

# PROTOCOLO TCG-GALOP-2017

## GRUPO COOPERATIVO LATINOAMERICANO DE TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DE CELULAS GERMINATIVAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Para tumores extra craneales

Versión Enero de 2018

### **Centro Coordinador**

Luiz Fernando Lopes  
Hospital de Cancer Infantojuvenil de Barretos  
AV João Baroni 3025  
CEP: 14784-390-Barretos - SP

### **Investigador Principal Argentina:**

Pedro Zubizarreta – [pedro.zubizarreta@hotmail.com](mailto:pedro.zubizarreta@hotmail.com)

### **Investigador Principal Chile:**

Milena Villarroel – [villarroelmilena@gmail.com](mailto:villarroelmilena@gmail.com)

### **Investigador Principal Uruguay:**

Luis Castillo – [dr.luiscastillo@gamil.com](mailto:dr.luiscastillo@gamil.com)

### **Comité – Teratomas**

Ana Glenda Santarosa Vieira – e-mail: [anaglendaoncoped@gmail.com](mailto:anaglendaoncoped@gmail.com)

Rodrigo Chaves Ribeiro – e-mail: [rodrigocribeiro@uol.com.br](mailto:rodrigocribeiro@uol.com.br)

Vilani Kremer – e-mail: [vilanikremer@gmail.com](mailto:vilanikremer@gmail.com)

### **Comité – Tumores Gonadales**

Carla Renata Donato Macedo – e-mail: [carladonatomacedo@uol.com.br](mailto:carladonatomacedo@uol.com.br)

Gisele Eiras Martins – e-mail: [giseleeiras@hotmail.com](mailto:giseleeiras@hotmail.com)

Miriam Melquiades – e-mail: [miriam.melk@hotmail.com](mailto:miriam.melk@hotmail.com)

Rodrigo Chaves Ribeiro – e-mail: [rodrigocribeiro@uol.com.br](mailto:rodrigocribeiro@uol.com.br)

Tiago Hessel Tormen – e-mail: [tiago@tormen.com](mailto:tiago@tormen.com)

### **Comité – Tumores Extra Gonadales**

Larissa Lima Uemoto – e-mail: [luemoto@gmail.com](mailto:luemoto@gmail.com)

Miriam Melquiades – e-mail: [miriam-melk@hotmail.com](mailto:miriam-melk@hotmail.com)

Vilania Kremer – e-mail: [vilanikremer@gmail.com](mailto:vilanikremer@gmail.com)

### **Comité – Tumores Estromales**

Acimar Gonçalves Cunha Jr – e-mail: [acimarjr@hotmail.com](mailto:acimarjr@hotmail.com)

Flavia Watusi – e-mail: [watusi\\_f@yahoo.com.br](mailto:watusi_f@yahoo.com.br)

### **Comité - Transplante de Médula Osea**

Adriana Seber – e-mail: [adriana\\_seber@hotmail.com](mailto:adriana_seber@hotmail.com)

Neysimélia Costa Villela – e-mail: [ncvillela@yahoo.com.br](mailto:ncvillela@yahoo.com.br)

Patrícia Shimoda Ikeuti – e-mail: [ikspaty@yahoo.com.br](mailto:ikspaty@yahoo.com.br)

Victor GottardelloZecchin – e-mail: [victorzecchin@graacc.org.br](mailto:victorzecchin@graacc.org.br)

### **Comité – Toxicidad**

Gisele Eiras Martins – e-mail: [giseleeiras@hotmail.com](mailto:giseleeiras@hotmail.com)

Karla Emilia rodrigues – e-mail: [kesrodrigues@gmail.com](mailto:kesrodrigues@gmail.com)

### **Comité – Patología/Investigación**

Daniel Onofre Vidal – e-mail: [danielvidal@gmail.com](mailto:danielvidal@gmail.com)

Eduardo Caetano – e-mail: [caetano49@gmail.com](mailto:caetano49@gmail.com)

Juliana Elisabeth Jung – e-mail: [julianajung@onda.com.br](mailto:julianajung@onda.com.br)

Andre Van Helvoort Lengert - e-mail: [ahlengert@gmail.com](mailto:ahlengert@gmail.com)

Moises Salgado – e-mail: [moisesspredrosa@ig.com.br](mailto:moisesspredrosa@ig.com.br)

### **Comité – Radiología**

Carlos Eduardo Bezerra Cavalcante – e-mail: [caebezerra82@gmail.com](mailto:caebezerra82@gmail.com)

Fernanda Magalhães Pereira Souza – e-mail: [femagalhaes2007@gmail.com](mailto:femagalhaes2007@gmail.com)

Henrique Lederman – e-mail: [Henrique.lederman@gmail.com](mailto:Henrique.lederman@gmail.com)

### **Comité de Tumores Refractarios**

Carlos Eduardo bezerra Cavalcante – e-mail: [caebezerra82@gmail.com](mailto:caebezerra82@gmail.com)

Daniel Marconi – e-mail: [dgmarconi@gmail.com](mailto:dgmarconi@gmail.com)

Gisele Eiras Martins – e-mail: [giseleeiras@hotmail.com](mailto:giseleeiras@hotmail.com)

Luiz Fernando Lopes – e-mail: [lf.lopes@yahoo.com](mailto:lf.lopes@yahoo.com)

Milena Villarroel – e-mail: [villarroelmilena@gmail.com](mailto:villarroelmilena@gmail.com)

Neysimélia Costa Villela – e-mail: [ncvillela@yahoo.com.br](mailto:ncvillela@yahoo.com.br)

Patrícia Shimoda ikeuti – e-mail: [ikspaty@yahoo.com.br](mailto:ikspaty@yahoo.com.br)

### **Núcleo de Apoio al Investigador**

Diego da Silva Alves – e-mail: [diego.nap@hcbinfantil.com.br](mailto:diego.nap@hcbinfantil.com.br)

Thaissa Maria Veiga Faria – e-mail: [thaissa.nap@hcbinfantil.com.br](mailto:thaissa.nap@hcbinfantil.com.br)

### **SOBOPE**

Ana Helena Dutra – e-mail: [ana@sobo.org.br](mailto:ana@sobo.org.br)

Carolina Prieto Cardoso – [carolina@sobo.org.br](mailto:carolina@sobo.org.br)

## Listas de los nombres y las afiliaciones

1 -Acimar Gonçalves Cunha Jr – e.mail: [acimarjr@hotmail.com](mailto:acimarjr@hotmail.com)

**Hospital da Criança de Brasília**

**SHCN Lt 4-B - Asa Norte, CEP: 70071-900, Brasília – DF**

**Oncologia Pediátrica**

2- Adriana Seber – e.mail: [adriana\\_seber@hotmail.com](mailto:adriana_seber@hotmail.com)

**Hospital Samaritano de São Paulo**

**R. Conselheiro Brotero, 1486 – CEP: 01232-010, Higienópolis, São Paulo – SP**

**TMO**

3- Ana Glenda Santarosa Vieira – e.mail: [anagendaoncoped@gmail.com](mailto:anagendaoncoped@gmail.com)

**Hospital de Câncer de Barretos**

**Rua Antenor Duarte Vilela, 1331 – CEP: 14784-400, Barretos, SP, Brasil.**

**Oncologia Pediatrica**

4 -Ana Helena Dutra - [ana@sobo.org.br](mailto:ana@sobo.org.br)

**Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica**

**Av. Moema, 94 conjunto 14 – CEP: 04077-020, São Paulo, SP**

5- Andre Van Helvoort Lengert – [ahlengert@gmail.com](mailto:ahlengert@gmail.com)

**Hospital de Câncer de Barretos**

**Rua Antenor Duarte Vilela, 1331 – CEP: 14784-400, Barretos, SP, Brasil.**

**Centro de pesquisa em Oncologia Molecular**

6 -Carla Renata Donato Macedo – e.mail: [carladonatomacedo@uol.com.br](mailto:carladonatomacedo@uol.com.br)

**Hospital GRAACC- UNIFESP**

**Rua Pedro de Toledo, 572 - Vila Clementino, São Paulo - SP, 04023-062**

**Oncologia**

7- Carolina Prieto Cardoso - [carolina@sobope.org.br](mailto:carolina@sobope.org.br)

**Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica**

**Av. Moema, 94 conjunto 14 – CEP: 04077-020, São Paulo, SP**

8 -Carlos Eduardo Bezerra Cavalcante – e.mail: [caebezerra82@gmail.com](mailto:caebezerra82@gmail.com)

**Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos**

**Rua Antenor Duarte Vilela, 3025 – CEP: 14784-390, Barretos-SP , Brasil.**

**Setor: Radiologia**

9 -Daniel Onofre Vidal – e-mail: [danielovidal@gmail.com](mailto:danielovidal@gmail.com)

**Hospital de Câncer de Barretos**

**Rua Antenor Duarte Vilela, 1331 – CEP: 14784-400, Barretos, SP, Brasil.**

**Centro de Pesquisa em Oncologia Molecular**

10-Daniel Marconi – e-mail:[dgmarconi@gmail.com](mailto:dgmarconi@gmail.com)

**Hospital de Câncer de Barretos**

**Rua Antenor Duarte Vilela, 1331 – CEP: 14784-400, Barretos, SP, Brasil.**

**Radioterapia**

11-Diego da Silva Alves - [diego.nap@hcbinfantil.com.br](mailto:diego.nap@hcbinfantil.com.br)

**Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos**

**Rua Antenor Duarte Vilela, 3025 – CEP: 14784-390, Barretos-SP, Brasil.**

**Nucleo de Apoio ao Pesquisador**

12- Eduardo Caetano- e-mail: [caetano49@gmail.com](mailto:caetano49@gmail.com)

**Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos**

**Rua Antenor Duarte Vilela, 3025 – CEP: 14784-390, Barretos-SP, Brasil.**

**Laboratório de Anatomia Patológica**

13- Fernanda Magalhães Pereira Souza –e-mail: [femagalhaes2007@gmail.com](mailto:femagalhaes2007@gmail.com)

**Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos**

**Rua Antenor Duarte Vilela, 3025 – CEP: 14784-390, Barretos-SP , Brasil.**

**Radiologia**

14- Flavia Watusi – e-mail: [watusi\\_f@yahoo.com.br](mailto:watusi_f@yahoo.com.br)

**Hospital da Criança de Brasília Jose Alencar**

**SHCN lote 4b - Asa norte, CEP: 70071- 900, Brasília-DF, Brasil.**

**Oncohematologia pediátrica**

15- Gisele Eiras Martins – e-mail: [giseleeiras@hotmail.com](mailto:giseleeiras@hotmail.com)

**Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos**

**Rua Antenor Duarte Vilela, 3025 – CEP: 14784-390, Barretos-SP , Brasil.**

**Oncologia Pediatrica**

16- Henrique Lederman – e-mail: [henrique.lederman@gmail.com](mailto:henrique.lederman@gmail.com)

**Hospital GRAACC- UNIFESP**

**Rua Pedro de Toledo, 572 - Vila Clementino, São Paulo - SP, 04023-062**

**Professor do Departamento de Radiologia**

17-Juliana Elisabeth Jung -e-mail: [julianajung@onda.com.br](mailto:julianajung@onda.com.br)

**Hospital Erasto Gaertner**

**Rua Dr. Ovande do Amaral, 201 - CEP 81.520-060 – Curitiba, PR**

**Laboratório de Anatomia Patológica**

18- Karla Emilia Rodrigues – e-mail: [kesrodrigues@gmail.com](mailto:kesrodrigues@gmail.com)

**Hospital das Clínicas - UFMG**

**Avenida Professor Alfredo Balena. 110 - CEP: 30130-100 - Belo Horizonte - MG**

**Unidade Pediatria, Cirurgia e Terapia Intensiva Pediátrica.**

19- Larissa Lima Martins Uemoto – e-mail: [luemoto@gmail.com](mailto:luemoto@gmail.com)

**Instituto Nacional de Câncer –INCA**

**Praça Cruz Vermelha, 23 – CEP: 20230-130, Rio de Janeiro-RJ**

20- Luiz Fernando Lopes - e.mail: [lf.lopes@yahoo.com](mailto:lf.lopes@yahoo.com)

**Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos**

**Rua Antenor Duarte Vilela, 3025 – CEP: 14784-390, Barretos-SP, Brasil**

**Coordenador do protocolo TCG-GALOP-20017**

21- Miriam Melquiades – e-mail: [miriam.melk@hotmail.com](mailto:miriam.melk@hotmail.com)

**Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos**

**Rua Antenor Duarte Vilela, 3025 – CEP: 14784-390, Barretos-SP , Brasil.**

**Oncologia Pediátrica**

22- Moises Salgado – e-mail: [moisesspredrosa@ig.com.br](mailto:moisesspredrosa@ig.com.br)

**Hospital das Clínicas - UFMG**

**Avenida Professor Alfredo Balena. 110 - CEP: 30130-100 - Belo Horizonte – MG**

**Laboratório de Anatomia Patológica**

23- Neysimélia Costa Villela – e-mail: [ncvillela@yahoo.com.br](mailto:ncvillela@yahoo.com.br)

**Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos**

**Rua Antenor Duarte Vilela, 3025 – CEP: 14784-390, Barretos-SP , Brasil.**

**Transplante de Medula Óssea Pediátrico**

24- Patricia Shimoda Ikeuti – e-mail: [ikspaty@yahoo.com.br](mailto:ikspaty@yahoo.com.br)

**Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos**

**Rua Antenor Duarte Vilela, 3025 – CEP: 14784-390, Barretos-SP , Brasil.**

**Transplante de Medula Óssea Pediátrico**

25- Rodrigo Chaves Ribeiro – e-mail: [rodrigocribeiro@uol.com.br](mailto:rodrigocribeiro@uol.com.br)

**Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos**

**Rua Antenor Duarte Vilela, 3025 – CEP: 14784-390, Barretos-SP , Brasil.**

**Cirurgia**

26- Thaissa Maria Veiga Faria – e-mail: [thaissa.nap@hcbinfantil.com.br](mailto:thaissa.nap@hcbinfantil.com.br)

**Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos**

**Rua Antenor Duarte Vilela, 3025 – CEP: 14784-390, Barretos-SP , Brasil.**

**Núcleo de Apoio ao Pesquisador**

27- Tiago Hessel Tormen – e-mail: [tiago@tormen.com](mailto:tiago@tormen.com)

**Hospital Erasto Gaertner**

**Rua Dr. Ovande do Amaral, 201 – CEP: 81.520-060, Curitiba-PR**

**Cancerologia Pediátrica / Transplante de Medula Óssea Pediátrico**

28- Vilani Kremer – e-mail: [vilanikremer@gmail.com](mailto:vilanikremer@gmail.com)

**Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos**

**Rua Antenor Duarte Vilela, 3025 – CEP: 14784-390, Barretos-SP , Brasil.**

**Cirurgia**

29-Victor Gottardello Zecchin– e-mail: [victorzecchin@graacc.org.br](mailto:victorzecchin@graacc.org.br)

**Instituto de Oncologia Pediátrica – IOP GRAACC- UNIFESP**

**Rua Pedro de Toledo, 572 - Vila Clementino, São Paulo - SP, 04023-062**

**Diretor Médico do Serviço de Transplante de Medula Óssea –TMO**

## Agradecimientos

Esta versión del protocolo TCG – GALOP 2017 en papel fue posible gracias a la donación de las familias Gómes e Silva e **Familioa** Kudiess. Estamos muy agradecidos con este gesto ya que así podemos divulgar el protocolo no solamente en versión electrónica si no también em formato manual. Conviviendo con los padres y familiares de nuestro paciente João Alberto Gomes e **Silva** Neto portador de TCG, vimos la nítida comprensión por parte de los familiares, cuál es nuestro papel no solamente de Clínicos, Cirujanos, Biologos Moleculares y equipo multiprofesional si no también de educadores permitiendonos divulgar lo que aprendemos con nuestra practica del día a día en los casi 30 años cuidando de niños con TCG registrados y tratados con uno de nuestros protocolos anteriores.

Para muchos, la versión electrónica puede ser de difícil acceso em el día a día principalmente las veces que los médicos y el equipo que al utilizarlo, quisiera compartir los datos en el contenido com familiares y pacientes; así como utilizarlo de forma rápida en sus consultórios y hospitalizaciones sin la necesidad de um computador. Entendemos que la versión em papel es más uma forma de divulgación para residentes de Oncología Pediatrica, Cirugía Pediatrica entre otras.

Para que fuera posible la versión en español no puedo dejar de agradecer a los residentes Efraín Hernando Torres Pinto y Martin Guzman Chambi que hicieron la traducción con mucho cuidado y dedicación.

Sin el trabajo incansable de los enfermeros de investigación ligados al Núcelo de Apoyo al Investigador del Hospital Infantojuvenil de Barretos a través de análisis y de la construcción y permanente actualización de los datos no sería posible el suscrito de este protocolo. Agradecemos también el apoyo siempre presente de la SOBOPE en la busca de datos e informaciones en cada institución donde los pacientes fueron tratados. Agradecemos a la CIOP de la SOBOPE y al NAP del Hospital Infantojuvenil de Barretos.

El departamento de captación que recibió la donación así como al diretor de la Fundación Pio XII quien comprendió la importância de este manual no pueden dejar de ser citados em la lista de agradecimientos.

## EXPERIENCIA DEL GRUPO BRASILEÑO DE TCG EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

**Tumores** de células germinativas a pesar de raros, nos enseñaron que podemos estudiarlos y mejorar su tasa de cura y supervivencia desde que sean tratados en forma uniforme, oportuna y en protocolo cooperativo. En el protocolo iniciado en mayo de 1991, protocolo TCG – 91 pudimos tratar un número de niños considerados como riesgo intermedio o alto riesgo con sólo 2 drogas; a diferencia de los estudios americanos y europeos que utilizaban 3 drogas o más. Fue posible en este estudio mostrar que en otros centros de atención en diferentes regiones de Brasil hicieron tratamiento a niños de la misma forma. Mostramos también que los pacientes con tumores gonadales estadio III presentaron altas tasas de cura lo que llevó a proponer para el próximo estudio la inclusión de estadio III gonadal para el riesgo intermedio.

En el segundo período, utilizando el protocolo TCG – 99 reducimos las dosis de cisplatina para los pacientes de riesgo intermedio mostrando mejor respuesta en las tasas de cura, disminuyendo inclusive el número de días de aplicaciones por ciclo, de 5 para 3 días, reduciendo las visitas de los niños a los hospitales y demostrando más una vez que 2 drogas son suficientes. Dejamos de tratar con quimioterapia los pacientes con Teratomas Inmaduros (excepto estadio IV) y los Disgerminoma estadio I. Para los de alto riesgo añadimos **ifosfamida para** poder reducir la dosis **elevadas** de cisplatina manteniendo así las tasas elevadas de cura para los pacientes más un número significativo de pacientes de Alto Riesgo (AR) recibieron 6 ciclos en vez de los 4 ciclos inicialmente propuestos.

Para el tercer estudio TCG – 2008 mantuvimos las dosis para los pacientes de riesgo intermedio, y para los de alto riesgo elevamos un poco la dosis de cisplatina manteniendo dosis de etoposide e ifosfamida.

Registramos hasta el momento 1015 pacientes en uno de los 3 estudios. Recibieron quimioterapia 118 pacientes tratados como RI y 421 pacientes tratados como AR.

El análisis conjunto de los 3 protocolos nos llevó a proponer para el protocolo TCG – 2017 que los pacientes estadio IV gonadales sean considerados de riesgo intermedio cuando sean menores de 11 años. Estamos valorando también la caída de los marcadores séricos como factor determinantes para cambiar de estrategia de tratamiento, incluyendo trasplante de médula ósea como una de las estrategias de tratamiento para los considerados pobres respondedores a los marcadores y a los agentes quimioterapéuticos de primera línea.

Las tasas de sobrevida y las estrategias propuestas en nuestro grupo a través de los 3 estudios anteriores nos colocó en un escenario internacional, donde el nuevo protocolo pasará a ser un protocolo cooperativo internacional y por eso es llamado TCG – GALOP como propuesta de tratamiento para varios países de lengua española. También participamos dentro de la dirección ejecutiva del MaGIC (Malignant Germ Cell International Collaboration) pudiendo discutir con los especialistas de varios países cambios y estrategias para los pacientes pediátricos portadores de TCG así como de participar de estudios moleculares y genéticos que serán echos en conjunto con los países que integran el GALOP y el MaGIC.

Agradecemos a todos los colegas que siempre creyeron en el Grupo Brasileiro y que registraron sus pacientes en los protocolos anteriores permitiendonos seguir adelante, y anticipadamente agradecemos a los colegas de los otros países que se adhirieron a nuestro protocolo iniciado en Enero de 2018 con el protocolo TCG – GALOP 2017.

- Miembros integrantes del comite del protocolo TCG – GALOP 2017
- Coordinadores responsables en Argentina, Uruguay y Chile
- Luiz Fernando Lopes  
Coordinador de los TCGs de Sobope;  
Coordinador de los TCG de GALOP y  
Miembro de la Dirección Ejecutiva del MaGIC

## ORIENTACIONES PARA EL REGISTRO

Somos parte del **Grupo de Tumores de Células Germinativas en Pediatría** que tiene sede en el Hospital de Cancer Infantojuvenil de Barretos.

Todo contacto con el equipo de trabajo será realizado por medio del e-mail o en caso necesario vía telefónica.

Para realizar el correspondiente registro de pacientes en el protocolo, es necesario hacerlo electrónicamente utilizando la plataforma RedCap (Research Electronic Data Capture – un aplicativo web seguro para la construcción y gestión de estudios de investigación y banco de datos on-line). Este sitio tiene la mayoría de las informaciones en inglés, sin embargo los datos del estudio están en portugués, pero estamos a su disposición para orientar en caso de que alguna de las variables genere dudas de la lengua.

La plataforma RedCap permitirá que cada centro tenga una clave o código propio y que pueda acompañar el avance de los datos de su propio centro, además de tener acceso a las informaciones de los datos generados a nivel de Brasil o de los otros países participantes.

Para la solicitud de la cuenta como usuario y contraseña usted deberá acceder al siguiente sitio en la web: <https://hcbredcap.com.br/> y hacer clic en la opción “Solicitud de usuario”. Para crear la cuenta como usuario, primero debe ser realizada una pequeña capacitación que el propio RedCap tiene en el programa con las instrucciones paso a paso (hay videos en inglés y portugués explicando los pasos necesarios). Para tener acceso al curso de capacitación, después de informar su nombre e email, le será enviado a su mail, un link que permite el inicio del curso.

Verifique su caja de SPAM y en caso de que no haya recibido el link entrar en contacto con Thaíssa, coordinadora en el Núcleo de Apoyo al Investigador, por el email [thaissa.nap@hcbinfantil.com.br](mailto:thaissa.nap@hcbinfantil.com.br) o por medio del número de teléfono (17) 3321-5400 número de ramal 5473.

Después de realizar el curso de entrenamiento usted deberá rellenar algunos campos con datos suyos para que sea creado su usuario personal. El plazo para la liberación del usuario son de 7 días útiles.

Posterior a la creación de su usuario entre en contacto con Thaíssa por medio del email arriba citado para la liberación del acceso al banco de datos.

## Indicé

### PARTE I

<b>1.Introducción</b> .....	<b>17</b>
1.1.Experiencia Brasileira com TCG em la Infância.....	23
1.1.1.Protocolo TCG-91.....	24
1.1.2.Protocolo TCG-99.....	30
1.1.3.Protocolo TCG-2008 y análisis conjunto de los 3 protocolos .Racional para propuesta Del nuevo protocolo TCG-GALOP-2017 com datos Del Grupo Brasileiro y de La literaura .....	36
<b>2. Hstiógnesis e Histología</b> .....	<b>51</b>
2.1.Histogésis de los TCG .....	53
<b>3.Incidencia y Localización</b> .....	<b>55</b>
<b>4.Marcadores Biológicos de los TCG</b> .....	<b>59</b>
4.1.Alfa Fetoproteína.....	60
4.2.Beta HCG .....	61
4.3.DHL.....	62
4.4.Otros marcadores .....	62
4.5.Citogenética y marcadores moleculares.....	63
4.5.1.Citogenética.....	63
4.5.2.Alterações genéticas y epigenéticas .....	65
<b>5.Tumores Refractarios</b> .....	<b>68</b>
5.1.Hipertermia.....	68
5.2.Quimioterapia Hipertérmica.....	72
5.3.Teratomas Inmaturos.....	74
5.4.Transplante de Células Tronco Hematopoéticas (TCTH) Autologo.....	76
5.5. Papel de la Radioterapia em los tumores refractarios .....	77
<b>6. Historia de la Quimioterapia y Controversias</b> .....	<b>78</b>
6.1.Historia .....	78
6.1.1. Cisplatina – Impacto em La era moderna em La tratamiento de los TCG .....	79
6.1.2.Bleomicina – uso controverso.....	81
6.1.3.Carboplatina : SI o NO ? .....	82
6.2. Teratomas – Papel de la quimioterapia y cirugía.....	83
6.3. Gliomatois Peritoneal.....	97
6.4. Síndrome del crecimiento del teratoma .....	98

### PARTE II

<b>7. Objetivos del Protocolo TCG 2017</b> .....	<b>102</b>
7.1. Objetivos específicos .....	102
7.1.1. Teratoma.....	102
7.1.2. TCGs Malignos .....	102
<b>8. Elegibilidad</b> .....	<b>104</b>
8.1.Criterios de inclusión .....	104
8.2.Criterios de exclusión .....	105
<b>9. Evaluación clínico laboratorioal</b> .....	<b>105</b>
9.1. Métodos y estrategias clínicas para el diagnóstico inicial .....	105
9.1.1.Investigación Clínica.....	106

9.1.2. Investigación Laboratorial .....	106
9.1.3. Evaluación durante El tratamiento.....	107
9.1.4. Evaluación laboratorial después Del tratamiento .....	108
9.1.5. Evaluación radiológica AL diagnostico , em La Re-evaluación AL terminar El tratamiento y em El seguimiento .....	108

### PARTE III

<b>10. Tumores Gonadales .....</b>	<b>110</b>
10.1. Ovario .....	110
10.2. Testiculos .....	125
<b>11. Tumores Extragonadales.....</b>	<b>140</b>
11.1. Tumores Sacrococcigeos.....	140
11.2. Tumores Germonativoc de la Vagina .....	153
11.3. Tumores del Mediastino .....	164
11.4. Tumores Germainativos abdominales.....	176

### PARTE IV

<b>12. Tumores Estromales .....</b>	<b>188</b>
12.1. Tumor estromal del cordón sexual de ovario .....	188
12.2. Tumores estromales de cordón sexual del testículo .....	199

### PARTE V

<b>13. Cirugía.....</b>	<b>206</b>
13.1. Cirugía – Tumores de Testiculos .....	206
13.2. Cirugía – Tumores de Ovario.....	208
13.3. Cirugía – Tumores Ovarianos Bilaterales.....	210
13.4. Cirugía – Tumores Sacrococcigeos.....	210
13.5. Cirugía – Otros Localizaciones .....	211
13.6. Definiciones de Resección completa e incompleta.....	212

### PARTE VI

<b>14. Transplante de células Tronco Hematopoyéticas (TCTH) autólogo .....</b>	<b>213</b>
14.1. TCTH en Primera Remisión .....	213
14.2. TCTH para pacientes Recidivados o Refractarios .....	215
14.3. TCTH Secuencial (Em Tandem).....	216
14.4. TCTH para Pacientes Pediátricos.....	217
14.5. Experiencia Brasileña.....	218

### PARTE VII

<b>15. Anatomía Patológica / Laboratorio de Biología Molecular.....</b>	<b>220</b>
15.1. Introducción.....	220
15.2. Diagnóstico Histológico em el Servicio de origen .....	221
15.2.1. Tumor de Células Germinativas maligno .....	221
15.2.2. Tumor do Cordón Sexual.....	222

15.3. Definición de resección quirúrgica completa e incompleta.....	223
15.3.1. Resección completa (RO).....	223
15.3.2. Residuo microscópico (R1).....	223
15.3.3. Resección Incompleta.....	224
15.4. Neoplasias reseçadas después de quimioterapia Pré- Operatoria.....	224
15.5. Atribuciones del comité de patología.....	224
<b>16. Envío de material para el comité de patología.....</b>	<b>224</b>
16.1. Estudios Moleculares.....	224
16.2. Colecta de muestras.....	225
16.3. Evaluación de potenciales Biomarcadores.....	226
16.4. Análisis molecular Exploratoria.....	226

## PARTE VIII

<b>17. Informaciones sobre los medicamentos y toxicidades.....</b>	<b>227</b>
17.1. Cisplatina (CPDP).....	227
17.2. Ifodtamida (IFO).....	227
17.3. Mesna.....	228
17.4. Etoposido (VP16).....	228
17.5. Taxol (paclitaxel semi sintético).....	229

## PARTE IX

<b>18. Asuntos Regulatorios.....</b>	<b>232</b>
18.1. Aprobación.....	232
18.2. Relección de datos.....	232
18.3. Relato de Eventos Adversos.....	232

## PARTE X

<b>19. Prescripción.....</b>	<b>233</b>
19.1. Quimioterapia – Riesgo Intermedio (CPDP/VP16).....	233
19.1.1. Paciente Ambulatorial.....	234
19.1.2. Paciente Internado.....	235
19.2. Quimioterapia - Alto Riesgo (IFO/CISP/VP16).....	236
19.2.1. Paciente Ambulatorial.....	236
19.2.2. Paciente Internado.....	237
19.3. Quimioterapia – Terapia de Rescate – TIP (IFO/CPDP/TAXOL).....	238
19.3.1. Paciente Ambulatorial.....	238
19.3.2. Paciente Internado.....	240

## PARTE XI

<b>20. Colecta de Datos.....</b>	<b>241</b>
----------------------------------	------------

**PARTE XII**

<b>21. Referencia Bibliografica .....</b>	<b>242</b>
<b>22. Anexo.....</b>	<b>258</b>

## PARTE 1

### 1 INTRODUCCIÓN

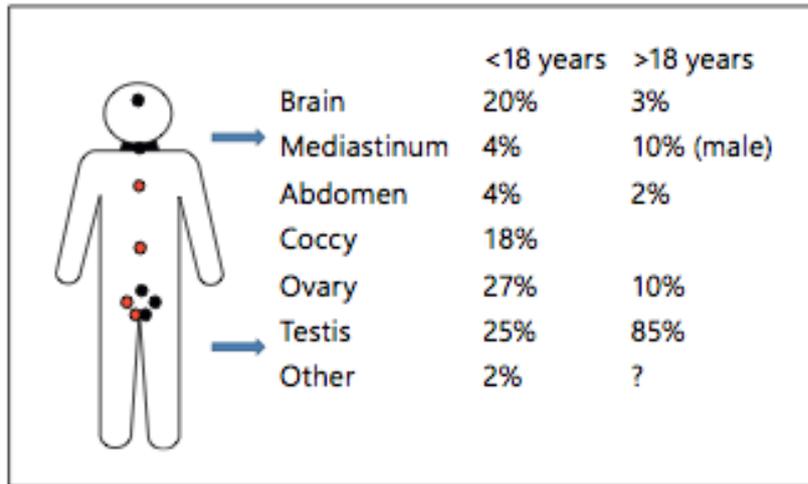
Desde que en 1906 Chevassu, médico francés, presentara su tesis sobre Seminomas Testiculares y también Askanazy en Alemania en 1907, primer médico en proponer que una célula totipotente indiferenciada pudiera sufrir metamorfosis y producir los teratomas, otros autores posteriormente introdujeron nuevos conceptos y conocimientos a los Tumores de Células Germinativas. De la forma como conocemos hoy, los Tumores de Células Germinativas (TCG) son neoplasias benignas o malignas derivadas de células germinativas primordiales y que pueden presentarse en sitios gonadales o extragonadales.

A diferencia de los paciente adultos, la incidencia de los sitios extragonadales excede a los gonadales en pacientes menores de 15 años de edad. Sin embargo la población entre 15 a 19 años los tumores localizados em ovários y testículos son los más frecuentemente encontrados. Los TCG son caracterizados por distintos hallazgos clínicos e histológicos que influyen em su pronóstico. Por esa razón y siendo un grupo heterogeneo, es difícil generalizar el comportamiento de estos tumores. Varias fueron las clasificaciones histológicas utilizadas para la distinción de los TCG en los últimos años. Los tumores germinativos representan 3,3% de los tumores malignos en niños y adolescentes (<15 años). La ocurrencia anual es de 0,4 casos por 100.000 niños abajo de 15 años para los tumores malignos y de 0,6 casos por 100.000 niños incluídos los teratomas.

En los recién nacidos teratomas maduros e inmaduros son los tumores mas encontrados (sexo masculino 0,9/100.000 y femenino 2,6/100.000. En la infancia los tumores seno endodérmico son los mas frecuentes y en el adolescente los seminomas/disgerminomas.

Em cuanto al local primário, publicaciones en general, colocando todos los grupos etários en conjunto muestran en la región sacrocoxígea la más frecuente (42%), seguido de ovário (29%), testículo (9%), mediastino (7%), SNC (6%), cabeza y cuello (5%), retroperitoneo (4%) y otros locales menos frecuentes como vulva, vagina, estómago y retrofaringe en (3%). Al dividir estos grupos etários vemos que en los recién nacidos y lactantes las localizaciones mas frecuentes son los tumores primários de localización sacral, vagina, abeza y cuello. En la infancia, como se ilustra en la Figura 1, ovário y testículo representan 50% de los tumores, sacrales 20% y tumor del SNC 20%; com menos frecuencia y próximo de 10% para cabeza, cuello, mediastino, retroperitoneo y urogenital. En la Figura 1, vemos también la distribución dividida entre niños y adolescentes cortando la edad en 18 años.

**Figura1.** Representación esquemática de los locales primarios de los TCGs de acuerdo con el grupo etario presentados por porcentajes y descritos recientemente en la literatura



**Fonte:** Calaminus, 2016 Stark DP, Vassal G (eds): Tumors in Adolescents and Young Adults. Prog Tumor Res. Basel, Karger, 2016, vol 43, pp 115–127.<sup>[1]</sup>

Sumando los pacientes registrados hasta el momento en uno de los 3 protocolos brasileiros (TCG-91, TCG-99 y TCG-2008), podemos verificar que 2018 pacientes fueron registrados. De estos, la distribución por local primario está representada en la Tabla 1. Recordamos que la mayoría de los servicios que registraron sus pacientes en el Grupo Brasileiro -TCG de la infancia son de oncología pediátrica; de esta forma creemos que muchos casos de teratomas pueden no haber sido encaminados y también que los protocolos estaban abiertos para tratamiento de los tumores extracranianos y por lo tanto los casos primarios del SNC están subestimados (34 pacientes).

**Tabla 1-** Distribución de frecuencia y porcentaje de los pacientes con TCG y cadastrados en uno de los protocolos brasileiros (TCG-91, TCG-99 o TCG-2008)

Local primário	Frecuencia	Porcentaje
Testículo	261	25,6
Ovário	425	41,7
Sacrocoxígeo	147	14,4
Mediastino	57	5,6
Retroperitonio	45	4,4
Otros	39	3,8
Vagina	10	1,0

Antes de los años 50, solamente los pacientes con tumores germinativos estadio I fueron curados quirúrgicamente. Los demás fallecían por enfermedad progresiva debido a la falta de terapia sistémica efectiva. En 1956 Li et al. demostraron la eficacia del Metotrexate en pacientes con coriocarcinoma gestacional y en 1960, los mismos autores utilizaron la combinación de Metotrexate, Clorambucil y Actinomicina D y mostraron 20% de sobrevida en pacientes con TCG testiculares diseminados. A partir de la década de los 70, fueron introducidos agentes quimioterápicos más efectivos para tratamiento de los TCG y estudios con combinaciones de estos agentes mostraron respuesta significativa en enfermedad avanzada. Las combinaciones quimioterápicas incluso Cisplatina representaron uno de los mayores avances en el tratamiento de los Tumores de células Germinativas (TCG).

Aunque las mayores casuísticas publicadas en el pasado fueron con pacientes adultos recientemente vemos que grupos cooperativos pediátricos han traído resultados significativos y relevantes. Por lo que nos consta, el primer estudio realizado en el Brasil con protocolo específico para TCG en pediatría fue iniciado en el Hospital de Cáncer, A.C. Camargo en São Paulo con el protocolo VAB-6 modificado. En mayo de 1991, se inicio en Brasil el primer estudio cooperativo

brasileño (protocolo TCG-91), que trajo también una mayor aproximación entre los centros de tratamiento, además de la contribución a la literatura internacional. El protocolo TCG-91, en 1995 ya nos mostraba resultados preliminares promisorios para los casos avanzados que recibieron esquema con apenas dos drogas (Cisplatina y Etoposide). Fueron registrados en este primer estudio cooperativo 115 pacientes pediátricos menores de 18 años de edad, oriundos de 15 instituciones de diferentes estados brasileños. Con la consolidación de los grupos cooperativos y con apoyo de SOBOPE (Sociedad Brasileña de Oncología Pediátrica), el segundo estudio TCG-99, también sobre la misma coordinación, fue iniciado en marzo de 1999 e mostro mayor numero de niños matriculados en mayor número de instituciones que registraron sus casos. Hay una mayor aproximación entre los oncólogos pediatras y los cirujanos pediatras así como mayores tasas de cura fueron alcanzadas; siempre con riesgo de complicación y secuelas, utilizando pocas drogas y períodos cortos de tratamientos. Fueron matriculados 579 pacientes oriundos de 34 instituciones en el período de Enero de 1999 a Abril de 2009. Em mayo 2009 se inicio el tercer estudio, TCG-2008 y que esta actualmente en uso en Brasil. Recientemente llevamos la propuesta para que en un futuro próximo sea iniciado un nuevo estudio a través del GALOPE (Grupo de América Latina Oncología Pediátrica) envolviendo varios países. Consideramos que nuestra participación en el escenario nacional e internacional sea el hecho, una forma de contribuir para la mejora en la supervivencia y calidad de vida de los niños afectados por estos tumores.

Estudios cooperativos realizados con niños y publicados en la literatura estan citados en algunos artículos. Abajo vemos en las tablas 2 y 3 algunos de estos estudios

**Tabla 2 – Estudios internacionales cooperativos tratando niños con TCG. Tabla extraída del artículo original.**

Publication	Eligibility/Age	Protocol	Treatment	Outcome	Comment
Baranzelli et al	Ovarian secreting GCT/median, 12 years (range, 3 months to 18 years)	TGM 85  TGM 90	A: 10 µg/m <sup>2</sup> × 5 D; C, 300 mg/m <sup>2</sup> × 5 D; V: 2 mg/m <sup>2</sup> D 22 and D 23; B: 15 mg/m <sup>2</sup> D 22 and D 23; P: -100 mg/m <sup>2</sup> D 24 (three cycles) V: 3 mg/m <sup>2</sup> D 1 and 2; B: 15 mg/m <sup>2</sup> D 1 and 2; J: 400 mg/m <sup>2</sup> D 3; A: 15 µg/m <sup>2</sup> D 22, 23, 24; C: 300 mg/m <sup>2</sup> D 22, 23, 24, CR + two cycles, if markers not normal after two cycles than second line below; P: 20 mg/m <sup>2</sup> × 5 D; E: 100 mg/m <sup>2</sup> × 5 D;  I, 1.8 g/m <sup>2</sup> × days For all MAKEI: E: 100 mg/m <sup>2</sup> for 3 D; P: 20 mg/m <sup>2</sup> for 5 D; I: 1.5 g/m <sup>2</sup> for 5 D; V: 3 mg/m <sup>2</sup> for 2 D; B: -15 mg/m <sup>2</sup> for 3 D as CI; 4 × PVB, surgery, 4 × PEI  3-4 × BEP, surgery, 3-4 × VIP  3-4 × PEI, surgery, 1-2 × PEI	49 Patients from both studies; 5-year EFS, 74%; OS, 85%	Several regimens were explored, but there were too few patients per regimen to make significant conclusions
Schneider et al	Medistinal secreting GCT	MAKEI 83/86  MAKEI 89 MAKEI 96	Doses as detailed above for MAKEI, 4 × PVB, surgery, 4 × PEI 3 × BEP, surgery, 3 × VIP	26 Patients secreting tumors (16 were < 10 years and 10 were > 10 years); 5-year EFS, 87%; OS, 87%	The most important factor was resection; this group stresses that neoadjuvant therapy can improve resection
Göbel et al	Sacroccygeal teratoma (malignant)/median, 17.4 months (range, 7 to 119 months)	MAKEI 83/86 MAKEI 89	Doses as detailed above for MAKEI, 4 × PVB, surgery, 4 × PEI 3 × BEP, surgery, 3 × VIP	66 Patients were evaluable; 5-year EFS, 76%; OS, 81%	Neoadjuvant therapy aided in resection
Lopes et al	IR/EG stage I/II, testis stage II, ovary I/II, and FIGO IC (latter would be stage III in COG)	GCT-91	P: 20 mg/m <sup>2</sup> × 5 D; E: 100 mg/m <sup>2</sup> × 5 D, two cycles, if CR + two cycles of PE, < CR two cycles of: I, -1.5 g/m <sup>2</sup> × 3 D; V: 3 mg/m <sup>2</sup> × 1 D; B: 15 mg/m <sup>2</sup> × 1 D	5-year OS, 88.9%; 54 CR after two cycles; 5-year OS, -85.2%; 17 < CR after two cycles, 5-year OS, 56.8%	This study included many dysgerminomas (low stage); it is known that these patients respond well to less therapy
	HR/stage III/IV all sites	GCT-91	HPE: P: 30 mg/m <sup>2</sup> × 5 D; E: 120 mg/m <sup>2</sup> × 5 D, follow with three cycles of IVB	5-year OS, 73.5%; 36 pts CR after two cycles, 5-year OS, 83.3%; 17 pts < CR 5 year OS, 58.8%	PE is probably inadequate induction therapy; some patients will avoid bleomycin, but increased numbers may be exposed to ifosfamide and cisplatin

NOTE. Secreting GCT refers to elevated tumor markers, usually  $\alpha$ -fetoprotein. Abbreviations: A, actinomycin; B, bleomycin; BEP, bleomycin, topoisomerase II inhibitor, and cisplatin; CI, continuous infusion; COG, Children's Oncology Group; CR, complete remission; D, day chemotherapy administered; E, etoposide; EFS, event-free survival; EG, extragonadal; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; GCT, germ cell tumor; GCT-91, Brazilian pediatric GCT trial; HPE, higher than standard cisplatin and etoposide; HR, high risk; I, ifosfamide; IR, intermediate risk; J, carboplatin; MAKEI, German pediatric GCT trials; OS, overall survival; P, cisplatin; PE, cisplatin and etoposide; PEI, cisplatin, etoposide, and ifosfamide; PVB, cisplatin, vinblastine and bleomycin; TGM, French pediatric GCT trials; V, vinblastine; VIP, vinblastine, ifosfamide, and cisplatin.

Fonte: Olson et al (2015) [3]

**Tabla 3.** Apresentação de los diferentes esquemas de tratamientos utilizados em pediatria para portadores de TCG malignos y colocados en forma cronológica y publicados en la literatura em las últimas décadas (\*)

Esquema	Tipo tumor/período De tratamento	Numero Pacientes	Sobrevida Livre doença	Ano publicação	Autor
VAC	Ovário (1962-1977)	21	81	1978	Cangir et al.
PVB	Gonadal, extra gonadal (1979-1987)	16	87	1989	Mann et al.
JEB	Extragonadal (1986-1988)	46	87	1990	Pinkerton et al.
PVB	Testículo (1982-1992)	34	97	1994	Haas et al.
EPO/VAC	Gonadal, extragonadal (1987-1993)	11	-	1996	Frazier et al.
JEB	Gonadal, extragonadal (1989-1995)	19	68	1998	Mann et al.
PEB	Gonadal (1990-1995)	140	93	2004	Rogers et al.
HD-PEB	Gonadal (1990-1996)	67	94	2004	Cushing et al.
VAB VI Modificado	Gonada, extragonadal (1983-1986)	21	42	2008	Lopes et al.
EPO/VAC	Gonadal, extragonadal (1987-1991)	22	53	2008	Lopes et al.
HD-PE (Protocolo TCG-91)	Gonadal, extragonadal, (Grupo de alto risco) (1991-1998)	36	83	2009	Lopes et al.
PEI (Protocolo TCG-99)	Gonadal/extragonadal	86 (BR) e	62,5 (BR)	2016	Lopes
4 ciclos BR	(Grupo de alto risco)	43 (PR)	73,4 (PR)		et al.
6 ciclos PR	(1999-2007)				

V=O-Vincristina, A-Actinomicina D, C-Ciclofosfamida, P-Platiran, V-vimblastina, B-bleomicina, J-Carboplatina, E-etoposide, HD-High Dose=altas doses, BR= Bom Respondedor e PR= Pobre Respondedor. Fonte: Lopes 2011, Tese Livre Docência, USP-SP (\*inclusão da publicação 2016 do protocolo TCG-99 à figura original publicada em 2011)<sup>[4]</sup>.

Los TCG son caracterizados por diferentes echos clínicos e histológicos que influncian el pronóstico. Por esa razón, siendo un grupo heterogéneo, es difícil generalizar el comportamiento de esos tumores. Los casos deben ser evaluados individualmente, llevándose en consideración la edad del paciente al diagnóstico, el sitio anatómico del tumor, su histología y los niveles séricos de los marcadores biológicos.

## 1.1 Experiencia Brasileira con TCG en la infancia

Los TCG en niños, apesar de raros, necesitan cada vez mas conocimientos y uniformización de conducta. Aunque las mayores casuísticas publicadas en el pasado fueron con pacientes adultos, recientemente vemos que grupos cooperativos pediátricos han traído resultados significativos y relevantes. En el pasado, tratamientos prolongados, extensivos y mutilantes fueron propuestos y descritos en la literatura internacional tanto para pacientes adultos como pediátricos.

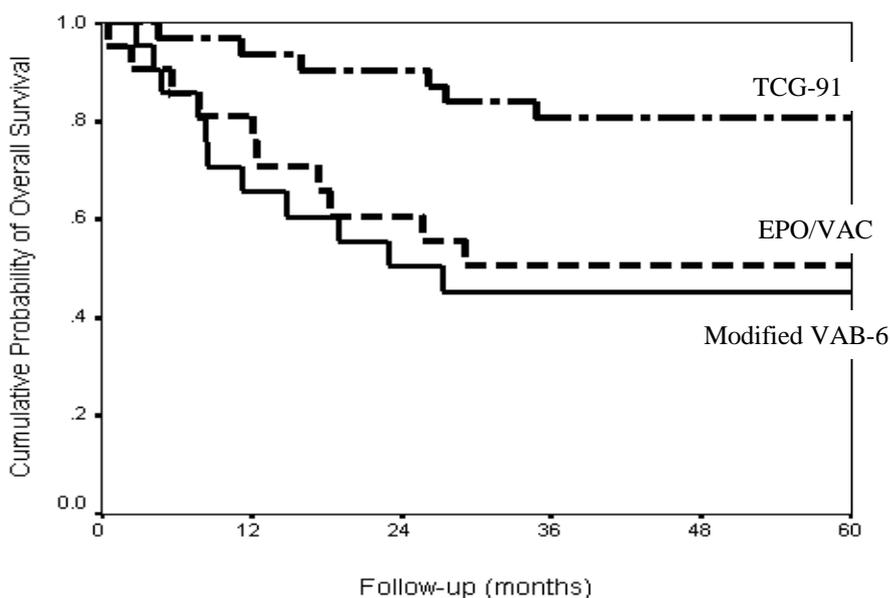
Em el primer estudio realizado en Brasil con protocolo específico para TCG em pediatria, protocolo VAB 6 – modificado, el período de duración del tratamiento en este protocolo era de 102 semanas, radioterapia era indicada en caso de respuesta parcial en la primera revaloración. Este estudio tuvo inicio en 1983 y término en 1986 habiendo sido registrados 30 pacientes (20 recibieron quimioterapia con o sin radioterapia y 10 cirugía exclusiva).

El segundo estudio uni-institucional ocurrió en el Hospital de Cáncer, en el período de 1987 a abril de 1991 con el protocolo EPO/VAC <sup>[5]</sup> con tiempo de duración de tratamiento de 19 a 34 semanas dependiendo de la respuesta del paciente después de la revaloración en la semana 20. Fueron registrados 35 pacientes (22 recibieron quimioterapia, con o sin radioterapia siendo que la radioterapia era indicada después a la revaloración en la semana 20 para los casos considerados con respuesta parcial).

En mayo de 1991 el Hospital A.C. Camargo se adhirió de forma sistemática al protocolo cooperativo brasileiro TCG-91<sup>[6,7,8]</sup> y hasta 1997, 41 pacientes fueron matriculados (31 de estos tratados con quimioterapia; radioterapia no era indicada después de la revaloración incluso para pacientes con respuesta parcial y solamente los pacientes recidivados recibieron radiación). En este protocolo TCG-91 el período de tratamiento era de 14 a 23 semanas dependiendo de la respuesta del paciente después a la revaloración en la semana 10 (posterior al tercer ciclo de cisplatina y etoposide).

Resumidamente la sobrevivida global en 5 años (análisis echo por el método de Kaplan-Meier sendo la última utilización febrero de 2007) para los 73 pacientes que recibieron quimioterapia mostrava 42,9 +/- 10,8% para el primer estudio, 53,9% +/- 11,4% para el segundo estudio y 80,6% +/- 7,1% para el último período analizado (p=0,021) (vea curva debajo)

**Figura 2.** Representación esquemática de la sobrevida global por el método de Kaplan-Meier de los 3 estudios realizados en el centro de tratamiento y pesquisa, \hospital de câncer, São Paulo en el período de 1983 a 1997.



Fonte: Lopes et al, 2008 [9]

### 1.1.1 Protocolo TCG-91

El primer estudio cooperativo brasileiro propuesto a través del protocolo TCG-91, en el inicio, así como otro protocolo descrito en la literatura, orientaba abordaje quirúrgico bastante mutilador sin embargo con tiempo de tratamiento más corto y con la utilización de dos drogas (cisplatina y etoposide). El abordaje quirúrgico fue revisado durante el curso del protocolo y modificó 1 año más tarde y actualmente observamos que los niños brasileiros tratados con este protocolo fueron poco agredidos quirúrgicamente y recibieron período bastante corto de tratamiento.

La experiencia adquirida con el 1º estudio cooperativo brasileiro (protocolo TCG-91) trajo también una mayor aproximación entre los centros de tratamientos, además de la contribución a la literatura internacional. El Protocolo TCG-91, en 1995 ya nos mostraba resultados preliminares promisorios para los casos avanzados que recibieron esquema con apenas dos drogas (PE)<sup>[6,7]</sup>. Recientemente y con nuevos análisis hechos en marzo de 2007 y mayor número de casos y mayor tiempo de acompañamiento podemos notar que las tasas de cura

son semejantes a los estudios internacionales<sup>8,9]</sup> (que utilizaban 3 drogas o más) tales como POG / CCG que no retiraron la Bleomicina del esquema y mostraron resultados semejantes al estudio Brasileiro [5,10,11,12].

El Protocolo Cooperativo Brasileiro TCG-91 se inicio en mayo de 1991. Los objetivos eran:

- ✓ Padronizar y orientar conductas terapéuticas empleandose quimioterapia neoadyuvante em los tumores clasificados como de bajo y alto riesgo
- ✓ Evaluar el índice de respuesta con CDDP + VP 16 con dosis regulares y dosis altas, para los pacientes considerados de bajo y alto riesgo respectivamente
- ✓ Estudiar la frecuencia de los diferentes tipos de tumores de células germinativas utilizandose clasificación histológica padronizada
- ✓ Evaluar respuesta a la radioterapia em los tumores refráctarios a quimioterapia

El protocolo sufrió dos modificaciones en el período de 5 años. La primera ocurrió en septiembre de 1993 y se referia a la agresividad quirúrgica. Pacientes con tumores ovarianos dejaron de ser sometidos a cirugía radical que era constituída de ooforectomía bilateral, salpingectomia bilateral y histerectomia. Estos pacientes pasaron a recibir cirugía conservadora y simplificada. En los casos de pacientes con tumores no ovarianos la cirugía de revisión sólo era indicada si persistian los marcadores tumorales aumentados o imagenes sospechosas después del tercer (3º) ciclo de quimioterapia. La segunda modificación fue en marzo de 1995. El paciente estadio IV pasaron a recibir Ifosfamida desde el primer ciclo, conjuntamente con Cisplatina y Etoposide.

Fueron registrados en este primer estudio cooperativo 115 pacientes pediátricos menores de 18 años de edad, oriundos de 15 instituciones de diferentes estados Brasileiros. En el cuadro 2, abajo, podemos ver de forma esquemática la estratificación y dosagen de los quimioterápicos utilizados para los pacientes tratados em el protocolo cooperativo brasileiro para tumores de células germinativas TCG-91.

**Cuadro1.** Representación esquemática del protocolo cooperativo brasileiro TCG-91 de acuerdo con la estratificación de grupos de riesgo y dosagen de los quimioterápicos para cada grupo.

### **Protocolo TCG-91**

**Sin quimioterapia:** teratoma maduro, tumor testículo estadio I

#### **Bajo Riesgo (BR)**

Sacrocoxígeo estadio I o II; ovário estadio Ic o II (FIGO); testículo estadio II

#### **Alto Riesgo (AR)**

Estadio III o IV para todos los sitios primarios

#### **Dosis:**

**BR:** cisplatina  $20 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$  x 5 dias + etoposide  $100 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$  x 5/ (por 5 ciclos)

**AR:** cisplatina  $30 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$  x 5 dias + etoposide  $120 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$  x 5 (por 5 ciclos)

#### **Secuencia de Tratamiento:**

Para BR o AR → 3 ciclos de cisplatina/etoposide (PE);

Se Respuesta Completa (RC) + 2 ciclos adicionales de PE

Para AR → 3 ciclos de cisplatina/etoposide;

Se < RC, entonces 2 ciclos de:

Ifosfamida ( $1.5\text{g/m}^2/\text{dia}$  x 3)

Velban ( $3\text{mg/m}^2/\text{dia}$  x 1)

Bleomicina ( $15\text{mg/m}^2/\text{dia}$  x 1)

Seguidos de 3 ciclos adicionales de **IFO/VB/BLEO** en caso de RC ou RP

Se progresión del tumor → salida del protocolo

Resultados recientes de este estudio fueron obtenidos después de la última actualización realizada en marzo de 2007 y publicados recientemente [8]. De los 115 pacientes matriculados fueron excluidos 7 pacientes; 2 por error diagnóstico, 3 por violación máxima y 2 que presentaron tumores primarios del sistema nervioso central y 106 fueron analizados para supervivencia. De estos 66 se encontraron vivos, 22 murieron y 18 con pérdida de su información. En las tablas III y IV abajo se puede ver las características de este grupo de pacientes así como los análisis de supervivencia global realizadas en abril de 2007 con una actualización del banco de datos en marzo del 2007.

**Tabla 4.** Características de los pacientes matriculados en el protocolo TCG-91 de acuerdo con sexo, edad, localización, tipo histológico, estadiamiento y valor de LDH al diagnóstico.

<b>Protocolo TCG-91</b>		
<b>Variáveis</b>	<b>Todos pts # 106</b>	<b>Com quimioterapia # 71</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
Sexo Masculino	37 (34.9)	24 (33.8)
Idade (anos)		
≤ 12	82 (77.4)	49 (69.0)
> 12	24 (22.6)	22 (31.0)
<b>Local Primário</b>		
Testículo	22 (20.8)	12 (16.9)
Ovário	45 (42.4)	32 (45.1)
Sacroccígeo	24 (22.6)	18 (25.4)
Outros	15 (14.2)	9 (12.6)
<b>Histopatologia</b>		
Seio Endodérmico	29 (27.4)	22 (31.0)
Disgerminoma	14 (13.2)	10 (14.1)
Outros Malignos	23 (21.7)	22 (31.0)
Teratoma Puro	18 (16.9)	-
Teratoma Imaturo	22 (20.8)	17 (23.9)
<b>Estadiamento</b>		
I	41 (38.7)	7 (9.9)
II	12 (11.3)	11 (15.5)
III	37 (34.9)	37 (52.1)
IV	16 (15.1)	16 (22.5)
DHL ao diagnóstico		
Normal	28 (84.8)	20 (80.0)
Aumentado	5 (15.2)	5 (20.0)

Fonte: Lopes et al, 2009.<sup>[8]</sup>

**Tabla 5.** Sobrevida global en 5 años para los pacientes tratados con el protocolo TCG-91 para los 71 pacientes que recibieron quimioterapia y para los pacientes considerados de alto riesgo

<b>Variaveis</b>	<b>Quimioterapia # 71 N (% OS)</b>		<b>Alto Risco # 53 N (% OS)</b>	
Masculino	24	70.8	21	66.7
Feminino	47	83.0 <b>p=0.565</b>	32	81.3 <b>p=0.627</b>
<b>Idade (anos)</b>				
≤ 12	49	87.8	36	83.3
> 12	22	59.1 <b>p=0,007</b>	17	58.8 <b>p=0,066</b>
Gonadal	44	77.3	33	75.8
Extragenadal	27	81.5 <b>p=0.990</b>	20	75.0 <b>p=0.610</b>
S.Endodérmico	22	72.7	18	72.2
Disgerminoma	10	80.0	7	71.4
Outros malignos	22	81.8	17	82.4
Teratoma Imaturo	17	82.4 <b>p=0.926</b>	11	72.7 <b>p=0.711</b>
I+II	18	88.9	-	-
III	37	83.8	37	83.8
IV	16	56.3 <b>p=0.025</b>	16	56.3 <b>p=0.042</b>
Não Metastático	28	85.7	11	81.8
Fígado e/ou pulmão e/ou mistos	18	61.1	18	61.1
Linfonodos	25	84.0 <b>p=0.096</b>	24	83.3 <b>p=0.265</b>
<b>Grupo Risco</b>				
Baixo	18	88.9	-	-
Alto	53	75.5 <b>p=0.127</b>	-	-
<b>Quimioterapia</b>				
	54	85.2	36	83.3
PE	17	58.8 <b>p=0.003</b>	17	58.8 <b>p=0.017</b>
PE+ IVB				
<b>DHL ao diagn</b>				
Normal	15	86.7	15	100.0
Aumentado	5	20.0 <b>p&lt;0.001</b>	5	20.0 <b>p&lt;0.001</b>

PE: Platiran + etoposide; IVB, ifosfamida, VIMBLASTINA e bleomicina

Fonte: Lopes et al, 2009.<sup>[8]</sup>

### 1.1.2 Protocolo TCG-99

Con la consolidación de los grupos cooperativos y con apoyo de SOBOPE, el segundo estudio TCG-99, iniciado en marzo de 1999 mostro mayor número de niños matriculados, mayor número de instituciones que registraron sus casos. Hay una mayor aproximación entre los oncólogos pediatras y los cirujanos pediatras así como mayores tasas de cura fueron alcanzadas; siempre con menor riesgo de complicación y secuelas, utilizando pocas drogas y periodos cortos de tratamientos. En el protocolo TCG-99 los objetivos eran:

- ✓ Padronizar y orientar la conducta terapéutica, empleandose solamente cirugía para los pacientes considerados como bajo riesgo y quimioterapia en los pacientes clasificados como de riesgo intermedio o alto riesgo
- ✓ Análisis de sobrevida e índices de recaídas para los pacientes portadores de Teratomas considerados Bajo Riesgo (BR) y que no recibirían quimioterapia
- ✓ Evaluar el índice de respuesta (remisión completa + remisión parcial) después de tres (3) ciclos de quimioterapia con la combinación de CDDP/VP, usándose dosis convencionales, en los casos de riesgo intermedio (RI) considerándose que lo estadios III gonadales fueran incluidos en este grupo (que en el proocolo anterior eran considerados de alto riesgo)
- ✓ Evaluar el grado de respuesta a la combinación IFO/CDDP/VP en los pacientes de alto riesgo (AR) y comparar tasas de sobrevida con los pacientes estadios IV del estudio anterior (incluidos los estadios IV gonadales y III y IV extragonadales)
- ✓ Reducir de 5 para 3 días el tiempo de tratamiento para cada ciclo, disminuyendo el tiempo de permanencia en el hospital (tanto para los casos que fueron internados como aquellos que recibieron los quimioterápicos de forma ambulatorial).

Em el cuadro 2, abajo, podemos ver los criterios utilizados para la estratificación así como las dosis utilizadas de cada droga empleada.

**Cuadro 2.** Representación esquemática del protocolo cooperativo brasileiro TCG-99 de acuerdo con la estratificación de grupos de riesgo y dosis de quimioterápicos para cada grupo.

<b>Protocolo TCG-99</b>	
<b>Bajo Riesgo (BR)</b>	<u>Sin quimioterapia</u>
	Teratomas maduros e inmaduros
	Todos los tipos histológicos para los tumores de testículo estadio I
	Disgerminomas de ovario estadio I
<b>Riesgo Intermédio (RI)</b>	
	Sacrocoxígeo estadio I ou II; ovarianos estadio I (no disgerminomas), estadio I ou II, III e testiculares estadio III
<b>Alto Riesgo (AR)</b>	
	Extra gonadales estadio III ou IV e gonadales estadio IV
<b>Dosis:</b>	
<b>RI: (PE)</b>	
	Cisplatina 35 mg/m <sup>2</sup> /día x 3 días +
	Etoposide 170mg/m <sup>2</sup> /día x 3 días/21 días x 4 ciclos
<b>AR: (PEI)</b>	
	Cisplatina 35 mg/m <sup>2</sup> /día x 3 días +
	Etoposide 100mg/m <sup>2</sup> /día x 3/ +
	Ifosfamida 2.5g/m <sup>2</sup> /día x 3/ 21 días x 4 ciclos
	Si la Respuesta era Parcial con persistencia de imagen o marcadores,
	Retirar del estudio y discutir

Fueron matriculados 579 pacientes oriundos de 34 instituciones en el periodo de marzo de 1999 a junio de 2008. Resultados de los 480 pacientes evaluados fueron publicados en 2016 (JCO 2016). Considerando local primario 126 eran primarios de testículo (60 BR, 32 RI y 34 AR), 206 fueron primario de ovario (80 BR, 97 RI, 29 AR), 73 sacrocoxígeo (35 BR, 5 RI y 33 AR), 23 de mediastino con (13 BR, 1 RI y 9 AR), 22 retroperitoneales con (10 BR y 12 AR); 13 de cabeza y cuello (2 parótida); 7 vagina y 8 de otras localizaciones.

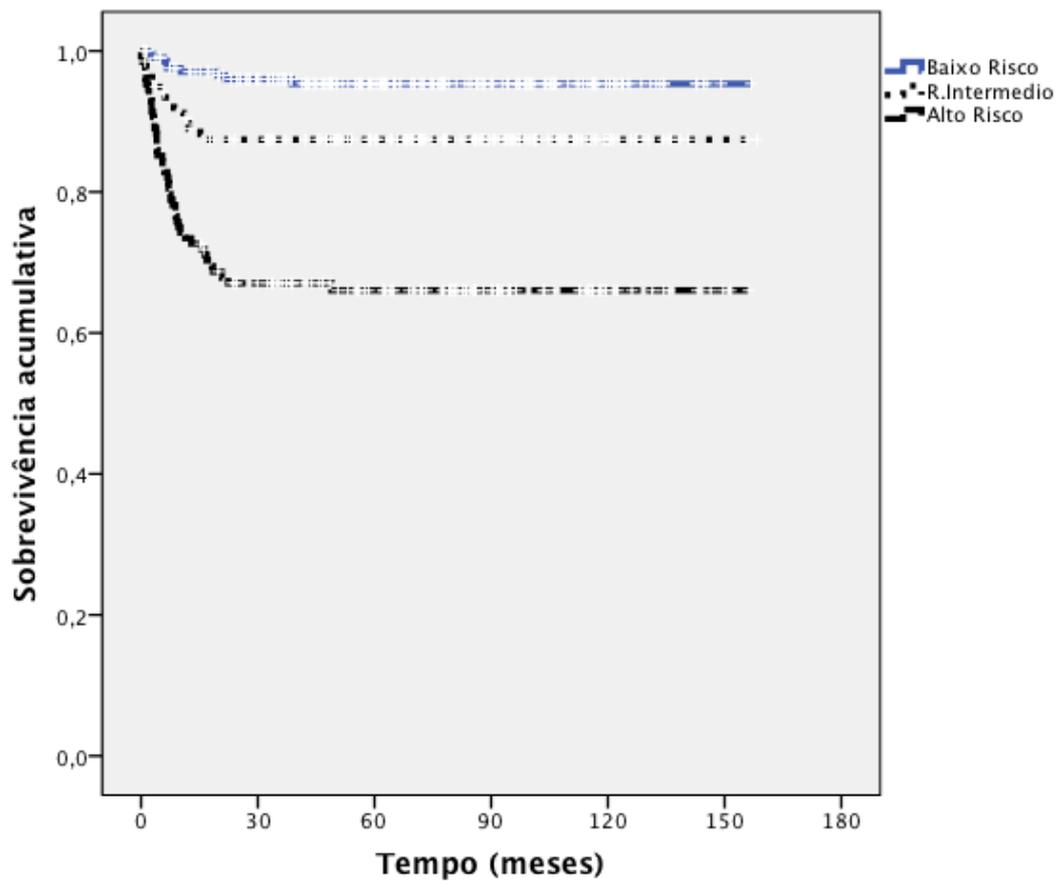
Fueron considerados bajo riesgo y no recibieron quimioterapia 213 pacientes; 138 fueron tratados como riesgo intermedio y 129 como alto riesgo. La sobrevida global (SOB) y la sobrevida libre de enfermedad (SLE) fueron respectivamente para los de riesgo intermedio y buenos respondedores (n = 126 y que recibieron solamente Cisplatina e VP16 en dosis standard) fue de 90% y 88,6% y para los 12 pacientes de riesgo intermedio y respondedores pobres fue de 74,1% y 74,1%. Para los 86 pacientes de alto riesgo y buenos respondedores (que recibieron 4 ciclos de PEI) a SOB fue de 66,8% y SLE de 62,5% y para los 43 respondedores pobres que recibieron 6 ciclos de PEI fue de 74,8% y 73,4%. Análisis estadísticos no mostraron diferencia entre los pacientes de alto riesgo que recibieron 4 o 6 ciclos de PEI. En las tablas V (arriba) y VI (abajo), podemos ver estos datos con más detalles y la figura 3 muestra las curvas de sobrevida de acuerdo con el grupo de riesgo.

**Tabla 6.** Análisis Kaplan Meyer – Sobrevida Libre de Eventos (estimativa en 10 años) para 480 pacientes de acuerdo con sexo, edad, local primario, histología, extensión de la enfermedad, metástasis, esquema de quimioterapia y DHL al diagnóstico.

<b>Protocolo TCG 99</b>						
<b>Categoría</b>	<b>Pacientes analizados (n=480)</b>					
		N	10a-SG	p	10a- SLE	p
<b>Sexo</b>	Masculino	170	84.9	0.253	81.4	0.115
	Femenino	310	89.5		87.0	
<b>Edad (años)</b>	≤ 10	289	90.4	0.072	85.8	0.470
	> 10	191	84.1		83.8	
<b>Local primario</b>	Gonadal	332	91.4	0.003	87.9	0.010
	Extragenital	148	80.7		78.3	
	Testículo	126	88.0	0.027	82.6	0.013
	Ovario	206	91.9		91.1	
	Sacroccigeo	73	80.8		76.6	
	Otros	75	80.6		80.1	
<b>Histología</b>	SE	131	78.5	≤0.001	72.6	≤0.001
	Germinomas	66	93.7		93.7	
	Otros malignos	110	81.4		79.2	
	Teratomas	116	99.1		99.1	
	Teratomas Inmaduros	57	91.0		86.8	
<b>Estadio*</b>	I	219	92.8*	≤0.001	95.5*	≤0.001
	II+III+IV	261	79.4*		76.5*	
	IV	97	70.2		65.5	
<b>Metastasis</b>	No	344	92.8	≤0.001	91.5	≤0.001
	Pulmón +/- otros	72	68.6		64.0	
	Hígado +/- otros	20	74.3		65.0	
	Linfonodos	44	85.9		81.6	
<b>DHL diag</b>	Normal	158	94.1	≤0.001	91.4	≤0.001
	Elevado (≥1.5 acima normal)	159	77.3		74.4	
<b>Grupo Riesgo</b>	Bajo	213	98.5	≤0.001	95.3	≤0.001
	Intermedio	138	88.6		87.4	
	Alto	129	69.6		66.0	

Fonte: Lopes et al, 2016<sup>[13]</sup>

**Figura 3.** Sobrevida Libre de Evento de acuerdo con el grupo de riesgo para los 480 pacientes tratados con protocolo TCG-99. BR – 123 pacientes (SLE 10 años = 95,3%), RI – 138 pacientes (SLE 10 años = 87,4%), AR – 129 pacientes (SLE 10 años = 66,0%) ( $p < 0.001$ )



*Fonte:* Lopes et al, 2016<sup>[13]</sup>.

**Tabla 7.** Análisis de factores pronósticos que influyen en la sobrevida global y libre de enfermedad para los 138 pacientes de Riesgo Intermedio y 130 pacientes de Alto Riesgo tratados en el protocolo TCG-99 de acuerdo con sexo, edad, local primario, histopatología, estadiamiento, metástasis, quimioterapia utilizada y valor de DHL al diagnóstico

Protocolo TCG 99											
Categoría		Riesgo Intermedio (n=138)					Alto Riesgo (n=129)				
		N	10a-SG	P	10a-SLE	P	N	10a-SG	P	10a-SLE	P
<b>Sexo</b>	Masculino	35	87.9	0.889	82.7	0.318	54	64.6	0.317	62.4	0.433
	Femenino	103	88.9		88.9		75	73.5		68.9	
<b>Edade (años)</b>	≤ 10	54	90.3	0.593	88.7	0.777	73	67.0	0.650	64.8	0.994
	> 10	84	87.5		86.6		56	67.1		67.1	
<b>Local Primario</b>	Testículo	32	89.8	0.423	84.1	0.389	34	67.0	0.336	64.3	0.153
	Ovário	97	89.4		89.4		29	82.3		82.3	
	Otros	9	75.0		75.0		66	65.3		59.6	
	Gonadal	129	89.5	0.192	88.2	0.263	63	74.1	0.271	72.8	0.189
	Extra gonadal	9	75.0		75.0		66	65.3		59.6	
<b>Histología</b>	SE	45	79.5	0.132	77.7	0.097	62	69.9	≤ 0.001	65.5	0.002
	Germinoma	45	93.1		93.1		4	100.0		100.0	
	Otros tu malignos	44	92.5		90.6		58	71.1		68.4	
	Teratomas	-			-		-			-	
	Teratoma Imaturo	4	100.0		100.0		5	20.0		20.0	
<b>Estadiamiento*</b>	I	15	92.3*	0.659	92.3*	0.533	-				
	II+III (IR)	123	88.2*		86.8*						
	III						32	67.6	0.772	67.9	0.626
	IV	-	-		-		97	70.2		65.5	
<b>Metástasis</b>	No	100	89.6	0.697	89.6	0.208	32	67.6	0.821	67.6	0.647
	Pulmón +/- otros	-					71	68.1		64.0	
	Hígado +/- otros	-					19	72.9		63.2	
<b>Quimioterapia</b>	Linfonodos	38	86.3		81.3		7	85.7		85.7	
	BR (4 PE)	126	90.0	0.112	88.6	0.187					
	PR (3 PE+3 IVB)	12	74.1		74.1						
	BR (4 PEI)						86	66.8	0.331	62.5	0.174
	PR (6 PEI)						43	74.8		73.4	
<b>DHL ao diagnóstico**</b>	Normal	47	95.6	0.057	95.6	0.033	30	80.0	0.278	76.7	0.213
	Elevado (≥1.5 x normal)	56	83.2		81.5		74	65.8		62.2	

\* Variables usadas para el análisis estadístico \*\* Análisis realizado con los pacientes que los datos de DHL fueron encontrados BR=Buen Respondedor; PR=Pobre Respondedor; PE(I)= Cisplatina + Etoposide (Ifosfamida); IVB (Ifosfamida+Vinblastina+Bleomicina) SG= Sobrevida Global (muerte) SLE=Sobrevida Libre de Eventos (muerte/recidiva/progresión) . Fuente: Lopes et al, 2016 [13]

### 1.1.3 Protocolo TCG-2008 y análisis conjunto de los 3 protocolos. Racional para propuesta del nuevo protocolo TCG-GALOP-2017 con datos del Grupo Brasileiro y de la Literatura

Fueron registrados hasta el momento de la redacción de este nuevo protocolo 330 pacientes sin embargo algunos centros continúan enviando nuevos pacientes para registro, aunque de forma retrospectiva. Mientras que en el protocolo TCG-99 usamos estadiamiento únicos para todos los sitios primarios, en el protocolo TCG-2008 volvimos al estadiamiento FIGO para los de ovario y COG para los testiculares y extragonadales. En la tabla VII podemos mostrar los criterios utilizados para el estadio COG

**Tabla 8.** Estadiamiento de testículo, ovario y extragonadal según Estadiamiento COG (Children's Oncology Group). Tabla copiada del artículo original

Stage	Staging Criteria		
	Testis	Extragonadal	Ovary
I	Complete resection: high inguinal or high ligation scrotal orchiectomy and negative nodes	Complete resection at any site with negative margins or coccygectomy for sacrococcygeal teratoma	Limited to ovary (peritoneal evaluation should be negative), no clinical, histological, or radiographic evidence of disease outside ovary*
II	Trans-scrotal biopsy, microscopic disease in scrotum cord, or failure of serum tumor markers to normalize	Microscopic residual, with lymph nodes Negative	Microscopic residual, peritoneal evaluation negative, failure of serum tumor markers to normalize
III	Retroperitoneal lymph node involvement, but no visceral or extra-abdominal involvement	Lymph node involvement, gross residual disease, or biopsy only	Lymph node involvement, metastatic nodule, gross residual disease or biopsy only, contiguous visceral involvement (omentum, intestine, and bladder), peritoneal evaluation positive for malignancy
IV	Distant metastases, including liver	Distant metastases, including liver	Distant metastases, including liver

The presence of gliomatosis peritonei does not result in a stage change

Fuente: Olson et al (2015) <sup>[3]</sup>

En el protocolo TCG-99 fueron considerados de Riesgo Intérmedio pacientes con tumor primario de ovario estadio I, II e III (excepto Disgerminoma E I) y testículo II-III y extragonadal I-II; en el protocolo TCG-2008 primarios de ovario Estadio Ic, IIa-c, y E III a-b. Testículo II y III y Extragonadal II (no fueron tratados mas los estadios I extragonadales). La dosis de Cisplatina y Etoposide para los Riesgo Intermediario fue la misma en los protocolos TCG-99 y TCG-2008.

Para los pacientes de Alto Riesgo en el TCG-99 tratamos los E IV de ovario e IV de Testículo y III y IV extragonadales, y en el TCG-2008 ovario IIIc y IV, Testículo IV y Extragonadales III y IV. Aumentamos la dosis de Cisplatina en el TCG-2008 manteniendo las dosis de Ifosfamida y Etoposide. Al evaluar la sobrevida de los pacientes de Alto Riesgo del TCG-99 comparamos los respondedores buenos y pobres respondedores; de los dos protocolos pudimos constatar que no hubo significado estadístico importante entre ellos, o sea, no hay diferencias en el TCG-99 tratar con 4 o 6 ciclos de PEI o en el TCG-2008 con 4 ciclos de PEI o 3 PEI + 3 TIPS.

Así mismo nosotros preguntamos por qué al mirar los pacientes de Alto Riesgo (sumados los Buenos respondedores y pobres respondedores) en los 3 protocolos y la sobrevida global, vimos que para los 51 pacientes (TCG-91) la SOB en 5 y 10 años fue de 82,3% y 82,3% respectivamente; en el TCG-99 (136 pacientes) fue de 70,5% y 68,5% respectivamente y en los 111 pacientes de AR del TCG-2008 fue de 83,2% y 83,2% respectivamente. Creemos que eso se debe porque en el TCG-99 los estadios III de ovario fueron tratados como RI (y por eso son menos pacientes en el TCG-99 que en el TCG-2008), y en el último protocolo los estadios III de ovario fueron tratados como AR y como un gran número de ellos es menor de 11 años, tal vez eso ha sido el motivo para aumentar las tasas de sobrevida.

Cuando comparamos el perfil de pacientes inscritos en los tres protocolos, identificamos 1018 pacientes registrados. De acuerdo con histología 253 eran tumores de S Endodérmico, 141 Disgérminoma, 53 otros malignos (Carcinoma Embrionario, Coriocarcinoma), 227 Teratoma Puro, 121 Teratoma Inmaduro, 177 Tumor Mixto y en 44 pacientes los datos estaban incompletos y no permitieron distinguir si eran TCG mixtos o Teratomas Mixtos. Abajo podemos evaluar las características de los pacientes inscritos en uno de los tres protocolos brasileños y la comparación entre ellos de acuerdo con el local primario, grupo de riesgo y estadiamiento en las tablas 9, 10 y 11 respectivamente.

**Tabla 9.** Distribución en número y porcentaje de los pacientes registrados en los tres (3) estudios brasileiros de acuerdo con el local primario

<b>Sítio Primário</b>	<b>TCG 91</b>	<b>TCG 99</b>	<b>TCG 2008</b>
<b>Ovário (422)</b>	44 (41,9%)	238 (48,7%)	140 (45,9%)
<b>Testículo (261)</b>	22(20,9%)	141(28,8%)	98(32,1%)
<b>Sacroccóigeo (147)</b>	25(23,8%)	82(16,8%)	40(13,1%)
<b>Mediastino(56)</b>	2(1,9%)	27(5,5%)	27(8,8%)
<b>Outros (129)</b>	12	92	25
<b>Total</b>	<b>105</b>	<b>580</b>	<b>330</b>

**Tabla 10.** Distribución en número y porcentaje de los pacientes registrados en los tres (3) estudios Brasileiros de acuerdo con el grupo e riesgo

<b>Grupo de Risco</b>	<b>TCG 91</b>	<b>TCG 99</b>	<b>TCG 2008</b>
<b>Baixo (424)</b>	34(32,3%)	223(40,6%)	167(53,9%)
<b>Intermediário (189)</b>	17(16,1%)	140(25,5%)	32(10,2%)
<b>Alto (352)</b>	54(51,4%)	186(33,8%)	112(36%)
<b>Sem informação</b>	0	32	19
<b>Total</b>	<b>105</b>	<b>581</b>	<b>330</b>

**Tabla 11.** Distribución en número y porcentaje de los pacientes registrados en los tres (3) estudios Brasileños de acuerdo con el estadio

<b>Estadio</b>	<b>TCG 91</b>	<b>TCG 99</b>	<b>TCG 2008</b>
<b>I (445)</b>	40(38%)	228(41,6%)	177(55,8%)
<b>II (87)</b>	11(10,4%)	59(10,7%)	17(5,3%)
<b>III (248)</b>	38(36,1%)	147(26,8%)	63(19,8%)
<b>IV (190)</b>	16(15,2%)	114(20,8%)	60(18,9%)
<b>Sem Info</b>	0	32	13
<b>Total</b>	<b>105</b>	<b>580</b>	<b>330</b>

Para los pacientes considerados de Riesgo Intermedio analizamos la sobrevida en 5 y 10 años para los tres protocolos siendo en el TCG-91 (n = 18 pacientes) la sobrevida (SOB) fue de 82,6% (5 años) y 82,6% (10 años). En el TCG-99 (n = 123 pacientes) 87% y 87% respectivamente y en el protocolo TCG-2008 (n = 34) 93,3% y 93,3%.

Para los pacientes de Alto Riesgo hicimos el análisis sumando los pacientes de los tres estudios para permitir dividirlos en pacientes E III (n=128) y SOB en 5 años de 84,4% y 83% en 10 años; y pacientes Estadio IV (n=171 pacientes) con SOB en 5 años de 72,4% y 68,8% en 10 años. Es importante resaltar que se presentó una recidiva tardía de un adolescente con TCG sacral estadio IV que recayó 15 años después del primer tratamiento; eso tal vez explique la diferencia entre 5 y 10 años para los estadio IV, pues cómo sabemos, difícilmente hay recaídas tardías en TCG y generalmente la sobrevida de 5 y 10 años acostumbran a mantenerse iguales.

### **Edad y Tumor Gonadal como factor pronóstico**

Consideramos importante analizar los tumores gonadales de acuerdo con la edad una vez que un estudio reciente publicado por el MaGIC (Malignant Germ Cell International Collaboration: Estados Unidos - COG y Reino Unido). En este estudio el grupo creó un modelo de expectativa de cura utilizando los principales factores pronósticos (edad, estadio, histología, protocolo utilizado y

estimativa en porcentaje de sobrevida libre de enfermedad a largo plazo. En 519 pacientes estudiados mostraron que los factores relacionados a la peor sobrevida libre de enfermedad a largo plazo Estadio IV, edad > 11 años y tamaño del tumor. Alfa fetoproteína > 10.000 fue asociada a peor respuesta y la histología de Seno Endodermico fue asociado al mejor subtipo histológico de buen pronóstico (excluidos del estudio los teratomas, pues estos no recibieron quimioterapia). También en este estudio fue semejante la sobrevida de los pacientes de ováριο estadio III. Abajo en las tablas 11 y 12 presentamos datos del MaGIC que consideramos importantes para ilustrar los criterios descritos anteriormente.

**Tabla 12.** Modelo pronóstico de cura para los TCGs (N=519) analizados por el MaGIC. Tabla copiada del artículo original

<b>Characteristic</b>	<b>Estimated Log-Odds Ratio*</b>	<b>P</b>
<b>Tumor site</b>		
Testicular	—	
Ovarian	-0.83	< .001 <sup>†</sup>
Extragonadal	-1.97	
<b>Extent of disease, stage</b>		
II to III	—	
IV	-1.02	.001 <sup>‡</sup>
<b>Age at enrollment, years</b>		
< 11	—	
≥ 11	-1.72	< .001 <sup>‡</sup>

\*Log-odds ratios < 0 indicate characteristics associated with decreased probability of cure; log-odds ratios > 0 indicate characteristics associated with increased probability of cure.

<sup>†</sup>P value associated with the statistical test that the log-odds of cure is 0 for both ovarian and extragonadal sites.

<sup>‡</sup>P value associated with the statistical test that the log-odds of cure associated with the particular value of the characteristic is 0.

Fuente: Frazier .[14]

**Tabla 13.** Valores predictivos de los TCGs gonadales basados en la edad y el estadio, utilizando modelo estimado de sobrevida libre de enfermedad a largo plazo. Tabla copiada del artículo original.

<b>Group</b>	<b>Cure Model</b>		
	<b>No. of Patients</b>	<b>Predicted LTDF Survival (%)</b>	<b>95% CI (%)</b>
Patients age < 11 years with stage II to III testicular tumors	28	99	96 to 100
Patients age < 11 years with stage II to III ovarian tumors	49	97	93 to 99
Patients age < 11 years with stage IV testicular tumors	17	96	91 to 99
Patients age ≥ 11 years with stage II to III testicular tumors	22	93	84 to 97
Patients age < 11 years with stage IV ovarian tumors	8	92	83 to 96
Patients age < 11 years with stage II to III extragonadal tumors	129	91	86 to 94
Patients age ≥ 11 years with stage II to III ovarian tumors	75	85	77 to 91
Patients age ≥ 11 years with stage IV testicular tumors	25	83	67 to 91
Patients age < 11 years with stage IV extragonadal tumors	124	79	71 to 84
Patients age ≥ 11 years with stage IV ovarian tumors	9	67	49 to 80
Patients age ≥ 11 years with stage II to III extragonadal tumors	21	65	48 to 78
Patients age ≥ 11 years with stage IV extragonadal tumors	12	40	24 to 56
<b>Poor-Risk Group</b>	<b>IGCCC</b>		
	<b>No. of Patients</b>	<b>4-Year Kaplan-Meier EFS (%)</b>	<b>95% CI (%)</b>
Both sexes age > 11 years (all sites)	65	74	61 to 83
Boys age > 11 years (all sites)	27	57	36 to 74
Boys age > 11 years (testicular site)	15	80	50 to 93
Boys age > 11 years (extragonadal site)	12	50*	21 to 74

Abbreviations: EFS, event-free survival; IGCCC, International Germ Cell Consensus Classification; LTDF, long-term disease free. \*3-year EFS is used here because longest follow-up in this category was 3.5 years.

Fuente: Frazier.[14]

Con este mismo objeto racional, decidimos en hacer un análisis de sobrevida y seleccionar nuestros pacientes estadios IV gonadales por debajo y encima de 11 años; lo que se evidenció fue que los pacientes menores de 11 años presentaron sobrevida en 5 años de 87,9% y en los mayores de 11 años fue de 68,5% con un análisis estadístico significativo entre ellos. La sobrevida de los pacientes menores de 11 años fue semejante a los pacientes con tumores gonadales del riesgo intermedio que muestra 90,9% de sobrevida en 5 años. Con esos datos pasamos a discutir para el

futuro protocolo TCG-GALOP 2017 la edad para los gonadales estadios IV y este sera también un criterio de estratificación.

Otro dato importante para destacar fue sobre los pacientes de ováριο, miramos los pacientes con estadio I en el protocolo TCG – 2008. En este protocolo los pacientes en estadio Ia y estadio Ib no fueron tratados con quimioterapia independiente del tipo histológico. Fueron 10 pacientes estadio I (3 teratomas puros, sin recidiva; 1 teratoma mixto, sin recidiva y 6 disgerminomas estadio Ic sin recidivas y tratados por ser Ic, de estos, 5 recibieron PE y 1 paciente con pobre respuesta recibió PE + IVB). En el protocolo TCG – 99 no dividiamos los pacientes con tumor de ováριο por el estadiamiento según la FIGO en a, b, ó c, porque estadiávamos de otra forma y en este protocolo TCG-99 los teratomas y disgerminomas no eran tratados con quimioterapia. En este protocolo fueron registrados 92 pacientes estadio I de ováριο y de estos, 8 recibieron quimioterapia y no recidivaron (2 seno endodérmico, 4 Carcinoma Embrionario, 2 mixtos); 50 fueron Teratomas Maduros (sin recidiva), 16 Inmaduros (2 recidivas rescatados y vivos) y 13 Disgerminoma que no recibieron quimioterapia siendo 1 recidivado con progresión de la enfermedad y muerte.

### **DHL y Teratoma Inmaduros como factor pronóstico**

El papel de la DHL en la experiencia Brasileira con TCG en la infancia es de mucha importancia ya que es considerado como un fuerte marcador pronóstico. En el protocolo TCG-91 su papel fue identificado cómo un análisis univariado (JCO 2009) y en el protocolo TCG-99 este marcador siguió mostrando su papel de pronóstico sea en análisis univariado (tabla 6 y tabla 7) o cómo factor independiente cuando colocado en modelos de análisis con multiples variables (tabla 14). (JC)-2016).

En la table 14 abajo, podemos ver claramente el papel de la DHL en análisis multivariado de los pacientes tratados con protocolo TCG-99. Vimos por ejemplo ser altamente significactivo que para todos los pacientes que teníamos los valores de DHL para ser analizados (n=158 pctes) un riesgo aumentado de 2,8 veces mayor cuando DHL estaba por encima de 1.5 veces en relación al valor normal y 2.7 mayor riesgo para los pacientes de alto riesgo (n=73 pacientes estudiados) o los de alto riesgo estadio IV (n=56 pacientes estudiados). Los casos de Teratomas Inmaduros que presentaban metastasis y fueron tratados con quimioterapia también se mostraron pésimos respondedores. En este modelo de análisis multivariado, cuando estos tumores inmaduros del grupo de alto riesgo y también de los IV de AR, cuando comparados con tumor de seno endodermico mostramos que el echo de la histología ser Tumor Inmaduro es factor independiente de pésimo pronóstico con 11 veces

mayor riesgo tanto para todo el grupo de AR o mismo para AR estadio IV con significado estadístico comprobado.

**Tabla 14.** Análisis multivariado con sobrevida libre de enfermedad en el modelo de Cox de acuerdo con grupo de riesgo, sexo, edad, DHL al diagnóstico e histología, y su razón de riesgo asociados al significado estadístico del mismo.

	Total analizado	Sexo*		DHL*	Edad*	Histología*			
		Evento	Femenino	Elevado	> 10	Otros Malignos	Germinoma	Teratoma Inmaduro	Teratoma
<b>Total (SLE)</b>	n=315	n=52	n=195	n=158	n=136	n=81	n=43	n=25	N=43
<b>HR**</b>			1.194	2.896	1.414	0.617	0.126	1.039	0.070
<b>Significancia Int.</b>			0.537	0.002	0.245	0.142	0.006	0.939	0.009
<b>Confianza 95%</b>			0.680-2.094	1.496-5.608	0.788-2.538	0.323-1.175	0.029-0.555	0.390-2.767	0.009-0.517
<b>Alto Riesgo (SLE)</b>	n=103	n=34	n=57	n=73	n=46	n=43	n=2	n=4	
<b>HR**</b>			0.982	2.767	0.949	1.091	-	11.358	
<b>Significancia 95% IC</b>			0.961	0.053	0.905	0.836	-	0.003	
			0.469-2.055	0.986-7.761	0.400-2.250	0.479-2.486	-	2.236-57.696	
<b>Alto Riesgo Estadio IV (SLE)</b>	n=78	n=30	n=36	n=56	n=45	n=41		n=4	
<b>HR**</b>			0.982	2.767	0.949	1.091		11.358	
<b>Significancia</b>			0.961	0.053	0.905	0.836		0.003	

\* Parametro que fue considerado *standard* = 0 para comparar con los demas parametros en la misma categoria .**Sexo**=Masculino, **DHL**= normal, **Edad** ≤ 10 anos, **Histologia**= Tu SE

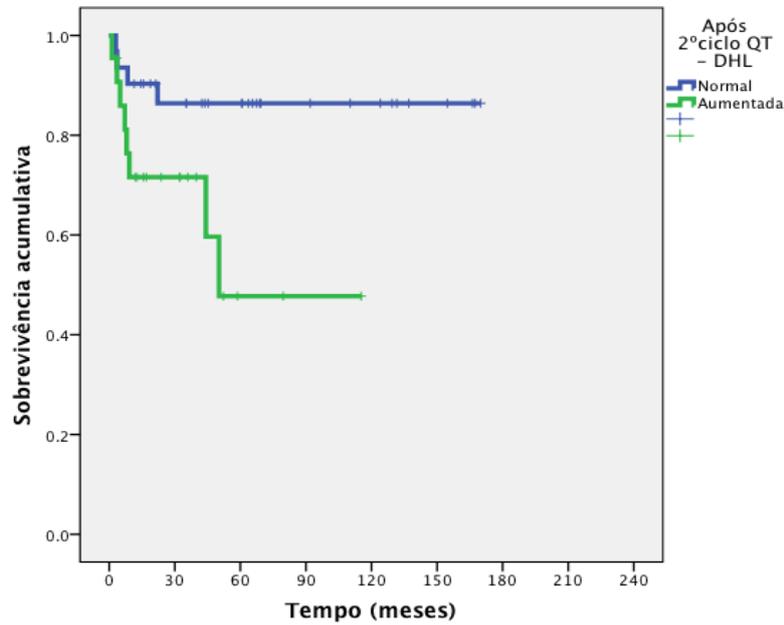
\*\* HR - Hazard Ratio = Razão de Risco

Apuntamos en negrito quando mostramos significancia estadística comprovada para la razón de riesgo estudiada

Fonte: Lopes et al, 2016<sup>(13)</sup>

Cuando colocamos todos los pacientes de alto Riesgo tratados en uno de los tres protocolos brasileiros y estudiamos los pacientes estadio IV y evaluamos el papel de este marcador relacionado a la respuesta después del segundo ciclo de quimioterapia (considerando los resultados como normales o aumentados), podemos constatar con un buen marcador el papel de la respuesta a quimioterapia; el Segundo ciclo de quimioterapia fue considerado como un buen momento para evaluar respuesta y dividir los pacientes en Buenos Respondedores y Pobres Respondedores.

**Figura 4.** Curva de Sobrevida Libre de Enfermedad utilizando cómo parámetro los valores de DHL considerados cómo normal o aumentados (anotados por el medico de origen) seguida del valor de impórtancia, número de pacientes y número de eventos en cada curva.



	QUI-QUADRADO	DF	SIG.
Log Rank (Mantel- Cox)	5.053	1	.025

Test de igualdad de distrución y sobrevivencia para los diferentes niveles.

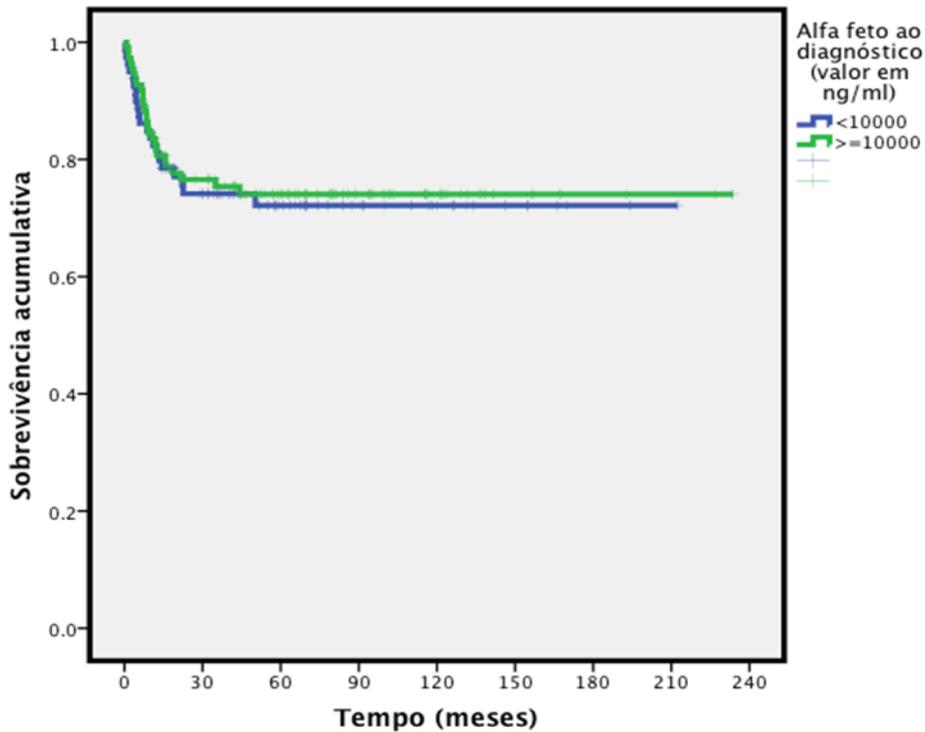
DHL después del 2º ciclo de QT.

DHL após 2ºciclo QT	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Normal	31	4	27	87.1%
Aumentada	22	8	14	63.6%
	53	12	41	77.4%

**Papel de la velocidad de caída de la Alfa-feto proteína y B.HCG como factor pronóstico**

Cuando colocamos todos los pacientes de alto riesgo tratados en uno de los tres protocolos brasileros y estudiamos los pacientes estadio IV y evaluamos el papel de la Alfa-feto proteína al diagnóstico y estableciendo el valor en mayor o menor de 10.000 no notamos este valor como un marcador de pronóstico para nuestros pacientes pediátricos. Algunos estudios en adultos apuntan para este marcador y con este valor de corte como marcador, incluido dentro de los modelos de score de pronóstico.

**Figura 5.** Curva de Sobrevida Libre de Enfermedad utilizando como parámetro los valores de DHL seguida del valor de significado y número de pacientes y número de eventos en cada curva.



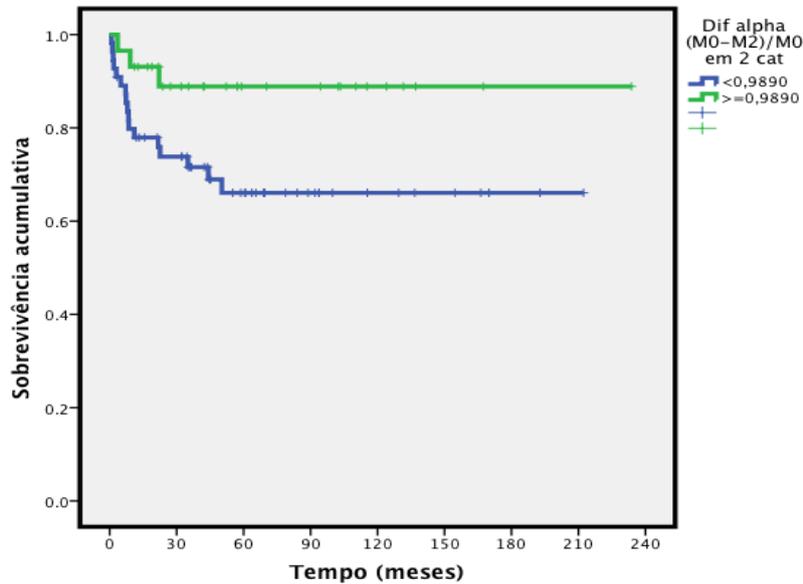
	Qui-quadrado	DF	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.082	1	.774

Test de igualdad de distribuciones de sobrevivencia para los diferentes niveles. Marcador Alfafeto proteína al diagnostico (valor en ng/ml).

Marcadores - Alfa feto al diagnostico	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
<10000	80	21	59	73.8%
>=10000	110	27	83	75.5%
General	190	48	142	74.7%

Entretanto, cuando pensamos en valores de caída del marcador después el Segundo ciclo de quimioterapia utilizamos una formula para evaluar esta respuesta tales cómo  $(M0-M2)/M0$  o sea, valor al diagnóstico – valor después del segundo ciclo de QT dividido por el valor al diagnóstico. Después definidos estos valores utilizamos a través de la Curva de ROC cuál sería el valor donde tendríamos mayor especificidad y mayor sensibilidad. Así, utilizamos un valor de 0,9890. Abajo mostramos la curva de sobrevida y los datos que ilustran este análisis y el valor del papel de la Alfafeto proteína después del segundo ciclo de quimioterapia.

**Figura 6.** Curva de Sobrevida Libre de Enfermedad utilizando como parámetro los valores de alfafeto roteína extraídos de una formula que toma en cuenta los valores al diagnóstico y después del Segundo ciclo de quimioterapia y a partir de este valor fue extraído por la Curva ROC (cómo teniendo la mejor especificidad y sensibilidad) un número que calculamos la curva de sobrevida como siendo encima o abajo de este valor, seguida del valor de significancia en número de pacientes y número de eventos en cada curva



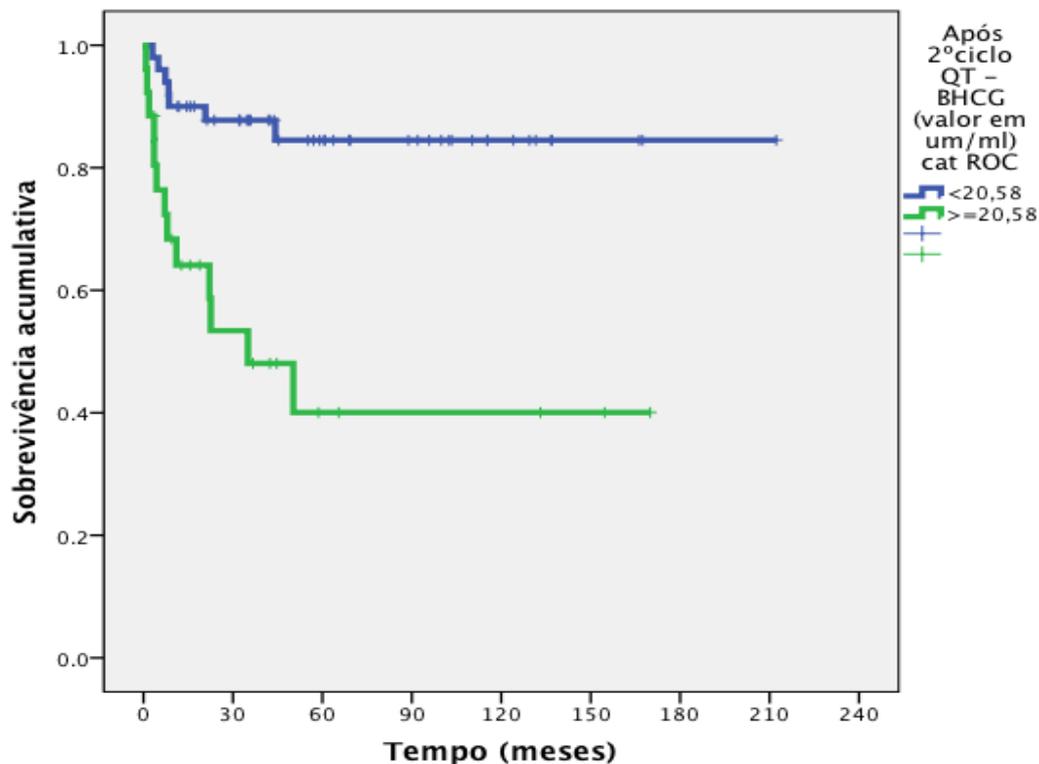
	Qui-cuadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4.129	1	.042

Test de distribuciones e igualdad de sobrevivencia para los diferentes niveles. Diferencia alfafeto  $(M0-M2) / M0$ .

Diferencia alfafeto $(M0-M2) / M0$	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
<0,9890	55	17	38	69.1%
>=0,9890	29	3	26	89.7%
General	84	20	64	76.2%

Con el mismo objetivo racional de encontrar en la Curva ROC que utilizamos para Alfafeto proteína, hicimos lo mismo para B-HCG y encontramos un valor que indicava el papel del marcador al diagnóstico y después de dos ciclos de quimioterapia; el valor encontrado fue de 20,58 y al pasar a analizar la curva de sobrevida libre de eventos para los pacientes estadio IV de AR (de todos los 3 protocolos) pudimos constatar que también la B-HCG tiene un papel pronóstico como marcador de respuesta a quimioterapia. Vea abajo figura 7.

**figura 7.** Curva de Sobrevida Libre de Enfermedad utilizando como parámetro los valores de B-HCG considerados como abajo o encima del valor estimado por la Curva ROC teniendo la mejor especificidad y sensibilidad seguida del valor de importancia, el número de pacientes y el número de eventos en cada curva



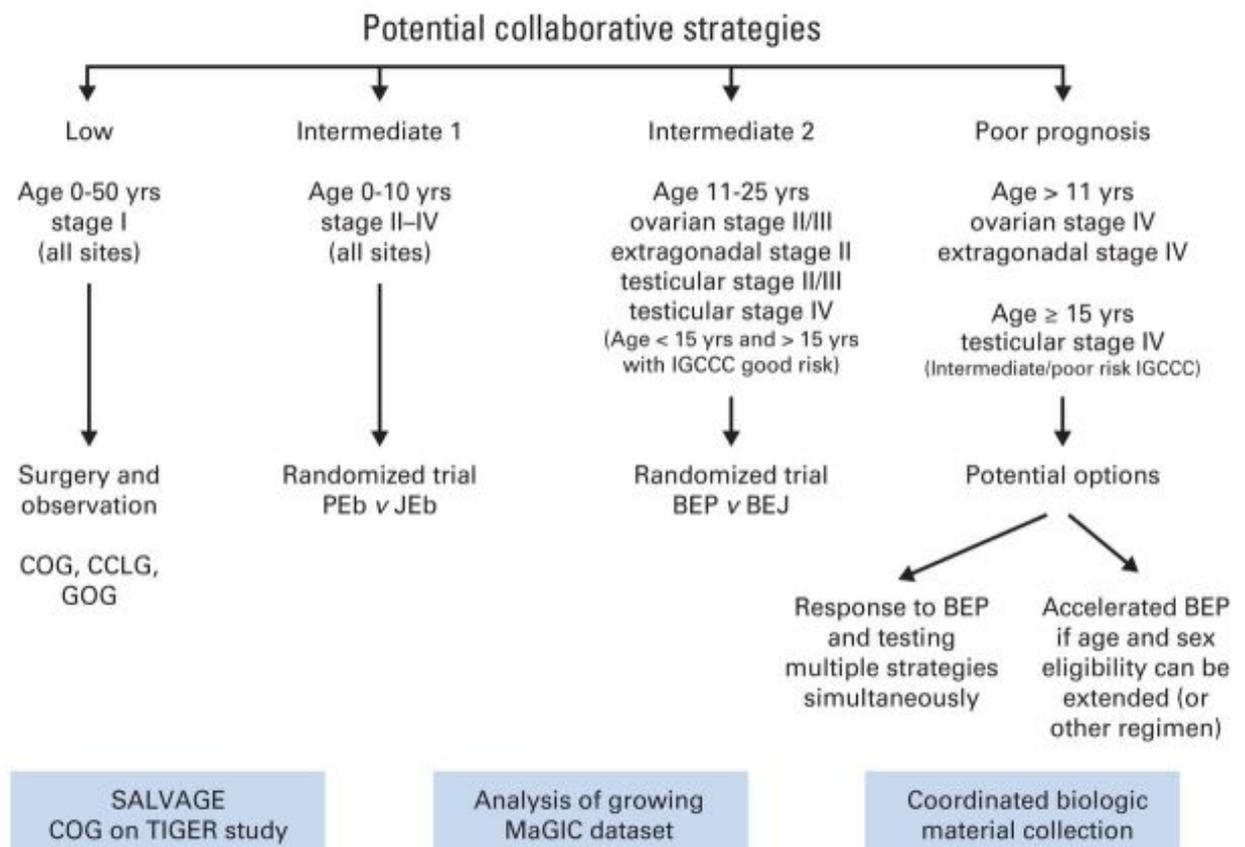
	Qui- quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	14.486	1	.000

Test de igualdad de distribuciones de Sobrevivencia para los diferentes niveles de BHCG después del 2º ciclo (valor em um/ml).

BHCG después o 2º ciclo Qt (valor en um/ml).	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
<2,05	50	7	43	86.0%
>=2,05	26	13	13	50.0%
Geral	76	20	56	73.7%

Abajo vemos en la figura 8, copiada del artículo original, las estrategias propuestas por el MaGIC (Malignant Germ Cell International Collaboration) basados en los estudios realizados utilizando los pacientes tratados en diferentes protocolos Americanos e ingleses.

**Figura 8.** Estrategias propuestas para subdivisión en grupos de riesgo de acuerdo con la edad, local primario, estadiamiento y protocolo basado en estudios echos por la MaGIC y estudios con adultos. Figura copiada del artículo original.



Potential strategies for future treatment of malignant extracranial germ cell tumors on the basis of risk stratification from Malignant Germ Cell International Collaborative (MaGIC) pediatric data set and adult germ cell studies. The MaGIC data set will be expanded and analyzed. In addition, all studies will emphasize coordination of the collection of tumor material for biologic studies. BEJ, carboplatin, etoposide, and bleomycin (administered once per week); BEP, cisplatin, etoposide, and bleomycin (administered once per week); CCLG, Children's Cancer and Leukemia and Cancer Group; COG, Children's Oncology Group; GOG, Gynecology Oncology Group; IGCCC, International Germ Cell Consensus Classification; JEb, carboplatin, etoposide, and bleomycin only with cycle; PEb, cisplatin, etoposide, and bleomycin only with cycle; TIGER, Randomized Phase III Trial of Initial Salvage Chemotherapy for Patients with Germ Cell Tumors.

Fonte: Olson et al (2015) .<sup>[3]</sup>

**Table 15.** Propuesta de estratificación del riesgo realizadas por el MaGIC utilizando estadiamiento COG y IGCCCG. Tabla copiada del artículo original.

	COG stage	Age (years)
<b>Low risk</b>		
Testis	I	Any
Ovary	I	Any
Extragonadal	I	Any
<b>Standard risk 1</b>		
Testis	II-IV	<11
Ovary	II-IV	<11
Extragonadal	II-IV	<11
<b>Standard risk 2</b>		
Testis (IGCCCG good-risk)	II-IV	≥11
Ovary	II-III	≥11
Extragonadal	II	≥11
<b>Poor risk</b>		
Testis (IGCCCG intermediate-risk/poor-risk)	II-IV	≥11
Ovary	IV	≥11
Extragonadal	III-IV	≥11

COG=Children's Oncology Group. IGCCCG=International Germ Cell Cancer Collaborative Group. Adapted from Frazier et al.<sup>45</sup>

**Table 1: Proposed Malignant Germ Cell Tumours International Collaborative risk stratification system**

Fonte: Shaikh 2016<sup>[15]</sup>

## 2. HISTIOGÉNESIS E HISTOPATOLOGÍA

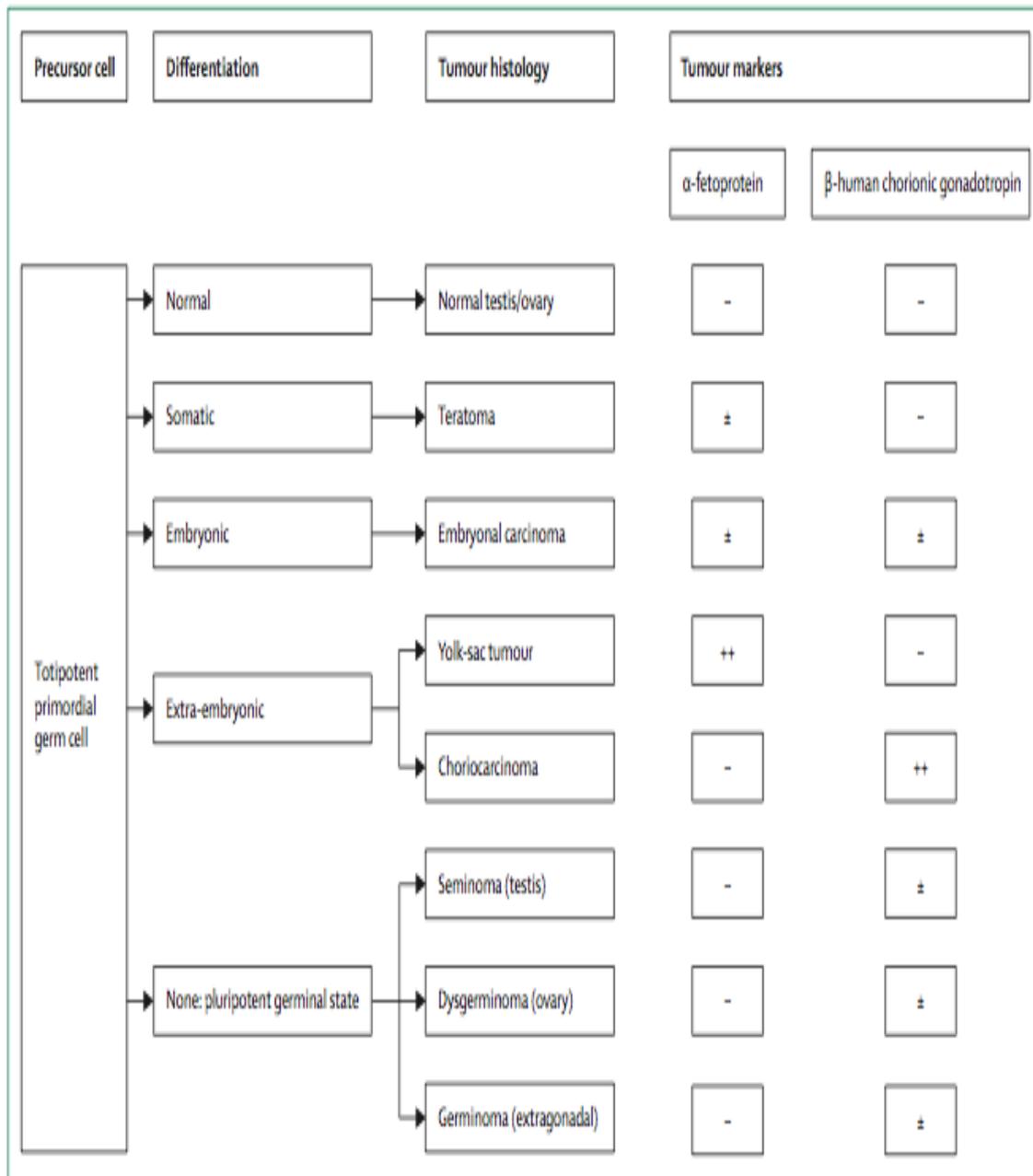
Las células germinativas son pluripotentes y dan origen a tejidos embrionarios y extraembrionarios. En la cuarta semana embrionaria las células germinativas migran del saco vitelino en dirección a la pared posterior del intestino primitivo hasta la cresta genital. Si por razones aún no conocidas, las células no completaron la migración, generalmente próximo a la línea media pueden dar origen a tumores en áreas extragonadales, o sea, sacrocoxigeos, retroperitoneales, mediastinales, cervicales o cerebrales.

Por esta razón, los tumores pueden presentar localización gonadal o extragonadal y el tipo histológico dependerá del grado de diferenciación celular. Esos tumores pueden ser benignos o malignos. Los malignos, son divididos en dos grandes tipos histológicos: seminomatosos y no seminomatosos.

En 1907, Askanazy fue el primer médico en proponer que una célula totipotente indiferenciada podría sufrir metamorfosis y producir los teratomas <sup>[16]</sup>. Otros estudios clínico-patológicos realizados en años subsecuentes dieron soporte a esa teoría. Uno de los trabajos que mostraron el origen de las células para los tumores testiculares vino de la demostración de que carcinomas in situ intratubulares pré-invasivos fueron llamados de células germinativas atípicas. Esas células atípicas difieren de las células germinativas normales en cuanto al tamaño, padrón de cromatina, elevación del índice de DNA e índice mitótico. Este estudio fue realizado en portadores de TCG que presentaban testículo criptorquídico y ectópico.

Cómo la transformación maligna puede ocurrir en varios niveles de la histiogénesis, con la célula germinativa ya diferenciada o aún pluripotente (figura 9), los TCG también pueden ser de varios tipos histológicos, de acuerdo con el grado de diferenciación celular (cuadro 3).

**Figura 9.** Modelo de Teilum que define histogénesis para los TCG y asociación de los subtipos histológicos como marcadores séricos. Figura copiada del artículo original.



**Figure 2:** Teilum's model of germ-cell tumour histogenesis

Data from Murray and Nicholson.<sup>1</sup> ++=strongly positive. ±=occasionally positive. -=negative.

## 2.1 HISTOGÉNESIS DE LOS TCG

Varias son las clasificaciones histológicas utilizadas para la distinción de los TCG. Para efecto de la uniformidad de la nomenclatura, utilizaremos la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y la subclasificación propuesta por el Instituto de Patologías de las Fuerzas Armadas (AFIP) presnetadas abajo.

- I- Germinoma (testículo/ovario = disgerminoma / extragonadal =Germinoma)
- II- Tumor de Seno Endodérmico
- III- Carcinoma Embrionario
- IV- Coriocarcinoma
- V- Combinación I-IV (= TCG mixto)
- VI- TERATOMA
  - A. Maduro
  - B. Inmaduro, grado I-III
  - C. Maduro o Inmaduro combinados con neoplasia del grupo I a IV

**Quadro 3.** Clasificación histológica de los TCG, deacuerdo con el sitio primario

**Ovários**

---

Disgerminoma

Tumor de seio endodérmico

Teratoma

Maduro

Imaturo

Maligno

Carcinoma embrionário

Outros (coriocarcinoma, teratoma, gonadoblastoma)

**Testículos**

---

Tumor de seio endodérmico

Seminoma

Carcinoma embrionário

Outros (coriocarcinoma, teratoma, gonadoblastoma)

**Extragonadais**

---

Teratoma

Maduro

Imaturo

Maligno

Germinomas

Tumor de seio endodérmico

Carcinoma embrionário

---

*Fonte: Machado & Lopes, 2003<sup>[17]</sup>*

### 3 INCIDENCIA Y LOCALIZACION

Los tumores germinativos representan 3,3% de los tumores malignos en niños y adolescents (<15 años). La incidencia anual es de 0,4 casos por 100.000 niños abajo de 15 años para los tumores malignos y de 0,6 casos por 100.000 niños incluyendo los teratomas.

En análisis epidemiológicos de 1442 casos, Schneider e Cols. <sup>[18]</sup> identificaron una distribución bimodal en relación a la edad, con un primer pico durante la infancia (alrededor de 2 años), y un segundo pico después del inicio de la pubertad.

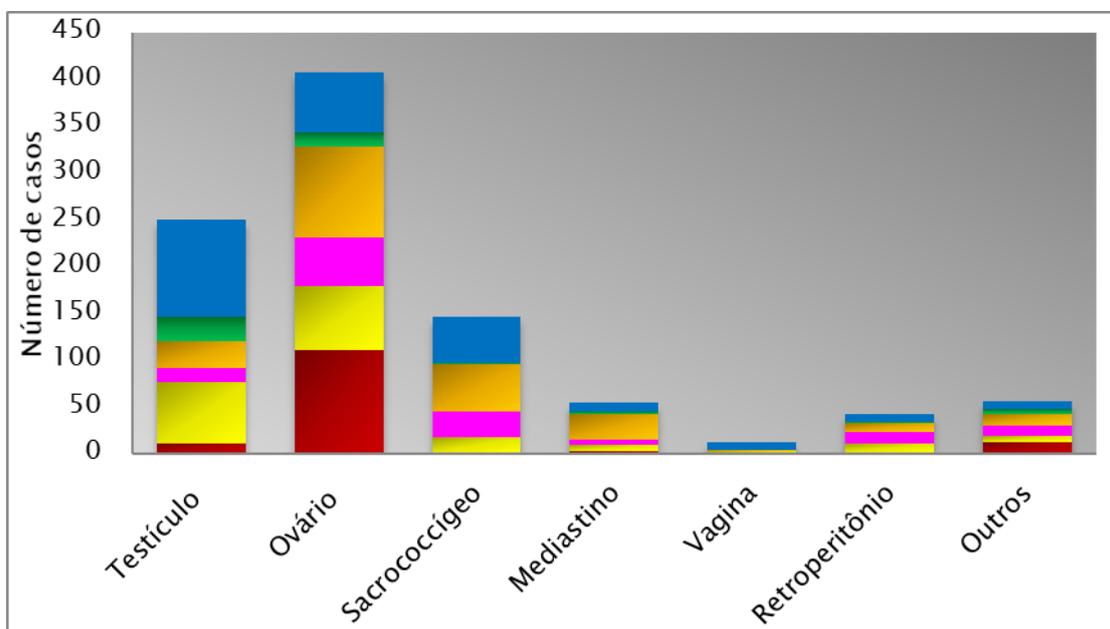
En relación al sexo, en este mismo análisis, se observó, una distribución simétrica por debajo de 5 años de edad y un predominio del sexo femenino por encima de 5 años.

Hay una correlación clara entre el tipo histológico y la edad, sexo y localización. Los teratomas constituyen un subtipo histológico más frecuente entre los menores de 5 años, seguidos por tumores del seno endodérmico, (27,3%), germinomas (18,3%), coriocarcinoma (2,2%) y carcinoma embrionario (2,2%).

La distribución anatómica de los TCG en la infancia muestra que la mayoría ocurre en la región sacrocoxígea (42%), seguido de ovario (29%), testículo (9%), mediastino (7%), SNC (6%), cabeza y cuello (5%), retroperitoneo (4%) y otros locales menos frecuentes como vulva, vagina, estómago y retrofaringe (3%).

Cuando todos los casos de TCG del grupo brasilero fueron analizados en conjunto (TCG-91 + TCG-99 + TCG-2008) pudimos correlacionar la edad y el tipo histológico, edad y sitio primario, histología y sitio primario. El total de niños registrados fue de 1018 casos, entretanto algunas informaciones en algunas variables no fueron impresas. En las figuras abajo vemos el análisis cruzado de algunas variables (con los datos que teníamos). En la figura 10 vemos los datos relacionados con el local primario y la histología; en la figura 11 local primario y grupo etario y en la figura 12 grupo etario y local primario. Asociados a las figuras abajo mostramos también los números absolutos apuntados en cada variable estudiada.

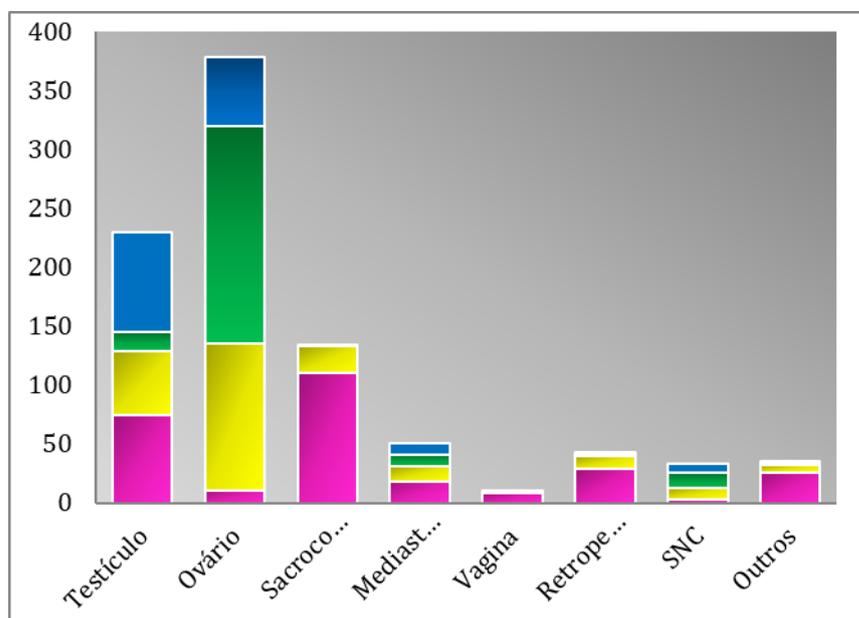
**Figura 10.** Representación esquemática de los 996 casos registrados y con datos disponibles para la variables analizadas. Total de pacientes cadastrados en los 3 protocolos brasileiros (TCG-91, TCG-99 y TCG-2008) correacionando local primario e histología



En cada barra representando el local primário entender el segmento superior como Seno Endodérmico seguido de otros malignos, teratoma puro, teratoma inmaduro, tumores mixtos, disgérminomas/seminomas. Los respectivos números relacionados a la Figura estan abajo, no estando incluídos los primários de SNC que fueron registrados.

	Test.	Ovário	Sacroc.	Med.	Vag.	Retro	Outro
<b>Disg./seminoma</b>	12	114	0	3	0	2	0
<b>Seio endodérmico</b>	105	65	49	10	7	11	6
<b>Outros malignos</b>	28	15	2	3	0	1	5
<b>Teratoma puro</b>	29	97	52	28	0	10	12
<b>Teratoma Imaturo</b>	14	52	27	5	0	12	11
<b>TCG misto/Teratoma misto</b>	68	70	17	8	3	9	4
	256	413	147	57	10	45	38

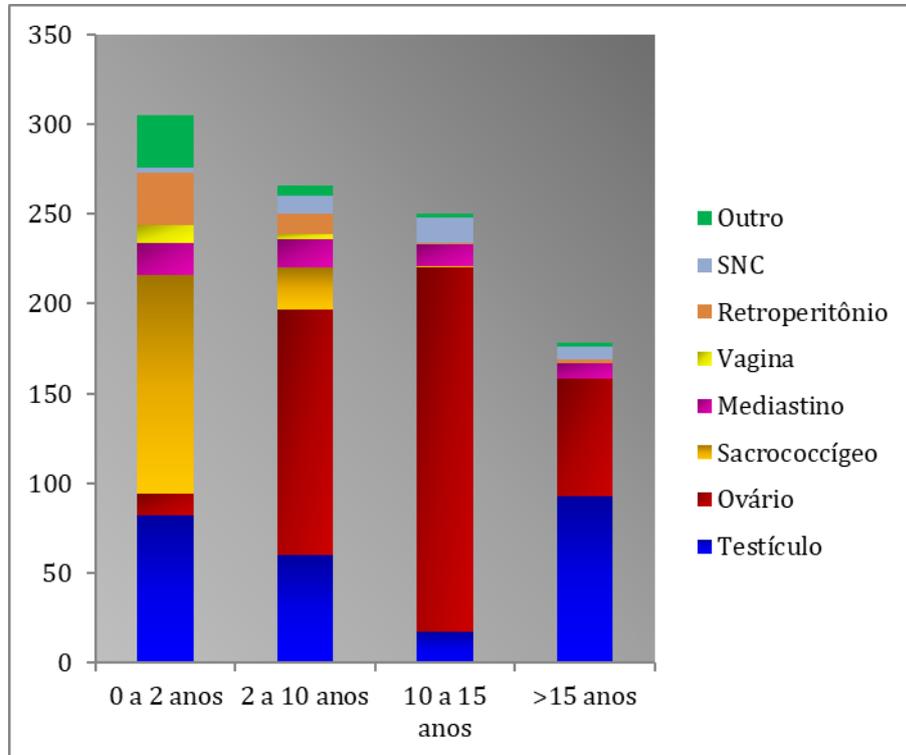
**Figura 11.** Representación esquemática de los 1018 casos registrados con datos disponibles para las variables analizadas. Total de pacientes registrados en los 3 protocolos brasileros (TCG-91, TCG-99, TCG-2008) correlacionando local primario y grupo etário



En cada barra representando el local primario entender el segmento superior como edad de 0 a 2 años, seguido de 2 a 10 años, 10 a 15 años y por encima de 15 años. Los respectivos números que generaron la Figura encima están apuntados abajo; fueron incluidos los casos SNC que fueron registrados al igual que tratados por otros protocolos.

	0 a 2 anos	2 a 10 anos	10 a 15 anos	>15 anos	Total
<b>Test.</b>	82	65	19	95	261
<b>Ovário</b>	11	138	207	69	425
<b>Sacroc.</b>	123	23	1	0	147
<b>Med.</b>	18	18	12	9	57
<b>Vag.</b>	9	1	0	0	10
<b>Retro</b>	30	12	1	2	45
<b>SNC</b>	3	10	14	7	34
<b>Outro</b>	29	6	2	2	39
	305	273	256	184	1018

**Figura 12.** Representación esquemática de los 1018 casos registrados con datos disponibles para las variables analizadas. Total de pacientes registrados en los 3 protocolos brasileiros (TCG-91, TCG-99, TCG-2008) correlacionando grupo etário y local primario.



En cada barra representando el local primario entender el segmento superior como edad de 0 a 2 años, seguido de 2 a 10 años, 10 a 15 años y por encima de 15 años. Los respectivos números relacionados a la Figura están encima.

## 4 MARCADORES BIOLÓGICOS DE LOS TCG

Los protocolos para tumores de células germinativas pediátricas permiten el inicio de la quimioterapia sin diagnóstico histológico, con base en cuadros clínicos y radiológicos típicos y niveles aumentados de alfa-fetoproteína (AFP) o gonadotropina coriónica humana (HCG).<sup>[19]</sup>

Los principales marcadores biológicos de los TCG son alfa – fetoproteína (AFP), la fracción beta de la gonadotropina coriónica (BHCG) y la deshidrogenasa láctica (DHL). Los tumores con elementos del saco vitelino producen AFP y los derivados del tejido trofoblástico la BHCG. Los teratomas maduros y los germinomas no secretan AFP o BHCG. Esos marcadores son encontrados en cerca del 70-80% de los tumores no seminomatosos (tabla XVI) y son los parámetros más sensibles para el control de la actividad tumoral.

**Tabla 16.** Marcadores biológicos encontrados de acuerdo con los subtipos de TCG

MARCADOR	AFP	BHCG
T.Seio endodérmico	+++	-
Carcinoma Embrionario	+	+
Coriocarcinoma	-	+++
Teratoma maduro puro	-	-
Germinoma	-	+/-

En 1997 IGCCCG publicó un consenso de índice de pronóstico para TCG no seminomatosos que estratifica los pacientes con pronósticos buenos, intermediarios y malos con base en tres criterios: el sitio del tumor primario, los niveles séricos de marcadores tumorales y metástasis viscerales extrapulmonares.

Uno de los desafíos más importantes para los oncólogos es reducir la toxicidad en el grupo de alto riesgo y concomitantemente mejorar la eficacia del tratamiento. Por tanto, es de gran importancia conseguir una selección mejor y más precoz de pacientes que son considerados malos respondedores al tratamiento estándar. Niveles séricos de gonadotropina coriónica humana (HCG) o alfa-fetoproteína (AFP), o ambas, son elevados en aproximadamente 80% de los pacientes con TCG diseminados y la evaluación de sus niveles antes de quimioterapia fueron integrados en la clasificación IGCCCG.

Uno de los principales objetivos es alcanzar la normalización del marcador tumoral en pacientes recibiendo quimioterapia primaria y la falta de normalización del marcador frecuentemente es asociado a una respuesta incompleta<sup>[20]</sup>.

Científicos han estudiado si una disminución lenta de beta HCG y Alfa-fetoproteína pueden identificar pacientes que probablemente irán a fallar en la terapia convencional.

En un análisis anterior de Fizazi sugirió que la sobrevida libre de eventos en 3 años para pacientes con TCG de mal pronóstico y declínio desfavorable del marcador tumoral es de 46%.

En este análisis fueron seleccionados pacientes con declinios desfavorables del marcador tumoral después de un ciclo de quimioterapia. El método utilizado para el cálculo de un declínio del marcador tumoral se basa apenas en dos valores (en el inicio, pré tratamiento y después de 3 semanas), el que permite la reubicación de pacientes para terapias más activas luego del inicio del tratamiento, al contrario de otros métodos. Así cuando se intensificó la quimioterapia en estos pacientes hubo una mejora en la sobrevida libre de eventos en comparación con aquellos que recibieron terapia convencional.

#### **4.1 ALFA FETOPROTEINA**

Es una glicoproteína que fue identificada en suero fetal humano por primera vez por Bergstrand, en 1954<sup>[22]</sup>; producida primariamente en el saco vitelino y posteriormente en el hepatocito del embrión y en el tracto gastrointestinal. El nivel serológico máximo ocurre entre la 12 a 14 semana de gestación habiendo un descenso después de la semana 16 de gestación, entretanto persistiendo en niveles elevados durante toda la gestación y comenzar su disminución después del nacimiento y a partir del mes 12 de nacido alcanz niveles semejantes a los del adulto (cuadro 4). Cochran e cols <sup>[23]</sup>, describieron un caso de un niño con tumor de células germinativas que presentaba "persistencia hereditaria de la alfa-fetoproteína; donde aún después de la resección quirúrgica y tratamiento con quimioterapia el marcador persistía en niveles elevados. Examinando los niveles de la proteína en los padres del paciente observaron que también en éstos los niveles eran elevados (comprobados por estudio molecular donde el análisis de la mutación fue observado en el gen de la AFP). Los autores sugieren que en casos donde la AFP no decaía después del tratamiento el papá también sea investigado. La media vida sérica es de 5 a 7 días en niños por encima de 1 año de edad.

A pesar de la AFP ser un importante marcador tumoral los TCG u otras condiciones malignas pueden mostrar elevación de sus valores tales como hepatoblastoma y hepatocarcinoma en pediatría y neoplasias pancreáticas, gástricas y pulmonares en adultos. También se puede encontrar en casos no asociados a cáncer, tales como enfermedad benigna del hígado, embarazo, ataxia telangiectasia, tirosinemia, etc. En los tumores de células germinativas fue primeramente detectada y demostrada en 1974 por Abelev e cols <sup>[24]</sup>. En 2001, Schneider e cols <sup>[25]</sup> escribieron un artículo de revisión

apuntando el importante papel de los marcadores en los tumores de células germinativas al diagnóstico, pero también utilizados como marcador de respuesta tumoral. Estos autores mostraron además otras condiciones benignas y malignas donde la alfa-fetoproteína puede estar alterada.

**Cuadro 4.** Valores de AFP en niños normales hasta los 2 años de edad

Idade (días)	AFP (ng/ml)	AFP (95.5%-intervalo)(ng/ml)	½ vida (días)
0	158125	31261-799834	6
1	140605	27797-711214	
2	125026	24717-632412	
3	111173	21979-562341	
4	98855	19543-500035	
5	87902	17378-444631	
6	77625	15346-392645	
7	69183	12589-349945.	
8-14	43401	6039-311889	14
15-21	19230	2667-151366	
22-28	12246	1164-118850	
29-45	5129	389-79433	
46-60	2443	91-39084	28
61-90	1047	19-21878	
91-120	398	9-18620	
121-150	193	4-8318	
151-180	108	3-4365	100
181-270	47	0.8-2630	
271-360	18	0.4-832	
361-720	4	0-372	

\* valores gentilmente cedidos pelo Prof. U.Göbel (Düsseldorf, Alemanha)

## 4.2 BETA HCG

La gonadotropina coriónica es una glicoproteína producida por el sincitiotroblastos placentario cuya función fisiológica es mantener el cuerpo lúteo. Esta hormona tiene dos subunidades alfa y beta, siendo que la subunidad afa esta relacionada a la subunidad alfa de las hormonas de la pituitaria anterior tales como la LH, FSH. La subunidad beta puede estar elevada en los TCG originados de tejidos trofoblástico, tales como el coriocarcinoma y tumores mixtos [25]. Este marcador es un parámetro bastabte útil en los TCG pediátricos tanto en el momento del diagnóstico como en el seguimiento de la respuesta a la quimioterapia [26]. En adultos otras neoplasias pueden presentar elevación de este marcador tales como

aquellos oriundos del páncreas, hígado, estómago, pulmón, mama, riñones, vejiga y mieloma múltiple, mientras concentraciones por encima de 10.000 UI/L solamente son encontradas en los casos de mujeres gestantes, pacientes con TCG, enfermedad trofoblástica gestacional y más raramente en casos de cáncer primario de estómago y pulmón cuando hay diferenciación trofoblástica. La vida media es de 24 horas y los valores normales son menores que 1 mg/ml.

### 4.3 DHL

La deshidrogenasa láctica es una proteína celular expresada en el músculo cardíaco, esquelético y liso así como en el hígado, riñones y cerebro. También es útil como marcador biológico de los TCG. Ortega e cols <sup>[3]</sup> demostraron que los niveles séricos de DHL están elevados en 10% de los tumores metastásicos no detectables clínicamente y con AFP y BHCG séricos en niveles normales.

El papel de la DHL en la experiencia brasileña con TCG en la infancia evidenció que se trataba de un fuerte marcador pronóstico. En el protocolo TCG-91 su papel fue identificado en un análisis univariado (JCO 2009) y en el protocolo TCG-99 este marcador siguió mostrando su papel de pronóstico sea en análisis univariado (tabla 3 y tabla 4) o como factor independiente cuando colocado en modelos de análisis con múltiples variables (tabla 14). (JCO-2016).

### 4.4 OTROS MARCADORES

Otros marcadores son descritos para los TCG tales como la fosfatasa alcalina placentaria (**PLAP**) más comúnmente descrita para pacientes con seminomas. En adultos estos marcadores fueron descritos como aumentados en 50 a 72% de los pacientes <sup>[27][28]</sup> y en estudios multicéntricos fue descrito que este marcador estaba presente en 56% de los pacientes con seminomas mientras que 35% de los pacientes presentaban la gonadotropina coriónica y 34% la DHL <sup>[29]</sup> mientras que su especificidad sea baja. Este marcador puede ser mensurado en sangre periférica en pacientes con sospecha de germinoma. La vida media es aproximadamente 24 horas, pudiendo ser utilizado como seguimiento.

El **CA 125** es un marcador de tumores de ovario, inespecífico; y puede estar elevado en todos los tipos histológicos de tumores ovarianos.

Se recomienda para los tumores de ovario un screening de marcadores tumorales, incluyendo: CA 125, Inhibina B, AFP, BHCG y PLAP.

La neuro enolasa específica (**NSE**) ha sido descrita como marcador para los seminomas en trabajos con adultos donde este subtipo de TCG es bastante encontrado <sup>[30]</sup>. El antígeno carcinoembrionario (**CEA**)

así como la glicoproteína B1 relacionada a gravidez (**SP-1**) que se encuentra elevada en TCG seminomatosos y no seminomatosos y el antígeno terato-related (**TRA-1-60**) expresado en la superficie de las células progenitoras del carcinoma embrionario (se encuentra elevado en 80% de los casos de TCG diseminados); hasta el momento no han mostrado un beneficio clínico como marcadores de recidiva.

## **4.5 CITOGENETICA Y MARCADRES MOLECULARES**

### **4.5.1 CITOGENÉTICA**

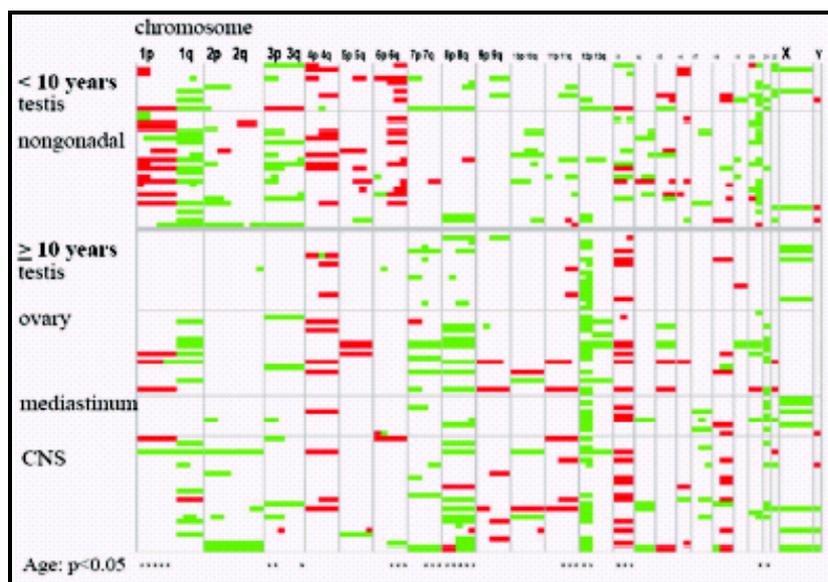
En 1983, Atkin y Baker <sup>[31]</sup> localizaron la primera anomalía cromosómica asociada a los TCG. Ellos notaron duplicación del brazo corto del cromosoma 12, designado i(12p) en 4 pacientes con tumor de testículo. En 1989 Bols e cols <sup>[27]</sup> describían que cuando los pacientes presentaban tres copias del i(12p) su respuesta a la quimioterapia era pobre y conferían a éste marcador un papel pronóstico. En 1999, Bussey e cols <sup>[33]</sup> publicaron un estudio donde relacionaron los hechos citogenéticos los subtipos histológicos y la edad de los pacientes estudiados. Los autores dividieron los grupos en: 1. Teratomas gonadales y extragonadales en los recién nacidos (RN) y lactantes, 2. TCG malignos también en RN y lactantes, 3. Teratomas de ovario, 4. TCG malignos de ovario, 5. Tumores testiculares en niños en la fase púberal y pos púberal y 6. Tumores extragonadales en adolescentes y adultos jóvenes. Los resultados de este estudio mostraron que la patogénesis de los TCG en niños pré púberes es diferente de los post-púberes y adultos jóvenes.

Diferentemente de los trabajos anteriores que describían alteraciones encontradas más frecuentemente en el cromosoma 12, Perlman e cols en 1996 <sup>[34]</sup> estudiaron 10 pacientes del Pediatric Oncology Group portadores de tumor de seno endodérmico y 8 de ellos presentaban delección del brazo corto del cromosoma 1 en la región 1p36. Tanto los tumores sacrales como los testiculares mostraban delección de 1p36. La frecuencia de delección de 1p para los tumores de seno endodérmico descritos en la literatura han sido descritos como mayores que los encontrados en los casos de neuroblastomas.

Las alteraciones descritas en el cromosoma 12 y después en el cromosoma 1 llevaron a los autores Schneider e cols <sup>[35]</sup> en 2002 a analizar los TCG primarios de mediastino a través de la técnica de hibridación genética comparativa (CGH-comparative genetic hybridization) siendo que 15 niños eran portadores de teratomas (maduro o inmaduro) y 20 eran tumores malignos, no seminomatosos. Ninguna pérdida o ganancia del contenido genético fue observado entre los teratomas. Para los tumores malignos, niños menores de 8 años mostraron un patrón de pérdida o ganancia cromosómica semejante a los niños portadores de tumores sacrales y testiculares (que ya habían sido estudiados y publicados). De los casos de menores de 8 años, los hallazgos más significativos fue la ganancia del material genético en el cromosoma 1

(brazo largo), en el cromosoma 3 (brazo largo y corto) y en el brazo largo del cromosoma 20. Para los pacientes mayores de 8 años se noto una nítida diferencia en el padrón genético mostrando que estos pacientes presentaban ganaci en el brazo corto del cromosoma 12. En 2006, el mismo grupo publica un trabajo [36] también utilizando la técnica de CGH donde los autores estudiaron 19 casos de tumores germinativos primitivos primarios del SNC y también realizaron un meta análisis con 116 casos de tumores goanadles y extragonadales. Los autores mostraron que los tumores primarios del SNC no tenian diferencias en relación al padrón de ganancia o perdida del material genético cuando fueron comparados con las demás localizaciones. También en este estudio, el meta análisis mostro haber diferencia en el padrón de los hallazgos cuando el grupo de pacientes fue estratificado por edad, cómo esta ilustrado en la figura 13 abajo.

**Figura 13.** Representación esquemática del estudio de meta-análisis de 116 casos pediátricos de TCG gonadales y extragonadales, estratificados por la edad, local primario y descritos por la técnica de CGH. Los datos en rojo representan perdida del materila cromosómico y los datos en verde ganancia del material cromosómico.



Fuente: Schneider et al 2006 [36]

La perdida de la heterogocidad fue apuntada cómo una de las causas de alteración en el cromosoma 1 como fue descrita en 2006 por Zahn e cols [37]. Los datos sugieren que estos hallazgos no están presentes en los casos de teratomas, pero si en los TCG con componente maligno.

En el 2007, Palmer e cols [38] mostraron haber diferencias en el padrón genético de la perdida o ganancia del material cromosómico mismo entre los tumores germinativos pediátricos malignos. Los autores mostraron que los tumores de seno endodérmico presentaban una frcuencia significativamente mayor de 1p-(P=0,003), 3p+(P=0,02), 4q-(P=0,07) y 6q-(P=0,004) cuando fueron comparados con los germinomas.

## 4.5.2 ALTERACIONES GENÉTICAS Y EPIGENÉTICAS

Desde el punto de vista molecular, varias oncoproteínas y genes supresores de tumores fueron descritos para los TCG tales como en los teratomas sacrocoxigeos congénitos, siendo ellos *ras*, *fos*, *jun*, *p53*, *nm23-h-1*. Kruslin e Cols, en 1997<sup>[39]</sup> publicaron un artículo donde describen no haber encontrado cualquier correlación entre la expresión de estas oncoproteínas supresoras de tumor descritas anteriormente y la madurez de los teratomas. Shuin en (1994) e col.<sup>[40]</sup> estudiaron 15 proto oncogenes en tumores de células germinativas primarios de testículo. Observaron una asociación entre c-K-ras y N-ras en todos los tipos histológicos de tumores testiculares así como en testículos normales de individuos adultos. Los autores creen que copias aumentadas de N-myc están asociados a los tumores testiculares indiferenciados mientras que c-erbB-2 tiene un papel importante en la diferenciación de los tumores de testículo. strohMeier (1994) e cols.<sup>[41]</sup> describieron baja producción de c-myc e tejido de testículos normales y alta producción en seminomas testiculares.

En relación a las alteraciones moleculares, al contrario de otros tipos de tumor, los TCGs presentan una baja tasa mutacional. Los genes mas frecuentemente alterados en TCG son KIT (-15%), KRAS (-10%) y NRAS (-15%)<sup>[41a][41b]</sup>. las alteraciones de KIT ocurren exclusivamente en seminomas y algunas evidencian sugieren que estas ocurren durante la fase inicial de la embriogénesis que deben poseer un papel en el control y progresión de estos tumores <sup>[41c]</sup>. Además de eso, mutaciones de TP53 son raras, pero cuando están presentes parecen estar relacionadas con tumores mas resistentes a la quimioterapia <sup>[41d]</sup>. Trabajos recientes de nuestro grupo, han demostrado que mutaciones del gen TERT o BRAF (V600E) son raras e inexistentes en TCGs <sup>[41e][41f]</sup> y corroboraron la observación de que los TCG presentan bajas tasas mutacionales.

El término epigenética se refiere a las mudanzas en la expresión génica y en la organización de la cromatina que no están asociadas a los cambios en la secuencia primaria del DNA, pudiendo ser heredables por muchos ciclos de división celular <sup>[41g]</sup>. Podemos citar, la metilación del DNA y los microRNAs (miRNAs), como mecanismos epigenéticos importantes para la regulación de la expresión génica <sup>[41h][41i]</sup>.

La metilación del DNA es una de las modificaciones epigenéticas mas estudiadas en el genoma y puede afectar la transcripción génica, llevando a los silenciamientos de genes <sup>[41j]</sup>. teniendo en vista los eventos de inicio del desenvolvimiento de las células germinativas, una de las características mas comunes relacionada a la biología de los TCGs es cómo diferentes tumores se pueden originar de un mismo tipo celular. apoyandose en evidencias de que el grado de diferenciación de esas células está relacionado con el perfil de metilación del genoma; se cree que una reprogramación epigenetica ocurre durante le desarrollo de los tumores de células germinativas, siendo esto un mecanismo importante para el inicio y progresión de los TCG<sup>[41j]</sup>. En 1991, el primer relato demostró el padrón de metilación diferencial en los TCGs, describiendo,

una hipermetilación abundante en tumores no seminomatosos comparados con los seminomas [41k]. De la misma forma, Smiraglia e cols (2002)[42] demostraron diferencias epigenéticas significativas entre no seminomas y seminomas. Sievers e cols en (2005)[43] estudiaron patrón de metilación por el "imprint genómico" de IGF2/H19 en 55 casos de TCG (adultos y niños) y observaron que la mayoría de casos se presentaban como hipometilados. Todos los primarios de ovario 8/8, 9/10 seminomas, 7/10 tumores de testículos no seminomatosos de adolescentes o adultos, 6/9 tumores de seno endodérmico y 12/14 tumores pediátricos no gonadales. Por medio de inmuno-histoquímica, Netto e cols (2008) [43a] concluyeron que las células de seminomas generalmente conservan la hipometilación que ocurre debido al apagamiento normal de las marcas de metilación, mientras que los no seminomas presentan mayor grado de metilación, que está asociado al mayor grado de diferenciación celular. Amatruda e cols (2013)[43b], analizaron el patrón de metilación, en 51 muestras de TCGs, representando los principales subtipos histológicos en TCGs pediátricos: germinoma, teratoma y tumor de seno endodérmico. Los autores demostraron que los tumores de seno endodérmico presentaron un nivel de metilación 2,75 veces mayor comparado con los otros tumores estudiados. También identificaron 190 regiones genómicas (ilhas CpG) con diferencias significativas de metilación entre teratomas maduros e inmaduros. Además de eso, el patrón de metilación fue comparado entre tejidos tumorales y normales adyacentes, y para los tumores de seno endodérmico fueron encontrados 425 CpGs diferencialmente metilados, mientras que la misma comparación fue hecha para teratomas, encontrando solamente 15 CpGs diferencialmente metilados, evidenciando nuevamente un patrón de metilación distinto para tumores de seno endodérmico.

Estudio realizado por Brait e cols (2012) [41j] retrató la heterogeneidad del perfil de metilación entre 43 seminomas, 14 no seminomas testiculares y 23 muestras de testículo normal. Dentro de un panel de 15 genes, los autores describieron la metilación diferencial en seis genes, incluyendo MLH1, MGMT y APC, con un predominio de metilación en los tumores no seminomatosos. Además de diferentes patrones de metilación entre tumores y tejidos normales, patrones distintos de metilación entre seminomas y no seminomas observados por los autores, establecen importantes evidencias en la descubierta de cómo esos grupos se diferencian en el decorrer de su desarrollo. Recientemente nuestro grupo demostró que los genes CALCA y MGMT son frecuentemente metilados en no seminomatosos y están asociados a enfermedad refractaria. Además de eso, nuestros resultados indicaron que la metilación de estos genes fue asociada a un desenlace clínico de peor pronóstico, sugiriendo su papel como marcadores de pronóstico en los TCGs [43c].

Los miRNAs son pequeñas secuencias de RNA, con aproximadamente 22 nucleótidos, que se fijan a secuencias complementarias en la región 3' no traducida (UTR) o en otras regiones de su RNA mensajero alvo (RNAm), de esa forma controlando, la expresión génica, por medio de la inducción de la degradación del RNAm o por la inhibición de la traducción de la proteína [41l]. En TCGs, o *cluster* mir-371-373 fue descrito

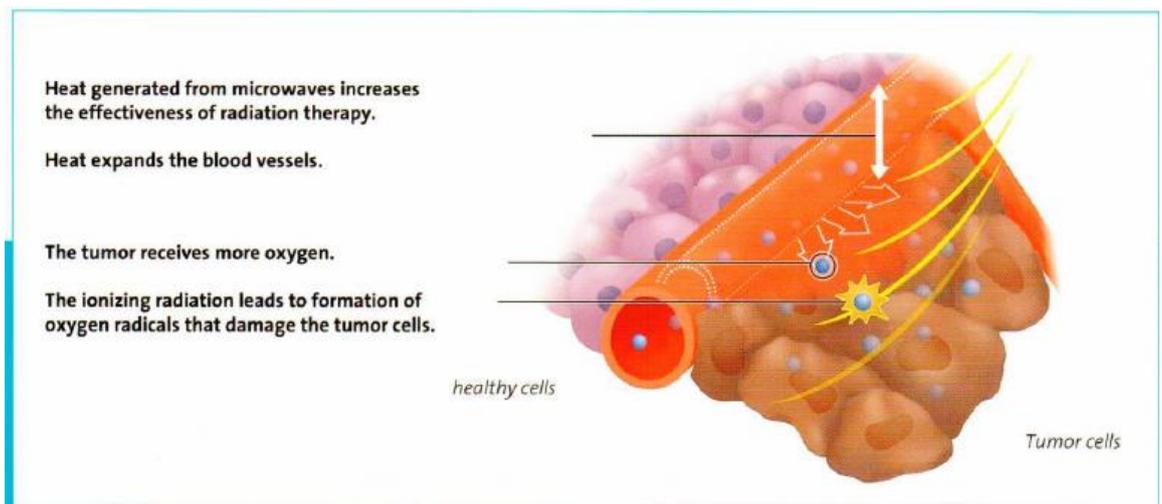
con alta expresión en los TCGs malignos. Los datos obtenidos sugieren que estos miRNAs tienen un papel oncogénico y son super expresados independiente del subtipo histológico (tumor de saco vitelino, seminoma o carcinoma embrionario), local (gonadal/extragenital) o edad del paciente (adulto/pediátrico), ocurriendo una disminución significativa después de concluido el tratamiento, mostrando que la evaluación de esos miRNAs no sólo puede ser clínicamente valiosa y que ellos pueden ser utilizados como biomarcadores <sup>[43d]</sup>. De echo, la evaluación de miRNAs en sangre revela mayor sensibilidad en la indicación de recaída de pacientes con TCG de que los marcadores séricos tradicionales <sup>[43e][43f]</sup>. En relación a los TCGs pediátricos, un trabajo reciente demostró que el perfil de expresión de miRNAs de estos tumores en niños es semejante al de los adultos. Aunque los autores identificaron los clusters miR-371-373 y miR-302/367 como los mas encontrados en TCG malignos y también, como los pacientes presentan niveles séricos elevados de estos miRNAs, resaltando su potencial relación como biomarcador de recaída y respuesta a terapia en la población pediátrica <sup>[43g]</sup>. Hay poca información disponible al respecto del perfil de miRNAs en TCGs pediátricos, sin embargo ya fue demostrado que el uso de sus niveles séricos puede dar origen a una nueva dimensión de biomarcadores potencialmente específicos y sensibles. La investigación del papel del miRNAs puede auxiliar en el diagnostico y pronóstico así como permitir que nuevos abordajes terapéuticos puedan ser utilizados en los TCGs pediátricos.

## 5. TUMORES REFRACTARIOS

### 5.1 HIPERTERMIA

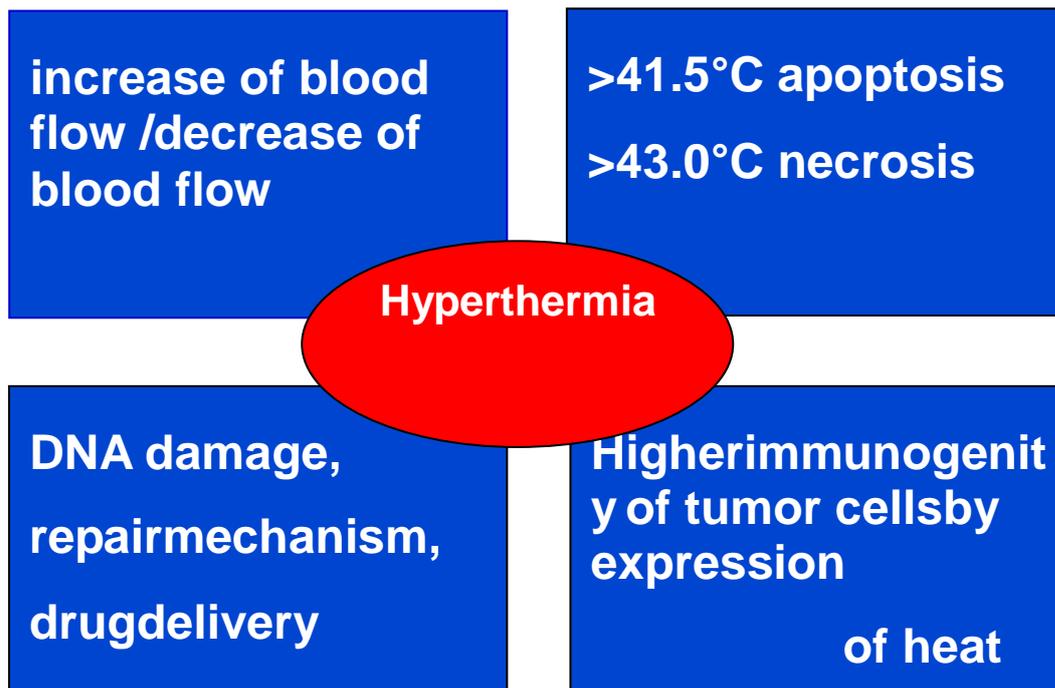
Hipertérmia es también llamada de terapia termal o termoterapia que expone al organismo a altas temperaturas (40°C a 44°C) consiguiendo damnificar las células tumorales con poco daño a las células normales, con el objeto de reducir las masas tumorales. Por ser asociado a la quimioterapia o radioterapia; en general dentro de una hora entre la aplicación de radioterapia y la hipertermia. En el caso de la quimioterapia es aplicada vía endovenosa durante el período que el tumor este expuesto a altas temperaturas. En general en pediatría se utiliza anestesia general durante las tres fases: calentamiento en 30 minutos, la fase de infusión de la quimioterapia en 60 minutos y la fase de enfriamiento en 30 minutos, totalizando 2 horas del total. El mecanismo de la hipertermia esta descrito abajo:

**Figura 14**



Fonte: wessalowski (2014)- Encontro internacional de TCG-Barretos<sup>[44]</sup>

**Figura 15.** Mecanismos de la hipertermia

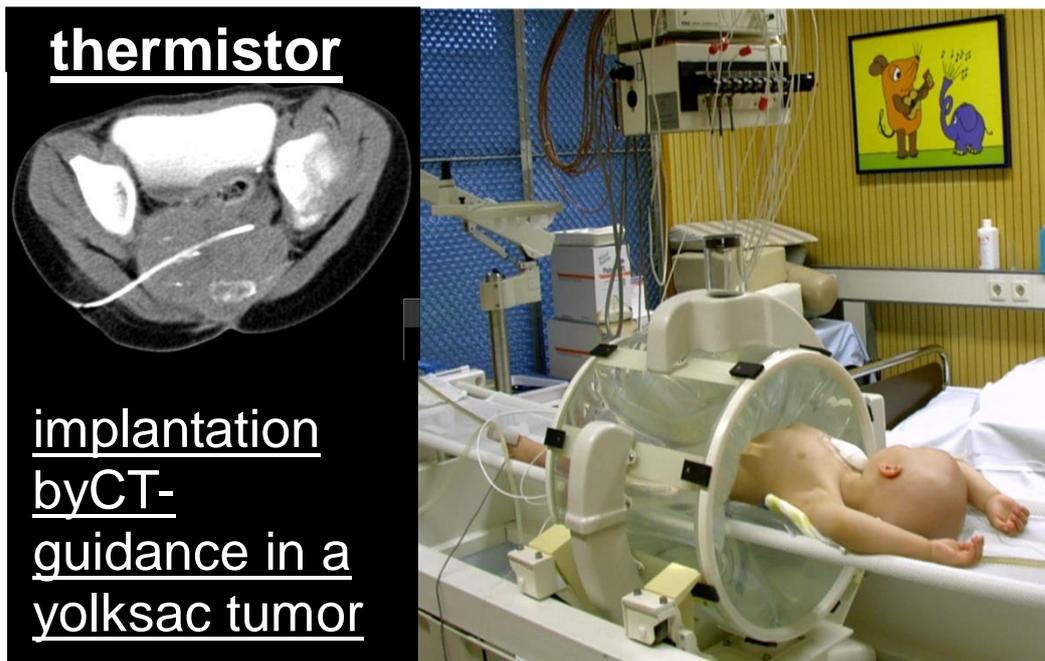


**Fonte:** Wessalowski (2014) – Encontro internacional de TCG-Barretos<sup>[44]</sup>

El procedimiento de calentamiento se puede realizar de forma localizada, regional o cuerpo total. En la forma localizada se utiliza liberación de energía que que laienta el tumor por micro ondas, radiofrecuencia o ultrason y para tal propósito se utiliza una via de colocación de electrodos intratumoral o en el caso de calentamiento de forma externa se utiliza una aplicación de dispositivos de calientan el tumor de forma externa aproximando la masa a la fuente de calentamiento (ver figura abajo); se puede conseguir también el calentamiento de forma itracavitaria.

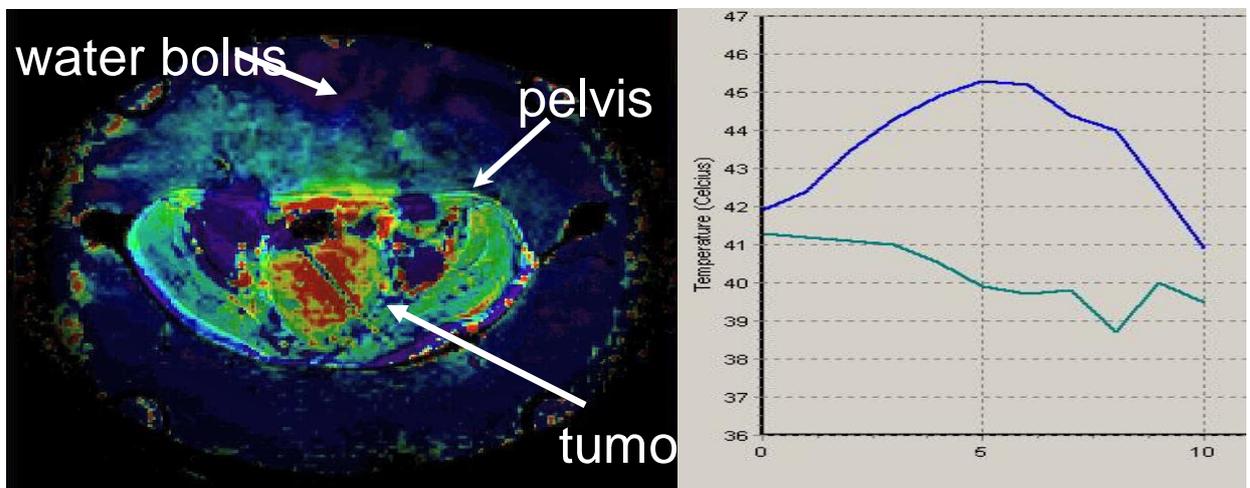
En la hipertermia de cuerpo total, el cuerpo es calentado hasta aproximadamente 40°C y en el local del tumor hasta 44°C pudiendose utilizar agua (en que parte del cuerpo del paciente esta dentro de una cámara apropiada o de una gran bolla de agua que va poco a poco calentando el cuerpo todo y éste siendo monitoreado a través de electrodos colocados en varias partes del cuerpo y ligados a un sistema de computador que por técnica de resonancia nuclear magnética va generando imágenes y señalizando las temperaturas infundidas (ver figura abajo). La eficacia del tratamiento con hipertermia está asociado a cuánto se consigue calentar y a la característica del tejido que esta siendo calentado.

Figura 16



Fonte: Wessalowski (2014) – Encontro Internacional de TCG – Barretos<sup>[44]</sup>

Figura 17



**non-invasiv: MR-signals**

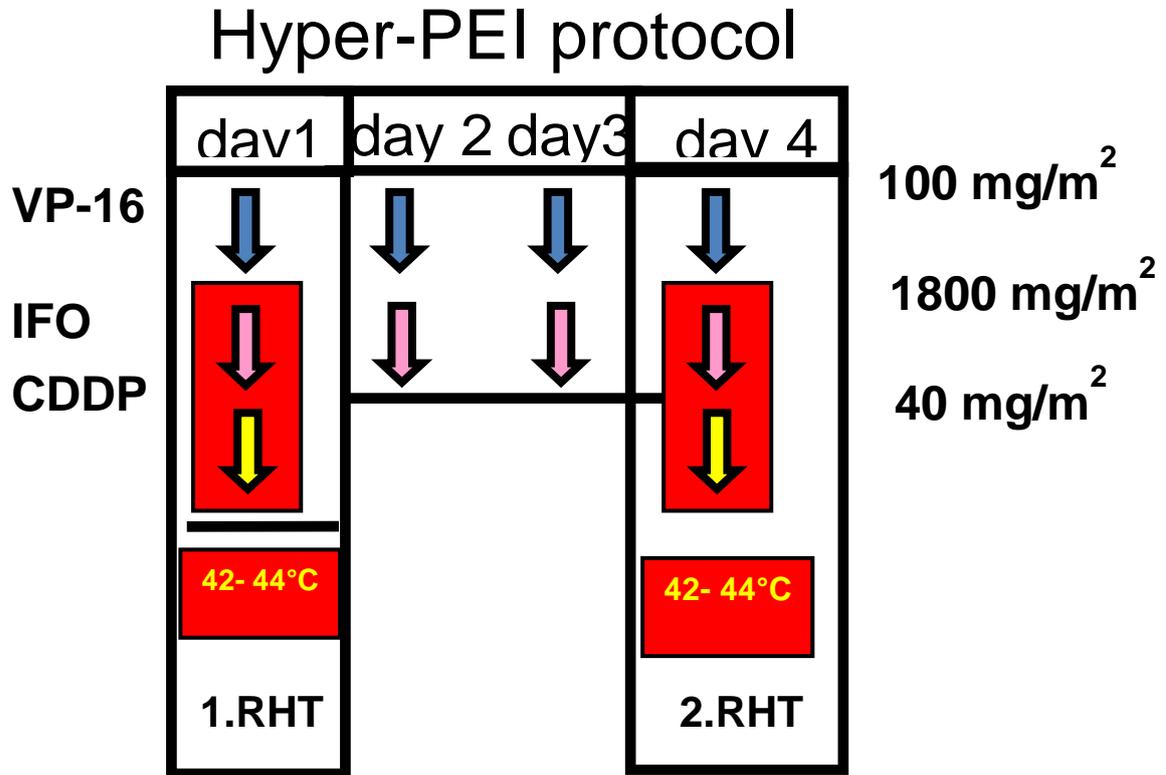
**invasiv: Bowman probe**

Fonte: Wessalowski (2014) – Encontro Internacional de TCG- Barretos<sup>[44]</sup>

Sin embargo en la literatura aunque sea controversial su uso, existen estudios clínicos ya publicados mostrando su importante papel en algunos tumores de adultos tales como sarcoma, melanomas, cáncer de cabeza y cuello, cerebro, cuello de útero. Muchos de los estudios muestran reducción del tamaño del tumor sin embargo no mostraron alteraciones en el tiempo de supervivencia.

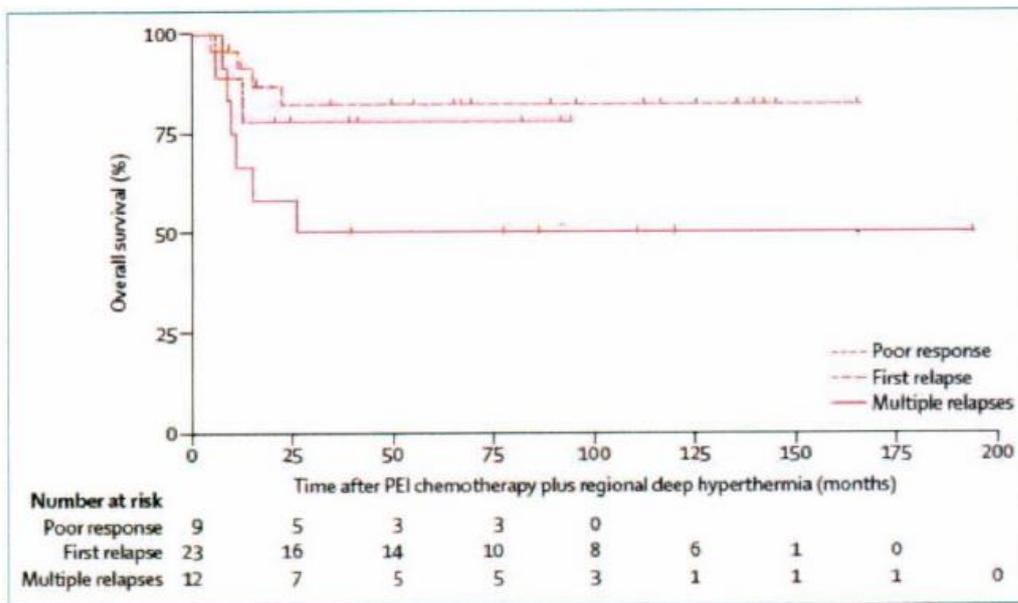
Em pediatria hay publicaciones para el tratamiento de los sarcomas (vea curva sobrevida) y de los tumores de células germinativas que cuando cuorrectamente indicado su uso trajo mejoría en la sobrevida global para los casos considerados pobre respondedores, primera recidiva o recidiva múltiple (ver curva de sobrevida abajo).

Figura 18



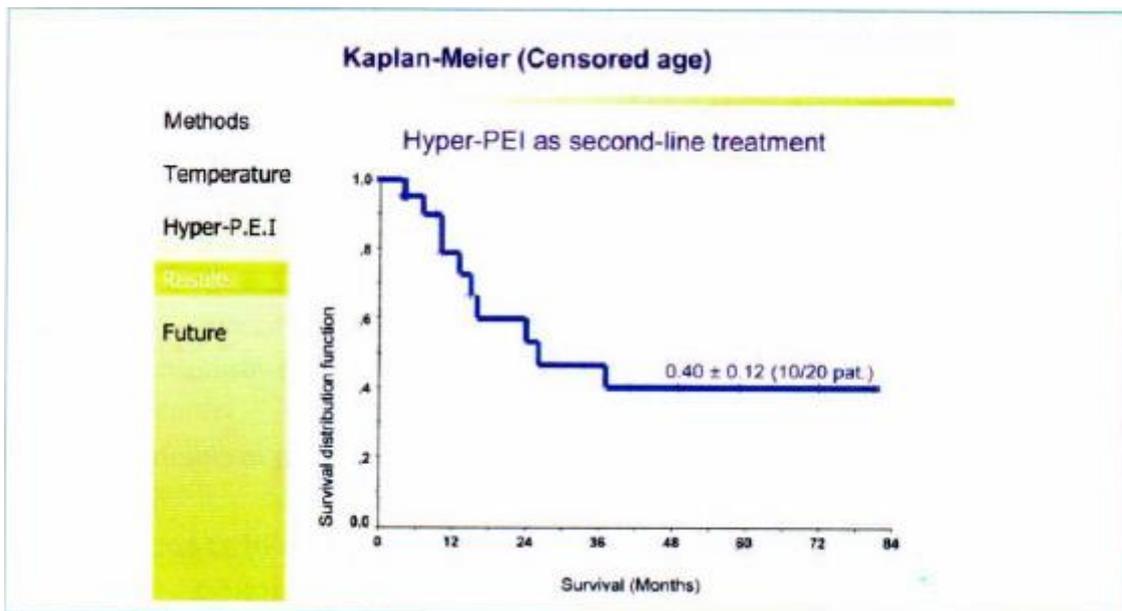
Fonte: Wessalowski et al (2013)<sup>[45]</sup>

**Gráfico 1.** Refractory Recurrent Germ-Cell Tumors in Children & Adolescents



Fonte: Wessalowski et al (2013)<sup>[45]</sup>

**Gráfico 2.** Clinical Treatment results for Pediatrics STS Soft Tissue Sarcomas:



Fonte: Wessalowski (2003)<sup>[44]</sup>

## 5.2 QUIMIOTERAPIA HIPERTÉRMICA

Historicamente, los tumores que se difunden para la cavidade peritoneal tienen curso fatal. La quimioterapia sistêmica tiene poco efecto sobre la neoplasia peritoneal, dado la baja perfusión

sanguínea del tejido peritoneal, llevando a baja penetración de la quimioterapia en el tumor. Por otro lado, la cirugía de Debulking lleva inevitablemente a residuo macro o microscópico, tornando la cirugía una medida paliativa [46].

En este contexto, la quimioterapia intraperitoneal, con o sin hipertermia, aparece con el objetivo de establecer un contacto directo de las drogas citotóxicas con el tumor peritoneal, maximizando el efecto local de la droga, y minimizando los efectos sistémicos de los quimioterápicos [47]. El primero en introducir el concepto de quimioterapia intraperitoneal fue Weissberger, en 1955. En 1978 Dedrick, estudiando la profundidad de penetración de diferentes quimioterápicos en el tejido; mostro que las drogas citotóxicas pueden penetrar hasta 1-3 mm en el tejido, llevando a la conclusión de que es necesario un residuo tumoral menor que 2,5 – 3 mm para que el tratamiento sea efectivo. En 1990, Sugarbaker, uso estos conceptos para proponer un tratamiento basado en cirugía de citoreducción con peritonectomía seguida de quimioterapia intraperitoneal.

Desde entonces, el uso de cirugía de citoreducción máxima (con residuo microscópico), seguido de quimioterapia intraperitoneal inmediata, siendo publicada en varios trabajos fase II y 3 estudios fase III, principalmente en adultos con tumores primarios de peritoneo (mesoteliomas y pseudomixomas) y tumores gastrointestinales del adulto [46][47].

Para que el quimioterápico actúe en altas concentraciones en la cavidad peritoneal, es necesario que ella tenga propiedades físicas específicas que permitan que ella penetre el tumor por difusión pasiva y tenga mínima biodisponibilidad sistémica. Esas propiedades son encontradas en los quimioterápicos usados para el tratamiento con quimioterapia hipertérmica: Mitomicina, Oxaliplatina, Cisplatina, (la mas usada en CA de ovario), Paclitaxel, Doxorubicina y Carboplatina [46][47].

En los tumores ovarianos del adulto, las drogas mas utilizadas para quimioterapia hipertérmica son la cisplatina y el paclitaxel. El régimen mas común del HIPEC con cisplatina es de 50 – 100 mg/m<sup>2</sup>, a una temperatura de 41,5°C por 90 minutos, a cada 3-6 semanas. Tiene como efecto colateral nefrotoxicidad, ototoxicidad y mielotoxicidad. El paclitaxel es usado típicamente en HIPEC con dosis que varían de 60 a 175 mg/m<sup>2</sup>, pudiendo ser infundido en asociación con la cisplatina. Otras drogas ya descritas, en asociación con la cisplatina, son la doxorubicina y la oxaliplatina.

El momento ideal para la infusión de las drogas es inmediatamente después del procedimiento quirúrgico, a fin de que el proceso de formación de adherencias postoperatorias no lleve a una distribución inadecuada de las drogas en la cavidad abdominal. La hipertermia, en este contexto, además de las propiedades apoptóticas del propio calor, entra en sinergismo con los quimioterápicos y aumenta la sensibilidad del tumor a las drogas.

En 2006, Armstrong [48] publico el primer estudio randomizado mostrando mejoras de supervivencia en pacientes con carcinomas ovarianos con quimioterapia intraperitoneal. En el estudio,

214/429 mujeres con carcinomas de ovario estadio III fueron randomizadas para recibir quimioterapia intraperitoneal con cisplatina y paclitaxel. La supervivencia global y libre de eventos fue significativamente mejor en el grupo de la quimioterapia intraperitoneal (EFS: 23,8 meses; OS: 65,6 meses) en relación al grupo que apenas recibió quimioterapia endovenosa (EFS: 18,3; OS: 49,7).

Otros dos ensayos clínicos randomizados posteriormente <sup>[48]</sup> confirman la ventaja de la HIPEC en relación a quimioterapia endovenosa en tumores epiteliales ovarianos. Con todo esto, la morbilidad de la terapia es importante, con frecuente toxicidad grado 3 y 4 gastrointestinal, renal y medular, lo que imposibilita el uso de la terapia para todos los pacientes.

La experiencia de la HIPEC en niños aún es incipiente. El hospital MD Anderson publicó en 2015 el relato retrospectivo de los primeros 50 casos del tratamiento en niños y adolescentes. Recibieron HIPEC 50 niños y adolescentes entre 3 y 21 años de edad con tumores desmoplásicos, rhabdomyosarcomas, mesotelioma y otros carcinomas. Después de la cirugía de citoreducción completa o parcial, los pacientes recibieron cisplatina intraperitoneal 100 mg/m<sup>2</sup> a 41°C. El trabajo demostró que la terapia es aplicable a niños en términos de seguridad y la cirugía de citoreducción completa (< 1 cm de enfermedad residual) es factor pronóstico determinante para la terapia. El método de estudio no permitió conclusiones con respecto a la eficacia del tratamiento <sup>[49]</sup>.

En resumen, la quimioterapia hipertérmica surge con un avance actual en el tratamiento de tumores de diversas histologías con diseminación peritoneal, cuyo pronóstico, de otra manera, sería reservado. Con todo, no hay experiencias en tumores de células germinativas pediátricas suficientes para definir el valor de esta terapia en pediatría. Así mismo para los tumores ovarianos aún hay controversias. Estudio randomizado fase III actual, aún sin resultado disponible, presentado en el congreso ASCO 2017 y publicado recientemente, coloca dudas en cuanto al valor pronóstico de la quimioterapia hipertérmica en los tumores avanzados epiteliales de peritomio, ovario y cuello uterino<sup>[50]</sup>. Son necesarios nuevos ensayos clínicos para evaluar en mejor forma la eficacia de la terapia en tumores pediátricos.

### **5.3 TERATOMAS INMADUROS**

Los Teratomas también fueron llamados de "Tumores Milagrosos". Ese término se refiere al fenómeno histológico con amplio panel de patrones que pueden ser visualizados en una caricatura bizarra. De los protocolos MAHO y MAKEI, los teratomas cuentan aproximadamente 40% de todos los TCG en niños < 15 años de edad <sup>[51]</sup>.

Los teratomas son los tumores de células germinativas más comunes en la infancia y son clasificados como maduros, inmaduros y malignos. Contienen tejido neuroectodérmico o blastemal, y la cantidad es clasificada de acuerdo con un sistema de clasificación introducido por Norris y modificado por Gonzales +/- crussi entre otros<sup>[51]</sup>.

Histológicamente, los teratomas pueden contener componentes maduros o inmaduros, bien como elementos malignos como seminomas, tumor del saco vitelino, carcinoma embrionario, coriocarcinoma o combinaciones variadas de esas entidades<sup>[52]</sup>.

Se desarrollan a partir de células primordiales totipotentes, que en parte perderían su expresión genómica. Teratoma maduro es más frecuente que el inmaduro. El teratoma sacrocóxigeo ocurre principalmente en recién nacidos y lactantes, con predominio femenino; el teratoma testicular ocurre en los primeros años de vida y el de ovario en niñas hasta los 15 años de edad.

Tanto los maduros como los inmaduros son tejidos no malignos y su potencial metastático aun es incierto. A pesar de la apariencia histológica benigna de esas lesiones, hay un pequeño grupo de pacientes cuyo pronóstico puede ser fatal.

Varios esfuerzos fueron realizados para la utilización de quimioterapia como estrategia adyuvante para teratomas de alto riesgo, sin embargo en muchas ocasiones la única forma posible de abordaje en el tratamiento es la cirugía, como padrón-oro. Pacientes con teratoma cuentan con buenas tasas de supervivencia y parecen no tener la necesidad de tratamiento posterior a cirugía. Cuando no hay resección total hay un mayor riesgo de recidivas (con o sin componente maligno) <sup>[51]</sup>.

En recién nacidos y lactantes, la región sacrocóxigea es la región más comúnmente afectada. En contraste, el sistema nervioso central y ovario muestran un pico de incidencia peripubertalmente y hay un aumento exponencial de tumores testiculares después de 15 años de edad, lo que torna a este tumor como el tumor sólido maligno más frecuente en adulto joven. Con todo en la infancia los TCGs, son una enfermedad rara, y con componente maligno; los TCGs contribuyen con apenas 3,3% de todas las enfermedades malignas registradas en el registro alemán de cáncer en la infancia.

Para la práctica clínica, la distinción entre teratoma maduro e inmaduro es suficiente. Característicamente, los teratomas maduros e inmaduros incluyen derivados de las tres diferentes capas germinativas (tejido epitelial, mesenquimatoso y neural, especialmente neuroectodérmico).

En el examen macroscópico, los teratomas pueden ser císticos, predominantemente sólidos y císticos con cantidades variables de necrosis. En la evaluación microscópica, los teratomas maduros consisten en varios tejidos somáticos completamente diferenciados, y que son extraños al local específico del tumor.

Estos elementos de tejido pueden ser mostrados en un padrón bizarro (palabra-clave: "potpourrihistológico"). Con todo, estructuras complejas y las organoides, como segmentos intestinales o tejido pancreático con islotes de Langerhans endocrinológicamente activas pueden ser afectadas. Por definición, los teratomas inmaduros tienen por lo menos focos embrionarios inmaduros o tejidos con componentes incompletamente diferenciado.

En las dos últimas décadas, la investigación genética y cromosómica abarcando citogenética y molecular fue realizada en TCGs malignos testiculares en adultos. En esos estudios, un ganó cromosómico del brazo corto del cromosoma 12p fue detectado prácticamente en todos los tumores. En contraste, tumores de la infancia no mostraron alteraciones en el cromosoma 12p, siendo caracterizada por el ganó cromosómico del cromosoma 1q y 20 q, y pérdida del cromosoma 1p y 6q [52][54].

Edad, grado histopatológico, estadio y grado de resección quirúrgica han sido los principales factores pronósticos relacionados a recidivas en los tumores inmaduros en otros estudios como demostrados por Norris et al (1976) y Gobel et al (1998); estos autores relataron que así como en los casos de tumores inmaduros grado III cuando son sometidos a resección completa, no se observan recidivas [53][55].

Recientemente, tanto para los tumores inmaduros en la fase etaria adulta, el papel de la quimioterapia ha sido cuestionado y reservado para los casos de recidiva [56].

Un estudio recientemente publicado por Pashankar e colaboradores demostró que entre los tumores inmaduros ovarianos, el más importante factor pronóstico relacionado al riesgo de recidiva es el grado histopatológico y que la quimioterapia adyuvante fue efectiva para reducir la incidencia de recidivas. Analizando 179 pacientes diagnosticados con tumores inmaduros ovariano, siendo 98 en el rango etario pediátrico y tratados apenas con cirugía y apenas 8 recibieron también quimioterapia. Pacientes pediátricos presentan mayor incidencia de tumor grado I (31% vs 9%). Tumor grado III fue más frecuente entre las pacientes adultas (56% vs 39%). Los autores observaron que la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos en 5 años fue mayor en el rango etario pediátrico, sugiriendo la importancia del grado histológico del tumor como principal factor pronóstico [57][58][59][60].

## **5.4 TRANSPLANTE DE CELULAS TRONCO HEMATOPOYETICAS (TCTH) AUTOLOGO**

El papel del TCTH autólogo para los pacientes con TCG recidivados o refractarios viene siendo investigado hace algunas décadas, sin embargo, el momento ideal para el transplante y los factores predictivos de supervivencia aún son controversos.

Actualmente, la comunidad internacional está apoyando un estudio prospectivo randomizado (A randomized phase III trial comparing conventional-dose chemotherapy with high-dose chemotherapy as first salvage treatment in relapsed or refractory germ cell tumors -TIGER), para comparar la sobrevida global obtenida con quimioterapia convencional utilizando 4 ciclos de TIP (paclitaxel/ifosfamida/cisplatina) versus quimioterapia en altas dosis con TCTH secuencial TI-CE (2 ciclos de paclitaxel/ifosfamida + 3 ciclos de altas dosis de carboplatina/Etoposide) como tratamiento de rescate inicial para pacientes con TCG recidivados o refractario<sup>[61]</sup>.

Mayores detalles sobre el empleo de los TCTH autólogo en el tratamiento de los pacientes con TCG están descritos en el capítulo específico, en la parte VI de este protocolo.

## **5.5 PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN LOS TUMORES REFRACTARIOS**

Aunque la sobrevida de niños y adolescentes con tumores de células germinativas ha mejorado mucho en los últimos años, el pronóstico aún es reservado para el 10% de los casos refractarios o recurrentes <sup>[62]</sup>. Se sabe que esos pacientes son potenciales candidatos a tratamiento multimodal para el adecuado rescate en este escenario. El control local es esencial: se sabe que el pronóstico de pacientes con tumores pocos respondedores a la terapia inicial o aquellos que presentan la primera recidiva local es bastante similar a los pacientes que reciben el tratamiento de primera línea. Entretanto, después de múltiples recidivas, el pronóstico se torna más reservado, lo que evidencia la importancia del adecuado control ya en la primera recidiva o cuando da pobre respuesta a la terapia inicial <sup>[62]</sup>.

La cirugía parece tener un papel preponderante en el rescate de tumores no testiculares refractarios: la resección completa es la piedra angular para el adecuado control local en estas situaciones. Entretanto, la dependencia del local acometido y de las relaciones del tumor con estructuras normales críticas alrededor, la resección completa se puede tornar muy complicada o mucho mórbida. En este escenario, la radioterapia parece auxiliar en el control local. Las dosis empleadas varían de 19,2 – 54 Gy, siendo que dosis encima de 40 – 45 Gy parecen tener buenos resultados para resecciones R1 o R2 (residuo micro o macroscópico, respectivamente) <sup>[62]</sup>. El volumen de tratamiento es normalmente confinado al área de enfermedad y el timing ideal, aunque no bien definido, parece situarse en torno de 4 semanas después de la quimioterapia <sup>[52]</sup>. La asociación de la radioterapia con hipertermia presentó resultados promisorios en algunas publicaciones.<sup>[62][63]</sup>

## 6. HISTORIA DE LA QUIMIOTERAPIA Y CONTROVERSIAS

### 6.1 HISTORIA

Los tumores germinativos en la infancia, a pesar de la diversidad de tipos histológicos y sitios primarios, poseen algunos aspectos semejantes, tales como: producción de proteína sérica encontradas solamente en algunas fases del desarrollo, constituyendo un patrón de diseminación y respuesta a los agentes terapéuticos.

Antes de los años 50, solamente los pacientes con los tumores germinativos estadio I fueron curados quirúrgicamente. Los demás fallecían por enfermedad progresiva debido a la falta de terapia sistémica efectiva. En 1956 Li e cols <sup>[64]</sup> demostraron la eficacia del Metotrexate en pacientes con coriocarcinoma gestacional y en 1960, los mismos autores utilizaron la combinación de Metotrexate, Clorambucil y Actinomicina D y mostraron 20% de sobrevida en pacientes con TCG testiculares diseminados. A partir de la década de los 70 fueron introducidos agentes quimioterapicos mas efectivos para tratamiento de los TCG, y estudios con combinaciones de esos agentes mostraron respuesta significativa en enfermedades avanzadas. Como los TCG son tumores raros en la infancia las informaciones al respecto de la respuesta de esos tumores a la quimioterapia fueron obtenidos en adultos. Un aumento significativo en la sobrevida fue alcanzado a partir de 1969, con la combinación de Vincristina, Actinomicina D y Ciclofosfamida (VAC). Varios autores, tales como Cangir (1978) <sup>[65]</sup>, Gershenson (1985)<sup>[66]</sup> y Slayton (1985)<sup>[67]</sup> entre otros, también reprodujeron los mismos resultados.

Posteriormente, varios agentes fueron aisladamente conocidos como efectivos en promover respuestas tumorales, y combinaciones de esos agentes mostraron efectos sinérgicos, mejorando la tasa de respuesta tumoral. En 1972, el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, de New York, introdujo el protocolo VAB-I (Vimblastina, Actinomicina D e Bleomicina), mostrando 47% de respuesta completa y parcial y sobrevida libre de enfermedad de 13%. Las series de protocolos VAB (VAB II al VAB VI), donde fueron incorporadas otras drogas (Adriamicina, Ciclofosfamida y Cisplatina) alcanzaron una sobrevida libre de enfermedad de 60% (Golbery, 1979)<sup>[68]</sup>.

La Vecchia e cols (1983) <sup>[69]</sup> relatan un estudio de 91 niñas con TCG de ovario excluidos los disgerminomas. La sobrevida libre de enfermedad en 5 años fue de 29% en 77 niñas que no recibieron quimioterapia adjuvante (o que la recibieron inadecuadamente) y 86% en 14 pacientes tratados con VAC o PVB (Cisplatina, Vimblastina y Bleomicina).

### 6.1.1. CISPLATINA – IMPACTO EN LA ERA MODERNA EN EL TRATAMIENTO DE LOS TCG

Las combinaciones quimioterapicas incluyendo Cisplatina, representaron uno de los mayores avances en el tratamiento de los TCG (Einhorn, 1977 y 1981) [70][71]. Para los tumores ovarianos, la comparación de las combinaciones PVB (Cisplatina, Vimblastina y Bleomicina) con VAC (Vincristina, Actinomicina D y Ciclofosfamida) mostro superioridad al esquema PVB. La sobrevida en 1 año en los pacientes E I fue de 73% con VAC y 100% con PVB. Para pacientes en estadio II y E III recidivados la sobrevida en 1 año fue de 65% para el VAC y 100% para PVB (Harms, 1986) [72].

La superioridad del esquema con Cisplatina fue reproducida en trabajos con niños y descrita por Pinkerton (1986)[73] entre otros autores. Pacientes con falla a la quimioterapia previa mostraron respuesta al Etoposide (Fitzharris, 1980)[74]. Schabel e cols (1979)[75] mostraban en la misma época sinergismo de acción entre Cisplatinum y Etoposide, Culine e cols (1997)[76] mostraron sobrevida de 74% con acompañamiento de 6 años para pacientes tratados en el Instituto Gustave Roussy en el período de tratamiento entre Septiembre 1980 a Diciembre de 1992. En 40 pacientes la quimioterapia con esquema basado en Cisplatina fue realizada como terapia inicial, de estas 24 recibieron quimioterapia como neoadyuvante (23 vivas en el momento del análisis). En 14 pacientes la quimioterapia fue realizada después de la recidiva, siendo que 8 (57%) se encontraban vivas en el momento de la evaluación.

Desde entonces, varios fueron los grupos de estudio envolviendo protocolos clínicos para el tratamiento con Cisplatina y los niños fueron tratados en estos estudios. Repetimos aquí, abajo la tabla 3 que preenta los principales estudios en pediatría publicados en la literatura en los últimos 40 años y hay 30 con estudios donde la Cisplatina fue incorporada a los esquemas de tratamiento.

**Tabla 17.** Apresentação de los diferentes esquemas de tratamiento utilizados en pediatria para portadores de TCG malignos colocados en forma cronológica y publicados en la literatura en las últimas décadas (\*)

Esquema	Tipo tumor/período De tratamento	Numero Pacientes	Sobrevida Livre doença	Ano publicação	Autor
VAC	Ovário (1962-1977)	21	81	1978	Cangir et al.
PVB	Gonadal, extra gonadal (1979-1987)	16	87	1989	Mann et al.
JEB	Extragonadal (1986-1988)	46	87	1990	Pinkerton et al.
PVB	Testículo (1982-1992)	34	97	1994	Haas et al.
EPO/VAC	Gonadal, extragonadal (1987-1993)	11	-	1996	Frazier et al.
JEB	Gonadal, extragonadal (1989-1995)	19	68	1998	Mann et al.
PEB	Gonadal (1990-1995)	140	93	2004	Rogers et al.
HD-PEB	Gonadal (1990-1996)	67	94	2004	Cushing et al.
VAB VI Modificado	Gonada, extragonadal (1983-1986)	21	42	2008	Lopes et al.
EPO/VAC	Gonadal, extragonadal (1987-1991)	22	53	2008	Lopes et al.
HD-PE (Protocolo TCG-91) PEI	Gonadal, extragonadal, (Grupo de alto risco) (1991-1998)	36	83	2009	Lopes et al.
(Protocolo TCG-99) 4 ciclos PEI (BR) 6 ciclos PEI (PR)	Gonadal/extragonadal (Grupo de alto risco) (1999-2007)	86 (BR) e 43 (PR)	62,5 (BR) 73,4 (PR)	2016	Lopes et al.

V=O-Vincristina, A-Actinomicina D, C-Ciclofosfamida, P-Platiran, V-vimblastina, B-bleomicina, J-Carboxiplatina, E-etoposide, HD-High Dose=altas doses BR= Bom Respondedor e PR= Pobre Respondedor

**Fonte:** Lopes 2011, Tese Livre Docência, USP-SP (\*inclusão da publicação 2016 do protocolo TCG-99 à figura original publicada em 2011) [77]

## 6.1.2 BLEOMICINA – USO CONTROVERSO

Willians e cols (1987) <sup>[78]</sup> mostraron que la terapia con BEP (Bleomicina, Cisplatina y etoposide) presento mayor índice de remisión completa y mayor sobrevida em pacientes com enfermedad avanzada. El trabajo demostró que el grupo tratado con BEP presento menos toxicidad neuromuscular y la terapéutica fue mas eficaz. La toxicidad de Bleomicina en el grupo etário pediátrico fue descrita por varios autores y entre ellos cangir e cols (1982)<sup>[79]</sup>. En la literatura, podemos encontrar trabajos que muestran que la Bleomicina no es un componente necesario para la quimioterapia de los TCG. Samson e cols (1986)<sup>[80]</sup>, relataron que la combinación Vimblastina, Cisplatina y Etoposide fue equivalente a la combinación Vimblastina, Cisplatina y Bleomicina en tumores avanzados y produjo significativa disminución en la toxicidad pulmonar, dermatológica y de mucosa. En el mismo año, Levi e col (1986)<sup>[81]</sup>relataban que Vimblastina y Cisplatina asociadas eran equivalentes a la Vimblastina, Cisplatina y Bleomicina en pacientes con tumores avanzados.

Estudio colaborativo del Pediatric Oncology Group con el Children Cancer Group (POG/CCG) fue conducido de 1990 a 1996, comparando la toxicidad y sobrevida libre de enfermedad en pacientes debajo de 21 años, protadores de tumores gonadales estadios III y IV (Giller, 1998)<sup>[82]</sup>.

Posteriormente un nuevo estudio fue diseñado para los pacientes estadio III y estadio IV adicionando Ciclofosfamida al PEB mostrando ser factible, sin embargo con número reducido de pacientes el estudio se mostro factible mostrando una sobrevida de 74%. (Malogolowkin *Pediatr Blood Cáncer*. 2013 October;60 <sup>[83]</sup>.

La matoria de los TCG son extremadamente sensibles a la quimioterapia, y la Cisplatina constituye el agente mas efectivo en el tratamiento. Otros fármacos, tales como Etoposide, Vimblastina, Bleomicina, carboplatina, Ifosfamida y mas recientemente Paclitaxel, también tienen actividad comprobada. Con base en esta experiencia, varios regímenes multiagentes fueron desarrollados, que generalmente incluyen Cisplatina y Etoposide (PE) en combinación con Bleomicina o Ifosfamida. Algunos datos demostraron que particularmente en lactantes y niños muy pequeños, la bleomicina puede estar asociada a toxicidad grave <sup>[84]</sup>.

En el protocolo TCG 1991 introducimos un abordage padrón del tratamiento adaptada al riesgo y basada en respuesta para TCG pediátricos en el Brasil, usando como tratamiento quimioterapicos dos medicamentos: Platina y Etoposide (PE), sin la bleomicina para riesgo intermedio <sup>[84]</sup>. Encuanto que pacientes de alto riesgo con una respuesta parcial recibieron PE (3 ciclos) e Ifosfamida, Vinblastina y Bleomicina (3 ciclos). La sobrevida global en 5 años para pacientes con alto riesgo – respuesta completa tratados apenas con PE fue de 83,3%, y la sobrevida global en 5 años

fue de 58,8% para pacientes con alto riesgo – respuesta parcial que recibieron PE mas Ifosfamida, Vimblastina y Bleomicina [84].

En el protocolo subsecuente TCG 99, ampliamos la investigación de este abordaje, adaptando el número y el tipo de ciclos de quimioterapia para pacientes con riesgo intermedio y alto riesgo con base en la respuesta a la quimioterapia inicial. En comparación con la terapia en el TCG 91, el tratamiento basado en la respuesta y al riesgo, el TCG 99 incluyó menos ciclos de quimioterapia y menores dosis acumuladas de PE para pacientes con respuestas completa a quimioterapia inicial. Además de eso, reducimos los días de administración de quimioterapia de 5 a 3 días por ciclo. Nuestros resultados indicaron que la reducción de la terapia con dos medicamentos no comprometió el resultado en cuanto a la sobrevida. Es reconfortante anotar que la terapia con PE en riesgo intermedio y con buena respuesta (dosis acumulada reducida), registra excelentes resultados, incluyendo la Bleomicina apenas para malos respondedores. Fue adicionado Ifosfamida, PEI, para pacientes de alto riesgo. En conclusión, nuestro estudio TCG 99, produjo excelentes resultados para pacientes con TCG riesgo intermedio [84].

### **6.1.3 CARBOPLATINA: SI O NO ?**

La descubierta de los regímenes de quimioterapia con Cisplatina en la década de 1970 para tumores de células germinativas malignos mejoro substancialmente el pronóstico y estableció el papel crucial de la Cisplatina em el tratamiento. Sin embargo, el uso de Cisplatina causa un riesgo de efectos tardíos, incluyendo no solamente nefrotoxicidad si no, neurotoxicidad, ototoxicidad, enfermedades cardiovasculares y segundas neoplasias. Por este motivo, varios ensayos clínicos en adultos con tumores de células germinativas malignos pasaron a comparar Cisplatina con Carboplatina. Esos ensayos en general observaron un resultado inferior de la carboplatina y la quimioterapia con base de cisplatina fue considerada como padrón.

Sin embargo, la Carboplatina cuando fue utilizada en dosis mas elevadas, se asoció a buenos resultados. Por tanto, encontrar la manera en reducir la toxicidad de cisplatina ha sido un importante objetivo de investigación para los grupos cooperativos en pediatría, principalmente el grupo inglés, que desde la década de los noventas substituyo la Cisplatina por la Carboplatina. En u estudio de 137 pacientes menores de 15 años con tumores de testículos y ovario alcanzaron una sobrevida global en 5 años de 100 y 92,3%, respectivamente.

Esas diferencias en los resultados y variaciones en la práctica llevaron a cuestionar si la experiencia de ensayos en adultos debe ser aplicada para todos los niños, o si la Carboplatina, aún

puede tener un papel en el tratamiento de la infancia. Frente a eso, basado en una estratificación de riesgo y sistema de estadiamiento único, en grupos mayores de pacientes, esa será la nueva propuesta del grupo Magic, que randomizaron PEB con JEB, en pacientes menores de 11 años con estadio clínico de II – IV <sup>[85]</sup>.

## 6.2 TERATOMAS – PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA Y CIRUGIA

Cerca del 40% de los TCG son teratomas (TM- maduros o TI- inmaduros). La mayoría aparece en la región sacrocoxigea al nacimiento y son tumores benignos (deben ser resecados inmediatamente y completamente). En niños con más de 4 meses de edad, 50% de los teratomas tienen componente maligno (tejido de tumor de seno endodérmico o carcinoma embrionario).

El teratoma sacrocoxigeo surge de las pluripotentes y tiene tejido de las tres capas embriológicas: endodermo, mesodermo y ectodermo <sup>[86]</sup>. Es un tumor raro con una incidencia de aproximadamente 1: 35000 a 1:40000 en nacidos vivos, sin embargo, aún es el TCG más común de la niñez y de la primera infancia <sup>[86]</sup> y los pacientes del sexo femenino son 4 veces más afectadas <sup>[86]</sup>.

Con técnicas de imagen mejoradas, los teratomas sacrocoxigeos son diagnosticados en el periodo prenatal. Fue relatado que más de 40% de los pacientes con teratomas sacrocoxigeos son detectados entre 22 y 36 semanas de gestación en algunos países occidentales <sup>[86]</sup>. El diagnóstico pre-natal mejora el manejo perinatal de esas lesiones y especialmente los teratomas que pueden beneficiarse de intervención fetal. Una revisión pre-natal completa, incluido ultrasonografía convencional, Doppler, ecocardiografía y RM fetal, es esencial para una consejería eficaz y gestión perinatal <sup>[86]</sup>.

En 1976 Norris e cols <sup>[86]</sup> publicaron estudios con TI grado 3. A partir de este estudio quedó recomendado en la literatura que los TI grado 3 deberían ser tratados con quimioterapia. Sin embargo, 20 años después, el CCG (Children's Cancer Group) y POG (Pediatric Oncology Group) <sup>[87]</sup> describieron que estos pacientes no presentaban el mismo índice de recidiva y que algunos pacientes recaían y otros no, dejando como pregunta cuáles eran los pacientes de riesgo para recidiva. Dos años antes de esta publicación del CCG y POG, un análisis de 142 casos de teratomas en niños fueron descritos por Bellmire e cols (1986) <sup>[84]</sup> donde estos autores encontraron 5 pacientes (4,7%) con recurrencias después de 4 meses a 2 años y medio del diagnóstico inicial. El factor de riesgo detectable para recurrencia maligna sugerido fue que los niños con teratomas sacrocoxigeos presentaron tumores del tipo IV ya que en la presentación sacral tipo IV el diagnóstico es más tardío una vez que todo tumor es exofítico. Sugiera este trabajo que parte del motivo para recidiva se daba al

diagnóstico tardío y consecuentemente mayor chance de malignización de estos tumores. De cualquier manera, era ya consenso en la literatura de que los tumores sacrocoxigeo, además de resección radical del tumor, la retirada del coxis, lo mas precozmente posible, evita recaída.

En otro estudio, la tasa de recurrencia de SCT en 173 niños fue de 11% en 3 años y fue asociado con histología maligna y resección incompleta [86]. El tamaño del tumor, clasificado según Altman y edad del diagnóstico no fueron factores de riesgo significativos. Tumores sacrocoxigeos histológicamente benignos también se pueden presentar con recurrencia maligna años después a la excisión del tumor. Una posibilidad es que los teratomas abrigan pequeños focos malignos de tumor de seno endodérmico no detectados en la primera cirugía, como muestra el estudio de Gabra HO, et al con 18% de los tumores con esta característica, teniendo la mitad de recurrencia de la enfermedad [86]. Así, una vez que los focos de tumor de seno endodérmico son identificados, hay la necesidad de expandir adecuadamente la excisión y quimioterapia después la cirugía es garantizada [86]. Alternativamente, teratomas maduros pueden tener la capacidad biológica de progresar para malignidad [86].

Desde el punto de vista histológico, el teratoma maduro tiene una tasa de recurrencia del 10%, y el teratoma inmaduro y maligno tiene menos de 33% y 18%, respectivamente [86].

En contrapartida, el artículo chino mostro que en el análisis univariada, la resección incompleta del tumor durante la cirugía e histología maligna se mostraron factores significativos de riesgo para recurrencia, y otros factores, como clasificación y tamaño del tumor, histología inmadura, edad al diagnóstico y si fue realizada la remoción del coxis, no fueron factores de riesgo para la recidiva de SCT [86].

Además del trabajo descrito por Marina e cols del CCG y POG en 1999 [88], un año antes otro estudio en niños fue descrito por Göbel e cols (1998)[89] con 780 niños de Alemania y Austria debajo de 15 años de edad con TCG; de estas 329 (42%) eran portadoras de teratomas. En cuanto a la localización de los teratomas al nacimiento, la mayoría de los pacientes presentaban tumores primarios de la región sacrocoxigea. A los 6 meses de edad, los teratomas eran predominantemente de la región testicular. Cuando los tumores primarios eran de ovario la edad de aparición ocurre en torno de los 9 a 15 años, y cuando los sitios primarios eran de otra localización los pacientes no presentaban edad predominante. La relación femenino/masculino fue de 2:1 para la región sacrocoxigea y 2,8:1 para los intracraneales. En relación al local primario, recaídas y muertes entre los 329 pacientes con teratomas se observó respectivamente: intracraneano 15 (rec 3, óbito 1), cervical 12 (2,0), mediastino 9 (0,0) gastrointestinal 3 (1,0), retroperitoneal 19 (0,0), sacrocoxigeo 132 (30,8), ovariano 81 (3,1), testicular 40 (0,0) y otros 18 (0,0). Con estos resultados, los autores apuntan el

local primario y el procedimiento quirúrgico con factores de riesgo para recidiva. En los casos donde la resección no fue considerada completa, los episodios de recidiva fueron mayores.

Los mismos autores del grupo alemán, en 2006 <sup>[90]</sup>, vuelven al asunto y comparan 214 pacientes registrados en el protocolo Makei 83/86 o 89 con 261 niños registrados en el protocolo Makei 96. Comparando las dos poblaciones el estudio mostro que: 1- La sobrevida libre de eventos (SLE) fue semejante en los dos grupos(96%), 2- La resección incompleta se mantiene como factor aislado de riesgo mas importante para recidiva (con SLE de 55%), 3- La tasa de recaída cayó de 13,9% en el primer grupo para 9,5% en el segundo grupo, 4- En el grupo de Makei 83/86/89 cuatro recién nacidos murieron por consecuencias perioperatorias y 9 niños murieron con progresión de la enfermedad y otra murió por meningitis, causa no relacionada al teratoma y 5- En el primer periodo ningún niño presento recidiva de teratoma con componente de tumor de seno endodérmico cuando cuando los niños recibían quimioterapia porque presentaban teratoma inmaduro, en contraste con el último periodo que las niñas con teratoma dejaron de ser tratadas con quimioterapia y la conducta expectante fue recomendada. En este caso, mas de la mitad de los casos que recidivaron presentaron recidiva con componnte de seno endodérmico. Estos resultados trajeron inquietudes al grupo alemán para no tratar los casos de teratomas inmaduros. El grupo alemán entonces en el nuevo protocolo iniciado a final del año 2006, oriento para tener una conducta expectante, sin embargo con un mayor rigor en el análisis de los tumores siendo recoemendado siempre la busqueda de microfocos malignos en áreas bastante representativas de todo tumor extraído.

La revisión china del proceso terapéutico utilizado en sus casos, se encontró mas de 63% de los tumores sacrocoxigeos inmaduros siendo tumores de grado III, y todos los casos de grado III recibieron quimioterapia, confirmando que la quimioterapia desenpeña un papel importante en el tratamiento de tumores inmaduros o malignos<sup>[86]</sup>.

### **Analisis conjunto de los 3 protocolos**

Abajo podemos ver varios cuadros con datos de los 405 pacientes portadores de teratoma de fueron registraron en uno de los 3 protocolos brasileros. En ellos hacemos una correlación con sitio primario, estadiamiento, metástasis y recidivas y en el final colocamos una curva estimada (Kaplan-Meyer) de los mismos pacientes.

### Histología –Teratomas- 3 protocolos

	Frecuencia	%	% acumulada
Teratoma puro	227	56,0	56,0
T.inmat I	56	13,8	69,9
T.inmat.II	29	7,2	77,0
T.inmat. III	31	7,7	84,7
Terat.mixto	62	15,3	100,0
Total	405	100,0	

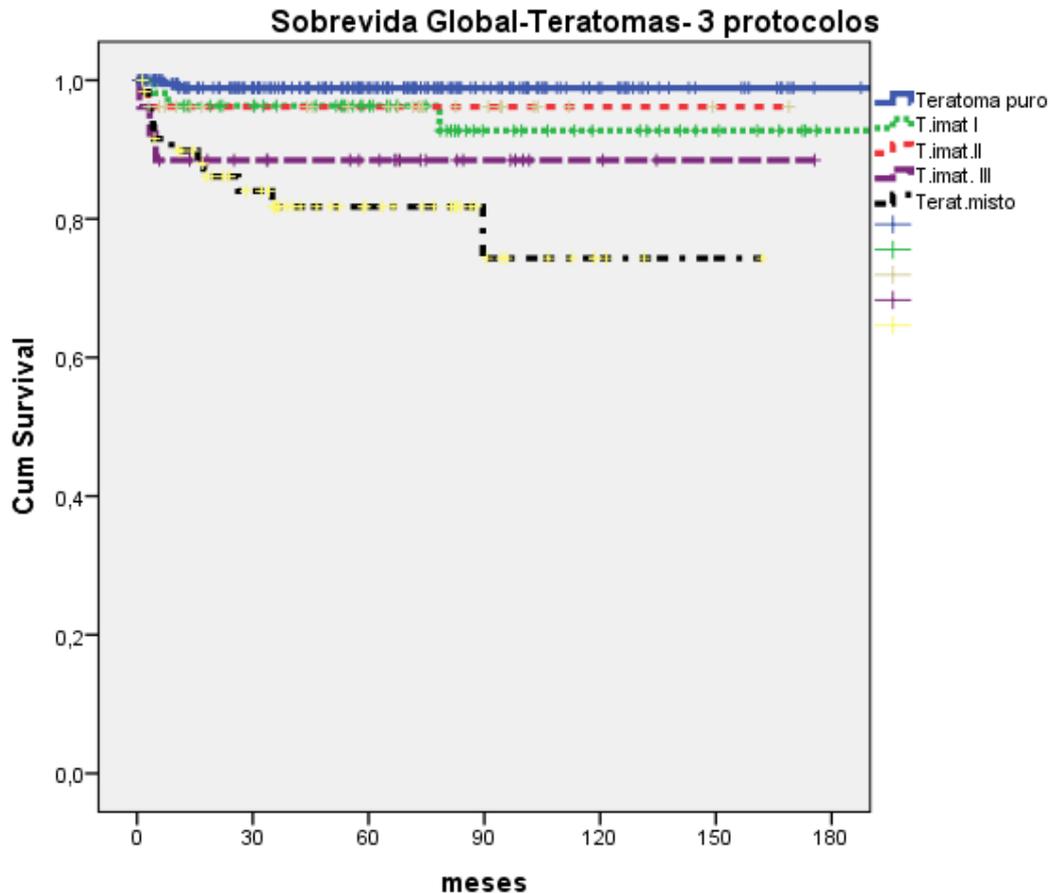
	Histología					Total
	Teratoma puro	T.inmat I	T.inmat.II	T.inmat. III	Terat.mixto	
Test.	29	8	3	3	25	68
Ovário	96	24	12	13	24	169
Sacroc.	52	15	5	6	6	84
Primário Med.	27	3	1	1	3	35
Vag.	1	0	0	0	0	1
Retro	10	2	3	6	3	24
Otro	12	4	5	2	1	24
Total	227	56	29	31	62	405

\*Considerando los datos abajo creemos que en los registros de la SOBOPE los casos de teratomas puro fueron registrados por los servicios de origen sin revisión de patologías y sin la percepción de los colegas oncólogos de que teratoma puro no puede presentar metástasis a distancia o local. De esta forma consideramos que los 14 casos que están como estadio II, III o IV y que los 5 casos registrados como teratomas puros metastásicos no fueron de echo teratomas puros. Lo que exigiría una revisión del patólogo en busca de micro focos malignos o de teratomas inmaduros.

	Histologia					Total
	Teratoma puro *	T.inmat I	T.inmat.II	T.inmat. III	Terat.mixto	
I	211	39	18	17	13	298
Estadamiento II	*7	5	5	2	4	23
III	*3	7	6	7	19	42
IV	*4	5	0	5	26	40
Total	225	56	29	31	62	403

		Histologia					Total
		Teratoma puro *	T.inmat I	T.inmat.II	T.inmat. III	Terat.mixto	
Meta al diagnóstico	No	222	48	27	25	29	351
	Si	5	8	2	6	33	54
Total		227	56	29	31	62	405

Histologia	Total N	N Muertes
Teratoma puro	203	2
T.inmat I	54	3
T.inmat.II	26	1
T.inmat. III	26	3
Terat.mixto	61	11
Overall	370	20



### Teratoma de ovário

En la infancia los TCGs son una enfermedad rara, y con componente maligno los TCGs contribuyen con apenas 3,3% de todas las enfermedades malignas registradas en el registro alemán de cáncer en la infancia. Tumores ovarianos muestran un pico de incidencia peripubertalmente [90].

Sin embargo en adolescentes de 15 – 19 años de edad, tumores malignos de células germinativas representan 9% de neoplasias. Son los tumores sólidos mas comunes y la segunda enfermedad maligna mas frecuente perdiendo frente al Linfoma de hodgkin en este grupo etario para ambos sexos. Cerca de 900 nuevos casos de tumores de células germinativas malignos son diagnosticados en los EUA todos los años en menores de 20 años de edad.

Los tumores de células germinativas de ovario, típicamente presentan inicio gradual de distensión abdominal, dolor y masa pélvica palpable. El dolor agudo grave generalmente sugiere torción, ruptura o hemorragia dentro del tumor.

Una característica particular de teratomas inmaduros de ovario es la Gliomatosis peritoneal, en la cual existen implantes de tejido glial maduro en el peritoneo.

El diagnóstico diferencial de tumor ovariano en niñas puede incluir quistes ovarianos benignos, tumores estromales del cordón sexual o mas raramente carcinoma epitelial de ovario del tipo adulto [85].

Los teratomas serán estratificados de acuerdo con los riesgos de recaídas, basados en los siguientes parámetros:

- ✓ Sitio primario
- ✓ Histología (grado de inmadurez y presencia de microfocos de componente maligno )
- ✓ Marcadores tumorales
- ✓ Resección quirúrgica

**Favorable:** Pacientes con teratomas puros de ovarios (grado 0-III), totalmente resecado (R0), serán tratados con observación clínica y radiológica mensual por 6 meses y a cada 2 meses hasta 1 año.

**Indeterminado:** Pacientes con teratomas puros de ovario (Grado 0-III), y resección quirúrgica con restos microscópicos (R1) o macroscópicos (R2) serán monitorizados con observación clínica, radiológica y marcadores mensualmente por 6 meses, y cada 2 meses hasta 1 año.

Esta estrategia terapéutica de observación clínica, radiológica y marcadores mensualmente por 6 meses y cada 2 meses hasta completar el primer año.

Esta estrategia terapéutica también será realizada para los teratomas con microfocos de tumores malignos, totalmente resecados o con restos quirúrgicos microscópicos, pues este grupo de pacientes potencialmente presentan mayor riesgo de recurrencia cuando son comparados con el grupo de teratomas sin foco de tumor maligno.

**Desfavorable:** Debido al alto riesgo de recaída con malignidad, resección quirúrgica incompleta con restos macroscópicos (R2) de teratomas con micro focos de tumores malignos deberán ser tratados con quimioterapia adyuvante de acuerdo con el protocolo de TCG maligno.

Basados en estos estudios anteriores la incidencia de progresión de los teratomas con resección quirúrgica incompleta depende de la localización del tumor (gonadal <5%) y grado de inmadurez (grado 0 y I +/- 30%).

**Tabla 18.** Estrategia terapéutica para los teratomas maduros o inmaduros (grados 0-III) de acuerdo con la resección quirúrgica e histología (AFP o BHCG normales)

	Resección	Microfocos malignos	Grupo de riesgo	Tratamiento
Teratoma	R0 ou R1	no	Favorable	AC mensual 6m
Grau 0-III		si	Indeterminado	AC mensual 6m
Gonadal ou	R2	no	Indeterminado	AC mensual 6m
Extra gonadal		si	Desfavorable	QT

El teratoma de ovário con implantes peritoneales (gliomatosis peritoneal) → FIGO 1c = tratamiento quirúrgico y acompañamiento clínico y radiológico mensual por 6 meses.

Teratomas con marcadores tumorales elevados → tratamiento como tumor de células germinativas maligno, aunque no tenga descripción de microfocos malignos por anatomopatología.

**Observación:** En caso que el paciente con teratoma maduro o inmaduro con microfocos malignos presente recidiva, deberá ser notificado al comité de TCG inmediatamente para que este grupo de pacientes sea monitoreado durante el estudio. Si hay índice de recidiva superior a 50% será necesario rediscutir el tratamiento, pues sólo se justifica adicionar quimioterapia si hay recaída en mas de la mitad de los casos pues el índice de sobrevida después de una recaída o progresión de la enfermedad en 3 años >\_ 95%.

### Análisis de los teratomas de ovário en os tres estudios brasileiros

Abajo representamos en cuadro y curva de sobrevida los 169 casos de teratomas de ovário matriculados en uno de los tres protocolos brasileiros.

	Frecuencia	%	% acumulada
Teratoma puro	96	56,8	56,8
T.inmat I	24	14,2	71,0
T.inmat.II	12	7,1	78,1
T.inmat. III	13	7,7	85,8
Terat.mixto	24	14,2	100,0
Total	169	100,0	

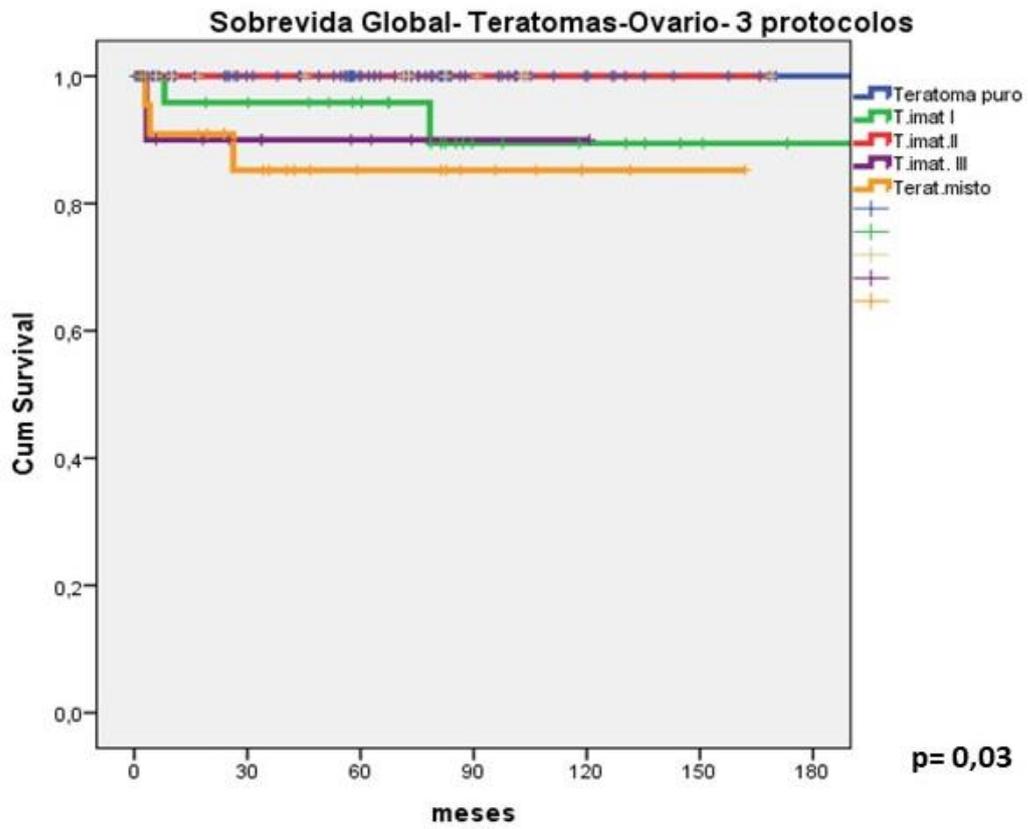
Consideremos que el caso que esta como estadio II no es de hecho teratoma puro. Lo que exigiría una revisión del patólogo en busca de microfocos malignos o sería teratoma inmaduro o no sería metastasico (dependiendo de la revisión del radiólogo).

	Estadamiento				Total
	I	II*	III	IV	
Teratoma puro*	95	*1	0	0	96
T.inmat I	17	1	3	3	24
T.inmat.II	6	2	4	0	12
T.inmat. III	6	1	3	3	13
Terat.mixto	8	1	7	8	24
Total	132	6	17	14	169

	Metástasis al diagnóstico		Total
	Não	Sim	
Teratoma puro	96	0	96
T.inmat I	20	4	24
T.inmat.II	10	2	12
T.inmat. III	9	4	13
Terat.mixto	13	11	24
Total	148	21	169

	Recidiva/Recaída		Total
	No	Si	
Teratoma puro	92	0	92
T.inmat I	20	3	23
T.inmat.II	12	0	12
T.inmat. III	11	1	12
Terat.mixto	22	2	24
Total	157	6	163

	Total N	N muertes
Teratoma puro	83	0
T.inmat I	24	2
T.inmat.II	11	0
T.inmat. III	10	1
Terat.mixto	23	3
	151	6



## Teratoma de testículo

### **Análisis de los teratomas de testículos en los 3 estudios brasileiros.**

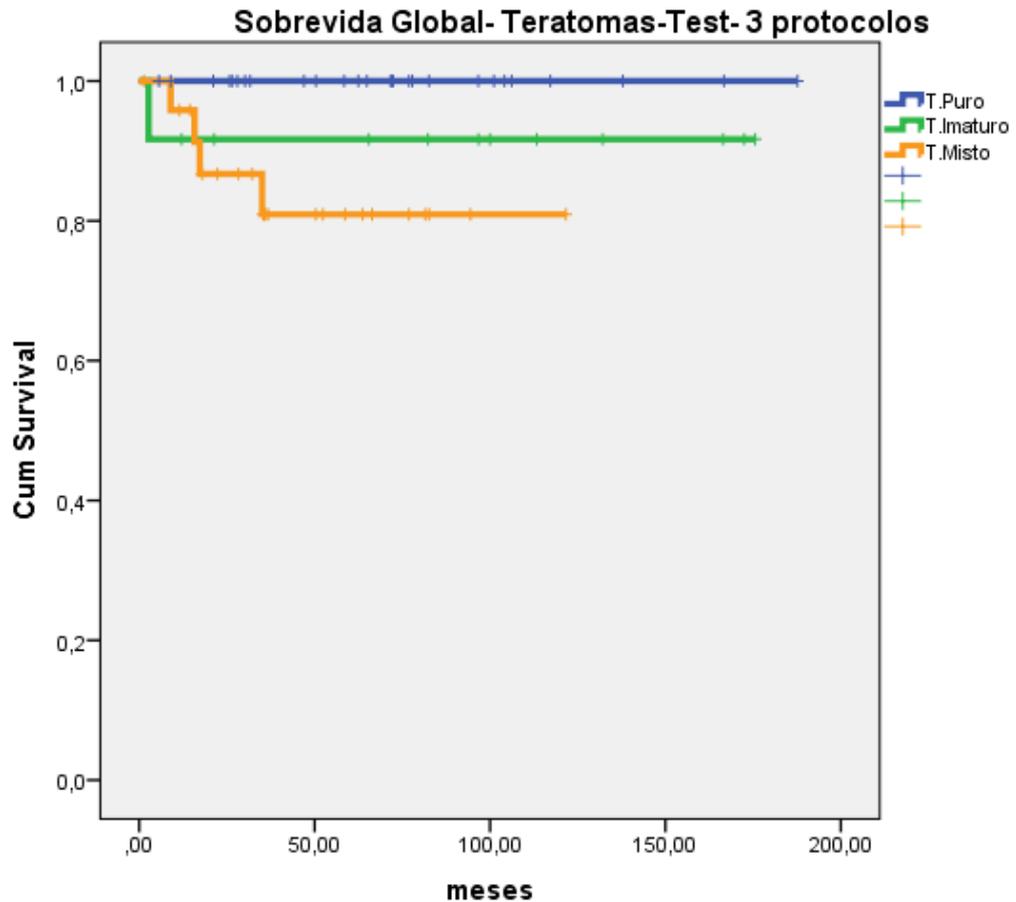
Abajo representamos en cuadros y curvas desobrevida los 68 casos de teratomas de testículo matriculados en uno de los tres protocolos brasileiros.

	Frecuencia	%	% acumulada
Teratoma puro	29	42,6	42,6
T.inmad I	8	11,8	54,4
T.inmad.II	3	4,4	58,8
T.inmad. III	3	4,4	63,2
Terat.mixto	25	36,8	100,0
Total	68	100,0	

\*Considero que los 3 casos que están como estadio II, III o IV y que los 2 casos registrados como teratomas puros metastasicos no fueron de echo teratomas puros. Lo que exigiría una revisión del patólogo en busca de microfocos malignos o sean teratomas inmaduros.

	Estadiamento				Total
	I	II*	III*	IV*	
Teratoma puro*	26	*1	*1	*1	29
T.inmad I	6	0	0	2	8
T.inmad.II	1	1	1	0	3
T.inmad. III	1	1	0	1	3
Terat.mixto	4	2	4	15	25
Total	38	5	6	19	68

	Metástasis al diagnóstico		Total
	No	Si*	
Teratoma puro*	27	2	29
T.inmad I	7	1	8
T.inmad.II	3	0	3
T.inmad. III	2	1	3
Terat.mixto	8	17	25
Total	47	21	68



### Teratoma sacrocoxigeo

#### **Análisis de los teratomas sacrocoxigeos en los 3 estudios brasileiros**

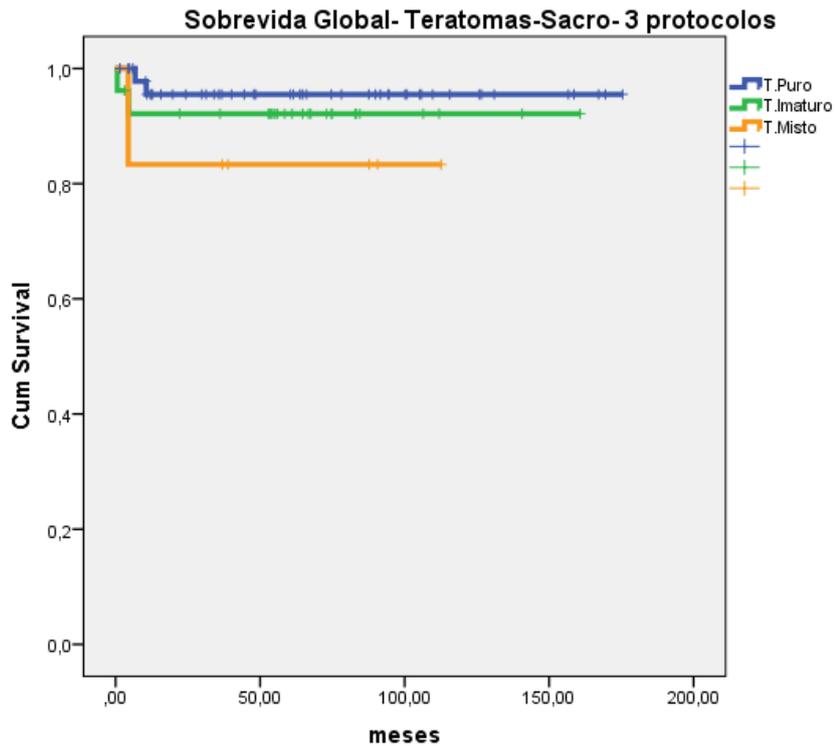
Abajo representamos en cuadros los 84 casos de teratomas sacrocoxigeos matriculados en uno de los tres protocolos brasileiros

	Frecuencia	%	% acumulada
Teratoma puro	52	61,9	61,9
T.inmad I	15	17,9	79,8
T.inmad.II	5	6,0	85,7
T.inmad. III	6	7,1	92,9
Terat.mixto	6	7,1	100,0
Total	84	100,0	

\*Consideremos que los 3 casos que están como EII, IV y que el caso registrado como teratoma puro metastasico no es de echo teratoma puro. Lo que exigiría una revisión del patólogo en busca de microfocos malignos o serán teratomas inmaduros.

	Estadamiento				Total
	I	II*	III	IV*	
Teratoma puro*	47	*2	0	*1	50
T.inmad I	8	4	3	0	15
T.inmad.II	5	0	0	0	5
T.inmad. III	4	0	1	1	6
Terat.mixto	0	1	3	2	6
Total	64	7	7	4	82

		Metástasis al diagnóstico		Total
		Não	Sim	
	Teratoma puro	51	1	52
	T.inmad I	12	3	15
	T.inmad.II	5	0	5
	T.inmad. III	5	1	6
	Terat.mixto	4	2	6
Total		77	7	84
		Recidiva/Recaída		Total
		Não	Sim	
	Teratoma puro	47	2	49
	T.imat I	12	3	15
	T.imat.II	4	0	4
	T.imat. III	6	0	6
	Terat.misto	6	0	6
Total		75	5	80



## Teratoma de retroperitoneo

### **Análisis de los Teratomas de retroperitoneo en los 3 estudios brasileiros**

Abajo representamos en cuadros los 24 casos de teratomas de retroperitoneo matriculados en uno de los tres protocolos Brasileiros

	Frecuencia	%	% acumulada
Teratoma puro	10	41,7	41,7
T.inmad I	2	8,3	50,0
T.inmad.II	3	12,5	62,5
T.inmad. III	6	25,0	87,5
Terat.mixto	3	12,5	100,0
Total	24	100,0	

\*Consideramos que el caso que esta en E IV y que el caso registrado como teratoma puro metastasico no es de echo teratoma puro. Lo que exigiría una revisión del patólogo en busca de microfocos malignos o serán teratomas inmaduros.

	Estadamiento				Total
	I	II	III	IV*	
Teratoma puro*	9	0	0	1	10
T.inmad I	1	0	1	0	2
T.inmad.II	2	1	0	0	3
T.inmad. III	3	0	3	0	6
Terat.mixto	0	0	2	1	3
Total	15	1	6	2	24

	Metástasis al diagnóstico		Total
	No	Si*	
Teratoma puro*	9	1	10
T.inmad I	2	0	2
T.inmad.II	3	0	3
T.inmad. III	6	0	6
Terat.mixto	1	2	3
Total	21	3	24

	Recidiva/Recaída		Total
	Não	Sim	
Teratoma puro	10	0	10
T.imat I	2	0	2
T.imat.II	3	0	3
T.imat. III	4	1	5
Terat.misto	2	1	3
Total	21	2	23

### 6.3 GLIOMATOSIS PERITONEAL

La Gliomatosis Peritoneal (GP), es una condición rara, descrita en asociación con teratomas inmaduros y con el síndrome del crecimiento del teratoma <sup>[91]</sup> y, menos frecuente con teratomas maduros <sup>[92]</sup>. Ocurre comúnmente en niñas jóvenes, estando la mayoría de los 100 casos descritos en este rango, asociados a teratomas ovarianos inmaduros <sup>[93]</sup> y en casos raros, pudiendo ser encontrado en hombres <sup>[92]</sup>. Es caracterizado por múltiples implantes peritoneales nodulares o

miliares, compuestos por una glía benigna y madura. Los implantes son ávidos por 18-F FDG, siendo realizados en el FDG-PET CT <sup>[91]</sup>. La patogénesis de los nódulos es generalmente atribuida a semillas peritoneales originarios de la rotura del teratoma primario, sin embargo hay evidencia de que los implantes tienen diferencias genéticas en relación al tumor primario <sup>[94]</sup>.

Como tienen una tasa de incidencia extremadamente baja, no hay orientaciones ampliamente aceptadas en cuanto al método por el cuál esos pacientes deben ser tratados. Desde que la enfermedad fue descrita por primera vez por Neuhauser en 1906, han sido bien documentados que GP, cuando es benigna, no afecta negativamente la sobrevida global de los pacientes. La presencia de GP, sin embargo esta relacionada ha mayor tasa de recidiva precoz, tumores mayores y valores mas elevados de CA-125 pré operatório <sup>[95]</sup>. Implantes gliales asociados con la enfermedad pueden permanecer estables por largos periodos de tiempo, o pueden desaparecer completamente, no modificando el estadio o alterando el pronóstico. Por la dificultad de resección completa, es indicado un abordage quirúrgico conservador <sup>[93]</sup>. Se sugiere, sin embargo, un seguimiento a largo plazo en los pacientes con GP, debido al riesgo potencial de malignización <sup>[92]</sup>.

#### **6.4 SINDROME DEL CRECIMIENTO DEL TERATOMA**

El síndrome del crecimiento del teratoma fue descrito por primera vez por Logothetis y cols en 1982 <sup>[96]</sup>, donde los autores observaron el aumento del volumen tumoral debido al componente de teratoma maduro <sup>[96a]</sup>. De acuerdo con Logothetis, tres criterios son necesarios para definir este síndrome:

1. Normalización de los marcadores tumorales (alfa-fetoproteína, beta-HCG), anteriormente elevados
2. Aumento del tamaño tumoral durante y después de la quimioterapia
3. Ausencia de cualquier componente histológico que no sea teratoma maduro en la pieza quirúrgica.

Aun existen dos hipótesis principales sobre la formación del síndrome del crecimiento del teratoma siendo la primera cuando cuando la quimioterapia transforma las células malignas en elementos “teromatosos” benignos. Y la segunda hipótesis es cuando la quimioterapia destruye solamente las células malignas dejando a las demás quimio resistentes. Sin embargo aún hay mucha incertidumbre en relación a este síndrome debido al número limitado de casos descritos en la

literatura [96.a]. Amsalem Et al. Concluyo que estas dos investigaciones eran probablemente el mismo evento [96b].

La del síndrome de crecimiento del teratoma de acuerdo con los escasos relatos de la literatura corresponde a 2-7% de los casos de TCG. El crecimiento puede ocurrir en el sitio primario o en locales metastásicos [97]. Los sitios más comunes incluyen peritoneo, retroperitoneo, mesenterio, pulmón y mediastino. Sin embargo, peritoneo es el sitio más común del síndrome, seguido por TCG de ovario [97a] y ellos pueden dar metástasis para cualquier lugar, particularmente retroperitoneo, mediastino y región cervical. Afecta típicamente adolescentes y adultos jóvenes.

Su patogénesis no es completamente comprendida y el diagnóstico sólo puede ser echo con certeza después del examen patológico completo. La cirugía es el único tratamiento recomendado y el reconocimiento precoz deste síndrome es esencial, pues ofrece esperanza para resección curativa y evita el uso de quimioterapia ineficaz. La resección completa es uno de los principales factores que predispone el pronóstico [66]. Andre et al [66] relato una tasa de recurrencia del 4% en el caso de resección total y 83% en las resecciones parciales para síndrome de crecimiento de teratoma. La supervivencia en 5 años es de 89% cuando hay resección quirúrgica completa. La resección incompleta implica unas altas tasas de recidivas [98].

De acuerdo con los datos de la literatura, las complicaciones son generalmente debido a la compresión de órganos por el teratoma: compresión del mesenterio con necrosis intestinal, insuficiencia renal debido a la compresión ureteral, obstrucción intestinal y obstrucción de la vía biliar [97].

No ha sido establecido un protocolo de gestión padronizado, pero Byrd et al. Propusieron un flujograma (figura 19).

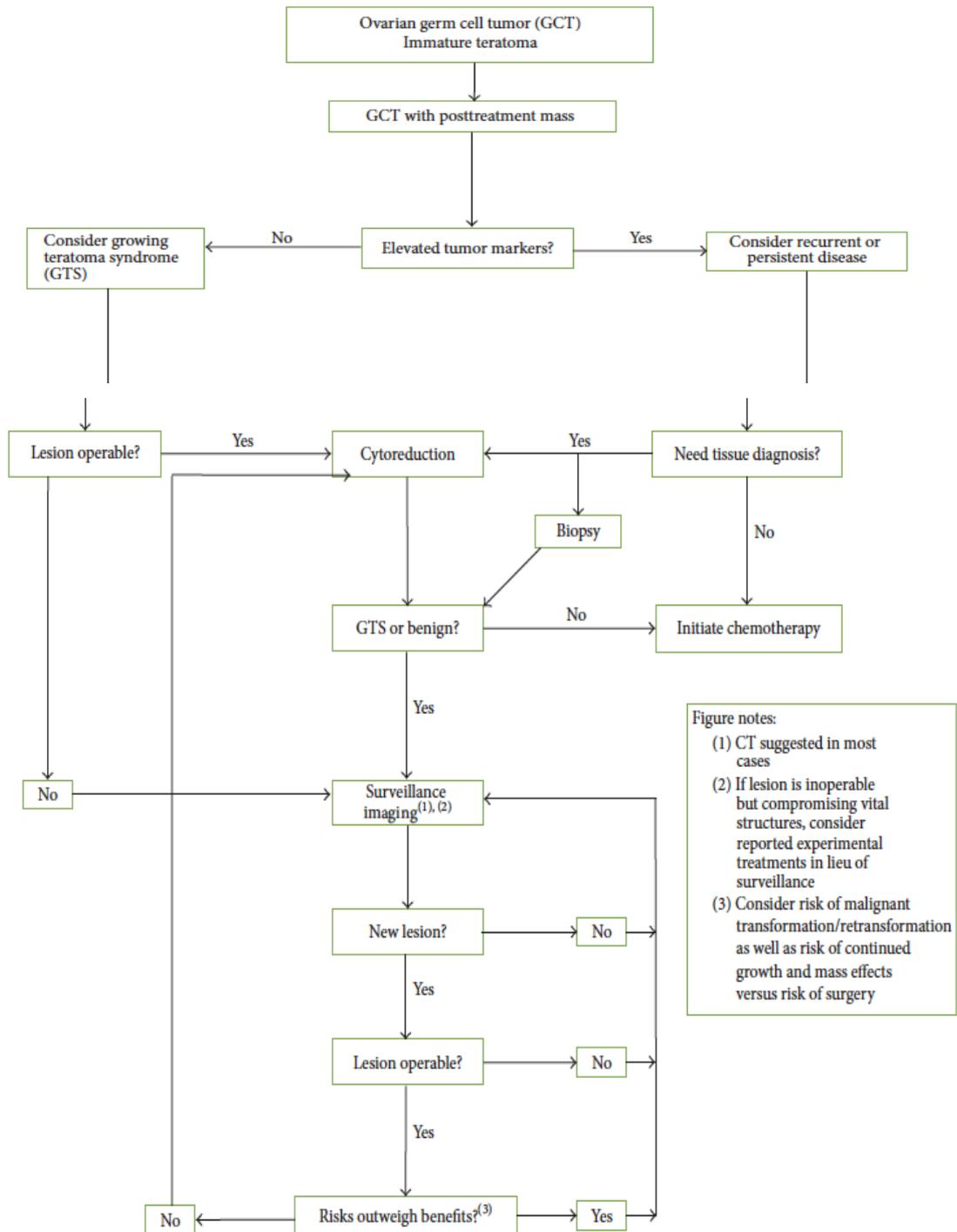


FIGURE 5: Algorithm suggested for management of pediatric female patients with ovarian germ cell tumors following initial resection of immature teratoma and completion of therapy. GCT, germ cell tumor; GTS, growing teratoma syndrome. Modified from Byrd et al. with permission.

**Fuente: Byrd et al.**

El crecimiento progresivo del tumor puede ser fatal si la cirugía no fuese viable porque los teratomas son difícilmente sensibles a la quimioterapia y a la radioterapia. Por ese motivo, una tentativa de tratamiento individual con potenciales antiangiogénicos puede valer la pena.

Es relatado que el medicamento Palbociclib, un inhibidor de Kinasas ciclina-dependientes (CDK- 4 y 6), puede estabilizar la vascularización del tumor en pacientes pediátricos, como fue descrito en teratomas intracranianos. Esa inhibición de CDK 4/6 bloquea la síntesis de DNA prohibiendo la progresión del ciclo celular de la fase G1 a S. el efecto secundario principal parece ser neutropenia que es reversible. Fue especialmente eficaz en teratomas que expresan pRB (proteína de retinoblastoma). En una investigación posterior con el uso de Palbociclib en pacientes con síndrome de crecimiento del teratoma presento disminución en el número de eventos clínicos relacionados con las principales enfermedades, así como el número medio de meses de supervivencia sin progresión de masas en los teratomas sin resecabilidad. Metástasis inoperables fueron tratadas con bevacizumab e inhibidores de cinasa dependientes de ciclina, así el marcador AFP retorno a un intervalo normal. Interferón-alfa fue usado con suceso en tumores no resecables para impedir su crecimiento por un largo periodo de tiempo con base sus propiedades antiangiogénicas y antiproliferativas por su modulación inmunológica.

En el contexto del teratoma de ovario inmaduro tratado con quimioterapia, una tasa de crecimiento rápido en la presencia de normalización de los marcadores tumorales séricos deben suscitar sospecha del síndrome <sup>[99]</sup>.

## PARTE II

### 7. OBJETIVOS DEL PROTOCOLO TCG 2017

Padronizar y orientar la conducta terapéutica, empleándose solamente cirugía para los pacientes considerados bajo riesgo y quimioterapia en los pacientes clasificados como riesgo intermedio y alto riesgo.

#### 7.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS

##### 7.1.1 Teratoma

Evaluar la evolución de los pacientes correlacionando el sitio primario del tumor, la resecabilidad quirúrgica, la histología (grado de inmadurez y presencia de micro-focos de componentes malignos) y la presencia o no de marcadores tumorales.

La central de revisión de anatomía patológica constituye una parte esencial en este protocolo y sirve para prospectivamente identificar micro-focos de componentes malignos. Estas informaciones, además de los datos clínicos y laboratoriales (ex: marcadores tumorales) pueden ser utilizados para diferenciar los teratomas con curso clínico benigno de los teratomas con micro-focos de tumores malignos.

##### 7.1.2 TCGs malignos

#### Sin quimioterapia

- Comparar la sobrevida libre de eventos y sobrevida global de las pacientes con tumor de ovario Ia, Ib y Ic FIGO, cualquier subtipo histológico, que serán tratadas con cirugía y observación clínica con datos histológicos de los TCG-91 y TCG-2008

- Comparar la sobrevida libre de eventos y sobrevida global de los pacientes con tumores extragonadales E I, cualquier subtipo histológico, que serán tratados con cirugía y observación clínica, con los datos históricos de los TCG 91, y TCG-2008.

### **Quimioterapia**

- Evaluar el impacto en la sobrevida global y libre de enfermedad para los pacientes con tumores gonadales Estadio IV debajo de 11 años de edad que fueron tratados como riesgo intermedio y comparar con los protocolos anteriores donde estos pacientes fueron tratados como alto riesgo.
- Evaluar el papel del TIP en los pacientes tratados como Riesgo Intermedio considerados pobres respondedores en la última re-evaluación, después de 4 ciclos de PE, que mantuvieron tumor viable resecable.
- Evaluar el papel del TIP en los pacientes tratados como Alto Riesgo considerados pobres respondedores en la última re-evaluación, después de 5 ciclos de PEI, que mantuvieron tumor viable, resecable.

### **Cirugía**

- Analizar si las recaídas serán mayores en pacientes con resección quirúrgica completa macroscópicamente, pero con tumor microscópico positivo (R1), cuando comparadas con pacientes con resección completa (R0).
- Analizar el papel de la cirugía de re-estadiamiento cuando los pacientes fueran operados inicialmente en centros no oncológicos, evitando así subestadiamiento.
- Analizar la influencia de la localización (coccix, otras localizaciones extragonadales y gonadales) con el grado histológico, grado de inmadurez G0, I, II o III (en general el riesgo de recaída maligna bien como recaída, es mayor en teratomas sacrococigeos con restos macroscópicos (R2), con inmadurez grado II o III, cuando comparados con cualquier otra localización).

## **Transplante de Células Tronco Hematopoyéticas**

- Evaluar el papel del transplante de células troncohematopoyéticas (TCTH) como terapia de primera línea para los pacientes metastásicos incluidos en el grupo de alto riesgo, que presentasen caída lenta de marcadores tumorales después de los 2 primeros ciclos de quimioterapia.
- Evaluar el papel del transplante de células troncohematopoyéticas (TCTH) en los pacientes tratados con Riesgo Intermedio considerados pobres respondedores en la última re-evaluación, después de 4 ciclos de PE, que mantuvieron tumor viable, irresecable.
- Evaluar el papel del transplante de células troncohematopoyéticas (TCTH) en los pacientes tratados como Alto Riesgo considerados pobres respondedores en la última re-evaluación, después de 5 ciclos de PEI, y que mantuvieron un tumor viable e irresecable.
- Evaluar el papel del transplante de células troncohematopoyéticas (TCTH) en los pacientes tratados como Riesgo Intermedio, con signos de progresión de la enfermedad en la re-evaluación después de 3 ciclos de PE.
- Evaluar el papel del transplante de células troncohematopoyéticas (TCTH) en los pacientes tratados como Riesgo Intermedio, con signos de progresión de la enfermedad en la re-evaluación después de 3 ciclos de PEI.

## **8. ELEGIBILIDAD**

### **8.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Serán admitidos para el estudio todos los pacientes con edad inferior o igual a 19 años, de ambos sexos, con diagnóstico de Tumor de Células Germinativas (TCG) gonadal y extragonadal.

Solamente teratomas con componentes malignos de uno de los subtipos histológicos de TCG (germinoma, seno endodérmico, carcinoma embrionario, coriocarcinoma) deberán ser incluidos en el protocolo.

Firma del consentimiento libre, esclarecido y concordancia del paciente.

## **8.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Los teratomas con elementos de tumores malignos no células germinativas (neuroblastomas, PNET, adenocarcinoma) serán excluidos.

Pacientes con TCG primarios del SNC no serán tratados con este protocolo.

## **9. EVALUACIÓN CLINICO LABORATORIAL**

La evaluación clínica correcta para el diagnóstico de una neoplasia es la comprobación histológica del tumor. Sin embargo, en algunos pacientes el tumor de células germinativas maligno puede ser diagnosticado con el auxilio de los marcadores tumorales, siendo la biopsia indispensable en estos casos. La evaluación diagnóstica de los tumores germinativos sin el dosagen de los marcadores tumorales está incompleta.

### **9.1 METODOS Y ESTRATEGIAS CLINICAS PARA EL DIAGNOSTICO INICIAL**

En pacientes con sospecha de TCG, la evaluación diagnóstica inicial incluye la imagen radiológica y la medida de los marcadores tumorales en sangre para identificar un tumor secretante y para evaluar las condiciones de resecabilidad del tumor. Posteriormente se considera para la evaluación diagnóstica la localización específica del tumor y el potencial de diseminación.

- La resección quirúrgica completa primaria será el tratamiento de elección si la evaluación clínica radiológica indican inequívocamente un tumor circunscrito y localizado sin riesgos para el paciente.
- En casos de enfermedad metastásica y/o riesgo de cirugía mutilante apenas la biopsia para el diagnóstico histopatológico será indicada.
- Además de eso, el diagnóstico clínico puede ser establecido si los marcadores tumorales estuvieron elevados (con la ausencia de otros desordenes asociados con elevación de la alfa-fetoproteína, tales como la prematuridad o niños menores de 12 meses donde está naturalmente elevada, como ilustrada en el cuadro 4 – pg 58, así como desordenes hepáticos o la elevación de BHCG en el embarazo) e imagen radiológica característica, permitiendo el inicio de la quimioterapia sistémica inmediatamente.
- En tumores no secretantes, la biopsia es mandatoria.

### 9.1.1 INVESTIGACIÓN CLINICA

Durante la evaluación de la historia familiar y en el examen físico no olvidar:

- Historia de cáncer familiar, enfocando los tumores gonadales (2-5% TCGs)
- Exposición de terapia hormonal de la mamá durante el embarazo
- Historia de testículo ectópico o hidrocele
- Documentación de síntomas relacionados al tumor
- Retardo o aceleración de desenvolvimiento puberal
- En caso de tumores pélvicos, la evaluación de incontinencia urinaria y/o fecal

Si es posible en el examen físico evaluar el tamaño del tumor y potenciales sitios de metástasis. En los tumores sacrocoxigeos, el examen rectal es mandatorio para evaluar componente del tumor intrapélvico y relación anatómica con el resto.

### 9.1.2 INVESTIGACION LABORATORIAL

- Marcadores tumorales: AFP\*, HCG (cuantitativo), DHL (mandatorios), fosfatasa alcalina placentaria (PLAP). Hemograma completo
- Electrolitos séricos (Na, K, Ca, P, Mg)
- Bioquímica sérica: uréa, creatinina, TGO, TGP, fosfatasa alcalina, bilirrubinas
- Serologías: hepatitis, CMV, HIV
- Orina tipo I
- Tasa de filtración glomerular (clearance de creatinina)\*\* ver observación abajo
- Audiometría
- Dosagen hormonales si tiene presencia de signos de pubertad precoz: LH, FSH, testosterona, dehidrotestosterona, (niños), 17 estradiol (niñas).
- \*Utilizar el cuadro 4 para verificar los valores normales de AFP hasta 1 año de edad

\*\* Obs: la tasa de filtración glomerular puede ser estimada según el método de Schwartz revisado en 2009, para los pacientes con edad entre 1 – 18 años, calculado conforme la siguiente fórmula

$$TFG = 0,413 \times \text{estatura en centímetros} / \text{creatinina sérica}$$

Para los menores de un año de edad se recomienda el dosagen de la cistatina C, cuando es posible. Algunos estudios han mostrado que ese biomarcador es mejor indicador de evaluación de la función renal que la creatinina, siendo un predictor precoz de lesión renal aguda (Filler, 2015; Nakhjavan-Shahraki, 2017).

Audiometría: el acompañamiento audiológico (anamnesis, otoscopia y audiometría de alta frecuencia y test de emisiones otoacústicas) es la única manera de detectar la ototoxicidad antes de que el paciente se torne sintomático. Idealmente, esa monitorización debe ocurrir antes del inicio del tratamiento o hasta 24 horas después de la primera administración (baseline) y antes de cada nuevo ciclo con cisplatina (American Academy of Audiology, 2009).

### 9.1.3 EVALUACION DURANTE EL TRATAMIENTO

#### A) Antes de cada ciclo de quimioterapia

- Hemograma completo
- Electrolitos séricos (Na, K, Ca, P, Mg)
- Bioquímica sérica: ureia, creatinina, TGO, TGP, fosfatasa alcalina, bilirrubinas
- Marcadores tumorales: AFP, HCG, DHL (indispensable en los casos negativos)
- Orina tipo I
- Tasa de filtración glomerular (clearance de creatinina)
- Audiometria (cuando es posible)

#### B) Evaluación en el final del tratamiento

- Marcadores tumorales: AFP\*, HCG, DHL (mandatários), hemograma completo
- Electrolitos séricos (Na, K, Ca, P, Mg)
- Bioquímica sérica (ureia, creatinina, TGO, TGP, fosfatasa alcalina, bilirrubinas)
- Sserologías: hepatitis, CMV, HIV

- Urina tipo I
- Tasa de filtración glomerular (Clearance de creatinina)
- Audiometría
- Exámenes radiológicos

#### 9.1.4 EVALUACIÓN LABORATORIAL DESPUÉS DEL TRATAMIENTO

##### A) **Si el tumor es maligno con marcador positivo:**

- En el primer semestre, solicitar marcadores mensualmente, además de un riguroso examen clínico
- En el segundo semestre solicitar marcadores bimensualmente
- En el segundo año solicitar marcadores cada 4 meses
- En el tercer y cuarto año solicitar marcadores cada 6 meses
- A partir del quinto año solicitar marcadores una vez al año

##### B) **Si el tumor es maligno con marcadores negativos (disgerminoma/teratoma inmaduro):**

- En el primer año solicitar marcadores cada 2 meses
- En el segundo año solicitar marcadores cada 4 meses
- A partir del tercer al quinto año solicitar marcadores cada 6 meses

##### C) **Si el tumor es maligno:**

- En el primer año solicitar marcadores cada 3 meses
- En el segundo año solicitar marcadores cada 4 meses
- A partir del segundo al quinto año solicitar marcadores cada 6 meses

#### 9.1.5 EVALUACIÓN RADIOLÓGICA AL DIAGNÓSTICO, EN LA RE - EVALUACIÓN AL TERMINAR EL TRATAMIENTO Y EN EL SEGUIMIENTO

En el protocolo TCG-GALOP 2017, con el fin de ecualizar diversas realidades de los diferentes estados Brasileños y países de América Latina que hacen parte de este protocolo,

realizaremos una división de acuerdo con los exámenes de imágenes disponibles en los centros de tratamiento, dividiéndolos en tres grupos de exámenes, resaltando que, cuando sea posible deberán ser realizados los exámenes del tercer grupo.

Para cada sitio primario definiremos los exámenes necesarios en las diferentes etapas del tratamiento: al diagnóstico, en la re-evaluación, en el término del tratamiento o en el seguimiento.

<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>
Rx	Rx	Rx
USG	USG	USG
CTG ósea	TC	TC
	CTG ósea	RM
		CTG ósea

Rx - Radiografía simple; USG – Ultrasonografía; TC – Tomografía Computarizada; RM – Ressonância Magnética; CTG – cintilografía ósea

## PARTE III

### 10. TUMORES GONADALES

#### 10.1 OVARIO

##### Introducción

Los tumores germinativos malignos de ováριο corresponden a aproximadamente 20% de todas las masas ovarianas en niños y adolescentes y 1% de las neoplasias malignas de la infancia [100][101][102]. La incidencia aumenta despues de los 8 años de edad y un pico a los 19 años. Para niños menores de 15 años, ellos ocurren mas comúnmente entre 10 a 14 años [100].

En contraste con los tumores de ovario de mujeres adultas, 2/3 de estos tumores en niñas y adolescentes son tumores de células germinativas siendo los tumores de origen epitelial y estromal ocurriendo con menor frecuencia [100].

Los tipos de tumores malignos de ovario en pediatría se encuentran en el cuadro 5

**Cuadro 5.** Tumores malignos de ovario en niños y frecuencia relativa (%)

<b>Tumores malignos de ovário</b>	<b>% em crianças segundo Norris</b>
I – Tumores de Células Germinativas	75,2
A – Disgerminomas	9,2
B – Carcinoma Embrionário	17,6
C - Teratoma Imaturo	38,6
D –Tumor Germinativo Embrionário	29,7
Coriocarcinoma	-
Tumor de seio endodérmico	16,1
Gonadoblastoma	-
II – Tumor mesenquimal/estromal	24,3
A - Sexo diferenciado	
Tumor de células da granulosa	11,9
Tumor de célula teça	3,4
Arrenoblastoma	2,2
Tumor de célula de Hilus	
B – Sexualmente indiferenciado	6,8
Fibrossarcoma	-
Neurofibrossarcoma	-
Leiomiossarcoma	-
Rabdomiossarcoma	-
Linfoma	-
III – Epitelial	0,5
A – cistoadenocarcinoma seroso	3,2
B – cistoadenocarcinoma mucinoso	-
C – cistoadenocarcinoma endometrióide	-
D – tumor de Brenner	-

**Fuente:** Lopes LF, 1994 <sup>[103]</sup>

- El dolor abdominal es el síntoma que puede estar presente hasta en un 80% de los pacientes. El dolor puede ser de naturaleza crónica, sin embargo puede mimetizar un abdomen agudo. Pueden estar asociados con torción de ovario y, frecuentemente las pacientes son sometidas a procedimientos quirúrgicos con sospecha de apendicitis aguda <sup>[100]</sup>. Otros signos y síntomas presentes incluyen: masa abdominal palpable, fiebre, constipación, amenorrea, hemorragia vaginal y raramente disuria <sup>[100][101][104]</sup>. La pubertad precoz está mas frecuentemente asociada a tumor estromal de ovario, pero fue

descrito en tumor de seno endodérmico, coriocarcinoma y teratoma mixto con elementos sarcomatosos o carcinomatoso no derivado de células germinativas [100].

Los tumores benignos son descritos en todas las edades, mientras que los tumores malignos son raros debajo de 10 años de edad. La incidencia de los tumores malignos aumentan en fase puberal siendo el Disgerminoma el más prevalente durante la pubertad, con un pico a los 19 años; pudiendo ser bilaterales en 20% de los casos. Además de eso, los tumores malignos pueden comprender otros componentes como subtipo seno endodérmico y más raramente carcinoma embrionario, coriocarcinoma y otros [100]. Este patrón de subtipos histológicos ocurre tanto en los tumores primarios así como en las metástasis [100]. Actualmente los tumores de células germinativas malignos primarios de ovario (Estadios I-IV) poseen excelente supervivencia con resección quirúrgica conservadora y protocolo quimioterapéutico basado en cisplatina.

Recientemente datos de estudios en adultos y niños sugieren que pacientes con tumores de ovario estadio I pueden ser tratados con cirugía y observación y la quimioterapia sería reservada para pacientes con recurrencias o para aquellos pacientes que los marcadores tumorales séricos no se normalizan.

El protocolo Alemán MAKEI 96 trató 20 niñas menores de 18 años con TCG maligno de ovario estadio I (productores de marcadores séricos) con cirugía y observación [105]. 5/20 pacientes recidivaron, todas fueron rescatadas con quimioterapia y no hubo ninguna muerte. El grupo francés usó la misma estrategia. De las 19 niñas, menores de 18 años con estadio I de ovario, recidivaron. Siete de 8 recidivas están vivas y libre de enfermedad. Una paciente murió sin respuesta a quimioterapia (4,5)[106][107]. Al agrupar el protocolo Alemán con el francés, 39 niñas, menores de 18 años con TCG maligno de ovario estadio I, fueron tratadas con cirugía y observación clínica y radiológica. La supervivencia libre de eventos es de 67% y la supervivencia global es de 97,4%. Con un hecho muy importante que el 67% de las pacientes no recibieron quimioterapia. De las 13 niñas que recidivaron, 12 fueron rescatadas con quimioterapia convencional.

Billmire D. e cols; 2004 [101] publicaron los resultados del Intergroup POG/CCG con 131 niñas con TCG maligno de ovario, siendo 41 estadio I, 16 estadio II, 58 estadio III y 18 estadio IV. Las niñas con estadio I y II fueron tratadas de acuerdo con el protocolo POG 9048/CCG 8891 con resección quirúrgica del tumor y 4 ciclos de quimioterapia, con una supervivencia a 6 años del 95%. El régimen incluía: Cisplatina 20 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días; Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días y Bleomicina 15 mg/m<sup>2</sup>/día durante 1 día (PEB). Las niñas con estadio III y IV fueron tratadas de acuerdo con el protocolo POG 9049/CCG 8882. Este grupo de alto riesgo fue tratado con resección quirúrgica cuando fue posible, seguidos de 4 ciclos de quimioterapia. Este grupo de pacientes fue randomizado

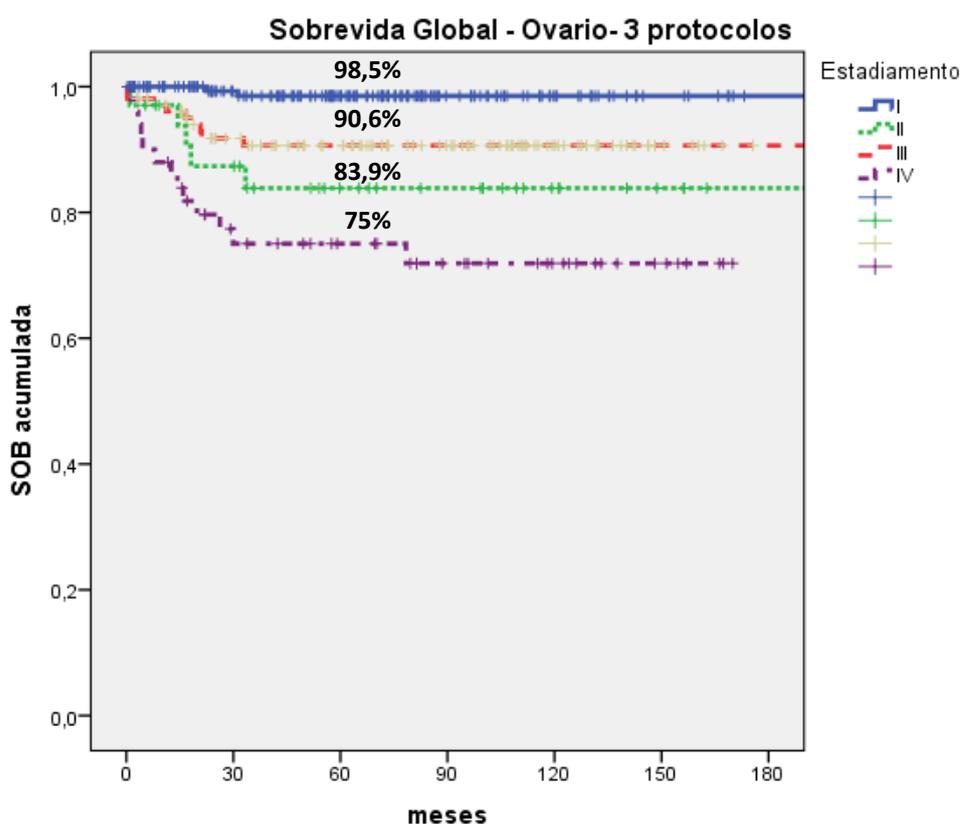
en recibir el PEB o altas dosis de cisplatina 40 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días, etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días y bleomicina 15 mg/m<sup>2</sup>/día durante 1 día (HD PEB). Se el tumor era irreseccable al diagnóstico, cirugía second-look era realizada después de 4 ciclos de quimioterapia. La supervivencia libre de eventos (SLE) en 6 años fue: 95% estadio I, 87,5% estadio II, 94,4% estadio III menores de 10 años y 97,5% estadio IV menor que 10 años. (Pediatric and Adolescent extracranial, 2015). Con estos resultados de la época, asociados a la experiencia de los tumores de testículos Estadio I, el protocolo de Children`s Oncology Group AGCT0132 (COG) clasifico los TCG malignos gonadales Estadio I como Baajo Riesgo y serán tratados apenas con cirugía y observación clínica; después se hará una revisión quirúrgica para confirmación cuando sea necesario en los tumores de ovario.

Basado en este estudio y de otros grupos cooperativos, actualmente los esfuerzos son para uniformizar los estadios, así como el tratamiento.

### **Análisis conjunto de los 3 protocolos**

De los 921 pacientes incluidos en los 3 protocolos Brasileños, fueron registrados 393 casos de tumores de ovario. Dentro de los 361 evaluables, fueron 173 estadio I, 34 estadio II, 104 estadio III y 50 estadio IV. La supervivencia global fue de 98,5%, 83,9%, 9,6% y 75% en 5 años respectivamente para los estadios I, II, III y IV conforme el gráfico abajo.

De acuerdo con la histología de los 389 casos, 59 eran tumores de Seno Endodérmico, 106 Disgerminoma, 12 Coriocarcinoma Embrionario, 96 teratoma Puro, 49 teratoma Inmaduro, 24 Teratoma mixto y 40 TCG mixto.



Con los datos actuales de la literatura descritos y basados en los resultados del protocolo brasileiro TCG 2008 y análisis conjunto de los 3 protocolos brasileiros, proponemos que los pacientes con tumor de ovario estadio I, cualquier subtipo histológico, continúen siendo tratados como bajo riesgo, apenas con cirugía y observación, manteniendo la utilización del estadiamiento de la FIGO, versión 2013 <sup>{108}</sup>.

Los pacientes estadio II, III y ahora también los pacientes estadio IV con edad inferior a 11 años, serán tratados como riesgo intermedio, donde recibirán quimioterapia en una fase de inducción, con tres ciclos de cisplatina y etoposide.

La re-evaluación con marcadores después de los primeros dos ciclos de la inducción, para los pacientes estadio IV menor de 11 años, determinará que serán mantenidos como riesgo intermedio en los casos de buena respuesta de marcadores o serán re-estratificados para el alto riesgo, siguiendo entonces para quimioterapia a partir de la fase de consolidación del AR. Los demás pacientes de riesgo intermedio (estadio II y III), seguirán para el tercer ciclo de la inducción del riesgo intermedio, completando el tercer ciclo de Cisplatina y Etoposide.

Después de la fase de inducción, deberá ser realizada una re-evaluación con marcadores tumorales e imágenes; en caso de buena respuesta el paciente seguirá para la fase de consolidación con más un ciclo de cisplatina y etoposide. Los pacientes con pobre respuesta al terminar la inducción, serán re-estratificados para el Alto Riesgo, siguiendo entonces para la quimioterapia a partir de la fase de consolidación del AR. Aquellos con progresión de la enfermedad después de la inducción deberán ser discutidos con el coordinador del protocolo TCG-GALOP 2017.

Al terminar el tratamiento de riesgo intermedio, con los 4 ciclos de CDDP + VP, los pacientes deben ser re-evaluados nuevamente con imágenes y marcadores tumorales. La respuesta completa, con marcadores e imágenes negativos determinaría el término de la terapia. Los pacientes con respuesta parcial (marcadores negativos e imágenes de tumor residual), deberán ser sometidos a cirugía para evaluación de la viabilidad de masa residual, para definición de término de tratamiento seguimiento con terapia de intensificación con Taxol, Ifosfamida y Cisplatina (TIP), conforme resultado anatomopatológico. Para los pacientes con signos de enfermedad activa (marcadores positivos e imágenes de tumor residual), en el caso que sea posible la resección completa del tumor residual, deberán realizar después de la resección total la intensificación de la quimioterapia con (TIP), en caso que presenten pobre respuesta después de 2 ciclos de TIP deberá ser discutido posible TCTH autólogo. En los casos de enfermedad irresecable y/o signos de progresión, deberán ser discutidos con el comité de trasplantes del protocolo TCG-GALOP 2017.

Los pacientes del grupo de Alto Riesgo (estadio IV  $\geq$  11 años) serán tratados con una fase de inclusión con 2 ciclos de Ifosfamida, Cisplatina y Etoposide (PEI) y re-evaluados con marcadores. Para aquellos que presentaron caída lenta de los marcadores, o sea, mantuvieron marcadores estables después de la fase de inducción, sugerimos re-evaluación con imágenes y discusión con el comité de trasplante del protocolo TCG-GALOP 2017.

En caso de que presenten caída esperada de marcadores después de la inducción, los pacientes seguirán para la fase de consolidación con los 3 ciclos de PEI. Después del 1° ciclo de la consolidación, deberá ser realizada una re-evaluación con marcadores e imágenes; en caso que presenten signos de progresión, los pacientes serán candidatos a inclusión para randomización en protocolo internacional, comparando quimioterapia convencional con o TCTH autólogo. Estos casos deberán ser discutidos con el comité de trasplantes del protocolo TCG-GALOP 2017. Los demás casos, seguirán con 2 ciclos de PEI subsecuentemente.

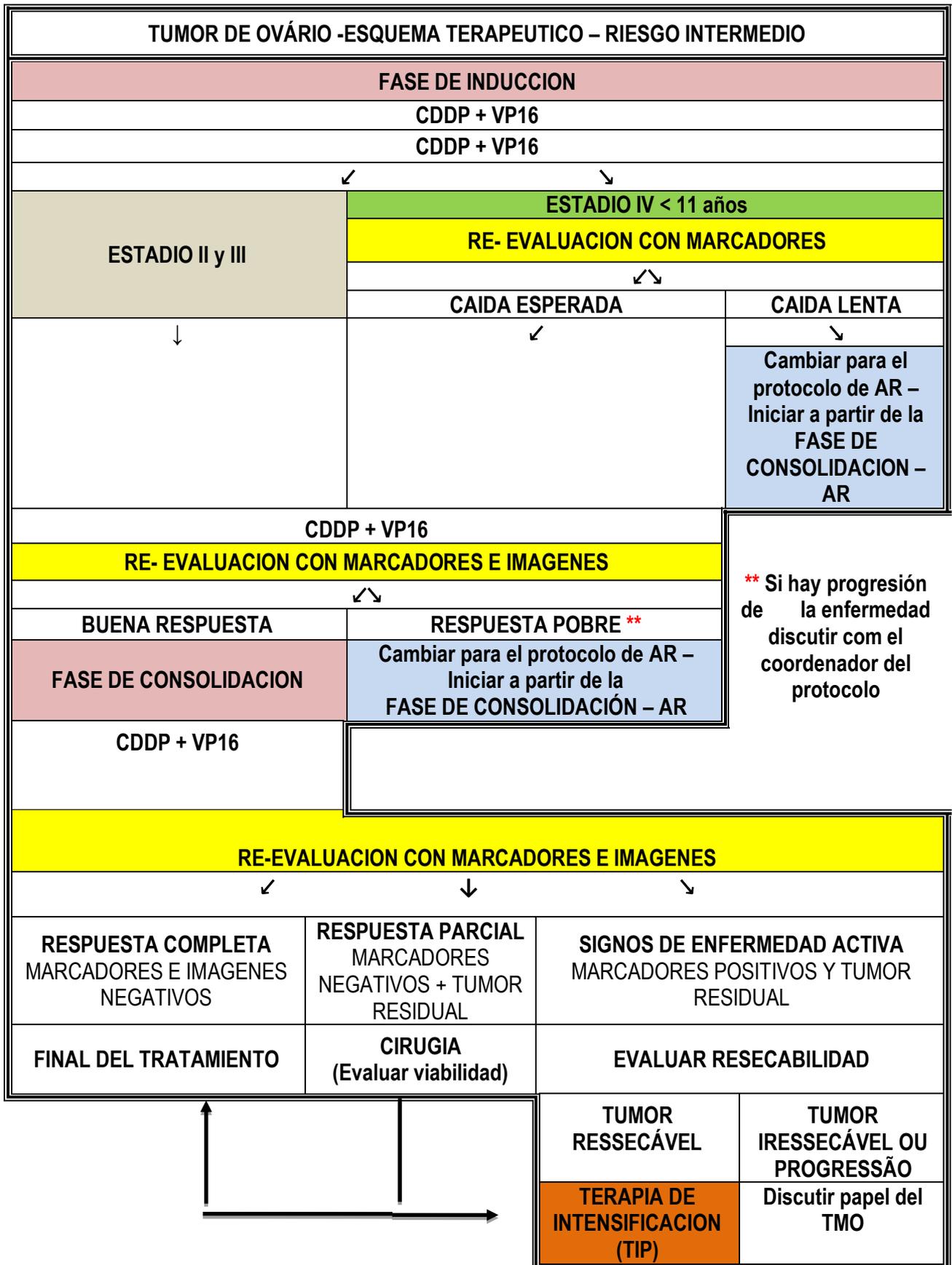
Al terminar el tratamiento, los pacientes serán nuevamente re-evaluados con imágenes y marcadores. La respuesta completa, con imágenes y marcadores negativos, determina el final de la terapia. Los pacientes con respuesta parcial (marcadores negativos e imagen de tumor residual), deberán ser sometidos a cirugía para evaluación de la viabilidad de la masa residual y definición de terreno de tratamiento o seguimiento con terapia de intensificación (TIP), conforme resultado anatomopatológico. Para los pacientes con signos de enfermedad activa (marcadores positivos e imagen residual), en caso sea posible la resección completa del tumor residual, deberán realizar después de la resección total, la intensificación de la quimioterapia (TIP), en caso que presenten pobre respuesta después de 2 ciclos de TIP deberá ser discutido posible TCTH autólogo. Los casos de enfermedad irresecable y/o signos de progresión deberán ser discutidos con el comité de trasplantes del protocolo TCG-GALOP 2017.

### **Estrategias terapéuticas para tumores malignos de ovario**

- I. **BAJO RIESGO** – Estadio FIGO Ia, Ib, Ic
  - Sin quimioterapia

- II. **RIESGO INTERMEDIO** – FIGO IIa-b, III a-c y IV menor de 11 años

Medir los niveles de marcadores (AFP, BHCG y DHL) antes de iniciar la QT y antes de cada ciclo



<b>TERAPIA DE INTENSIFICACION</b>	
TIP	
TIP	
<b>RE-EVALUACION CON MARCADORES E IMAGENES</b>	
↔	
<b>BUENA RESPUESTA</b>	<b>RESPUESTA POBRE</b>
TIP	DISCUTIR TCTH AUTÓLOGO
TIP	

<b>DOSIS DE QUIMIOTERÁPICOS QUE SERÁN UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DE OVARIO DE RIESGO INTERMÉDIO</b>
<b>CDDP: 35mg/m<sup>2</sup>/dia por 3 días</b> <b>VP-16: 170mg/m<sup>2</sup>/dia por 3 días</b>

**CAIDA ESPERADA DE MARCADORES:** Marcador al diagnóstico <1

Marcador despues de dos ciclos de la inducción

**CAIDA LENTA DE MARCADORES:** Marcador al diagnóstico > 1

Marcador después de dos ciclos de la inducción

**BUENA RESPUESTA:** Respuesta mayor que 25% y caída de los marcadores tumorales

**POBRE RESPUESTA:** Respuesta menor o igual al 25% o mantenimiento de los niveles de marcadores tumorales o progresión de la enfermedad.

**RESPUESTA COMPLETA (RC):** Marcadores negativos y ausencia de tumor residual.

FINAL DE TRATAMIENTO.

**RESPUESTA PARCIAL (RP):** Marcadores negativos y presencia de tumor.

CIRUGIA PARA RESECCIÓN COMPLETA

→ AP: Teratoma puro o fibrosis: FINAL DE TRATAMIENTO

→ AP: Tumor viable (cualquier histologia de tumor maligno): TERAPIA DE INTENSIFICACIÓN (TIP)

→

DOSIS DE QUIMIOTERÁPICOS QUE SERÁN UTILIZADOS EN LA TERAPIA DE RESCATE EN LOS TUMORES DE OVARIO (TIP)
TAXOL: 175 mg/ m <sup>2</sup> /dia – D1
CDDP: 20mg/ m <sup>2</sup> /dia x 5 – D2 a D6
IFO: 1,2g/ m <sup>2</sup> /dia x 5 – D2 a D6
G-CSF: 5 µg/ Kg /dia – D7

**III. ALTO RIESGO** – FIGO IV A, IV B mayor o igual a 11 años

Medir los niveles de marcadores (AFP, BHCG, y DHL) antes de iniciar la QT y antes de cada ciclo

TUMOR DE OVÁRIO - ESQUEMA TERAPEUTICO – ALTO RIESGO		
<b>FASE DE INDUCCIÓN</b>		
IFO + CDDP + VP16		
IFO + CDDP + VP16		
<b>RE - EVALUACIÓN CON MARCADORES</b>		
↗ ↘		
<b>CAIDA ESPERADA</b>	<b>CAIDA LENTA</b>	
↓	<b>SUGERIMOS EVALUACION CON IMAGENES</b>	
<b>FASE DE CONSOLIDACION</b> (Pacientes de riesgo intermedio E IV con caída lenta de marcadores después de 2º ciclo de la inducción o respuesta pobre después del 3º ciclo deberán seguir a partir de este punto)	<b>DISCUTIR COM EL COMITE DE TCTH</b>	
IFO + CDDP + VP16	<b>** Si progresion de la enfermedad =&gt; Discutir con el coordinador del protocolo</b>	
<b>RE-EVALUACION CON MARCADORES E IMAGENES **</b>		
IFO + CDDP + VP16		
IFO + CDDP + VP16		
<b>RE- EVALUACION CON MARCADORES E IMAGENES</b>		
↙ ↓ ↘		
<b>RESPUESTA COMPLETA</b> MARCADORES E IMAGENES NEGATIVOS	<b>RESPUESTA PARCIAL</b> MARCADORES NEGATIVOS Y TUMOR RESIDUAL	<b>SIGNOS DE ENFERMEDAD ACTIVA</b> MARCADORES POSITIVOS Y TUMOR RESIDUAL
FINAL DEL TRATAMIENTO	CIRUGIA	EVALUAR RESECABILIDAD
<b>TUMOR RESECABLE</b>		<b>TUMOR IRRESECABLE</b>
<b>TERAPIA DE INTENSIFICACION (TIP)</b>		Discutir papel del TMO

<b>DOSIS DE QUIMIOTERÁPICOS QUE SERÁN UTILIZADOS EN LA TERAPIA DE RESCATE EN LOS TUMORES DE OVARIO DE ALTO RIESGO</b>
<b>IFO:</b> 2,0g/m <sup>2</sup> /dia por 3 días <b>CDDP:</b> 40 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 días <b>VP16:</b> 80 mg/m <sup>2</sup> /diapor 3 días

**BUENA RESPUESTA:** Respuesta mayor que 25% y caída de los marcadores tumorales

**POBRE RESPUESTA:** Respuesta menor o igual a 25% o mantenimiento de los niveles de los marcadores tumorales o progresión de la enfermedad.

**RESPUESTA COMPLETA (RC):** Marcadores negativos y ausencia de tumor residual. FINAL DEL TRATAMIENTO

**RESPUESTA PARCIAL (RP):** Marcadores negativos y presencia de tumor. CIRUGIA PARA RESECCION COMPLETA

→ AP: Teratoma puro o fibrosis: FINAL DEL TRATAMIENTO

→ AP: Tumor viable (cualquier histología de tumor maligno) TERAPIA DE INTENSIFICACION (TIP)

<b>TERAPIA DE INTENSIFICACION</b>	
TIP	
TIP	
<b>RE-EVALUACION CON MARCADORES E IMAGENES</b>	
↕	
<b>BUENA RESPUESTA</b>	<b>RESPUESTA POBRE</b>
TIP	DISCUTIR TCTH AUTÓLOGO
TIP	

<b>DOSIS DE QUIMIOTERÁPICOS QUE SERÁN UTILIZADOS EN LA TERAPIA DE RESCATE DE LOS TUMORES DE OVARIO (TIP)</b>
<b>TAXOL:</b> 175mg/m <sup>2</sup> /dia – D1 <b>CDDP:</b> 20mg/m <sup>2</sup> .dia x 5 – D2 a D6 <b>IFO:</b> 1,2g/m <sup>2</sup> /dia x 5 – D2 a D6 <b>G-CSF:</b> 5µg/Kg/dia – D7

## **Tratamiento para TCG de ovário – protocolo 2017**

### **Estadamiento de tumores de ovário (FIGO 2013):**

**Estadio I** – Tumor limitado a los ovários o trompas

**IA.** Limitado a um ovario o trompa, sin células malignas en el liquido peritoneal o ascitis, sin tumor en la superficie externa; cápsula intacta.

**IB.** Limitado a los dos ovários o trompas; sin células malignas en el liquido peritoneal o ascitis; sin tumor en la superficie externa; cápsula intacta.

**IC:** Limitado a uno o ambos ovarios o trompas, juntamente con uno de los siguientes:

**IC1:** Ruptura de la cápsula intraoperatoria

**IC2:** Ruptura de la cápsula preoperatoria o tumor en la superficie del ovario o la trompa

**IC3:** Células malignas en el liquido peritoneal o ascitis

**Estadio II** – Tumor envolviendo uno o ambos ovarios o las trompas, con extensión pélvica o carcinoma primario de peritoneo.\*\*

**IIA:** Extensión o metástasis para útero y/o trompas y/o ovarios

**IIB:** Extensión para otros tejidos pélvicos

**IIC:** En el Novo FIGO se retiro el IIC!!!

**Estadio III** – Tumor envolviendo uno o los dos ovarios o trompas o carcinoma primario de peritoneo con implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o linfonodos retroperitoneales positivos

**IIIAI:** Apenas linfonodos retroperitoneales positivos, pero con confirmación histológica/citológica de los implantes peritoneales

**IIIAI (i)** Metástasis, máximo de 10 mm (1 cm)

**IIIAI (ii)** Metastasis mayor de 10 mm (1 cm)

**IIIA2:** Metastasis microscópicas peritoneales extrapélvicas con o sin linfonodos retroperitoneal positivo.

**IIB:** Metastasis macroscópicas pélvicas hasta de 2 cm con o sin metastasis en linfonodos peritoneales (incluído cápsula hepática/esplénica, pero excluído metastasis em parênquima).

**Estádio IV:** Tumor en uno o vários ovários, con metástasis a distancia fuera de la cavidad peritoneal

**IVA:** Derrame pleural positivo

**IVB:** Metástasis en parénquima hepático y órganos extraabdominales (incluido linfonodo inguinal y linfonodos extra abdominales).\*\*\*

**OBS:\*** No existe estadio I para carcinoma peritoneal; \*\* adherencias espesas con confirmación histológica requiere aumentar el estadiamiento de I para II; \*\*\* metástasis extrabdominal incluye infiltración intestinal transmural y metástasis umbilical.

**Tabla 19**

Table A2. FIGO Ovarian Staging	
Stage	FIGO Criteria*
I	Tumor confined to ovary
IA	Limited to one ovary, capsule intact, no tumor on surface, negative washings
IB	Both ovaries, otherwise like IA
IC1	Surgical spill
IC2	Capsule rupture before surgery, or tumor on ovarian surface
IC3	Malignant cell in ascites or peritoneal washings
II	Both ovaries or extension lower than pelvic rim or peritoneal primary
IIA	Extension and/or implant on uterus and/or fallopian tubes
IIB	Extension to other pelvic intraperitoneal structures
III	Positive RP LN and/or microscopic metastasis beyond pelvis
IIIA1	Positive RP LN only (IIIA1i < 10 mm) (IIIA1ii > 10 mm)
IIIA2	Microscopic, extrapelvic (higher than pelvic brim), peritoneal involvement with or without positive RP LN
IIIB	Macroscopic, extrapelvic peritoneal metastasis ≤ 2 cm with or without RP LN, includes extension to capsule of liver/spleen
IIIC	Macroscopic, extrapelvic peritoneal metastasis > 2 cm with or without RP LN, includes extension to capsule of liver/spleen
IV	
IVA	Pleural effusion with positive cytologic features
IVB	Metastasis to liver/spleen parenchyma and extra-abdominal organs (including inguinal LN and outside abdominal cavity)

Abbreviations: FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; LN, lymph node; RP, retroperitoneal.  
\*Adapted from Prat et al.<sup>8</sup>

**Fuente:** Journal of gynecologic oncology, v.26, n. 2,p. 87-89, 2015.[109]

## Investigación Radiológica en Tumores de Ovário

### **Grupo 1 (Rx/USG/ CTG ósea)**

**Estudio Radiológico Inicial:** Rx de Tórax; USG de abdomen total y pélvico (trans abdominal o transvaginal), cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en la Revaloración:** Rx de Tórax; USG de abdomen total y pélvico (transabdominal o transvaginal), \*cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico al final del tratamiento:** Rx de Tórax; USG de abdomen total y pélvico (transabdominal o transvaginal), \*cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en los controles de seguimiento:** Rx de Tórax; USG de abdomen total e pélvico (transabdominal o transvaginal).

- **Si el tumor es maligno con marcador positivo :**
  - ✓ realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año;
  - ✓ cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ cada seis meses a partir del tercer año al quinto año.
- **Si el tumor es maligno con marcador negativo (disgerminoma/teratoma inmaduro):**
  - ✓ exámenes de imágenes cada dos meses en el primer año
  - ✓ cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si el tumor es benigno (teratoma) :**
  - ✓ realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año
  - ✓ cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ cada seis meses a partir del tercer al quinto año.

\*Se metástasis al diagnóstico realizar cintilografía ósea en la reevaluación y al final del tratamiento

## **Grupo 2 (Rx/USG/TC/CTG Ósea)**

**Estudio Radiológico Inicial:** TC de tórax y abdomen total; USG pélvico (transabdominal o transvaginal), Cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en la Revaloración:** TC de tórax y abdomen total; USG pélvico (transabdominal o transvaginal), \*cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico al final del tratamiento:** TC de tórax y abdomen total; USG pélvico (transabdominal o transvaginal), \*cintilografía ósea

**Estudio Radiológico en los controles de Seguimiento:** TC de tórax y abdomen total; USG pélvico (transabdominal ou transvaginal).

- **Si el tumor es maligno con marcador positivo :**
  - ✓ realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año;
  - ✓ cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si el tumor es maligno con marcador negativo (disgerminoma/teratoma inmaduro):**
  - ✓ exámenes de imágenes cada dos meses en el primer año
  - ✓ cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si el tumor es benigno (teratoma) :**
  - ✓ realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año
  - ✓ cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ cada seis meses a partir del tercer al quinto año.

\*Se metástasis al diagnóstico realizar cintilografía ósea en la reevaluación y al final del tratamiento.

### Grupo 3 (Rx/USG/TC/RM/CTG ósea)

**Estudio Radiológico Inicial:** TC de tórax y abdomen total; RM de la pelvis, cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en la Revaloración:** TC de tórax y abdomen total; RM de la pelvis, \*cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico al final del tratamiento:** TC de tórax y abdomen total; RM de la pelvis, \*cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en los controles de Seguimiento:** TC de tórax y abdomen total; RM de La Pelvis o USG pélvico (transabdominal o transvaginal).

- **Si el tumor es maligno con marcador positivo :**
  - ✓ realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año;
  - ✓ cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si el tumor es maligno con marcador negativo (disgerminoma/teratoma inmaduro):**
  - ✓ exámenes de imágenes cada dos meses en el primer año
  - ✓ cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si el tumor es benigno (teratoma) :**
  - ✓ realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año
  - ✓ cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ cada seis meses a partir del tercer al quinto año.

\*Se metástasis al diagnóstico realizar cintilografía ósea en la revaloración y al final del tratamiento

## 10.2 TESTICULOS

### Introducción

Los tumores germinativos de testículo son raros, correspondiendo a 2,5% de los tumores sólidos en los niños y aproximadamente 9% de los tumores germinativos. La incidencia anual en los EUA es de 11/100.000 niños < 15 años, con un pico de incidencia en los primeros 3 años de vida.

El factor de riesgo mas importante para el desarrollo del tumor testicular es la presencia de testículo criptorquideo con un riesgo aumentado para 10 a 50 veces <sup>[110]</sup>.

Las anormalidades histológicas del tejido germinativo, tubular o Sertoli ocurre en 85% de los testículos criptorquidicos. Los tipos histológicos típicamente relacionados al testículo criptorquidico son seminomas y carcinoma embrionario y ocurren en la cuarta década de la vida <sup>[110]</sup>.

La orquipexia deberá ser indicada entre los 6-18 meses de vida, sin embargo la intervención precoz puede no prevenir el desarrollo de neoplasia testicular. Dentro de los tumores testiculares en la infancia, 2/3 son tumores de seno endodérmico.

La presentación clínica en la mayoría de los casos ocurre con masa escrotal no dolorosa e irregular y la escases de signos y síntomas asociados, puede retardar el diagnóstico por mas de seis meses para los tumores germinativos y 24 meses para los no germinativos.

A pesar de no ser transluminiscentes, 20% están asociados a hidrocele reactivo en el diagnóstico. Aproximadamente 90% de los tumores pediátricos son localizados y la diseminación ocurre para linfonodos del retroperitoneo y pulmón.

El dosagen de marcadores tumorales (AFP, BHCG y DHL) en el pré operatorio es esencial y sirve como base para el diagnóstico y monitorización de la respuesta al tratamiento.

La ecografía es importante para la localización de la masa escrotal y la distinción del hidrocele y la TC de abdomen y pelvis deberá ser realizada para valoración de la enfermedad metastasica (linfonodos retroperitoneales), así como TC de tórax (diseminación pulmonar) y cintilografía osea si hay sospecha de metástasis oseas.

Investigadores del POG y CCG desarrollaron estadiamento que también considera el marcador tumoral y la valoración quirúrgica transescrotal como dato relevante, además de la valoración de la enfermedad limitada al escroto, metástasis para linfonodos regionales o a distancia <sup>[111]</sup>.

El abordaje quirúrgico clásico es la orquiectomía inguinal radical, con escisión en bloco de las estructuras del cordón espermático y testículo.

Tumores germinativos testiculares presentan tasa de sobrevida diferentes de acuerdo con el rango de edad, teniendo los adolescentes menor SLE en 3 años (59,9%) cuando comparados con niños (87,2%) o adultos (80%). La causa de esta diferencia es probablemente multifactorial: los pacientes adolescentes pueden ser tratados de forma fragmentada, sub representación en ensayos clínicos y tal vez, una contribución de factores biológicos intrínsecamente más agresivos.<sup>[111a][111b][111c]</sup>

El análisis multivariado de los datos del grupo alemán MaGIC resultaron en una revisión de la estratificación de riesgo, validada usando el método boot-strapping (Tabla X). Peor pronóstico fue asociado con pacientes con edad mayor o igual 11 años, local del tumor (ovariano o extragonadal vs testicular), y enfermedad en estadio IV. <sup>[111d]</sup>

**Tabla 20:** Proposed Risk Assignment: Pediatric fraction Cured Recreate. Reutirada do atigo original

<b>Table 4. Proposed Risk Assignment: Pediatric Fraction Cured Recreate</b>				
Risk	Age, Years	Location	COG Stage	Overall Survival, %
Low	< 11	Testis	I	100
	< 11	Ovary	I	96
	< 11	Extragonadal	I	93
Intermediate	< 11	Testis	II/III	99
	< 11	Testis	IV	96
	≥ 11	Testis	II/III	93
	≥ 11	Testis	IV	83*
	< 11	Ovary	II/III	97
	< 11	Ovary	IV	92
	≥ 11	Ovary	II/III	85
	< 11	Extragonadal	II/III	91
	< 11	Extragonadal	IV	79
Poor	≥ 11	Testis	IV	83*
	≥ 11	Ovary	II/III	65
	≥ 11	Ovary	IV	60
	≥ 11	Extragonadal	IV	40

NOTE. Adapted from Frazier et al.<sup>30</sup>  
 Abbreviation: COG, Children's Oncology Group.  
 \*Further assignment of this group may be modified by International Germ Cell Cancer Collaboration classification (Table 5).

**Fonte:** Journal of Clinical Oncology 33.27(2015)<sup>[112]</sup>

El análisis de 260 pacientes portadores de TCG de testículo tratados por el grupo alemán en el período de 1982 – 2001 <sup>[113]</sup>concluyó la estrategia quirúrgica exclusiva para tumor de seno endodérmico estadio I. Los tumores de seno endodérmico de estadios más avanzados y los otros tipos histológicos recibirán quimioterapia, con tasa de cura de 95% (*follow-up* de 60 meses).<sup>[113][114]</sup>

La radioterapia y la linfadenectomia fueron consideradas innecesarias indicándose la disección linfonodal retroperitoneal para los pacientes con enfermedad metastasica o masa residual posquimioterapia [115]. Hay un riesgo significativo de disfunción de la eyaculación y el acompañamiento será realizado a través de los marcadores tumorales e imágenes.

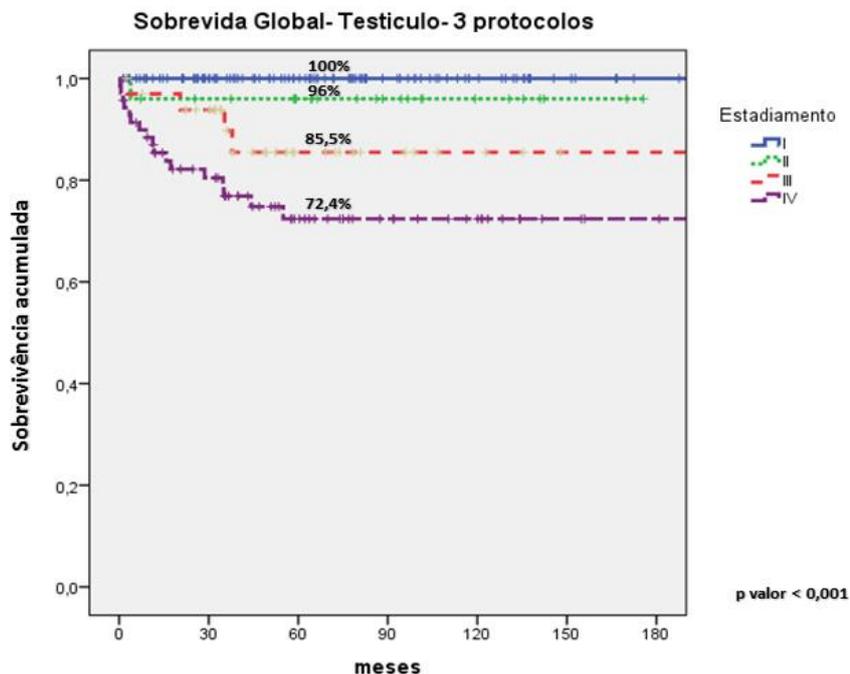
El análisis de 162 pacientes portadores de TCG de testículo tratados por el grupo alemán en el período de 1998 hasta 2005, fue realizado dividiendolos en dos grupos; < y > 10 años. De los 128 niños menores de 10 años con TCG testicular, histología: seno endodérmico n = 76, teratoma n = 46, tumor maligno mixto n = 6. Estadio del tumor IA: n = 101, IV:0. Todos los pacientes con teratoma presentaron 100% SLE. Apenas 19/82 pacientes con TCG maligno recibieron quimioterapia, incluyendo 5 pacientes con progresión del tumor después de “*watch & wait*” y 1 paciente (YST IIIA) con recidiva después de quimioterapia adyuvante. Cirugía transescrotal (n = 18) o tumor enucleación (n = 6) permaneció sin evento [115a]. 34 pacientes (> 10 años) fueron registrados, siendo que 31 llenaron los criterios de inclusión. La media de edad fue de 15,6 años; estadio del tumor: IA n = 14, IB n = 2, IC n = 3, IIA n = 4, IIB n = 6, IIC n = 1, IIIC n = 1. El paciente con estadio IIIC recibió QT preoperatoria. Todos los otros pacientes fue extraído el tumor previamente. Tumor residual después de 2 ciclos de PVB fue detectado en 4 pacientes y fue reseado. Recaídas tardías ocurren en 2 pacientes y fueron curados por quimioterapia [115b]. Todos los pacientes sobreviven en ambos rangos de edad, resaltando que ningún paciente E IV estaba presente.

Este análisis concluyó que el pronóstico de niños menores de 10 años con TCG testiculares excelente com ~ 80% de cura con resección del tumor por via inguinal alta aislada. “*Watch & Wait*” es viable y seguro. Pacientes jóvenes con TCGT EI y II tienen excelente pronóstico y reducción de la terapéutica debe ser considerada [115a][115b].

- **Análisis conjunto de los 3 protocolos**

De los 941 pacientes incluidos en los 3 protocolos brasileros, fueron registrados 245 casos de tumores testiculares. Dentro de los 232 evaluables, 103 estadio I, 25 estadio II, 34 estadio III y 70 estadio IV. La sobrevida global fue de 100, 96, 85.5 y 72.4% en 5 años, respectivamente para los estadios I, II, III y IV, conforme el gráfico abajo.

De acuerdo con la histología 97 eran tumores de Seno Endodérmico, 11 Seminomas, 23 Carcinoma Embrionario, 3 Coriocarcinoma, 29 Teratoma Puro, 14 Teratoma Inmaduro, 25 Teratoma Mixto y 42 TCG Mixto.



- ### Propuesta TCG-GALOP 2017

Con los datos actuales de la literatura descritas, los resultados del protocolo brasileiro TCG 2008, y el análisis conjunto de los tres protocolos brasileiros, proponemos que los pacientes con tumor de testículo estadio I, cualquier subtipo histológico, continúan siendo tratados como bajo riesgo, apenas con cirugía y observación. Los pacientes Estadios II, III y ahora también los pacientes estadio IV con edad inferior a 11 años, serán tratados como riesgo intermedio, donde recibieron quimioterapia en una fase de inducción con tres ciclos de cisplatina y etoposido.

La revaloración con marcadores después de los primeros dos ciclos de la inducción, para los pacientes estadio IV < 11 años determinara si serán mantenidos como riesgo intermedio, en los casos de caída esperada de los marcadores, o serán restratificados para el Alto Riesgo (AR), seguidos entonces para la quimioterapia a partir de la fase de consolidación del AR. Los demás pacientes de riesgo intermedio (estadio II y III), seguirán para el tercer ciclo de la inducción del riesgo intermedio, completando el tercer ciclo de cisplatina y etoposide.

Después de la fase de inducción, deberá ser realizada revaloración con marcadores tumorales e imágenes y en caso de buena respuesta el paciente sigue para la fase de consolidación con un ciclo mas de cisplatina y etoposide. Los pacientes con respuesta pobre al terminar la inducción serán restratificados para el Alto Riesgo, siguiendo entonces para la quimioterapia a partir de la fase

de consolidación del AR. Aquellos con progresión de la enfermedad después de la inducción, deberán ser discutidos con el coordinador del protocolo TCG-GALOP 2017.

Al terminar el tratamiento del riesgo intermedio, con los 4 ciclos de CDDP + VP, los pacientes deben ser revalorados nuevamente con imágenes y marcadores. La respuesta completa, con marcadores tumorales e imágenes negativas, determina el final de la terapia. Los pacientes con respuesta parcial (marcadores negativos e imágenes de tumor residual), deberán ser sometidos a cirugía para evaluar la viabilidad de la masa residual, para definición del final del tratamiento o seguimiento para terapia de intensificación con Taxol, Ifosfamida y Cisplatina (TIP), conforme resultado anatomopatológico. Para los pacientes con signos de enfermedad activa (marcadores positivos e imágenes residuales), en caso sea posible la resección completa del tumor residual, deberá ser realizada después de la resección total la intensificación de la quimioterapia con TIP. En los casos que presenten respuesta pobre después de dos ciclos con TIP deberá ser discutido posible TCTH autólogo. En los casos de enfermedad irresecable y/o signos de progresión, deberán ser discutidos con el comité de trasplantes del protocolo TCG-GALOP 2017.

Los pacientes del grupo de Alto Riesgo (estadio IV  $\geq$  11 años) serán tratados con una fase de inducción con 2 ciclos de Ifosfamida, Cisplatina y Etoposide (PEI) y revalorados con marcadores. Para aquellos que presentaron caídas lentas de los marcadores, o sea, mantuvieron marcadores estables después de la fase de inducción, sugerimos revaloración con imágenes y discusión con el comité de trasplantes del protocolo TCG-GALOP 2017.

En caso que presenten caída esperada de los marcadores después a la inducción, los pacientes seguirán para la fase de consolidación con 3 ciclos de PEI. Después del primer ciclo de la consolidación, deberá ser revalorado con marcadores e imágenes en caso que presenten signos de progresión, los pacientes serán candidatos a la inclusión en protocolo randomizado internacional, comparando quimioterapia convencional con el TCTH autólogo. Estos casos, deberán ser discutidos con el comité de trasplantes del protocolo TCG-GALOP 2017. Los demás casos, seguirán con 2 ciclos de PEI subsecuentes.

Al final del tratamiento, los pacientes serán nuevamente revalorados con imágenes y marcadores. La respuesta completa, con marcadores e imágenes negativas, determina el final de la terapia. Los pacientes con respuesta parcial (marcadores negativos e imágenes de tumor residual), deberán ser sometidos a cirugía para evaluación de la viabilidad de masa residual, para definición del final del tratamiento o seguimiento con terapia de intensificación (TIP), conforme resultado anatomopatológico.

Para los pacientes con signos de enfermedad activa (marcadores positivos e imágenes residual), caso sea posible la resección completa del tumor residual, deberán realizar después a la resección total la intensificación de la quimioterapia TIP. En caso de respuesta pobre después de 2 ciclos de TIP deberá ser discutido posible TCTH autólogo. Los casos de enfermedad irresecable y/o signos de progresión, deberán ser discutidos con el comité de trasplantes del protocolo TCG-GALOP 2017.

### **Estadamiento de los tumores testiculares (COG)**

#### **Estadio I:**

- ✓ Limitado al testículo
- ✓ Completamente resecado por orquiectomía inguinal alta
- ✓ Ausencia de evidencia clínica, radiológica o histológica de enfermedad incluso los testículos
- ✓ Marcadores tumorales normales 4-6 semanas después de la cirugía.

#### **Estadio II:**

- ✓ Orquiectomía trans-escrotal con o sin rotura del tumor
- ✓ Enfermedad microscópica en el escroto o cordón espermático (<5 cm del final proximal)
- ✓ Compromiso de linfonodos retroperitoneal (<2,0 cm) y/o aumento de los marcadores tumorales después de la vida media esperada
- ✓ Persistencia de marcadores positivos en los estadios I, 4-6 semanas después de la cirugía

#### **Estadio III:**

- ✓ Compromiso de linfonodos retroperitoneal (>2,0 cm)
- ✓ Sin compromiso visceral o extra abdominal

#### **Estadio IV:**

- ✓ Metástasis a distancia

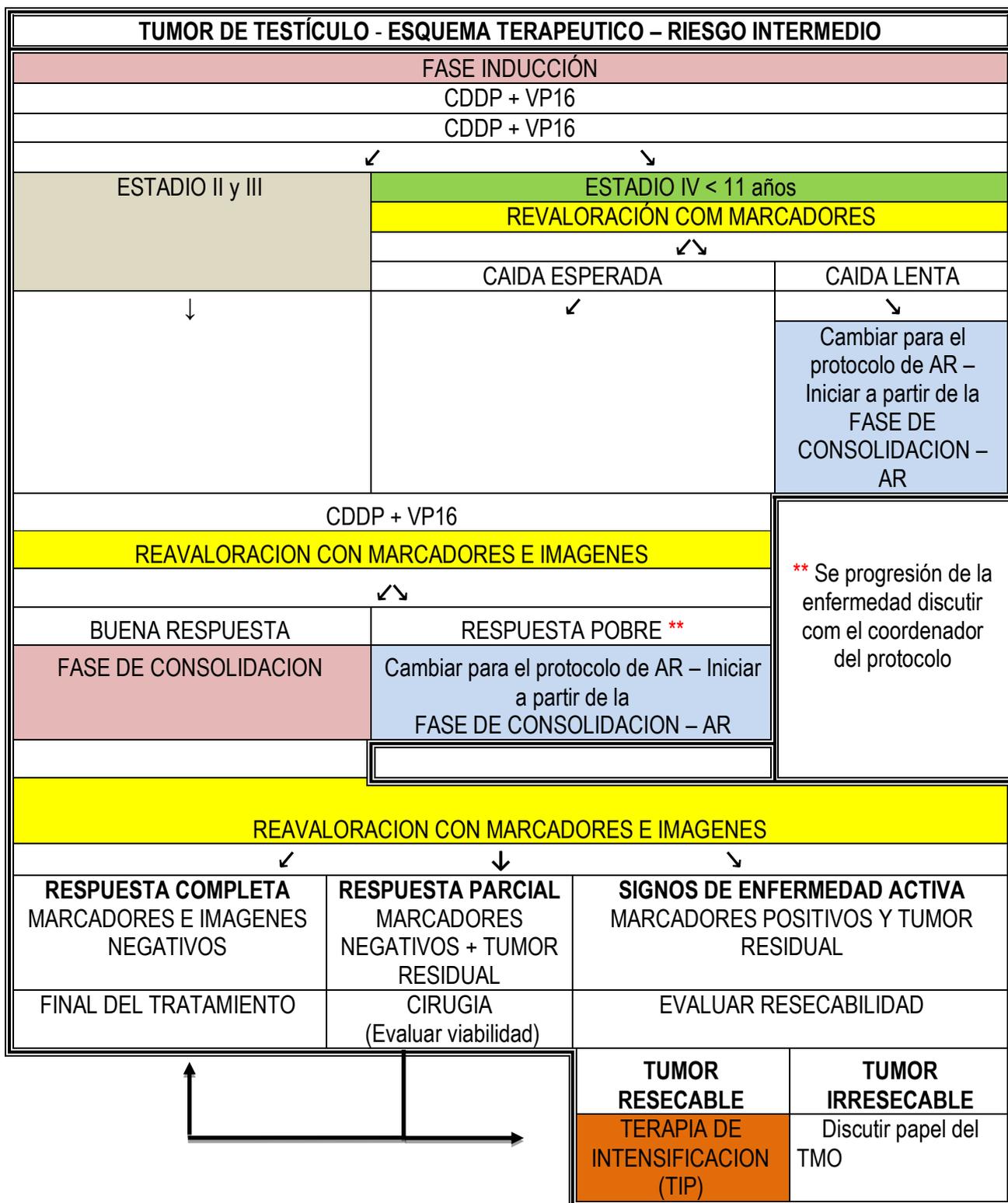
## Estrategias terapéuticas para tumores malignos de testículo

### **I-BAJO RIESGO – Estadio I:**

- Sin quimioterapia
- Marcadores tumorales, ultra son de abdomen total + Rx de torax mensual en los primeros 6 meses y 2/2 meses hasta un año

### **II-RIESGO INTERMEDIO – Estadios II, IIIe IV < 11 años:**

Medir niveles de marcadores (AFP, BHCG y DHL) antes de iniciar la QT y antes de cada ciclo.



<b>TERAPIA DE INTENSIFICACIÓN</b>	
TIP	
TIP	
<b>REVALORAR COM MARCADORES E IMAGENES</b>	
↕↖	
<b>BUENA RESPUESTA</b>	<b>RESPUESTA POBRE</b>
TIP	DISCUTIR TCTH AUTÓLOGO
TIP	

<b>DOSIS DE QUIMIOTERÁPICOS QUE SERÁN UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES TESTICULARES DE RIESGO INTERMÉDIO</b>
CDDP: 35 mg/m <sup>2</sup> /día por 3 días
VP-16: 170 mg/m <sup>2</sup> /día por 3 días

**CAIDA ESPERADA DE MARCADORES:** Marcador al diagnóstico <1

Marcador después de dos ciclos de la inducción

**CAIDA LENTA DE MARCADORES:** Marcador al diagnóstico >1

Marcador después de dos ciclos de la inducción

**BUENA RESPUESTA:** Respuesta > 25% y caída de los marcadores tumorales

**RESPUESTA POBRE:** Respuesta ≤ 25% o niveles mantenidos de los marcadores tumorales o progresión de la enfermedad

**RESPUESTA COMPLETA (RC):** Marcadores negativos y ausencia de tumor residual →FINAL DEL TRATAMIENTO

**RESPUESTA PARCIAL (RP):** Marcadores negativos y presencia de tumor

CIRUGIA PARA RESECCIÓN COMPLETA

✓ AP: Teratoma puro o fibrosis → FINAL DEL TRATAMIENTO

- ✓ AP: Tumor viable (cualquier histología de tumor maligno) → TERAPIA DE INTENSIFICACIÓN (TIP)

<b>DOSIS DE QUIMIOTERÁPICOS A SER UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES TESTICULARES DE RIESGO INTERMEDIO</b>
<b>CDDP:</b> 35mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 días
<b>VP-16:</b> 170mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 días

**III- ALTO RIESGO – Estadio IV**

Medir niveles de marcadores antes de iniciar la QT y antes de cada ciclo

<b>TUMOR DE TESTÍCULO - ESQUEMA TERAPÉUTICO – ALTO RIESGO</b>			
<b>FASE INDUCCIÓN</b>			
IFO + CDDP + VP16			
IFO + CDDP + VP16			
<b>REAVALORACION CON MARCADORES</b>			
↙ ↘			
<b>BUENA RESPUESTA</b>		<b>RESPUESTA POBRE</b>	
↓		<b>SUGERIMOS REVALORAR CON IMAGENES</b>	
<b>FASE DE CONSOLIDACION</b> (Pacientes de riesgo intermedio E IV con caída lenta de marcadores después de 2º ciclo de la inducción o respuesta pobre después del 3º ciclo deberán seguir a partir de este punto)		<b>DISCUTIR CON EL COMITE DE TRANSPLANTE</b>	
IFO + CDDP + VP16		<b>** Si progresión de la enfermedad =&gt; Discutir con el coordinador del proocolo</b>	
<b>REVALORAR CON MARCADORES E IMAGENES **</b>			
IFO + CDDP + VP16			
IFO + CDDP + VP16			
<b>REAVALORAR CON MARCADORES E IMAGENES</b>			
↙ ↓ ↘			
<b>RESPUESTA COMPLETA</b> MARCADORES E IMAGENES NEGATIVOS	<b>RESPUESTA PARCIAL</b> MARCADORES NEGATIVOS Y TUMOR RESIDUAL	<b>SIGNOS DE ENFERMEDAD ACTIVA</b> MARCADORES POSITIVOS Y TUMOR RESIDUAL	
FINAL DEL TRATAMIENTO	CIRUGIA	EVALUAR RESECABILIDAD	
		<b>TUMOR RESECABLE</b>	<b>TUMOR IRRESECABLE O PROGRESIÓN</b>
		<b>TERAPIA DE INTENSIFICACION (TIP)</b>	Discutir papel del TMO

<b>DOSIS DE QUIMIOTERÁPICOS QUE SERAN UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES TESTICULARES DE ALTO RIESGO</b>
<b>IFO:</b> 2,0g/m <sup>2</sup> /dia por 3 días <b>CDDP:</b> 40 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 días <b>VP16:</b> 80 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 días

**BUENA RESPUESTA:** Respuesta > 25% y caída de los marcadores tumorales

**POBRE RESPUESTA:** Respuesta ≤ 25% o mantenimiento de los niveles elevados de marcadores tumorales o progresión de la enfermedad

**RESPUESTA COMPLETA (RC):** Marcadores negativos y ausencia de tumor residual  
FINAL DEL TRATAMIENTO

**RESPUESTA PARCIAL (RP):** Marcadores negativos y presencia de tumor  
CIRUGÍA PARA RESECCIÓN COMPLETA

- ✓ **AP:** Teratoma puro o fibrosis → FINAL DEL TRATAMIENTO
- ✓ **AP:** Tumor Viable (cualquier histología de tumor maligno) → TERAPIA DE INTENSIFICACION (TIP)

<b>TERAPIA DE INTENSIFICACIÓN</b>	
TIP	
TIP	
<b>REVALORAR CON MARCADORES E IMAGENES</b>	
↙ ↘	
<b>BUENA RESPUESTA</b>	<b>RESPUESTA POBRE</b>
TIP	<b>DISCUTIR TCTH AUTÓLOGO</b>
TIP	

<b>DOSIS DE QUIMIOTERÁPICOS QUE SERAN UTILIZADOS EN LA TERAPIA DE RESGATE DE LOS TUMORES TESTICULARES DE ALTO RIESGO (TIP)</b>
<p><b>Taxol:</b> 175mg/m<sup>2</sup>/dia – D1</p> <p><b>CDDP:</b> 20mg/m<sup>2</sup>.dia x 5 – D2 a D6</p> <p><b>IFO:</b> 1,2g/m<sup>2</sup>/dia x 5 – D2 a D6</p> <p><b>G-CSF:</b> 5µg/Kg/dia – D7</p>

- **Investigación Radiológica en Tumores de Testículos**

**Grupo 1 (RX/USG/CTG Ósea)**

**Estudio Radiológico Inicial:** Rx de Tórax; USG de abdomen total y bolsa escrotal, cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en la Revaloración:** Rx de Tórax; USG de abdomen total y bolsa escrotal, \*cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en el final del tratamiento:** Rx de Tórax; USG de abdomen total y bolsa escrotal, \*cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en los retornos de seguimientos:** Rx de Tórax; USG de abdomen total y bolsa Escrotal.

- **Si tumor maligno con marcadores positivos :**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año;
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor maligno con marcadores negativos (disgerminoma/teratoma inmaduro):**
  - ✓ Exámenes de imágenes cada dos meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor benigno (teratoma):**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.

\*Si hay metástasis al diagnóstico realizar cintilografía ósea en la revaloración y al final del tratamiento

## Grupo 2 (RX/USG/TC/CTG Ósea)

**Estudio Radiológico Inicial:** TC de tórax y abdomen total; USG de bolsa escrotal, cintilografía ósea

**Estudio Radiológico en la Revaloración:** TC de tórax y abdomen total; USG de bolsa escrotal,  
\*cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en el Final del Tratamiento:** TC de tórax y abdomen total; USG de bolsa escrotal,  
\*cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en los Retornos de Seguimiento:** TC de tórax y abdome total; USG de bolsa Escrotal

- **Si tumor maligno con marcadores positivos :**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año;
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor maligno con marcadores negativos (disgerminoma/teratoma inmaduro):**
  - ✓ Exámenes de imagenes cada dos meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor benigno (teratoma):**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.

\*Se presenta metástasis al diagnóstico realizar cintilografía ósea en la revaloración y al final del tratamiento

### **Grupo 3 (RX/USG/TC/RM/CTG ósea)**

**Estudio Radiológico Inicial:** TC de tórax y abdomen total; USG de bolsa escrotal, cintilografía ósea

**Estudio Radiológico en la Revaloración:** TC de tórax y abdomen total; USG de bolsa escrotal,  
\*Cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en el Final del Tratamiento:** TC de tórax y abdomen total; USG de bolsa escrotal,  
\*Cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en los Retornos de Seguimiento:** TC de tórax y abdomen total; USG de bolsa Escrotal

- **Si tumor maligno con marcadores positivos :**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año;
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor maligno con marcadores negativos (disgerminoma/teratoma inmaduro):**
  - ✓ Exámenes de imágenes cada dos meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor benigno (teratoma):**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.

\*Se presenta metástasis ósea al diagnóstico realizar cintilografía ósea en la revaloración y al final del tratamiento

## 11. TUMORES EXTRAGONADALES

### 11.1 TUMORES SACROCOCCIGEOS

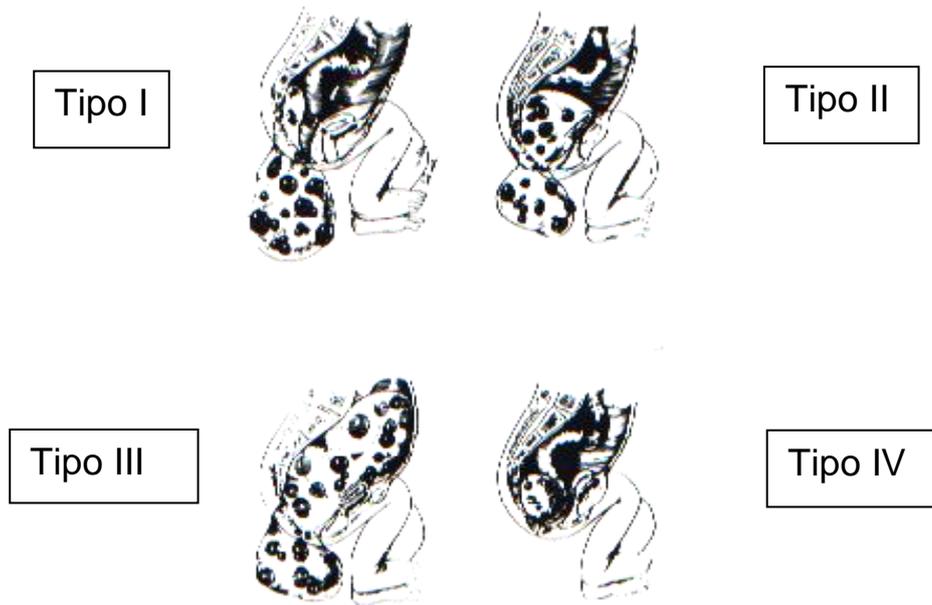
La región sacrococcígea es la localización extragonadal mas común, pudiendo la lesión ser de tipo sólida, multiquística formada por un gran quiste único. En esta región se encuentra del 39% a 60% de los Teratomas, bien sean benignos o malignos [116a]. Los tumores sacrococcigeos tienen incidencia estimada en 1 en 30.000 a 40.000 nacidos vivos [116b]. Siendo el sexo femenino 4 veces mas comprometido que el sexo masculino. Los tumores sacrococcigeos corresponden al 42% de los TCG de la infancia y en general son benignos al nacimiento, pudiendo sufrir malignización. Cerca del 20% son malignos al diagnóstico y 5% se presentan con metástasis. Teratomas pre sacrales o sacrococcigeos diagnosticados antes de los 6 meses de edad raramente son malignos (2%) y después el sexto mes de vida la malignidad es en torno del 65% [116].

Anomalías congénitas son observadas en aproximadamente 18% de los pacientes, las mas comúnmente encontradas son los defectos musculoesqueléticos y alteraciones del SNC (24% y 26% retrospectivamente) [116].

En la clásica publicación de Altman e Cols dividen los tumores sacrococcigeos en 4 tipos, basados en la presentación clínica de 398 pacientes con TCG sacrococcigeo observaron que 186 pacientes poseían masa predominantemente externa con mínimo componente pré – sacral (tipo I), 138 pacientes presentaban masa externa con componente intrapélvico significativo (tipo II), 35 pacientes con masa externa con predominio intrapélvica y extensión para abdomen (tipo III) y 39 pacientes con masa totalmente pre-sacral sin presentación externa o extensión pélvica significativa (tipo IV).

En este estudio también fue observado la correlación entre edad, tipo y probabilidad de un componente maligno. La mayoría de los tumores sacrococcigeos son diagnosticados en el control pre-natal por ultrason o al nacimiento; Altman observó en aquellos diagnosticados antes de los 2 meses de edad tienen un componente maligno presente en apenas 7% de las niñas y 10% de los niños, mientras que la tasa de malignidad aumenta para 48% de las niñas y 57% de los niños que son diagnosticados después de 2 meses de edad [117].

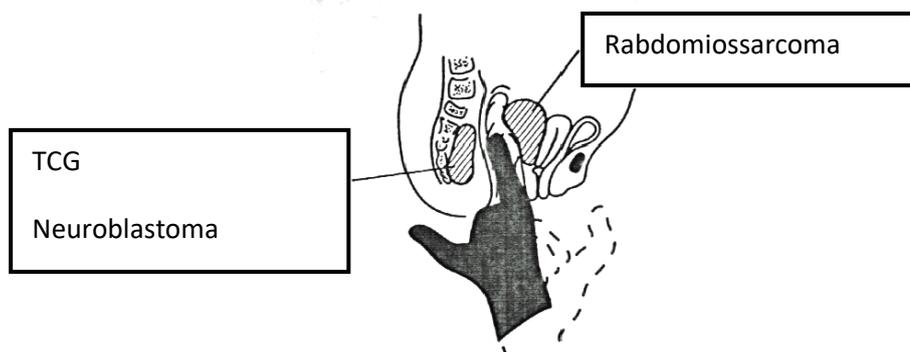
**Figura 20.** Representación esquemática de los tipos de presentación clínica de los tumores sacrococcigeos.



Los tumores del tipo I son los más frecuentes y de menor grado histológico de malignidad al diagnóstico. Los tumores tipo II son los más frecuentemente malignos al diagnóstico y los de tipo IV son de diagnóstico más tardío. Concluyendo, la incidencia de componentes malignos en los TCG sacrococcigeos está relacionada con la presentación clínica (38% tipo IV vs 8% en el tipo I), la edad al diagnóstico y el sexo, pero no el tamaño del tumor. Los elementos malignos más comúnmente identificados en las lesiones sacrococcigeas son seno endodérmico y carcinoma embrionario <sup>[117][117a]</sup>.

El tipo IV generalmente se presenta con retención urinaria, constipación intestinal y edema de miembros inferiores por la compresión de áreas adyacentes. El examen físico incluyendo tacto rectal es mandatorio. Se debe evaluar atentamente la fosa pre-sacral para mejor observación de la masa (figura 10).

**Figura 21.** Representación esquemática del tacto rectal y posibles tumores detectables

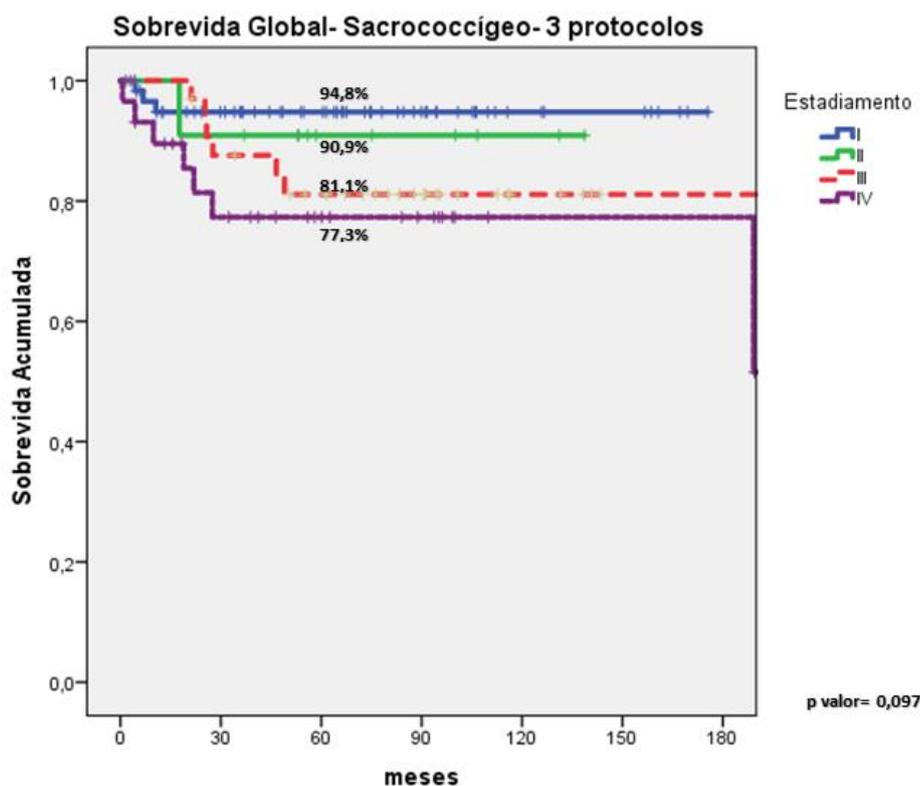


Los pacientes que son sometidos a resección del tumor sacrococcigeo benigno, necesitan de acompañamiento clínico riguroso, además de monitorización del nivel sérico de Alfa-fetoproteína. La recurrencia de estos tumores es vista en 4% a 21% de los casos y por lo menos 50% son tumores de seno endodérmico. La recurrencia de los TCG sacrococcigeos esta relacionada directamente con la resección quirúrgica incompleta, principalmente en los casos en que el cóccix no fue removido. La resección del cóccix es obligatoria, teniendo influencia en el pronóstico [118a]. Otros factores relacionados con la recurrencia de tumores sacrales es la presencia de teratomas inmaduros y componentes de tumores malignos [118][119][120][121].

El sacrificio de los órganos vitales no es indicado en la resección de los tumores benignos y las cirugías mutilantes no deben ser realizadas para tumores malignos sin tratamiento previo. Los TCG sacrococcigeos localmente avanzados o metastásicos se benefician con la quimioterapia neoadyuvante y posterior cirugía con resección completa [116][118].

- **Análise conjunto de los 3 protocolos**

De los 941 pacientes incluidos en los 3 protocolos brasileros, fueron registrados 142 casos de tumores sacrococcigeos. De los 135 evaluados, 62 estadio I, 11 estadio II, 33 estadio III y 29 estadio IV. La sobrevivida global en 5 años fue de 89,8% en los pacientes sin metástasis al diagnóstico y 78,8% en los que presentaban metástasis al diagnóstico.



- **Propuesta TCG-GALOP 2017**

En el protocolo TCG-GALOP 2017 proponemos que los pacientes con tumor extragonadal E I, cualquier subtipo histológico, continúen siendo tratados como bajo riesgo, apenas con cirugía y observación. Los pacientes en E II, serán tratados como riesgo intermedio, donde recibirán quimioterapia en una fase de inducción, con tres ciclos de cisplatina y etoposide. Después de la fase de inducción deberán ser realizadas revaloración con marcadores e imágenes, y en caso de respuesta adecuada el paciente sigue para la fase de consolidación, con mas un ciclo de cisplatina y etoposide. Los pacientes con pobre respuesta al finalizar la inducción serán re-estratificados para el alto riesgo, siguiendo entonces para la quimioterapia en la fase de consolidación de Alto Riesgo (AR). Aquellos con progresión de la enfermedad después de la inducción, deberán ser discutidos con el coordinador del protocolo TCG-GALOP 2017.

Al final del tratamiento del riesgo intermedio, con los 4 ciclos de CDDP + VP, los pacientes deben ser revalorados nuevaente con imágenes y marcadores tumorales. La respuesta completa, con marcadores e imágenes negativas, deterina el final de la terapia. Los pacientes con respuesta parcial (marcadores negativos e imagen de tumor residual), deberán ser sometidos a cirugía para evaluación

de la viabilidad de la masa residual, para definición del final del tratamiento o seguimiento con terapia de intensificación con Taxol, Ifosfamida y cisplatina (TIP), conforme el resultado anatomopatológico.

Para los pacientes con signos de enfermedad activa (marcadores positivos e imagen residual), en caso de ser posible la resección completa del tumor residual, deberán realizar después de la resección total la intensificación de la quimioterapia con TIP. En los casos que presenten pobre respuesta después de 2 ciclos de TIP deberá ser discutido posible TCTH autólogo. En los casos de enfermedad irresecable y/o signos de progresión, Estos casos deberán ser discutidos con el comité de trasplantes del protocolo TCG-GALOP 2017.

Los pacientes del grupo de alto riesgo (estadio III y IV) serán tratados con una fase de inducción con 2 ciclos de ifosfamida, cisplatina y etoposide (PEI) y revalorados con marcadores.

Los pacientes estadio III que presenten caída lenta de los marcadores tumorales, después de la fase de inducción, deberán recibir la terapia de intensificación con dos ciclos de TIP y revalorar con marcadores e imágenes. Se hay buena respuesta después de estos dos ciclos de TIP el paciente seguirá con dos ciclos mas completando la terapia de inducción con 4 ciclos de TIP. Aquellos con respuesta pobre después de los ciclos iniciales de TIP, deberán ser discutidos con el comité de trasplantes del protocolo TCG-GALOP 2017.

Para aquellos pacientes estadio IV que presenten caída lenta de los marcadores osea, mantuvieron marcadores estables después de la fase de inducción sugerimos revalorar con imágenes y discusión con el comité de trasplante del protocolo TCG – GALOP 2017.

Los pacientes con caída esperada de los marcadores después de la inducción seguirán para la fase de consolidación con 3 ciclos de PEI. Después del 1° ciclo de consolidación deberá ser revalorado con marcadores e imágenes. En caso de presentar signos de progresión deberán ser discutidos con el coordinador del protocolo TCG-GALOP 2017. Los demás casos seguirán con los 2 ciclos de PEI subsecuentes.

Al final del tratamiento, los pacientes serán nuevamente revalorados con imágenes y marcadores. La respuesta completa, con marcadores e imágenes negativas, determina el final de la terapia. Los pacientes con respuesta parcial (marcadores negativos e imágenes de tumor residual), deberán ser sometidos a cirugía para evaluación de la viabilidad de masa residual, para definición del final de tratamiento o seguimiento con terapia de intensificación con Taxol, Ifosfamida y Cisplatina (TIP), conforme resultados anatomopatológico. Para los pacientes con signos de enfermedad activa (marcadores positivos e imagen residual) en caso sea posible la resección completa del tumor residual, deberán realizar después de la resección total la intensificación de la quimioterapia (TIP), en caso que presenten respuesta pobre después de 2 ciclos de TIP deberá ser discutido posibles TCTH

autólogos. En los casos de enfermedad irresecable y/o signos de progresión, deberán ser discutidos con comité de transplantes del protocolo TCG-GALOP 2017.

- **Estadamiento para los tumores extragonadales (COG)**

**Estadio I:**

- ✓ Resección completa en cualquier sitio (R0), con resección del cóccix
- ✓ Marcadores tumorales normales 4-6 semanas después de cirugía

**Estadio II:**

- ✓ Enfermedad microscópica residual, linfonodos negativos
- ✓ Persistencia de marcadores positivos en los estadios I, 4 semanas después de cirugía

**Estadio III:**

- ✓ Tumor residual macroscópico o apenas biopsia
- ✓ Linfonodos positivos (metastasis en linfonodos)

**Estadio IV:**

- ✓ Metástasis a distancia

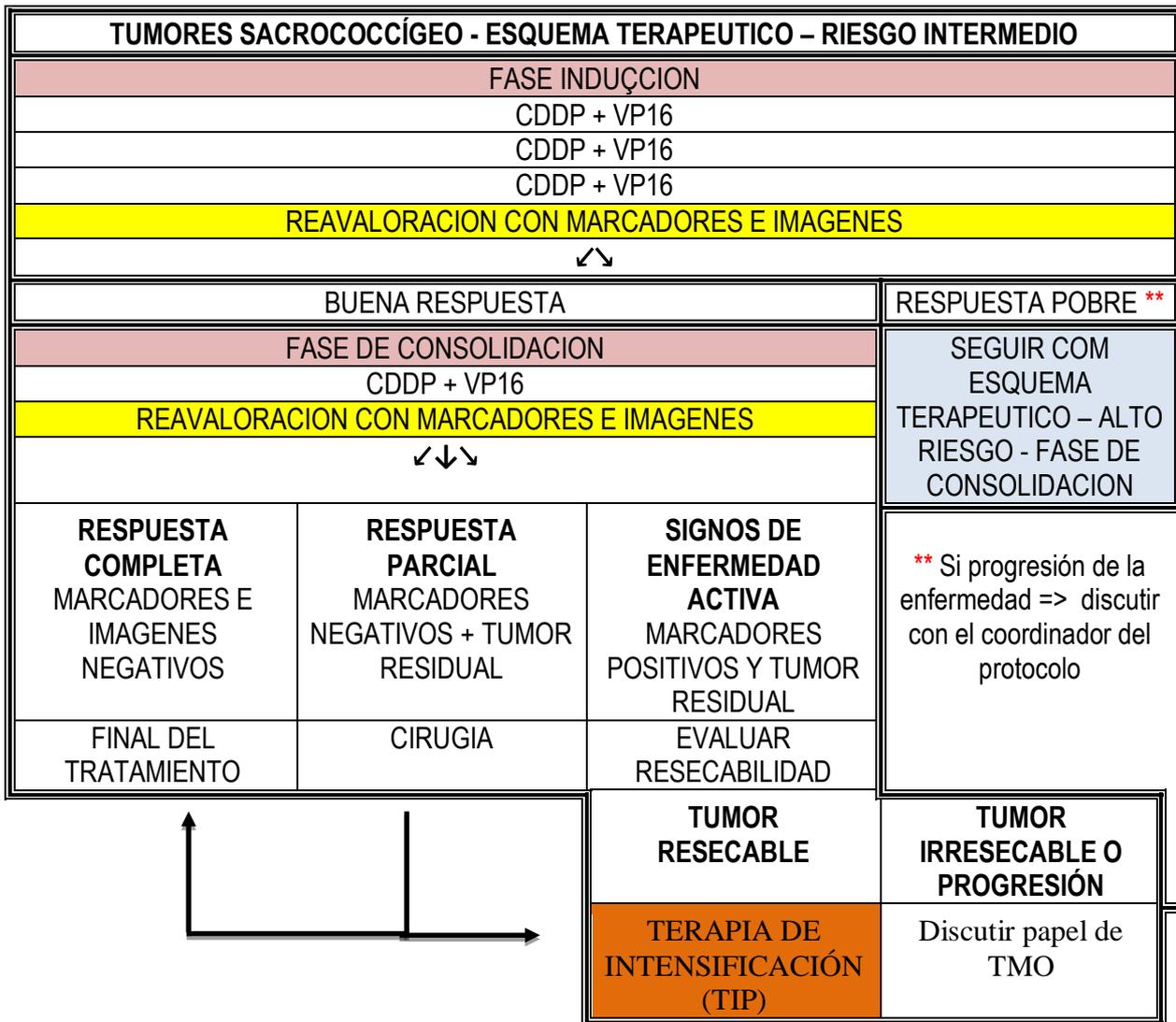
- **Planeamiento general tumores sacrococcigeos malignos**

**I. BAJO RIESGO - E I (R0)**

- Sin quimioterapia
- Marcadores tumorales y RX de tórax mensual en los primeros 6 meses y cada 2 meses en el primer año

**II. RIESGO INTERMEDIO – E II**

Medir niveles de marcadores (AFP, BHCG y DHL) antes de iniciar la QT y antes de cada ciclo



TERAPIA DE INTENSIFICACIÓN	
TIP	
TIP	
REAVLORAR CO MARCADORES E IMAGENES	
↙ ↘	
<b>BUENA RESPUESTA</b>	<b>RESPUESTA POBRE</b>
TIP	DISCUTIR TCTH AUTÓLOGO
TIP	

**DOSIS DE QUIMIOTERÁPICOS QUE SERAN UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES EXTRAGONADALES DE RIESGO INTERMEDIO**

**CDDP:** 35mg/m<sup>2</sup>/día por 3 días

**VP-16:** 170mg/m<sup>2</sup>/día por 3 días

**CAIDA ESPERADA DE MARCADORES:** Marcador al diagnóstico < 1

Marcador después de la inducción

**CAIDA LENTA DE MARCADORES:** Marcador al diagnóstico > 1

Marcador después de la inducción

**BUENA RESPUESTA:** Respuesta > 25% y caída de los marcadores tumorales

**POBRE RESPUESTA:** Respuesta ≤ 25% o manutención de los niveles en los marcadores tumorales o progresión de la enfermedad

**RESPUESTA COMPLET (RC):** Marcadores negativos y ausencia de tumor residual.

FINAL DEL TRATAMIENTO

**RESPUESTA PARCIAL (RP):** Marcadores negativos y presencia de tumor

❖ CIRUGIA PARA RESECCION COMPLETA

→ AP: Teratoma puro o fibrosis → FINAL DEL TRATAMIENTO

→ AP: Tumor viable (cualquier histología de tumor maligno) → TERAPIA DE INTENSIFICACIÓN (TIP)

**DOSIS DE QUIMIOTERÁPICOS A SER UTILIZADOS EN LA TERAPIA DE INTENSIFICACION DE LOS TUMORES EXTRAGONADALES (TIP)**

**Taxol:** 175mg/m<sup>2</sup>/día – D1

**CDDP:** 20mg/m<sup>2</sup>.día x 5 – D2 a D6

**IFO:** 1,2g/m<sup>2</sup>/día x 5 – D2 a D6

**G-CSF:** 5µg/Kg/día – D7

### III. ALTO RIESGO – E III Y IV

Medir niveles de los marcadores (AFP, BHCG y DHL) antes de iniciar la QT y antes de cada ciclo



\*\* Se progresión de la enfermedad => Discutir con el coordinador del protocolo

<b>DOSIS DE QUIMIOTERÁPICOS QUE SERAN UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES EXTRAGONADALES DE ALTO RIESGO</b>
<b>IFO:</b> 2,0g/m <sup>2</sup> /día por 3 días <b>CDDP:</b> 40 mg/m <sup>2</sup> /día por 3 días <b>VP16:</b> 80 mg/m <sup>2</sup> /día por 3 días

**BUENA RESPUESTA:** Respuesta > 25% y caída de los marcadores tumorales

**POBRE RESPUESTA:** Respuesta ≤ 25% o mantenimiento de los niveles de los marcadores tumorales o progresión de la enfermedad

**RESPUESTA COMPLETA (RC):** Marcadores negativos y ausencia de tumor residual  
FINAL DEL TRATAMIENTO

**RESPUESTA PARCIAL (RP):** Marcadores negativos y presencia de tumor

❖ CIRUGIA PARA RESECCIÓN COMPLETA

- ✓ AP: Teratoma puro o fibrosis → FINAL DEL TRATAMIENTO
- ✓ AP: Tumor viable (cualquier histología de tumor maligno) → TERAPIA DE INTENSIFICACION (TIP)

<b>TERAPIA DE INTENSIFICACIÓN</b>	
TIP	
TIP	
<b>REVALORAR CON MARCADORES E IMAGENES</b>	
↕	
<b>BUENA RESPUESTA</b>	<b>RESPUESTA POBRE</b>
TIP	<b>DISCUTIR TCTH AUTÓLOGO</b>
TIP	

<b>DOSIS DE QUIMIOTERÁPICOS QUE SERAN UTILIZADOS EN LA TERAPIA DE INTENSIFICACION DE LOS TUMORES EXTRAGONADALES (TIP)</b>
<b>Taxol:</b> 175mg/m <sup>2</sup> /dia – D1 <b>CDDP:</b> 20mg/m <sup>2</sup> .dia x 5 – D2 a D6 <b>IFO:</b> 1,2g/m <sup>2</sup> /dia x 5 – D2 a D6 <b>G-CSF:</b> 5µg/Kg/dia – D7

- **Investigación Radiológica en los Tumores Sacrococcigeos**

<b>Grupo 1 (RX/USG/CTG Ósea)</b>
<b>Estudio Radiológico Inicial:</b> Rx de Tórax; USG de abdomen total, cintilografía ósea <b>Estudio Radiológico en la Revaloración:</b> Rx de Tórax; USG de abdomen total, *cintilografía ósea <b>Estudio Radiológico al final del tratamiento:</b> Rx de Tórax; USG de abdomen total, *cintilografía ósea <b>Estudio Radiológico en los retornos de seguimientos:</b> Rx de Tórax; USG de abdome total.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Si tumor maligno con marcador positivo :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año;</li> <li>✓ Cada cuatro meses en el segundo año;</li> <li>✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.</li> </ul> </li> <li>• <b>Si tumor maligno con marcador negativo (disgerminoma/teratoma inmaduro):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Exámenes de imagenes cada dos meses en el primer año</li> <li>✓ Cada cuatro meses en el segundo año;</li> <li>✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.</li> </ul> </li> <li>• <b>Si tumor benigno (teratoma) :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año</li> <li>✓ Cada cuatro meses en el segundo año;</li> <li>✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.</li> </ul> </li> </ul>

\*Si metástasis al diagnóstico realizar cintilografía ósea en la revaloración y al final del tratamiento

## Grupo 2 (RX/USG/TC/CTG ósea)

**Estudio Radiológico Inicial:** TC de tórax y abdomen total, cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en la Revaloración:** TC de tórax y abdomen total, \*cintilografía ósea

**Estudio Radiológico en el final del tratamiento:** TC de tórax y abdomen total, \*cintilografía ósea

**Estudio Radiológico en los retornos de seguimientos:** TC de tórax y abdomen total.

- **Si tumor maligno con marcador positivo :**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primero año;
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor maligno con marcador negativo (disgerminoma/teratoma inmaduro):**
  - ✓ Exámenes de imágenes cada dos meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor benigno (teratoma):**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.

\*Si metástasis al diagnóstico realizar cintilografía ósea en la revaloración y al final del tratamiento

### Grupo 3 (RX/USG/TC/RM/CTG Ósea)

**Estudio Radiológico Inicial:** TC de tórax y abdomen total; RM de columna lumbo sacra, Cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en la Revaloración:** TC de tórax y abdomen total; RM de columna lumbo sacra, \*cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en el final del tratamiento:** TC de tórax y abdomen total; RM de columna lumbo sacra, \*cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en los retornos de seguimiento:** TC de tórax y abdomen total; RM de columna lumbo sacra.

- **Si tumor maligno con marcador positivo :**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año;
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor maligno con marcador negativo (disgerminoma/teratoma inmaduro):**
  - ✓ Exámenes de imágenes cada dos meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor benigno (teratoma):**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.

\*Si metástasis al diagnóstico realizar cintilografía ósea en la revaloración y al final del tratamiento

## 11.2 TUMORES GERMINATIVOS DE LA VAGINA

Los TCG primarios de vagina es extremadamente raro, altamente maligno y generalmente acometen en niños menores de 3 años de edad [128][129][130].

La terapia fue históricamente basada en la combinación de quimioterapia, cirugía radical envolviendo histerectomía, vaginectomía y radioterapia. Sin embargo, el pronóstico fue sombrío y efectos tardíos graves [128]. Después de la introducción de la quimioterapia a la base de cisplatina, intervenció quirúrgica mínima, la tasa de supervivencia mejoró significativamente. Apenas una biopsia fue realizada antes de la quimioterapia en la tentativa de preservar los órganos. Aquellos con tumores residuales después de la quimioterapia fueron sometidos a un nuevo abordaje quirúrgico.

Sangramientos vaginales es el principal síntoma de los TCG en esta localización, seguido de la presencia de masa polipoide saliendo de la vagina [131]; en algunos casos presentan retención urinaria debido a compresión de la vejiga. Imai e cols (1995) evaluaron 46 niñas en fases pre-púberal con sangramiento vaginal decorrente de una lesión en vagina y encontraron vulvovaginitis en 28, prolapso de uretra en 6, trauma en 6, cuerpo extraño en 3 y tumor vaginal en tres [127]. Los tumores de seno endodérmico de vagina son clínicamente semejantes a los rhabdomyosarcomas tipo botrioides. Histopatológicamente los tumores de seno endodérmico son semejantes a los carcinomas de células claras, por tanto, bastante confundibles [128].

Handel e cols (2002) describieron 3 niños con TCG de vagina y en 2 casos el estudio ultrasonográfico no evidenció la presencia del tumor de esta localización y en un caso la tomografía computarizada también no mostró la presencia de tumor. Sin embargo, la Alfa fetoproteína fue elevada en las tres pacientes los autores indican como obligatoria la vaginoscopia y examen de pelvis sobre narcosis independiente de los hallazgos de imagen [132].

En el departamento de Pediatría del Hospital A.C. Camargo Cancer Center, fueron identificadas 5 niñas con tumor de seno endodérmico primario de vagina entre 66 pacientes pediátricos con tumor de seno endodérmico en un periodo de análisis de 35 años [129]. Todas presentaban sangrado vaginal como primer signo y la edad variaría entre 1 a 8 meses de edad. El abordaje terapéutico fue diferente en todos los casos siendo que las primeras pacientes recibieron tratamiento quirúrgico mutilador y tiempo de tratamiento quimioterápico bastante largo, superando dos años mientras que las últimas pacientes recibieron tratamiento quirúrgico conservador y tratamiento bastante corto en cuanto al tiempo, no superando 6 meses y con excelente supervivencia. Este estudio colabora con los datos de la literatura en el sentido de proponer cirugías más conservadoras y tratamiento a base de cisplatina en periodos cortos sin el compromiso de la supervivencia [129][132][133][134].

Hay pocos casos relatados en la literatura reciente debido a la rareza de la presentación de los TCGs en esta localización e identificamos relatos de casos en 2105 en Arabia Saudita y en Taiwan <sup>[135]</sup><sup>[136]</sup>.

En la experiencia del Grupo Cooperativo Brasileiro tenemos registrados 12 casos primarios de vagina y a pesar de saber que la sobrevida es excelente tuvimos algunos casos metastáticos con diagnóstico tardío y con evolución desfavorable sea por la presentación en Estadio IV o porque la familia se rehusó a la cirugía; entendiéndose que sería agresiva la mutilación en parte de la vagina lo que resultó en recidiva y nueva negación de la familia y nueva recidiva con resultado fatal de la paciente. De esta forma hallamos importante que haya una aproximación bastante buena entre el equipo de oncopediatras y cirujanos pediatras.

### **Analisis conjunto de los tres protocolos**

De los 941 pacientes incluidos en los tres protocolos brasileiros, fueron registrados 13 casos de tumores de vagina. De esos, 1 estadio I, 2 estadio II, 7 estadio III y 2 estadio IV. La sobrevida para tumores de vagina fue de 80,8% en 5 años.

### **Propuesta TCG – GALOP 2017**

En el protocolo TCG – GALOP 2017 proponemos que los pacientes con tumor extragonadal EI, cualquier subtipo histológico, continúen siendo tratados como bajo riesgo, apenas con cirugía y observación.

Los pacientes Estadios II serán tratados como riesgo intermedio, donde recibirán quimioterapia en una fase de inducción con tres ciclos de Cisplatina y Etoposide. Después a la fase de inducción deberá ser realizada revaloración con marcadores e imágenes, y en caso de respuesta adecuada el paciente sigue para la fase de consolidación, con un ciclo más de Cisplatina y Etoposide. Los pacientes con pobre respuesta al final de la inducción serán reestratificados para el Alto Riesgo (AR), siguiendo así para la quimioterapia en la fase de consolidación del AR. Aquellos con progresión de la enfermedad después de la inducción, deberán ser discutidos con el coordinador del protocolo TCG – GALOP 2017.

Al término del tratamiento del riesgo intermedio, con los 4 ciclos de CDDP + VP, los pacientes deben ser revalorados nuevamente con imágenes y marcadores tumorales. La respuesta completa, con marcadores e imágenes negativas, determina el final del tratamiento. Los pacientes con

respuesta parcial (marcadores negativos e imágenes de tumor residual), deberán ser sometidos a cirugía para evaluación de la viabilidad de la masa residual, para definición del final del tratamiento o seguimiento con terapia de intensificación con taxol, Ifosfamida y Cisplatina (TIP), conforme el resultado de anatomopatología. Para los pacientes con signos de enfermedad activa (marcadores positivos e imágenes residuales), en caso sea posible la resección completa del tumor residual, deberán realizar luego de la resección total, la intensificación de la quimioterapia con TIP. En caso que se presente una respuesta pobre después de 2 ciclos de TIP deberá ser discutido posible TCTH autólogo. En los casos de enfermedad irresecable y/o signos de progresión, deberán ser discutidos con el comité de trasplantes del protocolo TCG – GALOP 2017.

Los pacientes del grupo Alto Riesgo (estadio III y IV), serán tratados con una fase de inducción con 2 ciclos de Ifosfamida, Cisplatina y etoposide (PEI) y revalorados con marcadores.

Para los pacientes que presenten caída lenta de los marcadores, o sea mantuvieron marcadores estables después de la fase de inducción, sugerimos revalorarlos con imágenes y discusión de TCTH autólogo (estos casos deberán ser discutidos con el comité de trasplantes del protocolo TCG – GALOP 2017). Los pacientes estadio III con caída lenta de los marcadores después de la inducción, deberán recibir la terapia de intensificación con dos ciclos de TIP y revalorarlos con marcadores e imágenes. Si hay buena respuesta después de 2 ciclos de TIP, el paciente seguirá con 2 ciclos más, completando la terapia de intensificación con 4 ciclos de TIP, con respuesta pobre después de los dos ciclos iniciales de TIP, deberá ser discutido con el comité de trasplante del protocolo TCG – GALOP 2017.

Para aquellos pacientes estadios IV que presentan caída lenta de los marcadores, o sea mantuvieron marcadores estables después de la fase de inducción, sugerimos revalorar con imágenes y discusión con el comité de trasplante del protocolo TCG – GALOP 2017.

En caso que presenten disminución o caída esperada de los marcadores después de la inducción, los pacientes seguirán para la fase de consolidación con 3 ciclos de PEI. Después del 1° ciclo de la consolidación, deberá ser realizada revaloración con marcadores e imágenes. En caso se presenten signos de progresión, deberán ser discutidos con el coordinador del protocolo TCG – GALOP 2017. Los demás casos, seguirán con 2 ciclos de PEI subsecuentemente.

Al terminar el tratamiento, los pacientes serán revalorados nuevamente con imágenes y marcadores. La respuesta completa, con marcadores e imágenes negativas, determina el final del tratamiento. Los pacientes con respuesta parcial (marcadores negativos e imágenes de tumor residual), deberán ser sometidos a cirugía para evaluación de la viabilidad de la masa residual, para definición de final del tratamiento o seguimiento con terapia de intensificación con Taxol, Ifosfamida y cisplatina (TIP), conforme el resultado de anatomía patológica. Para los pacientes con signos de

enfermedad activa (marcadores positivos e imagen residual), en caso sea posible la resección completa del tumor residual deberan realizar después de la resección total la intensificación de la quimioterapia con TIP. En caso que presenten pobre respuesta después de 2 ciclos de TIP, deberá ser discutido posible TCTH autólogo. En los casos de enfermedad irresecable y/o signos de progresión deberán ser discutidos con el comité de transplantes del protocolo TCG – GALOP 2017.

### **Estadamiento para los tumores extragonadales (COG)**

#### **Estadio I:**

- ✓ Resección completa en cualquier sitio (R0)
- ✓ Marcadores tumorales normales 4 – 6 semanas después de cirugía

#### **Estadio II:**

- ✓ Enfermedad microscópica residual, linfonodos negativos
- ✓ Persistencia de marcadores positivos en los estadios I, 4 semanas después de cirugía

#### **Estadio III:**

- ✓ Tumor residual macroscópico o apenas biopsia
- ✓ Linfonodos positivos (metastasis en linfonodos)

#### **Estadio IV:**

- ✓ Metastasis a distancia

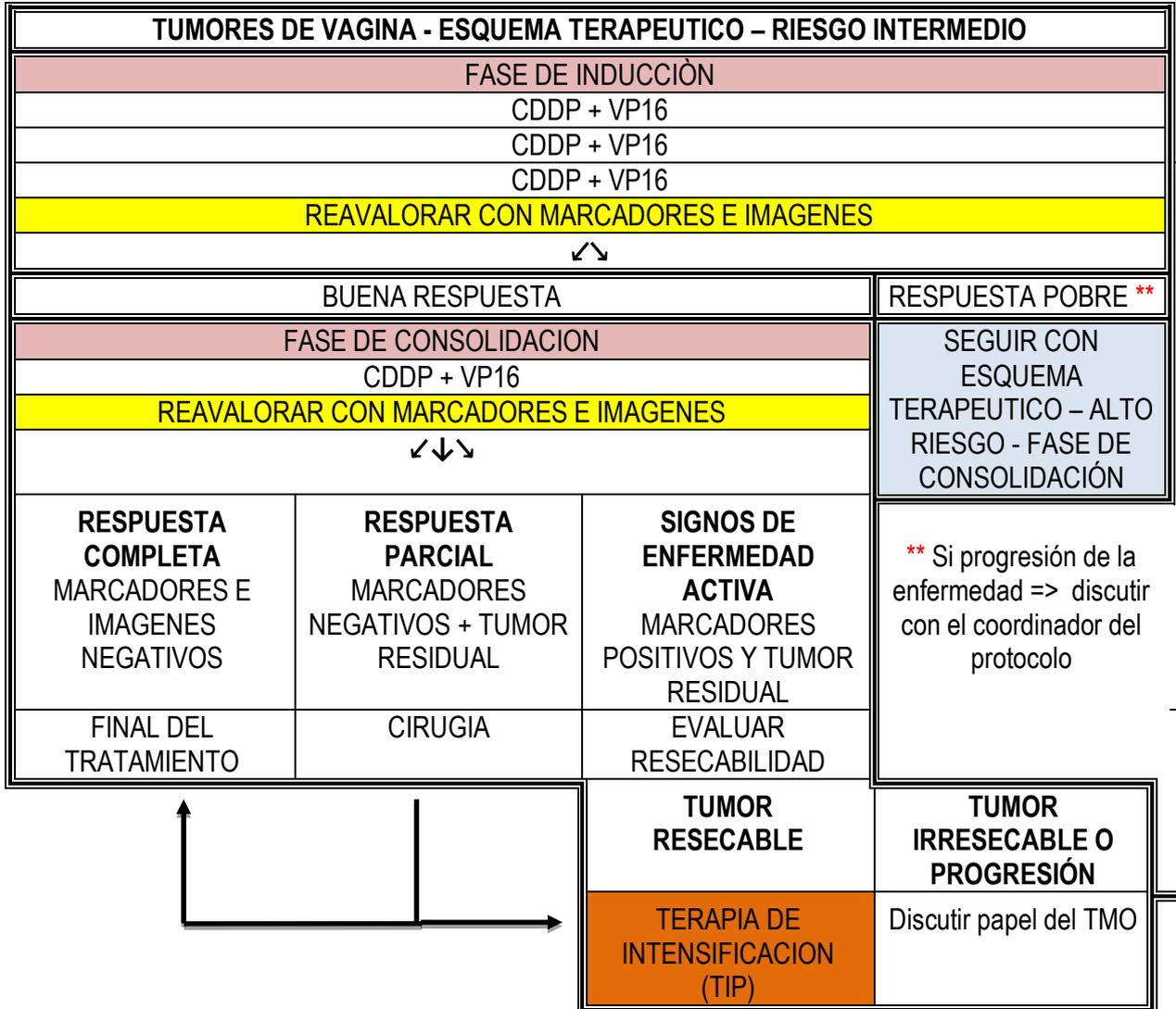
### **Planificación general de los Tumores Germinativos de vagina**

#### **I. BAJO RIESGO – E I (R0):**

- Sin quimioterapia

## II. RIESGO INTERMEDIO – E II

Medir niveles de marcadores (AFP, BHCG y DHL) antes de iniciar la QT y antes de cada ciclo



**DOSIS DE QUIMIOTERAPICOS QUE SERAN UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES EXTRAGONADALES DE RIESGO INTERMEDIO**

**CDDP:** 35mg/m<sup>2</sup>/dia por 3 dias  
**VP-16:** 170mg/m<sup>2</sup>/dia por 3 dias

**CAIDA ESPERADA DE MARCADORES:** Marcador al diagnóstico < 1

Marcador despues de la inducción

**CAIDA LENTA DE MARCADORES:** Marcador al diagnóstico >1

Marcador después de la inducción

**BUENA RESPUESTA:** Respuesta > 25% y caída de los marcadores tumorales

**POBRE RESPUESTA:** Respuesta ≤ 25% o mantenimiento de los niveles de los marcadores tumorales o progresión de la enfermedad.

**RESPUESTA COMPLETA (RC):** Marcadores negativos y ausencia de tumor residual

FINAL DEL TRATAMIENTO

**RESPUESTA PARCIAL (RP):** Marcadores negativos y presencia de tumor

❖ CIRUGIA PARA RESECCION COMPLETA

- ✓ AP: Teratoma puro o fibrosis → FINAL DEL TRATAMIENTO
- ✓ AP: Tumor viable (cualquier histología de tumor maligno) → TERAPIA DE INTENSIFICACION (TIP)

**DOSIS DE QUIMIOTERAPICOS QUE SERAN UTILIZADOS EN LA TERAPIA DE INTENSIFICACION DE LOS TUMORES EXTRAGONADALES (TIP)**

**Taxol:** 175mg/m<sup>2</sup>/dia – D1  
**CDDP:** 20mg/m<sup>2</sup>.dia x 5 – D2 a D6  
**IFO:** 1,2g/m<sup>2</sup>/dia x 5 – D2 a D6  
**G-CSF:** 5μg/Kg/dia – D7

### III. ALTO RIESGO – E III y IV

Medir niveles de marcadores (AFP, BHCG y DHL) antes de iniciar la QT y antes de cada ciclo

TUMORES DE VAGINA - ESQUEMA TERAPEUTICO – ALTO RIESGO		
FASE INDUCCIÓN		
IFO + CDDP + VP16		
IFO + CDDP + VP16		
REVALORACIÓN COM MARCADORES		
↕		
<b>CAIDA ESPERADA</b>		<b>CAIDA LENTA</b>
↓		<b>SUGERIMOS REVALORAR CON IMAGENES</b>
FASE DE CONSOLIDACIÓN		Estadio III
IFO + CDDP + VP16		TERAPIA DE INTENSIFICACION
REVALORAR CON MARCADORES E IMAGENES **		Estadio IV
IFO + CDDP + VP16		DISCUTIR TCTH AUTÓLOGO
IFO + CDDP + VP16		TIP
REVALORAR CON MARCADORES E IMAGENES		TIP
↙ ↓ ↘		REVALORACION CON MARCADORES E IMAGENES
<b>RESPUESTA COMPLETA</b> MARCADORES E IMAGENES NEGATIVOS	<b>RESPUESTA PARCIAL</b> MARCADORES NEGATIVOS Y TUMOR RESIDUAL	<b>SINGNOS DE ENFERMEDAD ACTIVA</b> MARCADORES POSITIVOS Y TUMOR RESIDUAL
BUENA RESPUESTA	RESPUESTA POBRE	
FINAL DEL TRATAMIENTO	CIRUGIA	EVALUAR RESECABILIDAD
<b>** Si progresión de la enfermedad =&gt; Discutir con el coordinador del protocolo</b>		<b>TUMOR RESECABLE</b>
		<b>TUMOR IRRESECABLE O PROGRESIÓN</b>
		TERAPIA DE INTENSIFICACION (TIP)
		Discutir papel del TMO

**DOSIS DE QUIMIOTERAPICOS QUE SERAN UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES EN VAGINA DE ALTO RIESGO**

**IFO:** 2,0g/m<sup>2</sup>/dia por 3 dias  
**CDDP:** 40 mg/m<sup>2</sup>/dia por 3 dias  
**VP16:** 80 mg/m<sup>2</sup>/dia por 3 dias

**BUENA RESPUESTA:** Respuesta >25% y caída de los marcadores tumorales

**POBRE RESPUESTA:** Respuesta ≤ 25% o mantenimiento de los niveles de marcadores tumorales o progresión de la enfermedad

**RESPUESTA COMPLETA (RC):** Marcadores negativos y ausencia de tumor residual

FINAL DEL TRATAMIENTO

**RESPUESTA PARCIAL (RP):** Marcadores negativos y presencia de tumor

CIRUGIA PARA RESECCIÓN COMPLETA

- ✓ AP: Teratoma puro o fibrosis → FINAL DEL TRATAMIENTO
- ✓ AP: Tumor viable (cualquier histología de tumor maligno) → TERAPIA DE INTENSIFICACION (TIP)

<b>TERAPIA DE INTENSIFICACION</b>	
TIP	
TIP	
<b>REVALORAR CON MARCADORES E IMAGENES</b>	
↕	
<b>BUENA RESPUESTA</b>	<b>RESPUESTA POBRE</b>
TIP	DISCUTIR TCTH AUTÓLOGO
TIP	

**DOSIS DE QUIMIOTERÁPICOS QUE SERAN UTILIZADOS EN LA TERAPIA DE INTENSIFICACION DE LOS TUMORES EXTRAGONADALES (TIP)**

**Taxol:** 175mg/m<sup>2</sup>/día – D1

**CDDP:** 20mg/m<sup>2</sup>.día x 5 – D2 a D6

**IFO:** 1,2g/m<sup>2</sup>/día x 5 – D2 a D6

**G-CSF:** 5µg/Kg/día – D7

• **Investigacion Radiologica de los Tumores Germinativos de Vagina**

**Grupo 1 (RX/USG/CTG ósea)**

**Estudio Radiológico Inicial:** Rx de Tórax; USG de abdomen total y pélvico (Transabdominal o Transvaginal), cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en la Revaloracion:** Rx de Tórax; USG de abdomen total y pélvico (trans abdominal ou transvaginal), \*cintilografía ósea.

**Estudo Radiologico al final del tratamiento:** Rx de Tórax; USG de abdomen total y pélvico (transabdominal o transvaginal), \*cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en los retornos de seguimiento:** Rx de Tórax; USG de abdomen total y pélvico (transabdominal o transvaginal).

- **Si tumor maligno con marcador positivo :**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año;
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor maligno con marcador negativo (disgerminoma/teratoma inmaduro):**
  - ✓ Exámenes de imagenes cada dos meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor benigno (teratoma):**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses em el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.

\*Si metástasis al diagnóstico realizar cintilografía ósea en la revaloración y al final del tratamiento

## Grupo 2 (RX/USG/TC/CTG ósea)

**Estudio Radiológico Inicial:** TC de tórax y abdomen total; USG pélvico (transabdominal o transvaginal), cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en la Revaloración:** TC de tórax y abdomen total; USG pélvico (trans abdominal o transvaginal), \*cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico al final del tratamiento:** TC de tórax y abdomen total; USG pélvico (transabdominal o transvaginal), \*cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en los retornos de seguimiento:** TC de tórax y abdomen total; USG pélvico (transabdominal ou transvaginal).

- **Si tumor maligno con marcador positivo :**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año;
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor maligno con marcador negativo (disgerminoma/teratoma inmaduro):**
  - ✓ Exámenes de imagenes cada dos meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor benigno (teratoma):**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.

\*Si metástasis al diagnóstico realizar cintilografía ósea en la revaloración y al final del tratamiento

### Grupo 3 (RX/USG/TC/RM/CTG ósea)

**Estudio Radiológico Inicial:** TC de tórax y abdomen total; RM de la pelvis, cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en la Revaloración:** TC de tórax y abdomen total; RM de la pelvis,  
\*cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en el final del tratamiento:** TC de tórax y abdomen total; RM de la pelvis,  
\*cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en los retornos de seguimiento:** TC de tórax y abdomen total; RM de la pelvis.

- **Si tumor maligno con marcador positivo :**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año;
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor maligno con marcador negativo (disgerminoma/teratoma inmaduro):**
  - ✓ Exámenes de imágenes cada dos meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor benigno (teratoma) :**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.

\*Si metástasis al diagnóstico realizar cintilografía ósea en la revaloración y al final del tratamiento

### 11.3 TUMORES DEL MEDIASTINO

Son tumores extremadamente raros y generalmente se localizan en el mediastino anterior, correspondiendo a 6-18% de los tumores de mediastino en el grupo de edad pediátrica y a 4 – 5% de los tumores germinativos.

Presentan dos picos de incidencia, siendo el 1° en la primera infancia y el 2° después de los 10 años, con un predominio en el sexo masculino durante la adolescencia [137].

La histología es variable de acuerdo con la edad, siendo los Teratomas más frecuentes en el primer año de vida y disminuyendo la incidencia en la infancia y la adolescencia, donde hay el predominio de tumores malignos (Tumor de Seno Endodérmico o Tumores Mixtos). En un análisis de 47 pacientes, no fue observada ninguna histología de seminoma en edad debajo de 10 años [138].

La sintomatología también es variable de acuerdo con la edad, y en general está relacionada con compromiso de las estructuras de la línea media mediastinal e compresión traqueal. Los síntomas incluyen tos (30%), disnea (25%), síndrome de vena cava superior (20%) o dolor local (50%). La incidencia de disturbios respiratorios es mayor en pacientes más jóvenes, y explica porque una biopsia puede ser peligrosa y debe ser evitada, en caso que la imagen y los marcadores tumorales cierren el diagnóstico [138a].

Los TCGs que surgen en el mediastino anterior representan un subgrupo clínicamente distinguido por varias asociaciones clínicas inusuales. En pacientes pos-púberes, surgen casi exclusivamente en los hombres. Existe una asociación de M-GCT con síndrome de Klinefelter. Además de eso, los M-GCTs malignos en adultos están asociados al desarrollo de una variedad de neoplasias hematológicas, tales como leucemia aguda no linfocítica e histiocitosis maligna [138b].

En una serie de 36 pacientes, se observó un diámetro tumoral medio de 13,3 cm para niños <5 años y 13,9 cm para >5 años y asociados con S. Klinefelter en 30% de los casos [139].

El tratamiento de los tumores malignos se basa en la estrategia terapéutica de quimioterapia combinada con Cisplatina preoperatoria, seguida de resección quirúrgica.

Los Teratomas deben ser sometidos a resección completa de la lesión, sin embargo así como en los pacientes considerados con resección incompleta (ruptura de capsula, enucleación del tumor o resección de solo una parte), la tasa de supervivencia fue alta, permaneciendo en riguroso seguimiento postoperatorio.

Los tumores malignos resecados al diagnóstico (sin QT previa) presentan alta tasa de ruptura de la cápsula, en el intraoperatorio cuando comparados con los resecados post-quimioterapia,

indicando la acción de la quimioterapia tanto en la disminución del tumor como también de la friabilidad y vascularización [138][139].

La intervención quirúrgica se torna de esta manera indispensable para evaluar la respuesta al tratamiento y la indicación de QT pós-operatoria en la persistencia de elementos malignos, bien como para resección de tumores refractarios [140]. El abordaje de estos tumores frecuentemente se torna difícil al crecimiento de la lesión en continuidad con el timo y la adherencia a la pleura, pericardio y grandes vasos.

Debido a la heterogeneidad de estos tumores, existe la posibilidad de persistencia o aumento de elementos benignos después de la quimioterapia mientras que los malignos desaparecen, causando por tanto el mantenimiento de la masa tumoral que en este caso no puede ser considerada como falla terapéutica. Así todos los pacientes deberán tener la oportunidad de abordaje de estos tumores [138].

La resección completa se destaca entre los factores pronósticos como el principal factor para el control tumoral. El tipo histológico parece no presentar correlación pronóstica en los niños debajo de 5 años que tienen sobrevida discretamente mejor que los pacientes mayores [138].

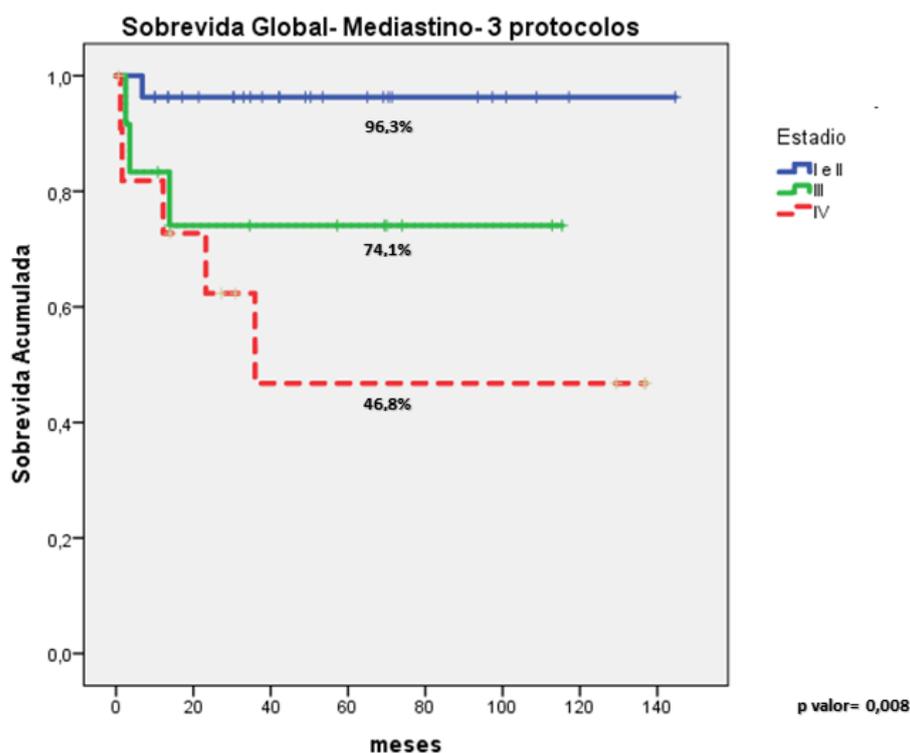
La sobrevida global para los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante en regímenes con Cisplatina muestra tasas de 60-88%; demostrando que los tumores germinativos mediastinales presentan pronóstico favorable y no difieren de los tumores de otra localización [138][141].

Los datos referentes al grupo alemán muestran que la estrategia de tratamiento quirúrgico exclusivo fue utilizada en el protocolo MAKEI 96 para los tumores extragonadales totalmente resecados menores de 5 cm (estadio I o T1a, N0 M0), siendo incluidos en esta condición apenas un paciente, que se encuentra en remisión clínica. Para ampliar esta estrategia para los tumores mayores de 5 cm, fueron analizados retrospectivamente todos los tumores no gonadales totalmente resecados. La mayoría de los tumores eran mayor de 5 cm (10/13) y entre los 5 pacientes con resección microscópica completa (R0), tratados sin quimioterapia, no hubo ninguna recidiva. De los cinco pacientes con resección macroscópica completa (R1), tres recidivaron y de estos, dos entraron en segunda remisión después del rescate con quimioterapia y uno falleció.

De esta forma, para el protocolo MAKEI 05 la estrategia "watch & wait" será preconizada para todos los tumores extragonadales extracraneales completamente resecados (R0) independiente del tamaño (T1 N0 M0), desde que los márgenes sean histológicamente libres, cápsula intacta y sin violación por punción o ruptura.

## **Tumores de mediastino – análisis conjunto de los tres protocolos**

De los 941 pacientes incluidos en los 3 protocolos brasileiros, fueron registrados 53 casos de tumores de mediastino. Sindo 28 estadio I, 1 estadio II, 12 estadio III y 12 estadio IV. La sobrevivida gloal en 5 años esta ilustrada en el gráfico abajo.



## **Propuesta TCG-GALOP 2017**

En el protocolo TCG-GALOP 2017 proponemos que los pacientes con tumor extragonadal estadio I, cualquier subtipo histológico, continúen siendo tratados como bajo riesgo, apenas con cirugía y observación.

Los pacientes Estadios II serán tratados como riesgo intermedio, donde recibirán quimioterapia en una fase de inducción, con tres ciclos de Cisplatina y Etoposide. Después de la fase de inducción deberá ser revalorado con marcadores e imágenes, y en caso de respuesta adecuada el paciente sigue para la fase de consolidación, con un ciclo mas de Cisplatina y Etoposide. Los pacientes con respuesta pobre al final de la inducción serán reestratificados para el Alto Riesgo, siguiendo así para la quimioterapia en la fase de consolidación de alto riesgo (AR), siguiendo entonces para la quimioterapia en la fase de consolidación del AR. Aquellos con progresión de la

enfermedad después de la inducción, deberán ser discutidos con el coordinador del protocolo TCG-GALOP 2017.

Al final del tratamiento del riesgo intermedio, con 4 ciclos de CDDP + VP, los pacientes deben ser revalorados nuevamente con imágenes y marcadores. La respuesta completa, con marcadores e imágenes negativas, determina el final de la terapia. Los pacientes con respuesta parcial (marcadores negativos e imágenes de tumor residual), deberán ser sometidos a cirugía para evaluación de la viabilidad de la masa residual, para definición de final de tratamiento o seguimiento con terapia de intensificación con Taxol, Ifosfamida y Cisplatina (TIP), conforme resultado anatomopatológico. Para los pacientes con signos de enfermedad activa (marcadores positivos e imagen residual), en caso sea posible la resección completa del tumor residual, deberán realizar después de la resección total la intensificación de la quimioterapia TIP. En caso presenten pobre respuesta después de 2 ciclos de TIP, deberá ser discutido posible TCTH autólogo. En los casos de enfermedad irresecable y/o signos de progresión, deberán ser discutidos con el comité de trasplantes del protocolo TCG-GALOP 2017.

Los pacientes del grupo de Alto Riesgo (estadios III y IV), serán tratados con una fase de inducción con 2 ciclos de Ifosfamida, Cisplatina y Etoposide (PEI) y revalorados con marcadores.

Los pacientes estadios III con caída lenta de los marcadores, posterior a la inducción deberán recibir la terapia de intensificación con 2 ciclos de TIP y revalorar con marcadores e imágenes. Si hay buena respuesta después de los 2 ciclos de TIP, el paciente seguirá con dos ciclos más completando la terapia de intensificación con 4 ciclos de TIP. Aquellos con pobre respuesta después de los dos ciclos iniciales de TIP, deberán ser discutidos con el comité de trasplante del protocolo TCG – GALOP 2017.

Para aquellos pacientes estadio IV que presenten caída lenta de los marcadores o sea, mantuvieron marcadores estables después de la fase de inducción sugerimos revalorar con imágenes y discutir con el comité de trasplantes del protocolo TCG – GALOP 2017.

En caso presenten caída esperada de los marcadores después de la inducción, los pacientes seguirán para la fase de consolidación con 3 ciclos de PEI. Después del 1º ciclo de consolidación, deberá ser realizada revaloración con marcadores e imágenes; en caso que presenten signos de progresión, deberán ser discutidos con el coordinador del protocolo TCG-GALOP 2017. Los demás casos, seguirán con 2 ciclos de PEI subsecuentemente.

Al final del tratamiento, los pacientes serán nuevamente revalorados con imágenes y marcadores. La respuesta completa, con marcadores e imágenes negativas determina el final del tratamiento. Los pacientes con respuesta parcial (marcadores negativos e imágenes de tumor residual), deberán ser sometidos a cirugía para evaluación de la viabilidad de la masa residual, para definición de fin de tratamiento o seguimiento con terapia de intensificación con Taxol, Ifosfamida y

Cisplatina (TIP), conforme resultado anatomopatológico. Para los pacientes con signos de enfermedad activa (marcadores positivos e imagen residual), en caso sea posible la resección completa del tumor residual, deberán realizar después de la resección total la intensificación de la quimioterapia con (TIP). En caso que presenten pobre respuesta después de 2 ciclos de TIP, deberán ser discutidos posible TCTH autólogo. Los casos de enfermedad irresecable y/o signos de progresión, deberán ser discutidos con el comité de transplantes del protocolo TCG-GALOP 2017.

### **Estadamiento para los tumores extragonadales (COG)**

#### **Estadio I:**

- ✓ Reseccion completa en cualquier sitio (R0)
- ✓ Marcadores tumorales normales 4-6 semanas después de cirugía

#### **Estadio II:**

- ✓ Enfermedad microscópica residual, linfonodos negativos
- ✓ Persistencia de marcadores positivos en los estadios I, cuatro semanas después de cirugía

#### **Estadio III:**

- ✓ Tumor residual macroscópico o apenas biopsia
- ✓ Linfonodos positivos (metastasis en linfonodos)

#### **Estadio IV:**

- ✓ Metastasis a distancia

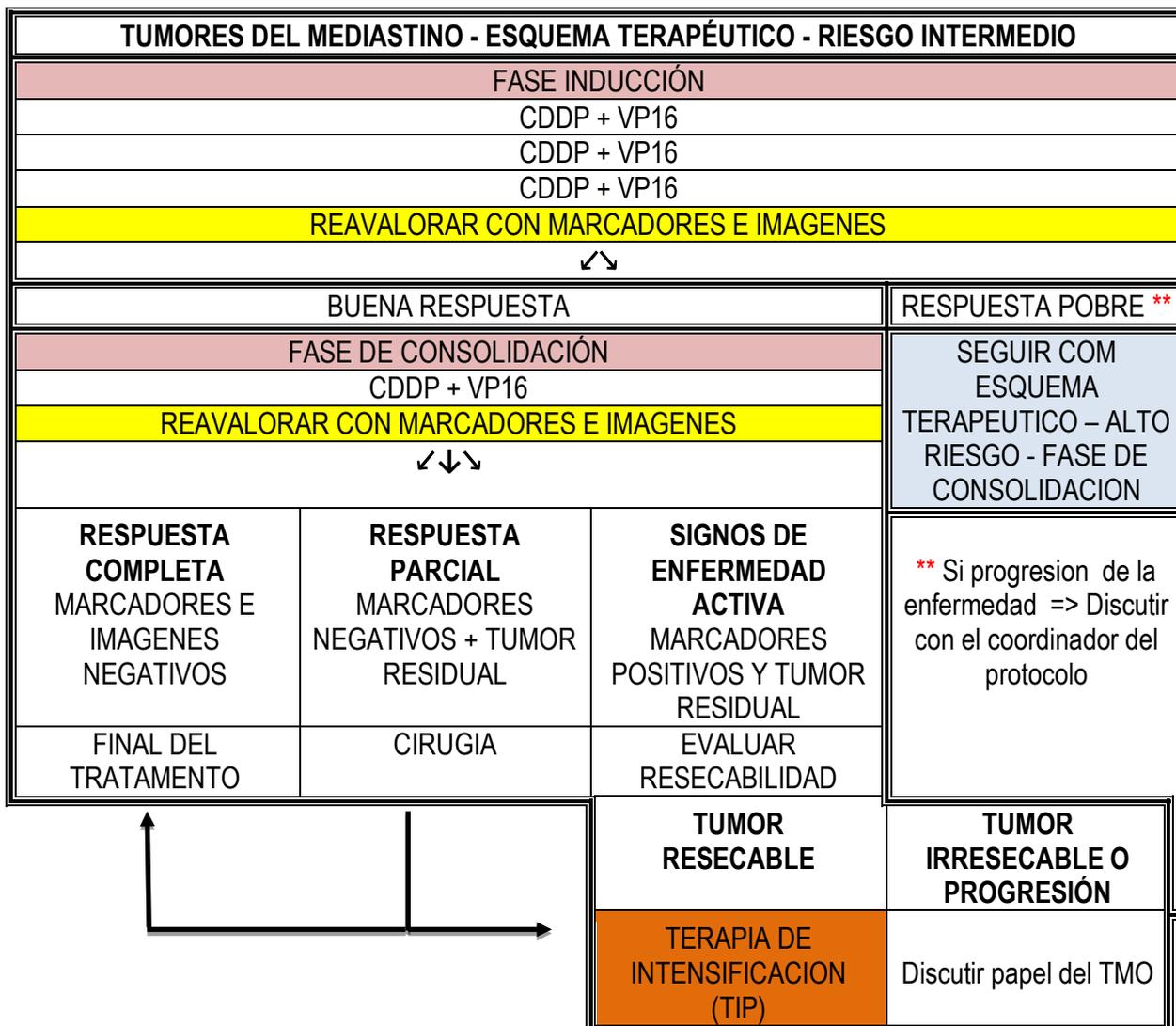
### **Planificación general en los Tumores del Mediastino**

#### **I. BAJO RIESGO – E I (R0)**

- a. Sin quimioterapia

#### **II. RIESGO INTERMEDIO – E II**

Medir niveles de marcadores (AFP, BHCG y DHL) antes de iniciar la QT y antes de cada ciclo



TERAPIA DE INTENSIFICACIÓN	
TIP	
TIP	
REAVALARAR CON MARCADORES E IMAGENES	
↙↘	
<b>BUENA RESPUESTA</b>	<b>RESPUESTA POBRE</b>
TIP	DISCUTIR TCTH AUTÓLOGO
TIP	

**DOSIS DE QUIMIOTERAPICOS QUE SERAN UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES EXTRAGONADALES DE RIESGO INTERMEDIO**

**CDDP:** 35mg/m<sup>2</sup>/dia por 3 dias  
**VP-16:** 170mg/m<sup>2</sup>/dia por 3 dias

**CAIDA ESPERADA DE MARCADORES:** Marcador al diagnóstico < 1

Marcador despues de la inducción

**CAIDA LENTA DE MARCADORES:** Marcador al diagnóstico > 1

Marcador después de la inducción

**BUENA RESPUESTA:** Respuesta > 25% y caída de los marcadores tumorales

**RESPUESTA POBRE:** Respuesta ≤ 25% o mantenimiento de los niveles de los marcadores tumorales o progresión de la enfermedad

**RESPUESTA COMPLETA (RC):** Marcadores negativos y ausencia de tumor residual

FINAL DEL TRATAMIENTO

**RESPUESTA PARCIAL (RP):** Marcadores negativos y presencia de tumor

❖ CIRUGIA PARA RESECCION COMPLETA

✓ AP: Teratoma puro o fibrosis → FINAL DEL TRATAMIENTO

✓ AP: Tumor viable (cualquier histología de tumor maligno) → TERAPIA DE INTENSIFICACION (TIP)

**DOSIS DE QUIMIOTERÁPICOS A SER UTILIZADOS EN LA TERAPIA DE INTENSIFICACION DE LOS TUMORES EXTRAGONADALES (TIP)**

**Taxol:** 175mg/m<sup>2</sup>/dia – D1  
**CDDP:** 20mg/m<sup>2</sup>.dia x 5 – D2 a D6  
**IFO:** 1,2g/m<sup>2</sup>/dia x 5 – D2 a D6  
**G-CSF:** 5µg/Kg/dia – D7

### III. ALTO RIESGO – E III Y IV

Medir niveles de marcadores (AFP, BHCG y DHL) antes de iniciar la QT y antes de cada ciclo

TUMORES DEL MEDIASTINO - ESQUEMA TERAPÉUTICO – ALTO RIESGO			
FASE DE INDUCCIÓN			
IFO + CDDP + VP16			
IFO + CDDP + VP16			
REVALORAR CON MARCADORES			
↕			
CAIDA ESPERADA		CAIDA LENTA	
↓		SUGERIMOS EVALUACIÓN CON IMAGENES	
FASE DE CONSOLIDACIÓN		Estadio III	Estadio IV
IFO + CDDP + VP16		TERAPIA DE INTENSIFICACIÓN	DISCUTIR TCTH AUTÓLOGO
REVALORAR CON MARCADORES E IMAGENES **		TIP	
IFO + CDDP + VP16		TIP	
IFO + CDDP + VP16		REVALORAR CON MARCADORES E IMAGENES	
REVALORAR COM MARCADORES E IMAGENES		↕	
↙ ↓ ↘		BUENA RESPUESTA	RESPUESTA POBRE
RESPUESTA COMPLETA MARCADORES E IMAGENES NEGATIVOS	RESPUESTA PARCIAL MARCADORES NEGATIVOS Y TUMOR RESIDUAL	TIP	DISCUTIR TCTH AUTÓLOGO
	SIGNOS DE ENFERMEDAD ACTIVA MARCADORES POSITIVOS Y TUMOR RESIDUAL	TIP	
FINAL DEL TRATAMIENTO	CIRUGIA	EVALUAR RESECABILIDAD	
		<b>TUMOR RESECABLE</b>	<b>TUMOR IRRESECABLE</b>
		TERAPIA DE INTENSIFICACION (TIP)	Discutir papel del TMO

\*\* Si progresión de la enfermedad => Discutir con el coordinador del protocolo

**DOSIS DE QUIMIOTERÁPICOS QUE SERAN UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES EXTRAGONADALES DE ALTO RIESGO**

**IFO:** 2,0g/m<sup>2</sup>/dia por 3 días  
**CDDP:** 40 mg/m<sup>2</sup>/dia por 3 días  
**VP16:** 80 mg/m<sup>2</sup>/dia por 3 días

**BUENA RESPUESTA:** Respuesta > 25% y caída de los marcadores tumorales

**RESPUESTA POBRE:** Respuesta ≤ 25% o mantenimiento de los niveles de los marcadores tumorales o progresión de la enfermedad

**RESPUESTA COMPLETA (RC):** Marcadores negativos y ausencia del tumor residual

FINAL DEL TRATAMIENTO

**RESPUESTA PARCIAL (RP):** Marcadores negativos y presencia del tumor

❖ CIRUGIA PARA RESECCION COMPLETA

- ✓ AP: Teratoma puro o fibrosis → FINAL DEL TRATAMIENTO
- ✓ AP: Tumor viable (cualquier histología de tumor maligno) → TERAPIA DE INTENSIFICACION (TIP)

TERAPIA DE INTENSIFICACIÓN	
TIP	
TIP	
REVALORAR CON MARCADORES E IMAGENES	
↙↘	
<b>BUENA RESPUESTA</b>	<b>RESPUESTA POBRE</b>
TIP	DISCUTIR TCTH AUTÓLOGO
TIP	

**DOSIS DE QUIMIOTERÁPICOS QUE SERAN UTILIZADOS EN LA TERAPIA DE INTENSIFICACION DE LOS TUMORES EXTRAGONADALES (TIP)**

**Taxol:** 175mg/m<sup>2</sup>/dia – D1

**CDDP:** 20mg/m<sup>2</sup>.dia x 5 – D2 a D6

**IFO:** 1,2g/m<sup>2</sup>/dia x 5 – D2 a D6

**G-CSF:** 5µg/Kg/dia – D7

- **Investigación Radiológica en los Tumores de Mediastino**

**Grupo 1 (RX/USG/CTG ósea)**

**Estudio Radiológico Inicial:** Rx de Tórax; USG de abdomen total, cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en la Revaloración:** Rx de Tórax; USG de abdomen total, \*cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico al final del tratamiento:** Rx de Tórax; USG de abdomen total, \*cintilografía ósea

**Estudio Radiológico en los retornos de seguimiento:** Rx de Tórax; USG de abdomen total.

- **Si tumor maligno con marcador positivo :**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año;
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor maligno con marcador negativo (disgerminoma/teratoma inmaduro):**
  - ✓ Exámenes de imágenes cada dos meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor benigno (teratoma):**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.

\* Se metástasis al diagnóstico realizar cintilografía ósea en la revaloración y al final del tratamiento

## Grupo 2 (RX/USG/TC/CTG ósea)

**Estudio Radiológico Inicial:** TC de tórax y abdomen total, cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en la Revaloración:** TC de tórax y abdomen total, \*cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en el término de tratamiento:** TC de tórax y abdomen total, \*cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en los retornos de seguimiento:** TC de tórax e abdomen total.

- **Si tumor maligno con marcador positivo :**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año;
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor maligno con marcador negativo (disgerminoma/teratoma inmaduro):**
  - ✓ Exámenes de imágenes cada dos meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor benigno (teratoma):**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.

\* Se metástasis al diagnóstico realizar cintilografía ósea en la revaloración y al final del tratamiento

### Grupo 3 (RX/USG/TC/RM/CTG ósea)

**Estudio Radiológico Inicial:** TC de tórax y abdomen total, cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en la Revaloración:** TC de tórax y abdomen total, \*cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en el término de tratamiento:** TC de tórax y abdomen total, \*cintilografía ósea

**Estudio Radiológico en los retornos de seguimiento:** TC de tórax y abdomen total.

\*Hacer RM, si el tumor con localización en el mediastino posterior.

- **Si tumor maligno con marcador positivo :**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año;
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor maligno con marcador negativo (disgerminoma/teratoma inmaduro):**
  - ✓ Exámenes de imágenes cada dos meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor benigno (teratoma):**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.

\* Se metástasis al diagnóstico realizar cintilografía ósea en la revaloración y al final del tratamiento

## 11.4 TUMORES GERMINATIVOS ABDOMINALES

Los tumores de células germinativos abdominales son más comúnmente localizados en retroperitoneo, sin embargo existen relatos de presencia de tumores germinativos en el estómago, hígado, epiplón y otros [142].

TCG de partes blandas del retroperitoneo a pesar de ser muy raro, es el tercer local más frecuente afectado por los tumores germinativos extragonadales, mientras que tumores de adrenal y teratomas renales son encontrados más raramente dentro de los llamados tumores del retroperitoneo. La mayoría de los TCG de retroperitoneo son teratomas, la incidencia es bimodal con pico en los primeros 6 meses de vida y adultos jóvenes [143].

Presentan un excelente pronóstico a pesar del estadio avanzado en la mayoría de los niños. Los síntomas de presentación generalmente son una masa abdominal que puede o no estar asociada a dolor local, dolor dorsal, pérdida de peso y constipación es vista en algunos casos [144].

Tumores primarios de retroperitoneo y abdominal representan apenas 4% de todos los tumores de células germinativas. La mayoría es benigna o teratoma inmaduro. La malignidad ocurre en aproximadamente 15% de los casos [144].

El estudio del grupo Pediatric Oncology Group (POG)/ Children's Cancer Group (CCG) proporciono una oportunidad para examinar una corte relativamente grande de pacientes tratados con quimioterapia y cirugía, evaluando las características clínicas, respuesta a terapia para este tumor incomun. El abordaje quirúrgico fue determinado por la extensión de la enfermedad en el diagnóstico. En la mayoría de los casos, la extensión de la masa excluye cualquier posibilidad de resección. En esas situaciones, una biopsia limitada fue suficiente para el diagnóstico. La reducción tumoral después de quimioterapia fue observada en la mayoría de los pacientes, permitiendo una resección completa posterior [144].

En el protocolo Brasileiro fueron matriculados 38 casos pudiéndose observar que la mayoría se encontraba en el grupo de 0 a 2 años, y 35 de los 38 casos diagnosticados hasta los 10 años de edad. No siendo vistos en nuestra casuística el segundo pico descrito en la literatura, pudiendo ser interpretado como un sesgo, pues algunos centros de tratamiento matriculan apenas pacientes hasta los 15 años [146a].

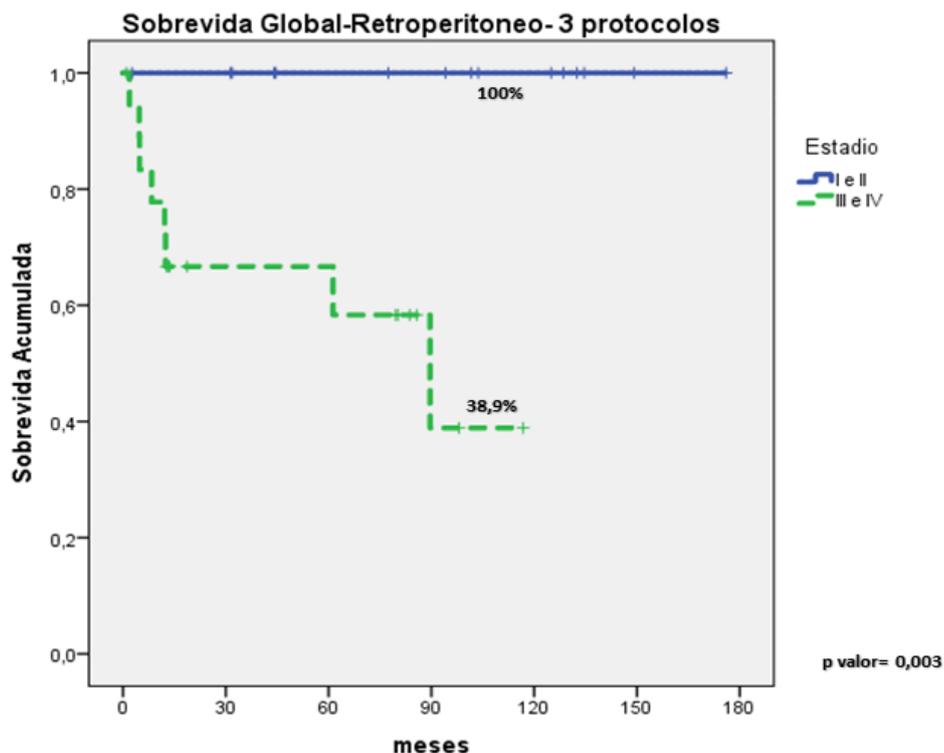
A pesar de la mayoría ser benignos, cuando la cirugía no es posible, debido al alto riesgo de complicaciones intra operatorias, se recomienda biopsia y análisis de los marcadores. En los casos malignos, irresecables al diagnóstico, la quimioterapia neo-adyuvante puede facilitar la resección

quirúrgica en el segundo tiempo [143]. Persistiendo irresecable después de quimioterapia de inducción debe ser tratada quirúrgicamente. Ciclos adicionales de quimioterapia no promoverá la regresión de componentes benignos, y si no fuera tratado causara la muerte por compresión de estructuras circundantes [145]. Niños con tumores primarios de retroperitoneo deben ser sometidos a un examen físico minucioso de los testículos y Ultrason escrotal, para descartar el sitio primario testicular.

- **Análisis conjunto de los tres protocolos**

De los 941 pacientes incluidos en los 3 protocolos brasileros, fueron registrados 38 casos de tumores de retroperitoneo. De esos 15 estadio I, 2 estadio II, 13 estadio III y 8 estadio IV. La sobrevida global fue 100% para los estadio I y II, y 38,9% para los etadios III y IV cuando analizamos en conjunto.

Deacuerdo con las histologías mas frecuentes, observamos 21% de tumores de Seno Endodermico, 26% Teratoma Puro, 29% teratoma Inmaduro, siendo 5% - I, 8% - II y 16% \_ III, 13% TCG mixto.



- **Propuesta TCG-GALOP 2017**

En el protocolo TCG-GALOP 2017 proponemos que los pacientes con tumor extragonadal EI, cualquier subtipo histológico, continúen siendo tratados como bajo riesgo, apenas con cirugía y observación.

Los pacientes Estadios II serán tratados como riesgo intermedio, onde recibirán quimioterapia en una fase de inducción, con tres ciclos de Cisplatina y Etoposide. Después de la fase de inducción, deberá ser realizada revaloración con marcadores tumorales e imágenes, y en caso de respuesta adecuada el paciente sigue para la fase de consolidación, con un ciclo mas de Cisplatina y Etoposide. Los pacientes con pobre respuesta al terminar la inducción serán re estratificados para Alto Riesgo (AR), siguiendo entonces para la quimioterapia en la fase de consolidación del AR. Aquellos con progresión de la enfermedad despues de la inducción, deberán ser discutidos con el coordinador del protocolo TCG-GALOP 2017.

Al final del tratamiento del riesgo intermedio, con los 4 ciclos de CDDP + VP, los pacientes deben ser revalorados nuevamente con imágenes y marcadores. La respuesta completa, con marcadores e imágenes negativos, determina el final del tratamiento. Los pacientes con respuesta parcial (marcadores negativos e imágenes de tumor residual), deberán ser sometidos a cirugía para evaluación de la viabilidad de la masa residual, para definición del final de tratamiento seguimiento con terapia de intensificación con Taxol, Ifosfamida y Cisplatina (TIP), conforme resultado anatomopatológico. Para los pacientes con signos de enfermedad activa (marcadores positivos e imagen residual), en caso sea posible la resección completa del tumor residual, deberán realizar después de la resección total la intensificación de la quimioterapia con (TIP). En caso que presenten respuesta pobre después de 2 ciclos de TIP, deberá ser discutido posible TCTH autólogo. En los casos de enfermedad irreseccable y/o signos de progresión deberán ser discutidos con el comité de trasplantes del protocolo TCG-GALOP 2017.

Los pacientes del grupo de Alto Riesgo (estadio III y IV) serán tratados con una fase de inducción con 2 ciclos de Ifosfamida, Cisplatina y Etoposide (PEI) y revalorados con marcadores.

Los pacientes estadio III con caída lenta de los marcadores después a la inducción, deberán recibir la terapia de intensificación con dos ciclos de TIP y revalorar con imágenes y marcadores tumorales. Si hay buena respuesta después de los dos ciclos de TIP, el paciente seguirá con dos ciclos mas, completando la terapia de intensificación con 4 ciclos de TIP. Aquellos con pobre respuesta después de los 2 ciclos iniciales de TIP, deberá ser discutido con el comité de trasplante del protocolo TCG – GALOP 2017.

Para aquellos pacientes estadio IV que presenten caída lenta de los marcadores, o sea, mantuvieron marcadores estables después de la fase de inducción, sugerimos revalorar con imágenes y discusión con el comité de transplante del protocolo TCG – GALOP 2017.

Los pacientes con caída esperada de los marcadores después la inducción, seguirán para la fase de consolidación con tres ciclos de PEI. Después del 1° ciclo de la consolidación, deberá ser realizada revaloración con marcadores e imágenes. En caso que presenten signos de progresión deberán ser discutidos con el coordinador del protocolo TCG-GALOP 2017. Los demás casos seguirán con 2 ciclos de PEI subsecuentes.

Al final del tratamiento, los pacientes serán nuevamente revalorados con imágenes y marcadores. La respuesta completa, con marcadores e imágenes negativas, determina el final del tratamiento. Los pacientes con respuesta parcial (marcadores negativos e imágenes de tumor residual), deberán ser sometidos a cirugía para evaluación de la viabilidad de la masa residual, para definición del final del tratamiento o seguimiento con terapia de intensificación (TIP), conforme resultados anatomopatológico. Para los pacientes con signos de enfermedad activa (marcadores positivos e imagen residual), en caso sea posible la resección completa del tumor residual deberán realizar después de la resección total, la intensificación de la quimioterapia con Taxol, Ifosfamida y Cisplatina (TIP). En caso que presenten pobre respuesta después de dos ciclos de TIP deberá ser discutido posible TCTH autólogo. En los casos de enfermedad irresecable y/o signos de progresión deberán ser discutidos con el comité de trasplantes del protocolo TCG-GALOP 2017.

- **Estadamiento para los tumores estrogonadales (COG)**

**Estadio I:**

- ✓ Resección completa en cualquier sitio (R0)
- ✓ Marcadores tumorales normales 4-6 semanas después de la cirugía

**Estadio II:**

- ✓ Enfermedad microscópica residual, linfonodos negativos
- ✓ Persistencia de marcadores positivos en los estadios I, cuatro semanas después de cirugía

**Estadio III:**

- ✓ Tumor residual macroscópico o apenas biopsia
- ✓ Linfonodos positivos (metastasis en linfonodos)

**Estadio IV:**

- ✓ Metástasis a distancia

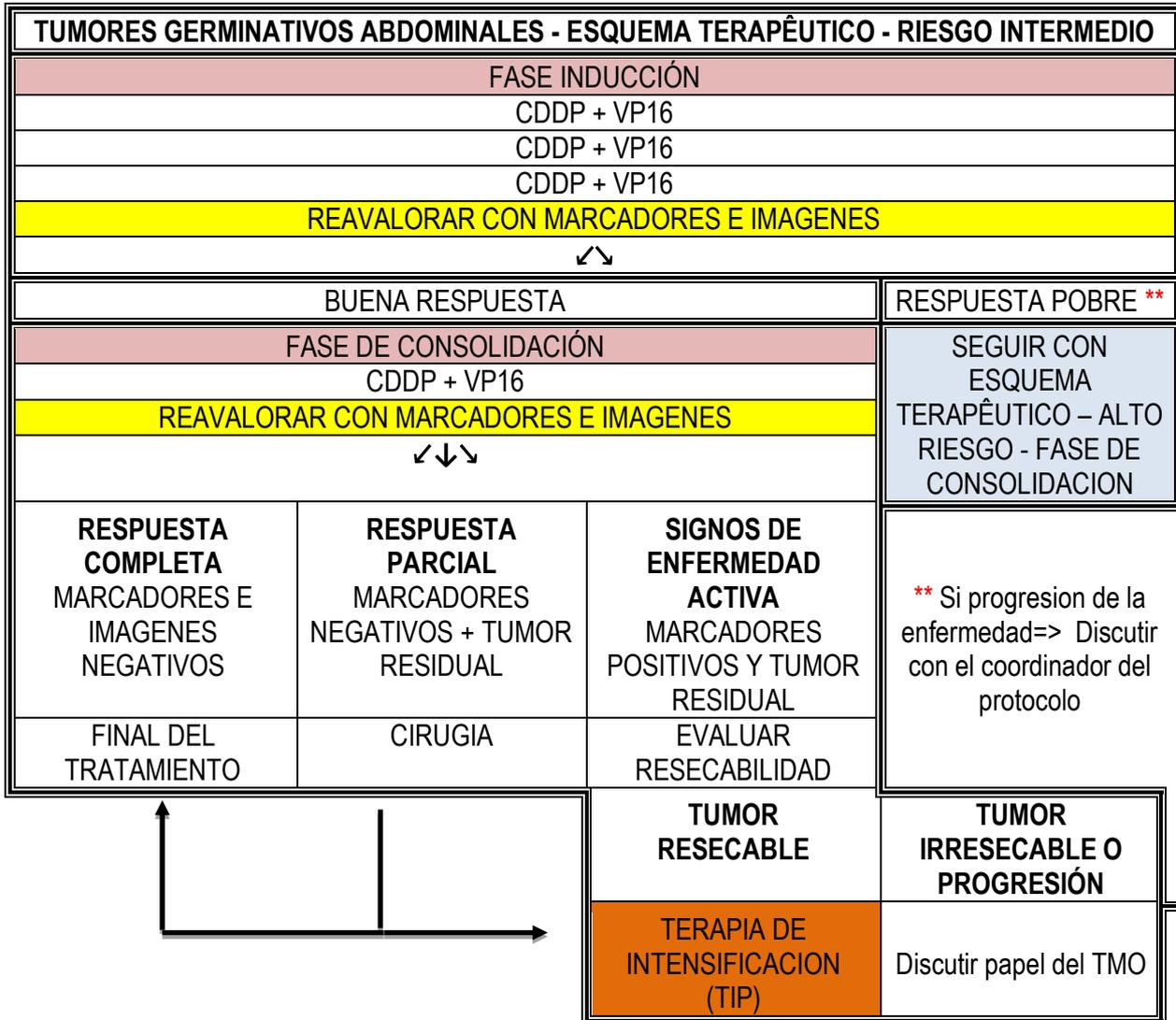
- **Planificación General en Tumores Germinativos Abdominales Malignos**

**I. BAJO RIESGO – E I (R0)**

- a. Sin quimioterapia

II. RIESGO INTERMEDIO – E II

Medir niveles de marcadores (AFP, BHCG y DHL) antes de iniciar la QT y antes de cada ciclo



**DOSIS DE QUIMIOTERÁPICOS QUE SERAN UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES EXTRAGONADALES DE RIESGO INTERMEDIO**

**CDDP:** 35mg/m<sup>2</sup>/dia por 3 días  
**VP-16:** 170mg/m<sup>2</sup>/dia por 3 días

**CAIDA ESPERADA DE MARCADORES:** Marcador al diagnóstico < 1

Marcador después de la inducción

**CAIDA LENTA DE MARCADORES:** Marcador al diagnóstico >1

Marcador después de la inducción

**BUENA RESPUESTA:** Respuesta > 25% y caída de los marcadores tumorales

**RESPUESTA POBRE:** Respuesta ≤ 25% o mantenimiento de los niveles de marcadores tumorales o progresión de la enfermedad

**RESPUESTA COMPLETA (RC):** Marcadores negativos y ausencia de tumor residual

FINAL DEL TRATAMIENTO

**RESPUESTA PARCIAL (RP):** Marcadores negativos y presencia de tumor

❖ CIRUGIA PARA RESECCION COMPLETA

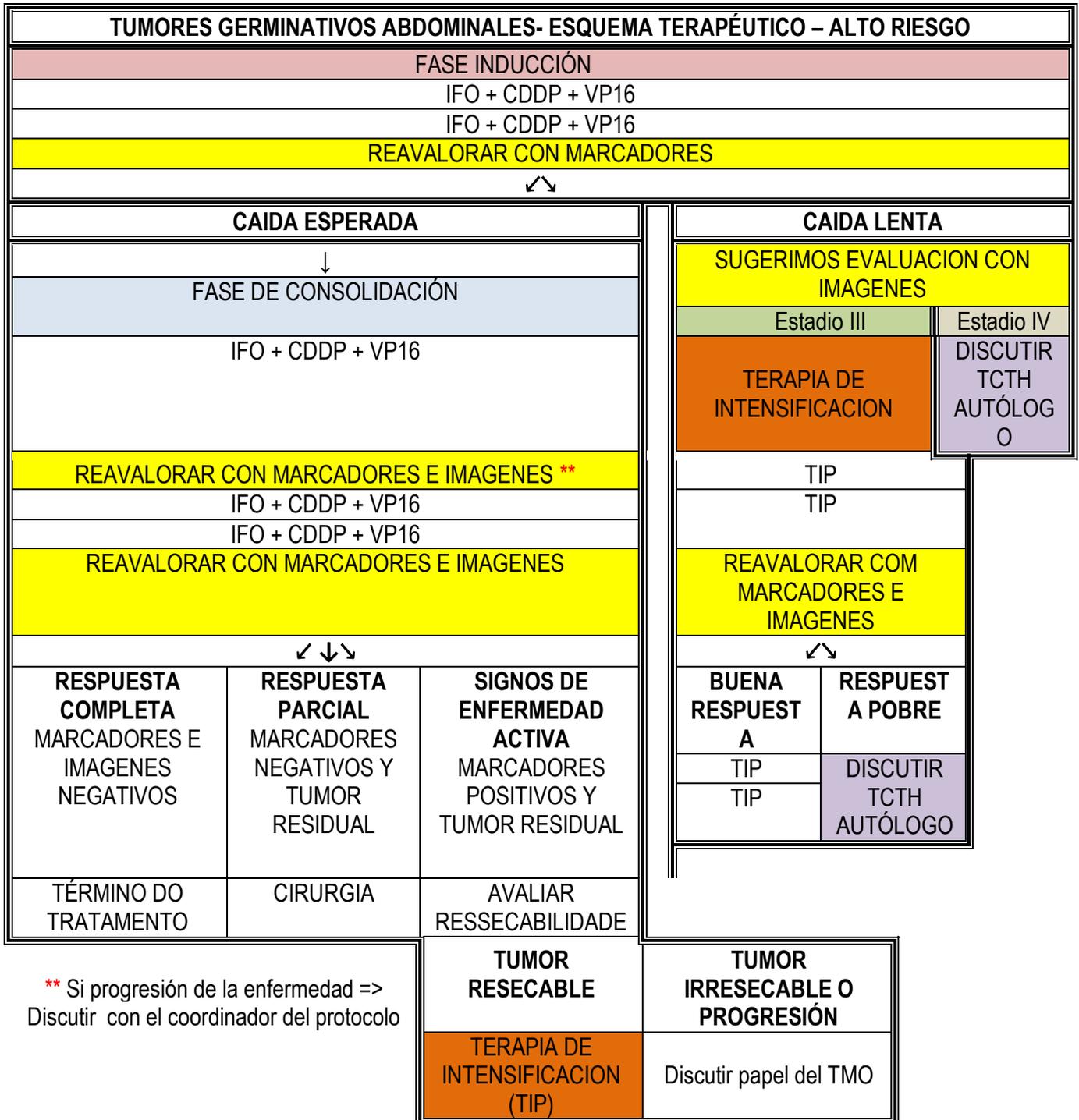
- ✓ AP: Teratoma puro o fibrosis → FINAL DEL TRATAMIENTO
- ✓ AP: Tumor viable (cualquier histología de tumor maligno) → TERAPIA DE INTENSIFICACION (TIP)

**DOSIS DE QUIMIOTERAPICOS A SER UTILIZADOS EN LA TERAPIA DE INTENSIFICACION DE LOS TUMORES EXTRAGONADALES (TIP)**

**Taxol:** 175mg/m<sup>2</sup>/dia – D1  
**CDDP:** 20mg/m<sup>2</sup>.dia x 5 – D2 a D6  
**IFO:** 1,2g/m<sup>2</sup>/dia x 5 – D2 a D6  
**G-CSF:** 5μg/Kg/dia – D7

III. **ALTO RIESGO – E III Y IV**

Medir niveles de marcadores (AFP, BHCG y DHL) antes de iniciar la QT y antes de cada ciclo



\*\* Si progresión de la enfermedad => Discutir con el coordinador del protocolo

**BUENA RESPUESTA:** Respuesta > 25% y caída de marcadores tumorales

**RESPUESTA POBRE:** Respuesta ≤ 25% o mantenimiento de los niveles de marcadores tumorales o progresión de la enfermedad

**RESPUESTA COMPLETA (RC):** Marcadores negativos y ausencia de tumor residual  
FINAL DEL TRATAMIENTO

**RESPUESTA PARCIAL (RP):** Marcadores negativos y presencia de tumor

❖ CIRUGIA PARA RESECCION COMPLETA

✓ AP: Teratoma puro o fibrosis → FINAL DEL TRATAMIENTO

✓ AP: Tumor viable (cualquier histología de tumor maligno) → TERAPIA DE INTENSIFICACION (TIP)

<b>TERAPIA DE INTENSIFICACION</b>	
TIP	
TIP	
<b>REAVALAR CON MARCADORES E IMAGENES</b>	
↕	
<b>BUENA RESPUESTA</b>	<b>RESPUESTA POBRE</b>
TIP	<b>DISCUTIR TCTH AUTÓLOGO</b>
TIP	

<b>DOSIS DE QUIMIOTERÁPICOS QUE SERAN UTILIZADOS EN LA TERAPIA DE INTENSIFICACION DE LOS TUMORES EXTRAGONADALES (TIP)</b>
<b>Taxol:</b> 175mg/m <sup>2</sup> /dia – D1
<b>CDDP:</b> 20mg/m <sup>2</sup> .dia x 5 – D2 a D6
<b>IFO:</b> 1,2g/m <sup>2</sup> /dia x 5 – D2 a D6
<b>G-CSF:</b> 5µg/Kg/dia – D7

- **Investigación Radiológica de los Tumores Abdominales**

<b>Grupo 1 (RX/USG/CTG Ósea)</b>
----------------------------------

**Estudio Radiológico Inicial:** Rx de Tórax; USG de abdomen total, cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en la Revaloración:** Rx de Tórax; USG de abdomen total, \*cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en el final del tratamiento:** Rx de Tórax; USG de abdomen total, \*cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en los retornos de seguimiento:** Rx de Tórax; USG de abdomen total.

- **Si tumor maligno con marcador positivo :**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primeiro año;
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor maligno con marcador negativo (disgerminoma/teratoma inmaduro):**
  - ✓ Exámenes de imagenes cada dos meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor benigno (teratoma):**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.

\*Se metástasis al diagnóstico realizar cintilografía ósea en la revaloración y al final del tratamiento

## Grupo 2 (RX/USG/TC/CTG ósea)

**Estudio Radiológico Inicial:** TC de tórax y abdomen total, cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en la Revaloración:** TC de tórax y abdomen total, \*cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en el final del tratamiento:** TC de tórax y abdomen total, \*cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en los retornos de seguimiento:** TC de tórax y abdomen total.

- **Si tumor maligno con marcador positivo :**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año;
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor maligno con marcador negativo (disgerminoma/teratoma inmaduro):**
  - ✓ Exámenes de imágenes cada dos meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor benigno (teratoma):**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.

\*Se metástasis al diagnóstico realizar cintilografía ósea en la revaloración y al final del tratamiento

### Grupo 3 (RX/USG/TC/RM/CTG ósea)

**Estudio Radiológico Inicial:** TC de tórax y abdomen total, cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en la Revaloración:** TC de tórax y abdomen total, \*cintilografía ósea.

**Estudio Radiológico en el final del tratamiento:** TC de tórax y abdomen total, \*cintilografía ósea

**Estudio Radiológico en los retornos de seguimiento:** TC de tórax y abdomen total.

- **Si tumor maligno con marcador positivo :**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año;
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor maligno con marcador negativo (disgerminoma/teratoma inmaduro):**
  - ✓ Exámenes de imágenes cada dos meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor benigno (teratoma):**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.

\*Se metástasis al diagnóstico realizar cintilografía ósea en la revaloración y al final del tratamiento

## PARTE IV

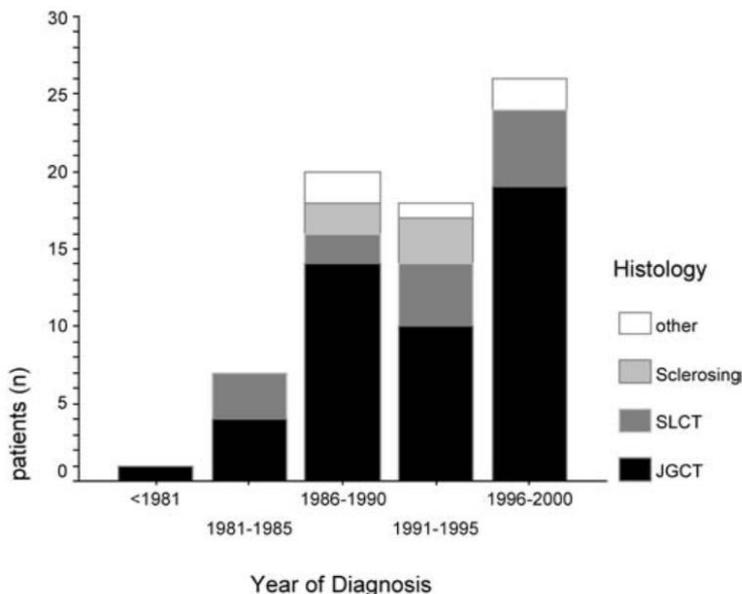
### 12. TUMORES ESTROMALES

#### 12.1 TUMOR ESTROMAL DEL CORDON SEXUAL DE OVARIO

Los tumores estromales de cordón sexual (SCST) son neoplasias raras, representando 5-15% de los tumores ovarianos en la infancia. Incluyen un grupo heterogéneo de neoplasias que se desarrollan del tejido gonadal no germinativo, con presentación clínica y comportamiento biológico variables [146][146a][146b].

En el inicio de la vida embrionaria, los cordones sexuales surgen de la cresta genital primitiva o del epitelio celómico. Los SCSTs surgen de los cordones sexuales o del estroma / mesenquima ovárico de la gónada en desarrollo e incluyen tumores de células granulosa de tipo juvenil (JGCT) y de tipo adulto, tumores de células de Sertoli-Leyding (SLCT), células de Sertoli (SCT) y tumores de Leydig (LCT), tumores de teca, tumores estromales esclerosantes y SCSTs con túbulos anulares (Fig 1) [146a]. Los JGCT son los mas comunes en niñas, seguidos por los SLCT. En adultos, predominan los tumores de la granulosa del tipo adulto, de comportamiento mas agresivo y peor pronóstico en estadios avanzados [146][146a][146b][146c].

**Figura 22.** Número de pacientes y distribución de los subtipos histológicos de los tumores del cordón sexual de ovário diagnosticados y revistos en el Kiel Pediatric Tumor Registry durante las dos últimas décadas.



Fonte: Schneider et al, 2003[146]

De 72 casos de tumores estromales ovarianos estudiados em los protocolos consecutivos de tumores de células germinativas no testicular Maligne Keimkelltumorem (MAKEI) do German Society of Pediatric Oncology e Hematology (GPOH), 48 se trataban de JGCT, seguidos por 14 Sertoli-leydig, 5 tumores estromales esclerosantesy 2 tumores de cordón sexual con túbulo anulares y 1 tumor esteroide. La edad media de presentación fue de 9 años, incluyendo todas las histologías, teniendo incidencia precoz en los casos de JGCT [146].

Las características clínicas de los tumores estromales ovarianos son diversas. En su grande mayoría, independiente de la histología, los tumores estromales aparecen como enfermedad localizada.

Los tumores JGCT, además de su diagnóstico mas temprano, están mas frecuentemente relacionados a actividad endócrina de los tumores (pubertad precoz isosexual, amenorrea secundaria). Los síntomas endocrinos ocurren con mayor regularidadentre niños menores. Síntomas como dolor abdominal, abdomen agudo y masa abdominal palpable también son presentaciones clínicas comunes (Fig 23) [146][146a][146b].

**Figura 23.** Sinopsis de los datos clínicos y terapéuticos

	Juvenile granulosa cell tumor	Sertoli Leydig cell tumor	Sclerosing stromal tumor	Sex cord tumor with annular tubules	Thecoma	Steroid cell tumor
Patients (n)	48	14	5	2	2	1
Age, median (range)	7.1 years (0.6–19.4)	13.9 years (0.5–17.6)	12.7 years (0.9–17.5)	9.8 years (8.5–10.9)	13.10 years (12.6–15.2)	8.2 years
Endocrinologic symptoms	61%	45%	50%	100%	50%	100%
Side (n)						
Right	27	4	4	–	1	–
Left	13	5	1	1	1	–
Bilateral	2	1	–	–	–	–
No data	6	4	–	1	–	1
Maximum diameter (median)	11.3 cm	10 cm	10 cm	14 cm	15.5 cm	No data
FIGO (International Federation of Gynecologists and Obstetricians) stage						
Ia	27	5	3	1	2	1
Ic	12	4	1	–	–	–
II	3	–	–	–	–	–
III	1	–	–	–	–	–
No data	5	5	1	1	–	–
Surgery						
Ovarectomy	13	2	1	–	–	–
Adnectomy	24	4	2	1	–	–
Hysterectomy	–	1	–	–	–	–
No data	11	7	2	1	2	1
Chemotherapy	9	3	–	–	–	–
Follow-up, median (range)	58.5 months (1–193)	35 months (7–90)	67 months (14–120)	47 months (1–193)	–	–
No evidence of disease	30	4	2	2	–	–
Recurrence/dead of disease	3*/3	2/2	–	–	–	–
No data	14	8	3	–	2	1

\* Excluding one patient with a metachronous contralateral tumor 126 months after initial diagnosis

Fonte: Schneider et al, 2003[146]

El grupo de tumores SLCT ocurren más tardíamente, entre adolescentes y mujeres jóvenes. Los tumores de Sertoli puros pueden ser estrogénicos y producir renina, llevando a hipertensión arterial. Los tumores puros de Leydig, cuando secretores son habitualmente androgénicos [146a].

Los tumores estromales pueden estar asociados a anomalías de desarrollo, como falla de descida testicular, anomalías de cromosomas sexuales y genitales ambiguos. Esos tumores han sido descritos en asociación a síndromes de predisposición al cáncer, como la enfermedad de Oliver, síndrome de Peutz-Jegher, complejo de Carney y Síndrome familiar del blastoma pleuropulmonar (DICER 1). Un tercio de los tumores JGCT están asociados a Síndrome de Peutz-Jegher, con apareamiento más precoz y bilateral [146 b].

Witkowski et al, en reciente análisis genómico por secuenciación Sanger de 154 casos de tumores gonadales no epiteliales, encontró la mutación DICER 1 en 9 de 28 tumores estromales, siendo que 8 de las 9 mutaciones encontradas fueron en tumores de Sertoli-Leydig, probando la correlación genética de los SLCT con el síndrome familiar de blastoma pleuropulmonar DICER. De esta forma en pacientes con SLCT es importante investigar historia familiar para blastomas pleuropulmonares, nódulos tiroideos y tumores renales [146d].

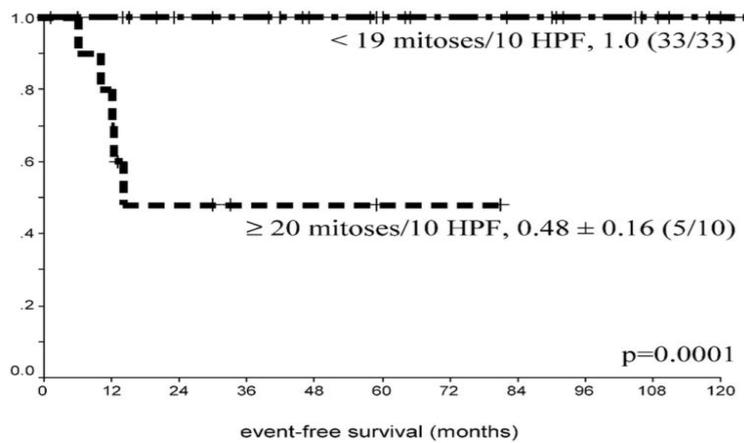
En el diagnóstico histológico de los tumores estromales la inmunohistoquímica desempeña un papel fundamental para el diagnóstico diferencial con otros tumores gonadales. Los tumores estromales ovarianos curan para vimentina, citoqueratina e inhibina A y B [146][146b]. La Inibina define el linaje estromal y establece el diagnóstico diferencial con otros tumores malignos (germinativos) y con tumores más raros, como el carcinoma ovariano de pequeñas células del tipo hipercalcémico.

Diferentemente de los tumores JGCT, los SLCT pueden secretar AFP, lo que los torna diagnóstico diferencial de los tumores germinativos [146][146b]. A pesar de ser frecuentemente negativos en los tumores estromales, es importante en cualquier tumor ovariano la investigación de los marcadores AFP, BHCG y DHL.

En la histología de los tumores estromales, el grado histológico ha mostrado valor pronóstico en los casos de tumores JGCT y SLCT. En el estudio del grupo MAKEI previamente citado, con 72 casos de tumores estromales ovarianos, los JGCT tuvieron la mayor actividad mitótica entre todas las histologías, con media de 9,8 mitosis / HPF (high power fields). En el mismo estudio, el índice mitótico > 20 mitosis / 10 campos de grande aumento (HPF) mostró peor pronóstico, tanto como para tumores con bajo estadio. Ninguno de los 5 pacientes de este estudio que tuvieron histología con alto índice mitótico y que recaían de la enfermedad fueron rescatados con quimioterapia (Fig 3) [146]. A pesar de estudios menores de otros grupos, no fueron encontradas esas relaciones; estudios posteriores del grupo MAKEI, con mayor número de pacientes, confirman el índice mitótico como factor pronóstico para los JGCT y SLCT. [142][146a][146b][146c][146e]

Para estos tumores SLCT, el valor pronóstico del grado histológico se expresa por el grado de diferenciación tecidual: tumores bien diferenciados, diferenciación intermedia y pocos diferenciados, con peor pronóstico para los poco diferenciados y los rars casos de diferenciación sarcomatoide. [146b][146c].

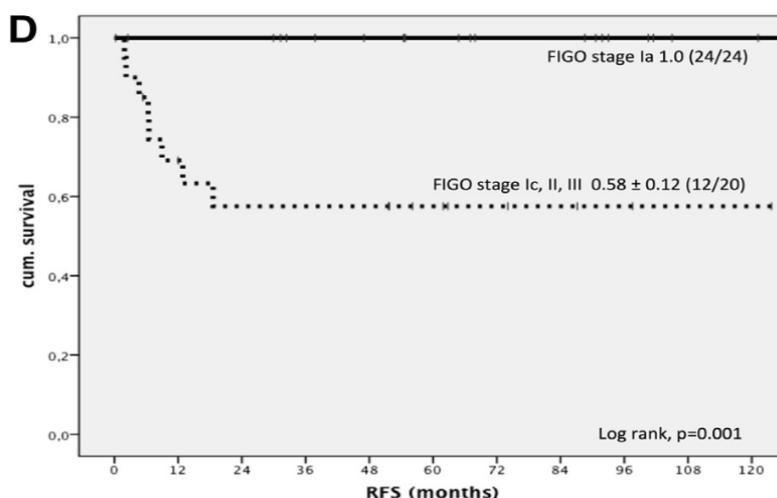
**Figura 24.** Análisis de sobrevida libre de eventos de pacientes con tumores de cordón sexual ovariano, correlacionado con la actividad mitótica. HPF = high power fiels



Fuente: Schneider et al, 2003 [146]

Asi como el grado histológico, el estadio tumoral, establecido por los criterios FIGO, también tiene importante valor pronóstico. En su mayoría, los tumores estromales surgen como enfermedad localizada (estadios Ia y Ib), tomando el tratamiento quirúrgico con resección completa de la lesión, sería el tratamiento a escoger sin necesidad de adjuvancia [142a][146b]. Con todo, para los tumores con estadio avanzado (Ic, II – IV), el pronóstico empeora considerablemente y la adjuvancia con terapia basada en cisplatina ha alcanzado importantes resultados de remisión completa a largo plazo. (Fig 4)

**Figura 25.** Sobrevida libre de eventos de tumores ovarianos sertoli-Leydig, correlacionados con el estadio tumoral



**Fuente:** Schneider et al, 2015 [146b]

Para los tumores JGCT estadio Ic, el pronóstico parece peor en los tumores con ruptura tumoral pre-opertaoria, en comparación a las rupturas intraoperatorias. Para los tumores SLCT, esa diferencia de comportamiento biológico fue evidenciada, siendo la ruptura tumoral de peor pronóstico independiente del momento quirúrgico. [146b]

A pesar de las diferencias histológicas y de presentación clínica de los tumores estromales ovarianos, las estrategias terapéuticas son similares. La terapia quirúrgica sigue como base curativa de los tumores localizados, que tienen curso benigno y que configuran la mayoría de los casos. La cirugía preconizada es la salpingooforectomía, sin embargo cirugías conservadoras han sido consideradas. [146a][146b]

Para los tumores con histología poco diferenciada y estadios avanzados ( $\geq$  Ic), con peor pronóstico, queda reservada la adjuvancia con quimioterapia. La adjuvancia con terapia basada en cisplatina ha mostrado ser eficiente en mantener remisiones completas de largo plazo en tumores avanzados. [146][146a][146b][146c][146e], aun así, los SLCT de estadio avanzado y poco diferenciados evolucionan con curso maligno, permaneciendo, a pesar de la adjuvancia con pronóstico adverso. [146b][146f]

## Objetivos

- Registro epidemiológico completo y estudio prospectivo para definición de la incidencia de estos tumores raros en el Brasil.
- Uniformizar el diagnóstico y tratamiento de estos tumores

- Estratificar el tratamiento de los pacientes de acuerdo con el estadiamiento del tumor
- Evaluar los factores de riesgo de estos tumores

- **Estadamiento de los tumores de ovario (FIGO 2013)**

**Estadio I – Tumor limitado a los ovarios o trompas\***

**IA.** Limitado a un ovario o trompa, sin células malignas en la ascitis o líquido peritoneal, sin tumor en la superficie externa; cápsula intacta.

**IB.** Limitado a los dos ovarios o trompas; sin célula maligna en la asciti o líquido peritoneal; sin tumor en la superficie externa; cápsula intacta.

**IC.** Limitado a uno o ambos ovarios o trompas, juntamente con 1 de los siguientes:

**IC1:** Ruptura de la cápsula intraoperatoria

**IC2:** Ruptura de la cápsula pré operatória o tumor en la superficie de ovario o trompa

**IC3:** Células malignas en la ascitis o líquido peritoneal

**Estádio II-** Tumor envolviendo uno o ambos ovarios o trompas con extension pélvica o carcinoma de peritoneo. \*\*

**IIA.** Extensión y/o metástasis para útero y/o trompas y/o ovarios

**IIB.** Extensión para otros tejidos pélvicos

**IIC.** Nuevo FIGO retiro IIC !!!

**Estadio III-** Tumor envolviendo uno o ambos ovarios o trompas o carcinoma primario de peritonio con implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o linfonodos retroperitoneales positivos.

**IIIAI.** Apenas linfonodos retroperitoneales positivos, con confirmación histológica /citológica de los implantes peritoneales

**IIIAI(i)** Metástasis, máximo de 10 cm (1 cm)

**IIIAI(ii)** Metástasis mayor 10 mm (1 cm)

**IIIA2:** Metástasis microscópica peritoneal extrapelvica con o sin linfonodos retroperitoneal positivo

**IIB:** Metástasis macroscópica pélvica hasta 2 cm con o sin metástasis en linfonodos retroperitoneal (incluyendo cápsula hepática/esplénica, pero excluyendo metástasis en parénquima)

**Estadio IV:** Tumor en uno o ambos ovarios, con metástasis a distancia fuera de la cavidad peritoneal

**IVA:** Derrame pleural positivo

**IVB:** Metástasis en parénquima hepático y órganos extra abdominales (incluyendo linfonodo inguinal y linfonodos extrabdominales)\*\*\*

**Obs:**\*No existe estadio I para carcinoma peritoneal; \*\* adherencias espesas con confirmación histológica requiere aumentar estadiamiento de I para II; \*\*\* metástasis extra abdominales incluye infiltración intestinal transmural y metástasis umbilical.

### **Exámenes de Laboratorio**

1. Tomografía de tórax, abdomen y pelvis
2. Marcadores tumorales:  $\alpha$ -fetoproteína,  $\beta$ HCG, DHL (obligatorios), CA 125, Inibina B, Fosfatasa Alcalina placentaria (PLAP)
3. Electrolitos séricos (Na, K, Ca, P, Mg)
4. Urea, Creatinina
5. TGO, TGP, BTF, fosfatasa alcalina
6. Serologías: Hepatitis A, B e C, CMV, HIV
7. Signos clínicos de pubertad precoz: LH, FSH, testosterona, dehidrotestosterona (niños),  $17\beta$ estradiol (niñas) y sulfato de dehidroepiandrosterona.
8. Audiometría y clearance de creatinina pre quimioterapia

### **Clasificación de riesgo para tumor de ovario estromal – cordón sexual**

#### **Bajo riesgo:**

- Tumores estromales de cualquier histología, estadio FIGO Ia o Ib
- Tumores JGCT estadio Ic por rotura intra operatoria con índice mitótico < 20 mitosis/HPF

#### **Riesgo intermedio:**

- Tumores estromales estadio Ic (excepto los mencionados en el bajo riesgo y alto riesgo)

### Alto Riesgo:

- Tumores JGCT estadio Ic e índice mitótico  $\geq 20$  mitosis / HPF
- Tumores estromales de cualquier histología estadios II, III o IV

### Planificación general de los tumores ESTROMALES

#### I. BAJO RIESGO

- Resección quirúrgica macroscópica completa (R0) → observación
- Sin quimioterapia

#### II. RIESGO INTERMEDIO

ESQUEMA TERAPEUTICO – RIESGO INTERMEDIO
<b>RESECCION QUIRURGICA</b>
IFO + CDDP + VP16

#### III. ALTO RIESGO – EIII E IV

ESQUEMA TERAPEUTICO – ALTO RIESGO
IFO + CDDP + VP16
<b>RESECCION QUIRURGICA</b>
IFO + CDDP + VP16
IFO + CDDP + VP16

DOSIS DE QUIMIOTERAPICOS QUE SERAN UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES ESTROMALES
IFO: 2,5g/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias CDDP: 35 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias VP16: 100 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias

## **Investigación Radiológica del Tumor de Ovario Estromal – Cordon Sexual**

### **Grupo 1 (RX/USG)**

**Estudio Radiológico Inicial:** Rx de Tórax; USG de abdomen total y pélvica (Transabdominal o Transvaginal)

**Estudio Radiológico en la Revaloración:** Rx de Tórax; USG de abdomen total y Pélvica (Transabdominal o transvaginal).

**Estudio Radiológico en el final del tratamiento:** Rx de Tórax; USG de abdomen total y pélvica (Transabdominal o Transvaginal)

**Estudio Radiológico en los retornos de seguimiento:** Rx de Tórax; USG de abdomen total y Pélvica (Transabdominal o Transvaginal)

- **Si tumor maligno con marcador positivo :**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año;
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor maligno con marcador negativo (disgerminoma/teratoma inmaduro):**
  - ✓ Exámenes de imágenes cada dos meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor benigno (teratoma):**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.

## Grupo 2 (RX/USG/TC)

**Estudio Radiológico Inicial:** TC de tórax y abdomen total; USG pélvico (transabdominal o Transvaginal)

**Estudio Radiológico en la Revaloración:** TC de tórax y abdomen total; USG pelvico.(Transabdominal o Tranvaginal)

**Estudio Radiológico en el final del Tratamiento:** TC de tórax y abdomen total; USG pélvico (Trans – abdominal o Transvaginal)

**Estudio Radiológico en los Retornos de Seguimiento:** TC de tórax y abdome total; USG pélvico (Transabdominal o transvaginal)

- **Si tumor maligno con marcador positivo :**
  - ✓ Realizar exameness de seguimiento cada tres meses en el primer año;
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor maligno con marcador negativo (disgerminoma/teratoma inmaduro):**
  - ✓ Exámenes de imagenes cada dos meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor benigno (teratoma):**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.

### **Grupo 3 (RX/USG/TC/RM)**

**Estudio Radiológico Inicial:** TC de tórax y abdomen total; RM de pelvis.

**Estudio Radiológico en la Revaloración:** TC de tórax y abdomen total; RM pelvis

**Estudio Radiológico en el final del Tratamiento:** TC de tórax y abdomen total; RM pelvis

**Estudio Radiológico en los Retornos de Seguimiento:** TC de tórax y abdomen total; RM de la Pelvis o USG pélvica (Transabdominal o Transvaginal)

- **Si tumor maligno con marcador positivo :**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento a cada tres meses en el primer año;
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor maligno con marcador negativo (disgerminoma/teratoma inmaduro):**
  - ✓ Exámenes de imágenes cada dos meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor benigno (teratoma):**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.

## 12.2 TUMORES ESTROMALES DE CORDON SEXUAL DEL TESTICULO

Los tumores estromales del cordón sexual del testículo (TSCT) suman 11% de los tumores testiculares pre puberales y surgen como histología rara y poco estudiada hasta los días actuales. La mayoría de los estudios se resumen en series de casos retrospectivos, sin criterios uniformes en la recolección de los datos [147]. En función de esa escasez de informaciones, los grupos cooperativos alemanes MAHO y MAKEI desarrollaron estudios retrospectivos con la finalidad de uniformizar los datos para los tumores testiculares de cordón sexual [147a].

De 1993 al 2009, fueron estudiados 42 pacientes portadores de tumores sexuales de cordón sexual por los protocolos MAHO, para tumores germinativos testiculares infantiles y MAKEI 96, para tumores ovarianos de cordón sexual. De los 42 casos registrados, 71% fueron diagnosticados en el período neonatal o en los primeros meses de vida, con pico de incidencia en el segundo mes [147a].

Hay una correlación bien definida entre la edad al diagnóstico y el subtipo histológico. La mayoría de los JGCT ocurren en el período neonatal, los tumores de Sertoli surgen en el primer año de vida, con una media a los 7 meses y los tumores de Leydig y los de grandes células calcificantes de Sertoli en el período pre-púbere o púbere.

Así como en los tumores ovarianos, el tumor de células de la granulosa del tipo juvenil (JGCT) fue la histología más frecuentemente encontrada (38%) en el estudio MAKEI, seguido por los tumores de células de Sertoli (36%). Otras histologías menos frecuentes fueron el tumor de células de Leydig y el tumor de grandes células calcificantes de Sertoli. Ya en el estudio de Harms e Kock [147b], el tumor de células calcificantes de Sertoli fue la histología más común, seguidos del JGCT.

Para el diagnóstico de los tumores estromales testiculares, el hallazgo inmunohistoquímico relevante es la positividad para Inibina, que lo diferencia de los tumores de células germinativas testiculares. Es importante en la sospecha de cualquier tumor testicular la investigación de los marcadores tumorales AFP y BHCG. Para los diferentes estudios, el grado de diferenciación histológica no parece tener correlación con el pronóstico en los tumores testiculares [146a][147b].

El hallazgo clínico más comúnmente encontrado, en el estudio alemán (MAKEI) fue el aumento del volumen testicular, encontrando como hallazgo aislado en la mayoría de los casos (32/37). En todos los casos la enfermedad era localizada, sin diseminación por linfonodos o metástasis a distancia. El estudio de Harms e Kock [147b] con 29 pacientes con TSCT también encontró enfermedad localizada y ninguna recurrencia. Otros hallazgos clínicos posibles son signos de pubertad precoz y ginecomastia, principalmente cuando la histología de células de Leydig está presente [147a]. Otros estudios corroboran para un comportamiento menos agresivo de los tumores

estromales testiculares en relación a los ovarianos, habiendo rarísimos relatos de caos metastáticos.

[146a][147][147a][147b][147c]

Los JGCT pueden estar asociados a anomalías cromosómicas del Y y ha genitales ambiguos. Los síndromes de carney y Peutz – Jegher pueden cursar con tumores de grandes células calcificantes de Sertoli, principalmente cuando asociados a presentaciones bilaterales y con manifestaciones endócrinas [146a].

Como los tumores testiculares se presentan casi invariablemente como tumores localizados, la orquiectomía con ligadura del cordón espermático es curativo y ha sido adoptado como el padrón oro, a pesar que muchos autores avogan por la cirugía conservadora como aceptable. Para los casos raros de enfermedad metastática, está indicada adjuvancia con quimioterapia basado en platinas [146a]

En el estudio del grupo MAKEI [147a], 37 pacientes estudiados en cuanto a la conducta quirúrgica adoptada. De estos, 25 (68%) fueron sometidos a orquiectomía inguinal y 9 sufrieron biopsia transescrotal, 8 de los cuales fueron reabordados para orquiectomía inguinal. Un paciente con tumor bilateral de células calcificantes de Sertoli fue sometido apenas a biopsia transescrotal, no siendo abordado para resección tumoral y permaneció sin signos de progresión de la enfermedad 4 años de seguimientos. Durante todo el estudio, no hubo ningún caso de recidiva de la enfermedad.

Los tumores estromales de cordón sexual, sean ovarianos o testiculares, son raros en niños. la evaluación clínica e histológica puede ser un desafío [147c]. A pesar que frecuentemente tiene curso benigno, esa no es la realidad para todos los casos. La coleta y el registro de datos en protocolos de investigación es encorajada para el mejor entendimiento y manejo de estos tumores.

## Exámenes de Laboratorios

9. Tomografía de torax, abdomen y pelvis
10. Ecografía de testicular bilateral
11. Marcadores tumorales:  $\alpha$  fetoproteína,  $\beta$ HCG, DHL (obligatorios), Inibina B, Fosfatasa Alcalina Placentaria (PLAP)
12. Electrolitos séricos (Na, K, Ca, P, Mg)
13. Urea, creatinina
14. TGO, TGP, BTF, fosfatasa alcalina
15. Serologías: Hepatitis A, B e C, CMV, HIV.
16. Signos clínicos de pubertad precoz: LH, FSH, testosterona, dehidotestosterona (niños)
17. Audiometría y clearance de creatinina pré-quimioterapia

- **Estadamiento de los tumores testiculares (COG)**

**Estadio I:**

- ✓ Limitado al testículo
- ✓ Completamente resecado
- ✓ Ausencia de evidencia clínica, radiológica o histológica de enfermedad en otro sitio diferente a los testículos
- ✓ Marcadores tumorales 4 semanas después de cirugía

**Estadio II:**

- ✓ Orquiectomía trans-escrotal con o sin ruptura del tumor
- ✓ Enfermedad microscópica en el escroto o cordón espermático (<5 cm del final proximal)
- ✓ Compromiso de linfonodos peritoneales (<2,0 cm)

**Estadio III:**

- ✓ Compromiso de linfonodos retroperitoneales (>2 cm)
- ✓ Sin compromiso visceral o extrabdominal

**Estadio IV:**

- ✓ Metástasis a distancia

- **Planificación general de los tumores ESTROMALES**

**I. BAJO RIESGO – E I**

- a. Resección quirúrgica macroscópica completa (R0) → observación sin quimioterapia

**II. RIESGO INTERMEDIO – E II**

ESQUEMA TERAPEUTICO – RIESGO INTERMEDIO	
<b>RESECCION QUIRURGICA</b>	
	IFO + CDDP + VP16

### III. ALTO RIESGO – E III Y IV

ESQUEMA TERAPEUTICO – ALTO RIESGO
IFO + CDDP + VP16
<b>RESECCION QUIRÚRGICA</b>
IFO + CDDP + VP16
IFO + CDDP + VP16

DOSIS DE QUIMIOTERAPICOS A SER UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES ESTROMALES
<b>IFO:</b> 2,5g/m <sup>2</sup> /dia por 3 días <b>CDDP:</b> 35 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 días <b>VP16:</b> 100 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 días

### Investigación Radiológica de los Tumores Estromales de Cordón Sexual del testículo

#### Grupo 1 (RX/USG)

**Estudio Radiológico Inicial:** Rx de Tórax; USG de abdomen total y bolsa escrotal.

**Estudio Radiológico en la Revaloración:** Rx de Tórax; USG de abdomen total y bolsa escrotal.

**Estudio Radiológico al final del tratamiento:** Rx de Tórax; USG de abdomen total y bolsa escrotal

**Estudio Radiológico en los retornos de seguimiento:** Rx de Tórax; USG de abdomen total y bolsa escrotal

- **Si tumor maligno con marcador positivo :**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año;
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor maligno con marcador negativo (disgerminoma/teratoma inmaduro):**
  - ✓ Exámenes de imágenes cada dos meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor benigno (teratoma):**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir do tercer al quinto año.

## Grupo 2 (RX/USG/TC)

**Estudio Radiológico Inicial:** TC de tórax y abdomen total; USG de bolsa escrotal.

**Estudio Radiológico en la Revaloración:** TC de tórax y abdomen total; USG de bolsa escrotal.

**Estudio Radiológico al final del Tratamiento:** TC de tórax y abdomen total; USG de bolsa escrotal

**Estudio Radiológico en los Retornos de Seguimiento:** TC de tórax y abdomen total; USG de bolsa escrotal

- **Si tumor maligno con marcador positivo:**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año;
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor maligno con marcador negativo (disgerminoma / teratoma inmaduro):**
  - ✓ Exámenes de imágenes cada dos meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor benigno (teratoma):**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.

### Grupo 3 (RX/USG/TC/RM)

**Estudio Radiológico Inicial:** TC de tórax y abdomen total; USG de bolsa escrotal.

**Estudio Radiológico en la Revaloración:** TC de tórax y abdomen total; USG de bolsa escrotal.

**Estudio Radiológico al final del Tratamiento:** TC de tórax y abdomen total; USG de bolsa escrotal

**Estudio Radiológico en los Retornos de Seguimiento:** TC de tórax y abdomen total; USG de bolsa escrotal

- **Si tumor maligno con marcador positivo :**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año;
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor maligno con marcador negativo (disgerminoma / teratoma inmaduro):**
  - ✓ Exámenes de imágenes cada dos meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.
- **Si tumor benigno (teratoma):**
  - ✓ Realizar exámenes de seguimiento cada tres meses en el primer año
  - ✓ Cada cuatro meses en el segundo año;
  - ✓ Cada seis meses a partir del tercer al quinto año.

## PARTE V

### 13 CIRUGÍA

Los principales locales de los tumores de células germinativas extracranianos son los testículos, ovários y la región sacrococcigea. Raramente, comprometen la cabeza y el cuello, mediastino, el retroperitoneo, vagina y próstata.

#### 13.1 Cirugía – Tumores de Testículo

La cirugía padrón en el tumor de testículo es la orquiectomía radical que consiste de incisión inguinal, ligadura alta de cordón y orquiectomía vía inguinal. En algunas situaciones se puede hacer una incisión oblicua, principalmente en los tumores de grandes proporciones. Se debe evitar biopsias guiadas transescrotales y el abordaje escrotal. La orquiectomía parcial es conducta de excepción. Se puede discutir este abordaje en los tumores bilaterales, y en los tumores pequeños con marcadores normales.

En los tumores testiculares la orquiectomía debe ser realizada en el inicio del tratamiento. No se debe olvidar de los marcadores previos a la cirugía. En algunos servicios se realiza abordaje quirúrgico, después el paciente es transferido al oncologista. Este abordaje es adecuado, desde que se sigan los conceptos quirúrgicos oncológicos para este procedimiento y que se verifiquen los marcadores tumorales previos a cirugía. Se puede postergar la orquiectomía cuando el paciente tiene el tumor de testículo y una gran masa en retroperitoneo, y se obtiene el diagnóstico a través de biopsia de esa masa.

La linfadenectomía para los tumores con diseminación retroperitoneal deben ser postergadas para después de los ciclos iniciales de quimioterapia. Está indicada cuando hay imagen sospecha encima de 1 cm. Ella también debe ser realizada cuando hay masa residual con marcadores que se normalizaron. Muchas veces la masa residual está comprometiéndolos vasos renales y grandes vasos abdominales, como aorta y vena cava. El abordaje en esta situación debe ser hecha con un equipo con experiencia en tumores con compromiso vascular.

Para los tumores con extensión retroperitoneal con compresión uretral que lleve a hidronefrosis moderada o acentuada, debe ser adelantada la posibilidad de colocar un catéter duplo J.

## **Padron de la cirugía:**

**Incisión:** Debe ser realizada una incisión inguinal transversa o oblicua a partir de la base del escroto, que puede ser extendida cranialmente en los casos de grandes tumores. No debe ser realizado el acceso escrotal.

- **Intra-operatório:** Debe realizarse el clampeamiento del cordón espermático en la altura del anillo inguinal y exteriorización del testículo por la incisión. Confirmada la sospecha de tumor de testículo el mismo debe ser retirado después de la ligadura del cordón inguinal en el local del clampeamiento. El cirujano puede seccionar la cápsula del testículo para mejor valoración en un caso sospechoso. Cuando este disponible se puede utilizar la biopsia por congelación en casos de dudas. En la ausencia de dudas el hallazgo microscópico determinara la conducta: resección o biopsia. Si se encuentran linfonodos durante la cirugía inguinal, estos deben ser resecados, sin embargo no está indicada la ampliación de la cirugía con ese fin.
- **Hemiscrotectomia:** Su realización esta indicada en los casos en que fue realizado un acceso por via escrotal. Su realización depende tan sólo de factores locales.
- **Linfadenectomia:** La linfadenectomia retroperitoneal modificada es realizada por via transperitoneal, con resección de linfonodos identificados macroscópicamente. Esta técnica difiere conforme el lado del tumor testicular. En los tumores del lado izquierdo, el límite superior de la disección es la vena renal, el inferior junto a la emergencia de la arteria iliaca externa, el límite lateral será la vena gonadal izquierda y el límite medial será la aorta. En los tumores del lado derecho, las metástasis acostumbran a comprometer los linfonodos anteriores a la aorta y los localizados a su lado derecho. En raros casos, pueden también comprometer la cadena linfática que acompaña a la vena gonadal derecha y los vasos iliacos derechos. Los limites de la linfadenectomia estarán representados en su parte superior por la vena renal derecha, su limite inferior ira hasta la región debajo de la bifurcación de la arteria iliaca común derecha, la aorta a la izquierda y la vena gonadal a la derecha. El restante del retroperitoneo debe ser evaluado y si hay linfonodos sospechosos, deben ser retirados. En equipos con experiencia en Laparoscopia, la linfadenectomia puede ser realizada por esta vía. En el caso de masa residual, después de la quimioterapia, se recomienda su resección completa. En la posibilidad de esta deberá ser realizado el debulking tumoral, siendo tan radical como sea posible.

## 13.2 Cirugía – Tumores de Ovario

La cirugía estándar en el tumor de ovario es la salpingooforectomía con toma de muestra de líquido peritoneal para investigación de células neoplásicas, inventario de ovario contralateral del peritoneo y del epiplón. En la mayoría de los casos es posible una cirugía primaria incluso en aquellos con grandes dimensiones. Sin embargo cuando hay evidencia de compromiso de órganos adyacentes, se puede realizar biopsia (vía abierta, guiada o por laparoscopia) seguida de quimioterapia neoadyuvante, postergando la cirugía para un segundo momento. El mismo raciocinio para aquellos tumores en que se optó por abordaje quirúrgico y que en el intraoperatorio se verificó que el tumor invade órganos adyacentes como útero, vejiga, y sigmoide. En esta situación se recomienda también biopsia inicial, seguida de quimioterapia neoadyuvante y posterior abordaje quirúrgico.

### Padrón de la cirugía:

- **Incisión:** Debe proporcionar amplio acceso a toda la cavidad peritoneal y retroperitoneo, para un correcto estadiamiento y retirada del tumor sin ruptura de su capsula. La Laparoscopia puede ser usada inicialmente en el acto quirúrgico para el estadiamiento inicial, con toma de muestra de la ascitis, inspección del peritoneo y epiplón, asociado con una incisión transversa baja si las características y el tamaño del tumor así lo permiten. De forma general, los tumores con dimensiones hasta de 7 a 10 cm son pasibles de abordaje con incisión transversa baja tipo Pfannestiel. Los tumores que al examen físico llegan o superan la cicatriz umbilical se recomienda la incisión longitudinal mediana infraumbilical con extensión para supraumbilical si es necesario.
- **Toma de muestra del líquido ascítico:** debe ser el primer acto realizado después de la abertura de la cavidad. En la ausencia de líquido ascítico se debe proceder a un lavado peritoneal con 50 – 100 ml de suero fisiológico en el fondo de saco y poteras perieto-colicas y posterior toma de muestra del líquido.
- **Inspección de la cavidad:**
  - Inspección de toda la superficie peritoneal visceral y parietal, incluyendo las cúpulas diafragmáticas. En el caso de nódulos, deben ser realizadas biopsias
  - Inspección del epiplón – en el caso de adherencias, nódulos o implantes debe ser realizada la omentectomía
  - Inspección de órganos internos con especial atención al hígado

- Inspección de los linfonodos pélvicos y retroperitoneales. Nódulos sospechosos o aumentados de tamaño deben ser retirados.
- Inspección del ovario contra lateral
- Retirada del tumor, sin ruptura con salpingectomía

No obstante, los tumores de ovario se pueden presentar sobre diversas situaciones que permiten un abordaje inicial diferente. Esas situaciones incluyen:

**Situación A – Tumor de pequeño tamaño, con marcadores negativos y detectado por imágenes en servicios que disponen de TC de buena calidad**

En esta situación, 2/3 de los casos serán benignos, por tanto la cirugía será el tratamiento de elección. En ese caso el abordaje puede ser por incisión pequeña tipo Pfannenstiel o transversa baja. En esta situación se puede optar por la cirugía laparoscópica

**Situación B – Tumor de ovario con marcadores positivos. Paciente ya operado**

En esta situación, se puede hacer seguimiento con TC y con marcadores. Cuando no se tiene información adecuada de lo que ocurre en el intraoperatorio se puede realizar el reestadiamiento quirúrgico siendo una buena opción

**Situación C – Tumor de ovario con enfermedad diseminada**

Tumores avanzados con estadio III o IV deben ser sometidos a laparotomía solamente en la ausencia de linfonodos periféricos, citología de líquido pleural negativa y marcadores negativos. En esos casos se debe realizar la laparotomía o laparoscopia para toma de muestra de líquido ascítico y biopsia. Después de la quimioterapia se debe proceder al **second look** y estadiamiento completo

**Situación D – tumores de grandes dimensiones**

Son los que superan la cicatriz umbilical. Recomendamos la laparotomía mediana para evitar la ruptura tumoral intraoperatoria y estadiamiento completo.

La laparoscopia tiene cada día más aplicación en la oncología y también en la oncología pediátrica. Sin embargo, los principios quirúrgicos oncológicos no pueden ser derogados con el empleo de esta tecnología. Por tanto, se puede utilizar de la laparoscopia, pero no se puede romper o modelar un tumor teniendo como justificativa un resultado estético, o aun, dejar de realizar el

procedimiento oncológico adecuado utilizando el mismo argumento. La laparoscopia debe ser estimulada y desarrollada, recordándose que hay necesidad de experiencia en este tipo de abordaje y de material y equipamientos adecuados. Actualmente el mayor empleo se hace para tumores ovarianos císticos de pequeño tamaño hasta 10 cm. En estos se puede hacer la resección utilizándose la punción del área cística fuera de la cavidad peritoneal, por tanto, evitándose una posible diseminación peritoneal.

Un abordaje que orientamos en nuestro medio es el **reestadiamiento quirúrgico**. Consiste en el reabordaje quirúrgico cuando la paciente fue sometida a procedimiento quirúrgico en otra institución y no se consigue informaciones para el estadiamiento quirúrgico adecuado. Para este procedimiento la laparoscopia tiene un papel importante. Es posible analizar, después una laparotomía, la pelvis, el útero, el ovario remanente, el local operado, el peritoneo, resecar epiplón y recolectar líquido para citología oncológica.

Debemos citar la quimioterapia hipertérmica con peritonectomía (HIPEC). Este abordaje ya fue utilizado para tumores de ovario con diseminación peritoneal, pero su empleo aun es cuestión de estudios subsecuentes.

La histerectomía debe al principio ser evitada en el TCG. Si en la cirugía inicial el tumor estuviera infiltrando el útero, se puede aguardar el efecto de la quimioterapia neoadyuvante. Si en el segundo abordaje aun el tumor estuviera infiltrando el útero, de ahí la histerectomía será inevitable. Recordando que algunas situaciones la resección parcial es posible.

### **13.3 Cirugía – Tumores ovarianos Bilaterales**

La biopsia de ovario contralateral debe ser realizada solamente en la presencia de lesiones sospechas. En el caso de lesiones bilaterales sin parénquima identificable, se debe proceder con la ooforectomía bilateral. En locales donde hay equipos especializados en infertilidad, se puede discutir el congelamiento de cortex ovariano. La estimulación ovariana para recolecta de oocitos no debe ser recomendada visto el riesgo de la demora del tratamiento del tumor y el riesgo de crecimiento tumoral con el estímulo hormonal para inducción a la ovulación.

### **13.4 Cirugía – Tumores sacrococcigeos**

El padrón de la cirugía del Teratoma sacrococcigeo es la resección del tumor en conjunto con el cóccix la técnica quirúrgica va a depender del tipo de tumor y su presentación.

Para los tumores Altman I, o sea, con solamente componente externo. Va ha tener la presentación, normalmente en el periodo neonatal, siendo la mayoría benignos, algunos tumores pueden tener grandes dimensiones. Normalmente una ultrasonografía o una tomografía descartan componente intrabdominal, pero no se debe olvidar del tacto rectal, que en algunas situaciones puede ser decisivo. La resección normalmente se hace con el paciente en decúbito ventral, con incisión transversa o del tipo "Chevron". Se debe tener cuidado para tener un colgajo de piel suficiente para el cierre. Como táctica podemos utilizar de vela Hegar via rectal para reconocer el recto en el intraoperatorio y no lesionarlo. También se puede utilizar electro estimulador muscular para identificar las fibras del esfínter anal y músculo levantador del ano, con el fin de no lesionarlo. Como se trata de cirugía neonatal con estructuras diminutas, la magnificación óptica (utilización de lupa quirúrgica) puede ser útil.

Para los tumores Altman IV, tendrá solamente el componente intrabdominal, por tanto el abordaje será preferencialmente via abdominal. Recordando que también la resección el cóccix es obligatoria. En estos tumores la presentación es más tardía (fuera del periodo neonatal) y pueden ser malignos. Dependiendo del tamaño del tumor y su estadiamiento se puede hacer cirugía después de la quimioterapia neoadyuvante.

Para los tumores Altman II y III, normalmente es necesario un abordaje combinado via abdominal y via posterior

Hay algunas descripciones de ligadura de arteria sacral media, para los tumores con alto flujo llevando a síndrome de "Shunt" vascular. También hay la descripción de resección de teratoma sacrococcigeo en cirugía fetal. Para estos, al nacimiento se debe evaluar si hay restos tumorales y realizar la resección del cóccix.

### **13.5 Cirugía – Otras Localizaciones**

El tratamiento quirúrgico de otros sitios primarios, con el mediastino o el retroperitoneo debe ser planificado dependiendo del cuadro clínico

Los tumores del mediastino son de localización anterior. La evaluación de las imágenes lleva habitualmente al acceso por esternotomía o toratocotomía derecha [Schneider et al 2000]. La liberación del tumor de los grandes vasos y del hilio pulmonar puede ser difícil. Por este motivo, la evaluación pre operatoria con exámenes de imágenes (TC o RM) es esencial. En la mayoría de los casos, el timo tendrá que ser resecado (al menos alguna parte) y en ocasiones también parte del pericardio y de la pleura.

Para los tumores vaginales, la biopsia es suficiente para el diagnóstico. Si los marcadores tumorales son elevados y los exámenes de imágenes (TC, RM) mostraron tumores en la región urogenital, el diagnóstico clínico puede ser firmado sin confirmación histológica. La resección puede ser con traquelecomia, vaginectomía parcial o total. Se debe tener cuidado en obtener margen de resección.

Los TCGs de cabeza y cuello aparecen en el nacimiento como teratomas o en niños encima de 4 meses con el diagnóstico de tCG maligno mixto, teratoma o tumor del seno endodérmico. Así, el tratamiento es estratificado por la edad. Niños debajo de 4 meses de edad son sometidos a resección quirúrgica y las mayores de 4 meses son evaluadas con marcadores, imágenes y reciben QT preoperatoria.

### **13.6 Definiciones de Resección completa e Incompleta**

**Resecciones completas incluyen todo el tumor y tejidos adyacentes:**

- ✓ En tumores sacrococcigeos, resección del tumor con su pseudocapsula y con el cóccix en bloque. El margen quirúrgico definirá la resección completa o incompleta
- ✓ En tumores de ovario, la resección completa comprende el ovario (ooforectomía en casos de tumores aislados estadio I), asociada a la salpingectomía en tumores avanzados (salpingooforectomía unilateral).

**La resección quirúrgica será incompleta cuando:**

- ✓ Si hay ruptura de cápsula del tumor previa o en el intra-operatario. Esta definición incluye punción iatrogénica de teratoma quístico. Si hay ruptura intra-operatoria, se debe comunicar al patólogo, porque los tumores multiquísticos el patólogo puede no identificar el local donde el tumor se rompió
- ✓ Hay infiltración de estructuras adyacentes y no se consigue su resección completa con márgenes.
- ✓ El tumor fue removido en más de una parte
- ✓ El teratoma quístico fue marsupializado

Si el tumor no fue claramente delimitado, la evaluación histopatológica de áreas sospechosas es mandatorio para evaluar la extensión de la resección y sus márgenes.

La apariencia de la pseudocápsula es determinada por la compresión de las estructuras adyacentes por el tumor. Apenas un margen seguro garantiza que la resección haya sido completa.

## PARTE VI

### 14 TRANSPLANTE DE CELULAS TRONCO HEMATOPOYETICAS (TCTH) AUTOLOGO

#### Introducción

Al final de los años 70 e inicio de los años 80, el éxito de la quimioterapia en altas dosis en otras neoplasias quimiosensibles, como los linfomas indujo a algunos investigadores a emplear el TCTH autólogo para pacientes con TCG recidivados o refractarios. Posteriormente, el transplante pasó a ser investigado también como tratamiento de primera línea, en la tentativa de mejorar la evolución de pacientes de mal pronóstico. El momento ideal para el transplante y los factores predictivos de sobrevida aún son controvertidos.

#### 14.1 TCTH en Primera Remisión

En adultos, los criterios del IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group), permitirán la clasificación de los TCG metastásico en riesgo favorable, intermedio o desfavorable, de acuerdo con características clínicas pre tratamiento. La proporción de pacientes de riesgo favorable, intermedio o desfavorable que obtienen respuesta completa sostenida con la quimioterapia es de 90 %, 75 % y 40 %, respectivamente. Esfuerzos se están realizando para direccionar el tratamiento de acuerdo con la clasificación de riesgo.

El TCTH autólogo viene siendo evaluado como tratamiento de primera línea, en estudios no randomizados, para pacientes con TCG de pronostico desfavorable, clasificados de acuerdo con modelos de riesgo desarrollados antes de los criterios del IGCCCG. La relativa tolerabilidad y la mejora de la sobrevida cuando es comparada con los controles históricos tratados con quimioterapia en dosis convencionales sugieren que este sería un abordaje promisorio.

En 1997, Motzer et al, publicaron los resultados de la utilización del transplante autólogo en el tratamiento de primera línea de pacientes con TCG de mal pronóstico. Treinta pacientes de alto riesgo fueron tratados con 2 ciclos de quimioterapia (etoposide/ifosfamida/cisplatina) y para aquellos sin descenso adecuado de os marcadores, la terapia fue modificada para dos ciclos de altas dosis de quimioterapia (carboplatina/etoposide/ciclofosfamida), con TCTH autólogo. Diez de los 16 pacientes tratados con 4 ciclos de quimioterapia obtuvieron respuesta completa. Catorce pacientes fueron tratados con 2 ciclos de quimioterapia seguidos por TCTH autólogo y, de estos, 7 obtuvieron respuesta completa. En total, 57 % de los pacientes obtuvieron respuesta completa. Después de un seguimiento de 30 meses, 67 % se encontraron vivos y 50 % libres de enfermedad. Adicionalmente,

los autores compararon la evolución de 58 pacientes con TCG de mal pronóstico tratados con TCTH autólogo como primera línea, en 2 estudios consecutivos de su institución, con su propia experiencia anterior, utilizando apenas QT basada en cisplatina. Se verificó un aumento de la sobrevida global ( $p=0.001$ ) y libre de eventos ( $p=0.003$ ), para los pacientes tratados con trasplante, en relación a los tratados solamente con quimioterapia.

En 2000, Decatris et al, publicaron su experiencia con 20 pacientes con TCG de mal pronóstico, que fueron tratados con TCTH autólogo (carboplatino/etoposide/ciclofosfamida) como primera línea. Después de una media de 27 meses de seguimiento, 75 % estuvieron vivos y 60 % sin enfermedad. La sobrevida global en 4 años fue de 66 %. No hubo muertes o toxicidades graves relacionadas al tratamiento.

En 2003, Bokemeyer et al, publicaron los resultados de un estudio prospectivo, con el empleo de 3 a 4 ciclos de QT en altas dosis (etoposide/ifosfamida/cisplatina) seguidos por trasplante autólogo, como tratamiento de primera línea para 28 pacientes con TCG no seminomatosos primarios de mediastino. La sobrevida libre de progresión en 2 años fue de 64 %, y la sobrevida global de 68 %. Se compararon los datos con un banco de datos internacional, incluyendo 253 con TCG no semitomatosos de mediastino tratado con quimioterapia convencional, el uso de la quimioterapia en altas dosis seguida de TCTH resultó en un incremento en la sobrevida de cerca de 15 %.

Para mejor investigación del papel de la quimioterapia en altas dosis como tratamiento de primera línea para los pacientes con TCG diseminado de riesgo intermedio y desfavorable (conforme con los criterios del IGCCCG), fue realizado un estudio fase III, randomizado (Motzer et al., 2007). En este estudio, 219 pacientes con TCG de riesgo intermedio y desfavorable, anteriormente no tratados, fueron randomizados para recibir 8 ciclos de quimioterapia convencional (bleomicina/etoposide y cisplatina – BEP) o 2 ciclos de BEP, seguidos por 2 ciclos de quimioterapia en altas dosis conteniendo carboplatina y rescate con TMO autólogo. Secundariamente, el descenso de los marcadores tumorales durante la quimioterapia fue evaluado como predictor de la evolución. El índice de respuesta completa sostenida en un año fue del 52 % para el grupo transplantado versus un 48 % para el grupo que recibió solamente quimioterapia convencional ( $P=0.53$ ). Los pacientes con un descenso lento de los marcadores tumorales durante los 2 primeros ciclos de quimioterapia tuvieron menor sobrevida libre de progresión y global, comparado a los pacientes con caída satisfactoria ( $P=0.02$  y  $P=0.03$  respectivamente). Entre los 67 pacientes con disminución insatisfactoria de los marcadores, la proporción de respuesta completa sostenida en 1 año fue de 61 % para los pacientes sometidos a trasplante versus 34 % para los tratados solamente con quimioterapia ( $P=0.03$ ). Como conclusión, el empleo del trasplante como tratamiento de primera línea no mejoró el pronóstico, excepto para aquellos con disminución lenta de los marcadores posterior a 2 ciclos de quimioterapia.

## 14.2 TCTH para Pacientes Recidivados o Refractarios

Los primeros estudios con la utilización de quimioterapia en altas dosis y trasplante para paciente con TCG incluyeron pacientes tratados en segunda o tercera línea de quimioterapia o con enfermedad considerada resistente a quimioterapia convencional. En 1989, Nichols et al reportaron los resultados de un estudio fase I/II, donde 33 pacientes con TCG refractarios a los esquemas que contenían cisplatina recibieron altas dosis de carboplatina y etoposide, seguido de TMO autólogo. Siete de los 33 pacientes murieron por toxicidad del tratamiento (21%), catorce de 32 pacientes evaluables obtuvieron alguna respuesta (44%). Los autores concluyeron que los regímenes basados en altas dosis de carboplatino y etoposide podrían ser potencialmente curativos para pacientes con TCG en los que fallo el tratamiento con cisplatino. En 1994, Sierget et al publicaron los resultados de un estudio fase I/II, utilizando altas dosis de carboplatino, etoposide e ifosfamida, con conclusiones semejantes. Lo mismo fue revelado por Lotz et al. en 1995.

En 1998, Mandanas et al. describieron su experiencia con 21 pacientes con TCG recidivados o refractarios, tratados con TMO autólogo. Diecinueve habían recibido por lo menos dos regímenes de quimioterapia anteriormente y 8 eran refractarios a regímenes que contenían cisplatina. Hubo 2 muertes por toxicidad del tratamiento. Después de un mínimo de 4 años de seguimiento, 8 pacientes habían muerto por enfermedad, seis de los cuales habían sido refractarios a los esquemas que contenían cisplatina, pre trasplante. Se concluyó que el trasplante podría proporcionar significativa sobrevida libre de enfermedad a largo plazo, como terapia de rescate para pacientes con TCG recidivado, pero no para pacientes refractarios. Resultados semejantes habían sido descritos por Barnett et al., en 1993.

En 2006 Muller et al., publicarían su experiencia con el uso del trasplante autólogo, en un periodo de 10 años, en 64 pacientes con TCG. El trasplante fue utilizado como terapia de primera línea en pacientes de riesgo alto o intermedio, en pacientes con respuesta inadecuada al primer tratamiento o recidivados. Fueron utilizados trasplantes aislados. Con una mediana de seguimiento de 6 años, la sobrevida global estimada fue de 77,2% en 2 años y 73,1% en 5 años. Sin embargo, resultados desfavorables fueron observados en los pacientes refractarios a cisplatina o sin respuesta a la quimioterapia de inducción.

En el 2011, Lorch et al., publicarían un análisis retrospectivo de 1984 pacientes masculinos con TCG, de 38 diferentes centros, que experimentaron progresión después de recibir por lo menos tres ciclos de quimioterapia basada en cisplatina y fueron posteriormente tratados con quimioterapia convencional o TCTH autólogo (con carboplatino en altas dosis). De los 1984 pacientes, 1594 (80%) fueron elegibles para el análisis. En total, 773 pacientes recibieron quimioterapia y 821 pacientes

recibieron TCTH autólogo. Dentro de las categorías de pronóstico, hubo ventaja en la supervivencia global y libre de progresión en el grupo sometido al TCTH, cuando es comparado con la quimioterapia convencional, excepto por el grupo de bajo, que presentó una supervivencia global semejante con las dos modalidades de tratamiento. Este análisis retrospectivo sugiere un beneficio del TCTH dado como intensificación del primer tratamiento de rescate en pacientes de sexo masculino con TCG.

Actualmente la comunidad internacional está apoyando un estudio prospectivo randomizado (ARandomized Phase III Trial Comparing Conventional-Dose Chemotherapy With High-Dose Chemotherapy as First Salvage Treatment In Relapsed or Refractory Germ Cell Tumors – TIGER), para comparar la supervivencia global obtenida con quimioterapia convencional utilizando 4 ciclos de TIP (paclitaxel/ifosfamida/cisplatina) versus quimioterapia en altas dosis con TCTH secuencial TI-CE (2 ciclos de paclitaxel/ifosfamida + 3 ciclos de altas dosis de carboplatino/etoposido) como tratamiento de rescate inicial para pacientes con TCG recidivados o refractarios.

### **14.3 TCTH secuencial (en Tandem)**

En un intento de mejorar los resultados del trasplante autólogo, varios centros comenzaron a utilizar procedimientos en tándem (dos o más trasplantes secuenciales). El grupo de la universidad de Indiana relató una serie de casos de 65 pacientes con TCG recidivado que recibieron TCTH en tándem (carboplatino y etoposide), separados por un periodo de 4 a 5 semanas. No hubo muertes relacionadas al trasplante y, con más de 4 años de seguimiento, 54% de los pacientes permanecieron en remisión. (Bhatia et al.,2000). Adicionalmente, un estudio randomizado, con pacientes con TCG recidivado, no demostró beneficios en la supervivencia, comparándose 3 ciclos de vinblastina, ifosfamida y cisplatina + un ciclo de QT en altas dosis con TCTH autólogo versus 4 ciclos de vinblastina, ifosfamida y cisplatina, sugiriendo que múltiples trasplantes podrían ser necesarios para obtener beneficios en la supervivencia. (Pico et al.,2005).

En 2007 Lazarus et al., evaluarían los resultados de TCTH autólogo en 300 pacientes con TCG de testículo recidivado, transplantados entre 1989 y 2002, a través del análisis de datos del CIBMTR. Fue realizada una comparación entre la evolución de aquellos en que había intención de TCTH en tándem (N=102) versus aquellos en que no había intención de un segundo procedimiento (N=198). La probabilidad de supervivencia en 5 años fue de 35% en el primer grupo, comparado a un 42% en el segundo (P=0.29). La supervivencia libre de progresión en los dos grupos fue de 34% y 38% respectivamente (P=0.50). en el grupo con intención en TCTH en tándem, habían significativamente más pacientes con enfermedad avanzada al diagnóstico y pacientes con resistencia a cisplatina. La mortalidad relacionada al tratamiento, en q año, fue menor en el grupo con intención de trasplante

en tándem (3% versus 10%,  $P= 0.02$ ) los autores concluyeron que el TCTH en tándem fue asociado con una menor mortalidad relacionada al tratamiento, sin embargo sin diferencias en la evolución de la enfermedad o en la sobrevida global en 3 años. Las vías de selección de los pacientes para cada abordaje podrían afectar los resultados de este estudio observacional.

Lorch et al., publicaron en 2007, un estudio prospectivo randomizado objeto de comparar el TCTH único con el TCTH secuencial como tratamiento de rescate inicial o subsecuente, en pacientes con TCG recidivados o refractarios. Entre noviembre de 1999 y noviembre del 2004, se planeó incluir 203 pacientes en el estudio, comparando un ciclo de cisplatina/etoposide/ifosfamida (VIP) más tres ciclos de altas dosis de carboplatino y etoposide (CE) – brazo A, versus tres ciclos de VIP más un ciclo de altas dosis de carboplatino/etoposide/ciclofosfamida (CEC) – brazo B. El estudio fue interrumpido prematuramente después de reclutar 216 pacientes, como resultado del exceso de la mortalidad relacionada al tratamiento en el brazo B. Ciento once (51%) de los 216 pacientes fueron randomizados para TCTH secuencial y 105 (47%) de los 216 pacientes para TCTH único. Cinco (2%) de 216 pacientes tuvieron que ser excluidos debido a histologías no TCG en la revisión. Con 1 año, las tasas de sobrevida libre de eventos, libres de progresión y de sobrevida global fueron de 40%, 53% y 80%, respectivamente, en el brazo A en comparación con 37%, 49% y 61 %, respectivamente, en el brazo B ( $P$  mayor 0.05 para todas las comparaciones). Los óbitos relacionados al tratamiento, principalmente como consecuencia de la sepsis y de la toxicidad cardíaca, fueron menos frecuentes en el brazo A (4%) en comparación al brazo B (16%),  $p$  menos 0.01. Como conclusión, no hubo diferencia en las probabilidades de sobrevida entre TCTH y secuencial, sin embargo el TCTH secuencial fue mejor tolerado y resultó en menos muertes relacionadas al tratamiento. Los mismos autores publicaron en 2012 los resultados a largo plazo del estudio, con mantenimiento de las curvas de sobrevida, sin diferencias significativas entre los dos grupos.

#### **14.4 TCTH para Pacientes Pediátricos**

Quimioterapia en altas dosis seguidas por TCTH autólogo es una opción terapéutica investigada principalmente en adultos con TCG, tanto como tratamiento de primera línea, como de rescate. Experiencias preliminares con el TCG en niños, dieron como resultado remisiones sostenidas en aquellos pacientes en los cuales una remisión clínica completa puede ser alcanzada antes del trasplante (Gobel et al, 2002).

Para caracterizar mejor el papel del TCTH como terapia de rescate para niños con TCG extragonadal, el banco de datos de los pacientes registrados en el European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) fue revisado. Un total de 23 pacientes con TCG extragonadal, con

una mediana de edad de 12 años (variando de 1 a 20 años), fueran tratados con quimioterapia en altas dosis y trasplante. La localización primaria fue intracraneal en 9 casos, sacrococcigea en 8, retroperitoneal en 4 y mediastinal en 2. En total, 22 pacientes tenían TCG no germinomatoso y uno tenía germinoma. Nueve pacientes recibieron el trasplante después de la primera recidiva y 14m después de la segunda o tercera recidiva. No hubieron muertos por toxicidad en el tratamiento. Con una mediana de seguimiento de 66 meses, 10 pacientes (43%) permanecieron libres de enfermedad. Uno de los pacientes presentó recidiva después del trasplante, llegando a nueva remisión después de resección quirúrgica, quimioterapia y radioterapia. De esta forma en el momento del análisis, 11 pacientes se encontraban vivos sin enfermedad (48%), siendo 57% de los pacientes con TCG extracraneal y 33% de los intracraneales. Los autores concluyeron que el trasplante indujo a significativas remisiones a largo plazo como tratamiento de rescate en niños con TCG extra-gonadales, extra-craneales. Su papel debería ser investigado de forma prospectiva en estos pacientes.

## **14.5 Experiencia Brasileña**

Dentro los pacientes tratados con los protocolos cooperativos brasileños, identificamos 18 pacientes que fueron posteriormente sometidos a TCTH autólogo, en el periodo de noviembre de 2001 a junio de 2016. La mediana de edad de los pacientes en el momento del TCTH fue de 7,5 años (2-19 años). Ocho pacientes eran del sexo femenino y 10 del sexo masculino. Once presentaron tumores gonadales y 7 extragonadales.

Todos los pacientes presentaron elevación de marcadores al diagnóstico, excepto uno (sin información). Once de los 18 pacientes eran metastásicos (61,1%). La mayoría había sido tratada conforme el protocolo TCG-99 y recibió TIP (Taxol-Ifosfamida-Cisplatina) como quimioterapia de segunda línea.

Dos pacientes fueron trasplantados en 1° remisión: uno por presentar enfermedad extremadamente diseminada (TCG mixto de testículo metastásico para pulmones, cerebro, piel y retroperitoneo) y otro por tener una presentación refractaria inicial a la quimioterapia. Siete pacientes fueron trasplantados en segunda remisión, 3 en tercera remisión y 6 con enfermedad refractaria. El principal régimen de condicionamiento utilizado fue el CEM (Carboplatina-Etoposide-Melfalano), en 14 pacientes. Tres pacientes recibieron busulfano y melfalano y un paciente recibió altas dosis de carboplatina y etoposide.

La fuente de células tronco hematopoyéticas fue la sangre periférica para 12 pacientes, médula ósea en 3 pacientes y combinada (médula ósea + sangre periférica) en otros 3.

Con relación a la toxicidad relacionada al TCTH, todos los pacientes presentaron neutropenia febril (7 con hemoculturas positivas). Todos presentaron mucositis, siendo que 11 necesitaron de nutrición parenteral. Una paciente, transplantada en segunda remisión, evoluyo para óbito, después de un episodio de sangrado en sistema nervioso central, ocurrido en el D+11 del trasplante.

De los 17 pacientes evaluables de la respuesta al TCTH, 10 (58,8%) evolucionaron con progresión o recidiva de la enfermedad y fallecieron. Siete pacientes (41,2%) están vivos, en remisión, con una mediana de seguimiento de 9 años (2-15 años).

Correlacionándose el status al TCTH con la evaluación, están vivos: 2/2 pacientes transplantados en 1° remisión, 4/7 transplantados en 2 remision, 1/3 transplantados en 3° remisión y ninguno de los transplantados con enfermedad refractaria.

## PARTE VII

### 15 ANATOMIA PATOLOGIA/LABORATORIO DE BIOLOGIA MOLECULAR

#### 15.1 Introducción

Los tumores de células germinativas (TCG) gonadales y extragonadales son infrecuentes en la infancia y representan cerca de 1% de todas las neoplasias infantiles.

Los TCG son representados por diferentes entidades histológicas, todas originadas del epitelio germinativo. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (2004), los TCGs son clasificados en: seminoma, carcinoma embrionario, teratoma maduro, teratoma inmaduro, teratoma inmaduro con transformación maligna, coriocarcinoma y tumor de saco vitelino (tumor de seno endodérmico). Los TCGs pueden exhibir diferentes direcciones de diferenciación, siendo encontrados en un mismo tumor componentes seminomatosos y/o no semitomatosos. En estos casos, el termino tumor de células germinativas mixto deber ser empleado, listándose los componentes encontrados, siendo necesaria, caso haya, la referencia al componente seminomatoso.

El diagnostico histológico y el estadiamiento precisos son críticamente importantes en la determinación de la mejor opción terapéutica. En los estudios cooperativos, la revisión histológica sistemática de los incluidos es fundamental para garantizar no solo la confirmación diagnóstica, sino también la padronizacion de criterios histológicos los cuales, muchas veces, son de gran subjetividad.

El grupo cooperativo australiano de tratamiento de los tumores urológicos mostro, en una de sus publicaciones, que 32% de los casos revistos por el comité de patología del estudio tuvieron el diagnostico alterado en relación al inicial. En 11% de los casos revistos por el comité, hubo cambios del tratamiento y/o pronostico.

Como principales cambios de este nuevo protocolo están la creación del Comité de Patología e la inclusión de los casos de tumor de cordón sexual. Dentro los objetivos propuestos en este nuevo protocolo, está la comparación de los resultados terapéuticos obtenidos al final del estudio como los resultados de los estudios activos del MaGIC. Es importante resaltar que la estratificación de los pacientes en el protocolo brasilero y TCG-GALOP 2017 diferente de los grupos internaciones apenas es en la combinación de las drogas antineoplásicas y numero de ciclos quimioterapia. La diversidad del régimen quimioterapico es que permitio la colaboración entre los grupos en la tentativa de compararse el protocolo utilizado actualmente en el Brasil (menos drogas) y capaz de garantizar la sobrevida libre de enfermedad semejante al régimen terapéutico empleado en Alemania desde el protocolo TCG 99.

Para que los resultados sean comparables es necesario que la estratificación de los niños sea idéntica, bien como los criterios histológicos los cuales también son empleados en la estratificación. La necesidad de la padronización del diagnóstico anatómico patológico es el principal motivo para la creación del Comité de Patología, el cual juntamente con los otros comités clínicos, proporciona la comparabilidad de los resultados.

El término de consentimiento libre y esclarecido (vea anexo página 305) ya prevé el envío del material biológico del diagnóstico (laminas y bloques de parafina) para el Grupo Brasileño vía NAP Barretos SP.

## **15.2 Diagnóstico Histológico en el Servicio de Origen**

La redacción de los laudos histológicos seguirá el preconizado por la Sociedad Brasileña de Patología. Se dará especial atención a los siguientes tópicos.

En todos los casos cuya sospecha clínica sea de TCG o tumor de cordón sexual, la superficie externa deberá ser pintada con tinta para una correcta evaluación de los márgenes quirúrgicos y deberá ser representado en un caset por cada centímetro del tumor. La representación adecuada de las referidas neoplasias es importante no solo para asegurar el diagnóstico correcto, sino también para permitir una estratificación precisa de los pacientes.

Todos los casos de tumor de células germinativas y tumor de cordón sexual deberán ser clasificados según la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En los tumores de células germinativas mixto, es obligatoria la especificación de cada componente, quedando el patologista de origen libre para cuantificar o porcentuar o no. La cuantificación del porcentaje de cada componente es subjetiva y no interfiere en la decisión terapéutica.

### **15.2.1 Tumor de Células Germinativas Maligno**

#### **a) Margen de resección**

- Microscópicamente completas (R0)
- Con residuo microscópico (R1)
- Con residuos macroscópicos (R2)

Independiente del tamaño del tumor, los TCGs malignos no gonadales extra-craneales completamente resecados (T1N0M0) cuyos márgenes de resección estén histológicamente libres (R0), la capsula tumoral este intacta y no haya sufrido violación por punción o ruptura, serán apenas seguidos y no recibirán terapia adyuvante.

## **b) Invasión angiolinfática**

Para la caracterización de la invasión angiolinfática, es necesario que las células endoteliales del vaso comprometido sean reconocibles al HE o, a través de inmunohistoquímica. Será considerada como invasión angiolinfática la penetración del tumor a través de la pared del vaso, estando las células neoplásicas en medio a los elementos sanguíneos y/o la presencia de trombo neoplásico.

Los pacientes con tumor de saco vitelino testicular puro cuyo estadiamiento de IA ser estratificado para el grupo de seguimiento solamente. Sin embargo, estos mismos pacientes cuando presenten invasión vascular serán sometidos a quimioterapia antineoplásica.

Los TCGs malignos de ovario macroscópicamente confinados al ovario (FIGO I) serán estratificados para el grupo de seguimiento solamente. Sin embargo se presentaran invasión angiolinfática serán tratados como FIGO II y recibirán poliquimioterapia.

De esta forma, los casos de tumor de saco vitelino testicular puro y los casos de TCGs malignos de ovario deberán tener obligatoriamente en los informes histopatológicos la referencia de la presencia o ausencia de la invasión angiolinfática.

## **c) Diferenciación histológica atípica**

Los tumores de saco vitelino ováricos con diferenciación hepatoide o endometroide por presentar peor pronóstico serán tratados conforme el mayor estadiamiento, siguiendo la localización inicial. Así, en los tumores de saco vitelino ováricos es obligatoria la referencia en el informe histopatológico de la presencia o ausencia de estos subtipos (hepatoide y/o endometroide).

## **15.2.2 Tumor de Cordón Sexual**

### **a) Margen de resección**

- Microscópicamente completas (R0)
- Con residuo microscópico (R1)
- Con residuos macroscópicos (R2)

### **b) Citología del líquido ascítico o lavado peritoneal**

En los tumores de cordón sexual de ovario es indispensable el análisis del líquido ascítico o del lavado peritoneal. Se recomienda la técnica de "cell-block" (bloque celular) porque garantiza una mejor representatividad, además de que posibilita hacer estudios inmunohistoquímicos en caso de duda diagnóstica.

Los casos, en que la citología fuera positiva para células neoplásicas, recibirán un tratamiento más intensivo.

### **c) Número de mitosis**

En los casos en lo que no hubiera material para la evaluación citológica del líquido ascítico o lavado peritoneal, será necesaria el conteo del número de mitosis en las células neoplásicas en 10 campos de gran aumento (CGA) en las áreas de mayor actividad mitótica, una vez que los casos con más de 20 mitosis en 10 CGA tienen peor pronóstico y, por tanto recibirán un tratamiento más intensivo.

## **15.3 Definición de resección quirúrgica completa e incompleta**

Es obligatorio pintar la superficie externa del tumor para la correcta evaluación microscópica de los márgenes quirúrgicos, lo cual es fundamental en la estratificación de los pacientes, así como en la decisión terapéutica.

En los tumores que no fueron bien definidos, deberán ser examinadas en separado las áreas consideradas sospechosas para que sea evaluado el estado de la resección.

### **15.3.1 Resección Completa (RO)**

La resección completa será aquella en la cual el tumor es totalmente removido macroscópicamente y el examen microscópico no muestra células neoplásicas en los márgenes de resección. En los tumores sacrococcigeos-coccigeos, la resección del tumor con su pseudo-cápsula y el cóccix en un solo bloque es mandatorio.

En los tumores ováricos, la resección solamente del ovario (ooforectomía) será aceptada como completa solo en los estados I. En los tumores de ovario avanzados, es necesaria también la resección de la trompa uterina (salpingooforectomía).

### **15.3.2 Residuo Microscópico (R1)**

El tumor será considerado con contenido de residuo microscópico (R1) cuando macroscópicamente no se indentifica la neoplasia en los márgenes quirúrgicos (ausencia de tumor en la tinta), sin embargo, al examen microscópico, se observa cualquier foco de células neoplásicas en el margen de resección (foco de células neoplásicas en la tinta).

### **15.3.3 Resección Incompleta**

La resección quirúrgica será considerada incompleta (R2) si la capsula tumoral se rompió antes o durante la cirugía, incluyendo perforación iatrogénica de los teratomas císticos.

Si el tumor infiltra tejidos vecinos y la resección completa con márgenes de seguridad no fuera obtenida, la resección será considerada incompleta.

El tumor que no fuera removido en monobloque y si en múltiples pedazos tendrá la resección quirúrgico considerado como incompleta.

Los teratomas císticos que fueron marsupializados tendrán los márgenes de resección considerados como incompletos.

### **15.4 Neoplasias reseçadas después de Quimioterapia Pre-Operatoria**

En los casos previstos en este protocolo que recibieron quimioterapia pre-operatoria, es obligatoria la cuantificación del porcentual de necrosis.

### **15.5 Atribuciones del Comité de Patología**

El comité de patología del protocolo TCG-GALOP 2017 tendrá como atribuciones la revisión diagnóstica de los casos, la determinación de los márgenes de resección, la evaluación de la presencia de invasión angiolinfática, la determinación del microfoco maligno y la determinación del número de mitosis en 10 CGA para los casos de tumor de cordón sexual ovárico.

El comité de patología contribuirá también con el comité de pesquisa de este estudio en la determinación de factores pronósticos predictores de la respuesta terapéutica.

## **16 Envío de material para el Comité de Patología**

### **16.1 Estudios Moleculares**

Los centros participantes de este estudio deberán enviar al Comité de Patología (NAP – Barretos – SP) el material histológico de todos los pacientes inscritos en el protocolo TCG-GALOP 2017 conforme previsto en el diseño de este estudio y expreso en el término de consentimiento informado firmado por el paciente o su responsable legal.

Es necesario que todas las láminas de HE (recorte), bien como un bloque de parafina representativo del tumor sean enviados al Comité de Patología para que sea procesada la revisión, conforme el ítem 11.5. Junto con el referido material, es necesario que sea encaminada una copia del

informe histopatológico, además de la ficha de registro de las informaciones histopatológicas y la ficha quirúrgica debidamente rellenas, para la sede de a SOBOPE.

NAP (Núcleo de apoyo a la investigación)  
Hospital de Cáncer Infantojuvenil de Barretos  
Av. Joao Baroni, n° 3025  
CEP: 14.784 – 390  
Barretos – SP

Todos los casos serán registrados en la Central Informatizada del TCG-GALOP 2017 y que será responsable por el envío del material histopatológico al Comité de Patología del Grupo Brasileiro. Todo el material (láminas de HE y los bloques de parafina) serán devueltos al laboratorio anatomopatológico de origen después de concluida la revisión diagnóstica.

## 16.2 Colecta de muestras

Para el desarrollo de los estudios moleculares, con foco en la identificación de biomarcadores o exploratorios, hay necesidad de recolectar material biológico en los centros en que fuera posible y almacenados en el propio centro en sus bancos de tumores o bioreservorios:

### a) Diagnóstico:

Tejido tumoral primario  
Tejido normal adyacente  
Sangre periférica (20 ml)

### b) Tratamiento/seguimiento

Sangre periférica (20 ml)

### c) Enfermedad refractaria

Tejido tumoral remanente por-QT (por biopsia)  
Tejido adyacente  
Sangre periférica (20 ml)

Posterior a la recolecta, el material biológico (tejido y/o sangre) será encaminado al Biobanco Institucional o bioreservorio, en el cual será procesado de acuerdo con los protocolos operacionales padronizados por el departamento.

### **16.3 Evaluación de Potenciales Biomarcadores**

En este protocolo proponemos, como fue presentando anteriormente (tópico 4.5.2), la evaluación del perfil de metilación de la región promotora de los genes *CALCA* y *MGMT* para elucidación/validación de estos genes como potenciales biomarcadores de pronóstico y respuesta a la terapia de en pacientes pediátricos con TCG. En ese análisis será realizado en el tejido tumoral primario de los pacientes por medio de la técnica PCR en tiempo real y/o Pirosecuenciamento. Además de eso, proponemos el desarrollo de un ensayo para la detección de estas alteraciones en el suero/plasma de los pacientes y evaluar su papel como potenciales marcadores moleculares de respuesta a la terapia y/o recaída de la enfermedad.

### **16.4 Análisis Molecular Exploratoria**

Se a vito que las alteraciones en los mecanismos epigenéticas (metilación del DNA y miRNAs) desempeñan un papel clave en el desarrollo de los TCGs, el análisis molecular exploratoria será propuesta con la finalidad de identificar las alteraciones de estos mecanismos en el TCG pediátrico, que puedan auxiliar en el entendimiento o la identificación de las vías moleculares alteradas envueltas en el establecimiento y desarrollo de estos tumores, bien como de la enfermedad metastásica y/o refractaria.

Así, proponemos la evaluación diferencial del perfil global de metilación en los TCGs pediátricos. Ese análisis será realizado en el tejido tumoral primario, tejido tumoral metastásico y/o tejido tumoral remanente por-QT (resistente) de los pacientes por medio de la técnica de beads arrays (Illumina).

Además de eso, proponemos la evaluación diferencial del perfil de expresión global de microRNAs en los TCGs pediátricos. Ese análisis será realizado en el tejido tumoral primario, tejido metastásico y/o tejido tumoral remanente por-QT (resistente) de los pacientes por medio de la técnica Ncounter Nanostring (NanoString).

Adicionalmente, proponemos la evaluación de mutaciones en los genes *KIT*, *KRAS*, *NRAS* y de la vía *PI3K/AKT* en los TCGs pediátricos. Ese análisis será realizado en el tejido tumoral primario, tejido metastásico y/o tejido tumoral remanente por-QT (resistente) de los pacientes por medio de la técnica NGS (Illumina)

Para estos análisis serán propuestos proyectos específicos más detalles a los CEPs institucionales.

## PARTE VIII

### 17 INFORMACIONES SOBRE LAS MEDICACIONES Y TOXICIDADES

A continuación mencionamos las medicaciones usadas y sus características.

#### 17.1 Cisplatina (CDDP)

**Clasificación y mecanismo de acción:** Metal pesado con acción directa en el DNA, semejante a los agentes alquilantes. Forma enlaces inter e intra-cadenas por los grupos guanina, incluyendo la síntesis del DNA.

**Farmacocinética:** 90% ligada a las proteínas plasmáticas. La fase de distribución es de 25 a 80 minutos. El volumen de distribución es de 20 a 80 litros. 20 a 45% de la dosis es excretada inalterada por los riñones con una vida media de eliminación de 60 a 90 horas.

**Presentación y Estabilidad:** Disponible en frasco-ampollas de 10, 50 y 100 mg, en polvo liofilizado y solución acuosa. Reconstituir el liofilizado con agua destilada de forma para obtener una solución de 1 mg/ml. La solución reconstituida debe ser rediluida, previamente a la administración, en soluciones de NaCl en la concentración mínima de 0,2% para mantener la estabilidad. Proteger de la luz en caso de que la exposición fuera superior a las 6 horas. Estable por 20 horas en temperatura ambiente. No refrigerar.

**Administración y Toxicidad:** Intensa hidratación (4l/m<sup>2</sup>/día) es requerida debido a la nefrotoxicidad. Puede ser administrada con manitol o furosemida para favorecer la diuresis. Requiere el uso de antieméticos en la administración. Posee una significativa ototoxicidad.

#### 17.2 Ifosfamida (IFO)

**Clasificación y mecanismo de acción:** Agente alquilante relacionado a la moztaza nitrogenada. Es transformado en metabolitos activos en el hígado, interactuando entonces con el DNA.

**Farmacocinética:** La cinética de la ifosfamida es dosis dependiente, teniendo una eliminación bifásica en altas dosis (3,8 a 5 g/m<sup>2</sup>) y monoexponencial en dosis menores, indicando saturación de las vías metabólicas. La vida media plasmática es de más o menos 15 horas.

**Presentación y Estabilidad:** Disponible en frascos/ampollas de 500 mg, 1 a 2 g. reconstruir los frascos con agua destilada de manera de obtener soluciones a una concentración de 50 mg/ml. Para su administración se debe proceder a una posterior dilución a concentraciones de 0,6 a 20 mg/ml en

cloreto de sodio al 0,9% o glucosa al 5% (o una mezcla de ambas soluciones en otras concentración, por ejemplo NaCl 0,45% y glucosa al 5%). Conservar bajo refrigeración y utilizar en 24 horas.

**Administración y Toxicidad:** Debido a la urotoxicidad, requiere una hidratación de 2000 ml/m<sup>2</sup>/día y en conjunto con mesna para evitar la cistitis hemorrágica. Se observa mielosupresión y toxicidad neurológica en altas dosis. Requiere el uso de antieméticos. - uso de azul de Metileno.

### 17.3 Mesna

**Clasificación y Mecanismo de acción:** Es un compuesto tiolico usado para inhibir la cistitis hemorrágica provocada por la ifosfamida y ciclofosfamida. En el organismo ella es oxidada a dimesna que es eliminada por los riñones. En el riñón la dimesna es reducida a mesna que reacciona con los metabolitos urotoxicos acroleína y 4-hidroxi-ifosfamida, neutralizando su toxicidad.

**Farmacocinética:** Su volumen de distribución es de 0,65 l/kg y el clearance plasmático de 1,23 l/kg/h. para las dosis entre 2 a 4 g su vida media de eliminación es de 7 horas. Para mantener la concentración en la vejiga en el nivel de protección efectivo, repetidas dosis de Mesna son necesarias durante la administración de Ifosfamida y Ciclofosfamida. (Intervalos de 3 o 4 horas son los más utilizados).

**Presentación y Estabilidad:** La mesna es encontrada en ampollas de 200 y 400 mg, ambas en la concentración de 100 mg/ml. Está disponible también en comprimidos de 400 y 600 mg. La presentación inyectable es compatible con solución glucosada al 5% y NaCl 0,9%. Su estabilidad en solución es de 24 horas a temperatura ambiente. Actualmente está disponible Mena en tabletas de 400 y 600 mg.

**Administración y Toxicidad:** Mesna en ampollas puede ser administrada EV en *push* o VO, a pesar del sabor amargo. Las reacciones adversas más comunes son dolor de cabeza, diarrea, náuseas y reacciones de sensibilidad al compuesto.

### 17.4 Etoposido (VP16)

**Clasificación e Mecanismo de acción:** Su efecto principal en la fase G2 del ciclo celular. El etoposido no interfiere en el aparato microtubular. Su efecto macromolecular predominante parece ser la inducción a la ruptura de la doble cadena de DNA debido a una interacción con la DNA—opoisomerasa o la formación de radicales libres.

**Farmacocinética:** 97% ligada a las proteína plasmáticas. En la administración intravenosa, las áreas por debajo la curva de concentración plasmática versus tiempo (AUC) y lo valores máximos de

concentración plasmática (Cmax) aumentan linealmente con la dosis. El etoposido atraviesa poco hacia el líquido cerebroespinal. El etoposido es eliminado por mecanismo renal y extrarenal, esto es, por metabolismo y excreción biliar. El efecto de las enfermedades renales sobre el clearance plasmático del etoposido es desconocido en niños. A excreción biliar de la medicación inalterada y/o de sus metabolitos es una importante vía de eliminación del etoposido, siendo la recuperación fecal de 44% de la dosis intravenosa.

**Presentación y estabilidad:** La solución inyectable es encontrada en frascos ampollas de vidrio incoloro con una concentración (20 mg/ml) de 100 mg en 5 ml. Es disponible también en comprimidos de 50 y 100 mg. La presentación en inyectable es compatible con solución glucosa al 5% y ClNa al 0,9% para obtener una concentración final de 0,4 mg/ml. Su estabilidad en solución es de 24 hrs a temperatura ambiente.

**Administración y toxicidad:** La infusión rápida puede llevar a hipotensión, por eso el VP-16 debe ser administrado en infusiones entre 30 a 60 minutos.

La limitación de la dosis de la dosis es fijada por la mielosupresión. El nadir de los granulocitos y plaquetas ocurre entre el 7° y 16° día posterior a la administración y la recuperación generalmente ocurre en el 20° día. Otras toxicidades incluyen: náuseas, vómitos, alopecia, reacciones alérgicas, neuropatía periférica, somnolencia, fatiga. La infusión rápida puede llevar a hipotensión.

## 17.5 TAXOL (paclitaxel semi sintético)

**Clasificación y mecanismo de acción:** Los taxanes paclitaxel y docetaxel derivados de la "yew tree", ejercen su efecto citotóxico por la interferencia en la función del microtubulo, causando una hiper-estabilidad de su estructura, impidiendo la despolimerización. Así, inducen alteraciones citoesqueleticas que llevan a la parada del ciclo celular en las fases G2 y M, causando la muerte celular por apoptosis. La interrupción en las fases G2 y M, las más radiosensibles del ciclo celular, hace de la medicación un potente radiosensibilizante. El metabolismo es hepático (hidralación) y excreción biliar.

**Presentación y estabilidad:** Presentación en embalaje conteniendo 1 a 5 frascos ampollas. Cada frasco ampolla de 5 o 17 ml contiene entre 30 9 100 mg de paclitaxel respectivamente.

Cada ml de la solución, estéril y no pirogénica, contiene 6 mg de paclitaxel, 527 de cremofor (oleo de ricino polioxiethylado) y 49,7% (v/v) de alcohol deshidrato. Taxol puede ser diluido en solución fisiológica al 0,9%; SG al 5%, concentración final de 0,3 a 1,2 mg/ml. Las soluciones son físicamente estables por más de 27 horas a temperatura ambiente. Las soluciones con Taxol deberán ser

preparadas y estocadas en vidrio, polipropileno o cualquier recipiente no PVC. El Taxol deberá ser administrado a través de un filtro con 0,22 micrones.

**Administración:** Premedicación antes de la administración de Taxol:

- Dexametasona: 20 mg vo 12 a 6 horas antes del Taxol.
- Difenhidramida: 50 mg EV 30 a 60 minutos antes del Taxol.
- Cimetidina (300 mg) o ranitidina (50 mg) EV 30 a 60 minutos antes del Taxol.

El Taxol puede ser diluido en SF al 0,9%: SG 5%; concentración final de 0,3 a 1,2 mg/ml. Dosis de 175 mg/m<sup>2</sup> de Taxol administrados intravenosamente por 3 a 6 horas.

**Efectos adversos:** La mielosupresión es la principal toxicidad, siendo la neuropatía dosis dependiente y rápidamente reversible; en un estudio fase 3 27% de los pacientes tratados con una dosis de 175 mg/m<sup>2</sup> presentaron neutropenia menor a 500 células/mm<sup>3</sup>. La trombocitopenia fue más incomún y raramente severa, con un 7% que presentaron un conteo menor a 50.000 en el peor nadir de la medicación. La anemia fue observada en 78% de los pacientes y fue severa (Hb menor de 8 gr/dl) en 16% de los casos.

La neurotoxicidad también es frecuente y se caracteriza por neuropatías periféricas (parestias, mialgias difusas, pérdida de control motor fino) y convulsiones. Es raro que ocurra una sintomatología severa y, cuando esta se manifiesta requiere una reducción de la dosis en un 20%.

El paclitaxel es insoluble en agua, siendo formulado con Cremophor EL, que está relacionado a las reacciones de hipersensibilidad.

La incidencia de estas reacciones agudas (hipotensión, urticaria y broncoespasmo), son reducidas por la infusión más prolongada e la administración previa de corticoides y anti-histaminicos (difenhidramina y antagonistas H<sub>2</sub> – cimetidina o ranitidina).

Las reacciones severas como hipertensión grave, urticaria generalizada, disnea con necesidad de broncodilatadores, angioedema, exigen terapia sintomática agresiva y contra indica el uso posterior de la medicación.

La infusión en 3 horas no fue relacionada a un aumento en las reacciones de hipersensibilidad cuando se comparó con la infusión en 24 horas.

La hipotensión durante las primeras 3 horas de infusión fue observada en 12% de los pacientes y bradicardia en 3%. La alopecia ocurre en casi todos los pacientes.

**Efectos adversos:**

Los efectos adversos deberán ser detallados en la ficha clínica electrónica y clasificados de acuerdo con Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) – versión 4.0, desarrollado por el National Institute (NCI) y National Institutes of Health (NIH) norteamericano.

## **PARTE IX**

### **18 ASUNTOS REGULATORIOS**

#### **18.1 Aprobación**

La investigación será realizada levantando en cuenta los principios éticos por envolver seres humanos, conforme a la resolución 466/12 del Ministerio de Salud.

El presente proyecto de investigación y pesquisa será sometido al comité de Ética en Investigación (CEP) del hospital de Cáncer de Barretos para ser analizados y cada centro deberá encaminar este protocolo al CEP de su institución.

#### **18.2 Recolección de Datos**

El investigador del presente estudio se compromete a garantizar la privacidad y el sigilo de los datos recolectados en la investigación correspondiente a cada persona incluida en el estudio, afirmando así que las informaciones constatadas no serán utilizadas para otras finalidades que no sea en la realización de este estudio. Los datos serán recolectados y almacenados en una ficha electrónica a través de la plataforma REDCap (Research Electronic Data Capture) garantizado así mayor seguridad y el sigilo de los datos. Cada centro participante será responsable por insertar y actualizar las informaciones de los participantes incluidos por ellos.

En este protocolo están previstas visitas de monitoreo a los centros participantes. Estas visitas serán realizadas por el centro coordinador del estudio y tiene como objetivo mejorar las cualidades de los datos recolectados. El investigador principal mantendrá un archivo digital de los datos de la investigación, bajo su responsabilidad, por un periodo de 5 años posterior al término del estudio.

#### **18.3 Relato de Eventos Adversos**

Los eventos adversos deberán ser incluidos en la ficha clínica electrónica y clasificados de acuerdo con Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) – versión 4.0, desarrollado por el National Institutes of Health (NIH) norteamericano. Los eventos adversos serios deberán ser reportados en 24 horas de conocido por el investigador de cada institución a su comité de ética en investigación y el centro coordinador del estudio. El evento adverso serio, de acuerdo con la norma operacional 001/2013 del Ministerio de Salud, y cualquier ocurrencia médica desfavorable que resulta en muerte, hospitalización o prolongamiento de una hospitalización preexistente, incapacidad persistente o significativa, anomalía congénita o defecto de nacimiento y ocurrencia médica significativa.

## PARTE X

### 19 PRESCRIPCIÓN

#### 19.1 Quimioterapia- Riesgo Intermédio (CDDP/VP16)

**Cisplatina:** 35 mg/m<sup>2</sup>/día x 3 días

**VP16:** 170 mg/m<sup>2</sup>/día x 3 días

**Administración:** Etoposide (VP16)= 170 mg/m<sup>2</sup> diluido en Suero Fisiológico en una concentración de 0.4 mg/ml en infusão endovenosa en 1 hora

### 19.1.1 Paciente Ambulatorial

#### D1, D2 e D3

ITEM	MEDICACIÓN	ADMINISTRACIÓN
1	Antieméticos – ondansetron	
2	VP16 - 170 mg/m <sup>2</sup> D1,D2 e D3	EV en 1 hora
3	SGF ½ - 600 ml/m <sup>2</sup> KCL 19,1% - 10 ml/L Gluc. Ca 10% - 10 ml/L Sulf. Mg 10% - 10 ml/L	EV en 2 horas (300 ml/m <sup>2</sup> /h)
4	SGF ½ - 100 ml Manitol 20% - 30 ml/m <sup>2</sup>	EV en 15 minutos
5	SGF ½ - 1200 ml/m <sup>2</sup> D1, D2 e D3 CISPLATINA – 35 mg/m <sup>2</sup> Manitol 20% - 35 ml/m <sup>2</sup>	EV en 4 horas (300 ml/m <sup>2</sup> /h)
6	SGF ½ - 600 ml/m <sup>2</sup> KCL 19,1% - 10 ml/L Gluc. Ca 10% - 10 ml/L Sulf. Mg 10% - 10 ml/L	EV en 2 horas (300 ml/m <sup>2</sup> /h)
7	Mantener una hidratación total de 4000 ml/m <sup>2</sup> /día. Subtraer del total administrado durante el día.	VIA ORAL

## 19.1.2 Paciente internado

### D1, D2 e D3

ITEM	MEDICACIÓN	ADMINISTRACIÓN
1	Antieméticos - ondansetron	
2	VP16 - 170 mg/m <sup>2</sup> D1,D2 e D3	EV en 1 hora
3	SGF ½ - 600 ml/m <sup>2</sup> KCL 19,1% - 10 ml/L Gluc. Ca 10% - 10 ml/L Sulf. Mg 10% - 10 ml/L	EV en 2 horas (300 ml / m <sup>2</sup> / h)
4	SGF ½ - 100 ml Manitol 20% - 30 ml/m <sup>2</sup>	EV en 15 minutos
5	SGF ½ - 1200 ml/m <sup>2</sup> D1, D2 e D3 Cisplatina – 35 mg/m <sup>2</sup> Manitol 20% - 35 ml/m <sup>2</sup>	EV en 4 horas (300 ml / m <sup>2</sup> / h)
6	SGF ½ - 2200 ml/m <sup>2</sup> KCL 19,1% - 10 ml/L Gluc. Ca 10% - 10 ml/L Sulf. Mg 10% - 10 ml/L	EV en las 18 horas restantes (130 ml / m <sup>2</sup> / h)

## 19.2 Quimioterapia - Alto Riesgo (IFO/CISP/VP16)

**Ifosfamida:** 2.0 g/m<sup>2</sup>/día x 3 días con Mesna: 100% de la dosis (dividida en 3 dosis - 0, 4 y 8 hs)

**Cisplatina:** 40 mg/m<sup>2</sup>/día x 3 días

**VP16:** 80mg/m<sup>2</sup>/día x 3 días

**Total de 5 ciclos**

### 19.2.1 Paciente Ambulatorial

D1 , D2 e D3

ITEM	MEDICACIÓN	ADMINISTRACIÓN
1	Antieméticos –ondansetron	
2	MESNA	EV hora 0
3	SGF ½ - 300 ml/m <sup>2</sup> Ifosfamida - 2,0 g/m <sup>2</sup> D1, D2 e D3	EV en 1 hora (300 ml/m <sup>2</sup> /h)
4	SGF ½ - 600 ml/m <sup>2</sup> KCL 19,1% - 10 ml/L Gluc. Ca 10% - 10 ml/L Sulf. Mg - 10% - 10 ml/L	EV en 2 horas (300 ml/m <sup>2</sup> /h)
5	SGF ½ - 100 ml Manitol 20% - 30 ml/m <sup>2</sup>	EV en 15 minutos
6	SGF ½ - 1200 ml/m <sup>2</sup> D1, D2 e D3 Cisplatina – 40 mg/m <sup>2</sup> Manitol 20% - 40 ml/m <sup>2</sup>	EV en 4 horas (300 ml / m <sup>2</sup> / h)
7	VP16 - 80 mg/m <sup>2</sup> D1,D2 e D3	EV en 1 hora
8	MESNA	EV hora 4
9	MESNA	EV hora 8
10	Mantener hidratación total de 4000 ml/m <sup>2</sup> /día. Subtraer del total administrado durante el día.	VO

## 19.2.2 Paciente internado

D1, D2 e D3

ITEM	MEDICACIÓN	ADMINISTRACIÓN
1	Antieméticos –ondansetron	
2	MESNA	EV hora 0
3	SGF ½ - 300 ml/m <sup>2</sup> Ifosfamida - 2,0 g/m <sup>2</sup> D1, D2 e D3	EV en 1 hora (300 ml/m <sup>2</sup> /h)
4	SGF ½ - 600 ml/m <sup>2</sup> KCL 19,1% - 10 ml/L Gluc. Ca 10% - 10 ml/L Sulf. Mg - 10% - 10 ml/L	EV en 2 horas (300 ml/m <sup>2</sup> /h)
5	SGF ½ - 100 ml Manitol 20% - 30 ml/m <sup>2</sup>	EV en 15 minutos
6	SGF ½ - 1200 ml/m <sup>2</sup> D1, D2 e D3 Cisplatina – 40 mg/m <sup>2</sup> Manitol 20% - 40 ml/m <sup>2</sup>	EV en 4 horas (300 ml / m <sup>2</sup> / h)
7	VP16 - 80 mg/m <sup>2</sup> D1,D2 e D3	EV en 1 hora
8	MESNA	EV hora 4
9	MESNA	EV hora 8
10	SGF ½ - 1800 ml/m <sup>2</sup> KCL 19,1% - 10 ml/L Gluc. Ca 10% - 10 ml/L Sulf. Mg 10% - 10 ml/L	EV en las 16 horas restantes (110 ml / m <sup>2</sup> /h)

## 19.3 Quimioterapia- Terapia de Rescate – TIP(IFO/CDDP/TAXOL)

### 19.3.1 Paciente Ambulatorial

**Ifosfamida:** 1,5 g/m<sup>2</sup>/día x 4 días (D2 a D5) con Mesna: 100% de la dosis (dividida en 3 dosis - 0, 3 y 6h)

**Taxol:** 175mg/m<sup>2</sup>/día – D1

**CDDP:** 25mg/m<sup>2</sup>.día x 4 – D2 a D5

**G-CSF:** 5µg/Kg/día – D6

#### Total de 4 ciclos

ITEM	MEDICACIÓN	ADMINISTRACIÓN
1	Dexametasona: 20 mg	VO - 12 a 6 horas antes del Taxol
2	Difenidramina:50mg Ranitidina: 50mg Hidrocortisona: 100mg	EV - 30-60 min antes del Taxol
3	Ondansetróna ,15mg/m <sup>2</sup>	EV - 15min antes del Taxol
4	Taxol 175mg/m <sup>2</sup> - D1 SF 0,9% - 175mg/m <sup>2</sup>	EV en 3 horas
5	Mantener hidratación total de 4000 ml/m <sup>2</sup> /día. Subtraer del total administrado durante el día.	VO

**D2, D3, D4, D5**

ITEM	MEDICACIÓN	ADMINISTRACIÓN
1	Ondansentrona ,15mg/m <sup>2</sup>	
2	MESNA	EV - hora 0 de la IFO
3	SF 0,9% - 300 ml/m <sup>2</sup> Ifosfamida- 1,5 g/m <sup>2</sup> - D2, D3,D4 y D5	EV en 1 hora (300 ml/m <sup>2</sup> /h)
4	SGF ½ - 600 ml/m <sup>2</sup> KCL 19,1% - 10 ml/L Gluc. Ca 10% - 10 ml/L Sulf. Mg - 10% - 10 ml/L	EV en 2 horas (300 ml/m <sup>2</sup> /h)
5	SG 5% - 100 ml Manitol 20% - 30 ml/m <sup>2</sup>	EV en 15 minutos
6	SGF ½ - 1200 ml/m <sup>2</sup> - D2, D3, D4, D5 Cisplatina – 25mg/m <sup>2</sup> Manitol 20% - 25 ml/m <sup>2</sup>	EV en 4 horas (300 ml / m <sup>2</sup> / h)
7	MESNA	EV hora 3
8	MESNA	EV hora 6
9	Mantener hidratación total de 4000 ml/m <sup>2</sup> /dia. Subtraer del total administrado durante el dia.	VO

### 19.3.2 Paciente internado

**Ifosfamida:** 1,2 g/m<sup>2</sup>/día x 5 días (D2 a D6) con Mesna: 100% de la dosis (dividida en 3 dosis - 0, 3 y 6h)

**Taxol:** 175mg/m<sup>2</sup>/día – D1

**CDDP:** 20mg/m<sup>2</sup>.día x 4 – D2 a D6

**G-CSF:** 5µg/Kg/día – D7

**Total de 4 ciclos**

**D1 D2, D3, D4, D5 e D6**

ITEM	MEDICACIÓN	ADMINISTRACIÓN
1	Dexametasona: 20 mg	VO - 12 a 6 horas antes del Taxol
2	Difenidramina:50mg Ranitidina: 50mg Hidrocortisona: 100mg	EV - 30-60 min antes del Taxol
3	Ondansetróna ,15mg/m <sup>2</sup>	EV - 15min antes del Taxol
4	Taxol 175mg/m <sup>2</sup> - D1 SF 0,9% - 175mg/m <sup>2</sup>	EV en 3 horas
5	Mantener hidratación total de 4000 ml/m <sup>2</sup> /día. Subtraer del total administrado durante el día.	EV

## PARTE XI

### 20 COLECTA DE DATOS

Los datos seran recolectados en fichas clinicas electrónica (REDCap) siendo estas expuestas al final del protocolo como fichas anexas.:

- Ficha de identificación y estadiamento clínico
- Ficha de tratamiento (Bajo riesgo)
- Ficha de tratamiento (Riesgo intermedio)
- Ficha de tratamiento (Alto riesgo)
- Ficha de terapia de intensificación (TIP)
- Ficha de acompañamiento pós-término de terapia
- Ficha quirúrgica Tumor de ovário
- Ficha quirúrgica Tumor de testículo
- Ficha quirúrgica Tumor de sacrococcígeo
- Ficha quirúrgica TCG otros

## PARTE XII

### 21 REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

#### INTRODUCCIÓN; HISTOGÉNESIS E HISTOLOGIA; INCIDENCIA Y LOCALIZACIÓN

1. Stark DP, Vassal G. Tumors in Adolescents and Young Adults. *Oncology*. 2016;91(4):177-236.
2. Hertz R, Li MC, Spencer DB. Effect of methotrexate therapy upon choriocarcinoma and chorioadenoma. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine*. 1956;93(2):361-6.
3. Olson TA, Murray MJ, Rodriguez-Galindo C, Nicholson JC, Billmire DF, Krailo MD, et al. Pediatric and Adolescent Extracranial Germ Cell Tumors: The Road to Collaboration. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(27):3018-28.
4. Lopes LF. Tese Livre Docência, USP-SP SÃO PAULO; 2011.
5. Frazier AL, Grier HE, Green DM. Treatment of endodermal sinus tumor in children using a regimen that lacks bleomycin. *Medical and pediatric oncology*. 1996;27(2):69-73.
6. Lopes LF, Chazan R, Sredni ST, de Camargo B. Endodermal sinus tumor of the vagina in children. *Medical and pediatric oncology*. 1999;32(5):377-81.
7. Lopes LF, de Camargo B, Dondonis M, de Araujo RA, Morinaka E. Response to high-dose cisplatin and etoposide in advanced germ cell tumors in children: results of the Brazilian Germ Cell Tumor Study. *Medical and pediatric oncology*. 1995;25(5):396-9.
8. Lopes LF, Macedo CR, Pontes EM, Dos Santos Aguiar S, Mastellaro MJ, Melaragno R, et al. Cisplatin and etoposide in childhood germ cell tumor: brazilian pediatric oncology society protocol GCT-91. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(8):1297-303.
9. Lopes LF, Sonaglio V, Ribeiro KC, Schneider DT, de Camargo B. Improvement in the outcome of children with germ cell tumors. *Pediatric blood & cancer*. 2008;50(2):250-3.
10. Cushing B, Giller R, Lauer S, Marina N, DeGraafS CJ, editors. Comparison of high dose or standard dose cisplatin with etoposide and bleomycin (HDPEB vs PEB) in children with stage I-IV extragonadal malignant germ cell tumors (MGCT): A pediatric intergroup report (POG9049/CCG8882). *Proceedings of ASCO*; 1998.
11. Lehnert S. [How extensive are the contraindications to the use of local anesthesia in systemic diseases]. *Deutsche zahnärztliche Zeitschrift*. 1966;21(10):1247-52.
12. Rogers PC, Olson TA, Cullen JW, Billmire DF, Marina N, Rescorla F, 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 of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(17):3563-9.

13. Lopes LF, Macedo CR, Aguiar Sdos S, Barreto JH, Martins GE, Sonaglio V, et al. Lowered Cisplatin Dose and No Bleomycin in the Treatment of Pediatric Germ Cell Tumors: Results of the GCT-99 Protocol From the Brazilian Germ Cell Pediatric Oncology Cooperative Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(6):603-10.
14. Frazier AL, Hale JP, Rodriguez-Galindo C, Dang H, Olson T, Murray MJ, et al. Revised risk classification for pediatric extracranial germ cell tumors based on 25 years of clinical trial data from the United Kingdom and United States. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(2):195-201.
15. Shaikh F, Murray MJ, Amatruda JF, Coleman N, Nicholson JC, Hale JP, et al. Paediatric extracranial germ-cell tumours. *The Lancet Oncology*. 2016;17(4):e149-62.
16. Askanazy M. Die Teratome nach ihrem Bau, ihrem Verlauf, ihrer Genese und im Vergleich zum experimentellen Teratoid. *Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft*. 1907;11:39-82.
17. LOPES LF. CHILDHOOD GERM CELL TUMORS.
18. Schneider DT, Calaminus G, Koch S, Teske C, Schmidt P, Haas RJ, et al. Epidemiologic analysis of 1,442 children and adolescents registered in the German germ cell tumor protocols. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42(2):169-75.

## MARCADORES BIOLÓGICOS

19. Drozynska E, Bien E, Polczynska K, Stefanowicz J, Zalewska-Szewczyk B, Izycka-Swieszewska E, et al. A need for cautious interpretation of elevated serum germ cell tumor markers in children. Review and own experiences. *Biomarkers in medicine*. 2015;9(9):923-32.
20. Fizazi K, Culine S, Kramar A, Amato RJ, Bouzy J, Chen I, et al. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(19):3868-76.
21. Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A, Flechon A, Mardiak J, Geoffrois L, et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(13):1442-50.
22. Bergstrand C, Czar B. Demonstration of new protein from carcinoma of the colon. *J Urol*. 1954;72:712.
23. Cochran PK, Chauvenet AR, Hart PS, de Graaf SS, Cushing B, Kroovand L, et al. Hereditary persistence of alpha-fetoprotein in a child with testicular germ cell tumor. *Medical and pediatric oncology*. 1999;32(6):436-7.
24. Abelev GI. Alpha-fetoprotein as a marker of embryo-specific differentiations in normal and tumor tissues. *Transplantation reviews*. 1974;20(0):3-37.
25. Schneider DT, Calaminus G, Gobel U. Diagnostic value of alpha 1-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin in infancy and childhood. *Pediatric hematology and oncology*. 2001;18(1):11-26.
26. Ortega J, Siegel S. Biological markers in pediatric cancer. *Principles and practice of pediatric oncology* JB Lippincott, Philadelphia. 1989:149-62
27. Lopes LF. Tumores de células germinativas na infância. In: Guimarães JRQ, editor. *Manual de oncologia*. 2 ed. São Paulo: BBS Editora, 2006. p.1031-59.
28. Albrecht W, Bonner E, Jeschke K, et al. PLAP as a marker for germ cell tumors. In: Jones NG, Appleyard I, Harnden P, Joffe JK, editors. *Germ cell tumours IV*. London: John Libbey & Co; 1998, pp. 105-9.

29. Lange PH, Millan JL, Stigbrand T, et al. Placental alkaline phosphatase as a tumor marker for seminoma. *Cancer Res* 1982; 42:3244-7.
30. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Mann K. The value of tumor markers in testicular seminomas. Results of a prospective multicenter study. *Eur Urol* 1997; 32:16-22.
31. Fossa SD, Klepp O, Paus E. Neuron-specific enolase--a serum tumour marker in seminoma? *Br J Cancer* 1992; 65: 297-9.
32. Atkin NB, Baker MC. i(12p): specific chromosomal marker in seminoma and malignant teratoma of the testis? *Cancer Genet Cytogenet* 1983; 10:199-204.
33. Bosl GJ, Dmitrovsky E, Reuter VE, et al. Isochromosome of the short arm of chromosome 12: clinically useful markers for male germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 1989; 20; 81:1874-8. Erratum in: *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:627.
34. Bussey KJ, Lawce HJ, Olson SB, Arthur DC, Kalousek DK, Krailo M, Giller R, Heifetz S, Womer R, Magenis RE. Chromosome abnormalities of eighty-one pediatric germ cell tumors: sex-, age-, site-, and histopathology-related differences--a Children's Cancer Group study. *Genes Chromosomes Cancer* 1999;25:134-46.
35. Perlman EJ, Valentine MB, Griffin CA, et al. Deletion of 1p36 in childhood endodermal sinus tumor by two color fluorescence in situ hybridization: a POG study. *Genes Chromosomes Cancer* 1996; 16:15-20.
36. Schneider DT, Schuster AE, Fritsch MK, et al. Genetic analysis of mediastinal nonseminomatous germ cell tumors in children and adolescents. *Genes Chromosomes Cancer* 2002; 34:115-25.
37. Schneider DT, Zahn S, Sievers S, Alemzkour K, Reifenberger G, Wiestler OD, Calaminus G, Gobel U, Perlman EJ. Molecular genetic analysis of central nervous system germ cell tumors with comparative genomic hybridization. *Mod Pathol*. 2006;19:864-73.
38. Zahn S, Sievers S, Alemzkour K, Orb S, Harms D, Schulz WA, Calaminus G, Gobel U, Schneider DT. Imbalances of chromosome arm 1p in pediatric and adult germ cell tumors are caused by true allelic loss: a combined comparative genomic hybridization and microsatellite analysis. *Genes Chromosomes Cancer*. 2006;45:995-1006.
39. Palmer RD, Foster NA, Vowler SL, Roberts I, Thornton CM, Hale JP, Schneider DT, Nicholson JC, Coleman N. Malignant germ cell tumours of childhood: new associations of genomic imbalance. *Br J Cancer*. 2007;96:667-76. Epub 2007 Feb 6.
40. Kruslin B. Oncoprotein and tumor suppressor protein in congenital sacrococcygeal teratomas. *Pediatr Pathol Lab Med* 1997; 17:43-52.

41. Shuin T, Misaki H, Kubota Y, et al. Differential expression of protooncogenes in human germ cell tumors of the testis. *Cancer* 1994; 73:1721-7.
- 41a. Tian Q, Frierson HF Jr, Krystal GW, Moskaluk CA. Activating c-kit gene mutations in human germ cell tumors. *Am J Pathol.* 1999 Jun;154(6):1643-7.
- 41b. Litchfield K, Summersgill B, Yost S, Sultana R, Labreche K, Dudakia D, Renwick A, Seal S, Al-Saadi R, Broderick P, Turner NC, Houlston RS, Huddart R, Shipley J, Turnbull C. Whole-exome sequencing reveals the mutational spectrum of testicular germ cell tumours. *Nat Commun.* 2015 Jan 22;6:5973.
- 41c. Looijenga LH, de Leeuw H, van Oorschot M, van Gorp RJ, Stoop H, Gillis AJ, de Gouveia Brazao CA, Weber RF, Kirkels WJ, van Dijk T, von Lindern M, Valk P, Lajos G, Olah E, Nesland JM, Fosså SD, Oosterhuis JW. Stem cell factor receptor (c-KIT) codon 816 mutations predict development of bilateral testicular germ-cell tumors. *Cancer Res.* 2003 Nov 15;63(22):7674-8. PubMed PMID: 14633689.
- 41d. Lutzker SG. P53 tumour suppressor gene and germ cell neoplasia. *APMIS.* 1998 Jan;106(1):85-9.
- 41e. Cárcano FM, Vidal DO, van Helvoort Lengert A, Neto CS, Queiroz L, Marques H, Baltazar F, da Silva Martinelli CM, Soares P, da Silva EC, Lopes LF, Reis RM. Hotspot TERT promoter mutations are rare events in testicular germ cell tumors. *Tumour Biol.* 2016 Apr;37(4):4901-7.
- 41f. Cárcano FM, Lengert AH, Vidal DO, Scapulatempo Neto C, Queiroz L, Marques H, Baltazar F, Berardinelli GN, Martinelli CM, da Silva EC, Reis RM, Lopes LF. Absence of microsatellite instability and BRAF (V600E) mutation in testicular germ cell tumors. *Andrology.* 2016 Sep;4(5):866-72.
- 41g. Sawan C, Vaissière T, Murr R, Herceg Z. Epigenetic drivers and genetic passengers on the road to cancer. *Mutat Res.* 2008 Jul 3;642(1-2):1-13. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2008.03.002.
- 41h. Yi R, Fuchs E. MicroRNAs and their roles in mammalian stem cells. *J Cell Sci.* 2011 Jun 1;124(Pt 11):1775-83. doi: 10.1242/jcs.069104.
- 41i. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev.* 2002 Jan 1;16(1):6-21.
- 41j. Brait M, Maldonado L, Begum S, Loyo M, Wehle D, Tavora FF, Looijenga LH, Kowalski J, Zhang Z, Rosenbaum E, Halachmi S, Netto GJ, Hoque MO. DNA methylation profiles delineate epigenetic heterogeneity in seminoma and non-seminoma. *Br J Cancer.* 2012 Jan 17;106(2):414-23.
- 41k. Peltomäki P. DNA methylation changes in human testicular cancer. *Biochim Biophys Acta.* 1991 Apr 15;1096(3):187-96.
42. Smiraglia DJ, Szymanska J, Kraggerud SM, Lothe RA, Peltomaki P, Plass C. Distinct epigenetic phenotypes in seminomatous and nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Oncogene* 2002; 21:3909-16.

43. Sievers S, Alemazkour K, Zahn S, Perlman EJ, Gillis AJ, Looijenga LH, Gobel U, Schneider DT. IGF2/H19 imprinting analysis of human germ cell tumors (GCTs) using the methylation-sensitive single-nucleotide primer extension method reflects the origin of GCTs in different stages of primordial germ cell development. *Genes Chromosomes Cancer* 2005; 44:256-64.
- 43a. Netto GJ, Nakai Y, Nakayama M, Jadallah S, Toubaji A, Nonomura N, Albadine R, Hicks JL, Epstein JI, Yegnasubramanian S, Nelson WG, De Marzo AM. Global DNA hypomethylation in intratubular germ cell neoplasia and seminoma, but not in nonseminomatous male germ cell tumors. *Mod Pathol*. 2008 Nov;21(11):1337-44.
- 43b. Amatruda JF, Ross JA, Christensen B, Fustino NJ, Chen KS, Hooten AJ, Nelson H, Kuriger JK, Rakheja D, Frazier AL, Poynter JN. DNA methylation analysis reveals distinct methylation signatures in pediatric germ cell tumors. *BMC Cancer*. 2013 Jun 27;13:313.
- 43c. Martinelli CM, Lengert AV, Cárcano FM, Silva EC, Brait M, Lopes LF, Vidal DO. MGMT and CALCA promoter methylation are associated with poor prognosis in testicular germ cell tumor patients. *Oncotarget*. 2016 Aug 10. doi: 10.18632/oncotarget.11167.
- 43d. Voorhoeve PM, le Sage C, Schrier M, Gillis AJ, Stoop H, Nagel R, Liu YP, van Duijse J, Drost J, Griekspoor A, Zlotorynski E, Yabuta N, De Vita G, Nojima H, Looijenga LH, Agami R. A genetic screen implicates miRNA-372 and miRNA-373 as oncogenes in testicular germ cell tumors. *Adv Exp Med Biol*. 2007;604:17-46.
- 43e. Ruf CG, Dinger D, Port M, Schmelz HU, Wagner W, Matthies C, Müller-Myhsok B, Meineke V, Abend M. Small RNAs in the peripheral blood discriminate metastasized from non-metastasized seminoma. *Mol Cancer*. 2014 Mar 6;13:47.
- 43f. Dieckmann KP, Spiekermann M, Balks T, Flor I, Löning T, Bullerdiek J, Belge G. MicroRNAs miR-371-3 in serum as diagnostic tools in the management of testicular germ cell tumours. *Br J Cancer*. 2012 Nov 6;107(10):1754-60.
- 43g. Murray MJ, Nicholson JC, Coleman N. Biology of childhood germ cell tumours, focussing on the significance of microRNAs. *Andrology*. 2015 Jan;3(1):129-39.

## **TUMORES REFRACTARIOS**

44. Wessalowski R, Schneider DT, Mils O, Friemann V, Kyrillopoulou O, Schaper J, et al. Regional deep hyperthermia for salvage treatment of children and adolescents with refractory or recurrent non-testicular malignant germ-cell tumours: an open-label, non-randomised, single-institution, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2013;14(9):843-52.

45. Wessalowski R, Schneider DT, Mils O, Hannen M, Calaminus G, Engelbrecht V, et al. An approach for cure: PEI-chemotherapy and regional deep hyperthermia in children and adolescents with unresectable malignant tumors. *Klinische Padiatrie*. 2003;215(6):303-9.
46. Chemotherapy for intraperitoneal use: a review of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and early post-operative intraperitoneal chemotherapy Martin D. Goodman. *J Gastrointest Oncol* 2016;7(1):45-57
47. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer Deborah K. Armstrong. *n engl j med* 354;1 www.nejm.org january 5, 2006
48. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer N. Bakrina,b, J.M. Classec , C. Pomel d, S. Gouy e, G. Chenea , O. Glehenb,f,\*
49. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Children, Adolescents, and Young Adults Andrea Hayes-Jordan, MD1,5, *Ann Surg Oncol* (2015) 22:1726–1732
50. Randomized trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in women with primary advanced peritoneal, ovarian , and tubal cancer. *J Clin Oncol* 35, no.15\_ suppl (May 2017) 5520 – 5520. Myong Cheol Lim, et al.

## TERATOMAS INMADUROS

51. Harms D, Zahn S, Gobel U, Schneider DT. Pathology and molecular biology of teratomas in childhood and adolescence. *Klinische Padiatrie*. 2006;218(6):296-302.
52. Terenziani M, D'Angelo P, Inserra A, Boldrini R, Bisogno G, Babbo GL, et al. Mature and immature teratoma: A report from the second Italian pediatric study. *Pediatric blood & cancer*. 2015;62(7):1202-8.
53. Gobel U, Calaminus G, Schneider DT, Koch S, Teske C, Harms D. The malignant potential of teratomas in infancy and childhood: the MAKEI experiences in non-testicular teratoma and implications for a new protocol. *Klinische Padiatrie*. 2006;218(6):309-14.
54. Schneider DT, Calaminus G, Koch S, Teske C, Schmidt P, Haas RJ, et al. Epidemiologic analysis of 1,442 children and adolescents registered in the German germ cell tumor protocols. *Pediatric blood & cancer*. 2004;42(2):169-75.
55. Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WL. Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases. *Cancer*. 1976;37(5):2359-72.
56. Mangili G, Scarfone G, Gadducci A, Sigismondi C, Ferrandina G, Scibilia G, et al. Is adjuvant chemotherapy indicated in stage I pure immature ovarian teratoma (IT)? A multicentre Italian trial in ovarian cancer (MITO-9). *Gynecologic oncology*. 2010;119(1):48-52.
57. Faure Conter C, Fresneau B, Thebaud E, Bertrand A, Dijoud F, Rome A, et al. Two Tumors in 1: What Should be the Therapeutic Target? *Pediatric Germ Cell Tumor With Somatic Malignant Transformation. Journal of pediatric hematology/oncology*. 2017;39(5):388-94.
58. Pashankar F, Hale JP, Dang H, Krailo M, Brady WE, Rodriguez-Galindo C, et al. Is adjuvant chemotherapy indicated in ovarian immature teratomas? A combined data analysis from the Malignant Germ Cell Tumor International Collaborative. *Cancer*. 2016;122(2):230-7.
59. Reddihalli PV, Subbian A, Umadevi K, Rathod PS, Krishnappa S, Nanaiah SP, et al. Immature teratoma of ovary--outcome following primary and secondary surgery: study of a single institution cohort. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2015;192:17-21.

60. Buyukpamukcu M, Varan A, Kupeli S, Ekinci S, Yalcin S, Kale G, et al. Malignant sacrococcygeal germ cell tumors in children: a 30-year experience from a single institution. *Tumori*. 2013;99(1):51-6.
61. Schneider DT, Wessalowski R, Calaminus G, Pape H, Bamberg M, Engert J, et al. Treatment of recurrent malignant sacrococcygeal germ cell tumors: analysis of 22 patients registered in the German protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(7):1951-60.
62. Wessalowski R, Schneider DT, Mils O, Friemann V, Kyrillopoulou O, Schaper J, et al. Regional deep hyperthermia for salvage treatment of children and adolescents with refractory or recurrent non-testicular malignant germ-cell tumours: an open-label, non-randomised, single-institution, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2013;14(9):843-52.
63. Wessalowski R, Schneider DT, Mils O, Hannen M, Calaminus G, Engelbrecht V, et al. An approach for cure: PEI-chemotherapy and regional deep hyperthermia in children and adolescents with unresectable malignant tumors. *Klinische Padiatrie*. 2003;215(6):303-9

## HISTORIA DE LA QUIMIOTERAPIA Y CONTROVERSIAS

64. Hertz R, Li MC, Spencer DB. Effect of methotrexate therapy upon choriocarcinoma and chorioadenoma. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine*. 1956;93(2):361-6.
65. Cangir A, Smith J, van Eys J. Improved prognosis in children with ovarian cancers following modified VAC (vincristine sulfate, dactinomycin, and cyclophosphamide) chemotherapy. *Cancer*. 1978;42(3):1234-8.
66. Gershenson DM, Copeland LJ, Kavanagh JJ, Cangir A, Del Junco G, Saul PB, et al. Treatment of malignant nondysgerminomatous germ cell tumors of the ovary with vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide. *Cancer*. 1985;56(12):2756-61.
67. Slayton RE, Park RC, Silverberg SG, Shingleton H, Creasman WT, Blessing JA. Vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary. A Gynecologic Oncology Group Study (a final report). *Cancer*. 1985;56(2):243-8.
68. Golbey RB, Reynolds TF, Vugrin D, editors. *Chemotherapy of metastatic germ cell tumors*. Seminars in oncology; 1979: Elsevier.
69. La Vecchia C, Morris HB, Draper GJ. Malignant ovarian tumours in childhood in Britain, 1962-78. *Br J Cancer*. 1983;48(3):363-74.
70. Einhorn L, Donohue J. Combination chemotherapy with cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med*. 1977;87(3):293-8.
71. Einhorn LH. Testicular cancer as a model for a curable neoplasm: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Research*. 1981;41(9 Part 1):3275-80.
72. Harms D, Ianing U. Germ cell tumors of childhood. *Virch Arch (Pathol Anat)* 1986;409:223-39.
73. Pinkerton CR, Pritchard J, Spitz L. High complete response rate in children with advanced germ cell tumors using cisplatin-containing combination chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1986;4(2):194-9.
74. Fitzharris BM, Kaye SB, Saverymuttu S, Newlands ES, Barrett A, Peckham MJ, et al. VP16-213 as a single agent in advanced testicular tumors. *Eur J Cancer*. 1980;16(9):1193-7.
75. Schabel FM, Jr., Trader MW, Laster WR, Jr., Corbett TH, Griswold DP, Jr. cis-Dichlorodiammineplatinum(II): combination chemotherapy and cross-resistance studies with tumors of mice. *Cancer Treat Rep*. 1979;63(9-10):1459-73.

76. Culine S, Lhomme C, Kattan J, Michel G, Duvillard P, Droz J-P. Cisplatin-based chemotherapy in the management of germ cell tumors of the ovary: The Institut Gustave Roussy Experience. *Gynecologic oncology*. 1997;64(1):160-5.
77. 2011 L. Tese Livre Docência, USP-SP. (\*inclusão da publicação 2016 do protocolo TCG-99 à figura original publicada em 2011
78. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *The New England journal of medicine*. 1987;316(23):1435-40.
79. Cangir A, Starbng K, Howkins E, Ragab A, Land V, editors. Combination chemotherapy with vinblastine sulfate (VLB) and bleomycin (BLEO) infusion in children with recurrent metastatic tumors (Abstract C-669). *Proc Am Assoc Clin Oncol*; 1982.
80. Samson M, Crawford E, Natale R, Bouroncle B, Altman S, editors. A randomized comparison of cisplatin, vinblastine (VLB) plus either bleomycin (PVB) or VP-16 (VPV) in patients with advanced testicular cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*; 1986.
81. Harvey V, Levi J, Raghavan D, Thomson D, Gill G, Byrne M, et al. Deletion of Bleomycin From Therapy for Good Prognosis Advanced Testicular Cancer—a Prospective Randomized Study. *New Zealand Medical Journal*. 1986;99(811):769-.
82. Giller R, Cushing B, Lauer S, Marina N, Cohen L, Ablin A, et al. Comparison of high-dose or standard cisplatin with etoposide and bleomycin (HDPEB vs. PEB) in children with stage III and IV malignant germ cell tumors (MGCT) at gonadal primary sites: A pediatric intergroup trial (POG9049/CCG8882). *Proc Americ Soc Clin Oncol*. 1998;2016.
83. Rogers PC, Olson TA, Cullen JW, Billmire DF, Marina N, Rescorla F, 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 of clinical oncology*. 2004;22(17):3563-9.
84. Billmire DF, Grosfeld JL. Teratomas in childhood: analysis of 142 cases. *Journal of pediatric surgery*. 1986;21(6):548-51.
85. Shaikh F, Murray MJ, Amatruda JF, Coleman N, Nicholson JC, Hale JP, et al. Paediatric extracranial germ-cell tumours. *The Lancet Oncology*. 2016;17(4):e149-e62.
86. Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WL. Immature (malignant) teratoma of the ovary. A clinical and pathologic study of 58 cases. *Cancer*. 1976;37(5):2359-72.
87. Cushing B, Giller R, Cullen JW, Marina NM, Lauer SJ, Olson TA, 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 8882. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(13):2691-700.
88. Marina NM, Cushing B, Giller R, Cohen L, Lauer SJ, Ablin A, et al. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: A Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study. *Journal of clinical oncology*. 1999;17(7):2137-.
89. Gobel U, Calaminus G, Engert J, Kaatsch P, Gadner H, Bokkerink JP, et al. Teratomas in infancy and childhood. *Medical and pediatric oncology*. 1998;31(1):8-15.
90. Göbel U, Calaminus G, Schneider D, Koch S, Teske C, Harms D. The malignant potential of teratomas in infancy and childhood: the MAKEI experiences in non-testicular teratoma and implications for a new protocol. *Klinische Pädiatrie*. 2006;218(06):309-14.
91. Lavoie J-M, Lacroix-Poisson F, Hoang L, Wilson D, Seckl M, Tinker A. 18F FDG positron-emission tomography findings of gliomatosis peritonei: A case report and review of the literature. *Gynecologic oncology reports*. 2017;20:105-7.
92. Wang J, Xu J, Zhang M, Li B. Gliomatosis peritonei with bilateral ovarian teratomas: A report of two cases. *Oncology letters*. 2016;12(3):2078-80.

93. Wang D, Jia C-w, Feng R-e, Shi H-h, Sun J. Gliomatosis peritonei: a series of eight cases and review of the literature. *Journal of ovarian research*. 2016;9(1):45.
94. Ferguson AW, Katabuchi H, Ronnett BM, Cho KR. Glial implants in gliomatosis peritonei arise from normal tissue, not from the associated teratoma. *The American journal of pathology*. 2001;159(1):51-5.
95. Yoon NR, Lee J-W, Kim B-G, Bae D-S, Sohn I, Sung CO, et al. Gliomatosis peritonei is associated with frequent recurrence, but does not affect overall survival in patients with ovarian immature teratoma. *Virchows Archiv*. 2012;461(3):299-304.
96. Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A, Johnson DE. The growing teratoma syndrome. *Cancer*. 1982;50(8):1629-35.
- 96a. Li S, Liu Z, Dong C, Long F, Liu Q, Sun D, et al. Growing teratoma syndrome secondary to ovarian giant immature teratoma in an adolescent girl: a case report and literature review. *Medicine*. 2016;95(7).
- 96b. Amsalem H, Nadjari M, Prus D, Hiller N, Benshushan A. Growing teratoma syndrome vs. chemotherapeutic retroconversion: case report and review of the literature. *Gynecologic oncology*. 2004;92(1):357-60.
97. Andre F, Fizazi K, Culine S, Droz J-P, Taupin P, Lhomme C, et al. The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. *European Journal of Cancer*. 2000;36(11):1389-94.
- 97a. Johnson LR, Sambasivan S, Nair RP, Mony RP, Sebastian JE, Ahamed IM. Growing Teratoma Syndrome Following Treatment for Immature Teratoma of Ovary-A Case Report and Review of Literature. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2017;67(4):295-8.
- 97b. Soufi M, Lupinacci R, Godiris-Petit G, Vignot S, Genestie C, Menegaux F, et al. Growing teratoma syndrome of the ovary presenting with liver metastasis: report of a case. *European journal of gynaecological oncology*. 2015;36(4):473-6.
98. Spiess PE, Kassouf W, Brown GA, Kamat AM, Liu P, Gomez JA, et al. Surgical management of growing teratoma syndrome: the MD Anderson cancer center experience. *The Journal of urology*. 2007;177(4):1330-4.
99. Rentea RM, Varghese A, Ahmed A, Kats A, Manalang M, Dowlut-McElroy T, et al. Pediatric Ovarian Growing Teratoma Syndrome. *Case Reports in Surgery*. 2017;2017.

## TUMORES GONADALES DE OVÁRIO

100. Castleberry RP, Cushing B, Perlman E, et al. Germ Cell Tumors. In Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology* (ed 5). Philadelphia, PA:Lippincott-Raven,2006:1116-1138.
101. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, Cushing B, Schlatter M, Davis M, et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. *Journal of pediatric surgery*. 2004;39(3):424-9.
102. Deborah F, Billmire MD. Malignant germ cell tumors in childhood. *Seminars in Pediatric Surgery* 15:30-36,2006.
103. Lopes LF, Abrão FS, Breitbarg RC. Tumores ginecológicos na infância. In Abrão FS, editor. *Tratado de oncologia genital e mamária*. São Paulo: Roca; 1994. pp. 203-19.

104. De Backer A, Madern GC, Oosterhuis JW, Hakvoort-Cammel FG, Hazebroek FW. Ovarian germ cell tumors in children: a clinical study of 66 patients. *Pediatric blood & cancer*. 2006;46(4):459-64.
105. Gobel U, Schneider DT, Calaminus G, et al: Germ-cell tumors in childhood and adolescence. *Annals of Oncology* 11: 263-271, 2000.
106. Baranzelli M, Bouffet E, Quintana E, Portas M, Thyss A, Patte C. Non-seminomatous ovarian germ cell tumours in children. *European journal of cancer*. 2000;36(3):376-83.
107. Baranzelli MC, Flamant F, De Lumley L, Le Gall E, Lejars O. Treatment of non-metastatic, non-seminomatous malignant germ-cell tumours in childhood: Experience of the "Société Française D'oncologie Pédiatrique" MGCT 1985–1989 study. *Pediatric blood & cancer*. 1993;21(6):395-401.
108. FIGO Cancer Committee. Staging announcement. *Gynecol Oncol*. 1986;25:383–385. 109. PRAT, Jaime et al. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *Journal of gynecologic oncology* , v. 26, n. 2, p. 87-89, 2015.

## TUMORES GONADALES. TESTÍCULO

110. Castleberry RP, Cushing B, Perlman E, et al. Germ Cell Tumors. In Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology* (ed 5). Philadelphia, PA:Lippincott-93. Castleberry RP, Cushing B, Perlman E, et al. Germ Cell Tumors. In Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology* (ed 5). Philadelphia, PA:Lippincott-Raven,2006:1116-1138.
111. Rogers PC, Olson TA, Cullen JW, Billmire DF, Marina N, Rescorla F, 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 of clinical oncology*. 2004;22(17):3563-9.
- 111a. Bleyer A. Adolescent and young adult (AYA) oncology: the first A. *Pediatric hematology and oncology*. 2007;24(5):325-36.
- 111b. Fern L, Davies S, Eden T, Feltbower R, Grant R, Hawkins M, et al. Rates of inclusion of teenagers and young adults in England into National Cancer Research Network clinical trials: report from the National Cancer Research Institute (NCRI) teenage and young adult clinical studies development group. *British journal of cancer*. 2008;99(12):1967.
- 111c. Fern LA, Lewandowski JA, Coxon KM, Whelan J. Available, accessible, aware, appropriate, and acceptable: a strategy to improve participation of teenagers and young adults in cancer trials. *The Lancet Oncology*. 2014;15(8):e341-e50.
- 111d. Olson TA, Murray MJ, Rodriguez-Galindo C, Nicholson JC, Billmire DF, Krailo MD, et al. Pediatric and adolescent extracranial germ cell tumors: the road to collaboration. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(27):3018-28.
112. Olson, Thomas A., et al. "Pediatric and adolescent extracranial germ cell tumors: the road to collaboration." *Journal of Clinical Oncology* 33.27 (2015): 3018-3028<tel:3018-3028>.
113. Schneider DT, Calaminus G, Koch S, Teske C, Schmidt P, Haas RJ, et al. Epidemiologic analysis of 1,442 children and adolescents registered in the German germ cell tumor protocols. *Pediatric blood & cancer*. 2004;42(2):169-75.

114. Schmidt p, Haas RJ, Gobel U et al: Results of the german studies (MAHO) for treatment of testicular germ cell tumors in children – an update. *Klin Padiatr*, 214(4):167-172,2002 .
- 115 Ehrlich Y, Yossepowitch O, Kedar D, Baniel J. Distribution of nodal metastases after chemotherapy in nonseminomatous testis cancer: a possible indication for limited dissection. *BJU international*. 2006;97(6):1221-4.
- 115a. Göbel U, Haas R, Calaminus G, Botorek P, Schmidt P, Teske C, et al. Testicular germ cell tumors in boys < 10 years: results of the protocol MAHO 98 in respect to surgery and watch & wait strategy. *Klinische Padiatrie*. 2013;225(06):296-302.
- 115b. Göbel U, Calaminus G, Haas R, Teske C, Schönberger S, Schneider D, et al. Testicular Germ Cell Tumors in Adolescents—Results of the Protocol MAHO 98 and the Identification of Good Risk Patients. *Klinische Padiatrie*. 2014;226(06/07):316-22.

## **TUMORES EXTRA GONADALES - Tumores Sacrococccígeos**

116. Castleberry RP, Cushing B, Perlman E, et al. Germ Cell Tumors. In Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology* (ed 5). Philadelphia, PA:Lippincott-Raven,2006:1116-1138.
- 116a. Frazier LA, Olson TA, Schneider DT, et al. Germ Cell Tumors. In Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology* (Seventh edition). 2016:899-918.
- 116b. Altman RP, Randolph JG, Lilly JR. Sacrococcygeal teratoma: American Academy of Pediatrics surgical section survey—1973. *Journal of pediatric surgery*. 1974;9(3):389-98.
117. Altman RP, Randolph JG, Lilly JR. Sacrococcygeal teratoma: American Academy of Pediatrics surgical section survey- 1973. *J Pediatric Surg* 9:389;1974.
- 117a. Niramis R, Anuntkosol M, Buranakitjaroen V, Tongsin A, Mahatharadol V, Poocharoen W, et al. Long-term outcomes of sacrococcygeal germ cell tumors in infancy and childhood. *Surgery research and practice*. 2015;2015.
118. Gobel U, Schneider D, Calaminus G, Jurgens H, Spaar H, Sternschulte W, et al. Multimodal treatment of malignant sacrococcygeal germ cell tumors: a prospective analysis of 66 patients of the German cooperative protocols MAKEI 83/86 and 89. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(7):1943-50
- 118a. Calaminus G, Schneider D, Bokkerink J, Gadner H, Harms D, Willers R, et al. Prognostic value of tumor size, metastases, extension into bone, and increased tumor marker in children with malignant sacrococcygeal germ cell tumors: a prospective evaluation of 71 patients treated in the German cooperative protocols Maligne Keimzelltumoren (MAKEI) 83/86 and MAKEI 89. *Journal of clinical oncology*. 2003;21(5):781-6.
119. Gabra HO, Jesudason EC, McDowell HP, Pizer BL, Losty PD. Sacrococcygeal teratoma—a 25-year experience in a UK regional center. *Journal of pediatric surgery*. 2006;41(9):1513-6.
120. Derix J, De Backer A, van de Schoot L, Aronson D, De Langen Z, Van Den Hoonaard T, et al. Factors associated with recurrence and metastasis in sacrococcygeal teratoma. *British journal of surgery*. 2006;93(12):1543-8.

121. De Backer A, Madern GC, Hakvoort-Cammel FG, Haentjens P, Oosterhuis JW, Hazebroek FW. Study of the factors associated with recurrence in children with sacrococcygeal teratoma. *Journal of pediatric surgery*. 2006;41(1):173-81.
122. Musafumi K, Miyake H, Hara I, et al: First-line high-dose chemotherapy combined with peripheral blood stem cell transplantation for patients with advanced extragonadal germ cell tumors. *International Journal of Urology*(2007) 14,455-457
123. Kondagunta GV, Bacik J, Sheinfeld J, et al: Paclitaxel plus Ifosfamide followed by high-dose Carboplatin plus etoposide in previously treated Germ cell tumors. *Journal of Clinical Oncology* (2007) 25, 85-90
124. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al: Combination of Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *Journal of Clinical Oncology*(2005) 23,6549-6555
125. Motzer RJ, Mazumdar M, Sheinfeld J, et al :Sequential dose-intensive Paclitaxel, Ifosfamide Carboplatin and Etoposide salvage therapy for germ cell tumor patients. *Journal of Clinical Oncology* (2000) 18, 1173-1180
126. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al: Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin is second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *Journal of Clinical Oncology* (2000) 18, 2413-2418
127. Siegert W, Beyer J, Strohscheer I, et al: High-dose treatment with Carboplatin , etoposide and Ifosfamide followed by autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory germ cell cancer: A phase I/II study – The German Testicular Cancer Cooperative Study Group. *Journal of Clinical Oncology*(1994) 12,2277-2283

## TUMORES GERMINATIVOS DE VAGINA

128. Castleberry RP, Cushing B, Perlman E, et al. Germ Cell Tumors. In Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology* (ed 5). Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 2006:1116-1138
129. Lacy J, Capra M, Baratz A, Allen L. Endodermal Sinus Tumor of the Infant Vagina Treated Exclusively with Chemotherapy—A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2006;19(2):157-8.
130. Kumar V, Kini P, Vepakomma D, Basant M. Vaginal endodermal sinus tumor. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2005;72(9):797-8.
131. Imai A, Horibe S, Tamaya T. Genital bleeding in premenarcheal children. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1995;49(1):41-5.
132. Handel LN, Scott SM, Giller RH, Greffe BS, Lovell MA, Koyle MA. New perspectives on therapy for vaginal endodermal sinus tumors. *The Journal of urology*. 2002;168(2):687-90.
133. Lopes LF, Chazan R, Sredni ST, de Camargo B. Endodermal sinus tumor of the vagina in children. *Pediatric blood & cancer*. 1999;32(5):377-81.
134. Terenziani M, Spreafico F, Collini P, et al. Endodermal sinus tumor of the vagina. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(5):577-8.
135. *Int J Clin Exp Pathol* 2015 Feb1; 8(2): 2183-5.
136. *Pediatr Neonatol*. 2015 Oct;56(5): 301-6).

## TUMORES DE MEDIASTINO

137. Schneider DT, Calaminus G, Koch S, Teske C, Schmidt P, Haas RJ, et al. Epidemiologic analysis of 1,442 children and adolescents registered in the German germ cell tumor protocols. *Pediatric blood & cancer*. 2004;42(2):169-75.
138. Schneider DT, Calaminus G, Reinhard H, Gutjahr P, Kremens B, Harms D, et al. Primary mediastinal germ cell tumors in children and adolescents: results of the German cooperative protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. *Journal of clinical oncology*. 2000;18(4):832-.
- 138a. Sudour-Bonnange H, Faure-Conter C, Martelli H, Hameury F, Fresneau B, Orbach D, et al. Primary mediastinal and retroperitoneal malignant germ cell tumors in children and adolescents: Results of the TGM95 trial, a study of the French Society of Pediatric Oncology (Société Française des Cancers de l'Enfant). *Pediatric blood & cancer*. 2017.
- 138b. Schneider DT, Schuster AE, Fritsch MK, Calaminus G, Göbel U, Harms D, et al. Genetic analysis of mediastinal nonseminomatous germ cell tumors in children and adolescents. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 2002;34(1):115-25.
139. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, Colombani P, Cushing B, Hawkins E, et al. Malignant mediastinal germ cell tumors: an intergroup study. *Journal of pediatric surgery*. 2001;36(1):18-24.
140. Schneider BP, Kesler KA, Brooks JA, Yiannoutsos C, Einhorn LH. Outcome of patients with residual germ cell or non-germ cell malignancy after resection of primary mediastinal nonseminomatous germ cell cancer. *Journal of clinical oncology*. 2004;22(7):1195-200.
141. De Backer A, Madern GC, Hakvoort-Cammel FG, et al. Mediastinal germ cell tumors: Clinical aspects and outcome in 7 children. *Eur J Pediatr Surg* 16(5): 318-322.

## TUMORES GERMINATIVOS ABDOMINALES

142. Castleberry RP, Cushing B, Perlman E, et al. Germ Cell Tumors. In Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology* (ed 5). Philadelphia, PA:Lippincott-Raven,2006:1116-1138.
- 142a. Lopes LF, de Moraes CTF. Tumores de células germinativas na infância. Fundação Antonio Prudente Hospital AC de Camargo Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em Oncologia. 1996.
143. Gatcombe HG, Assikis V, Kooby D, Johnstone PA. Primary retroperitoneal teratomas: a review of the literature. *Journal of surgical oncology*. 2004;86(2):107-13.
144. De Backer A, Madern GC, Hazebroek FW. Retroperitoneal germ cell tumors:a clinical study of 12 patients.*J Pediatr Surg* 40(9) : 1475-81, 2005
145. Packer RJ, Cohen BH, Cooney K. Intracranial germ cell tumors. *Oncologist* 2000;5:312-320.
145. Kretschmar CS. Germ cell tumors of the brain in children: a review of current literature and new advances in therapy. *Cancer Invest* 1997;15:187-198

## **CORDÓN SEXUAL DE OVARIO**

146. Schneider DT, Jänig U, et al: Ovarian sex cord–stromal tumors—a clinicopathological study of 72 cases from the Kiel Pediatric Tumor Registry. *Virchows Arch* 2003; 443:549–560.
- 146a. Schultz KAP, Schneider DT, et al: Management of Ovarian and Testicular Sex Cord-stromal Tumors in Children and Adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34:S55–S63.
- 146b. Schneider DT, Orbach D, et al: Ovarian Sertoli Leydig cell tumours in children and adolescents: An analysis of the European Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumors (EXPERT). *European Journal of Cancer* 2015; 51: 543–550.
- 146c. Cecchetto G, Ferrari A, et al: Sex Cord Stromal Tumors of the Ovary in Children: Clinicopathological Report From the Italian TREP Project. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:1062–1067.
- 146d. Witkowski L, Mattina J, et al: DICER1 hotspot mutations in non-epithelial gonadal tumours. *British Journal of Cancer* 2013;109: 2744–2750
- 146e. Fresneau SB, Orbach D, et al: Sex-Cord Stromal Tumors in Children and Teenagers: Results of the TGM-95 Study. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:2114–2119.
- 146f. Schneider DT, Calaminus G, et al: Therapy of advanced ovarian juvenile granulosa cell tumors *Klin Pediatr* 2002; 214(4):173-8.

## **CORDÓN SEXUAL DE TESTÍCULO**

147. Thomas JC, Ross JH, Kay R. Stromal testis tumors in children: A report from the prepuberal testis tumor registry. *J Urol* 2001; 166: 2338-2340.
- 147a. Hofmann M, Schlegel PG, et al: Testicular Sex Cord Stromal Tumors: Analysis of Patients From the MAKEI Study. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1651–1655
- 147b. Harms D, Kock LR. Testicular juvenile granulosa cell and Sertoli cell tumours: a clinicopathological study of 29 cases from the Kiel Paediatric Tumour Registry. *Virchows Arch.* 1997;430:301–309.
- 147c. Young RH. Stromal tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems. *Modern Pathol* 2005; 18: 81-98.

## **TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA**

148. IGCCCG: International germ cell consensus classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol.* 1997; 15:594-603

149. Motzer RJ, Mazumdar M, Bajorin DF, Bosl GJ, Lyn P, and Vlamis V. High Dose Carboplatin, Etoposide, and Cyclophosphamide With Autologous Bone Marrow Transplantation in First-Line Therapy for Patients With Poor-Risk Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol* 1997; 15:2546-2552.
150. Decatris MP, Wilkinson PM, Welch RS, Metzner M, Morgenstern GR, Dougall M. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic support in poor risk non-seminomatous germ-cell tumours: An effective first-line therapy with minimal toxicity. *Annals of Oncology* 2000;11: 427-434
151. Bokemeyer C, Schleucher N, Metzner B, Thomas M, Rick O, et al. First-line sequential high-dose VIP chemotherapy with autologous transplantation for patients with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumours: a prospective trial. *British Journal of Cancer* 2003; 89:29 -35
152. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA et al: Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25:247-256
153. Nichols CR, Tricot G, Williams SD et al: Dose-intensive chemotherapy in refractory germ cell cancer-a phase I/II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 1989;7:932-9
154. Siegert W, Beyer J, Strohscheer I, Baurmann H, et al. High-Dose Treatment With Carboplatin, Etoposide, and Ifosfamide Followed by Autologous Stem-Cell Transplantation in Relapsed or Refractory Germ Cell Cancer: A Phase I/II Study *J Clin Oncol* 1994; 12:1223-31
155. Lotz JP, Andre T, Donsimoni R et al. High Dose Chemotherapy with Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide Combined with Autologous Bone Marrow Transplantation for the Treatment of Poor-Prognosis Germ Cell Tumors and Metastatic Trophoblastic Disease in Adults. *Cancer*1995: 75:874-85.
156. Mandanas RA, Saez RA, Epstein RB, Confer DL, Selby GB. Long-term results of autologous marrow transplantation for relapsed or refractory male or female germ cell tumors. *Bone Marrow Transplantation* 1998; 21, 569-76.
157. Barnett MJ, Coppin CML, Murray N, Nevill TJ, Reece DE et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with poor prognosis nonseminomatous germ cell tumours. *Br. J. Cancer* 1993; 68: 594-598.
158. Müller AMS, Ihorst G, Waller CF, Dölken G, Finke J, Engelhardt M. Intensive Chemotherapy with Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation During a 10-Year Period in 64 Patients with Germ Cell Tumor. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2006; 12:355-365
159. Lorch A, Bascoul-Mollevis C, Kramar A, Einhorn L, Necchi A, Massard C, De Giorgi U, Fléchon A, Margolin K, Lotz JP, Germà-Lluch JR, Powles T, Kollmannsberger C, et al. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 1;29:2178-84.
160. Bhatia S, Abonour R, Porcu P, Seshadri R, Nichols CR, Cornetta K, et al. High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:3346-51.
161. Pico JL, Rosti G, Kramar A, ET al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol*. 2005;16:1152-59.

162. Lazarus HM, Stiff PJ, Carreras J, et al. Utility of Single versus Tandem Autotransplants for Advanced Testes/Germ Cell Cancer: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) Analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2007; 13:778-789.

163. Lorch A, Kollmannsberger C, Hartmann JT, et al. Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2007; 25:2778–84.

164. Lorch A, Kleinhans A, Kramar A, et al. Sequential versus single high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: long-term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30:800–5.

165. Gobel U, Calaminus G, Schneider DT, et al. Management of germ cell tumors in children: approaches to cure. *Onkologie* 2002; 25(1):14-22.

166. De Giorgi U, Rosti G, Slavin S et al., on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Solid Tumours and Paediatric Disease Working Parties. Salvage high-dose chemotherapy for children with extragonadal germ-cell tumours. *British Journal of Cancer* 2005; 93: 412 -17.

## **ANATOMIA PATOLÓGICA/ LABORATORIO DE BIOLOGIA MOLECULAR**

167. Young JL, Ries LJ, Silverberg E, et al. Cancer incidence, survival and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer* 1986;58:598 (Abstract).

168. Eble JN, Epstein JL, Sesterhenn IA. WHO Classification of Tumours: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC Press, Lyon 2004.

169. Segelov E, Cox KM, Raghavan D, et al. The impact of histological review on clinical management of testicular cancer. *Br J Urol* 1993;71(6):736-738.

170. Göbel U, Calaminus G, Henze G, et al. Stage and yolk sac tumor (YST) with hepatoid differentiation have prognostic factors in malignant ovarian germ cell tumors: results of the German Trial MAKEI 96. *J Clin Oncol* 2003a; 21: 1842 (Abstract).

171. Schneider DT, Calaminus G, Wessalowski R, et al. Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J Clin Oncol*, 2003; 21:2357-2363.

# **ANEXO**

FICHA DE CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPACIÓN EN INVESTIGACIÓN  
06 a 12 años



**Título de la investigación:**

TCG2017 – PROTOCOLO DEL GRUPO COOPERATIVO LATINOAMERICANO DE TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES para tumores extra craneanos.

**Investigadores:**

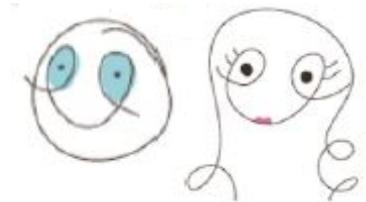
Dr. Luiz Fernando Lopes

Hola niños!! Cómo están?  
Les gustaría participar en una investigación?

Investigación?  
Qué es eso?



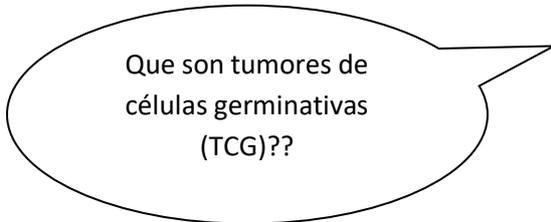
Investigación es una forma de descubrir cosas interesantes !!  
Dejenme mostrarles como es!



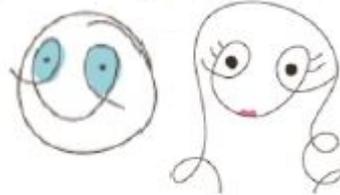
Que interesante!!!  
Y Ud que quiere descubrir?



Usted tiene una enfermedad llamada tumor de células germinativas (TCG)

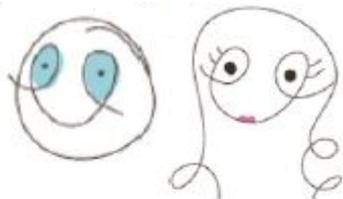


Que son tumores de células germinativas (TCG)??



Es una enfermedad (tumor) que puede dar en cualquier parte de su cuerpo.

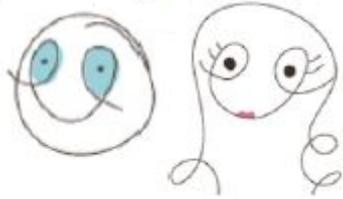
Por eso los médicos quieren conocer mejor este tumor (enfermedad) y dar el mejor tratamiento para ud.



Que tengo que hacer si quisiera participar de la investigación?

Si usted quiere participar de la investigación tomaremos su historia clínica y recogeremos informacion sobre su tratamiento.



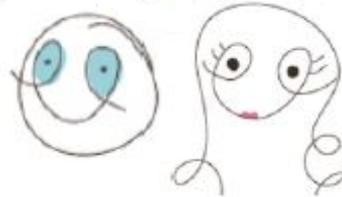


Humm... que es historia clínica?



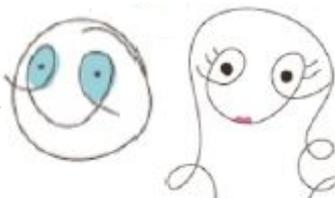
Historia clínica es el cuaderno donde el médico anota toda su información (como ud se esta sintiendo y los resultados de los exámenes).

Y si yo no quisiera participar del estudio?

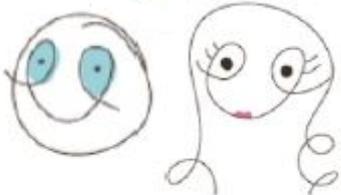


Ud sólo va a participar de la investigación sólo si usted quiere.  
Nadien se pondra bravo si ud no quiere participar y el equipo médico continuará cuidando de ud. Sólo que el equipo de investigación no va há recoger sus datos.  
Usted puede participar de la investigación y despues desistir.  
Si eso se presenta es sólo avisar que no quiere participar más.

Tiene algun riesgo si yo participo de esta investigación?



Esta investigación tiene un riesgo mínimo que es la quiebra accidental del secreto (otras personas sepan los datos que recogimos de ud.) Pero los investigadores haremos de todo para que eso no ocurra.

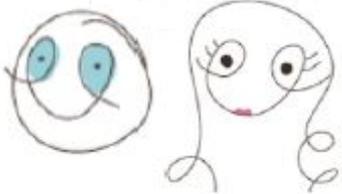


Esa investigación me va a ayudar?



Esta investigación puede ayudar a conocer mejor esta enfermedad y ayudar a nuevos niños.

¿Ud entendió todo lo que conversamos?



Si, yo entendí!



Si ud tiene alguna duda, puede conversar con el Dr: Luiz Fernando Lopes por el email [lf.lopes@yahoo.com](mailto:lf.lopes@yahoo.com) o telefono: (17) 3322.5400 ramal 5420 o en el Comité de Ética en Investigación (CEP) del Hospital de Câncer de Barretos. Ud puede entrar en contacto con este Comité por telefono (tel: (17) 3321-0347 o (17) 3321-6600 - ramal 6647), email [cep@hcancerbarretos.com.br](mailto:cep@hcancerbarretos.com.br) carta a la (Rua Antenor Duarte Vilela, 1331, Instituto de Ensino e Pesquisa, 14784-057) o personalmente. El horario de atención es de Lunes a Jueves, de las 8h00 a las 17h00, y el Viernes, de las 8h00 a las 16h00. El horario de almuerzo es de 12h00 a las 13h00.



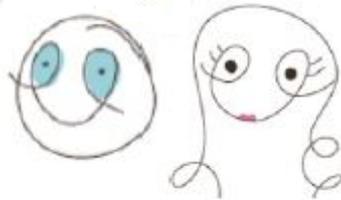
Ahora, ud puede conversar con la persona que toma cuenta de ud para decidir si quiere hacer parte de la investigación!!

Pinte el cuadrado con su respuesta

No es necesario que este con miedo...

Los médicos van a cuidar muy bien de usted, cualquiera que sea su voluntad!!!

- Si, yo quiero participar
- No, yo no quiero participar



### CAMPO PARA FIRMAS

Nombre completo del participante de la investigación

Fecha

Firma

Nombre del investigador

Fecha

Firma

Nombre completo de la persona o testigo imparcial (para casos de analfabetas, semi-analfabetas o portadores de deficiencia visual)

Fecha

Firma

**FICHA DE CONSENTIMIENTO (TA) PARA PARTICIPACIÓN EN INVESTIGACIÓN  
(13 a 17 años)**



Titulo del Proyecto: **TCG2017 – PROTOCOLO DEL GRUPO COOPERATIVO LATINOAMERICANO DE TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES para tumores extra craneanos.**

---

**INVESTIGADORES DEL ESTUDIO**

Hospital de Câncer de Barretos, Brasil

Dr. Luiz Fernando Lopes

---

Identificación del participante

---

Número de historia clínica

Esta ficha de consentimiento explica porque esa investigación será realizada y cual será su participación, en caso que ud acepte la invitación. En este documento están descritos todos los procedimientos que serán realizados. Pediremos que Ud firme este documento y una copia estará con usted.

## **INTRODUCCIÓN**

Usted esta siendo invitado (a) a participar de este estudio que será realizado en el Hospital de Câncer de Barretos - Fundação Pio XII y mas 15 centros por el mundo. El Dr. Luiz Fernando Lopes es la persona responsable por el estudio, sin embargo, otros profesionales pueden ayudar. Su participación es voluntária, ud puede negarse a participar o puede retirar su consentimiento en cualquier momento, y por cualquier razón, sin colocar en riesgo su tratamiento en la institución o su relacionamiento con el equipo.

## **JUSTIFICACIÓN PARA EL ESTUDIO**

Usted está siendo invitado a participar de este estudio porque tiene una enfermedad llamada tumores de células germinativas (TCG) que son tumores benignos o malignos derivados de las células germinativas primordiales (células de un feto en desarrollo que da origen a ovários y testículos).

El TCG puede ocurrir tanto en el ovário o testículo como en otros lugares del cuerpo y, a pesar de raros, necessitan cada vez mas de conocimiento.

## **OBJETIVO DEL ESTUDIO**

El objetivo de este estudio es padronizar y orientar la conducta terapéutica (tratamiento), con solamente cirugía para los pacientes considerados bajo riesgo, quimioterapia y cirugía a los pacientes clasificados de riesgo intermedio y alto riesgo, con el objetivo de reducir el riesgo de recaída (regreso del tumor).

## **PROCEDIMIENTOS**

Si ud quiere participar de la investigación tomaremos su historia clínica para recoger informaciones sobre su tratamiento. Las informaciones que seran recogidas son: Edad, la historia de su tratamiento, resultados de los exámenes de sangre y exámenes de imagenes (que son exámenes que hacen foto del interior de su cuerpo), etc. que son realizados para su tratamiento.

## **RIESGOS Y MALESTAR PARA LOS PARTICIPANTES**

El riesgo mínimo de este estudio es la ruptura del secreto (otras personas supiesen de los datos que recogimos), sin embargo, los investigadores se comprometen a hacer lo necesario para que eso no ocurra.

## **BENEFÍCIOS ESPERADOS**

No es posible preveer si todos los pacientes tendrán beneficio personal resultante de la participación en el estudio. Este estudio ayudará a entender mejor la enfermedad y el tratamiento para Tumores de células germinativas en el futuro.

## **MANIPULACIÓN DE DATOS/CONFIDENCIALIDAD**

El investigador no divulgará sus informaciones personales (nombre, dirección, edad y otras). Durante y despues que el estudio concluya, los resultados que sean publicados en revistas científicas o presentados en congresos, su identidad será guardada en secreto, no siendo revelada cualquier información.

## **LIBERTAD DE RECHAZO**

En caso que usted decida no participar de este estudio, nosotros no recogeremos datos de su tratamiento, aún así Ud será tratado en esta institución. Además de eso, usted puede rechazar o desistir de la participación en cualquier momento.

## **ACLARACIONES ADICIONALES, CRÍTICAS, SUGERENCIAS Y RECLAMOS**

Si Ud tiene alguna duda posteriormente puede entrar en contacto con el investigador Dr. Luiz Fernando Lopes en el telefone (17) 3321-5400, ramal: 5420, o con el Comitê de Ética en Investigación (CEP) por el telefone (17) 3321-6600, ramal 6647 – ou e-mail [cep@hcancerbarretos.com.br](mailto:cep@hcancerbarretos.com.br)

## RESUMEN DEL CONSENTIMIENTO

Al firmar esta ficha de consentimiento yo estoy de acuerdo:

- La investigación fue explicada y mis preguntas fueron esclarecidas;
- Yo puedo discutir con el investigador responsable sobre dudas futuras;
- Los posibles daños y malestar fueron explicados para mí;
- Yo no recibiré ningún pago por mi participación en este estudio;
- Mis datos médicos permanecieran confidenciales y ninguna información mía será divulgada;

Leí y entendí y recibí una copia de esa ficha de consentimiento.

\_\_\_\_\_  
Nombre completo del participante de la investigación

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma o primer nombre

\_\_\_\_\_  
Nombre completo del aplicador de la ficha de consentimiento

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma

**FICHA DE CONSENTIMIENTO LIBRE Y  
ESCLARECIDO  
(Mayor 18 años)**



**TCG2017 – PROTOCOLO DEL GRUPO COOPERATIVO LATINOAMERICANO DE TRATAMIENTO DE LOS  
TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES para  
tumores extra craneales.**

**INVESTIGADORES:**

Luiz Fernando Lopes - Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos

**QUE ES ESTE DOCUMENTO?**

Usted está siendo invitado (a) a participar de este estudio que será realizado en el Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII y en mas 15 centros en el mundo. Este documento es llamado de “Ficha de Consentimiento Libre y Esclarecido” y explica este estudio y cual será su participación, en caso que Ud acepte la invitación. Este documento también habla de los posibles riesgos y beneficios si acepta participar, además de explicar los derechos como participante de la investigación. Después de analizar las informaciones de esta ficha de Consentimiento y esclarecer todas las dudas, usted tendrá el conocimiento necesario para tomar una decisión sobre su participación o no em este estudio. No tenga prisa para decidir. Si es necesario, puede llevarse a su casa la ficha y leer con sus familiares u otras personas de su confianza.

**POR QUE ESTE ESTUDIO SE ESTÁ REALIZANDO?**

Usted está siendo invitado a participar de este estudio porque tiene uma enfermedad llamada tumores de células germinativas (TCG) que son tumores benignos o malignos derivados de las células germinativas primordiales (células de un feto en desenvolvimiento que da origen a los ovarios y los testículos).

El TCG pode ocurrir tanto en el ovario como en el testículo asi como en otros lugares del cuerpo y, a pesar de raros, necesitan cada vez mas del conocimiento y tratamiento estandarizados.

**QUE QUIERE SABER ESTE ESTUDIO?**

El objetivo de este estudio es estandarizar y orientar la conducta terapéutica (tratamiento), con solamente cirugía para los pacientes considerados bajo riesgo, quimioterapia y cirugía para los pacientes riesgo intermedio y alto riesgo con el objetivo de reducir el riesgo de recaída (regreso del tumor).

**QUE SUCEDERÍA CONMIGO DURANTE EL ESTUDIO?**

Si usted decide participar de este estudio buscaremos en su historia clínica informaciones sobre su tratamiento. Las informaciones que serán recolectadas son: edad, la historia de su tratamiento, resultados de sus exámenes de sangre y exámenes de imagenes (exámenes para saber el tamaño, local y si otras partes del cuerpo estan involucradas por el tumor), etc. que son realizados para su tratamiento.

### **HAY ALGUN RIESGO O MALESTAR SI MI HIJO (A) PARTICIPA DE ESTE ESTUDIO?**

El riesgo mínimo en este estudio sería la pérdida accidental del secreto (otras personas sepan de los datos que recolectamos), sin embargo los investigadores se comprometen a hacer lo necesario para que eso no ocurra. Los datos pueden ser presentados en publicaciones o eventos científicos siempre con códigos para garantizar el secreto de sus informaciones.

### **HAY ALGÚN BENEFICIO PARA MI HIJO (A) SI PARTICIPA DEL ESTUDIO?**

No es posible prever si todos los pacientes tendrán beneficio personal resultante de la participación en el estudio. Pero este estudio ayudará a entender mejor la enfermedad y el tratamiento para Tumores de Células Germinativas en el futuro.

### **CUALES SON LAS OTRAS OPCIONES SI MI HIJO (A) NO PARTICIPA DEL ESTUDIO?**

La participación en este estudio no es obligatoria, es voluntaria. En caso que decida no participar de este estudio, nosotros no recogeremos sus datos. Además de eso, Ud puede rehusarse o desistir de la participación en cualquier momento, eso no interrumpirá el tratamiento en esta institución.

### **LA INVESTIGACION PUEDE SER SUSPENDIDA?**

El estudio solamente puede ser suspendido después del consentimiento del CEP y/o de la CONEP (se fuera el caso) que aprovo la realización de la investigación, a menos que el cierre se de por razones de seguridad. En ese caso, el estudio puede ser descontinuado sin previa análisis del CEP. Con todo, el investigador debe notificar al CEP y/o CONEP sobre la suspensión definitiva del estudio.

### **CUALES SON MIS DERECHOS SI DECIDO PARTICIPAR DEL ESTUDIO?**

Usted tiene derecho a:

- 1) Recibir las informaciones del estudio de forma clara;
- 2) Tener oportunidad de esclarecer todas las dudas
- 3) Tener el tiempo que fuera necesario para decidir si quiere o no participar del estudio
- 4) Tener libertad para no aceptar la participación en el estudio, y esto no traerá problemas para usted
- 5) Tener libertad para desistir y retirarse del estudio en cualquier momento
- 6) Tener asistencia a todo lo que fuera necesario si ocurre algún daño por causa del estudio, de forma gratuita, por el tiempo que fuer necesario
- 7) Tener derecho a reclamar indemnización se ocurre algún daño por causa del estudio
- 8) Ser compensado por los gastos que Ud y su acompañante puedan tener por causa de la participación en la investigación, como por ejemplo, transporte y alimentación
- 9) Tener acceso a los resultados de los exámenes realizados durante el estudio, si fuera el caso
- 10) Tener derecho a su anonimato (confidencialidad)
- 11) Tener respeto de su vida privada (privacidad)
- 12) Recibir una copia de este documento, firmada y refrendada en todas las páginas por usted y por el investigador
- 13) Tener libertad para no responder preguntas que logren incomodarlo (a)

**SI YO TUBIERA DUDAS SOBRE MIS DERECHOS O QUISIERA HACER UM RECLAMO, CONNQUIEN DEBERÍA HABLAR?**

Hable directamente con el Comite de Ética en Investigación (CEP) del Hospital de Cáncer de Barretos. Este comite es formado por personas que analizan la parte ética de los estudios y autorizan o no la consecución del estudio. Usted puede entrar en contacto con este comite por telefono (tel: (17) 3321-0347 o (17) 3321-6600 - ramal 6647), email (cep@hcancerbarretos.com.br) o por carta (Rua Antenor Duarte Vilela, 1331, Instituto de Ensino e Pesquisa, 14784-057) o personalmente. El horario de atención es Lunes a Jueves, de las 08:00h a las 17:00 h, y los Viernes, de las 08:00h àa las 16:00h. El horario de almuerzo es de 12:00h a las 13:00h. Comisión Nacional de Ética en Pesquisa (CONEP): em la dirección SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde - CEP: 70750-521 - Brasília-DF, telefono (61) 3315-5878, de Lunes a Viernes en el horario de atención de las 08:00h a las 18:00h.

**SI YO TUBIERA DUDAS SOBRE EL ESTUDIO, CON QUIEN PUEDO HABLAR?**

Hable directamente con el investigador responsable. Las formas de contacto estan abajo:

Nombre del investigador: Luiz Fernando Lopes – email: lf.lopes@yahoo.com - fone:(17) 33215400 ramal 5420 de Lunes a Viernes en el horário de las 08:00 a las 17:00h.

**DECLARACION DEL CONSENTIMIENTO**

Yo entendí el estudio. Tube la oportunidad de leer la Ficha de Consentimiento o alguien me leyó. Tube el tiempo necesario para pensar, hacer preguntas y hablar al respecto del estudio con otras personas. Autorizo mi participación en la investigación. Al firmar esta Ficha de Consentimiento, no abro mano a ninguno de mis derechos. Este documento será firmado por mí y por el investigador, siendo todas las páginas refrendadas por nosotros dos. Una via estará conmigo, y otra con el investigador.

**CAMPO DE FIRMAS**

_____ Nombre completo del representante legal	_____ Fecha	_____ Firma
_____ Nombre completo del investigador	_____ Fecha	_____ Firma
_____ Nombre completo del testigo imparcial (para casos de analfabetas, semi- analfabetas o portadores de deficiencia visual)	_____ Fecha	_____ Firma
_____	_____	_____

Nombre completo del Aplicador

Fecha

Firma

**FICHA DE CONSENTIMIENTO LIBRE Y ESCLARECIDO  
(Responsabilidades Legales)**



**TCG2017 – PROTOCOLO DEL GRUPO COOPERATIVO LATINOAMERICANO DE TRATAMIENTO DE LOS  
TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES**

**para tumores extra craneales.**

**INVESTIGADORES:**

Luiz Fernando Lopes - Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos

**QUE ES ESTE DOCUMENTO?**

Su hijo (a) está siendo invitado (a) a participar de este estudio que será realizado en el Hospital de Câncer de Barretos - Fundação Pio XII y en mas 15 centros en el mundo. Este documento es llamado de "Ficha de Consentimiento Libre y Esclarecido" y explica este estudio y cual será su participación y de su hijo (a), en caso que ustedes acepten la invitación. Este documento también habla de los posibles riesgos y beneficios sí su hijo (a) quisiera participar, además de decir los derechos como participante de la investigación. Después de analizar las informaciones de esta Ficha de Consentimiento y esclarecer todas las dudas, Ud tendrá el conocimiento necesario para tomar una decisión sobre su participación y de su hijo (a) en este estudio. No se apresure para decidir. Si es necesario, puede llevarse este documento a casa y leerlo con los familiares u otras personas que son de su confianza.

**POR QUE ESTE ESTUDIO ESTA SIENDO REALIZADO?**

Su hijo (a) está siendo invitado a participar de este estudio porque tiene una enfermedad llamada tumores de células germinativas (TCG) que son tumores benignos o malignos derivados de las células germinativas primordiales (células de un feto en desarrollo que da origen a los ovarios y los testículos).

El TCG puede ocurrir tanto en el ovario como en el testículo así como en otros lugares del cuerpo y, a pesar de raros, necesitan cada vez mas del conocimiento y tratamiento estandarizados.

**QUE QUIERE SABER ESTE ESTUDIO?**

El objetivo de este estudio es estandarizar y orientar la conducta terapéutica (tratamiento), con solamente cirugía para los pacientes considerados bajo riesgo; quimioterapia y cirugía para los pacientes riesgo intermedio y alto riesgo con el objetivo de reducir el riesgo de recaída (regreso del tumor).

**QUE SUCEDERÍA CON SU HIJO (A) DURANTE EL ESTUDIO?**

Si su hijo (a) quisiera participar de la investigación buscaremos en la historia clínica informaciones sobre el tratamiento de su hijo (a). Las informaciones que serán recogidas son: Edad, la historia del tratamiento de su hijo (a), resultados de los exámenes de sangre y exámenes de imágenes (exámenes para saber el tamaño, local y si otras partes del cuerpo están involucradas por el tumor), etc. que son realizados para o tratamiento de su hijo (a).

#### **HAY ALGUN RIESGO O MALESTAR SI MI HIJO (A) PARTICIPA DEL ESTUDIO?**

El riesgo es mínimo, en este estudio sería la pérdida accidental del secreto (otras personas sepan de los datos que recolectamos), sin embargo los investigadores se comprometen hacer lo necesario para que eso no ocurra. Los datos pueden ser presentados en publicaciones o eventos científicos siempre con códigos para garantizar el secreto de las informaciones de su hijo (a).

#### **HAY ALGUN BENEFICIO PARA MI HIJO (A) SI PARTICIPA DEL ESTUDIO?**

No es posible prever si todos los pacientes tendrán beneficio personal resultante de este presente estudio. Pero este estudio ayudará a entender mejor la enfermedad y el tratamiento para Tumores de células germinativas en el futuro.

#### **CUALES SON LAS OTRAS OPCIONES SI MI HIJO (A) NO PARTICIPA DEL ESTUDIO?**

La participación en este estudio no es obligatoria, es voluntaria. Em caso que decida no participar en este estudio, nosotros no recogeremos datos del tratamiento de su hijo (a). Además de eso, su hijo (a) puede rechazar o desistir de la participación en cualquier momento, eso no interrumpirá el tratamiento de su hijo (a) en esta institución.

#### **LA INVESTIGACIÓN PUEDE SER SUSPENDIDA?**

El estudio solamente puede ser suspendido después del consentimiento del CEP y/o de la CONEP (si fuera el caso) que aprobó la realización de la investigación, a menos que la suspensión se de por razones de seguridad. En ese caso, el estudio puede ser discontinuado sin previo análisis del CEP. Com todo, el investigador debe notificar al CEP y/o al CONEP sobre la suspensión definitiva del estudio.

#### **CUALES SON MIS DERECHOS SI YO QUISIERA PARTICIPAR DEL ESTUDIO?**

Usted tiene derecho a:

- 1) Recibir las informaciones del estudio en forma clara
- 2) Tener oportunidad de esclarecer todas las dudas
- 3) Tener el tiempo que sea necesario para decidir si quiere o no participar del estudio
- 4) Tener libertad para rechazar la participación en el estudio, y esto no traerá problema para usted
- 5) Tener libertad para desistir y retirarse del estudio em cualquier momento
- 6) Tener asistencia a todolo necesario si ocurre algún daño por causa del estudio, de forma gratuita, por el tempo que fuera necesario
- 7) Tener derecho a reclamar indemnización si ocurre algún daño por causa del estudio
- 8) Ser compensado por los gastos que Ud y su acompañante tengan por causa de la participación em la investigación, como por ejemplo, transporte y alimentación
- 9) Tener acceso a los resultados de los exámenes realizados durante el estudio, se fuera el caso

- 10) Tener derecho a su anonimato (confidencialidad)
- 11) Tener respeto a su vida privada (privacidad)
- 12) Recibir una copia de este documento, firmada y refrendada en todas las páginas por usted y el investigador
- 13) Tener libertad para no responder preguntas que resulten incómodas para usted

**SI TUVIERA ALGUNA DUDA SOBRE MIS DERECHOS O QUISIERA HACER UNA RECLAMACIÓN, CON QUIEN PUEDO HABLAR?**

Hable directamente con el Comité de Ética en Pesquisa (CEP) del Hospital de Cáncer de Barretos. Este comité es formado por personas que analizan la parte ética de los estudios y autorizan o no la consecución del estudio. Usted puede entrar en contacto con este Comité por teléfono (tel: (17) 3321-0347 ou (17) 3321-6600 - ramal 6647), email (cep@hcancerbarretos.com.br) o por carta (Rua Antenor Duarte Vilela, 1331, Instituto de Ensino e Pesquisa, 14784-057) o personalmente. El horario de atención es de Lunes a Jueves, de las 08:00h a las 17:00h, y los Viernes de las 08:00h a las 16:00h. El horario de almuerzo es de 12:00h a las 13:00h.

Comisión Nacional de Ética en Pesquisa (CONEP): en la dirección SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde - CEP: 70750-521 - Brasília-DF, teléfono (61) 3315-5878, de Lunes a Viernes en el horario de atención de las 08:00h a las 18:00h.

**SI YO TENGO ALGUNAS DUDAS SOBRE EL ESTUDIO, CON QUIEN PUEDO HABLAR?**

Hable directamente con el investigador responsable. Las formas de contacto están abajo:

Nombre del investigador: Luiz Fernando Lopes – email: lf.lopes@yahoo.com - fone:(17) 33215400 ramal 5420 de Lunes a Viernes en el horario de las 08:00h a las 17:00h.

**DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

Yo entendí el estudio. Tube la oportunidad de leer la Ficha de Consentimiento o alguien me leyó. Tube el tiempo necesario para pensar, hacer preguntas y hablar al respecto del estudio con otras personas. Autorizo mi participación en la investigación. Al firmar esta Ficha de Consentimiento, no abro manos de ninguno de mis derechos. Este documento será firmado por mí y por el investigador, siendo todas las páginas refrendadas por nosotros dos. Una copia quedará conmigo, y otra con el investigador.

**CAMPO DE FIRMAS**

Nombre completo del representante legal	Fecha	Firma
Nombre completo del investigador	Fecha	Firma

Nombre completo del testigo imparcial  
(para casos de analfabetas, semi-  
analfabetas o portadores de deficiencia  
visual)

Fecha

Firma

<b>TCG PEDIATRIA</b>			
<b>Ficha de Identificación y Estadamiento Clínico</b>			
1	ID protocolo <b>Describir</b> _____; ( ) 99- Ignorado	1	
2	Médico responsable <b>Describir</b> _____; ( ) 99- Ignorado	2	
3	e-mail médico responsable <b>Describir</b> _____; ( ) 99- Ignorado	3	
4	Institución ( ) 1- Brasil; ( ) 2- Chile; ( ) 3- Uruguay; ( ) 4- Argentina;	4	
5	Hospital oncológico de origen ( ) 1- ACCamargo; ( ) 2- Centro Infantil Boldrini; ( ) 3- Hospital Infantil Darcy Vargas; ( ) 4- Erasto Gaertner; ( ) 5- GACC; ( ) 6- Hospital da criança Brasília; ( ) 7- Hospital das Clínicas de Porto Alegre; ( ) 8- IOP-GRAACC; ( ) 9- Hospital Infantojuvenil de Barretos; ( ) 10- Itaci; ( ) 11- Hospital Infantil Joana Gusmão; ( ) 12- OncoBA; ( ) 13- Hospital Infantil Pequeno Príncipe; ( ) 14- Santa Casa Misericórdia de São Paulo; ( ) 15- Santa Marcelina; ( ) 16- Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto; ( ) 17- Centro Hospitalario Pereira Rossel (Uruguai); ( ) 18- Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan (Argentina); ( ) 19- Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna (Chile); ( ) 20- Outro Hospital	5	
6	Si otro centro, cual <b>Describir</b> _____; ( ) 88- No se aplica ( ) 99- Ignorado	6	
<b>Identificación del paciente</b>			
7	Nombre del paciente <b>Describir</b> _____; 99- Ignorado	7	
8	Iniciales <b>Describir</b> _____; 99- Ignorado	8	
9	Registro en la institución (RGH) <b>Describir</b> _____; 99- Ignorado	9	
10	Nacionalidad ( ) 1- Brasileiro; ( ) 2- Argentino; ( ) 3- Chileno; ( ) 4- Uruguayo;	10	
11	Naturalidad (Ciudad) <b>Describir</b> _____; 99- Ignorado	11	
12	Naturalidad (Estado) <b>Describir</b> _____; 99- Ignorado	12	
13	Fecha de nacimiento DD/MM/AAAA	13	/ /
14	Sexo ( ) 1- Masculino; ( ) 2- Femenino	14	
15	Etnia 1- Caucásico (Blanco); 2- Afrodescendiente (Negro); 3- Indígena (Pardo); 4- Amarillo (Asiático); 99- Ignorado	15	
<b>Datos clínicos - Diagnóstico</b>			
16	Fecha de diagnóstico DD/MM/AAAA	16	/ /
17	Fecha de inicio del tratamiento DD/MM/AAAA	17	/ /
18	Tumores ( ) 1- Gonadales; ( ) 2- Extragonadales; ( ) 99- Ignorado	18	
19	Primario ( ) 1- Test; ( ) 2- Ovario; ( ) 3- Sacroc; ( ) 4- Med; ( ) 5- Vag; ( ) 6- Retro; ( ) 7- Otro; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	19	
20	Si otro primario, detallar: <b>Describir</b> _____; ( ) 88- No se aplica ( ) 99- Ignorado	20	
21	Estadamiento – Testículo ( ) 1- I; ( ) 2- II; ( ) 3- III; ( ) 4- IV; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	21	
22	Estadamiento – Ovario ( ) 1- I; ( ) 2- IA; ( ) 3- IB; ( ) 4- IC; ( ) 5- IC1; ( ) 6- IC2; ( ) 7- IC3; ( ) 8- II; ( ) 9- IIA; ( ) 10- IIB; ( ) 11- IIc; ( ) 12- III; ( ) 13- IIIA(i); ( ) 14- IIIA(ii); ( ) 15- IIIA(iii); ( ) 16- IIIA2; ( ) 17- IIIB; ( ) 18- IV; ( ) 19- IVA; ( ) 20- IVB; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	22	
23	Estadamiento – Sacrococccigeos ( ) 1- I; ( ) 2- II; ( ) 3- III; ( ) 4- IV; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	23	

24	Estadamiento – Mediastino ( ) 1- I; ( ) 2- II; ( ) 3- III; ( ) 4- IV; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	24	
25	Estadamiento – Vagina ( ) 1- I; ( ) 2- II; ( ) 3- III; ( ) 4- IV; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	25	
26	Estadamiento – Retroperitoneo ( ) 1- I; ( ) 2- II; ( ) 3- III; ( ) 4- IV; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	26	
27	Estadamiento – Otros ( ) 1- I; ( ) 2- II; ( ) 3- III; ( ) 4- IV; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	27	
<b>Metástasis</b>			
28	Meta al diagnóstico? ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 99- Ignorado	28	
29	Metástasis al dx. - pulmón ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	29	
30	Metástasis al dx. - hepática ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	30	
31	Metástasis al dx. - osea ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	31	
32	Metástasis al dx. - SNC ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	32	
33	Metástasis al dx. - ganglionar ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	33	
34	Si ganglionar: ( ) 0- Retroperitoneal; ( ) 1- Inguinal; ( ) 3- Mediastinal; ( ) 4- Otro; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	34	
35	Si Otros locais ganglionar Describir _____; ( ) 88- No se aplica ( ) 99- Ignorado	35	
36	Metástasis al dx. – otras Describir _____; ( ) 88- No se aplica ( ) 99- Ignorado	36	
<b>Marcadores</b>			
37	Alfa feto al diagnóstico En ng/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	37	ng/mL
38	Alfa feto al diagnóstico Valor de referencia _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	38	
39	Alfa feto al diagnóstico ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	39	
40	Data Alfa feto al diagnóstico DD/MM/AAAA	40	/ /
41	BHCG al diagnóstico Em um/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	41	um/mL
42	BHCG al diagnóstico Valor de referencia _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	42	
43	BHCG al diagnóstico ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	43	
44	Data BHCG al diagnóstico DD/MM/AAAA	44	/ /
45	DHL al diagnóstico En UI/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	45	UI/mL
46	DHL al diagnóstico Valor de referencia _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	46	
47	DHL al diagnóstico ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	47	
48	Fecha del DHL al diagnóstico DD/MM/AAAA	48	/ /
<b>Histologia</b>			
49	Histologia ( ) 1- Seno endodérmico; ( ) 2- Coriocarcinoma; ( ) 3- CA embrionario; ( ) 4- Teratoma puro; ( ) 5- Teratoma inmaduro con Grado no definido; ( ) 6- T.imat.I; ( ) 7- T. imat.II; ( ) 8- T.imat.III; ( ) 9- Terat.mist.(Cuando uno de los componentes del mixto fuera teratoma);	49	

	( ) 10- Disg./seminoma/germinoma; ( ) 11- TCG Mixto (Cuando los componentes mixtos noo fueran teratoma); ( ) 12- Tumores Estromales / de Cordón sexual ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado		
50	Si Tumores Estromales / de Cordón sexual, cual ( ) 1- Células de la granulosa juvenil; ( ) 2- Sertoli-Leydig ; ( ) 3- Cordón-sexual con túbulos anulares; ( ) 4- Fibrotecoma; ( ) 5- Estromal esclerosante; ( ) 6- Otros; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	50	
51	Si otros Histología, Describir _____; ( ) 88- No se aplica ( ) 99- Ignorado	51	
<b>Exámenes al diagnóstico</b>			
52	USG ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 99- Ignorado	52	
53	USG Sítio primário ____X____X____ cm; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	53	x      x      cm
54	TC ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 99- Ignorado	54	
55	TC Sítio primário ____X____X____ cm; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	55	x      x      cm
56	RM ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 99- Ignorado	56	
57	RM Sítio primário ____X____X____ cm; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	57	x      x      cm
58	Audiometría ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 99- Ignorado	58	
59	Si audiometría, ( ) 1- Grado 1; ( ) 2- Grado 2; ( ) 3- Grado 3; ( ) 4- Grado 4; ( ) 99- Ignorado	59	
60	Renal (Creatinina) ( ) 1- Grado 1; ( ) 2- Grado 2; ( ) 3- Grado 3; ( ) 4- Grado 4; ( ) 99- Ignorado	60	
61	Riesgo ( ) 1- Bajo Riesgo; ( ) 2- Riesgo intermedio; ( ) 3- Alto riesgo;( ) 99- Ignorado	61	



<b>TCG PEDIATRIA</b>			
<b>Tratamiento – RIESGO INTERMEDIO</b>			
1	Cirugia  <div style="text-align: right;">( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 99- Ignorado</div>	1	/ /
<b>1º Ciclo de QT</b>			
2	Fecha de inicio de la QT  <div style="text-align: right;">DD/MM/AAAA</div>	2	/ /
3	Alfa feto posterior al 1º Ciclo En ng/mL_____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	3	ng/mL
4	Alfa feto posterior al 1º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	4	
5	Data Alfa feto posterior al 1º Ciclo  <div style="text-align: right;">DD/MM/AAAA</div>	5	/ /
6	BHCG posterior al 1 Ciclo En um/mL_____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	6	um/mL
7	BHCG posterior al 1º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	7	
8	Data BHCG posterior al 1º Ciclo  <div style="text-align: right;">DD/MM/AAAA</div>	8	/ /
9	DHL posterior al 1º Ciclo UI/mL_____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	9	UI/mL
9	Al término del tratamiento:  <div style="text-align: right;">( ) 1- Respuesta completa; ( ) 2- Respuesta parcial; ( ) 3- Señales de enfermedad activa; ( ) 99- Ignorado</div>	9	

10	DHL posterior al 1º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	10	
11	Fecha del DHL posterior al 1º Ciclo DD/MM/AAAA	11	/ /
<b>Toxicidad (CTC 4.0)</b>			
12	Fecha de Evaluación DD/MM/AAAA	12	/ /
13	Hemoglobina ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	13	
14	Neutrófilos ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	14	
15	Plaquetas ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	15	
<b>Toxicidade Não Hematológica</b>			
16	Fecha de Evaluación DD/MM/AAAA	16	/ /
17	Convulsiones ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 5- No evaluado	17	
18	Audiometria ( ) 1- Grado 1; ( ) 2- Grado 2; ( ) 3- Grado 3; ( ) 4- Grado 4; ( ) 5- No evaluado	18	
19	Vómitos ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	19	
20	Nauseas ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- No evaluado	20	
21	Mucositis ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	21	
22	Infección co Neutropenia ( ) 1- Ausente; ( ) 2- Presente; ( ) 3- Sepsis	22	
23	Perdida de peso ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	23	
24	Diarrea ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	24	
25	Hematúria ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	25	
26	Creatinina ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	26	
27	Fanconi ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- No evaluado	27	
<b>2º Ciclo de QT</b>			
28	Fecha de início de la QT DD/MM/AAAA	28	/ /
29	Clearance creatinina mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	29	mL
30	Clearance creatinina ( ) 1- Normal; ( ) 2- Alterado; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	30	
31	Alfa feto posterior al 2º Ciclo En ng/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	31	ng/mL
32	Alfa feto posterior al 2º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	32	
33	Data Alfa feto posterior al 2º Ciclo DD/MM/AAAA	33	/ /
34	BHCG posterior al 2º Ciclo En um/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	34	um/mL
35	BHCG posterior al 2º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	35	
36	Data BHCG posterior al 2º Ciclo DD/MM/AAAA	36	/ /
37	DHL posterior al 2º Ciclo UI/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	37	UI/mL
38	DHL posterior al 2º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	38	
39	Data DHL posterior al 2º Ciclo DD/MM/AAAA	39	/ /
<b>Toxicidad (CTC 4.0)</b>			

40	Fecha de Evaluación DD/MM/AAAA	40	/ /
41	Hemoglobina ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No avaliado	41	
42	Neutrófilos ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No avaliado	42	
43	Plaquetas ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No avaliado	43	
<b>Toxicidad No Hematológica</b>			
44	Fecha de Evaluación DD/MM/AAAA	44	/ /
45	Convulsiones ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 5- No evaluado	45	
46	Audiometria ( ) 1- Grado 1; ( ) 2- Grado 2; ( ) 3- Grado 3; ( ) 4- Grado 4; ( ) 5- No evaluado	46	
47	Vómitos ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	47	
48	Náusea ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- No evaluado	48	
49	Mucositis ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	49	
50	Infección con Neutropenia ( ) 1- Ausente; ( ) 2- Presente; ( ) 3- Sepsis	50	
51	Perdida de peso ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	51	
52	Diarrea ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	52	
53	Hematúria ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	53	
54	Creatinina ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	54	
55	Fanconi ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- No evaluado	55	
<b>3º Ciclo de QT</b>			
56	Fecha de inicio de la QT DD/MM/AAAA	56	/ /
57	Clearance creatinina mL_____ ; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	57	mL
58	Clearance creatinina ( ) 1- Normal; ( ) 2- Alterado; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	58	
59	Audiometria ( ) 1- Normal; ( ) 2- Alterada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	59	
60	Alfa feto posterior al 3º Ciclo En ng/mL_____ ; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	60	ng/mL
61	Alfa feto posterior al 3º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	61	
62	Data Alfa feto posterior al 3º Ciclo DD/MM/AAAA	62	/ /
63	BHCG posterior al 3º Ciclo En um/mL_____ ; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	63	um/mL
64	BHCG posterior al 3º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	64	
65	Data BHCG posterior al 3º Ciclo DD/MM/AAAA	65	/ /
66	DHL posterior al 3º Ciclo UI/mL_____ ; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	66	UI/mL
67	DHL posterior al 3º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	67	
68	Fecha de DHL posterior al 3º Ciclo DD/MM/AAAA	68	/ /
<b>Toxicidad (CTC 4.0)</b>			
69	Fecha de la Evaluación DD/MM/AAAA	69	/ /
70	Hemoglobina ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	70	

71	Neutrófilos ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	71	
72	Plaquetas ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	72	
<b>Toxicidad No Hematológica</b>			
73	Fecha de Evaluación DD/MM/AAAA	73	/ /
74	Convulsiones ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 5- No evaluado	74	
75	Audiometría ( ) 1- Grado 1; ( ) 2- Grado 2; ( ) 3- Grado 3; ( ) 4- Grado 4; ( ) 5- No evaluado	75	
76	Vómitos ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	76	
77	Náusea ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- No evaluado	77	
78	Mucositis ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	78	
79	Infección con Neutropenia ( ) 1- Ausente; ( ) 2- Presente; ( ) 3- Sepsis	79	
80	Perdida de peso ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	80	
81	Diarrea ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	81	
82	Hematúria ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	82	
83	Creatinina ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	83	
84	Fanconi ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- No evaluado	84	
<b>Reevaluación posterior al 3° Ciclo</b>			
85	Audiometría ( ) 1- Normal; ( ) 2- Alterada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	85	
86	USG ( ) 0- No; ( ) 1- Sim; ( ) 99- Ignorado	86	
87	USG Sitio primario X X cm; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	87	X X cm
88	TC ( ) 0- No; ( ) 1- Sim; ( ) 99- Ignorado	88	
89	TC Sitio primario X X cm; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	89	X X cm
90	RM ( ) 0- No; ( ) 1- Sim; ( ) 99- Ignorado	90	
91	RM Sitio primario X X cm; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	91	X X cm
92	Respuesta de reevaluación ( ) 1- Buena Respuesta; ( ) 2- Respuesta pobre; ( ) 99- Ignorado	92	
<b>4° Ciclo de QT</b>			
93	Fecha de inicio de la QT DD/MM/AAAA	93	/ /
94	Clearance creatinina mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	94	mL
95	Clearance creatinina ( ) 1- Normal; ( ) 2- Alterado; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	95	
96	Alfa feto posterior al 4° Ciclo En ng/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	96	ng/mL
97	Alfa feto posterior al 4° Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	97	
98	Data Alfa feto posterior al 4° Ciclo DD/MM/AAAA	98	/ /
99	BHCG posterior al 4° Ciclo En um/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	99	um/mL
100	BHCG posterior al 3° Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	100	
101	Data BHCG posterior al 4° Ciclo DD/MM/AAAA	101	/ /

102	DHL posterior al 4º Ciclo UI/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	102	UI/mL
103	DHL posterior al 4º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	103	
104	Fecha DHL posterior al 3º Ciclo DD/MM/AAAA	104	/ /
<b>Toxicidad (CTC 4.0)</b>			
105	Fecha de Evaluación DD/MM/AAAA	105	/ /
106	Hemoglobina ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	106	
107	Neutrófilos ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	107	
108	Plaquetas ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	108	
<b>Toxicidad No Hematológica</b>			
109	Fecha de Evaluación DD/MM/AAAA	109	/ /
110	Convulsiones ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 5- No evaluado	110	
111	Audiometría ( ) 1- Grado 1; ( ) 2- Grado 2; ( ) 3- Grado 3; ( ) 4- Grado 4; ( ) 5- No evaluado	111	
112	Vómito ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	112	
113	Náusea ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- No evaluado	113	
114	Mucositis ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	114	
115	Infección con Neutropenia ( ) 1- Ausente; ( ) 2- Presente; ( ) 3- Sepsis	115	
116	Perdida de peso ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	116	
117	Diarrea ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	117	
118	Hematúria ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	118	
119	Creatinina ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	119	
120	Fanconi ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- No evaluado	120	
<b>Reevaluación posterior al 4º Ciclo</b>			
121	Audiometría ( ) 1- Normal; ( ) 2- Alterada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	121	
122	USG ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 99- Ignorado	122	
123	USG Sítio primário _____ X _____ cm; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	123	X X cm
124	TC ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 99- Ignorado	124	
125	TC Sítio primário _____ X _____ cm; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	125	X X cm
126	RM ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 99- Ignorado	126	
127	RM Sítio primário _____ X _____ cm; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	127	X X cm
128	Respuesta de la reevaluación ( ) 1- Respuesta completa; ( ) 2- Remisión parcial; ( ) 3- Señales de enfermedad activa; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	128	
<b>Término</b>			
129	Fecha de término DD/MM/AAAA	129	/ /
130	Alfa feto al término En ng/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	130	ng/mL
131	Alfa feto al término ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	131	

<b>TCG PEDIATRIA</b>			
<b>Tratamiento – ALTO RIESGO</b>			
1	Cirugia	( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 99- Ignorado	1
<b>1º Ciclo de QT</b>			
2	Fecha de inicio de la QT	DD/MM/AAAA	2
3	Alfa feto posterior al 1º Ciclo Em ng/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado		3
4	Alfa feto posterior al 1º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado		4
		( ) 1- Respuesta completa; ( ) 2- Respuesta parcial; ( ) 3- Señales de enfermedad activa; ( ) 99- Ignorado	

5	Data Alfa feto após o 1º Ciclo DD/MM/AAAA	5	/ /
6	BHCG posterior al 1º Ciclo En um/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	6	um/mL
7	BHCG posterior al 1º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	7	
8	Data BHCG posterior al 1º Ciclo DD/MM/AAAA	8	/ /
9	DHL posterior al 1º Ciclo UI/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	9	UI/mL
10	DHL posterior al 1º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	10	
11	Fecha DHL del 1º Ciclo DD/MM/AAAA	11	/ /
<b>Toxicidad (CTC 4.0)</b>			
12	Fecha de Evaluación DD/MM/AAAA	12	/ /
13	Hemoglobina ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	13	
14	Neutrófilos ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	14	
15	Plaquetas ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	15	
<b>Toxicidad No Hematológica</b>			
16	Fecha de Evaluación DD/MM/AAAA	16	/ /
17	Convulsões ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 5- No evaluado	17	
18	Audiometria ( ) 1- Grado 1; ( ) 2- Grado 2; ( ) 3- Grado 3; ( ) 4- Grau 4; ( ) 5- No evaluado	18	
19	Vómito ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	19	
20	Náusea ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- No evaluado	20	
21	Mucositis ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	21	
22	Infección con Neutropenia ( ) 1- Ausente; ( ) 2- Presente; ( ) 3- Sepsis	22	
23	Perdida de peso ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	23	
24	Diarrea ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	24	
25	Hematúria ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	25	
26	Creatinina ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	26	
27	Fanconi ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- No evaluado	27	
<b>2º Ciclo de QT</b>			
28	Fecha de inicio de la QT DD/MM/AAAA	28	/ /
29	Clearance creatinina mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	29	mL
30	Clearance creatinina ( ) 1- Normal; ( ) 2- Alterado; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	30	
31	Alfa feto posterior al 2º Ciclo En ng/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	31	ng/mL
32	Alfa feto posterior al 2º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	32	
33	Data Alfa feto posterior al 2º Ciclo DD/MM/AAAA	33	/ /
34	BHCG posterior al 2º Ciclo En um/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	34	um/mL
35	BHCG posterior al 2º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	35	

36	Data BHCG posterior al 2º Ciclo DD/MM/AAAA	36	/ /
37	DHL posterior al 2º Ciclo UI/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	37	UI/mL
38	DHL posterior al 2º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	38	
39	Fecha DHL posterior al 2º Ciclo DD/MM/AAAA	39	/ /
<b>Toxicidad (CTC 4.0)</b>			
40	Fecha de Evaluación DD/MM/AAAA	40	/ /
41	Hemoglobina ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No avaliado	41	
42	Neutrófilos ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No avaliado	42	
43	Plaquetas ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No avaliado	43	
<b>Toxicidad No Hematológica</b>			
44	Fecha de Evaluación DD/MM/AAAA	44	/ /
45	Convulsiones ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 5- No evaluado	45	
46	Audiometria ( ) 1- Grado 1; ( ) 2- Grado 2; ( ) 3- Grado 3; ( ) 4- Grau 4; ( ) 5- No evaluado	46	
47	Vómito ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	47	
48	Náusea ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- No evaluado	48	
49	Mucositis ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	49	
50	Infección con Neutropenia ( ) 1- Ausente; ( ) 2- Presente; ( ) 3- Sepsis	50	
51	Perdida de peso ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	51	
52	Diarrea ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	52	
53	Hematúria ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	53	
54	Creatinina ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	54	
55	Fanconi ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- No evaluado	55	
56	Respuesta de la reevaluación - Marcadores ( ) 1- Buen Respuesta; ( ) 2- Respuesta pobre; ( ) 99- Ignorado	56	
<b>3º Ciclo de QT</b>			
57	Fecha de inicio de la QT DD/MM/AAAA	57	/ /
58	Clearance creatinina mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	58	mL
59	Clearance creatinina ( ) 1- Normal; ( ) 2- Alterado; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	59	
60	Audiometria ( ) 1- Normal; ( ) 2- Alterada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	60	
61	Alfa feto posterior al 3º Ciclo En ng/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	61	ng/mL
62	Alfa feto posterior al 3º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	62	
63	Data Alfa feto posterior al 3º Ciclo DD/MM/AAAA	63	/ /
64	BHCG posterior al 3º Ciclo En um/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	64	um/mL
65	BHCG posterior al 3º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	65	
66	Data BHCG posterior al 3º Ciclo DD/MM/AAAA	66	/ /

67	DHL posterior al 3º Ciclo UI/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	67	UI/mL	
68	DHL posterior al 3º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	68		
69	Fecha DHL posterior al 3º Ciclo DD/MM/AAAA	69	/ /	
<b>Toxicidad (CTC 4.0)</b>				
70	Fecha de Evaluación DD/MM/AAAA	70	/ /	
71	Hemoglobina ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	71		
72	Neutrófilos ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	72		
73	Plaquetas ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	73		
<b>Toxicidad No Hematológica</b>				
74	Fecha de Evaluación DD/MM/AAAA	74	/ /	
75	Convulsiones ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 5- No evaluado	75		
76	Audiometría ( ) 1- Grado 1; ( ) 2- Grado 2; ( ) 3- Grado 3; ( ) 4- Grado 4; ( ) 5- No evaluado	76		
77	Vómito ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	77		
78	Náusea ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- No evaluado	78		
79	Mucositis ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	79		
80	Infección con Neutropenia ( ) 1- Ausente; ( ) 2- Presente; ( ) 3- Sepsis	80		
81	Perdida peso ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	81		
82	Diarrea ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	82		
83	Hematuria ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	83		
84	Creatinina ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	84		
85	Fanconi ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- No evaluado	85		
<b>Reevaluación posterior al 3º Ciclo</b>				
86	Audiometría ( ) 1- Normal; ( ) 2- Alterada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	86		
87	USG ( ) 0- No; ( ) 1- Sim; ( ) 99- Ignorado	87		
88	USG Sítio primario _____ X _____ X _____ cm; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	88	X	X cm
89	TC ( ) 0- No; ( ) 1- Sim; ( ) 99- Ignorado	89		
90	TC Sítio primario _____ X _____ X _____ cm; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	90	X	X cm
91	RM ( ) 0- No; ( ) 1- Sim; ( ) 99- Ignorado	91		
92	RM Sítio primario _____ X _____ X _____ cm; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	92	X	X cm
<b>4º Ciclo de QT</b>				
93	Fecha de inicio de la QT DD/MM/AAAA	93	/ /	
94	Clearance creatinina mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	94	mL	
95	Clearance creatinina ( ) 1- Normal; ( ) 2- Alterado; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	95		
96	Alfa feto posterior al 4º Ciclo En ng/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	96	ng/mL	

97	Alfa feto posterior al 4º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	97	
98	Data Alfa feto posterior al 4º Ciclo DD/MM/AAAA	98	/ /
99	BHCG posterior al 4º Ciclo En um/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	99	um/mL
100	BHCG posterior al 4º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	100	
101	Data BHCG posterior al 4º Ciclo DD/MM/AAAA	101	/ /
102	DHL posterior al 4º Ciclo UI/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	102	UI/mL
103	DHL posterior al 4º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	103	
104	Data DHL posterior al 4º Ciclo DD/MM/AAAA	104	/ /
<b>Toxicidad (CTC 4.0)</b>			
105	Fecha de Evaluación DD/MM/AAAA	105	/ /
106	Hemoglobina ( ) 1- gl; ( ) 2- gII; ( ) 3- gIII; ( ) 4- gIV; ( ) 5- No Evaluado	106	
107	Neutrófilos ( ) 1- gl; ( ) 2- gII; ( ) 3- gIII; ( ) 4- gIV; ( ) 5- No Evaluado	107	
108	Plaquetas ( ) 1- gl; ( ) 2- gII; ( ) 3- gIII; ( ) 4- gIV; ( ) 5- No Evaluado	108	
<b>Toxicidad No Hematológica</b>			
109	Fecha de Evaluación DD/MM/AAAA	109	/ /
110	Convulsiones ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gII; ( ) 3- gIII; ( ) 5- No Evaluado	110	
111	Audiometría ( ) 1- Grado 1; ( ) 2- Grado 2; ( ) 3- Grado 3; ( ) 4- Grado 4; ( ) 5- No Evaluado	111	
112	Vómito ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gII; ( ) 3- gIII; ( ) 4- gIV; ( ) 5- No Evaluado	112	
113	Nausea ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gII; ( ) 3- gIII; ( ) 4- No Evaluado	113	
114	Mucositis ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gII; ( ) 3- gIII; ( ) 4- gIV; ( ) 5- No Evaluado	114	
115	Infección con Neutropenia ( ) 1- Ausente; ( ) 2- Presente; ( ) 3- Sepsis	115	
116	Perdida peso ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gII; ( ) 3- gIII; ( ) 4- gIV; ( ) 5- No Evaluado	116	
117	Diarrea ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gII; ( ) 3- gIII; ( ) 4- gIV; ( ) 5- No Evaluado	117	
118	Hematuria ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gII; ( ) 3- gIII; ( ) 4- gIV; ( ) 5- No Evaluado	118	
119	Creatinina ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gII; ( ) 3- gIII; ( ) 4- gIV; ( ) 5- No Evaluado	119	
120	Fanconi ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gII; ( ) 3- gIII; ( ) 4- No Evaluado	120	
<b>5º Ciclo de QT</b>			
121	Fecha de inicio de la QT DD/MM/AAAA	121	/ /
122	Clearance creatinina mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	122	mL
123	Clearance creatinina ( ) 1- Normal; ( ) 2- Alterado; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	123	
124	Alfa feto posterior al 5º Ciclo En ng/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	124	ng/mL
125	Alfa feto posterior al 5º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	125	
126	Data Alfa feto posterior al 5º Ciclo DD/MM/AAAA	126	/ /
127	BHCG posterior al 5º Ciclo En um/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	127	um/mL

128	BHCG posterior al 5º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	128	
129	Fecha BHCG posterior al 5º Ciclo DD/MM/AAAA	129	/ /
130	DHL posterior al 5º Ciclo UI/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	130	UI/mL
131	DHL posterior al 5º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	131	
132	Fecha DHL posterior al 5º Ciclo DD/MM/AAAA	132	/ /
<b>Toxicidad (CTC 4.0)</b>			
133	Fecha de Evaluación DD/MM/AAAA	133	/ /
134	Hemoglobina ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	134	
135	Neutrófilos ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	135	
136	Plaquetas ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	136	
<b>Toxicidad No Hematológica</b>			
137	Fecha de Evaluación DD/MM/AAAA	137	/ /
138	Convulsiones ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 5- No evaluado	138	
139	Audiometria ( ) 1- Grado 1; ( ) 2- Grado 2; ( ) 3- Grado 3; ( ) 4- Grado 4; ( ) 5- No evaluado	139	
140	Vómito ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	140	
141	Náusea ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- No evaluado	141	
142	Mucositis ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	142	
143	Infección con Neutropenia ( ) 1- Ausente; ( ) 2- Presente; ( ) 3- Sepsis	143	
144	Perdida peso ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	144	
145	Diarrea ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	145	
146	Hematuria ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	146	
147	Creatinina ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	147	
148	Fanconi ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- No evaluado	148	
<b>Reevaluación posterior al 5º Ciclo</b>			
149	Audiometria ( ) 1- Normal; ( ) 2- Alterada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	149	
150	USG ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 99- Ignorado	150	
151	USG Sitio primario _____ X _____ cm; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	151	X X cm
152	TC ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 99- Ignorado	152	
153	TC Sitio primario _____ X _____ cm; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	153	X X cm
154	RM ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 99- Ignorado	154	
155	RM Sitio primario _____ X _____ cm; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	155	X X cm
156	Respuesta de reevaluación ( ) 1- Respuesta completa; ( ) 2- Remisión parcial; ( ) 3- Señales de enfermedad activa; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	156	
<b>Término</b>			
157	Fecha del término DD/MM/AAAA	157	/ /

<b>TCG PEDIATRIA</b>			
<b>TERAPIA DE INTENSIFICIÓN (TIP)</b>			
<b>1º Ciclo de TIP</b>			
1	Fecha de inicio de la QT <b>DD/MM/AAAA</b>	1	
2	Alfa feto posterior al 1º Ciclo En ng/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	2	ng/mL
3	Alfa feto posterior al 1º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	3	
4	Data Alfa feto posterior al 1º Ciclo <b>DD/MM/AAAA</b>	4	/ /
	( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado		
164	Al término de tratamiento: ( ) 1- Respuesta completa; ( ) 2- Respuesta parcial; ( ) 3- Señales de enfermedad activa; ( ) 99- Ignorado	164	

5	BHCG posterior al 1º Ciclo En um/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	5	um/mL
6	BHCG posterior al 1º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	6	
7	Data BHCG posterior al 1º Ciclo DD/MM/AAAA	7	/ /
8	DHL posterior al 1º Ciclo UI/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	8	UI/mL
9	DHL posterior al 1º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	9	
10	Fecha DHL al 1º Ciclo DD/MM/AAAA	10	/ /
<b>Toxicidad (CTC 4.0)</b>			
11	Fecha de Evaluación DD/MM/AAAA	11	/ /
12	Hemoglobina ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	12	
13	Neutrófilos ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	13	
14	Plaquetas ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	14	
<b>Toxicidad No Hematológica</b>			
15	Fecha de Evaluación DD/MM/AAAA	15	/ /
16	Convulsiones ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 5- No evaluado	16	
17	Audiometría ( ) 1- Grado 1; ( ) 2- Grado 2; ( ) 3- Grado 3; ( ) 4- Grado 4; ( ) 5- No evaluado	17	
18	Vómito ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	18	
19	Náusea ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- No evaluado	19	
20	Mucositis ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	20	
21	Infección con Neutropenia ( ) 1- Ausente; ( ) 2- Presente; ( ) 3- Sepsis	21	
22	Perdida de peso ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	22	
23	Diarrea ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	23	
24	Hematúria ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	24	
25	Creatinina ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	25	
26	Fanconi ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- No evaluado	26	
27	Reação alérgica ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- gVI; ( ) 4- No evaluado	27	
<b>2º Ciclo de TIP</b>			
28	Fecha de início de la QT DD/MM/AAAA	28	/ /
29	Clearance creatinina mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	29	mL
30	Clearance creatinina ( ) 1- Normal; ( ) 2- Alterado; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	30	
31	Alfa feto posterior al 2º Ciclo E ng/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	31	ng/mL
32	Alfa feto posterior al 2º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	32	
33	Data Alfa feto posterior al 2º Ciclo DD/MM/AAAA	33	/ /
34	BHCG posterior al 2º Ciclo En um/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	34	um/mL
35	BHCG posterior al 2º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	35	

36	Data BHCG posterior al 2º Ciclo DD/MM/AAAA	36	/	/
37	DHL posterior al 2º Ciclo UI/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	37	UI/mL	
38	DHL posterior al 2º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	38		
39	Data DHL posterior al 2º Ciclo DD/MM/AAAA	39	/	/
<b>Toxicidad (CTC 4.0)</b>				
41	Fecha de Evaluación DD/MM/AAAA	41	/	/
42	Hemoglobina ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	42		
43	Neutrófilos ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	43		
44	Plaquetas ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	44		
<b>Toxicidade Não Hematológica</b>				
45	Fecha de Evaluación DD/MM/AAAA	45	/	/
46	Convulsiones ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 5- No evaluado	46		
47	Audiometría ( ) 1- Grado 1; ( ) 2- Grado 2; ( ) 3- Grado 3; ( ) 4- Grado 4; ( ) 5- No evaluado	47		
48	Vómito ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	48		
49	Náusea ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- No evaluado	49		
50	Mucositis ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	50		
51	Infección con Neutropenia ( ) 1- Ausente; ( ) 2- Presente; ( ) 3- Sepsis	51		
52	Perdida peso ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	52		
53	Diarrea ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	53		
54	Hematúria ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	54		
55	Creatinina ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	55		
56	Fanconi ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- No evaluado	56		
57	Reacción alérgica ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- gVI; ( ) 4- No evaluado	57		
<b>Reevaluación posterior al 2º Ciclo</b>				
58	Audiometría ( ) 1- Normal; ( ) 2- Alterada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	58		
59	USG ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 99- Ignorado	59		
60	USG Sitio primário _____ X _____ cm; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	60	x	x cm
61	TC ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 99- Ignorado	61		
62	TC Sitio primário _____ X _____ cm; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	62	x	x cm
63	RM ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 99- Ignorado	63		
64	RM Sitio primário _____ X _____ cm; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	64	x	x cm
65	Respuesta de reevaluación ( ) 1- Buena Respuesta; ( ) 2- Respuesta pobre; ( ) 99- Ignorado	65		
<b>3º Ciclo de TIP</b>				
66	Fecha de início de la QT DD/MM/AAAA	66	/	/

67	Clearance creatinina mL_____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	67	
68	Clearance creatinina ( ) 1- Normal; ( ) 2- Alterado; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	68	
69	Audiometria ( ) 1- Normal; ( ) 2- Alterada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	69	
70	Alfa feto posterior al 3º Ciclo Em ng/mL_____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	70	ngmL
71	Alfa feto posterior al 3º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	71	
72	Data Alfa feto posterior al 3º Ciclo DD/MM/AAAA	72	/ /
73	BHCG posterior al 3º Ciclo Em um/mL_____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	73	um/mL
74	BHCG posterior al 3º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	74	
75	Data BHCG posterior al 3º Ciclo DD/MM/AAAA	75	/ /
76	DHL posterior al 3º Ciclo UI/mL_____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	76	UI/mL
77	DHL posterior al 3º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- Não realizado; ( ) 99- Ignorado	77	
78	Data DHL posterior al 3º Ciclo DD/MM/AAAA	78	/ /
<b>Toxicidad (CTC 4.0)</b>			
79	Fecha de Evaluación DD/MM/AAAA	79	/ /
80	Hemoglobina ( ) 1- gl; ( ) 2- gII; ( ) 3- gIII; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	80	
81	Neutrófilos ( ) 1- gl; ( ) 2- gII; ( ) 3- gIII; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	81	
82	Plaquetas ( ) 1- gl; ( ) 2- gII; ( ) 3- gIII; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	82	
<b>Toxicidade Não Hematológica</b>			
83	Fecha de Evaluación DD/MM/AAAA	83	/ /
84	Convulsiones ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gII; ( ) 3- gIII; ( ) 5- No evaluado	84	
85	Audiometria ( ) 1- Grado 1; ( ) 2- Grado 2; ( ) 3- Grado 3; ( ) 4- Grado 4; ( ) 5- No evaluado	85	
86	Vómito ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gII; ( ) 3- gIII; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	86	
87	Náusea ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gII; ( ) 3- gIII; ( ) 4- No evaluado	87	
88	Mucositis ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gII; ( ) 3- gIII; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	88	
89	Infección con Neutropenia ( ) 1- Ausente; ( ) 2- Presente; ( ) 3- Sepsis	89	
90	Perdida de peso ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gII; ( ) 3- gIII; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	90	
91	Diarrea ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gII; ( ) 3- gIII; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	91	
92	Hematúria ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gII; ( ) 3- gIII; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	92	
93	Creatinina ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gII; ( ) 3- gIII; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	93	
94	Fanconi ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gII; ( ) 3- gIII; ( ) 4- No evaluado	94	
95	Reacción alérgica ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gII; ( ) 3- gIII; ( ) 4- glV; ( ) 5- gVI; ( ) 4- No evaluado	95	
<b>4º Ciclo de TIP</b>			
96	Fecha de inicio de la QT DD/MM/AAAA	96	/ /
97	Clearance creatinina mL_____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	97	mL

98	Clearance creatinina ( ) 1- Normal; ( ) 2- Alterado; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	98	
99	Alfa feto posterior al 4º Ciclo En ng/mL _____; ( ) 88888- Não se aplica; ( ) 99999- Ignorado	99	ng/mL
100	Alfa feto posterior al 4º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	100	
101	Data Alfa feto posterior al 4º Ciclo DD/MM/AAAA	101	/ /
102	BHCG posterior al 4º Ciclo E um/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	102	um/mL
103	BHCG posterior al 4º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	103	
104	Data BHCG posterior al 4º Ciclo DD/MM/AAAA	104	/ /
105	DHL posterior al 4º Ciclo UI/mL _____; ( ) 88888- No se aplica; ( ) 99999- Ignorado	105	UI/mL
106	DHL após o 4º Ciclo ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- Não realizado; ( ) 99- Ignorado	106	
107	Data DHL após o 4º Ciclo DD/MM/AAAA	107	/ /
<b>Toxicidad (CTC 4.0)</b>			
108	Fecha de Evaluación DD/MM/AAAA	108	/ /
109	Hemoglobina ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	109	
110	Neutrófilos ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	110	
111	Plaquetas ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	111	
<b>Toxicidad No Hematológica</b>			
112	Fecha de Evaluación DD/MM/AAAA	112	/ /
113	Convulsiones ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 5- No evaluado	113	
114	Audiometria ( ) 1- Grado 1; ( ) 2- Grado 2; ( ) 3- Grado 3; ( ) 4- Grado 4; ( ) 5- No evaluado	114	
115	Vómito ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	115	
116	Náusea ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- No evaluado	116	
117	Mucositis ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	117	
118	Infección con Neutropenia ( ) 1- Ausente; ( ) 2- Presente; ( ) 3- Sepsis	118	
119	Perdida de peso ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	119	
120	Diarrea ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	120	
121	Hematúria ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	121	
122	Creatinina ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- No evaluado	122	
123	Fanconi ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- No evaluado	123	
124	Reacción alérgica ( ) 0- Ausente; ( ) 1- gl; ( ) 2- gll; ( ) 3- glll; ( ) 4- glV; ( ) 5- gVI; ( ) 4- No evaluado	124	
<b>Reavaliação após 4º Ciclo</b>			
125	Audiometria ( ) 1- Normal; ( ) 2- Alterada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	125	
126	USG ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 99- Ignorado	126	
127	USG Sitio primário X X cm; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	127	X X cm
128	TC ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 99- Ignorado	128	

**TCG PEDIATRIA****Seguimiento de término de terapia****3 meses - Follow up**

1	Fecha de seguimiento DD/MM/AAAA	1	/ /
2	Alfa feto de seguimiento En ng/mL_____; ( ) 99999- Ignorado	2	ng/mL
3	Alfa feto de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	3	
4	BHCG de seguimiento En um/mL_____; ( ) 99999- Ignorado	4	um/mL
5	BHCG de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	5	
6	DHL de seguimiento Em UI/mL_____; ( ) 99999- Ignorado	6	UI/mL

7	DHL de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	7	
8	Status ( ) 1- Vivo sin enfermedad; ( ) 2- Recidiva; ( ) 3- Óbito;	8	
9	Se óbito ( ) 1- Progresión/Recidiva; ( ) 2- Toxicidad al tratamiento; ( ) 3- Otros; ( ) 99- Ignorado	9	
10	Si otra causa de óbito Describir _____; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	10	
11	Perdida de seguimiento ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	11	
<b>6 meses - Follow up</b>			
12	Fecha de seguimiento DD/MM/AAAA	12	/ /
13	Alfa feto de seguimiento En ng/mL _____; ( ) 99999- Ignorado	13	ng/mL
14	Alfa feto de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	14	
15	BHCG de seguimiento En um/mL _____; ( ) 99999- Ignorado	15	um/mL
16	BHCG de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	16	
17	DHL de seguimiento En UI/mL _____; ( ) 99999- Ignorado	17	UI/mL
18	DHL de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	18	
19	Status ( ) 1- Vivo sin enfermedad; ( ) 2- Recidiva; ( ) 3- Óbito;	19	
20	Si óbito ( ) 1- Progresión/Recidiva; ( ) 2- Toxicidad al tratamiento; ( ) 3- Otros; ( ) 99- Ignorado	20	
21	Si otra causa de óbito Describir _____; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	21	
22	Perdida de seguimiento ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	22	
<b>9 meses - Follow up</b>			
23	Fecha de seguimiento DD/MM/AAAA	23	/ /
24	Alfa feto de seguimiento En ng/mL _____; ( ) 99999- Ignorado	24	ng/mL
25	Alfa feto de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	25	
26	BHCG de seguimiento En um/mL _____; ( ) 99999- Ignorado	26	um/mL
27	BHCG de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	27	
28	DHL de seguimiento En UI/mL _____; ( ) 99999- Ignorado	28	UI/mL
29	DHL de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	29	
30	Status ( ) 1- Vivo in enfermedad; ( ) 2- Recidiva; ( ) 3- Óbito;	30	
31	Si óbito ( ) 1- Progresión/Recidiva; ( ) 2- Toxicidad al tratamiento; ( ) 3- Otros; ( ) 99- Ignorado	31	
32	Si otra causa de óbito Describir _____; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	32	
33	Perdida de seguimiento ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	33	
<b>12 meses - Follow up</b>			
34	Fecha de seguimiento DD/MM/AAAA	34	/ /
35	Alfa feto de seguimiento En ng/mL _____; ( ) 99999- Ignorado	35	ng/mL
36	Alfa feto de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	36	

37	BHCG de seguimiento En um/mL _____; ( ) 99999- Ignorado	37	um/mL
38	BHCG de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	38	
39	DHL de seguimiento En UI/mL _____; ( ) 99999- Ignorado	39	UI/mL
40	DHL de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	40	
41	Status ( ) 1- Vivo sin enfermedad; ( ) 2- Recidiva; ( ) 3- Óbito;	41	
42	Si óbito ( ) 1- Progresión/Recidiva; ( ) 2- Toxicidad al tratamiento; ( ) 3- Otros; ( ) 99- Ignorado	42	
43	Si otra causa de óbito Describir _____; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	43	
44	Perdida de seguimiento ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	44	
<b>1 año y 4 meses - Follow up</b>			
45	Fecha de seguimiento DD/MM/AAAA	45	/ /
46	Alfa feto de seguimiento Em ng/mL _____; ( ) 99999- Ignorado	46	ng/mL
47	Alfa feto de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- Não realizado; ( ) 99- Ignorado	47	
48	BHCG de seguimiento Em um/mL _____; ( ) 99999- Ignorado	48	um/mL
49	BHCG de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- Não realizado; ( ) 99- Ignorado	49	
50	DHL de seguimiento Em UI/mL _____; ( ) 99999- Ignorado	50	UI/mL
51	DHL de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	51	
52	Status ( ) 1- Vivo sin enfermedad; ( ) 2- Recidiva; ( ) 3- Óbito;	52	
53	Si óbito ( ) 1- Progresión/Recidiva; ( ) 2- Toxicidad al tratamiento; ( ) 3- Otros; ( ) 99- Ignorado	53	
54	Si otra causa de óbito Describir _____; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	54	
55	Perdida de seguimiento ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	55	
<b>1 año y 8 meses - Follow up</b>			
56	Fecha de seguimiiiento DD/MM/AAAA	56	/ /
57	Alfa feto de seguimiento En ng/mL _____; ( ) 99999- Ignorado	57	ng/mL
58	Alfa feto de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	58	
59	BHCG de seguimiento En um/mL _____; ( ) 99999- Ignorado	59	um/mL
60	BHCG de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	60	
61	DHL de seguimiento En UI/mL _____; ( ) 99999- Ignorado	61	UI/mL
62	DHL de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	62	
63	Status ( ) 1- Vivo sin enfermedad; ( ) 2- Recidiva; ( ) 3- Óbito;	63	
64	Si óbito ( ) 1- Progresión/Recidiva; ( ) 2- Toxicidad al tratamiento; ( ) 3- Otros; ( ) 99- Ignorado	64	
65	Si otra causa de óbito Describir _____; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	65	
66	Perdida de seguimiento ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	66	
<b>2 años - Follow up</b>			

67	Fecha de seguimiento DD/MM/AAAA	67	/ /
68	Alfa feto de seguimiento En ng/mL_____ ; ( ) 99999- Ignorado	68	ng/mL
69	Alfa feto de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	69	
70	BHCG de seguimiento En um/mL_____ ; ( ) 99999- Ignorado	70	um/mL
71	BHCG de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	71	
72	DHL de seguimiento En UI/mL_____ ; ( ) 99999- Ignorado	72	UI/mL
73	DHL de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	73	
74	Status ( ) 1- Vivo sin enfermedad; ( ) 2- Recidiva; ( ) 3- Óbito;	74	
75	Si óbito ( ) 1- Progresión/Recidiva; ( ) 2- Toxicidad al tratamiento; ( ) 3- Otros; ( ) 99- Ignorado	75	
76	Si otra causa de óbito Describir_____ ; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	76	
77	Perdida de seguimiento ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	77	
<b>2 años y 6 meses - Follow up</b>			
78	Fecha de seguimiento DD/MM/AAAA	78	/ /
79	Alfa feto de seguimiento En ng/mL_____ ; ( ) 99999- Ignorado	79	ng/mL
80	Alfa feto de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	80	
81	BHCG de seguimiento E um/mL_____ ; ( ) 99999- Ignorado	81	um/mL
82	BHCG de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	82	
83	DHL de seguimiento E UI/mL_____ ; ( ) 99999- Ignorado	83	UI/mL
84	DHL de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	84	
85	Status ( ) 1- Vivo sin enfermedad; ( ) 2- Recidiva; ( ) 3- Óbito;	85	
86	Si óbito ( ) 1- Progresión/Recidiva; ( ) 2- Toxicidad a tratamiento; ( ) 3- Otros; ( ) 99- Ignorado	86	
87	Si otra causa de óbito Describir_____ ; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	87	
88	Perdida de seguimiento ( ) 0- Não; ( ) 1- Sim; ( ) 88- Não se aplica; ( ) 99- Ignorado	88	
<b>3 años - Follow up</b>			
89	Fecha de seguimiento DD/MM/AAAA	89	/ /
90	Alfa feto de seguimiento En ng/mL_____ ; ( ) 99999- Ignorado	90	ng/mL
91	Alfa feto de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	91	
92	BHCG de seguimiento En um/mL_____ ; ( ) 99999- Ignorado	92	um/mL
93	BHCG de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	93	
94	DHL de seguimiento En UI/mL_____ ; ( ) 99999- Ignorado	94	UI/mL

95	DHL de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	95	
96	Status ( ) 1- Vivo sin enfermedad; ( ) 2- Recidiva; ( ) 3- Óbito;	96	
97	Si óbito ( ) 1- Progresión/Recidiva; ( ) 2- Toxicidad al tratamiento; ( ) 3- Otros; ( ) 99- Ignorado	97	
98	Si otra causa de óbito Describir _____; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	98	
99	Perdida de seguimiento ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	99	
<b>3 años y 6 meses - Follow up</b>			
100	Fecha de seguimiento DD/MM/AAAA	100	/ /
101	Alfa feto de seguimiento En ng/mL _____; ( ) 99999- Ignorado	101	ng/mL
102	Alfa feto acompanhamento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	102	
103	BHCG de seguimiento En um/mL _____; ( ) 99999- Ignorado	103	um/mL
104	BHCG de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	104	
105	DHL de seguimiento En UI/mL _____; ( ) 99999- Ignorado	105	UI/mL
106	DHL de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	106	
107	Status ( ) 1- Vivo sin enfermedad; ( ) 2- Recidiva; ( ) 3- Óbito;	107	
108	Se óbito ( ) 1- Progresión/Recidiva; ( ) 2- Toxicidad al tratamiento; ( ) 3- Otros; ( ) 99- Ignorado	108	
109	Si otra causa de óbito Describir _____; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	109	
110	Perdida de seguimiento ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	110	
<b>4 años - Follow up</b>			
111	Fecha de seguimiento DD/MM/AAAA	111	/ /
112	Alfa feto de seguimiento En ng/mL _____; ( ) 99999- Ignorado	112	ng/mL
113	Alfa feto de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	113	
114	BHCG de seguimiento En um/mL _____; ( ) 99999- Ignorado	114	um/mL
115	BHCG de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	115	
116	DHL de seguimiento En UI/mL _____; ( ) 99999- Ignorado	116	UI/mL
117	DHL de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	117	
118	Status ( ) 1- Vivo sin enfermedad; ( ) 2- Recidiva; ( ) 3- Óbito;	118	
119	Si óbito ( ) 1- Progresión/Recidiva; ( ) 2- Toxicidad al tratamiento; ( ) 3- Otros; ( ) 99- Ignorado	119	
120	Si otra causa de óbito Describir _____; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	120	
121	Perdida de seguimiento ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	121	
<b>4 años y 6 meses - Follow up</b>			
122	Fecha de seguimiento DD/MM/AAAA	122	/ /
123	Alfa feto de seguimiento En ng/mL _____; ( ) 99999- Ignorado	123	ng/mL
124	Alfa feto de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	124	

125	BHCG de seguimiento En um/mL _____; ( ) 99999- Ignorado	125	um/mL
126	BHCG de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	126	
127	DHL de seguimiento En UI/mL _____; ( ) 99999- Ignorado	127	UI/mL
128	DHL de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	128	
129	Status ( ) 1- Vivo sin enfermedad; ( ) 2- Recidiva; ( ) 3- Óbito;	129	
130	Si óbito ( ) 1- Progresión/Recidiva; ( ) 2- Toxicidad al tratamiento; ( ) 3- Otros; ( ) 99- Ignorado	130	
131	Si otra causa de óbito Describir _____; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	131	
132	Perdida de seguimiento ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	132	
<b>5 años - Follow up</b>			
133	Fecha de seguimiento DD/MM/AAAA	133	/ /
134	Alfa feto de seguimiento En ng/mL _____; ( ) 99999- Ignorado	134	ng/mL
135	Alfa feto de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	135	
136	BHCG de seguimiento En um/mL _____; ( ) 99999- Ignorado	136	um/mL
137	BHCG de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	137	
138	DHL de seguimiento En UI/mL _____; ( ) 99999- Ignorado	138	UI/mL
139	DHL de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	139	
140	Status ( ) 1- Vivo sin enfermedad; ( ) 2- Recidiva; ( ) 3- Óbito;	140	
141	Si óbito ( ) 1- Progresión/Recidiva; ( ) 2- Toxicidad al tratamiento; ( ) 3- Otros; ( ) 99- Ignorado	141	
142	Si otra causa de óbito Describir _____; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	142	
143	Perdida de seguimiento ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	143	
<b>5 años y 6 meses - Follow up</b>			
144	Fecha de seguimiento DD/MM/AAAA	144	/ /
145	Alfa feto de seguimiento En ng/mL _____; ( ) 99999- Ignorado	145	ng/mL
146	Alfa feto de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	146	
147	BHCG de seguimiento En um/mL _____; ( ) 99999- Ignorado	147	um/mL
148	BHCG de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	148	
149	DHL de seguimiento En UI/mL _____; ( ) 99999- Ignorado	149	UI/mL
150	DHL de seguimiento ( ) 1- Normal; ( ) 2- Aumentada; ( ) 3- No realizado; ( ) 99- Ignorado	150	
151	Status ( ) 1- Vivo sin enfermedad; ( ) 2- Recidiva; ( ) 3- Óbito;	151	
152	Si óbito ( ) 1- Progresión/Recidiva; ( ) 2- Toxicidad al tratamiento; ( ) 3- Otros; ( ) 99- Ignorado	152	
153	Si otra causa de óbito Describir _____; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	153	
154	Perdida de seguimiento ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	154	

<b>FICHA QUIRURGICA</b>
-------------------------

<b>DATOS CLÍNICOS – QUIRURGICO / TUMOR OVARIO</b>
---

1	Fecha de la Cirugía <b>DD/MM/AAAA</b>	1	/ /
2	Electiva ( ) 1- Pré quimio; ( ) 2- Pós quimio; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	2	
3	Emergencia ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	3	
4	Si fue, cual ( ) 1- Abdomen agudo; ( ) 2- Torción de ovario; ( ) 3- Ruptura; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	4	
5	Absceso ( ) 1- Laparotomia; ( ) 2- Laparoscopia; ( ) 3- Transverso; ( ) 4 -Longitudinal; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	5	
6	Ascitis ( ) 0- No; ( ) 1- Si;( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	6	
7	Si Ascitis ( ) 1- Clara.; ( ) 2- Sanguinolenta; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	7	
8	Colecta líquido para búsqueda de células neoplásicas ( ) 0- No; ( ) 1- Si; 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	8	
9	Tamaño del tumor <b>Describir</b> _____; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99-Ignorado	9	
10	De que lado del tumor ( ) 1- Derecho; ( ) 2- Izquierdo; ( ) 3- Bilateral; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	10	
11	Característica ( ) 0- Predominantemente sólido; ( ) 1- Predominantemente cístico; ( ) 3- Sólidos/Cístico; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	11	
12	Adherencia ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88-no se aplica; ( ) 99- Ignorado	12	
13	Si adherencia, donde ( ) 1- Recto; ( ) 2- Útero; ( ) 3- Peritoneo; ( ) 4- Vejiga; ( ) 5- Asas intestinales; ( ) 6- Epiplón; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	13	
14	Cápsula tumoral ( ) 1- Integra; ( ) 2- Rota al diagnóstico; ( ) 3- Ruptura quirúrgica; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	14	
15	Metástasis ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	15	
16	Si metástasis, donde ( ) 1- Hígado; ( ) 2- Linfonodo; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	16	
17	Evaluación del ovario contralateral ( ) 1- Normal; ( ) 2- Cístico; ( ) 3- Neoplásico; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	17	
18	Examen de linfonodos ( ) 1- Normal; ( ) 2- Alterado; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	18	
19	Implantes ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	19	
20	Si Implantes, donde ( ) 1- Pelvis; ( ) 2- Peritoneo Abdominal; ( ) 3- Cúpula Diafragmática; ( ) 4- Epiplón; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99-Ignorado	20	
<b>TRATAMIENTO QUIRURGICO</b>			
21	Tratamiento ( ) 1- First look; ( ) 2- Second look; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	21	
22	Biopsia del tumor ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	22	
23	Ooforectomia ( ) 0- No; ( ) 1- Si;( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	23	
24	Si Ooforectomia ( ) 1- Derecha; ( ) 2- Izquierda; ( ) 3- Bilateral; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	24	
25	Salpingectomia ( ) 0- No; ( ) 1- Si;( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	25	
26	Histerectomia ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	26	
27	Biopsia ovario contralateral ( ) 0- No; ( ) 1- Si;( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	27	
28	Omentectomia ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	28	
29	Biopsia ganglionar ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	29	

30	Si biopsia ganglionar, donde <b>Describir</b> _____; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	30	
31	Biopsia peritonei parietal ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	31	
32	Biopsia peritoneo visceral ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	32	
33	Biopsia cupula Diafragmática ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	33	
34	Biopsia hepática ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	34	
35	Otras biopsias ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	35	
36	Si otras biopsias, donde <b>Describir</b> _____; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	36	
37	Tumor residual macroscópico ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	37	
<b>TUMOR DE TESTÍCULO</b>			
38	Diagnostico pré-operatório <b>Describir</b> _____; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	38	
39	Punción testicular pré-operatório ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	39	
40	Fecha de la Cirugía DD/MM/AAAA	40	/ /
41	Electiva ( ) 1- Pré quimio; ( ) 2- Pós quimio; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	41	
42	Emergencia ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	42	
43	Si fue realizada, cual el motivo ( ) 1- Dolor; ( ) 2- Escroto agudo; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	43	
44	Acceso quirurgico ( ) 1- Inguinal; ( ) 2- Escrotal; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	44	
45	Tamaño del tumor <b>Describir</b> _____; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	45	
46	De que lado es el tumor ( ) 1- Derecho; ( ) 2- Izquierdo; ( ) 3- Bilateral; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	46	
47	Característica ( ) 0- Predominantemente sólido; ( ) 1- Predominantemente cístico; ( ) 2- Sólido/cístico; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	47	
48	Clampeamento del cordón ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	48	
49	Cápsula tumoral ( ) 1- Integra; ( ) 2- Rota al diagnóstico; ( ) 2- Rota durante cirugía; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	49	
50	Cirugia realizada ( ) 1- Biopsia de testículo; ( ) 2- Orquiectomia parcial; ( ) 3- Orquiectomia total; ( ) 4- Orquiectomia+hemiescrotectomia; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	50	
51	Linfadenectomia ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	51	
52	Si Linfadenectomia, ( ) 1- Radical; ( ) 2- Modificada; ( ) 3- Debulking; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	52	
53	Lugar Linfadenectomia ( ) 1- Inguinal; ( ) 2- Retroperitoneo; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	53	
<b>TUMOR SACROCOCCÍCEO</b>			
54	Fecha de la cirugía DD/MM/AAAA	54	/ /
55	Electiva ( ) 1- Pré quimio; ( ) 2- Pós quimio; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	55	
56	Emergencia ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	56	
57	Si fue así, por que motivo <b>Describir</b> _____; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	57	
58	Acceso ( ) 1- Sagital posterior; ( ) 2- Abdominal; ( ) 3- Abdomen perineal+Abdominal; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	58	
59	Classificación Altman ( ) 1- Tipo 1 - Externo; ( ) 2- Tipo 2 - Predominio externo com extensión intrapelvica; ( ) 3- Tipo 3 - Predominio abdominal com extensión gluteo;	59	

	( ) 4- Tipo 4 - Intra abdominal; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado		
60	Tamaño del tumor Describir _____; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	60	
61	Característica ( ) 0- Predominantemente sólido; ( ) 1- Predominantemente cístico; ( ) 2- Sólido/Cístico; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	61	
62	Infiltración de recto ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	62	
63	Abertura del recto ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	63	
64	Colostomía ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	64	
65	Cápsula tumoral ( ) 1- Integra; ( ) 2- Ruptura pré-operatório; ( ) 3- Ruptura intra-operatório; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	65	
66	Resección del cóccix ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	66	
67	Exerisis total del tumor ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	67	
68	Metástasis ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	68	
69	Si metástasis, donde Describir _____; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	69	
<b>TCG OTROS</b>			
70	Fecha de la cirugía DD/MM/AAAA	70	/ /
71	Electiva ( ) 1- Pré quimio; ( ) 2- Pós quimio; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	71	
72	Emergencia ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	72	
73	Si fue así, cual el motivo Describir _____; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	73	
74	Sitio ( ) 1- Mediastino; ( ) 2- Cervical; ( ) 3- Vaginal; ( ) 4- Retroperitoneo; ( ) 5- Otros; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	74	
75	Se otros sitios Describir _____; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	75	
76	Tamaño del tumor Describir _____; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	76	
77	Característica ( ) 0- Predominantemente sólido; ( ) 1- Predominantemente cístico; ( ) 2- Sólido/Cístico; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	77	
78	Adherencias ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	78	
79	Se ase adherencias, donde Describir _____; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	79	
80	Cápsula tumoral ( ) 0- No; ( ) 1- Si; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	80	
81	Cápsula tumoral ( ) 1- Integra; ( ) 2- Rota intra-operatório; ( ) 3- Rota al diagnóstico; ( ) 88- No se aplica; ( ) 99- Ignorado	81	
82	<b>Observaciones:</b> _____ _____ _____ _____	82	