

# Kazuistika I.

## PNET

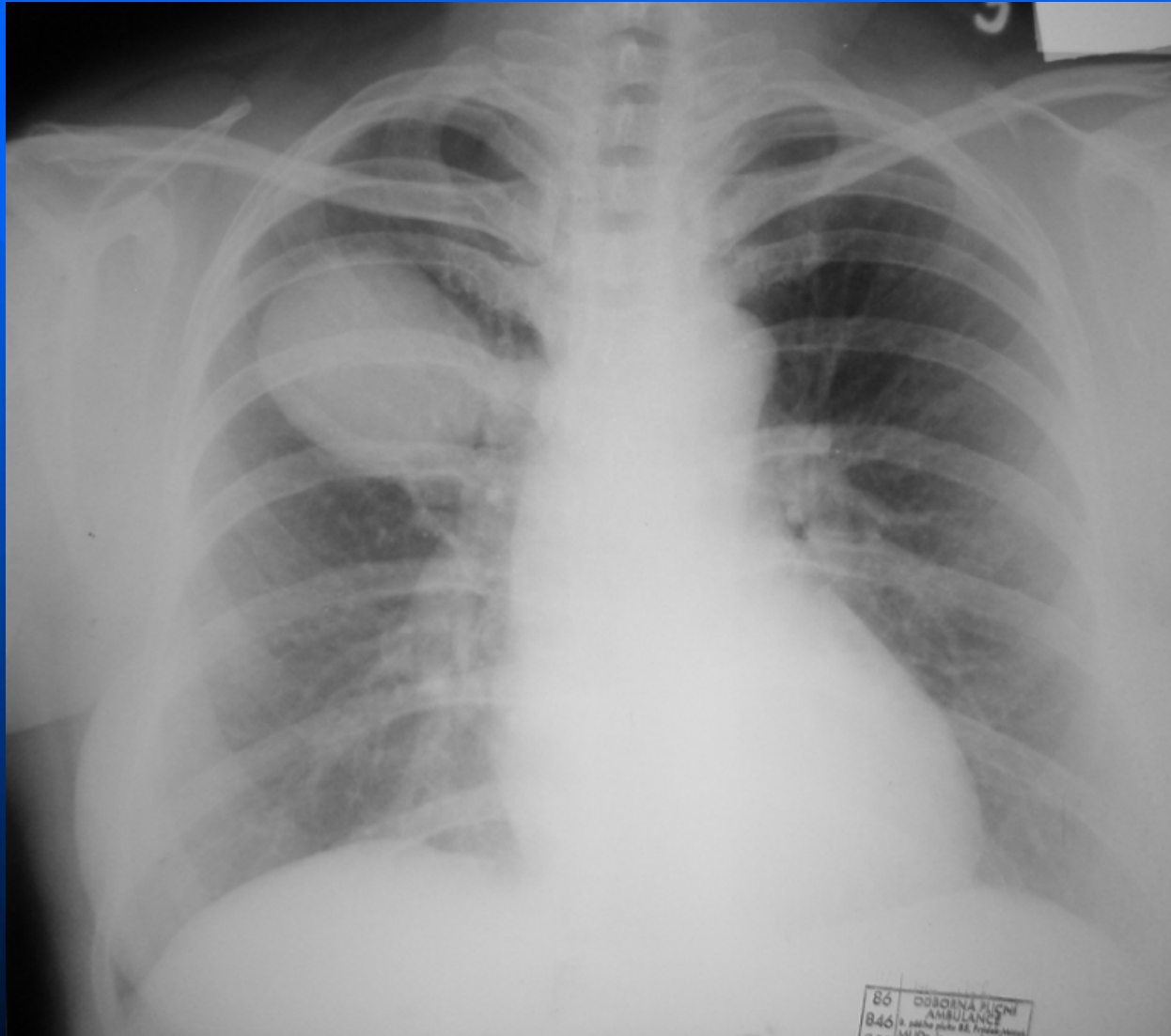
MUDr. T. Bártek, prim.MUDr. J. Roubec, Ph.D.

TRN klinika FN Ostrava

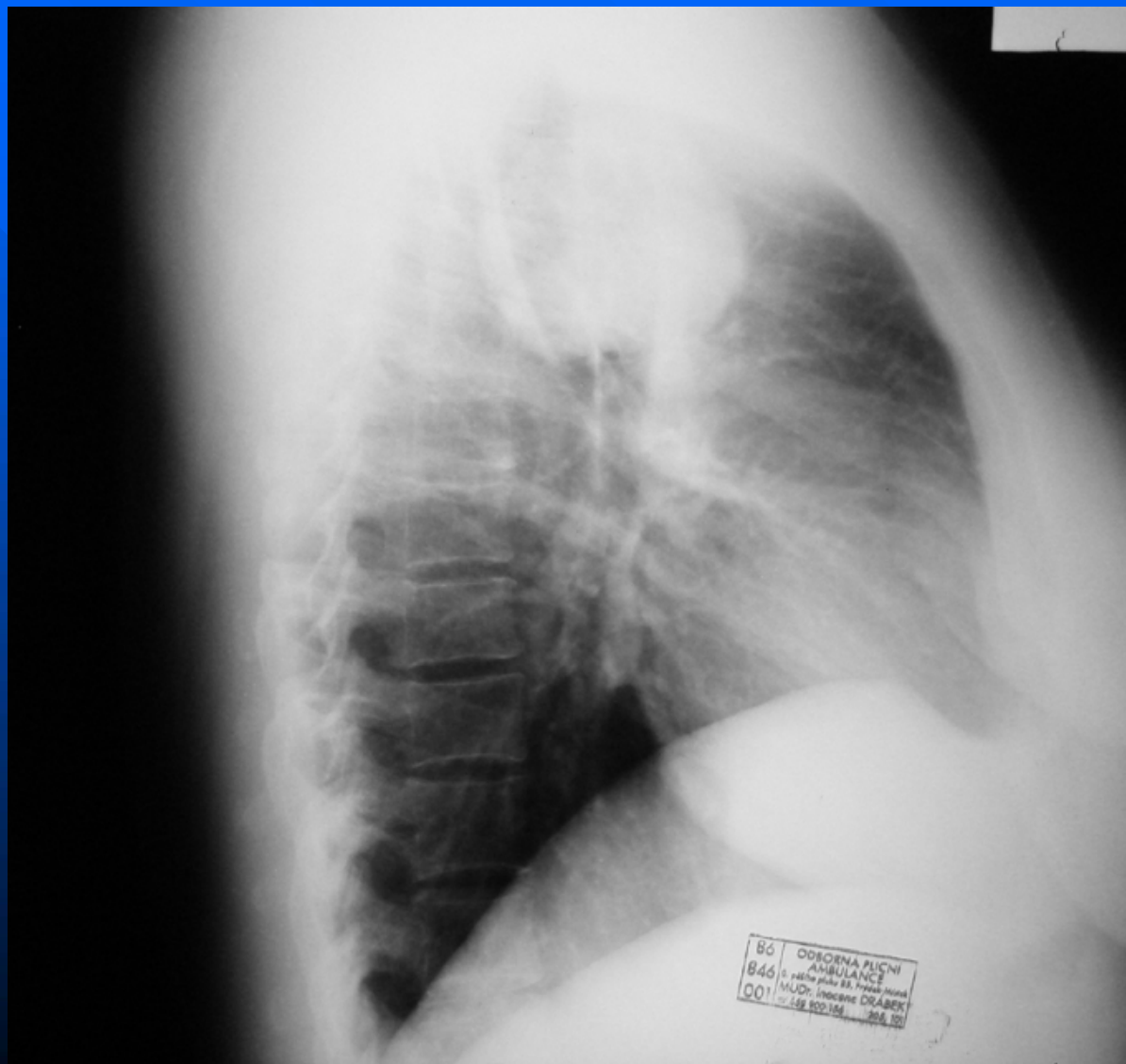
# Úvod

- Žena, 45 let, odeslána dne 14.11.2007 k vyšetření na ambulanci TRN kliniky rajónním pneumologem pro
- Sytý ostře ohraničený stín o velikosti 7x6 cm nasedající na horní pól pravého hilu, na bočním snímku se promítal apikálně, velikosti 8x7 cm.
- Subjektivně v okamžiku vyšetření již bez potíží, ty začaly dne 8.11. zimnicí, od 9.11. měla „chřipkové příznaky“ – bolesti kloubů, celkovou únavu. Rajónním pneumologem předepsána antibiotika (rtg hrudníku v úvodu neproveden). V noci z 9. na 10.11. probuzena kašlem, 2x vykašlala krvavý hlen, rtg hrudníku proveden po víkendu 12.11.2007 s výše popsaným nálezem. V posledních 6 měsících zhubla 8 kg, což přičítala zvýšené námaze.
- objektivní nález bez zvláštností, auskultačně dýchání alveolární, bvf., symetrické, nadváha.

RTG ZP 12.11.2007



# RTG PB 12.11.2007

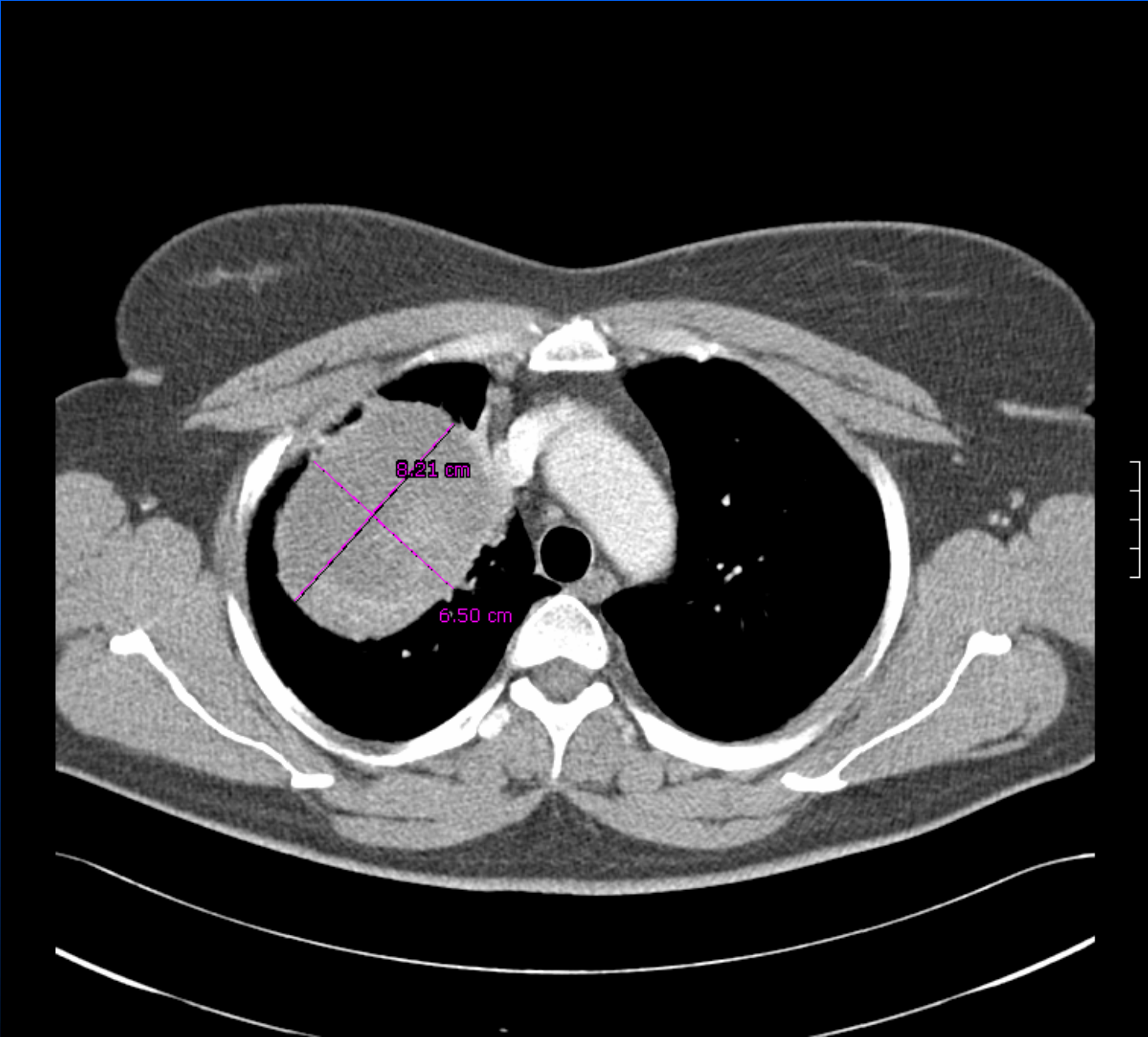


# Anamnestická data

- OA: asi od r. 2002 léčena pro hypertenzi, v roce 2001 prodělala operaci GEU s pravostrannou adnexektomií, v roce 2004 prodělala frakturu levého zápěstí
- ŠN: kuřačka 10-15 cigaret denně 12 let, alkohol příležitostně
- PSA: OSVČ – prodej zboží, žije v rodině
- FA: Lozap, Lozap H, od 9. do 16.11. Curam x denně 625mg
- AA: negativní
- RA: matka hypertonička, otec + v 52 letech na IM, syn 16 let, od 3 let léčen a nyní sledován pro leukémii
- GA: 2 porody, 1 abort, 1 GEU

# Paraklinická vyšetření

- CT plic 21.11.2007 – TU ložisko v segmentech S3,S4 vpravo s zúžením VCS a širokým nasedáním na pleuru a bronchy pro horní a střední lalok, avšak nezúžuje je, ložisko se nehomogenně sytí- může být částečně nekrotické, avšak hilové a mediastinální lymfatické uzliny nejsou zvětšeny. V játrech a nadledvinkách bez ložiskových změn. Drobný fluidothorax vpravo (dorzobazálně šíře do 7mm).
- Mamografický screening 3.12.2007 – bez suspektního nálezu
- Gastrofibroskopie 3.12.2007 – endoskopický nález na jícnu, žaludku a duodenu bez patologie
- Kolonoskopie 4.12.2007- polyp rekta a polyp sigmoidea, polypektomie. Bez další patologie. Histologicky bez známek malignity.





# Paraklinická vyšetření 2

- Fibrobronchoskopie 26.11.2007 v lok. anestézii – nepřímé známky tumoru, extramurální oploštění Bd1 a Bd3, rozsedlá intersegmentární trifurkační karina horního lobárního bronchu vpravo.
- Cytologie z bronchoskopie – *brushing a katetrizace* Bd1 a Bd3 vpravo bez průkazu maligních buněk. Z *perbronchiální punkce* intersegmentární kariny - nádorové buňky maligní, PAS pozitivita nepřítomna, nádorová populace poměrně drobnobuněčná, přítomnost papilárních struktur.
- Spiroergometrie 6.12.2007 – podle dosažených spirometrických hodnot, difusní plicní kapacity schopna resekčního výkonu do rozsahu pneumektomie ( $VO_2/kg = 23,13$  ml/kg, tepový  $O_2max = 14$  ml/tep,  $TLco = 7,82$  mmol/kPa/min – 88%NH).



# Indikační chirurgické vyšetření

- na vlastní přání pacientky odeslána s  
Dg. **Maligní tumor horního laloku pravé  
plíce, T2N1M0, st. IIB, KI 90**  
k chirurgickému vyšetření v amb. III. chir.  
kliniky FN Motol dne 7.12.2007 .  
**Závěr:** objemný tumor pravé plíce, není  
histologicky ověřen. Vhodné k operačnímu  
řešení. Objednána k přijetí na 3.1.2008.

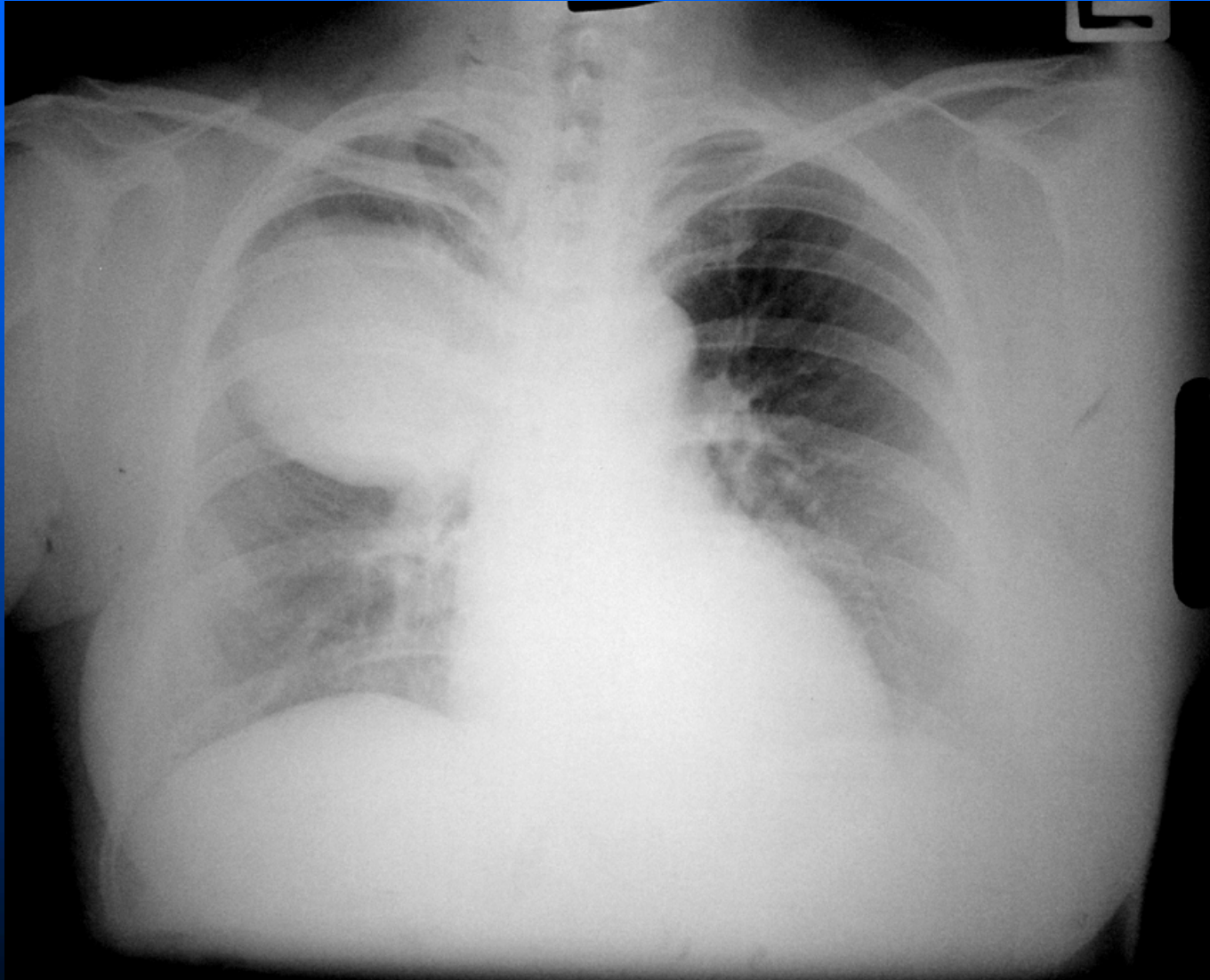
# Vyšetření sputa cytologicky/histologicky

- K ambulantnímu vyšetření v naší TRN amb. dne 14.12.2007 přinesla pacienta kousek cca 1x1 cm narůžovělé tkáně, kterou v ten den ráno vykašlala, zasláno k histol. vyš.
- V den přijetí k operačnímu řešení byl na chirurgickou kliniku nahlášen telefonicky výsledek – nejspíše se jedná o angiosarkom, nálezu vylučuje původ v malobuněčném karcinomu.
- Definitivní výsledek vyšetření byl k dispozici až po přijetí na chirurgickou kliniku: závěr – jde o maligní vazoforní nádor odpovídající angiosarkomu středního stupně diferenciace. Diferenciálně diagnosticky je vyloučen pseudoangiosarkomatózní karcinom, vzhledem k nepřítomné pozitivitě imunochemických markerů CK.

# Předoperační vyšetření

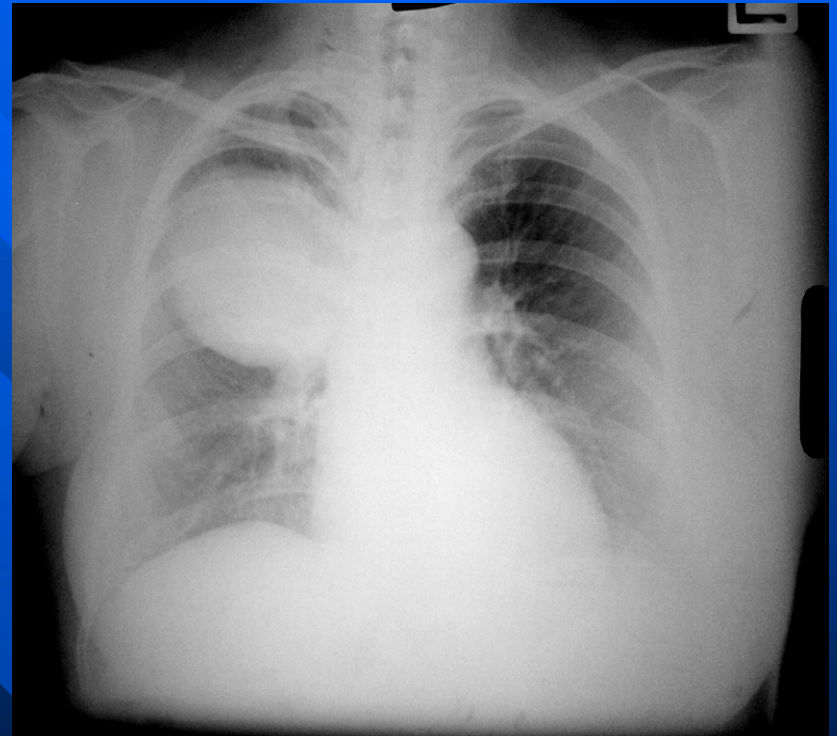
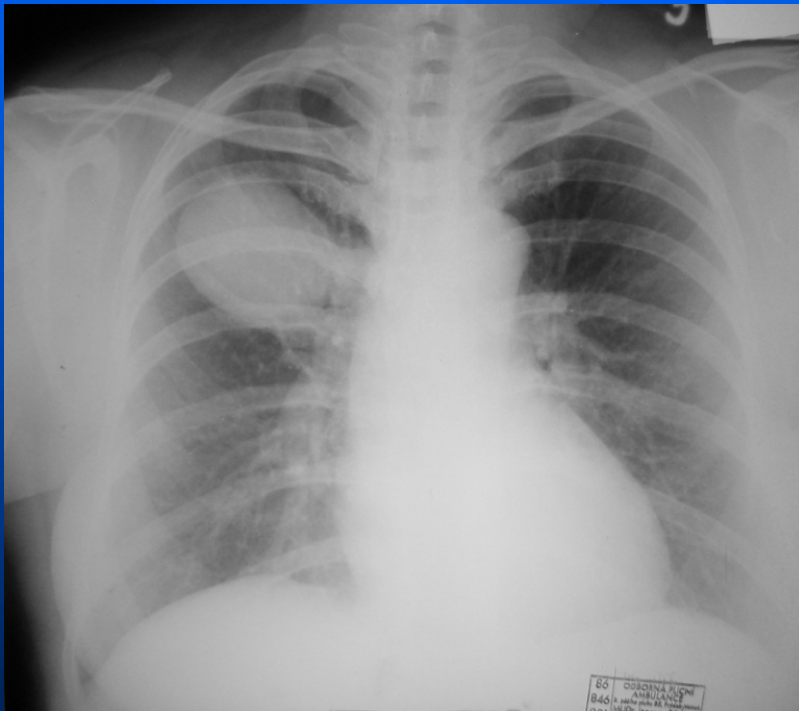
- Krevní obraz, koagulační parametry, biochemie, požadovaná sérologická vyšetření v normě, FW 90/104.
- Aktuální RTG hrudníku ZP 2.1.2008 – TU stín vpravo ve výrazné progresi, dosahuje velikosti 9,5 x 8,8 cm, jinde bez nových patologických změn.

RTG ZP 2.1.2008



# Srovnání RTG snímků

12.11.07 a 2.1.08

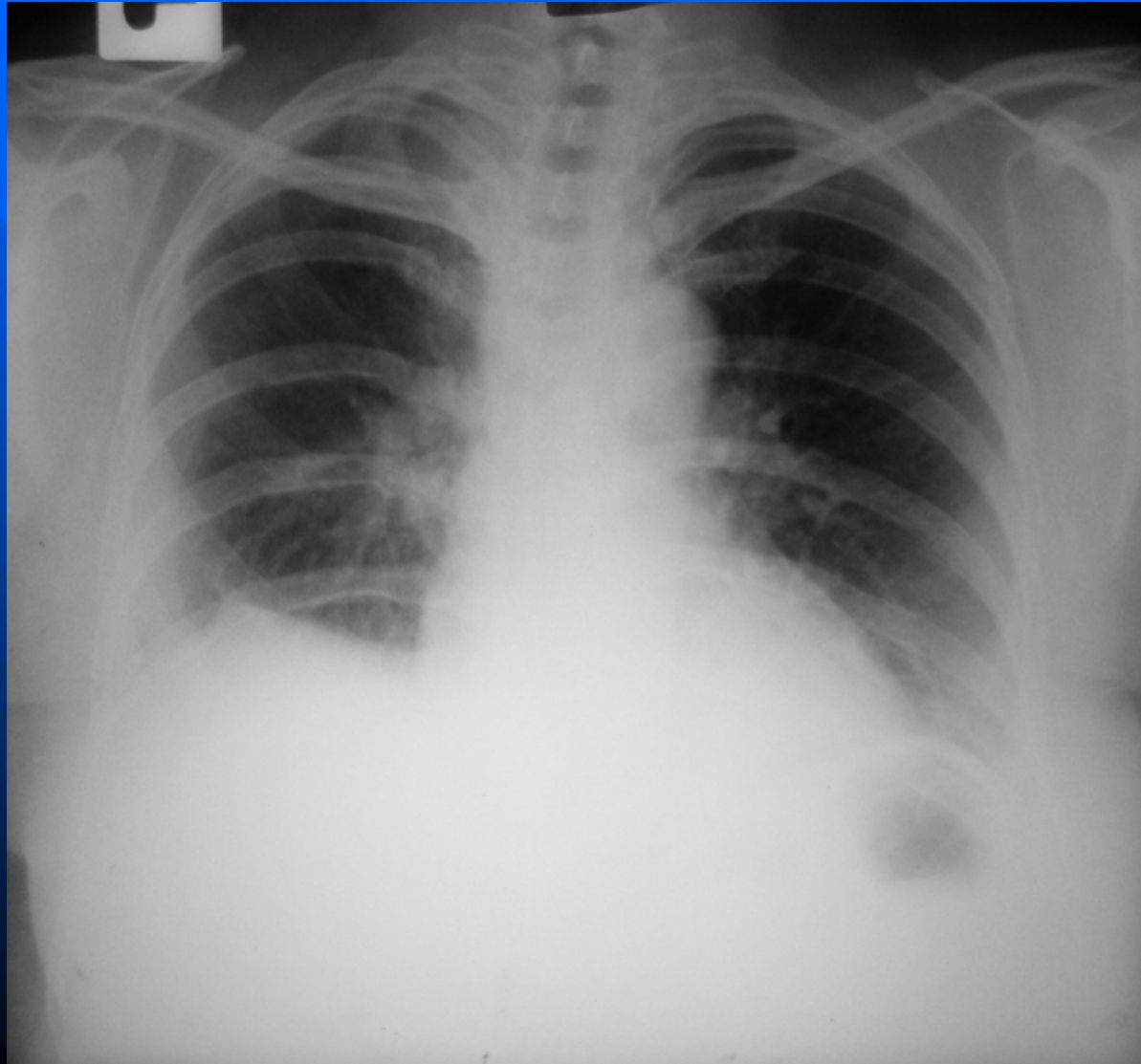




# Operace a histologický nále

- Dne 4.1.2008 provedena na III. Chir. klinice FN Motol horní plicní lobektomie vpravo a lymfadenectomie sk. 11, 12, 4R.
- Makroskopicky: nádor je poměrně ostře oddělen od okolního parenchymu. Na řezu ve většině rozsahu nekrotický a prokrvácený, dosahuje prakticky k ztluštělé, bělavé pleuře. Pozitivní uzliny sk. 11, 12, negativní 4R.
- Histologie: nádor tvořený spíše menšími atypickými buňkami s oválnými světlými jádry a užším lemlem slabě bazofilní AB-PAS negativní cytoplasmy někdy naznačeně protažené. Mitotická aktivita je nápadná. Retikulinová kostra zvýrazňuje solidně alveolární uspořádání nádoru. Ré: periferní primitivní neuroektodermový nádor (PNET).
- Imunohistologie: Vimentin – silná cytoplasmatická pozitivita nádor. buněk, CD56 – variabilní, často silná membránová pozitivita nádor. buněk, CD99 – slabší membránová pozitivita nádor. buněk, S-100 protein – nádor negativní, Cytokeratiny a EMA – nádor negativní, Chromogranin – negativní, Hladkosvalový aktin – nádor negativní, Desmin – nádor negativní, CD34 – slabá až nespecifická cytoplasmatická pozitivita části nádorových buněk

RTG ZP 14.1.2008





# Pooperační průběh

- Hojení per primam, bez komplikací, doléčení do 15.1. 2008 na naší TRN klinice.
- Po asi 3 týdnech po operaci nás pacientka telefonicky kontaktuje pro galaktorhoeu, doporučeno mamologické, popř. gynekol. vyšetření. Zjištěna vysoká hladina PRL (upravena po aplikaci Dostinexu včetně vymizení galaktorhoey) a elevace CA 125 – na základě kterých zvažována možnost ovariálního karcinomu. Gynekologem oporučena laparoskopie.
- Na onkologickém sezení naší kliniky doporučen neinvazivní diagnostický postup – CT břicha a PET.

# Poznámka

- **Dostinex** (Cabergolinum) - derivát ergotaminu, agonista dopaminergních D2-receptorů především v oblasti hypofýzy. Má inhibiční účinky na sekreci a tvorbu prolaktinu v laktotropních buňkách zdravé hypofýzy a prolaktin secerujících adenomů hypofýzy a na sekreci růstového hormonu a tyreotropinu v buňkách některých adenomů s patologickou sekrecí růstového hormonu resp. THS.

# CT břicha a PET

- CT břicha 6.2.2008 Ré: děloha zvětšená, s myomem v.s., event. zvětšená adnexa vlevo nediferencuji. Znamky meta postižení v dutině břišní nezjištěny.
- PET trupu 18-FDG 11.2.2008 Ré: neprokazujeme ložisko patologické kumulace FDG.

# Adjuvantní chemoterapie

- 1. série vysokodávkované chemoterapie VIDE 22. – 24.2. 2008: vincristin 2mg i.v. /1.den + doxorubicin 40mg i.v./den 1.-3. den + etoposid 290mg i.v./den 1.-3. den + holoxan 5900mg i.v./den 1.-3. den
- 4.3. až 8.3.2008 hospitalizována na JIOP pro febrilní neutropenii IV. stupně (leukocyty 0,9, APN 0,016, Hb 107, trombo 159), podáván Neupogen, Abaktal, Fortum, Diflucan a zavedená a podpůrná léčba, propuštěna na kombinaci antibiotik Abaktal, Zinnat a Nizoral (leukocyty 19,7, APN 16,0, Hb 105, trombo 455), od 22. do 24.3.2008 absolvovala 2. sérii VIDE.

# Diskuse

# Definice PNET

- **PNET: Primitivní neuroectodermální tumor**. Jeden z pozoruhodné skupiny tumorů, které vycházejí z buněk primitivní neurální tkáně a sdílejí stejnou reciproční translokaci mezi chromozómy 11 a 22 , mají stejné zákonitosti biochemické a onkogenní exprese. Některé PNET nádory se vyskytují v mozku, zatímco jiné (periferní PNET) mimo mozek, jako například v končetinách, pánvi a hrudní stěně. PNET v mozku mohou vznikat v mozkové kůře nebo v šišince (pineoblastom). Periferní PNET se zařazují do rodiny Ewingových nádorů, která zahrnuje: **Ewingův kostní nádor, extraoseální Ewingův nádor, primitivní neuroectodermální tumor (PNET)**, také známý jako **periferní neuroepiteliom** a **Askinův nádor (PNET hrudní stěny)**.

# Charakteristika

**INCIDENCE**

1% všech sarkomů

**VĚK – MEDIÁN**

75% <35 let

- Tumory mohou být složeny z malých uniformních buněk s minimálními morfológickými známkami diferenciacce, nebo mohou být tvořeny z velkých, méně uniformních buněk s proměnlivým stupněm neuroektodermální diferenciacce.
- Ewingův sarkom (EWS) se obvykle vyskytuje v kostech a je nejčastější ve druhé dekádě života. Nejobvyklejší lokalizací primární léze jsou pánevní kosti, femur, humerus a žebra. Méně obvyklé je primární postižení v mimokostních lokalizacích, nicméně morfológická a biologická charakteristika nádorů vyvíjejících se v měkkých tkáních je nerozpoznatelná od nádorů kostních lokalizací.



# Prognóza

- Metastatické onemocnění je zjišťováno v 10% případů. Celkové přežití je méně než 40% a 2 roky. Faktory spojované se špatnou prognózou zahrnují metastázy v době diagnózy a nemožnost kompletní resekce nádorové masy (údaje týkající se Askinova tumoru).

# Diagnóza ESFT

- Běžně užívanými molekulárními diagnostickými testy k detekci k ESFT (rodina tumorů Ewingova sarkomu) se specifickou translokací (genů) zahrnuje **RT-PCR** a fluorescenční in-situ hybridizaci (**FISH**).
- Vzhledem k nízké specifitě neuroektodermálních markerů a antigenu CD99 v diagnóze PNET je **spolehlivá pozitivní diagnóza potvrzena jen molekulárně genetickým vyšetřením** prokazujícím translokaci EWS genu lokalizovaného na 22. chromozomu do oblasti některého z jeho fúzních partnerů (FLI1, ERG, ETV1, E1AF a FEV).

# Léčba

- užití kombinované chemoterapie v adjuvanci aktinoterapie nebo chirurgické resekce primárního tumoru.
- Standardní léčba zahrnuje vincristin, doxorubicin a cyclophosphamid alternativně s ifosfamidem a etoposidem a vhodnou podpůrnou léčbou tohoto myelotoxického režimu.

(Kombinace ifosfamidu a etoposidu ukázala aktivitu u Ewingova sarkomu/PNET a velkou randomizovanou klinickou studií bylo demonstrováno, že efekt byl zlepšen, když kombinace ifosfamidu a etoposidu byla doplněna o alternující režimy s vincristinem, doxorubicinem a cyclophosphamidem).

# Léčba pokračování

- Význam doxorubicinu byl demonstrován v randomizované srovnávací studii se zvyšující se dávkou doxorubicinu během časných měsíců, vedoucí ke zlepšení event-free přežívání. Tento náález vedl k přerušení používání Actinomycinu-D v meziskupinovém protokolu.
- aktinoterapie se užívá pro pacienty, kde nelze použít chirurgický přístup a pro pacienty s resekovaným tumorem, ale s pozitivní resekční linií.
- Radiační dávka má být přizpůsobena v závislosti na rozsahu residuálního onemocnění.

# Odkazy

1. Sanders J, Glader B, Cairo M, et al.: Guidelines for the pediatric cancer center and role of such centers in diagnosis and treatment. American Academy of Pediatrics Section Statement Section on Hematology/Oncology. Pediatrics 99(1): 139-141, 1997.
2. Delattre O, Zucman J, Melot T, et al.: The Ewing family of tumors - a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. New England Journal of Medicine 331(5): 294-299, 1994.
3. Llombart-Bosch A, Carda C, Peydro-Olaya A, et al.: Soft tissue Ewing's sarcoma: Characterization in established cultures and xenografts with evidence of a neuroectodermic phenotype. Cancer 66(12): 2589-2601, 1990.
4. Raney RB, Asmar L, Newton WA, et al.: Ewing's sarcoma of soft tissues in childhood: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. Journal of Clinical Oncology 15(2): 574-582, 1997.

# Odkazy 2

1. Gururangan S, Marina NM, Luo X, et al.: Treatment of children with peripheral primitive neuroectodermal tumor or extraosseous Ewing's tumor with Ewing's-directed therapy. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 20(1): 55-61, 1998.
2. Wunder JS, Paulian G, Huvos AG, et al.: The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing sarcoma. *Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume* 80(7): 1020-1033, 1998.
3. Burgert EO, Nesbit ME, Garnsey LA, et al.: Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: intergroup study IESS-II. *Journal of Clinical Oncology* 8(9): 1514-1524, 1990.
4. Grier H, Krailo M, Link M, et al.: Improved outcome in non-metastatic Ewing's sarcoma (EWS) and PNET of bone with the addition of ifosfamide (I) and etoposide (E) to vincristine (V), adriamycin (Ad), cyclophosphamide (C), and actinomycin (A): A Childrens Cancer Group (CCG) and Pediatric Oncology Group (POG) report. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 13(30): A-1443, 421, 1994.
5. Dunst J, Jurgens H, Sauer R, et al.: Radiation therapy in Ewing's sarcoma: an update of the CESS 86 trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 32(4): 919-930, 1995.
6. Arai Y, Kun LE, Brooks MT, et al.: Ewing's sarcoma: local tumor control and patterns of failure following limited-volume radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 21(6): 1501-1508, 1991.
7. Picci P, Rougraff BT, Bacci G, et al.: Prognostic significance of histopathologic response to chemotherapy in nonmetastatic Ewing's sarcoma of the extremities. *Journal of Clinical Oncology* 11(9): 1763-1769, 1993.
8. Donaldson SS, Torrey M, Link MP, et al.: A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's sarcoma: end results of POG #8346. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 42(1): 125-135, 1998.
9. Evans RG, Nesbit ME, Gehan EA, et al.: Multimodal therapy for the management of localized Ewing's sarcoma of pelvic and sacral bones: a report from the second intergroup study. *Journal of Clinical Oncology* 9(7): 1173-1180, 1991.
10. Nilbert M, Saeter G, Elomaa I, et al.: Ewing's sarcoma treatment in Scandinavia 1984-1990: ten-year results of the Scandinavian Sarcoma Group protocol SSGIV. *Acta Oncologica* 37(4): 375-378, 1998.
11. Paulussen M, Ahrens S, Craft AW, et al.: Ewing's tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients. *Journal of Clinical Oncology* 16(9): 3044-3052, 1998.
12. de Alava E, Kawai A, Healey JH, et al.: EWS-FLI1 fusion transcript structure is an independent determinant of prognosis in Ewing's sarcoma. *Journal of Clinical Oncology* 16(4): 1248-1255, 1998.