

Tumores de células germinativas

Análise de 39 casos

SIDNEI EPELMAN¹, BEATRIZ DE CAMARGO², ALOIS BIANCHI³

Unitermos: Células germinativas, tumores.

Key words: Germ cells, tumors.

RESUMO — Os autores analisam 39 casos de tumores de células germinativas na infância tratados no Serviço de Pediatria do Hospital A. C. Camargo, durante o período de janeiro de 1976 a julho de 1982. Os parâmetros analisados foram idade, sexo, local primário, tipo histológico, estadiamento, sobrevida, valor da alfafetoproteína e comparação.

INTRODUÇÃO

Os tumores de células germinativas constituem grupo heterogêneo de tumores que se desenvolvem a partir de uma célula germinativa primordial. Correspondem a entre 2-3% das doenças malignas em crianças até 15 anos, comprometendo mais freqüentemente gônadas (ovários e testículo), embora possam ocorrer em uma série de locais extragonadais, como região sacrococcígena, retroperitônio, mediastino e outras⁽⁷⁾. Os tumores extragonadais, usualmente na linha média, ou próxima dela, podem advir da migração aberrante de células germinativas primordiais, entre a 4ª e 6ª semanas de vida do embrião.

Os autores analisam 39 casos de tumores de células germinativas tratados no Serviço de Pediatria do Hospital A. C. Camargo, durante o período de janeiro de 1976 a julho de 1982.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Os parâmetros analisados foram idade, sexo, local primário, tipo histológico, estadiamento, sobrevida, importância da dosagem da alfafetoproteína.

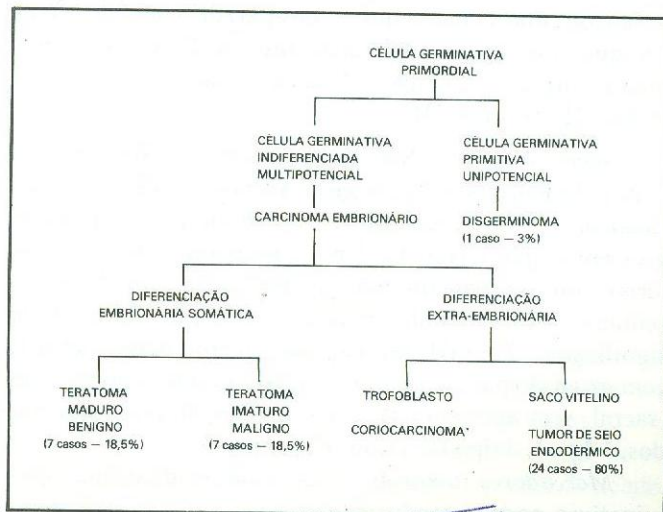
Local primário — Testículo: 11 casos (28%); sacrococcígeno: 11 casos (28%); ovário: 7 casos (18%); retroperitônio: 6 casos (16%); vagina: 2 casos (5%); mediastino: 2 casos (5%).

Sexo — 24 casos do sexo feminino (60%) e 15 casos do sexo masculino (40%).

Idade — A idade variou de 2 meses a 12 anos. A idade média variou de acordo com o local primário: testículo e vagina: 2 anos; região sacrococcígena: 1 ano; ovário: 7 anos; retroperitônio: 3 anos; mediastino: 5 anos (com apenas 2 casos).

Tipo histológico — Teilum^(7,9) propôs uma classificação histogenética para os tumores de células germinativas, visando esclarecer a nomenclatura e o inter-relacionamento entre as origens dos tumores.

A classificação histológica é complexa, pois um mesmo tumor pode apresentar combinação dos tipos histológicos, e estas neoplasias mistas foram classificadas de acordo com o componente celular presente de pior prognóstico.



Trabalho realizado no Serviço de Pediatria do Hospital A. C. Camargo, da Fundação Antônio Prudente — São Paulo.

1. Residente do 3º ano.
2. Titular Adjunta do Serviço de Pediatria.
3. Chefe do Serviço de Pediatria.

A grande maioria dos tumores de células germinativas em nossa casuística foi o tumor de seio endodérmico (60%).

Analisando quanto ao local primário e tipo histológico mais encontrado: *testículo*: 100% tumor de seio endodérmico; *ovário*: 42% tumor de seio endodérmico (3 casos), 30% teratoma imaturo (2 casos), 14% teratoma maduro (1 caso), 14% disgerminoma (1 caso); *sacroccígeo*: 64% tumor de seio endodérmico (7 casos), 27% teratoma imaturo (3 casos), 9% teratoma maduro (1 caso); *mediastino*: 50% teratoma imaturo (1 caso), 50% teratoma maduro (1 caso); *retroperitônio*: 66% teratoma maduro (4 casos), 17% tumor de seio endodérmico (1 caso), 17% teratoma imaturo (1 caso); *vagina*: 100% tumor de seio endodérmico.

Estadiamento — Vários procedimentos clínicos, radiográficos e cirúrgicos foram feitos em todos os pacientes ao diagnóstico, a fim de avaliar a extensão da doença. Nos locais primários mais frequentes (ovário, testículo e sacroccígeo), foram usados os seguintes estadiamentos:

Ovário — Estadiamento proposto por Wollner e col. em 1976, baseado na disseminação e valor prognóstico⁽¹²⁾. Estádio I: doença limitada a um ovário. Estádio II: doença limitada a um ovário e nódulos paraórticos homolaterais ou tumores ovarianos primariamente bilaterais, sem extensão pélvica, com ou sem envolvimento de nódulos paraórticos. Estádio III: doença disseminada na pélvis, gânglios paraórticos e mesentéricos, parede abdominal, peritônio, diafragma, fígado e outros órgãos na cavidade peritoneal. Estádio IV: metástases à distância: pulmões, ossos. Dos 7 casos analisados, observamos: 1 estágio I, 3 estágios II, 3 estágios III.

Testículo — Estádio I: tumor confinado ao testículo, epidídimo e/ou cordão espermático. Estádio II: metástases envolvendo somente linfonodos paraórticos e/ou nódulos inguinais. Estádio III: metástases à distância — pulmão e outros órgãos. Dos 11 casos, 7 são do estágio I, 2 estágio II, 2 estágio III.

Sacroccígeo — Não há um sistema de estadiamento bem definido, porém a *Surgical Section of the American Academy of Pediatrics* dividiu os teratomas sacroccígeos em 4 tipos⁽¹⁾ (fig. 1): Tipo I: predominantemente externo, com componente mínimo pré-sacral. Tipo II: apresentando externamente, mas com extensão intrapélvica significativa. Tipo III: predominantemente massa pélvica, com extensão para o abdômen. Tipo IV: inteiramente pré-sacral, sem apresentação externa. Dos 11 casos analisados, 1 tipo I, 3 tipo II, 5 tipo III, 2 tipo IV.

Marcadores tumorais — Os tumores de células germinativas podem produzir certos marcadores biológicos

detectáveis no sangue do paciente e têm sido usados para monitorizar a atividade tumoral⁽¹⁰⁾. Os marcadores são quantificados por meio de radioimunoensaio, tanto a alfa-fetoproteína, quanto a gonadotrofina coriônica beta-humana. Em nosso Serviço, temos feito rotineiramente a dosagem da alfa-fetoproteína e esta tem muitas vezes indicado recorrência da doença, precedendo a detecção do escape clínico e outros procedimentos laboratoriais, retornando ao normal após terapêutica, indicando remissão e controle da doença.

Sobrevida — A sobrevida global dos tumores de histologia maligna, que correspondem a 82% dos casos, foi de 53%, com tempo mínimo de observação de 19 meses e máximo de 60 meses. O local primário, histologia e estadiamento foram fatores prognósticos (tabelas 1, 2, 3 e 4).

Tratamento — O tratamento variou muito, dependendo do local primário, estágio e época ao diagnóstico, e condições do paciente, tornando a avaliação numérica sem valor. O tratamento cirúrgico sempre que possível foi radical. A quimioterapia usada na maioria dos casos foi a dos esquemas T_6 e T_2 , usados no *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*^(2,5,12). A radioterapia foi usada em alguns casos.

DISCUSSÃO

Em nosso estudo de 39 casos de crianças portadoras de tumor de células germinativas, praticamente todos os locais primários e tipo histológico foram encontrados. Apesar da heterogeneidade, existem várias razões para considerar estes pacientes como um grupo único.

Todo tumor de células germinativas origina-se de células germinativas primordiais, apresentando comportamento clínico semelhante, tanto ao padrão de disseminação, como resposta ao tratamento.

Estudados individualmente, os tumores de células germinativas de cada localização e tipo histológico são raros na infância, mas, em conjunto, representam uma proporção de câncer na criança, grande o suficiente para avaliação e análise.

O padrão de disseminação pareceu ser o mesmo em nossos pacientes; apesar do local primário, normalmente disseminam para os pulmões, fígado, linfonodos regionais e sistema nervoso central; menos frequentemente para ossos e raramente para medula óssea⁽³⁾.

Nesta análise, o estadiamento não foi comum, variando com o local primário, e foi importante como valor prognóstico. Todos os pacientes estágio I estão vivos, fora ou em tratamento.

Os locais mais frequentes neste grupo foram: testículo (28%) e região sacroccígea (28%), seguidos por ová-

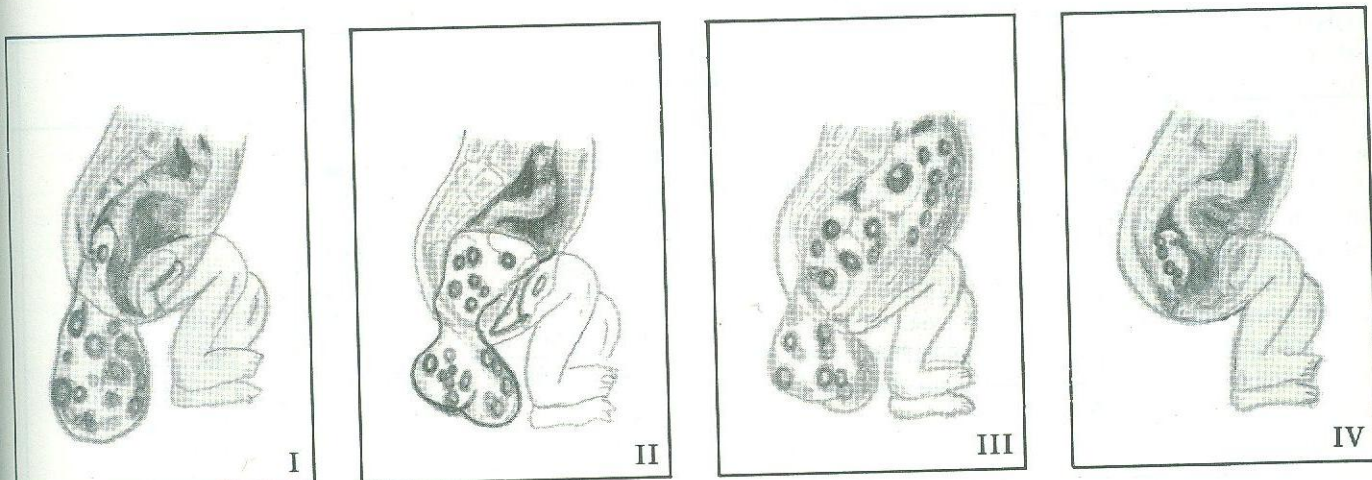


Fig. 1

TABELA 1
Local primário: ovário

Paciente	Idade ao diagnóstico (anos)	Histologia	Estadiamento (Norma Wollner e cols.)	Sobrevida (meses)	Metástases
1	7	Seio endodérmico	III	7 (óbito)	Hepática
2	7	Disgerminoma	II	48 (viva)	—
3	10	Teratoma maduro	I	60 (viva)	—
4	7	Seio endodérmico	III	34 (viva)	—
5	12	Seio endodérmico	II	84 (viva)	—
6	7	Teratoma imaturo	II	65 (viva)	—
7	1	Teratoma imaturo	III	8 (óbito)	Hepática pulmonar

rio, retroperitônio, vagina e mediastino. Por outro lado, os pacientes com testículo e sacrococcígeo com local primário estavam na faixa etária até 2 anos e os de ovário mais na faixa pré-puberal, mostrando a incidência maior de certas localizações, dependendo da idade⁽³⁾.

Nas crianças com local primário na região sacrococcígea, a idade foi importante fator prognóstico. Quanto mais precoce o diagnóstico, maior a sobrevida e percentagem de cura. É devido à incidência maior de histologia menos agressiva.

Na literatura, a incidência de malignidade no 1º dia de vida é de 7%; no 1º ano, 37%; e, no 2º ano de vida, é de 50%. Também se deve a maior radicalidade cirúrgica nesta faixa etária, pelo tamanho menor do tumor e sua apresentação mais externa⁽¹⁾.

O encontro em outros centros de tumor de células germinativas, de 78% benignos e 21,2% malignos, é totalmente oposto à nossa amostragem. No Serviço de Pediatria do Hospital A. C. Camargo, 18% eram benignos e 82% malignos, isto talvez devido ao tipo de paciente que nos é encaminhado. O tipo histológico mais comum foi o tumor de seio endodérmico (60%), que se origina do saco vitelino.

Os tumores de células germinativas podem produzir certos marcadores biológicos que foram utilizados em nossos pacientes e se mostravam bastante fidedignos na detecção de doença oculta, elevando-se antes mesmo do escape clínico do tumor por 2 a 12 meses, e como indicador de doença residual após cirurgia.

TABELA 2
Local primário: sacrococcígeo

Paciente	Sexo	Idade ao diagnóstico (meses)	Tipo (AAP)	Histologia	Sobrevida (meses)	Metástases
1	F	24	III	Seio endodérmico	9 (óbito)	—
2	F	14	IV	Seio endodérmico	7 (óbito)	Pulmonar Hepática
3	F	1	I	Teratoma maduro	67 (viva)	—
4	M	12	III	Seio endodérmico	32 (viva)	Pulmonar Linfonodos Regionais
5	M	24	III	Seio endodérmico	9 (óbito)	—
6	F	2	II	Teratoma imaturo	30 (viva)	—
7	F	12	II	Seio endodérmico	38 (viva)	—
8	F	19	III	Teratoma imaturo	1 (óbito)	—
9	F	22	IV	Teratoma imaturo	20 (viva)	Linfonodos Regionais
10	F	13	III	Seio endodérmico	24 (óbito)	Pulmonar
11	F	24	II	Seio endodérmico	24 (óbito)	Pulmonar

TABELA 3
Tumores de células germinativas — Outros locais primários (excluindo sacrococcígeos e gônadas)

Paciente	Local primário	Idade ao diagnóstico (anos)	Sexo	Histologia	Sobrevida (meses)	Metástases
1	Vagina	2	F	Seio endodérmico	4 (óbito)	—
2	Vagina	1 1/2	F	Seio endodérmico	1 (óbito)	—
3	Mediastino	11	F	Teratoma imaturo	2 (óbito)	Linfonodos
4	Mediastino	4 (meses)	M	Teratoma maduro	40 (vivo)	—
5	Retroperitoneal	4	F	Seio endodérmico	24 (vivo)	Pâncreas
6	Retroperitoneal	1	F	Teratoma maduro	90 (vivo)	—
7	Retroperitoneal	2	F	Teratoma imaturo	80 (vivo)	—
8	Retroperitoneal	1	F	Teratoma maduro	62 (vivo)	—
9	Retroperitoneal	2	F	Teratoma maduro	52 (vivo)	—
10	Retroperitoneal	12	M	Teratoma maduro	58 (vivo)	—

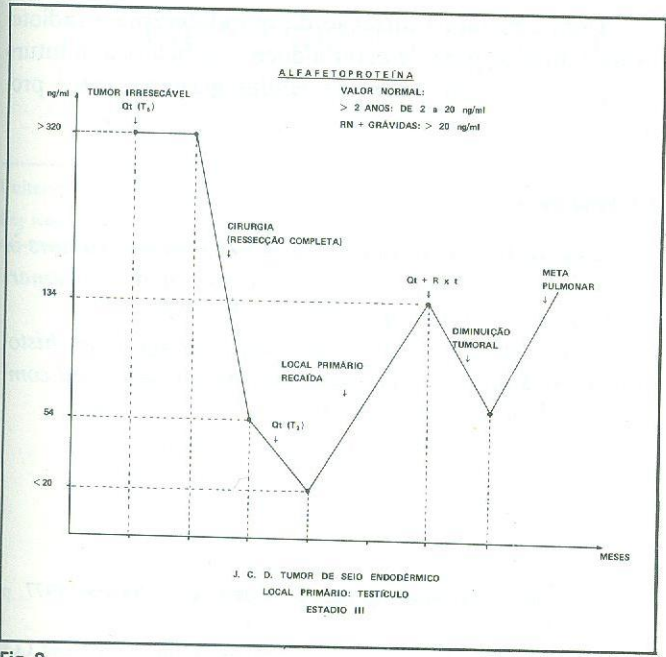


Fig. 2

Os marcadores biológicos utilizados são a alfafetoproteína e a gonadotrofina coriônica beta-humana. Noventa por cento dos tumores de seio endodérmico têm alfafetoproteína elevada ao diagnóstico, enquanto 100% dos coriocarcinomas têm gonadotrofina coriônica. É importante conhecer as vidas desses marcadores, para melhor aproveitá-los. A alfafetoproteína tem meia-vida de 5 dias e, para desaparecer da circulação sanguínea, precisa de 5 meias-vidas, isto é, 25 dias. Portanto, após uma cirurgia, devemos colher novo controle apenas 25 dias após. Já a gonadotrofina coriônica tem meia vida de 24 horas e necessita de 5 dias, portanto, para cair a níveis normais (fig. 2).

Atualmente, uma utilização importante desses marcadores é em relação à conduta do tumor de seio endodérmico primário de testículo. Na maioria dos centros oncológicos, tem-se recomendado, após a orquiectomia inguinal, colher nova alfafetoproteína, que se mostrando normal autoriza-nos a não realizar qualquer outro tratamento, com sobrevida em torno de 90%⁽⁵⁾.

Em relação ao tratamento, não podemos ressaltar muitas conclusões, pois o enfoque terapêutico foi muito

TABELA 4
Local primário: testículo

Paciente	Idade ao diagnóstico (anos)	Histologia	Estadiamento	Sobrevida	Metástases
1	1	Seio endodérmico	I	43 (vivo)	—
2	2	Seio endodérmico	I	18 (vivo)	—
3	2	Seio endodérmico	II	90 (vivo)	—
4	2	Seio endodérmico	I	62 (vivo)	—
5	4	Seio endodérmico	I	74 (vivo)	—
6	5	Seio endodérmico	I	86 (vivo)	—
7	2	Seio endodérmico	I	86 (vivo)	—
8	2	Seio endodérmico	II	36 (óbito)	Hepática Linfonodos
9	2	Seio endodérmico	III	1 (óbito)	Pulmonar
10	2	Seio endodérmico	I	24 (vivo)	—
11	2	Seio endodérmico	III	3 (óbito)	Linfonodos

variável, dependendo do local primário, estágio e condições do paciente.

Sempre se tentou a radicalidade cirúrgica. Os esquemas quimioterápicos utilizados na maioria das vezes foram T₆, T₂ e VAB III, do *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, que se mostraram responsivos. A radioterapia também foi utilizada e foi útil no controle da doença em local primário, gânglios regionais e nos disgerminomas, como modalidade principal de tratamento.

Atualmente, as drogas mais importantes no tratamento são: cisplatina, VP₂₆, actinomicina D, ciclofosfamida, vinblastina, bleomicina e adriblastina, que são associadas para melhor resposta^(4,6,8,11).

Com a melhor utilização da quimioterapia e radioterapia e método para detectar a doença subclínica, o futuro dos pacientes com tumor de células germinativas é promissor.

SUMMARY

The authors analyzed 39 cases of germ cell tumors in the childhood treated by Pediatric Service of A. C. Camargo Hospital, from January 1976 to July 1982.

They were grouped by age, sex, primary local, histologic type, stage, survival, alfafeto protein value and compared with the literature data.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALTMAN, RP; TAHDOB, JG; LILLY, JR Sacrococcygeal teratoma. American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey 1973. J. Pediatr. Surg. 9: 389, 1974.
2. APPLEBAUM, H; EXCELBY, RP; WOLLNER, N Malignant presacral teratoma in children. J. Pediatr. Surg. 14: 352, 1979.
3. BRODEUR, MG; HOWARTH, BC Malignant germ cell tumors in 57 children and adolescents. Cancer, 48: 1.890, 1981.
4. CUITBOVIC, E et al. Primary combination chemotherapy (rab III) for metastatic unresectable germ cell tumors. Proc. Ass. Cancer Res. 16: 695, 1975.
5. EXCELBY, RP Testicular in children. Cancer, 45: 1.803, 1980.
6. GOLBEY, RB; REYNOLDS, JF; VUGRIN, D Chemotherapy of metastatic germ cell tumors. Semin. Oncol. 6: 82, 1979.
7. HAGGARD, ME; CANJIIR, A Miscellaneous childhood tumors. In: SUTOW, WW; VIETTI, TJ; FERNBACH, DJ Clinical pediatric oncology. 2ª ed., St. Louis, C.V. Mosby, 1977. p. 720-733.
8. HAMMOND, D Children cancer study group — Protocol CCG 861-1981.
9. TEILUM, G Classification of endodermal sinus tumor and so called embryonal carcinoma of the ovary. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 64: 407, 1965.
10. THOMPSON, DR & HADDOW, JE Serial monitorin of serum fetoprotein and corionic gonadotropin in males with germ cell tumors. Cancer, 43: 1.820, 1979.
11. WILLIAMS, SO; EINHORN, LH; GRECO, A VP-16-213 salvage therapy for refractory germinal neoplasms. Cancer, 46: 2.154, 1980.
12. WOLLNER, N; EXCELBY, PR; WOODRUFF, JM; CHAN, WF; MURPHY, ML; LEWIS, JL Malignant ovarian tumors in childhood. Cancer, 37: 1.953, 1976.

TELE-CAN 270-1233

Para maiores informações, procure a **Rede Feminina de Combate ao Câncer**, da Fundação Antônio Prudente, pelo telefone (011) 278-0826, das 12 às 18 horas, ou à Rua Professor Antônio Prudente, 211 01509 - Liberdade - São Paulo