

Cirurgia Citorredutora e Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica para Tratamento de Tumor Desmoplásico de Pequenas Células Redondas em Paciente Pediátrico: Relato de Caso

doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2018v64n3.53>

Cytoreductive Surgery and Chemohyperthermia for Desmoplastic Small Round Cell Tumor in Pediatric Patient: Case Report

Cirurgia de Citorredução e Quimioterapia Hipertérmica para o Tratamento de Tumor Desmoplásico de Pequenas Células Redondas em Paciente Pediátrico: Relato de Caso

Simone de Oliveira Coelho¹; Marília Fornaciari Grabois²; Fabíola Almeida Barros Rebêlo³; Ricardo Vianna de Carvalho⁴; Fernanda Ferreira da Silva Lima⁵; Sîma Esther Ferman⁶; Odilon Souza Filho^{7*}

Resumo

Introdução: O tumor desmoplásico de pequenas células redondas (TDPCR) é uma neoplasia rara com comportamento clínico agressivo. Trata-se do caso de um paciente com 7 anos de idade, sexo masculino, com TDPCR, matriculado no Serviço de Pediatria do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Relato do caso:** Paciente iniciou o quadro com queixa de dor e aumento do abdome, ascite volumosa, febre e emagrecimento. Nos exames de imagem, apresentava lesão hipodensa no segmento IV A do fígado, ascite volumosa, massa justa parietal no hemitórax direito. O laudo histopatológico foi compatível com TDPCR estágio IV. O paciente foi submetido à quimioterapia sistêmica com resposta completa nas lesões torácicas e redução importante da massa abdominal, restando lesões em cavidade pélvica. O paciente foi submetido à cirurgia com citorredução e hipertermoquimioterapia com cisplatina, e recebeu radioterapia abdominal adjuvante e quimioterapia. O paciente manteve-se estável, apresentando nova progressão e óbito 14 meses após a recidiva. **Conclusão:** A citorredução cirúrgica associada à hipertermoquimioterapia intraperitoneal permitiu a possibilidade de controle temporário da doença com boa qualidade de vida para o paciente.

Palavras-chave: Tumor Desmoplásico de Células Pequenas Redondas; Crianças; Procedimentos Cirúrgicos de Citorredução; Hipertermia Induzida; Neoplasias.

Abstract

Introduction: Desmoplastic small round cell tumor (DSRCT) is rare and highly aggressive mesenchymal tumor. Objective: Case report of a 7 y-o boy, diagnosed with a DSRCT, treated in the Pediatric Service at National Cancer Institute José Alencar Gomes da Silva. **Case report:** He presented with abdominal pain, abdominal mass, ascites, fever and slimming. Computer tomography showed a hypodense tumor on IV hepatic segment, volumous ascitis, tumoral mass in right hemithorax. He was submitted to needle biopsy with histopatologic result as DSRCT staged as IV. The patient was submitted to systemic chemotherapy with complete response on thoracic tumor and abdominal tumor reduction, with stable pelvic lesions. An cytoreductive surgery with cisplatin hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. He received abdominal radiotherapy and chemotherapy. He presented with tumor progression and death after 14 months. **Conclusion:** Cytoreductive surgery and Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy permitted a temporary disease control with a good quality of life.

Key words: Desmoplastic Small Round Cell Tumor; Children; Cytoreduction Surgical Procedures; Hyperthermia, Induced; Neoplasms.

Resumen

Introducción: El tumor desmoplásico de pequeñas células redondas (TDPCR) es una neoplasia rara con comportamiento clínico agresivo. Objetivo: Relatar el caso de un paciente con 7 años de edad, sexo masculino con TDPCR, matriculado en el Servicio de Pediatría en el Instituto Nacional del Cancer José Alencar Gomes da Silva. **Relato del caso:** El paciente inició el cuadro con dolor y aumento del abdomen, ascite voluminosa, fiebre y adelgazamiento. En los exámenes de imagen presentaba lesión hipodensa en el segmento IV A del hígado, ascite voluminosa, masa justa parietal en hemitórax derecho. El histopatológico fue compatible con el TDPCR estadio IV. El paciente fue sometido a quimioterapia sistêmica con respuesta completa en las lesiones torácicas y reducción importante de la masa abdominal, restando lesiones en la cavidad pélvica. El paciente fue sometido a cirugía con citorreducción e hipertermoquimioterapia con cisplatina. Recibió radioterapia abdominal adjuvante y quimioterapia. El paciente se mantuvo estable, presentando nueva progresión y óbito 14 meses después de la recidiva. **Conclusión:** La citorreducción cirúrgica asociada a la hipertermoquimioterapia intraperitoneal permitió la posibilidad de control temporario de la enfermedad con buena calidad de vida para el paciente.

Palabras clave: Tumor Desmoplásico de Células Pequenas Redondas; Crianças; Procedimentos Cirúrgicos de Citorredução; Hipertermia Induzida; Neoplasias.

¹ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8477-1985>

² INCA. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Orcid id: <https://orcid.org/0000-0002-9368-1030>

³ INCA. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Orcid id: <https://orcid.org/0000-0001-9445-2355>

⁴ INCA. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Orcid id: <https://orcid.org/0000-0002-3768-8289>

⁵ INCA. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Orcid id: <https://orcid.org/0000-0002-6658-3101>

⁶ INCA. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Orcid id: <https://orcid.org/0000-0002-7076-6779>

⁷ INCA. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Orcid id: <https://orcid.org/0000-0003-4482-8582>

* Primeiro cirurgião Oncológico a realizar Cirurgia de Citorredução e Quimio-hipertermia em Oncologia.

Endereço para correspondência: Simone de Oliveira Coelho. Hospital do Câncer I. Chefia da Pediatria. Praça Cruz Vermelha, 23 - 5º andar - Centro. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. CEP 20.230-130. E-mail: cir_oncologica.pediatria@inca.gov.br.



INTRODUÇÃO

O tumor desmoplásico de pequenas células redondas (TDPCR) é uma neoplasia rara^{1,2}. Esse tumor pertence ao grupo dos sarcomas de partes moles^{1,3}, de aspectos clínicos, histológicos e imuno-histoquímicos característicos⁴. A maioria manifesta-se como uma massa abdominal volumosa ou focos peritoneais dispersos e costumam ter metástases ao diagnóstico (gânglios, peritônio, fígado, pulmão e osso)⁵⁻⁷. O comportamento clínico da doença é agressivo, tendendo a disseminar para o peritônio e também para localizações extraperitoneais, principalmente fígado e pulmão^{5,8,9,10}. O TDPCR é associado com a translocação t (11:22) (p13; q12) que envolve os genes EWSRI e WT1⁶.

Apesar do tratamento multimodal, incluindo excisão cirúrgica agressiva, quimioterapia e radioterapia, a sobrevida dos pacientes com essa doença é curta. De acordo com a literatura, aproximadamente 60-70% dos pacientes apresentam recidiva da doença e óbito menos de três anos após o diagnóstico⁷. Uma opção de tratamento é a quimioterapia intraperitoneal, que pode ser administrada usando a técnica de quimio-hipertermia intraperitoneal (HIPEC)¹¹. A HIPEC é indicada se o paciente apresentar pelo menos resposta parcial à quimioterapia neoadjuvante.

Uma limitação da radioterapia nesse tumor é a baixa tolerância dos órgãos intra-abdominais, não permitindo doses curativas. Conseqüentemente, a radioterapia é usada de forma paliativa⁷. Trata-se, portanto, de um tumor com mau prognóstico, sendo a sobrevida aproximada de 12 a 24 meses após o diagnóstico, mesmo com regimes de tratamento agressivo⁷. A associação da cirurgia de citorredução e HIPEC constitui uma alternativa terapêutica para o controle local de tumor abdominal extenso ou refratário de diversas histologias¹².

Relata-se um caso de um paciente com 7 anos de idade com TDPCR matriculado no Serviço de Pediatria no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), tratado com quimioterapia neoadjuvante, seguida por cirurgia de citorredução e HIPEC para tratamento de tumor desmoplásico de pequenas células redondas (TDPCR).

RELATO DO CASO

Criança de 7 anos de idade, do sexo masculino, apresentou dor e aumento do abdome, febre e perda de peso há 17 dias. Foram realizadas tomografias de tórax, abdome e pelve que revelaram volumoso tumor infiltrativo em abdome, ascite e lesão justa parietal em hemitórax e diafragma direito (Figura 1).

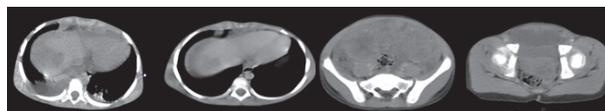


Figura 1. Tomografia na admissão: tumoração justa parietal no hemitórax direito, de situação anterior, outro foco de lesão junto ao diafragma direito; volumosa ascite; fígado com lesão hipodensa no segmento IV A, junto ao bordo hepatofrênico, medindo 28 x 27 mm; tumoração abdominopélvica

Procedeu-se à biópsia por agulha *tru-cut* e a histologia mostrou TDPCR, com estudo imuno-histoquímico positivo para: AE1/AE3, EMA, desmina, CD99, CD56, EMA, CAM5.2 focal, CK5 focal; e negativo para: WT1, LCA e miogenina. Não foi realizado estudo molecular do tumor.

Nos exames iniciais, o paciente apresentava doença metastática para fígado e pulmão. Foi iniciada quimioterapia neoadjuvante de acordo com o Estudo Sul-Americano para o tratamento de pacientes com tumores da família Ewing Metastático (Galop), consistindo de ciclos de vincristina (1,5 mg/m²/dia, D1), doxorubicina (37,5 mg/m²/dia, D1 e D2) e ciclofosfamida (1.200 mg/m²/dia, D1) alternados com ciclos de etoposídeo (165 mg/m²/dia, D1 a D3) e ifosfamida (3.000 mg/m²/dia, D1 a D3) a cada 15 dias.

Após 12 semanas de quimioterapia, foram feitos exames de imagem que mostravam todas as lesões descritas estavam em regressão, inclusive com desaparecimento da ascite (Figura 2).

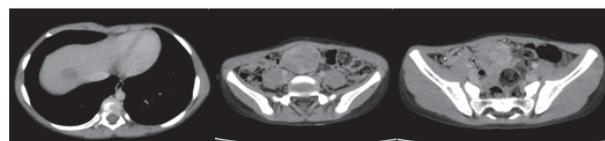


Figura 2. Fígado com nódulo hipodenso, medindo cerca de 1,8cm, localizado no segmento VIII. Nódulo peritoneal, junto ao bordo superoanterior do lobo direito do fígado, de dimensões mantidas, contendo foco de calcificação. Formações expansivas lobuladas heterogêneas ocupando o hipogástrio/pelve discretamente menores que no estudo prévio e com mais áreas de degeneração cisticoncrotica

O paciente foi submetido à cirurgia citorrredutora que consistiu de ressecção completa de tumor pélvico, de mesocólon, peritônio e sigmoide e de todas as lesões suspeitas. Uma lesão que tinha sido descrita na tomografia computadorizada pré-operatória como nódulo hepático foi vista na cirurgia como lesão diafragmática aderida ao segmento VII do fígado e foi completamente ressecada.

Depois da remoção cirúrgica completa de todos os tumores visíveis e palpáveis, procedeu-se à técnica HIPEC que consistiu na introdução de sondas de temperatura, quatro drenos tubulares abdominais para entrada e saída

de líquido de perfusão contínua, que era composto por quatro litros de dextrose 1,5% e cisplatina 100 mg/m² aquecidos à 40-41°C. Esse procedimento teve a duração de 60 minutos (Figura 3).

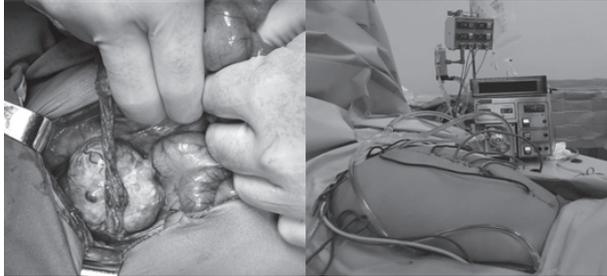


Figura 3. Tumor ocupando a cavidade pélvica e procedimento de HIPEC por técnica fechada

Houve extravasamento de líquido em região torácica, por meio da comunicação pela sutura do diafragma, sendo necessária drenagem pleural direita. Dois drenos abdominais em ambos os flancos permaneceram no pós-operatório. A duração completa do procedimento foi de aproximadamente seis horas e 30 minutos, sob anestesia geral venosa inalatória e peridural.

O paciente apresentou, como complicação no pós-operatório, dor abdominal intensa de difícil manejo. Foi necessário analgesia com fentanil venoso a 2 mcg/kg/h e ropivacaína 0,1% por cateter peridural em infusão contínua, inicialmente a 3 ml/h. Como persistia com dor abdominal intensa, foi aumentada a analgesia peridural de ropivacaína para 0,2% e fentanil 2,5 mcg/ml, totalizando o volume de 4,5 ml/h. Apesar disso, o paciente mantinha dor intensa. Optou-se por suspender o fentanil venoso e iniciar fentanil transdérmico adesivo 75 mcg/h, gabapentina 300 mg. No terceiro dia pós-operatório, acrescentou-se dextrocetamina 20 mcg/kg/min, que foi substituída por dexmedetomidina 0,5 mcg/kg/h no dia seguinte. No quarto dia, foram retirados o dreno torácico e um dreno abdominal. No sexto dia, retirou o dreno abdominal restante. Apresentou significativa melhora da dor após a retirada desses drenos. Ficou em uso de ropivacaína por cateter peridural até o nono dia pós-operatório, quando foi suspenso.

Como tratamento adjuvante, foram administrados mais quatro ciclos de quimioterapia e radioterapia em abdome total, incluindo o diafragma, com dose total de 18 Gy.

Ao final do tratamento, o paciente encontrava-se bem e os exames de imagem não mostravam doença em atividade. Seis meses após o seguimento ambulatorial, houve recidiva tumoral em mediastino.

Foi decidido, após discussão com a equipe e a família, realizar quimioterapia paliativa oral com ciclofosfamida

(50 mg/m²/dia) e topotecano (0,8 mg/m²/dia) durante 14 dias consecutivos a cada 21-28 dias. O paciente manteve-se estável durante 14 ciclos de quimioterapia oral. Ao final desse período, apresentou nova progressão das lesões toracoabdominais, culminando com o óbito 14 meses após a recidiva. A sobrevida global foi de dois anos e sete meses após o diagnóstico.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA sob o n°. CAAE: 61797616.2.0000.5274. A autorização para publicação foi fornecida pelos responsáveis da criança, por meio de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

DISCUSSÃO

TDPCR é um sarcoma agressivo raro, que se apresenta com vários nódulos peritoneais¹². Apesar do tratamento multimodal incluindo quimioterapia, radioterapia e cirurgia citorredutora, a maioria dos pacientes terá doença recorrente ou resistente ao tratamento¹³⁻¹⁵. A taxa de sobrevida em cinco anos é de 15 %^{16,17}, com sobrevida média de 17 meses⁴.

A alta taxa de recorrência e a dificuldade de ressecção completa local justifica inovação na conduta. A combinação de cirurgia citorredutora com HIPEC foi primeiro descrita por Spratt para pseudomixoma peritoneal e implementada por Sugarbaker¹⁸.

A HIPEC é considerada uma estratégia adicional, que permite eliminação microscópica da doença após a cirurgia de citorredução. Essa abordagem terapêutica pode melhorar a sobrevida livre de doença em pacientes selecionados^{16,19}. Hayes-Jordan et al., em uma série de pacientes com TDPCR, mostraram que esse procedimento pode ser seguro em crianças, semelhante ao nosso relato de caso, porém a HIPEC foi realizada somente em oito pacientes com TDPCR, sendo necessário um maior número de pacientes para comprovar a eficácia nessa doença¹².

Os princípios mais importantes desse método são: tratamento da doença peritoneal maligna macroscópica, com citorredução cirúrgica e HIPEC imediatamente após para tratamento da doença peritoneal microscópica. É essencial que no ato operatório haja ressecção de todos os tumores maiores que 1 mm, porque a solução contendo o quimioterápico não consegue penetrar em lesões maiores que 1-2 mm¹⁹⁻²¹.

Pode-se obter melhor resultado do tratamento do TDPCR com a combinação da quimioterapia neoadjuvante, cirurgia de citorredução e radioterapia adjuvante¹³. A completa ressecção cirúrgica dá uma vantagem na sobrevida. Estudos do perfil morfofotométrico

em TDPCR demonstraram a ativação da via de sinalização mTOR, indicando um potencial para terapia-alvo molecular²². Entretanto, as abordagens descritas, como HIPEC, radioterapia IMRT, transplante de medula óssea e terapia-alvo, não são comprovadamente eficazes até o momento^{6,23}.

CONCLUSÃO

A cirurgia citoredutora cirúrgica associada à HIPEC é possível de ser realizada e bem tolerada, sem aumentar a morbidade. O TDPCR é uma doença rara com prognóstico sombrio. Essa estratégia permitiu o controle temporário da doença com boa qualidade de vida para o paciente. Não se pode afirmar que tal procedimento aumentou a sobrevida livre de doença, uma vez que a sobrevida global do paciente foi de dois anos e sete meses. Mais estudos são necessários para o melhor conhecimento dessa doença a fim de aumentar as chances de cura dos pacientes.

CONTRIBUIÇÕES

Simone de Oliveira Coelho e Fernanda Ferreira da Silva Lima participaram no delineamento do projeto de pesquisa, na interpretação dos resultados, no desenvolvimento do manuscrito bem como na análise e revisão do artigo na sua parte final para envio do manuscrito para publicação. Marília Fornaciari Grabois e Fabiola Almeida Barros Rebêlo contribuíram com a pesquisa, interpretação, desenho e análise crítica do conteúdo intelectual e na aprovação da versão enviada para publicação. Ricardo Vianna de Carvalho contribuiu com os experimentos cirúrgicos, na interpretação dos resultados, na revisão dos prontuários e desenho da pesquisa e na elaboração do texto final. Sima Esther Ferman participou na interpretação dos resultados e elaboração do manuscrito para envio para publicação. Odilon Souza Filho contribuiu na revisão e aprovação final da versão publicada.

AGRADECIMENTOS

Às equipes da Pesquisa Clínica da Oncologia Pediátrica e da administração da pediatria, ao arquivo médico, às equipes de médicos anestesiológicos e de Enfermagem do centro cirúrgico e à equipe de médicos da unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do HC I/INCA.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

1. Atallah V, Honore C, Orbach D, Helfre S, Ducassou A, Thomas L, et al. Role of adjuvant radiation therapy after surgery for abdominal desmoplastic small round cell tumors. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2016;95(4):1244-53.
2. Chang, F. Desmoplastic small round cell tumors: cytologic, histologic, and immunohistochemical features. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(5):728-32.
3. Antonescu CR, Gerald W. Desmoplastic small round cell tumour. In: World Health Organization; International Agency for Research on Cancer. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2002. p. 216-18.
4. Gerald WL, Miller HK, Battifora H, Miettinen M, Silva EG, et al. Intra-abdominal desmoplastic small round cell-tumor. Report of 19 cases of a distinctive type of high-grade polyphenotypic malignancy affecting young individuals. *Am J Surg Pathol*. 1991;15(6):499-513.
5. Bisogno G, Roganovich J, Sotti G, Ninfo V, di Montezemolo LC, Donfrancesco A, et al. Desmoplastic small round cell tumour in children and adolescents. *Medical and Pediatric Oncology*. 2000;34(5):338-42.
6. Mandal PK, Adhikari A, De A, Mondal SK. Desmoplastic small round cell tumor: Diagnostic dilemma and uncertain prognosis: report of few cases. *J Can Res Ther*. 2015;11(4):1028.
7. Hayes-Jordan A, Peter M, Anderson PM. The diagnosis and management of desmoplastic small round cell tumor: a review. *Curr Opin Oncol*. 2011;23(4):385-9.
8. Quaglia MP, Brennan MF. The clinical approach to desmoplastic small round cell tumor. *Surg Oncol*. 2000; 9(2):77-81.
9. Biswas G, Laskar S, Banavali SD, Gujral S, Kurkure PA, Muckaden M, et al. Desmoplastic small round cell tumor: extra abdominal and abdominal presentations and the results of treatment. *Indian J Cancer*. 2005;42(2):78-84.
10. Hassan I, Shyyan R, Donohue JH, Edmonson JH, Gunderson LL, Moir CR, et al. Intraabdominal desmoplastic small round cell tumors: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cancer*. 2005;104(6):1264-70.
11. Honore C, Amroun K, Vilcot L, Mir O, Domont J, Terrier P, et al. Abdominal Desmoplastic Small Round Cell Tumor: Multimodal Treatment Combining Chemotherapy, Surgery, and Radiotherapy is the Best Option. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(4):1073-79.
12. Hayes-Jordan A, Green H, Fitzgerald N, Xiao L, Anderson P. Novel treatment for desmoplastic small

- round cell tumor: hyperthermic intraperitoneal perfusion. *JPS*. 2010;45(5):1000-06.
13. Hayes-Jordan A, Green HL, Lin H, Owusu-Agyemang P, Fitzgerald N, et al. Complete Cytoreduction and HIPEC Improves Survival in Desmoplastic Small Round Cell Tumor. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(1):220-24.
 14. Ladanyi M, Gerald W. Fusion of the EWS and WT1 genes in the desmoplastic small round cell tumor. *Cancer Res*. 1994;54(11):2837-40.
 15. Park BJ, Alexander HR, Libutti SK, Wu P, Royalty D, et al. Treatment of primary peritoneal mesothelioma by continuous hyperthermic peritoneal perfusion (CHPP). *Ann Surg Oncol*. 1999;6(6):582-90.
 16. Msika S, Gruden E, Sarnacki S, Orbach D, Philippe-Chomette P, et al. Cytoreductive surgery associated to hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion for desmoplastic round small cell tumor with peritoneal carcinomatosis in young patients. *Journal of Pediatric Surgery*. 2010;45(8):1617-21.
 17. Lal DR, Su WT, Wolden SL, Loh KC, Modak S, et al. Results of multimodal treatment for desmoplastic small round cell tumors. *J Pediatr Surg*. 2005;40(1):251-5.
 18. Elias D, Goéré D, Dumont F, Honoré C, Dartigues P, et al. Role of hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy in the management of peritoneal metastases. *European Journal of Cancer*. 2014;50(2):332-40.
 19. Gilly FN, Cotte E, Brigand C, Monneuse O, Beaujard AC, et al. Quantitative prognostic indices in peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(6):597-601.
 20. Los G, Mutsaers PH, van der Vijgh WJ, Baldew GS, de Graaf PW, et al. Direct diffusion of cis-diamminedichloroplatinum(II) in intraperitoneal rat tumors after intraperitoneal chemotherapy: a comparison with systemic chemotherapy. *Cancer Res*. 1989;49(12):3380-4.
 21. van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FA, van Goethem AR, van Tellingen O, et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer*. 1998; 34(1):148-54.
 22. Subbiah V, Brown RE, Jiang Y, Buryanek J, Hayes-Jordan A, Kurzirock R, et al. Morphoproteomic profiling of the mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway in desmoplastic small round cell tumor (EWS/WT1), Ewing's Sarcoma (ES/FLI1) and Wilms' Tumor (WT1). *Plos One*. 2013;29;8(7):1-7.
 23. Mir O, Adam J, Honoré C. Optimal multimodal treatment of desmoplastic small round cell tumors. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):1301-1302.

Recebido em 6/9/2018
Aprovado em 20/11/2018