



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**SOBREVIDA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS
DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TUMORES CÉLULAS
GERMINALES DE OVARIO INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2008-2015**

**PRESENTADA POR
SHARON LINDSAY CHÁVEZ PAREDES**

**ASESOR
DR. LUIS TAXA ROJAS**

**TESIS
PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN MEDICINA CON
MENCIÓN EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**LIMA – PERÚ
2020**



Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

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



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**SOBREVIDA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-
PATOLÓGICAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
TUMORES CÉLULAS GERMINALES DE OVARIO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
NEOPLÁSICAS 2008-2015**

TESIS

PARA OPTAR

**EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN MEDICINA CON MENCIÓN EN
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTADO POR
SHARON LINDSAY CHÁVEZ PAREDES**

**ASESOR
DR. LUIS TAXA ROJAS**

**LIMA, PERÚ
2020**

JURADO

Presidente: Dr. Carlos Alfonso Bada Mancilla

Miembro: Dra. Flor Haydee Iparraguirre López

Miembro: Mtro. Joseph Jesús Sánchez Gavidia

**A Benjamin, mi compañero de vida
A José, la luz de mis ojos
A mis padres, Jorge y María que
siempre han estado a mi lado,
apoyándome**

AGRADECIMIENTO

A mis amigas y compañeras de investigación quienes siempre me dan el aliento necesario, Liliana y Rosdali.

ÍNDICE

| | Págs. |
|---|--------------|
| PORTADA | i |
| JURADO | ii |
| DEDICATORIA | iii |
| AGRADECIMIENTO | iv |
| ÍNDICE | v |
| RESUMEN | vi |
| ABSTRACT | vii |
| I. INTRODUCCIÓN | 1 |
| II. METODOLOGÍA | 7 |
| III. RESULTADOS | 10 |
| IV. DISCUSIÓN | 22 |
| CONCLUSIONES | 25 |
| RECOMENDACIONES | 26 |
| FUENTES DE INFORMACIÓN | 27 |
| ANEXOS | |
| 1. Instrumento de recolección de datos | |
| 2. Cartas de validación de instrumento | |

RESUMEN

Objetivos: Los tumores de células germinales (TCG) de ovario representan alrededor del 4.1% de las neoplasias pediátricas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). El objetivo de este estudio fue determinar sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG) en las pacientes con diagnóstico de TCG primario de ovario en el INEN de enero de 2008 a diciembre de 2015.

Metodología: Estudio tipo cohorte retrospectivo. Se evaluaron 41 pacientes con TCG de ovario menores de 15 años, se excluyeron 8 que no cumplieron criterios de inclusión. Las pacientes recibieron quimioterapia con bleomicina 15mg/m² día 1, cisplatino 100 mg/m² día 1 y etopósido 150 mg/m² día 1-3 (BEP). La sobrevida se evaluó con el método de Kaplan Meier.

Resultados: La edad promedio fue 11 años, los síntomas principales fueron tumor y dolor abdominal en 85% y 81% respectivamente, el tiempo de enfermedad fue de 1 a 12 meses, siendo los tipos histológicos mixto y disgerminoma los más frecuentes 42% y 32% respectivamente, 12 % tuvieron EC I, 12 % EC II, 48% EC III, y 28% EC IV, 12 presentaron recurrencia, 5 pacientes fallecieron. La SG a los 5 años fue de 83%, y la SLE 60%. En pacientes con cirugía óptima la SLE a los 60 meses fue 92.9% y con cirugía subóptima 29.1%, encontrándose diferencia significativa respecto a la sobrevida ($p < 0.05$). No se encontró diferencia significativa entre la SLE según el tipo histológico, infiltración de cápsula, invasión vascular, invasión linfática y estadiaje.

Conclusiones: En nuestro estudio se evidencia que la mayoría de las pacientes con TCG de ovario se presentan en estadio avanzado. La cirugía subóptima fue un factor altamente significativo para peor pronóstico de estas pacientes.

Palabras clave: Tumor de células germinales de ovario, sobrevida libre de enfermedad, sobrevida global.

ABSTRACT

Objectives: Ovarian germ cell tumors (OGCT) represent about 4.1% of the pediatric neoplasms at the Instituto Nacional De Enfermedades Neoplasicas (INEN). The aim of our study is to determine the Disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in girls with OGCT at the INEN attended between January 2008 and December 2015.

Methods: This is a retrospective cohort study. Thirty-three patients with OGCT under 15 years of age were seen in the study period; eight of them were excluded because inclusion criteria were not met. Patients received chemotherapy with bleomycin 15mg/m² and cisplatin 100mg/m² on day 1, and etoposide 150 mg/m² on days 1 to 3. The OS and DFS were evaluated with the Kaplan-Meier method.

Results: Between 2008 and 2015, 33 girls have been treated. Mean age was 11 years (range 5 to 14 years). The most frequent symptoms were abdominal pain and tumor in 81% and 85% of cases, respectively. The length of symptoms were between 1 and 12 months. The most common histologic types were mixed and dysgerminoma in 42% and 32% respectively. Patients presented in stage I in 12% of cases, stage II in 12%, stage III in 48% and stage IV in 28% of cases. Twelve patients had a relapse and 5 died. Five-year OS was 83% and SLE 60%. In patients with optimal surgery, 5-year DFS was 92.9%; and those with suboptimal surgery 29.1% ($p < 0.05$). No significant difference was found in the DFS for histologic type, capsular involvement, vascular invasion, lymphatic involvement and stage.

Conclusion: Our study shows that most patients with ovarian GCT present in an advanced stage. Suboptimal surgery was a highly significant factor for a worse prognosis in these patients.

Key words: Ovarian germ cell tumors, Disease-free survival (DFS) and overall survival (OS).

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer en niños y adolescentes en Perú representa un problema por ser la primera causa de muerte por enfermedad no transmisible entre los 5 y 18 años. Las neoplasias en edad pediátrica representan solo el 2.8% del total global de casos de cáncer, la expectativa de vida es mucho mayor que en adultos llegando a alcanzar tasas de curación mayores al 80%.

En Perú, según estimaciones de Globocan 2012, al menos 1350 niños y adolescentes son diagnosticados anualmente de cáncer y de ellos, 2 de cada 3 tienen enfermedad avanzada al momento del diagnóstico. El retraso diagnóstico y altas tasas de abandono de tratamiento han sido descrita como problemas urgentes, contribuyendo directamente a un peor pronóstico.

Entre los cánceres pediátricos la leucemia ocupa el primer lugar con casi un tercio de incidencia, seguida por los tumores cerebrales, los linfomas (no hodgkin y hodgkin), neuroblastoma (en países europeos), raiomiosarcomas, tumor de wilms tumor de riñón), tumores óseos, retinoblastomas y otros.

Los tumores de células germinales gonadales y extragonadales, representan aproximadamente el 3% de todas las neoplasias que se presentan en niños menores de 15 años, y en adolescentes (15-19 años) representa aproximadamente un 14%, tiene dos picos de presentación, el primero a los dos primeros años de vida y el segundo en la adolescencia, siendo la histología distinta en cada grupo etario.

En nuestro país no se realiza diagnóstico temprano, este debería realizarse por el nivel primario de atención, lo que permitiría un mejor tratamiento y con esto un aumento en la sobrevida.

El objetivo principal del estudio es determinar las características clínico-patológicas, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global, e identificar las asociaciones entre ellas.

Para estudio se tiene como referencia diversos antecedentes, tales como, en INEN entre 1996 al 2006 se evaluaron 154 pacientes con tumores germinales de ovario, 126 fueron malignos y 28 benignos. De los 126 malignos 30 fueron estadio clínico I, 9 estadio clínico II, 78 estadio clínico III y 0 estadio clínico IV, recibieron de tratamiento según protocolo INEN 1127 de 3 a 6 cursos de quimioterapia (bleomicina, etoposido y cisplatino). Aquellos con estadio I y II el 97 y 78% se encuentran vivos sin enfermedad respectivamente, con respecto al estadio III y IV se encuentran vivos sin evidencia de enfermedad el 74% y 11% respectivamente.

En el 2008 en el INEN se inició el uso del protocolo de tratamiento 0849 para pacientes menores de 15 años con tumores germinales de ovario con el objetivo de mejorar la sobrevida en pacientes con estadio III y IV (1).

Los reportes de Rogers y Cushing en 2004 del Pediatric Oncology Group (POG), trataron al estadio I con cirugía y observación con una SLE a los 6 años de 82%, los que hubieran recaído fueron rescatados con quimioterapia y la SG fue de 100%. En el estadio II fueron tratados con cuatro ciclos de BEP con una SLE y SG de 100% a los 6 años (2). Para el estadio III se encontró una SLE y SG de 100%, y para el estadio IV una SLE de 86% y una SG de 91% (3,4).

Como parte del marco teórico, se menciona que los tumores en niños de células germinales constituyen más o menos el 3% de los cánceres en menores de 15 años (5), y en adolescentes (15-19 años) la proporción aumenta a 14 % (6), tienen un primer pico en los dos primeros años de vida y el otro pico se presenta en la adolescencia, siendo la histología distinta en cada grupo etario (7). Son más comunes en niñas que niños (ratio 0.8:1.0). Son un grupo de neoplasias heterogéneas, con presentación variable tanto de la biología molecular del tumor, como de la clínica de este, a pesar de que en ambos grupos derivan de células germinales primitivas (7,8). Este tipo de patología incluyen a los tumores benignos como por ejemplo los teratomas, y a los tumores de células germinales

malignos como el coriocarcinoma, tumor del seno endodermal, disgerminoma, y además hay presentaciones mixtas. La amplia gama de posibles tumores de células germinales se atribuye a la naturaleza totipotente de la célula germinal primordial, los germinomas (seminomas en sitios testiculares y disgerminomas en ovarios) surgen directamente de células germinales primordiales no diferenciadas al conservar su pluripotencia. Los carcinomas embrionales muestran la diferenciación embrionaria temprana y pueden diferenciarse en tumores que tengan las tres capas (endodermo, ectodermo y mesodermo) con lo que producen teratomas. Si hay una diferenciación extraembrionaria pueden derivar tumores del saco vitelino o coriaocarcinomas. Los que contienen muchas histologías son los llamados mixtos (5,9).

Se localizan en las gónadas (ovarios, testículos) o extragonadales; las células germinativas durante la gestación aparecen en la tercera semana de la fase embrionaria y desde su origen que es en la pared del saco vitelino tienden a migrar dorsalmente hasta el esbozo gonadal. En este proceso en el cual las células bajan desde su posición inicial, pueden quedarse de forma anormal en cualquier lugar de la línea media, por ejemplo, a nivel del sistema nervioso central, a nivel del mediastino, o en la zona sacro coxígea, retro peritoneo y gónadas. En estas localizaciones las células germinativas, van a proliferar y en ocasiones esta proliferación puede ser descontrolada y producir células neoplásicas, lo que formaría un tumor según la diferenciación que tenga (1, 8, 10,11).

Los tumores germinales en las niñas, en Estados Unidos tienen una incidencia de 4.3/ millón en menores de 15 años, la histología de los tumores de ovario puede incluir teratoma madura, teratoma inmaduro, disgerminoma, tumor yolk-sac, tumor mixto de células germinales (9).

En el Perú es la octava neoplasia maligna en frecuencia, en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), representa el 4.7% del total de neoplasias, cifra mayor a lo reportado a nivel mundial, en 2005 en el INEN se han diagnosticado 21 casos nuevos (1).

La presentación clínica es típicamente distensión abdominal, disconfort, masa pélvica, el dolor intenso puede deberse a torsión, rotura o hemorragia dentro del tumor (9).

Los marcadores séricos bioquímicos pueden ser de gran utilidad para realizar en diagnóstico y posteriormente realizar el seguimiento de este tipo de patología, los de mayor valor son la alfafetoproteína (AFP) y la gonadotropina coriónica humana fracción beta (GCH-B). La AFP es una glicoproteína producida a nivel del saco vitelino, hígado y tracto intestinal del feto, la desaparición de los niveles anormales de AFP tiene un gran valor en el seguimiento del paciente como marcador de actividad tumoral (2, 9,12).

Las metástasis a distancia se presentan en aproximadamente 20 % de los pacientes, se diseminan por vía linfática y hematógena, y se localizan pulmones, hueso, hígado, cerebro (9,10).

La evaluación requiere una exploración física, evaluación con estudios de imágenes como una tomografía que debe ser de tórax, abdomen y pelvis, gammagrafía ósea, niveles séricos de AFP (tumor yolk sac, embrionales,) y GCH-B (coriocarcinomas).

El diagnóstico diferencial incluye El diagnóstico diferencial incluye quiste benigno de ovario, tumor del cordón estromal (9).

La ecografía abdominal y pélvica es de gran valor para el seguimiento de la enfermedad ⁽¹³⁾.

El estadiaje se realiza según International Federation of Gynecology and Obstetrics FIGO

Estadio I: Tumor en uno o ambos ovarios

IA: En un solo ovario

IB: Tumor en ambos ovarios.

IC: Tumor en uno o ambos ovarios y en una o ambas superficies externas de los ovarios, la cápsula del ovario se rompió o hay células cancerosas en el líquido peritoneal.

Estadio II: Tumor en uno o ambos de los ovarios y hay diseminación hacia otras áreas de la pelvis.

IIA: Hay diseminación hasta el útero o las trompas de Falopi.

IIB: Hay diseminación en otros tejidos pero dentro de la pelvis.

IIC: Hay diseminación hasta el útero o las trompas de Falopio, o dentro de la pelvis; y hay presencia de tumor fuera de la superficie de uno o ambos ovarios, hay ruptura de la cápsula del ovario y células cancerosas en líquido peritoneal.

Estadio III: El tumor está en uno o ambos ovarios y hay diseminación fuera de la pelvis, hasta otras partes del abdomen o en ganglios linfáticos cercanos.

IIIA: el tumor está en la pelvis, pero hay células cancerosas que se pueden ver al microscopio, diseminadas en la superficie del peritoneo, intestino delgado o el tejido que conecta el intestino delgado con la pared del abdomen.

IIIB: Hay diseminación hasta el peritoneo y el tumor mide menos o igual a 2 centímetros.

IIIC: Hay diseminación hasta el peritoneo y el tumor mide más de 2 centímetros; o se evidencia diseminación hasta los ganglios linfáticos del abdomen, el hígado que tiene infiltración en su superficie también es considerado estadio III.

Estadio IV: Hay diseminación más allá del abdomen, por ejemplo, pulmón, en tejido intrahepático, hay células cancerígenas en líquido pleural.

Tratamiento

Cuando el tumor no es posible resecarlo se debe posponer el tratamiento quirúrgico y realizar tratamiento sistémico, deben recibir 2 ciclos de tratamiento previo a la cirugía (quimioterapia neoadyuvante) con bleomicina, etoposido y Platino (esquema BEP) y de acuerdo con la respuesta proceder a la cirugía (8). El pronóstico de los niños con este tipo de cáncer ha mejorado de forma evidente a partir de la introducción de pautas de cirugía y quimioterapia, siendo muy favorable especialmente en estadios de enfermedad localizada y aún en enfermedad con metástasis ganglionares intrabdominales (1, 3,13,14).

La sobrevida en pacientes con tumores germinales de ovario avanzados constituye motivo de estudio constante con el objetivo de aumentar los tiempos de vida, la revisión de la literatura internacional reporta resultados para estadios iniciales similares a los encontrados en nuestros protocolos.

II. METODOLOGÍA

2.1 Tipos y diseño

Estudio de tipo cohorte retrospectivo, se analizó de forma retrospectiva (se revisó historias clínicas) una cohorte de pacientes con diagnóstico de TCG ovario en el INEN durante enero 2008 y diciembre 2015.

2.2 Diseño muestral

Población universo

Pacientes menores de 15 años con diagnóstico de tumor de células germinales de ovario en el INEN.

Población de estudio

Estuvo conformado por todas las pacientes con diagnóstico de tumores de células germinales de ovario en el INEN y que cumplan los criterios de selección.

Tamaño de muestra

No se trabajó con muestra, ya que, el estudio se realizó con todas las pacientes que hayan sido diagnosticadas de tumor de células germinales de ovario entre enero 2008 y diciembre de 2015, que cumplieron los criterios de inclusión.

Muestra o selección de la muestra

No se realizó muestreo, ya que se estudió la totalidad de pacientes que hayan sido diagnosticadas de tumor de células germinales de ovario entre enero 2008 y diciembre de 2015.

Criterios de inclusión

- Niñas menores de 15 años.
- Pacientes con confirmación patológica de tumor de células germinales de ovario
-

Criterios de exclusión:

- Pacientes con tratamiento de quimioterapia previo en otra institución.
- Pacientes sin confirmación patológica de tumor de células germinales de ovario.
- Pacientes mayores de 15 años.

2.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Se revisaron las historias clínicas de las niñas diagnosticadas de tumor de células germinales de ovario que cumplan los criterios, y se registró en la ficha de recolección de datos, que fue diseñada por el investigador (ver anexo1) y fue validada por profesionales expertos en el tema del INEN. (ver anexo 2)

2.4 Procesamiento y análisis de datos

Se realizó a través de frecuencias, porcentajes y medidas resumen (media y rango). El tiempo de seguimiento para la sobrevida global comprende desde la fecha de cirugía hasta la fecha de muerte (evento de interés) o último control. El tiempo de seguimiento para la sobrevida libre de enfermedad comprende desde la fecha de cirugía hasta la fecha del diagnóstico de recurrencia (evento de interés), fecha de muerte o último control. Pacientes que no presenten los eventos de interés, para los análisis respectivos, se considerarán censurados. El

método de Kaplan-Meier y el logrank test fueron usados para estimar la sobrevida y comparar la sobrevida entre diferentes grupos de pacientes, respectivamente. Se consideró un valor $p < 0.05$ para una diferencia significativa. Se usará el paquete estadístico SPSS 22.0.

2.5 Aspectos éticos

Se tomarán en cuenta las siguientes consideraciones éticas:

- Confidencialidad de los datos que se obtengan.

El protocolo no cuenta con ningún tipo de auspiciador, ya que el tipo de estudio no lo requiere.

III. RESULTADOS

Se analizaron 41 historias clínicas de las pacientes con diagnóstico de TCG de ovario, 8 fueron excluidas por haber recibido tratamiento previo en otra institución, se analizaron las características clínicas, tipo y lugar de cirugía, histología de la tumoración, estadio clínico, metástasis, recurrencia y estatus de las pacientes, encontrando 33 pacientes con diagnóstico de tumores de células germinales de ovario desde 2008 a 2015, cumplieron los criterios de inclusión. Según edad, en promedio tuvieron 10.8 años (rango, 5 a 14 años). Según el tiempo de enfermedad, en promedio fue de 3 meses (rango, 0 a 12 meses). Y las características clínicas fueron: 27 (81.8%) presentaron dolor, en 28 (84.8%) tumoración, en 9 (27.3%) disminución de peso, en 2 (6.1%) hiporexia, en 2 (6.1%) vómitos, en 11 (33.3%) distensión abdominal, en 12 (36.4%) sangrado, en 2 (6.1%) estreñimiento, en 2 (6.1%) fiebre, en 1 (3.0%) dificultad de miccionar. (tabla1)

Tabla 1. Características clínicas de pacientes con TCG ovario INEN

| | Frecuencia (%) |
|--|----------------|
| N° de pacientes | 33 |
| Edad, promedio / Rango (meses) | 10.79 / (5-14) |
| Tiempo enfermedad promedio / Rango meses) | 2.9 / (0-12) |
| Signos y síntomas | |
| Tumor | 28 (84.8) |
| Dolor | 27 (81.8) |
| Sangrado | 12 (36.4) |
| Distensión abdominal | 11 (33.3) |
| Disminución de peso | 9 (27.3) |
| Hiporexia | 2 (6.1) |
| Vómitos | 2 (6.1) |
| Estreñimiento | 2 (6.1) |
| Fiebre | 2 (6.1) |
| Dificultad al miccionar | 1 (3.0) |

Fuente: Ficha de recolección de datos sobrevida y características clínico-patológicas de pacientes pediátricos con tumores células germinales de ovario instituto nacional de enfermedades neoplásicas 2008-2015

Según el lugar donde se realizó la cirugía, 21 (63.6%) pacientes fueron operadas en el INEN y 12 (36.4%) operados en otra institución. Se le realizó biopsia a 3 (9.1%), 15 (45.5%) cirugía completa y 15 (45.5%) fueron sometidas a cirugía incompleta. Se analizó el tipo histológico siendo el más frecuente el tipo histológico mixto en 14 pacientes (42.4%), seguido de disgerminoma en 11 (33%), teratoma inmaduro en 6 (18,2%), seno endodermal 1 (3%) y necrosis en 1 (3%). (tabla 2)

Tabla 2. Lugar donde se realizó la cirugía e Histología de pacientes con TCG ovario INEN 2008 – 2015

| | |
|-----------------------------|-----------|
| Lugar donde se operó | |
| INEN | 21 (63.6) |
| Otra institución | 12 (36.4) |
| Tipo de cirugía | |
| Biopsia | 3 (9.1) |
| Cirugía completa | 15 (45.5) |
| Cirugía incompleta | 15 (45.5) |
| Histología | |
| Mixto | 14 (42.4) |
| Disgerminoma | 11 (33.3) |
| Teratoma inmaduro | 6 (18.2) |
| Seno endodermal | 1 (3.0) |
| Necrosis | 1 (3.0) |

Fuente: Ficha de recolección de datos sobrevida y características clínico-patológicas de pacientes pediátricos con tumores células germinales de ovario instituto nacional de enfermedades neoplásicas 2008-2015

Según infiltración capsular, 14 (42.4%) presentaron infiltración capsular, 5 (15.2%) sin infiltración capsular, en 12 (36.4%) se desconoce si hay infiltración capsular, y en 2 (6.1%) pacientes no se especifica el resultado. Según invasión vascular, 13 (39.4%) tuvieron invasión vascular, 11 (33.3%) sin invasión vascular, en 7 (21.2%) se desconoce si hay invasión vascular, y en 2 (6.1%) pacientes no se especifica resultado. Y según invasión linfática, 7 (21.2%)

presentaron invasión linfática, 12 (36.4%) sin invasión linfática, en 12 (36.4%) se desconoce si hay invasión linfática, y en 2 (6.1%) pacientes no se especifica resultado. (tabla3)

Tabla 3. Características anatomopatológicas de pacientes con TCG ovario INEN 2008 – 2015

| | Frecuencia (%) |
|---------------------------|----------------|
| Invasión capsular | |
| Si | 14 (42.4) |
| No | 5 (15.2) |
| Se desconoce | 12 (36.4) |
| No se especifica | 2 (6.1) |
| Invasión vascular | |
| Si | 13 (39.4) |
| No | 11 (33.3) |
| Se desconoce | 7 (21.2) |
| No se especifica | 2 (6.1) |
| Invasión linfática | |
| Si | 7 (21.2) |
| No | 12 (36.4) |
| Se desconoce | 12 (36.4) |
| No se especifica | 2 (6.1) |

Fuente: Ficha de recolección de datos sobrevida y características clínico-patológicas de pacientes pediátricos con tumores células germinales de ovario instituto nacional de enfermedades neoplásicas 2008-2015

Según el estadio, 4 (12.1%) pacientes con estadio I, 4 (12.1%) pacientes con estadio II, 16 (48.5%) pacientes con estadio III y 9 (27.3%) pacientes con estadio IV. (tabla 4)

Tabla 4. Estadio clínico según FIGO de pacientes con TCG ovario INEN 2008 – 2015

| Estadios | |
|----------|-----------|
| I | 4 (12.1) |
| II | 4 (12.1) |
| III | 16 (48.5) |
| IV | 9 (27.3) |

Fuente: Ficha de recolección de datos sobrevida y características clínico-patológicas de pacientes pediátricos con tumores células germinales de ovario instituto nacional de enfermedades neoplásicas 2008-2015

Se evaluó metástasis al debut, 24 (72.7%) pacientes no tuvieron metástasis, los 9 pacientes (estadío clínico IV) presentaron metástasis, de ellas 3 (9.1%) pacientes con metástasis pulmonar, 2 (6.1%) pacientes con metástasis hepática y 4 (12.1%) pacientes con metástasis en otras localizaciones. (tabla 5)

Tabla 5. Metástasis y lugar de metástasis en paciente con TCG ovario INEN 2008 – 2015

| | |
|-------------------|-----------|
| N° de pacientes | 33 |
| Metástasis | |
| No | 24 (72.7) |
| Pulmón | 3 (9.1) |
| Hígado | 2 (6.1) |
| Otros | 4 (12.1) |

Fuente: Ficha de recolección de datos sobrevida y características clínico-patológicas de pacientes pediátricos con tumores células germinales de ovario instituto nacional de enfermedades neoplásicas 2008-2015

Los marcadores tumores son usados como parte de los análisis que se solicitan para el diagnóstico, según la Alfa-fetoproteína, la mediana de los valores de la AFP al ingreso, la AFP post cirugía y la AFP post quimioterapia fueron 387.5 (rango encontrado de 0,8 a 93680), 8,8 (rango encontrado de 0,8 a 4559) y 3,06 (rango encontrado 0,5 a 630), respectivamente, siendo el valor normal < 7,0 ng/ml. La gonadotropina coriónica humana, la mediana de los valores de la hCG al ingreso, hCG post cirugía y la hCG post quimioterapia fueron 29,94 (rango encontrado 0,2 a 62940), 1,94 (rango encontrado 0,1 a 277438) y 0,625 (rango encontrado 0,1 a 14), respectivamente, siendo el valor normal en mujeres <1.

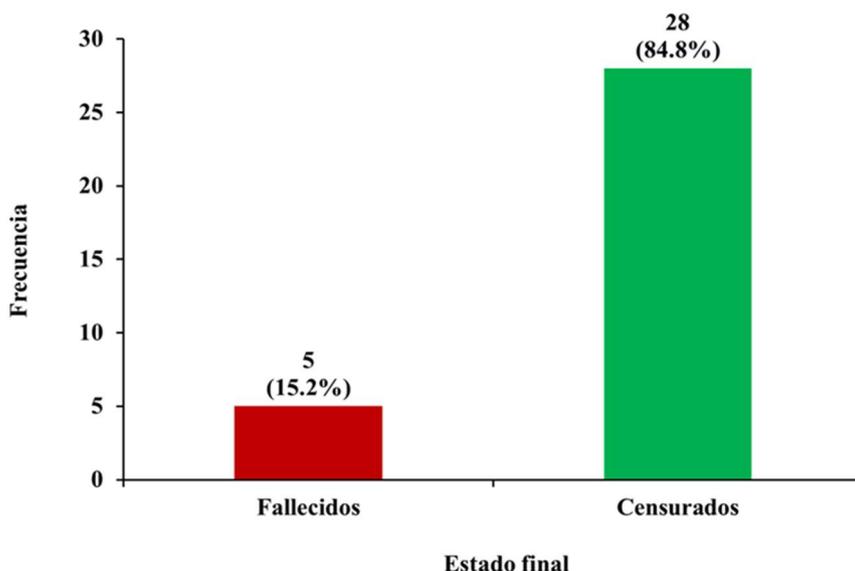
Con respecto al marcador tumoral CA-125, la mediana de los valores del CA-125 al ingreso, el CA-125 post cirugía y el CA-125 post quimioterapia fueron 128 (rango encontrado de 19,29 a 875,3), 26.4 (rango encontrado de 8,4 a 261) y 11,105 (rango encontrado de 8,15 a 47), respectivamente, siendo el valor normal < 35 U/ml.

Todos las pacientes, recibieron el esquema de quimioterapia (QT) institucional bleomicina 15mg/m² día 1, cisplatino 100 mg/m² día 1 y etopósido 150 mg/m² día 1-3 (BEP), 23 pacientes recibieron 6 cursos de QT(70%), 3 (9%) pacientes recibieron 3 cursos de QT, 2 (6%) pacientes 2 cursos de QT, 2 (6%) pacientes 1 curso de QT y 3 (9%) pacientes no recibieron QT (1 recibió tratamiento en ESSALUD, y 2 pacientes por otros motivos) , se evaluó los efectos adversos de la quimioterapia y se objetivó, neutropenia en 21 pacientes: 2 (6.11%) con valores de neutrófilos 1000-1500, 5 (15.2%) con valores de neutrófilos 500-1000, 14 (42.4%) pacientes con valores de neutrófilos por debajo de 500; en 9 (27.3%) no se evidenció neutropenia, y en 3 (9.1%) no se especifican los valores.

También se evaluó la presencia de anemia, 20 pacientes presentaron anemia (hemoglobina menor a 13 mg / dl), 1 (3.0%) paciente con valores de 10-13, 16 (48.5%) pacientes con valores de 8-9,9, 1 (3.0%) paciente con valores de 6-7.9, 2 (6.1%) pacientes con valores por debajo de 6 y 10 (30.3%) pacientes sin anemia; y en 3 (9.1%) pacientes no se especifican los valores.

Se reportó mortalidad en 5 (15.2%) de pacientes. (tabla 6)

Tabla 6. Estatus actual de los pacientes con TCG ovario INEN 2008 – 2015



Fuente: Ficha de recolección de datos sobrevida y características clínico-patológicas de pacientes pediátricos con tumores células germinales de ovario instituto nacional de enfermedades neoplásicas 2008-2015

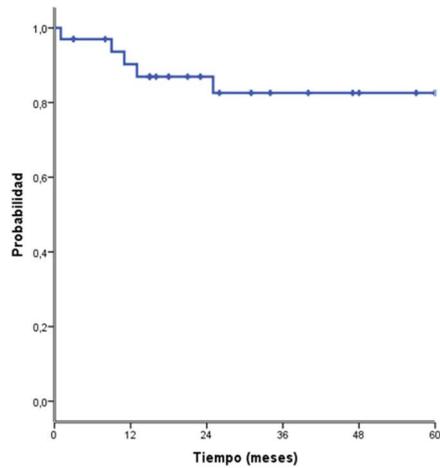
Se presentó recurrencia de enfermedad en 12 (36.4%) pacientes, 4 (33.3%) en el retroperitoneo, y 8 (66.7%) pacientes con recurrencias en otros órganos y en algunos casos se presentó recurrencia en dos o tres localizaciones. (tabla 7)

Tabla 7. Recurrencia y lugar de recurrencia de enfermedad en pacientes con TCG ovario INEN 2008 – 2015

| | Frecuencia (%) |
|---------------------------------|----------------|
| N° de pacientes | 12 |
| Lugar de recurrencia | |
| Retroperitoneo | 4 (33.3) |
| Anexo ipsilateral (local) | 1 (8.3) |
| Cerebro | 1 (8.3) |
| Hígado | 1 (8.3) |
| Hígado y retroperitoneo | 1 (8.3) |
| Hilio renal | 1 (8.3) |
| Intra abdominal | 1 (8.3) |
| Pelvis | 1 (8.3) |
| Retroperitoneo, hígado y pulmón | 1 (8.3) |

Fuente: Ficha de recolección de datos sobrevida y características clínico-patológicas de pacientes pediátricos con tumores células germinales de ovario instituto nacional de enfermedades neoplásicas 2008-2015

La sobrevida global a los 12, 36 y 60 meses se estimó en 90.3 %, 82.6% y 82.6% respectivamente. (figura 1)

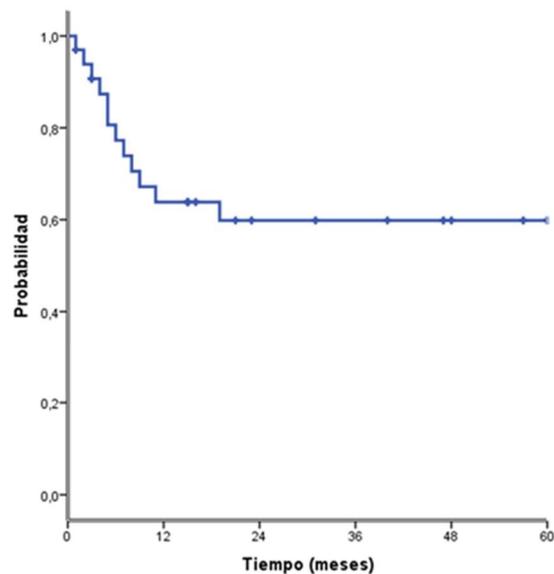


| | | | | | | |
|---------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Sobrevida global | 100% | 90.3% | 86.9% | 82.6% | 82.6% | 82.6% |
| Pacientes en riesgo | 33 | 27 | 20 | 16 | 14 | 12 |

Figura 1. Sobrevida global y supervivencia libre de enfermedad en pacientes con TCG ovario INEN 2008 – 2015.

Fuente: Ficha de recolección de datos supervivencia y características clínico-patológicas de pacientes pediátricos con tumores células germinales de ovario instituto nacional de enfermedades neoplásicas 2008-2015

La supervivencia libre de enfermedad fue a los 12 y 60 de 63.8% y 59.8% respectivamente. (figura 2)



| | | | | | | |
|-------------------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Sobrevida libre de enfermedad | 100% | 63.8% | 59.8% | 59.8% | 59.8% | 59.8% |
| Pacientes en riesgo | 33 | 19 | 13 | 12 | 10 | 8 |

Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con TCG ovario INEN 2008 – 2015F

Fuente: Ficha de recolección de datos supervivencia y características clínico-patológicas de pacientes pediátricos con tumores células germinales de ovario instituto nacional de enfermedades neoplásicas 2008-2015

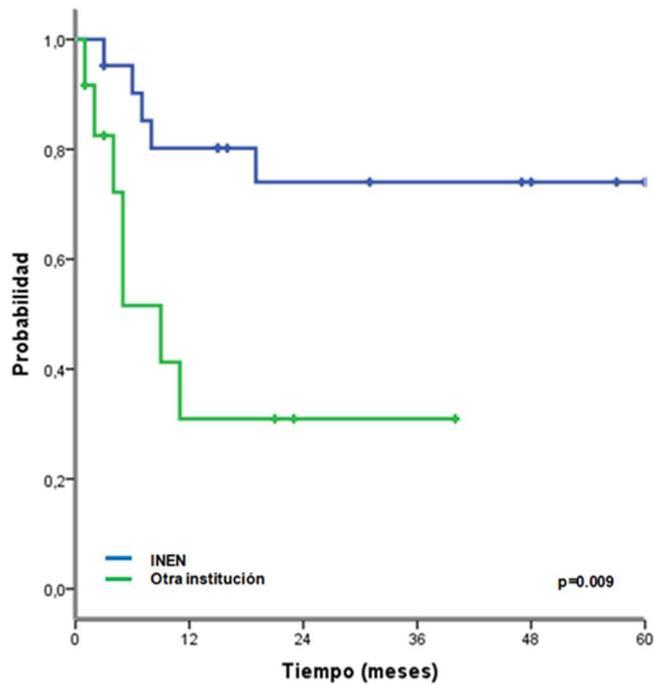
Según el lugar donde se operó, la sobrevida libre de enfermedad fue de 74% en los que se operaron en INEN y de 30.9% en las pacientes que fueron operadas en otra institución encontrándose una diferencia significativa ($p < 0.05$). La invasión capsular y la invasión vascular no tuvieron una diferencia significativa en la sobrevida libre de enfermedad. (tabla 8)

Tabla 8. Sobrevida libre de enfermedad según el lugar de cirugía y compromiso histopatológico de los pacientes con TCG ovario INEN 2008 – 2015

| Características | Total de pacientes | p |
|-----------------------------|--------------------|--------|
| Lugar donde se operó | | |
| INEN | 74% | |
| Otra institución | 30.9% | 0.009* |
| Invasión capsular | | |
| Si | 59.1% | |
| No | 60% | 0.731 |
| Invasión vascular | | |
| Si | 75% | |
| No | 41.6% | 0.055 |

Fuente: Ficha de recolección de datos sobrevida y características clínico-patológicas de pacientes pediátricos con tumores células germinales de ovario instituto nacional de enfermedades neoplásicas 2008-2015

En los pacientes que se realizó cirugía completa la sobrevida libre de enfermedad a los 12, 36 y 60 meses se estimó en 92.9%, 74%, 74% respectivamente, y en pacientes con cirugía incompleta la sobrevida libre de enfermedad a los 12, 36 y 60 meses se estimó en 29.1% en cada uno; se encontró una diferencia significativa en la sobrevida según el tipo de cirugía ($p < 0.05$). (figura 3)



| | | | | | | |
|----------------------------|------|-------|-------|-------|-----|-----|
| INEN | 100% | 80.2% | 74% | 74% | 74% | 74% |
| Pacientes en riesgo | 21 | 16 | 12 | 11 | 10 | 8 |
| Otra institución | 100% | 30.9% | 30.9% | 30.9% | | |
| Pacientes en riesgo | 12 | 3 | 1 | 1 | | |

Figura 3. Sobrevida libre de enfermedad según el tipo de cirugía en pacientes con TCG ovario INEN 2008 – 2015

Fuente: Ficha de recolección de datos sobrevida y características clínico-patológicas de pacientes pediátricos con tumores células germinales de ovario instituto nacional de enfermedades neoplásicas 2008-2015

Según el estadio clínico la sobrevida libre de enfermedad a los 60 meses, 100% para pacientes con estadio clínico II, 60.2 % para pacientes con estadio clínico III, 42.9% para los estadios clínicos IV, y 37.5 % para pacientes con estadio clínico I. (figura 4)

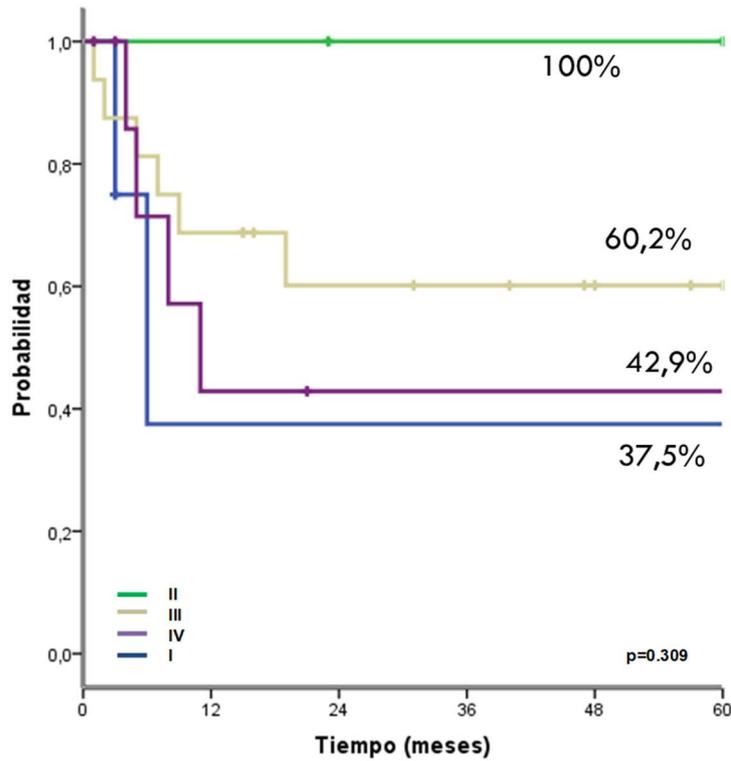


Figura 4. Sobrevida libre de enfermedad según el estadio clínico en pacientes con TCG ovario INEN 2008 – 2015

Fuente: Ficha de recolección de datos sobrevida y características clínico-patológicas de pacientes pediátricos con tumores células germinales de ovario instituto nacional de enfermedades neoplásicas 2008-2015

La sobrevida global a los 60 meses fue 100 % para pacientes con estadio clínico I y II, 78% para pacientes con estadio clínico III, y 72% para estadio clínico IV. (figura 5)

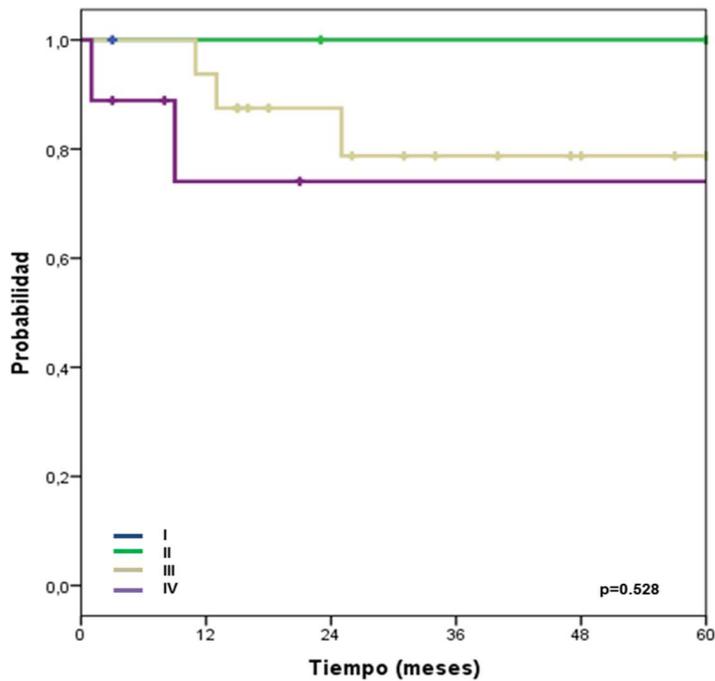
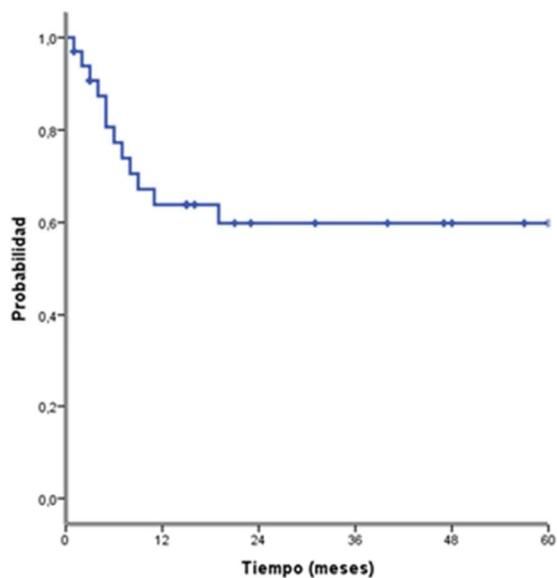


Figura 5. Sobrevida global según el estadio clínico en pacientes con TCG ovario INEN 2008 – 2015

Fuente: Ficha de recolección de datos sobrevida y características clínico-patológicas de pacientes pediátricos con tumores células germinales de ovario instituto nacional de enfermedades neoplásicas 2008-2015

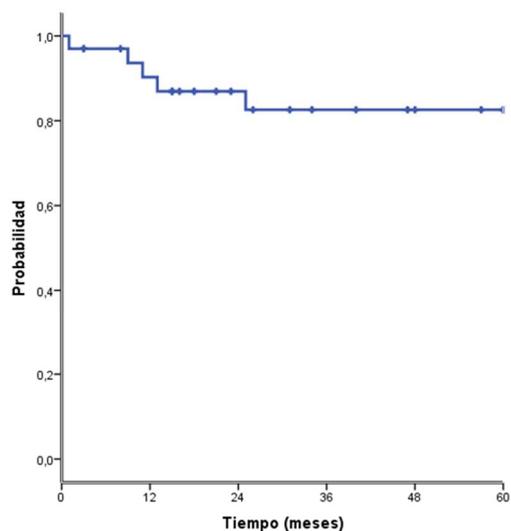
La sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global a los 5 años en todas las pacientes con TCG de ovario fue de 60 % y 83 % respectivamente. (figura 6 y 7)



| | | | | | | |
|-------------------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Sobrevida libre de enfermedad | 100% | 63.8% | 59.8% | 59.8% | 59.8% | 59.8% |
| Pacientes en riesgo | 33 | 19 | 13 | 12 | 10 | 8 |

Figura 6. Sobrevida libre de enfermedad para todas las pacientes con TCG ovario INEN 2008 – 2015

Fuente: Ficha de recolección de datos sobrevida y características clínico-patológicas de pacientes pediátricos con tumores células germinales de ovario instituto nacional de enfermedades neoplásicas 2008-2015



| | | | | | | |
|---------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Sobrevida global | 100% | 90.3% | 86.9% | 82.6% | 82.6% | 82.6% |
| Pacientes en riesgo | 33 | 27 | 20 | 16 | 14 | 12 |

Figura 7. Sobrevida global para todas las pacientes con TCG ovario INEN 2008 – 2015

Fuente: Ficha de recolección de datos sobrevida y características clínico-patológicas de pacientes pediátricos con tumores células germinales de ovario instituto nacional de enfermedades neoplásicas 2008-2015

IV. DISCUSIÓN

A nivel mundial, no existen muchos estudios sobre la sobrevida y características de pacientes con diagnóstico de tumor de células germinales (TCG) de ovario, en nuestro país Pérez Clara et al., en el 2008 reportaron 154 pacientes diagnosticados entre 1996 y 2006, con tumor de ovario, 126 fueron malignos y 28 benignos. De los 126 malignos 30 fueron estadio clínico I, 9 estadio clínico II, 78 estadio clínico III y 0 estadio clínico IV, recibieron de tratamiento según protocolo INEN 1127 de 3 a 6 cursos de quimioterapia (bleomicina, etopósido y cisplatino), ellos reportaron SLE en estadio I (97%), estadio II (78%), estadio III (74%), y estadio IV (11%). En 2008, se activó el protocolo 0849 para pacientes menores de 15 años con tumores germinales de ovario con el objetivo de mejorar la sobrevida en pacientes con estadio III y IV (1).

En nuestro estudio se analizó a pacientes que recibieron este nuevo protocolo 0849 los pacientes en este nuevo protocolo recibían menos cursos de quimioterapia si tenían EC I, y en los EC III y IV en los que se quería mejorar la sobrevida recibían hasta 6 curso de quimioterapia o si no respondían a ella, se intensificaba tratamiento con segunda línea de quimioterapia.

En el presente estudio se ha evaluado pacientes de diferentes edades siendo la paciente de menor edad una niña de cinco años y la mayoría de las pacientes eran adolescentes lo que es reportado a nivel mundial. En nuestro estudio hallamos que la edad media fue de 11 años, que coincide con los trabajos realizados en otras latitudes (2).

Entre las características clínicas más comunes, se encuentran la masa tumoral, dolor abdominal, distensión abdominal, y sangrado vaginal anómalo, que son las características clínicas más reportadas en estudios similares (9).

Con respecto al tratamiento quirúrgico casi el 64% (21) pacientes fueron operados en INEN y 36% en otra institución, se analizó la SG y SLE en relación con el lugar de cirugía encontrándose una diferencia significativa en la sobrevida libre de enfermedad ($p < 0.05$), las pacientes que fueron operadas en otra institución 7 / 12 fueron operadas en provincia y 5/12 en otros hospitales

de Lima. Solo 15/33 pacientes pudieron tener una cirugía completa (recolección de líquido peritoneal, inspección y palpación de superficies del peritoneo, omento, retroperitoneo y ovario contralateral, si alguno es sospechoso se debe biopsiar o extirpar, 3 /33 pacientes se realizó biopsia dos por tener tumoración irresecable y una se realizó en hospital de provincia (15).

Los marcadores tumorales como alfafetoproteína, hormona gonadotrofina humana y CA 125 fueron empleados al diagnóstico y como seguimiento luego de cirugía y quimioterapia, presentando una buena disminución de sus valores luego de cirugía y quimioterapia y sirvieron como valores para seguimiento y poder detectar en los pacientes que hicieron recurrencia (16).

Según el estadio clínico 25/33 pacientes ingresaron en estadio clínico avanzado (estadio III y IV). De las nueve pacientes en estadio IV las metástasis más frecuentes fueron pulmón e hígado, como lo reportado en otros estudios (2,9).

De los 33 pacientes, cinco fallecieron, todos por progresión de enfermedad, de estos cuatro recibieron hasta 3 líneas de quimioterapia, un paciente recibió 3 cursos de quimioterapia y abandonó tratamiento.

La sobrevida global a los 12, 36 y 60 meses se estimó en 90.3%, 82.6% y 82.6% respectivamente, y la sobrevida libre de enfermedad fue a los 12 y 60 de 63.8% y 59.8% respectivamente, lo que ha mejorado en comparación a el protocolo utilizado con anterioridad, pero aún es baja en comparación con los países de primer mundo donde se evidencia sobrevidas de hasta 100% en estadio clínico I. (2)

Según el estadio clínico la SLE a los 60 meses, 100% para pacientes con estadio clínico II, 60.2% para pacientes con estadio clínico III, 42.9% para los estadios clínicos IV, y 37.5% para pacientes con estadio clínico I. Existe la posibilidad de que las pacientes con en estadio I, no hayan sido correctamente catalogados al inicio y hayan recibido menos cursos de quimioterapia de lo que necesitaban. Sin embargo, al analizar la SG a los 60 meses (100% para pacientes con estadio clínico I y II), lo que probaría que los pacientes en estadio I que presentan una SLE baja, al final son rescatados con nuevos esquemas de quimioterapia

mejorando su sobrevida global. Adicionalmente, se encontró que la SG fue de 78% para pacientes con estadio clínico III, y 72% para estadio clínico IV, la cual ha mejorado en comparación a lo reportado en el estudio anterior de 11% a 74% en estadio IV, sin haber una modificación significativa en estadio III.

CONCLUSIONES

Los tumores de células germinales de ovario se presentan con mayor frecuencia en adolescentes, siendo los síntomas principales el dolor y tumoración abdominal. El tipo de cirugía es un factor muy importante con respecto a la sobrevida de las pacientes con esta patología.

Los marcadores tumorales pueden ayudar para hacer un seguimiento estrecho en los pacientes.

La sobrevida global de pacientes con TCG de ovario ha mejorado en estos años, en el estudio se encontró una sobrevida global a 5 años de 83 %, y una sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 60 %, pero aún sin llegar a lo reportado en países del primer mundo.

RECOMENDACIONES

Debido a la presencia de una alta tasa de enfermedad avanzada al momento del diagnóstico, se recomienda que los médicos en formación en la especialidad de pediatría tengan durante sus años de estudios rotaciones en una unidad o servicio de oncología pediátrica.

Se debe mejorar la capacitación de los médicos cirujanos generales y ginecólogos, para que puedan realizar rotaciones en servicios donde se realice cirugía ginecológica oncológica, y así lograr un mayor porcentaje de cirugías óptimas, ya que el tipo de cirugía según los datos encontrados influye en la sobrevida de las pacientes con TCG de ovario.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Pérez C, et al. Protocolo 08-49. Tratamiento pediátrico oncológico de los tumores Germinales gonadales, extragonadal y sacrococcígeos en pacientes menores de 15 años. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2008 página 14-30.
2. Rogers PC, Olson TA, Cullen JW, et al. 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 Clinical Oncology* 2004; 22:3563–3569.
3. Pizzo PA, Poplack DG. *Germ Cell Tumors*, 6th ed, Philadelphia, 2006, Principles and Practice of Pediatric Oncology.
4. Cushing B, Giller R, Cullen J, et al. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, 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 888. *Journal Clinical Oncology* 2004; 22:2691–2700.
5. Nafiseh Mortazavi, et al. Germs Cell Tumors Survival Rate in Young Patients. *Iran Journal cancer Prevention* 2015; 8 (4): e3440.
6. Pedro Zubizarreta, et al. Malignant Extracranial Germ Cell Tumors in children and adolescents. Results following the guidelines of SFOP/SFCE 95 Protocol. *Medicina (Buenos Aires)* 2016; 76: 265-272.
7. Sierra Sesumaga L, et al. Tumores de Células Germinales. *Tratado de Oncología Pediátrica*. España: 2006; Capítulo 29, pg 654-664.
8. Pardo García N, Muñoz A, Maldonado S, Tumores de células germinales Clinical and Translational. *Oncology* 2005; Volume 7, Issue 8, pp 361-369.
9. Furgan Shaikc, et al. Pediatric extracranial germ-cell tumours. *Lancet oncology* 2016; 17: e 149-162.
10. Göbel U, et al. Brain metastases in children and adolescents with extracranial germ cell tumor. *Klin Padiatr*. 2010; 222: 140-44.

11. Surveillance, Epidemiology and Results Program. SEER Cancer Statistics Review 1975-2011.
12. Zier A.L, Amatruda J.F. Pediatric Germ Cell Tumors. Pediatric Oncology Springer. Verlag Berlin Heidelberg: 2014.pp 1-59.
13. Marina N. Prognostic factors in children with extragonadal malignant germ cell tumors: a Pediatric Intergroup study. Journal Clinical Oncology 2006; 24: 2544–2548
14. Frazier AL, Billmire D, Schlatter M, et al. Stage I germ cell tumors: outcome of a watch and wait strategy. Pediatric Blood Cancer. 2010; 55:805.
15. Deborah F.B. Surveillance After Initial Surgery for Pediatric and Adolescent Girls with Stage I Ovarian Germ Cell Tumors: Report From the Children’s Oncology Group. Journal Clinical Oncology 2014; 32-5: 465-470.
16. Adriana Fonseca. Detection of Relapse by Tumor Markers Versus Imaging in Children and Adolescents with Nongerminomatous Malignant Germ Cell Tumors: A Report from the Children’s Oncology Group. Journal Clinical Oncology 2019; 37-5: 396-402

ANEXO 2

CARTA DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

Yo, _Rosdali Yesenia Diaz Coronado DNI N°40981576 con CMP 49796 y RNE 2767, por medio de la presente hago constar que he leído y evaluado el instrumento de recolección de datos correspondiente al proyecto: Sobrevida y características clínico-patológicas de pacientes pediátricos con tumores células germinales de ovario instituto nacional de enfermedades neoplásicas 2008-2015, presentado por la M.C Sharon L. Chávez Paredes, para optar el grado académico de Maestra en Medicina con mención en Oncología Pediátrica, el cual apruebo en calidad de validador.



.....
MG. ROSDALI YESENIA DIAZ CORONADO
CMP. 49767 RNE. 026276
Med. Asist. del Dpto. de Oncología Pediátrica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Nombre: Rosdali Y. Diaz Coronado

CMP- RNE: 49767/2767

CARTA DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

Yo, **Eddy Hernandez Broncano**, con DNI N° **41981912**, con CMP **52118** y RNE **32146 - 36209**, por medio de la presente hago constar que he leído y evaluado el instrumento de recolección de datos correspondiente al proyecto: **Sobrevida y características clínico-patológicas de pacientes pediátricos con tumores células germinales de ovario instituto nacional de enfermedades neoplásicas 2008-2015**, presentado por la M.C Sharon L. Chávez Paredes, para optar el grado académico de Maestra en Medicina con mención en Oncología Pediátrica, el cual apruebo en calidad de validador.



Nombre: Eddy Hernandez Broncano

CMP- RNE:52118 - 32146 - 36209

CARTA DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

Yo, Essy Milagros Maradiegue Chirinos, con DNI N°06804381, con CMP 38491 y RNE 21897, por medio de la presente hago constar que he leído y evaluado el instrumento de recolección de datos correspondiente al proyecto: **Sobrevida y características clínico-patológicas de pacientes pediátricos con tumores células germinales de ovario instituto nacional de enfermedades neoplásicas 2008-2015**, presentado por la M.C Sharon L. Chávez Paredes, para optar el grado académico de Maestra en Medicina con mención en Oncología Pediátrica, el cual apruebo en calidad de validador.



Nombre: Essy Milagros Maradiegue Chirinos

CMP- RNE:38491/21897

CARTA DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

Yo, Cecilia Ugaz Olivares, con DNI N°40545534, con CMP 44539 y RNE 24436, por medio de la presente hago constar que he leído y evaluado el instrumento de recolección de datos correspondiente al proyecto: **Sobrevida y características clínico-patológicas de pacientes pediátricos con tumores células germinales de ovario instituto nacional de enfermedades neoplásicas 2008-2015**, presentado por la M.C Sharon L. Chávez Paredes, para optar el grado académico de Maestra en Medicina con mención en Oncología Pediátrica, el cual apruebo en calidad de validador.



Nombre: Cecilia Ugaz Olivares

CMP- RNE: 44539-24436

CARTA DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

Yo, ROXANA DANISE MORALES RIVAS, con DNI N° 43605305, con CMP 50819 y RNE31840, por medio de la presente hago constar que he leído y evaluado el instrumento de recolección de datos correspondiente al proyecto: **Sobrevida y características clínico-patológicas de pacientes pediátricos con tumores células germinales de ovario instituto nacional de enfermedades neoplásicas 2008-2015**, presentado por la M.C Sharon L. Chávez Paredes, para optar el grado académico de Maestra en Medicina con mención en Oncología Pediátrica, el cual apruebo en calidad de validador.



Nombre: ROXANA DANISE MORALES RIVAS

CMP- RNE: 50819-31840

CARTA DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

Yo, ARTURO MANUEL, ZAPATA LÓPEZ,
con DNI N° 43445854, con CMP 56385 y RNE 29855/31857, por medio de
la presente hago constar que he leído y evaluado el instrumento de recolección de
datos correspondiente al proyecto: **Sobrevida y características clínico-patológicas de
pacientes pediátricos con tumores células germinales de ovario instituto nacional de
enfermedades neoplásicas 2008-2015**, presentado por la M.C Sharon L. Chávez
Paredes, para optar el grado académico de Maestra en Medicina con mención en
Oncología Pediátrica, el cual apruebo en calidad de validador.



Nombre: ARTURO MANUEL, ZAPATA LÓPEZ

CMP- RNE:

.....
M.C. Arturo Manuel Zapata López
CMP 56385 RNE 29855 - 31857
Médico Asistente Data. Oncología Pediátrica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas