



11237
46

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

TUMORES GERMINALES TESTICULARES EN LA INFANCIA.
EXPERIENCIA CLINICA DE 10 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRIA

TRABAJO DE FIN DE CURSO QUE PRESENTA

ROSA CAROLINA CASTRO GONZALEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

PEDIATRIA

TUTOR DE TESIS: DR. CARLOS A. LEAL.

México, DF

2003



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TUMORES GERMINALES TESTICULARES EN LA INFANCIA.
EXPERIENCIA CLINICA DE 10 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRIA

DR. PEDRO A. SÁNCHEZ MARQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

FACULTAD DE MEDICINA
[Handwritten signature]
FIRMA

DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO

[Handwritten signature]
FIRMA

DR. CARLOS A. LEAL-LEAL
ONCOLOGO PEDIATRA
TUTOR DE TESIS

[Handwritten signature]
FIRMA



B

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

A MI FAMILIA

A mi mom Rosa Georgina González García, a mi pop Ángel Castro González por darme la vida, por darme todas las facilidades, por su comprensión, por siempre estar al pendiente de mi, por aguantar mi carácter, por impulsarme, mamita por hacerme de comer mis antojitos, papito por ser tan atento conmigo y abrirme la puerta, porque se que siempre han confiado en mí y creído en mí, llegando así a una de mis tantas metas. Agradezco a ustedes que esta ha sido la mejor de las herencias "mi carrera" que es "nuestra", estoy orgullosa y he aprendido mucho de ustedes tal como decían: " lo importante no es pescar si no enseñar a pescar" y ahora tendré que aprender de la vida, tal como ustedes han aprendido, porque no existe en la vida un manual para vivir, sino a base de errores, aprende uno, gracias por dejarme ser yo misma y respetar mis decisiones en esta vida. Además gracias por darme unos hermanos excelentes.

Al bebe Ángel Castro González, porque incondicionalmente me apoya ante mis necesidades y dudas, por preocuparse por mí, por jealous, porque cuando no supe usar la computadora me enseñaste como 5 veces lo mismo, gracias por tu paciencia y por ser mi hermanito.

A mi hermana sol Jeanett Araceli Castro González, porque cuando necesitaba ayuda siempre supe que contaba con ella, por escucharme, por aconsejarme, por su atención, por ser mi hermanita. A mi cuñado Humberto Flores Carapia por su apoyo y comprensión ante cualquier duda. A mi ahijado el único y más consentido Humberto Jesús Flores Castro por actualizarme y enseñarme el lenguaje más difícil "el de los niños".

A mis abuelos y familiares por comprender que no es fácil dejar mis obligaciones para asistir ante tantos eventos sociales.

A Wilfrido Nevares por no dejarme ser conformista, por impulsarme en toda mi carrera, por no dejarme desistir y siempre preocuparte por mí.

A mi padrino por comprenderme y ayudarme.

A MIS AMIGAS:

Dra. Fabiola López Olivan, por saber escucharme, por desvelarte conmigo para estudiar para los exámenes y Ana Navarrete Duarte por nuestros 15 años de amistad incondicional, Dra Patricia Galindo, María Elena Ortega, Margarita Espinosa, Ruth López, Alicia Martínez, por su apoyo, por las visitas guiadas, por los convivios.

A MIS PROFESORES:

Que día con día nos mantuvieron estudiando y aprendiendo.

A mi tutor por su paciencia y comprensión.

A MIS NIÑOS:

Todos mis niños (pacientes) que pusieron su salud en mis manos durante mi formación.

A LAS ENFERMERAS Y TODO EL PERSONAL DEL HOSPITAL

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

C

INDICE

RESUMEN	
ANTECEDENTES:	
1.-Introducción.....	1
2.-Factores etiológicos.....	1
3.-Patología.....	2
4.-Biología molecular y genética.....	2
5.-Presentación clínica.....	3
6.-Diagnóstico Y diferencial.....	3
7.-Clasificación.....	4
8.-Tratamiento.....	7
JUSTIFICACION.....	9
OBJETIVOS	
1.-Objetivo General	9
2.-Objetivos Específicos.....	9
HIPOTESIS.....	10
CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION.....	10
MATERIAL Y METODOS.....	10
Criterios de inclusión.....	10
Criterios de exclusión.....	11
Ubicación del estudio.....	11
Variables del estudio.....	11
Hoja de recolección (anexo 1).....	12
ANALISIS ESTADISTICO.....	12
ETICA.....	12
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	12
RESULTADOS.....	13
DISCUSION.....	21
CONCLUSIONES.....	23
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	24

D

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

**EXPERIENCIA CLINICA DE LOS TUMORES GERMINALES TESTICULARES EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA: 10 AÑOS**

*Carlos A. Leal, ** Rosa Carolina Castro González.

*Servicio de Oncología, ** Residente de Pediatría.

RESUMEN

Justificación: Se realizó un estudio para conocer las características clínico-terapéuticas de la población pediátrica del INP, permitiéndonos conocer la sobrevida alcanzada con los diferentes esquemas de tratamiento utilizados.

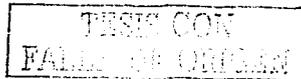
Objetivo: Conocer las características clínicas al momento del diagnóstico y la respuesta al tratamiento de los pacientes con diagnóstico de tumor germinal primario del testículo tratados en el INP.

Material y métodos: Es un estudio clínico, observacional, retrospectivo y retrolectivo. Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de tumor de células germinales testiculares, atendidos en el INP desde 1991-2001. Se recopiló información sobre todos los expedientes clínicos de pacientes con el diagnóstico de tumor germinal primario de testículo. Se llevaron a cabo estadísticas descriptivas de las variables mencionadas y se analizó la sobrevida utilizando el método de Kaplan Meier.

Resultados: Se encontraron 51 pacientes en el periodo de 1991-2001. La edad más frecuente de presentación fue en menores de 24 meses. Solo 5 (9.8%) pacientes presentaron enfermedad metastásica a pulmón, hígado y retroperitoneo. El 100% de los casos se sometió a cirugía con resección del tumor vía inguinal. No recibieron quimioterapia 21 pacientes por haber sido etapificados como estadios tempranos POG I. De los que recibieron quimioterapia los esquemas iniciales incluyeron platino y sus derivados. PVB en 12 de nuestros pacientes, CISCA 11 pacientes, ICE 5 y 2 casos CBP+VP 16. La sobrevida global fue del 92%.

Conclusiones: Esta serie reportó un gran número de pacientes exclusivamente con tumor testicular germinal. La presentación más frecuente es en lactantes. La estadificación utilizada en el INP tiene validez terapéutica y pronóstica. La modalidad terapéutica de "ver y esperar" es suficiente para tratar enfermos con enfermedad localizada, rescatada por completo y con marcadores tumorales negativos al mes. Los esquemas utilizados de primera línea producen toxicidad controlable. La sobrevida es igual o superior a reportes de otros centros oncológicos especializados.

E



ANTECEDENTES

TUMORES DE CELULAS GERMINALES

INTRODUCCION

Los Tumores de células germinales son una rara entidad en pediatría, representan hasta el 3% del cáncer en los niños. Cerca del 95% de estos tumores se presentan en las gónadas. La presencia de una masa testicular no dolorosa es el sintoma principal de cáncer testicular. El 90% de todos los tumores malignos primarios de testículo son originados de las células germinales, el resto se presenta en las células del estroma, células de Sertoli y de Leydig.

Los tumores germinales primarios de testículo presentan una distribución cosmopolita, sin embargo, se encuentran con mayor frecuencia en Países Escandinavos, Suiza, Alemania y Nueva Zelanda; seguidos de países como USA e Inglaterra donde la incidencia es aproximadamente de 4 casos por millón en niños menores de 15 años de edad (1,2,3,4); y con una baja frecuencia en Asia y África.

La edad de presentación se encuentra de forma bimodal, encontrándose con mayor frecuencia en lactantes y adolescentes (5,6)

FACTORES ETIOLOGICOS

La etiología es desconocida, sin embargo, se han asociado a factores como el trauma⁽⁷⁾, la utilización de pañales desechables⁽⁸⁾ y la administración de hormonales durante el embarazo^(9,10), entre otros. En un estudio reciente se investigó el efecto de la exposición a los plásticos en general y al PVC⁽¹¹⁾

La criptorquidia es un factor de riesgo bien establecido para desarrollar un tumor testicular, hasta el 10 % de los pacientes con cáncer testicular han reportado el antecedente de testículo no descendido. Se han reportado múltiples anomalías histológicas en testículos no descendidos, principalmente alteraciones tubulares, de las células de Sertoli y de las células germinales. Sin embargo, solo el 1% de estas alteraciones son anaplásicas^(12,13). La relación de criptorquidia con TG ocurre más comúnmente hasta la cuarta década de la vida y las histologías más frecuentes son el seminoma y el carcinoma embrionario. Se calcula que la presencia de criptorquidia aumenta de 10 a 50 veces el riesgo de desarrollar este tipo de cáncer.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PATOLOGIA

Los tumores germinales se desarrollan a partir de la célula primordial, que se hace presente desde la cuarta semana de gestación. Durante la séptima semana de vida se diferencia el sexo de los individuos, la diferenciación testicular se manifiesta por un abrupto desarrollo de células del cordón sexual.

Los tumores germinales testiculares se originan a partir de la célula primordial y están compuestos de tejido ajeno al del sitio anatómico encontrado. Se han descrito una extensa gama de histologías desde un teratoma maduro (benigno) hasta francas anaplásicas metastásicas.

Los teratomas contienen elementos de las tres capas embriológicas de las células germinales. Se consideran teratomas maduros aquellos que están compuestos de tejidos bien diferenciados, que no producen metástasis y son curables con la resección quirúrgica completa. Por otra parte, los teratomas inmaduros contienen elementos blastemales y de tejido neuroectodérmico. La clasificación en tres grados de estos tumores, desarrollada por Norris (13) y modificada por Robboy (14,15), se basa en la presencia de elementos malignos que incluyen el tumor de senos endodérmicos, el coriocarcinoma, el carcinoma embrionario y el seminoma.

Los seminomas están compuestos por células grandes con núcleo redondo vesicular y citoplasma eosinófilo. El carcinoma embrionario se observa como un carcinoma anaplásico o pobremente diferenciado. El coriocarcinoma contiene células del sincitiotrofoblasto y del citotrofoblasto. El tumor de senos endodérmicos (TSE) presenta cuerpos de Schiller-Duval (16, 17).

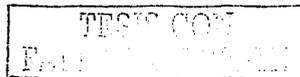
La variedad histológica más frecuente en el grupo pediátrico es el TSE, que se presenta hasta en el 80% de todas las series (18, 19, 20).

En contraste, los TG que se presentan en adolescentes tienen una gran variedad de histologías tales como el seminoma, el carcinoma embrionario y el coriocarcinoma, y pueden presentarse puros o mixtos en combinación con otras histologías (21, 22, 23, 24).

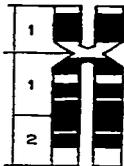
BIOLOGIA MOLECULAR Y GENETICA

Los tumores malignos testiculares presentan una distribución bimodal por edad, con picos de frecuencia en menores de 5 años y adolescentes, y es acompañada de la variación en la ploidía, y en la amplificación de c-myc (25-31).

El TSE ocurre con mayor frecuencia en menores de 4 años, en la mayoría de estos casos es poliploide o tetraploide, mientras que en adolescentes o adultos mayores es aneuploide. La alteración genética más común presentada en pacientes



pediátricos es la i (12p). Otras anomalías incluyen +21 y +X. La distribución bimodal de la edad en tumores germinales malignos, las diferencias histológicas y las variaciones en la respuesta a la terapia, son prueba de las diferencias biológicas entre estos tumores y los encontrados en adultos m



Cromosoma normal e isocromosoma 12

PRESENTACION CLINICA.

Los tumores testiculares se presentan como una masa intraescrotal incrementada de tamaño, no dolorosa, que puede aparecer desde la lactancia hasta la adolescencia.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Dentro de los diagnósticos diferenciales deben considerarse las siguientes posibilidades:

Masas congénitas

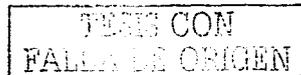
- 1 Dermoides Escrotal
- 2 Restos Escrotales

Masas adquiridas

- 1 Traumatismo
- 2 Torsión Testicular
- 3 Varicocele
- 4 Hidrocele y Espermatocoele
- 5 Infiltración Leucémica
- 6 Rabdomyosarcoma
- 7 Tumor Metastásica

Masas de origen infeccioso

- 1 Epididimitis
- 2 Orquitis



DIAGNOSTICO

Los marcadores biológicos también llamados marcadores tumorales (MT), tienen un papel bien establecido en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de estos pacientes.

La alfa feto proteína (AFP) es una alfa 1 globulina, proteína de 70 000 daltons de peso con una vida media de 5 a 7 días, cuya producción inicia hacia la semana 12 de gestación y disminuye gradualmente hasta el año de edad. Inicialmente, se produce en el saco vitelino, posteriormente en los hepatocitos, así como en el tracto gastrointestinal. Otras entidades asociadas con la elevación de esta proteína son las enfermedades malignas hepáticas, gastrointestinales y pancreáticas. Así como otras condiciones benignas como la recuperación del daño hepático (32, 33, 34)

La fracción β de la Gonadotropina Coriónica Humana (FBGCH) es otro marcador biológico relevante para el diagnóstico, el pronóstico y la terapia. Esta glicoproteína tiene una vida media de 12 a 36 horas. Se encuentra únicamente en el sinciotrofoblasto y la placenta, y se eleva en los tumores productores de placenta como el coriocarcinoma (35).

CLASIFICACION

Actualmente, la Clasificación Internacional ha llevado a cabo un esquema de estadificación por riesgo para los tumores germinales en niños. En dicha clasificación la elección del esquema y la intensidad de la quimioterapia dependen de la evaluación de factores de riesgo como la reseccabilidad de la masa tumoral, la presencia de enfermedad residual y la cifra de marcadores tumorales posterior al evento quirúrgico.

Se ha publicado una clasificación estándar de factores pronósticos usado en la práctica clínica de acuerdo al International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) el cual fue formado en 1991. (36)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PRONOSTICO	NO SEMINOMA	SEMINOMA
BUENO	<p>Primario testicular/retroperitoneal y no metástasis viscerales no pulmonares y marcadores AFP menor 1 000 ng/ml y HGC menor 5 000 IU/L (1 000 ng/ml) y DHL menor 1.5 x ULN</p> <p>56% de no seminomas 5 años PFS 89% 5 años de supervida 52%</p>	<p>Ningún sitio primario No Metástasis viscerales no pulmonares y Niveles normales de AFP, ninguna HGC y DFH</p> <p>90% de seminomas 5 años PFS 82% 5 años supervida 66%</p>
INTERMEDIO	<p>Primario testicular/retroperitoneal y No Metástasis viscerales no pulmonares y Marcadores AFP mayor o igual a 1 000 ng/ml y mayor o igual 10 000 ng/ml o HGC menor o igual 5 000 IU/L y menor o igual 50 000 IU/L o D-L mayor o igual 1.5 x N y menor o igual 10 x N</p> <p>28 %de no seminomas 5 años PFS 75% 5 años de supervida 80%</p>	<p>Ningún sitio primario No Metástasis viscerales no pulmonares Niveles normales de AFP, ninguna HGC y DFH</p> <p>10% de seminomas 5 años PFS 67% 5 años supervida 86%</p>
POBRE	<p>Primario mediastinal o Metástasis viscerales no pulmonares Marcadores AFP mayor o igual 10 000 ng/ml HGC mayor 50 000 IU/L HDL mayor 10 x ULN</p> <p>16 % de no seminomas 5 años PFS 41% 5 años de supervida 48%</p>	<p>No hay pacientes clasificados por su pobre pronóstico</p>

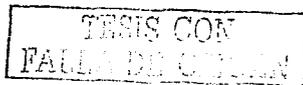
TABLA 1.-AFP, Alfa-fetoproteína, HGC, hormona gonadotrófica coriónica, DHL, Deshidrogenasa láctica, ULN, Límite superior de lo normal, N, Normal, PFS, Supervivida libre de progresión.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTADIOS DE TUMORES TESTICULARES SEGÚN POG/CCG

ESTADIOS	EXTENSION DE LA ENFERMEDAD
I	<p>Limitado a testículo</p> <p>Completamente resecable con orquiectomía inguinal alta y orquiectomía transescrotal sin derrame de líquido</p> <p>No hay evidencia de enfermedad, clínica, radiográfica o histológica entre los testículos</p> <p>Marcadores tumorales normales después de un apropiado tratamiento posquirúrgico disminuyendo la vida media de los marcadores; pacientes con marcadores normales o se desconocen, al diagnóstico deberían tener un nódulo de disección retroperitoneal ipsilateral negativo para confirmar estadio I</p>
II	<p>Orquiectomía transescrotal con líquido derramado espeso de tumor</p> <p>Enfermedad microscópica en escroto o cordón espermático alto (menor o igual 5cm del final proximal)</p> <p>Invasión de nódulos linfáticos retroperitoneales (menor o igual 2cm)</p> <p>Aumento de los marcadores tumorales después de una apropiada vida media</p>
III	<p>Invasión de nódulos linfáticos retroperitoneales (mayor 2 cm)</p>
IV	<p>Metástasis a distancia incluyendo hígado</p>

TABLA 2



TRATAMIENTO

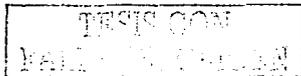
Sin duda alguna este grupo de neoplasias han sido llamadas quimiocurables. A lo largo de los años 80's los esquemas anteriores a la época del platino como VB4 y VAC reportaban respuestas completas. Sin embargo, a partir de la introducción del platino con esquemas como CISCA I y CISCA II, este grupo de neoplasias se distinguieron por ser un modelo oncológico de cura, motivo por el que actualmente el objetivo del tratamiento en pacientes pediátricos es la preservación de la fertilidad (96-104). En muchos casos, la cirugía por sí sola es curativa, especialmente en lactantes. En años recientes esquemas de JEB, PBV, BEP, PIV y ICE reportan altos índices de curación (104-107).

Por otra parte, las terapias de rescate han contemplado desde hace 2 décadas los esquemas de altas dosis de quimioterapia con rescate autólogo de medula ósea con resultados exitosos (105-108).

Los Factores que se han asociado con falla en el tratamiento son: volumen tumoral, presencia de infiltrado a hígado, hueso, y cerebro, marcadores tumorales elevados y el sitio primario extragonadal particularmente mediastino.

Pacientes con pronóstico pobre o intermedio se considera la incorporación de un nuevo agente en la quimioterapia de primera línea no ha demostrado ser mas efectivo o superior al BEP. In vitro se ha estudiado el paclitaxel (Taxol) demostrando marcada actividad sobre el teratocarcinoma resistente a cisplatino. Ronald et al, incorpora paclitaxel como primera línea de quimioterapia. Valoraron la fusión de paclitaxel a BEP en la fase I/II en pacientes con pronóstico pobre o intermedio en pacientes con adenocarcinoma. Los efectos adversos principalmente observados fueron mielotoxicidad, y diarrea. Por lo que se concluye que T- BEP es bien tolerado y debería ser considerado por su potencial terapéutico (109, 110, 112).

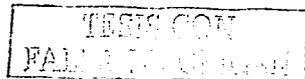
Debido a la respuesta a la gemcitabina en pacientes femeninas con cisplatino y paclitaxel en tumores de células germinales refractarios de ovario, el German Testicular Cancer Study Group ha comenzado un estudio formal de segunda fase evaluando la función potencial de la gemcitabina en recaída y cáncer testicular refractario a el cáncer testicular. Se considera en este estudio un posible sinergismo con cisplatino en estadios tempranos de la enfermedad o la combinación de gemcitabina con paclitaxel en pacientes refractarios, se considera alternar quimioterapia en el tratamiento de cáncer testicular. Los datos de toxicidad que se presentaron fue fiebre, náusea, vómito, granulocitopenia, trombocitopenia y dolor en el sitio de la infusión. (107)



Sin duda alguna las nuevas drogas han encontrado en los tumores germinales malignos lugar a esquemas de segunda línea, tal como topotecan, taxol entre otros (8).

El INP es un hospital de alta concentración que diagnóstica un buen número de pacientes nuevos año.

Es objetivo de este trabajo fue el revisar la casuística del INP, para encontrar resultados propios de la institución, conocer los esquemas de quimioterapia empleados, así como la sobrevida de estos pacientes.



JUSTIFICACIÓN

En el Instituto Nacional de Pediatría no se conocen las características clínicas ni los resultados de los tratamientos en los pacientes con tumores germinales primarios de Testículo, por lo que es importante realizar un estudio que permita al oncólogo-pediatra conocer, en primer lugar las características clínicas de esta población así como los resultados de los tratamientos practicados a estos pacientes, lo que nos permitirá comparar nuestros resultados con los reportados en la literatura internacional y así poder hacer las modificaciones necesarias al tratamiento.

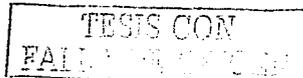
OBJETIVOS

Objetivo General:

Conocer las características clínicas al momento del diagnóstico, así como la respuesta al tratamiento, medida con sobrevida, en los pacientes con tumores germinales primarios del testículo, diagnosticados en el INP.

Objetivos Específicos.

- a) Conocer la edad de presentación más frecuente en los pacientes con tumores germinales primarios del testículo.
- b) Conocer los síntomas más frecuentes antes del diagnóstico de los pacientes con tumores germinales primarios del testículo.
- c) Conocer cual es la variedad histopatológica más frecuente en los pacientes con tumores germinales primarios de testículo.
- d) Conocer los estadios al momento del diagnóstico de los pacientes con tumores germinales primarios de testículo.
- e) Conocer la sobrevida de los pacientes de acuerdo al esquema de quimioterapia utilizado.
- f) Evaluar la importancia de la resección quirúrgica en la sobrevida de los pacientes con tumores germinales primarios de testículo.



HIPOTESIS

- a) Las características clínicas de los pacientes con tumores germinales primarios del testículo, son similares a lo reportadas en la literatura internacional.
- b) La Sobrevida global y la sobrevida libre de eventos son mayores al 80% en los pacientes con tumores germinales primarios de testículo tratados en el INP.

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio Clínico, Observacional, retrospectivo, retrolectivo.

MATERIAL Y METODOS

Método:

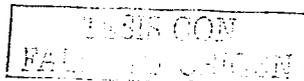
Se realizará una revisión retrospectiva de las variables en estudio para lo cual se desarrollara una hoja de recolección de datos (ver anexo I) de todos los expedientes clínicos de los pacientes con el diagnóstico de tumor germinal primario del testículo, posteriormente se vaciaran todos estos datos en una hoja de recolección de datos del programa SPSS versión 10 para posteriormente realizar su análisis estadístico.

Calculo del tamaño de la muestra:

Se calculo el tamaño de la muestra en base a los resultados del estudio: Bokemeyer con una fórmula para comparación de proporciones determinando como tamaño muestra 50 pacientes más menos 5 por el riesgo de no ser evaluables.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes del género masculino, de 0-18 años de edad, diagnosticados en el INP con cualquiera de las variedades histológicas de los tumores germinales, que el tumor germinal o primario sea del testículo, que cuente con expediente clínico y radiológico completo.



CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes con tumores testicular germinal primario del testiculo que hayan sido diagnosticados fuera del INP. Pacientes que no hayan terminado adecuadamente el esquema de tratamiento asignado (*)

*Estos pacientes no serán considerados en la evaluación en la respuesta al tratamiento pero si dentro del análisis de las características clínicas de los pacientes.

UBICACION DEL ESTUDIO

Servicio de Oncología del INP

VARIABLES DEL ESTUDIO

Edad: en meses.

Registro: Numero asignado de expediente clínico.

Variedad histológica: tumores de senos endodérmicos, Carcinoma embrionario, Teratoma, Teratocarcinoma, Gonadoblastoma, Otros (Seminoma, Coriocarcinoma, células germinales mixto).

Sintomas al diagnóstico aquellos síntomas que el paciente refiera como motivo de consultas de primera vez en relación al tumor germinal primario.

Estadio: Según clasificación POG (ver en marco teórico tabla 2).

Estudios de extensión realizados: USG abdominal, TAC abdominal, TAC pulmonar, USG testicular.

Laboratorios: niveles de marcadores tumorales

Tratamiento: tipo de quimioterapia recibida, número de ciclos y cirugía realizada

Sobrevida global: el periodo en meses en que el paciente se mantuvo vivo posterior al diagnóstico

Sobrevida libre de evento: el periodo en meses que el paciente se mantuvo sin la evidencia del tumor a partir del momento del diagnóstico.

HOJA DE RECOLECCION (ver anexo I)

ANALISIS ESTADISTICO E INTERPRETACION DE LOS DATOS

Se realizara por medio de un programa estadístico para Word 2000 SPSS versión 10, por el medio del cual se evaluarán las medidas de frecuencia y tendencia central de todas y cada una de las variables, tratándose en el caso de todas nuestras variables de no numéricas, se medirá moda y mediana, valores máximos y mínimos a excepción de la edad en donde se evaluara frecuencia y media, posteriormente se evaluara la vida global y la sobrevida libre de evento, por medio de curvas de Kaplan-Meier, ajustándose para cada una de las variables con Long Rank.

ETICA

Por tratarse de un estudio retrospectivo no tiene implicaciones éticas

CRONOGRAMA

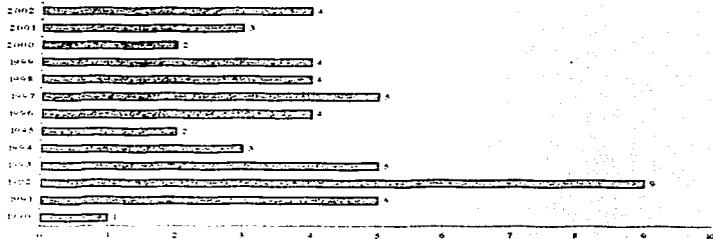
Cronograma de actividades:

Enero-febrero 2003:	Revisión bibliográfica
Marzo-mayo 2003:	Realización del protocolo
Mayo-junio 2003:	Presentación ante el comité de investigación del INP
Junio-agosto 2003:	Recolección de la información
Agosto 2003:	Análisis estadístico
Agosto sept. 2003: conclusiones	Interpretación de los datos y elaboración de las conclusiones
Nov. 2003:	Redacción del manuscrito y reporte final

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

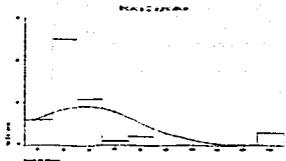
RESULTADOS

Se encontraron 51 pacientes en un periodo de mes de 1991 hasta mes de 2001.

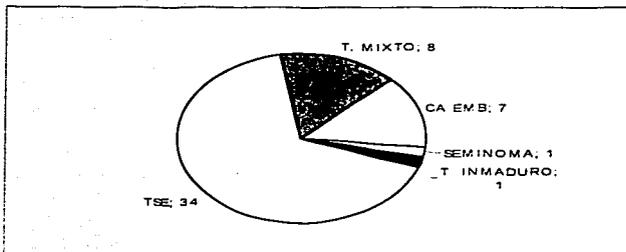


La media de pacientes nuevos por año fue de 3.92 en un rango de 1 a 9 casos por año.

La edad de los pacientes se presentó en un rango de 4 a 188 meses con media de 35.46 meses. DS 41.6, la mayor frecuencia de los casos se presentó en el grupo de menores de 24 meses que ocuparon el 60% de este grupo de pacientes estudiados.



La distribución por histología presentada en el tumor fue: tumor de senos endodérmicos en 34 pacientes (66.6%), seguido de tumor mixto presentándose en 8 pacientes (15.6%), carcinoma embrionario 7 (13.8%), seminoma 1 (2%), y teratoma inmaduro 1 paciente (2%).



De los pacientes limitados a enfermedad al testículo se encontraron 46 casos. Solo 5 de 51 pacientes (9.80%) presentaron enfermedad metastásica, 3 casos a pulmón, 1 paciente a hígado y retroperitoneo y 1 paciente pulmón e hígado.

En cuanto a los tipos de cirugía que se realizaron encontramos que el 100% de los casos fue sometido a cirugía con resección del tumor vía inguinal con ligadura alta del cordón espermático. Otras cirugías llevadas a cabo fueron: resección de metástasis pulmonar 1 paciente (2%), la segunda cirugía con resección completa en 1 paciente (2%) y 1 segunda cirugía con omentectomía (2%).

No recibieron quimioterapia 21 pacientes por haber sido etapificados como estadio POG I, de los 30 que si recibieron quimioterapia los esquemas iniciales fueron: PVB en 12 de nuestros pacientes seguido de CISCA que lo recibieron 11 pacientes, ICE en 5 pacientes y 2 casos CBP+VP 16.

ESQUEMA	N=	%
SIN QT	21	41.2
PVB	12	23.5
CISCA	11	21.5
ICE	5	9.8
CBP+VP16	2	4.0
Total	51	100

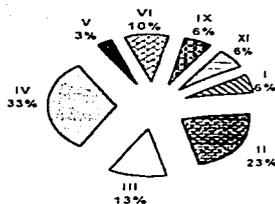
TABLA No 1

Se administraron en total 129 cursos, con una media de 3.2 cursos por paciente, rango de 0 a 11 cursos. Desv Std de 2.94.

La toxicidad secundaria al tratamiento fue solo a médula ósea con toxicidad III-IV de OMS la cual fue controlable con antibióticos y transfusión de elementos formes, no presentando mortalidad secundaria.

La moda del número de cursos recibidos fue de 2 cursos en 7 pacientes, 4 cursos en 7 pacientes, 3 cursos en 5 pacientes, 1 curso en 4 pacientes y 6 cursos en 4 pacientes, y solo un paciente recibió 9 cursos.

Número de Cursos Utilizados por Paciente



Recibieron un segundo esquema de quimioterapia 9/51 pacientes (17.64%) 5 de estos por recaída, 1 paciente por persistencia de enfermedad, uno por toxicidad cardíaca a la adriamicina (1 caso)

TABLA No. 2

Caso	Esquema Inicial	No. de Cursos	Motivo	2° Esquema	No. de Cursos	Status Actual
1	CISCA	3	TOXICIDAD	PVB	1	Vivo Sin T
2	CISCA	2	RECAIDA	PVB	2	Vivo Sin T
3	PVB	4	RECAIDA	ICE	2	Vivo con T
4	PVB	6	ENF. ESTABLE	ICE	5	Vivo Sin T
5	PVB	5	RECAIDA	ICE	4	Vivo Sin T
6	CBP/MP16/CFA	6	RECAIDA	ICE	5	Vivo Sin T
7	CBP/MP16	1	Subetapificado	ICE	3	Vivo Sin T
8	PVB	1	Sobre Etapificado	CBP/MP16	1	Vivo Sin T
9	ICE	9	RECAIDA	PLAT/TAXOL (IRINOTECAN)	4 2	Muerto con T

TABLA No 3 Pacientes con recaída

Pt	Etapa	VH	Mets Inicial	Qt 1	Qt2	Qt3	Status
1	IV	TSE	Hígado + Retrop	CISCA	PVB	-	VS
2	IV	TSE	Pulmón + Hígado	PVB	ICE	-	VS
3	IV	CE	Pulmón	PVB	ICE	-	VC
4	III	CE	Abdomen	CBP+CFX+VP	ICE	-	VS
5	III	Mixto	Abdomen	ICE	PLAT-TAXOL	IRINO + PLATINO	MC

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

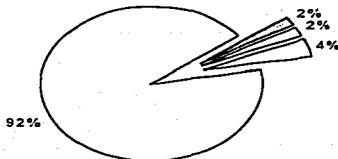
Presentaron recaída 5 de 51 enfermos (9.8%) de la serie. Todos ellos habían recibido quimioterapia de primera línea.

Presentaron recaída a pulmón (2 casos), uno a mediastino y enfermedad micrometastásica por elevación de marcadores sin encontrar sitio macroscópico (2 casos).

Recibieron esquema de alto riesgo (ICE) ifosfamida + carboplatino + etopósido 5 pacientes debido a recaída al tórax; 2 pulmón, 1 mediastino y 2 elevación de AFP sin imagen microscópica de enfermedad.

Fueron sometidos a segunda cirugía 3 pacientes. La lista de los pacientes sometidos a la cirugía de segunda intervención se muestra en la tabla No1. Los pacientes vivos libres de enfermedad encontramos el 92%.

Pacientes que fallecieron con actividad tumoral 2 (4%), vivo con tumor 1 paciente (2%), y un paciente muerto sin tumor (2%) por causas no relacionadas al padecimiento ni tratamiento.



<input type="checkbox"/> Vivo Sin
<input type="checkbox"/> Vivo Con
<input type="checkbox"/> Muerto Sin
<input type="checkbox"/> Muerto Con

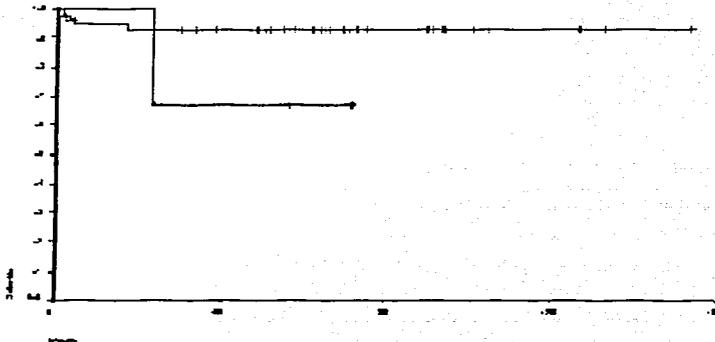
De los pacientes que no recibieron quimioterapia por encontrarse en estadio I, el 100% de ellos se encuentra libre de enfermedad en un rango de 4 a 160 meses. Ninguno de ellos presentó recaída. Los pacientes que recibieron quimioterapia tienen una SVLE Del 81 % en un rango de 4 a 152, media de 122 meses.

La sobrevida libre de enfermedad por variedad histológica no mostró diferencia significativa por tipo, probablemente debido al número reducido de los casos.

Al estudiar la sobrevida libre de enfermedad por grupo de edad mostró una diferencia estadística de $p=0.3$ sin embargo la prueba de Log rank muestra una significancia de 0.27. Sin embargo, los pacientes pequeños presentan una SV del 92% vs. 66%, esto es debido al número bajo de pacientes adolescentes.

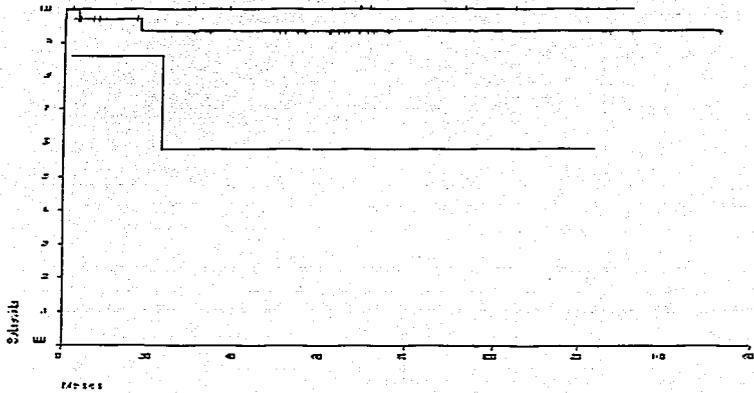
■

Sobrevida global por edad Lactantes y adolescentes



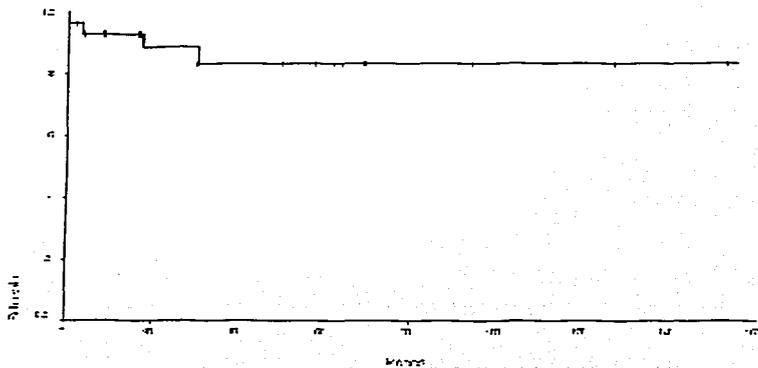
TESIS CON
FALTA DE CUBRIR

Sobrevida Global por Histología



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Sobrevida Global
Pacientes que recibieron Qt.



DISCUSION

Actualmente sabemos que las neoplasias testiculares forman parte del 1-3 % de las neoplasias sólidas en pediatría y el 90% de los tumores de primarios testiculares son de células germinales.

Nuestra serie muestra un número importante de pacientes para una institución única con un promedio de 4 nuevos pacientes al año. La serie italiana recientemente publicada reporta 36 tumores testiculares para todo el país en 5 años (87).

La distribución por histología de nuestra serie confirma que la variedad de senos endodérmicos es la variedad histológica más frecuente especialmente en pacientes pequeños (87).

A pesar de que en términos generales el diagnóstico de enfermedades malignas es tardío en muchos casos sobre todo en países en vías de desarrollo como el nuestro, un número muy importante de nuestros casos 40% se estatificaron en estadios tempranos que no requieren quimioterapia para ser curados, esto está en gran medida por la edad de los enfermos que utilizan pañal, y la madre observa como la bolsa escrotal aumenta de tamaño, motivo por el cual acude a solicitar atención de forma temprana. La conducta terapéutica de "ver y esperar" en pacientes con resección completa de la enfermedad y retorno de los niveles de AFP a valores normales, es una práctica común y aceptada por los centros que tratan a estos pacientes. Si el paciente presenta enfermedad, es susceptible de rescate hasta en un 92% de los casos (87). Nuestra serie muestra una adecuada estadificación, ya que ningún paciente en estadio I de POG presentó fracaso al "ver y esperar".

Con el advenimiento de los esquemas que contienen platino del 50 al 100% de los pacientes con tumor germinal maligno de testículo son susceptibles a ser curados con esquemas actuales de quimioterapia y cirugía (87).

Del 20-30% de los casos tendrán la necesidad de ser sometidos a esquemas de segunda línea debido a que presentan respuesta incompleta al tratamiento o por recaída.

Se considera la cirugía post quimioterapia como una ayuda para la cura de algunos pacientes siendo las mas comunes cirugías en la literatura internacional la disección de los nódulos linfáticos retroperitoneales considerándose la linfadenectomía laparoscópica retroperitoneal (45), en nuestro estudio encontramos dentro de las cirugías adyuvantes realizadas: resección de metástasis pulmonar en el 1.9%, resección completa adyuvante en el 1.9%.

Nuestra serie refiere solo metástasis a Mediastino, pulmón y peritoneo. La literatura menciona además metástasis a hueso y cerebro que en nuestra revisión no encontramos.

Los esquemas que se utilizaron en el INP a lo largo de la revisión de 10 años, fueron esquemas que contenían platino, como PVB CISCA, ICE, y otros. Desde 1990 el INP utiliza exclusivamente esquemas con platino y derivados.

En la actualidad los factores de riesgo reconocidos internacionalmente son los mismos que se adoptan en el INP (enfermedad extragonadal, elevación por arriba de 10,000 de AFP) los cuales concuerdan con nuestra serie.

En años recientes se ha referido las bondades de utilizar esquemas de dos drogas⁽⁶⁶⁾ en enfermos de riesgo bajo y abolir la utilización de protocolos hasta de 5 drogas que producen mortalidad secundaria a tratamiento⁽⁶⁷⁾.

En nuestra serie aún cuando la clasificación internacional no existía en los 1990 utilizamos de primera línea esquema de PVB y solo un esquema intensivo como ICE, en pacientes de alto riesgo o como esquema de rescate, la morbilidad que este esquema produjo fue controlable en todos los casos.

Los criterios de indiana sugieren que deberá consolidarse a un enfermo con dos cursos después de marcadores en 0 de ahí que el 13.2% de nuestros pacientes recibieron dos cursos, y sin embargo un tercio de los enfermos requirieron 4 cursos. Bien referido esta que la platino resistencia comienza después del 6° curso.

La sobrevida libre de enfermedad para el grupo de "ver y esperar" es igual o superior a las grandes series reportadas de pacientes.

En los pacientes que requirieron quimioterapia no metastáticos hemos reportado una sobrevida superior a otras series^(44, 47, 50, 51, 61, 67)

Por el número de pacientes estudiados no es posible emitir consideraciones pronósticas por variedad histológica así como por edad. Sin embargo nuestro pronóstico es superior en lactantes que en adolescentes a diferencia de otros grupos⁽⁶⁷⁾.

CONCLUSIONES

Esta serie reporta un gran número de pacientes exclusivamente con tumor testicular germinal.

La edad más frecuente de presentación es el grupo de lactantes.

La estadificación utilizada en el INP tiene validez terapéutica y pronóstica.

La modalidad terapéutica de "ver y esperar" es suficiente para tratar enfermos con enfermedad localizada, rescatada por completo y con marcadores tumorales negativos al mes.

Los esquemas utilizados de primera línea producen toxicidad controlable y no llevaron a la muerte a ningún enfermo por causas inherentes al tratamiento.

La sobrevida de los pacientes con tumor testicular germinal tratados en el INP es igual o superior a reportes de otros centros oncológicos especializados.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Rescorla FJ, Breitfeld PP. Pediatric germ cell tumors. *Curr Probl Cancer* 1999 Nov-Dec;23(6):257-303
- 2.-Dos Santos Silva I, Swerdlow AJ, Stiller CA, Reid A. Incidence of testicular germ-cell malignancies in England and Wales: trends in children compared with adults. *Int J Cancer* 1999 Nov 26;83(5):630-4
- 3.-Heimdal K, Olsson H, Tretli S, Fossa SD, Borresen AL, Bishop DT. A segregation analysis of testicular cancer based on Norwegian and Swedish families. *Br J Cancer* 1997;75: 1084-1087.
- 4.-Bridges PJ, Sharifi R, Razzaq A, Guinan P. Decreased survival of black Americans with testicular cancer. *J Urol* 1998 Apr;159(4):1221-3
- 5.-Pizzo and David G. Poplack. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Lippincott-Raven Publishers. Pp 921-940
- 6.-Koops HS, Hoekstra HJ, Sonneveld DJ, Schaapveld M, Sleijfer DT, Meerman GJ, van der Graaf WT, Sijmons RH. Geographic clustering of testicular cancer incidence in the northern part of The Netherlands. *Br J Cancer* 1999 Dec;81(7):1262-7 Books, LinkOut
- 7.-Coogan CL, Foster RS, Simmons GR, Tognoni PG, Roth BJ, Donohue JP. Bilateral testicular tumors: management and outcome in 21 patients. *Cancer* 1998 Aug 1;83(3):547-52
- 8.-Moller H. Testicular cancer risk in relation to use of disposable nappies. *Arch Dis Child* 2002 Jan;86(1):28-9
- 9.-Swerdlow AJ, De Stavola BL, Swanwick MA, Maconochie NE: Risks of breast and testicular cancers in young adult twins in England and Wales: Evidence on prenatal an genetic aetiology. *Lancet* 1997, 350 : 1723-1728
- 10.-Weir HK, Marrett LD, Kreiger N, Darlington GA, Sugar L. Pre-natal and peri-natal exposures and risk of testicular germ-cell cancer. *Int J Cancer* 2000 Aug 1;87(3):438-43
- 11.-Hansen J. Risk for testicular cancer after occupational exposure to plastics. *Int J Cancer* 1999 Sep 9;82(6):911-2
- 12.-Oliver RT.. Germ cell cancer of the testis. *Curr Opin Oncol* 1998 May;10(3):266-72
13. Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WL. Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases. *Cancer* 1976;37:2359.
14. Robboy SJ, Scully RE. Ovarian teratoma with glial implants on the peritoneum: an analysis of 12 cases. *Hum Pathol* 1970;1:643.
15. Muller J, Skakkebaek NE, Nielson OH. Cryptorchidism and testis cancer: atypical infantile germ cells followed by carcinoma in situ and invasive carcinoma in adulthood. *Cancer* 1984;54:629.
16. G. Tellum. Endodermal sinus tumors of the ovary and testis: comparative

morphogenesis of the so-called mesonephroma ovarii (Schiller) and extra-embryonic(yolk sac-allantoic) structures of the rat's placenta *Cancer* 1959, 12: 1092.

17. E.P. Hawkins, M.J. Finegold, and H.K. Hawkins. Nongemmatous malignant germ cell tumors in children: a review of 89 cases from the Pediatric Oncology Group,1971-1984 *Cancer* 1986, 58: 2579-2584.

18.- J.R. Mann, D. Pearson, and A. Barrett. Results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group's malignant germ cell tumor studies *Cancer* 1989, 63: 1657-1667.

19. J.R. Mann, F. Raafat, and K. Robinson. UKCCSG's germ cell tumour studies: improving outcome for children with malignant extracranial non-gonadal tumours carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective and less toxic than previous regimens *Med Pediatr Oncol* 1998, 30: 217-227.

20. N. Marina, J. Fontanesi, and L. Kun. Treatment of childhood germ cell tumors: review of the St. Jude experience from 1979 to 1988 *Cancer* 1992, 70: 2568-2575..

21.-Bethel CA, Mutabagani K, Hammond S, Besner GE, Caniano DA, Cooney DR. Nonteratomatous germ cell tumors in children. *J Pediatr Surg* 1998 Jul;33(7):1122-6

22.-Michael H, Lucia J, Foster RS, Ulbright TM. The pathology of late recurrence of testicular germ cell tumors. *Am J Surg Pathol* 2000 Feb;24(2):257-73

23. L.P. Dehner. Gonadal and extragonadal germ cell neoplasia of childhood *Human Pathol* 1983, 14: 493-511.

24.- H.J. Norris, H.J. Zirkin, and W.L. Benson. Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases *Cancer* 1976, 37: 2359-2372.

25. K.J. Bussey, H.J. Lawce, and S.B. Olson. 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: 134-146.

26. E.J. Perlman, B. Cushing, and E. Hawkins. Cytogenetic analysis of childhood endodermal sinus tumors: a Pediatric Oncology Group study *Pediatr Pathol* 1994, 14: 695-708.

27. L. Figueroa, I. Yu, and S.A. Heifetz . Childhood endodermal sinus tumors: DNA ploidy and prognosis *Modern Pathol* 1996, 9: 150A..

28. J.W. Oostermuis, B. de Jong, and C.J. Cornelisse. Karyotyping and DNA flow cytometry of mature residual teratoma after intensive chemotherapy of disseminated nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a report of two cases *Cancer Genet Cytogenet* 1986, 22: 149-157.

29. Z. Gibas, G.R. Prout, and J.E. Pontes. Chromosome changes in germ cell tumors of the testis *Cancer Genet Cytogenet* 1986, 19: 245-252.

30.- E.J. Perlman and D. Ho. Genetic analysis of childhood endodermal sinus tumors by comparative genomic hybridization *Mod Pathol* 1997, 10: 1581.

31. M.A. Riopel and E.J. Perlman. Genetic analysis of ovarian germ cell tumors by comparative genomic hybridization *Cancer Res* 1998, 58: 3105-3110.

- 32.-Schefer H, Mattmann S, Joss RA. Hereditary persistence of alpha-fetoprotein. Case report and review of the literature. *Ann Oncol* 1998 Jun;9(6):667-72
- 33.- Bartlett NL, Freiha FS, Torto FM. Serum markers in germ cell neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991;5:1245.
- 34.- Bloomer JR, Waldman TA, McIntire KR, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with non-neoplastic liver disease. *Gastroenterology* 1973;65:530.
- 35.-Petersen PH, von der Maase H, Jacobsen GK, Rorth M, von Eyben FE, Madsen EL, Blaabjerg O. Serum lactate dehydrogenase isoenzyme 1 and relapse in patients with nonseminomatous testicular germ cell tumors clinical stage I. *Acta Oncol* 2001;40(4):536-40
- 36.-Hartmann JT, Albrecht C, Schmoll HJ, Kuczyk MA, Kollmannsberger C, Bokemeyer C. Long-term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer. *Br J Cancer* 1999 May;80(5-6):801-7
- 37.-Mustieles C, Muñoz A, Alonso M, Ros P, Yturriaga R, Maldonado S, Otheo E, Barrio R. Related Articles. Male gonadal function after chemotherapy in survivors of childhood malignancy. *Med Pediatr Oncol.* 1995 Jun;24 (6):347-51.
- 38.-Aubier F, Flamant F, Brauner R, Caillaud JM, Chaussian JM, Lemerle J. Male gonadal function after chemotherapy for solid tumors in childhood. *J Clin Oncol* 1989 Mar; 7 (3): 304-309
- 39.-Johnson DH, Hainsoworth JD, Linde RB, Greco FA. Testicular function following combination chemotherapy with cis-platin, vinblastine and bleomycin. *Med Pediatr Oncol* 1984, 12 (4): 233-8
- 40.-Byrne J, Mulvihill JJ, Meyers MH et al: Effects of treatment on fertill in long term survivors of childhood or adolescent cancer. *N Engl J Med* 317: 1315-1321, 1987
- 41.-Lampe H, Horwich A, Norman A, Nicholls J, Deamaley DP: Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. *J. Clin Oncol* 1997;15:239-245
- 42.-Hartmann JT, Albrecht C, Schmoll HJ, Kuczyk MA, Kollmannsberger C, Bokemeyer C. Long-term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer. *Br J Cancer* 1999 May;80(5-6):801-7
- 43.-Geczi L, Gomez F, Horvath Z, Bak M, Kisbenedek L, Bodrogi I. Three-year results of the first educational and early detection program for testicular cancer in Hungary. *Oncology* 2001;60(3):228-34
- 44.-Hale GA, Marina NM, Jones-Wallace D, Greenwald CA, Jenkins JJ, Rao BN, Luo X, Hudson MM. Late effects of treatment for germ cell tumors during childhood and adolescence. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999 Mar-Apr;21(2):115-22
- 45.-Pizzocaro Giorgio, MD, Piva Luigi, MD, Salvioni, MD, Zanoni, MD, and Milani Angelo, MD. Cisplatin, etoposide, Bleomycin First line Therapy and early resection of residual Tumor in Far advanced germinal testis cancer. *Cancer* Nov 15, 1985
- 46.-Scott B, Saxman, David Finch, Rene Goning, and Lawrence H. Einhorn. Long-Term Follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin,

etoposide y cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: The Indiana University Experience. *Journal of clinical oncology*, vol 16, No 2 (february) 1998: pp 702-706.

47.-Han Xiao, Madhu Mazumdar, Dean F. Bajorin, Michael Sarosdy, Vaia Vlamis, Jacquelyn Spicer, Jay Ferrara, Gorge J. Bosl, and Robert J. Motzer. Long-Term Follow-up of Patients with good-risk germ cell Tumors Treated with etoposide and cisplatin. *Journal of Clinical Oncology*, vol 15, No 7 (July), 1997: pp 2553-2558

48.-Bajorin D, Sarosdy M, Pfister D et al: A randomized trial of etoposide + cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: A Multinstitutional study *J Clin Oncol* 11: 598-606, 1993..

49.-Horwich A, Sleiifer DT, Fossa SD, et al: Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide and carboplatin in good prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multinstitutional Medical Reserch Council/European Organization for Reserch and Treatment of cancer trial. *J Clin Oncol* 1997;15:1844-1852.

50.-Craig R Nichols, Paul J. Catalano, E. David Crawford, Nicholas J. Vogelzang, Lawrence H. Einhorn, and Patrick J. Loehrer Randomized Comparison of Cisplatin and Etoposide and either Bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors : An Eastema Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology group, and cancer and leukemia group B Study. *Journal of Clinical Oncology*, vol 16, No 4, 1998, pp 1287-1293.

51.-John A. McCaffrey, Madhu Mazumdar, Dean F. Bajorin, Gorge J. Bosl, Vaia Vlamis, and Robert J. Matzer Ifosfamide and cisplatin-containing Chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors: response and survival. *Journal of Clinical Oncology*, vol 15, No 7 (July), 1997: pp 2559-2563.

52.-Scheulen M, Niederle N, Hoffken K, et al: Ifosfamide/mesna alone or in combination with etoposide: Salvage therapy for pat4nts with metastasized nonseminomatous testicular cancer. *Proc. Am Soc Clin Oncol* 4:97, 1985.

53.-Wheeler B, Loehrer P, Williams S, et al: Ifosfamide in refractory male germ cell tumors. *J Clin Oncol* 4: 28-34, 1986.....Einhorn L, Weathers T, Loehrer P, et al: Second line chemotherapy with vinblastine, ifosfamide and cisplatin after initial chemotherapy with cisplatin, VP-16 and bleomycin (pvp-16B in disseminated germ cell tumors (TCG) *Proc Am Soc Clin Oncol* 11: 196, 1992.

54.-Loehrer PJ Sr, Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn LH. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998 Jul;16(7):2500-4

55.-Robert J. Motzer, Madhu Mazumdar, Dean F. Bajorin, Gorge J. Bosl, Peter Lyn, and Vaia Vlamis. High-Dose Carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous Bone Marrow Transplantation in first-line Therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *Journal of Clinical Oncology*, vol 15, No 7 (July) 1997: pp 2546-2552

56.-Flechon A, Rivoire M, Biron P, Droz JP. Importance of surgery as salvage treatment after high dose chemotherapy failure in germ cell tumors. *J Urol* 2001 Jun;165(6 Pt 1):1920-6

57.-Porcu P, Bhatia S, Sharma M, Einhorn LH. Results of treatment after relapse from high-dose chemotherapy in germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2000 Mar;18(6):1181-6.

58.-Bhatia S, Abonour R, Porcu P, Seshadri R, Nichols CR, Cometta K, Einhorn LH. High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000 Oct 1;18(19):3346-51

59.-Debono DJ, Heilman DK, Einhorn LH, Donohue JP: Decision analysis for avoid postchemotherapy surgery in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1997;15:1455-1464.

60.-Napier MP, Naraghi A, Christmas TJ, Rustin GJ. Long-term follow-up of residual masses after chemotherapy in patients with non-seminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer* 2000 Nov;83(10):1274-80

61.-Ronald of wit, Marloes Louwerens, Pieter H.M. de Mulder, Jap Verweij, Sjoerd Rodenhuis and Jan Schomagel Management of intermediate prognosis germ cell cancer results of a phase I/II study of taxol - BEP : *Cancer* 1999, 83: 831-833
62.-Bokemeyer C, Gerl A, Schoofski P, Harstreck A, Niederle N, Beyer J, Casper J, Schmoll HJ, Kanz L. Gemcitabine in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer. *J Clin Oncol* 1999 Feb;17(2):512-6

63.-Bhatia S, Abonour R, Porcu P, Seshadri R, Nichols CR, Cometta K, Einhorn LH. High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000 Oct 1;18(19):3346-51

64.-Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Meisner C, Harstreck A, Beyer J, Metzner B, Hartmann JT, Schmoll HJ, Einhorn L, Kanz L, Nichols C. First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/MIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumors: A multivariate and matched-pair analysis. *J Clin Oncol.* 1999 Nov;17(11):3450-6.

65.-Toner GC, Stockler MR, Boyer MJ, Jones M, Thomson DB, Harvey VJ, Oliver IN, Dhillon H, McMullen A, GebSKI VJ, Levi JA, Simes RJ. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ-cell tumours: a randomised trial. Australian and New Zealand Germ Cell Trial Group. *Lancet.* 2001 Mar 10;357(9258):739-45.

66.-International Germ Cell Cancer Collaborative Group : International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers- *Journal of Clinical Oncology*, vol 15, No2 (February), 1997:pp 594-603

67.- Lo Courto M, Lumia F, Alaggio R, Cechetto G et al. Malignant Germ Cell Tumors in Chilhood: Results of the First Italian Cooperative Study "TCG 91" *Med Pediatr Oncol* 2003;41:417-425

68.- GJ Bosl, NL Geller, D Bajorin, SP Leitner, A Yagoda, RB Golbey, H Scher, NJ Vogelzang, J Auman, and R Carey. A randomized trial of etoposide + cisplatin versus vinblastine + bleomycin + cisplatin + cyclophosphamide + dactinomycin in patients with good - prognosis germ cell tumors. *JCO* Aug 1 1988: 1231-1238

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
TUMORES GERMINALES MASCULINOS
EXPERIENCIA CLINICOTERAPEUTICA DEL I.N.P.**

- 1.-NOMBRE: _____ EDAD: meses _____
- 2.-REGISTRO: _____
- 3.-LUGAR DE ORIGEN: _____
- 4.-DIAGNOSTICO CLINICO: _____ FECHA: _____
- 5.-REPORTE DE HISTOPATOLOGIA: _____ FECHA: _____
- 1.-Alb (+), 2.-Alb (-), 3.-Cordon (+), 4.-Cordon (-), 5.-Ganglios (+), 6.-Ganglios (-)
- 6.-SINTOMAS AL DIAGNOSTICO:
- 1)AUMENTO DE VOLUMEN 2) DOLOR 3) FIEBRE 4) HALLAZGO A LA EF
- 5)ASTENIA.ADINAMIA 6)PERDIDA DE PESO
- 7.- GABINETE: POSITIVO (1), NEGATIVO (0), NO SE REALIZO (2)

CICLO	PREQX	POSTQX	CICLO _____	CICLO _____
USG ABDOMINAL				
TAC ABDOMINAL				
TAC PULMONAR				
USG TESTICULAR				

8.-ESTADIO:

9.-LABORATORIO:

	PRE/ POSQX	PRIMER	SEGUNDO	TERCER	CUARTO	QUINTO
AFP						
FB HGC						
QUIMIOS						

TRATAMIENTO:

10.-QUIMIOTERAPIA:

(1)SI (0)NO

cual: Ver cuadro previo

10.1.-TIPO

1) CISCA 2) PVB

3) VB4

4)ICE

10.2 cuantos cursos:

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ESTA TESIS NO ESTÁ
DE LA BIBLIOTECA

1)uno 2)dos 3)tres 4)cuatro 5)cinco

10.3 Requirió cambio de esquema

(1)SI (0)NO

1) CISCA 2) PVB 3) VB4 4)JICE

motivo _____

cuantos cursos:

1)uno 2)dos 3)tres 4)cuatro

5)cinco

11.-CIRUGIA:

(1)SI (0)NO FECHA

(1)UNILATERAL (2)BILATERAL

(1)DERECHO (2)IZQUIERDO (3)AMBOS

11.1-CUJAL

1) BIOPSIA 2) BAAF 3) RESECCION INCOMPLETA

4) RESECCION COMPLETA UNILATERAL 5) RESECCION COMPLETA

BILATERAL

6) ESCROTECTOMIA

11.2.-LUGAR DE REALIZACION

(1)INP (0)EXTRAINP

12.-METASTASIS:

(1)SI (0)NO

DONDE _____

13.2 CUANDO

13.-RESPUESTA AL TX:

1) RESPUESTA COMPLETA 2) BUENA RESPUESTA 50-90% 3)

RESPUESTA PARCIAL

4) MALA RESPUESTA 5) PROGRESION TUMORAL 6) SE DESCONOCE

14.-INICIO VIGILANCIA-

(1)SI (0)NO 15.1 CUANDO

15.-ESTADO ACTUAL:

1) VST 2) MCT 3) AST 4) ACT 5) VCT 6) MST

7)SE DESCONOCE

17.-FECHA DE ULTIMA CONSULTA:

17.1.MOTIVO: _____

16.-OTROS MOTIVOS DE INTERNAMIENTOS

1)NEUTROPENIA Y FIEBRE 2)SEPSIS 3)BNM 4)GEPI

5)otros _____

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN