento no hay estadísticas en Puebla sobre el comportamiento de estos biomarcadores en los tumores de células germinales en edad pediátrica. Es interesante ver el comportamiento que tuvieron los niveles de los marcadores tumorales al diagnóstico, con el tratamiento recibido y su desenlace final.

La relevancia de este estudio radica en guiar al médico pediatra en el envío de estudios serológicos (marcadores tumorales) de forma dirigida cuando se sospeche un tumor de células germinales ya que estas pruebas son de fácil interpretación para el médico, y de fácil acceso para el paciente ya que en la secretaria de salud se tienen disponibles los reactivos y además son cubiertos por su seguro médico, y así el paciente pueda ser referido con un médico subespecialista para continuar con su abordaje en una etapa temprana. Además, en el caso de pacientes con diagnóstico confirmado de tumor de células germinales, el hecho de tener registros subsecuentes durante su tratamiento, es de utilidad para el médico oncólogo pediatra para valorar su seguimiento con respuesta al tratamiento ya sea hacia una mejoría o recidiva de la enfermedad.

Al realizar su detección en etapas iniciales de la enfermedad, ayuda a un tratamiento precoz, con altos índices de supervivencia, mejorando por un lado el pronóstico y la calidad de vida del paciente, y por otro lado modificando el impacto en la economía que este genera si el paciente se diagnostica tardíamente.

El conocer los valores iniciales de marcadores tumorales y su evolución durante el tratamiento en relación al desenlace del paciente nos permite conocer las cifras promedio alcanzadas y su relación al estadio clínico.

Adicionalmente en estudios posteriores se puede comparar a través de estos marcadores a las combinaciones quimioterapéuticas más efectivas en grupos de pacientes similares, sentando un precedente para continuar la mejora del tratamiento de pacientes oncológicos con esta patología.

OBJETIVOS

1. GENERAL

Determinar cuáles son los valores de alfa fetoproteína, fracción beta de gonadotropina coriónica humana y deshidrogenasa láctica, en pacientes diagnosticados con tumor de células germinales al diagnóstico y al final del tratamiento en el Hospital Para el Niño Poblano y su influencia en el pronóstico de la enfermedad.

2. ESPECIFICOS

-Conocer el número de casos registrados con diagnóstico de tumores de células germinales que se atienden en el Hospital para el niño poblano desde octubre del 2010 hasta diciembre 2018.

-Determinar la distribución de los casos por género, edad y localización.

-Describir las cifras promedio de valores de alfafetoproteína, fracción beta de gonadotropina coriónica humana y deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico.

-Conocer las variantes histológicas de los pacientes al momento del diagnóstico.

-Identificar el estadio al momento del diagnóstico.

-Identificar la localización más frecuente de los tumores germinales en el Hospital Para el Niño Poblano.

-Determinar la respuesta de los tumores germinales mixtos a quimioterapia a través de la medición de los marcadores tumorales.

-Establecer el valor final de los marcadores al completar el tratamiento.

-Establecer la supervivencia global de los pacientes con diagnóstico de tumor germinal en el hospital para el niño poblano.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio por la naturaleza de la pregunta es mixto, tanto cuantitativo como cualitativo, observacional, analítico, retrospectivo, longitudinal. Respecto a la direccionalidad de la obtención de la información es retrolectivo ya que la información obtenida de los pacientes se adquirió una vez que el desenlace ocurrió.

DISEÑO

Con lo previo mencionado se considera un estudio Descriptivo longitudinal.

La población base fueron pacientes pediátricos de 0 a 17 años 11 meses.

La población de estudio, fueron pacientes pediátricos con diagnóstico en expediente electrónico de tumor de células germinales atendidos en el Hospital para el Niño Poblano, de octubre del 2006 hasta diciembre del 2018.

No se realizó muestreo, ya que en este estudio se incluyó la totalidad de los pacientes a conveniencia con el objetivo de obtener un análisis completo de la población.

Unidad de análisis: se estudiaron pacientes pediátricos con diagnóstico histopatológico confirmatorio de tumor de células germinales, atendidos en el Hospital para el Niño Poblano, con determinación de marcadores tumorales al diagnóstico y posterior al tratamiento recibido ya sea solo quirúrgico o médico (quimioterapia/radioterapia).

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

****CRITERIOS DE INCLUSION:**

-Pacientes pediátricos (0-17.11 años) del Hospital Para el Niño Poblano.

-Pacientes que cuenten con expedientes electrónicos del Hospital Para el Niño Poblano, con diagnóstico de tumor de células germinales, dentro del periodo de octubre 2006 a diciembre del 2018.

-Diagnóstico histopatológico confirmado de tumor de células germinales.

-Determinación de marcadores tumorales al diagnóstico y al final del tratamiento multimodal.

-Al menos dos notas de consulta de valoración registradas en su expediente electrónico.

****CRITERIOS DE EXCLUSION:**

-Pacientes que fallecieron antes de completar el tratamiento

-Pacientes con alta voluntaria antes de completar el tratamiento

-Pacientes con otra comorbilidad que afecta el curso natural de la enfermedad o la expresión de alfafetoproteína, fracción beta de gonadotropina coriónica humana y/o deshidrogenasa láctica.

****CRITERIOS DE ELIMINACION:**

-Pacientes que no cuenten con las determinaciones completas antes y después de tratamiento oncológico de los marcadores.

-Pacientes que no cuenten con al menos el 80% de la información necesaria para el análisis de las variables principales.

VARIABLES

<div style="text-align: center;">VARIABLE</div> <div style="text-align: center;">CLASIFICACION</div>	NOMBRE	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO	LOCALIZACION		EXTENSION		MARCADORES TUMORALES		
					Gonadal	Extragenital	Unilateral	bilateral	DHL	AFP	HCG B
TIPO	Independiente	Independiente	Independiente	Dependiente	Dependiente		Dependiente		Dependiente		
NATURALEZA	Cualitativa	Cuantitativa	Cualitativa	Cualitativa	Cualitativa		Cualitativa		Cuantitativa		
MEDICION	Nominal	De razón	Nominal	Nominal	Nominal		Ordinal		Intervalo		
INDICADOR	Sustantivo	Fecha de nacimiento	Identidad sexual	Linaje histopatológico del tumor	Sitio anatómico del tumor		Migración de tumor		Asociación con el tumor de células germinales		
UNIDAD DE MEDIDA	No aplica	Años	Porcentaje	No aplica	No aplica		No aplica		U/L	ng/dl	mU/ml

INSTRUMENTO	Ficha de identificación	Ficha de identificación	Ficha de identificación	Expediente clínico electrónico	Expediente clínico	Expediente clínico	Expediente clínico electrónico
DIMENSION	Biológica	Biológica	Biológica	Clínica	Clínica	Clínica	Clínica
DEFINICION CONCEPTUAL	Designación que se le da a una persona para distinguirlo	Tiempo que ha vivido una persona y edad de presentación del diagnóstico	Conjunto de características fenotípicas que determina órganos sexuales masculinos /femeninos	Es aquel que se determina con la observación y aplicación de técnicas especiales de los tejidos.	Indica el origen del tumor primario	Indica la invasión del tumor a tejidos contiguos o a distancia	Sustancias (glicoproteínas) producidas por las células malignas de una neoplasia.

VARIABLE	ESTADIO CLINICO				CIRUGIA			QUIMIOTERAPIA		FECHA DE INICIO	ESTADO CLINICO ACTUAL			
	I	II	III	IV	LAP E	ORQUIECTOMIA	BIOPSIA	BEP	ICE		VIVO ENFERMO	VIVO SIN ENFERMEDAD	MUERTO CON ENFERMEDAD	MUERTO SIN ENFERMEDAD
	TIPO	Dependiente				Dependiente			Dependiente		Independiente	Dependiente		
NATURALEZA	Cualitativa				Cualitativa			Cualitativa		Cualitativa	Cualitativa			
MEDICION	Ordinal				Nominal			Nominal		Nominal	Ordinal			
INDICADOR	Etapificación de acuerdo a la COG				Procedimiento realizado			Esquema empleado		Vigilancia	Desenlace de la enfermedad			

UNIDAD DE MEDIDA	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica
INSTRUMENTO	Expediente clínico electrónico	Expediente clínico electrónico	Expediente clínico electrónico	Expediente clínico electrónico	Expediente clínico electrónico
DIMENSION	Clínica	Clínica	Clínica	Clínica	Clínica
DEFINICION CONCEPTUAL	Conjunto de características del paciente clínicas y estudios que determinan al diagnóstico en qué etapa se encuentra el tumor.	Procedimiento terapéutico o diagnóstico como parte del abordaje del tumor	Tratamiento intravenoso administrado como tratamiento del tumor.	Día, mes y año, en que el paciente se considera libre de enfermedad	Estado actual del paciente posterior a la intervención brindada sobre el curso de su enfermedad.

La estrategia metodológica que se utilizó es la cualitativa, ya que de acuerdo la información recabada, se interpretó la asociación de la determinación de los marcadores tumorales en el diagnóstico, evolución y pronóstico de los pacientes con tumores de células germinales.

ASPECTOS ETICOS

De acuerdo con los principios establecidos a nivel internacional en la Declaración de Helsinki en el apartado de principios básicos dado que se trata de la investigación que implica a personas debe concordar con los principios científicos aceptados universalmente y con conocimiento profundo de la literatura científica, así como respetar el derecho de las personas a salvaguardar su integridad. En este estudio se toman todas las precauciones para respetar la intimidad de las personas que

participan en la investigación, así como la confidencialidad de su información. Se brinda a cada paciente un consentimiento informado, dado que la población es pediátrica, dicho documento se proporciona a representante legal para su autorización.

En las Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, este estudio se desarrolló de acuerdo a las siguientes pautas:

-Pauta 1: valor social y científico, y respeto de los derechos humanos, la información recolectada brindara información de interés sobre el tema de base, ya que aportara una guía para el abordaje, seguimiento y pronóstico de pacientes con diagnóstico de tumores de células germinales con marcadores tumorales positivos. Se realiza con el debido respeto y bienestar de las personas participantes.

-Pauta 12: recolección, almacenamiento y uso de datos en una investigación relacionada con la salud. En el Hospital para el Niño Poblano, contamos con expediente clínico electrónico en el cual se puede consultar la información de los expedientes de pacientes ingresados a este nosocomio, donde se incluye la atención clínica de rutina, y en cada ingreso hospitalario incluye un formato de protección de datos personales que es impreso y firmado en físico, y se resguarda en el archivo clínico del hospital. Se tomaron todas las medidas para proteger la confidencialidad de la información vinculada a los mismos, se compartirán en el resultado final datos anónimos, y quien autoriza la obtención de la información es el representante legal, en esta pauta comparte vínculo con la pauta 17:

Investigación con niños y adolescentes.

Así mismo, de acuerdo al Informe de Belmont en Estados Unidos, este estudio se desarrolló de acuerdo a los siguientes criterios:

-Respeto a las personas, protegiendo su autonomía, y conlleva la obtención de toda investigación de un consentimiento informado así como formato de protección de datos personales incluidos en su expediente clínico electrónico.

A nivel nacional, contamos con el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud en el artículo 17, respecto al riesgo en el sujeto de

investigación, en este caso la investigación queda en la categoría sin riesgo, ya que los datos se obtuvieron de forma retrospectiva sin realizar ninguna intervención o modificación relacionadas en las variables fisiológicas, psicológicas o sociales.

La Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos en mención de la autorización de una investigación, así como la carta de consentimiento informado.

Los puntos mencionados previamente, se ven reflejados en expediente clínico electrónico donde se incluye consentimiento informado el cual es firmado por familiar responsable así como un formato de protección de datos personales, mismo que se recaba en expediente clínico físico en el área de archivo.

Declaro no tener ningún conflicto de interés.

RECURSOS

Humanos

1. Médico residente de pediatría.
2. Dra. Daniela Olvera Caraza, médico adscrito del servicio de oncología pediátrica del Hospital para el Niño Poblano, (asesor experto)

3. Dr. Froylán Eduardo Hernández Lara González, médico adscrito del servicio de oncología pediátrica del Hospital para el Niño Poblano, maestría en ciencias médicas e investigación clínica, (asesor metodológico).
4. Pacientes de 0-17 años 11 meses de edad con diagnóstico de tumor germinal confirmado por histopatología durante el período de octubre del 2006 a diciembre del 2018 en el Hospital para el niño poblano.

Materiales

1. Computadora
2. Programa Secure CRT 5.2
3. Expedientes de pacientes con diagnóstico de tumor germinal atendidos en el hospital para el niño poblano desde octubre del 2006 a diciembre del 2018.
4. Hojas de recolección de datos (incluirá nombre del paciente, sexo, edad, diagnóstico histopatológico, tratamiento recibido y cifras de marcadores tumorales al diagnóstico y al finalizar el tratamiento)
5. Programa estadístico (SPSS)
6. Programa Excel

PROCEDIMIENTOS

Para realizar este estudio, se incluyeron pacientes pediátricos de 0 a 17 años 11 meses, registrados en sistema informático hospitalario con el diagnóstico de tumor de células germinales, registrado en el expediente clínico, y corroborado histopatológicamente, con niveles séricos de marcadores tumorales registrados en sistema.

Se solicitó la relación de los pacientes en archivo clínico, de todos los pacientes desde el primer registro en el sistema (octubre del 2006) hasta diciembre del 2018, en su expediente clínico electrónico se consultaron los datos de importancia para el llenado de la base de datos, la cual se realizó en Excel, incluye nombre del paciente, edad, sexo, tipo histológico de tumor germinal, cifras de marcadores tumorales al diagnóstico y al finalizar tratamiento, y el tratamiento recibido, con base en estos resultados se realizó el análisis del reporte de resultados y junto con las conclusiones.

Cabe mencionar que los marcadores que se analizaron en estos pacientes, son estudios que se realizan de forma interna en el Hospital Para el Niño Poblano, y que el costo va cubierto por el seguro popular, ahora INSABI.

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

Para obtener la información, se utilizó al área de archivo del Hospital para el Niño Poblano y se solicitó la lista de pacientes que aparecen en sistema con diagnóstico de tumores de células germinales, se transcribieron los datos demográficos de los pacientes del listado, y posteriormente se buscó de forma manual en Programa Secure CRT 5.2, para seleccionar a pacientes que cumplieran con criterios de inclusión para este estudio.

La base de datos incluirá los siguientes rubros:

- a) Expediente
- b) Sexo
- c) Fecha de nacimiento
- d) Diagnóstico histopatológico
- e) Fecha de diagnóstico
- f) Cirugía
- g) Fecha de cirugía
- h) Esquema de Quimioterapia
- i) Fecha de inicio de quimioterapia
- j) Marcadores tumorales al diagnóstico
- k) Marcadores tumorales prequirúrgicos
- l) Marcadores tumorales postquirúrgicos
- m) Marcadores tumorales al final del tratamiento
- n) Fecha de inicio de Vigilancia
- o) Fecha de última consulta
- p) Estado en la última consulta

FORMATO CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE: _____ SEXO: _____

EXPEDIENTE: _____ FECHA DE NACIMIENTO: _____

FECHA DE DIAGNOSTICO: _____

DIAGNOSTICO: _____

LOCALIZACION: _____ EXTENSION: _____

ESTADIO CLINICO: _____

TIPO HISTOPATOLOGICO: _____

CIRUGIA: _____ FECHA DE CIRUGIA: _____

FECHA DE INICIO DE QUIMIOTERAPIA: _____

QUIMIOTERAPIA: _____

MARCADORES TUMORALES:

AL DIAGNOSTICO			POSTQUIRUGIA			POSTQUIMIOTERAPIA		
DHL	ALF	HCGB	DHL	AFP	HCGB	DHL	AFP	HCGB

FECHA DE INICIO DE VIGILANCIA: _____

FECHA DE ÚLTIMA CONSULTA: _____

ESTADO ACTUAL: _____

ASPECTOS FINANCIEROS

Para realizar este estudio, se usaron pacientes pediátricos de 0 a 17 años 11 meses, con el diagnóstico de tumor de células germinales, registrado en el expediente clínico, y corroborado histopatológicamente, con niveles séricos de marcadores tumorales registrados en sistema.

Cabe mencionar que los marcadores que se analizaron en estos pacientes, son cubiertos por el seguro popular, y son estudios que se realizan de forma interna en el Hospital para el Niño Poblano.

ANALISIS DE LA INFORMACION

RESULTADOS

El total de los pacientes incluidos en el estudio fueron 182 con diagnóstico histopatológico corroborado en expediente clínico electrónico de tumor germinal, en el periodo de octubre del 2006 hasta diciembre del 2018.

Con base en la distribución por edad, se clasificó a los paciente en lactante (1 mes a 1 año 11 meses), preescolar de 2 años a 5 años 11 meses, escolar de 6 años a 12 años 11 meses, y adolescente >13 años. Como se puede observar en la tabla 1, los grupos de edad con mayor incidencia de tumores germinales son en primer lugar los adolescentes con un 37.4% y lactantes 31.9%.

TABLA 1: DISTRIBUCION DE TUMORES GERMINALES POR GRUPO DE EDAD EN EL HNP DURANTE OCTUBRE 2006-DICIEMBRE 2018.		
GRUPO DE EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE
LACTANTE	58	31.9
PREESCOLAR	21	11.5
ESCOLAR	35	19.2
ADOLESCENTE	68	37.4
TOTAL	182	100

En cuanto a la distribución por género se encontró que la mayor prevalencia de tumores germinales en el sexo masculino con 54.4%.

La localización más frecuente fue gonadal en 85.8% (testicular 40.7% y ovárico 45.1%) como se muestra en la tabla 2.

TABLA 2: LOCALIZACION DE TUMORES GERMINALES EN EL HNP DURANTE OCTUBRE 2006-DICIEMBRE 2018.		
LOCALIZACION	FRECUENCIA	PORCENTAJE
TESTICULO	74	40.7
OVARIO	82	45.1
MEDIASTINO	9	4.9
SNC	6	3.3
OTROS	11	6
TOTAL	182	100

Las variantes histológicas más frecuentemente encontradas fueron los tumores de seno endodérmico en el 25.8% de los casos, en segundo lugar los tumores

germinales mixtos con un 23.1% y en tercer lugar el teratoma maduro en un 22.5% de los casos, como se muestra en la tabla 3.

TABLA 3: VARIANTES HISTOLOGICAS MAS FRECUENTES DE TUMORES GERMINALES EN EL HNP DURANTE OCTUBRE 2006-DICIEMBRE 2018		
TIPO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SEMINOMATOSOS	16	8.8
SENO ENDODERMICO	47	25.8
CORIOCARCINOMA	3	1.6
MIXTO	42	23.1
TERATOMA MADURO	41	22.5
TERATOMA INMADURO	24	13.2
OTROS	9	4.9
TOTAL	182	100

El estadio clínico más frecuentemente encontrado fue el estadio I con 31.9%, como se muestra en la tabla 4.

TABLA 4: DISTRIBUCION DE CASOS POR ESTADIO CLINICO EN EL HNP DURANTE OCTUBRE 2006-DICIEMBRE 2018		
ESTADIO	CASOS	PORCENTAJE
I	74	31.9
II	60	11.5
III	22	19.2
IV	26	37.4
TOTAL	182	100

Se analizó de la histología en relación al sitio anatómico de aparición de los tumores germinales, encontrando los datos de la tabla 5.

TABLA 5: INCIDENCIA DE TUMORES GERMINALES POR HISTOLOGIA Y LOCALIZACION EN EL HNP DURANTE OCTUBRE 2006-DICIEMBRE 2018						
	TESTICULO	OVARIO	MEDIASTINAL	SNC	OTROS	TOTAL
SEMINOMATOSOS	1.7%	6.8%	0	0.5%	0	9%
SENO ENDODERMICO	21.5%	4.3%	0	0	0	25.8%
CORIOCARCINOMA	0	0	0.5%	1.1%	0	1.6%
MIXTO	8.8%	9.3%	2.2%	1.1%	1.6%	23%
TERATOMA MADURO	6.1%	13.2%	1.1%	0.5%	1.6%	22.5%
TERATOMA INMADURO	2.2%	7.1%	1.1%	0	2.7%	13.1%
OTROS	0.5%	4.5%	0	0	0	5%
TOTAL	40.6%	45%	5%	3.4%	6%	100%

Al clasificar a los pacientes de acuerdo a su variante histológica y por grupos de edad, para los lactantes y preescolares, los tumores del seno endodérmico representaron la histología predominante. En los escolares se presentó como tumoración principal el teratoma maduro, y finalmente en los adolescentes el tumor germinal mixto fue la neoplasia mayormente encontrada como se muestra en la tabla 6.

TABLA 6: INCIDENCIA DE TUMORES POR GRUPO DE EDAD EN EL HNP DURANTE OCTUBRE 2006-DICIEMBRE 2018								
	SEMINOMATOSOS	SENO ENDODERMICO	CORIOCARCINOMA	MIXTO	TERATOMA MADURO	TERATOMA INMADURO	OTROS	TOTAL
LACTANTE	0.5%	16.5%	0	3.3%	4.4%	6.6%	0.5%	31.8%
PREESCOLAR	0.5%	5%	0	1.1%	5%	0	0	11.6%
ESCOLAR	3.3%	1.6%	0.5%	3.9%	6.6%	2.7%	0.5%	19.3%
ADOLESCENTE	4.4%	2.7%	1.1%	14.9%	6.6%	3.9%	3.9%	37.3%
TOTAL	8.8%	25.8%	1.6%	23%	22.5%	13.3%	5%	100%

Se estudió DHL para todos los tumores germinales independiente de la histología, al diagnóstico y al durante el tratamiento encontrando una reducción, en las cifras promedio de marcadores después de la resección. Adicionalmente se incluyen los valores al término del tratamiento encontrando que los valores en la media permanecieron estables después de la cirugía y hasta la vigilancia como lo muestra la tabla 7.

TABLA 7: MEDIAS Y MEDIANAS DE LOS VALORES DE DHL EN TUMORES GERMINALES AL DIAGNOSTICO, POSTCIRUGIA Y VIGILANCIA, EN EL HNP DURANTE OCTUBRE 2006-DICIEMBRE 2018									
	DIAGNOSTICO			POSTCIRUGIA			VIGILANCIA		
	MEDIA	MEDIANA	MIN/MAX	MEDIA	MEDIANA	MIN/MAX	MEDIA	MEDIANA	MIN/MAX
DHL (U/l)	1810.1	694.5	260/16,505	622	638.5	357/918	622	633	183/805

Se estudió la supervivencia global por estadio clínico en meses encontrando que en el estadio clínico I fue de 126 meses, para el estadio II de 159 meses, en el caso del estadio III 87 meses y para el estadio clínico IV de 45 meses, como se representa en el gráfico 1.

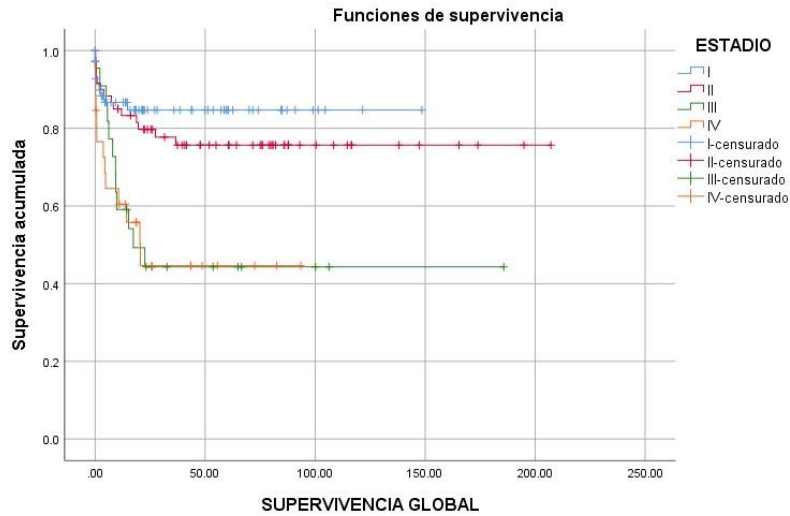


GRÁFICO 1. Supervivencia global de tumores germinales por estadio clínico en el HNP durante octubre del 2006 a diciembre del 2018.

Adicionalmente se analizó la supervivencia global con base en la histología de los tumores germinales encontrando que los teratomas maduros y los tumores seminomatosos presentaron mayor supervivencia global mientras que los pacientes con tumor germinal del tipo coriocarcinoma presentaron la menor supervivencia global como se describe en el gráfico 2.

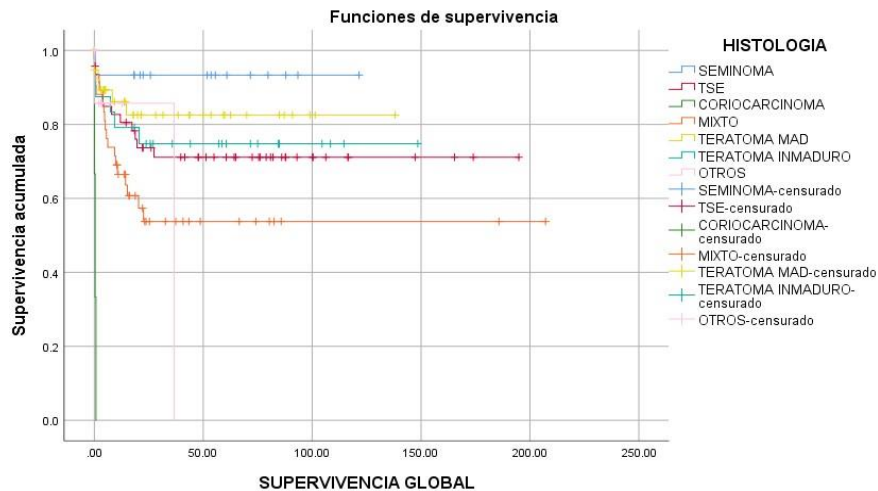


GRÁFICO 2. Supervivencia global de tumores germinales por tipo histológico en el HNP durante octubre del 2006 a diciembre del 2018.

Con el objeto de establecer la evolución de los marcadores tumorales, se dividió a los pacientes con base en su histología en los distintos momentos del tratamiento; en la tabla 8 se muestran las cifras de marcadores (deshidrogenasa láctica y fracción beta de gonadotrofinas al diagnóstico y durante el tratamiento, encontrando que la elevación inicial de DHL disminuyó después de la cirugía, así mismo, la fracción beta

de gonadotropina coriónica humana mostro disminución, que sabemos en el 15-25% de los tumores seminomatosos pueden elevar como lo refiere la literatura, evento que se corroboró en nuestros pacientes.

TABLA 8: DETERMINACION DE MARCADORES TUMORALES EN LOS TUMORES SEMINOMATOSOS AL DIAGNOSTICO, POSTCIRUGIA Y VIGILANCIA, EN EL HNP DURANTE OCTUBRE 2006-DICIEMBRE 2018

	VALOR MINIMO	VALOR MAXIMO	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR
DHL AL DIAGNOSTICO	251	5786	1395.36	1513.3
DHL POSTCIRUGIA	403	488	435.5	37.385
DHL VIGILANCIA	219	781	483.8	162.079
HCGB AL DIAGNOSTICO	0	14	4.93	4.959
HCGB POSTCIRUGIA	0	1	0.32	0.430
HCGB VIGILANCIA	0	0	0.04	0.053

En el caso de los tumores de senos endodérmicos, el marcador más importante para el seguimiento es alfa feto proteína que encontramos elevada al diagnóstico con una media de 8,078.39 (DE 11,552.143), encontrando una disminución a lo largo del tratamiento, y que alcanzó un valor promedio de 2.53 al inicio de la vigilancia.

TABLA 9: DETERMINACION DE MARCADORES TUMORALES EN LOS TUMORES DE SENOS ENDODERMICOS AL DIAGNOSTICO, POSTCIRUGIA Y VIGILANCIA, EN EL HNP DURANTE OCTUBRE 2006-DICIEMBRE 2018

	VALOR MINIMO	VALOR MAXIMO	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR
DHL AL DIAGNOSTICO	244	3,882	921.67	689.492
DHL POSTCIRUGIA	253	1,045	679.36	167.685
DHL VIGILANCIA	183	783	595.48	181.348
AFP AL DIAGNOSTICO	2	50,586	8,078.39	11,552.143
AFP POSTCIRUGIA	1	41,755	2,815.27	8,406.623
AFP VIGILANCIA	0	9	2.53	1.855

En el caso del coriocarcinoma, la media al diagnóstico de DHL fue de 1,395.36 y de HCGB de 59,844.6, es importante mencionar que no se pudo establecer el valor de HCGB en vigilancia, ya que todos los pacientes fallecieron antes de alcanzar esta etapa, lo que nos habla indirectamente del mal pronóstico de los tumores con componente de coriocarcinoma.

TABLA 10: DETERMINACION DE MARCADORES TUMORALES EN LOS CORIOCARCINOMAS AL DIAGNOSTICO, POSTCIRUGIA Y VIGILANCIA, EN EL HNP DURANTE OCTUBRE 2006-DICIEMBRE 2018

	VALOR MINIMO	VALOR MAXIMO	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR
DHL AL DIAGNOSTICO	1846	3420	1395.36	793.313
DHL POSTCIRUGIA	-	-	-	-
DHL VIGILANCIA	-	-	-	-
HCGB AL DIAGNOSTICO	19,514.26	100,175	59,844.6	893.345
HCGB POSTCIRUGIA	-	-	-	-
HCGB VIGILANCIA	-	-	-	-

En el caso de los tumores mixtos, la media al diagnóstico de DHL fue de 1899 U/l, de AFP fue de 9251 ng/ml y de HCGB fue de 1547 mUI/ml; en el postquirúrgico los niveles de DHL fue de 728 U/l, de AFP fue de 1574 ng/ml y de HCGB fue de 2279 mUI/ml y al inicio de la vigilancia los niveles de DHL fueron de 472 U/l, de AFP fue de 23.7 ng/ml y de HCGB fue de 0.74 mUI/ml.

TABLA 11: DETERMINACION DE MARCADORES TUMORALES EN LOS TUMORES MIXTOS AL DIAGNOSTICO, POSTCIRUGIA Y VIGILANCIA, EN EL HNP DURANTE OCTUBRE 2006-DICIEMBRE 2018

	VALOR MINIMO	VALOR MAXIMO	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR
DHL AL DIAGNOSTICO	348	16,505	1899.14	3099.830
DHL POSTCIRUGIA	397	1991	728.47	443.466
DHL VIGILANCIA	121	805	472.64	216.750
AFP AL DIAGNOSTICO	1	80,318	9,251.75	8,200.586
AFP POSTCIRUGIA	1	10,093	1,574.44	3,065.739
AFP VIGILANCIA	1	277	23.78	68.641
HCGB AL DIAGNOSTICO	0	18,874	1,547.46	4,013.145
HCGB POSTCIRUGIA	0	22,339	2,279.17	6,323.751
HCGB VIGILANCIA	0	4	0.54	1.181

Para determinar la respuesta a quimioterapia se analizó el subgrupo de pacientes con tumores germinales mixtos, que incluyó 42 casos encontrando; de los cuales, para el estadio I, no se aplicó quimioterapia en ningún paciente como se describe para grupos internacionales y que la cirugía fue suficiente para obtener la curación del paciente. En el caso de los tumores mixtos estadio II y III, el uso de quimioterapia se asoció a mayor porcentaje de respuesta con una línea de tratamiento basada en el esquema BEP. Para los pacientes en etapa IV, se utilizaron de una a 2 líneas de tratamiento obteniendo menor porcentaje de respuesta en relación a estadios II y III como se muestra en la tabla 12.

TABLA 12: RESPUESTA DE TUMORES MIXTOS A ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA POR ESTADIO CLINICO , EN EL HNP DURANTE OCTUBRE 2006-DICIEMBRE 2018					
	ESTADIO		RESPONDIO		TOTAL
			NO	SI	
I	ESQUEMA QT	SIN QT	0	7.1%	7.1%
	TOTAL		0	7.1%	7.1%
II	ESQUEMA QT	SIN QT	2.4%	0	2.4%
		BEP	2.4%	23.8%	26.2%
	TOTAL		4.8%	23.8%	28.6%
III	ESQUEMA QT	SIN QT	2.4%	0	2.4%
		BEP	16.6%	7.1%	23.7%
		DOS LINEAS QT	4.8%	0	4.8%
	TOTAL		23.8%	7.1%	30.9%
IV	ESQUEMA QT	SIN QT	4.8%	0	4.8%
		BEP	9.5%	7.1%	16.6%
		ICE	7.1%	2,4%	9,5%
		DOS LINEAS QT	2.4%	0	2.4%
	TOTAL		23.8%	9.5%	33.3%
TOTAL	ESQUEMA QT	SIN QT	9.5%	7.1%	16.6%
		BEP	28.5%	38.1%	66.7%
		ICE	7.1%	2.4%	9.6%
		DOS LINEAS QT	7.1%	0	7.1%
	TOTAL		52.3%	47.7%	100%

Del total de pacientes estudiados sin considerar la histología tumoral se encontró que el 73% de los casos se encontraba vivo sin enfermedad al finalizar el seguimiento. El mayor porcentaje de mortalidad se observó en los pacientes con componente de coriocarcinoma, mientras que el teratoma maduro al ser un tumor benigno presento la menor mortalidad.

TABLA 13: PORCENTAJE DE SUPERVIVENCIA POR ESTIRPE HISTOLOGICA DE TUMORES GERMINALES EN EL HNP DURANTE OCTUBRE 2006-DICIEMBRE 2018				
HISTOLOGIA	NUMERO DE CASOS	FINADOS	VIVOS	PORCENTAJE
SEMINOMATOSOS	16	1	15	93.8%
SENOS ENDODERMICOS	47	13	34	72.3%
CORIOCARCINOMA	3	3	0	0
MIXTO	42	18	24	57.1%
TERATOMA MADURO	41	6	35	85.4%
TERATOMA INMADURO	24	6	18	75%
OTROS	9	2	7	77.8%
GLOBAL	182	49	133	73.1%

DISCUSION

De acuerdo a lo reportado en la bibliografía, el tratamiento y el pronóstico de los tumores de células germinales se determina por la histología, sitio primario y estadificación, características que se evidenciaron en la revisión de nuestro centro hospitalario.

Así como lo muestra P. Albers et al en el 2008, los tumores germinales muestran altas tasas de curación, debidas principalmente al diagnóstico temprano de la enfermedad. Registros recientes sobre la situación actual de cáncer en México, nos hablan que en el caso de los tumores germinales, se ha encontrado una tasa de supervivencia de hasta el 90%, comparada con el 73.1% en nuestro hospital, (133 pacientes vivos de los 182 pacientes totales se encontraban vivos al final del seguimiento); este porcentaje es mas alto a lo reportado en la literatura debido a que se incluyeron teratomas maduros, los cuales son tumores benignos que posterior a la resección quirúrgica, pueden quedar sin seguimiento disminuyendo así la supervivencia reportada en meses. Se identificaron como factores pronósticos adversos, el estadio clínico avanzado al diagnóstico, mostrando que los estadios III y IV tenían menor supervivencia que los estadios tempranos (I y II), así como la estirpe histológica ya que en el estudio se observó que los coriocarcinomas fueron los que tuvieron el menor seguimiento con un mortalidad del 100% a 2 meses.

Comparando la tasa de supervivencia que se obtuvo con la de otros centros hospitalarios de América Latina Moreno Daniel et al en Colombia, realizaron una revisión retrospectiva en un centro de referencia de cáncer pediátrico, donde encontraron que el 70.9% de los pacientes se diagnosticaron en el estadio I, con reporte y determinación de marcadores tumorales durante su abordaje, el 98.7% se manejaron con cirugía, y el 58.2% además recibieron quimioterapia, específicamente protocolo BEP (bleomicina, etoposido y platino). Durante su estudio se reportaron 3 defunciones, dentro de las cuales se encontraba un caso de coriocarcinoma.

En Finlandia, Satu-Liissa et. al, realizaron un estudio retrospectivo mencionando la incidencia predominante en sexo masculino; mientras China, Xiaokun Lin et al en el 2017 y Bautista Daniel et al en Colombia en el 2014 mostraron un predominio en el

género femenino, con un 51.7%. En nuestro hospital se observó una diferencia en el sexo masculino con un porcentaje de 54.4%, y en el femenino con un porcentaje de 45.6%. Los tumores de localización testicular más frecuentemente reportados en estos centros hospitalarios fueron los teratomas maduros, seno endodérmico y los tumores germinales mixtos, con una distribución semejante en nuestro centro.

Caballero Mora et al mencionaron en un estudio retrospectivo en Madrid en el 2013, que la edad de presentación más común fue lactancia y adolescencia. La neoplasia gonadal benigna más frecuentemente diagnosticada en este estudio fue el teratoma maduro, y la neoplasia maligna más frecuente fue tumor de senos endodérmicos, sin embargo el tumor germinal mixto, fue la neoplasia maligna que se presentaron con mayor frecuencia en Hospital para el niño poblano.

Hernida Lazcano et al en el 2015 en España, realizaron una revisión bibliográfica sobre la utilidad de marcadores tumorales en el abordaje de neoplasias, encontrando que alfafetoproteína puede elevarse en 80% de los tumores germinales de senos endodérmicos, mientras la fracción beta de gonadotropina coriónica humana se elevó en el 100% de los tumores con componente coriocarcinoma, así como en el 10-25% de los tumores de tipo seminomatosos puros, estos porcentajes fueron concordantes con los hallazgos encontrados en nuestro centro en donde encontramos elevación de AFP en el 73% de los pacientes con tumor de senos endodérmicos al diagnóstico y en 100% de los coriocarcinomas. Para los tumores germinales mixtos el 68% elevó AFP y el 51% elevó fracción beta de gonadotropina.

En el estudio realizado por Bautista et al en Colombia en el 2014, el 91% de los tumores de senos endodérmicos elevaron AFP, el 100% de los coriocarcinomas elevaron HCGB y el 62.5% y 25% de los tumores germinales mixtos elevaron AFP y HCGB respectivamente, mientras que los tumores seminomatosos registrados no elevaron ninguno de estos marcadores. Se conoce que la elevación de DHL >1000 (U/L) y AFP hasta 3 veces o más elevada de su valor normal, otorga al paciente un mal pronóstico.

Específicamente hablando de marcadores tumorales en pediatría, Ferraro Simona en 2018 en Italia, mencionan la utilidad de su determinación como seguimiento para determinar la tasa de supervivencia en un plazo de 2 años. En nuestro estudio, solo se pudo analizar como marcador deshidrogenasa láctica debido a que se encuentra elevado en teratomas maduros y germinales malignos, un marcador de tasa de crecimiento, proliferación y muerte tumoral, los valores promedio al diagnóstico fueron de 1,810 U/l. No fue posible analizar las modificaciones en el resto de los marcadores a lo largo del tratamiento debido a que hubo irregularidades en el reporte de marcadores tumorales al final del tratamiento. Se realizó un estudio con los tumores germinales mixtos describiendo únicamente los valores de los marcadores tumorales al diagnóstico, después de cirugía y al final del tratamiento encontrando una reducción global de estas cifras, sin poder otorgar significancia estadística debido a la heterogeneidad de los reportes.

La determinación de marcadores se ha realizado en otros centros hospitalarios y su eficacia para detectar un tumor germinal al diagnóstico así como para el seguimiento y detección de recaídas es indiscutible. En nuestro centro la importancia del estudio radica en brindar un panorama global de la epidemiología de los tumores germinales así como destacar la importancia de la determinación de marcadores durante las diversas etapas de tratamiento para predecir el desenlace de los pacientes y establece un precedente para poder comparar más adelante intervenciones como nuevos esquemas de quimioterapia o el beneficio de otras medidas como las terapias blanco de reciente introducción en el campo de la oncología.

CONCLUSIONES

La bibliografía destaca ampliamente la utilidad de los marcadores tumorales en el abordaje diagnóstico, seguimiento y pronóstico de tumores germinales. De acuerdo a los hallazgos encontrados en nuestro estudio, podemos concluir, en primer lugar que así como en otros centros hospitalarios, los tumores germinales son neoplasias con altas tasas de supervivencia, que pueden ser curadas con cirugía y quimioterapia, elementos disponibles en nuestro centro como en centros pediátricos.

Es importante destacar que fetoproteína, fracción Beta de gonadotropinas y deshidrogenasa láctica son marcadores bioquímicos fácilmente reproducibles en centros de segundo y tercer nivel con un costo accesible por lo que deben solicitarse ante la sospecha de una tumoración de línea media, gonadal o extragonadal. El estudio realizado se vio limitado por la inconsistencia en la determinación de marcadores durante el tratamiento y debe incentivarse a los médicos de primer contacto en el Hospital a solicitarlos al diagnóstico, pero también después de procedimientos quirúrgicos y a lo largo del tratamiento, tarea del oncólogo y cirujano pediatra.

En los tumores de células germinales como en otras neoplasias pediátricas, el diagnóstico temprano mejora el pronóstico. Conocer la histología al diagnóstico nos ayuda a predecir el desenlace, ya que ciertas histologías como coriocarcinoma implican falla a tratamiento, recidivas tumorales y bajas tasas de curación llevando a un pronóstico desfavorable.

Podemos concluir, que los marcadores tumorales, aunque no sustituyen a la biopsia, son de utilidad para el abordaje y diagnóstico inicial de los pacientes con sospecha de tumor germinal, que aunque su elevación no es exclusiva para este tipo de neoplasias, nos brinda un panorama inicial, son de fácil obtención y su determinación seriada es importante para guiar el tratamiento del paciente.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	2019			2020				2021	
	ABRIL-JUNIO	JULIO-SEPT	OCT-DIC	ENE-MAR	ABRIL-JUNIO	JULIO-SEPT	OCT-DIC	ENE-FEB	MARZO
Planteamiento del problema									
Justificación									
Objetivos									
Marco teórico general									
Marco teórico específico									
Diseño metodológico									

Revisión por comité de enseñanza									
Recolección de datos									
Análisis y conclusiones									
Publicaciones de resultados									
Examen profesional									

REFERENCIAS

- 1) Pardo-García N, Muñoz-Villa A, Maldonado-Regalado MS. Tumores de células germinales. Clin Transl Oncol. 2005;7(8):361–9.
- 2) Siegel R, Cokkinides V, Jemal A et al. Datos y Estadísticas sobre el Cáncer. Am Cancer Sociey [Internet]. 2014;40. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-036792.pdf>

- 3) Shalkow J. Cáncer infantil en México "Situación Actual y Retos". Pan Am Heal Organ [Internet]. 2017;58. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2017/Cancer-infantil-en-MEXICO.pdf>
- 4) Organización Mundial de la Salud (2018), ENT perfiles de países, México, recuperado de: <https://www.who.int/nmh/countries/es/>
- 5) Caballero-Mora FJ, Muñoz-Calvo MT, García-Ros M et al. Tumores testiculares y paratesticulares en la infancia y adolescencia. *An Pediatr*. 2013;78(1):6–13.
- 6) Bautista-Moreno D, Ariza-Varon M, Medina-Vega D et al. Tumores germinales gonadales en niños: experiencia de 20 años en un centro de referencia pediátrico TT - Gonadal germ cell tumors in children: experience of 20 years in a pediatric referral center. *Rev la Fac Med [Internet]*. 2015;63(1):47–56.
- 7) Haro-García L. Factores de riesgo para el desarrollo de tumores de células germinales en niños. *Gac Med Mex*. 1998;134(6):770–1.
- 8) De la Espada V, Shahi PK, Marin BH. Mediastinal Germ-Cell Tumours: *An Med Interna*. 2008; 25(5):241-43.
- 9) Valladares Y. La biología molecular y la citogenética en el diagnóstico de los cánceres urológicos. 1995;(1992):13–72.
- 10) Del Campo, J. Cáncer de ovario. Sociedad española de Oncología Médica Sitio web: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer>
- 11) Bobadilla-Montes De Oca VP, Tejocote Romero I, Rizzo Pica T. Tumor de senos endodérmicos. Reporte de un caso. *Arch Investig Matern Infant* 2012;IV(2):95–101.
- 12) Torres-Lobatón A. Tumores malignos de células germinales del ovario. Estado actual de su diagnóstico y tratamiento. *Ginecol Obstet Mex*. 2014;82(3):177–87
- 13) Roche Albernas C, Ramos Valdés J, Artilés Martínez D. Tumores de células germinales mediastinales. Presentación de cuatro casos. *Acta Méd Centro [Internet]*. 2012 [citado 14 Ene 2021];, 6(1):[aprox. 6 p.].
- 14) Cañizares CV, Díaz AP. Tumores germinales malignos de ovario en niñas y adolescentes. *Rev Cubana Pediatr*. 2006;78(4):4–8.
- 15) Otárola-Bascur D, Quinteros-Gatica N, Palavecino-Bustos T et al. Tumores del mediastino en niños. *Rev Pediatría Electrónica*. 2009;6(2):8.
- 16) Albernas R. Tumores de células germinales mediastinales. Presentación de cuatro casos. *Acta Médica del Cent*. 2012;6(1):75–81.
- 17) Gómez -arga JL, Carracedo R. Tumores de células germinales. *Cienc Ginecol*. 2001;5(3):144–51.
- 18) Smith R. Tumor de células germinales. *Netter Obstet Ginecol y salud la mujer*. 2005;16(49):282–4.

- 19) General C. Abordaje Diagnóstico y referencia del Tumor Pélvico Ginecológico con sospecha de malignidad. Catálogo Maest Guías Práctica Clínica. 2008;IMSS-511-1:1–11.
- 20) Schneider DT, Calaminus G, Göbel U. Diagnostic value of alpha1-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin in infancy and childhood. *Pediatr Hematol Oncol.* 2001;18(1):11–26.
- 21) Alberts BB, Lewis D, Raff J et al. Células germinales primordiales y determinación del sexo en los mamíferos. *Biol Mol la célula.* 2004;1–17.
- 22) Berek JS, Kehoe ST, Kumar L et al. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;143:59–78.
- 23) Fizazi K, Horwich A, Laguna MP. Cáncer de testículo. 2009;53(3):497–513.
- 24) Vargas-Hernández VM, Vargas-Aguilar VM, Acosta-altamirano G, 214 Artículo original. 2014;81(4):214–9.
- 25) Galeana-Hernández MC, Martínez-Cedillo J, Lugo-Alfárez LA. Segundo primario en un paciente con antecedente de tumor germinal seminomatoso de testículo. Reporte del caso y revisión de la literatura. *Gac Mex Oncol.* 2016;15(5):305–11.
- 26) Zapata-Tarrés M, Ibarra-Ríos D, Cruz-Rodríguez IV et al. Neoplasias malignas en el neonato. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2014;71(5):261–70.
- 27) Lazcano I. H. Marcadores tumorales. *Rev Bras Med.* 2016;53(7):641–53.
- 28) Wolf PL. Interpretation of lactate dehydrogenase isoenzymes. *Clin Lab Med.* 1986;6(3):541–5.
- 29) Cecchetto, Giovanni. “Gonadal germ cell tumors in children and adolescents.” *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons* vol. 19,4 (2014): 189-94.
- 30) Germá Lluch JR, García del Muro X, Galán MC. Utilidad de los marcadores tumorales en el tratamiento de los tumores germinales [Usefulness of tumor markers in the treatment of germ cell tumors]. *Arch Esp Urol.* 2000;53(6):460-468.
- 31) Pressley RH, Muntz HG, Falkenberry S et al. Serum lactic dehydrogenase as a tumor marker in dysgerminoma. *Gynecol Oncol.* 1992;44(3):281-283.
- 32) Pauniah, S., Salonen, J., Helminen, M. et al. Germ cell tumors in children and adolescents in Finland: trends over 1969–2008. *Cancer Causes Control* 25, 1337–1341 (2014).
- 33) Loh AH, Gee KW, Chua JH. Diagnostic accuracy of preoperative alphafetoprotein as an ovarian tumor marker in children and adolescents: not as good as we thought? *Pediatr Surg Int.* 2013;29(7):709-713.
- 34) Englund AT, Geffner ME, Nagel RA et al. Pediatric germ cell and human chorionic gonadotropin-producing tumors. Clinical and laboratory features. *Am J Dis Child.* 1991;145(11):1294-1297.

- 35) Han SJ, Yoo S, Choi SH et al. Actual half-life of alpha-fetoprotein as a prognostic tool in pediatric malignant tumors. *Pediatr Surg Int.* 1997;12(8):599-602.
- 36) Ferraro, S., Panzeri, A., Braga, F et al. Serum α -fetoprotein in pediatric oncology: not a children's tale, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 57(6), 783-797.
- 37) Lin X, Wu D, Zheng N et al. Gonadal germ cell tumors in children: A retrospective review of a 10-year single-center experience. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(26):e7386. d
- 38) Nochomovitz LE, et al. Tumor markers in advanced nonseminomatous testicular cancer. *Cancer*. 1981;47(3):572-576.
- 39) De Wit R, Stoter G, Sleijfer DT et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer*. 1998 Sep;78(6):828-32.
- 40) Kapoor G, Advani SH, Nair CN et al. Pediatric germ cell tumor. An experience with BEP. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1995 Nov;17(4):318-24.