



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN PACIENTES CON
EL DIAGNÓSTICO DE TUMOR GERMINAL PRIMARIO DE SISTEMA
NERVIOSOS CENTRAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE
ENERO 2010 A MARZO 2017

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

HÉCTOR ALBERTO PEREA CARRIÓN

TUTOR:

DR CARLOS LEAL LEAL

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. ROBERTO RIVERA LUNA

Ciudad de México 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

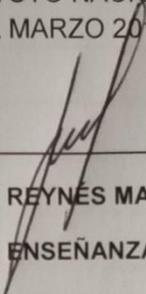
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

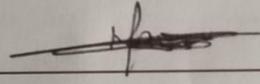
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

Título de tesis

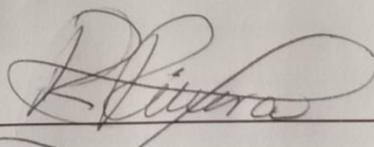
“DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN PACIENTES CON
EL DIAGNÓSTICO DE TUMOR GERMINAL PRIMARIO DE SISTEMA
NERVIOSOS CENTRAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE
ENERO 2010 A MARZO 2017



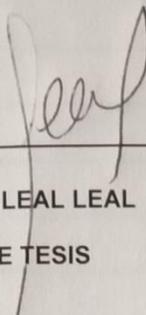
DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. ROBERTO RIVERA LUNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA



DR. CARLOS LEAL LEAL
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

1.-INTRODUCCIÓN.....	4
1.1 Epidemiología.....	4
1.2 Cuadro clínico.....	4
1.3 Biología y genética.....	5
1.4 Histopatología.....	5
1.6 Tratamiento y pronóstico.....	5
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
3.- JUSTIFICACIÓN.....	7
4.- OBJETIVO.....	7
4.1 General.....	7
4.2 Específicos.....	7
5.-MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
5.1 Población objetivo	7
5.2 Criterios de inclusión.....	8
5.3 Criterios de exclusión	8
6.- DEFINICIÓN OPERACIONAL	8
7.- CÁLCULO DE MUESTRA.....	11
8.- OPERATIVIDAD.....	11
9.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	12
10.- ASPECTOS ÉTICOS.....	12
11.- RESULTADOS.....	13
12.- DISCUSIÓN.....	13
13.- CONCLUSIONES.....	14
14.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	15

Introducción

Los tumores germinales primarios de sistema nervioso central representan aproximadamente 3% de todos los tumores cerebrales pediátricos y más comúnmente se localizan en la región pineal hasta en un 40%¹. Se originan a partir de las células primordiales germinales, que sufren arresto de la migración en la línea media. La incidencia en países asiáticos dobla la existente en países occidentales, y llega tener un pico de presentación entre los 10 y los 19 años de edad.² En su mayor parte la histología que presentan es de germinomas puros y en menor medida con componentes de coriocarcinoma, tumor de senos endodérmicos etc.³ No existe predominancia con respecto al género de manera global, sin embargo, la localización supraselar si llega a presentarse en mayor cantidad en pacientes masculinos⁴.

La presentación clínica en diversas series presenta la cefalea como el principal síntoma al momento del diagnóstico (85%) siendo las alteraciones visuales (77.3%), vómito (53%) poliuria y polidipsia (31%) alteraciones motoras (19%), convulsiones (19%) y ataxia (10.3%)⁵. A su vez la sintomatología inicial puede involucrar presencia de disfunción endocrina, datos clínicos de diabetes insípida, siendo diagnosticados de manera incidental a la realización de una resonancia magnética en la cual se evidencia la presencia de una tumoración no previamente descrita.⁶ Otras manifestaciones endocrinológicas que se pueden presentar de manera tardía son la detención del crecimiento, hipotiroidismo y retraso en la pubertad.

Los lactantes pueden llegar a presentar hidrocefalia de manera común (60%).⁴ Se calcula que aproximadamente 50% de los pacientes se diagnostican con 6 meses de retraso⁷. El abordaje diagnóstico incluye la realización de estudios de imagen, principalmente resonancia magnética, la cual puede presentar lesiones hipercaptantes en secuencia T1, en algunas ocasiones acompañados de lesiones quísticas, especialmente en germinomas puros⁸. El único tumor que presenta una excepción a la regla es el teratoma maduro, ya que puede presentar

calcificaciones centrales.⁹ La característica única que presentan este tipo de tumores es la capacidad de realizar el diagnóstico únicamente utilizando la presencia de marcadores tumorales. La presencia de alfafetoproteína (producido por los tumores de saco vitelino) y Beta-hCG (producido por el coriocarcinoma) en sangre y en líquido cefalorraquídeo hace el diagnóstico de un tumor germinal no germinomatoso, e incluso relacionar el nivel de dichos marcadores con el riesgo de resistencia con respecto al tratamiento¹⁰. En el caso de los tumores germinomatosos, es necesario realizar el diagnóstico histopatológico con la toma de biopsia dirigida por estereotaxia.¹¹

Histológicamente se pueden dividir en los siguientes subtipos: Germinoma puro, teratoma, coriocarcinoma, carcinoam embrionario, tumor de senos endodérmicos y finalmente tumores mixtos malignos de las células germinales.¹²

Se sabe sobre la biología molecular de este tipo de tumor, ya que la baja incidencia de la enfermedad hace que la obtención de especímenes para su estudio molecular sea escasa¹³. L. Wang reporta en 2014 la presencia de mutación en la vía de señalización de KIT/RAS en más de 50% de los especímenes obtenidos, incluyendo mutaciones somáticas de Novo en KIT y sus mediadores KRAS y NRAS. Otras alteraciones somáticas de Novo descritas son en AKT/mTOR, con ganancia de copias en el locus de AKT1 14q32,33 en el 19% de los pacientes con regulación a la alza de la expresión de AKT1¹⁴

Tratamiento

Germinomas

El tratamiento de los tumores germinales primarios de sistema nervioso central ha sido tradicionalmente controversial debido a la heterogeneidad histopatológica que presentan. Los germinomas puros de sistema nervioso central presentan gran radiosensibilidad con tasas de supervivencia superiores al 90%¹⁵, administrando originalmente dosis de 36gy cráneos espinales, con un boost de hasta 50 GY en sitio primario¹⁶, con reducción de las mismas e incluso omitiendo la fase espinal

de la radioterapia secundaria a los efectos adversos tan importantes que se llegaban a presentar , limitándose únicamente a radiación craneal total o ventricular total ¹⁷ .

A su vez el estándar de tratamiento incluye la administración de quimioterapia de neoadyuvancia a base de dos drogas (carbóplatino y etoposido) . Sin embargo, los pacientes que únicamente recibieron quimioterapia sin irradiación presentaban una tasa de recaída aun mayor.¹⁸

No germinomatosos

El pronóstico de los tumores germinales no germinomatosos es peor en términos generales, llegando a presentar una supervivencia de entre 50 y 70%. La administración de radioterapia sola sin quimioterapia consigue una supervivencia libre de eventos de solamente entre el 20 al 40%¹⁹, a su vez, la administración únicamente de quimioterapia nos mantiene en una supervivencia libre de eventos del 50%. Por lo anterior, se ha llegado a la conclusión que la administración de quimioterapia neo adyuvante y radiación posterior es el estándar de tratamiento. A diferencia de los tumores germinomatosos, la resección completa parece si impactar en la supervivencia libre de enfermedad. Los casos de enfermedad refractaria pueden entrar en terapia de rescate por medio de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas²⁰ .

Planteamiento del problema

¿Cuáles son las características clínicas en pacientes con el diagnóstico de tumor germinal primario de sistema nervioso central tratados en el Instituto Nacional de pediatría?

Justificación

Los tumores germinales primarios de sistema nervioso central se han tratado tradicionalmente a base de las modalidades de tratamiento con quimioterapia y radioterapia. Actualmente no se cuenta con una descripción sobre las características clínicas de los pacientes tratados de esta patología en nuestra institución. Realizar este estudio nos ayudaría a sentar las bases para tener aun mayor conocimiento de esta patología.

Objetivo general

- Describir las características clínicas de los pacientes con el diagnóstico de tumor germinal primario de sistema nervioso central.

Objetivo particular

- Identificar las características clínicas más comunes de los pacientes al momento del diagnóstico y durante el tratamiento,

Tipo de estudio

Observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal

Población objetivo

Pacientes pediátricos con el diagnóstico de germinomas puros de sistema nervioso central, teratomas o tumores mixtos actualmente en tratamiento y/o en vigilancia en el servicio de oncología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría que cuenten con diagnóstico histopatológico completo de enero 2014 a diciembre 2017.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

1.-Pacientes pediátricos de cualquier sexo menores a 18 años con el diagnóstico de tumor Germinal primario de sistema nervioso central confirmado por estudio histopatológico o con marcadores tumorales que se encuentren en tratamiento o

vigilancia.

-Todos los pacientes con el diagnóstico de tumor germinal primario de sistema nervioso central tratados en el Instituto Nacional de Pediatría en el período, independientemente de la modalidad de tratamiento a la que hayan sido sometidos.

Criterios de exclusión

- 1.-Diagnóstico histopatológico incompleto
- 2.-Pacientes que no hayan recibido tratamiento en Instituto Nacional de Pediatría

Criterios de eliminación

No aplica al ser un estudio transversal

Procedimientos de estudio /definición operacional

Se solicitará por medio del archivo clínico del Instituto nacional de Pediatría, en base a la clasificación internacional de enfermedades CIE-10 todos los expedientes con el diagnóstico de tumor germinal primario de sistema nervioso central en el Instituto Nacional de Pediatría para conformar una base de datos que incluya las siguientes variables.

1.- Tabla de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	MEDICIÓN
Fecha de nacimiento	Tiempo transcurrido desde nacimiento hasta fecha actual.	Cuantitativa continua	DD/MM/AAAA
Género	Asignado al paciente de acuerdo a fenotipo/genotipo	Dicotómica	1.- MASCULINO 2.- FEMENINO
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta la fecha actual.	Cuantitativa continua	0, 1, 2, 3...
Cuadro Clínico	Sintomatología acompañante al momento del diagnóstico.	Polifónica	1.-VÓMITO 2.-CEFALEA 3.ALTERACIONES EN LA MARCHA 4.CONVULSIONES

Imagen	Estudio radiológico realizado al momento del diagnóstico y previo al inicio de tratamiento .	Polifónica	1.TAC CEREBRAL 2.TAC CEREBRAL Y LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO 3.-RESONANCIA MAGNÉTICA SNC 4.-RESONANCIA MAGNÉTICA CRÁNEO Y NEUROEJE
Diagnóstico histopatológico	Diagnóstico definitivo emitido por parte del servicio de patología en base a biopsia/ resección tumoral	Polifónica	1.-GERMINOMA 2.-TUMOR DE SENOS ENDODÉRMICOS 3.-CARCINOMA EMBRIONARIO 4- CORIOCARCINOMA 5.-MIXTO
Marcadores tumorales sangre periféricas	Niveles séricos de alfafetoproteína y fracción Beta de gonadotropina coriónica humana al momento del diagnóstico	Dicotómica	1.- ALFAFETOPROTEÍNA 2.-HBG
Marcadores tumorales en líquido cefalorraquídeo	Niveles en líquido cefalorraquídeo de alfafetoproteína y fracción Beta de gonadotropina coriónica humana al momento del diagnóstico	Dicotómica	1.- ALFAFETOPROTEÍNA 2.-HBG

Intervención quirúrgica	Medio por el cual se obtiene muestra del tumor para estudio histopatológico	Dicotómica	1.-RESECCIÓN COMPLETA 2.-BIOPSIA
Quimioterapia	Fármacos quimioterápicos utilizados como tratamiento en fases de neoadyuvancia/adyuvancia.	Dicotómica	1.-SI 2.-NO

CÁLCULO DE LA MUESTRA

Al tratarse de un estudio observacional y retrospectivo se incluirán todos los pacientes que se hayan registrado en el Servicio de Oncología con diagnóstico de tumor germinal primario de sistema nervioso central en el periodo comprendido entre diciembre del 2010 a marzo de 2017. Anualmente se reciben 3 a 4 pacientes nuevos con diagnóstico de tumor germinal primario de sistema nervioso central .

OPERATIVIDAD

1. Se solicitó la base de datos de los pacientes con diagnóstico de tumor maligno de región pineal y tumor maligno del cerebro excepto ventrículos atendidos en el servicio de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo

comprendido entre Enero 2010 a marzo 2017

2. Se realizó la búsqueda de expedientes en el archivo clínico de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.

4. Se realizó la recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio donde se describirá: edad, sexo, diagnóstico histopatológico, características clínicas al diagnóstico, estudios de imagen, esquema tratamiento. (ver anexo 2)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó la recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio donde se describió: edad, sexo, diagnóstico histopatológico, características clínicas al diagnóstico, estudios de imagen, esquema tratamiento.

Se creó una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribió y posteriormente se exportó al programa estadístico SPSS versión 21 para realizar el análisis descriptivo.

ASPECTOS ÉTICOS

1. Asegura la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes.

2. No se cobrará por el estudio.

RESULTADOS

Se analizó un total de 21 sujetos con el diagnóstico de tumor germinal primario de sistema nervioso central tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre diciembre 2010 a marzo 2017. Del total de los veinte sujetos doce corresponden al sexo masculino (58%) y nueve al sexo femenino (42%). El promedio de edad al diagnóstico para los nueve sujetos fué de 202 meses (16.8 años)

La principal sintomatología referida por los pacientes fue la presencia de cefalea, acompañada de sintomatología endocrinológica, principalmente la diabetes insípida en 18 de los 21 pacientes (90%) uno hemiparesia (6.6%) y uno diplopia (6.6%)

LA variante histopatológica predominante en los pacientes fue la de tumor germinal puro de sistema nervioso central en 20 (95%) de los 21 pacientes, teniendo únicamente un reporte histopatológico de carcinoma embrionario.

Se realizó intervención quirúrgicas en 16 (75%) de los pacientes , con toma de biopsia en nueve de ellos (61%) , resección incompleta en 2 de ellos (9.5%) y resección completa en 2 de ellos (9.5%). La administración de radioterapia fue la siguiente : un total de 14 (93%)pacientes recibieron radioterapia recibiendo entre 35 y 40 gy.

En total 9 (42%) de los 21 pacientes recibieron quimioterapia, 5 (23%) recibiendo 4 cursos en total de carboplatino/etopósido , un paciente recibió dos cursos de carboplatino/ etopósido (4.7%) y un paciente recibió 3 cursos de carboplatino etopósido (4.7%). Otros esquemas de quimioterapia administrados fueron ifosfamida /carboplatino/ etopósido en un paciente (4.7%) y Ciclofosfamida y carboplatino en un paciente (4.7%) .

La toma de marcadores tumorales se dividió de la manera siguiente: marcadores tumorales en sangre periférica se solicitaron en 14 pacientes (66%) los cuales se mostraron negativos, con un promedio de 1.3 ng/dl. Los marcadores tumorales en líquido cefalorraquídeo se solicitaron en 8 pacientes (38%) los cuales a su vez

fueron negativos.

Los estudios de imagen solicitados al diagnóstico fueron los siguientes: se solicitaron 12 resonancias únicamente de sistema nervioso central (57%) y 14 tomografías (66%).

DISCUSIÓN

El tumor germinal primario de sistema nervioso central cuenta con una incidencia baja en población pediátrica, con una excelente supervivencia y una muy buena respuesta al tratamiento actual. Debido a que la localización de dicho tumor es invariablemente en línea media y usualmente en región Pineal, en muchas ocasiones para realizar el diagnóstico la toma de biopsia no es necesaria. Como pudimos apreciar en el estudio que realizamos, la sintomatología con la que los pacientes son diagnosticados, generalmente se asocia a la presencia de diabetes insípida por compromiso de la adenohipófisis, cefalea, vómito y datos de hipertensión endocraneana, así como datos de déficit neurológico y discapacidad de grado variables. A su vez, en el estudio que realizamos, se puede apreciar que la modalidad de imagen al momento del diagnóstico y abordaje es la tomografía simple y contrastada de cerebro el cual no es el ideal por la dificultad para determinar las dimensiones tumorales y la presencia heterogénea que se encuentra, y en segundo lugar se solicitó de primera intención resonancia magnética simple y contrastada de cerebro, el cual es el estudio de elección. Como bien se reporta en la literatura, la histología predominante en el diagnóstico es la de tumor germinal puro primario de sistema nervioso central (95%) contra el resto de las histologías, lo cual se correlaciona bien con los marcadores tumorales solicitados, que en su inmensa mayoría se encontraron negativos.

La principal modalidad de tratamiento que recibieron los pacientes fue la radioterapia (93%), con resección quirúrgica completa únicamente en dos de ellos, toma de biopsia en la mayor parte de los casos y administración de quimioterapia 9 de 21 pacientes (42%), siendo carboplatino y etopósido la combinación predominante. Solo uno de los pacientes recibió quimioterapia en altas dosis con carboplatino etopósido e ifosfamida (ICE) lo cual no es un tratamiento común ni de primera línea.

CONCLUSIONES

Como se pudo comprobar en nuestro estudio, la población de pacientes con el diagnóstico de tumor, organización germinal primario de sistema nervioso central que se encuentra y trata en el Instituto Nacional de Pediatría tiene un comportamiento similar al descrito en la literatura, con una presentación clínica, distribución demográfica y respuesta al tratamiento similares en todos los casos, por lo que a partir de nuestros resultados se podrían desprender estudios posteriores para evaluar funcionalidad y secuelas posteriores al tratamiento, beneficio de tratamiento de radioterapia /quimioterapia vs únicamente radioterapia . A su vez la información recabada podría ser de utilidad para la clínica de supervivientes de Instituto Nacional de Pediatría.

.

Bibliografía

¹ De Vita L, Laurence T. **Cancer: Principles and Practice of Oncology**. 8 ed. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins; 1998.

¹ MARIA E. ECHEVARRÍA, JASON FANGUSARO, STEWART GOLDMAN. **Pediatric Central Nervous System Germ Cell Tumors: A Review**. *The oncologist* 2008 690-699

¹ Bridget J. McCarthy, Soichiro Shibui, Takamasa Kayama, Etsuo Miyaoka, Yoshitaka Narita, Michiko Murakami, Ayako Matsuda, Tomohiro Matsuda, Tomotaka Sobue, Bryan E. Palis, Therese A. Dolecek, Carol Kruchko, Herbert H. Engelhard, and J. Lee Villano **Primary CNS germ cell tumors in Japan and the United States: an analysis** *Neuro-Oncology* 14(9):1194–1200, 2012.

¹ Matsutani M, Sano K, Takakura K, et al. **Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases**. *J Neurosurg* 1997;86:446–455.

¹ Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. **CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 200-2009**. *Neuro Oncol* 2012; 14 (Suppl 5):V1–V49

¹ Duron L, Sadones F, Thiesse P, Cellier C, Alapetite C, Doz F, Frappaz D, Brisse HJ **Loco-regional extensions of central nervous system germ cell tumors: a retrospective radiological analysis of 100 patients** *Neuroradiology*. 2017 Sep 23.

¹ Sethi RV, Marino R, Niemierko A, et al. **Delayed diagnosis in children with intracranial germ cell tumors**. *J Pediatr* 2013; 163:1448–145

¹ Chih-Chun Wu · Wan-Yuo Guo · Feng-Chi Chang · Chao-Bao Luo · Han-Jui Lee · Yi-Wei Chen · Yi-Yen Lee · Tai-Tong Wong **MRI features of pediatric intracranial germ cell tumor subtypes** *J Neurooncol* (2017) 134:221–230

¹ Fujimaki T¹, Matsutani M, Funada N, Kirino T, Takakura K, Nakamura O, Tamura A, Sano K. CT and MRI features of intracranial germ cell tumors. *J Neurooncol.* 1994;19(3):217-26.

¹ Akihiro Inoue, Takanori Ohnishi, Shohei Kohno, Shiro Ohue, Shinji Iwata, Shirabe Matsumoto, Masahiro Nishikawa, Saya Ozaki, Yawara Nakamura, Yosuke Mizuno⁴ & Riko Kitazawa⁴ & Takeharu Kunieda¹ Significance of human chorionic gonadotropin as a predictor of resistance to standard chemo-radiotherapy for pure germinoma *Neurosurg Rev* springer 2017

¹ Daniel T. Nagasawa, Carlito Lagman a, Michael Sun a, Andrew Yew a, Lawrence K. Chung a, Seung J. Lee a, Timothy T. Bui a, Yinn Cher Ooi a, R. Aaron Robison e, Gabriel Zada e, Isaac Yang, Pineal germ cell tumors: Two cases with review of histopathologies and biomarkers D.T. / *Journal of Clinical Neuroscience* 38 (2017) 23–31

¹ Mufti ST, Jamal A. Primary intracranial germ cell tumors. *Asian J Neurosurg.* 2012;7:197–202.

¹ Fukushima S, Otsuka A, Suzuki T, et al. Mutually exclusive mutations of KIT and RAS are associated with KIT mRNA expression and chromosomal instability in primary intracranial pure germinomas. *Acta Neuropathol* 2014; 127:911–925.

¹ Linghua Wang, Shigeru Yamaguchi, Matthew D. Burstein, Keita Terashima, Kyle Chang, Ho-Keung Ng, Hideo Nakamura, Zongxiao He, Novel somatic and germline mutations in intracranial germ cell tumors *Nature.* 2014 Jul 10; 511(7508): 241–245.

¹ Haddock MG, Schild SE, Scheithauer BW, Schomberg PJ. Radiation therapy for histologically confirmed primary central nervous system germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:915–923.

¹ Calaminus G, Kortmann R, Worch J, et al. SIOP CNS GCT final report of outcome of a prospective, multinational nonrandomized trial for children and adults with intracranial germinoma, comparing craniospinal irradiation alone with chemotherapy followed by focal primary site irradiation for patients with localized disease. *Neuro Oncol* 2013; 15:788–796.

¹ Bamberg M, Kortmann RD, Calaminus G, et al. Radiation therapy for intracranial germinoma: results of the German cooperative prospective trials MAKEI 83/86/89. *J Clin Oncol* 1999; 17:2585–2592.

¹ Bouffet E, Baranzelli MC, Patte C, et al. Combined treatment modality for intracranial germinomas: results of a multicentre SFOP experience. *Soci te Franc  aise d'Oncologie Pe diatrique.* *Br J Cancer* 1999; 79:1199–1204.

¹ Baranzelli MC, Patte C, Bouffet E, et al. An attempt to treat pediatric

intracranial alphaFP and betaHCG secreting germ cell tumors with chemotherapy alone. SFOP experience with 18 cases. Societe Francaise d'On-
cologie Pediatrique. J Neurooncol 1998; 37:229–239.

¹ Bouffet E. The role of myeloablative chemotherapy with autologous hemato-
poietic cell rescue in central nervous system germ cell tumors. Pediatr Blood
Cancer 2010; 54:644–646.