



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
PETRÓLEOS MEXICANOS  
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD  
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

## **“ANÁLISIS DE SOBREVIDA DE LOS PACIENTES CON TUMORES GERMINALES”**

TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:

DRA. VENUS DAMARIS MEDINA ILLUECA

TUTOR DE TESIS:

DRA. ROSA MARÍA VICUÑA GONZÁLEZ

ASESOR DE TESIS:

DR. MARCO ANTONIO CARMONA ESCAMILLA

CIUDAD DE MÉXICO A 22 DE OCTUBRE DEL 2021.



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.



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

## “ANÁLISIS DE SOBREVIDA DE LOS PACIENTES CON TUMORES GERMINALES”

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:

VENUS DAMARIS MEDINA ILLUECA

TUTOR PRINCIPAL:

DRA. ROSA MARÍA VICUÑA GONZÁLEZ

CIUDAD DE MÉXICO A 22 DE OCTUBRE DEL 2021.



PETRÓLEOS MEXICANOS  
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD  
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS  
Director del Hospital Central Sur de Alta Especialidad

DRA. ADRIANA HERNÁNDEZ ALARCÓN  
Subdirector Médico del Hospital Central Sur de Alta Especialidad

DR. DAVID EDUARDO CERVANTES BARRAGÁN  
Jefe del departamento de Enseñanza e Investigación H.C.S.A.E

DRA. ROSA MARÍA VICUÑA GONZÁLEZ  
Profesor Titular

DRA. ROSA MARÍA VICUÑA GONZÁLEZ  
Tutor de tesis

M.C. MARCO ANTONIO CARMONA ESCAMILLA  
Asesor de Tesis

## AGRADECIMIENTOS

A lo largo de éstos tres años he conocido grandes maestros con los que he tenido el placer de coincidir y que han dejado huella durante mi formación. Quiero agradecer a mis grandes maestras, Dra. Verónica Bautista Piña, Dra. Martha Leticia Llamas Ceras, Dra. Rosa María Vicuña González y Dra. María Irene Rivera Salgado, quienes fueron mis adscritas y profesoras en el Hospital Central Sur.

Sin duda, mi familia fue mi más grande respaldo para que pudiera cumplir mi sueño más grande de ser patóloga, gracias a mis queridos hijos Luis ángel y Héctor, por ser mi sustento y estímulo para continuar estudiando; a mi querido esposo Efrén, por tolerar y respaldarme siempre que me sentía cansada y agobiada. A mis papás, quienes han creído en mí siempre, y a pesar de vivir lejos nunca dejaron de apoyarme. Gracias Alma y Keith, por respaldarme en mis ideas y deseos. A mi hermana, a pesar de estar en otro país, siempre ha creído en mí. Mis suegros, Katy, Ernesto, mis sobrinos amados, quienes han ayudado y formado parte de este proceso.

A mis seres queridos que ya no me acompañan en este mundo, Cecilia Zeballos, Dr. Carlos Raúl Ávila, Olivia Aguilar García, siempre estarán en mi corazón.

Durante mi formación tuve el placer de conocer a una de mis más grandes amistades, Manoella Ochoa, quien fue mi compañera y me enseñó desde que llegue a realizar la residencia, gracias a mi querida amiga.

La tesis que aquí presento es un reflejo de mi estudio y trabajo en un tema bastante amplio, el cáncer. El cual es y será siempre un tema abordado por la Patología. Dicha enfermedad es compleja y aún tenemos mucho que aprender de ella, con diversos tratamientos y retos diagnósticos constantes.

# ÍNDICE

Antecedentes.....	5
Marco de referencia.....	8
Planteamiento del problema.....	12
Justificación.....	12
Objetivos.....	13
-Objetivo general	
-Objetivos específicos	
Hipótesis.....	13
Metodología.....	13
-Diseño de estudio, población de estudio, tiempo de estudio	
-Grupos de estudio	
-Criterios de inclusión y exclusión	
-Tamaño de muestra	
-Técnica muestral	
-Operacionalización de las variables	
-Procedimiento y plan de análisis estadístico	
-Ética del estudio	
-Recolección de datos	
-Análisis de datos	
Consideraciones Éticas.....	15
Resultados.....	17
Discusión	
Bibliografía	

## I. Antecedentes

En términos generales el cáncer ha ido en aumento en las últimas décadas debido al incremento en la esperanza de vida. Es considerada una de las principales causas de muerte, tiene grandes repercusiones a nivel global. Las estadísticas del cáncer nos hablan de lo que ocurre mundialmente con este padecimiento. En 2018, se estima que se diagnosticaron alrededor de 1 735 350 casos nuevo de cáncer en Estados Unidos y 609 640 personas morirán por esta enfermedad.

La dimensión de los efectos del cáncer en la salud del país no es muy diferente al panorama mundial, es la tercera causa de defunción, tan sólo después de las enfermedades cardiovasculares y la diabetes. Los hombres ocupan una alta incidencia de cáncer de pulmón, próstata, colorrectal, testicular y gástrico. Las mujeres padecen más de cáncer de mama, cervicouterino, ovario, colorrectal y tiroides.<sup>1,3</sup>

La Organización Panamericana de la Salud indica que: en nuestro país, en el año 2015, por cada 100 mil habitantes fallecieron de cáncer de próstata 13 varones y de cáncer de mama 11 mujeres. Según tres estudios de los registros de muertes por tumores malignos en el país, el cáncer ha tenido un aumento en los últimos 20 años<sup>4,5,6</sup>.

Los estados del norte se registró un incremento en la mortalidad por cáncer, y uno de estos estudios halló un alza en el número de casos nuevos en la misma región en contraste con las entidades periféricas a la Ciudad de México donde se reportó una disminución en el número de muertes del 30%<sup>2,3,4</sup>.

La Sociedad Mexicana de Oncología considera que además las cifras tan elevadas de muertes por cáncer se deben a los diagnósticos tardíos. El 60% de los casos de cáncer se detectan en etapas avanzadas<sup>1,7,8</sup>.

Con los últimos avances a nivel global para combatir el cáncer de pulmón y mama se ha dejado de lado algunos tumores que, aunque no son tan frecuentes, siguen siendo una causa de muerte en pacientes jóvenes debido a su diagnóstico tardío. Los tumores de testículo y ovario han aumentado del año 2011 al 2016 hasta en un 7%.

El cáncer de testículo representa entre 1 y 1.5% de las neoplasias en el hombre y 5% de los tumores urológicos. Es el cáncer más frecuente entre hombres de 15 a 45 años, 95% de los

tumores testiculares son de células germinales malignas y sólo 5% son bilaterales. Actualmente, el cáncer testicular muestra tasas de curación de 95% en estadios bajos y menor en estadios más avanzados, atribuible al tratamiento temprano e interdisciplinario que incluye quimioterapia, radioterapia y cirugía.

Mientras que en las mujeres los tumores de ovario son el tercer cáncer ginecológico más frecuente. El 95% de los casos se presentan a partir de los 45 años y el 5% en mujeres jóvenes. El cáncer de ovario es más letal que el cáncer de mama o cervicouterino<sup>3,9,12</sup>.

Existen diferentes variantes histológicas del cáncer de ovario, los tumores germinales sólo representan entre 5 y 7% de los casos de cáncer de ovario. El pico de incidencia es alrededor de los 20 años. A diferencia de los tumores epiteliales de ovario, de 60 a 70% de los tumores germinales se presenta en etapa clínica temprana (enfermedad confinada a uno o los dos ovarios), por lo que hay un alto potencial de curación<sup>13</sup>.

Los tumores germinales son un grupo de neoplasias derivadas de las células germinativas primordiales de las gónadas. Las células germinales aparecen alrededor de la 7° semana de embriogénesis cerca del saco vitelino, posteriormente migran hacia la gónada. El proceso de migración cefalo caudal puede dejar células sueltas en diferentes zonas y condicionar tumores extra gonadales también.

## **México**

Los estudios más recientes del 2008 y 2014 realizados en el hospital “Dr. Manuel Gea González” y “Dr. Eduardo Liceaga”, se analizaron 184 pacientes masculinos y 68 pacientes femeninos de los cuáles la edad de presentación fue de 29 años en el sexo masculino y 20 años promedio en mujeres, presentándose 25 muertes con una sobrevida global del 86%. La mayor parte de las muertes ocurrieron en menores de 25 años. El 42% de los pacientes presentaron el testículo derecho afectado, y 54% el testículo izquierdo y 4% de manera bilateral.

En antecedentes personales previos al diagnóstico de cáncer, 10% presentó orquiepididimitis, 8 % trauma, 10% criptorquidia y 1% vasectomía. El cuadro clínico que con mayor frecuencia se presentó fue el aumento de volumen o de consistencia en el 95% de los casos. El 40% de los

pacientes refiere que manifestó dolor acompañado de dificultad para deambular, aumento de volumen abdominal e insuficiencia renal.

En este estudio se demuestra que el 96% de los tumores de testículo fueron germinales y 6% no germinales, entre ellos, linfomas, sarcomas y metástasis de células claras. Entre los tumores germinales 44% fueron tumores seminomatosos y 56% no seminomatosos. Cuando se estudiaron los tipos histológicos de forma individual observaron que había una menor sobrevida en los pacientes con componente de coriocarcinoma.

El carcinoma embrionario mostró también una tendencia menor a la sobrevida en más del 50%, mientras que los teratomas presentaron una tendencia menor a sobrevida cuando su componente es inmaduro. El 55% de los tumores fueron detectados en T1, 21% en T2, 15% en T3 y 8% en T4. Conforme incrementa el TNM hay una menor sobrevida de los pacientes.

El 40.5% de los pacientes se vigilaron únicamente, el 47.5% se le dio quimioterapia, al 7.5% se les dio radioterapia y al 4.5% de les dio radioterapia y quimioterapia. Se observó una sobrevida menor en los pacientes que fueron tratados con quimioterapia.

Los tumores germinales son una de las neoplasias sólidas más curables y sirve como ejemplo del tratamiento multimodal e interdisciplinario del cáncer. El incremento dramático en la sobrevida es resultado del estadio, técnicas diagnósticas efectivas, esquemas quimioterapéuticos, radioterapia, cirugía y seguimiento estricto de los pacientes, así como terapias de salvamento.

Si bien de 20 a 25% de las neoplasias ováricas benignas y malignas tienen un origen germinal, sólo 3% son malignas. Cerca de 70% de los tumores que aparecen en las dos primeras décadas de la vida son de origen germinal, y un tercio de estos son malignos<sup>8,14,17,23</sup>

### **Neoplasias germinales malignos**

Las neoplasias germinales malignas del ovario aparecen en mujeres jóvenes, con un pico de incidencia alrededor de los 20 años. Son raros después de los 40 años, y son responsables de 5% de los tumores ováricos malignos en mujeres que viven en países occidentales y de 15% en las sociedades asiáticas y en las de raza negra. (Low HJJ, 2012;4) (Weinberg EL, 2011;121) Sin embargo, en las neoplasias del ovario la clínica inespecífica de dolor abdominal y cambio en el hábito intestinal hace que los clínicos no sospechen de esta neoplasia.

En cambio, el 95% de los tumores testiculares son de células germinales (Alberts P, 2007). El otro 5 a 10% está representado por un grupo heterogéneo de tumores malignos y benignos derivados del intersticio o metástasis de diferentes primarios (Mostofi FK, 1997). Habitualmente el diagnóstico de tumor testicular es retrasado debido a la renuencia del paciente a buscar atención médica. El estudio de gabinete más útil en el diagnóstico es el ultrasonido escrotal con sensibilidad de casi 100% (Comiter CU, 1995;154) (Betanzos González C, 2004;4).

El diagnóstico de los tumores testiculares y de ovario se realiza con la historia clínica y exploración física, generalmente los de testículo se presentan como incrementos de volumen intraescrotales no dolorosos, y sólo en 10% de los casos causan dolor agudo. Mientras que los tumores de ovario no presentan manifestaciones clínicas hasta un estadio avanzado.

Hasta 5% de los casos son bilaterales (Osterlind A, 1991). Los factores de riesgo epidemiológico para el desarrollo de tumores germinales son en el caso de los hombres: historia de criptorquidia o anomalías en el descenso testicular, hipotrofia (<12 mL) o atrofia, síndrome de Klinefelter, historia de cáncer testicular en familiares de primer grado, presencia de tumor contralateral e infertilidad (Giwerman A, 1989), en el caso de las mujeres; familiares con antecedentes de cáncer de ovario, nuliparidad, menarca antes de los 12 años y el uso de terapia de remplazo hormonal (Moller H, 1996) (Dieckmann KP, 1997;80)

En México, el Registro Histopatológico de Neoplasias publicó, para los años 1993-1995, una frecuencia de neoplasias germinales de 2.1%,6 cifra que desde entonces no se ha actualizado. El Instituto Nacional de Cancerología ha elaborado una red de cáncer la cual permite saber por topografía y morfología los casos de tumores germinales. Se reporta que del año 2018 a diciembre del 2019 el porcentaje fue de 88.16% del total de las neoplasias en testículo, mientras que en las mujeres fue de 11.8% de las neoplasias en ovario. El 15% de los casos se presentan en estadio clínico III en los hombres y 19% en las mujeres. (INCAN, 2019)

Nuestro país cuenta con muy pocos estudios que reporten el tipo histológico, estadio clínico y supervivencia de los pacientes con tumores germinales. Durante la búsqueda realizada se encuentra que la mayoría de los artículos publicados hablan de los tumores germinales de testículo únicamente. Por lo que considero que es de vital importancia un estudio que integre a las neoplasias germinales sin discernir si la gónada es masculina o femenina, lo cual nos ayudará y orientará en estrategias que se pueden implementar en primer nivel de atención para brindar un diagnóstico oportuno.

## II. Marco Teórico

### *Tumores de Testículo*

Los tumores del testículo pueden dividirse en cinco categorías en general: tumores germinales; provienen del epitelio de los túbulos seminíferos, cordones sexuales, tumores mixtos de los cordones y estromales, tumores primarios no específicos del testículo y metástasis.

### *Tumores germinales: Clasificación*

La actual clasificación de las neoplasias del testículo se basa en la terminología y reestructuración reciente recomendada por la OMS 2016. En este sistema, los tumores de células germinales se dividen en dos categorías dependiendo de su relación con las neoplasias in situ.

Los tumores germinales del testículo seminomatosos y no seminomatosos constituyen más del 90% de los tumores germinales. Representan el 1% de los tumores masculinos a nivel mundial, pero son los tumores más frecuentes en la población blanca entre la pubertad y los 40 años en zonas industrializadas.

**Prevalencia.** La incidencia global por 100,000 habitantes sitúa a Noruega y Suecia como los países con mayor incidencia. La incidencia ha ido en aumento duplicando los casos en el norte y sur de América y de países europeos. En lugares donde la incidencia no era tan frecuente se han incrementado los casos, países como España, Eslovenia, Chile y Australia. La diferencia de incidencia entre los grupos étnicos nos hace pensar en la importancia de la susceptibilidad genética y los fenómenos de inmigración en todo el mundo. Todo esto pareciera señalar a la existencia de algún factor ambiental relacionado con estilos de vida industrializados los cuales pudieran estar afectando a la embriogénesis masculina.

La susceptibilidad genética se estima en 25% de los casos, los casos familiares se presentan 2 o 3 años antes. No se han encontrado los genes que pudieran estar afectando al desarrollo de la neoplasia. La microdelección en la región AZFc del cromosoma Y es un factor de susceptibilidad menor. Se ha encontrado en 2-3% de los casos y multiplica el riesgo de 2 a 3 veces por su asociación con la infertilidad.

**Genética.** Los desórdenes genéticos asociados incluyen mosaicismos con aneuploidías del desarrollo sexual (45X/46XY), mutaciones de los genes AR y SRY. Alrededor de 20 variantes genéticas se han identificado como posibles factores en la biología de los tumores germinales, incluyendo KIT, KITLG y diferentes mutaciones en las vías de proliferación y apoptosis de las células germinales, persistencia de los telómeros, diferenciación testicular y diferenciación sexual.

**Presentación.** La mayoría de los tumores germinales se presentan como un aumento de volumen progresivo y no doloroso del testículo. Por exploración o métodos de imagenología como es el ultrasonido se han diagnosticado. En ocasiones la forma de presentación puede ser una masa retroperitoneal, en pulmón o mediastino.

**Bilateralidad.** El 1.0%-2.7% de los tumores germinales tienen involucro bilateral. El riesgo de que sean bilaterales es del 15% en los pacientes con criptorquidia. Se han presentado casos de tumores sincrónicos o metacrónicos.

**Tratamiento.** El tratamiento inicial es la orquiectomía y la ligadura del cordón espermático, mejor conocido como orquiectomía radical. El tratamiento subsecuente en países desarrollados cuando el tumor está en las primeras etapas clínicas es la linfadenectomía retroperitoneal y quimioterapia. La radioterapia es un recurso poco usado. Se recomienda que los pacientes en etapas clínicas iniciales sean sometidos únicamente a orquiectomía, mientras que los estadios más avanzados o con recidivas sean tratados con linfadenectomía y quimioterapia.

**Pronóstico.** Los actuales protocolos acerca de las neoplasias testiculares mencionan que los tumores germinales tienen alta incidencia de curación incluso cuando los pacientes presentan metástasis. Los tumores en estadios clínicos I tienen una tasa de curación del 100%, mientras que los pacientes con metástasis presentan una tasa de curación del 80%.

Como hemos mencionado previamente, la organización Mundial de la Salud clasifica a las neoplasias germinales del testículo según su estirpe histológica en dos grandes grupos; seminomatosos y no seminomatosos, dentro del grupo de los no seminomatosos tenemos: carcinoma embrionario, senos endodérmicos, coriocarcinoma, teratoma y tumor mixto. (ver figura 3.1)

#### Seminoma/Disgerminoma

El 30 al 50% de los tumores germinales del testículo son seminomas, la edad promedio de presentación es de 40 años. Estos tumores también se pueden presentar en diferentes zonas de la línea media como son el mediastino, glándula pineal y retroperitoneo. El 70% de los seminomas se detectan en un estadio 1, lo que mejora notablemente el pronóstico de los pacientes con esta afección.

En algunos casos estos tumores metastatizan a ganglios linfáticos y hueso, manifestándose por la elevación en suero de la hormona hCG (hormona gonadotrópica humana), sin embargo, este marcador no es importante para estadificar a nuestros pacientes. Hasta el 40% de los casos presentarán un incremento en sangre de la fosfatasa alcalina placentaria PLAP. El 95% de los pacientes en estadios 1 o 2 se curan.

### No seminoma

En esta categoría se engloban varias estirpes histológicas, las cuales se mencionan según su frecuencia.

**Carcinoma embrionario.** Un tumor con frecuente necrosis y hemorragia es el diagnóstico diferencial más común del seminoma. Contiene mayormente mitosis y anaplasia marcada, cuerpos apoptóticos y pleomorfismo.

**Teratoma.** Tumor originario de las células germinales con más de una capa embrionaria, se presenta con mayor frecuencia a los 25-35 años. El teratoma es un componente del 50% de los tumores mixtos de células germinales. Es el tumor germinal más frecuente en el ovario.

**Coriocarcinoma.** Representan el 5% de los tumores testiculares, estas neoplasias son pequeñas y no tienen aumento de tamaño del testículo. Son hemorrágicos y necróticos. Microscópicamente estos tumores manifiestan células gigantes tipo sincitiotrofoblasto, con núcleos atípicos y positivos para hGC.

**Saco vitelino.** Representa menos del 20% de los tumores germinales, es el tercer tumor maligno más común después del teratoma y disgerminoma. Se caracteriza por la presencia de cuerpos de Schiller- Duval (estructuras sinusoidales tubulopapilares con núcleo vascular central y revestimiento celular epitelial cúbico).

Características Clínicas de los tumores de células germinales testiculares. El aumento indoloro de los testículos es una característica de las neoplasias de células germinales, cualquier masa sólida

debe considerarse sospechosa. El tratamiento estándar es la orquiectomía radical basada en sospecha de malignidad.

Los tumores testiculares se diseminan vía linfática, en general los ganglios para aórticos retroperitoneales son los primeros en afectarse. La diseminación posterior puede dirigirse hacia los ganglios mediastínicos y supraclaviculares. La diseminación hematológica se dirige principalmente a los pulmones, pueden afectarse el hígado, cerebro y huesos.

Se definen tres estadios clínicos en los tumores testiculares:

- I. Estadio I: Tumor limitado a los testículos, epidídimo o cordón espermático.
- II. Estadio II: diseminación a distancia limitada a los ganglios retroperitoneales por debajo del diafragma.
- III. Estadio III: metástasis fuera de los ganglios retroperitoneales o por encima del diafragma.

### **Marcadores tumorales**

#### **AFP (alfafetoproteína)**

Se eleva en los pacientes con tumores de senos endodérmicos y carcinoma embrionario. En los adultos los valores normales deben ser inferiores a 15ng/ml, no se eleva en pacientes con tumores seminomatosos.

#### **Fracción beta de gonadotropina coriónica humana $\beta$ CGH**

Producida en condiciones fisiológicas por las células de sinciotrofoblasto, es una glucoproteína compuesta por dos subunidades. Se eleva principalmente en pacientes con coriocarcinoma, los pacientes que padecen seminoma puede elevarse a niveles menores de 100mU.

#### **DHL (deshidrogenasa láctica)**

La DHL se incrementa con la proliferación y el crecimiento celular. Se eleva en el 60% de los pacientes con tumores no seminomatosos y en el 80% de los seminomas en etapa avanzada.

### **Grupos pronóstico y etapa clínica**

## **Seminomas**

### **Etapa Clínica I**

Existen tres modalidades de tratamiento para los pacientes con tumores germinales. Radioterapia, quimioterapia y observación.

*Radioterapia* La dosis señalada es de 20 G y BED a ganglios paraaórticos

*Quimioterapia* Se basa principalmente en carboplatino 1-2 ciclos AUC de 76-8. El porcentaje de curación es de hasta un 98%.

*Observación* El porcentaje de recaída es de 20 al 30% afectando al retroperitoneo con mayor frecuencia. La mayoría de las recaídas se presentan en los primeros años, solamente del 2 al 5 % recurren después de 5 años.

### **Etapa Clínica II**

La radioterapia se emplea cuando los tumores son menores de 5 cm. La supervivencia libre de recaída es de 95% a 6 años para etapas clínicas IIA y 89% para etapas clínicas IIB. La supervivencia global de ambos es mayor al 95%. Los pacientes con etapa clínica IIB pueden ser tratados con quimioterapia a base de etopósido y cisplatino con o sin bleomicina.

### **Etapa Clínica III**

Los pacientes en esta etapa deben manejarse con quimioterapia sistémica. Los pacientes de bajo riesgo el tratamiento es de 3 ciclos de BEP o 4 de EP. Si el grupo pronóstico es intermedio el tratamiento es de 4 ciclos de BEP.

## **No Seminomas**

### **Etapa Clínica I**

El 95% de los pacientes con no seminomas se curan, el tratamiento puede variar entre observación, quimioterapia en alto riesgo y linfadenectomía. La recurrencia varía entre el 20-30% y el retroperitoneo es el sitio de mayor frecuencia.

Los pacientes que tienen mal pronóstico (invasión vascular y componente de coriocarcinoma) el riesgo de recaída es del 50%.

### **Enfermedad avanzada (EC II-III)**

Los pacientes deben recibir quimioterapia (3 a 4 ciclos) con triple esquema. En los pacientes de pronóstico intermedio o pobre el tratamiento es de 4 ciclos de BEP y posteriormente se lleva a cabo la resección del tumor residual solo si se negativizó el marcador. (Anexo 1)

### **Pronóstico**

El tratamiento y el pronóstico de los tumores testiculares dependen principalmente del estadio clínico y del tipo histológico. El seminoma, que es radiosensible y tiende a mantenerse localizado durante largos períodos, es el de mejor pronóstico. Más del 95% de los pacientes con enfermedad en estadios I y II pueden curarse. Entre los tumores no seminomatosos, el subtipo histológico no influye significativamente en el pronóstico y, por tanto, se tratan como un solo grupo. Aproximadamente el 90% de los casos pueden conseguir una remisión completa con quimioterapia agresiva y la mayoría se pueden curar.

### **III. Planteamiento del problema**

¿Cuál es la sobrevida en pacientes con diagnóstico de tumor germinal en el sistema de salud de PEMEX?

### **IV. Justificación**

Los tumores testiculares y de ovario son las neoplasias más frecuentes del aparato genitourinario, de ahí la importancia de aportar a la experiencia la prevalencia del sistema de salud de PEMEX, en la última década.

Nuestro país cuenta con muy pocos estudios que reporten el tipo histológico, estadio clínico y sobrevida de los pacientes con tumores germinales. Durante la búsqueda realizada se encuentra que la mayoría de los artículos publicados hablan de los tumores germinales de testículo únicamente. Por lo que considero que es de vital importancia un estudio que integre a las neoplasias germinales sin discernir si la gónada es masculina o femenina, lo cual nos ayudará y orientará en

estrategias que se pueden implementar en primer nivel de atención para brindar un diagnóstico oportuno.

Los porcentajes reportados de manera internacional difieren, en cuanto a la estirpe histológica y lateralidad de presentación del tumor con los informados por centros hospitalarios de concentración en México. La sobrevida únicamente se menciona en estudios de tumores de testículo sin incluir a los tumores de ovario.

La finalidad de este estudio es aportar datos que reflejen el impacto de nuestro nivel de atención y compararla con otros centros hospitalarios. Además de contar con la viabilidad, ya que contamos con el acceso al expediente clínico de diferentes unidades de adscripción y datos de los pacientes, lo cual enriquece el estudio y lo hace más completo al tener una mayor población de estudio que pertenece a diferentes centros de salud del sistema de PEMEX.

## **V. Objetivos**

### **a. Objetivo General**

Determinar la supervivencia de pacientes con tumores germinales atendidos durante el periodo 2000-2015

### **b. Objetivos Específicos**

- Determinar la sobrevida de los tumores de testículo y ovario germinales gonadales
- Conocer la edad promedio de presentación
- Antecedentes personales previos al diagnóstico
- Cuadro clínico
- Análisis de tipos histológicos
- Estadificar con TNM
- Evaluar los marcadores tumorales

## **VI. Hipótesis**

H1 - La supervivencia de la población con tumores germinales atendidos en nuestro Servicio de Salud es mayor a la reportada a nivel nacional

H0 - La supervivencia de la población con tumores germinales atendidos en nuestro Servicio de Salud es igual a la reportada a nivel nacional

## **VII. Metodología**

### **7.1 Diseño de estudio**

Estudio de supervivencia (retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional)

Universo:

### **7.2 Población de estudio**

Mujeres y hombres con diagnóstico de neoplasia gonadal de origen germinal

### **7.3 Lugar y tiempo del estudio**

Hospital Central Sur de Alta Especialidad

Enero del 2000 a diciembre del 2015

### **7.4 Criterios de selección**

-Pacientes de sexo femenino o masculino con diagnóstico de neoplasia gonadal de origen germinal

-Edad entre los 0 a 90 años

-Seguimiento en servicio de salud de PEMEX del 2000 al 2015

### **Criterios de exclusión**

-Pérdida de derechohabiencia

-Expediente incompleto

-Seguimiento en otra institución de Salud

## 7.5 Tamaño de muestra

Para obtener el tamaño de la muestra se realiza una búsqueda de los pacientes con diagnóstico de tumor germinal gonadal, tomando en cuenta nuestros criterios de inclusión y exclusión.

$$n = N \cdot Z^2 \cdot pZ(1 - p) \div (N - 1) \cdot e^2 + z^2 \cdot p \cdot (1 - p)$$

n= Tamaño de la muestra

N=Tamaño del universo (220)

Z=Nivel de confianza (95%)

e=Margen de error (5%)

p=Proporción

$$n = 220 \cdot 1.95^2 \cdot [(50)(1.95)](1 - 50) \div (220 - 1) \cdot 5^2 + 1.95^2 \cdot 50 \cdot (1 - 50)$$

**n=141**

## 7.6 Variables

Variables Principales		Variables Generales	
Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)	Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)
<u>Edad</u>	Nominal: Años	<u>Tiempo de evolución</u>	Nominal: Meses
<u>Testículo/Ovario afectado</u>	Nominal: Lateralidad	<u>Síntomas</u>	Nominal: Dolor, aumento de volumen
<u>Tamaño del tumor</u>	Intervalo: Centímetros	<u>Antecedentes</u>	Nominal: Sí o No
<u>Variante histológica</u>	Nominal: Tipo histológico	<u>Marcadores serológicos</u>	Intervalo: hGC, PLAP, Alfa feto proteína, Ca-125
<u>Estadio TNM</u>	Ordinal: Grado	<u>Tratamiento</u>	Nominal: QT/Qx o ambos
		<u>Tiempo de seguimiento</u>	Ordinal: Bueno, intermedio o malo
		<u>Grupo pronóstico</u>	

## **VIII. Procedimiento**

Se realiza un estudio descriptivo, con análisis de sobrevivencia. La información se obtiene de los expedientes de los pacientes con diagnóstico de cáncer de testículo y ovario tratados en nuestra institución de enero del 2000 a diciembre del 2015. Se incluyen a los pacientes con expediente y seguimiento completos y se excluyeron los pacientes con muertes por otras causas, referidos para su tratamiento en otra institución y aquellos con expediente y seguimiento incompletos.

Los resultados se evalúan con las siguientes variables: edad, testículo afectado, tiempo de evolución antes del diagnóstico, síntomas, antecedentes, tamaño del tumor variante histopatológica, estadio TNM, grupo pronóstico, tratamiento y tiempo de seguimiento correlacionándolas con muerte.

Se elabora un análisis con estadística descriptiva, medidas de tendencia central y porcentajes. El análisis de sobrevivencia se determina con curvas de Kaplan-Meier utilizando el software SPSS.

## **IX. Ética del estudio**

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, investigación con riesgo mínimo, se anexa hoja de consentimiento informado

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección III, investigación con riesgo mayor al mínimo, se anexa hoja de consentimiento informado.

Título Segundo, Capítulo II. De la investigación en comunidades

Artículos 28-33

Título Segundo, Capítulo III De la investigación en menores de edad o incapaces, Artículos 34-39

Título segundo, Capítulo IV De la investigación en mujeres en edad fértil, embarazadas, durante el trabajo de parto, puerperio, lactancia, recién nacidos; de la utilización de embriones, óbitos y fetos y de la fertilización asistida, Artículos 40-56

Título segundo, Capítulo V De la investigación en grupos subordinados. Artículo 57. Estudiantes, trabajadores de laboratorios y hospitales, empleados y otros. Artículo 58. Cuando se realice en estos grupos, en la Comisión de Ética deberá participar uno más representantes de la población en estudio capaz de representar los valores morales, culturales y sociales y vigilar:

- I. Que la negación a participar no afecte su situación escolar, o laboral.
- II. Que los resultados no sean utilizados en perjuicio de los participantes
- III. Que la institución o patrocinadores se responsabilicen del tratamiento y en su caso de indemnización por las consecuencias de la investigación.

Título segundo, Capítulo VI De la investigación en órganos, tejidos y sus derivados, productos y **cadáveres** de seres humanos artículos 59 (obtención, conservación, utilización preparación suministro y destino final.) y 60 (además del debido respeto al cadáver humano, la observación del título decimocuarto en cuanto a la materia de control sanitario de la disposición de órganos, tejidos y cadáveres de seres humanos.)

Título tercero. De la investigación de nuevos recursos profilácticos, de diagnóstico, terapéuticos y de rehabilitación. Capítulo I Artículos 61-64

Cuando se realice investigación en seres humanos sobre nuevos (o se modifiquen) recursos profilácticos, dx, terapéuticos o rehabilitación, además deberán solicitar autorización de la Secretaría presentando documentación requerida (ver Ley)

Título tercero Capítulo II De la investigación farmacológica, Artículos 65-71

Título séptimo. De la investigación que incluya la utilización de animales de experimentación. Capítulo único. Artículos 121-126

Los datos de los pacientes se resguardan en una base de datos en Excel a cargo de la jefa de servicio de Patología, Dra. María Irene Rivera Salgado; por un periodo máximo de 10 años. En la base de datos se eliminan datos personales del paciente, como son el nombre y ficha de identificación, para proteger la confidencialidad del paciente incluido en el estudio. La información de este estudio puede usarse para proyectos futuros, los cuales se pueden desarrollar a partir de la información que se concluya.

## X. Resultados

Se revisan 140 expedientes de pacientes con diagnóstico de tumor germinal, se obtienen 96 pacientes que cumplen con los criterios de inclusión.

A continuación se presentan las características epidemiológicas de la población estudiada, así como la sobrevida.

### *Edad*

La edad promedio de presentación de tumores germinales en hombres y mujeres fue de 32 años (IC 95%).

Edad		Género		Total
		Mujer	Hombre	
0 a 10 años		2	4	6
		4.3%	7.8%	6.2%
11 a 20 años		7	10	17
		15.2%	19.6%	17.5%
21 a 30 años		11	13	24
		23.9%	25.5%	24.7%
31 a 40 años		13	19	32
		28.3%	37.3%	33.0%
41 a 50 años		8	3	11
		17.4%	5.9%	11.3%
51 a 60 años		4	1	5
		8.7%	2.0%	5.2%
61 a 70 años		1	1	2
		2.2%	2.0%	2.1%
Total		46	51	97
% dentro de género		100.0%	100.0%	100.0%

<i>Edad</i>	Promedio	IC 95%	
		Inferior	Superior
Años	32.19	28.29	36.09

### Sexo

Los tumores germinales tuvieron una prevalencia de 65.22% en hombres mientras que en mujeres fue de 34.78%.

Sexo	Prevalencia	IC 95%	
		Inferior	Superior
Masculino	65.22	50.92	79.52
Femenino	34.78	20.48	49.08

### Índice de masa corporal

IMC	Promedio	IC 95%	
		Inferior	Superior
Unidades	25.61	24.21	27.01

### Gónada afectada

Gónada	Prevalencia
<b>Hombre</b>	
Testículo derecho	60.00
Testículo izquierdo	36.67
Ambos testículos	3.33
<b>Mujeres</b>	
Derecho	62.5
Izquierdo	37.5

### Tiempo de evolución

Tiempo de evolución	Prevalencia
3 DIAS	2.17
4 DIAS	2.17
1 MES	4.35
2 MESES	30.43
3 MESES	19.57
4 MESES	13.04
5 MESES	6.52
>6 MESES	10.70

## Síntomas

Con una prevalencia de 52% el aumento de volumen fue la manifestación principal en los tumores de testículo; mientras que en las mujeres fue por hallazgo en ultrasonido, con prevalencia de 4.3%

Síntomas	Género		Total
	Mujer	Hombre	
ABDOMEN AGUDO	3	0	3
	6.5%	0.0%	3.1%
APENDICITIS	0	1	1
	0.0%	2.0%	1.0%
AUMENTO DE VOLUMEN	0	41	41
	0.0%	80.4%	42.3%
AUMENTO DE VOLUMEN Y DOLOR PUNZANTE	0	1	1
	0.0%	2.0%	1.0%
AUMENTO DE VOLUMEN ABDOMINAL	1	0	1
	2.2%	0.0%	1.0%
AUMENTO DE VOLUMEN ESCROTAL	0	1	1
	0.0%	2.0%	1.0%
AUMENTO DE VOLUMEN Y DOLOR	0	1	1
	0.0%	2.0%	1.0%
COLICO URETERAL	1	0	1
	2.2%	0.0%	1.0%
CRECIMIENTO ABDOMINAL	7	0	7
	15.2%	0.0%	7.2%
CRIPTORQUIDIA	0	1	1
	0.0%	2.0%	1.0%
DISPAREUNIA	1	0	1
	2.2%	0.0%	1.0%
DISTENSION ABDOMINAL	1	0	1
	2.2%	0.0%	1.0%
DOLOR ABDOMINAL	3	0	3
	6.5%	0.0%	3.1%
DOLOR FOSA ILIACA	1	0	1
	2.2%	0.0%	1.0%

### Hallazgo en tumores de ovario

Los tumores de ovario se caracterizan por tener sintomatología poco específica, en la población estudiada se observó que el 10.9% de las pacientes se diagnosticaron al realizarse un ultrasonido referido por el servicio de ginecología.

La resonancia magnética fue un estudio útil en un caso donde se estudiaba lumbalgia de largo tiempo de evolución, se evidenció una masa anexial.

SERVICIO	Hallazgo	Género		Total
		Mujer	Hombre	
GINECOLOGIA	GANGLIO CERVICAL	0	1	1
		0.0%	2.0%	1.0%
	EXPLORACION FISICA	3	0	2
		6.5%	0.0%	2.1%
	TAC POR LUMBALGIA	1	0	1
		2.2%	0.0%	1.0%
	ULTRASONIDO	5	0	5
		10.9%	0.0%	5.2%
	INFERTILIDAD	1	0	1
		2.2%	0.0%	1.0%
	LAPE ABDOMEN AGUDO	1	0	1
		2.2%	0.0%	1.0%
	USG DE EMBARAZO	1	0	1
		2.2%	0.0%	1.0%
USG GINECOLOGICO POR SANGRADO TRANSVAGINAL	2	0	2	
	4.3%	0.0%	2.1%	
PARIDAD SATISFECHA	1	0	1	
	2.2%	0.0%	1.0%	
ORTOPEDIA	RESONANCIA MAGNÉTICA	1	0	1
		2.2%	0.0%	1.0%

### Antecedentes

El 82% de los pacientes no tenía antecedentes de importancia.

Tiempo de evolución	Prevalencia
CRIPTORQUIDIA BILATERAL	2.17
CRIPTORQUIDIA DERECHA	2.17
CRIPTORQUIDIA NO DIAGNOSTICADA	2.17
DATOS DE PUBERTAD PRECOZ Y CAMBIO DE VOZ	2.17
DISMENORREA	2.17
MADRE CON CA DE MAMA	2.17
NINGUNO	82.61
ORQUIECTOMIA TESTICULO IZQUIERDO 1995	2.17
SE PALPA MASA ANEXIAL A LA EXPLRACION FISICA	2.17

### Variante histológica

El seminoma clásico es la variante más diagnosticada con un 26%, seguida del teratoma maduro 34% y tumores germinales mixtos 22%.

Los teratomas son tumores que contienen derivados de 2 o 3 capas germinales, éstos pueden tener diferenciación a carcinoma y originar una neoplasia dentro de un teratoma existente.

### VARIANTE HISTOPATOLÓGICA

	Casos		Porcentaje
	Mujer	Hombre	
Tumores germinales puros			
Seminoma clásico		23	23.95%
Carcinoma embrionario	0	6	6.25%
Senos endodérmicos	0	2	2.08%
Disgerminoma	3		3.12%
Disgerminoma anaplásico	1		1.04%

<b>Teratoma inmaduro</b>		3	3.12%
<b>Teratoma maduro</b>	35	1	37.49%
<b>Carcinoma epidermoide originado de teratoma</b>	1		1.04%

#### **Tumores germinales mixtos**

<b>Seminoma+Carcinoma Embrionario+Senos Endodérmicos</b>		1	1.04%
<b>Seminoma+Carcinoma Embrionario+ Teratoma inmaduro</b>		4	4.16%
<b>Carcinoma Embrionario+Teratoma Maduro</b>		4	4.16%
<b>Disgerminoma+Senos endodérmicos</b>	1		1.04%
<b>Senos endodérmicos+Carcinoma embrionario+Teratoma inmaduro</b>		4	4.16%
<b>Carcinoma embrionario+Coriocarcinoma</b>	1	3	4.16%
<b>Carcinoma embrionario+ Senos endodérmicos</b>	1	2	3.12%

#### *Tipo de tratamiento*

El 100 % de los tumores fueron tratados con cirugía que se realizó dentro de los primeros cinco días de diagnóstico, dependiendo del estadio clínico se complementó con quimioterapia, radioterapia o ambos.

Tipo de tratamiento	Prevalencia
QUIRÚRGICO	43.47
QUIRÚRGICO+QUIMIOTERAPIA CON ESQUEMA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO BEP (ETOPOSIDO, BLEOMICINA Y PLATINO)	49.99
QX+QT+RT	2.17
QX+RT	4.37

### *Marcadores tumorales*

Los marcadores tumorales en tumores germinales son esenciales para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento, a tal grado que su medición se relaciona con una muy alta sensibilidad y especificidad; siendo capaces de identificar tumores microscópicos no detectables por estudios de imagen.

A continuación, se presentan los casos donde se identificó elevación de los marcadores por estirpe histológica. El 78.26% de los seminomas elevaron la deshidrogenasa láctica, seguidos de la alfa fetoproteína en los tumores germinales mixtos con un 66.6%.

Marcador tumoral	Seminoma	Carcinoma embrionario	Senos endodérmicos	Disgerminoma	Teratoma inmaduro	Teratoma maduro	Tumores mixtos
Alfa fetoproteína		4	2				14
DHL	18	1	2	4	1	2	4
FβGCH		1		3	1	2	3

### *Nivel de riesgo*

El 81% de las mujeres diagnosticadas con tumor germinal se encontraban en un nivel de riesgo bajo, asociado principalmente al tipo histológico. El 72.5% de los hombres se ubicaron en la categoría de riesgo bajo de igual manera.

Nivel de Riesgo	Mujer	Hombre
Riesgo alto	8.5%	3.9%
Riesgo bajo	81%	72.5%
Riesgo intermedio	8.5%	23.6%
Total	100%	100%

*Condición y lugar de trabajo*

Condición de asegurado	Prevalencia
Trabajador	73.91
Esposa	13.04
Hijo	13.04

Lugar	Prevalencia
CAMPECHE	2.17
CENTRAL NORTE	4.35
COATZACOALCOS	4.32
COMALCALCO, TABASCO	2.17
CUERNAVACA	2.17
HCN	4.35
HCSAE	34.78
MINATITLÁN	2.17
NANCHITAL	2.17
PAPANTLA	2.17
PARAISO, TABASCO	2.17

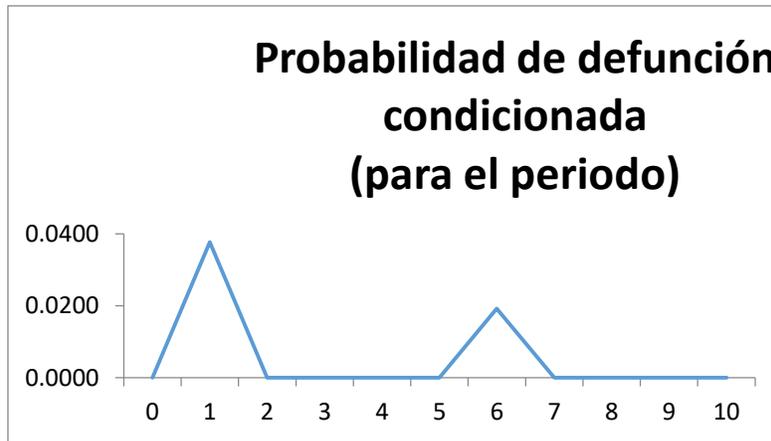
POZA RICA	4.35
PUEBLA	6.52
QUERETARO	2.17
REYNOSA	2.17
SALINA CRUZ	2.17
SAN MARTIN T. /PUEBLA	2.17
TAMAULIPAS	4.35
TLAQUEPAQUE	2.17
VILLAHERMOSA	8.69

### *Sobrevida global*

La sobrevida se calculó en 96 pacientes los cuales se siguieron en un periodo de 1, 3, 5, 7 y 10 años.

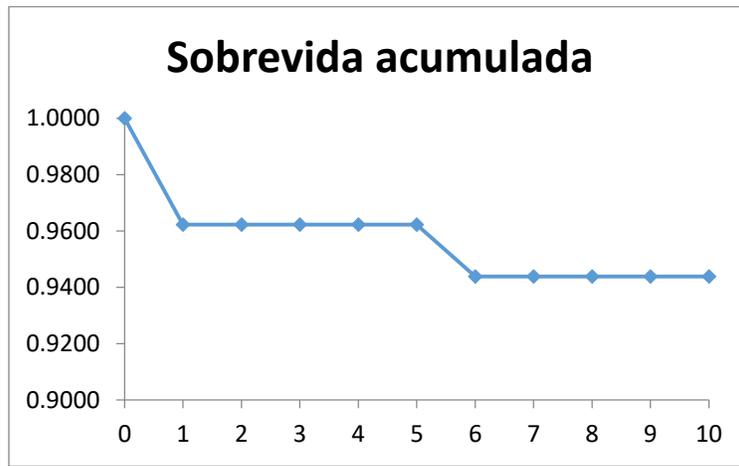
<b>1 año</b>	<b>96.88%</b>
<b>3 años</b>	96.63%
<b>5 años</b>	96.15%
<b>7 años</b>	95.24%
<b>10 años</b>	93.48%

En nuestro hospital fallecieron 2 pacientes masculinos y un femenino durante el primer año de diagnóstico, una cuarta defunción ocurrió al sexto año de vigilancia por una recaída de la enfermedad con mielosupresión secundaria a la quimioterapia. A continuación se presenta la probabilidad de defunción durante el primer año de diagnóstico, el cual fue el punto de mayor riesgo, teniendo un segundo pico al sexto año de diagnóstico.

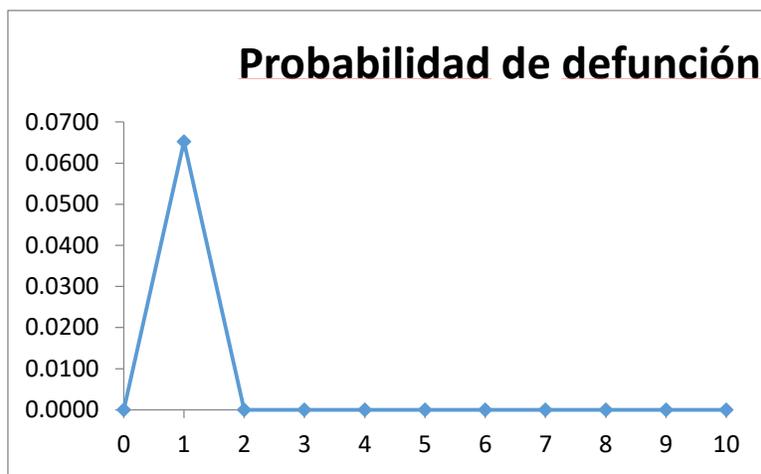


### Sobrevida tumores de testículo

La sobrevida de los pacientes estudiados disminuyó durante el primer año de diagnóstico al presentar 2 decesos, el primer paciente se clasificó como riesgo intermedio, masculino de 68 años, el cual abandonó el tratamiento, muriendo por evolución natural de la enfermedad. El segundo paciente se trató de un masculino de 18 años el cual se presentó con metástasis a sistema nervioso sin respuesta a tratamiento. A los 6 años de diagnóstico se presentó un tercer deceso, un masculino de 31 años el cual se presenta con recurrencia de la enfermedad a nivel peritoneal, su defunción fue durante el tratamiento.



## Sobrevida tumores germinales de ovario



Durante el primer año de diagnóstico fallece una femenina de 47 años al presentarse con un estadio IV de disgerminoma anaplásico.

## Discusión

Los tumores germinales en los adultos son poco frecuentes, representan el 1% a 1.5% de las neoplasias en hombres y el 0.5% de los tumores en mujeres. En esta revisión se registraron 96 pacientes con tumores germinales, de los cuales obtuvimos una supervivencia global de 96.88% a 1 año, mayor que la reportada en la literatura. La mayor prevalencia de pacientes con tumores germinales se ubicó entre los 31 a 40 años; afectando con mayor frecuencia a los hombres, con una afectación de predominio en testículo derecho. Hasta el 30% de los pacientes masculinos tenían 2 meses de evolución con síntomas, siendo el aumento de volumen la causa principal de consulta médica en hombres. El seminoma clásico fue la estirpe histológica pura más prevalente, mientras que el teratoma maduro fue en las mujeres. Sin embargo, de manera global la estirpe más común fueron los tumores germinales mixtos. El 100% de nuestros pacientes fueron tratados con cirugía durante los primeros 5 días de diagnóstico.

Los marcadores serológicos son clave diagnóstica para el clínico, 18 de 23 pacientes con diagnóstico de seminoma elevaron DHL (deshidrogenasa láctica). En pacientes con tumores germinales mixtos, el 100% elevaron algún marcador tumoral.

El 73.91% de los pacientes eran trabajadores, y el 54% de los pacientes se trataron en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad. El hospital recibió 34.54% de éstos casos como referencia.

La sobrevida de los pacientes con tumores germinales en la población de PEMEX fue mayor que en estudios realizados en hospitales como Gea González y Hospital General de México.

#### 15. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Ali A, Sayed H, Salem M, Hamdy M, Farok A. Clinicopathological pattern and outcome of pediatric malignant ovarian germ cell tumors: South Egypt Cancer Institute experience. *J Pediatr Surg*. 2018;53(4):837-840. doi:10.1016/j.jpedsurg.2017.08.022
2. Boop FA. Germ cell tumors. *J Neurosurg Pediatr*. 2010;6(2):123-124. doi:10.3171/2009.12.PEDS09480
3. Camarena-Reynoso HR, Ariza-Villaro P, Mata MP, Leos-Acosta CA, Shuck-Bello CE, Cantellano-Orozco M, Vázquez-Ortega LS, Andrade-Platas JD, Fernández-Carreno A, Morales-Montor JG, Pacheco-Gahbler C, Calderón-Ferro F. Análisis de sobrevida en cáncer de testículo en 18 años. *Rev Mex Urol* 2008;68(5):262-267
4. Chahoud J, Zhang M, Shah A, Lin SH, Pisters LL, Tu SM. Managing seminomatous and nonseminomatous germ cell tumors. *Curr Opin Oncol*. 2018;30(3):181-188. doi:10.1097/CCO.0000000000000446
5. Chung P, Warde P. Testicular cancer: germ cell tumours. *BMJ Clin Evid*. 2016;2016:1807. Published 2016 Jan 7.
6. Dorssters LCJ, Gillis AJM, Stoop H, et al. Molecular heterogeneity and early metastatic clone selection in testicular germ cell cancer development. *Br J Cancer*. 2019;120(4):444-452. doi:10.1038/s41416-019-0381-1
7. Euscher ED. Germ Cell Tumors of the Female Genital Tract. *Surg Pathol Clin*. 2019;12(2):621-649. doi:10.1016/j.path.2019.01.005
8. Fankhauser CD, Sander S, Roth L, Beyer J, Hermanns T. Improved survival in metastatic germ-cell cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(2):347-351. doi:10.1093/annonc/mdx741
9. Fukawa T, Kanayama HO. Current knowledge of risk factors for testicular germ cell tumors. *Int J Urol*. 2018;25(4):337-344. doi:10.1111/iju.13519
10. Galvez-Carvajal L, Sanchez-Muñoz A, Ribelles N, et al. Targeted treatment approaches in refractory germ cell tumors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;143:130-138. doi:10.1016/j.critrevonc.2019.09.005
11. Horwich A, Shipley J, Huddart R. Testicular germ-cell cancer [published correction appears in *Lancet*. 2006 Apr 29;367(9520):1398]. *Lancet*. 2006;367(9512):754-765.
12. Hu T, Fang Y, Sun Q, et al. Clinical management of malignant ovarian germ cell tumors: A 26-year experience in a tertiary care institution [published correction appears in *Surg Oncol*. 2019 Oct 25;32:1]. *Surg Oncol*. 2019;31:8-13.
13. Huang X, Zhang R, Mao Y, Zhou LF, Zhang C. Recent advances in molecular biology and treatment strategies for intracranial germ cell tumors. *World J Pediatr*. 2016;12(3):275-282. doi:10.1007/s12519-016-0021-2
14. Kawai T, Tanaka Y; Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. Clinical characteristics of testicular germ cell tumors in patients aged 50 years and older: A large-scale study from the Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. *Int J Urol*. 2017;24(2):124-128. doi:10.1111/iju.13268
15. Khan O, Winquist E, Ettler H, Power N. Late Relapse of Ovarian Germ Cell Tumour. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(10):1329-1332. doi:10.1016/j.jogc.2018.02.021

16. Kopp RP, Chevinsky M, Bernstein M, et al. Bilateral Testicular Germ Cell Tumors in the Era of Multimodal Therapy. *Urology*. 2017;103:154-160. doi:10.1016/j.urology.2016.10.018doi:10.1016/j.suronc.2019.08.006 doi:10.1016/S0140-6736(06)68305-0
17. Lavaud P, Baciarello G, Fizazi K. Principes de prise en charge des tumeurs germinales testiculaires métastatiques [Management of metastatic testicular germ cell tumors]. *Bull Cancer*. 2019;106(10):896-902. doi:10.1016/j.bulcan.2019.05.004
18. Landero-Huerta DA, Viguera-Villasenor RM, Yokoyama-Rebollar E, et al. Epigenetic and risk factors of testicular germ cell tumors: a brief review. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2017;22:1073-1098. Published 2017 Mar 1. doi:10.2741/4534
19. Lawaetz AC, Almstrup K. Involvement of epigenetic modifiers in the pathogenesis of testicular dysgenesis and germ cell cancer. *Biomol Concepts*. 2015;6(3):219-227. doi:10.1515/bmc-2015-0006
20. Lorch A. Management of Refractory Germ Cell Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:324-329. doi:10.1200/EDBK\_201189
21. Matei D, Brown J, Frazier L. Updates in the management of ovarian germ cell tumors. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013;10.1200/EdBook\_AM.2013.33.e210. doi:10.1200/EdBook\_AM.2013.33.e210
22. Miyai K, Ito K, Nakanishi K, Tsuda H. Cell-to-cell variation of chromosomal number in the adult testicular germ cell tumors: a comparison of chromosomal instability among histological components and its putative role in tumor progression. *Virchows Arch*. 2019;474(6):711-720. doi:10.1007/s00428-019-02560-6
23. Nasioudis D, Chapman-Davis E, Frey MK, Caputo TA, Witkin SS, Holcomb K. Prognostic significance of residual disease in advanced stage malignant ovarian germ cell tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(3):554-559. doi:10.1136/ijgc-2018-000013
24. Nasioudis D, Frey MK, Chapman-Davis E, Caputo TA, Holcomb K. Fertility-preserving surgery for advanced stage ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol*. 2017;147(3):493-496. doi:10.1016/j.ygyno.2017.10.010
25. Nechushkina IV, Karseladze AI. *Vopr Onkol*. 2015;61(2):239-243.
26. Newton C, Murali K, Ahmad A, et al. A multicentre retrospective cohort study of ovarian germ cell tumours: Evidence for chemotherapy de-escalation and alignment of paediatric and adult practice. *Eur J Cancer*. 2019;113:19-27. doi:10.1016/j.ejca.2019.03.001
27. Oliva E, Garcia-Miralles N, Vu Q, Young RH. CD10 expression in pure stromal and sex cord-stromal tumors of the ovary: an immunohistochemical analysis of 101 cases. *Int J Gynecol Pathol*. 2007;26(4):359-367. doi:10.1097/PGP.0b013e318064511c
28. Oing C, Giannatempo P, Honecker F, Oechsle K, Bokemeyer C, Beyer J. Palliative treatment of germ cell cancer. *Cancer Treat Rev*. 2018;71:102-107. doi:10.1016/j.ctrv.2018.10.007
29. Oing C, Seidel C, Bokemeyer C. Therapeutic approaches for refractory germ cell cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(4):389-397. doi:10.1080/14737140.2018.1450630
30. Paffenholz P, Salem J, Borgmann H, et al. Testicular Cancer on the Web-an Appropriate Source of Patient Information in Concordance with the European Association of Urology Guidelines?. *J Cancer Educ*. 2018;33(6):1314-1322. doi:10.1007/s13187-017-1249-9
31. Rajpert-De Meyts E, Daugaard G, Almstrup K, et al. Increasing international efforts to understand and conquer testicular germ cell cancer. *Andrology*. 2015;3(1):1-3. doi:10.1111/andr.12010
32. Reddy Ammakannavar N, Matei D, Abonour R, Einhorn LH. High-dose chemotherapy for recurrent ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2015;33(2):226-227. doi:10.1200/JCO.2014.59.4325
33. Red Nacional de Registro del Cáncer. Instituto Nacional de Cancerología. <https://www.redcancer.mx/index.php>

34. Robertson JA, Sanday K, Nicklin J. Malignant ovarian germ cell tumours in the post-menopausal population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2019;59(2):285-287.
35. Shpunt I, Leibovici D, Ikher S, et al. Spermatogenesis in Testicles with Germ Cell Tumors. *Isr Med Assoc J*. 2018;20(10):642-644.
36. Simone CG, Markham MJ, Dizon DS. Chemotherapy in ovarian germ cell tumors: A systematic review. *Gynecol Oncol*. 2016;141(3):602-607.  
doi:10.1016/j.ygyno.2016.02.007doi:10.1111/ajo.12897
37. Skakkebaek NE. A Brief Review of the Link between Environment and Male Reproductive Health: Lessons from Studies of Testicular Germ Cell Cancer. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(4):240-246.  
doi:10.1159/000443400
38. Suarez-Ibarrola R, Abufaraj M, Shariat SF. Intermediate and long-term complications associated with adjuvant chemotherapy for stage I germ cell tumor patients. *Curr Opin Urol*. 2018;28(5):485-490. doi:10.1097/MOU.0000000000000527
39. Torres-Lobatón A. Tumores malignos de células germinales del ovario. Estado actual de su diagnóstico y tratamiento [Malignant ovarian germ cell tumors. Current status of diagnosis and treatment]. *Ginecol Obstet Mex*. 2014;82(3):177-187.
40. Tourne M, Radulescu C, Allory Y. Tumeurs germinales du testicule : caractéristiques histopathologiques et moléculaires [Testicular germ cell tumors: Histopathological and molecular features]. *Bull Cancer*. 2019;106(4):328-341. doi:10.1016/j.bulcan.2019.02.004
41. Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol*. 2005;18 Suppl 2:S61-S79. doi:10.1038/modpathol.3800310
42. Young RH. Sex cord-stromal tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems. *Mod Pathol*. 2005;18 Suppl 2:S81-S98.  
doi:10.1038/modpathol.38003