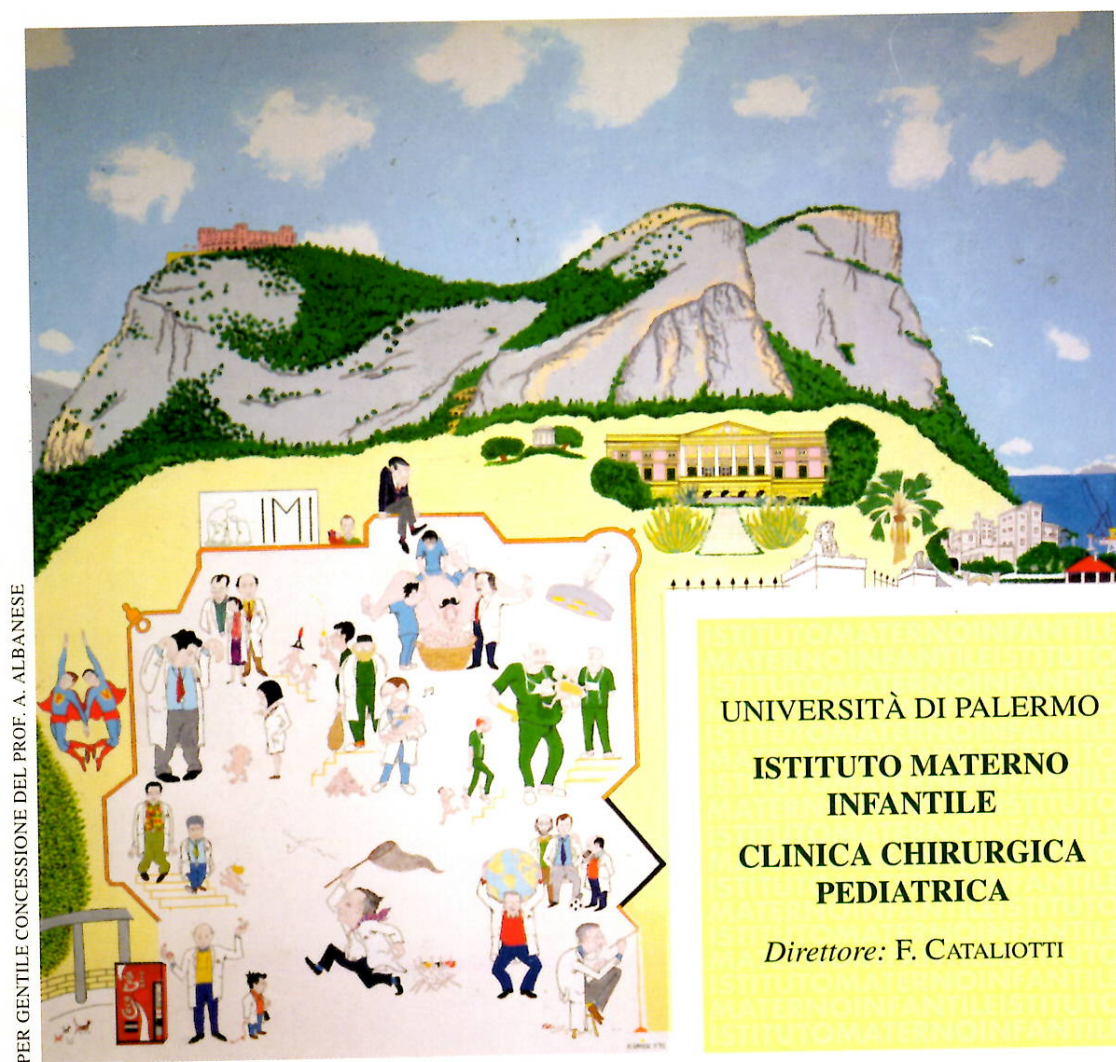


72nd COURSE: SURGICAL PAEDIATRIC PATHOLOGY RECENT TRENDS ON DIAGNOSIS, BIOTECHNOLOGY, TREATMENT - 4th COURSE



Erice, 9-14 Marzo 1994

ETTORE MAJORANA CENTRE FOR SCIENTIFIC CULTURE

INTERNATIONAL SCHOOL OF MEDICAL SCIENCES

I Tumori a Cellule Germinali in Età Pediatrica

M. Lo Curto*, G. Provenzano, M.R. Di Pace (*), F. Siracusa (*)

Istituto di Pediatria – Clinica Chirurgica Pediatrica ()
Università di Palermo*

I tumori germinali (TCG), che riconoscono la loro origine nella "cellula germinale totipotente", sono classificabili tenendo conto del momento differenziativo durante il quale le cellule subiscono l'input neoplastico (tumori germinali maligni) o quello proliferativo (tumori germinali benigni – teratomi), prima o dopo l'inizio della fase di maturazione gonadica (tumori seminomatosi, tumori non seminomatosi).

1. **I tumori seminomatosi**, derivanti dalla cellula germinale già avviata verso la linea gonadica; sono più frequentemente a localizzazione ovarica (disgerminomi), del mediastino anteriore, della regione pineale, del testicolo, spesso del testicolo ritenuto;
2. **I tumori non seminomatosi**, sono espressione di un input neoplastico o proliferativo, che può colpire le cellule germinali prima della loro differenziazione extraembrionaria (Carcinoma embrionale, Corioncarcinoma, Yolk sac tumor) o successivamente, con esito in forme benigne (cisti epidermoide, dermoide, **teratoma**) o in forme maligne (teratocarcinoma).

I teratomi, espressione di una proliferazione abnorme di tessuti embrionari, possono presentare o meno una componente gliale o immatura e vengono classificati dal grado 0 al grado 3 a seconda dell'entità di tale componente.

E' da rilevare che sono frequenti le forme miste dei suddetti tumori; circa il 30% delle forme maligne contiene infatti una componente teratomatosa.

Un aspetto biologico importante di questi tumori è il fatto che secernono alfa fetoproteina (AFP) e/o la frazione beta della gonadotropina corionica (BHCG), che si rilevano nel siero dei pazienti. La riduzione dell'attività neoplastica si manifesta con dimezzamento e progressiva riduzione fino alla regressione completa di tali markers.

Dal 1° gennaio 1991 è stato attivato un Protocollo nazionale di diagnosi e cura dei TCG in età pediatrica con gli obiettivi di:

* Hanno contribuito alla casistica:

S. Bagnulo (BA), G. Bernini (FI), G. Cecchetto (PD), B. De Bernardi (GE), E. De Grazia (PA), T. De Laurentis (RM), S. Di Benedetto (CT), M.T. Di Tullio (NA), A.M. Fagnani (MI), L. Felici (AN), M. Lo Cascio (PA), P. Macchia (PI), F. Massolo (MO), N. Santoro (BA), P. Tamaro (TS), R. Targhetta (CA).

- costituire una casistica italiana multicentrica dei TCG in età pediatrica;
- approfondire la storia naturale dei TCG;
- costituire un archivio anatomico-patologico dei TCG in età pediatrica;
- promuovere un trattamento uniforme nei vari Centri.

Procedimenti diagnostici all'esordio

Esame clinico e rilevamento dei comuni parametri di laboratorio, quali emocromo, VES, esami biochimici di funzionalità epatica e renale, determinazione sierica dell'AFP, della B-HCG, della LDH.

Diagnostica strumentale

Ecografia, TAC c/o RMN della regione interessata dalla massa tumorale.

Intervento chirurgico di asportazione della massa, se resecabile; di biopsia se il tumore non è asportabile. Per gli stadi IV: biopsia del tumore primitivo o di una metastasi o resezione del tumore primitivo, se possibile.

Stadiazione

E' stata adottata la stadiazione del protocollo SFOP 86, modificata (Tabella 1).

Stadio I	Tumore asportato completamente, senza metastasi
Stadio II	a) Tumore con estensione loco-regionale, ma asportato completamente; linfonodi negativi b) Tumore con estensione loco-regionale, ma asportato completamente; linfonodi positivi
Stadio III	a) Resezione con residui microscopici; linfonodi positivi o negativi b) Resezione con residui macroscopici; linfonodi positivi o negativi; tumori ovarici; ascite tumorale c) Biopsia chirurgica, tumore non resecabile
Stadio IV	Presenza di metastasi a distanza

Tabella 1 – Stadiazione post-chirurgica

Valutazione della risposta al trattamento

- **Risposta completa:** scomparsa di tutti i segni di malattia e negativizzazione dei marker;
- **Risposta parziale:** riduzione > 50% della somma dei prodotti dei due maggiori diametri perpendicolari di tutte le lesioni misurabili, con progressiva riduzione dei marker;
- **Mancata risposta:** persistenza dei valori elevati dei marker con persistenza o aumento della massa tumorale o comparsa di nuove lesioni.

Trattamento

Teratoma maturo: resezione completa e precoce della massa (compresa l'asportazione del coccige nei tumori a sede sacrococcigea);

Teratoma immaturo, sede testicolare, tutti i gradi o extratesticolare, grado I: resezione completa della massa;

Teratoma immaturo sede extratesticolare, grado II, III: resezione completa, seguita da 4 cicli di chemioterapia (CT), secondo lo schema A (Tabella II).

Vinblastina	mg. 3/mq/die x 3
Actinomicina D	mg. 0.5/mq/die x 3
Ciclofosfamide	mg. 800/mq/die x 1

Tabella 2 – Chemioterapia. Schema A

In tutti i casi di teratoma i pazienti vengono controllati con esame clinico ed ecografico ogni 3 mesi per i primi 2 anni; ogni 6 mesi per i successivi 3 anni.

Tumori a cellule germinali maligni non seminomatosi: se il tumore è resecabile, si procede all'asportazione chirurgica; **sede testicolare, stadio I:** nessuna terapia precauzionale; **se non si è avuta riduzione dei marker, se il tumore ha sede extratesticolare, stadio I e II, o sede testicolare, stadio II:** dopo la resezione chirurgica è prevista CT, secondo lo schema B (Tabella 3) x 2; **stadio III a, b, c:** il trattamento è riportato nella Tabella 4. **Stadio IV:** il trattamento è riportato nella Tabella 5.

Seminomi gonadici, stadio I: solo chirurgia; **stadio I extragonadici e gonadici, stadio II:** chirurgia + radioterapia, **stadi III e IV:** stesso trattamento delle forme non seminomatose.

Carboplatino	mg 400/mq/die	gg. 1-2
VP 16	mg 150/mq/die	gg. 1-2

21 gg.

Ifosfamide	gr 3/mq/die	gg. 1-2
Vincristina	mg 1,5/mq/die	g. 1, 8
Actinomicina	mg 1,5/mq/die	g. 1

Tabella 3 – Chemioterapia. Schema B

Risultati

Dal 1° gennaio 1991 al 31 dicembre 1993, sono stati registrati 90 pazienti, osservati in 15 Centri italiani. 41 sono di sesso maschile e 49 di sesso femminile. L'età dei pazienti è compresa fra la nascita e 14 anni (mediana 5,4 anni). Sede del tumore primitivo: regione sacrococcigea i 35 casi, ovaio in 17, testicolo in 15, collo in 5, mediastino in 2, retroperitoneo in 2, occhi in 1, cavo orale in 1.

Teratoma maturo

46 pazienti, 23 maschi e 23 femmine.

Sede del tumore: regione sacrococcigea in 21 casi, ovaio in 5, collo in 3, mediastino in 2, retroperitoneo in 2, testicolo in 15, occhio in 1.

Resezione chirurgica completa: 44/46 casi. In un paziente non è stata eseguita resezione del coccige, nell'altro è riasto residuo macroscopico, dopo l'intervento.

Decorso: il paziente con teratoma s.c. alla nascita, in cui non è stato asportato il coccige, ha presentato una recidiva locale, costituita da teratoma con elementi maligni, 6 mesi dopo l'intervento: questo paziente si trova in remissione completa a più di 14 mesi, dopo essere stato trattato con 2 cicli di CT (schema B), dopo il secondo intervento chirurgico. Gli altri pazienti sono liberi da malattia con un periodo di osservazione variabile da 4 a 32 mesi (mediana 12 mesi).

Teratoma immaturo

13 pazienti, 6 maschi e 7 femmine.

Grado istologico: grado I: nessun caso, Grado II: 10, grado III: 3.
Sede: sacrococcige: 4, ovaio: 5, testicolo: 2, Collo: 1, cavo orale: 1.
Resezione chirurgica completa: 13/13 casi.

Decorso: due pazienti hanno presentato recidiva locale; la recidiva in sede ovarica, era costituita da tessuto maturo, quella in sede sacrococcigea da tessuto maligno: entrambi i pazienti sono vivi senza malattia, rispettivamente dopo 4 e 14 mesi dall'intervento e dal ciclo di CT, nel caso della recidiva maligna. Gli altri pazienti sono vivi senza malattia, con un periodo di osservazione da 5 a 29 mesi (mediana 24 mesi).

Seminoma

4 pazienti, 1 maschio e 3 femmine. Il paziente con seminoma testicolare è perso al controllo dopo la resezione chirurgica; un'altra paziente, con disgerminoma ovarico, è persa al controllo, dopo la diagnosi di recidiva osservata 6 mesi dopo la diagnosi. Gli altri due sono vivi senza malattia dopo 5 e 6 mesi.

Tumori a cellule germinali maligni non seminomatosi (TCGMNS)

27 pazienti, inclusi i 2 casi di recidiva maligna da teratoma maturo e da teratoma immaturo.

Dei 27 pazienti, 2 non sono valutabili per il decorso, perchè troppo recenti; uno, che aveva presentato alla nascita un tumore del seno endodermico del collo, stadio IIIc, è morto per sepsi durante il I ciclo di CT; un paziente con tumore sacrococcigeo ha presentato resistenza al trattamento ed è morto per progressione di malattia 8 mesi dopo la diagnosi; 2 pazienti, con tumore sacrococcigeo, hanno presentato recidiva locale: uno è morto per progressione di malattia, malgrado il trattamento "di salvataggio", l'altro è stato perso al controllo. 20 dei 25 pazienti valutabili (80%) sono vivi liberi da malattia, con un periodo di osservazione compreso tra 9 e 33 mesi (mediana 14 mesi).

Discussione

Sono stati registrati nel protocollo 90 pazienti in 3 anni, di cui 31 affetti da forme maligne. Al Centro Raccolta Dati sono stati registrati 56 casi di TCG maligni, quindi si evince che il Protocollo ha raccolto in un'unica casistica il 56% dei pazienti affetti; per quanto riguarda i "teratomi non maligni", ne sono stati registrati 19 casi al CRD e 59 in Protocollo.

La sede più frequentemente interessata è stata la regione sacrococcigea e, per le forme maligne, la sede testicolare.

Più della metà dei casi era costituita da "forme non maligne" (teratoma maturo ed immaturo), mentre rare sono state le forme seminomatose.

E' da rilevare la potenziale malignità dei teratomi, sia maturi che immaturi, il che costituisce uno dei principali problemi di questo tipo di tumore, più volte segnalato in letteratura (1, 2, 3): si raccomanda la completa escissione chirurgica del tumore, compresa l'asportazione del coccige, nel caso di tuori a sede sacrococcigea: è nota infatti la notevole potenzialità proliferativa del tessuto teratomatoso (2, 4) e la possibilità di trasformazione maligna dello stesso (1, 3). Tuttavia, è da rilevare la possibilità di recidiva di un tumore completamente asportato (1, 3, 5, 6). Howkins e Coll., in considerazione di questa osservazione, hanno eseguito la revisione istologica dei vetrini alla diagnosi di esordio di 6 casi di recidiva maligna in pazienti operati per teratoma maturo o immaturo: hanno trovato focolai microscopici di tessuto maligno, tranne che in un paziente in cui, peraltro, il teratoma sacrococcigeo era stato asportato senza coccigectomia: tali focolai microscopici maligni non sempre sono predttivi di recidiva maligna, ma certamente indicano un'alta probabilità di rischio di malignità; per tale motivo gli utori raccomandano una revisione istopatologica minuziosa dei teratomi non maligni ed una sorveglianza clinica e strumentale molto attenta di questi pazienti, in modo da rilevare molto precocemente le recidive ed instaurare un trattamento ottimale. I nostri due casi di recidiva maligna si riferiscono a teratoma immaturo in sede sacrococcigea, operati in modo radicale, compresa la resezione del coccige e, rispettivamente di un teratoma maturo a sede sacrococcigea, in cui non era stato asportato il coccige; la diagnosi tempestiva nei due casi ed il trattamento adeguato hanno permesso la remissione della malattia.

Tali dati fanno ritenere assolutamente giustificata l'indicazione del protocollo di una stretta e prolungata osservazione dei pazienti affetti da teratoma "non maligno".

L'osservazione dell'altro caso di recidiva, costituita da tessuto teratomatoso maturo, dopo il trattamento chirurgico e chemioterapico di un teratoma immaturo dell'ovaio, è un'ulteriore dimostrazione della notevole capacità proliferativa di questi tumori, che continuano a crescere anche in seguito ad asportazione apparentemente radicale e a CT che, evidentemente, non ha alcuna azione sul tessuto teratomatoso.

Resta aperto, tuttavia, il problema delle opportunità del trattamento chemioterapico nei teratomi immaturi: la questione risulta controversa: molti Autori non ritengono necessario il trattament chemioterapico (7), altri, invece, hanno adottato tale trattamento nei loro Protocolli (8): in alcune forme di teratoma ad alto grado di immaturità, soprattutto se in sede sacrococcigea e se non resecati in moo completo, è più frequente osservare recidive, se non è stato eseguito un trattamento chemioterapico (Gobel,

comunicazione personale). E' possibile, quindi, che in futuro ci si avvalga della CT soltanto in alcuni casi selezionati di teratoma immaturo.

Per quanto riguarda i risultati del trattamento nei pazienti con TCGMNS, si è rilevata notevole tossicità del trattamento stesso in età neonatale, in cui peraltro il tessuto maligno era molto esteso e non era possibile l'asportazione chirurgica.

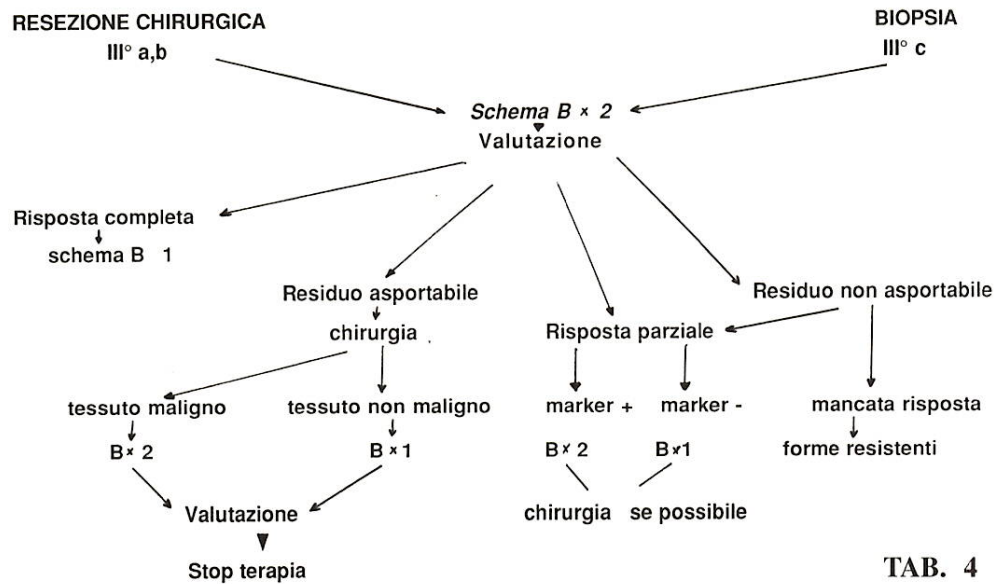
Per quanto riguarda li altri pazienti, si può rilevare l'inefficacia del trattamento adottato in 3 dei 10 pazienti con tumore in sede sacrococcigea: si ipotizza, quindi, l'adozione di un trattamento diverso nei pazienti con tumore sacrococcigeo, in cui spesso non si riesce ad ottenere la radicalità della rimozione chirurgica e, quindi, il controllo locale del tumore.

E' da considerare, infine, come i pazienti con TCGMNS in sede testicolare, stadio I, abbiano una sopravvivenza libera da malattia, con una mediana di osservazione di +25 mesi, senza l'uso di terapia adiuvante, dati ormai acquisiti da numerose osservazioni, che dimostrano come è possibile curare un'eventuale recidiva con gli stessi schemi e gli stessi risultati del tumore all'esordio.

Bibliografia

1. **Hawkins E. et al.:** Occult malignancy in neonatal sacrococcygeal teratomas. A report from combined Pediatric Oncology Group and Children's Cancer Group Study. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, Vol. 15, No 4, 1993.
2. **Lo Curto M. et al.:** Teratomi infantili: osservazioni su 87 casi. *Riv. Ital. Ped.*, 15, 268, 1989.
3. **Ein S.H. et al.:** Malignant sacrococcygeal teratoma, endodermi sinus tumor (yolk sac tumor) in infants and children: a 32 year review. *J. Pediatr. Surg.*, 20, 473, 1985.
4. **Christopher S.C.:** The growing teatoma syndrome. *Cancer*, 50, 1629, 1982.
5. **Howkins E.P. et al.:** Non seminomatous malignant germ cell tumor in childhood: a review of 89 cases from the Pediatric Oncology group (POG). *Cancer*, 58, 2579, 1986.
6. **Roney R.B. et al.:** Treatment strategy for infants with malignant sacrococcygeal teratoma. *J. Pediatr. Surg.*, 16, 573, 1981.
7. **Mann J.R. et al.:** III Germ Cell Tumor Conference. *Leeds, Sept. 1993.*
8. **Gobel U. et al.:** Malignant non testicular germ cell tumors. *Monograph. Paed.*, 18, 327, 1986.
9. **Mann J.R. et al.:** Results of the U.K.C.G.S. Group's Malignant Germ Cell Tumor Studies. *Cancer*, 63, 1657, 1989.

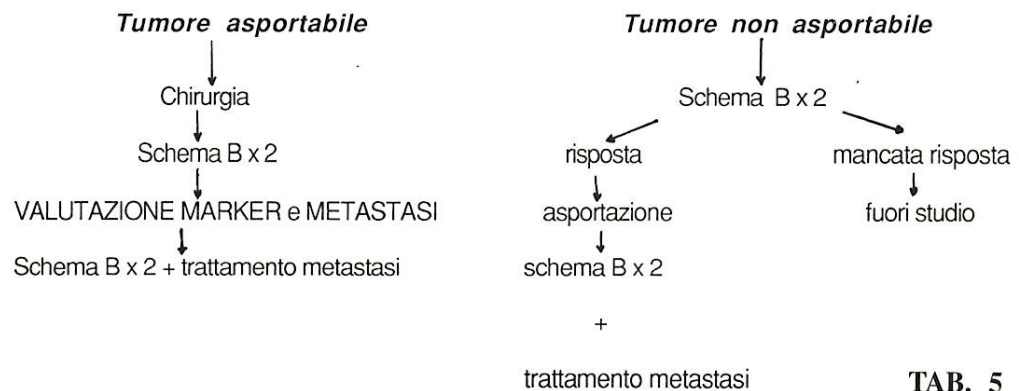
T.C.G.M.N.S.
Stadio III° a,b,c



TAB. 4

TUMORI A CELLULE GERMINALI IN ETA' PEDIATRICA

STADIO IV°



TAB. 5