



ETTORE MAJORANA CENTRE
FOR SCIENTIFIC CULTURE
INTERNATIONAL SCHOOL
OF MEDICAL SCIENCES

ERICE
22-30 OCTOBER
1990

50th Course:
Surgical
Paediatric
Pathology
Recent Trends
on Diagnosis,
Biotechnology,
Treatment
II Course

F. Cataliotti
Director of the Course
Head Clinica Chirurgica
Pediatrica
Palermo University

I TUMORI A CELLULE GERMINALI: CLINICA E TERAPIA

I Tumori a Cellule Germinali (TCG), gruppo eterogeneo di neoplasie conosciute sino a qualche tempo fa con il termine generico di Teratomi, riconoscono come origine comune la Cellula Germinale Primordiale, capace di una vasta gamma di differenziazioni.

Gli studi embriologici ed anatomopatologici hanno consentito di chiarire le origini e di classificare queste neoplasie in diversi tipi istologici, benigni o maligni, riconducibili essenzialmente al momento differenziativo, durante il quale la cellula primordiale viene colpita rispettivamente o dall'imput proliferativo (teratomi) o da quello neoplastico (TCG Maligni) (Tab. 1).

I TCG Maligni rappresentano il 3% delle neoplasie solide maligne dell'età pediatrica ed interessano quasi esclusivamente le prime tre decadi di vita, con picco di incidenza in età neonatale ed in quella pre-puberale.

In epoca neonatale la forma più frequente è rappresentata dal teratoma in sede sacrococcigea, mentre per le età successive la sede maggiormente interessata è la gonadica, seguita dalle altre lungo la via di migrazione caudocraniale della cellula germinale primitiva (S.C: retroperitoneo, mediastino, cranio etc.).

Queste neoplasie sono caratterizzate dalla produzione di sostanze (Markers) che, opportunamente ricercate e dosate, acquisiscono notevole importanza diagnostica e prognostica:

— aFP (alfa-feto-proteina): è una proteina prodotta dal fegato durante la vita fetale che di norma alla nascita presenta elevati valori, decrescenti con il passare dei mesi (9-12), ma che nel 90% dei casi di TSE e nel 70% di Ca Embrionario è dosabile ad alte concentrazioni sieriche.

— bHGC (frazione beta della Gonadotropina Corionica): è elevata nel 70% dei TCG maligni ed in quasi tutti i casi di Corioncarcinoma.

* Clinica Pediatrica Università di Palermo

** Clinica Chirurgica Pediatrica Istituto Materno Infantile
Università di Palermo

La presentazione clinica è in rapporto alla sede; localizzazioni al capo o a quella sacrococcigea sono chiaramente evidenti come tumefazioni di varie dimensioni, spesso bernoccolute, di consistenza duro-elastica anche in rapporto alla struttura (cistica o meno).

In sede testicolare la presenza di tumefazione a carico della gonade o più frequentemente un aumento di dimensioni della stessa, sono i segni clinici spesso di riscontro fortuito. La presenza di patologie associate come l'idrocele o di fatti acuti come la torsione del funicolo, possono da un lato indurre il sospetto diagnostico ma più frequentemente sono causa di errata diagnosi.

Più difficile è la diagnosi di TCG in sede ovarica, a prescindere dai casi sottoposti ad intervento chirurgico per sospetta torsione dell'organo.

La presenza di una massa, di solito di dimensioni non eccezionali, è, anche in questa sede, un reperto casuale durante un esame obiettivo condotto per altri motivi.

In altri casi si può pervenire alla diagnosi per la presenza di sindromi particolari (pseudopubertà precoce, per es.) determinate da alcuni TCGM.

Per le altre sedi, in genere, l'approccio diagnostico è determinato dalla presenza di segni di compromissione degli organi vicini.

In ogni caso la clinica si avvale dell'apporto delle moderne metodiche diagnostiche per immagini (ecografia, TAC, RMN) in grado di dare indicazioni sulla sede della massa, sulla sua natura e struttura e sui rapporti che la stessa contrae con gli organi vicini nonché sulla presenza o meno di metastasi di TCG Maligni, che possono essere peraltro presenti sin dall'esordio.

TRATTAMENTO

La terapia del TCG varia a secondo della forma istologica.

— **Teratomi Maturi:** il trattamento di elezione è la exeresi chirurgica che deve essere radicale anche per la capacità di trasformazione maligna dei residui di queste neoplasie; l'intervento deve essere precoce e con asportazione quindi di tutta la massa e, nel caso della sede sacrococcigea (localizzazione più frequente), anche del coccige.

I teratomi maturi possono presentare recidive anche molto tardive: la resezione della recidiva (scoperta ad un Follow up che deve necessariamente essere protratto per tempi lunghi) in linea di massima è bastevole per la guarigione.

— **Teratomi Immaturi:** questi tumori, se sono provvisti di molti focolai di tessuto embrionario, possono anche avere comportamento maligno: alcuni gruppi di studio ritengono opportuno un trattamento chemioterapico dopo la exeresi chirurgica.

— **TCG Maligni non seminomatosi:** in questi tumori è indicato il trattamento chemioterapico combinato alla asportazione della massa; è inoltre molto importante durante il Follow up il monitoraggio dei Markers nelle forme c.d. secernenti.

Il primo farmaco utilizzato è stato il Methotrexate, alla fine degli anni '50 (13); in seguito ne sono stati usati altri quali la Actinomicina-D, la Vinblastina, la Bleomicina e le Antracicline (14).

L'apporto del Cisplatino ha consentito di migliorare la prognosi con lunga sopravvivenza libera da malattia in circa il 70% dei casi (15, 16).

La chirurgia ha un ruolo fondamentale nei casi di tumore localizzato quale primo provvedimento terapeutico.

Nei tumori del testicolo, per esempio, la orchietomia radicale è il trattamento necessario (17).

Nei casi di impossibilità di exeresi radicale l'approccio chirurgico, limitato inizialmente alla biopsia, viene procrastinato a dopo gli opportuni cicli di Chemioterapia che, riducendo il volume della massa, potranno consentire una soluzione chirurgia radicale.

Da ricordare, in questi casi, la possibilità del c.d. «viraggio istologico» dei TCGM: infatti spesso il secondo studio istopatologico potrebbe evidenziare un istotipo diverso e/o una forma più matura, anche benigna (18, 19).

Nei TCGM che non rispondono al trattamento o che recidivano dopo una prima risposta, sono stati impiegati schemi molto aggressivi di chemioterapia, seguiti da trapianto di midollo osseo autologo (20, 21).

La prognosi del TCGMnS dipende, oltre che dal trattamento, dallo stadio di malattia e dalla sede (quella gonadica, per es., ha una prognosi migliore).

Alti valori di bHCG, aFP, LDH all'esordio, sembrano avere importanza quali predittori di cattiva prognosi, unitamente al reperto istologico di teratoma misto a focolai maligni di tipo germinale (22, 23).

— **Seminomi:** i seminomi, rari in età pediatrica, sono sensibili alla radioterapia (24).

Negli stadi avanzati è indicato il trattamento chemioterapico come per le forme non seminomatose (25).

Le forme localizzate alle gonadi, in stadio I, vengono trattate da molti Autori con il solo intervento chirurgico (26).

BIBLIOGRAFIA

- (1) VEROV S.F. et al.: Histological typing of ovarian tumors. Internat. Histological classification of tumors — N. 9 WHO Geneve 1973.
- (2) MILLER R.W. et al.: U.S. Childhood cancer deaths by cell types (1960-1968) — J. Pediatr. 85, 644, 1974.
- (3) BENY C.S. et al.: Teratoma in infancy and childhood: a review of 91 cases. J. Path. 98: 241, 1969.
- (4) ALTAMAN R.P. et al.: Sacrococcygeal teratoma: Academic of pediatrics surgical section surgery 1973 — J. Ped. Surg. 9, 389, 1974.
- (5) GUNDRY S.R. et al.: Cervical teratomas in the newborn — J. Ped. Surg. 18/4: 382, 1983.
- (6) AGOZZINO L. et al.: Intrapericardial teratoma in the newborn — Int. J. Cardiol. 5: 21, 1984.
- (7) MILLS R.P. et al.: Teratomas of the head and neck in infancy and childhood — Int. J. Pediatr. Otorhinolaringol. 8/2: 177, 1984.
- (8) CHRISTOPHER S.C.: The Growing teratoma syndrome — Cancer 50: 1629, 1982.
- (9) DONNELAN W. et al.: Benign et malignant sacrococcygeal teratomas — Ped. Surg. 64: 834, 1968.
- (10) MAHOUR G.H. et al.: Teratomas in infancy and childhood: Experience with 81 cases — Surgery 76: 309, 1974.
- (11) LO CURTO et al.: Teratomi infantili: Osservazioni su 87 casi — Riv. It. Ped. 15/3: 223, 1989.
- (12) GOBEL U. et al.: Malignant non testicular germ cell tumors — Monogr. Paed. 18, 327, Karger Basel 1986.
- (13) LI M.C. et al.: Effect of Methotrexate upon coriocarcinoma and corioadenoma — Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 96: 361, 1956.
- (14) SAMUELS M.L. et al.: Vinblastine in the management of testicular cancer. — Cancer 25: 1009, 1970.
- (15) EINHORN L.H. et al.: Chemotherapy of disseminated testicular cancer: a random prospective study — Cancer 46: 1339, 1980.
- (16) WILLIAMS S.D. et al.: Etoposide salvage therapy for refractory germ cell tumors: an update — Cancer Treat. Rev.: 67-71, 1982.
- (17) FLAMANT F. et al.: Optimal treatment of clinical stage yolk sac tumor of the testis in children — J. Ped. Surg. 21, 2, 1986.
- (18) HOSKIN P. et al.: Prognostic factors in Stage I Non Seminomatous Germ Cell Testicular Tumours managed by orchietomy and surveillance: implications for adjuvant chemotherapy. — J. Clin. Oncol. 4, 1031, 1986.
- (19) EINHORN L.H. et al.: Surgical resection in disseminated testicular cancer following chemotherapeutic cytoreduction — Cancer 48: 904, 1981.
- (20) EINHORN L.H.: Have new aggressive chemotherapy regimens improved results in advanced germ cell tumors? — Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 22: 477, 1986.
- (21) NICHOLS C.R. et al.: Dose-intensive chemotherapy in refractory germ cell cancer. — J. Clin. Oncol. 7: 932, 1989.
- (22) BOSL G.J. et al.: Alternating cycles of etoposide plus cisplatin and VAB-6 in the treatment of poor-risk patients with germ cell tumors. — J. Clin. Oncol. 3: 436, 1987.
- (23) AHMED T. et al.: Teratoma with malignant transformation in germ cell tumors in men. — Cancer 56: 860, 1985.
- (24) SMALLEY S.R. et al.: Radiotherapy as initial treatment for bulky stage II testicular seminomas. — J. Clin. Oncol. 3: 1333, 1985.

- (25) CLEMM C. et al.: Vinblastine — Ifosfamide — Cisplatin treatment of Bulky Seminoma. — Cancer 58: 2203-2207, 1986.
(26) RUSTIN G.J.S.: Managing malignant ovarian germ cell tumours. — Br. Med. J. 2: 869, 1987.

Tabella 1 — Embriologia e classificazione dei TGC

CELL. GERMINALE → Trasn. maligna → CA EMBRIONALE

→Diff. embrionale → Prolif. anorne → TERATOMI → Trasn. maligna
→ TERATOCA

→Diff. gonadica → Trasn. maligna → SEMINOMA

→Diff. extra-embr. → Trasn. maligna → CORIONCA — YST
