

TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS INTRACRANIANOS NA INFÂNCIA

Avaliação de 14 casos

Patrícia Imperatriz Porto Rondinelli¹, Carlos Alberto Martinez Osório¹, Luís Fernando Lopes²

RESUMO - Este estudo avalia o diagnóstico, a terapia e a sobrevida de 14 pacientes com tumor de células germinativas intracraniano durante o período entre 1991 e 2001. Onze pacientes eram do sexo masculino e três do feminino. A média de idade do grupo foi 12,5 anos (20 dias - 18 anos). Na admissão, os mais comuns sintomas foram cefaléia (10/14), vômitos (6/14) e visuais (6/14). Os tumores estavam localizados em região hipotalâmica/hipofisária em 10 casos, supresselar em 3 casos e intraparenquimatosa em 1 caso. Histologicamente, havia 1 caso de carcinoma embrionário, 5 de germinomas, 2 de teratoma maduro, 1 de teratoma imaturo e 5 de tumores mistos. O tratamento foi variável, dependendo da histologia da lesão. Três pacientes morreram após a progressão tumoral ou recidiva e um paciente morreu devido causa não relacionada ao tumor. Os demais estão vivos e sem doença.

PALAVRAS-CHAVE: tumor cerebral, tumor maligno de células germinativas, germinoma.

Primary intracranial germ cell tumors in children: evaluation of fourteen cases

ABSTRACT - This study evaluates the diagnosis, therapy and survival of 14 patients with primary intracranial germ cell tumors during the period from 1991 to 2001. There were 11 males and 3 females. Mean age was 12.2 years old (20 days - 18 years). On admission, the most common symptoms were headache (10/14), vomiting (6/14) and visual (6/14). The tumor was in pineal and hypothalamic region in 10 cases, suprasellar in 3 cases, and in the cerebral parenchyma in 1 case. Histologically there were 1 embryonal carcinoma, 5 germinomas, 2 mature teratomas, 1 immature teratoma and 5 mixed germ cell tumors. Treatment differed among the patients according to the type of tumor. Three patients died after tumor progression or relapse and one patient died from another condition. The remaining patients are alive and without disease.

KEY WORDS: brain neoplasm, malignant germ-cell tumor, germinoma.

Os tumores de células germinativas (TCG) primários do sistema nervoso central (SNC) são extremamente raros. Compreendem vários subtipos histológicos com tratamento distinto, de acordo com o resultado histológico da lesão. Seu manejo adequado ainda é controverso. Há atualmente grande preocupação em elevar as taxas de cura destas lesões com o mínimo possível de seqüelas decorrentes do tratamento¹. Geralmente, as lesões intracranianas são agrupadas em tumores germinomatosos e tumores não germinomatosos. A alfa-fetoproteína (AFP) e a beta-gonadotrofina coriônica (BHCG) podem ser dosadas no sangue periférico e no líquido (LCR) e servem como marcadores tumorais

dos TCG não germinomatosos, apresentando valores freqüentemente elevados ao diagnóstico da neoplasia que se normalizam com o decorrer do tratamento e que podem servir de alerta no momento de uma recidiva tumoral. Um nível de AFP superior a 25 ng/dL ou de gonadotrofina coriônica (GC) superior a 50 UI/L caracteriza os TCG cerebrais como tumores secretores. Dentre tumores não germinomatosos, podemos citar os tumores de seio endodérmico, o carcinoma embrionário, o coriocarcinoma e os tumores mistos. Este grupo tem piores taxas de sobrevida se comparado ao grupo de pacientes com tumores germinomatosos. Dentre os TCG cerebrais não secretores estão os teratomas

¹Médico Titular do Departamento de Pediatria, Hospital do Câncer, São Paulo SP, Brasil (HCa); ²Médico Neurologista Infantil do Departamento de Pediatria, HCa.

Recebido 18 Fevereiro 2005, recebido na forma final 11 Maio 2005. Aceito 25 Maio 2005.

Dra. Patrícia Imperatriz Porto Rondinelli - Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer - Rua Professor Antônio Prudente 211 - 01509-000 São Paulo SP - Brasil. E-mail: patrondinelli@terra.com.br

maduros, teratomas imaturos e os germinomas. Com exceção dos teratomas maduros, todos os demais tipos histológicos são malignos e com potencial de recidiva local e disseminação para neuroeixo.

Os TCGs do SNC ocorrem principalmente em estruturas medianas do encéfalo (região da pineal e supraselar) em células germinativas remanescentes que migraram erroneamente para esta localização. Rapidamente, estas lesões causam quadros obstrutivos devido sua proximidade com o sistema ventricular. Os pacientes freqüentemente apresentam sinais de hidrocefalia por obstrução do fluxo do LCR. Se o paciente apresenta um TCG em região supraselar, distúrbios de crescimento, puberdade precoce e diabetes insipidus podem inaugurar o quadro clínico e devem ser investigados. Na suspeita de um tumor do SNC localizado na linha média do crânio, após a realização de um exame de imagem como a ressonância magnética (RM) de crânio com e sem contraste, devemos dosar a AFP e a GC séricas. Se elevadas, o diagnóstico de TCG secretor primário do SNC está estabelecido e estaremos autorizados a iniciar o tratamento mesmo sem a realização da biópsia ou da cirurgia. Outros exames que devem ser realizados no estadiamento são a RM de todos os segmentos da coluna (cervical, torácica, lombar e sacral), a pesquisa de células tumorais no LCR e a dosagem de AFP e GC no sangue periférico e no LCR. A campimetria visual e a dosagem de osmolaridade plasmática e urinária, na pesquisa de diabetes insipidus, também são in-

dicadas. No caso de AFP e GC normais, a biópsia ou a intervenção cirúrgica convencional estão indicadas para a devida análise da histologia do tumor.

O objetivo deste estudo é descrever os pacientes pediátricos portadores de TCG intracraniano que foram admitidos em nosso Serviço no período de 1991 a 2001.

MÉTODO

Revisamos retrospectivamente todos os prontuários de pacientes portadores de TCG do SNC menores de 18 anos de idade, matriculados no Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer de São Paulo, durante o período de 1991 a 2001. Analisamos dados clínicos e laboratoriais tais como queixa e duração dos sintomas, histologia do tumor, localização do tumor, tipo de tratamento, eventual recidiva e sobrevida.

Por se tratar de estudo retrospectivo sem conseqüências para os pacientes envolvidos, não foi assinado consentimento informado por parte dos pais ou responsáveis e este estudo não necessitou ser submetido à Comissão de Ética Médica do Hospital do Câncer.

RESULTADOS

Pacientes portadores de TCG primários do SNC corresponderam somente a 0,8% de todos os pacientes pediátricos portadores de tumores cerebrais admitidos no Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer no período de 1991 a 2001.

Dos 14 pacientes portadores de TCG primários do SNC, 11 eram do sexo masculino e 4 do feminino. A raça era branca em 12 pacientes e não bran-

Tabela 1. Características dos pacientes portadores de TCG cerebral.

Caso	Idade	Sexo	Histologia	Local	Cirurgia	Quimio	Radio C/N	Rec	Status	AFP	BHCG
1	20d	M	TI	PC	T	N	N	N	O	-	-
2	16a5m	M	MX	HH	T	S	4500	N	V	12300	-
3	8a6m	M	MX	HH	T	S	4500	N	V	78	1030
4	12a6m	M	G	SS	T	S	3600	S	V	-	-
5	10a5m	F	MX	HH	P	S	4950/3600	PP	O	345	-
6	16a4m	M	G	HH	P	S	3600	N	V	-	-
7	15a2m	M	TM	HH	T	N	N	N	O	-	-
8	17a1m	M	MX	HH	T	S	4950/3600	N	V	26	798
9	11a7m	F	CE	SS	P	N	N	N	OC	-	950
10	18a1m	M	G	HH	T	N	3600	N	V	-	-
11	8a6m	F	G	HH	B	S	3600	N	V	-	-
12	9a1m	F	TM	SS	P	N	N	N	V	-	-
13	17a1m	M	G	HH	T	S	4500/3600	S	V	450	-
14	9a3m	M	MX	HH	P	S	4950/3600	N	V	2600	720

M, masculino; F, feminino; TI, teratoma imaturo; MX, misto; G, germinoma; TM, teratoma maduro; CE, carcinoma embrionário; HH, região hipotálamo-hipofisária; SS, região supraselar; PC, parênquima cerebral; T, ressecção total; P, ressecção parcial; B, biópsia; N, não; S, sim; C, crânio; C/N, dose em crânio e neuroeixo; PP, progressão, V, vivo; O, óbito por progressão de doença; OC, óbito por outras causas; AFP em ng/dL; BHCG em UI/L.

ca em 2. A média de idade e a mediana foram 12,2 e 12,1 anos, respectivamente. Os nossos pacientes estão listados na Tabela 1.

A duração da primeira queixa clínica até o momento do diagnóstico foi em média 3 meses (10 dias a 4 meses e meio) e os sintomas mais comumente relatados foram cefaléia (10/14 pacientes), vômitos (6/14 pacientes) e distúrbios visuais (6/14 pacientes). Um paciente iniciou o quadro clínico apresentando poliúria.

No grupo estudado, 5 pacientes eram portadores de germinomas, 5 de TCG mistos, 2 de teratomas maduros, 1 de teratoma imaturo e 1 de carcinoma embrionário.

Oito pacientes tinham tumores localizados na região de pineal e hipófise, 3 apresentavam tumores supraselares, 1 tinha um tumor intraventricular, e os demais apresentavam lesões de linha média (um em região temporal esquerda, um com lesão muito extensa acometendo várias estruturas em recém-nascido de 20 dias de vida).

A cirurgia foi realizada em todos os germinomas como primeira abordagem terapêutica. O tratamento quimioterápico foi baseado na utilização de cisplatina. A radioterapia foi utilizada em todos os casos exceto nos teratomas maduros e no paciente com teratoma imaturo devido a sua idade ser inferior a um mês de vida ao diagnóstico da lesão.

As seqüelas da própria localização do tumor e do tratamento foram endócrinas (em 5 pacientes, incluindo uso de hormônio antidiurético para diabetes insipidus em todos os 5; necessidade de administração de acetato de hidrocortisona em 4; 4 pacientes apresentaram hipotireoidismo que necessitou ser corrigido com terapia hormonal e 1 apresentou atraso pubertário após o término do tratamento, que foi acompanhado clinicamente) e neurológicas (alterações cognitivas graves em 3 pacientes e moderadas em 3, deficiência auditiva em 2 e deficiência visual em 2). Um paciente desenvolveu um meningioma na área irradiada 9 anos após o tratamento do TCG e foi submetido a cirurgia com remoção completa da lesão e se encontra sem evidência de doença.

DISCUSSÃO

Os TCGs correspondem a menos que 0,1 a 3,4% ou 5% dos tumores cerebrais em crianças e adultos jovens, respectivamente^{2,3}. Esta baixa incidência também foi encontrada em nossa Instituição (0,8%) e está de acordo com a literatura. A raridade é tanta que, em geral, estes tumores são descritos atra-

vés do agrupamento de alguns casos: 8, 19 e 19 casos, respectivamente⁴⁻⁶.

Alguns autores referem maior predomínio dos TCG primários de SNC nos pacientes do sexo masculino e em nosso grupo o sexo masculino foi realmente mais acometido (10/14 casos). Não há predomínio de raças. A média de idade de acometimento por este tipo de lesão freqüentemente se encontra na segunda década de vida⁷, como ocorreu em nosso grupo de pacientes (média 12,2 anos de idade). A principal localização dos TCG cerebrais é em região próxima à glândula pineal, na linha média e em nossa casuística demonstramos que 10/14 casos ocorreram na região hipotálamo-hipofisária. Apesar de agrupados sob a denominação de TCG cerebrais, a diferença entre os tipos histológicos é marcante, e decisiva no prognóstico dos indivíduos afetados.

Sawamura propôs, em 1996, uma divisão didática dos subtipos histológicos baseado no prognóstico, em que tumores de bom prognóstico seriam os germinomas puros e teratomas maduros, os tumores de prognóstico intermediário seriam os germinomas que secretam gonadotrofina coriônica, ou germinoma multifocal, teratoma imaturo e tumores mistos (germinomas com teratoma maduro ou imaturo) e as lesões de mau prognóstico seriam o teratoma com transformação maligna, carcinoma embrionário, tumor de seio endodérmico, coriocarcinoma, tumores mistos (incluindo componentes de seio endodérmico ou coriocarcinoma ou carcinoma embrionário)¹.

Os germinomas são os TCGs intracranianos mais freqüentes e não possuem marcadores tumorais específicos. Casos raros de germinomas que produzem gonadotrofina coriônica foram descritos, mas, sabe-se que estas lesões tem prognóstico pior que os germinomas que não os produzem¹. Por imuno-histoquímica, um proto-oncogene denominado s-kit, foi difusamente positivo na superfície celular dos germinomas. E, este pode posteriormente ser um marcador específico dos germinomas ou mesmo um alvo terapêutico a ser pesquisado^{8,9}.

O melhor tratamento dos germinomas ainda é controverso e pode ser baseado em radioterapia exclusiva pois são lesões extremamente radiosensíveis ou baseado em quimioterapia seguida por radioterapia³. A utilização de radioterapia somente em doses mais elevadas é curativa mas, há um aumento dos efeitos tardios e deletérios nesta população^{3,10-12}. A utilização da quimioterapia nestes

casos possibilita a redução das doses de radiação e, conseqüentemente, expõe o paciente a menos efeitos colaterais. Estudos com substâncias que permitem a abertura da barreira hemato-encefálica, como o manitol, são citados em germinomas, dentre outros tumores cerebrais, para melhor penetração do quimioterápico⁷. Estudos com drogas quimioterápicas administradas no compartimento liquorífico têm sido citados para outros tumores cerebrais, mas elas ainda não foram utilizadas nos TCG primários do SNC¹³. Já pacientes com teratomas maduros podem ser curados apenas com cirurgia¹⁴.

Um dos nossos casos (Paciente 1) apresentou o diagnóstico intra-útero de lesão cerebral durante os exames do pré-natal da mãe. Esta criança nasceu com um teratoma imaturo difuso, que destruiu várias estruturas da linha média e dos hemisférios cerebrais bilateralmente. Apesar da cirurgia com ressecção parcial do teratoma, as seqüelas foram incompatíveis com a vida. Frequentemente, estas lesões congênitas são extensas e têm prognóstico muito pobre¹⁵. A cirurgia é mandatória em tumores de região pineal que não apresentam marcadores séricos. Nessa topografia, é necessário diferenciar os TCG dos outros tumores próprios da pineal, tais como os pinealoblastomas ou os pineocitomas. Tanto a biópsia estereotáxica, como a cirurgia convencional, podem fornecer o diagnóstico histológico¹⁶. O papel da neurocirurgia nos tumores cerebrais é fundamental para o tratamento¹⁷. Um paciente nosso faleceu em decorrência de complicação da intervenção cirúrgica. A taxa de mortalidade pela cirurgia agressiva foi 3,6% nos TCG intracranianos segundo Sawamura e col.¹.

Para os TCG não germinomas, a combinação quimioterapia, radioterapia e eventual cirurgia parece ser a terapêutica de escolha. A quimioterapia foi seguida por radioterapia em estudo de Kellie e col. que descreveram uma sobrevida global em 5 anos de 75% e uma sobrevida livre de eventos de 36%¹⁸.

As drogas quimioterápicas mais utilizadas são a cisplatina, a ciclofosfamida e a ifosfamida e são capazes de remitir a doença e podem ser utilizadas como tratamento de primeira linha nos TCG secretores. Outro esquema possível é o ICE (ifosfamida, carboplatina e etoposide), com boas taxas de resposta¹⁹.

Os TCG secretores podem não regredir completamente com o tratamento e, em outras condições,

podem transformar-se em tecido maduro²⁰. Em um dos nossos casos (Paciente 10) houve transformação do tecido misto para um teratoma maduro, que foi posteriormente operado.

As seqüelas do tratamento podem ser neurológicas e/ou endócrinas. Os Pacientes 1, 2, 3, 5, 8, 9 e 14 apresentaram seqüelas neurológicas moderadas a graves após o término do tratamento. Os Pacientes 1,2,3,5,8,9,11 e 14 também apresentaram seqüelas endócrinas por hipopituitarismo. As seqüelas do tumor e/ou do tratamento incluem alterações visuais, auditivas, endócrinas tais como deficiência do hormônio de crescimento, deficiência do hormônio antidiurético, hipotireoidismo e seqüelas cognitivas.

Os TCG secretores têm maior probabilidade de recidivar. Em geral, a recidiva ocorre nos primeiros dois anos do término do tratamento, em qualquer local do SNC inclusive no neuroeixo. Casos de recorrência tardia também são descritos^{21,22}. O tratamento de segunda linha para os TCG recidivados é possível, principalmente para os germinomas²³. A resposta à quimioterapia, mesmo após recidiva, costuma ser eficaz²⁴. Há quem preconize altas doses de quimioterapia e resgate com transplante autólogo de medula óssea nestas condições²⁵. A radioterapia também pode, em alguns casos, necessitar de um complemento de dose. A sobrevida dos pacientes com TCG cerebral depende da histologia e do grau de disseminação da lesão à apresentação inicial.

Os TCG germinomatosos têm prognóstico melhor, com taxas de sobrevida ao redor de 70 a 90% em 5 anos. Os TCG não germinomatosos, por sua vez, têm prognóstico mais reservado, com taxas de sobrevida de 50% em 5 anos¹¹.

Dentre as duas maiores casuísticas descritas na literatura sobre TCG primário de SNC, Sano e col. analisaram 119 casos e a sobrevida em 5 anos foi de 95% nos pacientes com germinomas, 93% nos pacientes com teratomas maduros, 75% nos pacientes com teratomas imaturos, e os demais uma sobrevida menor do que 45%²⁶. Sawamura e col. descreveram 111 pacientes com idade média de 14 anos com uma sobrevida em 5 anos de 96% para germinomas, 100% para teratomas maduros, 67% para teratomas imaturos e 38% para tumores contendo componente de seio endodérmico ou carcinoma embrionário¹.

Os TCG primários de outras localizações do corpo, tais como pélvico, testículos, ovários, podem

de determinar metástases para cérebro. Nestes casos, abordagem pode ser semelhante ao tratamento do tumor primário intracraniano; porém, o prognóstico é mais sombrio²⁷.

Em conclusão, os TCG primários intracranianos são um grupo heterogêneo de lesões extremamente raras. Seu manejo adequado ainda é assunto controverso.

REFERÊNCIAS

1. Sawamura Y, Ikeda J, Shirato, et al. Germ cell tumours of the central nervous system: treatment consideration based on 111 cases and their long-term clinical outcomes. *Eur J Cancer* 1998;34:104-110.
2. Grabovskii S. Germ cell tumors of the brain: their course and management. *Khirurgiia* 1997;50:8-15.
3. Balmaceda C, Finlay J. Current advances in the diagnosis and management of intracranial germ cell tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4:253-262.
4. Akyuz C, Koseoglu V, Bertam V, Soylemezoglu F, Kutluk MT, Buyukpamukcu M. Primary intracranial germ cell tumors in children: a report of eight cases and review of the literature. *Turk J Pediatr* 1999;41:161-172.
5. Shen WC, Ho YJ, Lee SK, Lee KR. Intracranial germ cell tumors. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1992;49:354-364.
6. Agranat P, Jedynak P, Epardeau B, Extra JM, Mignot L. Cerebral germ cell tumors in adults: a retrospective study of 19 cases. *Bull Cancer* 1995;295:650-659.
7. Bell S. Breaking down barriers to treat a patient with a germinoma: a case study. *J Neurosci Nurs* 2004;36:195-199.
8. Takeshima H, Kuratsu J. A review of soluble c-kit (s-kit) as a novel tumor marker and possible molecular target for the treatment of CNS germinoma. *Surg Neurol* 2003;60:321-324.
9. Sakuma Y, Sakurai S, Oguni S, Satoh M, Hironaka M, Saito K. c-kit gene mutations in intracranial germinomas. *Cancer Sci* 2004;95:716-720.
10. Borg M. Germ cell tumours of the central nervous system in children: controversies in radiotherapy. *Med Pediatr Oncol* 2003;40:367-374.
11. Matsutani M. Clinical management of primary central nervous system germ cell tumors. *Semin Oncol* 2004;31:678-683.
12. Roberge D, Kun LE, Freeman CR. Intracranial germinoma: on whole-ventricular irradiation. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:358-362.
13. Blaney SM, Boyett J, Friedman H, et al. Phase I clinical trial of mafosfamide in infants and children aged 3 years or younger with newly diagnosed embryonal tumors: a pediatric brain tumor consortium study (PBTC-001). *J Clin Oncol* 2005;23:525-531.
14. Shirato H, Nishio M, Sawamura Y, et al. Analysis of long-term treatment of intracranial germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:511-515.
15. Piastra M, Decarolis MP, Tempera A, et al. Massive congenital intracranial teratoma: perioperative coagulation impairment. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:712-717.
16. Bruce JN, Ogden AT. Surgical strategies for treating patients with pineal region tumors. *J Neurooncol* 2004;69:221-236.
17. Rutka JT, Kuo JS. Pediatric surgical neuro-oncology: current best care practices and strategies. *J Neurooncol* 2004;69:139-150.
18. Kellie SJ, Boyce H, Dunkel IJ, et al. Primary chemotherapy for intracranial nongerminomatous germ cell tumors: results of the second international CNS germ cell study group protocol. *J Clin Oncol* 2004;29:846-853.
19. Aoyama H, Shirato H, Ikeda J, Fujieda K, Miyasaka K, Sawamura Y. Induction chemotherapy followed by low-dose involved-field radiotherapy for intracranial germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2002;20:857-865.
20. Lynch JJ, Buckner JC, Scheithauer BW, Raffel C. Management of malignant 99pineal germ cell tumors with residual mature teratoma. *Neurosurgery* 2001;48:518-523.
21. Wenger M, Lovblad KO, Markwalder R, Taub E. Late recurrence of pineal germinoma. *Surg Neurol* 2005;57:34-39.
22. Hori J, Kato Y, Kitahara K, et al. A case of late recurrence of germ cell tumor. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2004;95:729-732.
23. Haur H, Singh D, Peereboom DM. Primary central nervous system germ cell tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2003;4:491-498.
24. Shibamoto Y, Sasai K, Kokubo M, Hiraoka M. Salvage radiation therapy for intracranial germinoma recurring after primary chemotherapy. *J Neurooncol* 1999;44:181-185.
25. Tada T, Takizawa T, Nakazato F, et al. Treatment of intracranial nongerminomatous germ cell tumor by high-dose chemotherapy and autologous stem-cell rescue. *J Neurooncol* 1999;44:71-76.
26. Sano K. So called intracranial germ cell tumours: are they really of germ cell origin? *Br J Neurosurg* 1995;9:391-401.
27. Fossa SD, Bokemeyer C, Gerl A, et al. Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors. *Cancer* 1999;85:988-997.