

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado e Investigación

Secretaría de Salud

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Departamento de Oncología Pediátrica

**EVALUACIÓN DE LA CONCORDANCIA ENTRE LA ESTADIFICACIÓN DEL
IGCCCG CON LA ESTADIFICACIÓN POG/CCG EN TUMORES
GERMINALES PEDIÁTRICOS DE TESTÍCULO, RETROPERITONEO Y
MEDIASTINO.**

TESIS

Que para obtener el título de
Oncología Pediátrica

Presenta

Dra. Julieta Robles Castro

Tutor

Dr. Carlos A. Leal Leal

México, D.F.

2005



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.

EVALUACIÓN DE LA CONCORDANCIA ENTRE LA ESTADIFICACIÓN DEL
IGCCCG CON LA ESTADIFICACIÓN POG/CCG EN TUMORES
GERMINALES PEDIÁTRICOS DE TESTÍCULO, RETROPERITONEO Y
MEDIASTINO.

FIRMAS

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

Dr. José N. Reynes Manzur

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

Dra. Mirella Vázquez Rivera

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

Dr. Roberto Rivera Luna

TUTOR

Dr. Carlos A. Leal Leal

CONTENIDO

1.	Resumen.....	4
2.	Summary.....	5
3.	Marco Teórico.....	6
	a. Epidemiología.....	6
	b. Patología.....	6
	c. Características Clínicas.....	7
	d. Evaluación y Diagnóstico.....	7
	e. Marcadores Tumorales.....	8
	f. Estadificación.....	8
	g. Tratamiento.....	9
	h. Pronóstico.....	13
4.	Justificación.....	15
5.	Planteamiento del Problema.....	15
6.	Objetivos.....	15
7.	Hipótesis.....	15
8.	Métodos y Materiales.....	16
	a. Diseño.....	16
	b. Análisis Estadístico e Interpretación de los Datos.....	16
	c. Universo o Punto de Muestreo.....	16
	d. Criterios de Inclusión.....	16
	e. Criterios de Exclusión.....	16
	f. Criterios de Eliminación.....	17
	g. Definición de Variables.....	17
9.	Resultados.....	20
10.	Discusión.....	25
11.	Conclusiones.....	30
12.	Cuadros y Gráficas.....	31
13.	Referencias Bibliográficas.....	53

RESÚMEN:

Los tumores germinales en la edad pediátrica comprenden alrededor del 3% de todos los tumores pediátricos malignos. Su tratamiento y pronóstico se ha basado en estadificaciones de grupos oncológicos realizadas y aplicadas a la población adulta, y que se basan en una estadificación quirúrgica, sin definir factores pronósticos para la edad pediátrica por la escasa frecuencia del padecimiento. En 1997 se publicó una estadificación internacional basada en riesgo, tomando en cuenta los factores localización del primario, extensión de la enfermedad y cuantificación de marcadores tumorales. Para ofrecer un riesgo específico y un tratamiento racional a la población pediátrica se utilizó esta clasificación en los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con el objetivo de evaluar la concordancia de la Estadificación de la IGCCCG en pacientes pediátricos para establecer una escala de pronóstico, riesgo y tratamiento y adaptarla como protocolo en los pacientes tratados en el Instituto Nacional de Pediatría. Se revisaron e incluyeron 61 expedientes clínicos a partir de marzo 1994 hasta junio del 2003 con el diagnóstico de tumor de células germinales maligno de testículo, retroperitoneo y mediastino que completaron el esquema de tratamiento propuesto inicialmente y con un seguimiento mayor a 24 meses, y se estadificaron de acuerdo a la clasificación Internacional. Se encontró una sobrevida total del 87%, con una población del sexo masculino en su totalidad. El sitio tumoral más frecuente fue el testicular, con diagnóstico histopatológico de tumor de senos endodérmicos. El esquema de quimioterapia más empleado fue PVB (cisplatino, vinblastina, bleomicina), sin embargo en la gran mayoría se utilizó cisplatino como parte del esquema terapéutico. La cirugía más frecuentemente realizada fue la orquiectomía, con fines diagnósticos y de tratamiento. En todos los pacientes se tomaron niveles séricos de marcadores tumorales al diagnóstico y posterior a un mes del tratamiento. Se estadificaron los pacientes de acuerdo a las dos clasificaciones (POG/CCG y IGCCCG) y se analizó la sobrevida con cada una de ellas encontrando significancia estadística al comparar la sobrevida global. Encontramos como limitante diferentes esquemas de tratamiento aplicados en pacientes en el mismo grupo de riesgo. Creemos que la toma de marcadores tumorales debe formar parte del abordaje inicial para estadificación y planeación de un tratamiento adecuado al riesgo. Será necesario realizar nuevos estudios de concordancia con pacientes homogéneos en su diagnóstico, estadificación y tratamiento para corroborar la utilidad e implementar la estadificación de la IGCCCG disminuyendo la morbi-mortalidad de nuestros pacientes.

SUMMARY:

Pediatric germinal tumors comprise about three percent of all pediatric malignant tumors. Their treatment and prognostic features have been based on oncology group classifications related and applied to adult population. These classifications are based on a surgical staging without determining prognostic factors due to the scant frequency of the ailment in the pediatric population. An international staging system was published in 1997 based on risk, taking into account features such as localization of the primary, tumor spread and quantification of tumor markers. To offer a specific risk and a rational treatment in pediatric population we used this classification with the object of evaluating concordance with the IGCCCG and the POG/CCG classifications, with the aim of establishing a treatment, prognostic and risk scale, and adapt it to the Instituto Nacional de Pediatría as a protocol in pediatric patients with malignant germ cell tumors. We reviewed and included 61 clinical records from March 1994 through June 2003 with the diagnosis of malignant germ cell tumor of testis, retroperitoneal and mediastinum. All patients completed the treatment proposed initially with a follow up of more than 24 months. They were staged with the POG/CCG and the International Classification. We found an overall survival of 87%, with a male population in all cases. The localization of the primary was the testis, with a histopathological diagnosis of yolk salk tumor in most of all. The chemotherapy protocol most used was cisplatin, vinblastin, etoposide (PVB); never the less the great majority of protocols used cisplatin as part of the treatment schedule. The surgery most often carried out was orchiectomy, with diagnostic and therapeutic purposes. Serum tumor markers were taken in all patients at the moment of diagnosis and one month later, after treatment was established. All patients were staged with the classifications POG/CCG and IGCCCG and overall survival was analyzed with each one finding out statistic significance when comparing them. We found limitations such as diverse chemotherapy protocols used in patients within the same risk group. We believe that tumor serum markers sampling have to become part of the initial approach to adequate staging and risk based treatment protocols. It is necessary to carry out new studies with a homogeneous based population with similar diagnosis, treatment protocols and staging system to corroborate the utility and implementation of the International Classification (IGCCCG) to ameliorate morbidity and mortality of our pediatric patients.

MARCO TEÓRICO:

EPIDEMIOLOGÍA:

Los tumores germinales pediátricos son relativamente raros y comprenden aproximadamente el 1 al 3% de los tumores pediátricos malignos en general. La incidencia de los tumores germinales en la edad pediátrica en menores de 15 años es de 2.5 por millón de niños de raza blanca y de 3.0 por millón en niños de raza negra con una relación masculino / femenino de 1.0:1.1 y se encuentran en la línea media y gónadas, siendo los sitios más frecuentes la región sacrococcígea (42%), ovario (24%), testículo (9%), mediastino (7%), región pineal (6%), retroperitoneo (4%), y otros sitios (9%) (1).

PATOLOGÍA:

Las células germinales primitivas se incorporan a la gónada en desarrollo durante la semana 7 u 8 de la vida fetal, para transformarse posteriormente en óvulo o espermatozoide. Para que se desarrolle un tumor germinal debe alterarse el proceso de regulación que depende de la apoptosis regulada en el medio ambiente local por factores de crecimiento y la habilidad de reparación de DNA dañado resultando una clona generalmente hiperdiploide genéticamente programada para su rápida expansión (2). La alteración genética característica que se encuentra en tumores germinales gonadales y extra-gonadales es un isocromosoma $i(12p)$ (3).

Lo que distingue a otros tumores malignos la migración anormal de las células germinales primordiales lo que explica la presencia frecuente de tumores de células germinales extragonadales en la población pediátrica, y la existencia de marcadores tumorales séricos como lo son la alfa feto proteína y la fracción beta de gonadotropina coriónica, que permiten la evaluación de la extensión de resección tumoral, seguimiento durante el tratamiento y vigilancia, y el desarrollo de recurrencia tumoral. Los tumores germinales se dividen en dos categorías – seminomatosos y no seminomatosos.

El seminoma o disgerminoma carece de la habilidad para diferenciarse mientras que el carcinoma embrionario se compone de células multipotenciales capaces de diferenciarse en tumores de origen embrionario como los teratomas maduro e inmaduro, o extraembrionario como el tumor de senos endodérmicos o coriocarcinoma.

Los pacientes con Inter-sexo tienen mayor riesgo de desarrollar gonadoblastoma que puede transformarse a disgerminoma, tumor de senos endodérmicos o coriocarcinoma. El riesgo también aumenta en pacientes con disgenesias gonadales, insensibilidad completa a andrógenos, testículos no descendidos particularmente si son intra-

abdominales siendo en estos el seminoma el tumor más frecuente y de aparición en la adolescencia tardía y juventud (4).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

Los tumores testiculares son raros en los pre-púberes y se presentan como una masa escrotal indolora, la alfa feto proteína se encuentra generalmente elevada ya que presentan células de senos endodérmicos aunque también pueden encontrarse niveles séricos elevados de gonadotropina coriónica humana. Los tumores mediastinales pueden identificarse de forma incidental con un estudio radiográfico de tórax o presentarse con síntomas relacionados con compresión de la tráquea como tos, disnea, ortopnea o síndrome de vena cava superior, se presentan generalmente durante la adolescencia y representan el 20% de las masas tumorales mediastinales. Es más frecuente el teratoma maduro e inmaduro, seguido de los tumores con componentes germinales malignos (4).

Dos terceras partes de los tumores localizados al mediastino anterior son benignos, sin embargo debe realizarse diagnóstico diferencial con Enfermedad de Hodgkin, Linfoma no Hodgkin, timoma maligno y carcinoma indiferenciado. Se presentan con mayor frecuencia en pacientes del sexo masculino y es importante buscar la presencia de ginecomastia secundaria a la liberación de gonadotropina coriónica humana. Se asocia además con síndrome de Klinefelter, neoplasias hematológicas y trombocitopenias idiopáticas (5). Los tumores de origen retroperitoneal generalmente presentan síntomas de compresión a cualquier nivel de abdomen, dolor lumbar o dorsal, masa abdominal palpable o constipación, y debe realizarse tomografía computada de abdomen, de posibles sitios metastáticos así como marcadores tumorales (3).

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO:

En los tumores testiculares el ultrasonido puede ser útil para descartar masas quísticas e hidrocele así como una evaluación abdominal puede detectar enfermedad retroperitoneal a través de una tomografía computada antes del tratamiento planeado. El manejo quirúrgico debe realizarse mediante una resección inguinal, ligadura alta de las estructuras del cordón (anillo interno) y orquiectomía. Los tumores extra-gonadales requieren evaluación a través de tomografía computada del sitio primario, posibles sitios metastáticos, y realización de marcadores tumorales basales. Los pacientes con tumores mediastinales requieren de una evaluación urgente con una tomografía computada de tórax para valorar permeabilidad de la vía aérea así como compresión de los grandes vasos, debe evitarse la anestesia general utilizando solo sedación. En

pacientes que no toleren la anestesia debe realizarse una biopsia por aspiración con aguja fina para realizar diagnóstico diferencial con linfoma (4). Si el paciente presenta elevación de marcadores tumorales y no es posible la toma de biopsia puede iniciarse tratamiento para tumor germinal no seminomatoso (5).

MARCADORES TUMORALES:

La mayoría de los tumores germinales secretan gonadotropina coriónica humana (hCG) o alfa feto proteína (AFP). Estos marcadores tumorales deben realizarse antes de la cirugía o el inicio del tratamiento ya que sirven como base para la estadificación, seguimiento y la evolución del paciente (4).

La alfa feto proteína se encuentra elevada desde el nacimiento hasta alrededor de los 9 meses de edad. Su vida media es de 5 días. Es un marcador sensible cuando el tumor comprende células del seno endodérmico.

La sub-unidad beta de la gonadotropina coriónica humana sirve como marcador cuando existen células de sincitiotrofoblasto en el tumor, típicamente coriocarcinoma. Su vida media es de aproximadamente 16 horas.

La deshidrogenasa láctica (DHL) también se encuentra elevada en los tumores germinales pero no es un marcador específico. La isoenzima 1 (LDH-1) se encuentra frecuentemente elevada en los disgerminomas.

Un descenso en los marcadores tumorales posterior al tratamiento es predictivo para respuesta tumoral. La elevación de los marcadores tumorales durante y al término del tratamiento elegido, en ausencia de evidencia radiográfica y clínica representa enfermedad residual viable. Es posible que después del inicio del tratamiento con quimioterapia los marcadores tumorales aumenten debido a muerte celular tumoral liberación de proteínas intracelulares a la circulación sistémica, por esta razón los marcadores tumorales, posterior a una semana del inicio de la quimioterapia deben excluirse de cualquier análisis (6).

ESTADIFICACIÓN:

En la población adulta se han utilizado sistemas de estadificación como la desarrollada en la Universidad de Indiana que utiliza criterios clínicos y radiográficos, y la del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) que utiliza una ecuación que además incluye los marcadores tumorales. La Estadificación del Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group (POG/COG) para tumores testiculares tiene la desventaja de que para poder clasificar correctamente a un paciente se necesita realizar una cirugía para obtener un estudio histopatológico definitivo y una exploración quirúrgica extensa para definir la extensión del tumor.

La estadificación de la IGCCCG creada en 1997 clasifica a los pacientes en tres grupos de riesgo de acuerdo características (sitio tumoral primario, grado de elevación de marcadores tumorales como la alfa feto proteína, gonadotropina coriónica humana y deshidrogenasa láctica presencia o ausencia de metástasis viscerales no pulmonares) antes del tratamiento sin requerir de una cirugía inicial.

En un estudio realizado en Alemania se observó que los factores pronósticos más importantes para la sobrevida fueron la localización del tumor primario, la presencia de metástasis a hueso, hígado o sistema nervioso central, metástasis a nivel abdominal, y los niveles de alfa feto proteína, incluidos en la estadificación IGCCCG (7).

Esta estadificación internacional está basada en el riesgo de acuerdo a características clínicas, radiológicas y de laboratorio sin necesidad de realizar procedimientos quirúrgicos para delimitar la extensión de la enfermedad, y ha sido adoptada por diversos centros especializados en jóvenes y adultos. A la fecha, no contamos con estudios publicados donde se utilice la estadificación de la IGCCCG en población pediátrica.

Es posible adaptar esta estadificación internacional en la población pediátrica mexicana del Instituto Nacional de Pediatría con la finalidad de ofrecer un riesgo específico y un tratamiento racional.

TRATAMIENTO:

El tratamiento de elección en los tumores germinales testiculares pediátricos se basa en la Estadificación POG/CCG. En los estadios I la escisión completa es el tratamiento de elección. Cuando se encuentran en estadios II a IV debe utilizarse quimioterapia.

Desde que se utilizó el cisplatino como parte de los esquemas de quimioterapia con vinblastina y bleomicina, la sobrevida aumentó de forma importante, añadiendo a los esquemas etopósido y en algunos estudios sustituyendo cisplatino por carboplatino, con resultados contradictorios utilizando este último. La Universidad de Indiana, el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) y los investigadores del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center han utilizado el esquema de quimioterapia basado 4 cursos con cisplatino, etopósido y bleomicina en pacientes de buen pronóstico con sobrevidas del 98% y en pacientes con pronóstico pobre o recaída el uso de etopósido, ifosfamida y cisplatino con trasplante autólogo de médula ósea les ha reportado una sobrevida del 56% (8).

El tratamiento actual de los tumores germinales extra-gonadales es de cirugía y observación en estadio I, manejo como riesgo intermedio en estadios II y tratamiento de alto riesgo en estadios III y IV. Los tumores mediastinales requieren de resección quirúrgica a través de esternotomía media o toracotomía. En algunos casos será

necesario realizar biopsia seguido de quimioterapia neo-adyuvante y resección tardía. Los seminomas mediastinales tienen una tasa de curación de alrededor del 90% y usualmente se utiliza quimioterapia con 3 cursos de BEP o 4 de EP sin uso posterior de radioterapia o cirugía incluso cuando existan masas residuales ya que generalmente se componen de tejido fibroso necrótico y pueden observarse de forma estrecha. Los tumores germinales no seminomas de mediastino tienen una tasa de curación del 50% si no hay enfermedad metastásica visceral donde la sobrevida disminuye a 25% y se utiliza quimioterapia neoadyuvante con protocolos que incluyen cisplatino y bleomicina y posteriormente cirugía con la intención de resección completa (8).

El tratamiento de los pacientes con tumores germinales se basa en esquemas de quimioterapia con alta toxicidad por lo que se requiere de una estadificación precisa y adecuada al riesgo para mejorar la calidad de vida de estos pacientes sin reducir la tasa de curación. Además se han limitado procedimientos quirúrgicos, y se han modificado esquemas de quimioterapia para disminuir toxicidad tardía. Se han reportado altas tasas de curación con esquemas de quimioterapia aplicados en adultos y en población pediátrica, con resultados menos satisfactorios en tumores germinales extra-gonadales, y con toxicidad significativa principalmente a nivel renal y ótico atribuida principalmente a cisplatino y bleomicina. Los protocolos del Reino Unido han disminuido la morbilidad secundaria a quimioterapia sustituyendo cisplatino por carboplatino, disminuyendo la dosis de bleomicina, y la morbilidad quirúrgica al limitarse este procedimiento solo a biopsia diagnóstica o resección no mutilante. En este protocolo se utilizan los marcadores tumorales como valoración de respuesta a quimioterapia no como factor pronóstico (9).

En otro estudio realizado por el Reino Unido, se analizó la respuesta a quimioterapia con protocolos basados en la disminución de la toxicidad, con carboplatino, etopósido y bleomicina (JEB), utilizando la estadificación de la POG/CCG, sin embargo fue necesario utilizar las características clínicas, radiológicas y de laboratorio (alfa-feto proteína sérica en un paciente) utilizadas en la IGCCCG (10).

Se ha establecido que en teratomas inmaduros extra-craneales la resección completa y observación estrecha pueden ser suficientes con una sobrevida libre de enfermedad a 3 años mayor del 90% y en caso de recaída puedan emplearse protocolos de quimioterapia ya descritos con una respuesta de alrededor del 95%. Cuando estos teratomas inmaduros tienen componentes germinales malignos, el riesgo de recaída es mayor por lo que se sugiere observación estrecha y cuidadosa, en este caso el uso de marcadores tumorales como indicadores de enfermedad están indicados. Llama la atención que en un estudio publicado por St. Jude Children's Research Hospital, al

momento de realizar una cirugía con fines de resección tumoral, en el 67% de los casos no se cumplieron con los criterios para una estadificación adecuada, siendo esencial para los pacientes con sospecha de malignidad la realización de una estadificación en este caso quirúrgica precisa para establecer el tratamiento (11).

Los tratamientos actuales para los tumores germinales gonadales y extra-gonadales aún se basan en esquemas de quimioterapias que incluyen cisplatino y en algunos protocolos carboplatino, aunque en población adulta este último no ha tenido mejores resultados. Los protocolos actuales para tumores clasificados como de buen pronóstico según la IGCCCG incluyen bleomicina, etopósido y cisplatino (BEP) por 3 cursos o etopósido y cisplatino (EP) por 4 cursos. En pacientes de pronóstico pobre se utiliza BEP o etopósido, ifosfamida, cisplatino (VIP) y en terapias de rescate altas dosis de carboplatino y etopósido con trasplante autólogo de médula ósea, vinblastina, ifosfamida y cisplatino (VeIP), y en estudios más recientes el uso de paclitaxel y gemcitabina en combinación con ifosfamida y cisplatino más trasplante autólogo de médula ósea (12).

Utilizando los parámetros de estadificación formulados por la IGCCCG se puede planear un tratamiento con altas dosis de quimioterapia en pacientes con pronóstico pobre (ICE con o sin trasplante autólogo de células periféricas) mejorando la sobrevida de un 45% hasta un 80% (7).

En pacientes adultos con tumores germinales en estadio I las opciones de tratamiento son disección de ganglios linfáticos retroperitoneales por laparotomía exploradora, por laparoscopia, quimioterapia u observación. Cuando se realiza laparotomía exploradora debe respetarse la inervación para mantener la eyaculación. La sobrevida libre de enfermedad a dos años es del 99% con éste procedimiento sin requerir posterior a la cirugía de tratamiento quimioterápico siempre y cuando se estadifique como etapa I. Aún con lo anterior la vigilancia debe incluir marcadores tumorales séricos. La disección ganglionar puede utilizarse como estadificación pero si existe enfermedad metastásica visceral aún posterior a la cirugía se requerirá del uso de quimioterapia y si se estadifica posterior a la cirugía como II se incluyen dos cursos de quimioterapia con BEP o EP aumentando la morbilidad del paciente. Lo mismo ocurre con el uso de laparoscopia, donde actualmente se administran 2 a 3 cursos de quimioterapia posquirúrgica, haciendo entonces innecesario el evento quirúrgico. Para predecir posibilidad de enfermedad metastásica oculta es viable el análisis del reporte histopatológico que incluya el tipo de tumor germinal (alto riesgo de metástasis en carcinoma embrionario) e invasión linfática o vascular. Se ha establecido que si ocurre lo anterior las posibilidades de enfermedad metastásica oculta ocurre en el 50% de los casos y debe administrarse dos cursos de BEP sin requerir resección linfática

retroperitoneal o realizar una observación estrecha. Aún con todo lo anterior está bien aceptado que en tumores germinales testiculares estadio I la observación es una postura aceptada y en caso de encontrar recaída iniciar quimioterapia con o sin cirugía (13).

Además del uso de los marcadores tumorales séricos como evaluadores de la respuesta al tratamiento, la valoración de respuesta también puede ser medida a través de mediciones seriales por tomografía computada con mediciones de volumen tumoral, sin embargo deben especificarse los métodos de medición, y continuarse a través del seguimiento para tener una evaluación acertada (14).

Por lo anterior, se sugiere realizar cirugía con intención de resección completa después de tratamiento neo-adyuvante adecuado al riesgo, valorar respuesta tumoral a quimioterapia, viabilidad celular tumoral maligna y valorar el uso o no de quimioterapia adyuvante. Si posterior a la realización de resección quirúrgica completa de la masa residual se encuentran células viables se le designa como respuesta completa quirúrgica (sCR). No está claro cual es el pronóstico de estos pacientes pero se espera que dos terceras partes sean sobrevivientes a largo plazo, aún así, se prefiere continuar tratamiento quimioterápico después de la cirugía con dos cursos más del mismo esquema si se piensa que la masa tumoral se resecó de forma temprana, o cambio de esquema si se piensa en resistencia al tratamiento (15).

De los pacientes que requieren cirugía posterior a quimioterapia una vez que los marcadores tumorales se normalizan alrededor del 50% tiene necrosis en la masa residual, 35% son teratoma y aproximadamente 15% tienen células malignas viables. Estas cifras no se modifican por la cirugía de acuerdo al sitio metastático (15).

Debido a que las series de pacientes pediátricos con tumores germinales publicadas son muy pequeñas y/o heterogéneas, el tratamiento y pronóstico de los tumores germinales en niños se ha basado en estadificaciones realizadas por grupos oncológicos pediátricos basadas en estadificaciones en adultos, sin definir claramente factores pronósticos en la población a estudiar.

PRONÓSTICO:

Desde la introducción del cisplatino en la década de los 70 como parte de los esquemas quimioterápicos de tratamiento, la supervivencia de los pacientes con tumores germinales ha aumentado de forma muy importante. Además se han reconocido otros factores pronósticos además del sitio primario como son la producción de marcadores tumorales como alfa feto proteína, gonadotropina coriónica humana y deshidrogenasa láctica (16).

Debido a que los estudios publicados para el diagnóstico, estadificación, tratamiento y pronóstico de los pacientes con tumores germinales en adultos aplicaban diferentes criterios, clasificaciones y parámetros de medición, se formó un grupo colaborativo internacional que estableció un consenso para ordenar y estandarizar el estudio de estos pacientes; así se formó el "International Germ Cell Cancer Collaborative Group" (IGCCCG) que realizó una clasificación de factores pronósticos para la práctica clínica que podrá aplicarse en un futuro para estudios colaborativos internacionales(16).

El pronóstico de los tumores germinales testiculares es generalmente bueno (93%), cuando existe recaída y se emplea quimioterapia de rescate la sobrevida es menor. No ocurre lo mismo con los tumores retroperitoneales primarios que presentan una sobrevida del 65%, y de los tumores mediastinales que ofrecen una sobrevida libre de tumor del 48%, siempre y cuando se realice una resección quirúrgica completa antes del tratamiento o durante el mismo. Cuando existe recaída en un tumor mediastinal el pronóstico es muy pobre, cercano al 10% (3). En estudios multicéntricos se ha corroborado el sitio mediastinal como factor desfavorable con bajas tasas de remisión completa, altas tasas de recaídas y falla al tratamiento con quimioterapia aun con protocolos que incluyen cisplatino. En contraste, los seminomas de mediastino tienen un pronóstico excelente (17). Para los pacientes de pronóstico pobre (16% de los pacientes con tumores germinales malignos), la presencia de tumor primario mediastinal acompañado de metástasis pulmonares o viscerales predice el peor pronóstico (18). Es posible encontrar componentes de malignidad no germinal (como sarcomas o neuroectodermo) en tumores germinales con pronóstico pobre. El esquema de quimioterapia debe basarse en esquemas de tratamiento para estos tipos celulares (2). Los pacientes que progresan durante un tratamiento que incluya cisplatino como quimioterápico tienen generalmente mal pronóstico (19).

En los estudios publicados utilizando la estadificación de la IGCCCG en pacientes adultos con tumores germinales gonadales y extra-gonadales se ha confirmado que la caída en los valores de alfa-feto proteína durante los dos primeros cursos de quimioterapia con esquemas que incluyen cisplatino son predictivos de una respuesta completa y una sobrevida mayor. Si encontramos una respuesta no favorable del nivel de marcadores tumorales después del segundo ciclo de quimioterapia, es posible cambiarla a un esquema intenso con respuestas más favorables y menor toxicidad. Si un tumor germinal no marca para alfa feto proteína se considera un factor de buen pronóstico (6).

Los factores que contribuyen en gran manera a un aumento en la sobrevida en pacientes con enfermedad metastásica son el protocolo de quimioterapia utilizado, la

intensidad de la quimioterapia, adherencia al tratamiento establecido, manejo de la toxicidad y frecuencia y extensión de la cirugía realizada para tumores residuales (20). Se debe planear un protocolo de quimioterapia adaptado al riesgo de cada paciente ya que los efectos tóxicos a largo plazo como la sordera, la insuficiencia renal, pulmonar o leucemias secundarias deben ser evitados a toda costa, para poder generar una adecuada calidad de vida.

Las conclusiones más importantes para valorar el tratamiento y pronóstico de los pacientes con tumores germinales son que la histología y el nivel de marcadores tumorales séricos al diagnóstico influyen directamente en el pronóstico más que el tamaño o extensión de la enfermedad, el grado de diferenciación celular se asocia con potencial metastático y respuesta al tratamiento, y si existe resistencia a drogas, pueden añadirse nuevas drogas o aumentar la intensidad del esquema quimioterápico (2).

En realidad el pronóstico del paciente con tumor germinal maligno tiene un pronóstico heterogéneo. Los pacientes con tumores seminomatosos tienen el mejor pronóstico según las estadísticas realizadas en pacientes adultos comparado a tumores germinales no seminomatosos, haciendo hincapié en el sitio primario (gonadal, extra-gonadal), sitios metastáticos (pulmón vs. otros sitios), y marcadores tumorales (alfa feto proteína, gonadotropina coriónica humana, deshidrogenasa láctica).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿La Estadificación Internacional para Tumores Germinales Malignos puede aplicarse a la población pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría?

JUSTIFICACIÓN:

Las estadificaciones tradicionales utilizadas por los grupos pediátricos fueron originalmente realizadas para pacientes adultos y no siempre aplican a la población pediátrica, se basan en una estadificación quirúrgica sin tomar en cuenta los niveles de marcadores tumorales al diagnóstico y posterior al tratamiento elegido. Los factores pronósticos utilizados en la escala internacional en los tumores germinales malignos nos permiten estadificar a los pacientes a un tratamiento adaptado a riesgo con la menor invasión y toxicidad posible, y la mayor probabilidad de curación. Esta clasificación internacional se pudiera adaptar a la población pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría de forma protocolizada.

OBJETIVO:

1. Evaluar la concordancia de la estadificación de la IGCCCG en pacientes pediátricos con tumor germinal maligno de testículo, retroperitoneo y mediastino del Instituto Nacional de Pediatría con la estadificación utilizada previamente.

HIPÓTESIS:

La estadificación internacional de tumores germinales (IGCCCG) es igualmente útil a la estadificación POG/CCG utilizadas en la población pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, para evaluar tratamiento y respuesta al mismo.

MÉTODOS Y MATERIALES:

DISEÑO:

Estudio de seguimiento retrospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS:

Se realizará un análisis descriptivo de las variables, se obtendrán curvas de supervivencia con la metodología de Kaplan-Meier y log Rank para buscar diferencias significativas entre los grupos de acuerdo a las clasificaciones. Compararemos los resultados de supervivencia con los estándares internacionales.

UNIVERSO O PUNTO DE MUESTREO:

Se revisarán todos los expedientes clínicos con diagnóstico de tumor de células germinales maligno de testículo, retroperitoneo y mediastino que ingresaron al servicio de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría desde marzo de 1994 hasta junio del 2003. Los registros y expedientes se obtendrán del Archivo Clínico y del Departamento de Oncología Médica.

Se registrarán las variables, registro, número de reporte histopatológico, edad, género, sitio afectado, fecha de diagnóstico, estadio de acuerdo a la estadificación a comparar, variedad histológica, tratamiento administrado, número de cursos administrados, complicaciones, marcadores tumorales al diagnóstico y posterior a cirugía y/o quimioterapia y/o radioterapia, fecha de última consulta, estado actual del paciente. Se re-estadificarán a los pacientes de acuerdo a la Clasificación Internacional y compararemos su evolución.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el servicio de Oncología Pediátrica desde marzo de 1994 a marzo del 2003 con el diagnóstico de tumor de células germinales maligno de testículo, retroperitoneo y mediastino.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes perdidos en un seguimiento menor a 24 meses.

Pacientes que no hayan completado el tratamiento propuesto.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Expedientes incompletos

DEFINICIÓN DE VARIABLES:

Variables independientes:

- Tumor de células germinales: Tumor originario de la célula germinal primordial que comprende un grupo heterogéneo de tumores. Esta célula es la precursora del espermatozoide y óvulo y cuentan con el potencial de producir las estructuras somáticas (embrionarias) y de apoyo (extra-embriónicas) de un embrión.
- Tumor de senos endodérmicos: Tumor maligno que se caracteriza por células pequeñas con citoplasma escaso y que pueden encontrarse en 4 diferentes patrones reconocidos pero sin significancia clínica. Deriva de la célula germinal toti-potencial que se diferencia a estructuras extra-embriónicas. Las células son productoras de alfa feto proteína.
- Teratoma maduro: Tumor germinal compuesto por las tres capas germinales, endodermo, mesodermo y ectodermo, constituido por células maduras, algunas biológicamente activas que pueden producir y secretar hormonas o enzimas.
- Teratoma inmaduro: Tumor maligno con apariencia de teratoma maduro, compuesto por las tres capas germinales, sin embargo presenta tejido inmaduro, usualmente neuroepitelio con grado 1 a 3 según el número de células de neuroepitelio visibles por campo. Pueden encontrarse pequeños focos de células de senos endodérmicos y marcar para alfa feto proteína.
- Germinoma: Llamado Disgerminoma o Seminoma dependiendo de la localización anatómica. Generalmente tumor encapsulado gris-rosado, de consistencia ahulada constituido por células organizadas en nidos separadas por tejido fibroso. Puede haber granulomas o sinciotrofoblasto. Son células positivas para la fosfatasa alcalina placentaria.
- Coriocarcinoma: Tumor maligno caracterizado por la presencia de células de sinciotrofoblasto y de citotrofoblasto organizadas en un patrón bifásico plexiforme. Marcan para fracción β de gonadotropina coriónica.
- Carcinoma embrionario: Tumor maligno constituido por células poligonales con citoplasma abundante rosado y membranas celulares mal definidas. Las células se organizan en capas sólidas, túbulos, acinos o estructuras papilares. No marcan para alfa feto proteína.

- Tumores mixtos: Tumor germinal con más de uno de los componentes anteriormente descritos.

Variables dependientes:

- Estadificación del Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group (POG/CCG) para tumores testiculares.
- Estadificación Internacional del Grupo Colaborativo de Cáncer de Células Germinales (IGCCCG).

Variables universales:

- Nombre
- Registro
- Número de reporte histopatológico
- Edad
- Género
- Fecha de diagnóstico
- Sitio de afección
- Estadio
- Variedad histológica
- Tratamiento administrado
 - Modalidad quirúrgica
 - a. biopsia
 - b. resección completa
 - c. segunda cirugía
 - d. tercera cirugía
- Esquema(s) de QT utilizados
- Número de cursos de quimioterapia
- Radioterapia
 - a) Sitio
 - b) Dosis
- Complicaciones y/o toxicidad

- Marcadores tumorales al diagnóstico
- Marcadores tumorales posteriores al tratamiento elegido
- Fecha de última consulta
- Estado actual del paciente

RESULTADOS:

Se revisaron un total de noventa y seis expedientes de pacientes con diagnóstico de tumor germinal, desde marzo de 1994 hasta junio del 2003. De estos expedientes, 61 contaron con el diagnóstico de tumor germinal de testículo, mediastino o retroperitoneo por lo que fueron incluidos en el estudio, el resto se excluyeron por presentar enfermedad en ovario y primarios de Sistema Nervioso Central.

Se tomó la fecha de última consulta o en su caso el certificado de defunción como estado actual y el mes de febrero del 2004 como fecha de corte.

Características de los pacientes:

Todos los pacientes fueron del sexo masculino. El rango de edad fue de 4 meses a 188 meses (15.6 años) con una media de 48.7 meses y una mediana de 24 meses. La moda fue de 24 meses.

Los diagnósticos histopatológicos en orden de frecuencia fueron de tumor de senos endodérmico (36 pacientes), tumor germinal mixto (12 pacientes), carcinoma embrionario (7 pacientes), seminoma (4 pacientes), teratoma maduro (3 pacientes) y teratoma inmaduro (2 pacientes). El sitio anatómico primario más frecuente fue testículo con 53 pacientes, posteriormente mediastino con 8 pacientes. No encontramos pacientes con enfermedad retroperitoneal como sitio primario.

Esquemas de tratamiento:

Se utilizó quimioterapia en 37/61 enfermos evaluados. El esquema de quimioterapia más frecuentemente utilizado fue PVB (cisplatino, vinblastina, bleomicina) en 14 pacientes, ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido) en 8 casos, Cisplatino-Etopósido-Bleomicina en 1 caso, Carboplatino-Etopósido en 1 caso, CISCA (cisplatino, ciclofosfamida, doxorubicina) en 1 caso, VAC (vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida) en 1 caso y ciclofosfamida-cisplatino en 1 caso.

En 12 pacientes se presentó recaída o falta de respuesta por lo que recibieron esquemas de segunda línea como: ICE en 6 pacientes, PVB en 3 pacientes, Carboplatino-Etopósido en 2 casos y Cisplatino-Taxol alternando con Etopósido-Irinotecán en 1 paciente.

El número de cursos de quimioterapia administrados fueron en un rango de uno a 9 cursos siendo la media de 3.4 cursos y la mediana de 4 cursos. Cuando se administró

un esquema de rescate fue en un rango de uno a 5 con una media de 3 cursos y una mediana de 2 cursos.

Solo recibió radioterapia al Sistema Nervioso Central con 35 Gy un paciente con enfermedad mediastinal primaria y progresión de la enfermedad al encéfalo.

No se administró quimioterapia de tercera línea.

Sitios metastáticos:

Los sitios metastáticos descritos en los expedientes revisados fueron por orden de frecuencia a pulmón (10 pacientes), retroperitoneo (4 pacientes), hígado (2 pacientes), sistema nervioso central (1 paciente). En más de un caso las metástasis fueron a varios sitios en el mismo enfermo, como sistema nervioso central y pulmón en un paciente, hígado y retroperitoneo en un paciente y pulmón e hígado en un paciente. Cuarenta y nueve pacientes no presentaron enfermedad metastásica durante el estudio.

Procedimientos quirúrgicos:

La cirugía realizada con mayor frecuencia fue la resección completa (orquiectomía) en 47 pacientes, realizándose biopsia en 3 pacientes, resección tumoral completa en 4 pacientes, hemi-escrotoectomía en 1 paciente. En 5 casos no se describió el procedimiento llevado a cabo. En un paciente no se realizó cirugía por presentar masa mediastinal y alfa feto proteína de 42,860ng/dl, recibiendo quimioterapia neoadyuvante y posteriormente resección quirúrgica completa. Se llevó a cabo cirugía de segunda intención (second look) para resección completa de la tumoración en 2 pacientes, omentectomía en 1 paciente, hemi-escrotoectomía en 1 paciente, laparotomía exploradora en 1 paciente, toracotomía en 1 paciente, y cirugía no descrita encontrando respuesta completa en 3 pacientes. En 5 pacientes no encontramos información. Cuarenta y siete pacientes no requirieron cirugía de segunda intención.

Estadificación de los pacientes:

La clasificación de los pacientes según la Estadificación POG/CCG fue: Estadio I en 39 pacientes, Estadio II en 11 pacientes, Estadio III en 10 pacientes y Estadio IV en un paciente. Según la Estadificación IGCCCG fue: Bueno en 31 pacientes, Intermedio en 14 pacientes y Pobre en 16 pacientes.

Comparando ambas estadificaciones encontramos que de los pacientes estadificados como I según POG/CCG (39/61), 26 se encontraron dentro del grupo de pronóstico bueno, 9 dentro del pronóstico intermedio y 4 dentro del pronóstico pobre según la IGCCCG. En el estadio II (11/61) encontramos 3 pacientes del pronóstico bueno, 4 del pronóstico intermedio y 4 del pronóstico pobre. En el estadio III (10/61) encontramos 2 pacientes del pronóstico bueno y 8 pacientes en el pronóstico pobre. En el estadio IV (1/61) el paciente se encontró dentro del grupo intermedio.

Marcadores tumorales:

Al momento del diagnóstico treinta y seis pacientes presentaron niveles séricos de alfa feto proteína menores de 1000ng/ml, 13 pacientes presentaron niveles séricos entre 1000 y 10,000ng/ml, y 12 pacientes presentaron niveles séricos mayores a 10,000ng/ml con un rango de 350,000ng/ml a 0.0ng/ml, una media de 18,096.89ng/ml y una mediana de 571ng/ml. En la distribución por estadio según la estadificación de la POG/CCG las medias para alfa feto proteína al diagnóstico fueron para estadio I de 13891.05ng/ml; para el estadio II de 11272.80ng/ml; para el estadio III de 39231.60ng/ml y para el estadio IV de 5372.00ng/ml. Según la estadificación IGCCCG las medias para alfa feto proteína al diagnóstico, para el grupo 1 (buen pronóstico) de 144.94ng/ml; para el grupo 2 (pronóstico intermedio) de 5649.46ng/ml y para el grupo 3 (pronóstico pobre) de 61712.29ng/ml.

Estado actual:

El estado clínico a la última visita fue: cincuenta y tres pacientes vivos sin enfermedad, 2 pacientes vivos con enfermedad, un paciente muerto sin enfermedad y 5 muertos con enfermedad activa.

Según la Estadificación POG/CCG encontramos dentro del Estadio I que el 97.4% (38 pacientes) se encontraban vivos sin enfermedad y el 2.56% (un paciente) se encontraba muerto sin enfermedad. Dentro del Estadio II el 81.81% (9 pacientes) se encontraban vivos sin enfermedad y el 18.18% (2 pacientes) muertos con enfermedad.

Dentro del Estadio III el 50% (5 pacientes) se encontraban vivos sin enfermedad, 20% (2 pacientes) vivos con enfermedad y 30% (3 pacientes) muertos con enfermedad. En el Estadio IV el 100% (1 paciente) se encontraba vivo y sin enfermedad al finalizar el estudio.

Según la Estadificación IGCCCG encontramos en el grupo con pronóstico Bueno que el 96.77% (30 pacientes) se encontraban vivos sin enfermedad y el 3.22% (1 paciente) muerto sin enfermedad. En el grupo con pronóstico Intermedio el 85.71% (12 pacientes) se encontraban vivos sin enfermedad y el 14.28% (2 pacientes) se encontraban muertos con enfermedad. En el grupo con pronóstico Pobre el 68.75% (11 pacientes) se encontraban vivos sin enfermedad, 12.5% (2 pacientes) vivos con enfermedad y 18.75% (3 pacientes) muertos con enfermedad.

Sobrevida libre de enfermedad y Sobrevida global:

El tiempo de seguimiento fue de 2 semanas a 152 meses, con una media de 50 meses y una desviación estándar de 38.84 meses.

La sobrevida libre de enfermedad (SVLE) para la estadificación POG/CCG utilizando el método de Kaplan-Meier en el estadio I fue de 97.44% a 152 meses, y la sobrevida global (SG) de 97.44% a 152 meses. Para el estadio II la SVLE fue de 81.82% a 126 meses, y la SG de 81.82% a 126 meses. Para el estadio III la SVLE fue del 70.00% a 69 meses con una SG de 50.00% a 69 meses. No fue posible analizar estadio IV ya que solo se encontró un paciente en este rubro con un seguimiento de 8.3 meses y que se encontraba vivo sin enfermedad al momento de su última consulta. La SVLE para el grupo de POG/CCG todos los pacientes fue de 90.16%. La SG para todos los pacientes fue de 86.89%. Utilizando la prueba log Rank para comparar sobrevida libre de enfermedad encontramos en la clasificación POG/CCG significancia estadística ($p=0.0315$).

Para los pacientes estadificados según la IGCCCG la SVLE para pronóstico bueno fue de 96.77% a 152 meses con una SG de 96.77% a 152 meses. Para el pronóstico intermedio la SVLE fue de 85.71% a 132 meses con una SG de 85.71% a 132 meses, y en el grupo de pronóstico pobre la SVLE fue de 81.25% a 97.10 meses con una SG de 68.75% a 97 meses. La SVLE en todos los pacientes fue de 90.16% con una SG de 86.89%. No se encontró significancia estadística en la SVLE utilizando la clasificación IGCCCG ($p=0.2087$).

Al comparar la sobrevida global, encontramos significancia estadística ($p < 0.05$) para ambas estadificaciones, POG/CCG e IGCCCG ($p = 0.0004$ y $p = 0.0371$ respectivamente).

DISCUSIÓN:

Los tumores germinales son una rara entidad en la infancia, esta serie representa un número alto de casos para una sede única. La población estudiada fue en su totalidad del sexo masculino ya que el ochenta y siete por ciento de los tumores fueron de localización testicular, y el resto con localización en mediastino; este último sitio es casi exclusivo de aparición en el sexo masculino (5).

Los tumores germinales han funcionado como un modelo ideal de curación para pacientes afectados con este grupo de entidades; el mejor conocimiento de la biología de estos tumores, así como el diseño de esquemas eficaces evaluados por riesgo para poder diseñar tratamientos con intensidades específicas para mejorar el índice de curación y disminuir el riesgo de complicaciones relacionadas al tratamiento, obliga a diseñar sistemas de etapificación - riesgo capaces de predecir el riesgo y la intensidad del tratamiento a administrar. El conocimiento de la biología y tratamiento de los tumores germinales ha sido asimilado de las experiencias en pacientes adultos, sin embargo, la estadificación del POG/CCG fue diseñada por el grupo pediátrico en cuestión. La clasificación del POG/CCG tiene la ventaja que ofrece una estadificación clínica, radiológica y postoperatoria con lo que permite a un grupo de pacientes estar libre de recibir quimioterapia hasta un mes posterior al evento quirúrgico cuando los marcadores caen a niveles normales. La clasificación Internacional da una distinción a la posición anatómica de la enfermedad, la variedad histológica (inferida por la elevación de hCG) y la elevación cuantitativa de los marcadores.

Es importante recalcar que el factor pronóstico más importante para la curación de éstos enfermos es la resecabilidad en todos los casos, no solo como fin de estadificación, sino básicamente terapéutico y en muchos casos, como en los estadificados POG/CCG I curativo.

Al aplicar la estadificación Internacional a esta población encontramos en general que algunos pacientes estadificados como POG/CCG I clasificaron para pronóstico intermedio, los estadificados como II clasificaron para pronóstico intermedio y pobre. Los encontrados en estadificación III clasificaron para pronóstico pobre y el paciente en estadio IV clasificó para pronóstico intermedio. Así encontramos que al aplicar la estadificación de la IGCCCG algunos pacientes obtuvieron un riesgo mayor al planeado previamente.

Los niveles séricos de alfa feto proteína y gonadotropina coriónica humana no son tomados en cuenta en la estadificación POG/CCG y varían de forma importante dentro

de cada grupo de riesgo. Lo contrario puede decirse de la estadificación Internacional, de acuerdo a la clasificación por grupos de riesgo.

La sobrevida global de los pacientes fue del ochenta y siete por ciento. Según ambas estadificaciones las sobrevidas en el estadio I y en el grupo de pronóstico bueno variaron ligeramente pero no de forma significativa. Los pacientes de estadios II y III también concordaron con los pronósticos intermedio y pobre. Encontramos solo un paciente en estadio IV según la estadificación POG/CCG que se encontraba vivo al momento del estudio.

No encontramos significancia estadística al analizar la sobrevida libre de enfermedad según la estadificación POG/CCG y la estadificación Internacional, sin embargo, al analizar la sobrevida global sí fue posible demostrarla.

Es muy posible que existan limitantes en este estudio como son la diversidad de esquemas quimioterápicos administrados a los pacientes aún cuando estos pertenecían al mismo grupo de riesgo. Así también encontramos ausencia de apego al tratamiento en 4 casos y no encontramos pacientes con tumor germinal maligno de localización retroperitoneal como sitio primario.

El Grupo Colaborativo Internacional de Cáncer de Células Germinales (IGCCCG) se formó a partir de la inquietud de realizar estudios multicéntricos con criterios unificados para obtener un consenso y crear una clasificación a partir de datos clínicos y de laboratorio, dirigidos a la planeación de un tratamiento adecuado al riesgo y clarificar el pronóstico según los criterios ya establecidos (16).

La clasificación Internacional categoriza a los pacientes en tres grupos de riesgo basándose en la intención de lograr una respuesta completa, con el fin de estudiar y utilizar terapias de tratamiento dirigidas a reducir la toxicidad sin comprometer su eficacia en pacientes de bajo riesgo, y aumentar su eficacia con toxicidad tolerable en pacientes con riesgo intermedio y pobre (6).

En un estudio realizado por la Universidad de Indiana, el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Dana Farber Cancer Institute, Universidad de Colorado, Chicago y Pittsburg, se re-estadificaron de forma retrospectiva pacientes con la clasificación internacional encontrando como ventaja que algunos pacientes clasificaron para grupos más favorables disminuyendo la probabilidad de exposición a protocolos con altas dosis de quimioterapia con o sin trasplante autólogo de médula ósea, limitando el riesgo y los efectos tardíos (21).

En un artículo publicado por el Departamento de Pediatría del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, se analizaron sesenta y tres pacientes con tumores germinales gonadales y extra-gonadales con protocolos de quimioterapia establecidos encontrando que en pacientes en estadio I según POG/CCG, la sobrevida fue del

100%, en estadios III de 82% y en estadios IV de 75%. Se recalca que el seguimiento de los marcadores tumorales en tumores en estadio I es importante para iniciar solo observación estrecha e iniciar tratamiento quimioterápico solo si estos se elevan. En pacientes que no presentan marcadores tumorales elevados al diagnóstico debe tomarse en cuenta el tamaño tumoral y el tipo histológico para valorar tratamiento a seguir (22). Estudios en Noruega han mejorado la sobrevida global en pacientes de riesgo pobre con el uso de altas dosis de quimioterapia utilizando esquemas de quimioterapia basados en el uso de cisplatino, vincristina, carboplatino, etopósido y bleomicina en infusión continua con una toxicidad y morbi-mortalidad aceptables (23). Es posible que la estadificación IGCCCG no pueda ser aplicada en todos los pacientes pediátricos con tumores germinales malignos ya que estos se desarrollan en sitios diferentes a los descritos y catalogados en la estadificación y sus patrones de crecimiento varían (por ejemplo localización sacro-coccígea). Aún así, la estadificación Internacional en los pacientes pediátricos del Instituto Nacional de Pediatría con tumores germinales malignos de testículo, retroperitoneo y mediastino es posible de aplicar ya que no le infiere riesgo agregado en la toma de decisiones si se aplica en conjunto con la estadificación POG/CCG en estos momentos.

Creemos necesario tomar los niveles séricos de marcadores tumorales como un factor muy importante para el pronóstico, seguimiento y vigilancia de los pacientes en edad pediátrica con tumores germinales malignos y deben formar parte del abordaje inicial para estadificación y planeación de un tratamiento adecuado al riesgo.

La estadificación de la IGCCCG puede ser útil, aún cuando después de incluir al paciente en un grupo de riesgo el tratamiento sea exclusivamente quirúrgico, ya que desde un inicio puede planearse la no-iniciación de quimioterapia adyuvante o por el contrario, iniciarla como quimioterapia neo-adyuvante en cuanto las condiciones del paciente lo permitan. Aún en pacientes adultos desde 1989, el uso de laparotomía exploradora solo se utiliza si los resultados en la tomografía computada son inconclusos (20).

En los resultados publicados en un estudio realizado en el Reino Unido, aplicados a población pediátrica, encontraron como factor pronóstico más fuerte los niveles de alfa feto proteína séricos, siguiendo el sitio tumoral y la estadificación. Para definir grupos de riesgo los factores pronósticos utilizados fueron niveles de alfa feto proteína sérica y sitio tumoral primario (10).

En un estudio realizado por el Instituto Curie, Paris, se estudiaron los factores pronósticos en pacientes pediátricos con tumores germinales malignos no seminomatosos, encontrando que los niveles séricos de alfa feto proteína sérica son la variable más importante para el pronóstico, siguiéndole estadio al diagnóstico y sitio

primario. En este estudio se utilizó el valor inicial de alfa feto proteína según la IGCCCG para clasificar a los pacientes según riesgo (bueno, intermedio y pobre), sin embargo el resto de la clasificación se modificó, utilizando aún la intervención quirúrgica como parte de la estadificación. Aún así se encontró que los sitios primarios asociados con mejor pronóstico fueron testículo y retroperitoneo, incluidos en el pronóstico bueno de la IGCCCG (24).

El Grupo Alemán de tumores germinales en pacientes pediátricos (MAKEI) sugiere que una estrategia de neo-adyuvancia, basada en un diagnóstico clínico por la toma de marcadores tumorales séricos, estudios de imagen y biopsia si los niveles de marcadores son negativos seguidos de una resección tumoral retrasada después de la aplicación de quimioterapia pueda ser la mejor estrategia para mejorar el pronóstico de estos pacientes (25).

De acuerdo a los estándares internacionales podemos observar que la sobrevida global en pacientes con tumor germinal maligno en estadios tempranos - I de la estadificación POG/CCG y pronóstico bueno en la estadificación de la IGCCCG - se encuentran por arriba del 90%. En nuestro estudio encontramos que en cada una de las estadificaciones la sobrevida global fue del 97.44% y 96.77% respectivamente. Al comparar estadios avanzados la sobrevida global para el estadio II y III según la estadificación POG/CCG fue del 81.82% y 50.00%. En la clasificación Internacional la sobrevida global de acuerdo al pronóstico intermedio fue de 85.71% y en el pronóstico pobre de 68.75%. Dentro del estadio IV según la clasificación POG/CCG solo se encontró un paciente reportado vivo y sin enfermedad al momento de finalizar el estudio. Se reporta en la literatura que el pronóstico en los pacientes con tumores germinales malignos de localización testicular se encuentra cerca del 100% aún en estadios avanzados; en este estudio se encontró solo un paciente fallecido por causa ajena a su enfermedad de base dentro de los estadios I y pronóstico bueno según cada clasificación. Por lo tanto, nuestra sobrevida global es concordante con los estándares internacionales.

Al analizar los tumores mediastinales encontramos en la literatura que la sobrevida en pacientes menores de 15 años se encuentra entre el 70-90%, disminuyendo hasta menos del 50% en pacientes adolescentes y adultos jóvenes. En nuestro estudio encontramos la media en edad de 128.625 meses (10.72 años), con rangos de 64 a 180 meses (5.3 a 15 años). En este grupo de pacientes encontramos 3 defunciones por enfermedad, 3 abandonos de tratamiento, y una cirugía de segunda intención. Todos los pacientes fueron estadificados en el grupo de pronóstico pobre con una sobrevida de 68.75%, por arriba de la reportada según la estadificación Internacional.

Es posible que al realizar la aplicación de la Estadificación Internacional en pacientes pediátricos con tumores germinales malignos de localización testicular, mediastinal y retroperitoneal podamos unificar criterios en la aplicación de esquemas de quimioterapia y sea posible analizar la sobre vida libre de enfermedad y sobrevida global de una forma más precisa.

Será necesario realizar nuevos estudios de concordancia con pacientes más homogéneos en su diagnóstico, estadificación y tratamiento para corroborar la utilidad e implementar la estadificación de la IGCCCG disminuyendo la morbi-mortalidad de nuestros pacientes.

CONCLUSIONES:

Encontramos significancia estadística y por lo tanto concordancia entre las Estadificaciones POG/CCG e IGCCCG cuando analizamos la sobrevida global. La utilización de ambas brindará mayor precisión en el riesgo y en la terapéutica a utilizar en estos pacientes.

Creemos que es posible adoptar como protocolo la estadificación de la IGCCCG en los pacientes con tumores germinales malignos de testículo, retroperitoneo y mediastino diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Pediatría.

La unificación de criterios terapéuticos es de importancia capital ya que así mejoraremos la calidad de atención y de forma conjunta la calidad de vida de nuestros pacientes.

A través de esta Estadificación Internacional podremos establecer una escala de pronóstico, riesgo y tratamiento en los pacientes con tumor germinal maligno de testículo, retroperitoneo y mediastino del Instituto Nacional de Pediatría.

El tamaño de la muestra nos impide enunciar conclusiones contundentes, por lo que este estudio puede servir de base para un estudio colaborativo multicéntrico nacional para correlacionar y ofrecer una estadificación de riesgo para la población pediátrica.

CUADROS Y GRÁFICAS:

HOJA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN:

TUMORES GERMINALES EN NIÑOS:

INICIALES (AP, AM, N):

REGISTRO: _____

FECHA DEL DX: (DD/MM/AA):

SITIOS ENFERMOS:

ESTADIO:

DX. COMPLETO (lo que diga el reporte de pato) y número de reporte:

AFP DIA 0 FECHA:

FBGCH DIA 0 FECHA:

ESQUEMA PROPUESTO DE QT:

CUANTOS CURSOS:

QX:

QUE:

CUANDO:

MT POST 1ER CURSO:

POST 2º CURSO:

POST 3º:

POST 4º:

POST 5º:

POST 6º:

COMPLICACIONES:

FECHA ÚLTIMA CONSULTA:

RECAÍDA S/N:

CUANDO:

ESTADO ACTUAL:

TABLA 1. International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG)

PRONÓSTICO	NO SEMINOMA	SEMINOMA
BUENO	Primario testicular/retroperitoneal No metástasis viscerales no pulmonares Marcadores: AFP < 1.000 ng/ml HCG < 5.000 IU/L (1.000 ng/ml) DHL < 1.5 x ULN <i>56% de no seminomas</i> <i>5 años PFS 89%</i> <i>5 años sobrevida 92%</i>	Ningún sitio primario No metástasis viscerales no pulmonares Niveles normales de AFP, ninguna HCG y DFH <i>90% de seminomas</i> <i>5 años PFS 82%</i> <i>5 años sobrevida 86%</i>
INTERMEDIO	Primario testicular/retroperitoneal No metástasis viscerales no pulmonares Marcadores: AFP ≥ 1.000 ng/ml y < 10,000 ng/ml HCG ≥ 5.000 IU/L y < 50.000 IU/L DHL ≥ 1.5 x N y < 10 x N <i>28% de no seminomas</i> <i>5 años PFS 75%</i> <i>5 años de sobrevida 80%</i>	Ningún sitio primario No Metástasis viscerales no pulmonares Niveles normales de AFP, ninguna HCG y DFH <i>10% seminomas</i> <i>5 años PFS 67%</i> <i>5 años sobrevida 86%</i>
POBRE	Primario mediastinal Metástasis viscerales no pulmonares Marcadores: AFP ≥ 10,000 ng/ml HCG > 50,000 IU/L DHL > 10 x ULN <i>16% de no seminomas</i> <i>5 años PFS 41%</i> <i>5 años de sobrevida 48%</i>	No hay pacientes clasificados por su pobre pronóstico

AFP: Alfa feto proteína, HCG: Hormona gonadotropina coriónica, DHL: Deshidrogenasa láctica, ULN: límite por arriba de lo normal, N: normal, PFS: Sobrevida libre de progresión.

International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers – Journal of Clinical Oncology, Vol. 15, No. 2 (February), 1997: pp 594-603.

TABLA 2. Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group. Estadificación de los tumores testiculares:

Estadificación	Características
I	<p>Limitado a testículos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Completamente resecado por orquiectomía inguinal alta u orquiectomía transescrotal sin derrame - No hay evidencia clínica, radiológica o histológica de enfermedad más allá del testículo - Marcadores tumorales normales después de vida media apropiada postquirúrgica. Los pacientes con marcadores tumorales desconocidos o normales al diagnóstico deben tener ganglios retroperitoneales ipsilaterales disecados negativos para confirmar estadio I
II	<p>Orquiectomía transescrotal con derrame macroscópico del tumor</p> <p>Enfermedad microscópica en escroto o cordón espermático alto (<5 cm de la terminación proximal)</p> <p>Involucro de ganglios linfáticos retroperitoneales (≤ 2 cm)</p> <p>Aumento en los marcadores tumorales después de vida media postquirúrgica apropiada</p>
III	<p>Involucro de ganglios linfáticos retroperitoneales (>2 cm)</p> <p>No involucro visceral o extra-abdominal</p>
IV	<p>Metástasis a distancia, incluyendo hígado</p>

Castleberry RP, Cushing B, Perlman E, Hawkins E. Germ cell tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. Fourth edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.

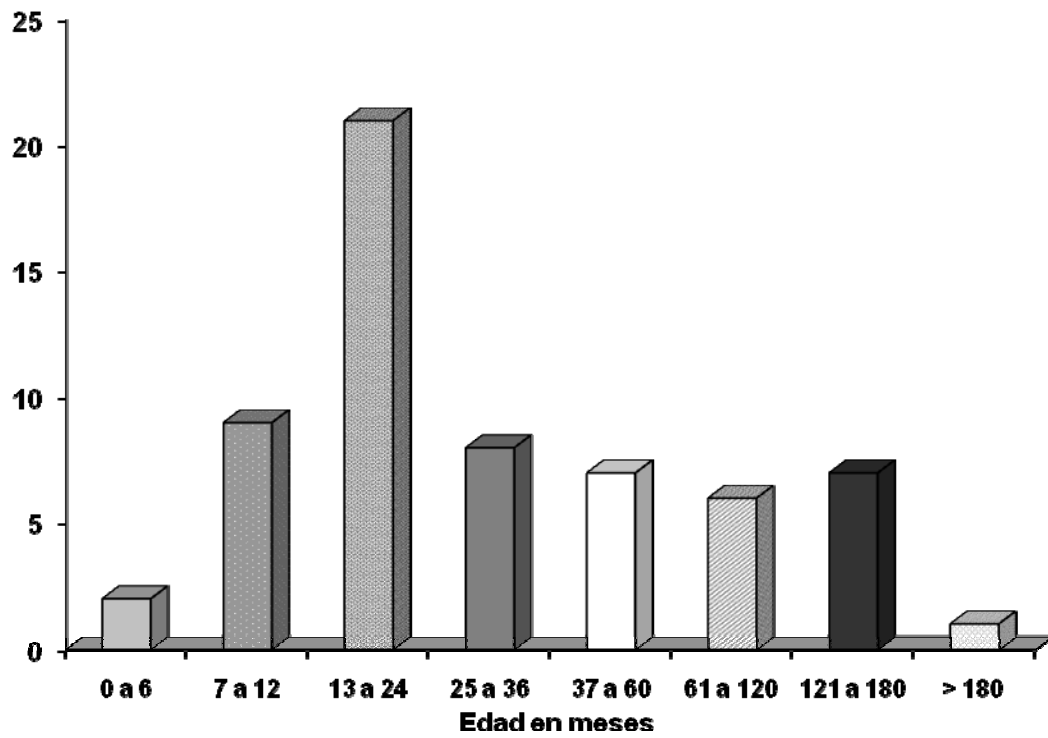
TABLA 3. Estadificación para tumores germinales extragonadales:

Estadificación	Características
I	Resección completa en cualquier sitio, incluyendo resección del cóccix para sitios sacro coccígeos; márgenes tumorales negativos; marcadores tumorales positivos pero disminuyendo a cifras normales, o marcadores negativos al diagnóstico; linfadenectomía negativa para tumor
II	Enfermedad microscópica residual; ganglios linfáticos negativos; marcadores tumorales positivos o negativos
III	Residual macroscópico o biopsia, ganglios retroperitoneales positivos o negativos; marcadores tumorales positivos o negativos
IV	Metástasis a distancia, incluyendo hígado

Arlene Redner MD. Miscellaneous tumors. In: Lanzkowsky P. MB, ChB, MD, editor. Manual of pediatric hematology and oncology. Third edition. Academic Press, 2000.

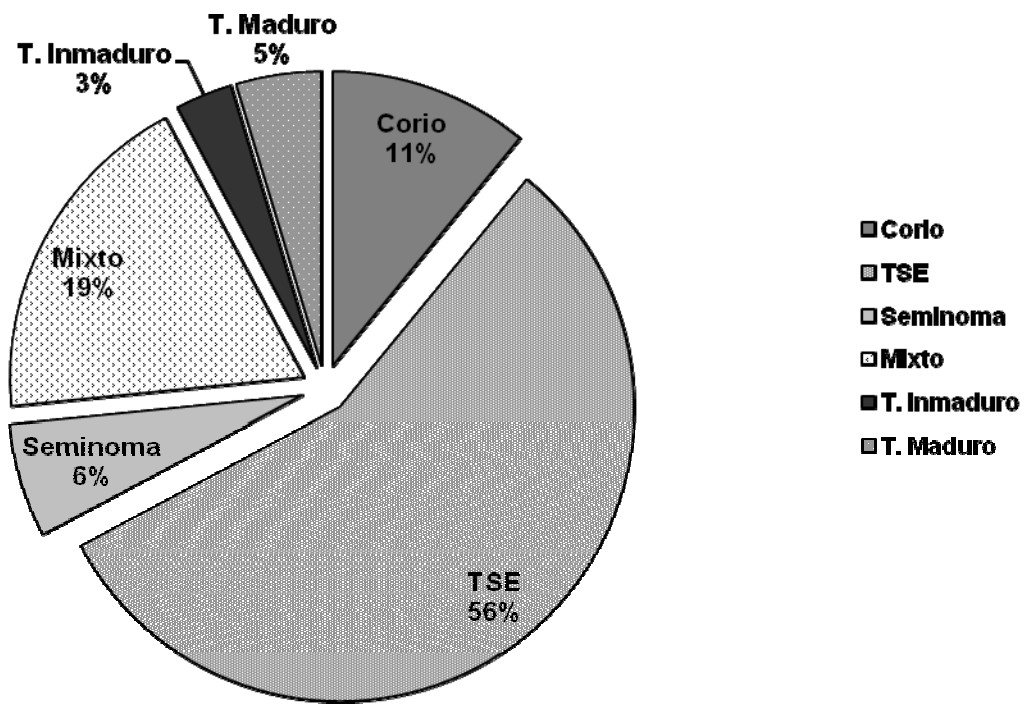
GRÁFICAS:

EDAD:



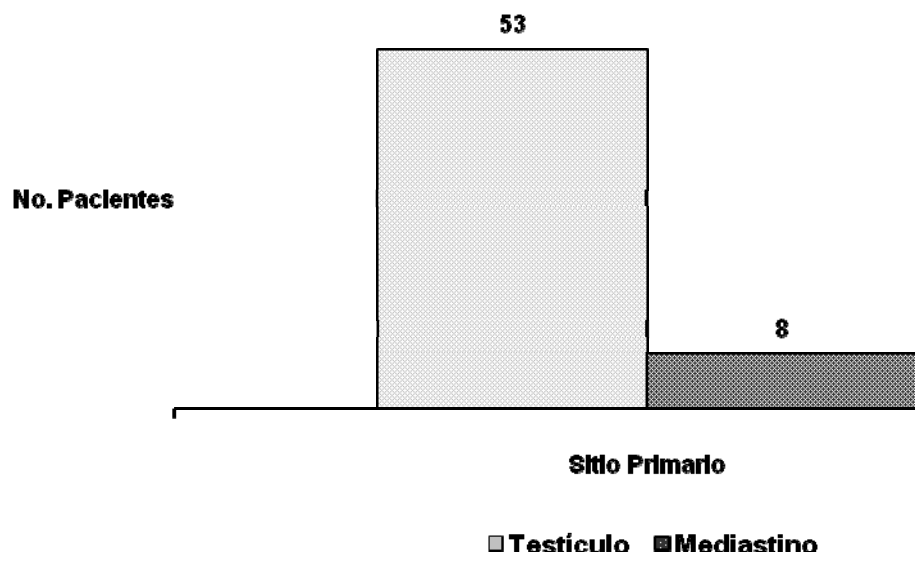
EDAD (meses)	No. pacientes
0 a 6	2
7 a 12	9
13 a 24	21
25 a 36	8
37 a 60	7
61 a 120	6
121 a 180	7
180 o más	1

DIAGNÓSTICO:



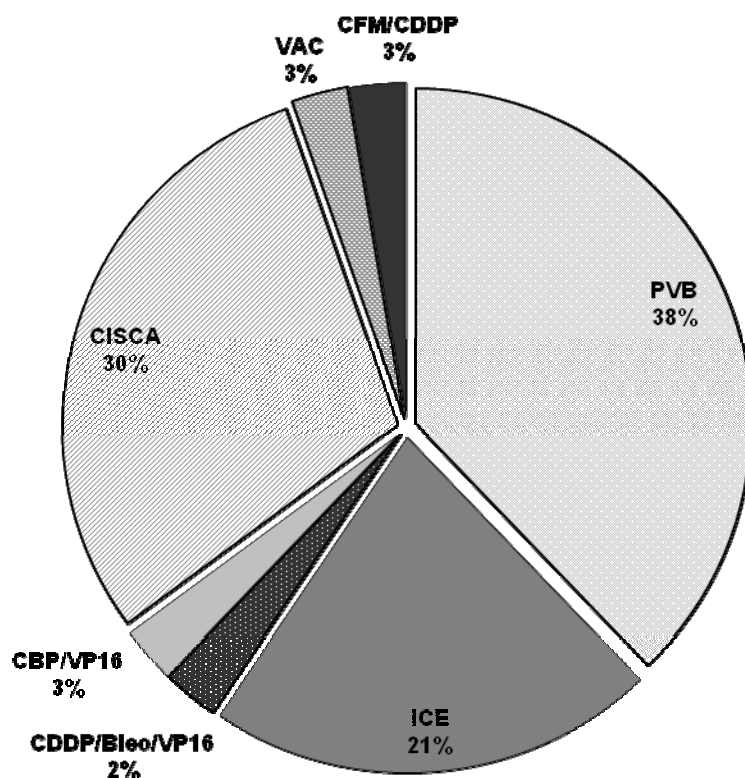
DIAGNÓSTICO	No. Casos	Porcentaje (%)
Coriocarcinoma	7	11
Tumor de Senos Endodérmicos	36	56
Seminoma	4	6
Mixto	12	19
Teratoma Inmaduro	2	3
Teratoma Maduro	3	5

SITIO PRIMARIO:



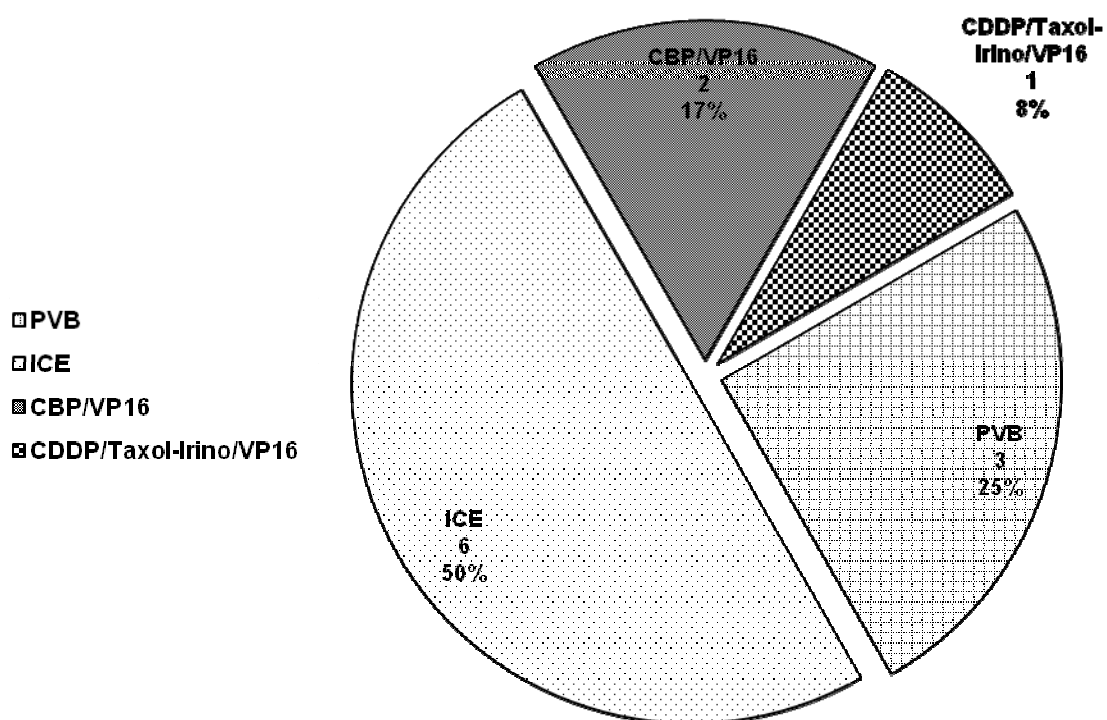
SITIO PRIMARIO	No. Pacientes	Porcentaje (%)
Testículo	53	86.88
Mediastino	8	13.12
Retroperitoneo	0	0

ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA:



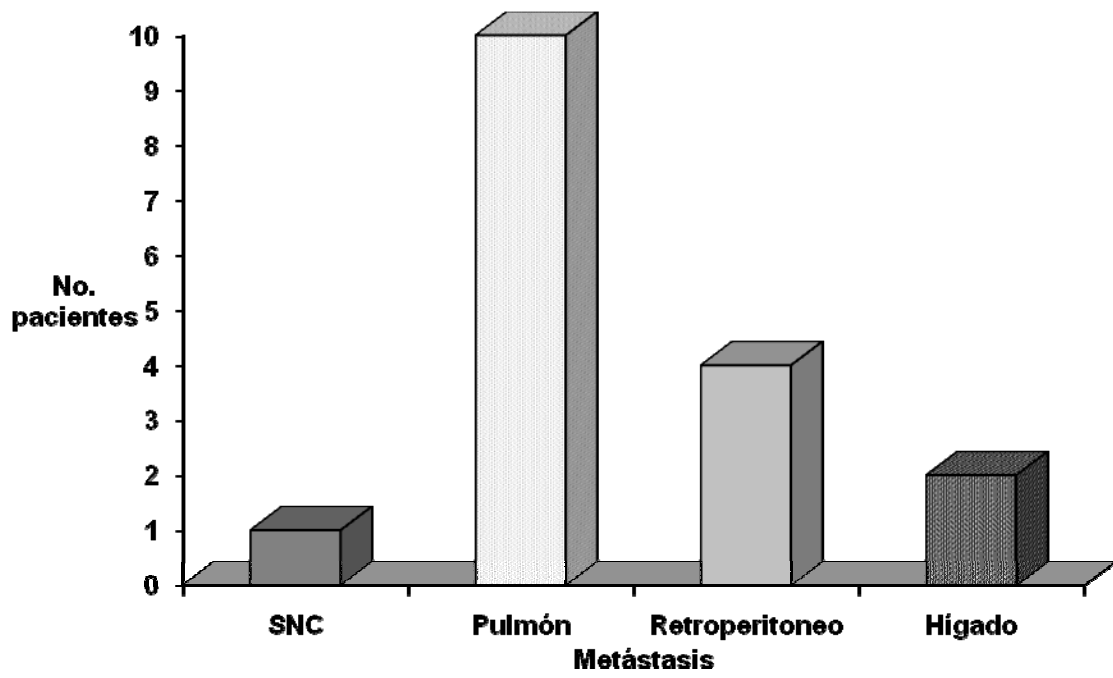
Esquema de QT inicial	No. Pacientes	Porcentaje (%)
PVB	14	23
ICE	8	13
CDDP/Bleo/VP16	1	2
CBP/VP16	1	2
CISCA	11	18
VAC	1	2
CFM/CDDP	1	2
Ninguna	24	38

ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA LINEA



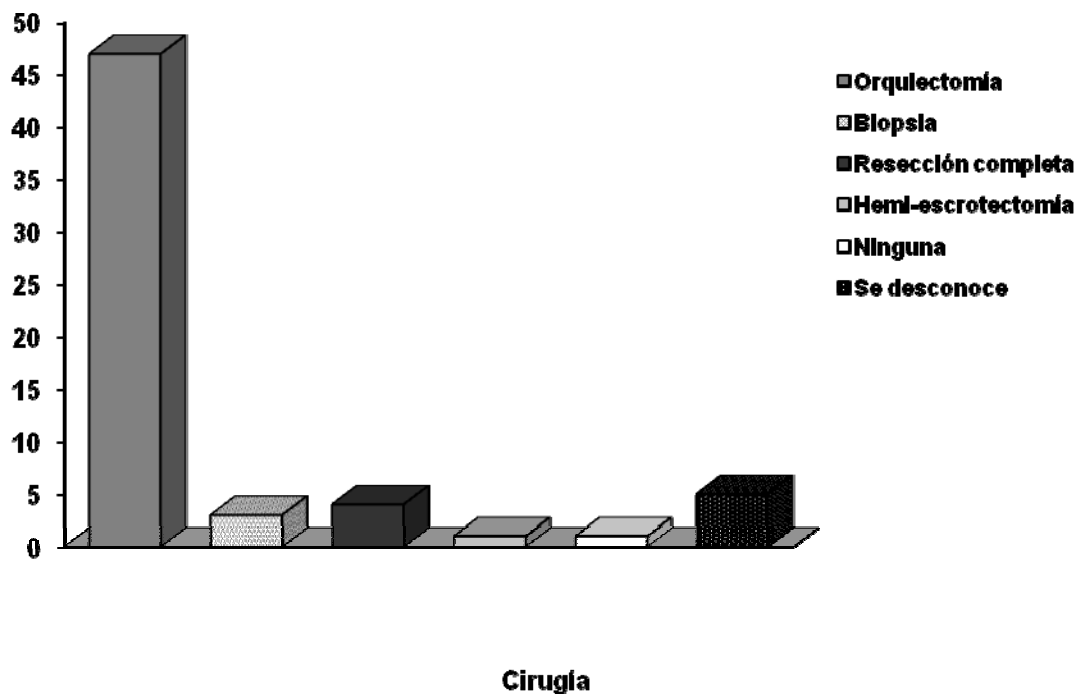
Segundo Esquema de QT	No. Pacientes	Porcentaje (%)
PVB	3	5
ICE	6	10
CBP/VP16	2	3
CDDP/Taxol-Irino/VP16	1	2
Ninguno	49	80

SITIOS METASTÁSICOS:



Sitio metastático	No. Casos
Sistema Nervioso Central	1
Pulmón	10
Retroperitoneo	4
Hígado	2
Ninguno	49

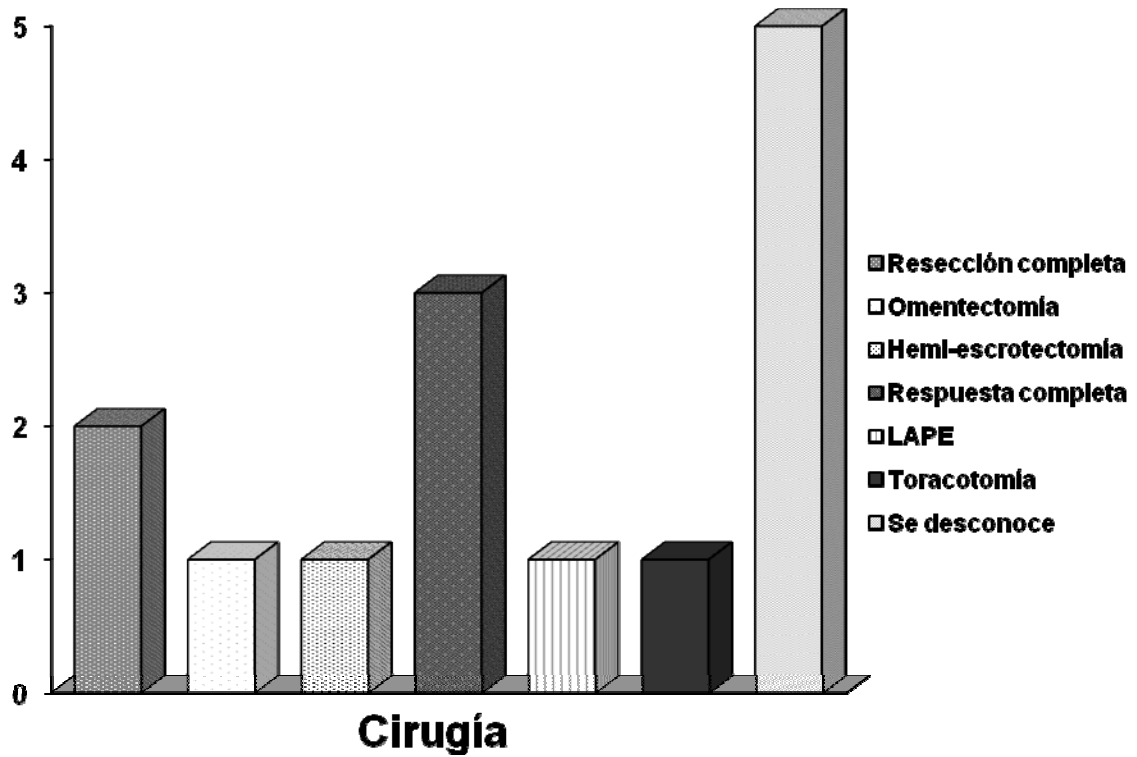
CIRUGÍA:



Cirugía	No. pacientes	Porcentaje (%)
Orquiectomía	47	77
Biopsia	3	5
Resección Completa	4	6
Hemi-escrotoctomía	1	2
Ninguna	1	2

Se Desconoce	5	8
--------------	---	---

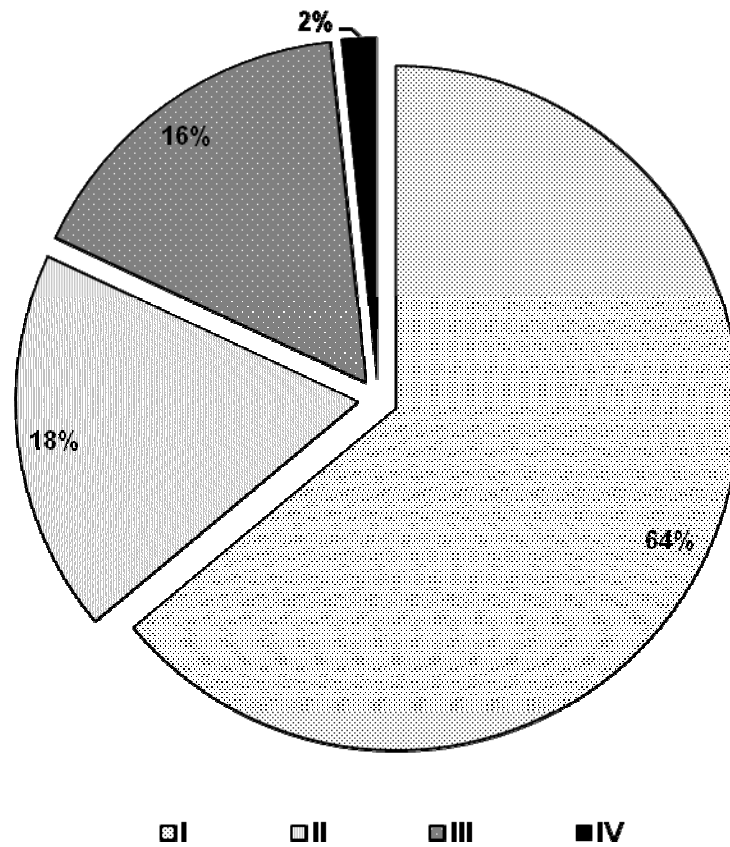
CIRUGÍA (2ND. LOOK):



Cirugía (2 nd . Look)	No. pacientes	Porcentaje (%)
Resección completa	2	15
Omentectomía	1	7
Hemi-escrotoctomía	1	7
Respuesta completa	3	21
Laparotomía exploradora	1	7
Toracotomía	1	7

Se desconoce	5	36
Ninguna	47	--

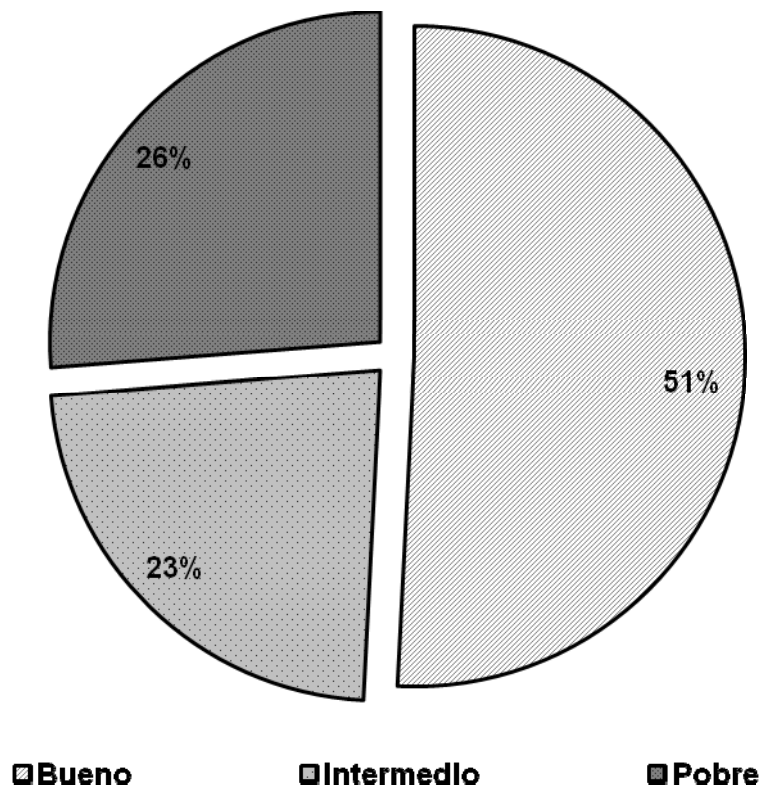
CLASIFICACIÓN POR ESTADIFICACIÓN POG/CCG:



Estadificación POG/CCG	No. Pacientes	Porcentaje (%)
I	39	64
II	11	18

III	10	16
IV	1	2

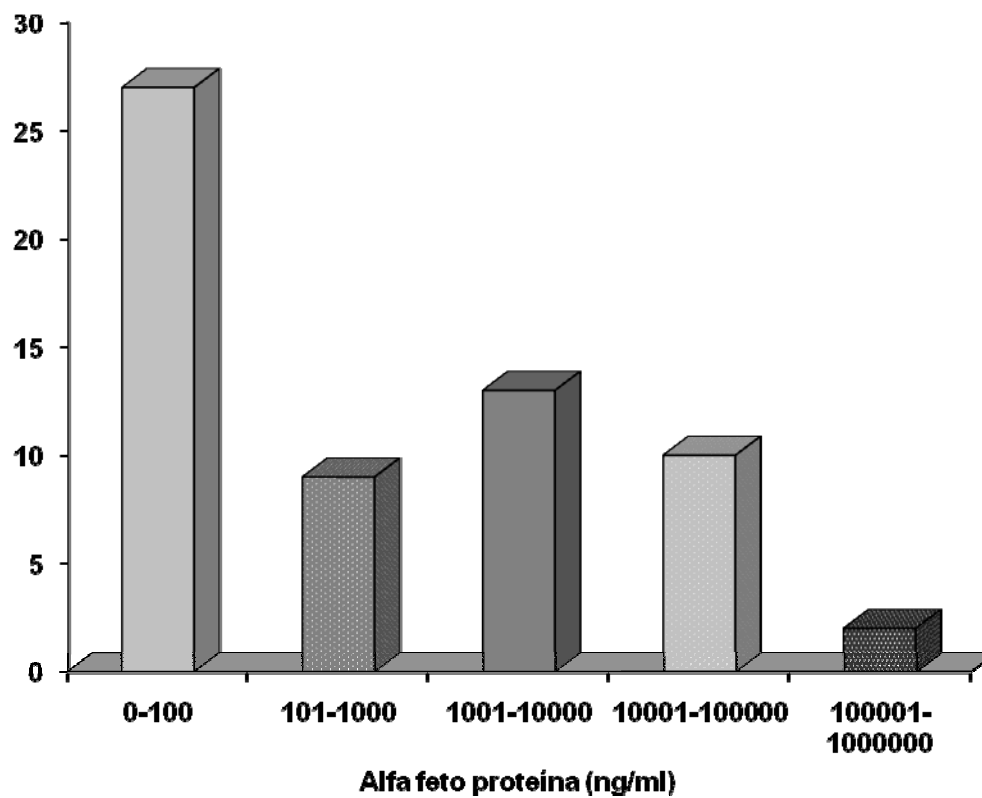
CLASIFICACIÓN POR ETADIFICACIÓN IGCCCG:



Estadificación IGCCCG	No. Pacientes	Porcentaje (%)
Bueno	31	51

Intermedio	14	23
Pobre	16	26

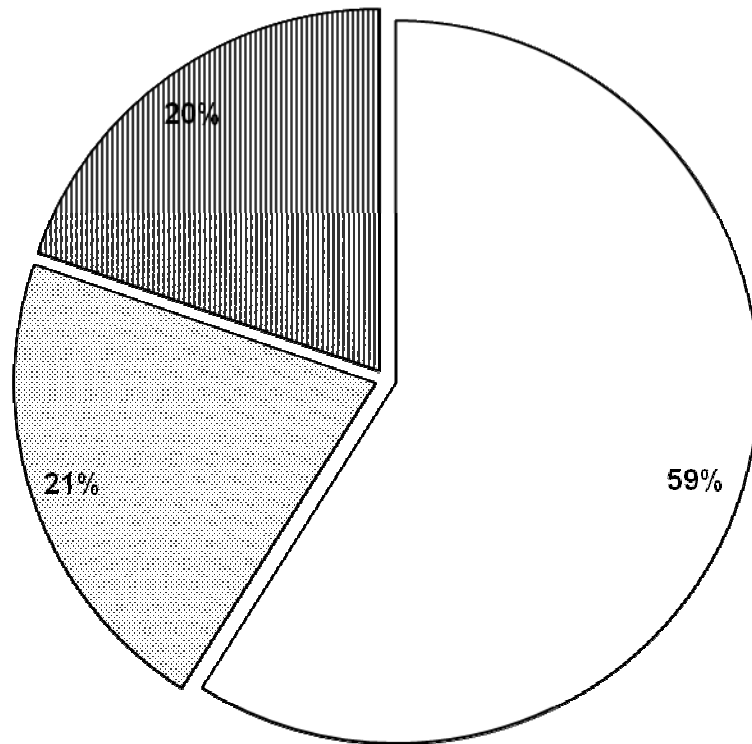
VALORES DE ALFA FETO PROTEÍNA AL DIAGNÓSTICO:



Niveles de alfa feto proteína al diagnóstico en mg/ml	No. pacientes
0 – 100	27

101 - 1,000	9
1,001 – 100,000	13
100,001 – 1,000,000	10
Total	2

VALORES DE ALFA FETO PROTEÍNA AL DIAGNÓSTICO SEGÚN LA IGCCCG:



Alfa feto proteína (ng/ml)	No. de pacientes	Porcentaje (%)
< 1,000	36	59
> 1,000 - < 10,000	13	21

> 10,000	12	20
----------	----	----

VALORES DE ALFA FETO PROTEÍNA DE ACUERDO A LAS ESTADIFICACIONES POG/CCG E IGCCCG:

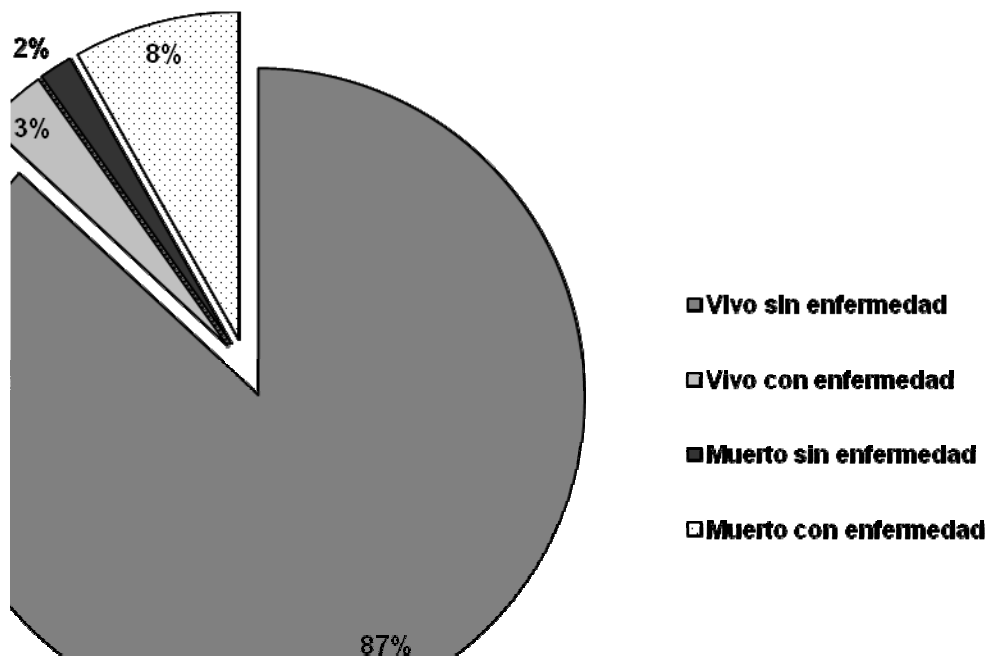
ESTADIO	POG/CCG		PRONÓSTICO	IGCCCG	
	RANGO ng/ml	MEDIA		RANGO ng/ml	MEDIA
I	0 – 350,000	13,891.05	BUENO	0 – 659	144.94
II	0 – 46,930	11,272.80	INTERMEDIO	245 – 9894	5,649.46
III	45 – 150,280	39,231.60			
IV	5372	--	POBRE	12,605 – 150,280	61,712.29

COMPARACIÓN DE PACIENTES SEGÚN ESTADIFICACIONES POG/CCG E IGCCCG:

POG/CCG		IGCCCG	
Estadio	No. pacientes	Pronóstico	No. pacientes
I	39	Bueno	26
		Intermedio	9
		Pobre	4
II	11	Bueno	3
		Intermedio	4

		Pobre	4
III	10	Bueno	2
		Intermedio	0
		Pobre	8
IV	1	Intermedio	1

ESTADO ACTUAL:

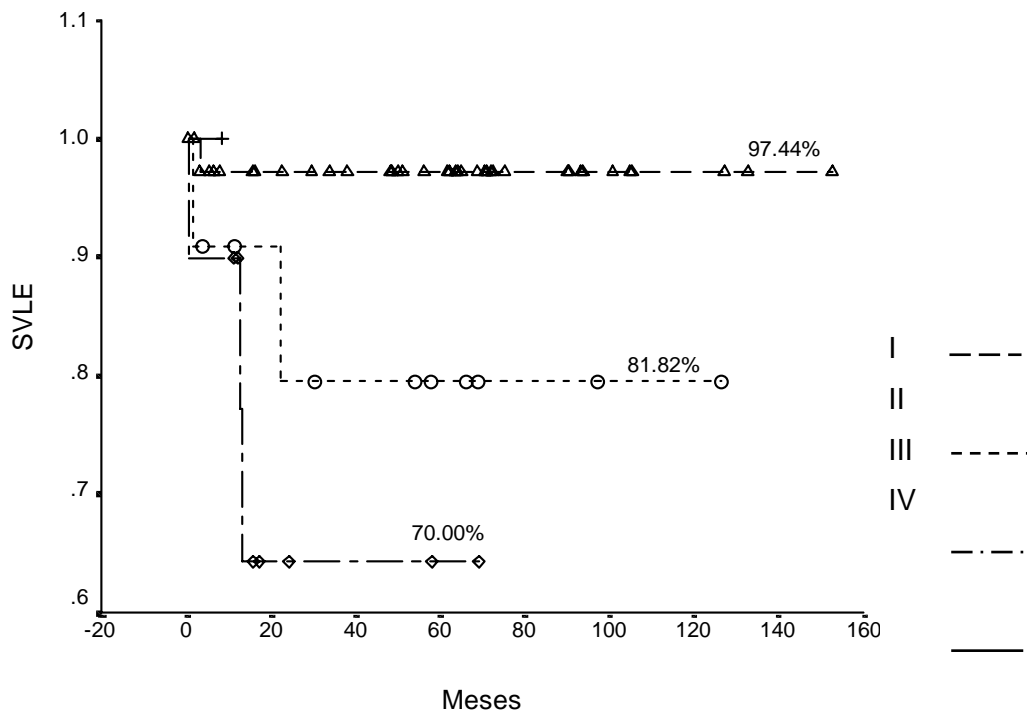


Estado Actual	No. Pacientes	Porcentaje (%)
Vivo Sin Enfermedad	53	87
Vivo Con Enfermedad	2	3

Muerto Sin Enfermedad	1	2
Muerto Con Enfermedad	5	8

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD PARA LA CLASIFICACIÓN

POG/CCG:

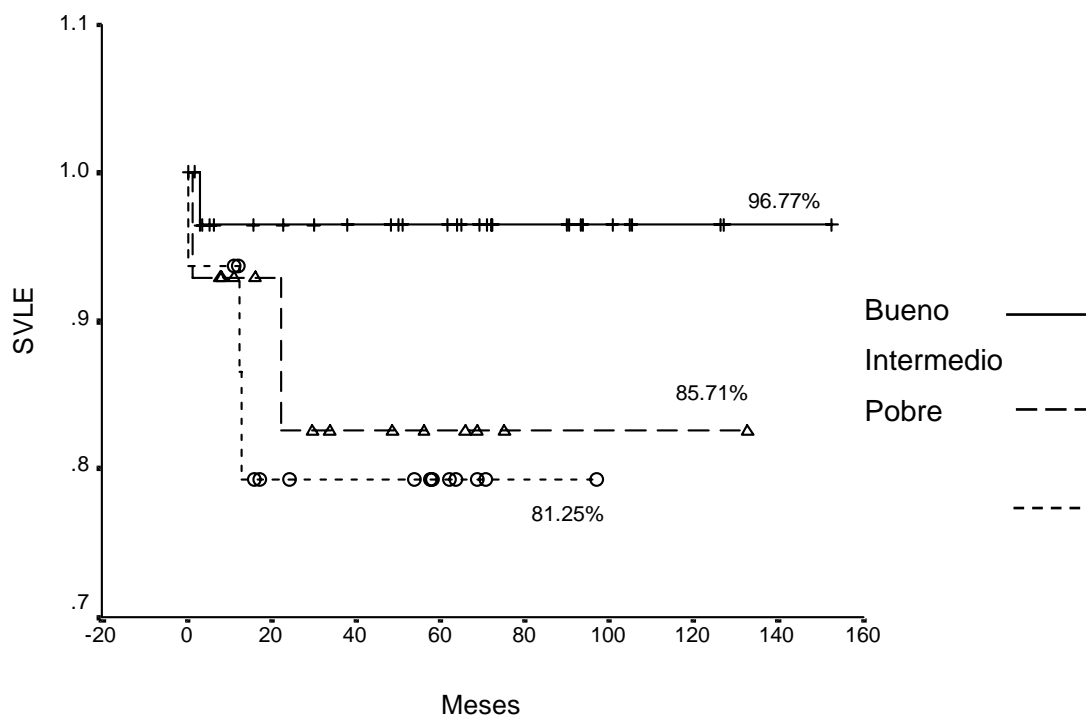


POG/CCG	No. Casos	Eventos	Sobrevida media (meses)
I	39	1	148.72
II	11	2	103.16
III	10	3	47.74
IV	1	0	--

SVLE general a 12.7 años de seguimiento de 90.16%

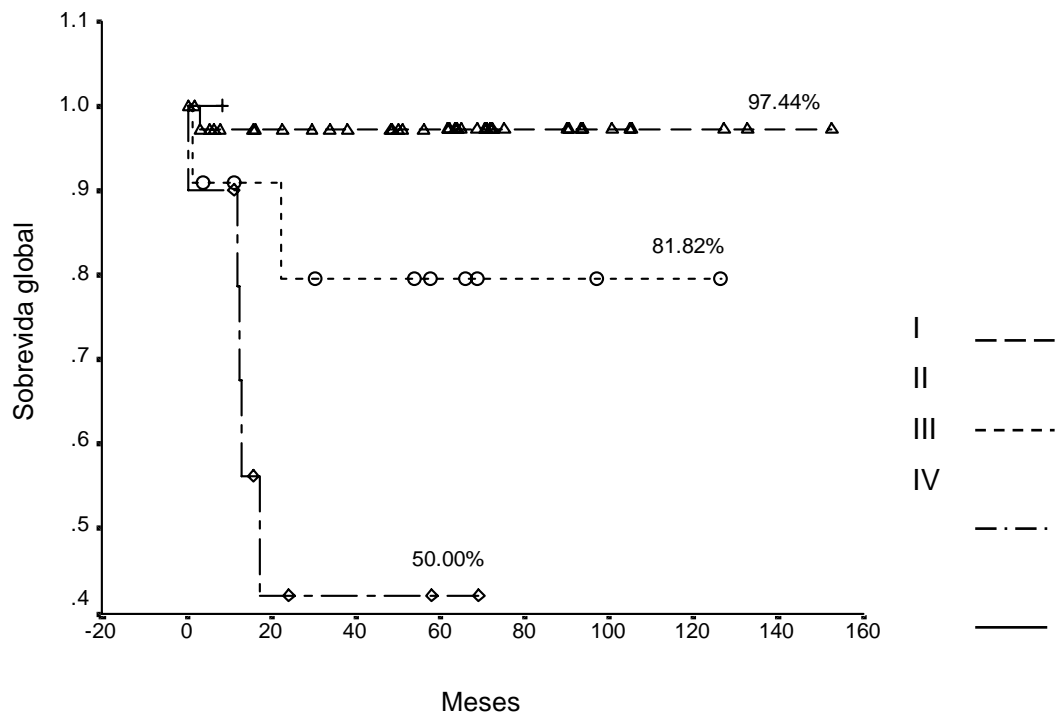
Prueba estadística por Log Rank 8.84 con una diferencia 3 y significancia **(p) = 0.0315**

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD PARA LA CLASIFICACIÓN IGCCCG:



IGCCCG	No. Casos	Eventos	Sobrevida media (meses)
Bueno (1)	31	1	147.61
Intermedio (2)	14	2	112.02
Pobre (3)	16	3	78.89
SVLE general a 12.7 años de 90.16%			
Prueba estadística por Log Rank 3.13 con una diferencia 2 y significancia (p) = 0.2087			

SOBREVIDA GLOBAL SEGÚN LA CLASIFICACIÓN POG/CCG:

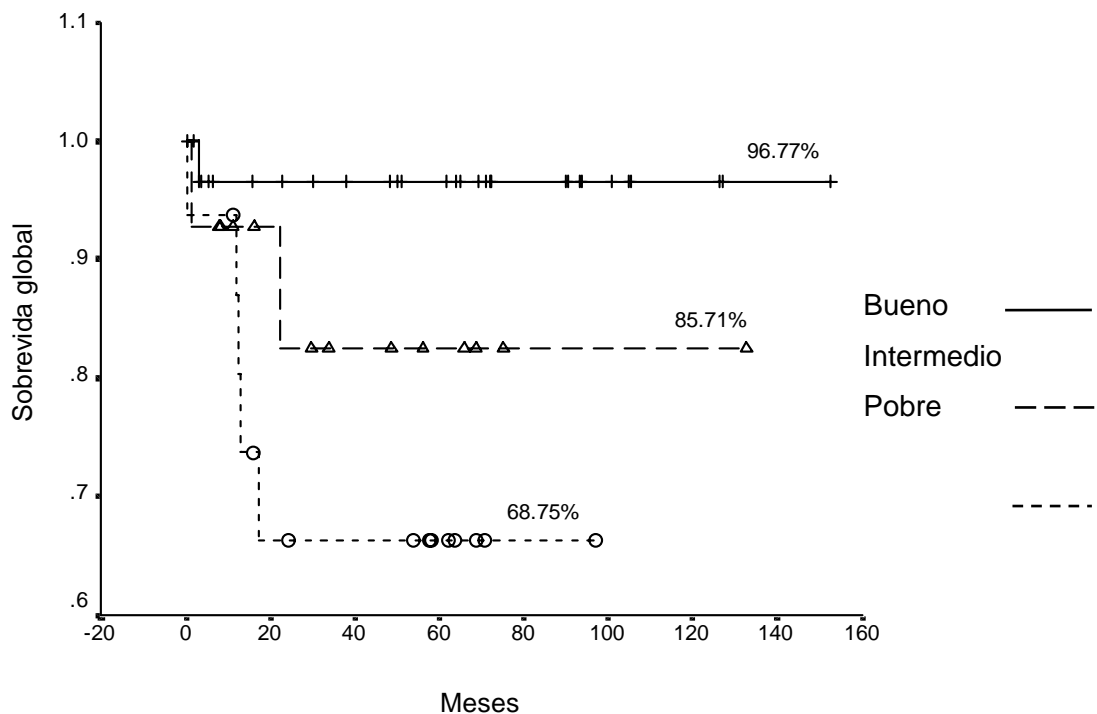


POG/CCG	No. Casos	Eventos	Sobrevida media (meses)
I	39	1	148.72
II	11	2	103.16
III	10	5	35.87
IV	1	0	--

Sobrevida global general a 12.7 años de 86.89%

Prueba estadística por Log Rank 18.01 con una diferencia 3 y significancia (**p**) = **0.0004**

SOBREVIDA GLOBAL SEGÚN LA CLASIFICACIÓN IGCCCG:



IGCCCG	No. Casos	Eventos	Sobrevida media (meses)
Bueno	31	1	147.61
Intermedio	14	2	112.02
Pobre	16	5	68.20
Sobrevida global general a 12.7 años de 86.89%			
Prueba estadística por Log Rank 6.59 con una diferencia 2 y significancia (p) = 0.0371			

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Redner Arlene, M.D. Miscellaneous tumors. In: Philip Lanzkowsky editor. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Third Edition. Academic Press, 2000.
2. Alessia C. Donadio, George J. Bosl: The Future of Therapy for Nonseminomatous Germ Cell Tumors. Chest Surg Clin N Am 12: 769-789, 2002.
3. Carsten Bokemeyer, Craig R. Nichols, Jean-P. Droz: Extragonadal Germ Cell Tumors of the Mediastinum and Retroperitoneum: Results From an International Analysis. J Clin Oncol 20: 1864-1873, 2002.
4. Frederick J. Rescorla: Pediatric Germ Cell Tumors. Seminars in Surgical Oncology 16: 144-158, 1999.
5. John D. Hainsworth: Diagnosis, Staging, and Clinical Characteristics of the Patient With Mediastinal Germ Cell Carcinoma. Chest Surg Clin N Am 12: 665-672, 2002.
6. M Mazumdar, D. F. Bajorin, J. Bacik: Predicting Outcome to Chemotherapy in Patients With Germ Cell Tumors: The Value of the Rate of Decline of Human Chorionic Gonadotrophin and Alpha-Fetoprotein During Therapy. J Clin Oncol 9: 2534-2541, 2001.
7. C. Bokemeyer, C. Kallmannsberger, C. Meisner. First-Line High Dose Chemotherapy Compared With Standard-Dose PEB/VIP Chemotherapy in patients with Advanced Germ Cell Tumors: A Multivariate and Matched-Pair Analysis. J Clin Oncol 17: 3450-3456, 1999.
8. Lawrence H. Einhorn: Chemotherapeutic and Surgical Strategies for Germ Cell Tumors. Chest Surg Clin N Am 12: 695-706, 2002.
9. International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic Factor – Based Staging System for Metastatic Germ Cell Cancers. J Clin Oncol 15: 594-603, 1997.
10. J. R. Mann, F. Raafat, K. Robinson: The United Kingdom Children's Cancer Study Group's Second Germ Cell Tumor Study: Carboplatin, Etoposide, and Bleomycin are Effective Treatment for Children With Malignant Extracranial Germ Cell Tumors, With Acceptable Toxicity. J Clin Oncol 18: 3809-3818, 2000.
11. Neyssa M. Marina, Barbara Cushing, Roger Giller. Complete Surgical Excision Is Effective Treatment for Children With Immature Teratomas With or Without Malignant Elements: A Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study. J Clin Oncol 17: 2137-2143, 1999.

12. Lawrence H. Einhorn: Management of Advanced and Relapsed Germ Cell Tumors. Controversies in the Management of Testis Cancer. American Society of Clinical Oncology 03: 126-130, 2003.
13. Richard S. Foster: Testis Cancer Update 2003 – Management Options for Clinical Stage I Nonseminoma and Post Chemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection. American Society of Clinical Oncology, 03: 136-142, 2003.
14. S. A. Sohaib, B. Turner, J. A. Hanson: CT assessment of Tumour Response to Treatment: Comparison of Linear, Cross-Sectional and Volumetric Measures of Tumour Size. The British Journal of Radiology, 73: 1178-1184, 2000.
15. Karim Fizazi, Sergei Tjulandin, Roberto Salvioni: Viable Malignant Cells After Primary Chemotherapy for Disseminated Nonseminomatous Germ Cell Tumors: Prognostic Factors and Role of Postsurgery Chemotherapy – Results From an International Study Group. J Clin Oncol 19: 2647-2657, 2001.
16. Wollner N, Ghavimi F, Wachtel A: Germ Cell Tumors in children: Gonadal and extragonadal. Med Pediatr Oncol 19 (4): 228-39, 1991.
17. J. T. Hartmann, C. R. Nichols, J.-P. Droz: Prognostic Variables for Response and Outcome in Patients With Extragonadal Germ-Cell Tumors. Ann Oncol 13: 1017-1028, 2002.
18. C. Lollmannsberger, C. Nichols, C. Meisner: Identification of Prognostic Subgroups Among Patients With Metastatic IGCCCG Poor-Prognosis' Germ Cell Cancer: An Explorative Analysis Using Cart Modeling. Ann Oncol 11: 1115-1120, 2000.
19. O. Rick, W. Siegert, J. Beyer: Chemotherapy in Patients With Metastatic or Relapsed Germ-Cell Tumours. Cancer Treatment Reviews 27: 283-288, 2001.
20. Dirk J. A. Sonneveld, Harald J. Hoekstrá, Winette T. A. van der Graaf: Improved Long Term Survival of Patients with Metastatic Nonseminomatous Testicular Germ Cell Carcinoma in Relation to Prognostic Classification Systems during the Cisplatin Era. Cancer 91: 1304-15, 2001.
21. Stuart Hinton, Paul J. Catalano, Lawrence H. Einhorn: Cisplatin, Etoposide and Either Bleomycin or Ifosfamide in the Treatment of Disseminated Germ Cell Tumors. Final Analysis of an Intergroup Trial. Cancer 97: 1869-75, 2003.
22. J.R. Mann, F. Raafat, K. Robinson: UKCCSG'S Germ Cell Tumour (GCT) Studies: Improving Outcome for Children With Malignant Extracranial Non-Gonadal Tumours – Carboplatin, Etoposide, and Bleomycin are Effective and Less Toxic Than Previous Regimens. Med Pediatr Oncol 30:217-227, 1988.

23. J. A. Christian, R. A. Huddart, A. Norman: Intensive Induction Chemotherapy With CBOP/BEP in Patients With Poor Prognosis Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol* 21: 871-877, 2003.
24. M. C. Baranzelli, A. Framar, E. Bouffet: Prognostic Factors in Children With Localized Malignant Nonseminomatous Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol* 17: 1212-1218, 1999.
25. Dominik T. Schneider, Gabriele Calaminus, Harald Reinhard: Primary Mediastinal Germ Cell Tumors in Children and Adolescents: Results of the German Cooperative Protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. *J Clin Oncol* 18: 832-839, 2000.