

# TUMOR NEUROECTODÉRMICO PRIMITIVO NA INFÂNCIA: RELATO DE 13 CASOS E REVISÃO DA LITERATURA

## Primitive Neuroectodermic Tumor in Childhood: a Report of 13 Cases and Literature Review

Cecília M. L. Costa<sup>1</sup>, Patricia Rondinelli<sup>2</sup>, Beatriz de Camargo<sup>3</sup>

### Resumo

**Proposta:** A proposta desse estudo é a análise retrospectiva dos pacientes com diagnóstico de tumor neuroectodérmico primitivo (PNET), admitidos no Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer no período de 1989 a 1996.

**Pacientes e métodos:** Todos os 13 pacientes portadores de PNET foram analisados retrospectivamente utilizando uma ficha para obtenção dos dados epidemiológicos clínicos, terapêuticos e seguimento de cada paciente.

**Resultados:** A cirurgia foi a primeira abordagem terapêutica em 2 pacientes. Quimioterapia foi administrada em 12 pacientes e radioterapia em 2. Dos 13 pacientes 5 estão vivos em seguimento médio de 48 meses após o término do tratamento.

**Conclusão:** A análise dos 13 pacientes com PNET e revisão da literatura demonstram a agressividade desse tumor. Devido a raridade desse patologia, estudos multiinstitucionais, podem ter papel importante para análise de fatores prognósticos e consequente abordagem terapêutica.

**Palavras-chave:** Tumor Neuroectodérmico Primitivo; sarcoma; neoplasias de tecidos moles.

### Abstract

**Proposal:** The authors review the chart of 13 patients with diagnosis of peripheral primitive neuroectodermal tumor (PNET), admitted at the Pediatric Department of Cancer Hospital between the period of 1989 and 1996.

**Patients and methods:** All patients with PNET were analysed in a retrospective way, using epidemiologic clinical data, treatment and outcome.

**Results:** Surgery was the first therapeutic approach in 2 patients. Chemotherapy was administered in 12 patient and radiotherapy in 2. From the 13 patient, five are alive with an average follow up of 48 months after the end of the treatment.

**Conclusion:** This analysis confirms the heterogeneity and aggressiveness of PNET tumors. Multicentric studies are necessary for prognostic factors analysis.

**Key words:** Primitive Neuroectodermic Tumor; sarcoma; soft tissue neoplasms.

1-Pediatra-Oncologista, titular do Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer

2-Residente de oncologia pediátrica do Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer

3- Pediatra-Oncologista, Doutora em Medicina - FMUSP, Chefe do Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer

Endereço para correspondência: Centro de Tratamento e Pesquisa - Fundação Antonio Prudente - R. Antonio Prudente, 211 - Liberdade - 01509-900 - S. Paulo - SP

## Introdução

O Tumor Neuroectodérmico Primitivo (PNET) pertence a um grupo de tumores de pequenas células redondas, e, devido a sua semelhança biológica com os sarcomas de Ewing ósseo e extra-ósseo, tem sido incluído na família dos sarcomas de Ewing<sup>(1, 2)</sup>.

Estes tumores têm origem neural, podendo comprometer o sistema nervoso central ou periférico. O PNET extracraniano tem como sítio primário o osso ou tecido mole, ocorrendo com maior frequência na parede torácica, região paravertebral, pelvis e membros<sup>(3, 4)</sup>. O PNET torácico recebeu a denominação de "tumor de Askin", por ter sido descrito por este autor em 1979; entretanto, não difere biologicamente dos tumores de outras localizações<sup>(5)</sup>.

O PNET é um tumor extremamente agressivo, cuja sobrevida livre de doença em dois a três anos varia de 25 a 60%. Cerca de 30% dos pacientes apresentam metástase no momento do diagnóstico. Os sítios metastáticos mais frequentes são pulmão, osso e medula óssea. Mesmo nos casos em que não há evidência de doença metastática ao diagnóstico, essa neoplasia deve ser sempre considerada como uma doença sistêmica. A maioria dos pacientes que recebem tratamento somente para o local primário apresentam recorrência em sítios distantes, sugerindo a existência de micrometástases não diagnosticadas clinicamente<sup>(3, 7, 9, 10)</sup>.

Aproximadamente 90% dos tumores da família dos sarcomas de Ewing apresentam a translocação entre os cromossomos 11 e 22, que acredita-se ser específica para estas neoplasias. Essa alteração cromossômica pode ser detectada pela reação de cadeia polimerase-transcriptase reversa (RT-PCR), podendo ser útil no diagnóstico, como fator prognóstico e na monitorização de doença residual<sup>(11-13)</sup>.

O objetivo do artigo é apresentar as características clínicas, tratamento e evolução de 13 pacientes portadores de PNET, admitidos no Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer entre 1989 e 1996.

## Material e Método

No período entre janeiro de 1989 e

dezembro de 1996 foram admitidos no departamento de Pediatria do Hospital do Câncer 13 pacientes com diagnóstico de tumor neuroectodérmico primitivo.(PNET)

A obtenção dos dados de cada paciente foi realizada de forma retrospectiva através do preenchimento de uma ficha contendo as seguintes informações: sexo, raça, data de nascimento, idade do paciente na admissão, queixa principal, local do tumor primário, estágio, metástases ao diagnóstico, primeira abordagem terapêutica, cirurgia realizada, modalidade e campo da radioterapia, regime e resposta à quimioterapia, recorrência tumoral, data do término do tratamento e estado atual do paciente.

A extensão do tumor foi avaliada através de radiografia simples ou tomografia computadorizada(TC) de tórax e local primário, cintilografia óssea e estudo da medula óssea através de punção aspirativa.

O plano de tratamento variou de acordo com o protocolo terapêutico vigente em nossa instituição nos diferentes períodos do estudo. As drogas utilizadas foram: ifosfamida, ciclofosfamida, adriamicina, etoposide, vincristina, actinomicina.

A radioterapia foi indicada nos pacientes com tumores irredutíveis ou parcialmente ressecáveis, nos pacientes metastáticos e como medida paliativa.

## Resultados

As características dos 13 pacientes com PNET estão descritas na tabela 1. A idade desses pacientes variou de 3 a 17 anos (mediana 13 anos), 9 pacientes eram do sexo masculino e 4 do feminino, 12 eram da raça branca (92,3%) e 1 da negra.

O tempo decorrido entre o aparecimento dos sintomas e o diagnóstico variou de 1 a 7 meses (mediana de 3 meses). As manifestações clínicas mais frequentes foram dor local (5 pacientes) e tumoração local (8 pacientes).

Sete pacientes (54%) tiveram a parede torácica como sítio primário do tumor, dois foram paravertebrais, um retroorbitário, um renal, um escapular e um retroperitoneal.

Três pacientes apresentavam metástases detectáveis ao diagnóstico. Dois com

TABELA I - Características dos 13 pacientes com PNET

PACIENTES (Nº)	IDADE (Anos)	SÍTIO PRIMÁRIO	METÁSTASES (ao diagnóstico)	QT	RT	CIRURGIA (Tumor Primário)	STATUS
1	17	Retroperitônio	Pulmonar	Sim	Sim	Não	Vivo sem doença
2	3	Escápula	Pulmonar	Sim	Sim	Ressecção Completa	Óbito p/ progressão de dç
3	4	Parede Torácica	Não	Sim	Sim	Ressecção Completa	Vivo sem doença
4	13	Parede Torácica	Não	Sim	Não	Restos Macroscop.	Óbito p/ progressão de dç
5	16	Parede Torácica	Não	Sim	Sim	Restos Microscop.	Vivo sem doença
6	12	Região Paravertebral	Óssea	Sim	Sim	Não	Vivo sem doença
7	13	Parede Torácica	Não	Sim	Não	Não	Óbito p/ progressão de dç
8	3	Região Retroorbitária	Não	Sim	Sim	Restos Macroscop.	Perdido de seguimento
9	16	Região Paravertebral	Não	Sim	Sim	Restos Macroscop.	Óbito p/ progressão de dç
10	6	Parede Torácica	Não	Sim	Não	Ressecção Completa	Óbito p/ progressão de dç
11	15	Parede Torácica	Não	Sim	Não	Restos Macroscop.	Óbito p/ progressão de dç
12	15	Parede Torácica	Não	Sim	Sim	Não	Óbito p/ progressão de dç
13	15	Renal	Não	Sim	Não	Ressecção Completa	Óbito p/ 2ª neoplasia

QT: Quimioterapia / RT: Radioterapia

metástase pulmonar, cujos sítios primários eram escápula e retroperitônio; e um com metástase óssea, que tinha como sítio primário região paravertebral.

Como primeira abordagem terapêutica, a cirurgia foi possível em 2 pacientes, dois receberam radioterapia e os demais 9 pacientes foram submetidos a quimioterapia neoadjuvante. Desses 9 pacientes, 4 tiveram o tumor totalmente ressecado, após um período de tratamento quimioterápico que variou de 2,5 a 3,5 meses.

Nove pacientes (69%) foram submetidos à cirurgia do tumor primário. Ressecção completa do tumor primário foi possível em

4 pacientes. Em três pacientes foram observados restos macroscópicos e em 2 restos microscópicos após a ressecção. Quatro pacientes não foram submetidos à abordagem cirúrgica, pois seus tumores foram considerados irresssecáveis.

A radioterapia foi administrada em oito pacientes (62%), com dose que variou de 4000 a 5000 cGy.

O seguimento desses pacientes variou de 26 a 72 meses após o término do tratamento, e 4 estão vivos sem doença (31%), sete evoluíram para óbito por progressão de doença (54%), um paciente foi perdido de seguimento com doença em atividade e um

paciente (Nº 13) foi a óbito, por complicações no tratamento de segunda neoplasia (LMA) 2 anos e meio após o tratamento do PNET.

A sobrevida global (Kaplan-Meier) em 5 anos, dos 13 pacientes com PNET foi de 40% (Figura 1).

A toxicidade mais comum no decorrer do tratamento foi neutropenia, sem contudo levar a óbito.

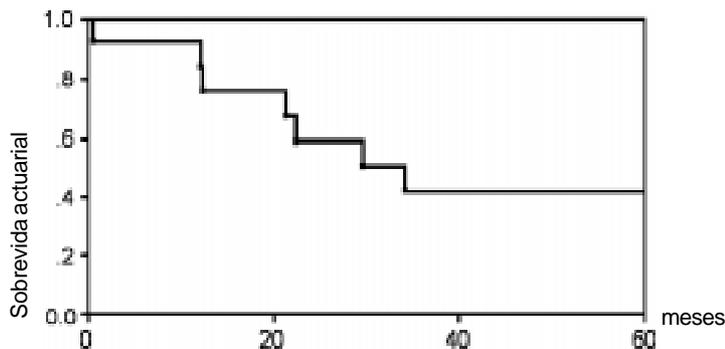


Figura 1 - Sobrevida dos 13 pacientes com PNET em 5 anos

## Discussão

O PNET é o segundo sarcoma de tecidos moles mais freqüente nas duas primeiras décadas de vida, sendo mais comum em pacientes da raça branca e sexo masculino<sup>(1,3,6,8,14)</sup>.

Assim como na maioria dos estudos sobre PNET, predominaram em nossa análise, o sexo masculino (69%), raça branca (92%) e os pacientes na segunda década de vida (69%). A parede torácica e região paravertebral foram os sítios primários mais freqüentes em nosso estudo, e são também os mais freqüentes descritos pela literatura<sup>(7, 14)</sup>. Gururangan et al, analisaram 17 pacientes com PNET de tecidos moles e sarcoma de Ewing extra-ósseo, entre os 14 PNETs, 5 originaram-se na parede torácica, 3 em extremidades, 2 em região paravertebral e os 4 restantes divididos em outras localizações<sup>(3)</sup>.

Na nossa casuística apresentamos um caso primário de rim em uma paciente de 15 anos de idade, que recebeu tratamento quimioterápico com ifosfamida, ciclofosfamida, adriamicina e etoposide, apresentando excelente resposta clínica, foi submetida a nefrectomia direita, na qual não continha células malignas viáveis no exame anatomopatológico<sup>(15)</sup>. Dois anos e meio após término

do tratamento, a paciente evoluiu com segunda neoplasia (leucemia mielóide aguda) e foi ao óbito por complicações do transplante alogeneico de medula óssea. Roloson et al descreveram que os PNETs de origem renal devem ser mais comuns que o descrito pela literatura, pois podem ser frequentemente confundidos com tumor de Wilms<sup>(4,6)</sup>.

Entre os fatores prognósticos relacionados com pior evolução dos pacientes portadores de PNET e sarcoma de Ewing, destacam-se tumores volumosos (> 100cm<sup>3</sup>), localização axial, níveis elevados de DHL, hipoalbuminemia, doença metastática, idade avançada e diferenciação neural<sup>(7, 17)</sup>.

Aparicio et al, analisando 116 pacientes com PNET e sarcoma de Ewing, demonstraram em análise multivariada que níveis elevados de DHL, hipoalbuminemia e doença metastática foram fatores independentes de pior prognóstico. A quimioterapia neoadjuvante, resposta a quimioterapia pré-operatória, e ressecção completa do tumor primário também influenciam a sobrevida. Neste mesmo estudo a sobrevida livre de doença em 5, 10 e 15 anos foi de 37,4%, 33,3% e 27,8% respectivamente<sup>(8)</sup>.

Como na maioria dos estudos que analisam PNET exclusivamente, não foi possível identificar os fatores prognósticos, devido ao pequeno número de pacientes e a heterogeneidade de tratamento.

A terapêutica destes pacientes visa a combinação de quimioterapia, devido à alta incidência de micrometástases ao diagnóstico, e o adequado controle do tumor primário através da cirurgia ou radioterapia<sup>(6, 9)</sup>.

Os agentes quimioterápicos administrados em nossos pacientes foram similares, utilizando drogas com sensibilidade já comprovada nessa patologia, tais como ciclofosfamida, adriamicina, ifosfamida, actinomicina e etoposide. Dos nove pacientes submetidos à quimioterapia neoadjuvante, seis apresentaram resposta clínica evidente e puderam ser submetido a procedimento de ressecção cirúrgica, dos quais dois estão vivos em seguimento médio de 48 meses após o término do tratamento.

O controle do tumor primário é feito pela realização de cirurgia, radioterapia ou a combinação de ambos. Atualmente há uma preferência, na maioria dos centros, pelo

tratamento cirúrgico, pois este tem alta eficácia no controle local sem os efeitos colaterais do tratamento radioterápico. A radioterapia comumente é usado como segunda opção no tratamento de pacientes com tumores em que a cirurgia radical não é possível ou nos casos em que a ressecção está relacionada com alta morbidade<sup>(6, 18, 19)</sup>. Schuck et al, estudando 114 pacientes com sarcoma de Ewing e PNET primários da parede torácica, observou melhor resposta local nos pacientes tratados com cirurgia quando comparados com os que foram tratados com radioterapia, ou com a combinação de cirurgia e radioterapia<sup>(18)</sup>.

Em nossa casuística a cirurgia, quando possível, foi a abordagem terapêutica inicial. Nos tumores irresssecáveis ao diagnóstico e nos pacientes metastáticos, a quimioterapia neoadjuvante foi a primeira arma do tratamento, estando a radioterapia reservada para os pacientes com tumor irresssecável ou parcialmente ressecável.

## Conclusão

Assim como descrito na literatura, os nossos dados refletem a agressividade desta patologia apesar da multimodalidade terapêutica, porém conclusões significativas em estudos exclusivos sobre PNET só poderão ser feitas através de estudos maiores e multi-institucionais.

A aplicação da genética molecular já está sendo incorporada em estudos recentes. Devido a alta sensibilidade e especificidade, a translocação entre os cromossomos 11 e 22, atualmente tem sido usada como uma das formas de diagnóstico dos tumores da família dos sarcomas de Ewing. Além do papel no diagnóstico, recentes estudos estão correlacionando o rearranjo genético desta translocação com o prognóstico destes pacientes. Cerca de 90% dos pacientes com sarcoma de Ewing e PNET apresentam esta translocação, que ocorre em 90 a 95% dos casos se faz através da fusão entre os genes EWS e FLI1<sup>(6, 12)</sup>. Alava et al, estudando 122 pacientes com diagnóstico de sarcoma de Ewing e PNET, demonstraram maior sobrevida nos pacientes em que a fusão entre os genes EWS e FLI1 ocorreu através dos

exons 5 e 6 respectivamente (denominado fusão do tipo 1)<sup>(12)</sup>.

## Referências Bibliográficas

1. HOROWITZ, M.; MALAWER, M.; WOO, S.; HICKS, M. - Ewing's sarcoma family of tumors: Ewing's sarcoma of bone and soft tissue and the peripheral primitive neuroectodermal tumors. In: Pizzo, P.A.; Poplack, D.G. eds. Principles and practice of pediatric oncology. 3rd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1997; 831-863.
2. TSOKOS, M. - Peripheral primitive neuroectodermal tumors: diagnosis, classification, and prognosis. *Perspect Pediatr Pathol*, 1992; 16: 27-98.
3. GURURANGAN, S.; MARINA, N.M.; LUO, X. - Treatment of children with peripheral primitive neuroectodermal tumor or extraosseous Ewing's tumor with Ewing's: directed therapy, 1998; 20: 55-61.
4. QUEZADO, M.; BENJAMIN, D.; TSOKOS, M. - EWS/FLI-1 fusion transcripts in three peripheral primitive neuroectodermal tumors of the kidney, 1997; 28: 767-70.
5. TRICHE, T.J. - Ewing's sarcoma (peripheral PNET). In: Bertino JR, ed. *Encyclopedia of cancer*. San Diego: Academic Press, 1997; 652-659.
6. GRIER, H.E. - The Ewing family of tumors: Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. *Pediatric Oncol*, 1997; 44: 991-1001.
7. KUSHNER, B.H.; MEYERS, P.A.; GERALD, W.L. - Very-high dose short-term chemotherapy for poor-risk peripheral primitive neuroectodermal tumors, including Ewing's sarcoma, in children and young adults. *J Clin Oncol*, 1995; 13: 2796-2804.
8. APARICIO, J.; MUNÁRRIZ, B.; PASTOR, M. - Long-term follow-up and prognostic factors in Ewing's sarcoma. *Oncology*, 1998; 55: 20-26.
9. FAGNOU, C.; MICHON, J.; PETER, M. - Presence of tumor cells in bone marrow but not in blood is associated with adverse prognosis in patients with Ewing's tumor. *J Clin Oncol*, 1998; 16: 1707-1711.
10. PICCI, P.; BOHLING, T.; BACCI, G. - Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol*, 1997; 15: 1553-1559.
11. WEST, D.C.; GRIER, H.E.; SWALLOW,

- M.M. - Detection of circulating tumor cells in patients with Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor. *J Clin Oncol*, 1997; 15: 583-588.
12. ALAVA, E.; KAWAI, A.; HEALEY, J. - EWS-FLI1 fusion transcript structure is an independent determinant of prognosis in Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol*, 1998; 16: 1248-1255.
  13. DENNY, C.T. - Ewing's sarcoma: a clinical enigma. *J Pediatr Hematol/Oncol*, 1998; 20: 421-425.
  14. MARLEY, E.F.; LIAPS, H.; HUMPHREY, P.A. - Primitive neuroectodermal tumor of the kidney - another enigma: a pathologic, immunohistochemical, and molecular diagnostic study. *Am J Surg Pathol*, 1997; 21: 354-359.
  15. ANTONELI, C.B.G.; COSTA, C.M.L.; DE CAMARGO, B. - Primitive neuroectodermal tumor (PNET)/extrasosseous Ewing sarcoma of the kidney. *Med Pediatr Oncol*, 1998; 30: 303-307.
  16. ROLOSON, G.L.; BECKWITH, J.B. - Primary neuroepithelial tumors of the kidney in children and adults: a report from the NWTS pathology cancer. *Mod Pathol*, 1993, 6: 67.
  17. MADERO, L.; MUÑOZ, A.; TOLEDO, S.J. - Megatherapy in children with high-risk Ewing's sarcoma in first complete remission. *Bone Marrow Transplant*, 1998; 21: 795-799.
  18. SCHUCK, A.; HOFMANN, J.; RUDE, C. - Radiotherapy in Ewing's sarcoma and PNET of the chest wall: results of the trials CESS 81, CESS 86 and EICESS 92. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998; 42: 1001-1006.
  19. DUNST, J.; SAUER, R.; BURGERS, J.M.V. - Radiation therapy as local treatment in Ewing's sarcoma. *Cancer*, 1991, 67: 2818-2825.