Il ruolo della chirurgia nel trattamento dei tumori germinali in età pediatrica: analisi dello studio cooperativo «AIEOP TCG '91»


Authors analyze the preliminary results of the first multicentric cooperative study on Germ Cell Tumors in childhood (TCG '91). From January to December 1991, 30 patients with extracranial Germ Cell Tumors (TCG) were observed in several Italian Centres of Pediatric Oncology and Pediatric Surgery. The aim of this paper is to analyze the role of surgery in the «TCG '91» report. Thirty children were evaluable for treatment. The histological types were: mature teratoma (47%), yolk sac tumor (23,3%), immature teratoma (13,3%), embryonal carcinoma (7%), seminoma (7%), others (2,4%). Twenty-nine patients, with benign or malignant tumors, were treated with primary surgery: twenty-four with radical excision and three with partial excision. The Authors discuss the role of the primary surgical procedure on the in the treatment of benign forms and of resectable malignant tumors; furthermore, the primary role of chemotherapy for unresectable malignant tumors is emphasized. Rass. It. Chir. Ped. Vol. 35 (2): 127-134, 1993.

Key Words: Pediatric neoplasms, Germ Cell Tumors.

INTRODUZIONE

I più recenti studi embriologici ed anatomo-patologici hanno consentito di chiarire le origini e di classificare i tumori a cellule germinali (TCG), gruppo abbastanza eterogeneo di neoplasie, conosciute fino a qualche anno fa genericamente con il nome di «teratomi», ad origine comune dalla cellula germinale primordiale, capace di differenziazioni lungo molteplici vie evolutive (Fig. 1).

La classificazione di queste neoplasie viene condotta con il momento differenziativo durante il quale la cellula viene colpita da un input prolifera-tivo (teratomi) o da quello neoplastico (TCG maligni) (1,3,9,10,11).

La rarità in età pediatrica (3% dei tumori soli-di), riscontrata nelle casistiche esaminate (5,10-12,14), e la constatazione di differenti atteggiamenti classificativi, diagnostici (6,2,5,15,16,17,18,21) e terapeutici (1,5), hanno indotto prima ad uno studio retrospettivo su queste neoplasie (1) e successivamente alla formulazione di un protocollo nazionale di diagnosi e cura che, approvato dalla Associazione Italiana di Emato-Oncologia Pediatrica (AIEOP), è stato attivato nel gennaio 1991 (TCG '91) (8).

Gli obiettivi principali dello studio «TCG '91» sono i seguenti:
1. Registrare tutte le neoplasie a cellule germinali, benigne e maligne, a sede extra-cranica, non trattate precedentemente, in pazienti da 0 a 14 anni;
2. Trattare in maniera uniforme tutti i casi;
3. Puntualizzare il ruolo dei markers biologici conosciuti (α-FP, β-HCG) nella diagnosi e nel follow-up;
4. Verificare l'ipotesi, riportata in letteratura, dell'impiego di altre sostanze come markers dei TCG (ferritina, LDH);
5. Omogeneizzare i dati riguardanti la diagnostica per immagini (Rx convenzionale, Ecografia, TAC, RMN, al fine di stabilire una possibile corrispondenza tra «imaging» ed istologia;
6. Valutare gli esiti della chemioterapia (CT) e delle sue complicanze (confronto tra farmaci, dosi);
7. Definire il ruolo della chirurgia, non soltanto nel trattamento delle forme benigne e delle maligne primitive, ma anche delle lesioni a

Università degli Studi di Palermo
Clinica Chirurgica Pediatrica - Istituto Materno-Infantile
* Gruppo di lavoro «Chirurgia Oncologica» della Società Italiana di Chirurgia Pediatrica
** Gruppo Cooperativo italiano sui TCG in età pediatrica
distanza, con una tattica estremamente conservativa, almeno nei tempi terapeutici iniziali;

8. Promuovere studi di citogenetica e di biologia molecolare, al fine di individuare, se presenti, alterazioni del corredo genetico, da porre in relazione con la neoplasia, come già realizzato per altri tipi di tumori solidi.

Lo scopo di questo lavoro è quello di valutare la risposta al protocollo e di esaminare il ruolo svolto dalla chirurgia, nonché il decorso, unitamente ai risultati, dei casi trattati durante il primo anno di attività.

**MATERIALI E METODI**

Dal gennaio al dicembre 1991 sono stati raccolti 31 casi di TCG in soggetti di età compresa tra 0 e 14 anni, 13 maschi e 18 femmine, osservati in diversi centri italiani (Fig. 2). Un paziente è stato escluso dallo studio perché affetto da neoplasia a sede intracraniaca.

La casistica raccolta, in totale accordo con quanto espresso in letteratura, ha evidenziato una netta prevalenza del teratoma maturo (47%), seguito dal tumore del seno endodermico o yolk sac tumor (23,3%), dal teratoma immaturo (13,3%), dal carcino ma embrionario (7%) e dal seminoma (7%); è stato inoltre registrato un caso di tumore maligno non seminomatoso ad istologia non ben definibile per la presenza di componenti delle varie architetture istologiche, rinvenibili in neoplasie a carico di stipiti cellulari che, ricordiamo, seguono una via evolutiva verso le strutture extraembrionarie o verso quelle embrionarie (Fig. 3). La casistica è stata valutata in rapporto alla sede primitiva del tumore, all’istologia in relazione alla sede, all’età alla diagnosi e allo stadio (Tab. I, II, III, IV). Lo scopo principale dello studio rimane comunque quello di individuare il migliore approccio terapeutico effettuato, considerando i risultati ottenuti (radicalità), il decorso ed eventuali danni anatomici e/o funzionali, se residui.

Il secondo obiettivo di questa iniziale valutazione è di quantizzare, nelle forme maligne ino-
perabili, il ruolo della CT, non solo nella citoriduzione ma anche, in alcuni casi, nella maturazione istologica.

Il trattamento chirurgico, previsto dal protocollo nei tempi pre e post-chemioterapia non mutlanti (chirurgia A e B, rispettivamente) ed eventualmente mutlanti (Chirurgia C), seguiva le seguenti indicazioni:

- eseresi chirurgica di prima istanza non demolitiva nelle forme sicuramente eradicabili;
- biopsia diagnostica, CT ed eventualmente chirurgia radicale (B), se possibile e ancora non demolitiva, nei casi non sottoponibili «ab initio» ad eseresi radicale.

Constatata inoltre l’estrema chemio e radio-sensibilità delle forme maligne, si ritenevano non necessari svuotamenti linfonodali radicali, quasi sempre indaginosi, tecnicamente non facili e non scervi da complicanze nel bambino, riservando la campionatura di alcune stazioni nei casi apparsi dubbi alle indagini preoperatorie, al fine di una corretta stadiazione.

La stadiazione proposta è riportata nella Tab. V.
Il ruolo della chirurgia...

T. Seno Endodermico 7

Teratoma immaturo 4

Ca embrionario 2

TCGMNS non definib. 1

Seminoma 2

Teratoma maturo 14

---

Fig. 3: Casistica TCG '91 - Istologia
Legenda: TCGMNS = Tumori a cellule germinali maligni non seminomatosi

<table>
<thead>
<tr>
<th>CASISTICA TCG '91 - Età diagnosi</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0-4 mesi</td>
</tr>
<tr>
<td>Teratoma maturo</td>
</tr>
<tr>
<td>Teratoma immaturo</td>
</tr>
<tr>
<td>TSE</td>
</tr>
<tr>
<td>Ca embrionale</td>
</tr>
<tr>
<td>TCGMNS non definitivo</td>
</tr>
<tr>
<td>Seminoma</td>
</tr>
<tr>
<td>TOTALE</td>
</tr>
</tbody>
</table>

---

RISULTATI

Il dato più confortante che emerge da un primo esame di questa casistica, in contrapposizione peraltro con i risultati del precedente studio retrospettivo, è relativo ad una certa omogeneità dell’approccio diagnostico e terapeutico. La

<table>
<thead>
<tr>
<th>CASISTICA TCG '91 - Stadiastazione</th>
</tr>
</thead>
</table>

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 ovarianici; ascite tumorale
- c. Biopsia chirurgica - Tumore non reseombile

Stadio IV
- Presenza di metastasi a distanza

---

<table>
<thead>
<tr>
<th>CASISTICA TCG '91 - Stadio</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Studio I</td>
</tr>
<tr>
<td>Teratoma maturo</td>
</tr>
<tr>
<td>TSE</td>
</tr>
<tr>
<td>Teratoma immaturo</td>
</tr>
<tr>
<td>Ca embrionale</td>
</tr>
<tr>
<td>TCGMNS non definitivo</td>
</tr>
<tr>
<td>Seminoma</td>
</tr>
<tr>
<td>TOTALE</td>
</tr>
</tbody>
</table>

---

130
valutazione dei markers biologici, l’espletamento delle indagini strumentali sono stati regolari in quasi tutti i centri.

Quattro pazienti alla diagnosi presentavano una malattia in stadio IV, con metastasi al fegato, al polmone, al mediastino e alla pleura (Tab. VI).

**TABELLA VI**

<table>
<thead>
<tr>
<th>CASISTICA TCG 91 - Sede - Metastasi</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>OVAIO -&gt; FEGATO</td>
</tr>
<tr>
<td>SACROCOCCIGE -&gt; FEGATO + POLMONE</td>
</tr>
<tr>
<td>SACROCOCCIGE -&gt; LN MEDIASTINO + PLEURA</td>
</tr>
<tr>
<td>SACROCOCCIGE -&gt; POLMONE</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Il trattamento chirurgico è stato condotto, nella maggior parte delle forme maligne, come previsto dal protocollo. Tutti i TCG benigni sono stati sottoposti ad eseresi radicale. Un neonato, affetto da una voluminosa neoplasia del collo con distress respiratorio che ha richiesto l’adeguato trattamento rianimatorio, è stato sottoposto ad agobiopsia, che ha consentito di porre diagnosi di tumore del seno endodermico (TSE) e di iniziare il trattamento chemioterapico.

La chirurgia (Tab. VII) è stata quindi espletata come «Chirurgia A» in 29 pazienti, con il ruolo di eseresi in 27 e di biopsia in 2 casi, a sede sacroccigea e a stadio IV (TSE). Dei 27 pazienti sottoposti ad eseresi, 24 hanno subito un intervento sicuramente radicale, con il conforto della negatività delle biopsie effettuate sulle zone limtrofe. Negli altri 3 casi, dei quali 2 a stadio IV (1 TSE sacrocciggeo e 1 TCG maligno ad istologia non ben definita dell’ovaio) ed 1 a stadio IIIb (seminoma ovarico), è stata effettuata una eseresi con residui macroscopici. Questi ultimi casi, con il loro decorso, pongono in risalto la riflessione sulla non opportunità del tentativo di eseresi di un tumore da valutare sicuramente non eradicabile dopo le indagini di «imaging» e da sottoporre quindi a semplice biopsia pre-CT.

Altro «errore» terapeutico, effettuato trascurando le precise indicazioni del protocollo, e per fortuna non gravato da sequele, è stato quello relativo al trattamento di un caso di teratoma a localizzazione sacro-coccigea, sottoposto ad eseresi radicale della massa, con conservazione del coccige, asportato successivamente in tempi brevissimi.

Le migliori risposte al protocollo si sono registrate nel trattamento delle forme testicolari, tutte sottoposte ad orchietomia con legatura alta del funicolo e rispettando le indicazioni del protocollo per quanto riguardava i linfonodi regionali in sede retroperitoneale; per questi era prevista una campionatura soltanto nei casi dubbi alle metodiche di imaging eseguite prima della terapia ed una asportazione nei casi che, positivi all’inizio, si fossero rilevati resistenti alla CT eseguita dopo l’orchietomia. Una sola mortalità grava su questa casistica, da imputare ad una epatopatia acuta perinatalen; tutti gli altri pazienti sono vivi, con un follow-up al 31 dicembre 1991 variabile da 2 a 12 mesi.

La CT è stata ed è praticata nei casi e secondo gli schemi previsti dal protocollo (Tab. VIII, IX).

**TABELLA VIII**

<table>
<thead>
<tr>
<th>CASISTICA TCG 91 - Chemoioperapia - Schema A</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>VINBLASTINA</td>
</tr>
<tr>
<td>ACTINOMICINA D</td>
</tr>
<tr>
<td>CICLOFOSFAMIDE</td>
</tr>
<tr>
<td>TERATOMI IMMATURI</td>
</tr>
</tbody>
</table>

131
Il ruolo della chirurgia...

**TABELLA IX**  
**CASISTICA TCG 91 - Chemioterapia - Schema B**  

<table>
<thead>
<tr>
<th>Farmaco</th>
<th>Dose (mg/mq/die)</th>
<th>Durata (gg)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>CARBOPLATINO</td>
<td>400</td>
<td>1-2</td>
</tr>
<tr>
<td>VP16</td>
<td>150</td>
<td>1-2</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**TCG MALIGNI**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Farmaco</th>
<th>Dose (mg/mq/die)</th>
<th>Durata (gg)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>IFOSFAMIDE</td>
<td>3</td>
<td>1-2</td>
</tr>
<tr>
<td>VINCRISETINA</td>
<td>1,5</td>
<td>1,8</td>
</tr>
<tr>
<td>ACTINOMICINA</td>
<td>1,5</td>
<td>1</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**TABELLA X**  
**CASISTICA TCG 91 - Teratomi maturi (14 Casi)**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Componente</th>
<th>Caso</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>SEDE</td>
<td>Sacroccige 5</td>
</tr>
<tr>
<td>Testicolo</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>Mediastino</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>Ovaio</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>Collo</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Ocechio</td>
<td>1</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**DECORSO**  
Assenza di malattia 14

Periodo osservazione: 2-12 mesi

**TABELLA XI**  
**CASISTICA TCG 91 - Teratomi immaturi - 4 Casi (2 grado II - 2 grado III)**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Componente</th>
<th>Caso</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>SEDE</td>
<td>Ovaio 4</td>
</tr>
<tr>
<td>TRATTAMENTO</td>
<td>Chirurgia 1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Chirurgia + CT 3</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**DECORSO**  
R.C. 4

Periodo osservazione: 6-12 mesi

R.C. = Rimissione completa

Il decorso di questi primi 30 casi, per un periodo di osservazione da 2 a 12 mesi, è sintetizzato nelle Tab. X, XI, XII, XIII, relativamente ai teratomi maturi ed immaturi, alle forme maligne non seminomatose e a quelle seminomatose.

**DISCUSSIONE**

L’analisi del ruolo svolto dalla chirurgia in questi primi casi da ragione all’atteggiamento prudente e poco aggressivo, espresso dalle direttive chirurgiche del protocollo (3,10,11,13,19,20), nei confronti del ruolo svolto dalla CT nel trattamento delle forme maligne, abbastanza chemiosensibili mentre una primissima valutazione dell’andamento di due casi ad istologia maligna ad origine dal sacroccige e dall’ovaio con invasione della

**TABELLA XII**  
**CASISTICA TCG 91 - TCGM non seminomatosi - 10 Casi**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Stadio</th>
<th>Trattamento</th>
<th>Decorso</th>
<th>Periodo Osservazione</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>4 Testicolo</td>
<td>3 pz; 1 Chir</td>
<td>3 R.C.</td>
<td>11 m, 12m, 1 perso f. - up</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>1 pz; II Chir+CT</td>
<td>R.C.</td>
<td>12 m</td>
</tr>
<tr>
<td>2 Ovaio</td>
<td>1 pz; I Chir+CT</td>
<td>2 R.C.</td>
<td>2 m</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>1 pz; IV Chir+CT</td>
<td>R.C.</td>
<td>6 m</td>
</tr>
<tr>
<td>3 Sacroccige</td>
<td>IV Chir+CT</td>
<td>R.C.</td>
<td>12 m</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>2 pz Biopsia+CT</td>
<td>1 R.P. -&gt; R.C.</td>
<td>12 m</td>
</tr>
<tr>
<td>1 Collo</td>
<td>III Agobio+CT</td>
<td>1 R.P. -&gt; CT</td>
<td>3 m</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Per le abbreviazioni vedi testo

132
pelvi, ha già aperto, nel gruppo responsabile, una analisi critica verso il possibile impiego di una chirurgia più aggressiva, risalendo ai tempi iniziali, per alcune forme maligne localizzate in tale sede. In attesa di un maggior numero di dati, a conforto o meno di questa indicazione, dalle prime valutazioni si evince che la chirurgia rimane l’unico trattamento per le neoplasie benigne e/o mature (teratomi) ed il necessario supporto terapeutico per le forme maligne localizzate e per quelle diventate eradicabili in Chirurgia B, dopo la necessaria CT, come previsto dal protocollo (Tab. XIV, XV).

La relativa rarità del TCG (10) e l’assenza di esperienze passate non consentono un raffronto diretto di queste primissime esperienze, che necessitano peraltro di successivi riscontri del follow-up, della valutazione di dati da casistiche più ampie ed omogenee raccolte dal maggior numero possibile di centri.

L’auspicata, favorita e finalmente istituita centralizzazione dei reperti anatomo-patologici potrebbe facilitare la realizzazione di studi multi-disciplinari sulla istogenesi, sulla biologia e sulla citogenetica di queste neoplasie.

Per concludere, si ribadisce che questi primi dati assicurano sulla disponibilità ad adeguarsi alle indicazioni del protocollo e fanno ben sperare in una sempre migliore cooperazione, che consenta di raccogliere le esperienze di tutti, non solo nelle forme maligne, ma anche in quelle teratomatose che, sembra, spesso siano trascurate e non considerate da parte dei responsabili di molti centri.

Analisi realizzato con il contributo della Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro.

**BIBLIOGRAFIA**

Il ruolo della chirurgia...


(10) Lo Curto M.: Tumori a cellule germinali in età pediatrica: Protocollo AIEOP “TCG 91”;


Ricevuto 11/3/93
Accettato 29/3/93