

## TUMORES GERMINALES MALIGNOS EXTRA-CEREBRALES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES: RESULTADOS DEL PROTOCOLO TGM 95 EN UNA INSTITUCION

Dres. P. A. Zubizarreta<sup>1</sup>, A. B. Rose<sup>1</sup>, M. Bailez<sup>2</sup>, L. Galluzzo<sup>3</sup>, S. Gil<sup>4</sup>, D. Alderete<sup>1</sup>, G. Chantada<sup>1</sup>, M. Scopinaro<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Objetivos:** Evaluación de las características clínicas y los resultados terapéuticos de los tumores germinales malignos (TGM) extra-cerebrales tratados según los lineamientos del Protocolo TGM 95 de la Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica (SFOP) en una sola institución. **Pacientes y Métodos:** Entre septiembre de 1995 y septiembre de 2005, 110 pacientes (pts) nuevos consecutivos con tumores germinales extra-cerebrales fueron registrados en nuestra institución, 62 de los cuales eran malignos, todos ellos fueron evaluados. El primer gesto diagnóstico-terapéutico fue la gonadectomía inicial o la detección de niveles elevados de marcadores tumorales. Los pacientes fueron tratados según los lineamientos del Protocolo TGM 95 de la SFOP. Para la enfermedad estadio I-II completamente reseca y con marcadores positivos, se utilizó una estrategia de expectación y seguimiento. Para los casos avanzados de diseminación hematogena o niveles de alfa-fetoproteína superiores a 15.000 ng/ml se empleó el régimen "VIP" (etopósido, ifosfamida y cisplatino) 4-6 ciclos. El resto de los casos fue tratado con el régimen "VBP" (vinblastina, bleomicina y cisplatino) 3-5 ciclos. **Resultados:** La mediana de edad para el grupo fue de 12,1 (r: 0-17) años. Varones: 30; Mujeres: 32 (V/M: 0,94). La signo-sintomatología clínica varió según la localización y la extensión tumoral. Hubo 13 (21%) pacientes en estadio I; 9 (14,5%) en estadio II; 22 (35,5%) en estadio III y 18 (29%) en estadio IV. Ocho (12,9%) fueron tumores puros del saco vitelino. Cincuenta (80,6%) fueron TGM mixtos con variadas combinaciones de componentes malignos y teratomatosos. Dos (3,2%) fueron teratomas inmaduros de alto grado. Veintiseis (41,9%) fueron de origen ovárico, 25 (40,3%) testiculares, 6 (9,7%) sacrococcigeos, 3 (4,8%) mediastinales y 2 (3,2%) de otra localización. Catorce pacientes en estadio I-II y enfermedad inicialmente reseca en forma completa, no recibieron quimioterapia luego de la cirugía. Cuatro de ellos presentaron alguna manifestación de enfermedad progresiva con un rango de latencia entre 2 y 26 meses y todos ellos fueron exitosamente tratados con quimioterapia y permanecieron libres de enfermedad. No se encontraron diferencias significativas en los resultados según el sexo, el sitio de origen, la estadificación inicial o la variante histológica. La refractariedad a la quimioterapia fue signo de mal pronóstico. Con una mediana de seguimiento de 36 meses, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global para los 62 pacientes con TGM fueron respectivamente de 0,85 y 0,90 (Error Estándar: 0,05). **Conclusiones:** Los resultados en niños y adolescentes con TGM tratados con la estrategia SFOP 95 fueron excelentes, sin diferencias en cuanto al sexo, localización estadificación y variante histológica. La respuesta a la quimioterapia inicial tuvo valor pronóstico. La estrategia de observación sin tratamiento para la enfermedad completamente reseca con marcadores positivos resultó segura y obtuvo resultados óptimos.

**Palabras clave:** Tumores germinales malignos, pediatría, ensayos clínicos.

Medicina Infantil 2007; XIV: 134 - 140.

### ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the clinical characteristics and therapy outcome of malignant germ cell tumors (MGCT) in children and adolescents following the French Society of Pediatric Oncology (SFOP) TGM 95 trial in a single institution. **Patients and Methods:** Between September 1995 and September 2005, 110 new consecutive patients (pts) with GCT were registered at our institution, 62 of them were malignant. Affected gonadectomy or high tumor markers levels were the first diagnostic/therapeutic approach. Patients were treated according to SFOP TGM 95 protocol. A "watch and wait" strategy for completely resected stage I-II pts was observed in cases with high tumor markers levels. Metastatic disease or alpha fetoprotein levels > 15.000 ng/ml were treated by VIP chemotherapy (Etoposide, ifosfamide and CDDP) 4-6 courses. All other cases were treated by VBP (Vinblastine, Bleomycin, and CDDP) 3-5 courses. **Results:** Median age for the whole group was 12.1 (r: 0-17) years. Males: 30; Females: 32 (M/F: 0.94). Clinical signs and symptoms varied according to localization and tumor extension. Stage I: 13 (21%) pts; stage II: 9 (14.5%) pts; stage III: 22 (35.5%) pts and stage IV: 18 (29%) pts. Eight (12.9%) were pure yolk sack tumors. Fifty (80,6%) were mixed GCT with several combinations of malignant and teratomatous components. Two (3.2%) were high grade immature teratomas. Twenty six (41.9%) were ovarian, 25 (40.3%) testicular, 6 (9.7%) sacrococcygeal, 3 (4.8%) mediastinal, and 2 (3.2%) localized elsewhere. Of 14 completely resected stage I-II pts with MGCT who did not receive chemotherapy after surgery, 4 presented some manifestation of disease progression in follow-up (latency range: 2-26 months). All of which were successfully treated by chemotherapy and remained disease-free. There were no significant differences in outcome according to sex, initial site, staging or histological variant. Responsiveness to chemotherapy was the only prognostic feature. With a median follow-up of 36 months, the disease-free and overall survival estimates for all 62 MGCT were 0.85 and 0.90 respectively (Standard Error: 0.05). **Conclusion:** Therapy results of MGCT treated with the SFOP 95 strategy were outstanding with no differences according to sex, initial site, staging or histological variant. Responsiveness to chemotherapy was the only prognostic feature. The "watch and wait" strategy for completely resected disease with positive markers proved to be safe with excellent outcome.

**Key words:** Malignant germ cell tumors, Childhood, Clinical trials

Medicina Infantil 2007; XIV: 134 - 140.

<sup>1</sup> Servicio de Hematología y Oncología, <sup>2</sup> Servicio de Cirugía, <sup>3</sup> Servicio de Anatomía Patológica, <sup>4</sup> Servicio de Endocrinología. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

Correspondencia: Pedro Zubizarreta

Servicio de Hematología y Oncología. Hospital de Pediatría Garrahan Combate de los Pozos 1881 - 1245 Buenos Aires, Argentina

## INTRODUCCION

Los tumores germinales (TG) en niños contribuyen sólo con un 3% al total de las neoplasias pediátricas<sup>1,2</sup>. Los tumores germinales constituyen un grupo heterogéneo que comprende a teratomas maduros e inmaduros, carcinomas embrionarios, tumores del saco vitelino (o del seno endodérmico) y coriocarcinomas. Los teratomas son los representantes del espectro benigno de la enfermedad y el resto constituyen enfermedades malignas con elevada capacidad para diseminarse por vía linfática o hematogena. Hay una creciente evidencia de que los TG malignos (TGM) que ocurren en la primera infancia son genéticamente diferentes de aquellos que sobrevienen luego de la pubertad<sup>3</sup>. De cualquier modo las estrategias terapéuticas son igualmente efectivas tanto en adultos como en niños independientemente de la génesis de la enfermedad. La quimioterapia probó ser extraordinariamente efectiva en este grupo de tumores y es la terapéutica más importante para los casos avanzados. La enfermedad completamente reseca al inicio con marcadores positivos que permiten un seguimiento muy fidedigno de la presencia de enfermedad, la cirugía puede ser seguida de un riguroso control con abstención de tratamiento citotático. Dado que la mayoría de estos tumores de localización extra-cerebral se presenta en estadios tempranos y resecales, muchos niños y adolescentes pueden ser preservados de la quimioterapia.

Como la mayoría de los TGM producen niveles anormalmente elevados de  $\alpha$ -fetoproteína y gonadotropina coriónica, el control de los niveles séricos de estas sustancias ofrece la posibilidad de un seguimiento sensible y confiable de la actividad tumoral maligna.

Se analizaron las características clínicas al diagnóstico de los TGM extracerebrales y los resultados de la estrategia de la Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica (SFOP) en niños y adolescentes portadores de esta enfermedad en nuestra institución.

## PACIENTES Y METODOS

Entre septiembre de 1995 y septiembre de 2005, 110 pacientes nuevos consecutivos con tumores germinales extra-cerebrales fueron registrados en nuestra institución, 62 de los cuales eran malignos. Fueron evaluados todos los pacientes.

Los pacientes fueron tratados según los lineamientos del Protocolo TGM 95 de la Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica, que fue aprobado por la ANMAT para su administración en el Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

El primer gesto diagnóstico-terapéutico fue

la gonadectomía inicial en los casos con tumor primario gonadal o la detección de niveles elevados de marcadores tumorales en los casos con gran volumen tumoral local o metastásico. Para las localizaciones extra-gonadales la resección del tumor primario podía realizarse al finalizar el tratamiento quimioterápico, particularmente en los tumores malignos sacro-coccigeos, donde está especialmente probado que la cirugía tardía es la mejor estrategia.

La extensión de la enfermedad fue evaluada por tomografía computada (cerebro, tórax, abdomen y pelvis) y ultrasonografía. No se recomendó el vaciamiento quirúrgico o la biopsia ganglionar.

Para la estadificación se utilizó una clasificación TNM modificada por la Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica (SFOP) (Tabla 1)<sup>1,4,5</sup>.

**TABLA 1: CLASIFICACION TNM (MODIFICADA POR LA SFOP).**

Clínica	
Estadio I	Tumor <5cm, sin compromiso ganglionar, sin metástasis
Estadio II	Tumor $\geq$ 5cm, sin compromiso ganglionar, sin metástasis
Estadio IIIA o IIIB	Tumor de cualquier tamaño, extensión loco regional con o sin compromiso ganglionar, sin metástasis.
Estadio IV	Enfermedad metastásica incluyendo ganglios distantes
Postquirúrgica	
Estadio pSI	Tumor sin extensión loco-regional, completamente reseca, sin metástasis
Estadio pSII	Tumor con extensión loco-regional, con o sin ganglios comprometidos, completamente reseca, sin metástasis
Estadio pSIII pSIIIA pSIIIB	Tumor con extensión loco-regional, sin metástasis, incompletamente reseca Residuo microscópico Residuo macroscópico
Estadio pSIV	Tumor con enfermedad metastásica no reseca

Para la enfermedad estadio I-II completamente reseca y con marcadores positivos, se utilizó una estrategia de expectación y seguimiento.

La enfermedad completamente reseca se definió por la falta de evidencia de masa tumoral residual por imágenes y la normalización de los niveles elevados de marcadores séricos luego de la cirugía inicial.

Los germinomas completamente resecaos,

que no producen elevación de marcadores que permitan su seguimiento, se trataron con quimioterapia (esquema VBP de bajo riesgo).

Para los casos avanzados de diseminación hematológica y/o niveles de alfa-fetoproteína superiores a 15.000 ng/ml se empleó el régimen "VIP" (etopósido, ifosfamida y cisplatino) o "alto riesgo", 4-6-ciclos (dos ciclos más después de obtenida la remisión completa)<sup>7</sup>. El resto de los casos fue tratado con el régimen "VBP" (vinblastina, bleomicina y cisplatino) o "bajo riesgo", 3-5 ciclos (dos ciclos más después de obtenida la remisión completa). La enfermedad en remisión completa se definió por la falta de evidencia de masa tumoral residual por imágenes y la normalización de los niveles elevados de marcadores séricos a partir del cumplimiento de dos ciclos del régimen de alto riesgo o de un ciclo del régimen de bajo riesgo. Los esquemas de quimioterapia empleados se describen en la Figura 1.

Agente	Dosis diaria	d1	d2	d3	d4	d5
<b>Grupo Favorable</b>						
(3-5 ciclos)						
Vinblastina	3 mg/m <sup>2</sup>		■			
Bleomicina	15 mg/m <sup>2</sup>		■			
Cis-platino	100 mg/m <sup>2</sup>			■		
<b>Grupo Desfavorable</b>						
(4-6 ciclos)						
Ifosfamida	3 g/m <sup>2</sup>		■			
Etopósido	75 mg/m <sup>2</sup>		■	■	■	■
Cis-platino	20 mg/m <sup>2</sup>		■	■	■	■

Figura 1: Quimioterapia.

La exéresis de la gónada afectada debía realizarse siempre. La exéresis del residuo sacrococcígeo debía incluir la remoción del cóccix. Se realizó una cirugía de "second-look" en aquellos pacientes que tenían enfermedad residual o progresiva durante y después de la quimioterapia. La exéresis de los componentes teratomatosos residuales metastáticos se realizó una vez controlado el componente maligno. Los pequeños residuos calcificados cicatrizales deben ser valorados en cada caso para decidir su remoción al finalizar el tratamiento de quimioterapia.

No se consideró la radioterapia como primera línea de tratamiento en esta estrategia. Sólo se empleó en casos de enfermedad refractaria y/o progresiva con criterio paliativo.

Los niveles séricos de los marcadores tumorales  $\alpha$ -fetoproteína (AFP) y la fracción  $\beta$  de la Gonadotropina Coriónica Humana ( $\beta$ GCH), fueron estudiados por radioinmunoensayo antes de la

gonadectomía inicial o inmediatamente después de la misma. Los niveles séricos de estos marcadores fueron seguidos semanalmente hasta su normalización, mensualmente durante el primer año de seguimiento y cada 2-3 meses durante el segundo.

Las probabilidades de sobrevida libre de enfermedad (SLE) y la sobrevida global (SG) se calcularon según el método de Kaplan-Meier<sup>7</sup>. La SLE se definió desde el momento de la remisión completa hasta la recaída, muerte o última consulta de seguimiento libre de enfermedad. El error estándar asociado (EE) se calculó utilizando el método de Peto<sup>8</sup>. Los datos se actualizaron hasta el 1 de marzo de 2006.

## RESULTADOS

De los 110 pacientes nuevos consecutivos con tumores germinales extra-cerebrales registrados en nuestra institución, 62 fueron malignos. La mediana de edad para este grupo fue de 12,1 (r: 0-17) años. Varones: 30; Mujeres: 32 (V/M: 0,94).

La signo-sintomatología clínica varió según la localización y la extensión tumoral. La masa tumoral fue el primer síntoma en los tumores primarios testiculares o en los de origen pelviano o sacro-coccígeo. Las metástasis retro-peritoneales ganglionares o los tumores primitivos de la pelvis se manifestaron por dolor abdominal, obstrucción mecánica o abdomen agudo por torsión del pedículo ovárico. La desnutrición por obstrucción del tránsito intestinal alto o la enfermedad avanzada sin diagnóstico fueron de rara observación.

Hubo 13 (21%) pacientes en estadio I; 9 (14,5%) en estadio II; 22 (35,5%) en estadio III y 18 (29%) en estadio IV. Diez (16,7%) fueron tumores puros del saco vitelino. Cuarenta y ocho (80%) fueron TGM mixtos con variadas combinaciones de componentes malignos y teratomatosos. Dos (3,2%) fueron teratomas inmaduros de alto grado. Veintiséis (41,9%) fueron de origen ovárico, 25 (40,3%) testiculares, 6 (9,7%) sacrococcígeos, 3 (4,8%) mediastinales y 2 (3,2%) de otra localización (Tabla 2).

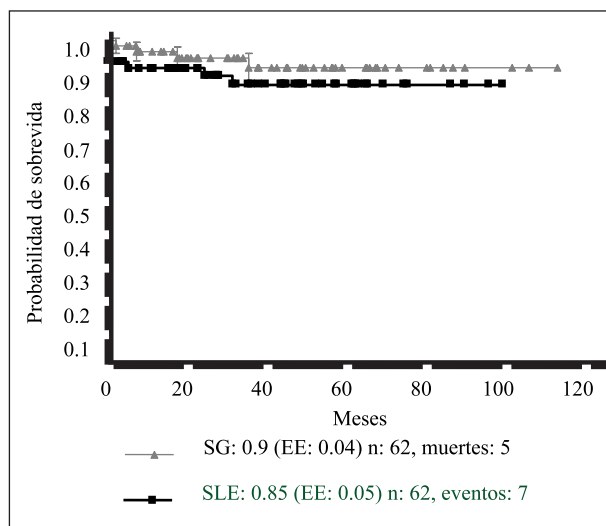
Catorce pacientes en estadio I-II y enfermedad inicialmente reseca en forma completa, no recibieron quimioterapia luego de la cirugía. Cuatro de ellos presentaron manifestación de enfermedad progresiva con un rango de latencia entre 2 y 26 meses y todos ellos fueron exitosamente tratados con quimioterapia y permanecieron libres de enfermedad al momento de la última evaluación.

Con una mediana de seguimiento de 36 meses, la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global para los 62 pacientes con TGM

**TABLA 2: CARACTERISTICAS CLINICAS AL INICIO.**

Grupo clínico-patológico (n)	Estadio				Marcadores		Edad(años)	
	I	II	III	IV	aFP	bHCG	Mediana	Rango
Tumores germinales malignos mixtos del testículo postpuberal (15)	4	-	2	9	15	13	12,5	8-15,2
Tumores germinales malignos no seminomatosos o mixtos de ovario (16)	1	1	9	4	12	4	9,8	8-15,2
Tumores germinales malignos de mediastino (3)	-	-	2	1	2	2	12,7	3-13,8
Tumores germinales malignos no seminomatosos mixtos de región sacrococcígea (6)	-	2	1	3	6	-	0,85	0,5-3,7
Tumores puros de saco vitelino de testículo prepuberal (8)	8	-	-	-	6	-	0,85	0,3-2,3
Teratomas inmaduros de alto grado (2)	-	1	1	-	-	-	5,9	0-11,8
Disgerminomas (11)	-	4	6	1	-	4	12,5	8-15,2
Seminomas (2)	1	-	1	-	-	-	15,6	15,1-16,2

fueron respectivamente de 0,85 y 0,90 (Error Estándar: 0,05) [Figura 2].



**Figura 2:** Probabilidad de Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) y de Supervivencia Global (SG) en 62 niños con tumores germinales malignos extracerebrales (Mediana de seguimiento: 36 meses).

Los tumores germinales malignos no seminomatosos o mixtos de ovario (n: 15) tuvieron una mediana de edad de 9,8 (4,6-14,9) años. Doce fueron mixtos, 2: saco vitelino puro y 1 coriocarcinoma puro. Los síntomas en este grupo fueron: tumor (93%), dolor (60%), abdomen agudo (20%) y pseudopubertad precoz (6,6%). Estadio II (inicialmente considerado con resección com-

pleta, requirió tratamiento como bajo riesgo por marcadores en ascenso): 1. Estadio III (tratado inicialmente como bajo riesgo): 6 (Uno de ellos refractario aún en tratamiento con enfermedad en el momento de la evaluación). Estadio III (tratados como alto riesgo): 4. Estadio IV (tratados como alto riesgo): 4 (dos de ellos muertos por enfermedad refractaria y progresiva).

Los tumores germinales malignos mixtos de testículo postpuberal (n: 15) tuvieron una mediana de edad de 12,5 (8-15,2) años. Fueron todos de histología mixta. Los síntomas al inicio fueron: tumor escrotal (100%), dolor (13%), tumor abdominal (40%), vómitos (20%), hipertensión intracraneana (6,6%). Estadio I: (inicialmente considerados con resección completa: 4, uno de ellos requirió tratamiento como bajo riesgo por marcadores en ascenso). Estadio III (tratado como bajo riesgo): 1. Estadio III (tratados como riesgo alto): 2 (uno de ellos recidivó y fue rescatado con un segundo tratamiento +67 meses). Estadio IV (tratados todos como alto riesgo): 8 (1 paciente muerto a las 24 hs de su ingreso con enfermedad terminal, 1 paciente muerto por enfermedad progresiva).

Los tumores germinales malignos de mediastino (n: 3), tuvieron una mediana de edad de 12,7 (3-13,8) años. Los síntomas fueron: dolor, síndrome mediastinal y disnea. Dos fueron mixtos y uno fue coriocarcinoma puro. Todos fueron tratados con régimen de alto riesgo y obtuvieron una respuesta completa y sostenida.

Los tumores germinales malignos no seminomatosos mixtos de región sacrococcígea (n: 6) tu-

vieron una mediana de edad de 0,85 (0,5-3,7) años. Los síntomas fueron: tumor (100%), dolor (33,6), tumor pelviano (50%) y tumor glúteo (16%). Estadío III: 3 (50%). Estadío IV: 3 (50%). Todos tratados con regimen de alto riesgo y obtuvieron una respuesta completa y sostenida.

Los Tumores puros de saco vitelino de testículo prepuberal (n: 8) tuvieron una mediana de edad de 0,85 (0,3-2,3) años. Estadío I en todos los casos (inicialmente considerados con resección completa: 8, uno requirió tratamiento como alto riesgo por marcadores en ascenso y metástasis pulmonares, respondió favorablemente con respuesta completa y sostenida).

Los germinomas de ovario (disgerminomas) (n:11) tuvieron una mediana de edad de 12,5 (8-15,2) años. El síntoma principal fue el dolor en todos los casos. Uno de ellos fue bilateral. Salvo un caso estadío IV, 4 estadío II y 6 estadío III fueron tratados con regimen de bajo riesgo. Todos tuvieron una respuesta completa y sostenida salvo una muerte por sepsis, endocarditis y fallo de bomba por destrucción valvular apenas iniciado el tratamiento con respuesta a la enfermedad no evaluable.

Los raros germinomas de testículo en edad pediátrica (seminomas) n: 2, fueron dos adolescentes. Uno con estadío I, no recibió tratamiento adyuvante inicial como recomendaba el protocolo y recidivó en un ganglio retro-peritoneal a los 26 meses del seguimiento. Tratado con el regimen de bajo riesgo (3 ciclos) obtuvo una remisión completa y sostenida. El otro fue un estadío III. Tratado con el regimen de bajo riesgo (3 ciclos) respondió en forma completa. A los dos años desarrolló neoplasia germinal intra-tubular en el testículo contralateral por lo cual fue sometido a una nueva orquidectomía.

Se registraron dos pacientes con teratomas inmaduros de alto grado (Grado 3 de Norris). Ambos estadío III. Uno fue un neonato con un enorme tumor en base de cráneo y la nasofaringe. Fue sometido a varias cirugías con la intención infructuosa de reseca completamente la lesión. Respondió en forma completa y sostenida luego de 3 ciclos del regimen de bajo riesgo. Una niña de 12 años presentó una siembra peritoneal de compromiso extra-ovárico. No hubo respuesta favorable al cabo de 3 ciclos de bajo riesgo. Afortunadamente sí respondió con el regimen de alto riesgo del cual recibió 5 ciclo y mantuvo una respuesta completa y sostenida.

La cirugía tuvo un rol importante en el tratamiento de estas enfermedades. Diez casos localizados no requirieron tratamiento ulterior a largo plazo. Pero la mayoría recibió un tratamiento combinado.

Dado el escaso número de eventos desfavorables

(i.e. enfermedad progresiva o recidiva) no hubo diferencias significativas en los resultados según el sexo, el sitio de origen, la estadificación inicial o la variante histológica. La falta de quimiosensibilidad fue un factor de mal pronóstico.

Un caso poco usual demostró la presencia de rhabdomiosarcoma tanto en el testículo como en los ganglios linfáticos retroperitoneales (cirugía de "second-look"). El adolescente con el componente de rhabdomiosarcoma aún viable hallado en la exploración de una masa residual retroperitoneal luego de la terapéutica para tumores germinales de la SFOP recibió un segundo esquema de quimioterapia (Vincristina, Ciclofosfámido Actinomicina-D y Doxorubicina).

Se observó mielotoxicidad significativa en los pacientes tratados con la quimioterapia de alto riesgo. No se observó otra complicación o secuela a corto y mediano plazo asociada al tratamiento de quimioterapia empleado. Un paciente varón que mostró niveles elevados de gonadotropina crónica humana (HCG) al inicio, aceleró el desencadenamiento de su pubertad y tuvo talla final baja.

## DISCUSION

Los tumores germinales malignos representan un grupo de enfermedades de diferente histología que pueden coexistir y que tienen en común una buena sensibilidad a la quimioterapia. Se presentan con patrones característicos según la localización, la edad y el sexo.

Los resultados terapéuticos de los tumores germinales mejoraron dramáticamente con el conocimiento de su biología y la administración de compuestos de platino en quimioterapia combinada<sup>1-2,4-6,9-16</sup>. Se lograron resultados igualmente buenos en niños y adultos durante las dos últimas décadas<sup>17</sup>.

A pesar de la heterogeneidad histológica, los tumores germinales malignos del adolescente y del adulto son relativamente homogéneos desde el punto de vista genético, demostrando un DNA de contenido aneuploide o el isocromosoma 12p.

En niños menores de 4 años los tumores germinales que aparecen en tejido gonadal o extra-gonadal son histológica, clínica y genéticamente similares, pueden originarse en un teratoma previo y suelen ser diploides o tetraploides.

La frecuencia en que se dan las distintas variedades de tumores germinales en la edad pediátrica es diferente a la que se observa en los adultos. El germinoma de testículo o seminoma es el tumor más frecuente de los adultos. Como se demuestra también en nuestra serie, el seminoma es extremadamente raro en la edad pediátrica. En contraposición, el tumor puro del saco vitelino que es el TGM más frecuente en niños y

no se observa en la edad adulta. Esta variedad se presenta con más frecuencia en niños pequeños. Los teratomas puros, maduros e inmaduros, demuestran un comportamiento siempre benigno, se observan en los testículos prepuberales y con más frecuencia dentro del primer año de vida<sup>3</sup>.

El grupo de TGM mixtos de testículo se observa en edad postpuberal y los hallazgos histológicos y citogenéticos alimentan la idea de una génesis diferente<sup>18</sup>. Un precursor germinal inmaduro debe estar involucrado, con un amplio rango de potencial de diferenciación<sup>3</sup>. Por eso el carcinoma embrionario que es un componente muy indiferenciado está presente con frecuencia y pueden existir combinaciones de cualquier diferenciación germinal.

Se observó una perfecta correspondencia entre los niveles elevados de alfa-fetoproteína y el subtipo histológico del tumor del saco vitelino. Asimismo igual comprobación se pudo observar para los niveles de gonadotropina coriónica y el coriocarcinoma. Sólo en pocos casos con tumores localizados completamente resecaos no se pudo disponer de la determinación preoperatoria de los marcadores séricos (Tabla 2).

Los pacientes con enfermedad localizada y completamente reseca al inicio no recibieron quimioterapia luego de la cirugía y fueron estrechamente observados en el seguimiento ulterior. En los 14 pacientes seguidos con esta estrategia pudo evitarse el uso de quimioterapia. Estos datos sostienen una conclusión importante de este estudio: que la estrategia de observación y seguimiento ("watch and wait") para la enfermedad completamente reseca al inicio es segura y recomendable. Un elevado número de pacientes pueden ser preservados de la exposición a la quimioterapia. Esto es cierto si se dispone de un laboratorio confiable para realizar la determinación de los niveles de marcadores tumorales y se ofrece al paciente un seguimiento clínico frecuente y riguroso. La estrategia de observación y seguimiento en la enfermedad completamente reseca al inicio ha sido sostenida por la SFOP desde 1985 y seguida simultáneamente por otros grupos como el St Jude Children's Research Hospital con excelentes resultados<sup>1,4,5,14,15</sup>.

Otra comprobación de importancia se obtuvo en el grupo de los tumores del saco vitelinos desarrollados a partir de un teratoma sacrococcígeo en pacientes de corta edad. Una cirugía inicial obligaría a realizar resecciones mutilantes con severas secuelas potenciales neurológicas, ortopédicas y estéticas. La cirugía debe realizarse al finalizar el tratamiento de quimioterapia, si es posible con normalización de los nive-

les séricos de la alfa-fetoproteína. De ese modo el gesto quirúrgico sólo implica la exéresis del tejido teratomatoso maduro residual que debe acompañarse de la resección del coccis. Nuestros datos coinciden en reafirmar esta estrategia. Todos los pacientes con tumores malignos de localización sacro-coccígea de esta serie curaron su enfermedad maligna sin secuelas al momento de la última evaluación. Las conclusiones del reporte alemán de 2001 son categóricas en la elección de esta estrategia para el tratamiento de estos pacientes<sup>18</sup>.

Los resultados globales de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en pacientes pediátricos con tumores germinales malignos extra-cerebrales tratados según los lineamientos de la estrategia SFOP 95 fueron excelentes y comparables a los de los centros de mayor reconocimiento internacional<sup>4-6,9,12-14,16,20</sup>. La sistematización de los tratamientos en el marco de un protocolo bien pautado permitió mejorar notablemente los resultados históricos para este grupo de enfermedades en nuestra institución.

## REFERENCIAS

1. Baranzelli MC, Kramar A, Bouffet E, Quintana E, Rubie H, Edan C et al. Prognostic Factors in Children with Localized Malignant Non-seminomatous Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol* 1999;17:1212-18.
2. Göbel U, Calaminus G, Engert J, Kaatsch P, Gadner H, Böckerink JPM, et al. Teratomas in Infancy and Childhood. *Med Pediatr Oncol* 1998;31:8-15.
3. Hawkins EP, and Perlman EJ. Germ Cell Tumors, in Parham DM (ed): *Pediatric Neoplasia: Morphology and Biology*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Chapter 10, 1996, pp 297-329.
4. Flamant F, Baranzelli MC, Kalifa C, Lemerle J. Treatment of malignant germinal cell tumors in children: Experience of the Institute Gustave Roussy and the French Society of Pediatric Oncology. *Oncol Hematol* 1990;10:99-110.
5. Baranzelli MC, Flamant F, De Lumley L, Le Gall E, Lejars O. Treatment of non-metastatic, non-seminomatous malignant germ-cell tumors in childhood: Experience of the Société Française d'Oncologie Pédiatrique MGCT 1985-1989 Study. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:395-401.
6. Patte C, Baranzelli MC, Quintana E. Carboplatin is less efficient than Cis-platinum in childhood non-metastatic non-seminomatous germ-cell tumors treated in SFOP TGM 85 and TGM 90 protocols. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14:438 (abstr).
7. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Stat Assoc* 1958;53:457-81.
8. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow EN, Cox DR, Howard SV, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation on each patient. II Analysis and examples. *Br J Cancer* 1977;35:1-39.
9. Göbel U, Haas RJ, Calaminus G, Bamberg M, Böckerink EB, Engert J et al. Treatment of Germ Cell Tumors in Children: Results of European Trials for Testicular and non-Testicular Primary Sites. *Crit Rev Oncol Hematol*, 1990;10:89-98.
10. Haas RJ, Schmidt P, Göbel U, Harms D. Therapie testikulären Keimzelltumoren. Aktueller Stand der MAHO-Studien. *Klin Pädiatr* 1993;205:225-30.
11. Haas RJ, Schmidt P, Göbel U, Harms D. Treatment of Malignant Testicular Tumors in Childhood: Results of the German National Study 1982-92. *Med Pediatr Oncol* 1994;23:400-5.
12. Pinkerton CR, Broadvent V, Horwich A, Levitt J, McElwain TJ, Meller ST et al. "JEB" a Carboplatin-Based Regimen for Malignant Germ Cell Tumors in Children. *Br J Cancer* 1990;62:257-62.

13. Mann JR, Raafat F, Robinson K, Imeson J, Gornall P, Phillips M. UKCCSG' S Germ Cell Tumor (GCT) Studies: Improving Outcome for Children With Malignant Extracranial Non-Gonadal Tumors- Carboplatin, Etoposide, and Bleomycin are Effective and Less Toxic Than Previous Regimens. *Med Pediatr Oncol* 1998;30:217-27.
14. Marina N, Fontanesi J, Kun L, Rao B, Jenkins JJ, Thompson EI et al. Treatment of Childhood Germ Cell Tumors. *Cancer* 1992;70:2568-75.
15. Marina NM, Cushing B, Giller R, Cohen L, Lauer SJ, Ablin A et al. Complete Surgical Excision is Effective Treatment for Children with Immature Teratomas with or without Malignant Elements: A Pediatric Oncology Group / Children's Cancer Group Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1999;17:2137-43.
16. Wollner N, Ghavimi F, Wachtel A, Luks E, Exelby P, Woodruff J. Germ Cell Tumors in children: Gonadal and Extragonadal. *Med Pediatr Oncol* 1991;19:228-39.
17. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular Germ-cell Cancer. *N Engl J Med* 1997;337:242-53.
18. Gobel U, Schneider DT, Calaminus G, Jurgens H, Spaar HJ, Sternschulte W, Waag K, and Harms D. Multimodal treatment of malignant sacrococcygeal germ cell tumors: A prospective analysis of 66 atients of the German Cooperative Protocols MAKEI 83/86 and 89. *J Clin Oncol* 2001, 19:1943-1950.
19. Calaminus G, Schneider DT, Bokkerink JPM, Gadner H, Harms D, Willers R, and Gobel U. Prognostic value of tumor size, metastases, extension into bone, and increased tumor marker in children with malignant sacrococcygeal germ cell tumors: A prospective evaluation of 71 patients treated in the German Cooperative Protocols Maligne Keimzelltumoren (MAKEI) 83/86 and MAKEI 89. *J Clin Oncol* 2003, 21:781-786.
20. Margherita Lo Curto, Francesca Lumia, Rita Alaggio, Giovanni Cecchetto, Piero Almasio, Paolo Indolfi,, Fortunato Siracusa, Serenella Bagnulo, Bruno De Bernardi, Tina De Laurentis, Andrea Di Cataldo, and Paolo Tamaro. Malignant Germ Cell Tumors in Childhood: Results of the First Italian Cooperative Study "TCG 91" *Med Pediatr Oncol* 2003;41:417-425.