

Seminoma primário do mediastino

Primary mediastinal seminoma

Cleverson Winston de Liz Medeiros¹, Cesar Giovanni Conte², Gilberto Tokunaga², Ivo Batista Júnior¹,
Lúcia Noronha³ e Calixto Antônio Hakim Neto⁴

Resumo

O seminoma primário de mediastino é uma neoplasia rara, principalmente em mulheres, nas quais existem apenas oito casos descritos de seminoma. Tem sua maior incidência entre a terceira e quarta décadas, caracterizando-se por grande radiosensibilidade, sendo a quimioterapia com drogas como cisplatina ou carboplatina utilizada em casos de doença avançada.

Os autores relatam um caso de seminoma de mediastino em paciente feminina de 76 anos de idade que apresentava como sintomas iniciais dor torácica, tosse produtiva e dispnéia aos médios esforços. O diagnóstico foi firmado por imagem e toracotomia, além da alteração dos marcadores séricos característicos de tumores de células germinativas. Devido à doença estar localmente avançada, o tratamento proposto foi quimioterapia à base de cisplatina, mas a paciente evoluiu com insuficiência respiratória grave e óbito.

Os autores fazem uma revisão da incidência, patogênese, diagnóstico e formas atuais de tratamento do seminoma de mediastino, além da classificação prognóstica proposta pelo *International Germ Cell Cancer Collaborative Group*.

Palavras-chave: seminoma; neoplasias do mediastino; quimioterapia; diagnóstico.

¹Médico Residente do Serviço de Oncologia do Hospital Nossa Senhora das Graças. *Enviar correspondência para C.W.L.M.* Praça General Osório 205, apto 404; 80020-010 Curitiba, PR - Brasil. *E-mail:* cleversonwinston@yahoo.com

²Acadêmico Interno do Hospital Nossa Senhora das Graças e da Universidade Federal do Paraná.

³Médica Patologista do Hospital Nossa Senhora das Graças.

⁴Médico Chefe do Serviço de Oncologia do Hospital Nossa Senhora das Graças.

Recebido em abril de 2001.

Abstract

The primary mediastinal seminoma is a rare disease, mainly in women. There are only eight cases of seminoma described in the English literature. The disease has a greater incidence in the third and fourth decades of life. An important characteristic is the radio sensibility of the tumor, while cisplatin or carboplatin based chemotherapy is applied for advanced disease.

The authors describe a 76-year-old female patient with mediastinal seminoma. Her first symptoms were chest pain, cough with sputum and dyspnea in median efforts. Image exams and thoracotomy performed her diagnostic, added to characteristic alterations in the germ cell tumor-markers. Cisplatin was the proposed treatment, but she had a severe respiratory failure and died.

The authors review the incidence, pathogenesis, diagnosis, treatments to the mediastinal seminoma and a prognostic classification proposed by International Germ Cell Cancer Collaborative Group.

Key words: *seminoma; mediastinal neoplasms; chemotherapy; diagnostic.*

INTRODUÇÃO

Dentre os tumores de células germinativas, os de mediastino são raros, correspondendo entre 1% e 3%.^{1,2} Estes tumores têm maior incidência entre a terceira e quarta décadas, sendo extremamente raros em mulheres, com 33 casos relatados de tumores não-seminomatosos³ e apenas oito casos de tumores seminomatosos.⁴⁻⁹

Os sintomas mais freqüentes são dor torácica, dispnéia e tosse. Os tumores seminomatosos são usualmente grandes e freqüentemente irrecorríveis, mas têm como característica boa resposta ao tratamento radioterápico. Atualmente, o tratamento quimioterápico com cisplatina ou carboplatina¹⁰⁻¹² também tem sido utilizado em pacientes com doença avançada.

Os autores relatam um caso de seminoma primário de mediastino em paciente feminina de 76 anos.

RELATO DE CASO

Paciente feminina, 76 anos, branca, procurou assistência médica queixando-se de tosse produtiva, associada a dor torácica ventilatório-dependente e dispnéia aos médios

esforços, com evolução de cinco meses. Era previamente hígida e apesar da idade, não apresentava outras co-morbidades. Na história familiar, tinha o pai falecido por câncer de estômago. A paciente foi tabagista de 20 cigarros/dia por 40 anos.

Estava em bom estado geral e ao exame físico segmentar apresentava redução do murmúrio vesicular em base de hemitórax esquerdo com sibilos difusos e estertores bolhosos à direita, sem outras alterações relevantes. A radiografia e a tomografia de tórax demonstraram lesão em terço inferior de pulmão esquerdo com massa peri-hilar de limites imprecisos paracardiaco esquerdo e adenomegalias paracarinais. A tomografia de abdômen estava dentro dos padrões normais. Pela broncoscopia observou-se compressão extrínseca de brônquio do lobo inferior esquerdo e lesão vegetante obstrutiva de brônquio da língua. O diagnóstico histopatológico desta lesão e do lavado broncoalveolar foram negativos para malignidade. A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) guiada por tomografia foi inconclusiva.

Pela presença de massa pulmonar com compressão de brônquio de lobo inferior esquerdo e sem diagnóstico, ela foi submetida à toracotomia pósterio-lateral esquerda. Na

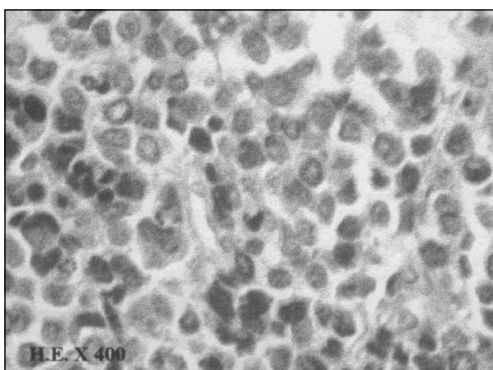


Figura 1. Microfotografia de seminoma mediastinal (HE 400x)

cirurgia foi observado derrame pleural volumoso, congestão e compressão de lobo inferior esquerdo, além de tumoração friável envolvendo hilo pulmonar esquerdo. O exame por congelação desta lesão revelou neoplasia pouco diferenciada. Pela indeterminação do diagnóstico e pelas características macroscópicas que lembrava linfoma, optou-se por aguardar o exame anátomo-patológico definitivo. Ela permaneceu sob ventilação mecânica no pós-operatório durante sete dias, devido à dificuldade respiratória, evoluindo com derrame pleural extenso à esquerda e condensações de aspecto inflamatório no pulmão esquerdo.

O exame histopatológico (Figura 1) revelou neoplasia pouco diferenciada, sendo a seguir realizada imuno-histoquímica (Tabela 1) que favoreceu o diagnóstico de seminoma.

Os marcadores séricos apresentaram desidrogenase láctica (LDH) elevada, mas com alfafetoproteína (AFP) e gonadotrofina coriônica humana (HCG) normais (Tabela 2).

Devido ao grande volume do tumor, com invasão de hilo e parênquima pulmonar, além de comprometimento de linfonodos regionais, optou-se por quimioterapia.

Tabela 1. Resultado da imuno-histoquímica

Marçador	Resultado
PANB (CD20 - Marçador de células B)	Negativo
EWA (Antígeno de membrana apical)	+/-
CD30	Negativo
EME (enzima neurônio específica)	++
LCA (antígeno leucocitário comum)	Negativo
PANT (CD45 RO - marçador de células T)	Negativo
CKH (citoqueratina de alto peso molecular)	Negativo
VIM (vimentina)	Inconclusivo

Ela reinternou após três semanas com queda do estado geral, dispnéia aos esforços,

astenia e sinais de derrame pleural extenso à esquerda. Foi realizado toracocentese de alívio com drenagem de líquido amarelo citrino, de moderada quantidade, com melhora do quadro de dispnéia, porém a paciente foi mantida sob oxigenoterapia contínua. Ela evoluiu com episódios recorrentes de broncoespasmo e finalmente com insuficiência respiratória aguda, sendo transferida para UTI, onde ocorreu parada cardiorrespiratória e óbito.

DISCUSSÃO

Os tumores de células germinativas podem ser benignos (teratomas) ou malignos. Os tumores malignos são classificados em seminoma e não-seminoma (carcinoma embrionário, teratoma imaturo, tumor de saco vitelino, coriocarcinoma e tumores mistos). Os tumores primários extragonadaís são raros, e podem se originar virtualmente em qualquer sítio, mas preferencialmente em estruturas da linha média como mediastino, retroperitônio, glândula pineal e região sacrococcígea.¹³

O mediastino anterior é o sítio primário extragonadal mais freqüentemente acometido pelos tumores de células germinativas, representando 50% a 70% de todos os tumores extragonadaís.^{2,14} O seminoma é o tipo histológico maligno mais comum, correspondendo a 37%.¹⁵ Em estudo realizado por Moran *et al.*⁸ em 120 pacientes com seminoma de mediastino, a maioria dos pacientes (70,8%) desenvolve a doença entre a terceira e quarta década de vida, todos eram homens e apenas um tinha idade superior a 70 anos. Em mulheres há apenas oito casos descritos de seminoma primário de mediastino.^{1,4-7,9,16}

Tabela 2. Marcadores séricos

Marçador	Valor sérico
LDH	710 U/l (valores normais de referência: 80 a 240 U/l)
AFP	2,0 ng/ml (valores normais de referência: até 15ng/ml)
HCG	< 2,0 mIU/ml (valores normais de referência: até 10 mIU/ml)

Clinicamente, o seminoma se apresenta como massa de mediastino anterior. Os

principais sintomas são dor torácica subesternal, dispnéia e tosse, estando diretamente relacionado à compressão de estruturas adjacentes pelo tumor. A síndrome de veia cava superior pode se manifestar tardiamente em 9% a 26% dos pacientes.^{1,8} Ocasionalmente os pacientes apresentam como primeira manifestação a doença metastática. O sítio metastático mais freqüente é o tórax (pulmões e linfonodos regionais), seguido de ossos. Outros possíveis sítios de metástase são fígado, baço, amídala, tireóide, adrenal, pele e sistema nervoso central.^{6,9} O seminoma de mediastino pode ser totalmente assintomático em 20% a 30% dos casos, sendo encontrado incidentalmente em estudos radiográficos de rotina.^{8,9}

Os marcadores tumorais séricos (HCG, AFP e LDH) são indispensáveis para o diagnóstico dos tumores de células germinativas. O seminoma primário de mediastino pode estar associado à baixa elevação do HCG (usualmente abaixo de 100 mUI/ml) e seu diagnóstico requer níveis normais de AFP. Elevações significativas de AFP pode indicar a presença de componente tumoral não-seminomatoso.² O LDH está elevado nos tumores seminomas e não seminomas.

Histologicamente, os seminomas de mediastino são semelhantes aos seminomas gonadais. Reação granulomatosa, células gigantes multinucleares esparsas, e células trofoblásticas gigantes ocasionais são comuns a ambos. Porém o seminoma de mediastino pode apresentar algumas características histológicas próprias, como a presença de restos de tecido tímico em áreas centrais ou periféricas do tumor e alterações císticas evidentes simulando cisto multilocular de timo.¹⁷

O diagnóstico diferencial inclui uma variedade de neoplasias (primárias e metastáticas) de mediastino, portanto além de história clínica detalhada, o estudo imunohistoquímico pode fornecer dados importantes para o diagnóstico. Não é infreqüente que o diagnóstico só se estabeleça com toracotomia, como relataram Bush *et al.*¹⁸ e Cox *et al.*⁴ em que 10 de 13 pacientes e 19 de 23 pacientes respectivamente obtiveram diagnóstico após esse procedimento. Metástase de seminoma primário das gônadas deve ser sempre considerado, porém poucos casos foram documentados, sendo extremamente raro. Mela-

noma maligno metastático também deve ser considerado, principalmente quando a amostra biopsiada é pouco representativa. Em relação aos tumores primários de mediastino, os mais freqüentemente envolvidos são o timoma, carcinoma de timo, linfoma de Hodgkin e outros tumores de células germinativas.

Muitas teorias foram propostas para explicar a patogênese do seminoma de mediastino. Três delas defendem a origem extragonadal do tumor, enquanto uma quarta defende que o seminoma de mediastino representa uma metástase de tumores testiculares ocultos. A primeira hipótese, proposta por Schlumberger,¹⁹ sugere que o tumor tem origem intratímica resultante de uma desordem do desenvolvimento somático na embriogênese. A íntima associação do ectomesoderma com elementos do endoderma durante a timogênese, seria responsável pela presença dos três folhetos embrionários nos teratomas de mediastino. Porém, esta hipótese não explica a presença de elementos germinativos nos tumores mistos.⁹ Friedman *et al.*²⁰ propõe que todos os tumores extragonadais tem origem nas células germinativas primordiais amplamente distribuídas nos diversos sítios durante a embriogênese (timo, cérebro, fígado, medula óssea), carreando informações genéticas ou exercendo funções somáticas reguladoras nestes locais.²¹ Portanto os diferentes tipos histológicos resultariam da tumorigênese destas células nos diferentes estágios de diferenciação. Estudos embriológicos sustentam esta hipótese, demonstrando ser possível a presença de células germinativas primordiais no retroperitônio e mediastino. Por outro lado, baseados em estudos comparativos de alterações citogenéticas de tumores primários mediastinais e gonadais, Chaganti *et al.*²² sugeriram que estes tumores teriam origem da migração de células germinativas gonadais transformadas, e não de células germinativas primordiais distribuídas durante a embriogênese como proposto por Friedman.²¹ Uma quarta hipótese defende a possível metástase de tumores testiculares ocultos, entretanto, metástases para o mediastino anterior de tumores testiculares são extremamente raras, sendo que elas normalmente ocorrem inicialmente para retroperitônio e apenas

posteriormente para o mediastino; outra crítica a essa teoria é que esses tumores também ocorrem em pacientes femininas,^{2,4,10} como no presente caso.

O tratamento ainda permanece em discussão. O seminoma de mediastino se assemelha com o seminoma gonadal tanto pelas características histológicas quanto por sua radiosensibilidade. Aygun *et al.*,²³ propõe ressecção tumoral primária isolada, seguido de radioterapia locorregional somente para os pacientes cuja cirurgia foi limitada à biópsia ou ressecção incompleta, reservando a quimioterapia aos pacientes com metástase à distância comprovada. Lemarié *et al.*¹ recomendam a ressecção cirúrgica e posterior radioterapia, e defendem que só existe benefício real com a cirurgia se a excisão for completa. Nichols *et al.*,² por outro lado, recomendam que os pacientes com seminoma isolado de mediastino sejam tratados com radioterapia somente. Porém, devido à sua localização no mediastino anterior, que permite crescimento tumoral maior com poucos sintomas, estes tumores podem se apresentar já com invasão de estruturas intratorácicas adjacentes e com extensão para o hilo e parênquima pulmonar. Nestes casos pode ser difícil o tratamento radioterápico ou resultar em irradiação excessiva nas estruturas mediastinais e no parênquima pulmonar normal. Portanto os pacientes com tumor avançado ou com doença metastática extra-mediastinal, como no presente caso, teriam maior benefício com quimioterapia baseada em cisplatina^{1,2} ou carboplatina.¹⁰⁻¹²

Freqüentemente se observam massas residuais pós-quimioterapia, principalmente em seminomas avançados, mas seu manejo permanece controverso. Em estudo realizado por Puc *et al.*,²⁴ com 104 pacientes com seminoma avançado que apresentavam massa residual pós-quimioterapia, 90% das lesões se constituíam de fibrose e necrose, não havendo recidiva local. Porém massas residuais maiores que três centímetros (cm) apresentavam células tumorais em 27% dos casos, ao contrário dos 3% presentes nas lesões menores que três cm. Portanto, propõe-se a excisão cirúrgica sempre quando possível, nas lesões residuais maiores que 3 cm.

O seminoma de mediastino apresenta melhor prognóstico que tumores mediastinais

não-seminoma, e pior em relação aos seminomas gonadais,²⁵ pois: no testículo, a túnica albugínea envolve o tumor e evita disseminação precoce; no mediastino, o tumor geralmente se apresenta em estágio mais avançado, por apresentar poucos sintomas, mesmo quando relativamente grandes; e haver a tendência à disseminação hematogênica, tendo em vista sua localização.

Genericamente, os pacientes portadores de seminoma de mediastino têm sobrevida em 5 anos de 75%.^{6,9} Os pacientes que parecem ter um pior prognóstico são aqueles que no momento do diagnóstico têm 37 anos ou mais,⁸ síndrome da veia cava superior, envolvimento linfonodal cervical ou supraclavicular, evidência radiológica de envolvimento hilar, ou febre como sintoma inicial.⁶

Em 1997 foi proposta uma classificação prognóstica para os tumores de células germinativas pelo *International Germ Cell Cancer Collaborative Group*.²⁶ Os tumores são classificados em três grupos: bom prognóstico, prognóstico intermediário e mau prognóstico; tomando-se como fatores o sítio primário, a presença de metástase visceral não pulmonar e os níveis de marcadores séricos tumorais (AFP, HCG, LDH). Em relação ao seminoma, 90% são classificados como sendo de bom prognóstico, independente do sítio primário, desde que não possuam metástase visceral, exceto pulmonar – sobrevida de 86% em cinco anos. Outros 10% correspondem aos tumores com prognóstico intermediário, com metástase visceral não pulmonar – sobrevida de 72% em 5 anos. O seminoma não se classifica como tendo mau prognóstico.

O seminoma primário de mediastino é um tumor raro, especialmente em mulheres, geralmente de bom prognóstico. O caso aqui relatado evoluiu mal devido à insuficiência respiratória aguda, o que privou a paciente do tratamento quimioterápico, levando-a ao óbito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lemarié E, Assouline PS, Diot P, Regnard JF, Levasseur P, Droz JP, Ruffie P. Primary mediastinal germ cell tumors: results of a French retrospective study. *Chest* 1992;102(5):1477-83.

2. Nichols CR. Mediastinal germ cell tumors: clinical features and biologic correlates. *Chest* 1991;99:472-9.
3. Morishima Y, Satoh H, Ohtsuka M, Yazawa T, Yamashita Y, Hasegawa S. Primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumour in an adult female. *Resp Med* 1998; 92(6):882-4.
4. Cox JD. Primary malignant germinal tumors of the mediastinum: a study of 24 cases. *Cancer* 1975;36:1162-8.
5. El Domeiri AA, Hutter RV, Pool JL, Foote FW. Primary mediastinal seminoma of the anterior mediastinum. *Ann Thorac Surg* 1968;6:513-21.
6. Hurt RD, Bruckman JE, Farrow GM, Bernatz PE, Hahn RG, Eargle JD. Primary anterior mediastinal seminoma. *Cancer* 1982;49:1658-63.
7. Iverson L. Thymoma: a review a reclassification. *Am J Pathol* 1956;32:695.
8. Moran CA, Suster S, Przygodzki RM, Koss MN. Primary germ cell tumors of the mediastinum. II. Mediastinal seminomas: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 120 cases. *Cancer* 1997;80:691-8.
9. Polanski SM, Barwick KW, Ravin CE. Primary mediastinal seminoma. *AJR* 1979; 132:17-21.
10. Childs WJ, Goldstraw P, Nichols JE, Dearnaley DP, Horwich A. Primary malignant mediastinal germ cell tumors: improved prognosis with platinum-based chemotherapy and surgery. *Br J Cancer* 1993;67:1098-101.
11. Howich A, Dearnaley DP, Duchesne GM, Williams M, Brada M, Peckham MJ. Simple nontoxic treatment of advanced metastatic seminoma with carboplatin. *J Clin Oncol* 1989;7:1150-6.
12. Peckham MJ, Horwich A, Brada M, Drury A, Hendry WF. Cis-diamine-1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum II (carboplatin) in the treatment of testicular germ-cell tumours: a preliminary report. *Cancer Treat Rev* 1985;12:101-10.
13. Jacob R, Ramadas K, Jyothirmayi R, Kusumakumary P, Nair MK. Extragonadal germ cell tumors: a ten years experience. *Am J Clin Oncol* 1998;21(2):198-202.
14. Lajos TZ, Charrette EJ, Farr JA. Primary mediastinal seminoma. *Chest* 1971;59:575-8.
15. Schantz A, Sewall W, Castlemen B. Mediastinal germinoma: a study of 21 cases with an excellent prognosis. *Cancer* 1972;30:1189-94.
16. Martini N, Golbey RB, Hadju SI, Whitmore WF, Beattie EJ Jr. Primary mediastinal germ cell tumors. *Cancer* 1974;33:763-9.
17. Moran CA, Suster S. Mediastinal seminomas with prominent cystic changes: a clinicopathologic study of 10 cases. *Am J Surg Pathol* 1995;19(9):1047-53.
18. Bush SE, Martinez A, Babshaw MA. Primary mediastinal seminoma. *Cancer* 1981; 48:1877-82.
19. Schlumberger HG. Teratoma of the anterior mediastinum in the group of military age: a study of sixteen cases, and a review of theories of genesis. *Arch Pathol* 1946; 41:398-444.
20. Friedman NB. The comparative morphogenesis of extragenital and gonadal teratoid tumors. *Cancer* 1951;4:265-76.
21. Friedman N. The function of the primordial germ cell in extragonadal tissues. *Int J Androl* 1987;10:43-9.
22. Chaganti RS, Houldsworth J. The cytogenetic theory of the pathogenesis of human adult male germ cell tumors: review article. *APMIS* 1998;106(1):80-4.
23. Aygun C, Slawson RG, Bajaj K, Salazar OM. Primary mediastinal seminoma. *Urology* 1984;23:109-17.
24. Puc HS, Heelan R, Mazumdar M, Herr H, Scheinfeld J, Vlamis V, Bajorin DF, Bosl GJ, Mencil P, Motzer RJ. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 1996;14(2):454-60.
25. Raghavan D, Barrett A. Mediastinal seminomas. *Cancer* 1980;46:1187-91.
26. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15(2):594-603.