

Tumores Germinales (no SNC) AHOPCA 1.

Estudio Prospectivo según Riesgo a Diagnóstico.

Investigador Principal: Claudia Garrido (Guatemala)
Unidad Nacional de Oncología Pediátrica

Vice-investigador: Sandra Luna-Fineman (USA/Guatemala)

Asesor: Carlos Rodriguez-Galindo (USA)

Representantes por país:

Honduras Armando Peña

El Salvador

Nicaragua: Roberta Ortiz

Costa Rica

Panamá

República Dominicana

TABLA DE CONTENIDO

- 1. Objetivos generales**
Objetivos secundarios
- 2. Antecedentes**
- 3. Diseño del Estudio**
- 4. Criterios de Elegibilidad de pacientes**
- 5. Factores Pronósticos**
- 6. Estudios Diagnósticos**
- 7. Estadificación**
- 8. Guías Quirúrgicas**
- 9. Anatomía Patológica e Histología**
- 10. Tratamiento**
- 11. Criterios de Respuesta**
- 12. Criterios para finalizar tratamiento**
- 13. Bibliografía**
- 14. Anexos**
 - I. Estadificación según área anatómica**
 - II. Estratificación por grupos de riesgo**
 - III. Esquema terapéutico Riesgo Intermedio**
 - IV. Esquema terapéutico Riesgo Alto**

PROTOCOLO PARA TUMORES DE CELULAS GERMINALES (NO SNC) EN CENTROAMERICA 6.1

1. OBJETIVOS

1.1 PRIMARIOS:

1. Realizar un diagnóstico homogéneo y describir los tumores germinales extracraneales en pacientes tratados en centros de AHOPCA.
2. Adjudicar tratamiento según grupo de riesgo: Riesgo bajo con cirugía solamente, riesgo intermedio con JEB y riesgo alto con PEB.
3. Evaluar la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global de los pacientes con tumores germinales extracraneales tratados en los tres grupos de riesgo.
4. Investigar la importancia pronóstica de marcadores tumorales (AFP, beta-GCH) así como la extensión del tumor.

1.2 SECUNDARIOS:

2. Describir la epidemiología de tumores germinales (no SNC).
3. Desarrollar guías quirúrgicas.
4. Desarrollar guías patológicas.
5. Evaluar toxicidad de los 2 regímenes utilizados.

2. ANTECEDENTES

2.1 GENERALIDADES / EPIDEMIOLOGIA

Los tumores malignos de células germinales pediátricos son un grupo heterogéneo de tumores, que representa el 2-3% de todas las neoplasias malignas en este grupo etáreo, y que varía significativamente con respecto a localización, presentación clínica, histología y biología. La incidencia entre poblaciones difiere ampliamente según el nivel de desarrollo socio-económico, lo que sugiere que factores genéticos son más importantes que el ambiente en la etiología de estos tumores. (10,14)

Tienen una distribución bimodal de la edad, con un primer pico por debajo de los 3 años de edad, donde predominan los tumores extragonadales, y un segundo pico durante la adolescencia, en donde predominan los tumores gonadales.

En la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica de Guatemala representan el 3.57% del total de neoplasias, ocupando el 8avo. lugar en frecuencia (estadística en POND de UNOP, 2007). En Centro América la incidencia no se conoce.

2.2 HISTOLOGIA

Los tumores germinales se originan a partir de una célula madre pluripotencial, involucrada en la gametogénesis, que es capaz de diferenciación embrionaria y extraembrionaria (13) y que se torna evidente en el saco vitelino embrionario en la 4ta. semana de gestación. De aquí migra a través del mesenterio hacia el canal gonadal situado en la pared abdominal posterior, mediado por el c-kit y sus ligandos (factores “células progenitoras”). Los tumores de células germinales extragonadales de localización en la línea media se producen debido a una migración aberrante (caudal o cefálica).

Desde el punto de vista histológico, los tumores de células germinales comprenden:

- Tumores de células germinales no seminomatosos, que incluyen el carcinoma embrionario, los tumores de senos endodérmicos, coriocarcinoma, y la forma mixta. Estos generalmente secretan Alfa feto proteína (AFP) y gonadotropina coriónica humana (BHCG)
- Los germinomas o tumores de células germinales seminomatosos, que distingue los seminomas (testicular), los disgerminomas (ováricos), y los germinomas de localización extragonadal (SNC y mediastino). Regularmente, estos tumores no secretan marcadores (AFP y BHCG).

Alrededor de 25% de los tumores germinales pediátricos, se presentan como tumores con más un tipo histológico, siendo determinado el pronóstico y la terapia en base al componente con la mayor malignidad.

2.3 BIOLOGIA MOLECULAR Y GENETICA

La asociación entre anomalías de los cromosomas sexuales y el desarrollo de los tumores de células germinales ha sido bien establecida. Particularmente, individuos con disgenesia gonadal (Síndrome de Swyer (14) están en riesgo de desarrollar tumores gonadales de células germinales. Pacientes con síndrome de Klinefelter (47, XYY) tienen un incremento en el riesgo de desarrollar tumores germinales extragonadales. (10)

Los tumores pediátricos comúnmente son diploides o tetraploides y muestran ganancias de los cromosomas 1q, 3 y 20q, así como deleciones del 1p y 6q. En contraste, los tumores de los adolescentes son más comúnmente aneuploides, y suelen presentar ganancias en el cromosoma X(10) Más del 80% de los tumores germinales testiculares presentan característicamente una aberración cromosómica específica, el isocromosoma 12p (13)

Los tumores germinales tienden a metastatizar por vía linfática y hematogénea, sobre todo hacia los pulmones, aunque pueden localizarse metástasis en hígado, médula ósea, raramente a hueso y cerebro. (11)

La incidencia de tumores no gonadales es mayor durante la infancia, principalmente en sitios cercanos al eje central (13), siendo la histología más común el subtipo de senos endodérmicos en menores de 4 años (3), que crece predominantemente en el área sacrococcígea, testes y en menor frecuencia en mediastino y retroperitoneo. (13). En la segunda década de la vida, predominan los tumores gonadales. El mediastino es el sitio más común de localización extragonadal, y representa aproximadamente el 10 a 15% de todos los tumores mediastinales.

2.4 MARCADORES:

En la mayoría de los casos, los tumores malignos de células germinales secretan sustancias que pueden ser utilizadas como marcadores para el diagnóstico y seguimiento de dichos pacientes, además de ser indicadores de la agresividad biológica del tumor. Estos marcadores son la alfa fetoproteína (AFP), la beta gonadotropina coriónica humana (BGCH), y la deshidrogenasa láctica. (DHL)

Los germinomas puros (seminomas y disgerminomas) no secretan marcadores. Los tumores de senos endodérmicos, de origen embrionario, secretan AFP, mientras los coriocarcinomas, de origen sincitiotrofoblástico secretan únicamente BGCH. Los carcinomas embrionarios, que pueden dar origen tanto a tejido embrionario como sincitiotrofoblasto, pueden secretar ambos marcadores.

2.4.1.ALFA FETOPROTEINA: Es la proteína temprana predominante en el feto. Alcanza su pico de concentración en la semana 12 a 14 de gestación, y los niveles del adulto (10ng/mL) al año de vida. Su vida media es de 5 a 7 días.

EDAD	NIVELES SÉRICOS DE AFP (MEDIA +/- SD; NG/ML)
Prematuro	134,734 +/- 41,444
Recién Nacido	48,406 +/- 34,718
2 semanas	33,113 +/- 32,503
2 a 4 semanas	9,452 +/- 12,610
1 mes	2,645 +/- 3,080
2 meses	323 +/- 278
3 meses	88 +/- 87
4 meses	74 +/- 56
5 meses	46.5 +/- 19
6 meses	12.5 +/- 9.8
7 meses	9.7 +/- 7.1
8 meses	8.5 +/- 5.5

2.4.2. BETA GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA: EL valor normal es de 5mIU/mL, tiene una vida media de 24 a 36 horas. Su elevación implica presencia de sincitiotrofoblasto (coriocarcinoma) o de células gigantes de sincitiotrofoblasto. Puede darse elevación súbita durante el tratamiento por lisis de células tumorales.

2.4.3. DESHIDROGENASA LACTICA: Representa un marcador inespecífico. El nivel elevado se correlaciona con la masa tumoral (metástasis). La reducción de la actividad neoplásica se acompaña de disminución progresiva del nivel del marcador.

2.5 CUADRO CLINICO

El cuadro clínico de la presentación depende de la localización del tumor primario.

2.5.1. GONADALES:

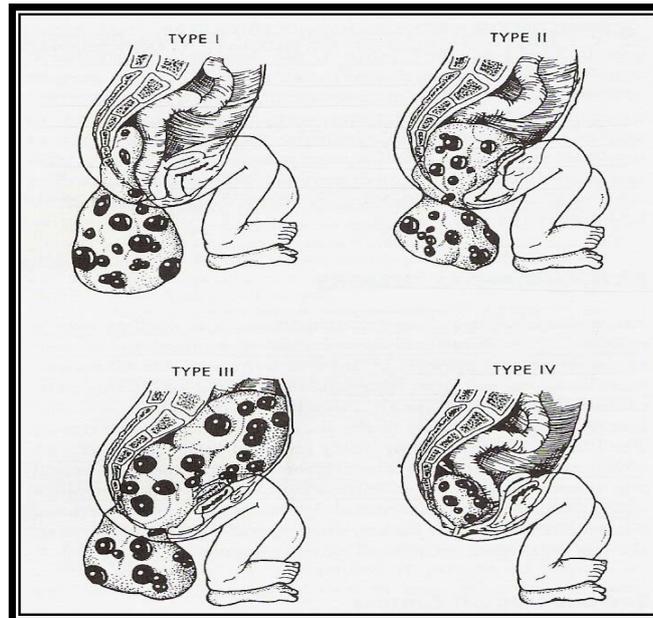
Testiculares: Representan el 1 a 2% del total de neoplasias que afectan al niño y adolescente y el 10% de los tumores germinales. Se presentan como una masa escrotal inicialmente asintomática. Entre un 15 y un 25% se asocia a hidrocele y en un 21% se han descrito hernias inguinales. Un gran número de casos debuta con enfermedad localizada. Las metástasis son por vía linfática inicialmente a ganglios retroperitoneales y vía hematógena hacia pulmón, hígado y médula ósea. (10)

Ováricos: Los tumores germinales representan el 87% de los tumores malignos del ovario. El ovario es la segunda localización en frecuencia, representando el 31% de los tumores de células germinales. El síntoma más frecuente es el dolor abdominal. El inicio puede ser agudo por una torsión del tumor o por rotura de un área necrótica, dando lugar a un abdomen agudo que puede ser interpretado como apendicitis. Otros signos frecuentes son el incremento del volumen abdominal o la palpación de una masa, fiebre, estreñimiento, hemorragia vaginal, amenorrea o disuria. (13)

EXTRAGONADALES:

Sacroccóigeo: Son los tumores de células germinales más frecuentes en la infancia, representando un 34% del total (13). Es un tumor que crece desde la región anterior del cóccix y generalmente se presenta como una masa externa o interna entre el ano y el cóccix. Predomina en niños menores de 2 años de edad, excepcionalmente se encuentra en niños mayores. Tiene una clara predilección por las niñas. Su aspecto varía desde una pequeña masa con un hoyuelo central, hasta el de una gran lesión pedunculada. La piel que recubre la masa puede ser normal, rugosa, lisa, a tensión e incluso ulcerada. Puede encontrarse un componente intrapélvico, que en algún momento causa síntomas de obstrucción intestinal o vesical. Un 90% se presenta con una masa externa visible. Se diferencian 4 diferentes categorías anatómicas: (10)

- TIPO I: Tumor predominantemente externo, con limitada extensión a la región sacra. Representa el 47% de los tumores en esta localización.
- TIPO II: Tumor con componente externo y similar extensión intrapélvica. Representa el 34%.
- TIPO III: Con un 9%, es un tumor con mínimo componente externo y extensión intraabdominal significativa.
- TIPO IV: 10% de los tumores sacroccóigeos. Es un tumor presacro internalizado sin evidencia de enfermedad externa.



Mediastino: Representa el 4% de los tumores germinales. Tienen preferencia por esta localización en los varones adolescentes. Hay también una mayor incidencia en pacientes con síndrome de Klinefelter. Las masas tumorales tienden a localizarse en el mediastino anterior. Puede presentarse con un cuadro de tos, sibilancias, dificultad respiratoria y hemoptisis, siendo menos intensos (los síntomas) en los adolescentes que en los niños pequeños.

Abdominales: Representan un 5% de los tumores germinales. La mayoría se localiza en el retroperitoneo, aunque ocasionalmente se han descrito casos en estómago, hígado, mesenterio y pared abdominal. Pueden presentarse con anorexia, vómitos y dolor abdominal.

Cabeza y cuello: Esta localización representa el 6% del total de los tumores germinales. La mayoría ocurre en menores de 1 año, siendo con gran frecuencia congénitos.

TERATOMAS:

Teratoma Maduro: es el subtipo histológico más común en la niñez. Son tumores diferenciados que contienen tejidos procedentes de una o más de las tres capas embrionarias: endodermo, mesodermo y ectodermo, por lo que puede encontrarse en ellos cualquier tipo de tejido como piel y sus apéndices, tejido adiposo, epitelio intestinal etc. (13). El teratoma maduro tiene comportamiento benigno, no secretan marcadores. Son tumores encapsulados, multiquísticos o sólidos cuando se localizan en las gónadas. Carecen de capsula bien definida cuando son extragonadales. (10) En algunas ocasiones son biológicamente activos, secretando enzimas y hormonas como insulina, hormona de crecimiento, prolactina y vasopresina.

Teratoma inmaduro: al igual que el maduro, está formado por tejidos de las 3 capas embrionarias, con características inmaduras de tipo neuroepitelial. Se clasifica en grados según las características y grado de la inmadurez:

- Grado 0, implica la ausencia de tejido inmaduro;
- Grado 1, presencia de un campo microscópico con signos de inmadurez;
- Grado 2, más de uno pero menos de cuatro focos neuroepiteliales de inmadurez, sin otros elementos somáticos de inmadurez;

- Grado 3, múltiples campos de tejido inmaduro tanto neuroepitelial como de otras características. (13)

Los de localización ovárica se asocian a gliomatosis peritonei (múltiples implantes peritoneales usualmente de origen neuronal) que no empeora el pronóstico. En niños tienen un comportamiento maligno únicamente cuando se encuentran en forma mixta, asociados a elementos de células germinales malignas, usualmente tumor de saco vitelino. (10).

2.6 DISTRIBUCION DE LOS TUMORES DE CELULAS GERMINALES SEGUN LOCALIZACION Y EDAD:

LOCALIZACIÓN	(%)	EDAD MEDIA
Sacrococcigeo	34%	< 1 mes
Ovario	31%	> 13 años
Testículo	10%	12 meses > 12 años
Craneal	7%	2 a 8 años
Mediastino	4%	> 12 años
Retroperitoneal	5%	12 meses
Cabeza y cuello	6%	RN a 12 meses
Vagina	2%	12 meses

2.7 ESTADIFICACION (ver Anexo I)

La estadificación depende de la localización del tumor primario: testicular, ovarico y extragonadal. Ver el anexo I.

2.8 FACTORES PRONOSTICOS:

2.8.1 Evaluación de Riesgo en Adultos

Consenso Internacional de Clasificación de los Tumores de Células Germinales (en adultos) (5)

En adultos, este tipo de tumores se disemina vía linfática y hematogena. Se reconoce que el pronóstico se relaciona no sólo con la extensión de la diseminación, sino también con el sitio primario (gonadal vrs extragonadal) y la producción de marcadores tumorales (AFP, GCH, y DHL) que reflejan la agresividad biológica del tumor, determinando que todos los factores anteriores se asociaban significativamente con progresión y sobrevida en análisis univariados. (LOG-RANK $p < .01$).

Los sitios primarios extragonadales son asociados a mayor riesgo de progresión y muerte comparado con los primarios testiculares. La sobrevida libre de evento (SLE) a 5 años para tumores mediastinales fue sólo de 35% La presencia de metástasis viscerales no pulmonares es claramente factor pronóstico adverso, asociado con sobrevida a 5 años de 50%. Los marcadores tumorales demuestran clara tendencia a disminuir la sobrevida en relación al incremento en los valores de los marcadores.

Análisis multivariable incluye la presencia o ausencia de cada sitio individual de enfermedad, así como metástasis viscerales no pulmonares, y el número total de sitios involucrados. Valores de marcadores tumorales son incluidos como (log) variables continuas. El modelo final incluye los niveles de AFP, GCH y DHL, sitio primario del tumor, presencia de metástasis viscerales no pulmonares. El grupo de buen pronóstico comprende el 60% de todos los pacientes, con sobrevida a 5 años de 91% (95% CI, 86% a 90%) y PFS a 5 años de 88%.

El grupo de pronóstico intermedio comprende al 26% de los pacientes (28% de los no seminomatosos, 10% seminomatosos), con sobrevida a 5 años de 79% (75% a 83%) y PFS a 5 años de 75%. Finalmente, el grupo de mal pronóstico define pacientes con sobrevida a 5 años de sólo 48% (42% a 54%) y PFS de 41%. Este grupo comprendió únicamente pacientes con tumores no seminomatosos y representó el 14% de todos los tumores germinales.

TUMORES DE CELULAS GERMINALES CLASIFICACION POR RIESGO		
CLASIFICACION	SEMINOMA	NO SEMINOMA
BUEN PRONOSTICO	Cualquier GCH Cualquier DHL	AFP <1,000ng/ml GCH <5,000mU/ml DHL <1.5 No metástasis Primario gonadal o Retroperitoneal
RIESGO INTERMEDIO	Cualquier GCH Cualquier DHL Metástasis viscerales no pulmonar Cualqueir sitio primario	AFP 1,000 a 10,000 ng/ml GCH 5,000 a 50,000mU/ml DHL 1.5 a 10 No metástasis Primario gonadal o Retroperitoneal
ALTO RIESGO	No aplicable	AFP ≥ 10,000 GCH ≥ 50,000 DHL ≥ 10 X Primario mediastinal Metástasis viscerales no pulmonar (hígado, hueso, cerebro, pulmón)

Tomado de Concenso Internacional de Clasificación de tumores de Células Germinales. JCO Vol. 15, No. 2 Febrero 1997.

2.8.2 Evaluación de riesgo en estudios pediátricos

El estudio pediátrico del grupo francés (1), en análisis multivariable demuestra que: edad menor de 10 años (P = .27), primario mediastinal o sacrococcígeo (P = .05), valores elevados de AFP (P<.001) se asocian a PFS pobre, pero sin influencia significativa sobre la sobrevida global. Los métodos multivariables clásicos identificaron los niveles elevados de AFP como el valor pronóstico más importante. Niveles mayores de 10,000ng/mL caracterizan a los niños con alto riesgo de fallo y mal pronóstico. Al excluir los niveles de AFP, estadio de la enfermedad (P = .025) y sitio primario (P = .008) correlacionan significativamente con fallo. En base a los coeficientes de regresión se estableció el índice pronóstico para la estratificación de los pacientes en grupos de riesgo.

- Grupo de mal pronóstico: Pacientes con niveles de AFP > 10,000ng/mL, o estadio III, primario extragonadal o retroperitoneal. (índice pronóstico mayor de 3)
- Grupo intermedio: Pacientes con enfermedad estadio III, primario extragonadal no retroperitoneal, y niveles de AFP menores a 10,000ng/mL. (índice pronóstico de 1 a 3)
- Grupo de buen pronóstico: Pacientes con enfermedad estadio I y II, niveles de AFP < 10,000ng/mL, con primario gonadal. (índice pronóstico cero)

2.9 DISTRIBUCION SEGUN GRUPOS DE RIESGO:

Después de haberse realizado varios estudios con diferentes regímenes terapéuticos, el intergrupo norteamericano POG-CCG, evaluó el regimen PEB en relación al estadio de la enfermedad. Los resultados demostraron que para pacientes con tumores testiculares estadio II, y tumores ováricos estadio I y II, utilizando cirugía y PEB x 4, la EFS a 6 años fue de 100% para los tumores testiculares y de 92.9% para tumores ováricos. En pacientes con tumores gonadales estadios III y IV y extragonadales malignos estadios I a IV, se obtuvo EFS de 80.5%. El valor de marcadores tumorales – AFP y BGCH – no demostraron valor pronóstico significativo.

Basados en estos resultados fue propuesta la distribución para terapia según grupos de riesgo, basados en el estadio y localización del tumor primario. (Riesgo Estándar [RE], Riesgo Intermedio [RI] y Riesgo Alto [RA])

LOCALIZACION	Teratoma inmaduro	ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III	ESTADIO IV
GONADAL	RE	RE	RI	RI	RI
EXTRAGONADAL	RE	RI	RI	RA	RA

2.10 TRATAMIENTO:

La sobrevida de los pacientes con tumores de células germinales era pobre antes del uso efectivo de quimioterapia, alcanzando sobrevida de menos de un 20% (7 y 10). El uso de ciclofosfamida mejoró el pronóstico para pacientes en estadios tempranos, pero no en estadios avanzados. (7,10). El abordaje multidisciplinario, y sobre todo de esquemas quimioterapéuticos que contenían cisplatino (régimen de Einhorn: cisplatino, etopósido y bleomicina) alcanzó tasa de 100% de remisión completa en pacientes adultos con tumores testiculares y de 75% a más del 90% para tumores malignos del ovario y no gonadales extracraneales (1,6,7) revolucionando por completo el pronóstico.

El intergrupo COG-CCG de EEUU (2) en el estudio POG9048/CCG8891 utilizando cirugía y PEB X 4 para pacientes con tumores testiculares estadio II o tumores ováricos estadios I y II. La SLE a 6 años de 100% para tumores testiculares y de 92.9% para tumores ováricos. El estudio POG9049/CCG8882 evaluó la intensificación de la dosis de cisplatino (40mg/m²) vs la dosis estándar (20mg/m²). En este estudio demostró la tendencia a mejorar el pronóstico en los pacientes que recibieron altas dosis de cisplatino, La SLE fue mayor en el grupo de HDPEB comparado con el esquema normal (EFS 89.6% ± 3.6% vs 80.5% ± 4.8%), pero la sobrevida total fue similar para ambos esquemas (91.7% para HDPEB vs 86% para PEB). Sin embargo, el régimen de altas dosis fue significativamente más tóxico (pérdida en audición en 76% con HDPEB vs 19% con PEB). Concluyendo que las altas dosis de cisplatino era muy tóxico. Estudios posteriores evaluaron el uso de amifostatina para disminuir los efectos tóxicos del cisplatino, sin embargo no se demostró ninguna ventaja con la adición de este a los regímenes terapéuticos (16).

El grupo inglés de UKCCSG (6, 8) reportó una sobrevida global de 87% para tumores malignos localizados tratados con altas dosis de dactinomicina, ciclofosfamida, vinblastina, bleomicina y cisplatino o carboplatino (aunque con toxicidad inaceptable), ya que las dosis convencionales de vincristina, dactinomicina y ciclofosfamida demostraron ser inefectivas (EFS de 8%). Luego, sobrevida de 83% en pacientes tratados con PEB (6,), (56 a 100% según el estadio) y EFS de 91% en pacientes tratados con PEB/VIP (vinblastina, ifosfamida y cisplatino). 87% en pacientes con tumores extragonadales tratados con JEB. (6).

La mayoría de los niños con tumores germinales son sobrevivientes a largo plazo. Los esfuerzos se han centrado en reducir la toxicidad. Una alternativa al uso del cisplatino es el régimen JEB (Etopósido $120\text{mg}/\text{m}^2$ x 3 días, carboplatino $600\text{mg}/\text{m}^2$ día 2, y bleomicina $15\text{U}/\text{m}^2$ día 3), que demostró tener eficacia comparable y menor toxicidad. Mann et al (7) reportan una sobrevida total en pacientes con estadio II-IV fue de 91% y sobrevida libre de evento de 88% a 53 meses de seguimiento, con el cambio de cisplatino por carboplatino.

Ototoxicidad inducida por cisplatino fue reportada en 58% de los niños tratados con diferentes protocolos en St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, TN) entre 1962 a 1988 (7) y en 10% de los niños británicos a quienes se trató con PEB. Ototoxicidad grado 3 y 4 fue reportada en niños tratados con el protocolo del Intergrupo POG/CCG, especialmente en la cohorte que incluía altas dosis de cisplatino. (7) El cisplatino causa toxicidad renal que afecta al 45% de los sobrevivientes británicos y aproximadamente al 25% de los niños en los estudios MAKEI 89. (7)

Estudios realizados en niños, por el grupo francés, estudio TGM90, que incorporó carboplatino demostró resultados inferiores a aquellos protocolos utilizando cisplatino. Sin embargo, la dosis y la intensidad de la dosis del carboplatino en el TGM90 era baja, (dado a $400\text{mg}/\text{m}^2$, administrado cada 6 semanas). Los resultados del UKCCSG con JEB (con dosis de carboplatino a $600\text{mg}/\text{m}^2$ por curso, administrado cada 3 ó 4 semanas) demostraron resultados superiores. (2,8) Lo anterior sugiere que el carboplatino es un sustituto aceptable para el cisplatino si se utiliza a una dosis e intensidad adecuadas. (7,8). La toxicidad más común del carboplatino es la mielosupresión, sin muertes reportadas. (7) Sin embargo, como se describe anteriormente, el PEB continúa siendo el estándar en pacientes con tumores germinales avanzados.

En niños, la bleomicina produce más toxicidad pulmonar que en adultos. Dosis bajas de bleomicina, $15\text{mg}/\text{m}^2$, a diferencia del régimen original de Einhorn que la utiliza a dosis de $30\text{mg}/\text{m}^2$, ha demostrado ser efectiva. (protocolo COG).

2.10.1. Experiencia en Guatemala

Desde el año 2000, la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica de Guatemala utilizó un protocolo uniforme: PEB (usando dosis $20\text{mg}/\text{m}^2$ de cisplatino). La inducción son 4 ciclos, después de los cuales se realiza evaluación con tomografías. Si hay enfermedad residual se realiza una cirugía de segunda vista, con resección de tumor residual. Si en patología se demuestra tumor viable, se dan 2 ciclos más, de lo contrario se considera fin de tratamiento.

Desde abril de 2000 hasta diciembre de 2007 se han tratado 73 pacientes. Cincuenta y siete por ciento de sexo masculino (57.5%). En cuanto a la distribución por histología, tenemos predominio de los TCG Mixtos (31.5%), seguidos por los Disgerminomas (17.8%), Tumor de Senos Endodérmicos (17.8%), Teratoma Inmaduro (11%), Carcinoma embrionario (8.2%) y por último el teratoma maduro (4%). Un 6.8% de los pacientes fueron catalogados únicamente como Tumor Germinal (por clínica y/o estudios de gabinete), debido a que por el mal estado general en que llegaron a la UNOP no pudieron ser llevados para la toma de biopsia. Todos estos pacientes tenían estadios avanzados de la enfermedad, no recibieron

ningún ciclo de quimioterapia, y la mayoría murió dentro de la primera semana de su llegada a la UNOP. Los estadios avanzados (III y IV) ocupan la mayor parte (52%), en relación a lo estadios tempranos (35.6%) (en 12% se desconoce el estadio). Al analizar la respuesta a la quimioterapia después del 4to. Ciclo, encontramos que 18 pacientes (24%) alcanzaron una respuesta completa, considerando terapia completada después del 4to. Ciclo. Los pacientes que no alcanzaron una RC después del 4to. Ciclo, y que recibieron 2 ciclos más después de la cirugía de segunda vista fueron 15 (20%). 17 pacientes (23%) no recibieron quimioterapia sino quedaron únicamente en observación y seguimiento.

3. DISEÑO DEL ESTUDIO

Este estudio de tratamiento de tumores germinales, no del SNC, usará tratamiento según riesgo. Pacientes con riesgo bajo recibirán únicamente cirugía, riesgo intermedio JEB y riesgo alto PEB. El esquema de estratificación según riesgo se basa en localización del primario y estadio, y se deriva de los resultados de los estudios POG9048/CCG8891 y POG9049/CCG8882 discutidos anteriormente.

LOCALIZACION	Teratoma inmaduro	ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III	ESTADIO IV
GONADAL	RE	RE	RI	RI	RI
EXTRAGONADAL	RE	RI	RI	RA	RA

3.1. Bajo Riesgo:

- Teratoma inmaduro, gonadal y extragonadal.
- Tumores gonadales estadio I (con normalización de marcadores tumorales después de la cirugía).
- Teratomas maduros e inmaduros **sin** componentes malignos.

Después de la cirugía (resección completa), únicamente se observarán. Si presentaran recaída de la enfermedad, deberán ser tratados con el régimen PEB standard.

3.2. Riesgo Intermedio:

- Pacientes con tumores gonadales , estadio II a IV.
- Pacientes con tumores extragonadales, estadios I-II.

Serán tratados con esquema JEB, cada 3 semanas por 2 ciclos, después de lo cual se hará evaluación. Si RC en primera evaluación, dar 2 ciclos más y considerar cirugía y fin de tratamiento. Si Remisión parcial, hacer nueva evaluación con estudios de imágenes y marcadores tumorales y considerar cirugía de "segunda vista". Si aún hay enfermedad viable (por patología), se darán 2 ciclos más y una nueva evaluación.

3.3. Alto Riesgo:

- Pacientes con tumores extragonadales estadios III y IV.

PEB en ciclos administrados cada 21 días, por 2 ciclos, después de lo cual se hará evaluación, si RC dar 2 ciclos más y considerar cirugía y fin de tratamiento. Si Remisión parcial, hacer nueva evaluación después de 4 ciclos. Para disminuir la exposición a quimioterapia innecesaria, se efectuará cirugía de segunda vista, y se valorarán 2 ciclos más de quimioterapia si hay enfermedad viable.

4. ELEGIBILIDAD DE PACIENTES

- Edad de 0 a 18 años con diagnóstico clínico e histológico confirmado de tumor de células germinales, gonadal o extragonadal no de sistema nervioso central, que no hayan recibido tratamiento con radioterapia o quimioterapia previamente.
- Función renal y pulmonar normal.
- HIV negativos

5. FACTORES PRONÓSTICOS

Como se mencionó anteriormente, los principales factores pronósticos a tomar en cuenta serán:

- Localización del primario (gonadal vs. Extragonadal).
- Estadio de la enfermedad.

6. ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

Todos los pacientes deberán contar con los siguientes estudios de diagnóstico:

- TAC o resonancia magnética del tumor primario.
- TAC de tórax.
- Radiografía de tórax.
- Gamagrafía ósea (opcional)
- Citología de líquido peritoneal (en caso de tumores ováricos).
- Biopsia o resección quirúrgica del primario.
- Niveles de AFP, GCH y DHL pre y post operatorio.
- Química completa (Na, K, Bun, Cr, Mg, Ca) hemograma completo, TP, TPP.
- Patología confirmada.
- Espirometría (de ser posible).
- Audiometría o potenciales evocados auditivos, según edad del paciente (de ser posible)

7. ESTADIFICACION.

La estadificación se hará de acuerdo a la localización del tumor primario.
Ver Anexo I.

8. GUIAS QUIRÚRGICAS

- Resección quirúrgica completa es el tratamiento de elección en los tumores benignos como los teratomas. Con lesiones malignas (10) la resección completa está indicada si es posible y causa mínima morbilidad
- Dada la disponibilidad de agentes quimioterapéuticos efectivos, la resección completa deberá diferirse si con esta se ponen en peligro estructuras vitales.
- Deberá evitarse la realización de cirugía mutilante.
- Considerar la realización de biopsia (10) si no puede realizarse la resección completa. Es preferible limitar el uso o no utilizar el electrobisturí para evitar la producción de necrosis que puede influenciar el diagnóstico. La biopsia será tomada a cielo abierto.
- Si la patología reporta residuo microscópico en los márgenes de la resección inicial, o si ha quedado residuo macroscópico, deberá realizarse una reintervención quirúrgica después de la primera evaluación. (ver anexo)
- La biopsia de los ganglios regionales deberá realizarse al momento de la cirugía inicial a diagnóstico.

8.1 INDICACIONES QUIRÚRGICAS ESPECIALES, SEGÚN LOCALIZACIÓN DEL PRIMARIO:

- Testículo: cualquier masa de testículo que sea sospechosa de malignidad (no dolorosa y dura) debe extirparse a través de una incisión inguinal que incluye el cordón espermático en bloque. No hay necesidad de hacer una disección de nódulos linfáticos pélvicos o abdominales si no hay evidencia de nódulos mayores de 2cm en la TAC de abdomen. Si los nódulos $\geq 2\text{cm}$, **se recomienda disección para estadiaje**.
- Ovario: deberá tratar de hacerse una resección total al momento del diagnóstico inicial. Si no es posible, deberá realizar biopsia. Ooforectomía o salpingo-ooforectomía unilateral, biopsia del otro ovario, biopsia de nódulos linfáticos regionales, y lavado peritoneal.
- Tumores primarios del área sacrococcígea deben discutirse con oncología para ver la posibilidad de resección completa o no. Preservación de estructuras vitales (vagina, útero, ovarios, plexo sacro, intestino [colon, sigmoide, ano]) es esencial. Remover el cóccix a primera o segunda cirugía. Si el cóccix no se removió a diagnóstico y la resección fue completa, debe removerse en una 2da operación.

8.2 SEGUNDA CIRUGIA:

Luego de la inducción, si existe tejido residual en la evaluación radiográfica, se hará otra cirugía exploratoria. En caso de tumores sacrococcígeos, siempre debe removerse el cóccix (durante la primera o segunda cirugía), puesto que el no removerlo resulta en 30-40% recidivas locales.

9. ANATOMIA PATOLÓGICA e HISTOLOGÍA

En el diagnóstico de tumor de células germinales se utiliza hematoxilina y eosina, tinciones especiales e inmunohistoquímica (alfafetoproteína, beta gonadotropina coriónica, antígeno carcinoembriogénico) son indispensables. Las características histológicas varían según el subtipo histológico: Disgerminoma, Tumor de Senos Endodérmicos, Teratomas (maduro-inmaduro), etc..

10. TRATAMIENTO

El tratamiento se administrará en base a los diferentes grupos de riesgo, (ver anexo)

- **BAJO RIESGO:** Únicamente observación. Hay que documentar normalización completa de marcadores tumorales. Si los marcadores no se normalizan según su vida media el paciente será asignado al grupo de riesgo intermedio.
- **RIESGO INTERMEDIO:** Se darán 2 ciclos de **JEB** (carboplatino, etopósido y bleomicina) con un intervalo de 3 semanas entre cada uno, luego se hará evaluación con tomografías, si Remisión completa dar 2 ciclos más y considerar cirugía y fin de tratamiento. Si remisión parcial, se darán 2 ciclos más de quimioterapia y nueva evaluación con tomografías. Según resultados de estudios valorar segunda cirugía. Si tumor residual viable (en segunda cirugía) dar 2 ciclos más de quimioterapia. Si no hay tumor residual viable, considerar fin de tratamiento.
- **ALTO RIESGO:** Se tratará a los pacientes con 2 ciclos de **PEB**, con un intervalo de 3 semanas entre cada uno, y evaluar con imágenes, si Remisión completa dar 2 ciclos más y considerar cirugía y fin de tratamiento. Si remisión parcial, se darán 2 ciclos más de PEB y nueva evaluación con tomografías, considerando la necesidad de

cirugía de segunda vista según resultados. Según resultados de patología en segunda cirugía , valorar 2 ciclos más de PEB.

10.1 PLAN DE TRATAMIENTO:

Después de confirmado el diagnóstico, la estadificación completa y la adjudicación de riesgo, se procede a empezar la quimioterapia. Asegurar que la función renal es normal y que el cálculo de función renal usando el método de Schwartz es normal para la edad. Antes de cada ciclo de quimioterapia, el RAN debe ser 1000 y el recuento de plaquetas de 100,000.

10.1.1.Inducción:

10.1.1.A .Riesgo Intermedio

Carboplatino – 600mg/m² en el día 1 del ciclo, semanas 0, 3, 6 y 9

Etopósido – 120mg/m² IV en infusión de 2 horas, por 3 días consecutivos (día 1 a 3) en cada ciclo, semanas 0, 3, 6 y 9.

Bleomicina – 15UI/m² IV en 15 minutos, únicamente el día 1 del ciclo, semanas 0, 3, 6, 9.

En niños menores de 10 kilos de peso, y/o menores de año, la dosis deberá ser por kilo de peso de la siguiente manera:

Carboplatino - 20 mg/m² IV en el día 1 del ciclo, semanas 0, 3, 6 y 9.

Etopósido – 4 mg/m² IV en infusión de 2 horas, por 3 días consecutivos (día 1 a 3) en cada ciclo, semanas 0, 3, 6 y 9.

Bleomicina – 0.5U /m² IV en 15 minutos únicamente el día 1 del ciclo, semanas 0, 3, 6 y 9.

10.1.1.B .Alto Riesgo

Cisplatino 20mg/m² IV, infusión de 1 hora, por 5 días consecutivos (día 1 a 5) de cada ciclo, semanas 0, 3, 6, y 9.

Etopósido – 100mg/m² IV en infusión de 1 hora, por 5 días consecutivos (día 1 a 5) en cada ciclo, semanas 0, 3, 6, 9.

Bleomicina – 15UI/m² IV en 15 minutos, únicamente el día 0 del ciclo, semanas 0, 3, 6, 9

NOTA: En niños menores de 10 kilos de peso y/ o menores de un año, las dosis serán por kilo de peso de la siguiente manera:

Cisplatino – 0.66 mg/m² IV, infusión de 1 hora por 5 días consecutivos (día 1 a 5) de cada ciclo, semanas 0, 3, 6 y 9.

Etopósido – 3.33 mg/m² IV, infusión de 1 hora, por 5 días consecutivos (día 1 a 5) en cada ciclo, semanas 0, 3, 6 y 9.

Bleomicina 0,5U /m² IV en 15 minutos únicamente el día 0 del ciclo semanas 0, 3, 6 y 9.

Antes de empezar el cisplatino, debe empezarse hidratación con D51/2 NS con 10g/L de manitol y 20meq/L de KCl a 125cc/m²/h hasta que la excreta urinaria alcance 80cc/m²/h o 3cc/kg/h (si menor de 1m²). La hidratación debe continuar durante los 5 días. Durante la inducción, después del 2do. ciclo de quimioterapia deberá realizarse evaluación con tomografías y valoración de marcadores tumorales.

10.1.2. Control Local:

Luego de la recuperación de las cuentas sanguíneas después de la quimioterapia de la semana 6, regularmente la semana 9, se hará evaluación con TAC de primario y TAC de pulmones. Si hay tumor residual, se hará una segunda cirugía para remover el tejido y se evaluará usando patología. **VER SECCION X.**

Si en patología hay evidencia de tumor **viable** con o sin márgenes positivos, se dará 2 ciclos más de quimioterapia (ver continuación). Luego, se hará otra evaluación radiológica, si negativo, entra a seguimiento. Si positivo, se discute en clínica de tumores y evaluará radioterapia local.

Si en patología no hay evidencia de tumor, se considera terapia terminada y entra a seguimiento.

10.1.3. Consolidación:

Si hay evidencia patológica de tumor durante la segunda cirugía, se dará 2 ciclos más de quimioterapia, esquema según estadio, en semanas 12 y 15.

10.2 INFORMACION DE LAS DROGAS A UTILIZAR

- **BLEOMICINA:** Es una mezcla de glicopéptidos citotóxicos aislados a partir de *Streptomyces verticillus*. De las 13 fracciones identificables, los principales componentes son Bleomicina A2 y B2. Rompe las cadenas de AND produciéndose acumulación de células en fase G₂, ya que su efecto es específico del ciclo celular. En la mayoría de las células del organismo, a excepción de la piel y el pulmón hay una enzima (hidrolasa de bleomicina) que inactiva a la bleomicina. Esto explica la acción selectiva contra tumores epidermoides y su toxicidad epitelial y pulmonar. No es una droga mielosupresora. La toxicidad limitante es la pulmonar. Con dosis totales superiores a 450 UI, la incidencia de fibrosis pulmonar es superior al 5% de casos y tiende a incrementarse. La irradiación pulmonar y la administración de oxigenoterapia incrementan la toxicidad pulmonar. Otros efectos secundarios incluyen náusea, vómitos, reacciones de hipersensibilidad y fenómeno de Raynaud. Las dosis habituales son de 10 – 20UI/m² vía sucutánea, intramuscular o intravenosa, una ò 2 veces por semana, o en infusión continua por 5 días.
- **CISPLATINO:** Su molécula como tal es inactiva. Consta de un átomo de platino unido por enlace covalente a dos átomos de cloro y a dos grupos amino. Para su activación necesita penetrar a nivel intracelular donde los iones cloro son sustitidos por grupos hidroxilo. Este complejo activado reacciona con los sitios nucleofílicos en el ADN, ARN o proteínas, resultando en la formación de uniones covalentes, muy similar al mecanismo de los agentes alquilantes. Es un citostático no dependiente del ciclo celular, aunque es más activo en la fase G₁. Los efectos dosis-limitante son renales (esta toxicidad es acumulativa y dosis dependiente), digestivos (náuseas y vómitos severos) y nerviosos (neuropatía periférica). Otros efectos son la ototoxicidad (acumulativa y dosis dependiente), hematológicos, cardiovasculares, electrolíticos (hipomagnesemia). La mielosupresión es moderada. Su fase de distribución es muy rápida, de 25 a 80 minutos, con lenta eliminación secundaria, y vida media de 60-70 horas. Tres horas después de la inyección en bolus y 2 horas después del final de una infusión de 3 horas, 90% del platino plasmático está unido a proteínas. El platino continua presente en los tejidos por al menos 180 días después de la administración.
- **ETOPOSIDO:** Es un derivado semisintético de la podofilotoxina que proviene de la planta mandrágora *Podophyllum peltatum*. Actúa provocando roturas en las hebras de AND por interferencia con la enzima Topoisomerasa II, actuando en las fases S y G₂

del ciclo celular. La primera toxicidad limitante es la mielosupresión, también se incluyen náuseas, vómitos, flebitis, neuropatía periférica, toxicidad hepática y mucositis. Son frecuentes las reacciones de hipersensibilidad con rash, urticaria, y angioedema. Reacciones graves de anafilaxia son menos frecuentes. La complicación más preocupante es el desarrollo de segundas neoplasias, principalmente LEUCEMIAS AGUDAS, con un riesgo establecido de 5 a 12% en niños previamente tratados de leucemia, y de 1% en niños con tumores sólidos, sin tener ninguna correlación con la dosis.

- **CARBOPLATINO** Sintetizado en 1981 en una búsqueda de análogos del cisplatino con menor toxicidad renal y auditiva. Dado que es más soluble que cisplatino su eliminación a través del riñón es más rápida y fácil, lo que lo hace un derivado menos nefrotóxico. La mielosupresión es su toxicidad limitante, produce principalmente trombocitopenia, siendo el nadir la tercera semana, incluso puede darse la recuperación hasta la sexta semana. Puede producir náuseas y vómitos, pero no son importantes, así como la oto y neurotoxicidad. Puede producir reacciones de hipersensibilidad. Debe darse soporte de magnesio debido a que puede producir caídas en el magnesio sérico cuando se utiliza a altas dosis.

10.3 MODIFICACIONES AL TRATAMIENTO

- Cisplatino / Carboplatino:

Neutropenia - no dar dosis si RAN es menor de 1000 a la fecha que corresponda, esperar 1 semana y reevaluar. Si se retrasa tratamiento otra semana, considerar G-CSF en el siguiente ciclo.

Trombocitopenia – no dar siguiente ciclo de quimioterapia hasta que plaquetas \geq 100,000/ μ L. Esperar 1 semana y reevaluar.

Hipomagnasemia, hipocalcemia e hipokalemia – Dar suplementos orales si magnesio, calcio o potasio bajos. Asegurar que función renal sea normal por Schwartz. Si anormal, hacer GFR o aclaramiento de creatinina. No parar quimioterapia pero corregir electrolitos.

- Etopósido (VP-16):

Hipotensión: parar la infusión y dar más despacio: 2-3 horas. En las siguientes dosis dar en 2-3 horas.

Anafilaxis: parar infusión y dar benadryl, hidrocortisona y epinefrina si es necesario. No dar más la droga

Neutropenia: no dar dosis si RAN es menor de 750 a la fecha que corresponda, esperar 1 semana y reevaluar. Si se retrasa tratamiento otra semana, considerar G-CSF en el siguiente ciclo.

Trombocitopenia – no dar siguiente ciclo de quimioterapia hasta que plaquetas \geq 100,000/ μ L. Esperar 1 semana y reevaluar.

10.4 TRATAMIENTO DE SOPORTE

- Todos los pacientes tratados con quimioterapia y radioterapia serán seguidos cercanamente para determinar la necesidad de transfusiones y antibióticos.
- Transfusiones: Las transfusiones de sangre se darán a todos los pacientes si tienen una hemoglobina menor de 7. Transfusiones de plaquetas se darán a todos los

pacientes si tienen un recuento de plaquetas menor de 10,000/mm³ o si están sangrando. Las transfusiones serán reportadas en las papeletas de seguimiento.

- Fiebre y neutropenia: Si el paciente tiene fiebre y un recuento absoluto de neutrófilos menor de 500/mm³, se le ingresa al hospital y se administran los antibióticos de amplio espectro (ceftazidima o piperacilina/tazobactam ± aminoglicósido). Cultivos de sangre, orina y otros indicados serán hechos antes de empezar los antibióticos. Todas las admisiones e infecciones serán reportadas en las papeletas de seguimiento.

10.5 SEGUIMIENTO DURANTE TRATAMIENTO

ESTUDIOS	Al diagnóstico	Cada Ciclo	Ciclo 2, 4 y 6	Fin de estudio
Historia	X	X	X	X
Examen físico	X	X	X	X
AFP, BGTC*	X			X
Hemograma	X	X	X	X
Electrolitos, CA, PO ₄ , Mg, BUN, Cr, Schwartz	X	X ¹	X	X
AST, ALT, Bili, proteína total, albumina	X	X	X	X
Proteína total y albumina	X	X	X	X
Evaluación TAC/RM y otros	X	-	X ²	X ²
TAC tórax	X	-	X ²	X ²
Audiometría	X	-	X*	X
Aclaración de creatinina si Cr anormal				

*AFP- alfafetoproteína; BGTC-beta gonadotropinacoriónica
¹- Monitorizar diario durante quimioterapia
²- Ver tabla en sección X para decisión

- Metastásico: Se evaluará al paciente en la semana 6, 12 y al final del tratamiento. Deberá realizarse además de la TAC o RMN del primario, SCAN óseo (si existían lesiones óseas al diagnóstico). AFP y/o GCH al inicio de cada ciclo si positivo al diagnóstico.
- No Metastásico: Se evaluará al paciente en la semana 6, 12 y al final del tratamiento. Deberá realizarse TAC o RMN del primario y TAC pulmonar. AFP y/o BGTC al inicio de cada ciclo si positivo al diagnóstico.

10.6 AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO

Después de finalizar el tratamiento se dará seguimiento al paciente cada mes con Examen físico y AFP/GTC (si positivo a diagnóstico). Cada 3 meses: TAC o resonancia magnética del primario y TAC de pulmones por 1 año. Luego, 2 veces al año por otro año y luego solamente con examen físico.

11. CRITERIOS DE RESPUESTA

Tabla de decisiones después de 4 ciclos de quimioterapia

Imágenes	Marcador tumoral	Después 2da cirugía	Histología 2nd cirugía	Continuar quimioterapia
NER	Normal*	No indicada	Ninguna	No
NER	Elevado*	No indicada	Ninguna	Si
Tumor residual	Elevado	Res. Completa	Maligno	Si
Tumor residual	Elevado	Res. Completa	Benigno	Si
Tumor residual	Elevado	Res. Incompleta	Maligno	Si
Tumor residual	Elevado	Res. Incompleta	Benigno	Si
Tumor residual	Normal	Res. Completa	Maligno	Si
Tumor residual	Normal	Res. Completa	Benigno	No
Tumor residual	Normal	Res. Incompleta	Maligno	Si
Tumor residual	Normal	Res. Incompleta	Benigno	No
Tumor residual	Normal	No hecha	Ninguna	No

NER- No enfermedad residual,

*Normal- AFP y BGTC han retornado a normal ó si la AFP es mayor a 40,000ng/mL al diagnostico, el nivel despues de 4 ciclos ha disminuido según la vida media de 5 días (consultar a investigador principal)

Se utilizará el RECIST (CRITERIOS DE EVALUACION DE RESPUESTA PARA TUMORES SOLIDOS) del NCI.

11.1 ENFERMEDAD MEDIBLE: La presencia de una lesión que pueda ser medida adecuadamente en al menos una dimensión en su diámetro mayor. Con TAC helicoidal, las lesiones deben tener al menos 10mm de diámetro. El mismo método utilizado para identificar y medir la lesión inicial deberá ser utilizado para el seguimiento.

11.2 CUANTIFICACION DE LA CARGA TUMORAL: La suma del diámetro mayor de la lesión será calculado y reportado como medida de la enfermedad.

11.3 RESPUESTA COMPLETA: Desaparición de las lesiones. Si está disponible realizar inmunocitología, este será el método a utilizar para descartar presencia de enfermedad viable. Pacientes con elevación de GCH deben tener normalización en los niveles. Pacientes con elevación de AFP <40,000 al diagnóstico, deberán tener niveles normales. Para pacientes con AFP >40,000, valores por arriba de lo normal para edad.

11.4 RESPUESTA PARCIAL: Disminución de al menos 30% de la enfermedad medible al diagnóstico. En pacientes con elevación de marcadores, se espera una disminución de 90%.

11.5 ENFERMEDAD ESTABLE: No la suficiente disminución para catalogar con respuesta parcial, pero no el suficiente aumento para catalogar como enfermedad progresiva, tomando como referencia la lesión más pequeña medida al inicio del tratamiento.

11.6 ENFERMEDAD PROGRESIVA: Un incremento de por lo menos 20% en la enfermedad medible, tomando como referencia la lesión más pequeña medida y reportada al diagnóstico, o la aparición de nuevas lesiones, o incremento en los niveles de los marcadores tumorales.

12. CRITERIOS PARA FINALIZAR TRATAMIENTO

Si en cualquier momento o en una de las evaluaciones radiográficas y/o examen físico existe evidencia de progreso de la enfermedad a pesar del tratamiento, se considera al paciente como fallo primario del tratamiento y se retirará del protocolo. Esta decisión se hará en clínica de tumores o en sección con todos los hemato-oncólogos.

Si al finalizar el tratamiento (4 ciclos de inducción) existe resolución completa del tumor, esto se considera respuesta completa y se finaliza el tratamiento e inicia el seguimiento. Si todavía existe una masa después de 4 ciclos de inducción, se procederá a una segunda cirugía con

la intención de reseca todo el tumor. Si el tumor es únicamente cicatriz o tumor muerto, se finaliza el tratamiento y entra en seguimiento. Si al revisar la patología existe tumor vivo, se procederá a dar 2 ciclos más de terapia con JEB o PEB. Si después de estos ciclos no existe masa, se procederá a finalizar tratamiento con quimio/radioterapia y empezar el seguimiento cada 3 meses.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Baranzelli M.C, Kramar A, Bouffet E, Quintana E, Rubie H, Edan C, Patte C. Prognostic Factors in Children with Localized Malignant Nonseminomatous Germ Cell Tumors. *Journal of Clinical Oncology*. Vol 17, No. 4 (April), 1999: pp 1212 – 1218.
2. Cushing B, Giller R, et al. Randomized Comparison of Combination Chemotherapy with Etoposide, Belomycin, and Either High Dose or Standard-dose Cisplatin in Children and Adolescents with High-risk Malignant Germ Cell Tumors: a Pediatric Intergroup Study – Pediatric Oncology Group 9049 and Children’s Cancer Group 882. *Journal of Clinical Oncology*. Vol 22, No. 13 (July), 2004: pp 2691 – 2700.
3. Göbel U, Schneider D.T, Calaminus G, Jürgens H, Spaar H, Stemschulte W, Waag K, Horms D. Multimodal Treatment of Malignant Sacrococcygeal Germ Cell Tumors: A Prospective Analysis of 66 Patients of the German Cooperative Protocols MAKEI 83/86 and 89. *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 19, No. 7 (April), 2001: pp 1943-1950.
4. Hsiao H, Liu Y, Tsai H, Cheng Y, Chou S, Choung I, Yang W, Liu T, Ling S. Poor Outcome in Patients with Primary Malignant Mediastinal Germ Cell Tumors. *Kaohsiung J Med Sci*. December 2005. Vol 21, No. 12. pp 561-564.
5. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: A Prognostic Factor-based Staging System for Metastatic Germ Cell Cancers.
6. Lo Curto M, Lumia F, Alaggio R, Cecchetto G, Alamsio P, Indolfi P, Siracusa F, Bagnudo S, De Bernardi B, De Laurenti T, Di Cataldo A, Tamaro P. Malignant Germ Cell Tumors in Childhood: Results of the First Italian Cooperative Study “TCG 91”. *Med Pediatr Oncol* 2003; 41:417 – 425
7. Pickerton R, McElwain T, Horwich A, Pichard J. Carboplatin (JM8), VP16, bleomycin (JEB) in children with malignant germ cell tumours (MGCT). Abstracts for SIOP XIX meeting, Jerusalem, Sept 1987. *Med Pediatr Oncol* 15:296-97, 1987 (abs 19)
8. Mann J, Robinson K, Gornall P, Sakal M, Gray E, McKeever P, Hale J, Bailey S, Oakhill A. The United Kingdom Children’s Cancer Study Group’s Second Germ Cell Tumor Study: Carboplatin, Etoposide, and Bleomycin are Effective Treatment for Children with Malignant Extracranial Germ Cell Tumors, with Acceptable Toxicity. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 18, No. 22 (November), 2000: pp 3809 – 3818.
9. Newell D, Person A, Balmano K, Price L, Wyllie R, Keir M, Calvert A, Lewis I, Roos C, Stevens M. Carboplatin Pharmacokinetics in Children: The Development of a Pediatric Dosing Formula. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 11, No. 12, (December), 1993: pp 2314 – 2323.
10. National Cancer Institute. Division of Cancer Treatment and Diagnosis Cancer Therapy Evaluation Program. Letter of Intent
11. Pizzo P, Poplack D. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 5a. Edición. Lippincott Williams & Wilkins.
12. Protocolo Italiano para Tratamiento de Tumores de Células Germinales.
13. Rogers P, Olson T, Cullen J, Billmire D, Marina N, Rescorla F, Davis M, London W, Lauer S, Cushing B. Treatment of Children and Adolescents with Stage II Testicular and Stages I and II Ovarian Malignant Germ Cell Tumors: A Pediatric Intergroup Study – Pediatric Oncology Group 9048 and Children’s Cancer Group 8891. *Journal of Clinical Oncology* Vol 22, No. 17 (September), 2004: pp 3563 – 3569.
14. Sierrasesúмага L, Antillón F. *Tratado de Oncología Pediátrica, Enfermedades Malignas del Niño y del Adolescente*. Pearson Educación, Prentice Hall.
15. Stiller C, Parkin D. : Geographic and Ethnic Variations in the Incidence of Childhood Cancer. *British Medical Bulletin* 1996; 52 (No. 2): 682 – 703.
16. Marina N, Chang KW, Malogolowkin M, London WB, Frazier AL, Womer RB, Rescorla F, Billmire DF, Davis MM, Perlman EJ, Giller R, Lauer SJ, Olson TA; Children’s Oncology Group. Amifostine does not protect against the ototoxicity of high-dose cisplatin combined with etoposide and bleomycin in pediatric germ-cell tumors: a Children’s Oncology Group study. *Cancer*. 2005 Aug 15;104(4):841-

14. ANEXOS.

ANEXO I ESTADIFICACION TUMORES OVARICOS

Estadio	Extensión de la Enfermedad
I	Limitado al ovario u ovarios, lavado peritoneal negativo. No evidencia clínica, radiológica o histológica de enfermedad fuera del ovario. Marcadores de tumor normal después de cirugía. Gliomatosis peritonei no se considera para el estadio.
II	Residuo microscópico o nódulo linfático positivo (≤ 2 cm). Lavado peritoneal negativo. Marcadores de tumor positivo o negativo. Gliomatosis peritonei no sube estadio.
III	Nódulos linfáticos con metástasis (> 2 cm). Residuo grueso o sólo biopsia. Visera contigua involucrada (mesenterio, intestino o vejiga). Lavado peritoneal positivo. Marcadores de tumores positivos o negativos.
IV	Metástasis distantes, incluye hígado, pulmón, hueso, médula ósea.

TUMORES TESTICULARES

Estadio	Extensión de la Enfermedad
I	Limitado a testículo. Completamente resecado vía inguinal alta, orquiectomía o transescrotal sin derrame de tumor. No evidencia clínica, radiográfica o histológica de enfermedad más allá del testículo. Marcadores tumorales normales después de cirugía, pacientes con marcadores normales o no hechos al diagnóstico deben tener disección retroperitoneal ipsilateral para confirmar estadio I
II	Orquiectomía transescrotal con derrame de tumor. Enfermedad microscópica en escroto o alto en el cordón espermático (≤ 5 cm del final proximal). Nódulos linfáticos retroperitoneales involucrados (≤ 2 cm). Marcadores de tumor elevado después de cirugía.
III	Nódulos linfáticos retroperitoneales involucrados (> 2 cm). Víscera no involucrada y no involucro extra abdominal.
IV	Metástasis a distancia, incluyendo hígado

TUMORES EXTRAGONADALES

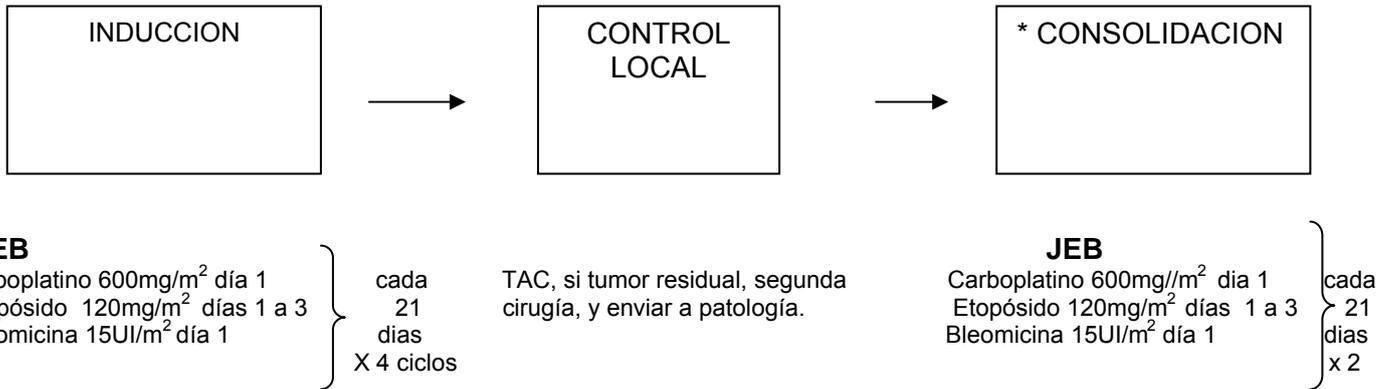
Tipo	Extensión
I	Tumor predominantemente externo con extensión limitado al área sacra
II	Tumor similar extensión externa e intra pélvica
III	Tumor con mínimo componente externo y mayor componente intra abdominal
IV	Tumor internalizado, presacro sin componente externo

ANEXO II
ESTRATIFICACION POR GRUPOS DE RIESGO

Localización	Teratoma inmaduro	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Gonadal	RE	RE	RI	RI	RI
Extragenadal	RE	RE	RI	RA	RA

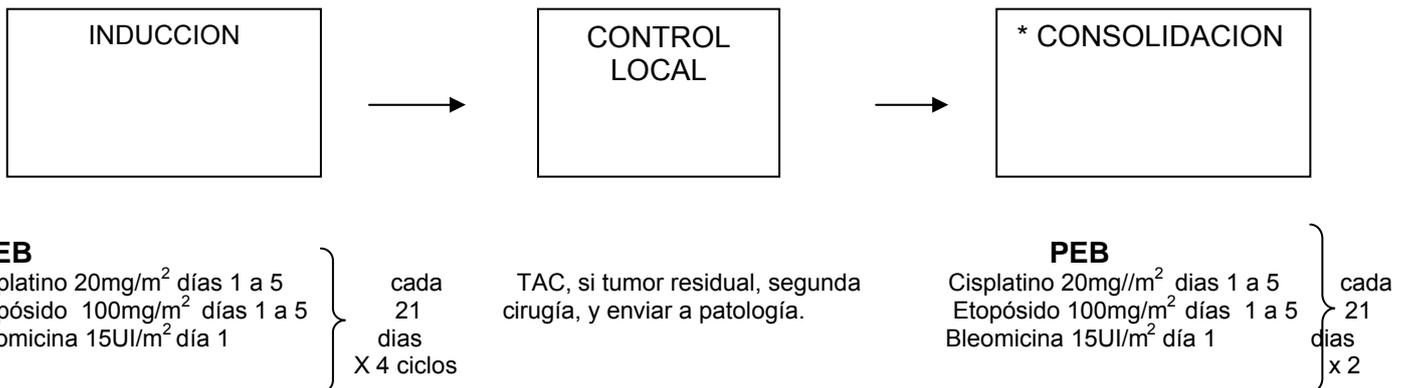
RE – Riesgo Estándar
RI – Riesgo Intermendio
RA – Riesgo Alto

ANEXO III ESQUEMA TERAPEUTICO RIESGO INTERMEDIO



- Los 2 últimos ciclos se darán únicamente si hay tumor residual en patología después de segunda cirugía.
- Después del segundo ciclo se hará evaluación con tomografías, si RC dar 2 ciclos más y considerar fin de tratamiento. Si RP dar 2 ciclos más y hacer nueva evaluación.
- En niños menores de 1 año y/o menores de 10 kilos de peso, las dosis de los medicamentos serán por kilogramo de peso de la siguiente manera:
 - Carboplatino - 0.6mg/kg IV en el día 1 del ciclo
 - Etopósido – 3.33 mg/kg IV en infusión de 2 horas, por 3 días consecutivos (día 1 a 3)
 - Bleomicina – 0.5U/kg IV en 15 minutos únicamente el día 1 del ciclo

ANEXO IV ESQUEMA TERAPEUTICO ALTO RIESGO



- Los 2 últimos ciclos se administrarán únicamente si existe tumor residual viable en patología después de segunda cirugía.
- Después del 2do. ciclo se hará evaluación con tomografías, , si RC dar 2 ciclos más y considerar fin de tratamiento. Si RP dar 2 ciclos más y hacer nueva evaluación
- En niños menores de 1 año y/o menores de 10 kilos de peso, las dosis de los medicamentos serán por kilogramo de peso de la siguiente manera:
 - Cisplatino - 0.66 mg/kg IV en el día 1 del ciclo
 - Etopósido – 3.33 mg/kg IV en infusión de 2 horas, por 3 días consecutivos (día 1 a 3)
 - Bleomicina – 0.5UI/kg IV en 15 minutos únicamente el día 1 del ciclo