



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes
Fellow em Oncologia Pediátrica**

FÁBIO DA COSTA DA SILVA

**SARCOMA DE EWING EXTRAÓSSEO PRIMÁRIO DO PÂNCREAS:
RELATO DE CASO**

**Rio de Janeiro
2023**

FÁBIO DA COSTA DA SILVA

**SARCOMA DE EWING EXTRAÓSSEO PRIMÁRIO DO PÂNCREAS:
RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer como requisito parcial para a conclusão do Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Oncologia Pediátrica.

Orientadora: Prof^a Dra. Sima Esther Ferman

Revisão: Prof^a Dra. Shirley Moreira Burburan

Rio de Janeiro

2023

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Elaborado pela bibliotecária Izani Saldanha – CRB7 5372

S586s Silva, Fábio da Costa da.

Sarcoma de Ewing extraósseo, primário do pâncreas: relato de caso / Fábio da Costa da Silva. – Rio de Janeiro, 2023.

31 f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Aperfeiçoamento em Moldes Fellow em Oncologia Pediátrica) - Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2023.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Sima Esther Ferman.

Revisor(a): Prof^a. Dr^a. Shirley Moreira Burburan.

1. Sarcoma de Ewing/diagnóstico por imagem. 2. Sarcoma de Ewing/terapia. 3. Pâncreas. 4. Criança. I. Ferman, Sima Esther (Orient.). II. Burburan, Shirley Moreira (Rev.). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.37061

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta monografia/tese/dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

FÁBIO DA COSTA DA SILVA

Sarcoma de Ewing extraósseo, primário do pâncreas: relato de caso.

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer, como requisito parcial para conclusão do Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Oncologia Pediátrica.

Aprovado em: 22 / 12 /2023

Banca examinadora:

Prof^a Dra. Sima Esther Ferman
Instituto Nacional de Câncer

Prof^a Dra. Arissa Ikeda
Instituto Nacional de Câncer

Rio de Janeiro

2023

*Dedico este trabalho à minha
família, minha esposa e minhas filhas, a
minha mãe e a todos os pacientes
oncológicos pediátricos.*

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha gratidão a todos que, de alguma forma, direta ou indiretamente, contribuíram para a elaboração deste trabalho.

Desejo também externar a minha gratidão a Deus de forma veemente, pela vida e pela oportunidade.

Agradeço ao meu Diretor geral do Instituto angolano de controle de câncer, Dr. Fernando Miguel, pela confiança depositada.

Agradeço também a minha preceptora, do curso de residência médica em oncologia pediátrica do INCA, Dra. Arissa Ikeda, pelos 3 anos de orientação.

À minha Orientadora, Dra. Sima Ferman, chefe do serviço de oncologia pediátrica do INCA, pessoa pela qual expresso imenso carinho e consideração, agradeço pela paciência imaculada, disponibilidade e pelos ensinamentos prestados,

Ao Dr. Flávio Andrade, sem esquecer a todos os meus colegas residentes e a todos staffs, do setor de oncologia pediátrica também agradeço.

Agradeço também à minha família, esposa Daniela da Silva e minhas filhas, Mayara e Nair, a minha mãe Maria Luzia, ao meu pai e a todos meus irmãos, agradeço profundamente pela contribuição direta e indireta para obtenção deste título e conclusão deste trabalho.

RESUMO

SILVA, Fabio da Costa da. **Sarcoma de Ewing extraósseo, primário do pâncreas: relato de caso.** Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Oncologia Pediátrica) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2023.

Introdução: O sarcoma de Ewing extraósseo (SEE) de pâncreas representa 0.3% dos tumores que acometem o pâncreas nessa faixa etária pediátrica, sendo tão raro quanto outros tumores pancreáticos em crianças. **Objetivo:** Relatar caso raro de SEE primário de pâncreas em criança. **Relato do caso:** Paciente de sexo feminino, branca, 10 anos de idade, com história de dor abdominal, náuseas e icterícia. O estudo de imagem com ressonância magnética revelou massa em cabeça de pâncreas medindo 6.3 x 5.3 x 5.7cm, volume tumoral de 99,53ml. A biópsia por trucut da tumoração revelou neoplasia de pequenas células redondas azuis. O laudo histopatológico foi compatível com Sarcoma de Ewing/PNET, e o exame molecular para a pesquisa de translocação pelo método FISH, foi positivo para presença de translocação envolvendo o gene EWSR1 (22q12,1-q12,2). O estadiamento mostrou doença não metastática ao diagnóstico. A paciente recebeu tratamento quimioterápico com vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida alternados com ifosfamida e etoposide, de acordo com o protocolo GALOP. Na semana 14 foi submetida à duodeno gastropancreatectomia parcial com margens livres, com resseção de 11 linfonodos. Na histopatologia apresentava 80% de células viáveis no tumor primário e todos os linfonodos foram negativos para neoplasia. Devido ao baixo índice de necrose, a paciente recebeu radioterapia a partir da semana 21 na dose de 4500cGy + 500cGy de reforço no leito tumoral. Atualmente a paciente encontra-se em controle da doença há 9 meses após o término de tratamento oncológico. **Conclusão:** Devido a rara apresentação é necessário alto índice de suspeita de SEE de pâncreas. Com o tratamento multimodal realizado por equipe multidisciplinar especializada, foi possível obter bom controle de doença, sendo necessário mais tempo de acompanhamento.

Palavras-Chave: adolescente; sarcoma de Ewing; extraósseo; pâncreas.

ABSTRACT

SILVA, Fabio da Costa da. **Primary extraosseous Ewing sarcoma of the pancreas: a case report.** Final paper (Fellowship in Pediatric Oncology) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2023.

Introduction: Extraosseous Ewing sarcoma (EES) of the pancreas represents 0.3% of tumors that affect the pancreas in this pediatric age group, being as rare as other pancreatic tumors in children. Objective: To report a rare case of primary EES of the pancreas in a child. Case report: Female patient, white, 10 years old, with a history of abdominal pain, nausea and jaundice. The magnetic resonance imaging study revealed a mass in the head of the pancreas measuring 6.3 x 5.3 x 5.7cm, tumor volume of 99.53ml. Trucut biopsy of the tumor revealed small round blue cell neoplasm. The histopathological report was compatible with Ewing Sarcoma/PNET, and the molecular examination for translocation research using the FISH method was positive for the presence of a translocation involving the EWSR1 gene (22q12.1-q12.2). Staging showed non-metastatic disease at diagnosis. One patient received chemotherapy treatment with vincristine, doxorubicin and cyclophosphamide alternating with ifosfamide and etoposide, according to the GALOP protocol. At week 14 he underwent partial duodenal gastropancreatectomy with free margins, with resection of 11 lymph nodes. Histopathology showed 80% viable cells without primary tumor and all lymph nodes were negative for neoplasia. Due to the low rate of necrosis, one patient received radiotherapy from week 21 at a dose of 4500cGy + 500cGy booster to the tumor bed. Currently, the patient has been in control of the disease for 6 months after the end of oncological treatment. Conclusion: Due to the rare presentation, a high index of suspicion for pancreatic EES is necessary. With multimodal treatment carried out by a specialized multidisciplinary team, it was possible to obtain good control of the disease, requiring longer follow-up time.

Keywords: adolescent; Ewing sarcoma; extra bone; pancreas.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Exames de imagem ao diagnóstico	5
Figura 2 - Descrição cirúrgica	7
Figura 3 - Achados histopatológicos	8
Figura 4 - Imagem de imunofluorescência de Fish	9
Figura 5 – Imagens de planejamento de radioterapia	10
Figura 6- Exames de imagem ao final do tratamento	10
Figura 7- PET-CT pré- e pós-tratamento	10

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Tumores pancreáticos pediátricos e suas características	11
Tabela 2 — Casos pediátricos de sarcoma de Ewing	14

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	METODOLOGIA.....	3
3	APRESENTAÇÃO DO CASO	4
3.1	História Clínica.....	4
3.2	Tratamento Oncológico	6
4	DISCUSSÃO.....	11
5	CONCLUSÃO.....	15
	REFERÊNCIAS	16
	Anexos	18

1 INTRODUÇÃO

Os tumores da Família Ewing, são considerados um grupo de tumores malignos de pequenas células redondas azuis, normalmente pouco diferenciados e com comportamento agressivo (Bose, 2012; Becker *et al.* 2017; Patel *et al.*, 2020).

A origem celular dos tumores da família Ewing, provavelmente provem de células tronco mesenquimais da crista neural ou do mesoderma, sendo que é comum ter as fusões oncogênicas entre o gene EWSR1 e genes da família ETS, principalmente o tipo FLI1. (Grunewald *et al.* 2016).

Os tumores da família Ewing compreendem o tumor neuroectodérmico primitivo (PNET), o sarcoma de Ewing ósseo e de partes moles (extraósseo) e sarcoma de Ewing de parede torácica (Tumor de Askin). Essas neoplasias foram agrupadas como tumores da família Ewing, por apresentarem um fenótipo neural comum, expressão da proteína MIC2, marcador de superfície CD99, e a mesma translocação cromossômica t (11;22) (q24;q12) em 85% dos casos. (Batsakis *et al.*, 1996; Bulchamann *et al.*, 2000; Bose P *et al.*, 2012; Patel *et al.*, 2020).

Estudos recentes mostram que alguns sarcomas tipo Ewing para além da fusão comum, EWSR1-EGR, podem apresentar alterações genéticas do tipo translocações envolvendo os genes *CIC* ou *BCOR*. (Zöllner SK *et al.* 2021).

A incidência nos Estados Unidos é de 1/milhão em todas as faixas etárias, mais prevalente em caucasianos e menos frequente em asiáticos e afro-americanos devido ao polimorfismo específico no gene EGR2. (Patel, 2020).

Em um estudo com 300 pacientes diagnosticados e tratados como sarcoma de Ewing entre 1974 até 2012, 203 pacientes tinham idade menor que 19 anos (55 pacientes tinham 0-9 anos de idade ao diagnóstico e 148 encontravam-se na faixa de 10-19 anos). (Friedman *et al.* 2017).

Ruth Ladenstein *et al.* 2010 no estudo EURO EWING 99 R3, sobre sarcoma de Ewing primário multifocal com 281 pacientes desde 1999 a 2005, a média de idade foi de 16,2 anos de idade, e 99 pacientes eram menores de 14 anos de idade, apenas 34 eram extraósseos (12%), mostrando a raridade do sarcoma de Ewing de partes moles (Ladenstein *et al.* 2010).

Os tumores da família Ewing extraósseos, são caracterizados por grandes massas de crescimento rápido e podem estar associados a dor localizada. O prognóstico do tumor de Ewing extraósseo, independentemente da sua localização,

ainda tem sido pobre devido à natureza agressiva do tumor, e pelo atraso no diagnóstico, apesar de existir tratamento disponível, como cirurgia, quimioterapia e radioterapia. (Grunewald *et al.* 2016)

Sarcoma de Ewing primário de pâncreas é uma localização muito rara da doença. Em uma publicação, apenas dois pacientes apresentaram PNET/Ewing de pâncreas em 600 casos de tumores pancreáticos, correspondendo a 0.3% dos casos. (Lungts *et al.* 1997)

Segundo Peterson *et al.* 2022, em outro estudo de revisão sobre tumores pancreáticos, os sarcomas de Ewing no pâncreas representou 0,3 % dos casos, cerca de trinta casos foram diagnosticados em pacientes abaixo de 25 anos, porém referiu um intervalo de idade de 2-37 anos com média de idade de 18,2 anos. A maior parte deles ocorreu na cabeça do pâncreas, com tamanho de 3,2 a 22cm e a sobrevida global em 5 anos foi de 55-65% para tumores localizados e submetidos a tratamento multimodal com quimioterapia neoadjuvante, cirurgia, quimioterapia adjuvante e radioterapia.

Foram descritos 25 casos de sarcoma de Ewing extraósseo primário de pâncreas, com idade entre 2 e 60 anos, a média de idade foi de 23 anos, dos quais 13 pacientes masculinos e 12 femininos, sendo que apenas 12 pacientes tinham idade menor de 18 anos. A sintomatologia dos pacientes pediátricos com sarcoma de Ewing primário de pâncreas consistiu em dor abdominal (68%), icterícia (20%), náuseas (16%) e anemia (16%), sendo que foram também relatados distúrbios endócrinos como hiperglicemia e puberdade precoce. (Mao *et al.*, 2013; Nishizawa *et al.*, 2015)

Relatamos o caso de um paciente pediátrico com sarcoma de Ewing primário de pâncreas devido à raridade e escassez de relatos na literatura desta apresentação em crianças e adolescentes.

2 METODOLOGIA

Foi realizado um estudo retrospectivo do tipo relato de caso, onde foram colhidas informações diretamente do prontuário da paciente, como história clínica e anamnese, exames laboratoriais e de imagem, exame anatomopatológico informações sobre o regime de tratamento, e posteriormente fez-se revisão de literatura sobre o caso. Este trabalho foi aprovado pelo CEP/INCA em 19/02/2018, tendo como pesquisadora principal a Dra. Sima Ferman, com CAAE: 82799618.9.0000.5274.

3 APRESENTAÇÃO DO CASO

3.1 HISTÓRIA CLÍNICA

Paciente feminina, 10 anos de idade, caucasiana, aparentava bom estado de saúde até quando surgiu sintomatologia caracterizada por icterícia e prurido. Doze dias depois iniciou vômitos em jato e pós-prandial, que pioravam com ingestão de dieta gordurosa, evoluindo com acolia fecal, com ritmo intestinal normal. Os pais procuraram atendimento em unidade pública de saúde, sendo realizados ultrassonografia e tomografia computadorizada (TC) de abdômen que evidenciaram lesão tumoral abdominal em topografia do pâncreas, sendo encaminhada para o INCA.

3.1.1 História familiar

Nada digno de nota.

3.1.2 Exame físico

Paciente icterica e abdômen globoso, sem circulação colateral, presença de massa palpável na região do epigástrico estendendo-se até o mesogástrico, indolor à palpação com peristalse e ruídos hidroaéreos presentes.

3.1.3 Exames iniciais e estadiamento

Realizada biópsia por trucut por radiologia intervencionista.

3.1.4 Laudo histopatológico

Neoplasia de pequenas células redondas azuis, imuno-histoquímica, sarcoma de Ewing/PNET, estudo positivo para CD99, FLI1, vimentina, pancitoqueratina e beta-catenina. Negativo para sinaptofisina, enolase neuroespecifica, CD56, NB84, desmina, actina de musculo liso e miogenina.

3.1.5 Exames de Imagem ao diagnóstico

TC de Tórax: Opacidade nodular com densidade de partes moles, no segmento posterior do lobo superior direito, medindo cerca de 4 mm. Havia também outras diminutas opacidades nodulares sem calcificação aparente agrupadas no segmento superior do lobo inferior direito, menores que 2 mm, sendo considerado inespecífico. (Fig. 1)

Ressonância de abdome: lesão expansiva heterogênea bem definida na cabeça do pâncreas, com sinal intermediário em T2, com intenso realce ao contraste, com poucas áreas de degeneração cística/necrótica de permeio medindo 6.3x5.3x5.7cm (LxTxAP) (volume tumoral de 99,53ml) com marcada compressão extrínseca da colédoco distal e acentuada dilatação das vias biliares. (Fig. 1)

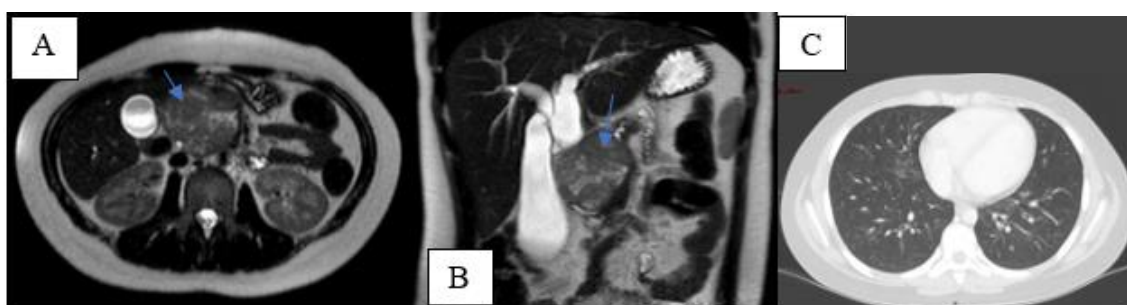
A montante, tendo o hepato-colédoco com 2.4 cm de calibre, determinando interrupção abrupta do ducto pancreático principal, calibre de até 0.4cm e com efeito compressivo do antro pilórico, vesícula biliar sobre distendida com conteúdo líquido homogêneo, restantes estruturas normais.

PET CT (23/06/22): discreto aumento do metabolismo da glicose radiomarcada em lesão expansiva em situação periampolar, indissociável da cabeça do pâncreas, com áreas, de degeneração cístico/necrótica de permeio, sendo que restante exame mostra distribuição normal e fisiológica do rádio traçador.

Cintilografia óssea: ausência de captação anormal.

Biópsia de medula óssea: em cristas ilíacas posteriores direita e esquerda: Livre de neoplasia.

Figura 1 – Exames de imagem ao diagnóstico



A: Corte horizontal de RNM de abdômen, pré QT. B: Corte coronal de RNM de abdômen pré- Qt. C: TC de tórax pré QT, mostrando vários conglomerados nodulares menores de 0.2cm e 1 com 0.4 cm.

Após exames iniciais foi considerado como sarcoma de Ewing de partes moles (SEE-sarcoma de Ewing extraósseo) não metastático ao diagnóstico.

3.2 TRATAMENTO ONCOLÓGICO

3.2.1 Tratamento quimioterápico

Realizado o protocolo GALOP para pacientes não metastáticos, com vincristina, doxorrubicina e Ciclofosfamida (VDC) alternado com Ifosfamida e Etoposide (IE). (Tabela 2).

Recebeu 7 ciclos iniciais até a semana 12. Submetida à reavaliação por imagem na 14^a semana do tratamento. Realizou cirurgia na semana 14 do protocolo.

3.2.2 Cirurgia

Duodenogastropancreatectomia parcial com margens livres, com ressecção de 11 linfonodos que foram negativos para malignidade. Presença de 80% de células tumorais viáveis no material ressecado (Figs 2A e 2B).

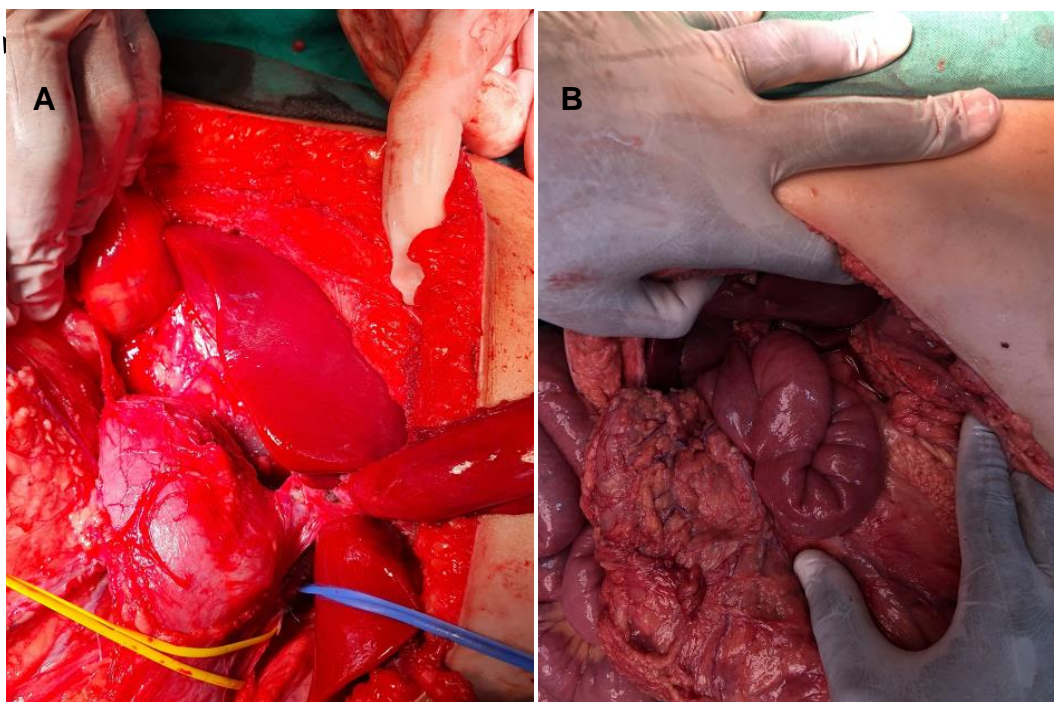
3.2.3 Descrição cirúrgica

Após abertura da cavidade e inspeção, notou-se a presença de dreno transfixante (durante a biópsia pela rádio intervenção, deixou-se um dreno para evitar obstrução biliar no ducto colédoco) no lobo esquerdo do fígado pelo colédoco, até o duodeno, e presença de tumoração em cabeça de pâncreas, sólida medindo cerca de 5 cm em seu maior eixo, aderida ao duodeno e retroperitônio com espessamento próximo da veia porta com linfonodos retroperitoneais.

Após abertura do mesocolon com exposição da tumoração, realizou-se linfadenectomia em região perirrenal esquerda, perigástrica e peripancreática, periportal e periaerial hepática sem intercorrências. Posteriormente foi realizada a ressecção tumoral com duodenogastropancreatectomia parcial, cabeça de pâncreas em conjunto com a vesícula biliar (colecistectomia).

Foi feita a reconstrução do trânsito com derivação biliodigestiva: Anastomose término-lateral do colédoco com o delgado a 15 cm do ângulo de Treitz, anastomose pancreato-jejunal término-lateral tipo ducto mucosa e gastroenteroanastomose látero-lateral supra mesocólica a 40 cm da anastomose parede posterior do estômago. Feita revisão da hemostasia de região da ressecção tumoral e drenagem da cavidade com dreno de Blake e Penrose. (Fig. 2)

Figura 2 – Descrição cirúrgica



A: inventário cirúrgico: presença de tumoração em cabeça de pâncreas, sólida, medindo cerca de 5 cm em seu maior eixo, aderida ao duodeno e retroperitônio com espessamento próximo da veia porta com linfonodos retroperitoneais. **B:** Pós-resseção tumoral: Resseção tumoral com duodenogastropancreatectomia parcial (cabeça de pâncreas em conjunto com a vesícula biliar: colecistectomia), anastomose término-lateral do colédoco com delgado, anastomose biliodigestiva, gastroenteroanastomose látero-lateral supra mesocólica.

3.2.2 *Estudo anatomopatológico da peça cirúrgica e dos linfonodos*

Macroscopia: Produto de duodeno-pancreatectomia constituído por segmento gástrico, pela grande curvatura 10 cm, pequena curvatura de 0.8 cm, diâmetro médio de 5 cm, segmento duodenal com 10 cm de comprimento e 2.5 cm de largura.

Pâncreas de 5 x 4.5 x 2.5 cm, vesícula biliar com 7cm de comprimento e 3.0 cm de diâmetro, ducto cístico com 6.5 x 0.7 cm, ducto hepático comum com 0.5 x 0.6 cm e o ducto pancreático principal com 0.8 cm.

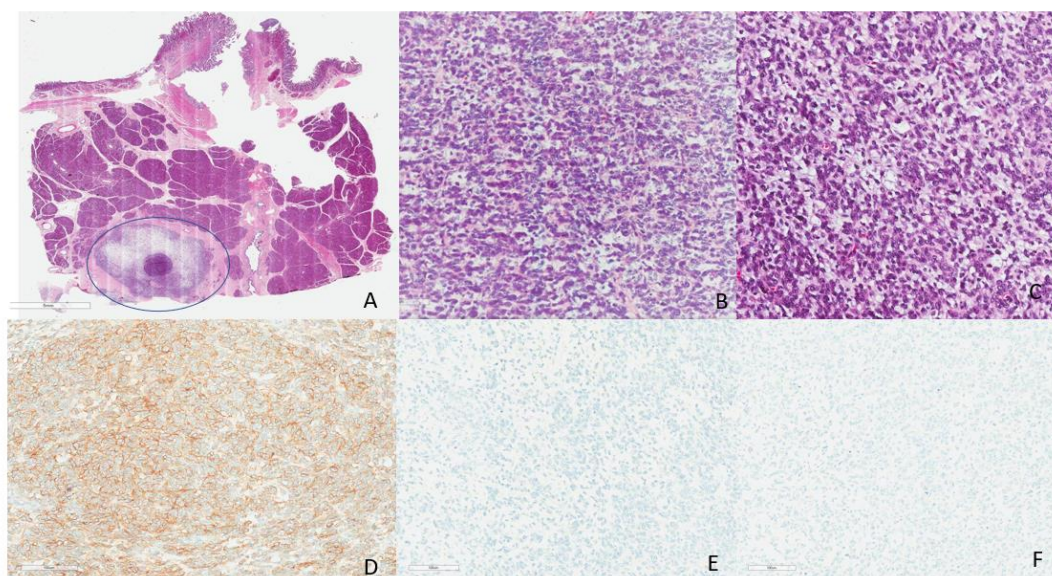
Aos cortes identifica-se tumor localizado no parênquima pancreático, restrito ao pâncreas de aspecto amarelado, amolecido bem delimitado que dista 0.5 cm da ampola de Vater 0.5 cm da margem cirúrgica do pâncreas e média 4 x 3 x 2.5cm.

Foram isolados 5 linfonodos da gordura da grande curvatura gástrica e seis linfonodos peripancreáticos. O maior medindo 1.2 cm no seu maior eixo. Na pequena curvatura gástrica não foram isolados linfonodos.

Microscopia: Neoplasia de células pequenas redondas azuis, compatível com sarcoma de Ewing, tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) de pâncreas, tumor residual pós-quimioterapia (cerca de 80% de tumor viável) medindo 4,0 cm no maior eixo, restrito ao pâncreas, não infiltra o duodeno. Invasão vascular e perineural não visualizadas.

Margem cirúrgica livres de neoplasia. Estômago, duodeno, papila duodenal, seis linfonodos peripancreáticos e cinco linfonodos da grande curvatura livres de neoplasia. Pancreatite crônica no parênquima adjacente. Imuno-histoquímica evidenciou positividade para CD-99 (membrana forte e difusa), AE1/AE3 β -catenina (Pancreática); imunonegatividade para CK19, cromogranina A e NSE (Fig. 3).

Figura 3 – Achados histopatológicos

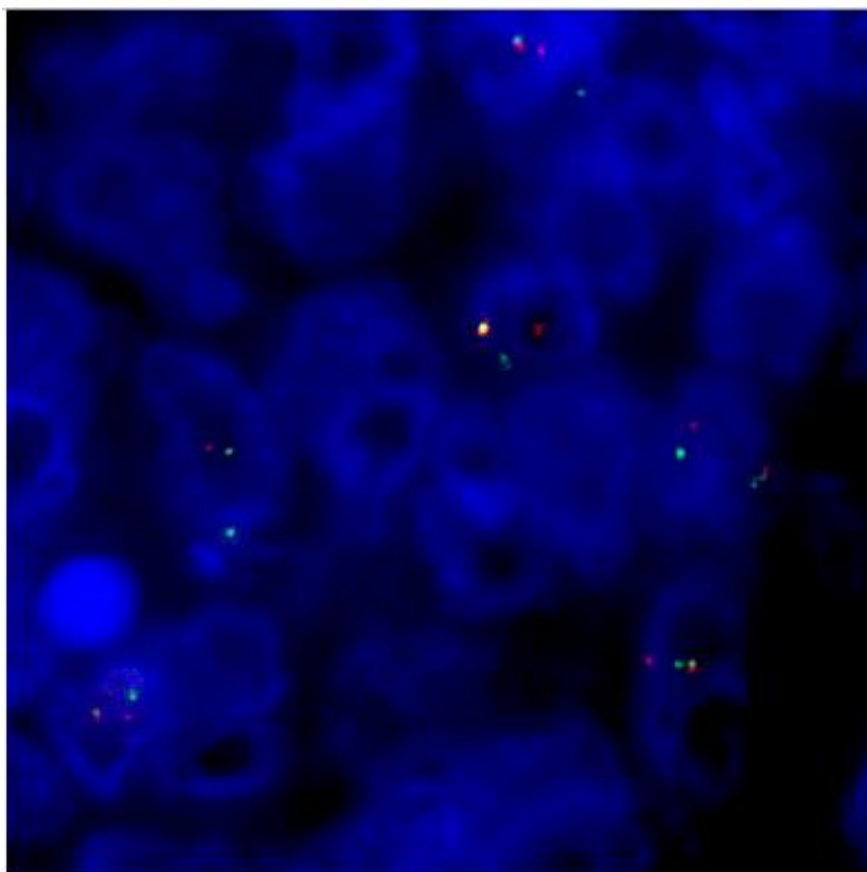


A – Área da neoplasia em meio ao tecido pancreático. HE. B e C – Neoplasia de células redondas indiferenciada. HE. D – Marcação membranar difusa. CD99. E – Negatividade para cromogranina A. F – Negatividade para NSE.

O estudo molecular pelo método FISH, foi positivo para presença de translocação envolvendo o gene EWSR1 (22q12,1-q12,2) (Fig. 4).

Após a cirurgia, a paciente recebeu o tratamento adjuvante previsto no protocolo consistindo em mais sete ciclos de quimioterapia VCD alternado IE e radioterapia no sítio primário.

Figura 4 – Imagem de imunofluorescência de Fish



Pesquisa da translocação do gene EWSR1 através da técnica de FISH realizada na peça cirúrgica.

3.2.3 Radioterapia

A paciente recebeu radioterapia nas semanas 21 a 24 do protocolo na dose de radioterapia recomendada para tumores extraósseos não metastáticos, com margem cirúrgica livre. A dose recebida foi de 4500cGy com 500cGy como reforço, com aparelho acelerador Linear Clinac Cx, com fonte de radiação de fótons, modalidade External Beam Radiotherapy (EBRT). As intercorrências foram náuseas e vômitos (Fig. 5).

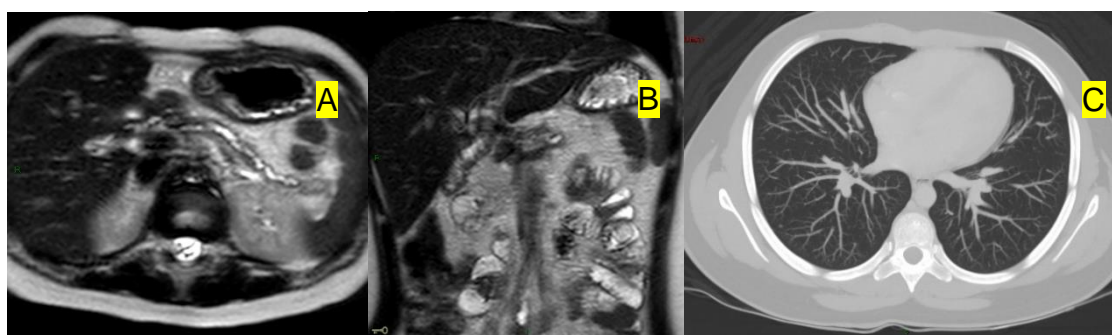
A paciente completou 33 semanas do tratamento quimioterápico, conforme previsto no protocolo, sem evidência de doença nos exames ao término do tratamento (Figs.6 e 7).

A paciente encontra-se bem, em controle clínico há 9 meses, sem evidência de doença.

Figura 5 – Imagens de planejamento da radioterapia

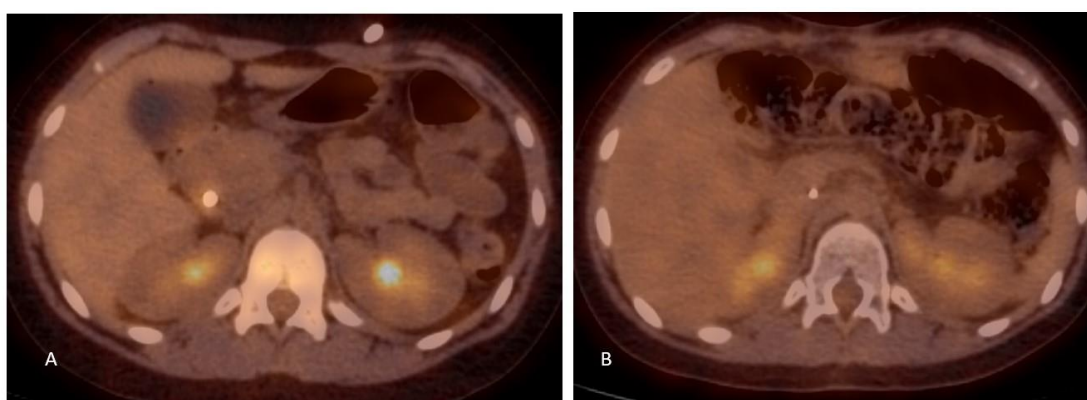


Figura 6 – Exames de imagem, RNM e TC ao final do tratamento multimodal



A: Imagem em corte horizontal de RNM de abdome mostrando leito cirúrgico, sem evidência de massa tumoral, mostrando estantes estruturas abdominais como fígado, rins, pâncreas e estômago, após final de tratamento. **B:** Corte coronal de RNM de abdome mostrando fígado, e leito cirúrgico, cava inferior, rins, após final de tratamento. **C:** Tomografia de pulmão após final de tratamento, sem presença de evidência de doença.

Figura 7 – PET CT pré- e pós-tratamento



A: PET pré cirúrgico captando lesão em cabeça de pâncreas.. **B:** PET pós final de tratamento sem captação de lesão .

PET CT ao final do tratamento mostrando a distribuição e eliminação fisiológica do radiotraçador de acordo com a faixa etária da paciente, outros achados, sinais de gastrectomia parcial e linfadenectomia retroperitoneais foram visualizados.

4 DISCUSSÃO

Descrevemos o caso de um paciente com 10 anos de idade com sarcoma de Ewing extraósseo não-metastático, primário de pâncreas. Os tumores da Família Ewing são neoplasias de pequenas células redondas de natureza agressiva e com pobre diferenciação celular. Apesar da raridade, são mais comuns em crianças e adolescentes, sendo o segundo tumor ósseo mais comum nesta faixa etária, após o osteossarcoma (Patel *et al.* 2020).

Tumores pancreáticos em crianças são raros, sendo que são classificados como epiteliais (exócrino ou endócrino) ou não epiteliais. (Grünewald, *et al.* 2016). Entre os tumores que acometem o pâncreas na faixa pediátrica, a neoplasia sólida pseudopapilar é a mais prevalente em crianças, seguido do pancreatoblastoma, que é o tumor maligno mais comum. O sarcoma de Ewing/PNET acometendo o pâncreas, é extremamente raro, representando 0.3% das neoplasias do pâncreas, sendo que dois terços ocorrem na cabeça do pâncreas, com tamanhos variando de 3.2 a 22 cm (Grünewald, *et al.* 2016; Patterson *et al.* 2022).

Tabela 1 – Tumores pancreáticos diagnosticados e características clínicas

Tipo de tumor	Idade média da criança afetada (anos)	Tamanho ao diagnóstico (cm)	Sobrevida e prognóstico
Tumores epiteliais			
Carcinoma de células acinares	Raro	10-11cm	50% de SLE em 5 anos para doença localizada e recidiva R0
Cadenocarcinoma ductal	1% <20 anos	2-3cm	23% de SLE em 15 na criança
Tumor neuroendócrino do pâncreas (insulinoma)	10-19 anos	2 cm	50% de sobrevivida em 15 anos
Pancreatoblastoma	4-5 anos	5-20 cm	>70% de SLE em 5anos, com doença localizada e cirurgia R0
Neoplasia sólida pseudopapilar	13-14 anos	5-7cm	>90% de SLE em pacientes em 10 anos, com cirurgia R0 mesmo com presença de metastatse
Tumores não epiteliais			
Cisto desmoide	raro	8-12cm	Benigno
Tumor miofibroblástico inflamatório	15	1,5-15cm	Baixo grau, sem recidiva após cirurgia R0
Hemangioendotelioma kaposiforme	infancia e adolescencia	>8cm	Mortalidade de 12-24%.
Malformação Linfática	raro	3-20 cm	Benigno
Tumor de ewing pancreatico	18,2	3,2-22cm	SLE em 5 anos de 55-65% com doença localizada e abordagem multimodal
Linfoma primario de pâncreas	10,3	5-6cm	Boa: 56 pacientes vivos após 50 meses de seguimento.

Fonte: Patterson *et al.* 2022.

Os sintomas apresentados pela paciente, como dor abdominal, vômito, icterícia, acolia fecal são descritos na literatura e podem variar de dor abdominal, icterícia, náuseas, diarreia, anemia, puberdade precoce, inchaço abdominal e fadiga (Mao, *et al.* 2013 Nishizawa, 2015; Patel *et al.*, 2020).

O diâmetro dos tumores pediátricos variou de 3,5 cm a 22 cm, (Mao, *et al.* 2013 Nishizawa, 2015). O padrão de crescimento pode ocorrer empurrando e comprimindo estruturas adjacentes sem infiltrar (expansivo) ou infiltrando órgão e tecidos adjacentes ao tumor (invasivo). As características radiológicas revelam um tumor mal definido com conteúdo cístico ou áreas de necrose e realce heterogêneo ao contraste (Patel *et al.* 2020).

Quanto aos estudos de imagem, são recomendados tomografia, ressonância magnética e, como o tumor é metabolicamente avido por FDG, está também indicado o PET/CT. Estes exames foram realizados na paciente, que apresentava tumor localizado na cabeça do pâncreas (Scoppinano *et al.* 2017).

Quanto ao estadiamento, a paciente foi considerada como doença não metastática ao diagnóstico. De acordo com o protocolo GALOP, múltiplos nódulos pulmonares menores que 0,5cm não são considerados metastáticos (Meyer *et al.* 2008; Scoppinano *et al.* 2017).

A paciente realizou quimioterapia de acordo o protocolo GALOP com regime VDC alternado com IE. Foram relatados também outros esquemas de tratamento. Um estudo em que foram descritos 12 pacientes com SEE de pâncreas receberam diferentes esquemas de quimioterapia, como Vincristina, Actinomicina D (A ou ACTD), Ciclofosfamida + Radioterapia (VAC+RTX), Vincristina, Doxorubicina, Ciclofosfamida/Ifosfamida (IFO), Etoposídeo (VDC/IE), Doxo (doxorubicina) + RTX, VDC/ACTD+IFO e um caso que recebeu transplante de medula óssea. Destes, cinco se encontravam vivos sem evidência de doença, dois estavam vivos com doença, e quatro tiveram progressão e faleceram. Em um caso não havia informação da sobrevida (Mao, *et al.* 2013; Nishizawa, 2015).

A conduta cirúrgica descrita na literatura variou desde realização de biópsia e ressecção de Whipple nos tumores localizados na cabeça do pâncreas e pancreatectomia distal para os tumores do corpo. (Mao, *et al.* 2013; Nishizawa, 2015). Esta paciente realizou ressecção cirúrgica do tumor da cabeça de pâncreas, tendo realizado também gastroduodenopancreatectomia e ressecção de linfonodos.

A ressecção cirúrgica completa é indicada, porém, devido à agressividade do tumor, nem sempre é possível a cirurgia R0 e a quimioterapia e a radioterapia são modalidades que melhoram a sobrevida. Na doença localizada e com tratamento multimodal, a sobrevida global em 5 anos é de 55-65% (Patterson, *et al.* 2022).

Outro caso de sarcoma de Ewing pediátrico extraósseo de cauda do pâncreas foi relatado por Liu *et al.*, 2022, onde, um menino de 16 anos apresentou dor abdominal no quadrante abdominal inferior esquerdo por 2 meses localizado no flanco esquerdo, e disúria por 1 mês. O diagnóstico foi feito por ultrassonografia abdominal e tomografia computadorizada, que revelou massa heterogênea de origem na cauda do pâncreas, sem metástase documentada. O paciente foi tratado com quimioterapia com resposta total. Foram administrados 10 ciclos de quimioterapia neoadjuvante com vincristina, epirrubicina e ciclofosfamida, alternando com ifosfamida e etoposide. Realizou consolidação com mais 5 ciclos do mesmo esquema, foi submetido à radioterapia na região tumoral envolvida e no leito tumoral (Lui, 2022).

Os sarcomas de Ewing extraósseo metastático e não metastático, independentemente da localização, são tratados iguais aos sarcomas de Ewing do osso e são tratados por terapia multimodal (Felgenhauer, 2012).

A QT inicia-se com regime de indução com 7 ciclos ou quimioterapia neoadjuvante alternado com VCD e IE, seguido de tratamento local com cirurgia. Pacientes submetidos apenas à radioterapia têm pior prognóstico em comparação com pacientes operados e irradiados (Felgenhauer, 2012).

Após a cirurgia são submetidos à QT adjuvante com mais 7 ciclos alternados de IE e VCD. A radioterapia começa no 3º ciclo após a cirurgia. Após reavaliação, se não houver evidência de doença ativa o paciente entrará em controle, se for não metastático. Caso o seja, passará para o regime de quimioterapia metronômica com ifosfamida 25mg/m²/dia e vimblastina 6mg/m²/semana EV, por 104 semanas. (Felgenhauer, 2012).

A sobrevida global em 5 anos nos Ewing/ PNET e nos tumores localizados está em torno de 65-75%. Já nos tumores recidivados a taxa de sobrevida em 5 anos cai para menos de 25%. Ensaios clínicos mostraram que abordagem agressiva e multidisciplinar do tratamento quimioterápico e o controle local do tumor com cirurgia e/ou radioterapia melhora a sobrevida de 74 a 93%. (Becker *et al.* 2017).

Tabela 2 – Casos pediátricos de sarcoma de Ewing pancreático

Idade	Sexo	Dor abdominal	Outro sintoma	Localização do tumor (pâncreas)	Diâmetro	Procedimento de diagnóstico	Metástase Linfodal	Tratamento	Seguimento (meses)	Resultado
17	M	+	Icterícia, náusea	cabeça	90	Resseção de Whipple	0/9	VDC/Cisplatina+VP	33	NED
13	F	-	Diarreia	Corpo	220	Resseção de Whipple	NA	CHE	NA	NA
6	F	+	Anemia	cabeça	60	Resseção de Whipple	2 / 2	NP	6	DOD
17	M	-	Inchaço Abdominal	Corpo	120	Resseção	NA	NP	36	NED
13	M	+	NA	cabeça	80	Biópsia	NA	NA	NA	NA
6	M	+	Icterícia	cabeça	60	Biópsia	NA	VDC	43	NED
10	F	+	Inchaço Abdominal	Corpo	35	Resseção de Whipple	positivo	VDC	48	DOD
2	F	-	Puberdade precoce	Corpo	60	Pancreatectomia distal	None	VDC/AI	12	NED
3	M	+	Inchaço Abdominal	cabeça	82	Biópsia	NA	CITa,VDC/IE, MEC, Cirurgia, AST, Rad(30gy)	8	NED
8	F	+	NA	Corpo	100	Biópsia	NA	Doxo, RAD	19	DOD
11	M	-	Fadiga, anemia	cabeça	98	Resseção de Whipple	NA	VDC/IE	15	AWD
13	F	+	Hiperglicemia	cabeça	150	Resseção (RUPT)	None	VAC/, MAD, RAD	41	AWD
10	F	+	Icterícia, náuseas, vômitos	cabeça	99,53	Resseção	NA	VDC, IE, RAD	9	AWD

NA: Não se aplica. **None:** sem informação. **VDC:** Vincristina, Doxorubicina. **VAC:** Vincristina, Actinomicina d, Ciclofosfamida. **IE:** Ifosfamida e Etoposideo. **MEC:** Melfalan, Etoposide, Ciclofosfamida, **RAD:** Radioterapia, **NED:** Vivo com evidência de doença. **DOD:** Morto por progressão de doença. **AWD:** Vivo sem evidencia de doença. **AST:** Transplante autólogo de células tronco.

5 CONCLUSÃO

Apesar da rara apresentação é necessário suspeitar de Sarcoma de Ewing primário de pâncreas. No caso em questão o tratamento multimodal com quimioterapia, radioterapia e cirurgia realizados por equipe multidisciplinar especializada, tornou possível um bom controle de doença e a paciente tem 9 meses de seguimento sem evidência de doença, até o momento, sendo necessário mais tempo de acompanhamento.

REFERÊNCIAS

- BATSHAKIS, J.G.; MACKAY, B.; EL NAGGAR, A.K. Ewing Sarcoma and peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor. **Ann Otol Rhinol Laringol**. v.105, n. 10, p. 838-843, 1996. doi:10.1177/000348949610501014.
- BECKER, G.R.; GREGIAMIN J.L; GALIA R.C. *et al.* What is the impact of local control in Ewing sarcoma: analysis of the first Brazilian collaborative study group - EWING1. **BMC Cancer**. v.17, n. 1, p. 420, 2017. doi:10.1186/s12885-017-3391-5.
- BOSE, P.; MURUGAN, P.; GILLIES, E., HOLTER; J.L. Extrasosseous Ewing's sarcoma of the pancreas. **Int J Clin Oncol**. v.17, n. 4, p. 399-406, 2012. doi:10.1007/s10147-011-0311-6.
- BÜLCHMANN, G.; SCHUSTER, T.; HAAS, R.J.; JOPPICH, I. (2000). Tumor Neuroectodérmico Primitivo do Pâncreas Um Tumor Extremamente Raro - Relato de Caso e Revisão da Literatura -. **Klinische Pädiatrie**, v. 212, n. 4, p. 185-188. doi:10.1055/s-2000-9675.
- FELGENHAUER, J.L.; NIEDER, M.L.; KRAILO, M.D. *et al.* A pilot study of low-dose anti-angiogenic chemotherapy in combination with standard multiagent chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic Ewing sarcoma family of tumors: A Children's Oncology Group (COG) Phase II study NCT00061893. **Pediatric Blood Cancer**. v. 60, n. 3, p. 409-14, 2013. Doi: 10.1002/pbc.24328. Epub 2012 Oct 12. PMID: 23065953; PMCID: PMC4583823.
- FRIEDMAN, N.D.; CHASTAIN, K., CHOU, F.J. *et al.*: Morbidity and mortality after pancreas of Ewing sarcoma: A single Institute Experience; **Pediatric Blood Cancer Journal**. v. 64, n.11: e26562: 2017. <https://doi.org/10.1002/pbc.20562>.
- GRÜNEWALD, T.G., BERNARD, V., GILARDI-HEBENSTREIT, P., *et al.*. Chimeric EWSR1-FLI1 regulates the Ewing sarcoma susceptibility gene EGR2 via a GGAA microsatellite. **Nat Genet**, v. 47, n. 9, p.1073-8, 2015. Doi: 10.1038/ng.3363. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26214589; PMCID: PMC4591073.
- LADENSTEIN, R.; PÖTSCHGER, U., LE DELEY, M.C. *et al.* Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. **J Clin Oncol**. v. 28, n.20, p. 3284-91, 2010. Doi:10.1200/JCO.2009.22.9864. Epub 2010 Jun 14. PMID: 20547982.
- LI, M.; CHEN, C.W. Epigenetic and Transcriptional Signaling in Ewing Sarcoma-Disease Etiology and Therapeutic Opportunities. **Biomedicines**, v.10, n.6, p.1325. 2022. Doi: 10.3390/biomedicines10061325. PMID: 35740349; PMCID: PMC9219675.
- LIU, Y.C.; YEH, T.C.; WU, P.S. *et al.* Rare presentation in a rare case of pancreatic extraosseous Ewing's sarcoma: A case report. **Medicine (Baltimore)**, v.101, n. 47, p. e31752. 2022. DOI: 10.1097/MD.00000000000031752.
- LUTTGES, J.; PIERRE, E.; ZAMBONI G. *et al.*: malignant non-epithelial tumors of pancreas. **Pathology**, v.18, n. 3, p. 233-237, 1997. DOI 10.1007/s002920050211.

MAO, Y., SANG, X., LIANG, N. *et al.*; Peripheral primitive neuroectodermal tumors arising in the pancreas: the first case report in Asia and a review of the 14 total reported case in the world, **Hepatobiliary Surg Nutra**, v. 2, n. 1, p.51-6, 2013. Doi; 10.3978/j.issn.2304-3881.2012.08.01.

MEYER, J.S.; NADEL, H.R.; MARINA, N. *et al.* Diretrizes de imagem para crianças com sarcoma de Ewing e osteossarcoma: um relatório do comitê de tumor ósseo do grupo de oncologia infantil. **Pediatric Blood Cancer**, v. 51, n. 2, p. 163-170, 2008. <https://DOI: 10.1002/pbc.21596>.

NISHIZAWA, N., KUMAMOTO, Y., IGARASHI, K. *et al.* A peripheral primitive neuroectodermal tumor originating from the pancreas: a case report and review of the literature. **Surg Case Rep**. v. 1, n. 80, 2015. doi:10.1186/s40792-015-0084-7.

PATEL, D. NANDU, N.S.; REDDY, A. Extraosseus Ewing's Sarcoma in Pancreas: A Review. **Cureus**, v. 12, n. 4, p.e7505, 2020. doi:10.7759/cureus.7505.

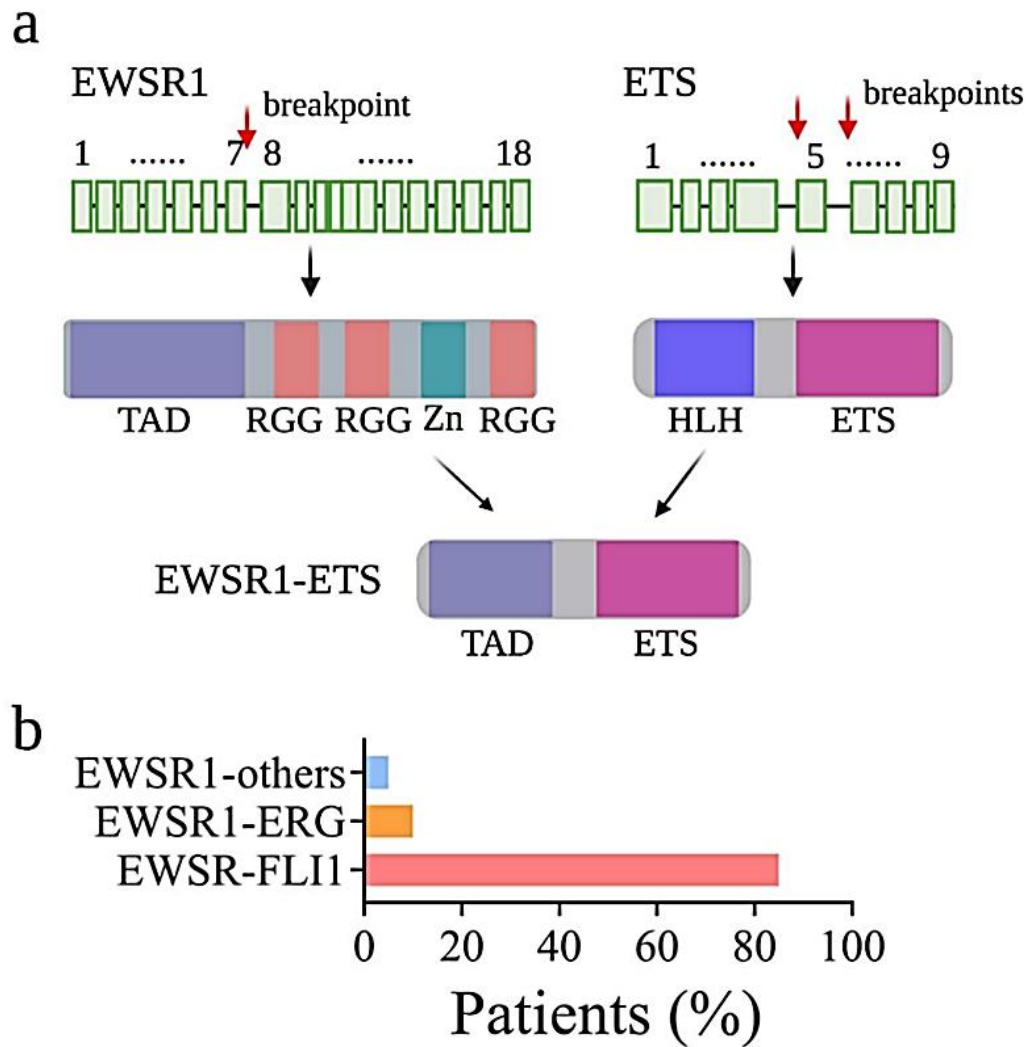
PATTERSON, K.N.; TROUT, A.T.; SHENOY, A.; ABU-EL-HAIJA, M.; NATHAN, J.D. Solid pancreatic masses in children: A review of current evidence and clinical challenges. **Front Pediatr**, v. 10, p. 966943. 2022. doi: 10.3389/fped.2022.966943. eCollection 2022.

SCOPEPPINANO, M. *et al.* 2017 (GALOP 2017): **Estudo sul-americano para tratamento de tumores da família Ewing metastático e não metastático**; disponível em: <https://ici.org>wp->.

ZÖLLNER, S.K.; AMATRUDA, J.F.; BAUER, S. *et al.* Ewing Sarcoma-Diagnosis, Treatment, Clinical Challenges and Future Perspectives. **J Clin Med**, v. 10, n. 8, p. 1685, 2021. doi:10.3390/jcm10081685

ANEXOS

ANEXO A – Esquema de Alteração genética do gene EWSR1.



Fonte: Li, & Chen, 2022.

ANEXO B – Esquema terapêutico do GALOP para sarcoma de Ewing não metastático.

Indução								
Ciclos	1	2	3	4	5	6	7	
Semanas	0	2	4	6	8	10	12	13
	V	I	V	I	V	I	V	Avaliação de resposta
	D	E	D	E	D	E	D	
	C		C		C		C	
Consolidação Tratamento local com cirurgia e radioterapia								
Ciclos		8	9	10	11	12	13	14
Semanas	14	15	18	21	24	27	30	33
	Cirurgia	I	V	I	V	I	V	I
		E	D	E	C	E	C	E
			C	Radioterapia				
Legenda : I* Ifosfamida, E* Ectoposideo, V* Vincristina, D* Doxorrubicina, C* ciclofosfamida Dose : I-3000mg/m2dia d1-3 ; V-1,5mg d1; E 165mg/m2dia d1-3 ; D-37,5mg/m2dia d1-2; C 1200mg/m2/dia d1								

Fonte: Scopeppinano *et al.* 2017.