



Tumor germinal no seminomatoso primario mediastinal metastásico en ventana de curación con terapia multimodal

Metastatic primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumor in the window of cure with multimodal therapy

Stella Martínez^{1,2,3}, Carlos Carvajal^{2,3}, Oscar Guevara^{2,4}, Sergio Cervera^{2,5}, Yuly Ramírez^{2,6}, Leonardo Rojas^{2,3}, Juan Zuluaga⁷, Andrés F. Cardona^{1,3}, Vaneza Ávila^{1,2}, Natalia Sánchez^{1,2}, Jairo Zuluaga^{2,3*}

¹Instituto de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC)

²Grupo de Investigación GIGA, CTIC/Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

³Unidad Funcional Clínica Tumores Torácicos, Centro de Tratamiento e Investigación sobre cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC)

⁴Unidad Funcional Clínica Tumores Gastrointestinales, Centro de Tratamiento e Investigación sobre cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC)

⁵Unidad Funcional Clínica Tumores de Mama y Tejidos Blandos, Centro de Tratamiento e Investigación sobre cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC)

⁶Patología Clínica Tumores Genitourinarios, Centro de Tratamiento e Investigación sobre cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC)

⁷Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia

Aceptado: 22 mayo 2025

Publicado: 18 noviembre 2025

*Correspondencia: Jairo Zuluaga. jzuluaga@fctic.org

Resumen

Los tumores de células germinales (TCGs) seminomatosos y no seminomatosos se originan principalmente en el tejido gonadal de pacientes jóvenes sin comorbilidades y con una alta expectativa de vida. El 15% de estos tumores pueden aparecer en diversas localizaciones a lo largo del rafe y acompañarse de síntomas severos que amenazan agudamente la vida de los pacientes; los tumores de localización mediastinal tienen un comportamiento biológico agresivo y un peor pronóstico por lo que un alto índice de sospecha clínica y un abordaje diagnóstico expedito son de capital importancia para reducir las complicaciones agudas e incrementar las probabilidades de curación. Se presenta el caso de un hombre de 31 años con diagnóstico de TCG primario mediastinal bultoso y compromiso metastásico a hígado y tejidos blandos con complicaciones cardiovasculares y falla ventilatoria que es tratado con quimioterapia de inducción y múltiples cirugías para el manejo de las masas tumorales residuales.

Palabras clave: Tumor de células germinales. Tumor mediastinal. Tumor no seminomatoso.

Abstract

Seminomatous and non-seminomatous germ cell tumours (GCTs) arise primarily from the gonadal tissue of young patients with no comorbidities and a high life expectancy. 15% of these tumors arise in multiple locations along the raphe, with accompanying severe, life-threatening symptoms. The mediastinal tumours have aggressive biological behaviour and a worse prognosis, so a high index of clinical suspicion and an expeditious diagnostic approach are paramount to reduce acute complications and increase the chances of a cure. We present the clinical case of a 31-year-old man diagnosed with a bulky primary mediastinal GCT with liver and soft tissue metastatic involvement and with cardiovascular complications and respiratory failure. He was treated with induction chemotherapy and multiple surgeries to remove residual mass.

Keywords: Germ cell tumors. Mediastinal tumor. Non-seminomatous tumor.

Introducción

Los tumores de células germinales (TCGs) abarcan un grupo heterogéneo de tumores derivados de células germinales pluripotenciales con capacidad de diferenciación hacia múltiples líneas tisulares. Se dividen en TCG seminomatosos y no seminomatosos. Estos últimos incluyen diversos tipos celulares, como el carcinoma embrionario, el coriocarcinoma, los tumores del saco vitelino y el teratoma¹. Tradicionalmente, los teratomas se han clasificado como maduros e inmaduros; sin embargo, la cuarta edición de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) los define como teratomas post-puberales y prepuberales, según se deriven o no de las neoplasias de células germinales *in situ*, privilegiando así la biología tumoral sobre características meramente morfológicas².

Más del 90% de los TCGs se originan en las gónadas y solo entre el 5 y el 10% emergen del mediastino anterior³. Otras localizaciones menos frecuentes a lo largo de toda la línea media incluyen pineal/supraselar, retroperitoneal y sacro coccígeo. Un porcentaje muy amplio ocurre en hombres entre los 20 y 40 años, mientras que solo se describen casos de TCG no seminomatosos mediastinales en mujeres de forma extremadamente infrecuente.

La patogénesis de los TCG extragonadales es aún elusiva. Se han planteado diferentes hipótesis mutuamente excluyentes vinculándolos como tumores derivados de células germinales primordiales

que detienen su migración a lo largo de la cresta urogenital durante el desarrollo embrionario o, en contraposición, como células germinales transformadas a nivel gonadal con migración reversa, así como un origen derivado del timo^{4,5}. Los tumores no seminomatosos de origen mediastinal, tienen un curso biológico más agresivo, una mayor incidencia de elementos del saco vitelino y se asocian con neoplasias hematológicas con anomalías citogenéticas compartidas que derivan en un peor pronóstico oncológico⁶.

La incidencia de síndromes genéticos asociados con el desarrollo de TCG es relativamente baja, sin embargo, existe una diferencia incremental en los de localización mediastinal. Adicionalmente, existe un riesgo significativo de desarrollar TCG testiculares metacrónicos en aquellos hombres con TCG extragonadales, con un riesgo acumulativo a 10 años del 6,2%⁷. El síndrome Klinefelter (KF; 47, XXY) se asocia con mayor riesgo de TCG, particularmente de localización mediastinal explicando hasta un tercio de los casos. Se ha recomendado un bajo umbral para iniciar estudios radiológicos en esta población de pacientes, así como considerar análisis genéticos en todos los hombres con TCG mediastinales para reducir el subdiagnóstico de KF⁸.

De forma convencional, el diagnóstico requiere de una biopsia por punción o abierta de la lesión mediastinal. Sin embargo, en circunstancias apremiantes debe considerarse instaurar tratamiento sistémico intrahospitalariamente y de emergencia

antes de obtener un diagnóstico histopatológico por la presentación de síntomas severos. En estos casos, el patrón de distribución de la enfermedad y los marcadores tumorales constituyen ayudas fundamentales. Aunque es improbable que un tumor mediastinal sea una metástasis de un tumor primario testicular, se recomienda una evaluación clínica y ecográfica testicular para todos los pacientes con tumores extragonadales⁹.

Durante la evaluación histopatológica, la mayoría de los TCG extragonadales pueden diferenciarse claramente de un carcinoma pobremente diferenciado. En ciertas circunstancias, cuando el diagnóstico histopatológico no es definitivo, es obligatorio excluir etiología hematolinfóide considerando que aun los tumores pobremente diferenciados con distribución de la línea media responden a la quimioterapia. Por consiguiente, aun los carcinomas pobremente diferenciados mediastinales y retroperitoneales deben tratarse como TCG, especialmente en hombres menores de 50 años¹⁰.

Los marcadores tumorales Alfa fetoproteína (AFP) y beta gonadotropina coriónica humana (β -hCG) se encuentran elevados hasta en el 85% de los TCG extragonadales no seminomatosos. Niveles elevados de AFP denotan la presencia de componentes no seminomatosos aunque estos no sean evidentes en el reporte inicial de la biopsia. Niveles marcadamente elevados de β -hCG (>1.000 mUI/ml) pueden también indicar la presencia de elementos no seminomatosos por lo que en ambas circunstancias se cataloga el tumor como mixto para propósitos pronósticos y terapéuticos¹⁰. La ausencia marcadores tumorales elevados no excluye completamente la posibilidad de un TCG. Cerca del 10% de los pacientes cursan con valores normales.

Las manifestaciones clínicas dependen de la velocidad de crecimiento tumoral, del órgano comprimido u obstruido; en consecuencia, los teratomas prepuberales del mediastino frecuentemente son diagnosticados como incidentalomas. En el otro espectro

de la enfermedad, la mayoría de los pacientes con TCG no seminomatosos debutan con síntomas respiratorios bajos, dolor o síndrome de vena cava superior. Diversos síndromes paraneoplásicos pueden acompañar a los TCG independientes del sitio primario¹¹. La presencia de ginecomastia, el hipertiroidismo o la tormenta tiroidea pueden ocurrir, especialmente, ante la presencia de coriocarcinoma que secreta grandes cantidades de hCG.

Mientras que el tratamiento de los teratomas prepuberales mediastinales es exclusivamente quirúrgico, con un excelente pronóstico vital; los TCG no seminomatosos mediastinales son agresivos, a menudo con metástasis sincrónicas¹² y se clasifican como de pobre riesgo. Los tumores seminomatosos se clasificarán como de riesgo intermedio o bajo, de acuerdo con la presencia o no de metástasis extrapulmonares^{13,14}. Para la vasta mayoría de los casos se requiere un tratamiento multimodal consistente en quimioterapia de inducción, seguido por cirugía para la resección de la enfermedad residual.

El seminoma primario mediastinal es tratado de acuerdo al grupo de riesgo, y las opciones de quimioterapia de inducción incluyen cisplatino/ etopósido (EP) por 4 ciclos o bleomicina/ etopósido/ cisplatino por 3 ciclos (BEP). Los TCG no seminomatosos mediastinales deben recibir quimioterapia BEP o etopósido/ ifosfamida/ cisplatino (VIP) por 4 ciclos con un seguimiento exhaustivo de la función pulmonar¹⁰. La mayoría de los pacientes con TCG no seminomatosos tienen enfermedad medible al final de la quimioterapia de inducción; de forma análoga a los tumores seminomatosos del testículo, los pacientes con enfermedad residual mayor a 3 cm requieren valoración por el grupo de cirugía de tórax. El abordaje quirúrgico tiene un rol preponderante en el manejo con intención curativa en ambos escenarios. Posterior al manejo quirúrgico no se recomienda quimioterapia adicional, si la evaluación histopatológica revela teratoma o necrosis. En caso de identificar tumor seminomatoso viable, dos ciclos adicionales de quimioterapia son recomendados¹⁰.

Descripción del caso

Se describe el caso de un hombre de 31 años, sin antecedentes patológicos, quien consulta en mayo del 2024 por un cuadro clínico de cuatro semanas de síntomas constitucionales asociados a fiebre y expectoración purulenta. La evaluación radiológica revela la presencia de una masa de aspecto tumoral de 16x17x19 cm a nivel mediastinal, que compromete los dos tercios inferiores del hemitórax izquierdo, nódulos pulmonares bilaterales de aspecto metastásico, así como neumonía post obstructiva. La evaluación tomográfica del abdomen y pelvis evidenció metástasis hepática múltiple. Recibe manejo antibiótico y se realiza una biopsia percutánea de la masa pulmonar izquierda. Es remitido a un centro de alta complejidad para el diagnóstico y manejo de cáncer. El reporte de patología revela compromiso por un tumor bifásico de comportamiento incierto. Se establece el diagnóstico clínico de un tumor de células germinales no seminomatoso primario mediastinal (cT4N0M1S2) por el patrón de enfermedad radiológico y la elevación de los marcadores tumorales AFP y β -hCG (Figura 1).

Se inicia manejo con quimioterapia sistémica con protocolo VIP en la unidad de cuidados intensivos por la coexistencia de falla ventilatoria hipoxémica y fibrilación auricular no valvular derivados de la compresión del cardio mediastino, logrando control de las complicaciones, mejoría clínica y descenso gradual de los marcadores tumorales tras un pico de la AFP posterior al primer ciclo de VIP. Posterior al cuarto ciclo de quimioterapia, administrado con adecuada densidad de dosis, se realizaron imágenes de reevaluación que evidenciaron enfermedad estable de acuerdo con los criterios RECIST 1.1, con persistencia de la masa sólida (25 × 20 × 18 cm) que compromete todo el hemitórax izquierdo. Además, se identificaron lesiones hepáticas de gran tamaño en relación con enfermedad metastásica: una en el lóbulo hepático izquierdo de 14 × 9 × 14 cm, otra en el segmento IV de 12 × 13 × 9,8 cm y una pequeña lesión en el segmento II de 2 cm. Como hallazgos adicionales, se evidenció una lesión intermuscular en la pared abdominal izquierda y una lesión lítica en el manubrio esternal, sin masa de tejidos blandos, de reciente aparición (Figura 2).

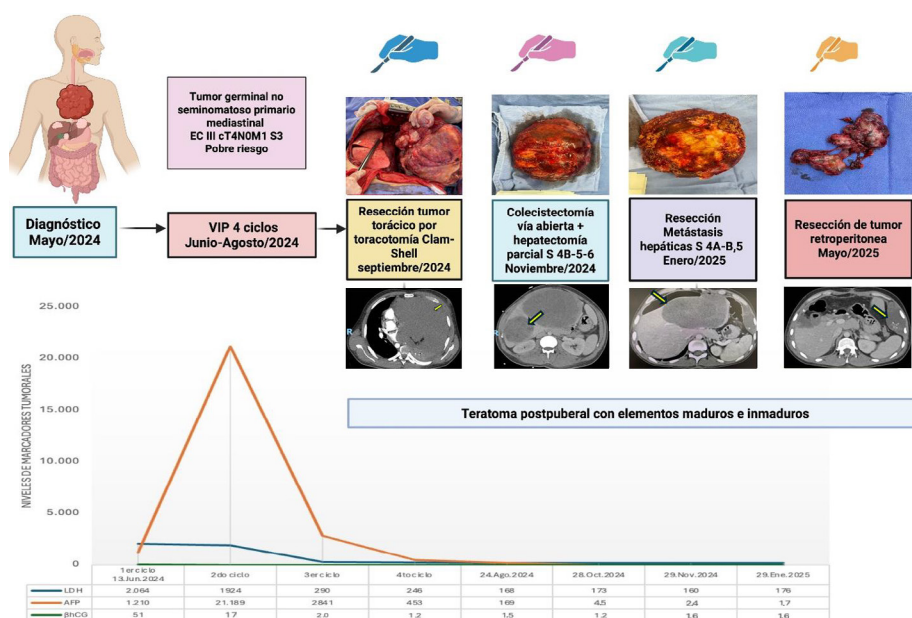


Figura 1. Línea de tiempo que muestra la evolución de la enfermedad incluyendo las diversas intervenciones terapéuticas realizadas desde 2024.

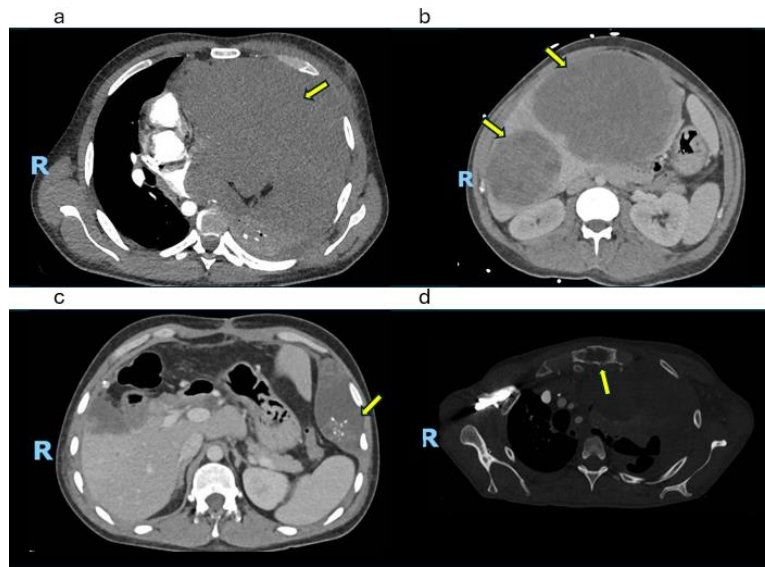
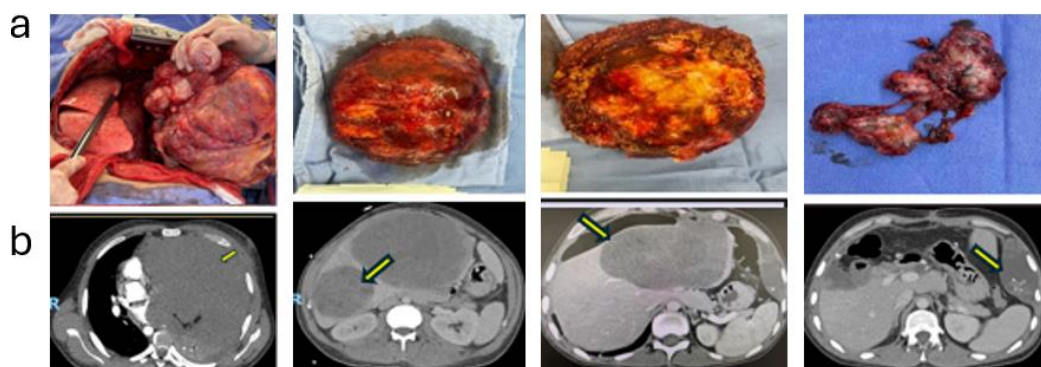


Figura 2. Tomografía axial computarizada. **a.** Corte axial en tomografía de tórax. Masa voluminosa que ocupa dos tercios inferiores del hemitórax izquierdo desplazando el mediastino visceral. **b.** Metástasis hepáticas voluminosas. **c.** Masa retroperitoneal izquierda. **d.** Lesión blástica de aspecto metastásico en manubrio esternal.

El paciente es llevado a un primer tiempo quirúrgico en septiembre de 2024 por toracotomía Clam-Shell lográndose la resección de las lesiones mediastinales (peso 3,7 kg y dimensiones 32 x 26 x 14 cm); en 3 tiempos quirúrgicos adicionales se realiza colecistectomía abierta más hepatectomía parcial por metástasis en segmentos 4, 5, 6 (noviembre de 2024), hepatectomía parcial con resección de masas adicionales en segmentos 5 y cuña en segmento 2 (enero de 2025) y resección de lesión retroperitoneal compatible con implante tumoral en mayo de

2025 (**Figura 3**). El reporte anatomopatológico de las resecciones quirúrgicas resalta la presencia de teratoma postpuberal con elementos maduros e inmaduros (**Figura 4**).

Durante el seguimiento, el paciente presenta una adecuada evolución clínica, los marcadores tumorales continúan disminuyendo y retornan a valores normales en noviembre de 2024, permaneciendo negativos hasta la publicación del caso clínico. En las tomografías de seguimiento no se aprecian



Figuras 3. a. Aspecto macroscópico de los especímenes resecaados. **b.** Aspecto radiológico de las lesiones.

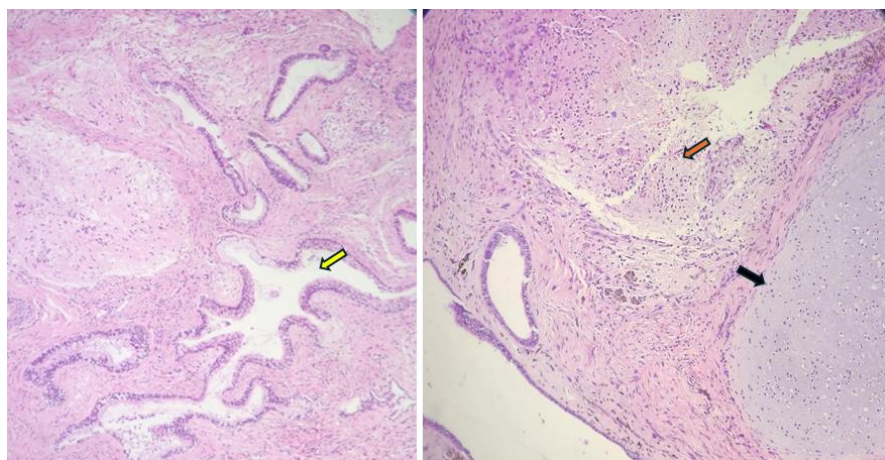


Figura 4. Hallazgos histopatológicos de la resección tumoral de las lesiones torácicas, hepáticas y retroperitoneal (Hematoxilina eosina, X100). Compromiso por neoplasia de células germinales de tipo teratoma post-puberal. La flecha amarilla muestra el componente glandular, la flecha naranja muestra el tejido neural, la flecha negra muestra cartílago inmaduro.

lesiones de reciente aparición y permanece estable la lesión esternal lítica que será manejada con cirugía o radioterapia ablativa esterotáxica de acuerdo con la evolución del paciente.

Discusión

Los TCGs no seminomatosos frecuentemente debutan con complicaciones mecánicas derivadas del tumor primario y metástasis multifocal. Un bajo umbral de sospecha clínica y la evaluación multidisciplinaria temprana durante el ingreso hospitalario inicial son factores determinantes para impactar los desenlaces oncológicos de alto valor y reducir el riesgo de progresión de complicaciones potencialmente fatales. Una vez se inicia el manejo de las urgencias oncológicas, importante es la evaluación de los parámetros hematológicos dada la correlación existente entre los tumores germinales extragonadales y la coexistencia de anormalidades hematológicas que pueden hacerse evidentes al diagnóstico, o en los análisis seriados post quimioterapia. Los pacientes con estas alteraciones exhiben un pobre desenlace oncológico¹⁵.

Las definiciones contemporáneas de la OMS ocasionalmente suponen dificultades en la aplicabilidad de las guías de práctica clínica, dado que estas

suelen definir los teratomas como maduros e inmaduros en lugar de pre y postpuberales. El teratoma maduro es el TCG más comúnmente encontrado en el mediastino, representando entre el 60 y 70%, con un comportamiento biológico benigno que deriva en un manejo exclusivamente quirúrgico³.

El tratamiento multimodal en el seno de las juntas multidisciplinarias y en centros de referencia es fundamental para optimizar los desenlaces oncológicos de estos pacientes dado que permiten el abordaje desde múltiples disciplinas clínico/quirúrgicas y la articulación de las múltiples intervenciones a menudo requeridas¹⁶. Los protocolos de quimioterapia disponibles para la inducción son homólogos a las opciones en tumores germinales testiculares¹⁷; sin embargo, en pacientes con tumores primarios mediastinales, la elección del protocolo de quimioterapia debe considerar el requerimiento de cirugía torácica agresiva en una alta proporción de pacientes. Algunos centros evitan el uso de bleomicina por su capacidad de concentrarse en el tejido pulmonar e inducir estrés oxidativo masivo, muerte de células alveolares que promueven cambios inflamatorios y fibrosis pulmonar¹⁸. Adicionalmente, un análisis retrospectivo de 255 pacientes con tumores no seminomatosos primarios mediastinales que

fueron llevados a cirugía, demostró una mayor incidencia de síndrome de distrés respiratorio agudo postoperatorio en pacientes que recibieron bleomicina (14,8%) comparado con 2,6% en quienes recibieron protocolos libres de bleomicina¹⁹. Otras series retrospectivas han mostrado resultados conflictivos, por lo que se deben considerar variables adicionales relacionadas con el síndrome como el volumen de líquidos infundidos y la cantidad de oxígeno suplementario requerido^{20,21}.

La cirugía tiene un rol fundamental dado que la mayoría de los pacientes presentan masas residuales, a menudo bultosas; en un análisis retrospectivo de pacientes con TCG mediastinales tratados en el Instituto Nacional de Cancerología en Colombia (83% con tumores no seminomatosos), la supervivencia global (SG) a 3 años incrementó del 26% al 59% en aquellos pacientes que fueron llevados a resección de la masa residual posterior a la quimioterapia²². Otras series retrospectivas han ratificado la significancia pronóstica del tratamiento quirúrgico de consolidación²³. El manejo quirúrgico debe considerarse aún en pacientes con incremento en los valores de marcadores tumorales o ante progresión de la enfermedad^{3,24}; el uso de quimioterapia de salvamento ha demostrado pobres resultados en este grupo de pacientes²². La escisión quirúrgica de todas las masas residuales es una meta que debe perseguirse en los pacientes; las masas residuales pueden contener TCG viable que condiciona recaídas tempranas; adicionalmente los teratomas pueden crecer a lo largo del tiempo así como tienen un potencial de desarrollar tumores secundarios de tipo somático.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Contribución de autoría

Los autores certifican haber contribuido de igual manera con el material científico e intelectual, análisis de datos y redacción del manuscrito.

Responsabilidades éticas

Los autores confirman haber obtenido consentimiento informado de los pacientes sujetos de investigación en humanos, de acuerdo con los principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki.

Referencias

1. Vasdev N, Moon A, Thorpe AC. Classification, epidemiology and therapies for testicular germ cell tumours. *Int J Dev Biol* [Internet]. 2013;57(2-4):133-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23784823/> [Consulta: 20 mayo 2025]
2. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of tumours of the urinary system and male genital organs—Part A: Renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* [Internet]. 2016;70(1):93-105. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26935559/> [Consulta: 20 mayo 2025]
3. Kesler KA, Einhorn LH. Multimodality treatment of germ cell tumors of the mediastinum. *Thorac Surg Clin* [Internet]. 2009;19(1):63-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19288821/> [Consulta: 20 mayo 2025]
4. McKenney JK, Heerema-McKenney A, Rouse RV. Extragonadal germ cell tumors: pathologic features, clinical prognostic variables, and differential diagnosis. *Adv Anat Pathol*. 2007;14:69-92.
5. Oosterhuis JW, Looijenga LHJ. Mediastinal germ cell tumors: many questions and perhaps an answer. *J Clin Invest* [Internet]. 2020;130(12):6238-41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33196463/> [Consulta: 19 mayo 2025]
6. Nichols CR, Roth BJ, Heerema N, Griep J, Tricot G. Hematologic neoplasia associated with primary mediastinal germ-cell tumors. *N Engl J Med* [Internet]. 1990;322(20):1425-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2158625/> [Consulta: 20 mayo 2025]
7. Hartmann JT, Fossa SD, Nichols CR, Droz JP, Horwich A, Gerl A, et al. Incidence of metachronous testicular cancer in patients with extragonadal germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2001;93(22):1733-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11717334/> [Consulta: 19 mayo 2025]
8. Bonouvrie K, van der Werff ten Bosch J, van den Akker M. Klinefelter syndrome and germ cell tumors: review of the literature. *Int J Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2020;2020(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33005196/> [Consulta: 19 mayo 2025]

9. Bohle A, Studer UE, Sonntag RW, Scheidegger JR. Primary or secondary extragonadal germ cell tumors? *J Urol* [Internet]. 1986;135(5):939–43. Disponible en: <https://www.auajournals.org/doi/pdf/10.1016/S0022-5347%2817%2945930-1> [Consulta: 19 mayo 2025]
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) [Internet]. 2024. Disponible en: <https://www.nccn.org/home/member-> [Consulta: 19 mayo 2025]
11. Hammami MB, Rezk M, Dubey D. Paraneoplastic neurologic syndrome and autoantibody accompaniments of germ cell tumors. *Handb Clin Neurol* [Internet]. 2024;200:431–45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38494295/> [Consulta: 20 mayo 2025]
12. Fizazi K, Culine S, Droz JP, Kramar A, Théodore C, Ruffié P, et al. Primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors: results of modern therapy including cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 1998;16(2):725–32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9469363/> [Consulta: 20 mayo 2025]
13. Beyer J, Collette L, Sauvé N, Daugaard G, Feldman DR, Tandstad T, et al. Survival and new prognosticators in metastatic seminoma: results from the IGCCCG-update consortium. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39(14):1553–62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33729863/> [Consulta: 20 mayo 2025]
14. Gillissen S, Sauvé N, Collette L, Daugaard G, de Wit R, Albany C, et al. Predicting outcomes in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT): results from the IGCCCG update consortium. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39(14):1563–74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33822655/> [Consulta: 20 mayo 2025]
15. Hartmann JT, Nichols CR, Droz JP, Horwich A, Gerl A, Fossa SD, et al. Hematologic disorders associated with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2000;92(1):54–61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10620634/> [Consulta: 20 mayo 2025]
16. Okasako J, Bernstein C. Multidisciplinary tumor boards and guiding patient care: the AP role. *J Adv Pract Oncol* [Internet]. 2022;13(3):227–30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35663167/> [Consulta: 20 mayo 2025]
17. Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, Nichols CR, Crawford ED, Vogelzang N, et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup trial. *Cancer* [Internet]. 2003;97(8):1869–75. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12673712/> [Consulta: 20 mayo 2025]
18. Mohammed SM, Al-Saedi HFS, Mohammed AQ, Amir AA, Radi UK, Sattar R, et al. Mechanisms of bleomycin-induced lung fibrosis: a review of therapeutic targets and approaches. *Cell Biochem Biophys* [Internet]. 2024;82(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38955925/> [Consulta: 20 mayo 2025]
19. Kesler KA, Stram AR, Timsina LR, Turrentine MW, Brown JW, Einhorn LH. Outcomes following surgery for primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors in the cisplatin era. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2021;161(6):1947–59.e1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32446546/> [Consulta: 20 mayo 2025]
20. Caso R, Jones GD, Bains MS, Hsu M, Tan KS, Feldman DR, et al. Outcomes after multidisciplinary management of primary mediastinal germ cell tumors. *Ann Surg* [Internet]. 2021;274(6):E1099–107. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31977510/> [Consulta: 20 mayo 2025]
21. Ranganath P, Kesler KA, Einhorn LH. Perioperative morbidity and mortality associated with bleomycin in primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumor. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016;34(36):4445–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27621392/> [Consulta: 20 mayo 2025]
22. Vallejo-Yepes C, Carvajal-Fierro CA, Brugés-Maya R, Beltrán J, Buitrago R, Beltrán-Jimenez R, et al. Survival outcomes of patients with mediastinal germ cell tumors: experience of a cancer center in South America. *Front Oncol* [Internet]. 2022;11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35047390/> [Consulta: 20 mayo 2025]
23. Huang TH, Hung GY, Weng TF, Wang FM, Lee CY, Lin DT, et al. Surgical treatment confers prognostic significance in pediatric malignant mediastinal germ cell tumors. *Cancer* [Internet]. 2022;128(23):4139–49. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36223226/> [Consulta: 20 mayo 2025]
24. Radaideh SM, Cook VC, Kesler KA, Einhorn LH. Outcome following resection for patients with primary mediastinal nonseminomatous germ-cell tumors and rising serum tumor markers post-chemotherapy. *Ann Oncol* [Internet]. 2009;21(4):804–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19889611/> [Consulta: 20 mayo 2025]