



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina



Instituto Mexicano del Seguro
División de Estudios de Posgrado
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría

Para obtener el grado de Especialidad en Pediatría

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

Tesista

Cyntia Aide Gallardo Martínez

Residente de Pediatría

mauve00@hotmail.com

Celular: 044 55 4450 0558

Tutor

Ana Paulina Rioscovian Soto

Medico oncólogo pediatra adscrita al HP CMN SXXI

anapaulinars@hotmail.com 5627690 ext. 22500



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

Resumen	3
Antecedentes	4
Justificación	14
Planteamiento del problema	15
Pregunta de investigación	15
Objetivos	16
Material y métodos	17
Criterios de inclusión	18
Análisis estadístico	19
Variables	20
Recursos materiales	22
Éticos	22
Resultados	23
Discusión	29
Conclusiones	31
Bibliografía	32
Hoja de recolección de datos	37
Cronograma de actividades	38
Anexo 1	39
Anexo 2	40

RESUMEN

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

OBJETIVO: Determinar factores pronóstico asociados a la sobrevida en pacientes con Tumores testiculares del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero del 2008 a diciembre del 2013.

MATERIALES Y METODOS: revisión de expedientes de pacientes con tumores de testículo de enero del 2008 a diciembre del 2013 registrando edad, estadio clínico, histología, marcadores tumorales y sobrevida.

ANALISIS ESTADISTICO: estadística descriptiva con medidas de tendencia central y frecuencias. Se realizaron de Kaplan y Meier y logrank test para evaluar diferencia estadística en las curvas.

RESULTADOS: Se analizaron 29 expedientes de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión obteniendo una sobrevida global del 93.1% a 5 años ($p=0.064$); la mayor sobrevida fue en los pacientes con estadio I (31%), estadios II y III (27.6%) y finalmente estadio IV 13.8%. Los pacientes con AFP >1000 tuvieron una sobrevida del 87.5% comparada con los que tenían < 1000; la DHL resulto ser un valor pronóstico con una sobrevida de 91.3% para aquellos con nivel < 400 al diagnóstico. La edad se reportó como un factor significativo con una sobrevida del 100% en menores de 3 años ($p=0.027$).

DISCUSION Y CONCLUSIONES: la sobrevida de los pacientes de nuestro hospital es similar a la internacional. Los nuevos manejos multidisciplinarios han permitido mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Los marcadores tumorales han sido determinantes en el seguimiento de estos pacientes. Actualmente las líneas de investigación se enfocan a disminuir toxicidad en los tratamientos

ANTECEDENTES

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

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

De acuerdo a un estudio realizado en México la incidencia de tumores germinales varía entre 2.8 y 11%. En forma específica, los gonadales son los más frecuentes (40 y 50% del total de tumores de células germinales). La cual presenta dos picos mayores de acuerdo al grupo etáreo, 1.82% en el grupo de 0-4 años y 0.9% en el de 10-14 años. (3)

No hay diferencias en la incidencia de los tumores testiculares de células germinales, por localización o histología en pacientes hispanos y no hispanos de 0 a 9 años. Tampoco existe diferencia en el grupo de 10 a 19 años. Se ha observado una mayor incidencia en tumores mixtos en pacientes hispanos en el grupo de 10-19 años. (4,34)

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud), los tumores germinales se dividen en 2 grupos: seminomas y no seminomas. El 50% de los tumores son seminomas puros y el 15% son mixtos. Los tumores no seminomatosos incluyen los subtipos histológicos de senos endodérmicos, coriocarcinoma, carcinoma

embrionario y teratoma maduro e inmaduro. Y los tumores seminomatosos incluyen: seminoma puro, anaplásico, espermatocítico y trofoblástico. (5,6)

TUMORES TESTICULARES

Representan el 2% de las neoplasias en Pediatría, el 75% son de origen germinal y de estos, el más frecuente es el tumor de senos endodérmicos. El 85% de los casos de diagnostica en estadio I, la sobrevida es tan alta como 85% la cual se correlaciona con la edad.

Embriogénesis

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

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

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

Este factor se expresa con un gradiente desde el saco vitelino hacia la cresta gonadal, guiando a las células a través de la cresta. (9)

El destino de las células germinales cuando alcanzan la cresta depende del sexo del individuo. Durante un breve periodo, entre la semana 6 y 7 un gen del cromosoma Y (gen SRY) inicia la diferenciación masculina. La diferenciación testicular se manifiesta por el desarrollo de los cordones sexuales en la 7ª semana de gestación. Las células germinales primordiales habitan los cordones sexuales y se mantienen en mitosis detenida hasta la pubertad. Las gónadas contienen tres tipos de células con potencial neoplásico; las células germinales que producen tumores de células germinales, las células de los cordones sexuales que desarrollan tumores estromales como los tumores testiculares de Sertoli o Leydig, y las células del epitelio celómico que desencadenan tumores femeninos en la etapa de adulto. (10)

Presentación clínica

Generalmente, los pacientes con tumores testiculares presentan aumento de volumen escrotal, irregular y no doloroso; el tiempo de evolución varía de los 6 meses para los tumores germinales y de 24 meses para los no germinales. Si bien es cierto que no transiluminan, el 20% puede asociarse a hidrocele, 20% con hernia inguinal. Debe de excluirse el diagnóstico de quistes y particularmente torsión testicular. (11) El examen físico debe incluir la búsqueda de signos de virilización. Cerca del 90% de los tumores germinales de testículo se encuentran localizados en el momento del diagnóstico, la vía de diseminación es linfática en los tumores del saco vitelino y hematológica en los tumores de trofoblasto.

Diagnóstico y tratamiento

El estudio de imagen preferido en estos pacientes es el ultrasonido Doppler, que identifica la presencia, tamaño, y localización exacta de la masa, pero no

diferencia entre lesiones malignas o benignas. Aun así algunos tumores tienen características ultrasonográficas específicas, como los quistes epidermoides y el teratoma (12). Si se confirma la presencia de un tumor maligno es necesario la búsqueda de metástasis retroperitoneales y pulmonares con tomografía.

Nunca debe de realizarse una biopsia o resección transescrotal de un tumor testicular ya que conlleva diseminación por contigüidad y hematógena. El tratamiento quirúrgico usualmente inicia con orquiectomía radical que está recomendada cuando la AFP se encuentra elevada; los valores de corte de la AFP se analizarán de acuerdo al grupo de edad. Sin embargo se han determinado valores de corte para riesgo: bajo riesgo menor a 1000UI/L con supervivencia del 91% con primario testicular o retroperitoneal sin metástasis viscerales; riesgo intermedio AFP 1000-10 000UI/L con supervivencia de 79% primario testicular o retroperitoneal sin metástasis viscerales; riesgo alto AFP mayor a 10 000UI/L sobrevive del 48% con primario mediastinal.

Se realiza vía inguinal con ligadura inmediata y alta del cordón espermático, con control de los vasos del anillo inguinal interno y removiendo el testículo sin tocar la túnica vaginalis. Si la AFP se encuentra normal, el tumor probablemente sea benigno, un teratoma o un quiste epidermoide. En este caso se considerara una orquiectomía parcial, protegiendo el campo quirúrgico, con sujeción del pedículo, realizando una incisión en la túnica vaginalis y albugínea y extrayendo cuidadosamente la masa y reinsertando el testículo dentro del escroto después soltar el pedículo. (13)

De acuerdo a los hallazgos clínicos y quirúrgicos se determinó un sistema de estadificación de los tumores germinales de testículo (11) de acuerdo al Grupo Oncológico Pediátrico (POG)

- **Estadio I:** tumor confinado a testículo(s); resección completa por orquiectomía inguinal alta o orquiectomía transescrotal sin derrame. Sin evidencia clínica, radiográfica o histológica de enfermedad extragonadal. Marcadores tumorales normales después del descenso apropiado de

acuerdo a la vida media. Los pacientes con normales o desconocidos al diagnóstico requieren de disección de ganglios retroperitoneales ipsilaterales.

- **Estadio II:** Orquiectomía transescrotal con derrame grueso del tumor. Enfermedad microscópica en escroto o alta en el cordón espermático (<5cm del cabo proximal. Infiltración a ganglios linfáticos retroperitoneales (<2cm). Incremento de los marcadores tumorales después de vida media apropiada
- **Estadio III:** Infiltración a ganglios linfáticos retroperitoneales (>2cm). Infiltración no visceral o extraabdominal
- **Estadio IV** Metástasis a distancia, incluido hígado

Histología

Los tumores germinales testiculares ocurren en la infancia y en la edad adulta. Sin embargo, son generalmente diagnosticados en adolescentes y adultos jóvenes y representan el tumor sólido más frecuente en hombres. Los tumores germinales de testículos postpuberales se comportan más agresivos que en la etapa prepuberal. (14)

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

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

Seminomas (16)

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

años. El patrón de crecimiento es lento y menos invasivo que el seminoma clásico. (17)

No seminomas (18)

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

- Carcinoma embrionario
- Carcinoma del saco vitelino (tumor de senos endodérmicos)
- Coriocarcinoma
- Teratoma

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

Coriocarcinoma embrionario. Este tipo de neoplasia se presenta en 40% de los pacientes con tumores testiculares, sin embargo el patrón embrionario puro solo se presenta en 3-4% de los pacientes. Tiene un patrón de crecimiento rápido y son altamente invasivos. Presentan elevación de alfafetoproteína y hormona gonadotropina coriónica humana.

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

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

Existen tres tipos de teratomas:

- Maduro: son tumores formados por células similares a las células del adulto. Raramente invaden los tejidos vecinos y a distancia. Generalmente desaparecen después de la cirugía pero en ocasiones pueden volver a presentarse.
- Inmaduro: son tumores menos diferenciados y las células se parecen a las del embrión en sus inicios. Estos tumores invaden mas los tejidos vecinos y metastatizan fuera del testículo y pueden recaer aun después de tratamiento.
- Con componentes malignos: contiene uno o mas tumores malignos de células germinales; coriocarcinoma, germinoma, carcinoma embrionario, tumor de senos endodérmicos en adición al tejido maduro o inmaduro.

BIOMARCADORES (22,23)

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

Esos marcadores incluyen la alfa feto proteína (AFP), gonadotropina coriónica humana (HCG) y la deshidrogenasa láctica (DHL). De acuerdo a los niveles séricos de estos marcadores, el Consenso del Grupo Internacional de Cáncer de células germinales, los clasifica en pronóstico; bueno, intermedio y malo de acuerdo a la localización del tumor primario, niveles de marcadores séricos, presencia de metástasis extrapulmonares.

Alfa feto proteína

Es la proteína sérica más temprana y predominante en el feto, llega a su pico máximo de concentración a las 12-14 semanas de gestación y desciende

gradualmente hasta alcanzar los niveles normales del adulto menores a 10ng.dl aproximadamente al año de edad. Mientras los niveles de AFP descienden, la albúmina se convierte en la principal proteína de unión del suero. Al inicio de la embriogénesis, el saco vitelino produce AFP y después los hepatocitos y el tracto gastrointestinal. Los niveles elevados de AFP en pacientes con tumor de células germinales indican la presencia de componentes malignos, específicamente, senos endodérmicos o carcinoma embrionario. La vida media de la AFP es de 5 a 7 días. Los niveles altos de AFP no son necesariamente indicativos de progresión tumoral, un alza abrupta puede ser secundaria a lisis tumoral inducida por quimioterapia (23,24). En pacientes adultos niveles mayores de 1000ng.dl se consideran de mal pronóstico y la tasa de descenso de la AFP durante la quimioterapia prequirúrgica se relaciona con el pronóstico. Sin embargo no hay estudios concluyentes en niños.

La elevación de AFP sérica se observa en el 40-60% de los pacientes con no seminomas. Los seminomas no producen AFP. En los pacientes con niveles elevados de AFP se consideran que existe un tumor mixto, aun si el examen histológico reporta un seminoma puro, a menos que exista una explicación a la elevación de AFP, como sería una enfermedad hepática.

Fracción beta de la gonadotropina coriónica humana (25,26,27)

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

Deshidrogenasa láctica (28)

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

estadios avanzados. Niveles altos de DHL se han reportado en aproximadamente 80% de seminomas avanzados y 60% no seminomas.

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

Los valores de DHL en Pediatría se reportan de acuerdo a la edad esta se distribuye por edad de la siguiente forma:

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

Así se han definido grupos de riesgo de acuerdo al valor de DHL determinada: riesgo bajo mas de 1.5 veces su valor normal, riesgo intermedio 1,5 a 10 veces su valor normal, riesgo alto mas de 10 veces su valor normal.

TAMAÑO TUMORAL

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

INVASION LINFÁTICA Y VASCULAR

La invasión linfática del tumor primario ha demostrado ser el factor pronóstico más consistente para el estadio I en tumores germinales no seminomatosos. Se ha demostrado que la invasión linfática es un factor de mal pronóstico ya que el 62% de los pacientes presentan metástasis distantes y 46% presentan recaída. (30)

La invasión vascular también es un factor pronostico de recaída, en un grupo de hombres a dos años después de orquitectomía con invasión vascular previa se identifico recaída.

Factores de riesgo

Diferentes factores de riesgo se asocian con el desarrollo de tumores testiculares. Incluyendo, historia previa de tumor germinal, criptorquidia, disgenesia testicular, síndrome de Klinefelter (30). Factores ambientales como exposición materna al humo de tabaco, IMC, y la dieta también se relacionan con riesgo elevado de cáncer testicular. (31)

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

Existen 2 modelos de predicción para el cáncer testicular: estadificación (32) y por estratificación de riesgo en pacientes con metástasis a distancia y/o masas retroperitoneales (23). El pronóstico para los pacientes con tumores germinales de testículo se determina por los siguientes factores:

1. Histología (seminoma vs no seminoma)
2. La extensión del tumor (confinado al testículo, involucro de ganglios retroperitoneales, metástasis linfáticas a distancia o pulmonares, metástasis viscerales no pulmonares)
3. Para los seminomas, el grado de elevación de los marcadores tumorales

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

Este sistema toma en cuenta la presencia de ganglios retroperitoneales, metástasis pulmonares y a otros órganos, niveles de AFP, DHL y GCH fracción beta e histología.

Se reporta de acuerdo a este sistema sobrevida a 5 años en pacientes con seminomas de buen pronóstico 86%, pronóstico intermedio 80%. En pacientes con tumores no seminomatosos de buen pronóstico sobrevida de 92% a 5 años, intermedio 80% y de mal pronóstico 48%. (33,35,36,37

JUSTIFICACION

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

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

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

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

Pregunta de investigación

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

HIPÓTESIS

- La sobrevida de los pacientes con tumores germinales testiculares será del 90% basada en los reportes internacionales de sobrevida global para los pacientes con esta patología
- Los factores pronóstico que se asocian con buen pronóstico en estos pacientes son: la edad menor a 3 años, DHL menor a 400UI al diagnóstico y alfa fetoproteína menor a 1000 al diagnóstico.

OBJETIVOS

1. Determinar los factores pronóstico que se asocian con la sobrevida en pacientes con tumores germinales testiculares del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI
2. Determinar la sobrevida en los pacientes con tumores testiculares del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero del 2008 a diciembre del 2013.

MATERIAL Y MÉTODOS

Universo de estudio. Todos los pacientes con tumor germinal de testículo diagnosticados y manejados por el servicio de Oncología del Hospital de pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo comprendido entre enero del 2008 a diciembre del 2013

Lugar de estudio: Servicio de Oncología de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

Periodo de estudio. Enero del 2008 a diciembre del 2013.

Tipo de estudio. Cohorte: observacional, retrospectivo, analítico

Descripción general del estudio

Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes con tumor germinal de testículo diagnosticados y manejados de enero del 2008 a diciembre del 2013 por el servicio de Oncología del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI registrando edad al momento del diagnóstico, estadio clínico-patológico de acuerdo a la estadificación propuesta por el COG, la histología, los marcadores tumorales y el tratamiento recibido, así como el hecho de sobrevida en meses.

Muestreo

Por conveniencia de casos consecutivos

Criterios de Inclusión:

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

Criterios de exclusión

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

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Para variables cuantitativas continuas: medida de tendencia central (mediana) y de dispersión (mínimos, máximos)
- Para variables cualitativas: Frecuencias simples
- Se realizaran curvas de sobrevida de Kaplan y Meier y se realizará logrank test para evaluar diferencia estadística en las curvas.

VARIABLES

Nombre	Tipo	Categoría	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
Sobrevida	Dependiente	Cuantitativa continua	Tiempo en el que permanecen vivos los pacientes después del diagnóstico de la enfermedad en cuestión.	Tiempo en el que permanecen vivos los pacientes después del diagnóstico de tumor germinal de testículo	Meses
Tipo Histológico	Independiente	Cualitativa nominal	Diferenciación y tipo predominante celular de un tejido en su evaluación microscópica	Tipo histológico descrito en el reporte de patología	Mixto Seminoma Senos endodérmicos Teratoma Coriocarcinoma
Estadio clínico-patológico	Independiente	Cualitativo ordinal	Clasificación clínica-patológica de una enfermedad	Clasificación utilizada por el COG (Anexo1)	Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV
Edad	Universal	Cuantitativa discreta	Es la diferencia de tiempo que hay entre la fecha al momento del diagnóstico y la fecha de nacimiento.	Años de vida	Años
AFP	Independiente	Cuantitativa continua	Proteína sérica producida por el	Marcador tumoral específico de	Nanogramos por mililitro

			saco vitelino durante el inicio de la embriogénesis y posteriormente por hepatocitos y tracto gastrointestinal	tumores no seminomas Anexo 2	ng/ml
DHL	Independiente	Cuantitativa continua	Enzima catalizadora pertenece al grupo de las oxidorreductasas. Cataliza la reacción de reducción de piruvato a lactato. Presente en diferentes tejidos del cuerpo mayormente en corazón, hígado, riñones, músculos, cerebro, pulmonres, eritrocitos.	Marcador tumoral inespecífico que en algunos casos muestra recaída y/o enfermedad metastásica Anexo 2	Se tomo en cuenta el valor de 400 como punto de corte de acuerdo a los grupos de riesgo establecidos por la COG

Recursos Materiales:

- Equipo de cómputo equipado con Office Access 2007 y conexión a internet.
- Programa SPSS versión 15 para análisis estadístico.
- Multifuncional con impresora, escáner y fax
- Acceso a los expedientes clínicos y electrónicos de los pacientes

Recursos Humanos

- Investigador principal residente de 4to año de Pediatría Médica
- Tutores del estudio

Recursos Financieros:

No se requieren recursos adicionales a los ya disponibles para la atención cotidiana de estos pacientes.

Aspectos éticos

Se realizará por el personal calificado adscrito al Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI y se solicitará la autorización del Comité de Investigación de esta unidad hospitalaria para la evaluación del proyecto. Apegado a los principios emanados de la 18ª asamblea médica de Helsinki, Finlandia en 1964 y de las modificaciones hechas por la propia asamblea en Tokio, Japón en 1975 en donde se contempla la investigación médica (Investigación Clínica). Acorde con el reglamento del Instituto Mexicano del Seguro Social y la Ley de los Estados Unidos Mexicanos en su artículo 17, se establece, que de acuerdo a la naturaleza del estudio es un tipo I por ser retrospectivo sin riesgo para el paciente por lo que no requiere de firma de carta de consentimiento informado por parte del paciente ya que solo se revisaron para el análisis los estudios radiológicos y el expediente clínico

RESULTADOS

El presente estudio se realizó en la Unidad Médica de Alta Especialidad de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Se revisaron los expedientes de 37 pacientes de los cuales sólo se pudieron incluir 29 pacientes que contaban con todos los datos requeridos para el estudio.

De estos 29 pacientes el promedio de edad fue de 3 años, con un valor mínimo de 3 meses y máximo de 16 años. (Tabla 1). De estos pacientes, la mayoría son lactantes y preescolares menores de 3 años 16 de 29 (55.1%) contra un 44.8% que representa a los mayores de 3 años de los cuales la mayor parte son adolescentes ya que solo tenemos un paciente de 4 años.

La frecuencia de la histología se comportó de la siguiente manera: 1 paciente tuvo diagnóstico de tumor de células de Leydig (3.4%), 11 fueron tumores germinales mixtos (37.9%), 2 teratoma inmaduro (6.9%) y 15 tumor de senos endodérmicos (51.7%). (Tabla 2)

En cuanto al estadio en el que se encontraban los pacientes al diagnóstico en su mayoría se encontraban en estadio I 31.0%, estadio II y III 27.6% cada uno y finalmente en estadio IV 13.8%. (Tabla 3)

En cuanto a los marcadores tumorales, la expresión de DHL presentó una mediana de 292 al diagnóstico, con un mínimo de 119 y un máximo de 598. (Tabla 4)

Los pacientes que mostraron elevación de la AFP fueron 24 de 29 con un porcentaje de 82.7% con un máximo de 893. (Tabla 4)

En cuanto a la AFP elevada por encima de 1000 se presentó en 23 pacientes (79.3%) y 6 pacientes tuvieron un nivel menor a 1000 (20.6%). La DHL por encima de 400 se encontró en 2 pacientes (6.8%) y en 27 pacientes se encontró debajo de 400 (93.1%)

La sobrevida global para todos los pacientes con tumor germinal testicular fue de Tumor germinal mixto 93.1% vivos a 5 años, con una $p= 0.064$. (Tabla 5 y Figura 1) Por histología la sobrevida fue de 60 meses para todos los grupos histológicos excepto para los germinales mixtos de los cuales 2 pacientes fallecieron durante el seguimiento, a los 43 y 50 meses; con significancia estadística con una $p=0.027$. (Tabla 6 y Figura 2).

La sobrevida por estadio se reporto 24.1% para el estadio I, 27.6% en los estadio II y III y 13.8% en los estadios IV; con una sobrevida global ya descrita de 93.1% (Tabla 7)

La sobrevida para pacientes con DHL elevada por arriba de 400 fue del 91.3% comparado con los pacientes que tuvieron DHL menor a 400 los cuales sobrevivieron en un 100% (Figura 3). Los pacientes que tuvieron una AFP mayor a 1000 tuvieron una sobrevida del 87.5% comparado con los pacientes con AFP menor a 1000 con sobrevida del 100% (Figura 4).

En cuanto a la edad, los pacientes menores de 3 años tuvieron una sobrevida del 100% comparado con los mayores de 3 años quienes tuvieron una sobrevida del 84.6% (Figura 5) con significancia estadística ($p=0.027$).

Tabla 1. Edad

	Edad
Mínimo	3 meses
Máximo	16 años
Mediana	3 años

Tabla 2. Frecuencia de Histología

Histología	Número de pacientes	Porcentaje
Tumor senos endodérmicos	15	51.7%
Tumor germinal mixto	11	37.9%
Teratoma inmaduro	2	6.9%
Tumor células de Leydig	1	3.4%

Tabla 3. Frecuencia por estadio

Estadio	Número de pacientes	Porcentaje
I	9	31.0%
II	8	27.6%
III	8	27.6%
IV	4	13.8%

Tabla 4. Marcadores tumorales

	AFP	DHL
Valor mínimo	0	291
Valor máximo	6722	598
Mediana	100	292

Tabla 5. Sobrevida a 5 años

Sobrevida	Frecuencia	Porcentaje
Vivo	27	93.1%
Muerto	2	6.9%

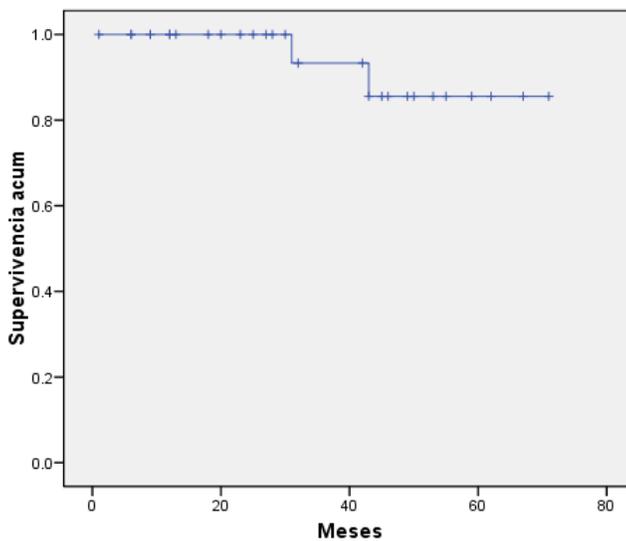
Tabla 6. Sobrevida por histología

	Número de pacientes vivos	Porcentaje
Tumor senos endodérmicos	15 de 15	100%
Tumor germinal mixto	9 de 11	81.8%
Teratoma inmaduro	2 de 2	100%
Tumor células de Leydig	1 de 1	100%
Global	27 de 29	93.1%

Tabla 7. Sobrevida por Estadío

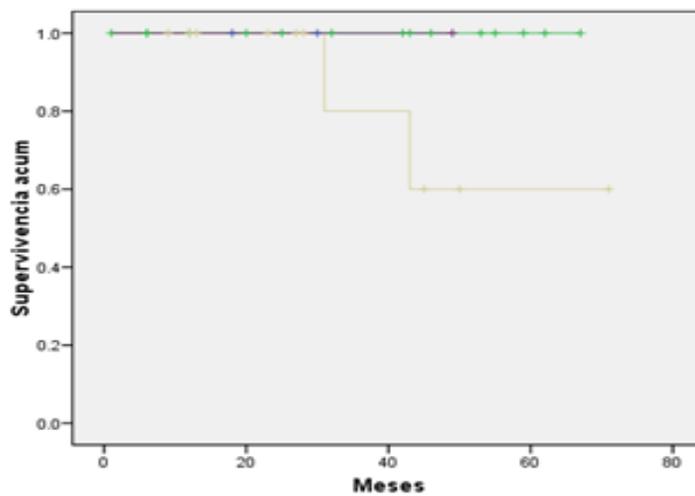
Estadio	Número de pacientes vivos	Porcentaje
I	7 de 9	77.7%
II	8 de 8	100%
III	8 de 8	100%
IV	4 de 4	100%

Figura 1. Sobrevida global



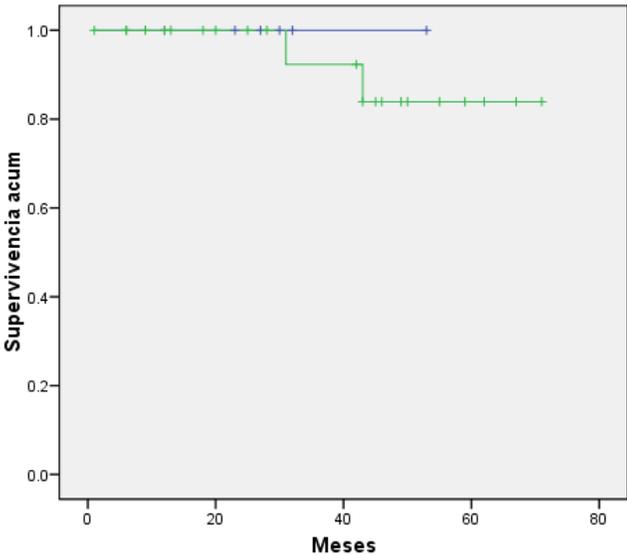
Gráfica de sobrevida global a 5 años 93.1%

Figura 2. Sobrevida por histología



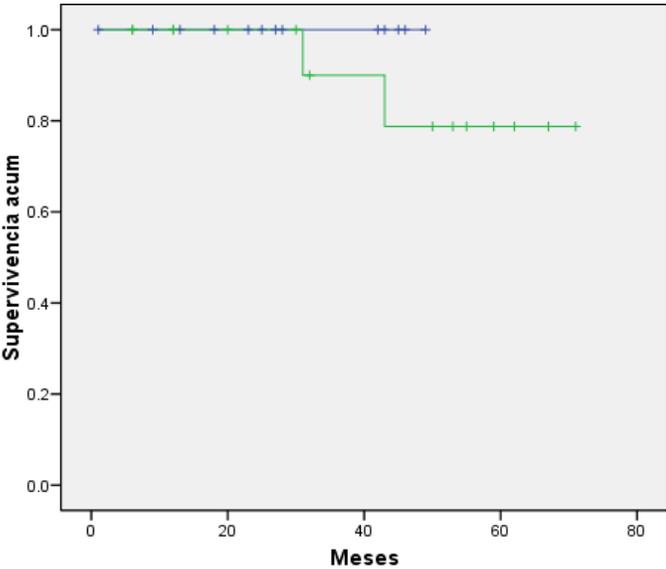
Sobrevida por histología 100% excepto TGM con 77.7%

Figura 3. Sobrevida de pacientes de acuerdo a la elevación de DHL



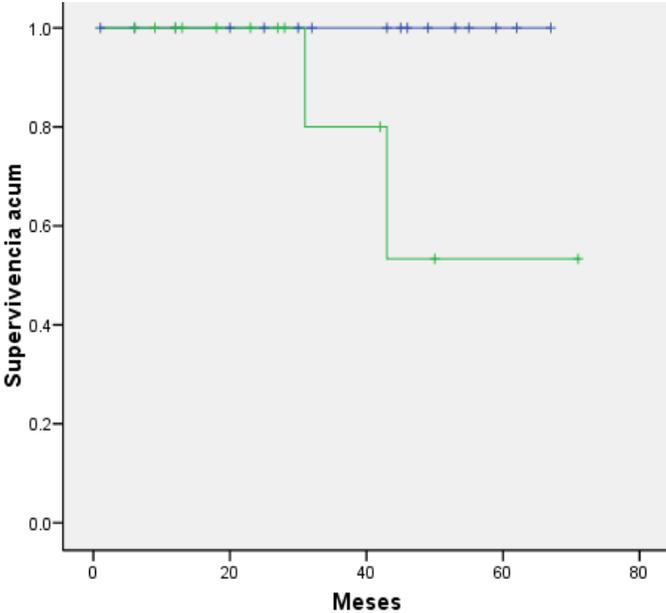
La tabla muestra la sobrevida para pacientes con DHL por encima de 400UI sobrevida del 91.3%

Figura 4. Sobrevida global de acuerdo a elevación de AFP



La tabla muestra la sobrevida para pacientes con AFP por encima de 1000 igual a 87.5%

Figura 5. Sobrevida por edad



La tabla muestra la sobrevida para pacientes mayores de 3 años igual a 84.6%

DISCUSIÓN

La sobrevida global mundial para los tumores testiculares es del 95.3% de acuerdo a los últimos reportes del 2015 de acuerdo a la SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program). La evolución en la sobrevida global de estos pacientes ha mejorado con el paso del tiempo; en los 80's se tiene un 80% de sobrevida a 5 años con incrementos paulatinos (38). Históricamente, la sobrevida era baja con resección quirúrgica únicamente; se iniciaron esquemas con methotrexate con sobrevidas de 47% y con incremento del 20% al agregar clorambucil y actinomicina D, en los años 60's. (39) Los tratamientos actuales de estos pacientes comprenden tratamiento a base de cirugía combinada con quimioterapia, con tasas de sobrevida a 5 años del 75-100% (40). El esquema actual de quimioterapia incluye de acuerdo al riesgo; los pacientes de bajo riesgo se mantienen en vigilancia como medida estándar cuando se encuentran en estadio I (41). Si no es posible la vigilancia se ha reportado el uso de uno o dos ciclos de PEB con buena eficacia (42). Los pacientes con riesgo intermedio pueden recibir cuatro ciclos de quimioterapia con PEB con buenos resultados (43). Los pacientes de alto riesgo con enfermedad metastásica deben de recibir cuatro ciclos de quimioterapia con el mismo esquema. La sobrevida libre de progresión a 5 años es de 45 y 50%. Tres estudios aleatorizados no muestran ventaja en la sobrevida global para dosis altas de quimioterapia en los pacientes de mal pronóstico (44).

En nuestro estudio la sobrevida global del 93% resulto similar a la de la literatura internacional mencionada en párrafos anteriores, debido al manejo multidisciplinario de estos pacientes en conjunto con cirugía y el uso de los esquemas de quimioterapia que han mostrado los mejores resultados.

Sin embargo es importante disminuir la toxicidad y mejorar la calidad de vida de estos pacientes y sobretodo en los pacientes de alto riesgo que reciben tratamientos mas intensos y radioterapia. En base esto nos propusimos buscar los factores de riesgo relacionados a estos pacientes en la nuestra población hospitalaria.

Los marcadores tumorales son un parámetro objetivo para determinar el riesgo que tienen estos pacientes de tener buen o mal pronóstico. El uso de AFP y HCG en el seguimiento de los pacientes con tumores testiculares se ha considerado como el marcador ideal (45).

AFP y la HGC son marcadores ideales para el seguimiento de los tumores germinales porque son indicadores del estado de las células germinales cuando están estables, progresando o en regresión (46).

Las guías de la Sociedad de Oncología Clínica Americana (ASCO) recomiendan medir AFP y HGC cada 1 a 2 meses durante el primer año de seguimiento; 2 a 4 meses durante el segundo año y cada 3 a 6 meses en el tercer y cuarto año de seguimiento. (47)

Algunos otros estudios enfatizan en la importancia de la DHL en pacientes con seminoma metastásico. En un estudio multicéntrico, se revisó que un nivel elevado de DHL (>2 veces el valor normal) y la presencia de metástasis no pulmonares son factores adversos independientes en el seminoma metastásico (48). Otros estudios hablan de la importancia de la isoenzima I de la DHL la cual tiene un valor predictivo mayor que la DHL sérica para tumores de células germinales testiculares (49). En nuestra población, los pacientes se mantienen en vigilancia con la toma de marcadores tumorales seriados así como estudios de imagen.

En nuestro estudio encontramos que los pacientes con menos de tres años una mejor sobrevida que en los adolescentes. En estudios previos se ha revisado la literatura para determinar las similitudes biológicas y las diferencias entre los tumores germinales de los niños (0-12 años) y adolescentes y adultos jóvenes (13-24 años). Evidenciando que el manejo óptimo debe tomar en cuenta las características moleculares y el estado clínico relacionado con el grupo etéreo (50).

En cuanto a las limitaciones del presente estudio se encuentra el tamaño de la muestra que está condicionado por el contenido de los expedientes. Sería

importante tomar en cuenta la edad del paciente, para determinar el valor de corte de los marcadores tumorales; para este estudio se tomo en cuenta el punto de corte establecido por los grupos de riesgo de acuerdo a la COG.

CONCLUSIONES

Del presente estudio podemos concluir que los pacientes con tumores germinales de nuestro hospital tienen buenas tasas de supervivencia cercanas a las reportadas en la literatura internacional. Resultados que se deben a la atención multidisciplinaria de estos pacientes, se deberán hacer esfuerzos para disminuir la toxicidad asociada a los tratamientos. Y se deberá mantener el seguimiento de estos pacientes con marcadores séricos tal como lo indican las guías internacionales.

Los factores que se reportaron con significancia estadística en estos pacientes fueron la edad y la histología; otros como el estadio o los marcadores tumorales mostraron diferencias aunque no estadísticamente significativas.

Es nuestra obligación como pediatras identificar a los pacientes con riesgo de malignización a fin realizar un diagnóstico oportuno el cual determinara la evolución de estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- 1) American Cancer Society, (2014). Cancer Facts and Figures
- 2) T. Klonisch et al. (2014) *Developmental Biology*, 270 1-18
- 3) Von der Maase H, Specht L, et al. (1993). Surveillance following orchidectomy for stage I seminoma of the testis. *Eur J Cancer* 1931–4.
- 4) Fajardo-García et al. (2007). Incidencia general y específica de cáncer en niños derechohabientes del IMSS, *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 579-592
- 5) Damjanov, Wewer-Alberchtsen, (2013). Testicular germ cell tumors and related research from a historical point of view, *Int. J. Dev. Biol*, 197-200
- 6) Woodward PJ, Heidenreich A et al. (2004). Germ cell tumours. *Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs*, IARC Press, 221-49.
- 7) Bosi GJ, Feldman DR, Bajorin DE, et al. (2011). Cancer of the testis. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 1280-1301
- 8) Schneider DT, Schuster AE, Fritsch MK, et al. (2001) Multipoint imprinting analysis indicates a common precursor cell for gonadal and nongonadal pediatric germ cell tumors. *Cancer Res*, 7268-7276.
- 9) Strohmeyer T, Reese D, Press M, et al. (1995). Expression of the c-kit proto-oncogene and its ligand stem cell factor (SCF) in normal and malignant human testicular tissue. *J Urol* 511-515.
- 10) Stevens LC (1962). The biology of teratomas including evidence indicating their origin form primordial germ cells. *Annee Biol* 585-610.
- 11) Kay R. (1993). Prepuberal testicular tumor registry. *Urol Clin North Am* 1–5.
- 12) Dénes FT, et al. (2013). *Pediatric genitourinary oncology*, 1:48.
- 13) Rescorla FJ.(2012). Pediatric germ cell tumors. *Semin Pediatr Surg* 51–60.
- 14) G.Cost Nicholas et al. (2013). A comparison of Pediatric, Adolescent, and Adult Testicular Germ Cell Malignancy, *Pediatric Blood Cancer*.
- 15) Shukla AR, Woodard C, Carr MC, et al. (2004). Experience with testis sparing surgery for testicular teratoma. *J Urol* 161–163.
- 16) Sokoloff MH, Joyce GF, Wise M. (2007). Testis cancer. *J Urol* 2030–2041

- 17) Pohl HG, Shukla AR, et al. (2004). Prepubertal testis tumors: Actual prevalence rate of histological types. *J Urol* 2370–2372
- 18) Camarena-Reynoso HR et al. (2008) Análisis de sobrevida en cáncer de testículo en 18 años, *Rev Mex Urol* 262-267
- 19) Walsh TJ, Grady RW, et al. (2008). Incidence of testicular germ cell cancers in U.S. children: SEER program experience 1973 to 2000. *Urology* 402–5.
- 20) Cushing B, Giller R, et al. (2004). Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high dose or standard dose cisplatin in children and adolescents with high risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study –Pediatric Oncology Group 9049 and Children’s Cancer Group 8882. *J Clin Oncol* 2691–700
- 21) Rushton G, Belman AB, et al. (1990). Testicular sparing surgery for prepubertal teratoma of the testis: a clinical and pathological study. *J Urol* 726–30
- 22) Sturgeon CM, Duffy MJ, et al. (2008) National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* 11-79.
- 23) International germ cell cancer collaborative group. (1997). International germ cell consensus classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol*. 594–603.
- 24) Vogelzang NJ, Lange PH, et al. (1982). Acute changes of alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin during induction chemotherapy of germ cell tumors. *Cancer Res* 4855-4861.
- 25) Gholam D, Fizazi K, Terrier-Lacombe MJ, et al. (2003) Advanced seminoma--treatment results and prognostic factors for survival after first-line, cisplatin-based chemotherapy and for patients with recurrent disease: a single-institution experience in 145 patients. *Cancer* 745-52
- 26) Oliver RT, Mason MD, Mead GM, et al. (2005). Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet* 293-300.

- 27) Weissbach L, Bussar-Maatz R, Mann K. (1997). The value of tumor markers in testicular seminomas. Results of a prospective multicenter study. *Eur Urol* 16-27.
- 28) Venkitaraman R, Johnson B, Huddart RA, et al. (2007). The utility of lactate dehydrogenase in the follow-up of testicular germ cell tumours. *BJU Int* 30-2.
- 29) Colls BM, Harvey VJ, et al. (1999). Late results of surveillance of clinical stage I non seminoma germ cell testicular tumors: 17 years' experience in a national study in New Zealand. *BJU Int.* 76–82.
- 30) Shaw J. (2008) Diagnosis and treatment of testicular cancer. *Am Fam Physician.* 469–74
- 31) Chieffi P, Franco R, Portella G. (2009). Molecular and cell biology of testicular germ cell tumors. *Int Rev Cell Mol Biol.* 277–308.
- 32) Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. (2010). Testis AJCC Cancer Staging Manual. 469-78
- 33) Marina N, London WB et al (2006) Prognostic factors in children with extragonadal malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study. *J Clin Oncol* 2544–2548
- 34) Poynter et al. (2010). Trends in incidence and survival of pediatric and adolescent germ cell tumor in United States, 1975-2006, *Cancer*, 4882-4891.
- 35) Schlatter M, Rescorla F et al (2003) Excellent outcome in patients with stage I germ cell tumors of the testes: a study of the Children's Cancer Group/Pediatric Oncology Group. *J Pediatr Surg* 319–324.
- 36) Cecchetto G, Alaggio R, et al. (2010). Sex cord-stromal tumors of the testis in children. A clinicopathologic report from the Italian TREP project. *J Pediatr Surg*, 1868–1873.
- 37) P. Albers, W. Albrecht, et al. (2008) Guidelines on testicular cancer, *Eur Urol* 497-513
- 38) Howlader N, et al, SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute Bethesda based on November 2014 SEER data submission

- 39) Frazier AL, Amatruda JF, (2014) Pediatric Germ Cell Tumors, Springer Heidelberg New York.
- 40) Rogers PC, Olson TA, Cullen JW, et al. (2004) Treatment of children and adolescent with stage II testicular and stages I and II ovarian malignant germ cell tumors: A Pediatric Intergroup Study-Pediatric Oncology Group 9048 and Children's Cancer Group 8891, J Clin Oncol, 22:3563-3569
- 41) Oldenburg, J et al, (2013) Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up, Annals Of Oncology 6:125-132
- 42) Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G et al. (2009) Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. J Clin Oncol 27:2122-2128
- 43) Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J, Motzer RJ, (2008) Medical treatment of advanced testicular cancer, JAMA 299:672-684
- 44) Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, et al. (2007) Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. J Clin Oncol (3):247-256.
- 45) Duffy, MJ, (2007) Role of tumor markers in patients with solid tumors: a critical review. Eur J Int Med (18):175-184
- 46) Duffy, MJ, (2013) Tumor markers in Clinical Practice: A Review Focusing on Common Solid Cancer, Med Princ Pract (22):4-11
- 47) Duffy, MJ, (2010) Use biomarkers in screening for cancer EJIFCC (21)
- 48) International Germ Cell Cancer Collaborative Group (1997) International germ cell consensus classification. A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. J Clin Oncol (15):594-603
- 49) Von Eyben FE, Madsen EL, Liu F, Amato R, Fritsche H, (2001), Serum lactate dehydrogenase isoenzyme 1 as a prognostic predictor for metastatic testicular germ cell tumors, British Journal of Cancer, 83 (9),1255-1259

50) Collinson K, Murray M, et al (2013) Age related biological features of germ cell tumors, (53):215-227

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Folio: _____

Nombre: _____

Número de seguridad social: _____

Edad al diagnostico _____

Tipo histológico: _____

Estadio clínico-patológico: _____

Biomarcadores

	Al diagnóstico	A los 12 meses	5 años
AFP ng.ml			
DHL			
Fracción beta GCH UI.I			

Sobrevida

A los 12 meses: SI NO

A los 5 años: SI NO

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	08/14	09/14	10/14	11/14	12/14	01/15	02/15	03/15	04/15	05/15	06/15	07/15	08/15	09/15	10/15	11/15	12/15
Elaboración y aprobación de proyecto																	
Recolección de datos																	
Recolección e interpretación de datos																	
Realización de discusión y resultados																	
Presentación de proyecto																	

ANEXO 1

Sistema de estadificación de tumores testiculares malignos en la infancia COG (Children's Oncology Group)

Estadio	Extensión de la enfermedad
I	Tumor confinado a testículo(s); resección completa por orquiectomía inguinal alta o orquiectomía transescrotal sin derrame. Sin evidencia clínica, radiográfica o histológica de enfermedad extragonadal. Marcadores tumorales normales después del descenso apropiado de acuerdo a la vida media. Los pacientes con normales o desconocidos al diagnóstico requieren de disección de ganglios retroperitoneales ipsilaterales.
II	Orquiectomía transescrotal con derrame grueso del tumor Enfermedad microscópica en escroto o alta en el cordón espermático (<5cm del cabo proximal). Infiltración a ganglios linfáticos retroperitoneales (<2cm). Incremento de los marcadores tumorales después de vida media apropiada
III	Infiltración a ganglios linfáticos retroperitoneales (>2cm). Infiltración no visceral o extraabdominal
IV	Metástasis a distancia, incluido hígado

ANEXO 2

Clasificación pronóstica del IGCCCG (supervivencia global a 5 años; SG)

	Buen pronóstico	Pronóstico intermedio	Mal pronóstico
No seminomas	56% de los TGNS SG 92%	28% de los TGNS SG 80%	16% de los TGNS SG 48%
	AFP < 1000ng/ml βHCG < 5 000 UI/l DHL < 1.5 xN	AFP 1000-10000 βHCG 5 000- 50 000 DHL 1.5- 10 X N	AFP > 10 000ng/ml βHCG > 50 000 UI/l DHL > 10 X N
	Todos los criterios	Alguno de los criterios	
	No primario germinal mediastínico No metástasis viscerales extrapulmonares		Primario mediastínico Metástasis viscerales extrapulmonares
Seminoma	90% de seminomas SG 86%	10% seminomas SG 72%	No contemplado
	No metástasis viscerales extrapulmonares	Metástasis viscerales extrapulmonares	

TGNS: tumores germinales no seminomas

AFP: alfa feto proteína

βHCG: fracción beta gonadotropina coriónica humana

DHL: deshidrogenasa láctica