



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE TUMORES GERMINALES EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS EN HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO, EXPERIENCIA DE 7 AÑOS**

TESIS

Que para obtener el título de

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

P R E S E N T A

DRA. KAREN ALEJANDRA AGUIRRE RAYA

ASESORA DE TESIS

DRA. MARTHA M. VELÁZQUEZ AVIÑA



Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 2018



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.

HOJA DE AUTORIZACION

DR. JAIME MELLADO ABREGO
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DR. VICTOR MANUEL FLORES MENDEZ
JEFE DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO

DRA. ERIKA GOMEZ ZAMORA
JEFE DE DIVISIÓN DE PEDIATRÍA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DRA. MARTHA M. VELÁZQUEZ AVIÑA
ASESORA DE TESIS
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

Estudio aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital Juárez de México con
el registro HJM 0406/18-R

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por estar siempre a mi lado, llevarme siempre de su mano y poner en mi camino a grandes personas.

A mi mamá por su apoyo invaluable, su cariño y comprensión que siempre me ha brindado, por estar incondicionalmente junto a mí en los mejores momentos y en los más difíciles. Por sus sabios consejos, por enseñarme a ser perseverante y mostrarme que con esfuerzo y dedicación cualquier meta se puede alcanzar.

A mis tías, tíos, primos gracias por su apoyo y confianza que siempre me han tenido.

A mis familiares que físicamente no están con nosotros pero desde el cielo cuidan de mi camino.

A los pacientes del hospital que son seres maravillosos, seres ejemplares que luchan día a día con su enfermedad y nos dan lecciones de vida a diario.

Al Dr. Del Castillo por su confianza al abrirme las puertas del hospital y permitirme ser parte de ésta gran institución que es el Hospital Juárez de México.

A la Dra. Martha Velázquez por su apoyo, paciencia, experiencia y conocimiento que hicieron posible la realización de ésta tesis. Por su interés en la enseñanza, por la calidad humana que posee y por ser un ejemplo a seguir.

A la Dra. Rosalinda Camacho por su dedicación y compromiso en la elaboración de ésta tesis, por su interés en la generación de nuevo conocimiento en beneficio de los pacientes y por la motivación que nos genera para ser mejores cada día.

A la Dra. Jimena Zavala por su amabilidad, buen trato hacia los pacientes, responsabilidad, solidaridad en el trabajo diario con nosotros y por los logros obtenidos.

A los maestros del servicio de terapia intensiva pediátrica, oncología y neonatología por impulsarme en los trabajos de investigación, por sus enseñanzas y aportaciones para formar médicos pediatras competentes y capaces de enfrentar los retos que se presenten en beneficio de la niñez.

Con respeto y admiración.

INDICE

MARCO TEORICO	5
JUSTIFICACIÓN	18
OBJETIVOS	18
METODOLOGIA	19
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	21
RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES	32
BIBLIOGRAFIA	33

MARCO TEÓRICO

Los tumores de células germinales (TCG) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias que, aunque se manifiestan de forma muy diversa tanto desde el punto de vista clínico como del biológico, comparten el hecho de derivar del mismo tipo de células primitivas ¹.

Dentro de este amplio grupo de tumores se encuentran los germinales benignos o teratomas maduros, tumores malignos (coriocarcinoma, tumor de seno endodérmico, germinoma) o tumores mixtos con componentes de teratoma inmaduro. El tipo morfológico y las características variarán en función de la localización y la edad del paciente ².

EMBRIOGÉNESIS

Las células germinales primordiales aparecen en la tercera semana de gestación e inician su migración en la sexta semana desde su punto de origen (pared del saco vitelino) de manera dorsal hasta el esbozo gonadal. En ese proceso de migración descendente algunas células pueden anidar de forma ectópica a lo largo de la línea media (sistema nervioso central (SNC), cuello, mediastino, retroperitoneo y región sacrococcígea) ³, pudiendo proliferar y experimentar una transformación neoplásica, dando lugar a un tumor cuyo tipo dependerá del grado de diferenciación de las células germinales.

Las células germinales primordiales que degeneran sin llegar a diferenciarse darán lugar a los disgerminomas y las células que han experimentado diferenciación embrionaria previamente a carcinomas embrionarios o teratomas; estos últimos se presenta tras haber experimentado diferenciación celular completa y por tanto contiene tejidos de las tres capas germinales: ectodermo, mesodermo y endodermo. La diferenciación neoplásica hacia tejidos extraembrionarios dará lugar a tumores del seno endodérmico y coriocarcinomas ³.

La trascendencia pronóstica depende de la presentación clínica, histología y biología ⁴.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores de células germinales en la infancia representan el 3% de todas las neoplasias sólidas en menores de 15 años, aumentando al 7% si ampliamos la edad hasta los 19 años^{5,6}. Esta diferencia se debe a la alta incidencia de este tipo de tumores en el período de los 15 a 19 años. Su incidencia aproximada es de 0.5-2 por 100,000 en menores de 15 años, algunas series reportan hasta el 10% del total de las neoplasias infantiles en cualquier localización.⁷

Existen dos picos de incidencia máxima en la infancia, uno en los 2 primeros años de la vida y otro en la pubertad; cada uno de ellos asociados a tipos histológicos y localizaciones predominantes. Al nacimiento y primera infancia suelen ser teratomas benignos en ocasiones con microfocos de tumor de seno endodérmico y de localización habitualmente extragonadal, mientras que en la adolescencia se localizan preferentemente a nivel gonadal y suelen ser malignos con componentes histológicos mixtos (coriocarcinoma o carcinoma embrionario)⁸.

Hay una mayor incidencia de tumores germinales en el género femenino que en el masculino con una relación 4:1 desde el nacimiento hasta los 14 años, mientras que en adolescente y adultos jóvenes la relación se balancea hacia los varones 2:1.

No hay predisposición racial para estas neoplasias ni predilección geográfica significativa.

CAUSAS

No se conocen con exactitud, pero se vinculan con defectos hereditarios, del tipo diploides o tetraploides que carecen del isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12, característico del cáncer testicular del adulto joven^{9,10}.

Se ha observado que la supresión de los cromosomas 1p, 14q, 6q y la ganancia de los cromosomas 1-3 y 20q son anomalías recurrentes en este grupo de tumores^{11,12}.

El factor con mayor asociación documentada es la criptorquidia, con un 10% de posibilidades de generar neoplasia testicular y un riesgo 10 a 40 veces mayor de presentar este tipo de cáncer en comparación con la población normal^{13,14, 15}.

Algunos síndromes genéticos causados por exceso o falta de cromosomas sexuales, pueden dar como resultado una disgenesia gonadal (46 XY) que incrementa el riesgo de padecer este tipo de neoplasia. Los niños con trastorno de diferenciación sexual (pseudohermafroditas típicamente masculinos, persistencia de remanentes mullerianos y verdaderos hermafroditas) se han vinculado con gonadoblastomas o disgerminomas mixtos. En el Síndrome de Klinefelter (47 XXX) se presentan hasta en un 20% los tumores testiculares y extragonadales¹⁶. Así mismo, se han vinculado con hernia inguinal, comunicación interventricular y ataxia-telangiectasia ¹⁷.

Si bien existen datos comprobados de predisposición familiar genética para desarrollar tumores de células germinales ¹⁸, no se hay series grandes que determinen en definitiva el incremento en el riesgo.

TIPOS HISTOPATOLÓGICOS

Los tumores germinales derivan de las células germinales embrionarias primitivas totipotenciales que han experimentado transformación neoplásica. Están compuestos por tejidos benignos y malignos en diferentes proporciones, y es este último el que determinará la conducta biológica evolutiva del tumor. El tipo morfológico y las características variarán en función de la localización y la edad del (la) paciente.

I) TUMORES GERMINALES DE LOCALIZACIÓN GONADAL

A) TERATOMAS

Son tumores en los que coexisten tejidos derivados de las tres capas germinales, endodermo, mesodermo y ectodermo, en distintos estadios madurativos de forma desordenada con zonas sólidas y áreas quísticas. Se dividen en tres categorías: maduros (benignos), inmaduros (malignos) y monodérmicos o altamente especializados ¹⁹. El primer grupo, los teratomas maduros tienen como base histológica representación de tejidos de las tres capas germinales ectodermo, mesodermo y endodermo, corresponden al tipo más común y dentro del tumor es posible encontrar cualquier clase de tejido como: piel, hígado, riñón, cerebro, hueso, pelos, etc ²⁰. Algunos pueden secretar hormonas y

enzimas, como insulina, hormona del crecimiento, andrógenos, prolactina y vasopresina. Por lo general son encapsulados, con áreas quísticas de gran tamaño y contenido variable.

Los teratomas inmaduros se diferencian de los teratomas benignos por el tejido embrionario y fetal inmaduro; también contienen tejido de las tres capas embrionarias, especialmente neuroepitelio. Se encuentra en adolescentes prepuberales y mujeres jóvenes.

Los teratomas monodérmicos o especializados. Forman un grupo de tumores raros, entre ellos se encuentran, el estroma ovárico (compuesto por tejido tiroideo maduro) y el carcinoide ovárico (procedente de epitelio intestinal).

B) TUMOR DE SENO ENDODÉRMICO (YOLK SAC TUMOR)

Constituye el segundo tumor germinal maligno más común a nivel de las gónadas. Deriva de la diferenciación de células germinales malignas a lo largo del linaje del saco vitelino extraembrionario. Es un tumor de consistencia friable, amarillento, con áreas de necrosis y hemorragia. Histológicamente se observan agregados de células embrionarias pequeñas indiferenciadas, con abundantes mitosis, con cuerpos de Schiller-Duval formados por una estructura capilar central rodeada por columnas de células malignas que le dan la apariencia de un glomérulo primitivo, estructuras quísticas y glóbulos hialinos intra o extracelulares PAS-positivos, alfa-fetoproteína (α -FP) y α -1antitripsina positivas. Pueden diseminarse rápidamente por sistema linfático, son muy agresivos ²¹.

C) GERMINOMAS

También llamados disgerminomas cuando se localizan en ovarios y seminomas cuando se encuentran en testículos, son neoplasias malignas, proveniente de la transformación neoplásica de células embrionarias (multipotenciales) indiferenciadas. Representan alrededor del 2% de todos los cánceres ováricos y aproximadamente la mitad de los tumores de células germinales malignos. Con una edad media de presentación de 12.5 años. Tienen una misma base histopatológica constituida por células grandes, redondas, ovals o poligonales, con citoplasma claro y núcleo grande, redondo, con uno o dos nucleolos prominentes, que se agrupan en nidos separados por septos fibrosos con

abundantes linfocitos, células de Langhans, con áreas de necrosis y reacción granulomatosa. El marcador positivo es la fosfatasa alcalina placentaria (PLAP+). Expresan Oct3, Oct4 y Nanog, factores de transcripción implicados en el mantenimiento de la capacidad pluripotencial. También expresan el receptor de tirosina-cinasa c-KIT. El tumor unilateral que no ha roto cápsula y no se ha extendido tiene un pronóstico excelente, responden a quimioterapia, la supervivencia supera el 80% ²².

D) CARCINOMA EMBRIONARIO

Es poco frecuente como forma pura, proviene de la célula germinal con transformación neoplásica de origen embrionario "primitivo". y lo más habitual es que se presente como focos incluidos en otros tumores mixtos de localización testicular o mediastínica; desde el punto de vista histológico, son células grandes que adoptan patrones alveolares o tubulares, a veces con circunvoluciones papilares; OCT3/4, PLAP, citoqueratina, CD 30 positivos.

E) CORIOCARCINOMA

Tiene origen placentario (trofoblasto), de diferenciación extraembrionaria de las células germinales malignas. Es un tumor agresivo, poco frecuente, la mayoría existen en combinación con otros tumores de células germinales; su forma pura se puede diagnosticar en el recién nacido de manera congénita y como resultado de la invasión a la circulación fetal a través del tumor primario placentario de la madre ²³. Esta neoplasia es hemorrágica y muy friable; microscópicamente se requiere confirmar la presencia del citotrofoblasto PAS-positivo, núcleo único y vesicular, y sincitiotrofoblasto con coloración positiva para gonadotropina coriónica humana beta (B-HGC). Son tumores productores de beta-gonadotropina coriónica humana (β -HCG), cuyos niveles se correlacionan con mal pronóstico.

F) GONADOBLASTOMA

Asientan en gónadas disgenésicas, son tumores benignos en ocasiones asociados a germinomas malignos ¹⁹. Histológicamente el aspecto microscópico se basa en la

presencia de células germinales primordiales incluyendo mezcla de células germinales inmaduras, elementos del estroma, células de la granulosa y de Sertoli, con focos de calcificación multifocal.

G) TUMORES GERMINALES MIXTOS

Se trata de tumores malignos de localización ovárica o testicular compuestos por varios patrones histológicos diferentes. La mitad de los tumores ováricos corresponden a este tipo histológico, y la edad media de presentación es a los 16 años y en el caso de los tumores testiculares el 60% está compuesto por más de uno de los patrones puros ²⁴.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Los síntomas a menudo son inespecíficos y encubiertos, lo cual retrasa potencialmente el diagnóstico. Los datos clínicos dependen principalmente del tamaño, la extensión de la enfermedad y el efecto producido por las proteínas secretadas por el tumor.

En niñas y adolescentes los tumores de ovario son raros, su incidencia es de 2.4 casos por millón de personas menores de 15 años de edad y en los países desarrollados representan 1% del total de las neoplasias, los cuales crecen considerablemente sin dar alteración clínica específica y son detectados por palpación de una masa abdominal baja que puede ser de gran tamaño. El signo de alarma es el dolor abdominal ya sea por el aumento progresivo de la tumoración, que ocasiona obstrucción intestinal, estreñimiento y síntomas urinarios; o el dolor de presentación aguda que puede deberse a torsión ovárica ²⁵.

Los tumores testiculares ocupa el 10% de los tumores germinales y en más de 50% de los casos es maligno. Se manifiestan por el crecimiento de una masa tumoral, dura, indolora en escroto. Se relaciona con anomalías genitourinarias (criptorquidia, hipospadias y genitales externos ambiguos), en un 25% se asocia a hidrocele lo que dificulta la detección del tumor y en ocasiones con hernia inguinal ^{16,26}.

Los tumores germinales pueden metastatizar a cualquier parte del cuerpo siendo pulmón, hígado, ganglios y SNC los lugares más habituales, y la sintomatología clínica será dada por la localización de las lesiones.

II) TUMORES GERMINALES DE LOCALIZACIÓN EXTRAGONADAL

Los tumores de células germinales extragonadales (TCGE) constituyen un grupo altamente heterogéneo que varía su cuadro clínico, histológico y biológico, dependiendo del sitio de presentación. Surgen en todos los grupos de edad desde el periodo fetal hasta la vida adulta; constituyen el 3 a 4% de las neoplasias diagnosticadas en menores de 15 años de edad ²⁷. Aparecen a lo largo de la línea media, poniendo de relieve el hecho de tratarse de una migración aberrante o ectópica de las células embrionarias. Existen dos picos de incidencia el primero incluye teratomas (en neonatos) y tumores de saco vitelino (durante la lactancia y edad preescolar) de modo predominante en la región sacrococcígea y, menos frecuente, en mediastino y retroperitoneo; en el segundo decenio de la vida se observa el segundo punto máximo de presentación mediastínica ²⁸. Alrededor del 50% de los TCGE son benignos, 50% es de origen gonadal; 25% sacrococcígea; 20%, del sistema nervioso central (SNC), y 5% es de otra localización. El orden de frecuencia está encabezado por la región sacrococcígea seguida por mediastino, SNC (intracraneal), retroperitoneo y uterina ²⁹.

A) TUMORES SACROCOCCÍGEOS

Los tumores sacrococcígeos constituyen 40% de todos los tumores de células germinales y hasta 80% de los TCGE. Siendo el teratoma por excelencia el tumor sólido más frecuente en fase neonatal, con incidencia de 1/40.000 nacidos vivos, y en proporción de 3:1 a favor de las niñas ³⁰.

Las manifestaciones clínicas son dadas por la obstrucción que producen o por la deformación de la región perineal al desplazar el ano y generar estreñimiento o retención de orina. La piel puede ser normal o presentar áreas necróticas u observarse un hemangioma capilar.

La exéresis quirúrgica radical ofrece un pronóstico satisfactorio, por lo que un estudio cuidadoso de la extensión local del tumor y la planificación de la mejor técnica de abordaje es básico para alcanzar los mejores resultados ³¹.

B) LOCALIZACIÓN EN MEDIASTINO

Los tumores de células germinales mediastínicos comprenden 15 a 20% de los TCGE, y 5 a 8% de todos los tumores de células germinales. La histología depende de la edad: los teratomas predominan en niños menores de dos años de edad, y los tumores de saco vitelino lo hacen en sujetos de uno a cuatro años de edad. Predomina en el género masculino. Se localizan habitualmente en mediastino anterior ³².

Los síntomas son inespecíficos como anorexia, disminución de peso, tos, fiebre, malestar general; en ocasiones son un hallazgo casual al efectuar una radiografía, como en estudio de trastornos respiratorios o digestivos. Cuando han progresado, se manifiestan con datos de compresión o erosión de órganos o estructuras adyacentes, como compresión traqueobronquial (tos, disnea, estridor, hemoptisis e infección), síndrome de compresión de vena cava superior, compresión esofágica (disfagia), síndrome de Horner, parálisis de las cuerdas vocales, estenosis pulmonar o taponamiento cardíaco ³³.

La Tomografía Axial Computarizada (TAC) es la técnica de elección para completar el estudio de este tipo de tumoración; posterior a la cual se definirá la toma de biopsia inicial o bien la extirpación del tumor incluyendo tejidos circundantes a efecto de conseguir una cirugía radical si es posible ³².

C) LOCALIZACIÓN ABDOMINAL

Solo supone un 5% de los casos, en general en menores de 5 años, habitualmente en retroperitoneo. La sintomatología será causada por el efecto de compresión de la masa tumoral sobre el resto de estructuras intraabdominales: dolor abdominal o lumbar, estreñimiento, trastornos nefro-urológicos, obstrucción vascular. Es frecuente que estas neoplasias pasen desapercibidas sin generar síntomas ³⁴.

D) INTRACRANEAL

En un 6% de casos los tumores de células germinales asientan en el SNC, en área pineal y línea media a nivel hipotálamo-hipofisario. Se ha observado alta incidencia de anomalías cromosómicas en estos pacientes, frecuentemente con aumento de copias del cromosoma X.

La sintomatología dependerá de si la localización es pineal como síndrome de Parinaud (alteraciones de los movimientos oculares y disfunción pupilar), hipertensión endocraneana por hidrocefalia o seudopubertad precoz; supraselar como diabetes insípida, hipopituitarismo o compromiso visual por compresión del quiasma óptico, con crisis convulsivas o con otro déficit neurológico motor o sensitivo si el TGC se encuentra en otra localización ³⁵.

E) OTRAS LOCALIZACIONES

Las manifestaciones clínicas de los TCGE en otras ubicaciones comprenden presencia de masas indoloras y síntomas clínicos frecuentemente relacionados con disfunción local por crecimiento tumoral. El 6% aparece en tejidos blandos de cabeza como cavidad oral, orofaringe, órbita y área cervicotiroidea, localizaciones de asentamiento de tumores benignos de diagnóstico al nacer o en los primeros meses de vida por la trascendencia en cuanto a posibilidad de obstrucción de vías respiratoria o digestiva ³⁶.

ESTUDIO LOCAL Y DE EXTENSIÓN

La exploración física local deberá ser meticulosa, a fin de determinar el tamaño de la lesión, consistencia, signos inflamatorios acompañantes y/o dolor, con una búsqueda de adenopatías regionales. La exploración a distancia puede revelar la presencia de signos de pubertad precoz, metástasis ganglionares, metástasis óseas (dolor), metástasis pulmonares (en fases avanzadas pueden ocasionar insuficiencia respiratoria), o bien infiltración hepática (que condicione ictericia). Tras la exploración se iniciará el estudio analítico que debe incluir hemograma completo, bioquímica con pruebas de función hepática y renal. Sin embargo en este tipo de tumores, hay algunos marcadores tumorales que son de importancia diagnóstica, ya que dependiendo de la diferenciación histológica, éstos serán secretados por los tumores. Los marcadores tumorales se han clasificado como: a) oncofetoproteínas: alfa-fetoproteína (AFP) y fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica humana (β -HCG), b) enzimas celulares: deshidrogenasa láctica (LDH) y fosfatasa alcalina placentaria, y c) marcadores citogenéticos y moleculares ³⁷.

El estudio de extensión debe indagar la posible existencia de lesiones metastásicas ya sea por vía hematológica o linfática, por tanto incluirá TAC torácica y abdominal, gammagrafía ósea, y estudio de médula ósea en los casos en que por alteraciones hematológicas se sospeche diseminación medular.

MARCADORES TUMORALES

Se utilizan para confirmar diagnóstico, detectar recidivas, vigilar respuesta al tratamiento y estimar pronóstico en los tumores que son positivos para algún tipo de estos.

Alfa-fetoproteína (AFP). Es una alfa-1-globulina producida por el saco vitelino y, posteriormente, por los hepatocitos y tracto gastrointestinal. Su valor máximo normal es durante las semanas 13 y 14 de vida gestacional, para alcanzar su valor normal al año de edad, su vida media es de 5 a 7 días. La concentración sérica alta o la coloración inmunohistoquímica positiva de tumores de células germinales para AFP indica la presencia de componente maligno, especialmente tumor de saco vitelino. El incremento del valor sérico de AFP indica progresión tumoral. El valor normal es < 10 mg/% (0.2 ng/ml a 25 ng/ml). Los valores disminuyen a concentraciones normales entre las cuatro y las seis semanas (5 a 7 vidas medias) después de la resección y el tratamiento de un tumor productor de AFP, o ambas situaciones ³⁸.

VALORES NORMALES DE ALFAFETOPROTEINA	
EDAD	VALOR PROMEDIO ± (ng/ml)
Prematuros	134,734 ± 41,444
Recién nacidos	48,406 ± 34,718
Recién nacidos-2 semanas	33,113 ± 32,503
2 semanas-1 mes	9,452 ± 12,610

2 meses	323 ± 278
3 meses	88 ± 87
4 meses	74 ± 56
5 meses	46,5 ± 19
6 meses	12,5 ± 9,8
7 meses	9,7 ± 7,1
8 meses	8,5 ± 5,5

Fracción Beta de la gonadotropina coriónica humana. Es una subunidad peptídica de la hormona gonadotropina coriónica, se produce en el sincitiotrofoblasto de la placenta; su vida sérica media es entre 18 y 36 horas y los valores séricos normales son 1 mUI/ml a 5.2 mUI/ ml. El aumento sérico de dicha fracción en pacientes con tumores de células germinales implica la presencia de clones de sincitiotrofoblasto. Se incrementa en el coriocarcinoma y el germinoma (seminoma o disgerminoma puro), carcinoma embrionario³⁹.

Antígeno carcinoembrionario. Se utiliza poco en la edad pediátrica. Se incrementa en la patología tumoral del adulto (cáncer gastrointestinal, páncreas, glándula mamaria, pulmón y en el carcinoma medular de tiroides). Concentraciones normales son de 2 ng/ml.

Deshidrogenasa láctica (LDH). Enzima glucolítica, marcador inespecífico su aumento sérico está relacionado directamente con la tasa de crecimiento, proliferación y muerte tumoral; se encuentra aumentada en el 60% de los pacientes con TCG no seminomatosos con enfermedad avanzada y en el 80% de los TCG seminomatosos en estados avanzados⁴⁰.

ESTUDIOS RADIOLÓGICOS

Debemos incluir en el estudio del (la) paciente radiografía simple del área afectada, ecografía, la Tomografía Axial Computada (TAC) y/o Resonancia Magnética (RMN) según la localización del tumor primario. El rastreo con tomografía por emisión de positrones (PET) ayuda a determinar la posibilidad de afectación ganglionar regional o lesiones metastásicas a distancia no valorables por otras técnicas. Otros estudios de interés pueden ser la determinación del cariotipo y la evaluación complementaria de posibles malformaciones nefro-urológicas asociadas.

TRATAMIENTO

Las diferencias de comportamiento y pronóstico entre los diversos tipos histológicos y las múltiples localizaciones hace imposible la protocolización de un tratamiento uniforme para todos los tumores germinales. La utilización de las tres herramientas terapéuticas básicas: cirugía, quimioterapia y radioterapia tienen su lugar en cada uno de los diferentes tumores y deben ser aplicadas bajo control estricto de un equipo oncológico experimentado ^{41, 42}.

A) CIRUGÍA

Es la terapia de elección en los tumores benignos como el teratoma maduro. La exéresis completa es fundamental para el pronóstico, ya que este tipo de tumores no responden a la quimioterapia y si se dejará algún remanente de tumor este puede degenerar o malignizar con el tiempo. La valoración o estadiaje anatómico previo a la intervención, efectuado por técnicas de imagen, van a ayudar al cirujano a decidir la vía de abordaje más adecuada. En las localizaciones intraabdominales de tumores malignos un punto muy importante es la cirugía radical si es posible, evitando la rotura del tejido tumoral o quistes (si existen), para evitar el riesgo de la diseminación o implante de células tumorales a cavidad peritoneal. En la localización coccígea el coxis debe ser extirpado para evitar la posible recidiva local ⁴³.

Los tumores de ovario pueden ser abordados quirúrgicamente según el tamaño del tumor, pero aunque este último sea pequeño, en general se prefiere la ooforectomía unilateral e incluso extirpación de la trompa si se cree que puede estar infiltrada. Se explorará también el ovario contralateral que se preservará si es normal o se biopsiará en caso de riesgo de que exista también tumor. La evaluación del útero para decidir indicación de

exéresis también es necesaria, y la toma de una muestra de líquido peritoneal o el lavado peritoneal con suero para estudio citológico es obligado. Así mismo, se debe efectuar disección de los ganglios (en caso de encontrarse aumentados de tamaño) como parte del estudio de extensión. Los tumores testiculares obligan a orquiectomía radical por abordaje inguinal. Nunca se debe efectuar abordaje transescrotal ni tan solo para biopsia, por el riesgo de diseminación tumoral a piel y tejido subcutáneo ^{44, 45}.

B) RADIOTERAPIA

Con excepción de los teratomas maduros, el resto de tumores germinales son radiosensibles, o por lo menos la parte de tejido germinal inmaduro; no obstante, la radioterapia no se utiliza como primera opción, habitualmente se inicia el tratamiento con quimioterapia y la radioterapia se aplica en un segundo tiempo para eliminar el residuo tumoral o bien en los casos de recidiva local ⁴⁶.

C) QUIMIOTERAPIA

La utilización de quimioterapia como monoterapia o en protocolos poliquimioterápicos ha supuesto un gran avance en el tratamiento de los tumores germinales malignos. Los tumores de células germinales inmaduras de alto grado pueden beneficiarse de la cobertura que la quimioterapia ofrece a nivel sistémico disminuyendo la diseminación metastásica a distancia o eliminando la que ya existiera. Las indicaciones de utilización de quimioterapia son: tumores malignos, comprobados por biopsia previa, tumores que producen marcadores tumorales (α -FP, β -HCG, enolasa) y tumores inmaduros de grado 3 que no se han podido extirpar de forma radical. Monoterapia con vinblastina, actinomicina-D, bleomicina, ciclofosfamida, cisplatino o VP-16 han mostrado efectividad en el tratamiento de este grupo de tumores. La combinación de varios de estos agentes aprovechando la actividad sinérgica o potenciadora entre ellos es la terapia de elección en la actualidad. La efectividad, demostrada a lo largo de los últimos años, de los derivados de platino ha hecho que se consideren fármacos básicos en los programas de poliquimioterapia ⁴⁷.

Recientes estudios aleatorizados han mostrado la gran eficacia del régimen PVB (cisplatino, vinblastina, bleomicina) en el tratamiento de los tumores germinales malignos

con tasas de supervivencia a 5 años del 83% para los estadios III y IV, superiores a las que se consiguen con el régimen VAC (vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida) del 66% y con otros regímenes previos que no superaban el 47% ⁴⁸. Otros trabajos efectuados centrandó el estudio en los casos de localización testicular tratados con el régimen BEP (cisplatino, etopósido, bleomicina) obtienen supervivencias del 87% comparadas con el régimen VAC que consiguen el 67% ⁴⁹.

Estudios efectuados en casos de localización ovárica arrojan resultados de supervivencia del 75% con BEP (cisplatino, etopósido, bleomicina), 55% con PVB y 63% con VAC ^{47,50}. El Children's Oncology Group (COG) concluye que los tumores germinales ováricos tienen un excelente pronóstico con tasas de supervivencia a 6 años que oscilan del 95% al 93% en los estadios I a IV respectivamente, cuando se utilizan protocolos que contengan cisplatino y que la cirugía conservadora es adecuada ⁵¹. El carboplatino es un análogo del cisplatino con similar espectro de actividad y con ventajas en cuanto a menor toxicidad renal, ótica y neurológica, por tanto puede sustituir satisfactoriamente al cisplatino para tratamiento de tumores germinales ⁵².

JUSTIFICACIÓN

El actual estudio pretende describir la epidemiología de los tumores de células germinales en población pediátrica del Hospital Juárez de México en los últimos 7 años, a fin de poder conocer las características de esta patología en nuestro grupo de población (edad de presentación, género más afectado, tipo de tumor más común, factores de riesgo, tratamiento quimioterapéutico otorgado, tratamiento quirúrgico, la morbimortalidad entre otros) ya que no existen estudios previos relacionados que muestren estos datos.

OBJETIVO GENERALES

Describir la epidemiología de pacientes atendidos con tumores germinales en el servicio de pediatría del Hospital Juárez de México en los últimos 7 años.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Conocer la edad de presentación de tumores germinales.
- Precisar los sitios de presentación.
- Género más afectado.
- Presentación clínica de los diversos sitios de presentación.
- Evolución Clínica.
- Tipos histológicos.
- Quimioterapia otorgada.
- Cirugía radical o con tumor residual.
- Complicaciones.
- Enfermedades Asociadas.
- Recidivas.
- Mortalidad.

METODOLOGÍA

Estudio observacional descriptivo, retrospectivo, basado en la revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de tumor germinal atendidos en el Hospital Juárez de México desde enero del año 2012 hasta mayo de 2018, a los cuales se le realizó seguimiento desde el diagnóstico hasta el alta hospitalaria.

Se analizarán las siguientes variables: Edad al diagnóstico, género, localización del tumor, presentación clínica, presencia de marcadores tumorales positivos o negativos (alfetoproteína -AFP, gonadotropina coriónica humana - β -HCG-), evolución clínica, tipos histológicos, esquema de quimioterapia suministrado, tratamiento quirúrgico realizado, radioterapia administrada, complicaciones, enfermedades asociadas, recidivas, mortalidad.

Quedaran excluidos del estudio: Pacientes de los cuales no se cuente con el expediente o hayan abandonado el tratamiento.

DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN

Paciente de 0 a 16 años 11 meses, de ambos géneros con diagnóstico de tumor germinal que fueron diagnosticados, tratados y revisados hasta su alta del Hospital Juárez de México.

TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La recolección de información se realizará a través de la revisión de expedientes de pacientes diagnosticados y tratados por tumor de células germinales.

La base de datos se consignará en una planilla electrónica Microsoft Excel 2016.

Las variables cuantitativas y cualitativas serán expresadas en números totales y porcentajes.

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Se utilizará el programa estadístico SPSS versión 20. Las características demográficas se presentaran en frecuencias y porcentajes.

RECURSOS

Humanos para la revisión de los expedientes clínicos

Tecnológicos para la captura y análisis de datos.

ASPECTOS ÉTICOS

Al tratarse de una serie de casos descriptiva no involucra aspectos éticos.

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

Se trata de un proyecto de investigación en cual no existe manipulación de tejidos o reactivos químicos.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad/Mes	Nov	Dic	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Planteamiento del problema y Búsqueda bibliográfica									
Elaboración de protocolo y Aprobación									
Recolección de datos									
Elaboración de base de datos Análisis de los resultados									
Redacción de resultados									
Reporte final- Entrega de tesis									

RESULTADOS

Se identificó un total de 31 pacientes con diagnóstico de tumor de células germinales de enero de 2012 a mayo de 2018, 19 pacientes fueron hombres y 12 mujeres con una media de edad de 12 años (rango: 3 meses-16 años), la mayoría de los pacientes son provenientes del Estado de México y Ciudad de México, los años en los que se observaron el mayor número de casos fue en 2015 y 2018. Tabla 1, Grafico 1.

Variable	F= 31	%	
Genero	Hombres	19	61
	Mujeres	12	39
Edad	0-5	3	10
	6-11	5	16
	12-16	23	74
Lugar de origen	Cd. México	10	33
	Edo. México	16	52
	Veracruz	1	3
	Guerrero	1	3
	Morelos	1	3
	Puebla	1	3
	Hidalgo	1	3

Tabla 1. Características generales de los pacientes con tumor de células germinales

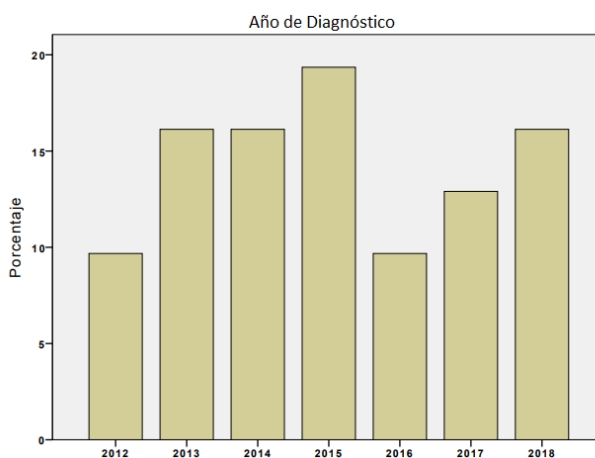


Grafico 1. Pacientes con diagnóstico de tumor germinal atendidos en el Hospital Juárez de México desde enero

Los principales tipos de tumores de células germinales que se identificaron fueron cinco, predominó el tumor germinal mixto en 16 pacientes (52%), seguido del tumor germinal puro (16%), disgerminoma en 4 pacientes (13%), germinoma (13%), y teratoma inmaduro en 2 pacientes (6%). Grafico 2.

Tumores de células germinales

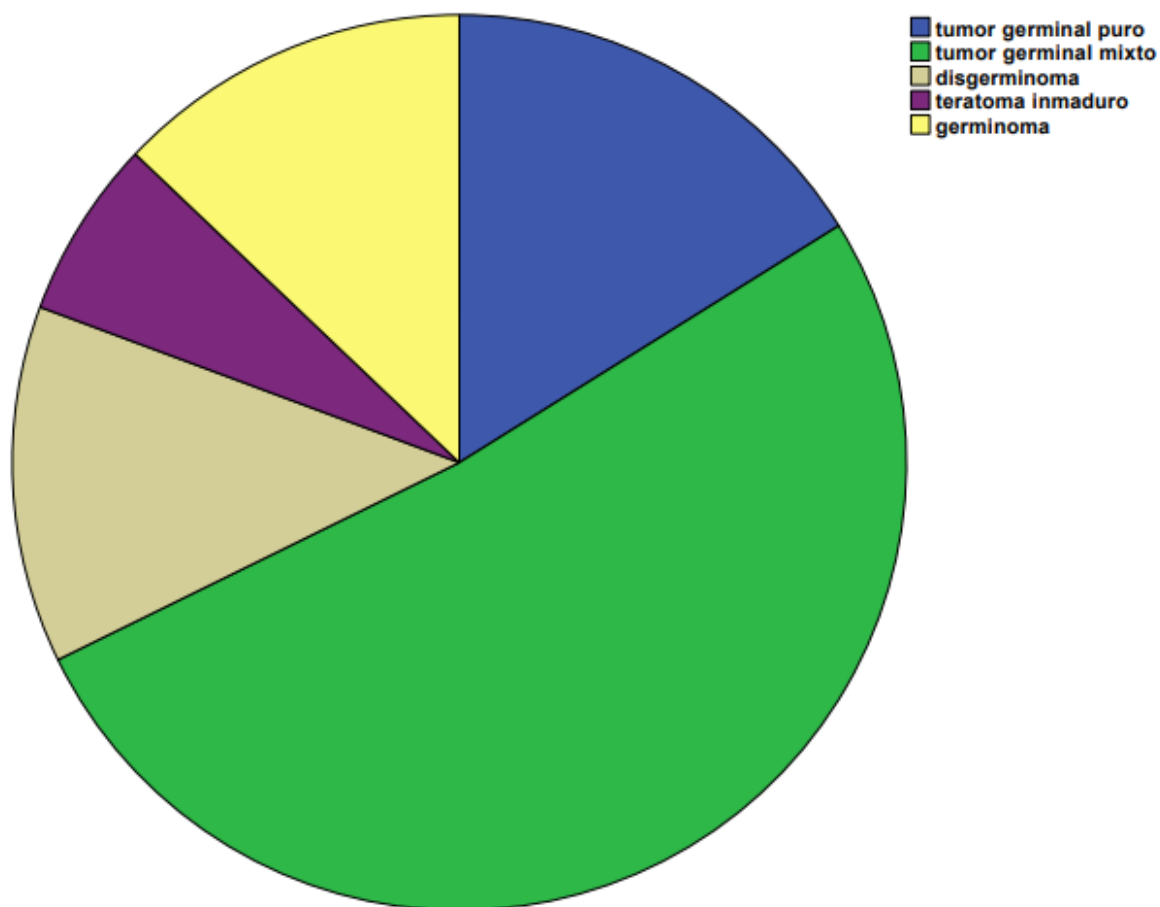


Grafico 2. Tipos histopatológicos de tumores de células germinales.

Los sitios de presentación fueron: testículo 14 pacientes (46%), ovario 11 (36%), sistema nervioso central 5 (15%) y retroperitoneo 1 (3%). Dentro de los tumores testiculares predominó el lado derecho en 10 pacientes (62%), dentro de los tumores de ovario también la presentación que predominó fue del lado derecho en 9 pacientes (55%).

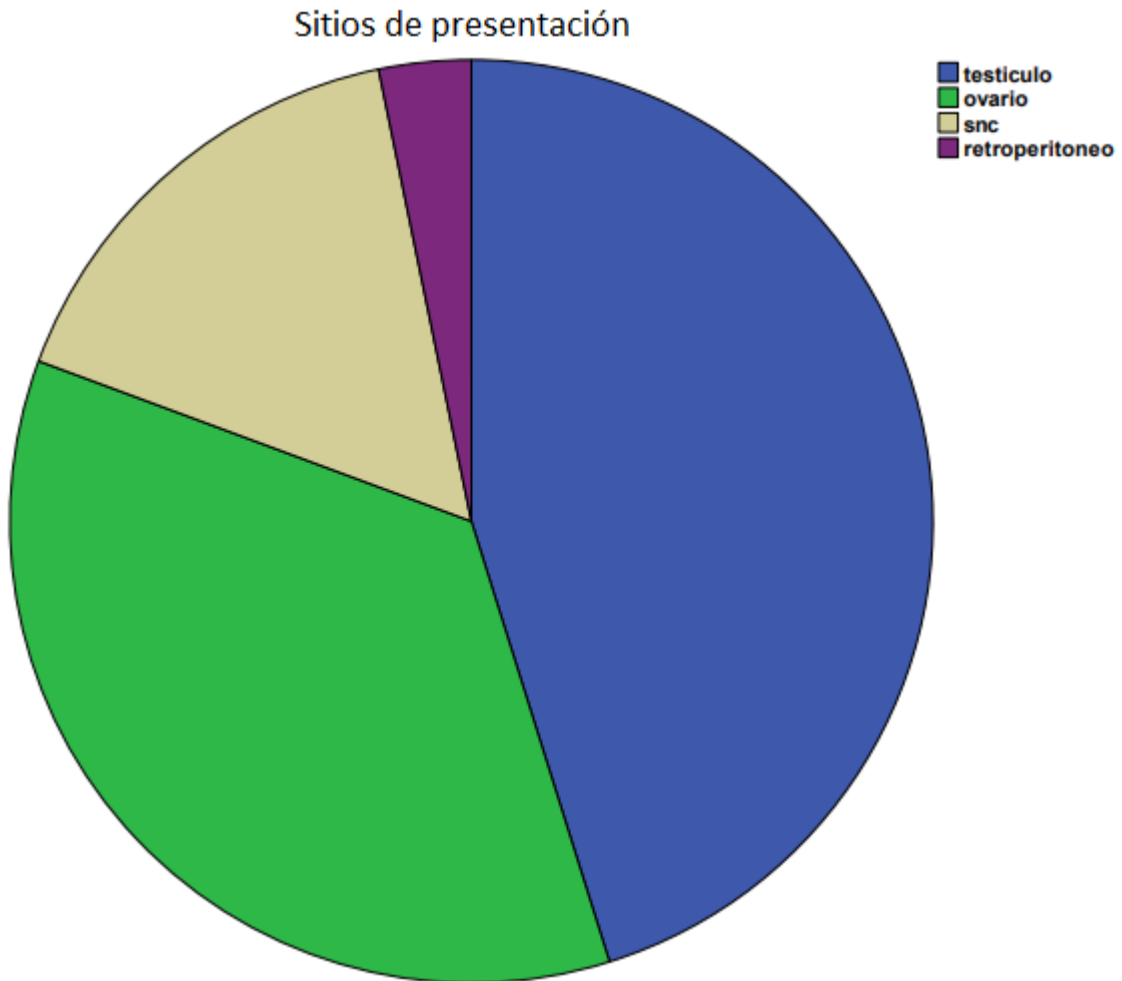


Grafico 3. Sitios de presentación de los tumores de células germinales en pacientes pediátricos de Hospital Juárez de México.

Dentro de los factores de riesgo identificados para tumor de células germinales testiculares solo tres pacientes (21%) tuvieron el antecedente de criptorquidia.

Los principales síntomas de los tumores germinales de testículo fue aumento de volumen presente en todos los pacientes, dolor testicular en 4 pacientes (29%), seis (43%) refirieron pérdida de peso, y 5 (36%) astenia y adinamia.

Los principales síntomas en los tumores de células germinales de ovario fue el aumento de volumen a nivel abdominal en todas las pacientes, 7 (64%) de ellas cursaron con dolor abdominal. Otros síntomas fueron cambio del patrón de evacuaciones 4 (36%) pacientes cursaron con estreñimiento y una (9%) con diarrea.

Para los tumores germinales de sistema nervioso central los síntomas predominantes que manifestaron los pacientes fue cefalea en 5 (100%) de los pacientes, 1 (20%) refirió alteraciones de la marcha, alteraciones visuales 3 (60%), disminución de la fuerza 1 (20%).

En cuanto a los marcadores tumorales iniciales éstos fueron positivos en todos los pacientes con tumor de células germinales de ovario, testículo y retroperitoneo; mientras que los marcadores tumorales de germinales de sistema nervioso central fueron negativos.

Al realizarse el diagnóstico 10 (32%) pacientes ya cursaban con metástasis; los principales sitios fueron retroperitoneo 5 (16%), y pulmón 3 (10%). Grafico 4.

Todos los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico. En los tumores de células germinales de testículo se realizó orquiectomía radical en todos los pacientes. La masas testiculares se resecaron con éxito, 2 (14%) tuvieron infección de herida quirúrgica y otros 2 (14%) formación de granuloma. En los tumores de ovario a 4 (36%) pacientes se les realizó salpingooforectomía, el resto fue la resección de la masa.

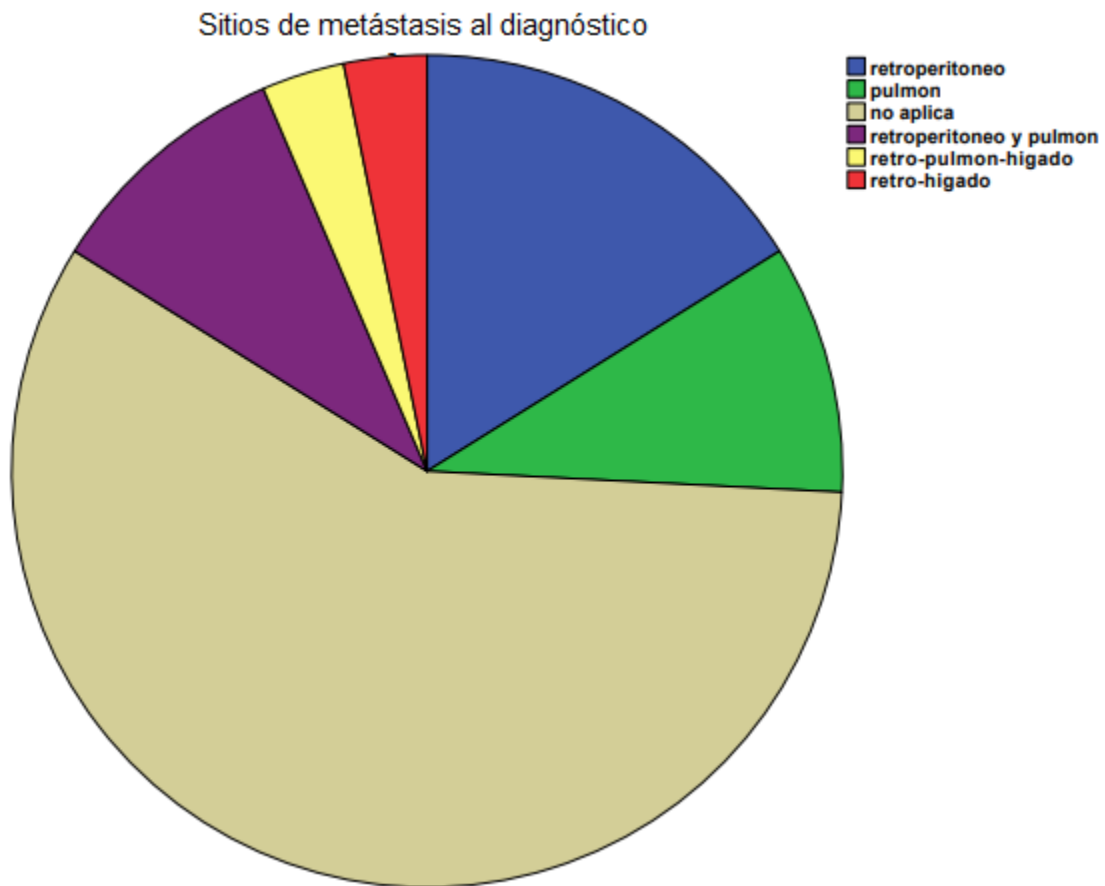


Grafico 4. Sitios de metástasis al realizar el diagnóstico de tumor de células germinales.

Los regímenes empleados de quimioterapia fueron a base de ifosfamida, carboplatino y etoposido; cisplatino, bleomicina y etoposido. Grafico 5.

Una paciente con el diagnóstico de disgerminoma presento recidiva por lo que recibió más de un esquema de quimioterapia y recibió radioterapia.

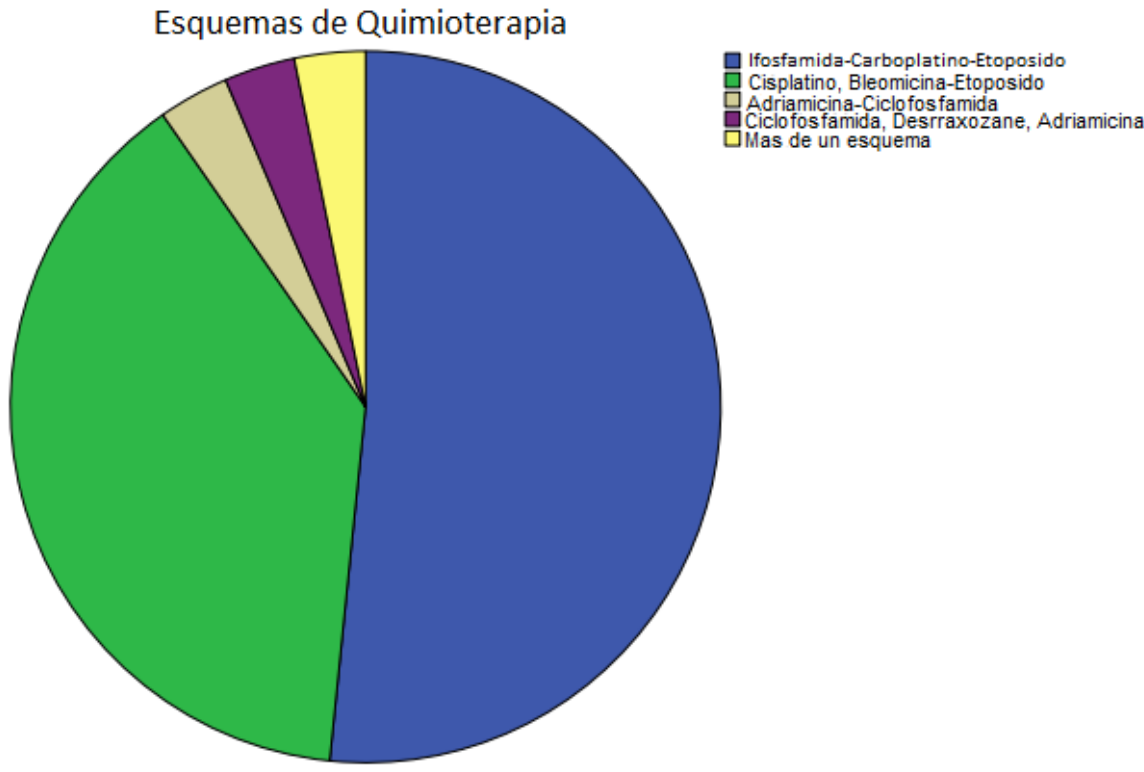


Grafico 5. Esquemas de quimioterapia utilizados en los tumores de células germinales.

Durante el tratamiento con quimioterapia 21 (67%) pacientes cursaron con complicaciones.

Entre las que se encuentra fiebre y neutropenia 8 (26%), sepsis 5 (16%), colitis neutropénica 3 (10%), 4 (12%) tuvieron infección de herida quirúrgica. Once (36%) pacientes no tuvieron ningún tipo de complicación. Gráfico 6.

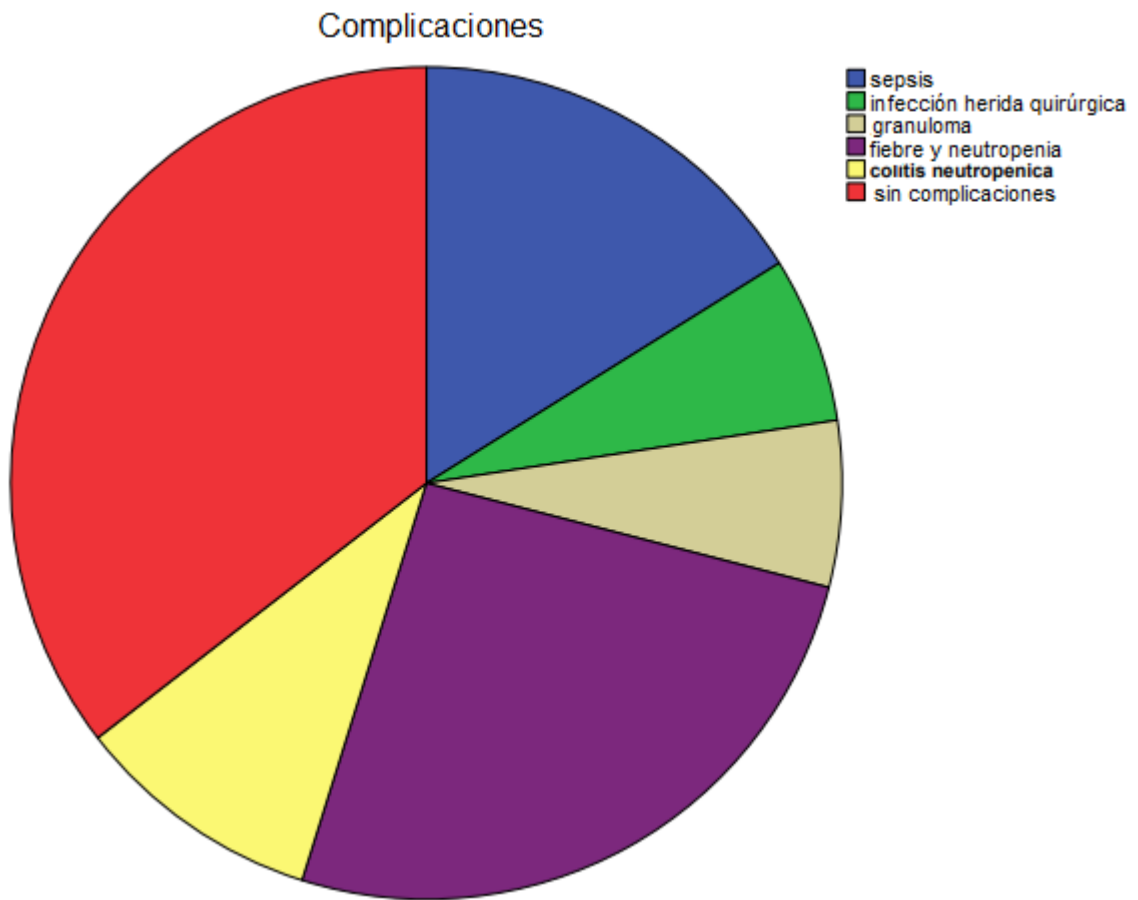


Grafico 6. Complicaciones durante el tratamiento .

Durante el periodo evaluado de los 31 pacientes con diagnóstico de tumor de células germinales 3 (10%) se encuentran de alta, 21 (68%) se encuentran en vigilancia, 5 (16%) están en tratamiento y 2 (6%) pacientes fallecieron por choque séptico, uno con diagnóstico de TCG testicular y otro de SNC.

En una paciente de 20 años con el diagnóstico de tumor germinal mixto en vigilancia desde hace tres años, logró llevar su embarazo a término y sin complicaciones

DISCUSIÓN

Los tumores de células germinales constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias tanto en su histología como en su curso clínico. En México representan el 6.5% del total de las neoplasias en la población pediátrica ⁵³.

De acuerdo a la literatura mundial la edad de presentación de los tumores de células germinales tiene una distribución bimodal. El primer pico se observa durante los primeros dos años de vida y el segundo pico de incidencia se encuentra a los 7 años de edad para niñas y a los 10 años en niños ⁸. En nuestro estudio solo tres pacientes estuvieron en el primer pico de incidencia mientras que el resto de los pacientes estuvieron en el segundo pico, con un máximo entre los 12 y 16 años. Para los tumores germinales de sistema nervioso central en una serie alemana en el 94% de sus pacientes se presentaron antes de los 5 años de edad mientras que los pacientes de nuestro estudio el 100% fueron mayores de esta edad (9-15 años) ⁸.

En un estudio epidemiológico llevado a cabo en Alemania por Schneider y colaboradores en el año 2004, señalan que los tumores germinales gonadales y no gonadales malignos predominaron en el sexo masculino con una proporción 1.4:1 y 2.6:1 respectivamente en pacientes mayores de 5 años lo que se asemeja con nuestro estudio en donde se observó mayor incidencia en el género masculino para los tumores de células germinales gonadales malignos y en los tumores extragonadales como el caso de los tumores de sistema nervioso central ⁸.

Las manifestaciones clínicas no son específicas, en general el aumento de volumen a nivel abdominal o testicular, en ocasiones, náusea, vómito, cambio en el patrón de evacuaciones fueron los síntomas observados con mayor frecuencia.

Las herramientas diagnósticas que utilizamos en nuestro estudio fueron el ultrasonido abdominal y testicular, tomografía axial computada, en los tumores de sistema nervioso se utilizó resonancia magnética. También se realizó tomografía por emisión de positrones (PET) en nuestros pacientes para evaluar la presencia de metástasis y respuesta al tratamiento; en varios centros especializados como la Clínica de Hematología y Oncología pediátrica de la Universidad Heinrich-Heine en Duesseldorf, Alemania de igual manera

utilizan PET como complemento de las técnicas de imagen actuales para detectar tumor de células germinales viable residual después de la quimioterapia^{53, 54}.

En todos los pacientes realizamos marcadores tumorales, alfafetoproteína, gonadotropina coriónica humana fracción beta y DHL.

En nuestra población los tumores fueron malignos por lo que la cirugía radical fue lo más conveniente dependiendo de la localización del tumor y los valores de los marcadores tumorales. El tipo histológico que se identificó con mayor frecuencia dentro de los tumores de células germinales malignos en nuestro estudio fue el mixto mientras que en el estudio de Xiaokun Lin y cols. fue tumor de seno endodérmico (Yolk Sac Tumor)⁵⁵.

El tratamiento adyuvante en forma de quimioterapia se recomienda para el tratamiento de TCG malignos de acuerdo con la Clasificación Internacional del Consenso de Células Germinales (IGCCC). La radioterapia se utilizó en un paciente que presentó recidiva de un tumor germinal mixto testicular y de acuerdo a la literatura internacional está indicada en los tumores recurrentes.

Los esquemas de quimioterapia con cisplatino, etopósido, bleomicina (BEP) son los que se emplearon en nuestros pacientes con TCG y son reconocidos estos esquemas a nivel mundial con una tasa de supervivencia del 87% como lo señala Jen-Yin y cols. quienes emplearon éste esquema en TCG testiculares mientras que en los TCG de ovario tuvieron supervivencia del 75% con (BEP)⁴⁹.

En un estudio retrospectivo realizado por Xiaokun y cols. evaluaron 10 años e identificaron 32 pacientes con diagnóstico de TCG malignos, en nuestro estudio revisamos 7 años en donde se identificaron 31 pacientes, lo que podría hablar de una mayor incidencia de dicha patología aunque también influye la edad de los pacientes ya que su estudio fue en menores de 14 años y el nuestro en menores de 16 años.

Este estudio mejora el conocimiento actual acerca de la epidemiología, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los TCG en un hospital de referencia como es el nuestro, es necesario continuar con el seguimiento estrecho de los pacientes que aún se encuentran en tratamiento, así como, los pacientes que se encuentran en vigilancia hasta su alta. Es de reconocer el buen seguimiento a largo plazo que se les da a los pacientes en nuestra

institución lo que permite evaluar el manejo seguro y efectivo de los TCG, así como la fertilidad futura de los pacientes.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio, al tratarse de una revisión retrospectiva en algunas ocasiones los registros de algunos pacientes están incompletos por lo que sería conveniente contar con expediente clínico electrónico para mejorar la disponibilidad y accesibilidad a dicha información. Sería importante conocer el estadio de la enfermedad en la que se encuentra el paciente de acuerdo al Pediatric Oncology Group/Children Cancer Group y así clasificarlos en pacientes de riesgo bajo, intermedio o alto.

CONCLUSIONES

La incidencia de los tumores de células germinales en pacientes pediátricos va en aumento por lo que tener un alto índice de sospecha como pediatras es fundamental para su adecuado abordaje, diagnóstico y tratamiento oportuno.

El tumor de células germinales mixto fue la variedad más frecuente en el género masculino. Mientras que en las mujeres la variedad histológica más frecuente fue el disgerminoma y el tumor de células germinales mixto.

Los estudios de imagen y los datos de laboratorio son de gran utilidad para la diferenciación de tumores malignos y benignos. El diagnóstico final depende de la histopatología.

La escisión quirúrgica de los tumores de células germinales gonadales y la quimioterapia son indispensables en el diagnóstico y tratamiento ya que ha mejorado el pronóstico y la tasa de supervivencia de los pacientes.

Un equipo multidisciplinario de pediatras, cirujanos, oncólogos pediátricos, patólogos y radiólogos es la piedra angular para lograr resultados satisfactorios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Denher CP. Ggonadal and extragonadal germ cell neoplasia of childhood. *Hum Pathol* 1983; 14 (6): 493-511.
2. Schneider DT, Schuster AE, Fritsch MK, et al. Multipoint imprinting analysis indicates a common precursor cell for gonadal and nongonadal pediatric germ cell tumors. *Cancer Res.* 2001;61:7268-76.
3. Bussey KJ, Lawce HJ, Himoe E, et al. SNRPN methylation patterns in germ cell tumors as a reflection of primordial germ cell development. *Genes Chromosomes Cancer.* 2001;32:342-52.
4. Billmore DF. Malignant germ cell tumors in childhood. *Semin Pediatr Surg* 2006; 15: 30–6.
5. Miller RW, Young JL Jr., Novakovic B. Childhood cancer. *Cancer* 1994; 75 (Suppl 1): 395-405.
6. Wu XC, Chen VW, Steele B, et al. Cancer incidence in adolescents and young adults in the United States, 1992-1997. *J Adolesc Health* 2003; 32:405-415.
7. Stiller CH. Epidemiology of cancer in adolescents. *Med Pediatr Oncol* 2002;39:149-155.
8. Schneider DT, Calaminus G, Koch S, Teske C, Schmidt P, Haas RJ. Epidemiologic analysis of 1,442 children and adolescents registered in the German germ cell tumor protocols. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;42:169-17.
9. Oosterhuis JW, Castedo SM, De Jong B, et al. Ploidy of primary germ cell tumors of the testis: Pathogenetic and clinical relevance. *Lab Invest* 1989;60 (1): 14-21.
10. Perlman EJ, Cushing B, Hawkins E, et al. Cytogenetic analysis of childhood endodermal sinus tumors: A Pediatric Oncology Group Study. *Pediatr Pathol* 1994;14 (14): 695-708.
11. Schneider DT, Schuster AE, Fritsch MK, et al. Genetic analysis of childhood germ cell tumors with comparative genome hybridization: A Pediatric Oncology Group Study. *Genes Chromosomes Cancer* 1996; 16 (1): 15-20.
12. Parrington JM et al. Chromosome changes in germ cells tumors. En: Jones WG, Ward AM (eds.) *Germ cell tumors*. Oxford: Pergamon Press, 1986: 61-67.
13. Benson RJ, Beard CM, Kelalis PP, et al. Malignant potential of the criptorchid testis. *Mayo Clin Proc* 1991;66:372.

14. Batata MA, Whitmore WFJ, Chu FCH. Cryptorchidism and testicular cancer. *J Urol* 1980;124:382.
15. Martin DC. Germinal cell tumours of the testis after orchiopexy. *JUrol* 1979;121:422.
16. Dexeus FH, Logothetis CJ, Chong C. et al. Genetic abnormalities in men with germ cell tumors. *J Urol* 1989; 140:80.
17. Goldsmith CI, Hart WR. Ataxia telangiectasia with ovarian gonadoblastoma and contralateral dysgerminoma. *Cancer* 1989; 36:1838-1842.
18. Dieckmann KP, Becker T, Jonas D, Bauer HW. Inheritance an testicular cancer. Arguments based on a report of 3 cases and a review of the literature. *Oncology* 1987; 44:367-377.
19. Cotran, R.S.; Kumar, V. y Collins T.: *Robbins Patología Estructural y Funcional*. 8ª edición, Editorial Mc Graw-Hill.2010, 1047-1050.
20. Gobel U, Calaminus G, Engert J, et al. Teratomas in infancy and childhood. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31 (1): 8-15.
21. Hourichi F, Nagai y Kawuamura A. Cytological features of functioning stoma cells in a yolk sac tumour of the ovary. A case report. *Acta Cytol* 2004; 48:83-86.
22. Terenziani M, Bisogno G. Malignant ovarian germ cell tumors in pediatric patients: The AIEOP (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica) study. *Ped.iatr Blood Cancer*. 2017 Nov;64(11)
23. Flam F, Lundstrom V, Silversward C. Choriocarcinoma in mother and child. Case report. *Br J Gynaecol* 1989; 96:241-244.
24. Koc S, Tapisiz OL, Malignant transformation of mature cystic teratoma of the ovary: a case series. *J Exp Ther Oncol*. 2017 Sep;11(1):11-16.
25. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997;337:242-253.
26. Jenny N Poynter, Michaela Richardson. Family history of cancer in children and adolescents with germ cell tumours: a report from the Children's Oncology Group. *British Journal of Cancer*, 2017, 1–6.
27. Bautista M., Araiza-V, Derly L. Tumores germinales gonadales en niños. *Rev. Fac. Med.* 2015. Vol. 63 No. 1:47-56.
28. Mrad K, Abid L. The value of cytology in the diagnosis of extragonadal germ cell tumors. *Ann Pathol*. 2004 Sep;24(4):356-9.

29. Kebudi R, Ayan I, Darendeliler E. Non-midline endodermal sinus tumor in the head and neck region: A case report. *Med Ped Oncol* 1993; 21: 685-689.
30. Yoon HM, Byeon SJ. Sacrococcygeal teratomas in newborns: a comprehensive review for the radiologists. *Acta Radiol.* 2017 Jan 1:284.
31. Isserman RS, Nelson O, Tran KM. Risk factors for perioperative mortality and transfusion in sacrococcygeal teratoma resections. *Paediatr Anaesth.* 2017 Jul;27(7):726-732.
32. Kei Takenakaa Toru Mukoharaa, d Chihoko Hirai. Mediastinal Germ Cell Tumor Exhibiting a Discrepancy between Tumor Markers and Imaging: A Case Study. *Case Rep Oncol* 2015;8:323–331.
33. Karanth SS, Vaid AK, Batra S, Sharma D. Mediastinal germ cell tumour causing superior vena cava tumour thrombosis. *BMJ Case Rep.* 2015 Mar 25;2015.
34. Nair VG, Kiran HS, Shanthala PR. Pure Primary Extragonadal Retroperitoneal Yolk Sac Tumour in a Young Child: A Case Report. *J Clin Diagn Res.* 2017 May;11(5).
35. Calaminus G, Frappaz D, Kortmann RD, Krefeld B. Outcome of patients with intracranial non-germinomatous germ cell tumors-lessons from the SIOP-CNS-GCT-96 trial. *Neuro Oncol.* 2017 Jul 5.
36. Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol.* 2005 Feb;18 Suppl 2:S61-79.
37. Ewa Rajpert-De Meyts, John E. Nielsen, Niels E. Skakkebaek. Diagnostic markers for germ cell neoplasms: from placental-like alkaline phosphatase to micro-RNAs. *Folia Histochemica et Cytobiologica.* Vol. 53, No. 3, 2015, pp. 177–188.
38. Morris Michael J., Bosl George J. Recognizing abnormal marker results that do not reflect disease in patients with germ cell tumors. *The Journal of Urology.* March 2000. Vol. 163, 796–801.
39. Niwakawa M, Tobisu K. The role of tumor markers in the treatment of germ cell tumor. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2001 Aug;28(8):1159-65.
40. von Eyben FE. A systematic review of lactate dehydrogenase isoenzyme 1 and germ cell tumors. *Clin Biochem.* 2001 Sep;34(6):441-54.
41. Sun XF, Yang QY, Zhen ZJ. Treatment outcome of children and adolescents with germ cell tumor after combined therapy-a report of 44 cases. *Ai Zheng.* 2006 Dec;25(12):1529-32.

42. Sandeep Agarwala¹, Aparajita Mitra, Deepak Bansal, Gauri. Management of Pediatric Malignant Germ Cell Tumors: ICMR. Consensus Document. *Indian J Pediatr* (June 2017) 84(6):465–472.
43. Albany C, Adra N, Snavely AC, Cary C. Multidisciplinary Clinic Approach Improves Overall Survival Outcomes of Patients with Metastatic Germ Cell Tumors. *Ann Oncol*. 2017 Nov 10.
44. Cools M, Wolffenbuttel KP, Hersmus R. Malignant testicular germ cell tumors in postpubertal individuals with androgen insensitivity: prevalence, pathology and relevance of single nucleotide polymorphism-based susceptibility profiling. *Hum Reprod*. 2017 Nov 7:1-13.
45. Ibrahim M. Y. Fakhr, M.D., El-Sayed Ashraf Khalil. The Role of Surgical Management in Pediatric Germ Cell Tumors. (GCTs), NCI Case Series. *Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst., Vol. 20, No. 1, March: 70-79, 2008.*
46. Wang M, Zhou P, Zhang S. Clinical features, radiologic findings, and treatment of pediatric germ cell tumors involving the basal ganglia and thalamus: a retrospective series of 15 cases at a single center. *Childs Nerv Syst*. 2017 Oct 24.
47. Jen-Yin Hou , Hsi-Che Liu , Ting-Chi Yeh. Treatment Results of Extracranial Malignant Germ Cell Tumor with Regimens of Cisplatin, Vinblastine, Bleomycin or Carboplatin, Etoposide, and Bleomycin with Special Emphasis on the Sites of Vagina and Testis. *Pediatrics and Neonatology* (2015) 56, 301-306.
48. Suita S, Shono K, Tajiri T, et al. Malignant germ cell tumors: clinical characteristics, treatment, and outcome. A report from the study group for Pediatric Solid Malignant Tumors in the Kyushu Area, Japan. *J Pediatr Surg*. 2002;37:1703-6.
49. Donato ML, Aleman A, Champlin RE, et al. Analysis of 96 patients with advanced ovarian carcinoma treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33:1219-24.
50. Christian JA¹, Huddart RA, Norman A. Intensive induction chemotherapy with CBOP/BEP in patients with poor prognosis germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2003 Mar 1;21(5):871-7
51. Cushing B, Giller R, Cullen JW, et al. Pediatric Oncology Group 9049; Children's Cancer Group 8882. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup

- study--Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882. *J Clin Oncol.* 2004;22:2691-700.
52. J.R. Mann, F. Raafat, K. Robinson, J. Imeson, P. Gornall. 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.* 2000 Nov 15;18(22):3809-18.
53. Johns L, Lawrentschuk N. F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluation of germ cell tumor after chemotherapy. *Urology.* December, 2004, Vol. 64. Issue 6, pages 1202-1207.
54. Büchler T¹, Simonová K, Fencel P, Abrahámová J. Positron emission tomography in the diagnosis and monitoring of patients with nonseminomatous germ cell tumours. *Klin Onkol.* 2011;24(6):413-7.
55. Juarez S, Gonzalez G, Mejia J, Rendon M, Martinez M, Fajardo A. Frequency of cancer in children residing in Mexico City and treated in the hospitals of the Instituto Mexicano del Seguro Social (1996-2001). *BMC Cancer* 2004; 4: 50.
56. Xiaokun Lin, Dazhou Wu, Na Zheng. Gonadal germ cell tumors in children. A retrospective review of a 10 year single-center experience. *Medicine* 2017, 96:26.