

11235

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DE MÉXICO

**TUMORES GERMINALES PRIMARIOS DE TESTICULO DE
POBRE PRONÓSTICO, REVISIÓN DE LA EXPERIENCIA DEL
INCAN.**

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALISTA EN

ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

DR. JOSÉ MAURICIO FLORES SOSA

GENERACIÓN 2002-2005.

MÉXICO, D.F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

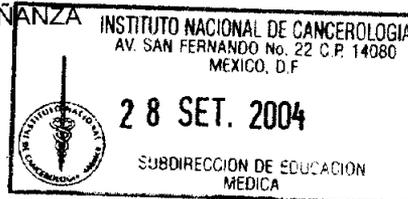
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

[Handwritten signature]

DR. ANGEL HERRERA GOMEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA

[Handwritten signature]



DR. JOSE LUIS AGUILAR PONCE
PRESIDENTE DE LA SOCIEDAD MÉDICA DEL INCAN
ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
ASESOR DE LA TESIS

[Handwritten signature]

DR. JOSE MAURICIO FORES SOSA
RESIDENTE DE ONCOLOGÍA MÉDICA

AFRI!

SOLE NAVARDO
FLORIOSA
4/10/04



TUMORES GERMINALES PRIMARIOS DE TESTICULO DE POBRE PRONOSTICO, EXPERIENCIA DEL INCAN

Instituto Nacional de Cancerología, México.
Departamento de Oncología Médica.

RESUMEN

OBJETIVO. Identificar factores y/o condiciones clínicas, al momento de diagnóstico, que influyan en la supervivencia de pacientes con tumores germinales de testículo de pobre pronóstico. Identificar condiciones clínicas y/o paraclínicas, que confiera a los pacientes, durante el tratamiento, un valor predictivo a la respuesta a la quimioterapia

DISEÑO. Es un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico

MATERIAL Y METODOS. Pacientes que consultaron al Instituto Nacional de Cancerología, con el diagnóstico de cáncer de testículo entre el primero de enero de 1992 al 31 de diciembre del 2002, se revisaron expedientes para identificar a los pacientes con tumor germinal testicular de pobre pronóstico. El análisis estadístico se realizó mediante estadística descriptiva (análisis univariado, Curvas de Kaplan -meier, X^2 y p).

RESULTADOS. De los 1078 expedientes revisados, 978 tenían tumor germinal primario de testículo, y de ellos 94 pacientes cumplían criterios para tumor germinal de testículo de pobre pronóstico (16.6%), siendo nuestro grupo de investigación. Se examinaron diferentes variables (edad, reporte histológico del primario, número de metástasis en pulmón, hígado y sistema nervioso central, tamaño de las metástasis en retroperitoneo y mediastino, presencia o ausencia de metástasis óseas, metástasis a ganglio supradiaphragmático y partes blandas. Marcadores tumorales: Nivel inicial, velocidad de descenso, vida media, categorización por mediana y negativización. Residual sitio y resección. Tipo de quimioterapia y número de ciclos a la respuesta (negativización de marcadores). Noventa pacientes recibieron quimioterapia, ningún factor al inicio del tratamiento, fue estadísticamente significativo. Sin embargo, la velocidad en el descenso de la fracción beta de la gonadotropina coriónica, la negativización de marcadores tumorales y la posibilidad de resección si impactaron en la supervivencia.

CONCLUSIONES. No es posible concluir al inicio del tratamiento, cuales pacientes tendrán una mejor respuesta y por ende una mejor supervivencia. La velocidad en el descenso de marcadores es importante en el pronóstico y en la supervivencia de estos pacientes.

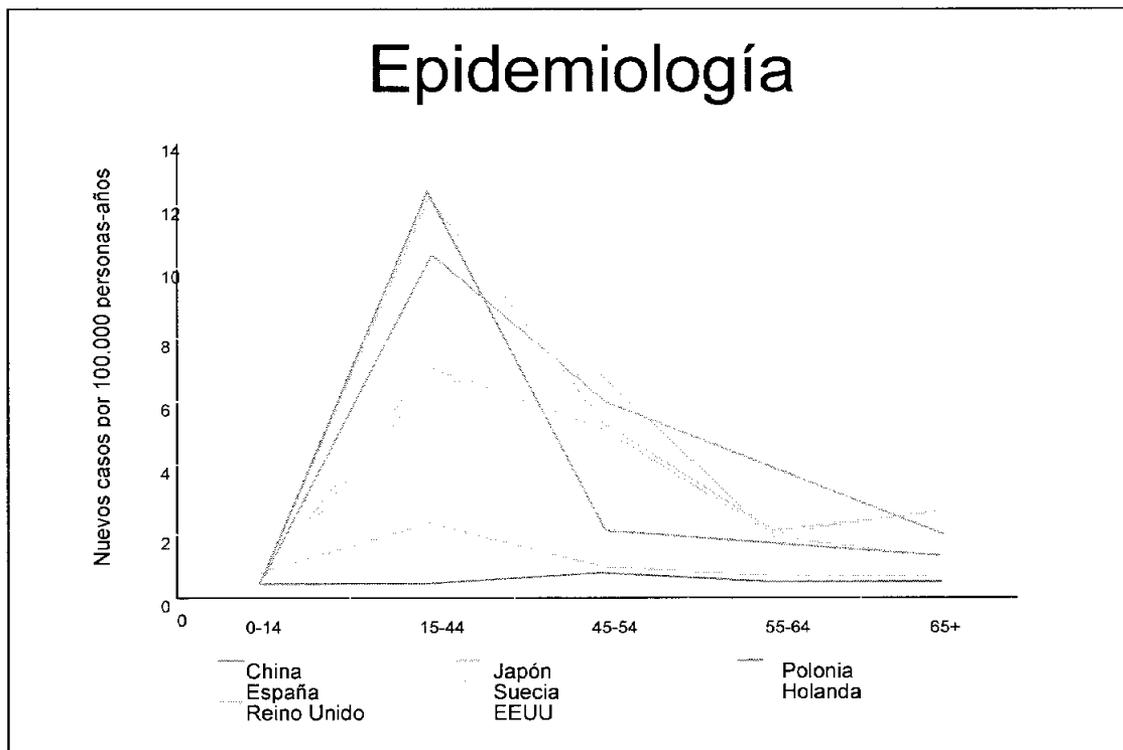
Palabras clave. Tumor germinal, pobre pronostico.

ANTECEDENTES

El cáncer testicular es una neoplasia rara, ocupando alrededor de 1% de las neoplasias en general. Sin embargo es la principal neoplasia entre hombres económicamente productivos (15 y 35 años)¹

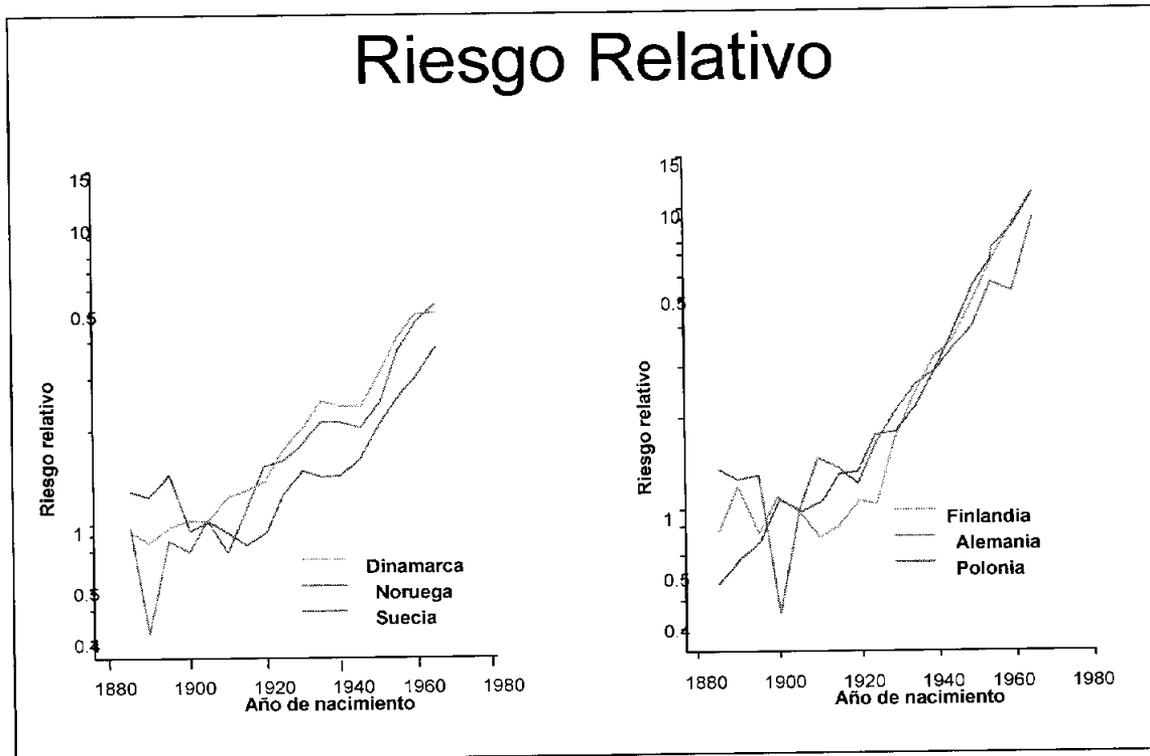
Su incidencia, especialmente documentado en los países del primer mundo (Nórdicos) ha ido en ascenso en el último siglo²

Ver grafica 1 , 2 y 3



Grafica 1. Incidencia de cáncer testicular en tasa por 100,000 habitantes, en diferentes países.

Cancer epidemiology, Oxford, 2002



Grafica 2 y 3. Aumento de riesgo relativo por década, en países nórdicos. Cancer epidemiology, Oxford, 2002.

Epidemiología en México³

- El cáncer testicular representa el 3% de las 25,111 neoplasias en hombres, para el año 2000
- Lo cual representa el octavo lugar en hombres
- Lugar 20 en mortalidad
- 0.5 % de las muertes totales por cáncer
- Mortalidad 0.85 por 100,000 habitantes

Clasificación histopatológica (similar a la descrita por Dixon y Moore en 1952)⁴

- Seminoma
- Coriocarcinoma
- Teratoma maduro e inmaduro
- Senos endodérmicos
- Carcinoma embrionario

Clasificación clínica⁴

- Seminoma
- No seminomas

ESTADIFICACION⁴

La mayoría de sistemas de estadificación se basan en evidencia directa e indirecta de la masa tumoral, tomando en cuenta:

- Sitio del primario
- Nivel de marcadores tumorales
- Sitio número y tamaño de metástasis
- Número de sitios metastáticos

Todo ello con el fin de establecer PRONOSTICO

PRONOSTICO

Múltiples estudios han tratado de establecer relación entre presentación al diagnóstico y pronóstico de supervivencia , así como predicción de la respuesta ^{5,6,7,8,9,10 y 11}

El más reconocido actualmente es el del IGCCCG, publicado en 1997¹²

PARA LOS PACIENTES CON TUMORES GERMINALES NO SEMINOMATOSOS, SE SUBDIVIDIERON EN TRES CATEGORIAS

•Buen pronóstico (No seminoma)

—AFP menor de 1000 ng/dl, FBGCH menor de 5000 UI/L y DHL menor a 1.5 veces limite mayor de lo normal

—Primario testículo o Retroperitoneo

—Ausencia de metástasis viscerales no pulmonares

•Pronóstico intermedio

—AFP entre 1000 y 10,000 ng/dl; FBGCH entre 5 y 50mil UI/L y DHL entre 1.5 y 10 veces el valor mayor de referencia

—Primario de testículo o RP

—Ausencia de metástasis viscerales, no pulmonares

•Pobre pronóstico

—AFP Mayor de 10mil ng/dl

—FBCGH Mayor de 50mil UI/L

—DHL mayor de 10 veces el valor mayor de referencia

—Primario mediastinal

—Metástasis viscerales no pulmonares

IGCCCG

•Al momento de diagnóstico encontraron

—Buen pronóstico: 60%

—Pronóstico intermedio: 26%

—Pobre pronóstico: 14%

•Supervivencia a 5 años

—Buen pronóstico: 91%

—Pronóstico intermedio: 79%

—Pobre pronóstico: 485

QUIMIOTERAPIA

HISTORIA

Año	Autor	esquema	respuestas
1966	MacKenzie	Actinomicina D	NA
1970	Samuels y Howe	VAB 1	15%
1974		actividad del CDDP	
1977	Einhorn	PVB	70%
1978	Cheng	VAB 2 (CDDP)	50%
1981	Reynols	VAB 3 (>CDDDP)	61%
1981	Vugrin	VAB 4 (3 ciclos)	80%
1983	Vugrin	VAB 5 (intensidad)	47%
1986	Logothesis	CISCAII / VBIV	80%
1986	Bosl	VAB 6 (CFA)	78%
1987	Williams	BEP ¹³	95%(77%)

JUSTIFICACION

- Seria deseable identificar un subgrupo de pacientes donde se pueda predecir, con cierto grado de certeza, la respuesta al tratamiento, y los que se consideren con un pronóstico desfavorable, puedan incluirse en tratamientos diferentes¹⁴

OBJETIVO

- Identificar factores y/o condiciones clínicas al momento del diagnóstico que influyan en la supervivencia de pacientes con TGNS primario de testículo, de pobre pronóstico.

OBJETIVO SECUNDARIO

- Identificar condiciones clínicas o paraclínicas que confieran a los pacientes, durante el tratamiento, un valor predictivo para la respuesta a la quimioterapia

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio (Diseño)

- Retrospectivo
- Observacional
- Descriptivo
- Analítico

POBLACION DE ESTUDIO

- Pacientes con diagnóstico de cáncer testicular de pobre pronóstico en un periodo de 10 años (enero de 1992 y diciembre del 2002)

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes con diagnóstico histopatológico o por marcadores tumorales de TGNS, en el INCAN.
- Que cumplieran con los criterios de Pobre pronóstico del IGCCCG
- Con intención de tratamiento en el INCAN

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Extragonadales
- Pacientes tratados inicialmente FINC

VARIABLES

- Edad
- Reporte histopatológico
- Número metástasis: pulmón, hepáticas y Sistema nervioso central
- Tamaño metástasis: Retroperitoneo y mediastino
- Presencia o ausencia de metástasis óseas
- Metástasis a ganglio supradiafragmático y Partes blandas
- Marcadores Tumorales: Nivel inicial de marcador, descenso , vida media, categorización por mediana y negativización
- Residual, sitio y resección

- Tipo de Quimioterapia y velocidad de respuesta (Num.)

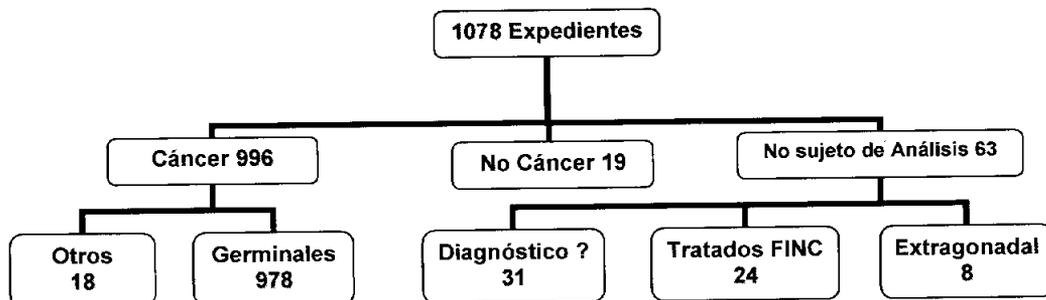
RECOLECCION DE INFORMACION

- Se recolectaron los datos del expediente clínico, por medio de hoja de captación, diseñada para ese fin, vaciando contenido a programa específico (excel)

ANALISIS ESTADISTICO

- Se efectuó análisis descriptivo de la información y para fines de este, se clasificaron en grupos de supervivencia
- Se efectuó análisis univariado
- De acuerdo al tipo de variable se utilizó t de student, X^2 y Curvas de Kaplan y Meier.
- P de 0.05 se consideró estadísticamente significativa

RESULTADOS



•De los 978 pacientes con Tumor Germinal testicular

—42.5% fueron seminomas (n:415)

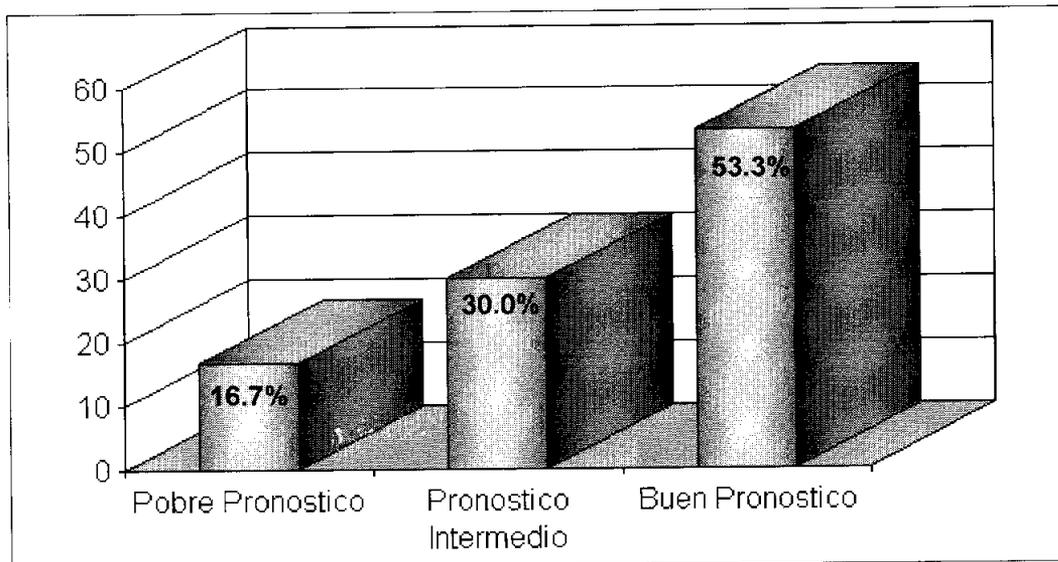
—57.5% fueron no seminomas (n:563)

—De los no seminomas

•Bajo riesgo: 53.3% (n:300 pacientes)

•Riesgo intermedio: 30% (n:169 pacientes)

•Pobre pronóstico: 16.6% (n:94 pacientes)



DESCRIPCION DEL GRUPO DE ESTUDIO

•Edad promedio: 26.29 años

—Mediana de 24

—Rango de 14 a 50 años

- RHP: puro: 36.2% (n:34)
mixto: 63.8% (n:60)

De ellos, 54% (SE INCLUYERON) por más de 3 histologías o por marcador tumoral

•Expresaron alfa feto proteína:

—Como normal ó hasta 10 mil: 61% (n: 58)

—Cumplieron criterio de inclusión: 38% (n:36)

•Media de 15,036 Mediana 197.5 e intervalo de 0 a 579mil

•Expresaron Fracción beta de gonatropina coriónica

—Normal ó hasta 50 mil: 65% (n:61)

—Cumplieron criterio de inclusión: 34% (23)

•Media 21,933 Mediana 56 e intervalo de 0 a 1,793,150

•DHL ,no fue sujeta de análisis

DESCRIPCION DEL GRUPO SEGÚN VARIABLE AL INICIO

METÁSTASIS PULMÓN			
Ninguna % (n)	Menos de 5 %(n)	5 a 10 % (n)	Más de 10 %(n)
30.8%(29)	5.3%(5)	11.7%(11)	52.1%(49)
METÁSTASIS HEPÁTICAS			
Ninguna % (n)	1 % (n)	2 a 3 % (n)	Más de 3 % (n)
62.7%(59)	19.1%(18)	14.8%(14)	3.1%(3)
METÁSTASIS MEDIASTINALES			
Ninguna % (n)	Menos de 5 cm % (n)	5 a 10 cm %(n)	Más de 10 cm % (n)
90.4%(85)	1.0%(1)	5.3%(5)	3.1%(3)
METÁSTASIS RETROPERITONEO			
Ninguna % (n)	Menos de 5 cm % (n)	5 a 10 cm % (n)	Más de 10 cm % (n)
17%(16)	4.2%(4)	13.8%(13)	64.8%(61)
METÁSTASIS SNC			
Ninguna % (n)	1 % (n)	2 a 3 % (n)	Más de 3 % (n)
82.9%(78)	10.6%(10)	5.3%(5)	1.0%(1)
METÁSTASIS A GANGLIO O PARTES BLANDAS			
Ninguna % (n)	Menos de 5 cm % (n)	5 a 10 cm % (n)	Más de 10cm % (n)
70.2%(66)	6.3%(6)	13.8%(13)	9.5%(9)
METÁSTASIS ÓSEAS			
No presentaron % (n)		Presentaron % (n)	
96.8%(91)		3.1%(3)	

QUIMIOTERAPIA

•Recibieron Quimioterapia 90 de los 94

–BEP 31.9% (n:30)

–CISCA 44.6% (n:42)

–Otros: PVB, etcétera 19% (n:18)

- Se llevaron a resección de residual 24% (n: 23)
 - Negativizaron Marcadores 43 pacientes (45%) , con una mediana de 5 ciclos e intervalo de 3 a 7 ciclos
 - De 12 pacientes que recurrieron solamente uno respondió a tercera línea
- Respuestas a tratamiento
- De los pacientes vivos sin enfermedad
 - Recibieron solamente QT: 60%
 - Recibieron quimioterapia y resección quirúrgica: 40%
 - Reporte de tumor viable 14%

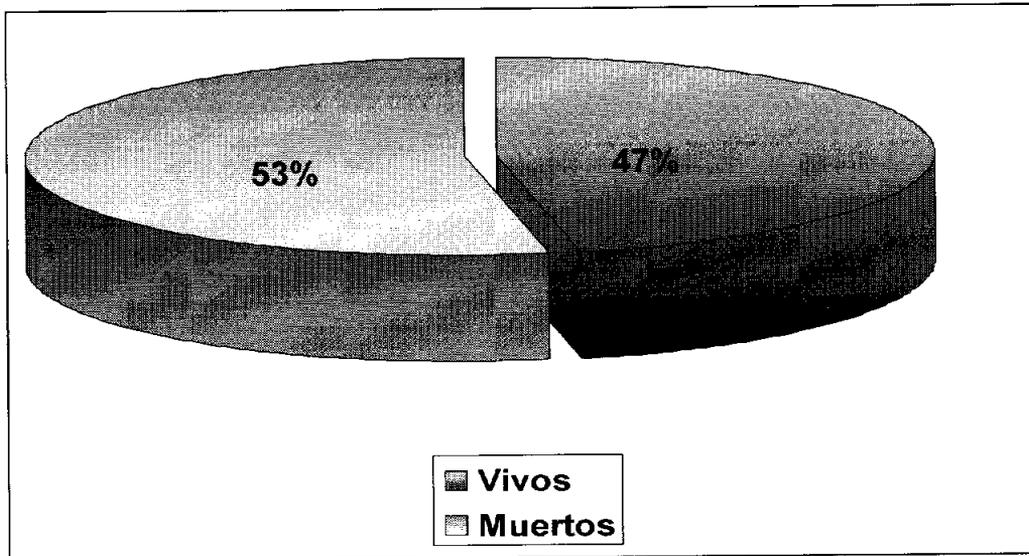
SEGUIMIENTO

- Medio de 36 meses
- Mediana de 25 meses
- Rangos desde 0.1 hasta 141.7 meses
- Vivos:
 - Media de 57.49 meses
 - Mediana: 42.3 meses
 - Rango desde 5.8 hasta 141.7
- Muertos:
 - Media de 18.2 meses
 - Mediana de 12 meses
 - Rango desde 0.1 a 52 meses

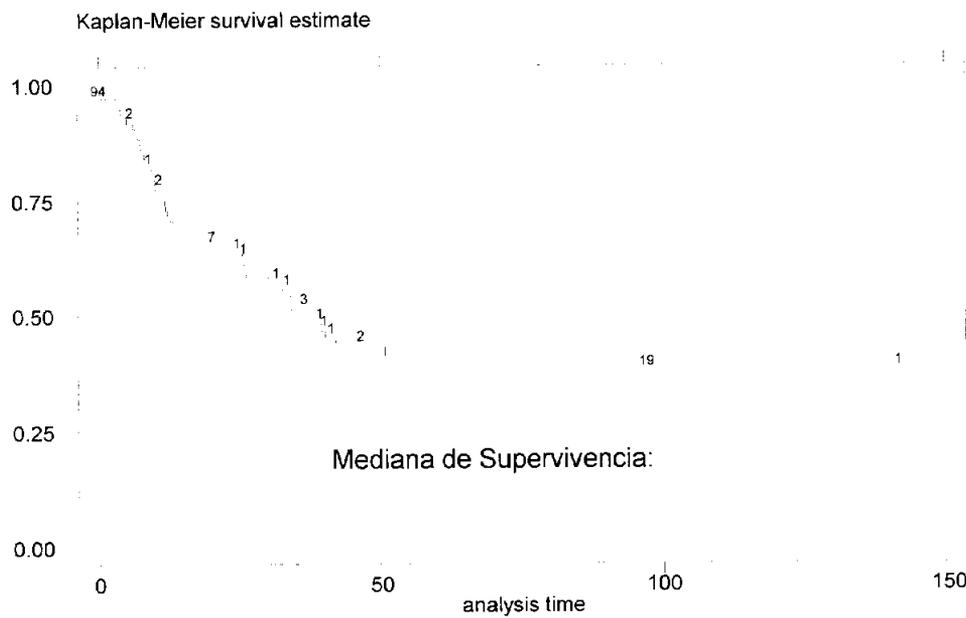
Resultado status para supervivencia

Supervivencia a 3 años

- 47 % de pacientes de grupo de estudio, vivos a 36 meses (3 años)



Kaplan-Meier curva de supervivencia



Tiempo para análisis

VARIABLES

EDAD

	Vivo n:44	Muerto n:50
Mediana de edad	25.6	26.8

P: no significativa

RESULTADOS DE REPORTE HISTOPATOLOGICO

RHP	Vivo n:44	Muerto n:50
Puro	15	19
mixto	29	31

P: no significativa

FRACCION BETA DE LA GONADOTRAFINA CORIONICA INICIAL

	Vivos (n:44)	Muertos (n:50)
Normal	13	16
< de 50 mil	14	16
50 a 100 mil	4	4
100 a 500 mil	10	9
Más de 500mil	3	5

X^2 : 0.62

P: 0.92

FRACCION BETA POR MEDIANA

44, 000	Vivo (n:44)	Muerto (n:50)
Debajo de mediana	26	32
Arriba de mediana	18	18

X^2 : 0.2

P: 0.6

FRACCION BETA POR VIDA MEDIA (DIA 21 Y 42) En vista del debate entre la importancia o no de la vida media del marcador, se subcategorizaron de varias maneras, sin obtener significancia estadística.¹⁵

	Vivo	Muerto

Menos de 3 días	12	12
3 a 6 días	12	11
Más de 6 días	5	3

X^2 : 0.38

P: 0.8

ALFA FETO PROTEINA INICIAL

	Vivos (n:44)	Muertos (n:50)
normales	5	10
< de 10 mil	20	21
10 a 50 mil	15	10
50 a 100 mil	3	5
más de 100mil	1	4

X^2 4.63

P: 0.3

MEDIANA DE ALFA FETO PROTEINA

4,000	Vivo (n:44)	Muerto (n:50)
Debajo de mediana	19	27
Arriba de mediana	25	23

X^2 : 1.02

P:0.2

VIDA MEDIA DE ALFA FETOPROTEINA (DIA 21 Y 42)

	Vivo	Muerto
Menos de 7 días	8	8
7 a 10 días	9	11
Más de 10 días	18	15

X^2 : 0.4

P:0.7

METASTASIS PULMONARES

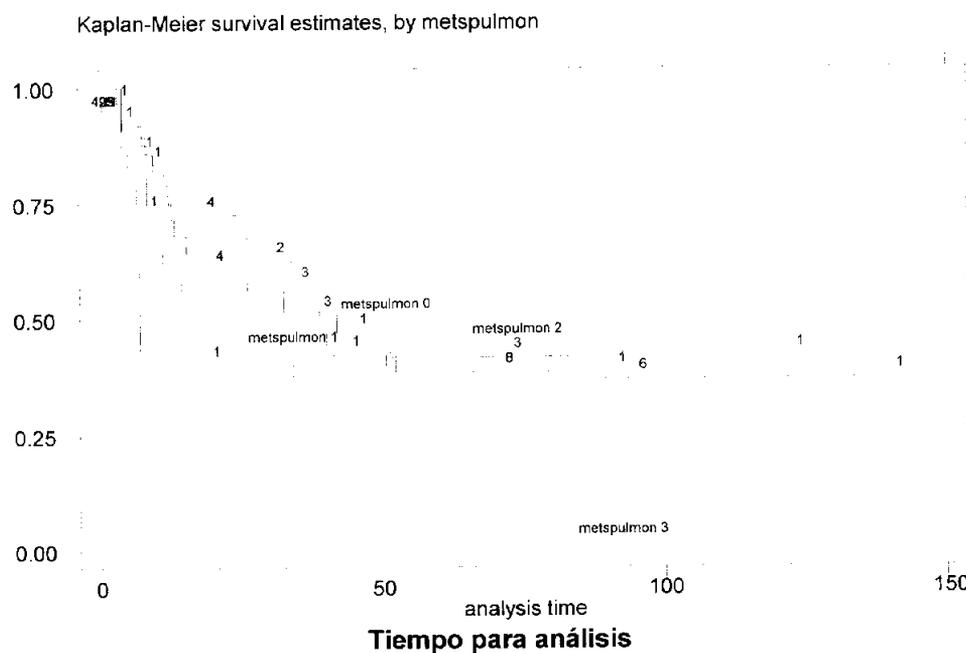
	Vivos (n:44)	Muertos (n:50)
Sin metástasis	13	16

< 5	1	4
5 a 10	5	6
> 10	25	24

X²: 1.85

P:0.604

Kaplan-Meier curva de supervivencia por metástasis pulmonares



METASTASIS HEPATICAS

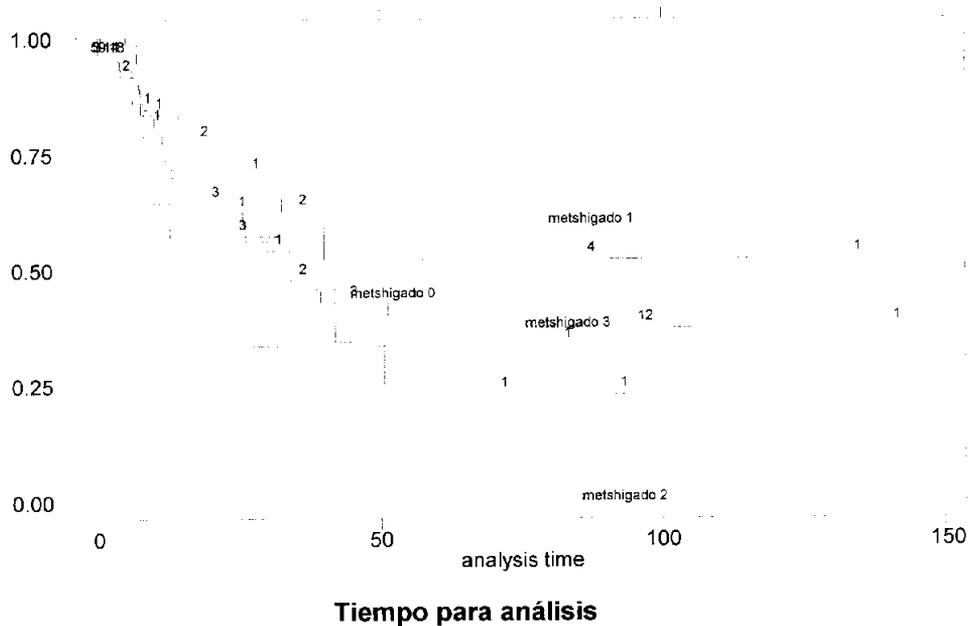
	Vivos (n:44)	Muertos (n:50)
Sin metástasis	27	32
1	11	7
2 a 3	5	9
> 3	1	2
total con metástasis	17	18

X²: 2.42

P:0.490

Kaplan-Meier curva de supervivencia por metástasis hepáticas

Kaplan-Meier survival estimates, by metshigado



METASTASIS A MEDIASTINO

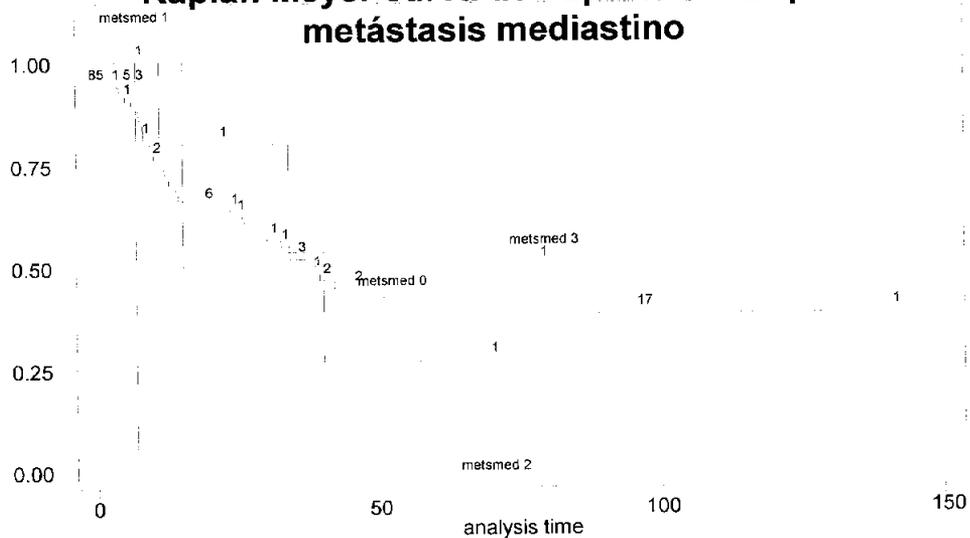
	Vivos (n:44)	Muertos (n:50)
Sin metástasis	40	45
5 cm.	0	1
5 a 10 cm.	2	3
> 10 cm.	2	1

$X^2: 1.45$

P: 0.693

Kaplan-Meier survival estimates, by metsmed

Kaplan Meyer curva de supervivencia por metástasis mediastino



Tiempo para análisis

METASTASIS A RETROPERITONEO

	Vivos (n:44)	Muertos (n:50)
Sin metástasis	3	13
5 cm.	2	2
5 a 10 cm.	5	8
> 10 cm.	34	27

$X^2: 7.39$

P: 0.06

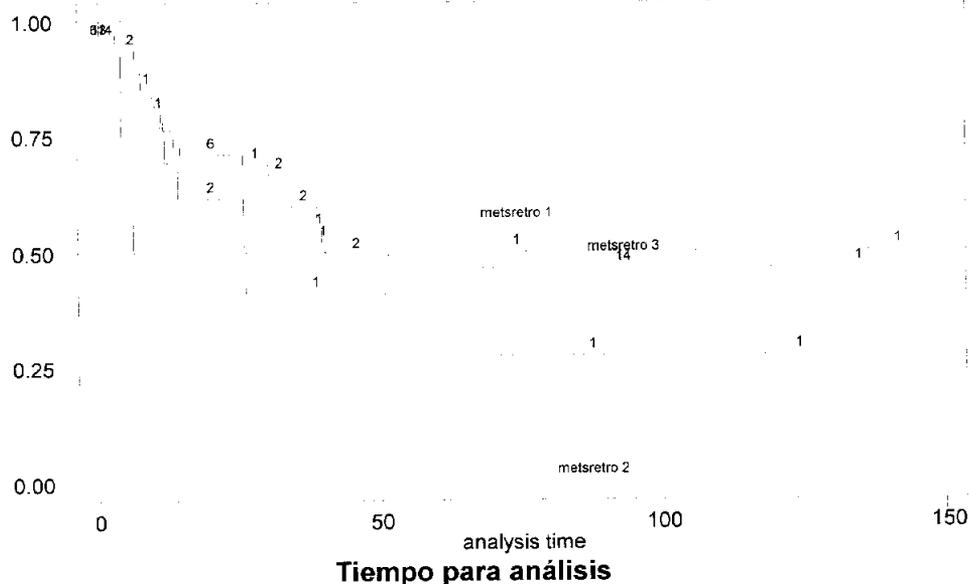
METASTASIS A RETROPRITONEO MAYOR O MENOR DE 5 CM

	Vivo	Muerto
Enfermedad en RP menos de 5 cm. o sin enfermedad	5	15
de más de 5 cm. Enfermedad en RP	39	35

$X^2: 4.85$

P0.02

Kaplan Meyer curva de supervivencia por mets retroperitoneo
 Kaplan-Meier survival estimates, by metsretro



METASTASIS A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

	Vivos (n:44)	Muertos (n:50)
Sin metástasis	39	39
1	2	8
2-3	3	2
> 3	0	1

X²: 4.44

P:0.218

METASTASIS A GANGLIOS Y PARTES BLANDAS

	Vivos (n:44)	Muertos (n:50)
Sin metástasis	30	36
<5 cm	0	6
5-10 cm	6	7
> 10 cm	8	1

X²: 11.73

P: 0.008

CON O SIN ENFERMEDAD GANGLIONAR

	Vivos	Muertos
Con enfermedad ganglionar SC	30	36
Sin enfermedad ganglionar SC	14	14

X^2 : 0.16

P: 0.6

METASTASIS OSEAS

Vivos n: 44	Muertos n:50
44	47
0	3

Add: el número de pacientes no permite obtener conclusiones

VALORACION DE LA RESPUESTA

NEGATIVIZACION DE MARCADOR

	Vivos	Muertos
Negativizaron	33	11
No Negativizaron	11	39
TOTAL	44	50

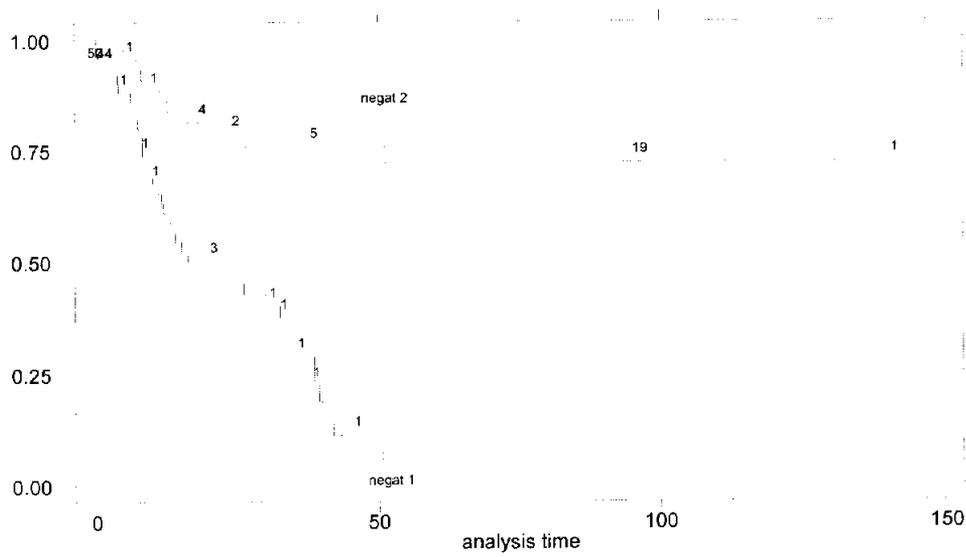
OR 10.6 IC 95% : 3.7-31.4

X^2 : 26.4

P:0.0003

Kaplan-Meier curva de supervivencia por Negativización de Marcadores

Kaplan-Meier survival estimates, by negat



Tiempo para análisis

VELOCIDAD EN EL DESCENSO DE LA FRACCION BETA DE LA GONADOTRFINA CORIONICA HUMANA¹⁶

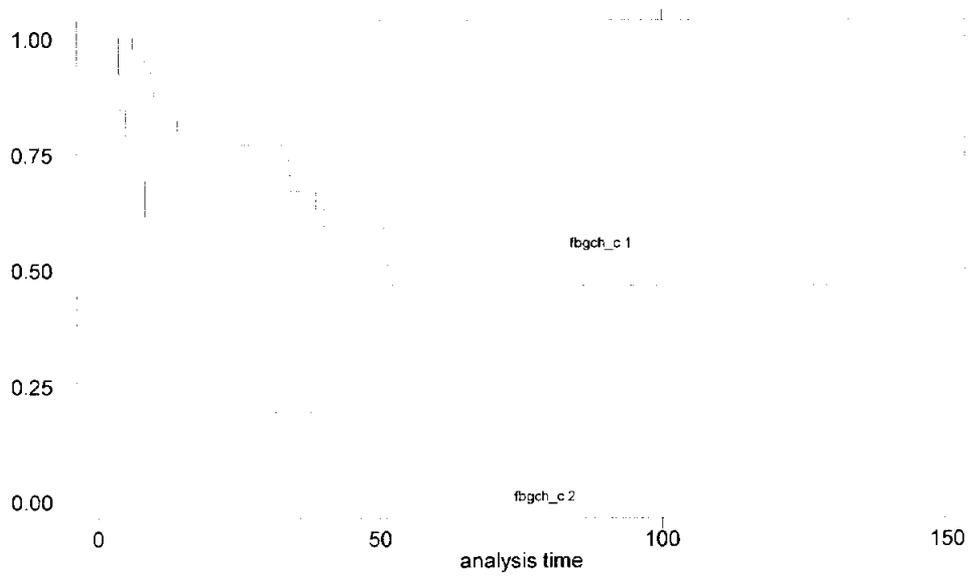
	Vivos (n:28)	Muertos (n:27)
Satisfactoria	25	17
Insatisfactoria	3	10

X²: 5.2

P: 0.02

Kaplan-Meier curva de supervivencia por descenso satisfactorio de fracción beta

Kaplan-Meier survival estimates, by fbgch_c



Tiempo para análisis

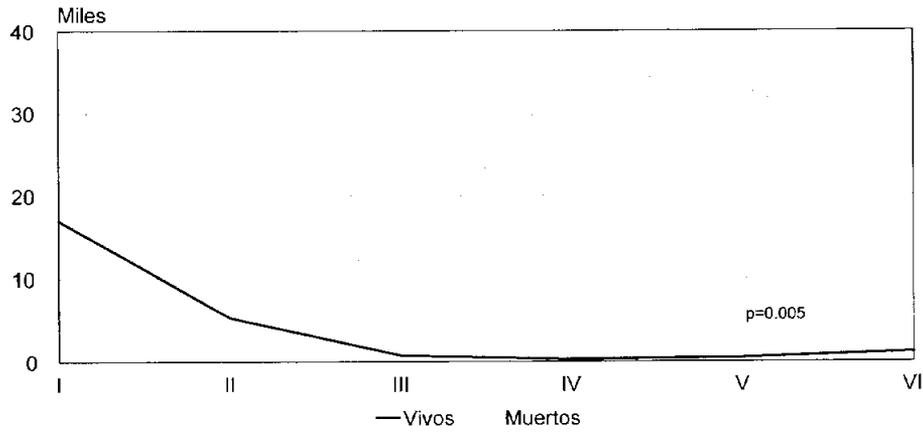
POSIBILIDAD DE RESECCION

	Vivos	Muertos
Resección	25	17
No resección	3	10

X²: 8.6

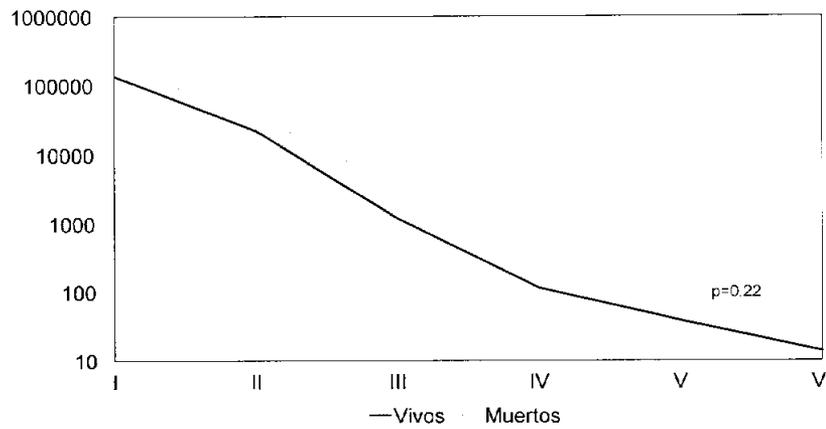
P: 0.003

Expresión de Alfafeto según Status por Ciclo



Medida de tendencia central vs ciclos de quimioterapia

Expresión de FB según Status por Ciclo



Medida de tendencia central vs ciclos de quimioterapia

Como es evidente en las graficas entre el tercero y cuarto ciclo, creemos se auto seleccionan las clonas malignas quimioresistentes y quimiosensibles, impactando en la supervivencia y por ende es el momento más indicado para poder incidir, de una manera u otra.

DISCUSIÓN

- Se considera como estándar la administración inicial de BEP x 4, en este grupo de pacientes, sin embargo, de acuerdo con los datos de supervivencia publicados, en el 50 % de los enfermos, esto no es suficiente¹⁷

- Los parámetros clínicos como es la subclasificación, de los pacientes catalogados como de pobre pronóstico, no ayuda a identificar al grupo que mejor responde

Discusión

- En este estudio nos propusimos, evaluar cual es la prevalencia, de pacientes con cáncer de testículo de pobre pronóstico en el INCAN, encontrando un porcentaje similar al reportado en la literatura

- Con los parámetros que medimos, no podemos identificar a un grupo al inicio del tratamiento, que pueda predecir una peor respuesta

Discusión

- La forma más temprana de detectar al subgrupo de peor pronóstico, en nuestro estudio, fue por medio de determinación de el comportamiento de MT en el tercer ciclo de tratamiento

- Los pacientes que no responden al tratamiento estándar, difícilmente lo harán a tratamientos alternativos, de modo que su identificación es vital, de manera temprana, a fin de ensayar nuevas alternativas¹⁸

- En este momento, la investigación de factores moleculares, que condicionen la posible resistencia a tratamientos convencionales, podría dar pie a estudios, a fin de identificar estos factores y/o diseñar terapias dirigidas a blanco

CONCLUSIONES

- No es posible predecir, antes del tratamiento que paciente tiene mayor o menor probabilidad de respuesta, y por ende supervivencia

Conclusiones

- La velocidad en el descenso de marcadores es importante en el pronóstico y supervivencia

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Shelley MD, Burgon K y Mason MD. Treatment of testicular germ-cell cancer: a Cochrane evidence-based systematic review.. *Cancer treatments reviews*, 2002;28; 237-53
- 2.- Adami HO., Bergstron R., Mohner M., Zatonski W., Storm H., Ekborn A, et al. Testicular cancer in nine northern European countries. *Int J cancer* 1994;59:33-8
- 3.- Registro histopatologico 2000
- 4.- Vincent T DeVita, Jr., Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg. *CANCER, principles and practice of oncology*. 6 th edicion: 2001
- 5.- Bosl GJ, Geller NL, Cirrincone C. et al. Multivariate analysis of prognosis variables in patients with metastatic testicular cancer. *Cancer Res* 43:3403-07, 1983
- 6.- Medical research council: Prognostic factors in advanced non seminomatous germ cell testicular tumours: Results of a multicentric study. *Lancet* 1:8-12 1985
- 7.- Stoter G., Sylvester R., Sleijfer DT., et al. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with disseminated non seminomatous testicular cancer: results from a EORTC multiinstitutional phase III study. *Cancer res* 47:2414-18, 1987
- 8.- Droz JP, Kramar A, Goshn M, et al: Prognostic factors in advanced non seminomatous testicular cancer. *Cancer* 62:564-68
- 9.- Aass N, Klepp O, Stahl-Cavallin E. et al. Prognostic factors in unselected, patients with non seminomatous metastatic testicular cancer. A multicentre experience. *J clin Oncol* 9 :818-26 1991
- 10.- Mead GM, Stenning SP, Parkinson MC, et al the second medical research council study of prognostic factors in non seminomatous germ cell tumours. *J Clin Oncol* 10: 85-94 1992
- 11.- Bajorin D., Katz A., Chan E. Et al Comparison of criteria for assigning germ cell tumour patients to "good risk". *J Clin Oncol* 6 : 786-92 1988
- 12.- IGCCCG, Internacional germ cell consensus clasificacion: A prognostic factor-based Staging System for Metastatic Germ Cell Cancers. *J Clin Oncol*, 15; 594-603 1997
- 13.- Stephen D. Williams, Robert Birch, Lawrence H. Einhorn. Linda Irwin, Anthony Greco. Patrick Loehrer. Treatment of disseminated Germ-Cell tumors with cisplatin, bleomycin and either vinblastine or etoposide. *NEJM*, 316. 1435-40 1987
- 14.- Robert Birch, Stephen Williams, Anne Cone, Lawrence Einhorn, Patricia Roark, Sandra Turner Anthony Greco. Prognostic factors for favorable outcome in disseminated Germ cell tumors. *J Clin Oncol* 4:400-7

15.-R de Wit, R Sylvester, C Tsitsa, PHM de Mulder, DT Sleyfer, WW ten Bokkel Huinik, SB Kaye, AT van Oosterom, E boven, K Vermeulen y G Stoter .Tumour marker concentration at the start of chemotherapy is a stronger predictor of treatment failure than marker half life: a study in patients with disseminated non-seminomatous testicular cancer. BJC 75,432-35 1997

16.- M Mazumdar, DF Bajorin, J Bacik, G Higgins, RJ Motzer y GJ Bosl. Predicting Outcome to chemotherapy in patients with germ cell tumors: The value of the rate of decline of human Chorionic Gonadotrophin and alfa fetoprotein during therapy

17.-O Rick, W Siegert, J Beyer. Chemotherapy in patients with metastasic or relapsed germ cell tumours. Cancer treatment reviews 2001, 27:283-88

18.- Robert Ozols, Daniel C Ihde, W Marston Linehan, Joan Jacob, Yechiam Ostchega y Robert Young. A Randomized Trial of standard Chemotherapy vs a high Dose Chemotherapy regimen in the treatment of poor Prognosis Nonseminomatous germ cell tumors