



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

11237



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

*"TUMORES DE CELULAS GERMINALES. CARACTERISTICAS
CLINICO-EPIDEMIOLOGICAS EN EL HOSPITAL INFANTIL
DEL ESTADO DE SONORA"*

TESIS

QUE PRESENTA PARA OBTENER
DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD
DE PEDIATRIA

PRESENTA:

DRA. REBECA RIVERA GOMEZ

Hermosillo Sonora, septiembre del 2005

0350721



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.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

***“TUMORES DE CELULAS GERMINALES. CARACTERISTICAS
CLINICO-EPIDEMIOLOGICAS EN EL HOSPITAL INFANTIL
ESTADO DE SONORA”***


TESIS


QUE PRESENTA PARA OBTENER
DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD
DE PEDIATRIA

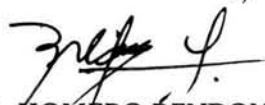
SUPERVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

PRESENTA:

DRA. REBECA RIVERA GOMEZ.


DR. RAMIRO GARCIA ALVAREZ
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN Y PROFESOR
TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA


DR. FILIBERTO PEREZ DUARTE
DIRECTOR GENERAL DEL
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO
DE SONORA.


DR. HOMERO RENDON GARCIA
ASESOR DE TESIS Y
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO
DE ONCOLOGÍA PEDIATRICA. HIES

HERMOSILLO, SONORA. A OCTUBRE 2005.

INDICE

	No. Pag.
RESUMEN.	
INTRODUCCION	1
MARCO TEORICO	4
OBJETIVOS	25
MATERIAL Y METODOS	26
JUSTIFICACION	27
CRITERIOS INCLUSION Y EXCLUSION	28
RESULTADOS	29
DISCUSION Y CONCLUSIONES	40
BIBLIOGRAFIA	43

RESUMEN

INTRODUCCION: Los tumores de células germinales representan cerca del 3% de las enfermedades malignas en niños y adolescentes, se originan a partir de las células germinales primordiales, contienen elementos benignos como malignos.

Pueden presentarse tanto en las gónadas como fuera de ellas, se localizan cerca o en la línea media desde la glándula pineal hasta el cóccix. Las variantes histológicas son teratoma, que puede ser maduro, inmaduro o mixto; germinoma, carcinoma embrionario; tumor de senos endodérmicos, considerado el mas común; y coriocarcinoma.

OBJETIVOS: Conocer los aspectos epidemiológicos y las características clínicas relacionadas con los tumores de células germinales en la población pediátrica del HIES.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal y descriptivo, en los pacientes con diagnóstico histopatológico de tumor de células germinales diagnosticados de enero de 1984 hasta diciembre del 2004; con un total de 26 expedientes. Se elaboró una ficha que recolectaba las siguientes variables: edad, sexo, lugar de procedencia, cuadro clínico, exploración física, estudios de laboratorio y gabinete, tratamiento y respuesta a este.

RESULTADOS: La mayoría de los tumores fueron gonadales, concordando con la literatura, con una relación hombre mujer de 1.1:1, con un promedio de edad de 6 años.

El principal motivo de la consulta y el hallazgo mas común a la exploración física fué la detección del tumor, la mayoría del cuadro clínico acompañante fueron signos y síntomas secundarios al efecto de masa de la tumoración. La biometría hemática sin cambios significativos; la elevación de la DHL en el 93% de los casos; la elevación los marcadores tumorales AFP y GC- β , varió de acuerdo al tipo de tumor. El tratamiento multidisciplinario consistió en resección quirúrgica completa en pacientes en estadio I y II y resección quirúrgica mas quimioterapia en pacientes en estadios avanzados (III y IV). La sobrevida fué del 100% para estadios I y II y de 45% y 50% para estadios III y IV respectivamente, con una sobrevida global libre de enfermedad del 61.5%.

DISCUSION: la mayoría de los pacientes con tumores de células germinales en nuestro Hospital se diagnostican en etapas tardías con la detección del tumor por el propio paciente o sus padres o por la presencia de sintomatología secundaria a la tumoración; a pesar de esto, la sobrevida en las etapas avanzadas y la sobrevida global libre de de la enfermedad concuerda con la literatura publicada en otras series. Es importante la educación de los padres y del propio paciente para una autoexploración de forma rutinaria y el control del niño sano en su centro hospitalario para la detección de este tipo de patologías de manera temprana.

INTRODUCCION

Las neoplasias, similarmente a otros procesos fisiológicos y patológicos que se desarrollan en los organismos vivos, son el resultado final de la combinación de dos clases de determinantes: a) Genético o endógeno y b) Medioambiental o exógeno. En mayoría de ellos, aún desconocidos. Los resultados de sus múltiples interrelaciones son difíciles de interpretar. Las acciones que ocurren prenatalmente (incluso, preconcepcionalmente) generan defectos que se manifiestan tras largos períodos de latencia, pudiendo aparecer en cualquier edad de la vida. La carga genética puede ser modulada y modificada por hábitos de conducta y la mayor o menor exposición ambiental a los agentes cancerígenos.

Genéricamente el cáncer es una enfermedad genética que se desarrolla por la acumulación de mutaciones generadoras de la selección clonal de células con un comportamiento biológico agresivo. La gran mayoría de las mutaciones son somáticas y por lo tanto solo se encuentran en las células neoplásicas. Estrictamente se denominan cánceres genéticos o hereditarios a los que se desarrollan en pacientes portadores de mutaciones específicas en sus células germinales, y que por tanto están presentes en todas las restantes células somáticas. Se caracterizan por agrupamientos familiares con un patrón de incidencia en edades mas precoces que las de los cánceres esporádicos, mayor frecuencia de afectación bilateral o multifocal unilateral, tumores diferentes en órganos embriológicamente afines, mayor riesgo de segundas neoplasias entre los

supervivientes y normalmente asociados con otras manifestaciones fenotípicas en formas de síndromes característicos de variable severidad, precediendo la aparición de los cánceres.

Epidemiológicamente se han descrito varios centenares de cánceres hereditarios, permitiendo a las técnicas de biología molecular identificar y secuenciar los genes implicados en algunas decenas de estos Síndromes. Considerando todos los segmentos poblacionales, estos síndromes genéticos hereditarios afectan al 1-2% de los cánceres. La mayoría de los factores genéticos también desencadenan diversos tumores durante las décadas posteriores entre los pacientes supervivientes.

El cáncer en la infancia representa entre 0.5 y 5.7% del total de las neoplasias reportadas. Las neoplasias que ocurren en la infancia difieren de las formas principales de aparición en el adulto. En la infancia hay un mayor predominio de neoplasias no epiteliales (leucemias, linfomas y sarcomas) y en la etapa adulta hay un mayor predominio de las epiteliales (carcinomas). Por ello, se infiere que las causas de cáncer en la infancia son diferentes a las de los adultos; además es posible, como se comentó previamente, que los factores relacionados con el cáncer operen en etapas muy tempranas de la vida incluso antes de la concepción. ⁽²¹⁾

En los países industrializados el cáncer en los menores de 15 años representan del 1 al 3% del total de las Neoplasias; en los Estados Unidos de Norteamérica (EUA) se presenta en uno de cada 540 niños (0.18%); en comparación del riesgo acumulativo a los 45 años de edad que es del 7.8% y a los 60 años es ya del 19.7%. Es un importante problema de salud pública, ya que ocupa el segundo lugar como causa de muerte con 11.3%, sólo superada por los accidentes. En EUA se diagnostican cada año 5,000 casos nuevos de niños con cáncer y al mismo tiempo fallecen 1,700 niños por esta enfermedad.

El impacto del cáncer en la niñez es relativamente mayor que en el adulto, ya que en los casos fatales hay una mayor pérdida en años de vida y un mayor impacto emocional en la familia. En los sobrevivientes, hay pérdida escolar y el tratamiento puede afectar el completo crecimiento y llevar a una pérdida de la fertilidad; otra complicación es el mayor riesgo de desarrollar una segunda neoplasia.

Después de la segunda guerra mundial se iniciaron registros de los tumores de la infancia en varias partes del mundo, lo que ha permitido un mejor conocimiento de las particularidades del cáncer en la niñez. ⁽²⁰⁾

MARCO TEORICO

Los tumores derivados de las células germinales (TCG) representan cerca del 3% de las enfermedades malignas en niños y adolescentes. ^(2, 19) Son originados a partir de las células germinales primordiales, pudiendo contener elementos tanto benignos como malignos en diferentes zonas del tumor y estar localizados en las gónadas o fuera de ellas; cerca o en la línea media de dónde las células germinales primordiales no tuvieron una adecuada migración en la etapa embrionaria.

A las cuatro semanas de gestación, las células germinales primordiales están localizadas en el saco de *Yola* extraembrionarias, en la línea media del mesenterio dorsal; de allí migran de tal manera que a las seis semanas llegan al epitelio germinal del dorso gonadal para constituir en el hombre lo que vá a ser la rete testis y los túbulos seminíferos y en la mujer los folículos ováricos primordiales. De las seis a las ocho semanas, el dorso gonadal y la columna vertebral (desde C6 a S2) se colocan en una posición de proximidad dorsoventral, de manera que una migración anormal de estas células puede explicar la localización sacrococcígea, retroperitoneal, en mediastino, cuello o incluso intracraneal a nivel de la glándula pineal.

El tipo de tumor depende del grado de diferenciación de la célula germinal al tiempo en que se desencadena la malignización: el germinoma es derivado de las células primordiales, el carcinoma embrionario al haber diferenciación embriónica, el tumor del seno endodérmico y el coriocarcinoma se presentan a la

diferenciación extraembrionaria y el teratoma tiene el espectro en el extremo de la diferenciación, ya que cuando esta es completa habitualmente son benignos. ⁽²⁰⁾

Dentro de la etiología de los tumores extragonadales se han mencionado células germinales ectópicas. Como teoría del origen ectópico se ha sugerido que las células germinales en sitios extragonadales derivan de una transformación local de células primordiales germinales ectópicas durante la embriogénesis. Se proponen dos modelos que explican este origen; el primero sugiere que los gonocitos fetales, desarrollados en la espermatogonia son bloqueados por una división celular anormal, que mediante una estimulación gonadotrófica postnatal o puberal origina en estas células un crecimiento invasivo. ^(6, 17) El segundo modelo postula que el citógeno-paquiteno espermatocito es la célula blanco para transformación. En este estadio la célula germinal experimenta la transformación maligna de las células germinales con el resultado de un proceso múltiple de cambios genéticos rápidos a nivel del cromosoma 1, 3, 6 y algunos contienen i(12p). Algunos estudios han indicado el gen CCND2 presente en la banda del cromosoma 12p13, sobreexpresado en muchos tumores germinales. ⁽⁶⁾ Estos cambios en estas células normalmente encaminarían a la secuencia de apoptosis por el DNA dañado; sin embargo, el daño oncogénico ocasionado al genoma en este estadio celular, protege relativamente contra la secuencia de apoptosis no llevándolo a cabo, y permite la continuación de un ciclo celular aberrante. ⁽¹⁷⁾

La nueva tecnología ha permitido un mejor entendimiento de los mecanismos genéticos y moleculares en el desarrollo de los TCG. Se han reportado cambios estructurales mas comúnmente en los cromosomas 1,12,5,7,9,17,21,22. Se observa con regularidad isocromosoma 12p y se considera a la delección del cromosoma 12 como el cambio primario asociado a la transformación maligna. Se ha encontrado un desequilibrio en el contenido de DNA en los cromosomas Y, X, 5, 7 y 12. Los estudios de cariotipo han demostrado el origen del tumor antes de la primera división meiótica y que el brazo corto del cromosoma 1 puede ser duplicado o perdido. Se ha observado una herencia familiar en estos pacientes, con afectación de parientes cercanos.

En pacientes con TCG en mediastino, un 20% de estos niños son portadores de Síndrome de *Klinefelter*. En casos de disgenesia gonadal es frecuente la aparición posterior de gonadoblastoma o germinoma. Se ha documentado una mayor incidencia de cáncer en general en niños con inmunodeficiencias congénitas como *Wiskott-Aldrich*, ataxia-telangiectasia, inmunodeficiencia común variable, la combinada severa, en agammaglobulinemia ligada a X (tipo *Bruton*) y en Síndrome de *Bloom*; en inmunodeficiencias adquiridas, como en las enfermedades autoinmunes o posterior a radioterapia, quimioterapia o a trasplantes. ⁽²⁰⁾

Clasificación histológica.- Las células germinales son totipotenciales; pueden dar origen a cualquier tejido fetal, embrional, tejido extraembrional, cordón umbilical, saco vitelino, el amnios, corion (trofoblasto) y el alantoides o tejido definido como adulto; esto refleja el espectro de las estirpes histológicas en estos tumores derivados de estas células.

Ablyn e Isaacs presentan una clasificación histológica, que se considera la mas adecuada: ⁽²⁰⁾

- I. TERATOMA**
 - a. Maduro
 - b. Inmaduro
 - c. Con componentes de malignidad
- II. GERMINOMA**
- III. CARCINOMA EMBRIONARIO**
 - a. Poliembrioma
- IV. TUMOR DEL SENO ENDODÉRMICO (TUMOR DEL SACO DE YOLK)**
- V. CORIOCARCINOMA**
- VI. GONADOBLASTOMA**

Epidemiología.- Los TCG en la mayoría de los registros en niños, ocupan menos del 2% de los tumores en los hombres y menos del 4% en las mujeres. En una recopilación de 1,632 casos de la literatura, se observa que la localización extragonadal es la más frecuente con un 57%, que la gonadal (43%); en primer lugar se encuentra la localización sacrococcígea con 37% seguida de ovarios con 28.3% y en testículos con 15%.

De acuerdo a la distribución por sexo, los TCG de localización gonadal son más frecuentes en hombres de 0-4 años, mientras que en las mujeres habitualmente se presentan después de los 10 años de edad. Los tumores extragonadales ocurren en ambos sexos habitualmente antes de los cinco años de edad. ⁽²⁰⁾

El United Kingdom Children's Cancer Study (UKCCS) Groups Malignant Germ Cell Tumour Studies, que registra a las dos terceras partes de los cánceres de Gran Bretaña de 1981-90: de 7,658 menores de 15 años con neoplasias fueron TCG 229 para un 3% de todas las neoplasias; con 131 (57.2%) en gónadas y 98 (42.8%) extragonadales. Este mismo grupo reportó de 1979-87: 126 casos de niños con TCG: 71 masculinos y 55 femeninos; predominando la región sacrococcígea en las mujeres (16 de 21 casos). Reportaron malformaciones asociadas en 21 (17%), incluyendo tres pacientes con fenotipo femenino y disgenesia gonadal. La edad de las niñas con tumores ováricos fué al final de la primera década o en la segunda y los pacientes de ambos sexos con tumores sacrococcígeos y otros TCG, fueron menores de cuatro años. ⁽⁷⁾

El *Manchester University Children's Tumour Registry*, con una población de menores de 15 años de un millón, de 1954-78, registró 137 casos de TCG: 92 masculinos y 42 femeninos; se localizaron en ovario: 45 (33%), sacrococcígeos: 31 (23%), en testículo: 25 (18%), intracraneanos: 13 (9%), en abdomen: seis (4.3%) y en mediastino: cinco casos (3.6%); hubo malformaciones congénitas en tres casos (2%): dos con Mielomeningocele e Hidrocefalia y otro con Síndrome de *Down*.

En el Sureste de EUA el grupo oncológico pediátrico, con sede en la Escuela de Medicina de la Universidad de *Baylor*, estudió de 1971-84, 89 casos de niños con TCG malignos. De ellos, fueron 35 (39%) en testículo; 13 (14.6%) en ovario; 26 (29.2%) sacrococcígeos y 15 (16.8%) en otros sitios (seis en mediastino, cuatro en pelvis, tres en abdomen y dos en vagina). Fueron 55 (61.8%) tumores derivados del Saco de *Yolk*, 29 (32.6%) teratomas; tres (3.4%) carcinomas embrionarios y dos (2.2%) con histología mixta. De los tumores sacrococcígeos se presentaron 19 en mujeres y siete en hombres. ⁽⁵⁾

En la Plata, Argentina, de 177 casos de neoplasias malignas en menores de 15 años, hubo 10 casos de TCG, con una frecuencia de 5.6% del total para ocupar el 6º. lugar; ocho fueron en niños con siete casos de carcinoma embrionario (6.5% del total de las neoplasias en varones); ocho se diagnosticaron antes de los cuatro años de edad: seis de ellos en testículos y dos teratomas malignos.

En México de 1,069 niños con neoplasias, residentes en el DF de 1982-91, hubo 70 casos de TCG (6.5% del total); los TCG ocuparon el 6º. lugar en hombres y el

7º. lugar en mujeres. Ramos-Alvarez, revisó la experiencia del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de 1989-1994 con 46 casos de TCG, que los hace ocupar con un 3% del total el 6º.lugar en frecuencia, dentro de las neoplasias malignas; fueron gonadales 37(80%); con 24 en testículo y 13 en ovario y extragonadales nueve (20%), con cuatro en región sacrococcígea, tres en abdomen y dos en mediastino. ⁽²²⁾

Finalmente, Mejía Aranguré reportó en un estudio de los diferentes tumores malignos de la infancia; realizado en diferentes Hospitales Infantiles de la Ciudad de México de 1980-92; se registraron 5022 niños con neoplasias, seleccionando sólo a 4595 (91.5%) que correspondieron a las neoplasias de interés; hubo 231 niños con TCG (5%): 121 hombres y 110 mujeres; la edad de aparición de los TCG entre los dos primeros años para el sexo masculino; en el sexo femenino se halló un pico de edad bimodal, el primero entre uno y tres años y el segundo entre los siete y 14 años. De éstos, 35.1% correspondió a teratomas inmaduros y la edad mas importante de aparición fue entre los dos primeros años de vida. En segundo lugar de frecuencia se encontró al disgerminoma de ovario (23.4%); el mayor número de casos se concentró entre los siete y 14 años de edad (81.5%). En tercer lugar estuvo el cáncer de testículo (19%) y el mayor número de casos se presentó entre los primeros tres años de vida (86.4%). ⁽²¹⁾

Factores de riesgo.- Gran parte de los tumores pediátricos tienen un carácter indiferenciado y están estrechamente asociados a malformaciones. Existen agentes externos como los químicos, entre ellos el dietilestilbestrol, hormona sintética que fué utilizada de los años 40 a los 70 para prevenir abortos hasta que se demostró su ineficacia. A principios de los 70's fué identificada como el primer cancerígeno químico con efecto transplacentario en humanos. En efecto, las hijas nacidas de madres que recibieron el medicamento, en particular en las primeras semanas de gestación, tuvieron un riesgo detectable de displasia o adenoma de vagina y del cérvix al llegar a la adolescencia, así como un riesgo mayor de presentar TCG. En los varones aumentó la frecuencia de problemas de migración de testículos y la incidencia de cáncer de testículo.

Dentro de las anomalías genéticas constitucionales están incluidos niños con Síndrome de *Down*. En los varones que presentan Síndrome de *Klinefelter*, caracterizado por un cromosoma X extra, hay una predisposición a presentar teratomas. Las mujeres con Síndrome de *Turner* tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de ovario.

La mayoría de los defectos inmunitarios congénitos tienen una predisposición elevada a cáncer. Ataxia-telangiectasia es responsable del 33% de los casos. Se considera como mecanismo responsable de esta predisposición al aumento de las rupturas cromosómicas, especialmente en la región 11q22 y 11q23, asociada a un mecanismo deficiente de reparación de DNA.

Una de las asociaciones más consistentes es la presentación de TCG en el paciente con testículo criptorquídeo. Aquí hay dos aspectos relevantes: el cáncer testicular de los primeros años es más probable que sea secundario a disgenesia gonadal, mientras que el que se presenta en la edad adulta es más probable que refleje el aumento de riesgo de cáncer con la edad. Es importante comentar que existe un riesgo aumentado de presentar cáncer en el testículo contralateral a tiempo variable del tumor primario. Si en el paciente con criptorquidea la orquidopexia se efectúa después de los 10 años de edad, no se disminuye este riesgo.

Respecto a los TCG en el ovario, las moderadas diferencias en la variación geográfica y la alta frecuencia en la mujer con problemas de fertilidad sugieren que un factor endógeno del huésped relacionado, incluido el estado hormonal, es más importante que los factores del medio ambiente relacionados a dieta o a exposiciones químicas. El embarazo múltiple, el uso de anticonceptivos hormonales, la menopausia artificial, la infección ovárica por el virus de la parotiditis, se han demostrado que tienen un efecto protector. De aquí se ha desarrollado la hipótesis de una ovulación incesante, especialmente en la nulípara, como un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer ovárico.

Respecto al cáncer de testículo, la rareza de esta patología en la población de raza negra en EUA, y más aún en Africa, sugiere un factor genético. Por otra parte, las

variaciones geográficas y la mayor incidencia en pacientes de alto nivel socioeconómico sugieren un factor del medio ambiente.

En las mujeres con sobrepeso, la fijación de las hormonas sexuales a las globulinas está disminuída, por lo que hay un exceso de estrógenos libres y una mayor predisposición a malignidad. A continuación, se muestra un resúmen de los factores de riesgo para TCG mencionados previamente: ⁽²⁰⁾

<u>FACTOR</u>	<u>RIESGO</u>	<u>PROTECTOR</u>
Clase social	Alta	Raza negra
Hombres	Criptorquidea (10% de los casos)	Orquidopexia
Madre	Nulipara, infertilidad, drogas para inducir ovulación, obesidad	Anticonceptivos, seno materno
Exposición prenatal	Radiaciones, hormonales	
Exposición ambiental	Radiaciones, campos electromagnéticos, hidrocarburos, zoonosis, pesticidas, herbicidas	
Genético familiares	Gemelo, hermano, familiar	
Malformaciones	Disgenesia gonadal, <i>Klinefelter</i> , <i>Turner</i> , <i>Duane</i> , <i>L-Fraumeni</i> , <i>Van Recklinghausen</i>	
Inmunodeficiencias		
Congénitas	<i>Wiskott-Aldrich</i> 100 veces Ataxia telangiectasia- negros 750 veces, blancos 250 Común variable, 30 veces Combinada severa, 30 veces Agammaglobulinemia ligada a X (tipo <i>Bruton</i>) <i>Bloom</i>	
Adquiridas	Enfermedades autoinmunes: lupus Radioterapia, quimioterapia, trasplantes	
Virus oncogénicos	<i>Retrovirus</i> , <i>papovirus</i> , <i>adenovirus</i> , Herpes	

Cuadro clínico.- La presentación clínica de los TCG en los niños varía de acuerdo al tipo de tumor, localización, comportamiento clínico; es decir, si es benigno o maligno y a las características patológicas. Las características generales de acuerdo a su localización se resumen en el siguiente cuadro:

Cuadro No.1

LOCALIZACIÓN TUMOR	INCIDENCIA	CUADRO CLÍNICO
SACROCOCCÍGEO	Incidenca 1:4000 RN. Tumor sólido más frecuente del lactante. Relación 4:1 sexo femenino	Protusión entre cóccix y recto, palpable por tacto rectal, disfunción vesical e intestinal, dolor de la defecación, obstrucción linfática o vascular
MEDIASTINAL	Tercera causa de tumor germinal extragonadal; localización en mediastino anterior 20% presentación maligna,	En su mayoría asintomático, incidentalmente detectado en radiografías de tórax. Ocasionalmente disnea, pleuritis, dolor torácico, Síndrome de vena cava superior
CABEZA Y CUELLO	Presentación rara adolesecetes; afectación cavidad craneal región supraselar y pineal, órbita, nasofaringe, cara, cavidad oral, tiroides, tejidos blandos	Tumores de localización pineal: hipertensión endocraneana, diplopía, diabetes insípida, defectos en campo visual, hipopituitarismo, Sind. <i>Piranaud's</i>
RETROPERITONEALES INTRAABDOMINALES	Localización postero-lateral. Tercer tumor más común del espacio retroperitoneal	Síntomas inherentes a la compresión extrínseca. Dolor abdominal, náuseas, vómito, constipación, síntomas del tracto urinario. Pérdida eyaculación

Estaditaje.- Las siguientes son las clasificaciones descritas para el estadio de los TCG gonadales y extragonadales útiles en el pronóstico de los pacientes:

Estadios de acuerdo *St Jude Children's research Hospital* para TCG extragonadales ⁽³⁾

Cuadro No. 2

ESTADIO	EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD EXTRAGONADAL
I	Tumor totalmente resecado, con márgenes negativos, nódulos linfáticos negativos y marcadores tumorales negativos, en el primer mes posoperado.
II	Tumor totalmente resecado, con márgenes positivos, nódulos linfáticos microscópicamente involucrados, fluido peritoneal negativo y marcadores tumorales negativos.
III	Tumor macroscópico residual, nódulos linfáticos involucrados +/- y marcadores tumorales positivos o negativos.
IV	Involucro de vísceras abdominales, metástasis a distancia y marcadores tumorales +/-

Estadificación de acuerdo a KCCSG TCG GONADALES ^m

Cuadro No. 3

ESTADIO	EXTENSION DE LA ENFERMEDAD GONADAL
I	Tumor confinado al órgano o sitio de origen.
II	Tumor con diseminación limitada a pelvis.
III	Tumor con diseminación limitada a pelvis y abdomen, excluyendo hígado.
IV	Tumor que disemina al hígado o a la cavidad abdominal.

El tumor sacrococcígeo, de acuerdo a su localización anatómica, se clasifica: ⁽¹⁷⁾

Cuadro No. 4

TIPO	LOCALIZACION	COMPONENTE MALIGNO (%)
I	Tumor predominantemente externo con un mínimo componente presacal (más común).	8%
II	Tumor con presentación externa, pero con una extensión intrapélvica significativa.	21%
III	Tumor con mínimo componente externo, pero con tumor con extensión predominante a pelvis y abdomen	34%
IV	Tumor presacal interno, sin presentación externa.	38%

Exámenes de laboratorio.-

- Marcadores tumorales Alfafetoproteína (AFP) y gonadotropina coriónica fracción beta (GC).
- Proveen diagnóstico, estadio e información pronóstica. Se deben de monitorizar sus niveles antes y durante intervalos regulares después del tratamiento.
- Los tumores productores de GC son: el coriocarcinoma, carcinoma embrionario y una pequeña cantidad de los seminomas (<10%). Los niveles de GC en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con tumores intracraneales, se muestran más elevados que los niveles plasmáticos antes del tratamiento y de igual manera se detecta de manera más temprana algún incremento a nivel de LCR que a nivel sérico en caso de recaída.
- Los incrementos de AFP se observan en tumores del Saco de *Yolk* y carcinoma embrionario. ^(7, 14) Los seminomas puros, así como los coriocarcinomas puros, no producen AFP. Otras condiciones asociadas a incremento de este marcador son: el carcinoma hepatocelular, cirrosis, hepatitis y el embarazo.
- La vida media de la GC es de 24hrs y de la AFP es de 4-6 días.
- En los TCG no seminomatosos, la GC y la AFP se elevan en aproximadamente el 85% de los casos. ⁽⁶⁾

PROMEDIO NORMAL DE AFP SÉRICA EN INFANTES, SEGÚN EDAD

Cuadro No. 5

Edad	Media +/- SD ng/dl
Prematuro	134,734 +/- 41,444
Recién nacido	48,406 +/- 34,718
Recién nacido – 2 semanas	33,113 +/- 32,503
2 semanas a 1 mes	9,452 +/- 12,610
2 meses	323 +/- 278
3 meses	88 +/- 87
4 meses	74 +/- 56
5 meses	46.5 +/- 19
6 meses	12.5 +/- 12.8
7 meses	9.7 +/- 7.1
8 meses	8.5 +/- 5.5

Nota SD: desviación estándar.

From Wu JT Book L, Sudar K: serum α -fetoprotein (AFP) levels in normal infant *Pediatr. Res* 1981;15:50-2

- La deshidrogenasa láctica (DHL), es un marcador no específico
- La fosfatasa alcalina (FA), es utilizada en algunos centros como marcador y es útil en la caracterización inmunohistoquímica de los tumores de la línea media.
- El análisis citogenético de pacientes con TCG mediastinales puede revelar Trisomía 8 hasta en un 16% de los casos y Síndrome de *Klinefelter* en 14-20% de los casos. Sin embargo, la anomalía más común reportada en los cariotipos es i(12p) presente en el 38% de los casos. La presencia de esta anomalía ayuda a identificar TCG de la línea media que se presentan como carcinomas pobremente diferenciados con características atípicas.
- En pacientes con TCG intracraneales, se debe de tener una evaluación basal de la función pituitaria (hormona estimulante de tiroides, cortisol, hormona del crecimiento, hormona folículo estimulante, hormona luteinizante y prolactina) antes de iniciar el tratamiento; posteriormente en intervalos regulares.
- Es necesario también los exámenes de rutina como: biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático y pruebas de funcionamiento renal antes del inicio del tratamiento y al final durante la recuperación. ⁽⁶⁾

Exámenes de gabinete.-

- Ultrasonido testicular: debe de solicitarse siempre que se diagnostica un TCG para descartar origen gonadal primario.
- Tomografía de tórax, abdomen y pelvis.
- Los teratomas maduros se observan como una masa mediastinal quística, heterogénea, bien definida con paredes de distintos grosores. En aproximadamente un cuarto de los casos se aprecian calcificaciones, como hueso o diente. La combinación de líquido, tejido blando, calcio y/o grasa en una masa mediastinal; es altamente específico para un teratoma maduro.
- Los seminomas se observan como una masa mediastinal anterior gruesa, lobulada, y homogénea. Se puede observar metástasis a nódulos linfáticos regionales y a hueso, a pesar de que la invasión a órganos adyacentes es rara. Las calcificaciones son raras.
- Los TCG mediastinales no seminomatosos se aprecian como una masa mediastinal anterior irregular; a menudo con una área heterogénea central extensa producida por necrosis, hemorragia y/o formación quística. Puede presentarse invasión a órganos adyacentes, así como metástasis en los ganglios linfáticos regionales.

- La radiografía de tórax muestra ensanchamiento del mediastino en la toma anteroposterior en los TCG mediastinales. La toma lateral muestra la localización anterior de la masa.
- La tomografía de cráneo o la resonancia magnética muestra al seminoma pineal como una masa discreta de aproximadamente 3-4cms de diámetro, que comprime el cuerpo calloso en su parte superior y algunas veces la cara superior del cerebelo y produce estrechez en el Acueducto de *Silvio*. Se pudiera evidenciar Hidrocefalia obstructiva ante la presencia de ventrículos dilatados y edema intersticial. ⁽⁶⁾

Otros exámenes.-

- Valoración del estado neuropsicológico, previo al manejo con radioterapia craneal en niños con TCG intracraneales.
- Realizar examen visual en pacientes con tumores hipotalámicos/suprasellar.
- Biopsia de la masa tumoral:

La confirmación histológica de los TCG se obtiene por biopsia abierta de la masa abdominal, esternotomía anterior de una masa mediastinal y por neuroendoscopia en un tumor pineal. Frecuentemente la aspiración con aguja fina establece el diagnóstico, obviando la realización de biopsia abierta. El estudio patológico determina el subtipo histológico y la presencia de elementos no germinales.

Factores pronóstico.-

Los factores pronósticos han sido poco identificados en niños, ya que muchas series son pequeñas y heterogéneas; según el UKCCS, se integran los siguientes:

Cuadro No. 6

Factor de riesgo	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo
Niveles de AFP	< 10000 UK/L	>10000UK/L Estadio I y II <10000UK/L Estadio III y IV	>10000 UK/L
Estadio al diagnóstico	I y II	I y II	III y IV
Sitio primario	Sacroccígeo, gonadal	Cualquier sitio	Tórax u otros sitios
Sobrevida a 5 años	100%	91%	71%

Tratamiento.-

El pronóstico de los pacientes con TCG era generalmente pobre antes del advenimiento de la quimioterapia. Para los niños con los TCG más comunes, la sobrevida era sólo del 10-20% después de ser tratados exclusivamente con cirugía o en combinación con radioterapia.

La introducción de los regímenes de quimioterapia, que incluían vincristina, actinomicina-D y ciclofosfamida (VAC), producía buenas respuestas en adultos con TCG en ovario y aumentaba la proporción de sobrevivientes hasta un 58%. El uso de esta combinación en niños con TCG confirmados, es efectivo; con un 70% de sobrevida de 18-20 meses en una serie. La buena experiencia en adultos del uso de cisplatino, bleomicina y vinblastina (régimen Einhorn o PVB), sugería que esta combinación también pudiera ser efectiva en niños, aunque existía preocupación por toxicidad en pacientes pediátricos.

En el *St. Jude Children's Research Hospital* (SJCRH) en Memphis, Tennessee, EUA de 1962 a 1979, los niños con TCG recibieron quimioterapia postquirúrgica que consistía en el régimen VAC. Los resultados de estos 16 años de experiencia sugirió que el tratamiento con VAC era efectivo en estadios bajos de la enfermedad y solo curaba aproximadamente a un 20% de los pacientes en estadios avanzados.

En 1979, se inició un Protocolo para pacientes con diagnóstico reciente de TCG, en los cuales el tratamiento postquirúrgico (VAC, PVB y/o radioterapia) se basaba

en el sitio de la enfermedad, estadio e histología. Se trataron 60 niños de 1979-1988, de los cuales el 57% se encontraban en estadios avanzados de la enfermedad. La sobrevida para pacientes en estadio I (100%) o estadio II (87%) fue más alta que la reportada en otros estudios. Particularmente, resultó ser impresionante la respuesta de los tumores de ovario en estadio I y II con VAC. Los pacientes con tumores extragonadales tuvieron buena respuesta a la terapia alterna con VAC y PVB, con una sobrevida de 63% con o sin radioterapia; apoyando que existe una menor probabilidad de resistencia a los fármacos, al alternar los regímenes de quimioterapia. ^(2,4,10)

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

- Conocer los aspectos epidemiológicos y las características clínicas relacionadas con los tumores de células germinales en la población pediátrica del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Conocer el tipo y localización mas frecuente.
- Identificar su distribución por sexo y edad.
- Conocer los antecedentes familiares y personales de importancia de los pacientes.
- Determinar síntoma o signo de inicio del cuadro clínico.
- Conocer síntomas o signos mas sobresalientes dependiendo de cada tipo de tumor.
- Determinar los métodos diagnósticos utilizados.
- Describir la modalidad de tratamiento utilizado.
- Conocer los resultados del tratamiento multidisciplinario.
- Identificar la sobrevivencia.

MATERIAL Y METODOS.

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo y longitudinal en pacientes con diagnóstico de Tumor de Células Germinales, comprobado por patología en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, en un período de tiempo que comprende de enero de 1984 a diciembre del 2004; con un total de 26 pacientes, de los cuales fueron evaluados sus expedientes clínicos.

Para ello, se realizó una cédula de recolección de datos, la cual incluía: ficha de identificación (edad, sexo, lugar de origen), fecha de ingreso, fecha de egreso, antecedentes heredofamiliares relevantes, antecedentes personales de importancia, inicio del cuadro clínico (síntoma o signo pivote) y tiempo de evolución hasta el diagnóstico, cuadro clínico, exploración física, exámenes de gabinete, tratamiento (cirugía, radioterapia o quimioterapia), respuesta al tratamiento y sobrevida.

JUSTIFICACION.

Se desconoce la prevalencia y las características de los Tumores de Células Germinales en nuestro Hospital, por lo que consideramos que este estudio servirá de precedente para comparación de esta patología a nivel nacional e internacional.

CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.

Se incluyeron a todos los pacientes pediátricos del Hospital Infantil del Estado de Sonora, que estuvieran registrados en Archivo Clínico con el diagnóstico de Tumor de Células Germinales, comprobado por histopatología durante el período de tiempo previamente estipulado.

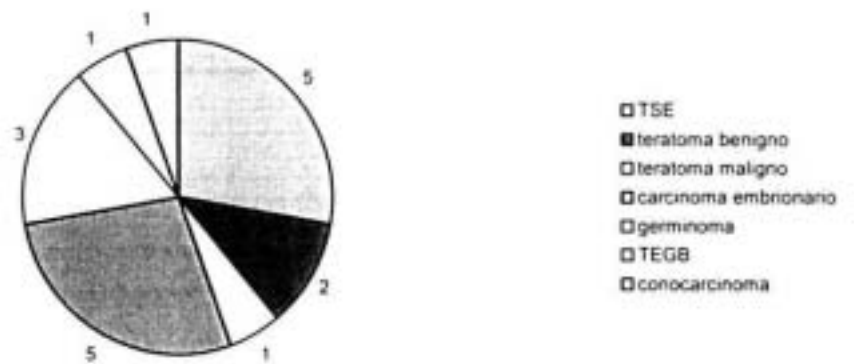
Específicamente para los resultados, tratamiento y supervivencia, se excluyeron los pacientes con las siguientes características:

- Los tumores benignos corroborados por patología.
- Pacientes que abandonaron el tratamiento.
- Manejo en otro hospital.

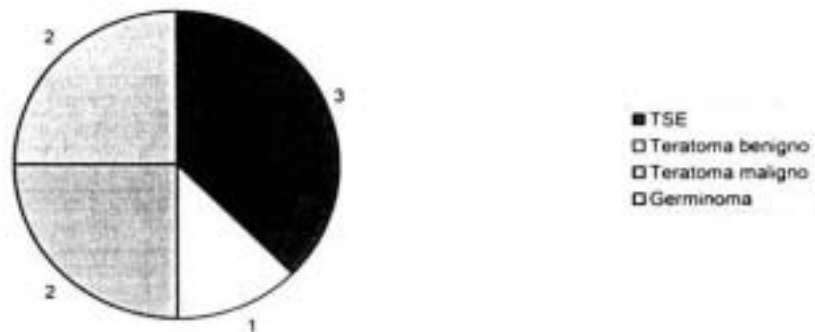
RESULTADOS.

De acuerdo a la siguiente figura, de un total de 26 pacientes: 18 (69.2%) resultaron ser gonadales y sólo ocho (30.8%) extragonadales; dentro de los TCG gonadales se reportó un caso de tumor estromal gonadal benigno; entidad poco frecuente en nuestra población, ya que se presenta principalmente en adultos.

TUMORES GONADALES.



TUMORES EXTRAGONADALES.

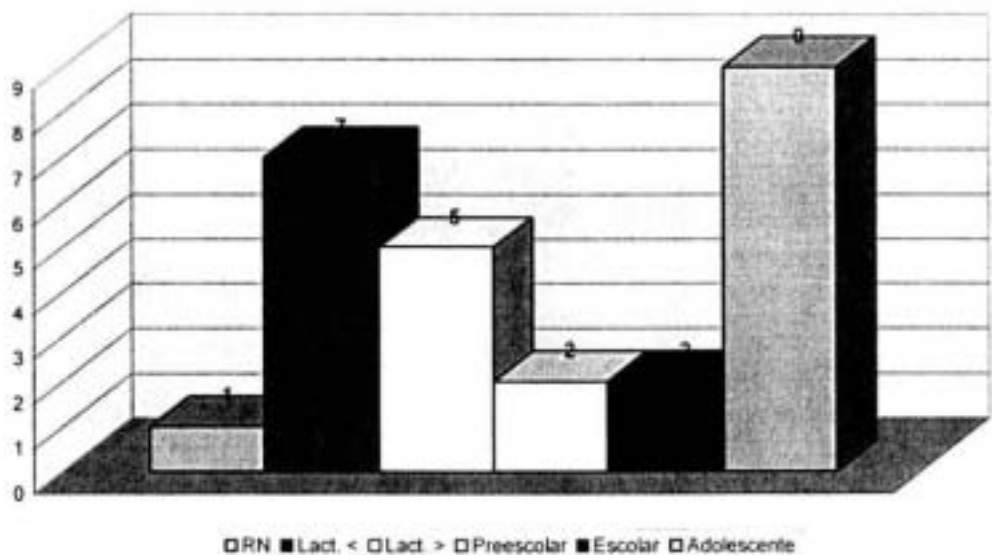


La siguiente figura nos muestra la distribución, según el sexo con una relación hombre-mujer 1.1:1.-

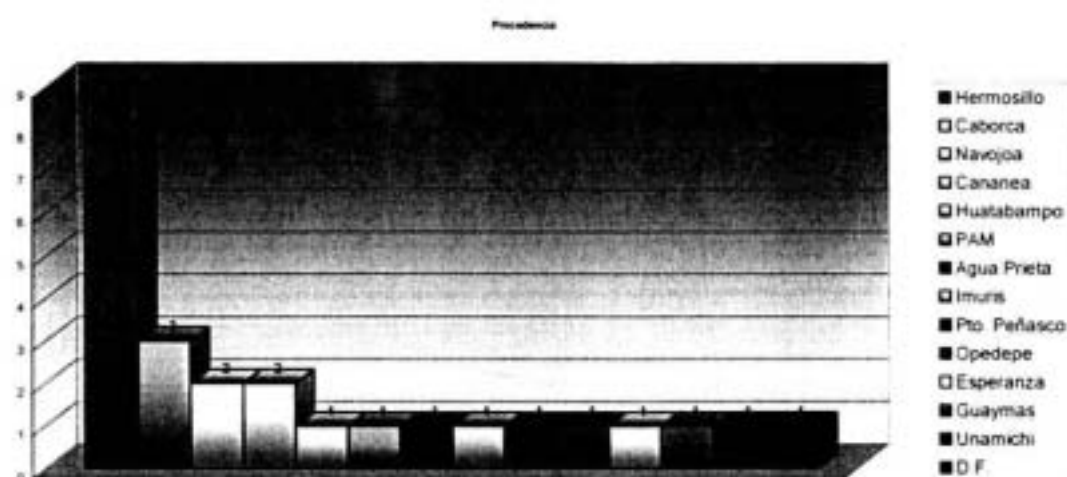


Con respecto a los grupos erarios, los adolescentes ocuparon el primer lugar con 34.6% de frecuencia, seguido de los lactantes menores 26.9% y en tercer lugar los lactantes mayores 19.2%; como se aprecia en la siguiente Gráfica No. 1. El promedio de edad fue de seis años.

Gráfica No. 1



La Capital del Estado ocupó el primer lugar en los lugares de procedencia con un total de nueve (34.6%) casos; seguido de Caborca: tres casos; Navojoa y Cananea dos casos y el resto de los Municipios con registro de un sólo caso. Se incluyó el caso de una paciente enviada del Distrito Federal. Grafica No. 2



Los siguientes cuadros muestran los signos y síntomas de inicio, como motivo de consulta a su primera atención médica. La detección del tumor fué el principal motivo de consulta: 12 (46.1%) casos; asociados a dolor y distensión abdominal y datos generales del cáncer como manifestación de actividad tumoral.

La exploración física demuestra datos compatibles con la búsqueda intencionada de una masa abdominal, principalmente: tumor 16 (61.5%) casos y datos asociados a la ocupación abdominal, como: dolor, constipación, distensión, solo se presentó ginecomastria en un caso con problema mediastinal y tumor cerebral

diagnosticado como tumor de senos endodérmicos. Como se muestra en el Cuadro I y II.

CUADRO I. SIGNOS Y SÍNTOMAS

TUMORACIÓN	12 (46.1%)
Dolor abdominal	8
Distensión Abdominal	7
Astenia y adinamia	6
Constipación	5
Hiporexia	5
Pérdida de peso	4
Vómitos	3
Fiebre	3
Retención urinaria	3

CUADRO II. EXPLORACIÓN FÍSICA.

TUMORACIÓN	16(61.5%)
Distensión abdominal.	5
Dolor	3
Hepatomegalia	2
Hipoventilación pulmonar	2
Palidez	2
Ginecomastia, anisocoria ↓ROTs izq.	1

A continuación, se observan los resultados de los exámenes de laboratorio; es importante resaltar que la biometría hemática completa fué el único estudio que se encontró realizado, sin excepción, en todos los pacientes. La DHL se encontró elevada en 12 (92%) pacientes de 13 a quienes se les realizó. Se muestran los rangos y el promedio. Cuadro III

Cuadro III

Hb10-12gdl	Hb 7-10gdl	Rangos y Promedio
12 (46%)	7	7.6-11.7 (X=9.6)
Leucocitosis	Leucopenia	Rangos y Promedio
7	1	4,800-21,700 (X=12,300)
Plaquetosis	Plaquetopenia	Rangos y Promedio
7	2	43,000-690,000 (X=447,500)
DHL > 350U/L		Rangos y Promedio
12/13 (92%)		352—3133 (X=1,106)

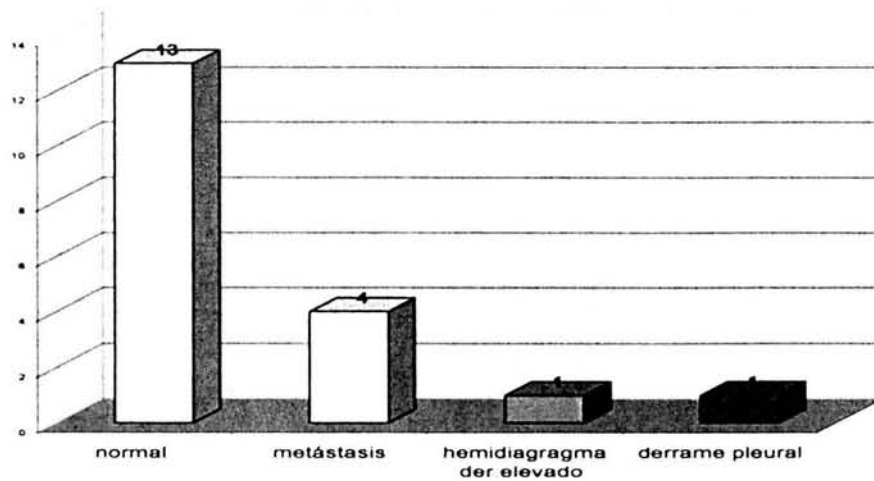
Los resultados de AFP se encontraron sólo en 23 pacientes; de los cuales 15 (65%) tenían elevada la AFP y la GC- β se reportó incrementada en sólo ocho (42%) de 19 pacientes. Cuadro IV

CUADRO IV

	Casos	Promedio
AFP	15/23	65%
GC- β	8/19	42%

Dentro de los estudios de gabinete, la radiografía de tórax, que es parte del estudio del paciente con TCG, se realizó sólo en 18 casos de 26; de los cuales, cuatro mostraron metástasis pulmonares; uno: elevación de hemidiafragma derecho por tumoración hepática; uno: derrame pleural, y los 12 restantes tenían radiografías normales; como se aprecia en la siguiente Gráfica No.3

GRÁFICA No. 3



Se muestra a continuación los hallazgos de ultrasonido y TAC de 15 pacientes, a quienes se les realizó ambos estudios de 26 casos:

USG ABDOMINAL ()	
Tumoración de origen a determinar:	9
Metástasis a hígado.	5
Adenomegalias perirrenales.	2
Hidronefrosis.	1
Líquido libre en cavidad.	1
Normal	1
TAC abdominal. ()	
Tumoración	7
Metástasis.	4
Actividad ganglionar.	4
Normal	3

De acuerdo al estaditaje, según sitio de origen para TCG extragonadales y gonadales; se muestra a continuación en el Cuadro V la clasificación de nuestros pacientes por la zona de extensión del tumor al momento del diagnóstico de un total de 22 pacientes, excluyendo a los pacientes con tumores benignos.

CUADRO V

ESTADÍO	OVARIO	TESTÍCULO	EXTRAGONADAL	TOTAL	PORCENTAJE
I		5		5	23%
II		1		1	4%
III	2	2	5	9	41%
IV	4	1	2	7	32%

Los siguientes resultados son basados en los factores pronósticos descritos previamente en el Cuadro VI, para la clasificación de bajo y alto riesgo, según los niveles de AFP, estaditaje y sitio primario tumoral

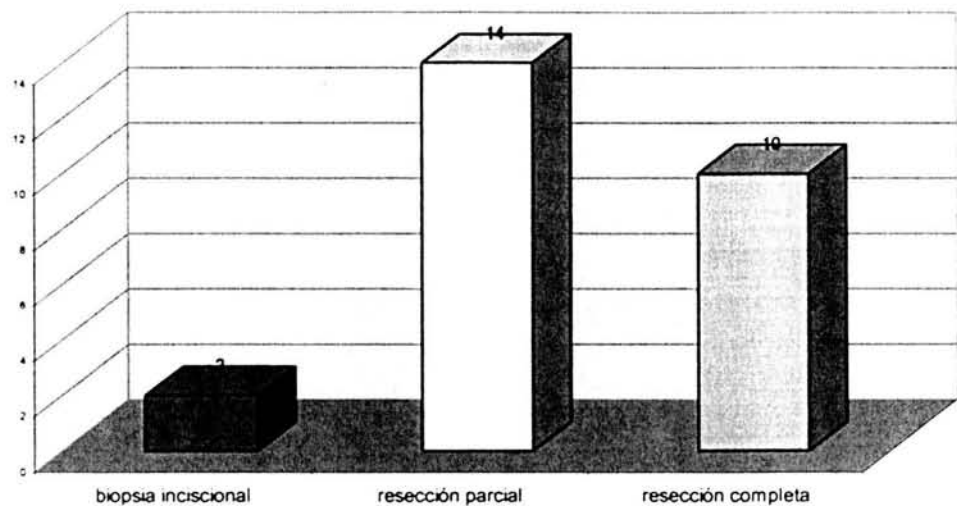
CUADRO VI

FACTOR PRONÓSTICO	BAJO RIESGO	ALTO RIESGO
Niveles AFP	13	3
Estadío	5	13
Sitio primario	13	5

El tratamiento de Tumores Germinales, es basado en procedimientos quirúrgicos, quimioterapéuticos y radioterapéuticos; a continuación se muestran los resultados del manejo utilizados.

Con respecto a las modalidades de tratamiento, el manejo quirúrgico lo recibieron 26 pacientes de la manera siguiente, que muestra la siguiente gráfica:

GRÁFICA No. 4



El manejo combinado con cirugía y quimioterapia fué como se muestra en el Cuadro VII. Es de mencionarse que seis pacientes con resección completa, fueron manejados de la siguiente manera: tres tenían resección completa sin evidencia de tumor; los tres restantes, recibieron quimioterapia postquirúrgica por Estadío II y Tumor residual microscópico, y el ultimo, con diagnóstico de Teratoma presacal Grado IV, recibió quimioterapia por tener un componente del 30% de tumor de senos endodérmicos y había tenido ruptura quística

transoperatoria. El resto de los pacientes con resección parcial, recibieron quimioterapia conjuntamente.

CUADRO VII

	CIRUGIA	TRATAMIENTO QUIRURGICO
Biopsia Incisional	1	1
Resección completa	6	3
Resección parcial	11	11

A continuación se describen los esquemas de quimioterapia empleada en los 15 pacientes.

CUADRO VIII

Vincristina, Adriamicina, Ciclofosfamida, Actinomicina D	7
Cisplatino, Etopósido, Bleomicina	2
Cisplatino, Etopósido, Vinblastina	2
Cisplatino, Bleomicina, Vinblastina	3
Doxorrubicina, Paclitaxel, Oxililplatino	1
Total	15

La radioterapia fué utilizada sólo en tres pacientes; se describe estirpe histológica, sitio de radiación y dosis empleada.

ESTIRPE	DOSIS	SITIO
Disgerminoma ovario	4000 y 3500R	Campo de implante tumoral y resto, abdomen
TSE abdomen	3750R	Lecho tumoral
TSE ovario	Se desconoce	Se desconoce

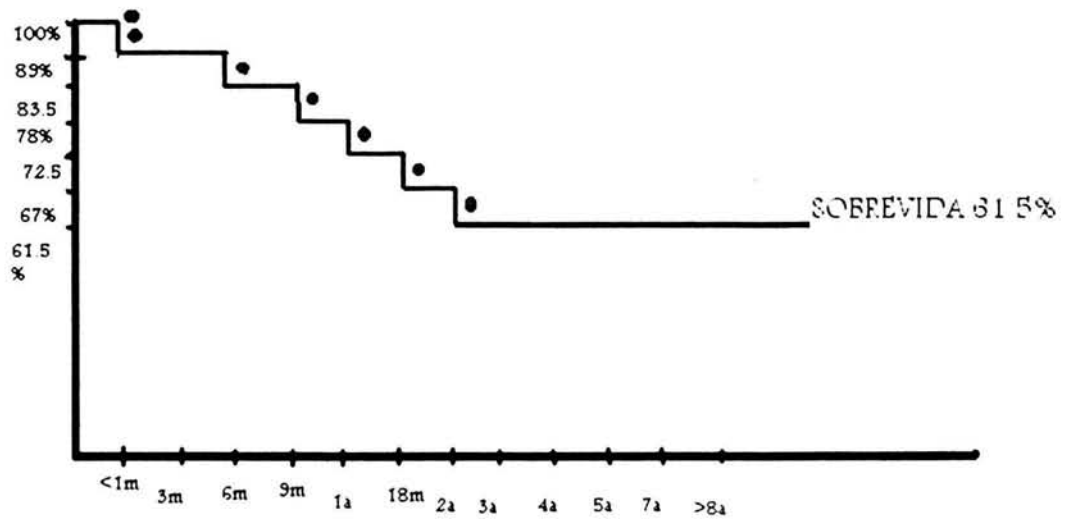
En el siguiente cuadro mostramos la sobrevivencia, de acuerdo al estadio de la enfermedad.

ESTADIO	VIVOS	FALLECIDOS	PORCENTAJE
I	4	--	100%
II	1	--	100%
III	3	4	42%
IV	3	3	50%

Las causas de muerte de un total de siete defunciones, se describen a continuación:

- En actividad tumoral 1
- Hemorragia 2
- Sepsis por cándida 1
- Sepsis 3
- Total 7**

La gráfica de *Kaplan Meier*, de supervivencia; representan en puntos rojos las defunciones y los puntos amarillos los pacientes vivos, con una supervivencia global libre de enfermedad de 61.5%.



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Los resultados de nuestro estudio fueron muy semejante a lo reportado en la literatura, iniciando con la proporción entre los TCG gonadales y extragonadales siendo los primeros los más comunes con un 69.2% contra el 30.2% de los extragonadales; con predominio de los tumores de senos endodérmicos dentro de la estirpe histológica, concordando de igual manera con estudios publicados en otras series.

La relación hombre-mujer sin mucha relevancia, con discreto predominio en los varones con un 1.1:1. Dentro de los grupos etarios los adolescentes representaron al de mayor incidencia (34.6%); sin embargo, el promedio de la edad fué de seis años; esto se debe a que el 50% de nuestros pacientes fueron menores a esta edad.

La mayoría de los pacientes tuvieron una localización del tumor a nivel abdominal; esto se debe a que el 65.4% de nuestros pacientes fueron menores de 10 años, y como es sabido, estos pacientes presentan comúnmente este tipo de localización. El principal hallazgo a la exploración física fué la tumoración y la mayoría de los signos y síntomas se debieron secundarios al efecto de masa que esta produce.

En un solo paciente se encontró ginecomastia por elevación importante de HGC- β , anisocoria, disminución de los ROTs en hemicuerpo izquierdo secundario a metástasis al SNC.

En los exámenes de laboratorio encontramos una biometría hemática sin cambios relevantes; la DHL se encontró significativamente elevada en el 92% de los casos que la reportaron; mientras los marcadores tumorales se encontraron elevados, la AFP en un 62% y la GC en un 42%.

Es de importancia mencionar que sólo 23 pacientes tenían el reporte del resultado de AFP del total de 26 casos, siendo este marcador, junto con el estadio y el sitio primario, los factores pronósticos más importantes de acuerdo a la literatura.

En relación al estaditaje de los TCG, desgraciadamente la mayoría de nuestros pacientes se diagnosticaron en estadios tardíos (III y IV) representando un 73% del total de los casos.

En tanto al tratamiento multidisciplinario, podemos concluir que la cirugía influye en el pronóstico de los pacientes en estadios tempranos; los esquemas empleados de quimioterapia son los convencionalmente utilizados; y que en pocos pacientes se utiliza la radioterapia, ya que no se desconoce aún la dosis exacta, el esquema para cada estirpe histológico y muy importante por el riesgo de secuelas.

Los estadios III y IV, son los de peor pronóstico con una sobrevida de 42% y 50% respectivamente, concordando con otros estudios realizados.

Las siete defunciones reportadas, señalan cuatro casos secundarios a sepsis; esto se puede explicar por los períodos prolongados de supresión medular durante los ciclos de quimioterapia que aumenta la susceptibilidad a la infección por patógenos de predominio intrahospitalarios.

La sobrevida global libre de enfermedad fué de 61.5%, semejante a lo reportado en la literatura.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Marina N; Fontanesi James; Kun Larry; Rao Bhaskar; Jemkins JJ; Thompson EI; Treatment of childhood germ cell tumors. Cancer; 1992. 170: 2568-2575.
2. Brodeur GM; Howarth CB; Pratt CB; Caces J; Hustu O: Malignant germ cell tumors in 57 childhood and adolescents. Cancer 1981. 48: 1890- 1898.
3. Kapoor G; Advani SH; Nair CN and Cols. Pediatric germ cell tumors. and experience with BEP. J. Pediatr Hematol Oncol. 1995. 21: 318-324.
4. Baranzelli MC; Kramar A; Bouffet E; Quintana E; Rubie H; Edan C; Patt C: Prognostic Factors In Children With Localized Malignant Nonseminomatous Germ Cell Tumors. J. Clin. Oncol. 1999.17: 1212-1218
5. Hawkinss EP; Finegold MJ; Hawkinss HK; Krischer JP; Starling KA; Weinberg A: Nongerminomatous malignant germ cell tumors in children. A review of 89 cases from the Pediatric Oncology Group 1971-1984. Cancer. 1986. 58:2579-2584
6. Makhoul I; Curti B: Extragonadal germ cell tumors.
7. Mann JR; Pearson D; Barrett A; and cols. Results of the united kingdom children cancer study group malignant germ cell tumors studies. Cancer. 1989. 63: 1657-1667

8. Scholz M; Zehender M; Thalaman N; and cols. Extragonadal retroperitoneal germ cell tumors: evidence of origin in the testis. Annals of Oncology. 2002. 13: 121-124.
9. Mann JR; Raafat F; Robinson K; and cols: The united kingdom children cancer study groups second germ cell tumor study: carboplatin, etoposide and bleomycin are effective Treatment for children with malignant intracranial germ cell tumor with acceptable toxicity. J Clin Oncol 2000. 18: 3809-3818
10. Bokemeyer C; Nichols CR; Droz JP; and cols. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: Results from an international analysis. J Clin Oncol. 2002. 20: 1864-1873
11. Jaing TH; Wang HS; Hung IJ; and cols. Intracranial germ cell tumors: A retrospective study of 43 children. Pediatric Neurol. 2002.26: 1-8
12. Leal C; Lopez N; Rivera R, Gomez R; Cardenas R; Castellanos A; Adjuvant chemotherapy to radiotherapy improves survival in germinal tumors from the central nervous system. J Pediatric Hematol Oncol, 1998. 20: 417-418
13. Hale GA; Marina NM; Wallace DJ and cols: Late effects of treatment for germ cell tumors during childhood and adolescence. J Pediatric Hematol Oncol. 1999. 21(2):115-122

14. Zon RT; Nichols C; Einhorn LH: Management strategies and outcomes of germ cell tumors patients with very high human chorionic gonadotropin levels. J Clin Oncol. 1998. 16: 1294-1297.
15. Altman AJ; Schwartz AD: Malignant diseases of infancy childhood and adolescence. Tumors of germ cell origin. Editorial W. B. Saunders. Segunda edición, cap 19 pag 470- 483. 1982.
16. Lanzkowsky P: Pediatric hematology and oncology. Germ cell tumors. Editorial Academic Press. Tercera Edición. 617-641. 2002.
17. Pizzo AP, Poplack DG: Principles and practice of pediatric oncology. Germ cell tumors, Third edition. Editorial Lippincott-Raven, 921-945.
18. Bajorin DF, Bosl GJ: Bleomycin in germ cell tumor therapy: Not all regimens are created equal. J Clin Oncol 1997. 15:1717-1719.
19. Hartmann T, Einhorn I, Nichols CR, and cols. Second line chemotherapy in patients with relapsed extragonadal nonseminomatous germ cell tumors: Results of an international multicenter analysis. J Clin Oncol. 2001. 19: 1641-1648
20. Gómez-Gómez M; Danglot-Banck C; Fajardo-Gutierrez A: Epidemiología de los tumores derivados de las células germinales en la edad pediátrica. Revista Mexicana de Pediatría. Ene-feb 1996 . 63, Num 1: 38-48.

21. Mejía-Aranguré JM; Flores-Aguilar H; Juárez-Muñoz I y cols; Edad de aparición de los diferentes tumores malignos de la infancia. Rev Med IMSS 2005; 43(1): 25-37.
22. Fajardo-Gutiérrez A; Mejía-Aranguré M; Gómez-Delgado A y cols; Epidemiología de las neoplasias malignas en niños residentes del Distrito Federal (1982-1991). Bol Med Hosp. Infant Mex 1995; 52.