



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**EPIDEMIOLOGÍA Y SOBREVIVENCIA DE NIÑOS CON TUMOR DE  
CÉLULAS GERMINALES EN EL ENCÉFALO  
HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 1998-2016**

**PRESENTADO POR  
ELIZABETH MAGALY GUZMAN MENDO**

**ASESORA  
ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA  
PEDIÁTRICA**

**LIMA – PERÚ  
2017**



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada**

**CC BY-NC-ND**

La autora sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**EPIDEMIOLOGÍA Y SOBREVIVENCIA DE NIÑOS CON TUMOR  
DE CÉLULAS GERMINALES EN EL ENCÉFALO  
HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 1998-2016**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN  
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA (SUBESP)**

**PRESENTADO POR  
ELIZABETH MAGALY GUZMAN MENDO**

**ASESOR  
MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

**LIMA, PERÚ**

**2017**

## ÍNDICE

	Páginas
Portada	i
Índice	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>1</b>
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.3.1 Objetivo general	3
1.3.2 Objetivos específicos	3
1.4 Justificación	4
1.4.1. Importancia	4
1.4.2. Viabilidad	4
1.5 Limitaciones	5
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	<b>6</b>
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	11
2.3 Definición de términos básicos	20
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	<b>23</b>
3.1 Formulación de la hipótesis	23
3.2 Variables y su operacionalización	23
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	<b>25</b>
4.1 Diseño metodológico	25
4.2 Diseño muestral	25
4.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos	25
4.4 Procesamiento y análisis de la información	26
4.5 Aspectos éticos	26
<b>CRONOGRAMA</b>	<b>27</b>
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	<b>28</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>30</b>
1. Matriz de consistencia	30
2. Instrumentos de recolección de datos	31

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción de la situación problemática**

El cáncer infantil se ha convertido, actualmente, en una enfermedad emergente a nivel mundial. En el Perú, la mortalidad se viene incrementando y representa la segunda causa de muerte.

Entre los casos de cáncer infantil, en el Perú, la leucemia es la más frecuente y los tumores primarios del encéfalo ocupan el segundo lugar. Estos son los tumores sólidos más frecuentes dentro de todas las neoplasias en la edad pediátrica. A pesar de su frecuente presentación, no se conoce en la mayoría de los casos qué lo causa. Por ello, es importante determinar un diagnóstico correcto, así como el estadiaje preciso para administrar una terapia apropiada.

Los niños con tumores primarios de encéfalo son un desafío terapéutico y requieren un manejo multidisciplinario, las tasas de supervivencia varían de acuerdo al tipo histológico y el estadio tumoral. Del mismo modo, las secuelas están relacionadas con el tumor y su tratamiento.

Dentro de los tumores encefálicos primarios, los de células germinales del sistema nervioso central (SNC), son poco frecuentes en niños y representan del 2 al 4% de los tumores encefálicos, los cuales se localizan a nivel de la línea media, frecuentemente en la región pineal y supraselar. Estos tumores tienen una buena respuesta al tratamiento con radioterapia asociado a quimioterapia con altos índices de curación, y, a diferencia de otros, la cirugía se encuentra limitada a fin de preservar la función visual y neuroendocrina.

Dado que cada vez son más los pacientes con tumores de células germinales del sistema nervioso central que se curan, es importante identificar de forma temprana que pacientes son de bajo y alto riesgo, para poder determinar la intensidad del tratamiento. A los pacientes de bajo riesgo se les podría minimizar el tratamiento de radioquimioterapia para reducir las secuelas que puedan afectar la calidad de

vida, pero sin comprometer su sobrevivencia. Con los pacientes de alto riesgo, se optaría por intensificar el tratamiento y conseguir una mayor tasa de curación.

En los países en vías de desarrollo, como el Perú, el diagnóstico inicial de cáncer infantil, en más de la mitad de pacientes, se realiza cuando la enfermedad está avanzada. Esto es debido a las características biológicas de la enfermedad oncológica, como la agresividad histológica, la capacidad de metástasis, la edad del paciente, entre otras; también las dificultades geográficas y las barreras culturales obstaculizan un diagnóstico en etapa temprana con mayor posibilidad de curación. En cuanto a lo cultural, muchas veces existe un desconocimiento de la sintomatología, no solo de parte de las familias, sino también por parte de los profesionales de la salud. Por otro lado, en relación a las barreras geográficas, los únicos centros de referencia de oncología pediátrica se encuentran en Lima. Ello causa demoras en las transferencias de los pacientes que viven en zonas alejadas. Las patologías oncológicas a nivel pediátrico son tratadas a nivel nacional en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y EsSalud; es la unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins (HERMO,) uno de los principales centros de referencia.

Se debe educar a la población, a las familias y al personal de salud en el reconocimiento de síntomas, con la finalidad de obtener un diagnóstico precoz y brindar una atención especializada, ya que la intervención en fases avanzadas genera un tratamiento de alto costo desde el punto de vista social, económico y biológico para el país. Por otro lado, se debe implementar mayores centros de atención de cáncer infantil que cuenten con equipos modernos de ayuda diagnóstica, unidades de radioterapia y quimioterapia para brindar un tratamiento integral en estos pacientes.

El descubrimiento de nuevas terapias más personalizadas, así como una atención oncológica pediátrica descentralizada y una cobertura universal en niños con cáncer es un reto actual en nuestro país que permitirá obtener no solo la cura de la enfermedad, sino minimizar los efectos secundarios y brindar una mejor calidad de vida.

Al momento, no se cuenta con información actualizada sobre tumores germinales del SNC en niños así como su incidencia, prevalencia, características epidemiológicas y sobrevida, en el Perú. Es necesario realizar estudios como el presente trabajo de investigación, con el fin de conocer nuestra realidad en esta patología e implementar mejoras en el proceso de atención que brindamos a nuestros pacientes.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuáles son las características epidemiológicas y la sobrevida de niños con tumor de células germinales en el encéfalo, tratados en la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, durante el período 1998-2016?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general**

Describir las características epidemiológicas y la sobrevida de niños con tumor de células germinales en el encéfalo, tratados en la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, durante el período 1998-2016.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

Determinar la sobrevida libre de enfermedad de los pacientes con tumor de células germinales del encéfalo.

Determinar la sobrevida global de los pacientes con tumor de células germinales del encéfalo.

Describir el grupo etario y sexo de niños con tumor de células germinales del encéfalo.

Describir la frecuencia de tipo histológico de tumor de células germinales del encéfalo.

Describir la frecuencia de complicaciones.

Describir la frecuencia de síntomas al debut.

Describir la frecuencia de localización del tumor.

Describir la frecuencia de tratamiento al debut.

Describir la frecuencia de recaída o progresión.

## **1.4 Justificación**

### **1.4.1 Importancia**

La presente investigación es importante, porque las patologías oncológicas pediátricas son un campo nuevo a nivel internacional y aún más en el Perú, sobre todo los tumores de células germinales del encéfalo. A pesar de tener alta tasa de sobrevida superior a 90% con radio quimioterapia, no se ha alcanzado un estándar definitivo en cuanto a su tratamiento.

Hasta el momento no se cuenta con información publicada sobre las características epidemiológicas y la sobrevida de los niños diagnosticados con tumor de células germinales del encéfalo en nuestro país.

Con esta investigación, se busca conocer la situación actual de esta enfermedad a nivel nacional y determinar la sobrevida de los pacientes con tumor de células germinales del encéfalo, con la finalidad de conocer si los protocolos de tratamiento, que se vienen utilizando en la Unidad de Oncología Pediátrica del HERM, están alcanzando las metas propuestas.

Esta evaluación servirá para conocer las estadísticas en cuanto a frecuencia de presentación, grupo etario, tipo histológico, sintomatología, etc., de esta enfermedad y en cuanto al tratamiento utilizado servirá para reforzar el mismo, o de lo contrario, poder elegir otro protocolo que ofrezca mejores resultados.

### **1.4.2 Viabilidad**

Es viable, ya que se cuenta con el tiempo suficiente para realizarla; también, para la recolección de datos se cuenta con acceso a las historias clínicas de los pacientes, de las cuales se extraerán los datos clínicos, epidemiológicos y de protocolo sobre el tratamiento recibido. Por medio de las atenciones por consulta

externa, se podrá obtener el seguimiento y la información sobre la sobrevida del paciente.

Por el tipo de estudio descriptivo retrospectivo, no se encuentran problemas éticos para realizar la investigación y es políticamente factible; este diseño de investigación permite ampliar el periodo de estudio para obtener un número adecuado de muestra. Se cuenta con el presupuesto y tecnología necesaria para llevarla a cabo.

#### **1.4.1 Limitaciones**

Los resultados no podrán ser generalizados, puesto que tienen como alcance un tercio de la población pediátrica nacional, pacientes que son atendidos en la Unidad de Oncología Pediátrica del HERM.

Existen limitaciones en cuanto a la muestra, ya que los tumores de células germinales del SNC son los menos frecuentes. Así mismo, a nivel internacional son pocas las fuentes bibliográficas y a nivel nacional no se cuenta con estudios sobre esta patología.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

En 2017, Comenzana M *et al.* desarrollaron una investigación de tipo retrospectivo en 20 pacientes pediátricos en Madrid durante el periodo 1994 al 2014, se halló una edad media de 11 años, predominio histológico de germinomas puros en un 70%, con localización del tumor más frecuente a nivel pineal 45% y supraselar 45%; los síntomas más frecuentes al debut fueron cefalea y vómitos 77% en los de localización pineal y polidipsia más poliuria en el 100% de los supraselares.<sup>1</sup>

El 90% de pacientes recibieron radioterapia al diagnóstico y el 55% recibió radioterapia más quimioterapia asociada. Solo cuatro pacientes mostraron recaída tumoral, y fallecieron tres de ellos. La sobrevida global obtenida fue de 80%, con una distribución de 85,7% para germinomas y 60% en no germinomas. Se concluyó que estos tumores tienen un pronóstico diferente por ser un grupo heterogéneo y un apropiado diagnóstico es esencial para determinar su tratamiento.<sup>1</sup>

En 2016, Abdallah A *et al.* realizaron un análisis retrospectivo de germinoma entre los años 2005 y 2015 en Turquía. Reportaron cinco casos, dos mujeres y tres varones, con edad media de 15 años, cuatro de localización supraselar y 1 pineal. Doce meses después de la primera operación, un paciente presentó metástasis. La sobrevida a los cuatro años fue del 100%. Resección total se logró en un paciente. La tasa de mortalidad quirúrgica fue del 20% y tasa de morbilidad 60%. Se concluyó que el germinoma es un tumor maligno que generalmente afecta a la edad pediátrica. Son tumores radiosensibles seguido de quimioterapia.<sup>2</sup>

En 2016, QunYing Y *et al.* publicaron un estudio en China en 42 pacientes con TCG intracraneales primarios, durante 2002 a 2015, quienes fueron distribuidos en tres grupos basado en su terapia inicial: 25 casos recibieron quimioterapia, 5 radioterapia y 12 radiocirugía. Las tasas de sobrevida a 5 años fueron del 85,8%, 75,0% y 63,6%, respectivamente. También fueron asignados en grupos de tumores secretores (30 casos) y tumores no secretores (12 casos). Las tasas de sobrevida a cinco años fueron de 80,7% y 68,6%, respectivamente.<sup>3</sup>

Las reacciones adversas fueron la supresión de médula ósea de grado III - IV con una incidencia de 35,2% y náuseas / vómitos de grado II - III con una incidencia de 45,8%. Se concluyó que la excéresis quirúrgica del tumor o biopsia se reconoce como el método más preciso para determinar la propiedad patológica del tumor. Pero para algunos pacientes que no pueden ser diagnosticados patológicamente, pueden recibir tratamientos integrales, como la quimioterapia combinada con radioterapia, y pueden tener buenas respuestas.<sup>3</sup>

En 2016, Anchal K *et al.* elaboraron un estudio multiinstitucional en tres centros de la India en 95 pacientes que representan el 0,43% de los tumores del sistema nervioso central, con edad media de 12 años, predominio en varones con 66%, siendo el 86% menores de 18 años, localización más frecuente a nivel pineal y tipo histológico más común fue germinoma en 63%, seguido de teratoma en 20%. Cuarenta y ocho pacientes recibieron quimioterapia adyuvante y/o radioterapia. Al final del seguimiento, 44 pacientes no mostraron evidencia de enfermedad. La edad mayor a 10 años, sexo masculino, ubicación pineal, y la histología germinoma se asociaron con resultado favorable. Se concluyó que la incidencia de estos tumores en India es similar a la de Occidente y se diferencia de los países de Asia Oriental.<sup>4</sup>

En 2015, Ogiwara H *et al.* realizaron un estudio retrospectivo en 23 pacientes con tumor de células germinales del sistema nervioso central, entre agosto de 2003 y agosto de 2013 en Japón, de los cuales se estudiaron a siete pacientes (30%) que se sometieron a cirugía de revisión por presentar menor respuesta completa a pesar de la normalización o la disminución de los marcadores tumorales después de la quimioterapia. Los diagnósticos iniciales fueron tumor de células germinales mixtas en cinco y teratoma inmaduro en dos. La cirugía de revisión se realizó después de uno a tres ciclos de quimioterapia. La resección total se logró en todos los pacientes. La histopatología en la cirugía de revisión reveló teratoma maduro en cinco casos, fibrosis con células atípicas en 1, y fibrosis en 1. Todos los pacientes fueron sometidos posteriormente a terapia de quimio-irradiación adicional de acuerdo con el diagnóstico inicial. Todos los pacientes están vivos sin evidencia de recurrencia, con un seguimiento medio de 48 meses. Se concluyó que la cirugía de revisión juega un papel importante y puede realizarse después de la quimioterapia

cuando aumenta el tamaño de tumor residual o no cambia de tamaño a pesar de normalización de marcadores tumorales a fin de lograr la resección completa y mejorar el resultado.<sup>5</sup>

En 2015, I-Chun L *et al.* elaboraron un análisis en 39 pacientes con tumores de células germinales tipo no germinomatosos no metastásicos tratados entre enero de 1985 y diciembre de 2010, de los cuales 24 pacientes fueron sometidos a cirugía total/ parcial, 11 biopsias y 4 no tenían cirugía. La radioterapia se administró de forma postoperatoria con una dosis mediana de 54 Gy en el lecho tumoral con o sin irradiación craneoespinal. Todos los pacientes recibieron diez ciclos de quimioterapia adyuvante. La supervivencia global a 6 años fue de 74% y la supervivencia libre de progresión 79,5%. No encontraron que la extensión de la cirugía ni el campo de radiación influyeran significativamente en la supervivencia, en cambio los pacientes con pobres respuestas a la radioterapia son propensos a la recurrencia temprana y supervivencia inferior.<sup>6</sup>

En 2014, Foo A *et al.* publicaron un estudio retrospectivo en 56 pacientes atendidos en el centro nacional de cáncer de Singapur entre el 2000-2013 referidos de todo el sudeste asiático. Encontraron una sobrevida global (SG) a 5 años de 89% en germinomas puros y 70,6% en los no germinomas. También hallaron sobrevida libre de enfermedad (SLE) de 85% en germinomas puros y 61.4% en los no germinomas.<sup>7</sup>

En el este de Asia, la frecuencia de presentación llega hasta 9,5% de todos los tumores cerebrales pediátricos. La edad media fue 14 años con un rango de 7-36 años, siendo 51% menores de 20 años. Los síntomas al diagnóstico más frecuentes fueron hipertensión endocraneana 55,4%, visión doble en el 23%, panhipopituitarismo 32% y diabetes insípida en 35%. La localización del tumor más frecuente fue a nivel pineal 55,4% y supraselar 33,9%, con predominio de germinomas puros en un 70%. Se identificó enfermedad metastásica al debut en 30%.<sup>7</sup>

Los pacientes que se sometieron a radioterapia de campo extendido tuvieron SG y SLE más largos que aquellos que recibieron irradiación de campo local. No encontraron beneficio adicional de supervivencia con la adición de quimioterapia en

el tratamiento de germinomas. El tratamiento de no germinomas implica un enfoque multidisciplinario que varía para cada subtipo histológico.<sup>7</sup>

En 2014, Poynter J *et al.* realizaron un estudio de incidencia de tumor de células germinales intracraneales según su raza en Estados Unidos entre 1992-2010 y observaron una incidencia significativamente mayor en pacientes de ascendencia asiática. Esta diferencia se observó para los tumores localizados tanto en la glándula pineal y en otros lugares. Este aumento de tasa de incidencia se correlaciona con los datos en Japón y Singapur que son los países de mayor incidencia. El aumento de la incidencia en personas de ascendencia asiática en los Estados Unidos sugiere que la susceptibilidad genética subyacente puede desempeñar un papel en la etiología de estos tumores.<sup>8</sup>

En 2013, Chung C *et al.* elaboraron un análisis retrospectivo de 21 niños tratados en un hospital pediátrico de referencia de Australia entre 1997 al 2007 donde hallaron una presentación de 4,8% de tumores de células germinales intracraneales con predominio histológico de germinomas puros en un 71%.<sup>9</sup>

El 85% (18 pacientes) recibieron quimioterapia asociada a radioterapia. Los pacientes con germinomas puros, presentaron una supervivencia global de 100% y supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de 93,3%, en comparación con los no germinomas con 50% SG y 50% SLE, se evidenció un pronóstico más favorable en los primeros.<sup>9</sup>

Los resultados apoyaron que el tratamiento con quimioterapia de inducción seguida de radioterapia con dosis atenuada es una alternativa eficaz con resultados comparables a los controles históricos tratados con irradiación craneoespinal.<sup>9</sup>

En 2012, Shagufta T *et al.* reportaron tres casos de tumores de células germinales intracraneales durante 1995-2011 en Arabia Saudita; Se encontró predominio en varones, edad media de 10 años, con clínica de anomalías visuales, convulsiones, cefalea y vómitos. Los niveles de marcadores séricos, gradualmente, volvieron a la normalidad, excepto en el caso de los tumores malignos de células germinales mixtas. Luego de tres años de seguimiento, no se observó recurrencia entre los

pacientes supervivientes, los no germinomatosos mixtos puede tener un curso agresivo.<sup>10</sup>

En 2011, Navas M *et al.* desarrollaron un estudio retrospectivo de 23 pacientes con tumores de la región pineal tratados entre 1997 y 2010 en Madrid entre las edades de 4 meses y 18 años con histología de germinoma (8 casos) y teratoma maduro (1 caso), en quienes se encontró mayor supervivencia; los tumores no germinomatosos (3 casos), de parénquima pineal (4 casos) y gliomas (5 casos) presentaron mayor tasa de recidiva y peor pronóstico.<sup>11</sup>

En 2008, Salvador G *et al.*, en un estudio descriptivo, retrospectivo realizado en Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en México durante 1992-2002 de 24 pacientes con tumor germinal entre 16 y 44 años observaron 18 germinomas y 6 teratomas, predominio en varones. La localización más frecuente fue la región pineal (12 casos), AFP positiva en 7 pacientes y  $\beta$ GCH en 5. Se encontró diferencia significativa entre la edad y la expresión de AFP, tipo de tratamiento, atipias celulares, pleomorfismo o la necrosis. Se concluyó que estos marcadores podrían ser utilizados como predictores de conducta biológica de estos tumores.<sup>12</sup>

En 2007, Pérez J reportó en Colombia dos casos de varones adolescentes. El primer caso de tumor supraselar con diagnóstico y tratamiento oportuno le garantizó una evolución satisfactoria. El segundo caso, de localización primaria en la región pineal, por la inadecuada atención, se extendió hacia la región ventricular, núcleos basales, mesencéfalo y región supraselar con deterioro progresivo en el estado general y muerte.<sup>13</sup>

En 2003, Ogawa K *et al.* elaboraron un estudio retrospectivo multiinstitucional en Japón entre 1981 al 2001 en 41 pacientes con tumores germinales no germinomatosos. Se dividieron en grupos en base a su histología: buen pronóstico (3 teratomas maduros), pronóstico intermedio (24) y mal pronóstico (14 tumores mixtos). Las tasas de supervivencia global fueron de 100%, 68% y 8% con pronóstico bueno, intermedio y pobre respectivamente siendo la histología sola estadísticamente significativa en la SG.<sup>14</sup>

Los tres pacientes del grupo de buen pronóstico fueron tratados con éxito con resección quirúrgica y radioterapia. En el grupo pronóstico intermedio, la tasa de SG fue de 44% en quienes se realizó resección quirúrgica y radioterapia y 84% para los que recibieron quimioterapia siendo efectivo el tratamiento multimodal. Los pacientes de pobre pronóstico que se sometieron a una resección quirúrgica y recibieron radioterapia o se sometieron a una resección incompleta y recibieron radioterapia y quimioterapia murieron de enfermedad siendo el tratamiento multimodal más intensivo, incluida la resección macroscópica total necesario para mejorar la tasa de supervivencia.<sup>14</sup>

## **2.2 Bases teóricas**

### **Epidemiología**

Los tumores de células germinales (TCG) del encéfalo son un grupo de tumores infrecuentes y heterogéneos que se presenta a edad temprana en adolescentes y adultos jóvenes.

Una de sus principales características es la variabilidad en su incidencia de acuerdo al lugar geográfico. Se alcanzó entre 2-4% de los tumores cerebrales entre la edad de 0 a 19 años en países occidentales, siendo notoriamente mayor hasta un 10% en países asiáticos.<sup>15</sup> La incidencia global llega hasta 0,6 por millón por año en los EE UU. 1 por millón por año en Europa, y 2,7 por millón por año en Japón.<sup>17</sup>

Existe un predominio en varones en aproximadamente dos veces más que las mujeres de desarrollar tumores de células germinales. Las localizaciones más frecuentes, predominan en la línea media a nivel pineal y supraselar, siendo la localización pineal el doble de frecuente que la localización supraselar. También podemos encontrar una ubicación bifocal tanto en región pineal y supraselar al mismo tiempo del diagnóstico representando un 10% de los tumores germinales en su mayoría de tipo germinomas. Existen otras localizaciones menos frecuentes e incluyen los ganglios basales, el ángulo ponto cerebeloso, el cuerpo calloso y la médula espinal.<sup>15</sup>

## **Patogenia**

Los tumores de células germinales proceden de las células germinales primordiales totipotenciales, que tienen la capacidad de constituir todos los tejidos embrionarios y extraembrionarios. En el periodo embrionario, estas células germinales realizan un proceso de migración desde el saco vitelino hasta el esbozo gonadal, pudiendo anidar ectópicamente en el sistema nervioso central y experimentar una transformación neoplásica. En consecuencia, los tumores pueden aparecer dentro de las gónadas en un 20% a nivel testicular y 30% ovárico o, tras la migración aberrante, pueden aparecer en lugares fuera de las gónadas en la línea media en un 20% a nivel intracraneal y 30% extracraneal. Según el grado de diferenciación que las células germinales hayan alcanzado en ese momento, se originan diferentes tumores.<sup>1</sup>

## **Clasificación histológica**

La clasificación de los TCG no ha sido uniforme. La OMS los divide según su histología. En Europa y América lo agrupan en dos categorías, los TCG tipo germinomas y TCG no germinomatosos, que incluyen los teratomas maduro e inmaduro, carcinoma embrionario, tumor del seno endodérmico y coriocarcinoma. Los autores japoneses tienden a usar una clasificación basados en su pronóstico por histología, conformado por tres grupos de riesgo de bajo, intermedio y mal pronóstico siendo los germinomas de bajo riesgo y los no germinomatosos de mal pronóstico.

Otras clasificaciones dividen a los TCG en secretores y no secretores. Los tumores secretores presentan alfafetoproteína (AFP) o gonadotropina coriónica humana beta (BHCG) positiva o mayor a umbral definido tanto en LCR o en suero (1); sin embargo, los umbrales de marcadores varían en todos los continentes.<sup>17</sup>

Los germinomas se encuentran ubicados con mayor frecuencia en la región pineal y conforman el 75% de todos los tumores de células germinales intracraneales siendo más frecuente en varones; a diferencia de los germinomas supraselares que son más frecuentes en mujeres. Los germinomas al no tener cápsula, pueden

infiltrar estructuras contiguas y diseminarse fácilmente a través del líquido céfalo raquídeo a nivel subependimario y espinal.<sup>11</sup>

El segundo tumor germinal más frecuente es el teratoma. Se clasifica en teratoma maduro, inmaduro y con diferenciación maligna en base al grado de diferenciación celular.

Con la transformación maligna del tejido extraembrionario trofoblástico se produce el coriocarcinoma, y tiene una mayor presentación en los primeros 10 años de vida. Se puede manifestar con hemorragias masivas. Su presentación más frecuente es en forma mixta y está asociado a germinomas y teratomas inmaduros.

Los tumores del seno endodérmico son de menor frecuencia y se producen de la transformación maligna de tejido extraembrionario del saco vitelino; además, elevan el alfafetoproteína.<sup>11</sup>

### **Marcadores tumorales**

La presencia o ausencia de marcadores tumorales es importante para el diagnóstico como una evaluación preoperatoria. Estos pueden ser valorados en suero y en LCR, son los niveles en LCR de mayor sensibilidad que a nivel sérico y si se obtiene mediante punción lumbar, se considera más exacto que el obtenido en el sistema ventricular. No está totalmente delimitada la correlación entre marcadores en suero y LCR, sin embargo, algunos tumores con marcadores negativos en suero pueden tener marcadores positivos en LCR, en particular los secretores de BHCG. La determinación de marcadores tumorales es utilizada además para monitoreo de la respuesta al tratamiento.<sup>11</sup>

Los tumores secretores son considerados más agresivo y se asocian a un pobre pronóstico en comparación con los tumores no secretores. En todos los pacientes con sospecha de tumor de células germinales intracraneal además de la presentación clínica y las imágenes. Se debe determinar la presencia de marcadores tumorales al momento del diagnóstico.<sup>11</sup>

El AFP es sintetizado por tumores del saco vitelino mientras que la BHCG se asocia con células de coriocarcinoma. Cuando existe elevación tanto el AFP y/ BHCG, se

relaciona con tumores de histología mixta. Los teratomas y germinomas puros no producen marcadores tumorales. Sin embargo, algunos germinomas mixtos con presencia de células gigantes sinciotrofoblásticas pueden asociarse con pequeñas elevaciones de BHCG. Los teratomas con menor diferenciación e inmaduros pueden sintetizar pequeñas cantidades de AFP debido a focos de tejido gastrointestinal inmaduro, sin necesariamente significar la presencia de tumor de saco vitelino. Se consideran valores positivos de AFP superiores a 10 µg/L y bHCG 50 UI/L.<sup>11</sup>

## **Clínica**

La presentación clínica al debut de enfermedad va a depender de su localización en el SNC, tamaño del tumor y edad del paciente. Los tumores que se encuentran a nivel pineal, independiente de su histología, van a presentar en su mayoría signos de hipertensión endocraneana y signo de Parinaud, mientras que los tumores que se encuentran a nivel supraselar se manifiestan con alteraciones endocrinológicas como diabetes insípida, hipopituitarismo, fallo de crecimiento aislado y alteraciones visuales. La diabetes insípida aunque es frecuente en las lesiones supraselares, puede observarse de forma esporádica en pacientes con lesiones de localización pineal sin demostración radiológica de enfermedad supraselar. Se piensa que la diabetes insípida está relacionada con invasión del infundíbulo no evidenciable en las imágenes. Otra alteración endocrinológica como la pubertad precoz, se relaciona con tumores germinales no germinomatosos, clásicamente con coriocarcinoma o productores de BHCG.<sup>15</sup>

Pueden diseminarse al momento del diagnóstico; sin embargo, los síntomas de afectación de médula espinal o cortical cerebral son infrecuentes, a excepción de germinomas que surgen en el tálamo o región ganglionar basal.<sup>16</sup>

## **Imagen**

En tomografía, los germinomas se muestran como masas delimitadas y parcialmente homogéneas, isodensos o ligeramente hiperdensos. En resonancia magnética cerebral, se observan lesiones isointensas en T1, ligeramente

hiperintensas en T2, con realce homogéneo e intenso tras la administración de contraste con gadolinio.<sup>11</sup>

Los teratomas son tumores bien delimitados heterogéneos, multiloculados y con realce no homogéneo. A veces se evidencian áreas de baja atenuación, que se correlacionan con presencia de tejido adiposo, siendo utilizado para el diagnóstico diferencial con otros tumores de la región pineal.

La presencia de hemorragias intratumorales se correlaciona con el coriocarcinoma. Los tumores mixtos de células germinales tienden a ser más invasivos que los germinomas puros. Se utiliza la arteriografía cerebral cuando se quiere realizar un diagnóstico diferencial con malformaciones vasculares.<sup>11</sup>

La tomografía computarizada y la resonancia magnética son muy sensibles en la detección de tumores en la región pineal y supraselares, sin embargo tanto los germinomas como los TCG no germinomatosos comparten características similares por neuroimagen, siendo necesaria la confirmación histológica o la determinación de marcadores tumorales para el diagnóstico.<sup>16</sup>

## **Estadíaaje**

Los TCG pueden diseminarse al neuroaxis en el momento del diagnóstico, sin embargo los síntomas de afectación de médula espinal o cortical cerebral son infrecuentes, a excepción de germinomas que surgen en el tálamo o en la región ganglionar basal.<sup>16</sup>

Se recomienda para el estadíaaje que los pacientes con sospecha de TCG intracraneales deben realizarse estudio de RMN de encéfalo y columna completa con y sin contraste al momento de diagnóstico y posteriormente, durante el tratamiento y seguimiento.<sup>17</sup>

No hay un sistema de estadificación específica para los tumores de células germinales, utilizándose el sistema TM para meduloblastomas. M0 tumores sin evidencia de enfermedad metastásica con RM de cerebro y columna total y examen citológico de LCR. M1 células tumorales en LCR y neuroimagen espinal normal en

el momento del diagnóstico. M2 y M3 son aquellos con enfermedad en la región espinal o espacio subaracnoideo craneal.

## **Diagnóstico**

El diagnóstico del TCG intracraneal, usualmente, requiere de estudio histológico, para lo cual se realizan diferentes procedimientos quirúrgicos, pero un subgrupo de tumores que secreta marcadores tumorales específicos, puede evitar la necesidad de cirugía.

La biopsia quirúrgica se reserva para los pacientes que son marcadores negativos; es decir, no tienen concentraciones en suero o LCR de AFP o BHCG positivos independientemente de las imágenes. Por ejemplo, los germinomas puros con marcadores negativos requieren biopsia para su diagnóstico.<sup>17</sup>

Los pacientes con imágenes y marcadores positivos de AFP y/o BHCG no requieren biopsia quirúrgica para el diagnóstico y pueden iniciar tratamiento basado en los marcadores. Por ejemplo, en tumores no germinomatosos que tienen elevación de marcadores tumorales e imágenes compatibles, es posible administrar un tratamiento empírico asociando radioterapia y/o quimioterapia sin confirmación histológica por biopsia tumoral.<sup>17</sup>

Para la obtención de la muestra histológica, la elección del abordaje quirúrgico como cirugía abierta, biopsia endoscópica, biopsia estereotáctica, va a depender de la experiencia del cirujano, debido a que existen ventajas y desventajas en cada uno de los procedimientos.<sup>11</sup>

## **Tratamiento de germinomas**

El tratamiento quirúrgico en los germinomas es limitado, debido a su asociación con un alto riesgo de morbilidad tanto para el pre y post operatorio, sin existir una clara evidencia que la extensión de la resección tumoral influya en la sobrevida de estos pacientes.

Con la mejora de las técnicas quirúrgicas, se ha reducido el riesgo operatorio, sin embargo existen controversias en relación al beneficio exacto de la cirugía en estos

pacientes. El valor de las resecciones quirúrgicas extensas, sobre todo resecciones totales o casi totales, no está probado.<sup>16</sup>

Cuando existen marcadores tumorales negativos al momento del diagnóstico, se puede emplear una cirugía endoscópica. Este tipo de procedimiento permite realizar una ventriculostomía como tratamiento de la hidrocefalia, obtener muestra de LCR para realizar estudio citológico y de marcadores tumorales, así también realizar una biopsia para diagnóstico histológico.

Otro tratamiento es el uso de radioterapia. Dentro de ella la radioterapia cráneo espinal, obtuvo resultados favorables en pacientes con germinomas puros, y fue el tratamiento estándar por su radiosensibilidad. La dosis de irradiación tradicional fue de 50-54 Gy, pero en estudios recientes se han disminuido la dosis óptima de radiación así como el volumen de irradiación, llegando a minimizar los efectos secundarios y evitar la necesidad de radioterapia craneoespinal en niños pequeños, sin comprometer la sobrevida global.<sup>11</sup>

A pesar de que la radioterapia cráneo espinal está asociada a índices de curación mayor al 90% tanto en pacientes no metastáticos como metastáticos; sin embargo, existe un sobretratamiento en un número importante de pacientes que no presentan metastasis al diagnóstico y que solo necesitan radiación a campos comprometidos por la enfermedad. Por otro lado, se considera un tratamiento seguro para los pacientes con enfermedad metastática al momento del diagnóstico; es decir, con evidencia de diseminación leptomeníngea confirmada en los estudios de imagen o en LCR.<sup>11</sup>

La dosis y el volumen de la radioterapia necesaria para el control de la enfermedad no está bien establecida y existe controversia en cuanto a la necesidad de terapia de radiación cerebral total o craneoespinal para tumores localizados. La radioterapia en pacientes, con germinomas localizados, debe incluir el lecho tumoral, el tercer ventrículo, los ventrículos laterales, la región selar y pineal, para así disminuir la tasa de recidiva tumoral.

Los germinomas también son quimiosensibles y presentan buena respuesta a quimioterápicos empleando la asociación de carboplatino, etoposido e ifosfamida.

Su uso asociado a tratamiento con radioterapia tiene el objetivo de reducir la probabilidad de secuelas derivadas de irradiación extensa en SNC, mejorar la supervivencia en aquellos pacientes con enfermedad diseminada, limitando la cantidad de radiación necesaria en pacientes con enfermedad localizada. Sin embargo, cuando se da tratamiento solo con quimioterapia, disminuye la sobrevida en estos pacientes, por lo que actualmente, no se recomienda omitir el tratamiento con radioterapia.

La radioterapia craneoespinal o la terapia combinada (radioterapia de campo limitado y quimioterapia) presentan una sobrevida global > 90%. El resultado fue un buen pronóstico.

### **Tratamiento de no germinomatosos**

Estos tumores son de menor frecuencia y de presentación histológica variada. El tratamiento con radiación craneoespinal en tumores no germinomatosos localizados no está claro, pero debe ser incluido. La radioterapia sola resultará en el control de la enfermedad en 40% de los pacientes. El tratamiento con quimioterapia previa a la irradiación de estos tumores ha demostrado que mejora significativamente las tasas de sobrevida hasta un 60%-70%.<sup>11</sup>

El tratamiento aceptado para los pacientes con tumores no germinomatosos no metastásicos se basa en quimioterapia seguida por radioterapia en los campos afectados y ventrículos cerebrales o el uso de radioterapia cráneo espinal. Aunque la radioterapia cráneo espinal no está aprobada en tumores germinales no germinomatosos localizados, es la técnica de elección en los pacientes metastáticos.<sup>15</sup>

El manejo de tumores no germinomatosos deben recibir una combinación de quimioterapia y radioterapia, para maximizar su probabilidad de curación; sin embargo, una proporción responde poco a la quimioterapia y/o radioterapia.

En pacientes que por imagen se evidencia tumor residual luego de recibir tratamiento médico, se beneficiarían con una cirugía diferida (second look). Las recomendaciones de protocolos actuales refieren realizar la cirugía cuando los marcadores tumorales se han normalizado luego de recibir quimioterapia, pero

persiste masa residual por imagen que al ser resecada, típicamente se evidencia fibrosis, necrosis o puede ser teratoma maduro o inmaduro. Se recomienda resección quirúrgica completa, cuando sea factible, como tratamiento de elección para los teratomas maduros e inmaduros intracraneales sin transformación maligna.<sup>17</sup>

Los marcadores tumorales séricos deben ser monitoreados durante el tratamiento y seguimiento de los tumores germinales intracraneales, incluso si inicialmente fueron negativos. Los valores elevados de AFP representan un factor pronóstico ya que está relacionada con la sobrevida.

### **Pronóstico**

El pronóstico de los tumores de células germinales, independientemente de su ubicación en el SNC, es altamente dependiente del subtipo histológico del tumor presente.

De acuerdo con Matsutani, existe un tipo de clasificación de los tumores células germinales de acuerdo al pronóstico. Los tumores de buen pronóstico incluyen a los germinomas y teratomas maduros, y presentaron una sobrevida global mayor al 90%. Los tumores de mal pronóstico incluyen al tumor del seno endodérmico, coriocarcinoma, carcinoma embrionario y tumores de células no germinales mixtos los cuales tienen una sobrevida global de 40%.<sup>11</sup>

En general, los germinomas tienen un pronóstico excelente, y la mayoría de las series sugieren tasas de supervivencia libre de progresión a cinco años y curan en más del 90% de los pacientes. La variante sincitiotrofoblástica del germinoma puede llevar un pronóstico menos favorable que los germinomas puros, aunque esto no se ha encontrado en todas las series.<sup>16</sup>

Los tumores de células germinales no germinomatosos, incluyendo tumores de células mixtas germinales y carcinomas de células embrionarias o tumores que se han denominado tumores del saco vitelino, tienen un pronóstico más pobre, con tasas de supervivencia reportados que oscilan entre 40% y 70%. Informes recientes han sugerido un mejor resultado para los tumores de células germinales no

germinomatosas, especialmente los tumores mixtos de células germinales, con el uso de una terapia multimodal más agresiva. Los teratomas maduros parecen tener un resultado relativamente favorable, mientras que los teratomas inmaduros tienen un pronóstico menos favorable con tasas de supervivencia en el rango de 50% a 70%.<sup>16</sup>

## **2.3 Definición de términos básicos**

### **Células germinales**

Es la línea celular precursora de los gametos (óvulos y espermatozoides) que permite la reproducción sexual de los organismos. Estas células germinales no se originan en las gónadas (ovarios o testículos), sino que sus precursores conocidos como células germinales primordiales son los que migran hacia las gónadas

### **Glándula pineal**

Estructura pequeña algo aplanada y con forma de cono, unida por un pedículo al epítalamo. Está constituida por células intersticiales y pinealocitos y elabora la hormona melatonina.

### **Supraselar**

Crecimiento por encima de los márgenes superiores de la silla turca.

### **HTE**

Síndrome de hipertensión endocraneana producida por un incremento de la presión endocraneana que puede ser de etiología diversa y se manifiesta por medio de cefalea, vómitos y alteración del nivel de conciencia, además de bradicardia, bradipnea e hipertensión sistémica.

### **Signo de Parinaud**

Es un conjunto de alteraciones de los movimientos oculares y disfunción pupilar que se caracteriza por Parálisis de la mirada vertical hacia arriba.

### **Diabetes insípida**

La diabetes insípida se produce como resultado de una deficiencia de vasopresina

(ADH) ocasionada por un trastorno hipotalámico-hipofisario (central) o por resistencia de los riñones a la vasopresina. La enfermedad se caracteriza por poliuria y polidipsia.

### **Hipopituitarismo**

Disminución anormal de las hormonas secretadas por la glándula hipófisis. El hipopituitarismo puede ser de origen primario (por ausencia o destrucción de las células hipofisarias) o secundario (por déficit de estimulación por alteración del hipotálamo o por sección del tallo hipofisario) dependiendo del sitio que esté afectado.

### **LCR**

Líquido de composición semejante al suero sanguíneo, transparente y con muy pocas células. Se encuentra dentro de los ventrículos encefálicos, el conducto endependimario y el espacio subaracnoideo. Actúa como amortiguador de los cambios de presión intracraneana. Se produce en los plexos coroideos de los ventrículos cerebrales y se vierte en la circulación venosa por medio de las granulaciones aracnoideas.

### **AFP**

Alfa-fetoproteína es una proteína producida por tejidos inmaduros sanos o por tumores germinales. Es un indicador diagnóstico de la posible existencia o del desarrollo de esta estirpe tumoral.

### **BHCG**

Subunidad  $\beta$ ; de la gonadotropina coriónica humana, que se produce fisiológicamente durante el embarazo o patológicamente en el cáncer de las células germinales o en coreocarcinomas. Es, por tanto, un indicador de que este tipo de estirpe tumoral puede estar desarrollándose.

### **Radioterapia**

La radioterapia utiliza las radiaciones ionizantes con fines terapéuticos. Su mecanismo de acción está basado en el daño directo e indirecto del ADN celular

que produce alteraciones funcionales y/o estructurales y en último término la muerte celular. La forma más habitual de administrar la radioterapia externa es a través de unos dispositivos denominados aceleradores lineales. Los aceleradores lineales han sustituido a las unidades de cobalto siendo más versátiles y mejoran la distribución de la dosis de radiación en tumores localizados en profundidad.

### **Quimioterapia**

A los fármacos empleados en este tipo de tratamiento se les denomina fármacos antineoplásicos o quimioterápicos. Su objetivo es destruir las células tumorales con el fin de lograr reducir la enfermedad, empleando una gran variedad de fármacos. Aun cuando puede utilizarse un solo medicamento, por lo general estos medicamentos son más eficaces si se utilizan en ciertas combinaciones. Las células cancerosas crecen y se dividen rápidamente. La quimioterapia para o retrasa el crecimiento de las células cancerosas.

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación de la hipótesis

Según el tipo de estudio, no cuenta con hipótesis.

### 3.2 Variables y su operacionalización

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO POR SU NATURALEZA	INDICADOR	ESCALA DE MEDIDA	CATEGORÍA	VALORES DE LAS CATEGORÍAS	MEDIO DE VERIFICACIÓN
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Cuantitativa	Años cumplidos hasta la fecha	Intervalo	Preescolar Escolar Adolescentes	2-5 años 6-12 años 13-18 años	Seguro social
Sexo	Características biológicas	Cualitativa	Género	Nominal	Masculino Femenino	Presente ausente	Historia clínica
Procedencia	Lugar de residencia en los últimos 6 meses	Cualitativa	Departamentos del Perú	Nominal	Costa Sierra Selva		Historia clínica
Tipo histológico	Según anatomía patológica	Cualitativa	Diagnóstico histológico	Nominal	Germinoma No germinomas		Registro de anatomía patológica
Procedimiento diagnóstico al debut	Extirpación de una muestra de tejido tumoral	Cualitativa	Procedimiento quirúrgico	Nominal	Biopsia Cirugía parcial Cirugía total		Historia clínica
Síntomas clínicos iniciales	Primeras manifestaciones de signos y síntomas por la enfermedad	Cualitativa	Diagnóstico clínico y examen físico	Nominal	Cefalea Vómitos Poliuria Diplopía convulsiones		Historia clínica

Localización del tumor	Área anatómica en SNC donde se encuentra el tumor	Cualitativa	Diagnostico por imágenes	Nominal	Supraselar Selar Infundíbulo Cerebeloso		Registro de imágenes
Complicacion es post procedimient o diagnóstico	Problema médico que se presenta como secuela post procedimient o	Cualitativa	Secuelas post quirúrgicas	Nominal	Diabetes insípida Hipotiroidismo Talla baja	-	Historia clínica
Tratamiento post cirugía	Tratamiento que se brinda luego de la cirugía que se denomina adyuvante	Cualitativa	Tratamiento adyuvante	Nominal	Quimioterapia Radioterapia Quimioterapia asociada a radioterapia	-	Historia clínica
Recaída de enfermedad	Reaparición de enfermedad	Cualitativa	Diagnóstico por imágenes durante el tratamiento	Nominal	Si No		Historia clínica
Progresión de enfermedad	Avance de enfermedad luego de recibir tratamiento	Cualitativa	Diagnóstico por imágenes luego de tratamiento	Nominal	Si No		Registro de imágenes
Evolución final	Respuesta al final del tratamiento	Cualitativa	Diagnóstico clínico	Nominal	Vivo Fallecido		Historia clínica
Elevación de marcadores tumorales	Por encima de rango normal de AFP y Bhcg	Cualitativa	Valores séricos hormonales	Nominal	AFP sérica BHCG sérico	AFP >10 BHCG > 4	Historia clínica

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 Diseño metodológico**

Según el enfoque: cuantitativo.

Según la intervención del investigador: Observacional.

Según el alcance que tienen de demostrar una relación causal: Descriptivo.

Según el número de mediciones de la o las variables de estudio: Transversal.

Según la planificación de la toma de datos: Retrospectivo.

### **4.2 Diseño muestral**

#### **Población de estudio**

Estará formado por la historia clínica de todos los pacientes atendidos en el servicio de oncología pediátrica con diagnóstico de tumor de células germinales del encéfalo durante el periodo de enero 1998 a diciembre del 2016 en el HNERM.

#### **Tamaño de la población de estudio**

Se utilizara el total de la población de estudio: 20.

#### **Criterios de selección**

Criterios de inclusión: Todas las historias clínicas de los pacientes con tumor de células germinales del encéfalo durante el período enero 1998 a diciembre del 2016.

Criterios de exclusión: Se excluyeron del estudio las historias clínicas de los pacientes en los que no se completaron los estudios de anatomía patológica, o los que tuvieran más de 18 años de edad. Historias clínicas con datos insuficientes o que sean ilegibles.

### **4.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

Previa solicitud de permiso a la Jefatura servicio de Oncología pediátrica, Oficina de docencia y Unidad de archivo de historias clínicas, se procederá a revisar las historias de pacientes pediátricos con diagnóstico de tumor de

células germinales del encéfalo.

Posteriormente se buscará estas historias en el archivo de Historias clínicas del HNERM para verificar que reúnan los criterios de inclusión ya especificados, y seguidamente se procederá a llenar la Ficha de recolección de datos

#### **4.4 Procesamiento y análisis de la información**

Se construirá una base de datos con las variables consignadas en el Programa Excel para su ingreso. Una vez recopilado y seleccionados los datos, la información se describirá tomando en cuenta la frecuencia de presentación de cada variable, porcentajes, promedios y desviación estándar. Se realizarán cuadros de doble entrada y gráficos. Para el procesamiento de datos, se utilizará el Software SPSS 15.0.

#### **4.5 Aspectos éticos**

La ética médica permite que la conducta medica se dirija hacia el bien, buscando lo correcto. Los procedimientos del presente trabajo buscan resguardar la integridad y los derechos de los pacientes sometidos a investigación y se garantiza que los datos adquiridos serán confidenciales. Por ser un estudio descriptivo, no amerita consentimiento informado del familiar.

## CRONOGRAMA

MES 2017	Noviembre				Diciembre				Enero				Febrero
SEMANA	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1
Actividad mensual.													
Presentación Proyecto investigación.	x												
Investigación bibliográfica.		x											
Solicitud de historias clínicas.			x										
Recolección de información de historias.				x									
Procedimiento					x	x	x	x	x				
Registro información en ficha.					x	x	x	x	x				
Análisis de información.										x	x		
Revisión de resultados.										x	x		
Elaboración de informe final.												x	
Presentación de trabajo de investigación.													x

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Cormenzana M, Nehme D, Hernández C, Pérez A, Lassaletta A, Madero L. Tumores germinales intracraneales: revisión de 21 años. *An Pediatría*. 2017 2017 Ene;86 (1): 20-7
2. Abdallah A, Asilturk M, Uysal M, Emel E , Guler B , Bilgic B, Gundogdu G. Primary Intracranial Germinomas: Retrospective Analysis of Five Cases. *Turk Neurosurg*. 2016 Agost
3. Qun-Ying Y, Cheng-Cheng G, Mei-Ling D, Jian W, Jing W, Fu-hua L, Ji Z, Xiao-Bing J, Yong-Gao M, Zhong-Ping C. Treatment of primary intracranial germ cell tumors: Single center experience with 42 clinically diagnosed cases. *Oncotarget*. 2016 Sep; 7(37): 60665–60675.
4. Kakkar A, Biswas A, Kalyani N, Chatterjee U, Suri V, Sharma MC, Goyal N, Sharma BS, Mallick S, Julka PK, Chinnaswamy G, Arora B, Sridhar E, Chatterjee S, Jalali R, Sarkar C. Intracranial germ cell tumors: a multi-institutional experience from three tertiary care centers in India. *Childs Nerv Syst*. 2016 Nov;32(11): 2173-2180
5. Ogiwara H, Kiyotani C, Terashima K, Morota N. Second-look surgery for intracranial germ cell tumors. *Neurosurgery*. 2015 Jun;76(6):658-61
6. Lai IC, Wong TT, Shiau CY, Hu YW, Ho DM, Chang KP, Guo WY, Chang FC, Liang ML, Lee YY, Chen HH, Yen SH, Chen YW. Treatment results and prognostic factors for intracranial nongerminomatous germ cell tumors: single institute experience. *Childs Nerv Syst*. 2015 May; 31(5):683-91.
7. Foo AS, Lim C, Chong DQ, Tan DY, Tham CK. Primary intracranial germ cell tumours: Experience of a single South-East Asian institution. *J Clin Neurosci*. 2014 Oct; 21(10):1761-6.
8. Poynter JN, Fonstad R, Tolar J, Spector LG, Ross JA. Incidence of intracranial germ cell tumors by race in the United States, 1992-2010. *J Neurooncol*. 2014 Nov; 120(2):381-8.
9. Carlos Chung KH, Oowler BK, Dexter M, Chaseling R. Paediatric germ cell tumours of the central nervous system: Results and experience from a tertiary-referral paediatric institution in Australia. *J Clin Neurosci*. 2013 Apr; 20(4):514-9.
10. Shagufta T and Awatif J. Primary intracranial germ cell tumors. *Asian J Neurosurg*. 2012 Oct-Dec; 7(4): 197–202.

11. Navas-García M, Goig-Revert F, Villarejo-Ortega F, Robla J, Inmaculada de Prada, Madero L, Pérez-Díaz C, Rivero-Martín M, Martín-Gamero A, Budke M, Cordobés-Tapia F. Tumores de la región pineal en la edad pediátrica. Presentación de 23 casos y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol* 2011; 52 (11): 641-652.
12. García S, Salinas C, Tena L, Gómez A, Rembao D. Tumores germinales del sistema nervioso central. Estudio clínico, patológico e inmunohistoquímico de 24 casos. *Patol Rev Latinoam*. 2008; 46 (3):228-36.
13. Pérez-García, J. Germinoma intracraneal, dos casos en varones adolescentes. *Rev Esp Patol* 2007; 40: 239-42.
14. Ogawa K, Toita T, Nakamura K, Uno T, Onishi H, Itami J, Shikama N, Saeki N, Yoshii Y, Murayama S. Treatment and prognosis of patients with intracranial nongerminomatous malignant germ cell tumors: a multiinstitutional retrospective analysis of 41 patients. *Cancer*. 2003 Jul; 98(2):369-76.
15. Diez B. Tumores germinales intracraneales. *Arch. neurol. neuroc. neuropsiquiatr*. 2007; 13 (1):16-24.
16. Packera R, Cohen B, Cooney K. Intracranial Germ Cell Tumors. *The Oncologist*. 2000;5:312-320
17. Murray M, Bartels, Nishikawa R, Fangusaro J, Matsutani M, Nicholson J. Consensus on the management of intracranial germ-cell tumours. *The Lancet Oncology*. 2015; 16 (9): 470-477.

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Tipo y diseño de estudio	Población	Procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Epidemiología Y Sobrevida De niños con Tumor De Células Germinales en el encéfalo Hospital Edgardo Rebagliati Martind 1998-2016	¿Cuáles son las características epidemiológicas y la sobrevida de niños con tumor de células germinales en el encéfalo, tratados en la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, durante el período 1998-2016?	<p>Determinar la sobrevida libre de enfermedad.</p> <p>Determinar la sobrevida global</p> <p>Describir el grupo etario y sexo</p> <p>Describir la frecuencia de tipo histológico</p> <p>Describir la frecuencia de complicaciones</p> <p>Describir la frecuencia de síntomas al debut.</p> <p>Describir la frecuencia de localización del tumor</p> <p>Describir la frecuencia de tratamiento al debut.</p> <p>Describir la frecuencia de recaída o progresión</p>	Cuantitativo Observacional Descriptivo Transversal Retrospectivo	historia clínica de todos los pacientes atendidos en el servicio de oncología pediátrica con diagnóstico de tumor de células germinales del encéfalo durante el periodo de enero 1998 a diciembre del 2016 en el HNERM	Base de datos Excel Se construirán cuadros de doble entrada, gráficos circulares y de barras. Para el procesamiento de datos se utilizará el Software SPSS 15.0.	Ficha De Recolección De datos

## 2. Instrumento de recolección de datos

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

N.º Historia Clínica:

Edad

Fecha de nacimiento:

Sexo:

Procedencia:

### EVALUACIÓN

#### Tipo histológico:

- Germinoma
- No germinomatosos: Teratoma inmaduro

#### Síntomas al debut:

- Cefalea
- Diplopía
- Parálisis VI par
- 
- Vómitos
- Poliuria
- Convulsiones

#### Localización por TAC/RMN

- Supraselar
- Selar: Infundibular/ Cerebelar

#### Diagnóstico al debut:

- Biopsia
- Cirugía parcial
- Cirugía total

#### Tratamiento adyuvante:

- Quimioterapia
- Radioterapia
- QT + RT

#### Complicaciones:

- Diabetes insípida
- Hipotiroidismo.
- Talla baja

#### Elevación de marcadores tumorales

Si eleva AFP/BHCG

-No eleva marcadores

Recaída/progresión: si/no

Evolución final: vivo/fallecido