



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Instituto Mexicano del Seguro Social

División de Estudios de Posgrado

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría

Para obtener el grado de Especialidad en Pediatría

Factores pronóstico y supervivencia de los pacientes pediátricos con tumores germinales de testículo atendidos en el Hospital de Pediatría CMN SXXI

Tesista

Kristelle Mariane Caldera Mejía

Residente de Pediatría

Krissma711@hotmail.com

Celular: 3339562952

Tutor

Ana Paulina Rioscovian Soto

Médico adscrito al servicio de Oncología HP CMN SXXI

anapaulinars@hotmail.com

Celular 5537310046



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ÍNDICE

RESUMEN	3
JUSTIFICACIÓN.....	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
HIPÓTESIS.....	15
OBJETIVOS.....	16
MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
TABLA DE VARIABLES	20
ASPECTOS ÉTICOS	23
RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN.....	31
CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFÍA.....	35

RESUMEN

TÍTULO: Factores pronóstico y supervivencia de los pacientes pediátricos con tumores germinales de testículo atendidos en el Hospital de Pediatría CMN SXXI.

INTRODUCCIÓN: Los tratamientos actuales del cáncer testicular han disminuido la mortalidad. El pronóstico se relaciona con aspectos histológicos, moleculares y al grupo de edad de éstos pacientes.

OBJETIVO: Determinar factores pronósticos asociados a la supervivencia en pacientes con tumores testiculares del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero de 2014 a diciembre de 2019.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se incluyeron todos los pacientes con tumor germinal de testículo diagnosticados y manejados por el servicio de Oncología del Hospital de pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el período comprendido entre enero de 2014 a diciembre de 2019. Se revisaron expedientes registrando edad, estadio clínico, histología, marcadores tumorales y supervivencia.

RESULTADOS: Durante el período de estudio de enero de 2014 a diciembre 2019 se registraron un total de 25 pacientes con diagnóstico de tumor de células germinales de testículo. La presentación histopatológica más frecuente fue tumor de células germinales de tipo no seminoma, dentro de sus variantes el 52% fue tumor germinal mixto, seguido de tumor de senos endodérmicos con un 28%, teratoma maduro 8%, teratoma inmaduro 4%, tumor de células de Leydig, así como seminoma puro con 4%. Durante el período de observación de 60 meses, la tasa de supervivencia global a 5 años fue de 92%. La mayor supervivencia fue en los pacientes con estadio I (32%), estadio IV (24%), estadio II (20%), y finalmente estadio III (16%) La edad se reportó como un factor significativo con una supervivencia del 100% en pacientes prepuberales.

CONCLUSIONES: Del estudio que se realizó se puede concluir que la supervivencia es alta en nuestro hospital, similar a la reportada en la literatura internacional. Los nuevos manejos multidisciplinarios han permitido mejorar la calidad de vida de éstos pacientes, así como los marcadores tumorales son determinantes en su seguimiento.

ANTECEDENTES

Los tumores de células germinales son neoplasias que se desarrollan a partir de las células germinales primordiales del embrión humano las cuales estaban destinadas a formar el ovario o el testículo. (1) Éstas células contienen el potencial para producir todas las estructuras somáticas (embrionarias) y de soporte (extraembrionarias) de un embrión en desarrollo. Los tumores de células germinales pueden ser gonadales o extragonadales; ser indiferenciados o mostrar diferenciación embrionaria o extraembrionaria. (2)

En México las neoplasias son la segunda causa de mortalidad en pacientes menores de 15 años. Los tumores de células germinales ocupan aproximadamente el 2-3% de las neoplasias malignas de la infancia. La incidencia de los tumores germinales es de 2.5 por millón en niños blancos y 3.0 por millón en afroamericanos menores de 15 años, manteniendo una relación hombre: mujer de 1.0:1.1

De acuerdo con un estudio realizado en México la incidencia de tumores germinales varía entre 2.8 y 11% del total de neoplasias infantiles. En forma específica, los gonadales son los más frecuentes (40 y 50% del total de tumores de células germinales). Presenta dos picos mayores según el grupo etario, 1.82 % en el grupo de menores de un año a 4 años y un 0.9 % en el grupo de 10 a 14 años. (3)

No hay diferencias en la incidencia de los tumores testiculares de células germinales, por localización o histología en pacientes hispanos y no hispanos en menores de un año hasta los 9 años. Tampoco existe diferencia en el grupo de 10 a 19 años. Se ha observado una mayor incidencia en tumores mixtos en pacientes hispanos en el grupo de 10-19 años. (4,34)

Según la Organización Mundial de la Salud, los tumores germinales se dividen en 2 grupos: seminomas y no seminomas. El 50% de los tumores son seminomas puros y el 15% son mixtos. Los tumores no seminomatosos incluyen los subtipos histológicos de senos endodérmicos, coriocarcinoma, carcinoma embrionario y teratoma maduro e inmaduro. Y los tumores seminomatosos incluyen: seminoma puro, anaplásico, espermatoocítico y trofoblástico. (5,6)

TUMORES TESTICULARES

Los tumores germinales testiculares ocurren en la infancia y en la edad adulta. En general, se diagnostican en adolescentes y adultos jóvenes y representan el tumor sólido más frecuente en hombres. Los tumores germinales de testículos postpuberales se comportan más agresivos que en la etapa prepuberal.

Representan el 2% de las neoplasias en Pediatría, el 75% son de origen germinal y de éstos, el más frecuente es el tumor de senos endodérmicos. El 85% de los casos se diagnostica en estadio I, la supervivencia es del 85% la cual se correlaciona con la edad al diagnóstico.

Embriogénesis

Los tumores de células germinales comparten una célula común, la célula germinal primordial, aun así, siguen siendo un grupo heterogéneo de tumores. Las variaciones dependen de la edad, sitio de presentación, histopatología y potencial de malignidad, así como del género, aberraciones genéticas y localización de la clona. Sin embargo, son necesarias para el entendimiento del desarrollo de éstos tumores. (7)

El debate acerca de la heterogenicidad de éstos tumores recae en que se considera que los teratomas extragonadales se originan de las células madre de la línea media. Por otra parte, hay evidencia de que ambos tumores gonadales y extragonadales, se originan de células germinales primordiales en diferentes etapas de desarrollo. (8)

La célula germinal primordial aparece por primera vez en el saco vitelino extraembrionario en la semana 4 de gestación. Hacia la semana 5, las células germinales migran a través del mesenterio hacia la cresta gonadal. Esta migración parece estar mediada por el receptor c-kit y su ligando, el factor de células madre. El factor se expresa con un gradiente desde el saco vitelino hacia la cresta gonadal, guiando a las células a través de la cresta. (9)

El destino de las células germinales cuando alcanzan la cresta gonadal depende del sexo del individuo. Durante un breve período, entre la semana 6 y 7 un gen del cromosoma Y (gen SRY) inicia la diferenciación masculina. La diferenciación testicular se manifiesta por el desarrollo de los cordones sexuales en la séptima semana de gestación. Las células germinales primordiales habitan los cordones sexuales y se mantienen en mitosis detenida hasta la pubertad. Las glándulas sexuales contienen tres tipos de células con potencial neoplásico: las células

germinales que producen tumores de células germinales, las células de los cordones sexuales que desarrollan tumores estromales como los tumores testiculares de Sertoli o Leydig, y las células del epitelio celómico que desencadenan tumores de ovario: serosos, mucinosos, endometrioides, tumor de células claras, tumor de células transicionales, tumor de células escamosas, tumores epiteliales mixtos, carcinomas indiferenciados en la etapa de adulto. (10)

Presentación clínica

Generalmente, los pacientes con tumores testiculares presentan aumento de volumen escrotal, irregular y no doloroso; si bien es cierto que no transiluminan, el 20% puede asociarse a hidrocele, 20% con hernia inguinal. Debe excluirse el diagnóstico de quistes y, en especial, cuando se presenta dolor agudo, torsión testicular. (11) El examen físico debe incluir la búsqueda de signos de virilización. Cerca del 90% de los tumores germinales de testículo se encuentran localizados en el momento del diagnóstico, la vía de diseminación es linfática en los tumores del saco vitelino y hematógena en los tumores de trofoblasto.

Diagnóstico y tratamiento

El estudio de imagen de elección es el ultrasonido Doppler, que identifica la presencia, tamaño, y localización exacta de la masa, pero no diferencia entre lesiones malignas o benignas. Aun así, algunos tumores tienen características ultrasonográficas específicas, como los quistes epidermoides y el teratoma. Si se confirma la presencia de un tumor maligno es necesario la búsqueda de metástasis retroperitoneales y pulmonares con tomografía. (12)

En el pasado, el manejo de los tumores testiculares prepuberales se basaba en la experiencia de los adultos con un tratamiento radical, actualmente recomendado cuando la Alfafetoproteína se encuentra elevada.

Por la alta incidencia de tumores benignos en niños prepuberales (teratomas y quistes epidermoides), con marcadores tumorales negativos y poca probabilidad de recurrencia local y de extensión, la orquiectomía parcial es un tratamiento atractivo y debe considerarse en este grupo de edad. (13,14)

De acuerdo con los hallazgos clínicos y quirúrgicos se determinó un sistema de estadificación de los tumores germinales de testículo con el Grupo Oncológico Pediátrico (POG)

Estadio I: tumor confinado a testículo(s); resección completa por orquiectomía inguinal alta u orquiectomía transescrotal sin derrame. Sin evidencia clínica,

radiográfica o histológica de enfermedad extragonadal. Marcadores tumorales normales después del descenso apropiado de acuerdo con la vida media. Los pacientes con marcadores normales o desconocidos al diagnóstico requieren de disección de ganglios retroperitoneales ipsilaterales.

Estadio II: Orquiectomía transescrotal con derrame grueso del tumor. Enfermedad microscópica en escroto o alta en el cordón espermático (< 5 cm) del cabo proximal. Infiltración a ganglios linfáticos retroperitoneales (< 2 cm). Incremento de los marcadores tumorales después de vida media apropiada.

Estadio III: Infiltración a ganglios linfáticos retroperitoneales (> 2cm) Infiltración no visceral o extraabdominal.

Estadio IV: Metástasis a distancia, incluido hígado.

Los dos principales tipos de tumores germinales en testículo son: (15)

- Seminomas
- No seminomas dentro de los cuales se encuentra en carcinoma embrionario, carcinoma del saco vitelino, coriocarcinoma y/o teratoma

Seminomas

Los seminomas tienen un patrón de crecimiento e infiltración más lento que los no seminomatosos. Los dos subtipos más importantes de éstos tumores son el seminoma clásico (típico) y el seminoma no espermatocítico. El seminoma clásico representa más del 95% y generalmente ocurre en pacientes entre los 25 y 45 años. El seminoma espermatocítico tiene una edad promedio de diagnóstico de 65 años. El patrón de crecimiento es lento y menos invasivo que el seminoma clásico. (16,17)

No seminomas

Éstos tumores germinales se presentan generalmente en hombres adolescentes y antes de los 30 años. Los cuatro patrones histológicos son:

1. Carcinoma embrionario
2. Carcinoma del saco vitelino (tumor de senos endodérmicos)
3. Coriocarcinoma
4. Teratoma

La mayoría de éstos tumores son mixtos (en algunas ocasiones con componente seminomatoso) pero no cambia el manejo ni el tratamiento que se ofrece. (18)

Coriocarcinoma embrionario: éste tipo de neoplasia se presenta en 40% de los pacientes con tumores testiculares, sin embargo, el patrón embrionario puro solo se presenta en 3-4% de los pacientes. Tiene un patrón de crecimiento rápido y son

altamente invasivos. Presentan elevación de alfafetoproteína y hormona gonadotropina coriónica humana.

Tumor de saco vitelino: reciben su nombre debido a que sus células asemejan a las del saco vitelino del embrión. Es la forma más común de cáncer testicular en los pacientes pediátricos. Generalmente tienen una evolución favorable y responden adecuadamente a la quimioterapia, aun si son metastásicos. Presentan elevación de la alfafetoproteína. (19,20)

Teratoma: son tumores de células germinales con áreas que al observarse al microscopio muestran las tres capas de embrión en desarrollo: endodermo, mesodermo y ectodermo. Los teratomas puros no elevan la alfafetoproteína o la hormona gonadotropina coriónica. La mayor parte del tiempo se presentan de forma mixta. (21)

Existen tres tipos de teratomas:

- Maduro: son tumores formados por células similares a las células del adulto. Raramente invaden los tejidos vecinos y a distancia. Generalmente desaparecen después de tratamiento quirúrgico.
- Inmaduro: son tumores menos diferenciados y las células se parecen a las del embrión en sus inicios. Con alto riesgo de metástasis y recurrencia aún después de tratamiento.
- Con componentes malignos: contiene uno o más tumores malignos de células germinales; coriocarcinoma, germinoma, carcinoma embrionario, tumor de senos endodérmicos en adición al tejido maduro o inmaduro.

BIOMARCADORES

En un esfuerzo por determinar biomarcadores específicos que puedan orientar el diagnóstico, vigilancia de la progresión o recurrencia y la respuesta terapéutica se han realizado diferentes investigaciones. Actualmente existen 3 biomarcadores relativamente específicos y sensibles empleados en el diagnóstico, pronóstico y vigilancia del tumor testicular.

Esos marcadores incluyen la alfafetoproteína (AFP), gonadotropina coriónica humana (HCG) y la deshidrogenasa láctica (DHL). De acuerdo con los niveles séricos de estos marcadores, el Consenso del Grupo Internacional de Cáncer de células germinales, los clasifica en pronóstico: bueno, intermedio y malo de acuerdo

con la localización del tumor primario, niveles de marcadores séricos, presencia de metástasis extrapulmonares. (22,23)

Alfafetoproteína

Es la proteína sérica más temprana y predominante en el feto, llega a su pico máximo de concentración a las 12-14 semanas de gestación y desciende gradualmente hasta alcanzar los niveles normales del adulto menores a 10ng/dl aproximadamente al año. Mientras los niveles de alfafetoproteína descienden, la albúmina se convierte en la principal proteína de unión del suero. Al inicio de la embriogénesis, el saco vitelino produce alfafetoproteína y después los hepatocitos y el tracto gastrointestinal. Los niveles elevados de alfafetoproteína en pacientes con tumor de células germinales indican la presencia de componentes malignos, específicamente, senos endodérmicos o carcinoma embrionario. La vida media de la alfafetoproteína es de 5 a 7 días. Los niveles altos de alfafetoproteína no son necesariamente indicativos de progresión tumoral, un alza abrupta puede ser secundaria a lisis tumoral inducida por quimioterapia (24).

En pacientes adultos niveles mayores de 1000 ng/dl se consideran de mal pronóstico y un descenso poco significativo de la alfafetoproteína durante la quimioterapia prequirúrgica se relaciona con el pronóstico. Sin embargo, no hay estudios concluyentes en niños. La elevación de alfafetoproteína sérica se observa en el 40-60% de los pacientes con tumores testiculares de tipo no seminomas. Los seminomas no producen alfafetoproteína. En los pacientes que presenten niveles elevados de alfafetoproteína se debe considerar la existencia de un tumor mixto, a menos que exista una explicación a la elevación de ésta, como sería una enfermedad hepática

Fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica humana

La elevación de la subunidad beta de la GCH se encuentra en aproximadamente 14% de los pacientes con seminoma puro estadio I previo a la orquiectomía y en cerca del 50% de los pacientes con seminoma metastásico. Aproximadamente 40-60% de los pacientes con tumores testiculares de tipo no seminomas tienen GCH beta elevada. (25,26,27)

Deshidrogenasa láctica

La Deshidrogenasa láctica es un marcador menos específico, ya que puede estar elevado en patologías diferentes al cáncer, pero tiene un valor pronóstico

independiente en estadios avanzados. Niveles altos de deshidrogenasa láctica se han reportado en aproximadamente 80% de seminomas avanzados y 60% no seminomas. (28)

Se realizó un estudio en 499 pacientes con tumores testiculares germinales bajo vigilancia posterior a orquiectomía o después de tratamiento en estadio II o III reportando que 7.7% de los pacientes tuvieron elevaciones de Deshidrogenasa láctica no relacionadas al cáncer; y sólo 1.4% se relacionó a la enfermedad oncológica. En 15 recaídas, la deshidrogenasa láctica se elevó en 6 casos siendo el primer dato de recaída.

Los valores de deshidrogenasa láctica en Pediatría se reportan de la siguiente forma:

- Menores de 1 año: 170 a 580 U/L
- De 1 a 9 años: 150 a 500U/L
- De 10 a 19 años: 120 a 330 U/L

Así se han definido grupos de riesgo pronóstico de acuerdo con el valor de Deshidrogenasa láctica determinada: riesgo bajo más de 1.5 veces su valor normal, riesgo intermedio 1.5 a 10 veces su valor normal, riesgo alto más de 10 veces su valor normal.

Factores de riesgo

Diferentes factores de riesgo se asocian con el desarrollo de tumores testiculares. Incluyendo, historia previa de tumor germinal, criptorquidia, disgenesia testicular, síndrome de Klinefelter (30). Factores ambientales como exposición materna al humo de tabaco, IMC, y la dieta también se relacionan con riesgo elevado de cáncer testicular. (29).

La criptorquidia se considera un factor de riesgo asociado, cuatro o cinco veces mayor riesgo que en la población normal, al desarrollo de cáncer testicular. Se han determinado dos posibles mecanismos; alteración primaria del desarrollo testicular con persistencia de formas inmaduras de células germinales que desarrollan el carcinoma in situ y, por otro lado, la diferencia de temperatura entre el lecho escrotal y la cavidad abdominal que podría alterar el desarrollo del testículo. El tumor más frecuente en el testículo no operado es el seminoma (74%). En los varones con criptorquidia unilateral el 85-90% de los tumores se produce en el testículo criptorquídic. Después de la orquidopexia el 63% de los tumores malignos

desarrollados son no seminomas, de ello se deduce que la orquidopexia parece disminuir el riesgo de seminoma.

Tamaño tumoral

Los factores pronósticos para un seminoma típico incluyen el tamaño del tumor primario y la invasión testicular. De acuerdo con diferentes estudios se encontró que los tumores menores de 3 cm tenían un (94%) de supervivencia, entre 3- 6cm (82%) y mayores a 6 cm 64%. (30)

Invasión linfática y vascular

La invasión linfática del tumor primario ha demostrado ser el factor pronóstico más consistente para el estadio I en tumores germinales no seminomatosos. Se ha demostrado que la invasión linfática es un factor de mal pronóstico ya que el 62% de los pacientes presentan metástasis distantes y 46% presentan recaída. (31)

La invasión vascular también es un factor pronóstico de recaída.

Existen dos modelos de predicción para el cáncer testicular: estadificación y estratificación de riesgo en pacientes con metástasis a distancia y/o masas retroperitoneales.

El pronóstico para los pacientes con tumores germinales de testículo se determina por los siguientes factores:

Histología (seminoma vs no seminoma)

La extensión del tumor (confinado al testículo, involucro de ganglios retroperitoneales, metástasis linfáticas a distancia o pulmonares, metástasis viscerales no pulmonares)

Para los seminomas, el grado de elevación de los marcadores tumorales.

El Grupo Internacional de Cáncer de Células Germinales (IGCCCG, International Germ Cell Cancer Collaborative Group) definió un sistema de factores pronóstico basado en el estadio de tumores metastásicos germinales que los clasifica en seminomas de buen pronóstico y pronóstico intermedio, así como tumores no seminomatosos de buen, intermedio y mal pronóstico.

El sistema toma en cuenta la presencia de ganglios retroperitoneales, metástasis pulmonares y a otros órganos, niveles de alfafetoproteína, deshidrogenasa láctica y hormona gonadotropina coriónica fracción beta e histología. (32,33,35,36,37)

JUSTIFICACIÓN

El Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI es un centro de concentración de pacientes pediátricos oncológicos, de diferentes zonas geográficas de la República Mexicana.

Los grandes avances en el tratamiento del cáncer testicular durante la segunda mitad del último siglo han permitido disminuir la mortalidad asociada a ésta patología. Diversos estudios muestran un incremento en la incidencia en pacientes pediátricos. Existen pocos reportes en cuanto al estudio de los tumores testiculares en población pediátrica, y la gran mayoría se relaciona con aspectos demográficos de los pacientes. Un estudio realizado por Kaatsch y colaboradores desde 1987 a 2011 en Estados Unidos y publicado en enero de 2015, revela las localizaciones más frecuentes de los tumores germinales en niños, así como histología con excelentes tasas de supervivencia. En nuestro país no existen datos acerca de estas neoplasias por lo cual se considera de suma importancia realizar estudios para establecer precedentes y conocer las características de los pacientes de éste padecimiento oncológico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los tumores testiculares son neoplasias que afectan en su mayoría a pacientes jóvenes, la evidencia acerca de la supervivencia de los pacientes pediátricos y los factores a los cuales ésta se encuentra asociada es escasa y no existe un registro en nuestro país.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son los factores pronósticos asociados a la supervivencia en pacientes pediátricos con tumor germinal de testículo?

HIPÓTESIS

La supervivencia de los pacientes con tumores germinales testiculares será del 90% basada en los reportes internacionales de supervivencia global para los pacientes con ésta patología.

Los factores pronósticos que se asocian a supervivencia alta son: la edad menor a tres años y valores de marcadores tumorales en el caso de deshidrogenasa láctica menor a 400 UI y alfafetoproteína menor a 1000 ng/dl al diagnóstico.

OBJETIVOS PRINCIPAL

1. Determinar los factores pronósticos que se asocian con la supervivencia en pacientes con tumores germinales testiculares del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

2. Determinar el porcentaje de supervivencia en los pacientes con tumores testiculares del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero de 2014 a diciembre de 2019.

MATERIAL Y MÉTODOS

Universo de estudio: Se incluyeron todos los pacientes con tumor germinal de testículo diagnosticados y manejados por el servicio de Oncología del Hospital de pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el período comprendido entre enero de 2014 a diciembre de 2019

Lugar de estudio: El estudio se realizó en el Servicio de Oncología de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

Período de estudio reportado: enero de 2014 a diciembre de 2019.

Tipo de estudio: longitudinal, observacional, descriptivo y retrospectivo.

Descripción general del estudio: Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes con tumor germinal de testículo diagnosticados y manejados de enero de 2014 a diciembre de 2019 por el servicio de Oncología del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, se registró edad al momento del diagnóstico, estadio clínico-patológico de acuerdo con la estadificación propuesta por el COG, la histología, los marcadores tumorales, el tratamiento recibido, así como tiempo de supervivencia a los 12 y 60 meses.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes masculinos con diagnóstico de tumor germinal de testículo
- Edad entre 1 mes y 17 años
- Pacientes que fueron diagnosticados, tratados y se mantuvieron en vigilancia por el servicio de Oncología de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no contaron con expediente clínico completo
- Pacientes que no contaron con reporte histopatológico
- Pacientes que no contaron con determinación sérica de marcadores tumorales

Análisis estadístico

Para variables cuantitativas continuas: medida de tendencia central (mediana) y de dispersión (mínimos, máximos).

Para variables cualitativas: Frecuencias simples

VARIABLES

Nombre	Tipo	Categoría	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
Tiempo De supervivencia	Dependiente	Cuantitativa continua	Tiempo en el que permanecen vivos los pacientes después del diagnóstico de la enfermedad en cuestión.	Tiempo en el que permanecen vivos los pacientes después del diagnóstico de tumor germinal de testículo.	Meses
Tipo Histológico de tumor germinal de testículo	Independiente	Cualitativa nominal	Diferenciación y tipo predominante celular de un tejido en su evaluación microscópica.	Se registró el tipo histológico descrito en el reporte de patología.	Mixto Seminoma Senos endodérmicos Teratoma Células de Leydig.
Estadio clínico-quirúrgico	Independiente	Cualitativo ordinal	Clasificación clínica patológica de una enfermedad	Clasificación utilizada por el COG de acuerdo con hallazgos clínicos y quirúrgicos	Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV
Edad al diagnóstico	Universal	Cuantitativa discreta	Diferencia de tiempo que hay entre la fecha al momento de diagnóstico y la fecha de nacimiento	Años de vida	Años
Alfafetoproteína	Independiente	Cuantitativa continua	Proteína sérica producida por el saco vitelino durante el inicio de la embriogénesis y posteriormente por	Marcador tumoral específico de tumores no seminomas	Nanogramos por mililitro Ng/ml

			hepatocitos y tracto gastrointestinal		
Deshidrogenasa láctica	Independiente	Cuantitativa continua	Enzima catalizadora pertenece al grupo de las oxidoreductasas. Cataliza la reacción de reducción de piruvato a lactato. Presente en diferentes tejidos del cuerpo mayormente en corazón, hígado, riñones, músculos, cerebro, pulmón, eritrocitos.	Marcador tumoral inespecífico que en algunos casos muestra recaída o enfermedad metastásica	Unidades internacionales por litro
Beta-GHC	Independiente	Cuantitativa continua	Hormona glicoproteína producida por el embrión, sincitiotrofoblasto y glándula pituitaria.	Marcador tumoral específico de tumores de células germinales, seminomas y coriocarcinomas.	Miliunidades internacionales por mililitro.
Tipo de Tratamiento	Independiente	Cualitativa nominal	Tratamiento dirigido contra enfermedad concreta.	Se registra plan terapéutico	Quimioterapia Cirugía Quimioterapia y cirugía

RECURSOS

Recursos físicos: Se utilizaron los recursos físicos con que cuenta el hospital sede de la investigación para la atención integral de los pacientes con tumor testicular.

Recursos Humanos: Participaron en el estudio el tesista residente de 3er año de Pediatría Médica y la Tutora del estudio Pediatra Oncóloga adscrita al servicio de Oncología HP CMNSXII.

Recursos Financieros: No se requirieron recursos adicionales a los ya disponibles para la atención cotidiana de éstos pacientes.

ASPECTOS ÉTICOS

Apegado a los principios emanados de la 18ª asamblea médica de Helsinki, Finlandia en 1964 y de las modificaciones hechas por la propia asamblea en Tokio, Japón en 1975 en donde se contempla la investigación médica (Investigación Clínica). Acorde con el reglamento del Instituto Mexicano del Seguro Social y la Ley de los Estados Unidos Mexicanos en su artículo 17, se establece, que de acuerdo con la naturaleza del estudio es un tipo I por ser retrospectivo sin riesgo para el paciente por lo que no requiere de firma de carta de consentimiento informado por parte del paciente ya que solo se revisó para el análisis el expediente clínico.

CONFIDENCIALIDAD Y TIEMPO DE RESGUARDO

Para salvaguardar los principios éticos básicos respetando en todo momento se protegerá la información obtenida, todos los resultados serán utilizados cuando se requieran y, en caso de publicar los resultados, no serán revelados los datos personales, privacidad y confidencialidad de los datos utilizados.

El resguardo y archivo de la información se mantendrá por tres años y se conservaran en el archivero de la Jefatura de Servicio del Hospital Sede de estudio.

Responsable del resguardo: Investigador principal Dra. Ana Paulina Rioscovian
Numero de registro R-2014-3603-53.

RESULTADOS

Durante el período de estudio ingresaron al servicio de Oncología del Hospital sede del trabajo en total 222 pacientes con tumores germinales de los cuales 36 pacientes (16%) se diagnosticaron con tumor de testículo, y de estos 27 cumplieron los criterios de selección, se eliminaron 2 por falta de medición de los marcadores tumorales, por lo que el grupo final, lo constituyeron 25 niños.

En la tabla 1 se puede observar una mediana de 5 años, con rangos de edad desde 7 meses a 17 años, se detectó con mayor frecuencia en adolescentes con una edad alrededor de 15 años siendo éste un 24% de la población del estudio (6/25).

Tabla 1. Clasificación por edad Niños Con Tumor Testicular (N=25)

EDAD PEDIÁTRICA	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
LACTANTE	8	32
PREESCOLAR	5	20
ESCOLARES	1	4
ADOLESCENTES	11	44
TOTAL	25	100

Con respecto al estadio en el que se encontraban los pacientes al diagnóstico, en la tabla 2, se describe que 32% se encontró en estadio I, seguido del 28% en estadio IV, el resto de los pacientes en otros estadios.

Tabla 2. Estadio de Tumores Testiculares Malignos en la Infancia de acuerdo con COG (N=25)

ESTADIO	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE (%)
I	8	32
II	5	20
III	5	20
IV	7	28
TOTAL	25	100

En la Tabla 3, se describe la histología encontrada de los cuales el 52% tuvieron diagnóstico de tumor germinal mixto, en el 28% la estirpe reportada fue senos endodérmicos, el 20% restante correspondieron a otros tipos histológicos.

Tabla 3. Estirpe Histológica de Tumor Testicular en Niños (N=25)

TIPO DE TUMOR	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE (%)
TUMOR DE SENOS ENDODÉRMICOS	7	28
TUMOR GERMINAL MIXTO	13	52
TERATOMA MADURO	2	8
TERATOMA INMADURO	1	4
TUMOR DE CÉLULAS DE LEYDIG	1	4
SEMINOMA PURO	1	4
TOTAL	25	100

El estudio y cuantificación de los marcadores tumorales incluyó tres: alfafetoproteína, fracción beta de hormona gonadotropina coriónica humana, así como deshidrogenasa láctica, cuyas cifras se muestran en la tabla.

En la tabla 4 se reportan los marcadores tumorales al diagnóstico, al año y a los 5 años de alfafetoproteína al diagnóstico 25 pacientes presentaron un valor mínimo de 0.96, valor máximo de 18,465, al año se contaron con 23 pacientes reportándose valor mínimo de 0.6, valor máximo de 115 y a los cinco años valor mínimo de 0.6 con una máxima de 132.

Tabla 4. Niveles de AFP ng/ml en tumores testiculares en niños (N=25)

	AFP AL DIAGNÓSTICO	AFP AL AÑO PQ	AFP A LOS 5 AÑOS
MÍNIMO	0.96	0.60	0.60
MÁXIMO	18,465.00	115	132
MEDIANA	4.48	2.51	1.88

En la tabla 5 en cuanto a los niveles de fracción beta de hormona gonadotropina coriónica humana (HGCH); los 25 pacientes presentaron al diagnóstico un valor mínimo de 0, valor máximo de 4,017, al año se contaron se reporta un valor mínimo de 0.1, valor máximo de 1,315 y a los cinco años valor mínimo de 0.1 con una máxima de 1,275.

Tabla 5. Niveles de HGCH mUI/ml en tumores testiculares en niños (N=25)

	HGCH AL DIAGNÓSTICO	HGCH AL AÑO	HGCH A LOS 5 AÑOS
MÍNIMO	0.0	0.1	0.1
MÁXIMO	4,017	1,315	1.275
MEDIANA	0.1	0.1	0.1

En la tabla 6 en la determinación de DHL, 25 pacientes al inicio del diagnóstico tuvieron un mínimo de 212 y un máximo de 787. Al año 23 pacientes presentaron valor mínimo de 219 y valor máximo de 679, a los 5 años presentaron un valor mínimo de 189, valor máximo de 1365.

Tabla 6. Niveles de DHL U/L en tumores testiculares en niños (N=25)

	DHL AL DIAGNÓSTICO	DHL AL AÑO	DHL A LOS 5 AÑOS
MÍNIMO	212	219	189
MÁXIMO	787	679	1365
MEDIANA	423	448	423

En lo que respecta al tratamiento de los 25 pacientes el 8% recibió quimioterapia con Cisplatino, Etopósido y Bleomicina (PEB), el 24% recibió tratamiento quirúrgico únicamente y el 68% recibió ambos tratamientos.

Tabla 7. Tipo de Tratamiento en Tumores Testiculares en niños (N=25)

TIPO DE TRATAMIENTO	Número de pacientes	Porcentaje %
QUIMIOTERAPIA	2	8
CIRUGÍA	6	24
QUIMIOTERAPIA Y CIRUGÍA	17	68

En la tabla 8 se reporta la supervivencia al año y a los cinco años del diagnóstico la cual fue del 92%.

Tabla 8. Supervivencia global al año y 5 años posteriores al diagnóstico (N=25)

	Número de pacientes	Porcentaje %
VIVO	23	92
MUERTO	2	8
TOTAL	25	100

Con relación al estadio y a la supervivencia al año y cinco años de detección diagnóstica, ésta fue menor en el estadio III y IV lo cual se muestra en la tabla 9.

Tabla 9. Supervivencia global al año y 5 años en relación con el Estadio (N=25)

ESTADIO	VIVO/MUERTO	MORTALIDAD
I	8/0	0%
II	5/0	0%
III	4/1	4%
IV	6/1	4%

En cuanto a la histología en la tabla 10 se observa menor supervivencia al año y cinco años del diagnóstico en los pacientes con tumor germinal mixto.

Tabla 10. Supervivencia al año y 5 años en relación con la histología (N=25)

HISTOLOGÍA	VIVO/MUERTO	MORTALIDAD
TUMOR DE SENOS ENDODÉRMICOS	7/0	0%
TUMOR GERMINAL MIXTO	11/2	8%
TERATOMA MADURO	2/0	0%
TERATOMA INMADURO	1/0	0%
TUMOR DE CÉLULAS DE LEYDIG	1/0	0%
SEMINOMA PURO	1/0	0%

En la tabla 11, se describe las características de los dos pacientes que fallecieron, donde destaca que los marcadores tumorales eran normales, pero la estirpe y estadio clínico eran de mal pronóstico.

Tabla 11. Características de pacientes que fallecieron durante estudio (N=2)

PACIENTE	CASO 1	CASO 2
EDAD AL DIAGNÓSTICO	15 años	15 años
DATOS CLÍNICOS	Aumento de volumen escrotal, masa palpable no dolorosa	Masa palpable de bordes irregulares
HISTOLOGÍA	Tumor germinal mixto testículo derecho E IV	Tumor germinal mixto testículo derecho E III
AFP	44.81-22.46 ng/ml	11.72-2.39 ng/ml
HGCB	0.1-0.2 mUI/ml	222-0.1 mUI/ml
DHL	358-320 U/L	443-349 U/L
TRATAMIENTO RECIBIDO	Orquiectomía radical +PEB*	Orquiectomía radical+ PEB*
CAUSA DE MUERTE	Choque séptico	Recaída con metástasis en hipocondrio izquierdo y pulmón. Fallece durante tratamiento con progresión a la enfermedad

*esquema de quimioterapia con Cisplatino, bleomicina y etopósido

En la Tabla 12 se comparan los pacientes de la cohorte 2008-2013 con la cohorte actual. En donde se observa que no hay diferencia en la supervivencia.

Tabla 12. Tumores germinales de testículo atendidos en el Hospital de Pediatría CMN SXXI a 10 años

	COHORTE 2008- 2013	COHORTE 2014-2019
NÚMERO DE PACIENTES	29 pacientes	25 pacientes
MARCADORES TUMORALES AFP MEDIANA DHL MEDIANA	100 ng/ml 292 u/l	1293 ng/ml 423 u/l
EDAD AL DIAGNOSTICO	Menores de 3 años	12-17 años
HISTOLOGIA	Tumor de senos endodérmicos 51.7%	Tumor germinal mixto 52%
ESTADIO	I: 31% II: 27.6% III:27.6% IV:13.8%	I: 32% II: 20% III:20% IV:28%
SUPERVIVENCIA	93.1% 2 DEFUNCIONES 43-50 meses	92% 2 DEFUNCIONES 7-11 meses

DISCUSIÓN

Los tumores testiculares son muy poco frecuentes en la edad pediátrica, forman parte del 1-3% de las neoplasias sólidas en pediatría y el 90% de los tumores primarios testiculares son de células germinales. Según la literatura representan el 65%, que contrasta con el 90% de los de la edad adulta. (38,39) Nuestro estudio muestra un número importante de pacientes para una institución única con un promedio de 7 pacientes nuevos al año.

La incidencia de tumores testiculares es de 0,5-2 por 100.000 en menores de 18 años. (40). La edad de presentación más frecuente en la infancia es entre los 2 y los 4 años (75% antes de los 3 años), con un descenso progresivo de la incidencia hasta los 15 años, para después volver a aumentar y presentar el pico de incidencia máximo en adultos jóvenes. (41,42,43)

Éste estudio refleja también distribución bimodal, con una edad comprendida entre los 7 meses y los 3 años en los pacientes prepuberales, y entre los 13 y los 17 años en los puberales.

En el estudio predominaron los tumores malignos con 80% del total de pacientes, a pesar de que el tumor del seno endodérmico o tumor del saco vitelino es el tumor maligno más frecuente, (44) tuvimos 7 casos, representando el 28%, todos fueron diagnosticados en etapa prepuberal, 5 de los cuales se estatificaron en estadios tempranos, 2 en estadio IV. La distribución por histología de nuestra serie confirma que la variedad de senos endodérmicos es la variedad histológica más frecuente especialmente en pacientes pequeños. (45,46)

El 52% de los pacientes se diagnosticó con tumor germinal mixto, la combinación más frecuente fue el teratoma y saco vitelino coincidiendo con los datos reportados en la literatura. En cuanto a las edades de presentación, observamos un rango amplio desde el año hasta los 17 años, sin embargo, de un total de 13 pacientes, 9 se diagnosticaron en la adolescencia, la mayoría en estadios avanzados III-IV, únicamente uno se estatificó en estadio temprano (I) no requirió de quimioterapia para su curación.

Dentro de los tumores benignos, el más frecuente fue el teratoma, como se describe en la literatura. Reportando 3 casos, 2 teratomas histológicamente maduros (estadio II) y uno inmaduro (estadio I) el cual se presentó a una edad más temprana que los teratomas maduros (7 meses vs 6-11 años).

Los tumores de células de Leydig son los tumores de células no germinales más comunes, con un pico de incidencia entre los 5 a 9 años, en esta revisión se reportó un caso con diagnóstico de tumor de células de Leydig a los 11 meses de edad.

Llama la atención el reporte de un seminoma puro en esta serie lo cual no es frecuente en edad pediátrica.

Los marcadores tumorales séricos son factores pronósticos y contribuyen al diagnóstico y la estadificación. Han de determinarse los siguientes marcadores: AFP (producida por las células del saco vitelino), hCG (expresión de los trofoblastos). En los pacientes con enfermedad metastásica se recomienda determinar lactato deshidrogenasa (LDH) (marcador de destrucción tisular). (47)

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 resecabilidad de la masa tumoral, la presencia de enfermedad residual y la cifra de marcadores tumorales posterior al evento quirúrgico. (48,49)

Con base en la clasificación pronóstica del grupo internacional de cáncer de células germinales, en lo que respecta a los niveles de AFP se reportaron 2 pacientes con valores superiores a 1,000ng/ml y uno encima de 10,000 ng/ml, el resto por debajo de 1,000 ng/ml lo que les confiere buen pronóstico.

Todos los niveles de hormona gonadotropina coriónica humana se reportaron por debajo de 5000 mUI/ml en cuanto a los niveles de DHL 14 pacientes presentaron valores superiores a 400 U/L. Sin embargo, debido a su variabilidad y por la cantidad de pacientes en este estudio los marcadores tumorales no influyeron en el pronóstico de los pacientes en cambio la supervivencia se relacionó más en el estadio y edad de los pacientes al diagnóstico.

La conducta terapéutica fue quirúrgica en 23 pacientes, 17 de ellos recibieron quimioterapia posterior a cirugía (tumores germinales mixtos). Con respecto al tratamiento observamos que la quimioterapia sistémica en tumor de células germinales seminomas y no seminomas los han convertido en una enfermedad tratable. 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.

Incluso en pacientes con metástasis, la quimioterapia moderna ofrece una tasa de curación de al menos del 80%. La terapia BEP se usó ampliamente en más del 90% de los pacientes en este estudio.

La supervivencia global mundial para los tumores testiculares es del 95.3% de acuerdo con información de la base de datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER). (50)

En esta revisión se registraron 25 pacientes con tumor germinal testicular en niños, de los cuales obtuvimos una supervivencia global del 92% a los 5 años del

diagnóstico, casi indistinta a la literatura mencionada en el párrafo anterior, esto debido al manejo multidisciplinario y el tratamiento recibido.

Los tumores de estirpe histológica mixta presentaron menor supervivencia en comparación con la histología no mixta. Durante el seguimiento se presentaron dos Intercurrencias causando como desenlace el fallecimiento de 2 pacientes con este tipo de tumor, 1 fallecido por choque séptico y 1 por progresión de enfermedad metastásica a los 7 y 11 meses respectivamente.

De acuerdo con los criterios de tumor de células germinales tipo seminoma las tasas de supervivencia a 5 años fue de 100% y en no seminoma fue de 92%.

De acuerdo con la clasificación por estadiaje en tumor de células germinales en tasas de supervivencia general el estadio I fue del 32%, el estadio II del 20%, III fue del 16% y del IV 24%.

Se realizó una comparación en pacientes de la cohorte 2008-2013 con la cohorte actual. En donde se observó que no hubo diferencia en mortalidad, tampoco en supervivencia, en ambos estudios fallecieron únicamente dos pacientes, el estadio coincidió en los dos estudios, la estirpe, así como la edad no fueron los mismos. No se pudieron elaborar curvas de supervivencia comparativa entre ambos periodos, debido a que en los dos estudios solo hubo dos defunciones, muy semejantes en tiempo y por lo tanto la información se concretó a un estudio descriptivo, con frecuencias y porcentajes.

Limitaciones

Una de las limitantes de este estudio fue su naturaleza retrospectiva, ya que los datos se recabaron de los expedientes clínicos, por lo que en algunos pacientes no fue posible contar con información completa.

Por el sistema de archivo actual no se pudieron revisar expedientes, que hubiera favorecido a mayor tamaño de cohorte y más validez para el estudio.

Propuesta

Se propone un estudio prospectivo con la cohorte en seguimiento ya que por la índole y edad de la mayoría de los pacientes en el hospital sede de éste estudio, un porcentaje alto de pacientes con no más de 2 años de diagnóstico continúan su atención en Hospital de Oncología adultos y se pierde el seguimiento de su supervivencia.

CONCLUSIONES

- 1.-Del estudio que se realizó se puede concluir que la supervivencia en nuestro hospital es similar a la reportada en la literatura internacional en gran parte debido al manejo multidisciplinario a los pacientes.
- 2.- Se deberá mantener el seguimiento de los pacientes con marcadores tumorales tal como lo indican las guías internacionales.
3. La estirpe histopatológica así como la edad fueron los factores con significancia, los marcadores tumorales debido a su variabilidad y tamaño de muestra no influyeron en el pronóstico y desenlace.
- 4.-Como pediatras es necesario realizar un diagnóstico oportuno de esta patología el cual determinara la evolución de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2014. Atlanta: American cancer society; 2014
- 2) Klonisch T, Fowler PA, Hombach-Klonisch S. Molecular and genetic regulation of testis descent and external genitalia development. *Dev Biol.* 2004 Jun 1;270(1):1-18.
- 3) von der Maase H, Specht L, Jacobsen GK, Jakobsen A, Madsen EL, Pedersen M, Rørth M, Schultz H. Surveillance following orchidectomy for stage I seminoma of the testis. *Eur J Cancer.* 1993;29A (14):1931-4.
- 4) Fajardo-Gutiérrez, Arturo; Juárez-Ocaña, Servando; González-Miranda, Guadalupe; Palma-Padilla, Virginia; Carreón-Cruz, Rogelio; Mejía-Aranguré, Juan Manuel Incidencia general y específica de cáncer en niños derechohabientes del IMSS Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, vol. 45, núm. 6, 2007, pp. 579- 592
- 5) Damjanov I, Wewer-Albrechtsen N. Testicular germ cell tumors and related research from a historical point of view. *Int J Dev Biol.* 2013;57(2-4):197-200. 2013
- 6) Woodward PJ, Heidenreich A, (2004) Germ cell tumours. Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs, IARC Press, 221-49.
- 7) Bosi, GJ; Feldman, DR; Bajorin, DF; Sheinfeld, J; Motzer, RJ; Reuter, VE; Kollmeier, MA; Chaganti, RSK. Cancer of the testis. In: De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. De Vita, Hellman and Rosenberg's, cancer principles and practice of oncology; Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 1280-1301.
- 8) Schneider DT, Schuster AE, Fritsch MK, Hu J, Olson T, Lauer S, Göbel U, Perlman EJ. Multipoint imprinting analysis indicates a common precursor cell for gonadal and nongonadal pediatric germ cell tumors. *Cancer Res.* 2001 Oct 1;61(19):7268-76. PMID: 11585765.
- 9) Strohmeyer T, Reese D, Press M, Ackermann R, Hartmann M, Slamon D. Expression of the c-kit proto-oncogene and its ligand stem cell factor (SCF) in normal and malignant human testicular tissue. *J Urol.* 1995 Feb;153(2):511-5.
- 10) STEVENS LC. The biology of teratomas including evidence indicating their origin form primordial germ cells. *Annee Biol.* 1962 Nov-Dec;1:585-610. PMID: 13984034.
- 11) Kay R. Prepubertal testicular tumor registry. *Urol Clin North Am.* 1993 Feb;20(1):1-5. PMID: 8434431.
- 12) Dénes, F. T., Duarte, R. J., Cristófani, L. M., & Lopes, R. I. (2013). Pediatric genitourinary oncology. *Frontiers in pediatrics*, 1, 48.

- 13) Rescorla, F. J. (1999, March). Pediatric germ cell tumors. In *Seminars in surgical oncology* (Vol. 16, No. 2, pp. 144-158). New York: John Wiley & Sons, Inc..
- 14) Cost NG, Lubahn JD, Adibi M, Romman A, Wickiser JE, Raj GV, Sagalowsky AI, Margulis V. A comparison of pediatric, adolescent, and adult testicular germ cell malignancy. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Mar;61(3):446-51.
- 15) Shukla AR, Woodard C, Carr MC, Huff DS, Canning DA, Zderic SA, Kolon TF, Snyder HM 3rd. Experience with testis sparing surgery for testicular teratoma. *J Urol*. 2004 Jan;171(1):161-3.
- 16) Sokoloff MH, Joyce GF, Wise M; Urologic Diseases in America Project. Testis cancer. *J Urol*. 2007 Jun;177(6):2030-41. doi: 10.1016/j.juro.2007.01.127. PMID: 17509283.
- 17) Pohl HG, Shukla AR, Metcalf PD, Cilento BG, Retik AB, Bagli DJ, Huff DS, Rushton HG. Prepubertal testis tumors: actual prevalence rate of histological types. *J Urol*. 2004 Dec;172(6 Pt 1):2370-2. doi: 10.1097/01.ju.0000144402.13556.74. PMID: 15538270.
- 18) Camarena-Reynoso HR, Ariza-Villaro P, Mata MP, Leos-Acosta CA, Shuck-Bello CE, Cantellano-Orozco M, Vázquez-Ortega LS, Andrade-Platas JD, Fernández-Carreno A, Morales-Montor JG, Pacheco-Gahbler C, Calderón-Ferro F (2008) Análisis de sobrevida en cáncer de testículo en 18 años, *Rev Mex Urol* 262-267
- 19) Walsh TJ, Grady RW, Porter MP, Lin DW, Weiss NS. Incidence of testicular germ cell cancers in U.S. children: SEER program experience 1973 to 2000. *Urology*. 2006 Aug;68(2):402-5; discussion 405. doi: 10.1016/j.urology.2006.02.045. PMID: 16904461.
- 20) Cushing B, Giller R, Cullen JW, Marina NM, Lauer SJ, Olson TA, Rogers PC, Colombani P, Rescorla F, Billmire DF, Vinocur CD, Hawkins EP, Davis MM, Perlman EJ, London WB, Castleberry RP; Pediatric Oncology Group 9049; Children's Cancer Group 8882. 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. *J Clin Oncol*. 2004 Jul 1;22(13):2691-700.
- 21) Rushton HG, Belman AB, Sesterhenn I, Patterson K, Mostofi FK. Testicular sparing surgery for prepubertal teratoma of the testis: a clinical and pathological study. *J Urol*. 1990 Sep;144(3):726-30.
- 22) Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brünner N, Chan DW, Babaian R, Bast RC Jr, Dowell B, Esteva FJ, Haglund C, Harbeck N, Hayes DF, Holten-Andersen M, Klee GG, Lamerz R, Looijenga LH, Molina R, Nielsen HJ, Rittenhouse

H, Semjonow A, Shih IeM, Sibley P, Sölétormos G, Stephan C, Sokoll L, Hoffman BR, Diamandis EP; National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem*. 2008 Dec;54(12):e11-79.

23) International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 1997 Feb;15(2):594-603.

24) Vogelzang NJ, Lange PH, Goldman A, Vessela RH, Fraley EE, Kennedy BJ. Acute changes of alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin during induction chemotherapy of germ cell tumors. *Cancer Res*. 1982 Nov;42(11):4855-61. PMID: 6181870.

25) Gholam D, Fizazi K, Terrier-Lacombe MJ, Jan P, Culine S, Theodore C. Advanced seminoma--treatment results and prognostic factors for survival after first-line, cisplatin-based chemotherapy and for patients with recurrent disease: a single-institution experience in 145 patients. *Cancer*. 2003 Aug 15;98(4):745-52.

26) Oliver RT, Mason MD, Mead GM, von der Maase H, Rustin GJ, Joffe JK, de Wit R, Aass N, Graham JD, Coleman R, Kirk SJ, Stenning SP; MRC TE19 collaborators and the EORTC 30982 collaborators. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet*. 2005 Jul 23-29;366(9482):293-300.

27) 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(1):16-22. PMID: 9266226.

28) Venkitaraman R, Johnson B, Huddart RA, Parker CC, Horwich A, Dearnaley DP. The utility of lactate dehydrogenase in the follow-up of testicular germ cell tumours. *BJU Int*. 2007 Jul;100(1):30-2.

29) Chieffi P, Franco R, Portella G. Molecular and cell biology of testicular germ cell tumors. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2009;278:277-308.

30) Colls BM, Harvey VJ, Skelton L, Frampton CM, Thompson PI, Bennett M, Perez DJ, Dady PJ, Forgeson GV, Kennedy IC. Late results of surveillance of clinical stage I nonseminoma germ cell testicular tumours: 17 years' experience in a national study in New Zealand. *BJU Int*. 1999 Jan;83(1):76-82.

31) Shaw J. Diagnosis and treatment of testicular cancer. *Am Fam Physician*. 2008 Feb 15;77(4):469-74.

32) Edge SB, Byrd DR, Compton CC, (2010). Testis AJCC Cancer Staging Manual. 469-78

- 33) Marina N, London WB, Frazier AL, Lauer S, Rescorla F, Cushing B, Malogolowkin MH, Castleberry RP, Womer RB, Olson T. Prognostic factors in children with extragonadal malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 1;24(16):2544-8.
- 34) Poynter JN, Amatruda JF, Ross JA. Trends in incidence and survival of pediatric and adolescent patients with germ cell tumors in the United States, 1975 to 2006. *Cancer*. 2010 Oct 15;116(20):4882-91.
- 35) Schlatter M, Rescorla F, Giller R, Cushing B, Vinocur C, Colombani P, Cullen J, London W, Davis M, Lauer S, Olson T; Children's Cancer Group; Pediatric Oncology Group. Excellent outcome in patients with stage I germ cell tumors of the testes: a study of the Children's Cancer Group/Pediatric Oncology Group. *J Pediatr Surg*. 2003 Mar;38(3):319-24; discussion 319-24.
- 36) Cecchetto G, Alaggio R, Bisogno G, Virgone C, Dall'Igna P, Terenziani M, Boldrini R, D'Onofrio V, Ferrari A, Bernini G. Sex cord-stromal tumors of the testis in children. A clinicopathologic report from the Italian TREP project. *J Pediatr Surg*. 2010 Sep;45(9):1868-73.
- 37) Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Horwich A, Klepp O, Laguna MP, Pizzocaro G. Guidelines on testicular cancer. *Eur Urol*. 2005 Dec;48(6):885-94.
- 38) Weissbach L, Schaefer C. Organ erhaltende Hodentumorchirurgie [Organ-sparing surgery for testicular tumors]. *Urologe A*. 2008 Jul;47(7):809-17. German. doi: 10.1007/s00120-008-1711-8. Erratum in: *Urologe A*. 2008 Nov;47(11):1430. PMID: 18566794.
- 39) Alanee S, Shukla A. Paediatric testicular cancer: an updated review of incidence and conditional survival from the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *BJU Int*. 2009 Nov;104(9):1280-3.
- 40) Metcalfe PD, Farivar-Mohseni H, Farhat W, McLorie G, Khoury A, Bägli DJ. Pediatric testicular tumors: contemporary incidence and efficacy of testicular preserving surgery. *J Urol*. 2003 Dec;170(6 Pt 1):2412-5; discussion 2415-6.
- 41) Ahmed HU, Arya M, Muneer A, Mushtaq I, Sebire NJ. Testicular and paratesticular tumours in the prepubertal population. *Lancet Oncol*. 2010 May;11(5):476-83.
- 42) Bujons, A., Caffaratti, J., Pascual, M., Angerri, O., Garat, J.M., & Villavicencio, H.. (2011). Tumores testiculares en la infancia. *Actas Urológicas Españolas*, 35(2), 93-98
- 43) Taskinen S, Fagerholm R, Aronniemi J, Rintala R, Taskinen M. Testicular tumors in children and adolescents. *J Pediatr Urol*. 2008 Apr;4(2):134-7.

- 44) Wei Y, Wu S, Lin T, He D, Li X, Liu J, Liu X, Hua Y, Lu P, Wei G. Testicular yolk sac tumors in children: a review of 61 patients over 19 years. *World J Surg Oncol*. 2014 Dec 29;12:400.
- 45) Lo Courto M, Lumia F, Alaggio R, Cechetto G Malignan Genn Cell Tumors in Chilhod: Results of the First Italian Cooperative Study "TCG 91 " *Med Pediatr Oncol*2003;41 :417-425
- 46) Metcalfe PD, Farivar-Mohseni H, Farhat W, McLorie G, Khoury A, Bägli DJ. Pediatric testicular tumors: contemporary incidence and efficacy of testicular preserving surgery. *J Urol*. 2003 Dec;170(6 Pt 1):2412-5; discussion 2415-6.
- 47) Klein EA. Tumor markers in testis cancer. *Urol Clin North Am*. 1993 Feb;20(1):67-73.
- 48) Duffy, M. J. (2010). Use of biomarkers in screening for cancer. *EJIFCC*, 21(1), 1.
- 49) International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 1997 Feb;15(2):594-603.
- 50) Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2011/, based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014.