

**ESTUDO DOS FATORES DE PROGNÓSTICO EM  
CRIANÇAS E ADOLESCENTES PORTADORES DE TUMOR DE  
EWING ÓSSEO DO CENTRO DE TRATAMENTO E PESQUISA  
HOSPITAL DO CÂNCER**

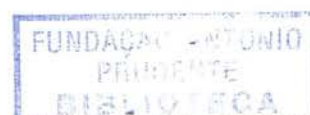
**CECÍLIA MARIA LIMA DA COSTA**

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente  
para a obtenção do título de Mestre em Ciências**

**Área de concentração: Oncologia**

**ORIENTADORA: DRA. BEATRIZ DE CAMARGO**

**São Paulo  
2002**



#### FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca do Centro de Tratamento e Pesquisa  
Hospital do Câncer A.C. Camargo

Da Costa, Cecília Maria Lima.

**Estudo dos fatores de prognóstico em crianças e adolescentes portadores de tumor de Ewing ósseo do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer / Cecília Maria Lima Da Costa. – São Paulo, 2002.**

118p.

Dissertação(mestrado)–Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências–Área de concentração:  
Oncologia.

Orientador: Beatriz de Camargo.

Descritores: 1. TUMOR DE EWING/prognóstico. 2. NEOPLASIAS DE OSSO/prognóstico/criança/adolescente. 3. DESIDROGENASE LÁCTICA/sangue.

### **Aos meus pais, José Maria e Geralda Costa**

Que mesmo distantes fisicamente estão sempre presentes na minha vida, como exemplo de integridade, inteligência, objetividade e força que me faz capaz de superar os obstáculos da vida.

### **Aos Pacientes**

Que me ensinam diariamente o valor da vida, da felicidade, da dedicação e coragem, contribuindo diretamente no meu progresso pessoal e profissional.

EXEMPLAR  
ESPECIAL

## **AGRADECIMENTOS**

**À Dra. Beatriz de Camargo**, pela paciência, dedicação e ensinamentos durante a orientação deste trabalho. Por sempre ter acreditado na minha capacidade profissional. Pelo incentivo, amizade e confiança que sempre depositou na minha pessoa. Por ter contribuído de forma direta e constante em meu aprendizado e crescimento profissional.

**À Dra. Célia Antoneli e Dr. Luiz Fernando Lopes**, por compartilharem comigo sua experiência profissional. Por todos os ensinamentos que contribuíram e contribuem em minha formação profissional.

**À Dra. Maria Célia Costa**, cujo exemplo pessoal e profissional foi um estímulo para escolha da minha profissão.

**Aos Meus queridos e especiais amigos Isabel Cristina Rima, Maria Aparecida Sampaio, Andréa Kurashima e Wellington Luis Mendes**, pelo indispensável e sempre presente apoio, amizade, carinho e incentivo.

**Ao Dr. Alois Bianchi**, por ter tido a coragem de ser pioneiro e ter aberto o caminho que hoje trilhamos. Pela atenção, carinho e ternura sempre disponíveis.



**À Dra. Maria do Rosário Latorre e Dra. Karina Ribeiro**, pela fundamental orientação na análise estatística deste trabalho.

**Aos Drs. Antônio Sérgio Petrilli, Ademar Lopes e Reynaldo de Jesus Garcia Filho**, pelos valiosos comentários e sugestões durante a qualificação deste trabalho.

**À Sra. Ana Maria A. Kuniari**, pela revisão ortográfica e gramatical deste trabalho, de forma paciente e carinhosa que lhe é peculiar.

**À Sra. Sueli Francisco**, pela competência e profissionalismo na revisão das referências bibliográficas deste trabalho. Pelo apoio, incentivo e carinho sempre constantes.

**À Sra. Ana Maria A. Kuniari e Sra. Márcia Miwua Hiratani**, pela disponibilidade, dedicação e ajuda que dispensa na Pós-graduação da Fundação Antônio Prudente.

**À todos os funcionários da biblioteca**, sempre dispostos e dedicados em ajudar na obtenção dos trabalhos citados na bibliografia.

**À Sra. Hirde Contesini e todos os funcionários do SAME**, por tomarem disponíveis os prontuários usados na coleta de dados deste trabalho.

## **A Perfeição**

**O que me tranqüiliza  
é que tudo o que existe,  
existe com uma precisão  
absoluta.**

**O que for do tamanho de  
uma cabeça de alfinete  
não transborda nem uma  
fração de milímetro  
além do tamanho de uma  
cabeça de alfinete.**

**Tudo o que existe é de uma  
grande exatidão.  
Pena é que a maior parte do  
que existe  
com essa exatidão  
nos é tecnicamente  
invisível.**

**O bom é que a verdade  
chega a nós  
como um sentido secreto  
das coisas.**

**Nós terminamos  
adivinhandos, confusos,  
a perfeição.**

*Clarice Lispector*



## RESUMO

Da Costa CML. **Estudo dos fatores de prognóstico em crianças e adolescentes portadores de tumor de Ewing ósseo do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer.** São Paulo; 2002. [Tese de Mestrado – Fundação Antônio Prudente].

O tumor de Ewing é a segunda mais freqüente neoplasia primária de osso entre crianças e adolescentes. Com a associação de múltiplos agentes quimioterápicos, o prognóstico desses pacientes tem melhorado significativamente nos últimos anos. A identificação dos fatores de risco para recidiva, permite direcionar o tratamento mais intensivo para o grupo de pacientes com fatores de pior prognóstico. Como descrito na literatura, não existem dúvidas que a presença de metástase detectável macroscopicamente ao diagnóstico, é um importante fator de pior prognóstico. Outros fatores de prognóstico que têm sido descritos na literatura são idade, sítio do tumor primário, volume tumoral, nível sérico de desidrogenase láctica (DHL), resposta histológica à quimioterapia, diferenciação neural. Este estudo teve como principal objetivo, identificar os fatores que influenciaram o prognóstico dos 105 pacientes com tumor de Ewing, tratados em uma única instituição, em um período de 12 anos (junho de 1984 a dezembro de 1996). A média de idade foi 11 anos; 49% eram do sexo feminino e 51% do sexo masculino. Oitenta por cento dos pacientes eram brancos. Dos 105 pacientes 47 tinham tumor primário em sítio axial e 58 em extremidades. Trinta e quatro pacientes foram considerados como metastáticos ao diagnóstico. Em 74 pacientes o nível sérico de DHL foi avaliado, destes pacientes 17 tinham níveis elevados (>370U/L). O tratamento foi realizado com administração de quimioterapia em todos os pacientes, cirurgia do tumor primário em 74 e radioterapia local em 40 pacientes. Resposta histológica a terapia neoadjuvante foi determinada através do método de Huvos, sendo 52 casos avaliados. A sobrevida global em 5 anos

foi 50% e a sobrevida livre de eventos foi 47%. A análise univariada mostrou como fatores prognóstico: nível de DHL aumentado (HR=4.40 CI 95% 2.25-8.62;  $p<0.0001$ ), ausência de resposta clínica à quimioterapia (HR=8.40 CI 95% 0.04-0.15;  $p<0.0001$ ), necrose tumoral (grade I+II) (HR=1.65 CI 95% 0.09-0.58;  $p=0.008$ ), presença de metástases (HR=1.20 CI 95% 1.15-3.45;  $p=0.014$ ). Na análise múltipla os únicos fatores de prognóstico independentes foram DHL sérico (HR=2.20, CI 95% 1.43-6.26  $p=0.003$ ) e ausência de resposta clínica à quimioterapia (HR= 11.30 CI 95% 4.87-26.22;  $p<0.0001$ ). Nível de DHL sérico foi o fator de prognóstico pré-tratamento mais importante neste estudo. Por ser um método sensível, simples e de baixo custo deveria ser considerado como fator capaz de estratificar os pacientes em grupos de riscos para recidiva e direcionar o tratamento.



## SUMMARY

Da Costa CML. [Estudo dos fatores de prognóstico em crianças e adolescentes portadores de tumor de Ewing ósseo do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer]. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone treated at the Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer. São Paulo; 2002. [Tese de Mestrado – Fundação Antônio Prudente].

Ewing's tumor is the second most frequent bone neoplasm in children and adolescents. Local therapy alone was used before the 1970 and it was associated with an approximately 10% 5-years event-free survival rate. With the addition of multidrug chemotherapy regimens in the last years, the prognosis has significantly improved. The identification of risk factors for relapse provides important information for the selection of the most intensive treatment for a group of patient with worst factors. According to the literature, there are no doubts that in Ewing's tumor the metastatic disease at presentation is particularly an adverse prognosis. Other factors have been reported to influence survival in Ewing tumor, age, tumor site, tumor volume, serum lactate dehydrogenase (LDH), histological response to chemotherapy, neural differentiation. The aim of this study was to review the 12-years experience of a single institution applying a combined modality of treatment for Ewing tumor, and to identify prognostic factors. Mean age was 11 years; 49% were female and 51% male; 80% were white. Primary sites were axial 47 cases and extremity 58. At diagnosis 71 had localized disease and 34 were metastatic. LDH levels at diagnosis were evaluated in 72 and high LDH values ( $> 370$  U/L) were observed in 17. Treatment included initial chemotherapy in all cases, surgery of the primary site in 74 and radiation in 40. Histological effect of preoperative treatment according to the Huvos system was evaluated in 52 cases. Five years overall survival was 50 % and event free survival was 47%. Univariate analysis showed as prognostic factors: raised LDH (HR=4.40 CI 95%

2.25-8.62;  $p < 0.0001$ ), no clinical response to chemotherapy (HR=8.40 CI 95% 0.04-0.15;  $p < 0.0001$ ), tumor necrosis HUVOS (grade I+II) (HR=1.65 CI 95% 0.09-0.58;  $p = 0.008$ ), metastases (HR=1.20 CI 95% 1.15-3.45;  $p = 0.014$ ) Cox multiple regression analysis showed that raised serum LDH levels (HR=2.20, CI 95% 1.43-6.26  $p = 0.003$ ) and no clinical response to chemotherapy (HR= 11.30 CI 95% 4.87-26.22;  $p < 0.0001$ ) were independent prognostic factors. The serum level of LDH was the most important pretreatment prognostic factor in this series. LDH level, at the time of diagnosis, should be considered as a factor to treat patients in different groups. It is a sensitive, simple and cost effective method.

## ÍNDICE

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>3</b>
<b>3.</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>4</b>
3.1.	Histórico	4
3.2.	Epidemiologia	7
3.3	Apresentação clínica	9
3.4.	Diagnóstico	12
3.4.1.	Diagnóstico por imagem	12
3.4.1.1.	Radiografia simples	12
3.4.1.2.	Tomografia computadorizada e ressonância magnética	13
3.4.1.3.	Cintilografia óssea	14
3.4.2	Diagnóstico laboratorial	14
3.4.3	Patologia	15
3.4.4	Genética molecular	18
3.5	Tratamento	20
3.6.	Fatores de prognóstico	25
3.6.1	Idade	25
3.6.2	Sexo/raça	26
3.6.3	Metástase	27
3.6.4	Sítio primário	28



3.6.5	Atraso do diagnóstico	30
3.6.6	Volume do tumor primário	31
3.6.7	Momento da recaída	33
3.6.8	DHL	33
3.6.9	Resposta histológica	35
3.6.1	Grau de diferenciação neural	38
3.6.1	Fatores de prognóstico biológicos	39
<b>4.</b>	<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS</b>	<b>42</b>
4.1.	Casuística	42
4.1.1.	Critérios de elegibilidade	42
4.1.2.	Critérios de Exclusão	43
4.2.	Métodos	43
4.2.1.	Informações gerais	43
4.2.2.	Dados clínicos	43
4.2.3.	Exames laboratoriais	44
4.2.4.	Exames radiológicos	45
4.2.5.	Tratamento	46
4.2.5.1.	Tratamento sistêmico	46
4.2.5.2	Tratamento do tumor primário	46
4.2.6	Estudo anatomopatológico	47
4.2.7	Evolução do paciente	48
4.2.8	Acompanhamento do paciente	49
4.3	Estratégia de processamento e análise dos dados	49

<b>5.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>51</b>
5.1	Resultados descritivos	51
5.1.1	Dados sociodemográficos	51
5.1.2	Achados clínicos	53
5.1.3	Achados laboratoriais	54
5.1.4	Achados radiológicos	55
5.1.5.	Metástases	55
5.1.6	Tratamento	56
5.1.6.1	Tratamento sistêmico	56
5.1.6.2	Controle do tumor primário	57
5.1.7	Estudo anatomopatológico	58
5.1.8	Evolução do paciente	58
5.1.9	Acompanhamento do paciente	59
5.2	Associação entre as variáveis	59
5.2.1.	Associação entre resposta clínica com o sítio do tumor primário, presença de metástase e quimioterapia utilizada	59
5.2.2.	Associação do DHL com sítio do tumor primário, metástase e resposta clínica	60
5.2.3.	Associação do tipo de tratamento do tumor primário e sítio do tumor primário	61
5.2.4.	Associação do grau de necrose com sítio do tumor primário e com o tipo de quimioterapia neoadjuvante	62
5.2.5.	Recaída	63

5.2.6.	Óbito	65
5.3	Análise de sobrevida	67
5.3.1	Sobrevida global	67
5.3.2	Sobrevida livre de eventos	68
5.3.3	Probabilidade de sobrevida específica de acordo com as variáveis	68
5.3.4.1	Sobrevida dos pacientes que recaíram	73
5.4.	Fatores de prognóstico	75
5.4.1.	Análise univariada	75
5.4.2.	Análise múltipla	78
<b>6.</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>79</b>
<b>7.</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	<b>97</b>
<b>8.</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>100</b>

**ANEXO 1 - Ficha utilizada para levantamento dos dados**

**ANEXO 2 - Artigo submetido à publicação na revista Annals  
of Oncology**



## LISTA DE TABELA

<b>Tabela 1.</b>	Número e porcentagem dos pacientes segundo as variáveis sociodemográficas Hospital do Câncer –SP, junho 1984- dezembro 1996	53
<b>Tabela 2.</b>	Número e porcentagem de pacientes segundo sítios de metástases. Hospital do Câncer –SP, junho 1984- dezembro 1996.	56
<b>Tabela 3.</b>	Número e porcentagem de pacientes segundo o tratamento do tumor primário. Hospital do Câncer – SP, junho 1984- dezembro 1996	58
<b>Tabela 4.</b>	Associação da resposta clínica com sítio do tumor primário, metástases e quimioterapia. Hospital do Câncer – SP, junho 1984- dezembro 1996	60
<b>Tabela 5.</b>	Associação dos níveis de DHL com local primário, metástase e resposta clínica. Hospital do Câncer – SP, junho 1984- dezembro 1996	61
<b>Tabela 6.</b>	Associação do tratamento do tumor primário com o local primário. Hospital do Câncer – SP, junho 1984- dezembro 1996	62

<b>Tabela 7.</b>	Associação entre o grau de necrose tumoral e sítio do tumor primário. Hospital do Câncer – SP, junho 1984- dezembro 1996	62
<b>Tabela 8.</b>	Associação entre o grau de necrose tumoral e esquema de quimioterapia. Hospital do Câncer – SP, junho 1984- dezembro 1996	63
<b>Tabela 9.</b>	Associação de recaída com sexo do paciente, idade ao diagnóstico, nível sérico de DHL, sítio do tumor primário, esquema quimioterápico empregado, resposta clinica, tipo de tratamento do tumor primário e grau de necrose tumoral. Hospital do Câncer – SP, junho 1984- dezembro 1996	64
<b>Tabela 10.</b>	Associação entre local da recaída com tratamento local e sistêmico empregado. Hospital do Câncer – SP, junho 1984- dezembro 1996.	65
<b>Tabela 11.</b>	Associação do óbito com as variáveis do estudo Hospital do Câncer – SP, junho 1984- dezembro 1996.	66
<b>Tabela 12.</b>	Probabilidade de sobrevida acumulada após 60 meses de acordo com as variáveis estudadas. Hospital do Câncer – SP, junho 1984- dezembro 1996.	71
<b>Tabela 13.</b>	Análise univariada (Cox). Hospital do Câncer – SP, junho 1984- dezembro 1996.	77

**Tabela 14.** Análise múltipla (COX). Hospital do Câncer – SP, junho  
1984- dezembro 1996.

78

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Idade e sexo e dos 105 pacientes com tumor de Ewing  
Hospital do Câncer –SP, junho 1984- dezembro 1996. 52
- Figura 2.** Sítio do tumor primário 54
- Figura 3.** Probabilidade de sobrevida global– método de Kaplan-Meier.  
Hospital do Câncer – SP, junho 1984- dezembro 1996. 67
- Figura 4.** Probabilidade acumulada de sobrevida livre de eventos.  
Hospital do Câncer – SP, junho 1984- dezembro 1996. 68
- Figura 5.** Probabilidade de sobrevida específica de acordo com  
presença de metástases. Hospital do Câncer – SP, junho  
1984- dezembro 1996 72
- Figura 6.** Probabilidade de sobrevida específica em 5 anos de acordo  
com as variáveis DHL e metástase. Hospital do Câncer – SP,  
junho 1984- dezembro 1996 72
- Figura 7.** Probabilidade de sobrevida específica para os pacientes  
metastáticos, de acordo com a quimioterapia. Hospital do  
Câncer – SP, junho 1984- dezembro 1996. 73
- Figura 8.** Probabilidade de sobrevida acumulada dos pacientes após a  
recaída. Hospital do Câncer – SP, junho 1984- dezembro  
1996. 74



**Figura 9.** Probabilidade de sobrevida específica dos pacientes que recaíram de acordo com tempo decorrido entre o diagnóstico e a recaída. Hospital do Câncer – SP, junho 1984- dezembro 1996. 74

**Figura 10.** Probabilidade de sobrevida específica dos pacientes que recaíram de acordo com local da recaída. Hospital do Câncer – SP, junho 1984- dezembro 1996. 75



## 1-INTRODUÇÃO

## 1 INTRODUÇÃO

O tumor de Ewing ósseo foi descrito pela primeira vez em 1921, por James Ewing, que o caracterizou como um tumor de origem endotelial, primário de ossos longos que, diferente do osteossarcoma, era sensível a radiação (**EWING 1972**). Atualmente sabe-se que estes tumores têm origem neural. Juntamente com o tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) constituem a família dos tumores de Ewing, que apresentam o mesmo comportamento biológico e a presença da translocação entre os cromossomos 11 e 22 em cerca de 90% dos casos (**DE ALAVA et al. 2000; HOROWITZ et al. 1997**).

Antes da década de 70 o tratamento do tumor de Ewing era feito exclusivamente com radioterapia e a sobrevida livre de doença em 5 anos era em torno de 10%, pois mesmo apresentado controle local, muitos pacientes desenvolviam metástases à distância e morriam em consequência da evolução da doença. Nos últimos anos múltiplos agentes quimioterápicos tem sido utilizados no tratamento desses pacientes, com objetivo de realizar o tratamento sistêmico e contribuir no controle local. A utilização de quimioterapia tem melhorado a sobrevida livre de doença dos pacientes com tumor de Ewing, chegando atualmente em torno de 60% (**ROSEN et al. 1981; CRAFT et al. 1997; COTTERILL et al. 2000**).

Os esquemas quimioterápicos clássicos utilizam 4 drogas : vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida e adriamicina. Mais recentemente a Ifosfamida associada ou não ao etoposide tem sido utilizada como parte do tratamento

quimioterápico de primeira linha, entretanto seu real benefício ainda é discutível **(OBERLIN et al. 1992; CRAFT et al. 1998; PAULUSSEN et al. 2001)**

Esquemas quimioterápicos mais intensivos devem ser dirigidos aos pacientes que apresentem fatores de pior prognóstico, a fim de se evitar danos secundários à terapêutica em pacientes que podem se beneficiar com regimes quimioterápicos menos agressivos. Os fatores de prognóstico descritos na literatura são doença metastática ao diagnóstico, idade, sítio do tumor primário, volume tumoral, nível sérico de desidrogenase láctica (DHL), resposta histológica à quimioterapia e diferenciação neural.

Este estudo tem como objetivo conhecer as características clínicas e epidemiológicas, assim como determinar os fatores capazes de influenciar o prognóstico de 105 crianças e adolescentes portadores de tumor de Ewing, que foram admitidos no Centro de Tratamento e Pesquisa do Hospital do Câncer em um período compreendido entre junho de 1984 e dezembro de 1996, durante o qual o tratamento foi realizado de forma uniforme por uma equipe multidisciplinar.



## 2- OBJETIVOS



## 2 OBJETIVOS

1 Descrever as características epidemiológicas e clínicas, assim como os dados referentes ao tratamento e evolução de crianças e adolescentes portadores de tumor de Ewing.

2 Estimar as probabilidades de sobrevida acumulada global, sobrevida livre de eventos e sobrevida segundo as variáveis no referido grupo de pacientes. Assim como também estimar a sobrevida no grupo de pacientes que recaíram após o tratamento de primeira linha.

3 Estimar os fatores relacionados ao prognóstico através de análise univariada e múltipla.



### 3- REVISÃO DA LITERATURA



### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Histórico

James Ewing foi o primeiro a publicar dados sobre o tumor, que posteriormente levaria seu nome. Após sua graduação, Ewing, trabalhou 6 meses no serviço de cirurgia do hospital Western Pennsylvania. Dedicou-se ao estudo da histopatologia, foi o primeiro professor de patologia da “Cornell University”, e um dos fundadores do “Memorial Hospital for the Study of Cancer”. Neste hospital foi presidente do conselho médico, diretor do serviço de pesquisa do câncer e patologista atuante (**JAY 1999**).

Em 1920, James Ewing descreveu para sociedade de patologia de Nova York suas observações a respeito de um tumor primário de osso, que diferia do osteossarcoma e do mieloma, pela presença de células pequenas, sítios de localização do tumor primário, presença de doença disseminada ao diagnóstico, e pela sensibilidade deste tumor à radioterapia. Em 1921, **EWING (1972)** publicou um artigo que se tornou histórico, tratava-se do relato de um caso de uma menina de 14 anos de idade com tumoração na parte superior do braço, que regrediu dramaticamente após administração de radioterapia. Ewing observou outros casos com as mesmas características clínicas, radiológicas e histológicas, em pacientes com idade entre 14 e 19 anos. Esses tumores acometiam especialmente ossos como fêmur, tibia, pélvis e escápula. Os pacientes apresentavam dor e febre, nestes casos, algumas vezes, o diagnóstico era confundido com osteomielite. Em sua citação inicial, Ewing

acreditava que esses tumores tinham origem endotelial, devido a grande quantidade de vasos encontrados, por essa razão usou o termo endotelioma, posteriormente trocado para mieloma endotelial e mais tarde sarcoma de Ewing.

Apesar de tradicionalmente conhecido como sarcoma de Ewing, por se supor que sua origem fosse mesenquimal, hoje é comprovada sua origem neural. Em 1983 foram descritas as primeiras evidências da origem neural desses tumores, quando se descreveu que eles tinham a mesma alteração genética do tumor neuroectodérmico primitivo (translocação entre os cromossomos 11 e 22), cuja origem neural já tinha sido confirmada através de estudos imunohistoquímicos (**TURC-CAREL et al. 1983**). Outra evidência da origem neural desses tumores, foi descrita por **CAVAZZANA et al. (1987)** que demonstraram, "in vitro", que as células do tumor de Ewing eram capazes de sofrer diferenciação neural. **McKEON et al. (1988)** sugeriu em seu estudo que o tumor de Ewing originava-se de neurônios colinérgicos. Em 1989 foi caracterizada, através de análise imunohistoquímica, a origem neural do tumor de Ewing (**LIZARD-NACOL et al. 1989**).

Inicialmente o diagnóstico histopatológico do tumor de Ewing era feito por exclusão dos outros tumores de pequenas células, como o neuroblastoma, rabdomiossarcoma e linfoma. Atualmente, com procedimentos mais acurados, especialmente a imunohistoquímica, eletromicroscopia e a biologia molecular, é possível distinguir o tumor de Ewing de outros tumores de pequenas células (**HALLIDAY et al. 1998; FELLINGER et al 1991**).

O tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) é um tumor de pequenas células redondas, que durante muito tempo esteve entre as doenças malignas da infância não classificáveis, e freqüentemente confundidas com neuroblastoma e rabdomiossarcoma. Estes tumores são mais freqüentes em tecidos moles da região paravertebral e torácica **(DA COSTA et al. 2000)**. 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 **(ASKIN et al. 1979)**. O tumor de Ewing e o PNET eram considerados como doenças distintas, entretanto nos últimos anos têm sido demonstrado que esses tumores representam uma única neoplasia, que compartilham a mesma histopatogênese neural e o mesmo comportamento biológico, apresentando as mesmas alterações moleculares, das quais a mais comum é a translocação entre os cromossomos 11 e 22 como já mencionado **(TURC-CAREL et al. 1988, DE ALAVA e GERALD 2000)**.

Antes de 1970 o tratamento do tumor de Ewing era exclusivamente local com radioterapia, e a sobrevida livre de doença era aproximadamente 10%. Cerca de 90% dos pacientes apresentavam recidiva sistêmica, principalmente pulmonar ou em múltiplos ossos, culminando para o óbito. Nos últimos 20 anos essa doença passou a ser considerada como sistêmica. Introduziu-se, então, os quimioterápicos no tratamento do tumor de Ewing, o que tem possibilitado melhorias consideráveis na sobrevida desses pacientes. Com regimes que utilizam múltiplos cursos de drogas quimioterápicas, a sobrevida livre de doença



tem sido em torno de 50 a 60% em pacientes com doença localizada (**ROSEN et al. 1981; WILKINS et al. 1986; CRAFT et al. 1997; COTTERILL 2000**).

O tratamento local do tumor primário foi por muito tempo feito com radioterapia. Com o aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas, que permitem cirurgias conservadoras sem os efeitos deletérios da radioterapia, a cirurgia tem sido o tratamento de escolha para o controle do tumor primário nos pacientes com tumor de Ewing, estando a radioterapia reservada para casos selecionados (**WILKINS et al. 1986; SAILER et al. 1988; CRAFT et al. 1997; BACCI et al. 2000b**).

### **3.2 Epidemiologia**

O tumor de Ewing é o segundo tumor ósseo mais freqüente na faixa etária pediátrica, com uma incidência anual nos Estados Unidos da América do Norte de 2,7 por milhão de crianças até os 15 anos de idade. Esses tumores correspondem a 2% dos cânceres da faixa etária pediátrica, podendo acometer indivíduos em qualquer idade, mas são mais frequentes em pacientes na segunda década de vida. Estes tumores são raríssimos antes dos 4 e após os 30 anos de idade. (**GURNEY et al. 1996; BUCKLEY et al. 1998**).

Há discreto predomínio do tumor de Ewing em crianças do sexo masculino em idade mais avançada. Não é observada diferença da incidência em relação ao sexo em crianças de menor idade (**GLASS e FRAUMENI 1970; BUCKLEY et al. 1998**).

O tumor de Ewing acomete muito mais freqüentemente a raça branca do que outras raças. Não se sabe o porquê do tumor de Ewing ser extremamente raro entre negros e asiáticos. Este achado provavelmente não está relacionado a fatores ambientais, mas pode corresponder a alterações genéticas (**GLASS e FRAUMENI 1970; LINDEN e DUNN 1970; JENSEN e DRAKE 1970; LI et al. 1980**).

Não há relatos na literatura que tumor de Ewing possa ter caráter hereditário. Alguns casos têm sido relatados entre irmãos, entretanto, são muito raros e provavelmente, esta ocorrência deve-se ao acaso (**JOYCE et al. 1984; ZAMORA et al. 1986**).

O tumor de Ewing não tem sido relacionado a nenhuma síndrome congênita. A exposição a radiação também não parece estar ligada a etiologia do tumor de Ewing (**GLASS e FRAUMENI 1970; BUCKELY et al. 1998**).

**HOLLY et al. (1992)**, analisando a relação entre a ocupação dos pais e a incidência de tumor de Ewing, através de estudo caso controle, descreveram um risco relativo de 8,8 vezes maior para ocorrência da doença, entre crianças cujos pais tinham história de exposição a pesticida, herbicidas ou fertilizantes. Este estudo também mostrou que prévia ingestão de venenos ou de superdosagem de medicações foi significativamente mais freqüente entre os pacientes que entre os controles. Outro estudo caso controle, realizado por **WINN et al. (1992)**, não conseguiu relacionar a ocorrência do tumor de Ewing com ocupação dos pais, antecedentes de câncer entre familiares, antecedentes de traumas ósseos, característica demográficas, entre outros.

### 3.3 Apresentação Clínica

O tumor de Ewing pode ser primário de osso ou de tecido mole, entretanto, muitas vezes, é impossível distinguir entre tumor originário de osso com envolvimento de tecidos moles e tumor primário de partes moles com invasão óssea secundária, principalmente entre os tumores de parede torácica.

O sítio primário mais frequente costuma ser a região pélvica e o fêmur, seguido de tíbia, fíbula, costelas, escápula, úmero, vértebras. Outros sítios primários como rins, são extremamente incomuns (**HOROWITZ et al. 1997; ANTONELI et al. 1997**).

Cerca de 20 a 25 % dos pacientes apresentam metástases detectáveis ao diagnóstico. Os sítios mais comuns de metástases são os pulmões com cerca de 50% dos casos, seguido por ossos e medula óssea. Comprometimento de linfonodos e fígado são incomuns. Metástases para sistema nervoso central são muito raras no momento do diagnóstico, mas podem ser encontradas com maior frequência em pacientes com doença em progressão ou com recaída (**HOROWITZ et al. 1997; MENDES et al. 1999**).

A incidência entre os sítios de metástases varia de uma publicação para outra devido as diferentes técnicas utilizadas para detecção de metástases, especialmente da medula óssea (**OBERLIN et al. 1995; PINKERTON et al. 2001**). **PAULUSSEN et al. (1998a)** descreveram, entre tumores metastáticos ao diagnóstico, uma incidência de 35% com metástases exclusivas para os pulmões, 37% para osso e medula óssea e 20% com metástases simultâneas



em pulmão e ossos. Entre os pacientes com doença metastática para o pulmão 60% tinham comprometimento bilateral nessa série.

A dor local é o sintoma mais freqüente em pacientes com tumor de Ewing. Costuma ser progressiva, chegando, algumas vezes, a causar limitação dos movimentos, dependendo do osso acometido. Nos tumores primários ou metastáticos da região pélvica o paciente pode apresentar dor irradiada para os membros inferiores devido a compressão de nervos periféricos. Tumores primários ou metastáticos da região paravertebral ou da coluna vertebral podem causar dores na região dorsal, secundária a compressão do cordão espinhal. Estes casos devem ser considerados como uma emergência neurológica e tratado o mais rápido possível, a fim de se evitar um dano neurológico irreversível. Tumoração local visível é um sinal muito frequente nestes pacientes, principalmente quando apresentam tumores em extremidade **(HOROWITZ et al. 1997).**

Febre baixa é um sintoma não específico, que está presente em cerca de 15% a 30% dos casos. O calor no local da tumoração acompanhado de febre, é secundário a presença de hemorragia e necrose tumoral. Este achado pode confundir o diagnóstico com doenças infecciosas como osteomielite. É difícil determinar a exata freqüência com que o tumor de Ewing é confundido com osteomielite ou outras condições infecciosas, visto que poucos casos de erros de diagnóstico entre essas doenças têm sido descritos na literatura **(HOROWITZ et al. 1997; DURBIN et al. 1998).**



Fratura patológica é incomum como primeira manifestação em pacientes portadores de tumor de Ewing. **BACCI et al. (1999a)** descreveram a ocorrência de 2% de fratura patológica como primeira manifestação da doença em 618 pacientes com tumor de Ewing. **WAGNER et al. (2001)**, estudando 93 pacientes com tumor de Ewing primário de osso longo, observaram que 14 (15%) apresentavam fratura patológica em algum momento da evolução da doença.

O intervalo de tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico de tumor de Ewing pode variar de semanas até anos. O diagnóstico do tumor de Ewing costuma ter atraso na maioria dos casos, levando em média quatro meses entre os sintomas iniciais e a realização da biópsia. Isso provavelmente ocorre devido ao fato desses sintomas serem inespecíficos. Muitas vezes a dor no local do tumor é intermitente e pode confundir tanto o paciente quanto familiares e médicos a respeito de um processo benigno. O atraso costuma ser menor quando a tumoração local pode ser visualizada e palpada. Tumores pélvicos tendem a crescer “silenciosamente”, pois não são passíveis de visualização externa, o que pode retardar o diagnóstico, fazendo com que, muitas vezes, esses tumores apresentem um grande volume e/ou metástases no momento do diagnóstico do paciente (**GEHAN et al. 1981; WURTZ et al. 1999**).

## **3.4 Diagnóstico**

### **3.4.1 Por imagem**

O diagnóstico por imagem tem como objetivo avaliar as características do tumor primário e rastrear a presença de doença disseminada. Os exames radiológicos são também importantes para avaliar o volume tumoral e sua relação com órgãos e tecidos. A importância dos achados radiográficos está relacionada ao valor prognóstico, avaliação da resposta ao tratamento quimioterápico, programação do tratamento local com cirurgia e/ou radioterapia, assim como também, para seguimento dos pacientes após o término do tratamento.

#### **3.4.1.1 Radiografia Simples**

Na suspeita de um tumor primário de osso, o primeiro exame de escolha é a radiografia simples em dois planos do membro afetado. No tumor de Ewing frequentemente observa-se uma lesão lítica ou uma lesão com aspecto misto de imagem lítica e esclerótica, acometendo a região diafisária de ossos longos ou ossos chatos do esqueleto axial.

A imagem característica, mas não constante, do tumor de Ewing é chamada de imagem em “casca de cebola”, que se caracteriza pela reação periosteal paralela e multilaminar, causada pelo contínuo crescimento tumoral entre o tecido de reparação óssea.

Comumente visualiza-se, radiograficamente, invasão de tecidos moles adjacente ao tumor, que costuma ser considerável, sendo que algumas vezes o comprometimento desse tecido é maior que o volume do tumor primário ósseo. A imagem radiológica do tumor de Ewing pode confundir o diagnóstico de tumor de Ewing com osteossarcoma, histiocitose de células de Langerhans (antigo granuloma eosinofílico) ou osteomielite.

A radiografia de tórax em posição pósterio-anterior e perfil permite avaliar o comprometimento pulmonar pela doença.

#### **3.4.1.2 Tomografia computadorizada e ressonância magnética**

A tomografia computadorizada do tórax é bem mais sensível que a radiografia simples para avaliação do comprometimento pulmonar pela neoplasia, sendo o exame de escolha para detectar metástases nos pulmões.

A tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética do local primário permite observar de forma mais acurada as características do tumor. A ressonância magnética é superior à tomografia para avaliar a extensão do tumor em tecidos moles, o comprometimento da medula óssea e das estruturas neurovasculares. Essa superioridade da ressonância magnética deve-se a possibilidade do tumor ser visualizado em planos axial, coronal e sagital. Apesar disso a ressonância complementa, mas não substitui, a tomografia computadorizada, que é mais sensível para detectar as alterações da cortical **(HIMELSTEIN e DORMANS 1996; HOROWITZ et al. 1997; YAW 1999)**.



### 3.4.1.3 Cintilografia óssea

Cintilografia óssea de esqueleto com tecnecium-99m metileno difosfonato, é um exame muito sensível, mas não específico para detecção de metástases ósseas ao diagnóstico. O resultado desse exame pode variar desde normal, o que indica alta probabilidade de ausência de metástases ósseas, até comprometimento de múltiplos ossos, o que é altamente sugestivo de processo metastático (**KOBAYASHI et al. 1998**). Em alguns casos com múltiplas áreas de concentração é praticamente impossível determinar qual é o sítio primário e quais são os secundários a metástases. Por outro lado, nos casos de apenas 1 ou 2 sítios de concentração além do tumor primário, não podem ser assumidos como processo maligno ou benigno, sem antes comprovação radiológica com tomografia e/ou ressonância magnética. Biopsia para avaliação histopatológica é mandatória quando ainda persistem dúvidas após a realização dos exames de imagem (**LOWRY e CARSTENS 1997**).

**BROWN (1983)** descreveu 61% de lesões benignas e 39% de lesões malignas, confirmadas por exame radiológico e/ou histopatológico, ao estudarem 62 pacientes com tumor de Ewing e um único foco de concentração, além do tumor primário, vistos na cintilografia óssea.

### 3.4.2 Laboratorial

Não existe nenhum marcador hematológico ou urinário para o diagnóstico de tumor de Ewing, entretanto alguns exames laboratoriais têm importância para prognóstico, como dosagem sérica de desidrogenase láctica

(DHL). Outros exames laboratoriais são importantes para determinar o adequado funcionamento de diversos órgãos antes de iniciar o tratamento quimioterápico, como por exemplo avaliação da função renal com dosagem sérica de uréia e creatinina, e clearance de creatinina urinária em 24 horas, assim como da função hepática com dosagem sérica de transaminases.

Exame da medula óssea deve ser realizado para detecção de metástase. Para isso é necessário a punção aspirativa e/ou biópsia da medula óssea, que deve ser realizada em no mínimo dois sítios distantes do tumor primário, pois o envolvimento da medula óssea, quando presente, costuma ser focal, por isso há necessidade de se fazer uma extensiva investigação desse órgão **(OBERLIN et al. 1995)**.

### **3.4.3 Patológico**

O tumor de Ewing pertence a um grupo de tumores de pequenas células redondas, cujo diagnóstico diferencial inclui o neuroblastoma, linfoma não Hodgkin e rabdomyosarcoma. O tumor de Ewing apresenta diferentes variações de diferenciação neural, que vai desde tumor indiferenciado sob o aspecto neural (tumor de Ewing clássico) até tumor bem diferenciado (PNET). Entre essas duas variantes, uma série de graus de diferenciação neural pode ser observada. Esse grau de diferenciação é baseado nas características morfológicas, imunocitoquímicas, ultraestruturais e moleculares de apresentação dos fatores neurais **(PARHAM et al. 1999; BACCI et al. 2000a; GISBERG et al. 2001)**.

As células componentes do tumor de Ewing são redondas, de tamanho moderado (medindo cerca de 20 $\mu$  de diâmetro), com núcleo redondo para oval, com membrana nuclear lisa, cromatina dispersa e com um ou mais nucléolos pouco perceptíveis. O citoplasma é claro e escasso, frequentemente tem glicogênio positivo, o que é demonstrado pela coloração ácido-Schiff periódico (PAS). A presença de glicogênio não é considerada patognomônico de tumor de Ewing, pois também está presente em sarcomas de pequenas células. Necrose pode estar presente em associação a células picnóticas e densas **(GRIER 1997; HOROWITZ et al. 1997)**.

O tumor de Ewing típico costuma ter pouca ou nenhuma matriz intercelular, enquanto que no tumor de Ewing diferenciado (PNET), as células costumam ser separadas uma das outras por material eosinofílico fibrilar, o que determina uma disposição em feixes circulares dessas células, sendo chamada de pseudorosetas ou rosetas de J. Homer Wright. As mitoses podem variar 1 a 50, ou mais, em cada 10 campos de grande aumento **(OBERLIN et al.1995; HOROWITZ et al. 1997)**.

As células do tumor de Ewing demonstram imunopositividade para um ou mais antígenos neurais, que incluem neuroenolase específica (NSE), proteína S-100, proteína produto do gene 9.5 (PGP), antígeno humano "natural killer" (HNK; Leuc 7, CD57), sinaptofisina e proteína neurofilamentosas. Essas células podem também expressar positividade para vimentina e poucas apresentam positividade para citoqueratina. A positividade das células do tumor de Ewing à



2-microglobulina, pode ser útil para diferenciá-lo do neuroblastoma. Entretanto esses antígenos não são específicos para células do tumor de Ewing, e algumas vezes a imunohistoquímica não é suficiente para fazer o diagnóstico diferencial entre essa neoplasia e outras de pequenas células redondas. A utilização de anticorpos monoclonais que reconhecem a glicoproteína p30/32<sup>MIC2</sup>, também conhecido como HBA71 e CD99, tem sido importante no diagnóstico do tumor de Ewing, que expressa positividade em cerca de 98% dos casos. Esse anticorpo tem importante papel, principalmente para diferenciar o tumor de Ewing do neuroblastoma, que não expressa positividade, e do rabdiossarcoma alveolar, que raramente expressa positividade a esse marcador. Essa glicoproteína é codificada pelo gene *MIC2* e atua na ativação dos linfócitos T, e no tumor de Ewing, provavelmente, está relacionada a indução de apoptose. O gene *MIC 2* está envolvido no processo de adesão celular e não está relacionado com a translocação específica encontrada no tumor de Ewing. Apesar da alta positividade das células do tumor de Ewing ao CD99, ele não é específico, podendo expressar positividade em alguns tecidos normais e em outras neoplasias malignas como linfomas e leucemia linfoblástica, ou ainda em tumores desmoplásicos de pequenas células, sarcoma sinovial, tumor rabdoide extrarenal, tumores neuroendócrinos, condrossarcoma mesenquimal **(HALLIDAY et al. 1998)**.

#### 3.4.4 Genética molecular

Os avanços obtidos com os estudos histopatológicos, especialmente com a imunohistoquímica e a utilização dos anticorpos monoclonais, tem tornado o diagnóstico de tumor de Ewing mais acurado. Apesar deste fato, algumas vezes, o diagnóstico diferencial entre o tumor de Ewing e outros tumores de pequenas células pode acarretar algumas dificuldades, principalmente nos casos de tumores indiferenciados. Nestes casos análise genética do tumor pode ser decisiva para confirmar o diagnóstico mais precisamente.

O estudo genético do tumor de Ewing é o caminho para se entender a relação entre o genótipo, a biologia do tumor e o fenótipo clínico. A alteração genética mais comumente encontrada no tumor de Ewing é a translocação entre os cromossomos 11 e 22, que foi uma das primeiras descrita em tumores sólidos, e é encontrada em cerca de 90% dos casos de tumor de Ewing. A  $t(11;22)(q24;q12)$  resulta da fusão entre o gene EWS do cromossomo 22 e o gene FLI1 do cromossomo 11 em 90 a 95% dos casos. O EWS codifica uma suposta proteína ligada a RNA, e o FLI1 codifica uma proteína ligada ao DNA. O FLI1 pertence a família de fatores de transcrição ETS. O oncogene resultante dessa fusão (EWS/FLI1) provavelmente atua promovendo a expressão de vários genes que participam da transformação neoplásica, iniciando e mantendo a tumorigênese **(DE ALAVA e GERALD 2000; DAGHER et al. 2001)**. **YI et al. (1997)** sugerem em sua publicação, que a fusão EWS-FLI1

pode ser responsável pela diminuição da capacidade das células do tumor de Ewing sofrer apoptose.

A segunda mais frequente translocação encontrada no tumor de Ewing é a  $t(21;22)(22;12)$ , que ocorre em 5 a 10% dos casos, resulta da fusão entre o gene EWS do cromossomo 22 com outro membro da família ETS, o gene ERG, localizado no cromossomo 21 **(SORENSEN et al. 1994)**. Outra translocação também encontrada, porém bem mais rara, é a  $t(7;22)$ , onde o gene ETV-1 do cromossomo 7 se recombina com o EWS **(JEON et al. 1995)**.

Entre as alterações genéticas secundárias encontradas no tumor de Ewing, estão a trissomia do cromossomo 8 e do 12, e perda do 1p, que devem ter um papel na progressão de doença em pacientes com tumor de Ewing **(ARMENGOL et al. 1997; HATTINGER et al. 1999)**. A mutação do gene *p53*, que é a mais comum anormalidade genética encontrada em tumores malignos, só está presente em cerca de 5 a 20% dos casos de tumor de Ewing. O *p53* é um gene supressor de tumor que está localizado no braço curto do cromossomo 17 na região 17p13. Não se sabe o exato papel deste gene supressor de tumor na gênese das doenças malignas. Na literatura alguns trabalhos tem associado as alterações do *p53* com prognóstico adverso **(ABUDU et al. 1999)**.

Como consequência dos conhecimentos relacionados à essas alterações genéticas, o tumor de Ewing e o PNET são considerados atualmente como pertencentes ao mesmo grupo de doenças (o tumor de Ewing ou família dos tumores de Ewing), apresentando diferentes variações de diferenciação neural.



A aberração molecular do tumor de Ewing pode ser detectada através do estudo cariótipo tradicional, através do método de FISH (“fluorescence in situ hybridization”) ou pela reação de cadeia polimerase transcriptase reversa (RT-PCR). O RT-PCR é considerado o método mais sensível para identificar a translocação e a fusão gênica em células do tumor (**HISAOKA et al. 1999; KRAMS et al. 2000; DAGHER et al. 2001**). O estudo da medula óssea e do sangue periférico, através de RT-PCR, têm sido proposto para detectar a presença de doença residual mínima, o que permite o estadiamento molecular, e futuramente poderá nortear a escolha da estratégia de tratamento (**DE ALAVA e GERALD 2000; WEST et al. 1997; FIDELIA-LAMBERT et al.1999**).

### **3.5 Tratamento**

O tratamento do tumor de Ewing tem como objetivo curar o paciente, preservando a função do membro acometido e minimizando os riscos de seqüelas precoces e tardias. Para isso faz-se necessário o controle do tumor primário e da doença sistêmica (metástases ou micrometástases). Acredita-se que todos os pacientes com tumor de Ewing ao diagnóstico apresentam micrometástases, ou seja, células tumorais fora do sitio primário, que não podem ser detectadas pelos métodos diagnósticos tradicionais.

O controle sistêmico é feito pela administração de quimioterapia endovenosa, e o controle local, através de cirurgia de ressecção do tumor e/ou radioterapia. A interação dessas três modalidades terapêuticas tem melhorado a sobrevida dos pacientes portadores de tumor de Ewing.

A combinação de múltiplos agentes quimioterápicos é capaz de promover o controle da doença sistêmica e reduzir o volume do tumor primário, facilitando, em muitos casos, sua ressecção cirúrgica. As drogas que têm demonstrado maior eficácia no tratamento do tumor de Ewing são: ifosfamida, actinomicina D, ciclofosfamida, doxorubicina e vincristina (**BURGERT et al. 1990; COTTERILL et al. 2000; SLUGA et al. 2001**). A partir de meados da década de setenta a literatura relata maior eficácia dos regimes terapêuticos com quatro drogas (actinomicina D, ciclofosfamida, doxorubicina e vincristina (VACA), quando comparado com os regimes com três drogas (actinomicina D, ciclofosfamida e vincristina (VAC). A intensificação da dose dos agentes quimioterápicos tem aumentado a sobrevida livre de doença (**NESBIT et al. 1990; CRAFT et al. 1997**).

**ALMEIDA (1995)**, em casuística brasileira, avaliou a eficácia da cisplatina e VP-16 em doses elevadas, associados a ciclofosfamida, adriamicina e vincristina, durante a fase de indução em 19 pacientes portadores de tumor de Ewing. Este estudo encontrou resposta clínica completa em 15 dos 19 pacientes estudados e possibilidade de ressecção cirúrgica do tumor em 14 destes pacientes. Em seu estudo subsequente, a autora descreveu boa resposta à quimioterapia indutória empregando em 20 pacientes, carboplatina no lugar da cisplatina. (**ALMEIDA 2000**).

Muitos estudos têm investigado a eficácia da ifosfamida, associada ou não ao etoposide, no tratamento de pacientes com tumor de Ewing. Os resultados desses estudos são controversos. O grupo italiano comparou seu



estudo denominado REN 1, que utilizava quatro drogas (VACA), com o estudo denominado REN 2, onde a ifosfamida foi associada ao VACA no momento da manutenção. Os autores mostraram que não houve diferenças significativas da sobrevida global e da sobrevida livre de doença entre os pacientes dos dois estudos (**BACCI et al. 1998a**). Entretanto no estudo seguinte deste grupo (REN 3), a ifosfamida foi associada ao VACA na fase de indução, mostrando diferença significativa da sobrevida global e da sobrevida livre de doença a favor dos pacientes que receberam ifosfamida (REN3), quando comparados aos do estudo anterior (REN 2) (**FERRARI et al. 1998**).

Na publicação de **CRAFT et al. (1998)** a sobrevida em 5 anos foi 44% para os pacientes que participaram do primeiro estudo de tratamento do tumor de Ewing do Reino Unido; enquanto que no segundo estudo desse grupo, a sobrevida foi 62%. Esse aumento de quase 20% na sobrevida foi provavelmente secundário a substituição da ciclofosfamida, que foi usada em doses relativamente baixas durante o primeiro estudo, pela ifosfamida em doses altas, administrada aos pacientes do segundo estudo.

O grupo francês de tratamento do tumor de Ewing, não conseguiu demonstrar melhora significativa da sobrevida quando a ifosfamida foi adicionada ao esquema quimioterápico (**OBERLIN et al. 1992**).

O estudo alemão demonstrou que os pacientes considerados de alto risco, apresentaram sobrevida significativamente superior, quando a ifosfamida foi incorporada ao tratamento desses pacientes (**PAULUSSEN et al. 2001**).

A maior crítica as publicações que comparam a ciclofosfamida com a ifosfamida, é o fato desses estudos não serem randômicos, e a comparação ter sido feita com grupos históricos, além disso, a maioria dos estudos utilizou doses baixas de ciclofosfamida e doses altas de ifosfamida.

Para o tratamento local, radioterapia e cirurgia, mostram-se eficazes. Alguns estudos têm demonstrado menor taxa de recidiva local nos pacientes tratados com quimioterapia e cirurgia, quando comparados aos pacientes tratados com quimioterapia e radioterapia (**NESBIT et al. 1990; CRAFT et al. 1998; COTTERILL et al. 2000**). Entretanto estes estudos são retrospectivos e o tipo de tratamento local não foi feito de maneira randômica. Além disso o grupo de pacientes submetidos à radioterapia, freqüentemente, apresenta tumores extensos e irressecáveis, ou seja, com fatores de pior prognóstico.

O tratamento local de escolha deve ser a cirurgia com ressecção total do tumor, com margens cirúrgicas livres e com a preservação da função do membro. Uma das vantagens da cirurgia é a possibilidade de confirmação histológica da erradicação do tumor primário, através do exame de suas margens. Outra vantagem é assegurar a sensibilidade do tumor ao esquema quimioterápico utilizado, o que é feito através da avaliação do grau de necrose tumoral após a quimioterapia neoadjuvante. Além disso, quando é possível evitar o tratamento radioterápico, previne-se o risco de segunda neoplasia induzida pela radioterapia.

O tratamento radioterápico para o tumor primário está reservado aos casos de tumores volumosos, irressecáveis, os que acometem feixe

neurovascular ou aos casos em que a cirurgia pode acarretar disfunção grave do membro. Nos casos de tumores parcialmente ressecados (micro ou macroscopicamente) e nos casos de tumores com grau de necrose baixo a radioterapia, também pode ser utilizada como terapêutica local complementar.

Tumores pélvicos costumam ser volumosos e a dificuldade para sua ressecção, por muito tempo, foi indicativo de tratamento radioterápico. Atualmente com o aprimoramento das técnicas cirúrgicas, como a hemipelvectomy interna, muitos destes tumores são completamente ressecados, preservando-se o membro (**LOPES et al. 1994**).

O tratamento do paciente metastático inclui radioterapia em campos pulmonares, nos casos de metástases para o pulmão, e radioterapia dos sítios ósseos comprometidos (**HAYES et al. 1987; PAULUSSEN et al. 1998b**).

Recente publicação de **SPUNT et al. (2001)** sugere que a radioterapia beneficia pacientes com metástases pulmonares que permanecem com lesões ativas no pulmão após o tratamento quimioterápico, contudo sem alterar a sobrevida daqueles que apresentam resposta completa, com desaparecimento das lesões pulmonares. Desta forma, os autores concluem que os pacientes com resposta completa das metástases pulmonares, não necessitam de tratamento radioterápico.

O prognóstico dos pacientes com metástases, sobretudo com metástases ósseas, é extremamente sombrio. Alguns estudos demonstram aumento na sobrevida destes pacientes, com utilização de mega-doses de quimioterapia, seguida de resgate de medula óssea ou células tronco de



sangue periférico, durante a primeira remissão (**MADERO et al. 1998; HAWKINS et al. 2000; KUSHNER e MEYERS 2001**). A utilização de terapia mieloablativa é controversa, pois alguns estudos não têm mostrado melhora da sobrevida dos pacientes com tumor de Ewing submetidos à esta terapêutica. (**BURDACH et al. 2000; MEYERS et al. 2001**).

### **3.6 Fatores de prognóstico**

Cerca de 30 a 50% dos pacientes tratados de tumor de Ewing apresentam recidiva sistêmica ou local. Quase todos os pacientes que evoluem com metástases morrem em conseqüência de sua doença, independente do tratamento de segunda linha utilizado (**CRAFT et al. 1997; BACCI et al. 2000b; COTTERILL et al. 2000**). Esse fato sugere que tratamentos mais agressivos devam ser empregados, entretanto deve-se ter em mente que o mesmo pode acarretar maior toxicidade. Por isso, de acordo com as publicações atuais, é fundamental que se identifique quais os pacientes com maior risco de recaírem, e, conseqüentemente, restringir o tratamento mais agressivo para esse grupo de pacientes.

#### **3.6.1 Idade**

Em algumas séries, a idade do paciente no momento do diagnóstico é descrito como fator de prognóstico em pacientes com tumor de Ewing. Os pacientes mais novos costumam ter prognóstico melhor que os pacientes com idade mais avançada. **CRAFT et al. (1997)**, em sua publicação, descreveram a

idade como fator de prognóstico independente entre 201 pacientes com tumor de Ewing com doença localizado, sendo que aqueles com idade inferior ou igual a 10 anos apresentaram prognóstico favorável. Da mesma forma **COTTERILL et al. (2000)** estudando 975 pacientes com tumor de Ewing primário de osso do “European Intergroup Cooperative Ewing’s Sarcoma Study Group” mostraram que pacientes com idade inferior ou igual a 15 anos tiveram prognóstico significativamente favorável. Estes pacientes apresentavam maior proporção de tumores em extremidades e com menor volume, o que também pode ter influenciado sobrevida no grupo de pacientes com menos de 15 anos de idade.

**BACCI et al. (2000b)** mostraram melhor prognóstico para pacientes com idade menor ou igual a 12 anos. No estudo de **ROSITO et al. (1999)** a sobrevida livre de doença em 5 anos foi de 85,1% para pacientes com idade de 0 a 14 anos e de 71,2% para aqueles com idade entre 15 e 30 anos ( $p=0,008$ ). Idade do paciente ao diagnóstico não foi um fator de prognóstico significativo em análise uni e multivariada descrita por **PAULUSSEN et al. (2001)** no “Cooperative Ewing’s Sarcoma Study CESS86”.

### 3.6.2 Sexo/Raça

Sexo e raça não têm sido descritos como fatores de prognóstico independentes na maioria dos estudos (**CRAFT et al. 1997; COTTERILL et al. 2000**). Entretanto, poucos estudos como o de **BACCI et al. (2000b)**, mostram que pacientes do sexo masculino têm prognóstico pior que os pacientes do sexo feminino.



### 3.6.3 Metástase

O fator de prognóstico mais importante em pacientes com tumor de Ewing é a presença ou ausência de metástases detectáveis ao diagnóstico por exames radiológicos e da medula óssea. Atualmente a sobrevida livre de doença para pacientes, que no momento do diagnóstico, apresentam doença localizada, é em torno de 55 a 65%, enquanto que para os pacientes com doença metastática não é superior a 30%, mesmo com a intensificação do tratamento quimioterápico (**PICCI et al. 1997; PAULUSSEN et al. 1998a; ROSITO et al. 1999; SLUGA et al. 2001**).

No estudo de **COTTERILL et al. (2000)** a presença de metástases ao diagnóstico foi o fator de prognóstico mais importante, sendo que nestes pacientes a sobrevida livre de doença em 5 anos foi de 22% para os pacientes metastáticos e de 55% para os que não apresentavam metástases ( $p < 0,001$ ). No grupo mexicano, **CARDENAS-CARDÓS et al. (1999)** descreveram sobrevida livre de doença de 20% para pacientes com metástases pulmonares e de 44% para os que não apresentavam metástases no momento do diagnóstico ( $p = 0,006$ ).

O local das metástase também é um fator de prognóstico. Os pacientes com metástases ósseas têm prognóstico muito pior que os que apresentam metástases pulmonares. Dos 8 pacientes com metástases ósseas, descritos por **CRAFT et al. (1997)**, nenhum sobreviveu mais que 38 meses após o diagnóstico.

**HENSE et al. (1999)** através de análise multivariada, usando o modelo de regressão logística, mostraram que os pacientes com doença metastática no momento do diagnóstico, apresentavam, significativamente, maior frequência de tumores volumosos, pélvicos e com maior diferenciação neural, que os que tinham doença localizada.

#### **3.6.4 Sítio Primário**

O sítio do tumor primário também é um fator de prognóstico descrito em várias séries. Os pacientes com tumor em região axial, principalmente pélvicos costumam ter sobrevida pobre, quando comparados aos pacientes com tumores em extremidades. Pacientes com tumor ósseo localizado em região distal e tumor primário de arco costal costumam ter prognóstico favorável. Estudando 975 pacientes com tumor de Ewing, **COTTERILL et al. (2000)**, descreveram sobrevida livre de doença significativamente melhor para os pacientes com tumor em extremidade (61%) quando comparados com aqueles com tumor em região axial (40%). Neste estudo, entre os pacientes com tumores axiais, tiveram pior prognóstico, aqueles com tumor localizado em região pélvica, escápula e clavícula, em quanto que os pacientes com tumores em calota craniana, coluna, costela e esterno tiveram prognóstico favorável.

No primeiro estudo UKCCSG Ewing's Tumor Study (ET-1). **CRAFT et al. (1997)** mostraram sobrevida de 17% para pacientes com tumor pélvico, 46% para os com tumor axial não pélvico e 53% para pacientes com tumor em extremidade. **CARDENAS-CARDÓS et al. (1999)** descreveram sobrevida de

25% para pacientes com tumores axiais e 50% para aqueles com tumores em extremidades ( $p=0,001$ ).

Pacientes com tumor primário em região pélvica merecem especial atenção, por ser ao mesmo tempo o sítio tumoral mais frequente entre pacientes com tumor de Ewing, e associado ao prognóstico desfavorável, segundo resultado de muitos estudos. Uma das explicações para os tumores desta localização terem pior prognóstico, pode ser o fato de terem, freqüentemente, diagnóstico tardio. Este retardo do diagnóstico, provavelmente, deve-se ao fato dos tumores pélvicos não serem visualizados externamente, o que explica o porquê, de na maioria das vezes, os tumores pélvicos serem freqüentemente volumosos e com metástases no momento do diagnóstico. Outra possibilidade para explicar o pior prognóstico dos tumores pélvicos pode ser o difícil acesso para ressecção cirúrgica completa dos tumores dessa localização. Em um estudo retrospectivo de 241 pacientes com tumor pélvico e não metastáticos, os fatores de prognóstico mais importantes foram resposta a quimioterapia pré-operatória e cirurgia com margens adequadas (**HOFFMANN et al. 1999**).

No resultado do “Cooperative Ewing’s Sarcoma study CESS86” o sítio do tumor primário teve relevância estatística na análise univariada, não demonstrando valor significativo como fator de prognóstico em análise multivariada (**PAULUSSEN et al. 2001**),. Em um estudo do grupo italiano, **ROSITO et al. (1999)** não observaram diferença da sobrevida livre de doença entre pacientes com tumor pélvico, tumor de extremidade e outros sítios.



### 3.6.5 Atraso do Diagnóstico

Atraso no diagnóstico não tem sido um fator frequentemente estudado pelos autores. Seu valor como preditor de sobrevida é controverso. **POLLOCK et al. (1991)**, estudando o atraso no diagnóstico em crianças com tumor cerebral, linfoma de Hodgkin e não Hodgkin, neuroblastoma, tumor de Ewing e osteossarcoma, encontraram maior atraso no diagnóstico em pacientes portadores de tumor de Ewing (média 146 e mediana 72 dias). Este estudo demonstrou, que em tumor de Ewing, o atraso de diagnóstico foi significativamente maior entre pacientes com tumor em região axial e entre os que não apresentavam injúrias, como trauma.

**GEHAN et al. (1981)** descreveram melhor sobrevida para os pacientes que tinham sua doença diagnosticada antes de 1 mês de evolução dos sintomas. **FERRARI et al. (2001)** estudando a relação entre as características clínicas e presença de metástases em pacientes com tumor de Ewing, mostraram melhor sobrevida para os pacientes que apresentavam intervalo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico igual ou inferior a 2 meses. **BACCI et al. (1999a)** não encontraram nenhuma associação entre tempo de diagnóstico retardado e estágio avançado de doença: pacientes com tumor de Ewing metastáticos foram diagnosticados mais precocemente que aqueles com doença localizada. Este fato, provavelmente, está relacionado com as características biológicas dos tumores, refletindo sua agressividade, ou seja, os tumores com caráter de maior agressividade têm evolução mais rápida tornando-se mais volumosos e disseminados precocemente.

### 3.6.6 Volume do tumor primário

Volume do tumor primário no momento do diagnóstico tem sido descrito por muitos autores como um fator de prognóstico importante em pacientes com tumor de Ewing, sendo que os pacientes com tumores volumosos apresentam prognóstico pior que aqueles com pequenos tumores. O volume do tumor primário é calculado levando-se em consideração a extensão máxima do tumor, incluindo o envolvimento de partes moles, observado em exames de imagem como a tomografia computadorizada, ressonância magnética ou radiografia simples.

**Em 1987, GOBEL et al.** estudando os resultados do grupo cooperativo alemão, descreveram que o volume do tumor primário de pacientes portadores de tumor de Ewing não metastático, foi o único fator significativo em análise uni e multivariada. Neste estudo o ponto de corte que mostrou relevância estatística foi o volume de 100ml. Os autores também demonstraram que o cálculo do volume tumoral é mais preciso como preditor prognóstico que a medida da extensão máxima do tumor. Os resultados deste estudo nortearam o estudo CESS86 do grupo alemão, onde pacientes com tumores localizados foram estratificados em dois grupos de risco de acordo com o volume do tumor primário (tumor maior que 100ml: alto risco e menor que 100ml: baixo risco), e de acordo com o sítio do tumor primário (tumor axial: alto risco e tumor de extremidade: baixo risco). Os pacientes considerados como portadores de doença de baixo risco receberam tratamento quimioterápico com vincristina, actinomicina D, adriamicina e ciclofosfamida, enquanto que nos com alto risco a



ciclofosfamida foi substituída por altas doses de ifosfamida. Os resultados desse segundo estudo foram publicados em **1999 por AHRENS et al.** que descreveram sobrevida livre de doença igual a 63% para pacientes com volume tumoral menor que 100ml, 70% para aqueles com volume entre 100 e 200ml e 32% para os com tumores maiores que 200ml. Estes resultados foram ratificados pela análise multivariada, onde o ponto de corte de 200ml foi o que representou relevância estatística como fator de prognóstico. Os autores acreditam que um motivo importante para este resultado foi a melhoria no prognóstico dos pacientes com tumores cujo volume estava entre 100 e 200ml, os quais passaram a receber altas doses de ifosfamida em seus esquemas terapêuticos.

Na publicação de **COTTERILL et al. (2000)** o volume tumoral teve impacto como preditor de sobrevida em análise uni e multivariada tendo como ponto de corte o volume de 100ml. **PICCI et al. (1997)**, usando ponto de corte de 100ml para volume tumoral, encontraram diferença estaticamente significativa entre os dois grupos (maior e menor que 100ml), apenas para sobrevida global, e não para sobrevida livre de doença, entretanto usando ponto de corte de 200ml, notaram relevância estatística em ambas: sobrevida global e livre de doença.

**BACCI et al. (2000b)** estudando os fatores de prognóstico de 359 pacientes portadores de tumor de Ewing não metastático, não obtiveram diferença na sobrevida livre de doença entre pacientes com tumores maiores ou menores que 100ml, entretanto os pacientes com tumores cujo volume foi maior

que 100ml recaíram significativamente mais precoce que aqueles com tumores com menos de 100ml, e o tempo de sobrevida dos pacientes que morreram foi significativamente menor entre os pacientes com tumores maiores que 100ml.

No estudo de **ROSITO et al. (1999)** o volume do tumor primário não mostrou relevância estatística como fator preditor de sobrevida.

### **3.6.7 Momento da Recaída**

Pacientes que recaem com menos de dois anos do diagnóstico inicial, invariavelmente morrem em consequência da doença de base. **COTTERILL et al. (2000)**, descreveram que a sobrevida livre de doença após a recaída foi significativamente melhor para os pacientes que recaíram após dois anos do diagnóstico.

### **3.6.8 DHL**

O DHL é uma enzima glicolítica que pode estar elevada em um grande número de doenças neoplásicas. Esta enzima tem sido associada com o prognóstico de muitas doenças malignas, principalmente o linfoma não Hodgkin. Assim com nos linfomas não Hodgkin, pode-se observar no momento do diagnóstico de pacientes portadores de leucemias, níveis séricos elevados de DHL, que se normalizam no momento da remissão neoplásica e voltam a aumentar nos casos de recaída. (**BIERMAN et al. 1957; BLATT et al. 1980**).

Níveis elevados de DHL ocorrem em tumores volumosos ou como consequência de um rápido *turnover* celular, estando frequentemente mais elevado em pacientes com doença extensa e progressiva.

O nível sérico de DHL ao diagnóstico também tem sido relacionado a sobrevida dos pacientes com tumor de Ewing. Aqueles com altos níveis de DHL podem ter pior evolução. **BRERETON et al. (1975)** observaram, em seu estudo, uma relação estatisticamente significativa entre níveis elevados de DHL sérico e a presença de metástases em pacientes com tumor de Ewing. **GLAUBIGER et al. (1981)** mostraram que pacientes com tumor de Ewing, que tinham níveis séricos normais de DHL, apresentaram maior probabilidade de sobrevida livre de doença. **BACCI et al. (1988)** descreveram que 80% dos pacientes metastáticos tinham níveis elevados de DHL, enquanto que apenas 40% dos pacientes sem metástases apresentavam DHL elevado. Mais recentemente, **CRAFT et al. (1997)**, descrevendo os resultados do United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG), encontraram pior sobrevida para pacientes com nível aumentado de DHL ao diagnóstico. **BRITTO (1991)**, em seu estudo, relacionou o nível sérico elevado de DHL com maior extensão de doença em pacientes portadores de neuroblastoma e tumor de Ewing. Neste estudo a sobrevida dos pacientes com tumor de Ewing que apresentavam DHL maior que 400UI/L não foi estatisticamente diferente que a sobrevida dos que tinham DHL abaixo de 400UI/L, entretanto foi descrito que o DHL no momento da recidiva era significativamente superior ao DHL mensurado ao diagnóstico e no momento da remissão.



**BACCI et al. (1999b)** estudando 618 pacientes com tumor de Ewing encontraram uma relação significativa entre pacientes com níveis elevados de DHL ao diagnóstico e metástases detectáveis. Neste mesmo estudo a sobrevida livre de doença em 5 anos foi mais alta entre os pacientes com nível sérico baixo de DHL no momento do diagnóstico (65% vs 41%  $p=0,0001$ ). Outra publicação de **BACCI et al. (2000b)** mostrou que o nível sérico de DHL foi fator de prognóstico em análise uni e multivariada entre 359 pacientes com tumor de Ewing.

Estudando retrospectivamente 975 pacientes com tumor de Ewing, **COTTERILL et al. (2000)**, observaram que o nível sérico de DHL estava significativamente relacionado com o prognóstico entre os 187 pacientes que tinham a informação a respeito da dosagem dessa enzima.

**FERRARI et al. (2001)** mostraram que pacientes com nível de DHL aumentado apresentavam metástases com mais frequência, que os que tinha DHL plasmático baixo.

**FARLEY et al. (1987)** não conseguiram demonstrar diferença da sobrevida em pacientes portadores de tumor de Ewing com níveis elevados ou baixos de DHL sérico no diagnóstico. Seus resultados mostraram que níveis séricos elevados de DHL estavam presentes no momento da recidiva, quando esta ocorria como doença extensa.

### **3.6.9 Resposta Histológica**



A resposta histológica do tumor primário é mensurada após a quimioterapia neoadjuvante, através da avaliação da quantidade de necrose encontrada no tecido tumoral ressecado. Este fator histológico tem sido relacionado ao prognóstico dos pacientes com tumor de Ewing que foram submetidos à ressecção cirúrgica do tumor primário.

Diferentes critérios têm sido descritos para avaliar a resposta histológica dos tumores ósseos. O método de Huvos para avaliar resposta histológica tumoral após quimioterapia neoadjuvante, é um dos mais usados em tumores ósseos, sobretudo, no osteossarcoma, isso porque este método foi idealizado visando determinar o grau de necrose deste tumor. Pelos critérios de Huvos, grau histológico I corresponde a necrose tumoral envolvendo 50% ou menos do tumor, grau II: necrose em mais que 50% e menos que 90% do tumor, grau III: necrose tumoral correspondendo de 90 a 99% do tumor e grau IV: 100% de necrose tumoral, ou seja, ausência de tumor viável (**HUVOS et al. 1977**). Na publicação de **WUNDER et al. (1998)**, que usaram o método de Huvos para determinar grau de necrose em tumor de Ewing, a resposta histológica a quimioterapia pré-operatória foi um fator fortemente associado com a sobrevida livre de doença. Neste estudo a diferença entre a sobrevida dos pacientes que tiveram boa resposta histológica (graus III e IV) foi significativamente melhor que aqueles com resposta histológica pobre (graus I e II).

O método de avaliação de Salzer-Kuntshchik também foi inicialmente descrito para avaliar a resposta histológica em osteossarcoma, sendo, posteriormente, usado para avaliação do grau de necrose em tumor de Ewing.

Segundo este método a resposta histológica é classificada em boa ou pobre. Resposta histológica boa é aquela em que há até 10% de tumor viável removido cirurgicamente, e resposta pobre quando mais 10% das células tumorais estão viáveis (**SALZER-KUNTSCHIK et al. 1983**).

No estudo de **PAULUSSEN et al. (2001)**, utilizando o método de Salzer-Kuntshchik, a resposta histológica foi um fator de prognóstico significativo em análise uni e multivariada de pacientes com tumor de Ewing localizado. A resposta histológica também foi um fator que influenciou a sobrevida no estudo retrospectivo de pacientes com tumor de Ewing pélvico de **HOFFMANN et al. (1999)**, que também usou o método de Salzer-Kuntshchik.

Outro método que também é usado para avaliação da resposta histológica do tumor de Ewing, é o método de Picci. Este método considera como grau I o tumor que apresenta áreas tumorais macroscópicas, grau II aquele que tem áreas microscópicas de tumor viável e grau III onde a peça cirúrgica é composta apenas de necrose e/ou fibrose, ou seja, não são encontradas evidências de células tumorais viáveis (**PICCI et al. 1993**). Estudando o valor prognóstico da resposta histológica em pacientes portadores de tumor de Ewing não metastático, **PICCI et al. (1997)** descreveram sobrevida livre de doença de 95% para pacientes com tumores que apresentaram grau III, 68% para aqueles com grau II e 34% para os com grau I ( $p < 0,001$ ).

No estudo dos fatores de prognóstico de 359 pacientes portadores de tumor de Ewing não metastático do Instituto Rizzoli, **BACCI et al. (2000a)** descreveram que a resposta histológica a terapia neoadjuvante, utilizando a

classificação de Picci, foi importante fator de prognóstico em análises uni e multivariada. Em outra publicação **BACCI et al. (1998b)**, estudando os fatores preditores para resposta histológica em tumor de Ewing, observaram que boa resposta histológica foi significativamente associada idade igual ou inferior a 14 anos e com associação de ifosfamida a terapêutica quimioterápica.

No estudo cooperativo italiano, seguindo os critérios de Picci para avaliar necrose tumoral, **ROSITO et al. (1999)** descreveram que a sobrevida livre de doença foi 97,8% para os pacientes que tiveram grau II e III de necrose e 49% para os que tiveram grau I ( $p=0,0001$ ).

#### **3.6.10 Grau de Diferenciação Neural**

O grau de diferenciação neural do tumor primário, como fator preditor de sobrevida, em pacientes portadores de tumor de Ewing é controverso. Enquanto alguns autores mostram a diferenciação neural como um fator que pode influenciar sobrevida desses pacientes, outros não conseguem estabelecer essa associação.

**HARTMAN et al. (1991)** demonstraram menor incidência de metástases entre pacientes com tumor de Ewing típico, ou seja com menor grau de diferenciação neural. Neste estudo a diferenciação neural foi um fator que influenciou significativamente a sobrevida desse grupo de pacientes.

**BACCI et al. (2000a)** estudando 182 pacientes com tumor de Ewing descreveram pior sobrevida para os pacientes cujo tumor apresentava maior diferenciação neural (PNET).



Muitos estudos, publicados recentemente, não têm estabelecido correlação entre o grau de diferenciação neural e a sobrevida dos pacientes com tumor de Ewing. Nestes estudos os tumores de Ewing com diferenciação neuroectodérmica não demonstraram ser fator independente de pior prognóstico. (**TERRIER et al. 1995; LUKSCH et al. 1999; PARHAM et al. 1999**).

Na recente publicação do CESS86 (Cooperative Ewing Sarcoma Study) (**PAULUSSEN et al. 2001**), onde foram estudados os fatores de prognóstico em 301 pacientes com tumor de Ewing localizado, o grau de diferenciação neural não alterou significativamente a sobrevida desses pacientes.

### **3.6.11 Fatores de prognóstico Biológico**

Entre os fatores biológicos que sugerem influenciar o prognóstico, o mais importante descrito atualmente na literatura, é o tipo de fusão entre os genes EWS do cromossomo 22 e gene FLI1 do cromossomo 11. Esta fusão é uma das mais heterogêneas fusões gênicas descritas em câncer, tendo sido descritos mais de 18 tipos diferentes de combinações entre os exons dos genes EWS e FLI1. Os dois tipos de fusão mais comuns são o tipo 1 de fusão, resultante da fusão do exon 7 do EWS com o exon 6 do FLI1; e o tipo 2 de fusão, que resulta da combinação do exon 7 do EWS com o exon 5 do FLI1. **DE ALAVA et al. (1998b)** descreveram que pacientes com tipo de fusão 1 tiveram, significativamente, melhor sobrevida, que aqueles que tinham outros tipos de fusão. Neste estudo o tipo de fusão foi fator de prognóstico independente tanto



no grupo total de pacientes quanto no grupo de pacientes não metastáticos. **ZOUBEK et al.(1996)** também descreveram o valor prognóstico da fusão entre os genes EWS e FLI1 em pacientes com tumor de Ewing.

**GINSBERG et al. (1999)** não observaram, em seu estudo, diferença do prognóstico entre pacientes portadores de tumor com a fusão EWS-FLI1 secundária a t(11;22)(q24;q12), e os com a fusão EWS-ERG, resultante da t(21;22)(q22;q12).

A detecção da fusão dos genes EWS e FLI1 em sangue periférico e medula óssea, usando a reação em cadeia da polimerase-reversa (RT-PCR), tem sido descrita por muitos autores (**WEST et al 1997; DE ALAVA et al 1998a**). Esta fusão é um marcador tumoral altamente sensível e específico, que, potencialmente, pode ser usado como marcador de doença residual mínima em pacientes com tumor de Ewing. **FAGNOU et al. (1998)** publicaram um estudo mostrando pior sobrevida para pacientes com tumor de Ewing, com doença localizada, que tinham micrometástases, detectadas por RT-PCR, na medula óssea, porém não observaram diferença da sobrevida entre pacientes com micrometástases em sangue periférico.

**DE ALAVA et al. (1998a)** correlacionaram o prognóstico de pacientes com tumor de Ewing e a presença da fusão EWS-FLI1 detectada no sangue periférico, através de RT-PCR. Sua positividade foi significativamente associada à progressão de doença e à doença metastática. Neste estudo 4 pacientes que apresentaram positividade da fusão no sangue periférico durante a fase de remissão da doença recaíram de 2 a 36 meses após essa detecção.

A expressão aberrante da proteína p53, detectada através da imunohistoquímica, tem sido um fator de prognóstico reportado em recentes publicações. Em seu estudo **DE ALAVA et al. (2000 b)** demonstraram que além do tipo de fusão EWS-FLI1, a expressão da proteína p53 foi fator de prognóstico independente em pacientes com tumor de Ewing. Neste estudo os fatores de pior prognóstico foram expressão do p53>20%, tipo de fusão entre os genes EWS e FLI1 diferente do tipo 1, presença de metástases ao diagnóstico, resposta histológica pobre a quimioterapia pré-operatória e idade maior que 20 anos. **ABUDU et al. (1999)** descreveram sobrevida livre de doença de 71% quando a expressão da proteína p53 foi negativa e 20% quando positiva ( $p=0,001$ ), sendo, também, um fator significativo em análise multivariada. Este estudo não mostrou relação entre a expressão do p53 e o sítio do tumor primário, entretanto ela estava relacionada com doença metastática e pior resposta histológica a quimioterapia pré-operatória.



#### 4- CASUÍSTICA E MÉTODOS

## **4 CASUÍSTICA E MÉTODOS**

### **4.1 Casuística**

Este estudo consta de uma análise retrospectiva de 131 pacientes com tumor da família Ewing, admitidos no Departamento de Pediatria e Cirurgia Pélvica, do Centro de Tratamento e Pesquisa do Hospital do Câncer, no período de junho de 1984 a dezembro de 1996.

#### **4.1.1 Critérios de elegibilidade**

Foram considerados elegíveis para este estudo, os pacientes com idade entre 0 e 18 anos.

#### **4.1.2 Critérios de exclusão**

Para maior uniformidade do grupo de estudo foram excluídos 26 pacientes. Destes, 13 foram excluídos por apresentarem características histológicas de maior diferenciação neural (PNET), 3 por terem tumor primário de partes moles, 9 pacientes por terem realizado apenas parte do tratamento no Centro de Tratamento e Pesquisa do Hospital do Câncer, e 1 paciente foi excluído por não ter concluído o tratamento proposto, ou seja, realizou um ciclo de quimioterapia e abandonou o tratamento precocemente.



## 4.2 Métodos

Os dados referentes aos pacientes foram coletados retrospectivamente de seus prontuários médicos, arquivados no Serviço de Arquivo Médico Estatístico (SAME) do Centro de Tratamento e Pesquisa do Hospital do Câncer.

A coleta dos dados foi realizada através do preenchimento de um formulário padronizado, contendo diversas informações sobre os pacientes (anexo 1).

A metodologia para coleta e análise dos dados esta descrita a seguir, onde é possível identificar as variáveis de estudo em negrito.

### 4.2.1 Informações Gerais

Foram coletadas informações gerais do paciente como **procedência**, ou seja, cidade onde nasceu, **sexo e grupo étnico**, **data de nascimento**, **data da admissão hospitalar**. O grupo étnico foi dividido em brancos, negros, amarelos ou pardos. A **idade** do paciente no momento do diagnóstico foi calculada através da diferença entre a data da admissão e data do nascimento do paciente.

### 4.2.2 Dados Clínicos

Na história clínica foram coletadas informações sobre os sinais e sintomas que levaram o paciente a um serviço médico, como **dor local**, **tumoração visível**, **febre**, **fratura**. Também foi coletada a **data do diagnóstico** e o **tempo decorrido entre o início dos primeiros sintomas até o**

**diagnóstico**, que foi calculado através da diferença entre a data da primeira manifestação clínica e do diagnóstico de tumor de Ewing.

Entre os dados clínicos também foram descritos o **sítio do tumor primário** e a **resposta clínica** do paciente à terapia neoadjuvante.

Com relação ao sítio do tumor primário os pacientes foram divididos em 3 grupos. No primeiro grupo encontravam-se os pacientes com tumor primário em extremidade, no segundo aqueles com tumor primário na região pélvica e o terceiro grupo foi constituído por pacientes cujo sítio do tumor primário era qualquer outro sítio axial que não a região pélvica.

Considerou-se que o paciente teve resposta clínica quando houve redução clínica do tumor e/ou melhora dos sintomas associados. Foi considerado doença estável, quando nos casos em que não se verificou nenhuma redução do tumor e os sintomas permaneciam inalterados, e foi determinado como progressão de doença os casos em que houve aumento do tumor e ou piora dos sintomas associados, após a quimioterapia neoadjuvante.

#### **4.2.3 Exames Laboratoriais**

Entre os exames laboratoriais, analisou-se o **nível sérico de DHL** e o estudo do **aspirado da medula óssea**.

De acordo com o nível de DHL, os pacientes foram divididos em dois grupos: com DHL abaixo ou igual a média ( $\leq 370$ mg/dl) e acima da média ( $> 370$ mg/dl).

O exame da medula óssea foi realizado através de punção aspirativa, em dois sítios distantes do tumor primário. O resultado deste exame revelou se havia ou não comprometimento da medula óssea pelo tumor de Ewing.

#### 4.2.4. Exames Radiológicos

Foram coletados os dados da radiografia simples e da tomografia computadorizada do tumor primário e de tórax. A radiografia simples e a tomografia computadorizada de tórax foram os exames utilizados para detectar **metástases pulmonares**. Considerou-se que o paciente apresentava metástase para pulmão, quando nos laudos da radiografia simples e/ou a tomografia computadorizada de tórax houve descrição da presença de um ou mais nódulos em campos pulmonares.

Para investigar a presença de comprometimento **ósseo metastático**, coletamos os dados referentes à presença de concentração óssea, encontradas no laudo da cintilografia óssea, anexados aos prontuários dos pacientes. Considerou-se presença de metástase óssea quando havia relato de um ou mais focos de captação óssea, além do tumor primário, visíveis na cintilografia. No caso de tumor primário localizado em membro inferior, quando houve descrição de concentração em região articular, a mesma não foi considerada como processo metastático, visto a alta probabilidade de processo benigno secundário a esforço articular.

## 4.2.5 Tratamento

### 4.2.5.1 Tratamento Sistêmico

De 1984 a 1992 os pacientes foram submetidos a 5 ciclos de **quimioterapia**. Cada ciclo era constituído por 6 semanas. Nas semanas zero e seis os pacientes recebiam adriamicina (30mg/m<sup>2</sup>/dia durante 3 dias), ciclofosfamida (1200mg/m<sup>2</sup>/dia no primeiro dia) e vincristina (1,5mg/m<sup>2</sup>/dia no primeiro dia). Nas semanas 1, 2 e 4 recebiam vincristina na mesma dose e na semana 3 recebiam ciclofosfamida (1200/mg/m<sup>2</sup>/dia por 2 dias) e vincristina no primeiro dia. De 1993 a 1996 os pacientes foram divididos em 2 grupos de riscos. O grupo de baixo risco era composto por pacientes com tumor primário em extremidade e sem metástases, estes pacientes receberam vincristina, adriamicina e ciclofosfamida como descrito. O Grupo de alto risco era composto por pacientes com tumor em região axial e/ou com metástases. Estes pacientes receberam o mesmo esquema descrito para os pacientes de baixo risco, sendo que na semana 3 a ciclofosfamida foi substituída por ifosfamida (1800mg/m<sup>2</sup>/dia durante 5 dias), associada com etoposide (100mg/m<sup>2</sup>/dia por 5 dias).

### 4.2.5.2 Tratamento do Tumor Primário

O controle do tumor primário foi feito com **cirurgia**, visando a remoção completa, sempre que o tumor fosse passível de ressecção sem mutilação do paciente.



Quando o tumor era irresssecável, a **radioterapia** foi empregada para o controle do tumor primário, utilizando-se uma dose que variou de 5000 a 5500cGy

A radioterapia foi usada como complementação do tratamento local, na dose que variou de 3500 a 4500cGy, quando o tumor foi parcialmente ressecado, quando a margem microscópica estava comprometida pela neoplasia ou quando a resposta histológica à quimioterapia neoadjuvante foi considerada insatisfatória,.

#### **4.2.6 Estudo Anatomopatológico**

No estudo anatomopatológico do material de biópsia levou-se em consideração o grau de diferenciação neural.

No estudo feito na peça cirúrgica, foram avaliadas as **margens de ressecção do tumor e o grau de necrose tumoral**.

Nos pacientes submetidos à cirurgia para ressecção do tumor primário, realizou-se avaliação da necrose tumoral, induzida pela quimioterapia pré-operatória. Para esta avaliação foi empregado o método de Huvos, que considerou como grau I quando a necrose tumoral estava presente em 50% ou menos do tumor, grau II quando houve evidência de necrose em mais de 50% e em menos de 90% do tumor, grau III quando a necrose tumoral correspondeu de 90 a 99% do tumor e grau IV quando não haviam células tumorais viáveis no tumor primário ressecado cirurgicamente. Os graus I e II foram considerados

como **resposta pobre a quimioterapia neoadjuvante**, enquanto que os graus III e IV foram considerados como **boa resposta**.

#### 4.2.7 Evolução do Paciente

Coletou-se os dados referentes a **recaída e progressão de doença**.

Quando um paciente recaiu ou apresentou progressão da doença, registrou-se o momento em que isso aconteceu, ou seja, se durante ou ao término do tratamento.

Neste estudo, considerou-se como progressão de doença o aumento do tumor primário ou aumento ou aparecimento de metástases durante o tratamento quimioterápico neoadjuvante.

Com relação a recaída, os pacientes foram subdivididos em grupos de acordo com o local e o momento da recaída. Foi considerado como **recaída local** o reaparecimento do tumor apenas em sítio primário, **recaída sistêmica** quando a doença reapareceu nos pulmões e/ou ossos distantes do tumor primário, e a **recaída foi considerada combinada** quando havia comprometimento sistêmico e do sítio primário simultaneamente. De acordo com o momento da recaída, **foi denominada de precoce** o reaparecimento do tumor, em seu sítio primário ou em sítios distantes, durante o tratamento quimioterápico ou em até 2 anos do diagnóstico do paciente, enquanto que **recaída tardia** após 2 anos do diagnóstico.

#### 4.2.8 Acompanhamento do Paciente

Com relação ao último contato dos pacientes com o hospital, considerou-se as seguintes variáveis: **vivo sem doença, vivo com doença em atividade, óbito** pela doença de base ou **óbito por outras causas**

O **tempo de seguimento** dos pacientes foi definido como o tempo entre a data do diagnóstico e a data do último contato com o paciente, nos casos de pacientes vivos, ou a data do óbito, para os pacientes que morreram. Os dados referentes ao acompanhamento dos pacientes foram coletados até 31/11/2001.

#### 4.3 Estratégia de Processamento e Análise dos Dados

Após a coleta dos dados, os mesmos foram registrados em um banco de dados, utilizando o programa EpiInfo, versão 6.04. A análise estatística foi realizada usando o programa SPSS versão 8.0.

As variáveis foram distribuídas em categorias, visando obter o maior número de informações que pudessem ser analisadas.

Primeiramente foi feita análise descritiva dos pacientes por meio de medidas de tendência central (média e mediana), dispersão (desvio padrão) e porcentagem. Em seguida, foi analisada a associação entre as variáveis (resposta clínica, sítio do tumor primário, presença de metástase, tipo de quimioterapia, nível sérico de DHL, grau de necrose tumoral, recaída e óbito) usando o teste do qui-quadrado.

Os pacientes foram considerados censurados quando permaneciam vivos até 31/11/2001.



O cálculo da sobrevida foi realizado usando o método de Kaplan-Meir (**KAPLAN e MEIR 1958**) e a comparação entre os grupos estudados foi feita através do teste de log-rank.

Para a análise da sobrevida global considerou-se eventos todos os óbitos e os restantes foram considerados como censura. O tempo até o evento foi o tempo compreendido entre a data do diagnóstico até a data do óbito.

Para a análise da sobrevida livre de eventos foram considerados como evento o óbito, a recaída e a progressão de doença. O tempo até o evento foi o tempo entre a data do diagnóstico até a data do óbito, da recaída ou da progressão de doença.

Para a sobrevida após a recaída, óbito foi considerado como o evento. O tempo até o evento foi aquele entre a data da recaída até a data do óbito.

Para as análises univariadas e múltiplas utilizou-se o modelo de regressão de **COX (1972)**, também conhecido como modelo de riscos proporcionais de COX. Este modelo tem a finalidade de predizer separadamente a razão das funções de risco relativo (HR) de óbito segundo as diferentes variáveis estudadas, permitindo também calcular os HRs ajustados por variáveis específicas. No modelo de riscos proporcionais de COX os efeitos dos fatores de prognóstico são dependentes do tempo.

Em todas as análises o intervalo de confiança calculado foi de 95% e o valor do  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

As variáveis que tiveram impacto estatístico na análise unifatorial foram avaliadas na análise múltipla.





## 5- RESULTADOS

## 5- RESULTADOS

### 5.1- RESULTADOS DESCRITIVOS

#### 5.1.1- Dados sociodemográficos

A distribuição das variáveis segundo as características sociodemográficas estudadas estão descritas na Tabela 1 e Figura 1.

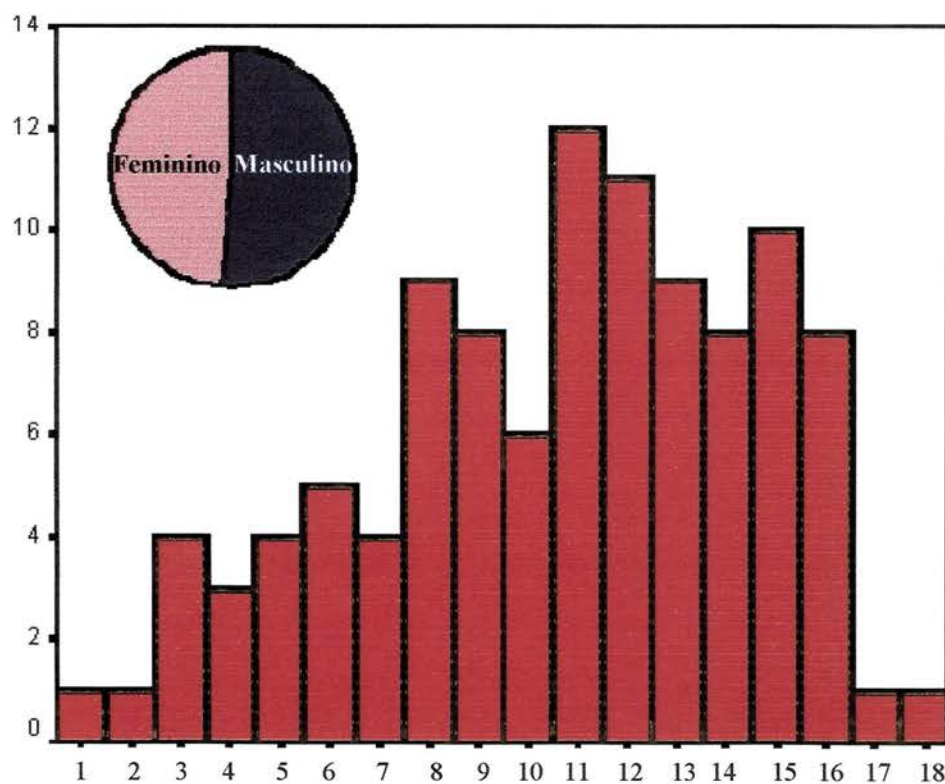
Houve discreto predomínio do sexo masculino (51% dos casos) em relação ao sexo feminino (49%). A grande maioria (93 pacientes - 89%), era da raça branca. Dois pacientes eram da raça negra e 10 foram denominados como pardos.

A idade variou entre 1 a 18 anos, com média de 10 anos, desvio padrão 4 anos e mediana de 11 anos. Dos 105 pacientes com tumor de Ewing quase metade tinha idade entre 6 e 10 anos (46%)

**Tabela 1.** Número e porcentagem dos pacientes segundo as variáveis sociodemográficas. Hospital do Câncer –SP, junho 1984- dezembro 1996.

Variável	Categoria	Nº de pacientes	%
Sexo	Masculino	54	51
	Feminino	51	49
Idade	1-10 anos	41	39
	11-18 anos	64	61
Raça	Branca	93	89
	Outras	12	11

**Figura 1-** Idade e sexo dos 105 pacientes com tumor de Ewing. Hospital do Câncer –SP, junho 1984- dezembro 1996.



### 5.1.2 Achados clínicos

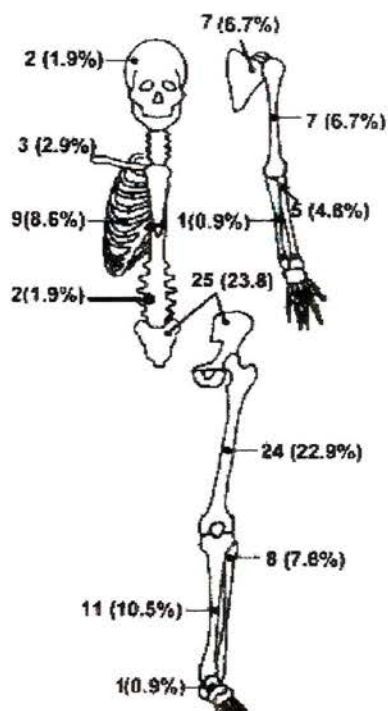
As queixas clínicas que levaram o paciente a procurar atendimento médico foram dor em 64 casos (61%), tumoração visível em 31 casos (29%), febre em 1 caso (1%) e fratura em 1 caso (1%). Em 8 pacientes (8%) os dados referentes aos sintomas iniciais eram desconhecidos. O tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico, variou de 5 dias a 43 meses (média de 4 meses e mediana de 6 meses).

A frequência de acometimento do tumor em relação ao sítio primário está resumida na figura 2. O local primário mais frequentemente acometido pelo tumor foi a região pélvica com 25 casos (23,8%), seguida do fêmur com 24 casos (22,9%). A maioria dos pacientes apresentava o tumor primário localizado em extremidades (54,3%) e 45,7% em região axial. Dos que tinham o tumor primário em região axial 52% tinham comprometimento da região pélvica e 48% estavam distribuídos entre outros sítios axiais.

Em 96 dos 105 prontuários estudados haviam informações a respeito da resposta clínica a quimioterapia. Destes 78 (81%) apresentaram resposta clínica, 6 (6%) tiveram doença estável e 12 (13%) apresentaram progressão de doença após a quimioterapia neoadjuvante.



**Figura 2- Sítio do tumor primário**



### 5.1.3- Achados laboratoriais

Entre os 72 casos em que foi possível avaliar o nível sérico de DHL no momento do diagnóstico a média foi de 370U/L e a mediana 231U/L. Destes pacientes, 55 (76%) tinham DHL inferior a 370U/L e 17 (24%) tinham nível de DHL superior a 370U/L.

Dos 53 casos em que foi possível saber informações a respeito do exame da medula óssea através do mielograma, cinquenta apresentavam mielograma normal e 2 tinham infiltração por células neoplásicas com características de tumor de Ewing.

#### **5.1.4-Achados radiológicos.**

Em cento e um casos foi possível obter informações a respeito do resultado da radiografia de tórax, que mostrou estar normal em 91 pacientes. Em 3 foram encontrados nódulos unilaterais e em 7 nódulos bilaterais.

Em apenas 43 casos encontrou-se dados a respeito da tomografia computadorizada de tórax. Destes pacientes 33 tinham tomografia sem evidências de metástases pulmonares, 4 tinham nódulos unilaterais e 6 nódulos bilaterais.

Em três pacientes em que a radiografia de tórax era normal a tomografia de tórax mostrou presença de nódulos pulmonares.

De acordo com a presença de nódulos pulmonares vistos na radiografia e/ou tomografia de tórax, 14 pacientes apresentavam metástases pulmonares no momento do diagnóstico.

Dos 105 pacientes estudados, apenas em 9 não haviam informações a respeito da cintilografia óssea. Em 74 casos havia apenas concentração no tumor primário, sete tinham um foco de concentração além do tumor primário e quinze apresentavam múltiplas captações ósseas.

#### **5.1.5- Metástases**

A tabela 2 mostra a frequência de pacientes com doença metastática de acordo com os diferentes locais de acometimento das metástases. Trinta e quatro pacientes foram considerados como portadores de doença metastática

ao diagnóstico. Osso foi o sítio mais frequente de acometimento metastático, com 22 casos, seguido pelo pulmão com 14 casos.

**Tabela 2-** Número e porcentagem de pacientes segundo sítios de metástases. Hospital do Câncer –SP, junho 1984 - dezembro 1996.

<b>SÍTIO DE METÁSTASE</b>	<b>N<sup>o</sup></b>	<b>%</b>
<b>Pulmão</b>	<b>10</b>	<b>29,5</b>
<b>Ossos</b>	<b>19</b>	<b>55,9</b>
<b>Pulmão + osso</b>	<b>03</b>	<b>08,8</b>
<b>Medula óssea</b>	<b>01</b>	<b>02,9</b>
<b>Pulmão + medula óssea</b>	<b>01</b>	<b>02,9</b>
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100</b>

### **5.1.6- Tratamento**

#### **5.1.6.1-Tratamento sistêmico**

Setenta e cinco pacientes foram submetidos ao esquema quimioterápico sem ifosfamida. De 1984 a 1992, 60 pacientes receberam tratamento quimioterápico com ciclofosfamida, adriamicina, vincristina. A partir de 1992, 15 pacientes foram considerados como baixo risco e receberam quimioterapia sem ifosfamida, e os 30 que foram considerados como de alto, receberam ifosfamida

associada ao VP16, em conjunto com o esquema com ciclofosfamida, adriamicina e vincristina.

#### **5.1.6.2-Controle do tumor primário**

A tabela 3 mostra a frequência do tipo de tratamento realizado para controle do tumor primário.

Dos 105 pacientes estudados, 74 foram submetidos a procedimento cirúrgico para controle do tumor primário. Entre estes, a cirurgia foi conservadora em 70 casos, sendo que 4 foram submetidos a amputação do membro acometido.

A radioterapia foi realizada para controle do tumor primário em 40 pacientes. Em 19 casos foi utilizada como terapia exclusiva para o tratamento do tumor primário e em 21 casos, como terapia complementar, após ressecção cirúrgica.

Doze pacientes não receberam nenhum tipo de tratamento local, pois evoluíram com progressão de doença durante a quimioterapia neoadjuvante, não sendo possível a realização de controle do tumor primário.



**Tabela 3-** Número e porcentagem de pacientes segundo o tratamento do tumor primário. Hospital do Câncer – SP, junho 1984 - dezembro 1996.

<b>Variáveis</b>	<b>N<sup>o</sup></b>	<b>%</b>
<b>Cirurgia</b>	<b>53</b>	<b>50,47</b>
<b>Radioterapia</b>	<b>19</b>	<b>18,10</b>
<b>Cirurgia + Radioterapia</b>	<b>21</b>	<b>20,00</b>
<b>Nenhum</b>	<b>12</b>	<b>11,43</b>
<b>Total</b>	<b>105</b>	<b>100</b>

#### **5.1.7- Estudo anátomo-patológico**

Dos 74 tumores ressecados cirurgicamente obteve-se informação a respeito da margem cirúrgica em 56 casos, sendo que em 53 tumores as margens cirúrgicas estavam livres de comprometimento neoplásico e três tinham margens comprometidas.

Dos 52 casos em que a informação da necrose tumoral era conhecida, 5 apresentaram grau I de Huvos, doze apresentaram grau II, quinze grau III e 20 grau IV de Huvos.

#### **5.1.8- Evolução do paciente**

Doze pacientes apresentaram progressão de doença durante o tratamento quimioterápico neoadjuvante. Quarenta dos 105 pacientes

apresentaram recaída. Destes pacientes 9 tiveram recaída local, dezenove recaída sistêmica e doze combinada (local + sistêmica). Trinta pacientes apresentaram recaída precoce e dez recaída tardia.

### **5.1.9- Acompanhamento do paciente**

Dos 105 pacientes estudados 52 encontram-se vivos e sem evidências de atividade da doença de base. Dos 53 pacientes que evoluíram para óbito, 47 morreram como consequência do tumor de Ewing. Destes pacientes 12 tiveram progressão de doença durante a quimioterapia neoadjuvante e 35 morreram após recaída da doença. Um paciente morreu de acidente automobilístico durante o tratamento da recaída. Um paciente morreu de causa desconhecida durante o tratamento da recaída. Um paciente morreu de causa desconhecida 5 anos após término de seu tratamento. Três pacientes morreram devido processo infeccioso durante tratamento quimioterápico.

## **5.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS**

### **5.2.1- Associação da resposta clínica com o sítio do tumor primário, presença de metástase e quimioterapia utilizada**

Não foi encontrada diferença da associação da resposta clínica com os diferentes sítios do tumor primário, com a presença de metástases ao diagnóstico e com esquema com ifosfamida (Tabela 4)

**Tabela 4-** Associação da resposta clínica com sítio do tumor primário, metástases e quimioterapia. Hospital do Câncer – SP, junho 1984-dezembro 1996.

Variáveis	Categorias	Resposta Clínica		Total	P*
		Sim (%)	Não(%)		
Tumor primário	Extremidade	42(82,3)	09(17,7)	51	0,855
	Pélvico	20(80,0)	05(20,0)	25	
	Outros axiais	16(80,0)	04(20,0)	20	
Metástase	Sim	24(77,4)	07(22,6)	31	0,557
	Não	54(83,0)	11(17,0)	65	
Quimioterapia	Sem ifosfamida	54(81,8)	12(18,2)	66	0,519
	Com ifosfamida	24(80,0)	06(20,0)	30	

\*Teste de associação pelo quiquadrado

### 5.2.2- Associação do DHL com sítio do tumor primário, metástase e resposta clínica.

Não houve associação entre o nível sérico de DHL no momento do diagnóstico (maior ou menor que a média), os sítios do tumor primário e a presença de metástases detectáveis ao diagnóstico (Tabela 5). Entretanto houve associação do nível sérico DHL com a resposta clínica a quimioterapia. Dos pacientes com DHL elevado 53% não apresentaram resposta clínica ao tratamento quimioterápico, enquanto que aqueles que tinham DHL igual ou inferior a 370U/L apenas 16% não demonstraram resposta clínica.

**Tabela 5-** Associação dos níveis de DHL com local primário, metástase e resposta clínica. Hospital do Câncer – SP, junho 1984-dezembro 1996.

Variáveis	Categorias	Nº de casos	Nível de DHL		p*
			Baixo Nº (%)	Alto Nº (%)	
Tumor Primário	Extremidade	39	31(79,5)	08(20,5)	0,705
	Pélvico	16	11(68,7)	05(31,3)	
	Outros axiais	17	13(76,5)	04(23,5)	
Metástase	Sim	27	18(66,7)	09(33,3)	0,159
	Não	45	37(82,2)	08(17,8)	
Resposta clínica	Presente	50	42(84,0)	08(16,0)	0,007
	Ausente	17	08(47,0)	09(53,0)	

\*Teste de associação pelo quiquadrado

### 5.2.3- Associação do tipo de tratamento do tumor primário e sítio do tumor primário

Houve associação entre o tipo de tratamento do tumor primário e sítio do tumor primário (Tabela 6). Dos 57 pacientes com tumor em extremidades 38 (66,7%) foram submetidos a procedimentos cirúrgico como única terapia para controle do tumor primário, enquanto que entre os 25 pacientes com tumor pélvico sete (28%), foram submetidos a cirurgia como única modalidade utilizada para controle do tumor primário. Entretanto metade (44%) dos pacientes com tumor pélvicos tiveram seus tumores ressecados cirurgicamente.



**Tabela 6-** Associação do tratamento do tumor primário com o local primário. Hospital do Câncer – SP, junho 1984- dezembro 1996.

<b>Local Primário</b>	<b>Cirurgia</b>	<b>Radioterapia</b>	<b>Cirurgia + Radioterapia</b>	<b>Nenhum</b>	<b>Total</b>
<b>Extremidade</b>	<b>38(66,7)</b>	<b>06(10,5)</b>	<b>07(12,3)</b>	<b>06(10,5)</b>	<b>57</b>
<b>Pélvico</b>	<b>07(28,0)</b>	<b>10(40,0)</b>	<b>04(16,0)</b>	<b>04(16,0)</b>	<b>25</b>
<b>Axial</b>	<b>08(34,8)</b>	<b>03(13,0)</b>	<b>10(43,5)</b>	<b>02(08,7)</b>	<b>23</b>

\*Teste de associação pelo quiquadrado  
p\*<0,001

#### **5.2.4- Associação do grau de necrose com sítio do tumor primário e com o tipo de quimioterapia neoadjuvante.**

Não foi encontrada associação significativa do grau de necrose tumoral com local do tumor primário (Tabela 7), bem como com o esquema quimioterápico empregado (Tabela 8).

**Tabela 7-** Associação entre o grau de necrose tumoral e sítio do tumor primário. Hospital do Câncer – SP, junho 1984 - dezembro 1996.

<b>Tumor primário</b>	<b>Resposta histológica Boa(%)</b>	<b>Resposta histológica pobre(%)</b>	<b>Total</b>
<b>Extremidade</b>	<b>23 (72)</b>	<b>09 (28)</b>	<b>32</b>
<b>Pélvico</b>	<b>06 (60)</b>	<b>04 (40)</b>	<b>10</b>
<b>Axial</b>	<b>06 (60)</b>	<b>04 (40)</b>	<b>10</b>

\*Teste de associação pelo quiquadrado  
p\*=0,677

**Tabela 8** – Associação entre o grau de necrose tumoral e esquema quimioterápico. Hospital do Câncer – SP, junho 1984 - dezembro 1996.

Quimioterapia	Resposta histológica boa (%)	Resposta Histológica pobre (%)	Total
Sem ifosfamida	22(70,9)	09(29,1)	31
Com ifosfamida	13(62,0)	08(38,0)	21

\*Teste de associação pelo quiquadrado  
p\*=0,556

### 5.2.5- Recaída

Na associação das diferentes variáveis com a presença de recaída, excluimos os 12 pacientes que apresentaram progressão de doença durante a quimioterapia neoadjuvante.

Não houve associação entre o sexo ou idade com presença de recaída no grupo de pacientes estudados. O mesmo acontecendo em relação ao intervalo de tempo entre os sintomas e o diagnóstico, sítio do tumor primário, esquema quimioterápico utilizado, tipo de tratamento local (cirurgia, radioterapia ou ambos) (Tabela 9).

Foi encontrado associação significativa entre recaída e DHL sérico elevado, presença de metástases detectadas ao diagnóstico, ausência de resposta clínica a quimioterapia neoadjuvante e grau de necrose I e II. (Tabela 9). Na Tabela 10 podemos observar que não houve diferença significativa entre o local da recaída e o tipo do tratamento empregado (local ou sistêmico).

**Tabela 9-** Associação de recaída com sexo do paciente, idade ao diagnóstico, nível sérico de DHL, sítio do tumor primário, esquema quimioterápico empregado, resposta clínica, tipo de tratamento do tumor primário e grau de necrose tumoral. Hospital do Câncer – SP, junho 1984- dezembro 1996.

VARIÁVEL	CATEGORIA	N <sup>0</sup>	Recaída		P*
			N <sup>0</sup>	%	
Sexo	Masculino	48	20	41,6	0,676
	Feminino	45	20	44,4	
Idade	≤ 10anos	35	15	42,8	0,827
	> 10 anos	58	25	43,1	
Tempo Dos sintomas	≤ 4 meses	47	18	38,3	0,381
	> 4meses	37	18	48,6	
DHL	≤ 370 U/L	51	17	33,3	0,021
	> 370U/L	11	08	72,7	
Sítio Primário	Extremidade	51	20	39,2	0,939
	Pélvico	21	10	47,6	
	Axial	21	10	47,6	
Metastases	Não	67	24	35,8	0,059
	Sim	26	16	61,5	
Quimioterapia	Com ifosf.	27	09	33,3	0,257
	Sem ifosf.	66	31	46,9	
Resposta clínica	Sim	78	28	35,8	0,004
	Não	06	06	100	
Tratamento local	Cirurgia	53	21	39,6	0,502
	Radioterapia	19	08	42,1	
	Cirurgia+Rxt**	21	11	52,4	
Resposta histológica	Boa	35	10	28,6	0,067
	Pobre	17	10	58,8	

\*Teste de associação pelo quiquadrado

\*\*Rxt : radioterapia

Foram excluídos desta análise 12 pacientes que apresentaram progressão de doença



**Tabela 10-** Associação entre local da recaída com tratamento local e sistêmico empregado. Hospital do Câncer – SP, junho 1984 - dezembro 1996.

VARIÁVEL	CATEGORIA	Sítio da recaída			P*
		Local (%)	Sistêmica (%)	Local + sistêmica (%)	
Quimioterapia	Sem ifosf.	09(29,0)	14(45,0)	08(26,0)	0,065
	Com ifosf.	00(00)	05(55,5)	04(44,5)	
Tratamento Local	Cirurgia	04(19,0)	10(47,6)	07(33,4)	0,706
	RxT**	01(12,5)	05(62,5)	02(25,0)	
	Cirur. + RxT**	04(36,4)	04(36,4)	03(27,2)	

\*Teste de associação pelo quiquadrado

\*\*RxT : radioterapia

Excluído desta análise 12 pacientes que apresentaram progressão de doença

### 5.2.5- Óbito

Na tabela 11 encontra-se a análise da associação do óbito com as diferentes variáveis. Nesta análise foram excluídos os 6 pacientes, cuja a causa da morte não foi tumor de Ewing. As variáveis que mostraram associação estatisticamente significativa com o óbito foram nível sérico de DHL elevado, metastases ao diagnóstico, ausência de resposta clínica a quimioterapia e resposta histológica pobre após quimioterapia neoadjuvante (Tabela 11).

O sexo, idade, intervalo de tempo entre os sintomas e o diagnóstico, sítio do tumor primário, esquema quimioterápico utilizado, tipo de tratamento local (cirurgia, radioterapia ou ambos) não demonstraram associação com a presença de óbito (Tabela 11).



**Tabela 11-** Associação do óbito com as variáveis do estudo. Hospital do Câncer – SP, junho 1984 - dezembro 1996.

VARIÁVEL	CATEGORIA	N <sup>o</sup>	N <sup>o</sup> Óbitos	% Óbito	P*
Sexo	Masculino	51	24	47,0	1,00
	Feminino	48	23	47,9	
Idade	≤ 10 anos	40	18	45,0	0,838
	> 10 anos	59	29	49,1	
Tempo de Sintomas	≤ 4 meses	51	23	45,1	0,455
	> 4 meses	37	18	48,6	
DHL	≤370U/L	51	19	37,2	<0,001
	> 370U/L	16	14	87,5	
Sítio primário	Extremidade	54	25	46,3	0,955
	Pélvico	24	12	50,0	
	Axial	21	10	47,6	
Metástase	Não	67	26	38,8	0,018
	Sim	32	21	65,6	
Quimioterapia	Sem ifosf.	67	32	47,7	0,352
	Com ifosf.	29	09	31,0	
Resp. Clínica	Sim	75	26	34,7	<0,001
	Não	17	17	100,0	
Tratam. Local	Cirurgia	52	19	36,5	0,468
	RxT**	16	07	43,7	
	Cirurgia+RxT	19	10	52,6	
Resp. histológica	Boa	34	07	20,6	0,004
	Pobre	17	11	64,7	

\*Teste de associação pelo qui-quadrado

\*\*RxT : radioterapia

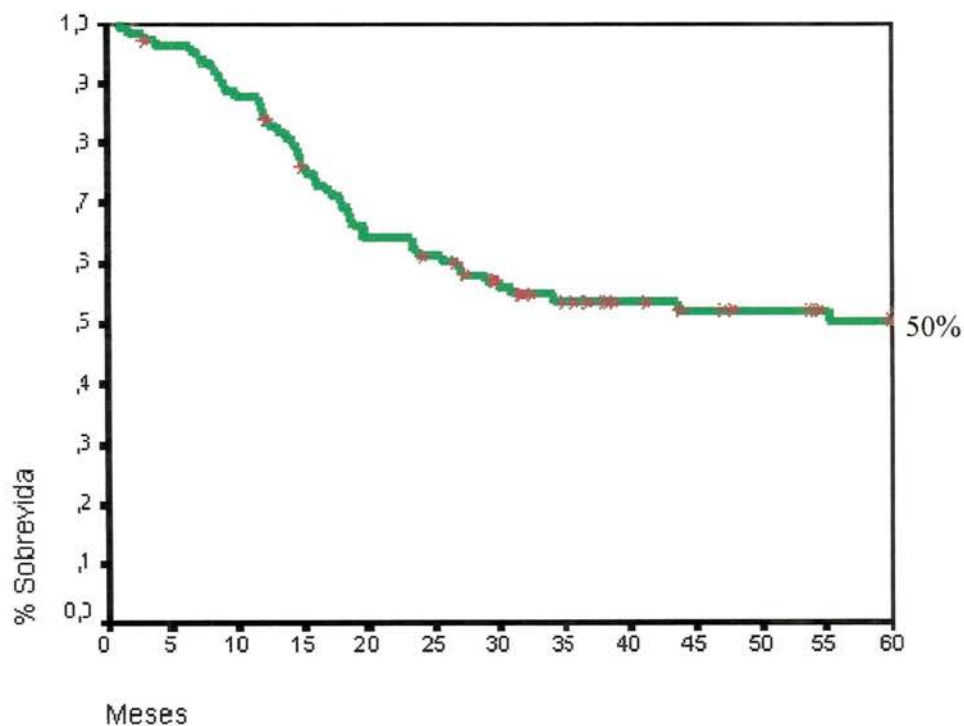
Foram excluídos dessa análise 6 que morreram por outras causas.

## 4.9- ANÁLISE DE SOBREVIDA

### 4.9.1. – Sobrevida global

A média e a mediana do seguimento foram de 99 e 91 meses, respectivamente. Para os pacientes vivos o tempo de acompanhamento variou de 45 a 180 meses. A probabilidade de sobrevida após 60 meses para todos os pacientes foi de 50% (Figura 3)

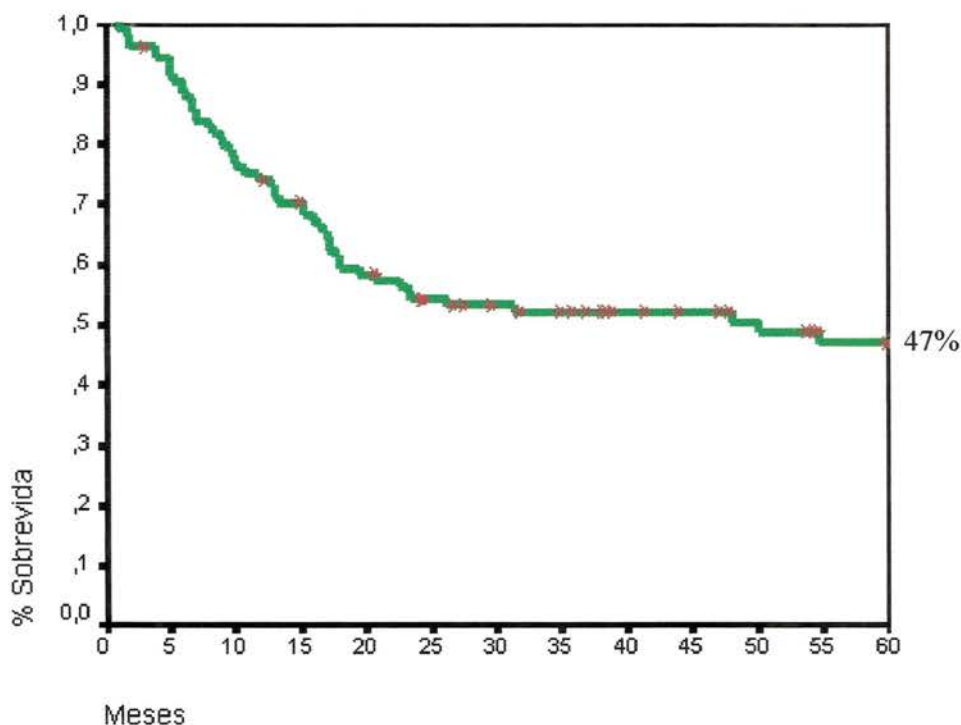
**Figura 3-** Probabilidade de sobrevida global – método de Kaplan-Meier. Hospital do Câncer – SP, junho 1984 - dezembro 1996.



#### 4.9.2- Sobrevida livre de eventos

A probabilidade de sobrevida livre de eventos após 60 meses foi 47% (figura 4).

**Figura 4-** Probabilidade acumulada de sobrevida livre de eventos. Hospital do Câncer – SP, junho 1984- dezembro 1996.



#### 4.9.1.3-Probabilidade de sobrevida específica de acordo com as variáveis.

A tabela 12 mostra os resultados da análise de sobrevida específica pelo método de Kaplan-Meier, para cada uma das variáveis. Nesta análise foram excluídos, para todas as variáveis, os 6 pacientes em que a causa do óbito não estava diretamente relacionada com a evolução do tumor de Ewing. Para análise da sobrevida de acordo com o tipo de tratamento utilizado para o

controle local, foram excluídos da análise, além dos 6 pacientes já citados, os 12 pacientes que apresentaram progressão de doença durante a quimioterapia neoadjuvante, e portanto, não puderam ser submetidos aos procedimentos para controle do tumor primário.

Houve diferença estatisticamente significativa entre as probabilidades de sobrevida acumulada segundo nível sérico de DHL, presença ou não de metástase no momento do diagnóstico, resposta clínica ao tratamento quimioterápico e grau de necrose tumoral

Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as probabilidades de sobrevida dos pacientes que tinham metástases pulmonares, ósseas ou a combinação de ambas. (Figuras 5).

A Figura 6 mostra a sobrevida dos pacientes segundo a combinação entre a presença de metástase e o nível sérico de DHL. Para esta análise os pacientes foram divididos em quatro grupos. No primeiro grupo estavam os pacientes sem metástases e com DHL inferior a 360U/L, a sobrevida em 5 anos deste grupo foi 59%. No segundo grupo estavam os pacientes com metástases e nível baixo de DHL, que tiveram sobrevida em 5 anos de 49%. O terceiro grupo foi constituído de pacientes sem metástases com DHL sérico superior 370U/L, estes tiveram sobrevida igual a 25%. No quarto grupo, composto pelos pacientes metastáticos e com DHL elevado, a sobrevida em 5 anos foi 0% ( $p < 0,001$ ).

Entre os pacientes metastáticos, não foi encontrada diferença estatística da sobrevida dos que receberam ifosfamida (37%), quando comparada com a



sobrevida dos pacientes que não receberam tratamento quimioterápico contendo ifosfamida (29%) ( $p= 0,358$ ) (figura 7).

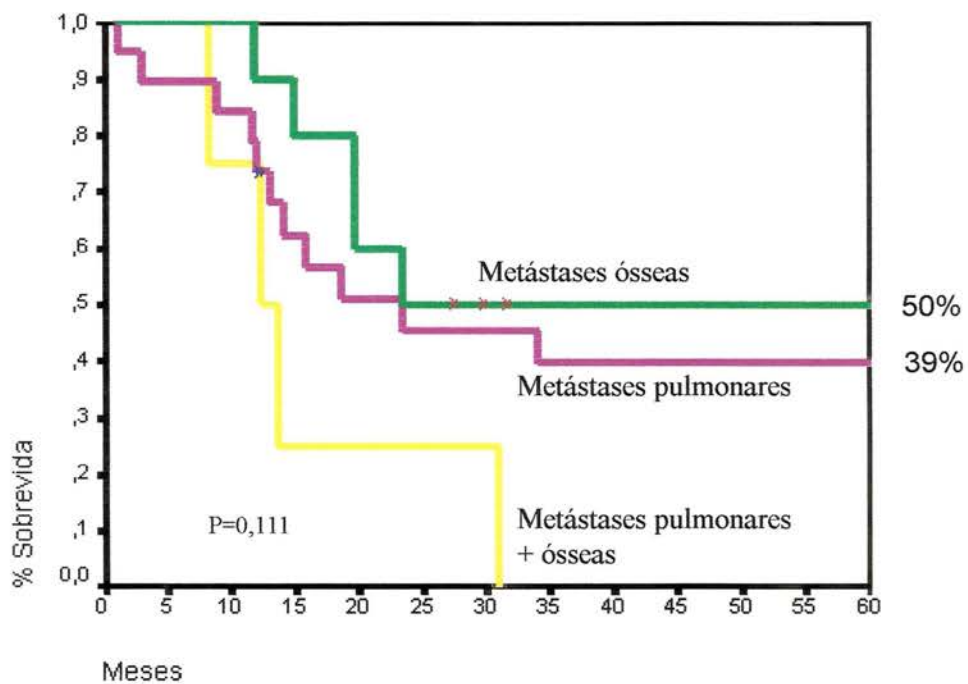
**Tabela 12-** Probabilidade de sobrevida acumulada após 60 meses de acordo com as variáveis estudadas. Hospital do Câncer – SP, junho 1984- dezembro 1996.

VARIÁVEIS	CATEGORIAS	PROBABILIDADE SOBREVIDA ACUMULADA 60 MESES (%)	p*
Sexo	Masculino	52	0,741
	Feminino	49	
Idade	≤ 10 anos	52	0,641
	> 10 anos	50	
Tempo dos sintomas	≤ 4 meses	53	0,674
	> 4 meses	49	
Sítio primário	Extremidade	52	0,895
	Pélvico	49	
	Axial	37	
DHL	≤ 370 U/L	59	<i>&lt;0,001</i>
	> 370U/L	12	
Metástases	Presentes	35	<i>0,012</i>
	Ausentes	57	
Quimioterapia	Sem ifosfamida	49	0,850
	Com ifosfamida	58	
Resposta clínica	Presente	62	<i>&lt;0,001</i>
	Ausente	00	
Tratamento local**	Cirurgia	61	0,337
	Radioterapia	44	
	Cirurgia+Radioterapia	52	
Resposta histológica	Boa	74	<i>0,002</i>
	Pobre	41	

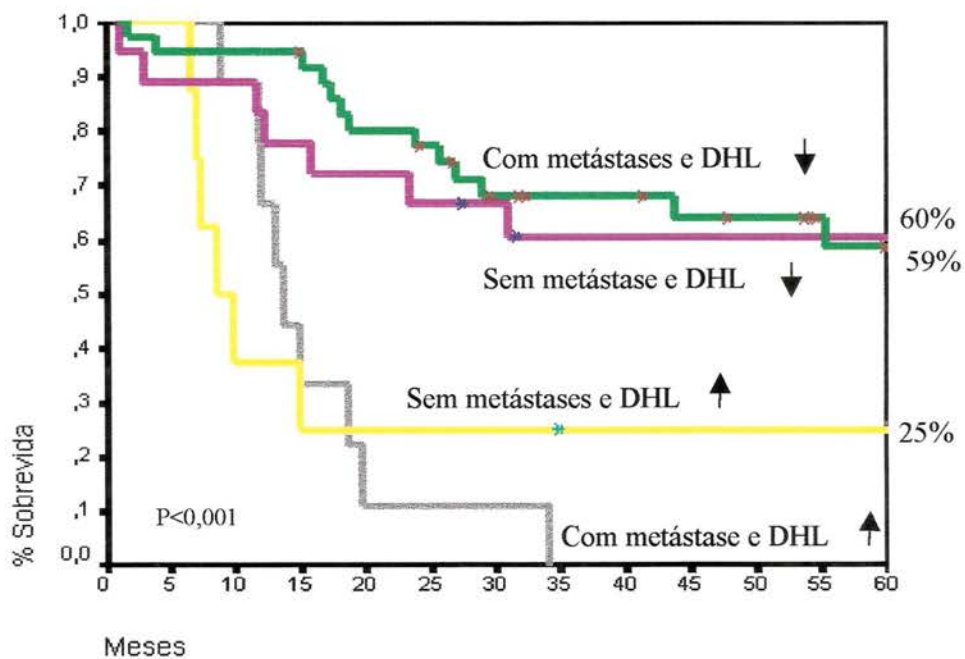
\*Log rank

\*\*Excluído 12 pacientes que tiveram progressão de doença

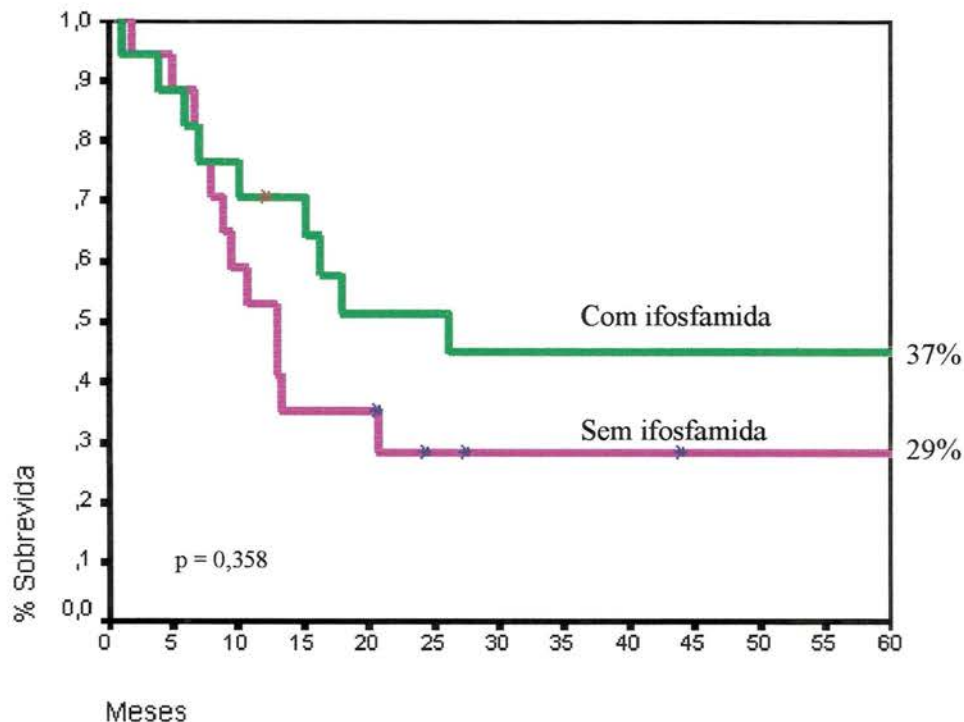
**Figura 5-** Probabilidade de sobrevida específica de acordo com presença de metástases. Hospital do Câncer – SP, junho 1984- dezembro 1996.



**Figura 6-** Probabilidade de sobrevida específica em 5 anos de acordo com as variáveis DHL e metástase. Hospital do Câncer – SP, junho 1984- dezembro 1996.



**Figura 7-** Probabilidade de sobrevida específica para os pacientes metastáticos, de acordo com a quimioterapia. Hospital do Câncer – SP, junho 1984- dezembro 1996.

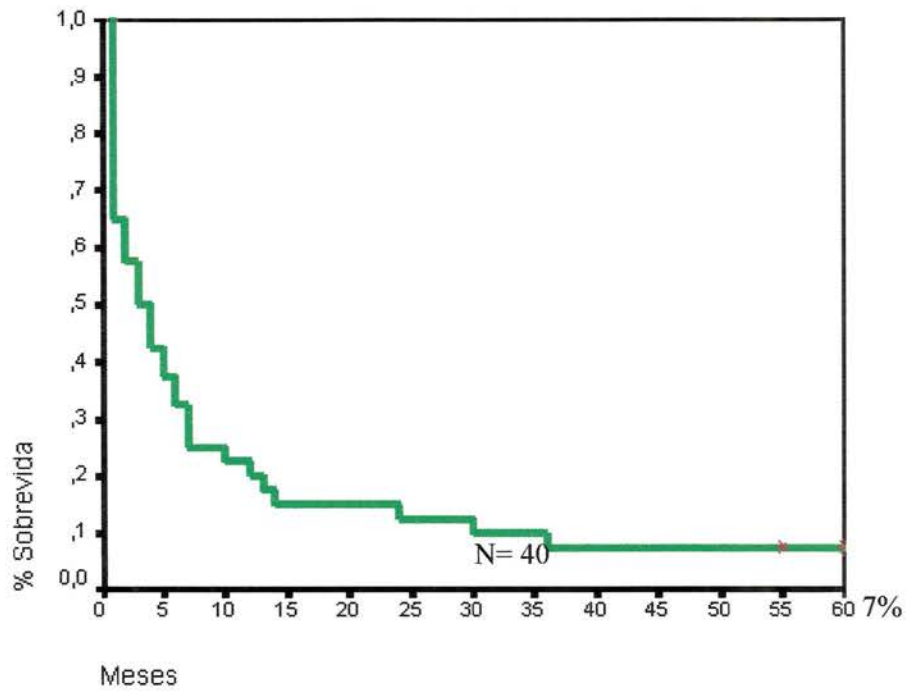


#### 4.9.1.4-Sobrevida dos pacientes que recaíram.

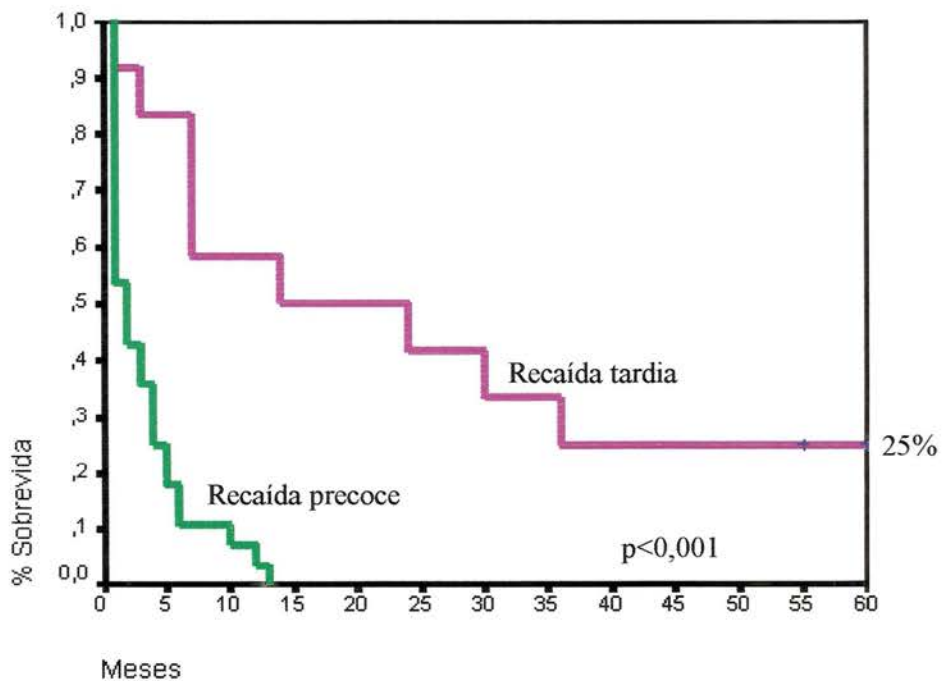
Como se pode observar na Figura 8, a sobrevida após 60 meses para os pacientes que recaíram foi de 7% após a recaída. Todos aqueles que tiveram recaída precoce morreram em até 5 anos após a recaída, enquanto que aqueles com recaída tardia tiveram sobrevida em 5 anos de 25% após a recaída ( $p < 0,001$ ) (figura 9). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as probabilidades de sobrevida após a recaída dos pacientes com recaída local, sistêmica ou com a combinação de ambas (figura 10).



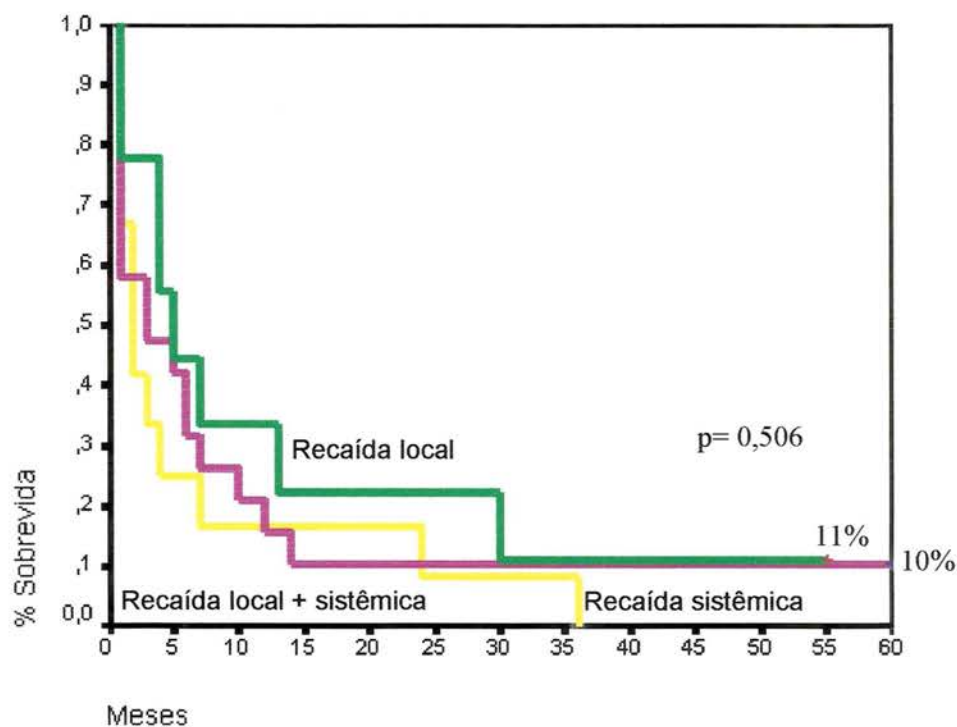
**Figura 8-** Probabilidade de sobrevivência acumulada dos pacientes após a recaída. Hospital do Câncer – SP, junho 1984- dezembro 1996.



**Figura 9-** Probabilidade de sobrevivência específica dos pacientes que recaíram de acordo com tempo decorrido entre o diagnóstico e a recaída. Hospital do Câncer – SP, junho 1984- dezembro 1996.



**Figura 10-** Probabilidade de sobrevida específica dos pacientes que recaíram de acordo com local da recaída. Hospital do Câncer – SP, junho 1984- dezembro 1996.



## 4.10- FATORES DE PROGNÓSTICO

### 4.10.1-Análise univariada

A análise univariada pelo método de Cox (tabela 13), mostrou que as variáveis sexo, idade, intervalo de tempo entre o início dos sintomas e diagnóstico, sítio do tumor primário, esquema quimioterápico empregado e tipo de tratamento do tumor local não foram fatores de prognóstico estatisticamente significativos.

Nível sérico de DHL ao diagnóstico e resposta clínica ao tratamento quimioterápico foram as variáveis mais significativas ( $p < 0,001$ ). Os pacientes que apresentavam níveis de DHL superior a 370U/L, tiveram risco de óbito 4,4 vezes maior quando comparados com aquele que tiveram níveis séricos de DHL inferior a 370U/L. Os pacientes que não demonstraram resposta clínica ao tratamento tiveram risco de óbito 8,4 vezes maior que aqueles que apresentaram resposta clínica

Em relação ao grau de necrose tumoral, os pacientes com grau I e II tiveram risco de óbito 1,65 vezes maior que aquele com grau de necrose III e IV ( $p = 0,008$ ).

Os pacientes que tinham metástases detectáveis no momento do diagnóstico apresentaram risco de óbito 1,2 vezes maior, quando comparados aos que não tinham evidências de metástases ( $p = 0,014$ ).

**Tabela 13-** Análise univariada (Cox). Hospital do Câncer – SP, junho 1984- dezembro 1996.

VARIÁVEL	CATEGORIA	HR <sub>b</sub> *	IC 95%**	P***
Sexo	Feminino	1,00		0,837
	Masculino	1,05	0,61-1,81	
Idade	≤ 10 anos	1,00		0,216
	> 10 anos	1,43	0,81-2,53	
Tempo de sintomas	≤ 4 meses	1,00		0,994
	> 4 meses	1,01	0,54-1,85	
DHL	≤ 370U/L	1,00		<0,001
	> 370U/L	4,40	2,25-8,62	
Metástase	Ausente	1,00		0,014
	Presente	1,20	1,15-3,45	
Sítio primário	Extremidade	1,00		0,781
	Pélvico	1,18	0,61-2,29	
	Axial	1,24	0,62-2,46	
Esquema quimioterápico	Com ifosfamida	1,0		0,665
	Sem ifosfamida	1,21	0,46-1,63	
Resposta clínica	Presente	1,00		<0,001
	Ausente	8,40	0,04-0,15	
Tratamento local <sup>†</sup>	Cirurgia	1,00		0,344
	Radioterapia	1,40	0,59-3,74	
	Cirurgia+RxT <sup>#</sup>	1,74	0,80-3,76	
Resposta histológica	Boa	1,00	0,090,58	0,008
	Pobre	1,65		

\*HR<sub>b</sub>: Razão de risco bruta

\*\*IC: Intervalo de confiança

\*\*\* Likelihood ratio

<sup>†</sup>Excluído 12 pacientes que tiveram progressão de doença

<sup>#</sup> RxT : Radioterapia



#### 4.10.2 Análise múltipla.

Na análise múltipla, utilizando o modelo de Cox, relacionou-se as variáveis que foram estatisticamente significativas na análise univariada. Na análise conjunta apenas ausência de resposta clínica a quimioterapia e nível de DHL sérico elevado ao diagnóstico, foram as variáveis que mostraram valor prognóstico independente das demais (Tabela 14).

O risco ajustado de óbito para pacientes com nível de DHL elevado ao diagnóstico foi 2,2 vezes maior ( $p = 0,003$ ), e para pacientes que não apresentaram resposta clínica a quimioterapia foi de 11,3 vezes ( $<0,001$ ).

**Tabela 14-** Análise múltipla (COX). Hospital do Câncer – SP, junho 1984-dezembro 1996.

VARIÁVEL	HR <sub>aj</sub> *	IC <sub>95%</sub> **	P***
DHL > 370 U/L	2,2	1,43-6,26	0,003
Ausência de resposta clínica	11,3	4,87-26,22	<0,001
Presença de metástases	1,7	0,80-3,64	0,160
Resposta histológica pobre (I ou II)	1,6	0,12-4,15	0,331

\*HR<sub>aj</sub>: Razão de risco

\*\*IC<sub>95%</sub>: Intervalo de confiança

\*\*\* Likelihood ratio



## 6- DISCUSSÃO

## 6. DISCUSSÃO

O prognóstico das crianças portadoras de doenças oncológicas tem melhorado consideravelmente nas últimas décadas. Isto se deve principalmente a abordagem multidisciplinar no tratamento dessas neoplasias. Atualmente o tratamento da criança portadora de câncer está altamente especializado e integrado. A equipe multidisciplinar realiza um tratamento em conjunto, utilizando os esquemas quimioterápicos mais modernos e eficazes, técnicas cirúrgicas mais aperfeiçoadas e radioterapia mais efetiva e com indicações precisas. Entretanto o sucesso do prognóstico destes pacientes não depende somente do tratamento da doença, mas também do adequado diagnóstico e estadiamento, através de técnicas cada vez mais acuradas, assim como dos avanços obtidos no tratamento de suporte, que envolve a atuação de diversos profissionais.

Os resultados obtidos com o tratamento dos pacientes portadores de tumor de Ewing, fazem com que esta doença seja um dos exemplos de sucesso conseqüente a abordagem multidisciplinar das neoplasias oncológicas das crianças e adolescentes. Antes da década de 70 o tratamento dos pacientes com tumor de Ewing era feito exclusivamente com radioterapia, e a sobrevida estava em torno de 5 a 10%. A principal causa desta sobrevida baixa era a grande freqüência de recaída sistêmica, mesmo nos casos em que controle do tumor primário era adequado. Na década de 70 esta doença passou a ser considerada sistêmica, e agentes quimioterápicos foram introduzidos na



terapêutica (**CRAFT et al. 1997; WINKS et al. 1986**). Além disso, importantes avanços nas técnicas cirúrgicas, possibilitam ressecção tumoral completa com preservação do membro. Este progresso no tratamento do tumor de Ewing é um dos principais responsáveis pela melhora da qualidade de vida destes pacientes e da sobrevida livre de doença, cujas taxas atuais encontram-se em torno de 50 a 60% (**CRAFT et al. 1997; COTTERILL et al. 2000**). Além disso, os avanços nos métodos de diagnóstico por imagem, histopatológico e molecular têm possibilitado o estadiamento mais preciso dos pacientes, permitindo determinar de forma mais eficaz os fatores que podem influenciar o prognóstico.

A utilização de esquemas quimioterápicos mais agressivos, tem sido um dos principais fatores que colaboraram para a melhoria da sobrevida dos pacientes com tumor de Ewing, entretanto isso também resultou em maior toxicidade e maior custo do tratamento. Com o objetivo de minimizar os efeitos colaterais, os atuais protocolos de tratamento de pacientes com tumor de Ewing, estão direcionando o tratamento mais agressivo para o grupo de pacientes com fatores de pior prognóstico, reduzindo a toxicidade do tratamento dos pacientes de melhor prognóstico (**AHRENS et al. 1999; MEYERS et al 2001; SPUNT et al. 2001**).

Este estudo teve como principal objetivo, determinar os fatores que influenciaram o prognóstico dos pacientes com tumor de Ewing admitidos no Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer, em um período de 12



anos, no qual se iniciou um protocolo terapêutico multidisciplinar com esquemas quimioterápicos definidos, e normais para indicação de cirurgia e radioterapia.

Apesar das evidências da origem neural dos tumores da família Ewing, o termo sarcoma de Ewing ainda é largamente empregado, pois se tornou consagrado pelo uso. Em nosso estudo optamos por usar a denominação tumor de Ewing, por acreditarmos que é o termo mais correto.

O tumor de Ewing ósseo corresponde à cerca de 87% dos tumores classificados como Família dos Tumores de Ewing. Outros integrantes dessa família são o tumor de Ewing extra-ósseo (8%) e o PNET (5%). Muitas vezes não é possível distinguir com exatidão entre tumor Ewing ósseo e extra-ósseo, uma vez que tumores primários de osso têm com freqüência comprometimento de partes moles e vice-versa. Em nosso trabalho foram analisados somente os casos em que o tumor foi considerado como primário do osso (**HOROWITZ et al. 1997**).

Como na maioria das publicações sobre tumor de Ewing, os resultados deste estudo demonstram um discreto predomínio do sexo masculino sobre o feminino, e maior freqüência de pacientes na segunda década de vida. A média e mediana de idade podem variar de uma série para outra, pois em alguns estudos são analisados pacientes até 30 anos de idade, em outros são estudados todos os pacientes com tumor de Ewing independente da idade ao diagnóstico, e outros estudam apenas os pacientes da faixa etária pediátrica. A relação entre idade e incidência do tumor de Ewing, tem sido relacionada com estirão de crescimento. **FRAUMENI (1967)**, demonstrou em um estudo

epidemiológico, que pacientes com tumor de Ewing apresentavam estatura maior que a do grupo controles.

Os estudos sobre tumor de Ewing descrevem um predomínio da incidência em pessoas da raça branca, com uma incidência extremamente baixa entre os negros e asiáticos. Não se sabe a causa da ocorrência desigual do tumor de Ewing entre as raças, mas parece não estar relacionada com o ambiente, pois a imigração para outros sítios geográficos ou outras populações não altera a especificidade racial do tumor de Ewing. Oitenta e nove por cento dos nossos pacientes foram considerados brancos. Esta informação sobre a etnia foi obtida do prontuário dos pacientes, entretanto, sabe-se que devido à diversidade étnica existente no Brasil é difícil definir com exatidão entre pacientes brancos e não brancos.

Com relação aos sinais e sintomas iniciais em pacientes com tumor de Ewing, os nossos resultados se assemelham aos de **WIDHE e WIDHE (2000)**, que evidenciaram a dor como a manifestação clínica mais freqüente nesses pacientes. No estudo de **WIDHE e WIDHE (2000)**, a dor regional como queixa única foi motivo de procura do atendimento médico em 72% dos pacientes com tumor de Ewing, enquanto que dor associada à massa palpável fez o paciente procurar atendimento médico em 15% dos casos e massa palpável como manifestação exclusiva em 11%. Nossos resultados também demonstraram a importância da tumoração local como primeira manifestação clínica, visto que quase um terço dos nossos pacientes (29,5%) apresentavam massa palpável como a manifestação clínica que levou o paciente a procurar atendimento

médico. Estes resultados ressaltam a importância da valorização dos sintomas do paciente, assim como do exame físico médico, na tentativa de aumentar a precocidade do diagnóstico.

O tumor de Ewing é descrito como um dos tumores malignos da infância, que está mais frequentemente relacionado ao diagnóstico tardio. No estudo de **POLLOCK et al. (1991)**, os pacientes com diagnóstico de tumor de Ewing foram os que tiveram maior média do intervalo de tempo entre os sintomas e o diagnóstico (4,8 meses), seguido pelos portadores de doença de Hodgkin (3,2 meses) e de osteossarcoma (2,7 meses).

Com relação ao tempo decorrido entre o início dos primeiros sintomas até o diagnóstico de tumor de Ewing, nossos resultados foram semelhantes aos descritos na literatura internacional. A média deste tempo entre os nossos pacientes foi de 4 meses. **POLLOCK et al. (1991)** descreveram a média de 4,8 meses. Na publicação de **NESBIT et al (1990)**, 48% dos pacientes com tumor de Ewing tiveram atraso de diagnóstico maior que 3 meses, 32% tiveram entre 1 e 3 meses e em apenas 20% o atraso de diagnóstico foi inferior a 1 mês. **BACCI et al. (1999a)**, em seu estudo sobre atraso no diagnóstico de pacientes portadores de tumor de Ewing, 40% desses pacientes tiveram atraso de diagnóstico superior a 4 meses, 32% entre 2 e 4 meses e 28% menor que 2 meses. Outro estudo que analisou o tempo decorrido entre os primeiros sintomas e o diagnóstico em tumor de Ewing foi o de **FERRARI et al. (2001)**, no qual 75% dos pacientes tiveram esse tempo superior a 2 meses e 25% inferior ou igual a 2 meses.



Os tumores pélvicos são associados com pior prognóstico, com tumores volumosos e com maior frequência de metástases. **COTTERILL et al. (2000)**, estudando 975 pacientes com tumor de Ewing observaram maior proporção de tumores volumosos e metastático em pacientes que tinham como sítio primário a região pélvica. **BACCI et al. (2000b)**, descreveram sobrevida maior para os pacientes com tumores de extremidade (60,6%), e sobrevida menor para os que tinham tumor em região pélvica/sacral (47,6%). Por outro lado sabe-se que tumores pélvicos que são ressecados completamente com margens cirúrgicas sem comprometimento neoplásico, têm prognóstico melhor que aqueles tratados com quimioterapia e radioterapia. **KAWAI et al. (1998)** estudando pacientes com tumores pélvicos, descreveram como fator de prognóstico mais importante a margem cirúrgica adequada.

Na análise dos nossos pacientes, o sítio do tumor primário não teve impacto na sobrevida. Não foi evidenciada diferença estatisticamente significativa entre pacientes com tumor pélvico e outros sítios, em relação à presença de DHL elevado ao diagnóstico, a resposta clínica ao tratamento quimioterápico e a resposta histológica. Entretanto os pacientes com tumor primário na região pélvica tiveram significativamente maior incidência de metástases quando comparados com tumores de outras localizações ( $p=0,048$ ). Mesmo apresentando alta frequência de metástases, os pacientes com tumor em região pélvica, não apresentaram pior prognóstico na análise uni e multivariada. Este achado, provavelmente, deve-se ao fato de que 11 (44%) dos 25 pacientes com tumor pélvico foram submetidos à cirurgia com ressecção



completa do tumor primário, o que possivelmente tenha melhorado o prognóstico deste grupo de pacientes. Esta freqüência de cirurgia de tumores pélvicos, que classicamente são de difícil abordagem cirúrgica, foi possível por terem sido realizadas em centro de referência em tratamento oncológico, por cirurgiões especializados e experientes.

No presente estudo encontramos uma incidência de metástases mais alta do que a descrita pela literatura. Enquanto a maioria das publicações descreve que cerca de 20 a 25% dos pacientes com tumor de Ewing apresentam metástases ao diagnóstico, nossos resultados mostraram que 32% dos nossos pacientes tinham metástases detectáveis ao diagnóstico. Outra diferença com os resultados descritos pela literatura, é a alta freqüência do acometimento ósseo em nosso estudo. Em nossa série, 22 dos 34 pacientes com metástases foram considerados como portadores de comprometimento ósseo, enquanto que 14 tinham envolvimento pulmonar pela doença. Esse resultado difere da literatura, que descreve os pulmões como sítio metastático mais freqüente em pacientes com tumor de Ewing.

Para considerarmos envolvimento ósseo à distância do tumor primário, nos baseamos nos resultados descritos nos laudos da cintilografia óssea, que estavam anexados no prontuário dos pacientes. Esse método, provavelmente, nos fez classificar como metástases ósseas mais casos do que realmente possam ter ocorrido. Sabe-se que nos casos onde a cintilografia óssea é duvidosa para demonstrar a presença de metástases ósseas, exames radiológicos e biópsia devem ser indicados para confirmar ou não o

envolvimento ósseo à distância. Como o nosso estudo trata-se de uma análise retrospectiva, foi impossível a reavaliação dos exames de imagem, sendo que o laudo dos mesmos foi o único parâmetro para considerarmos cada caso como metastático ou não. Além disso, outro fator que pode explicar a alta frequência de metástases ósseas nos nossos pacientes, é a variabilidade entre observadores que pode existir durante um período de 12 anos.

A presença de metástases no momento do diagnóstico dos pacientes portadores de tumor de Ewing, em nosso estudo, representou um fator de prognóstico na análise univariada, entretanto, quando análise multivariada foi realizada, não mostrou ser um fator de prognóstico independente. A presença de metástase não foi o fator de prognóstico mais importante, como na maioria das publicações, provavelmente, porque alguns pacientes que não eram metastáticos e foram considerados como portadores de metástases ósseas, hipoteticamente, podem ter melhorado a sobrevida do grupo de pacientes que foram analisados como metastáticos.

Os fatores de prognóstico bem definidos pela literatura são presença ou ausência de metástases ao diagnóstico, sítio do tumor primário e volume tumoral. Em nossa série os fatores de prognóstico mais importantes foram nível sérico de DHL no momento do diagnóstico e resposta clínica a quimioterapia neoadjuvante.

**OBERLIN et al. (1985 e 1992)** descreveram a resposta clínica ao tratamento quimioterápico como um dos principais fatores preditores do prognóstico de pacientes portadores de tumor de Ewing. Em nosso estudo, a

resposta clínica a quimioterapia foi um parâmetro relacionado com a melhoria dos sintomas relatados pelo paciente e do exame físico observado pelo médico após a terapia neoadjuvante. Esse parâmetro não foi baseado em nenhum exame específico, por isso poderia ser considerado como subjetivo, visto que pode apresentar variabilidade de acordo com o examinador. Entretanto foi um fator que se mostrou altamente significativo na análise uni e multivariada. Esse achado sugere que a valorização dos sintomas do paciente e o acompanhamento médico com exame físico, são de fundamental importância, pois representa um fator que é capaz de predizer o prognóstico de pacientes com tumor de Ewing.

O nível sérico de DHL no momento do diagnóstico é um fator de prognóstico descrito em muitos estudos sobre tumor de Ewing. A primeira evidencia do DHL sérico como fator de prognóstico foi publicada em **1975 por BRERETON et al. e POMEROY e JOHNSON (1975)** que descreveram maior risco de desenvolvimento de metástases em pacientes com DHL elevado. **GLAUBIGER et al. (1981)** estudando 117 pacientes com tumor de Ewing, observaram que pacientes com nível de DHL normal tinham probabilidade de sobrevida livre de doença mais alta que os que tinham DHL sérico elevado. **BACCI et al. (1985 e 1988)** em seus estudos publicados também descreveram o nível sérico de DHL como fator de prognóstico independente em pacientes com tumor de Ewing. Recentemente **COTTERILL et al. (2000)** mostraram uma associação estatisticamente significativa, entre DHL e sobrevida livre de doença em pacientes com tumor de Ewing.



Em nosso estudo o nível de DHL, mensurado no momento do diagnóstico, foi um fator de prognóstico estatisticamente significativo e independente. O DHL sérico é um parâmetro altamente objetivo e é um indicativo do prognóstico dos pacientes com tumor de Ewing. Indiretamente o nível sérico de DHL indica extensão e/ou agressividade da doença, estando relacionado à duplicação celular.

**BACCI et al. (1999b)** encontram uma frequência significativamente maior de DHL elevado em pacientes metastáticos quando comparados aos pacientes sem metástases (65% vs 41%;  $P < 0,001$ ). **FERRARI et al. (2001)** também correlacionaram presença de metástases com nível sérico elevado de DHL, encontrando um risco quatro vezes maior para metástases quando o paciente apresentava altos níveis de DHL no momento do diagnóstico ( $P < 0,001$ ). Em nossa análise não encontramos associação do nível de DHL com sítio do tumor primário e com a presença de metástases. Como podemos observar na figura 7, a sobrevida dos pacientes com DHL menor ou igual a 370U/L foi significativamente superior a dos pacientes com níveis elevados de DHL, independentemente da presença ou não de metástases. Os pacientes que tinham DHL elevado tiveram resposta clínica significativamente pior que aqueles que tinham DHL igual ou inferior a 370U/L. Encontramos maior frequência de recaída no grupo de pacientes com DHL elevado.

Em nosso estudo o nível sérico de DHL, possivelmente, representa o fator mais fiel relacionado com a extensão da doença ao diagnóstico. Uma vez que não foi possível analisarmos o volume tumoral, pois o mesmo não se



encontrava disponível no prontuário dos pacientes, e como já mencionamos, o estadiamento dos pacientes pode não ter representado um fator fiel no nosso grupo de estudo.

A detecção laboratorial do nível sérico de DHL é um exame simples, de fácil execução e de baixo custo. Sabemos que em países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil, é importante que a eficiência de um determinado método para diagnóstico e/ou predição de prognóstico, esteja associada a um custo menos oneroso possível. A análise do nível sérico de DHL é um método capaz de ser realizado, para predizer o prognóstico dos pacientes com tumor de Ewing, até mesmo nos estados mais pobres do território nacional. Por outro lado, exames como tomografia computadorizada e cintilografia óssea, que são métodos caros e necessitam de especialistas qualificados para sua execução e interpretação, não fazem parte da realidade de muitos dos estados brasileiros.

Uma dificuldade da avaliação do DHL sérico como fator de prognóstico, em um estudo retrospectivo, foi o fato de não dispormos da informação desse exame em todos os prontuários dos pacientes com tumor de Ewing estudados. Dos 105 pacientes analisados em nosso estudo, apenas em 72 tivemos a informação a respeito do nível sérico de DHL no momento do diagnóstico. Entretanto nesses 72 casos analisados estatisticamente, o DHL foi altamente associado com recaída, óbito, sobrevida e quando comparado aos outros fatores se mostrou estatisticamente independente.

Os nossos resultados, assim com os descritos por **LUKSCH et al. (1999)**, sugerem que a dosagem do DHL sanguíneo pode ser útil como

marcador prognóstico capaz de identificar diferentes grupos de riscos e, possivelmente, direcionar o tratamento mais agressivo para os pacientes com DHL elevado. É possível que o DHL possa também ser um marcador de atividade de doença em tumor de Ewing. **BRITO (1991)**, estudando o papel do nível de DHL sérico em diversas neoplasias malignas de crianças e adolescentes, não demonstrou diferença da sobrevida livre de doença em relação ao nível DHL nos 11 pacientes com tumor de Ewing estudados. Entretanto, **BRITO (1991)** demonstrou que no momento da recidiva os pacientes apresentaram DHL significativamente mais elevado. Com o objetivo de confirmar o papel do DHL como marcador de atividade de doença em pacientes com tumor de Ewing, seria necessário dosar o nível de DHL sérico nas diversas fases do tratamento, com posterior associação entre os níveis de DHL encontrados e atividade de doença.

Em nossa série a sobrevida global em 5 anos foi igual a 50%, a sobrevida livre de eventos foi 47% e a sobrevida dos pacientes com doença localizada 57%. Estes resultados são comparáveis aos publicados por autores de países latino-americanos. Em um estudo brasileiro, **ALMEIDA (2000)**, analisando 20 pacientes com tumor de Ewing, descreveu sobrevida global de 78%, sobrevida livre de eventos de 53%. Nesse estudo de **ALMEIDA (2000)** o tempo médio de observação foi de 33 meses, variando de 64 a 10 meses, o que faz a autora acreditar que com o passar do tempo a curva de sobrevida global tende a se aproximar da curva de sobrevida livre de doença. O estudo chileno descreve, para pacientes com doença localizada, a sobrevida livre de recaída

em 7 anos de 50% e sobrevida global 53% (**VILLARROEL et al. 1997**). No estudo mexicano (**CARDENAS-CARDÓS et al. 1999**) a sobrevida livre de doença em 35 meses para os pacientes sem metástases foi 44%.

Os nossos resultados, em relação a sobrevida de pacientes com tumor de Ewing, também não diferem muito dos resultados publicados internacionalmente por autores de países desenvolvidos. **CRAFT et al. (1998)** observaram sobrevida livre de doença de 62% para os pacientes com doença localizada e 23% para os que apresentavam metástases ao diagnóstico. O estudo italiano publicado por **ROSITO et al. (1999)**, descreve sobrevida global em 3 anos de 85% e sobrevida livre de eventos 77%. No estudo alemão, **AHRENS et al. (1999)**, descreveram, em pacientes com tumor de Ewing localizado, sobrevida global de 68% e sobrevida livre de doença 61%. O estudo cooperativo europeu apresentou a probabilidade de sobrevida livre de recidiva em 10 anos de 55% para os pacientes não metastáticos de 21% para os metastáticos (**COTTERILL et al. 2000**).

A sobrevida que foi encontrada entre os pacientes da nossa série, deve-se ao envolvimento multidisciplinar, através da utilização das três armas terapêuticas (quimioterapia, cirurgia e radioterapia). Com os esquemas quimioterápicos utilizados em nosso estudo, foi possível observar resposta clínica em 81% dos pacientes estudados, resposta histológica boa em 67% dos casos, nos quais tivemos informações sobre o grau de necrose tumoral. O tratamento quimioterápico mostrou pouca toxicidade aguda, sendo a mais freqüente mielotoxicidade. Em apenas 3 pacientes a causa de óbito estava



associada à infecção secundária a depressão medular causada pela quimioterapia.

Alguns estudos têm sugerido que a ifosfamida associada ao etoposide melhora a sobrevida dos pacientes com tumor de Ewing, entretanto não são estudos feitos de forma randômica, e em muitos casos, doses baixas de ciclofosfamida são comparadas com altas doses de ifosfamida, portanto não foi possível confirmar cientificamente esses achados. **(CRAFT et al. 1998; ROSITO et al. 1999; COTTERILL et al. 2000; PAULUSSEN et al. 2001).**

A partir de 1993, os pacientes da nossa análise, que apresentavam metástases e/ou tinham tumor primário em região axial receberam ifosfamida e etoposide, associada ao esquema com VAC (vincristina, adriamicina e ciclofosfamida), que passou a ser utilizado exclusivamente para os pacientes com doença localizada e com tumor primário localizado em extremidade. Não encontramos diferenças na sobrevida dos pacientes metastáticos que receberam ifosfamida (a partir de 1993), quando comparados aos que não receberam (antes de 1993). Quando individualizamos o local das metástases, também não encontramos diferença da sobrevida entre os pacientes que receberam ou não ifosfamida, ou seja, pacientes com metástases pulmonar que receberam ifosfamida não apresentaram sobrevida significativamente diferente que aqueles que não receberam, o mesmo foi encontrado quando analisamos metástases ósseas. Com relação ao local do tumor primário, os pacientes com tumor axial que receberam ifosfamida não tiveram sobrevida significativamente



diferente que os que não receberam esse quimioterápico (dado não descrito nos resultados).

O controle local do tumor primário com cirurgia tem mostrado ser mais eficaz que com radioterapia (**COTTERILL et al. 2000**). É importante salientar que essa melhor sobrevida dos pacientes submetidos à cirurgia, provavelmente, se deve ao fato destes pacientes, freqüentemente, apresentarem tumores menores, localizados em extremidades e de fácil ressecção. Visto que estes tumores são altamente sensíveis à radioterapia, é possível que outros fatores, que não o ato cirúrgico em si, tenha influenciado a melhor sobrevida dos pacientes que foram submetidos ao controle cirúrgico do tumor primário. No presente estudo, a sobrevida dos pacientes que foram submetidos à cirurgia, como tratamento exclusivo do tumor primário, foi superior a dos pacientes que foram submetidos à radioterapia ou a combinação de radioterapia e cirurgia, entretanto essa diferença não foi estatisticamente significativa.

A resposta histológica a terapia neoadjuvante foi determinada através do método de Huvos, que ainda é usado em nosso serviço para os pacientes portados de tumor de Ewing, assim como para os portadores de osteossarcoma. Alguns autores criticam o método de Huvos para avaliação do grau de necrose tumoral em tumor de Ewing, visto que esse modelo foi descrito para osteossarcoma, que apresenta matriz osteoide. O método descrito por **SALZER-KUNTSCHIK et al. (1982)**, foi inicialmente criado para avaliação da resposta histológica em osteossarcoma, mas atualmente também é usado para tumor de Ewing (**AHRENS et al. 1999; PAULUSSEN et al. 2001**). **PICCI et al.**

(1993) descreveram um método para avaliação de necrose tumoral em tumor Ewing, o qual atualmente é empregado em centros como o Instituto Ortopédico Rizzoli na Itália.

A resposta histológica a quimioterapia neoadjuvante é descrita como fator de prognóstico em pacientes com tumor de Ewing. **WUNDER et al. (1998)**, utilizando o método de Huvos para determinar o grau de necrose tumoral, descreveram que a resposta histológica ao tratamento quimioterápico, foi um dos fatores preditores de sobrevida mais importantes nos pacientes com tumor de Ewing localizado. **BACCI et al. (2000b)**, utilizando o método de Picci, descreveram que a resposta histológica foi um fator de prognóstico independente na análise multivariada. **AHRENS et al. (1999)**, não conseguiram demonstrar o valor prognóstico da resposta histológica com o método de Salzer-Kuntschik, o que foi atribuído à curta duração da quimioterapia pré-operatória administrada em seus pacientes. Entre os pacientes submetidos ao procedimento cirúrgico para ressecção do tumor primário em nosso estudo, o grau de necrose tumoral teve significativa associação com recaída e óbito. Encontramos maior frequência de recaída e óbito entre pacientes com grau de Huvos pobre (I e II). Os pacientes com grau de necrose III ou IV apresentaram maior probabilidade de sobrevida em 5 anos. Apesar destes resultados, não foi possível confirmar o valor prognóstico da resposta histológica como fator independente, nem mesmo quando analisamos exclusivamente os pacientes que foram submetidos ao procedimento cirúrgico para controle do tumor primário (dado não descrito nos resultados).

Os nossos dados não mostraram associação entre o grau de necrose tumoral e o sítio do tumor primário. Também não encontramos associação entre a resposta histológica e administração de ifosfamida em pacientes com metástases e/ou com tumor em região axial.

Alguns estudos descrevem a diferenciação neural como um fator de prognóstico na família dos tumores de Ewing (**BACCI et al. 2000a**). Outros estudos, analisando o grau de diferenciação neural, não conseguiram estabelecer associação deste fator com o prognóstico dos pacientes portadores de tumor de Ewing (**TERRIER et al. 1995; PARHAM et al. 1999; PAULUSSEN et al. 2001**). **HENSE et al. (1999)** mostraram, em sua série, que a presença de metástases estava correlacionada com tumores que tinham maior diferenciação neural. Não foi possível correlacionarmos a diferenciação neural com o prognóstico dos nossos pacientes, uma vez que, visando maior uniformidade no grupo estudado, nós excluímos os casos caracterizados histologicamente como PNET, ou seja, tumores com maior grau de diferenciação neural.

A sobrevida dos pacientes com tumor de Ewing após a recaída costuma ser pobre, independente do tratamento de segunda linha empregado. É descrito que pacientes que recaem precocemente, com menos de dois anos do diagnóstico inicial, apresentam probabilidade de sobrevida significativamente pior que os que apresentam recaída a partir de dois anos do diagnóstico (**CRAFT et al. 1998; COTTERILL et al. 2000**). Em recente estudo sobre sobrevida depois de recaída em pacientes com tumor de Ewing do St. Jude Children's Research Hospital, foi descrito que houve melhor prognóstico para



os pacientes que apresentavam recaída tardia ( $\geq$  a 2 anos do diagnóstico) e exclusiva no local primário (**RODRIGUEZ-GALINDO et al. 2002**). Nossos resultados referentes ao momento da recaída se assemelham aos descritos por outros autores. Todos os pacientes da nossa série que recaíram com 2 anos ou menos do diagnóstico morreram em menos de 15 meses após a recaída, enquanto que os que aqueles com recaída tardia tiveram probabilidade de sobrevida em 5 anos igual a 25%. Não encontramos diferença da sobrevida em relação ao local da recaída (recaída local, sistêmica ou combinada), entretanto o número de pacientes em cada grupo de estudo foi muito reduzido, o que dificulta a fidelidade da análise estatística.

Os resultados do nosso estudo demonstraram que os pacientes com tumor de Ewing, submetidos à esquemas com pouca toxicidade, podem apresentar probabilidade de sobrevida semelhante aos pacientes submetidos à esquemas mais agressivos, que são descritos em diversas publicações. Além disso, observamos que a valorização dos sintomas dos pacientes, assim como, o exame físico do médico são fatores clínicos capazes de predizer o prognóstico destes pacientes. Entretanto, o fator de prognóstico objetivo que demonstrou maior influência na sobrevida, como um fator estatisticamente independente, foi a dosagem plasmática de DHL, que é realizada através de exame laboratorial de fácil execução e de baixo custo.





DOUGLAS Simão.



**7-CONCLUSÕES**

## 7 CONCLUSÕES

1 O grupo de estudo foi composto de 105 pacientes com idade entre 1 e 18 anos e mediana de 11 anos. Houve discreto predomínio do sexo masculino. Os pacientes da raça branca representaram a grande maioria deste grupo (89%).

O sítio primário mais freqüente foi a região pélvica seguido pelo fêmur. Trinta e dois por cento desses pacientes apresentavam doença metastática no momento do diagnóstico. O sítio metastático mais freqüente foi o ósseo seguido pelos pulmões.

O controle do tumor primário foi feito através de cirurgia, seguida ou não de radioterapia, em 89% dos pacientes desta análise. Apenas em 3 casos foi evidenciado comprometimento das margens cirúrgicas. A maioria dos pacientes analisados (67%), apresentaram boa resposta histológica (grau de necrose III ou IV de Huvos) à quimioterapia neoadjuvante.

2 A probabilidade de sobrevida acumulada global após 60 meses para todo o grupo foi de 50% e a sobrevida livre de eventos foi de 47%. As variáveis que influenciaram a sobrevida dos pacientes foram nível sérico de DHL, resposta clínica, metástase ao diagnóstico e necrose tumoral.

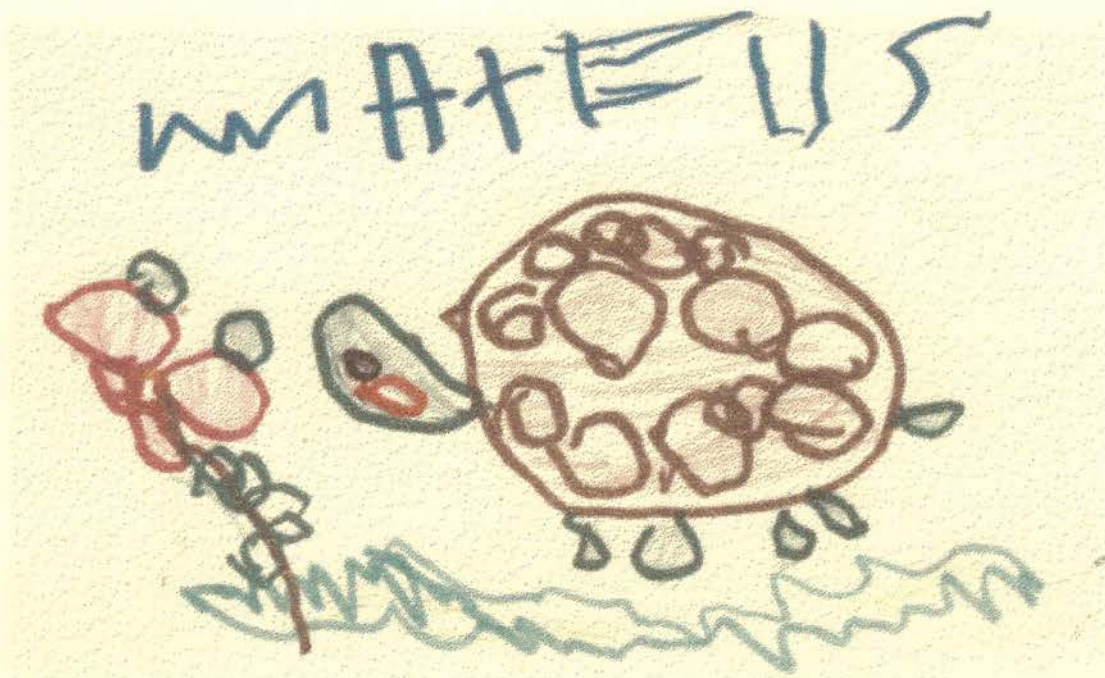
Após a recaída, a sobrevida em 5 anos foi 7%. Os pacientes com recaída tardia tiveram maior probabilidade de sobrevida. O local da recaída não foi um fator capaz de alterar a sobrevida dos pacientes.

3 As variáveis que isoladamente tiveram impacto prognóstico desfavorável foram nível de DHL sérico elevado ao diagnóstico, presença de doença metastática, ausência de resposta clínica à quimioterapia neoadjuvante e resposta histológica pobre nos tumores ressecados cirurgicamente.

Resposta clínica e nível de DHL foram os fatores de prognóstico independentes.

O impacto prognóstico da resposta clínica, demonstra a importância e a sensibilidade do exame físico e da avaliação médica.

Entre os fatores de prognóstico avaliados antes do início do tratamento o nível sérico de DHL foi o mais importante. A dosagem sérica do DHL é realizada através de método simples e econômico, tornando-o factível de avaliação até em centros menos especializados. O nível sérico de DHL no momento do diagnóstico é um fator de prognóstico capaz de estratificar os pacientes com tumor de Ewing de alto e baixo risco para recaída e óbito.



## 8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abudu A, Mangham DC, Reynolds GM, et al. Overexpression of p53 protein in primary Ewing's sarcoma of bone: relationship to tumour stage, response and prognosis. **Br J Cancer** 1999; 79:1185-9.

Ahrens S, Hoffmann C, Jabar S, et al. Evaluation of prognostic factors in a tumor volume-adapted treatment strategy for localized Ewing sarcoma of bone: the CESS 86 experience: Cooperative Ewing Sarcoma Study. **Med Pediatr Oncol** 1999; 32:186-95.

Almeida MTA. **Tratamento combinado do sarcoma de Ewing**. São Paulo; 1995. [Dissertação de Mestrado – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo].

Almeida MTA. **Tratamento combinado do sarcoma de Ewing: análise do protocolo Ewing II-94**. São Paulo; 2000. [Dissertação de Mestrado – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo].

Antoneli CB, da Costa CM, de Camargo B, Sredni ST, Alfer Jr. W, Chojniak R. Primitive neuroectodermal tumor (PNET)/extraosseous Ewing sarcoma of the kidney. **Med Pediatr Oncol** 1998; 30:303-7.

Armengol G, Tarkkanen M, Virolainen M, et al. Recurrent gains of 1q, 8 and 12 in the Ewing family of tumours by comparative genomic hybridization. **Br J Cancer** 1997; 75:1403-9.

Askin FB, Rosai J, Sibley RK, Dehner LP, McAlister WH. Malignant small cell tumor of the thoracopulmonary region in childhood: a distinctive clinicopathologic entity of uncertain histogenesis. **Cancer** 1979; 43:2438-51.

Bacci G, Avella M, McDonald D, Toni A, Orlandi M, Campanacci M. Serum lactate dehydrogenase (LDH) as a tumor marker in Ewing's sarcoma. **Tumori** 1988; 74:649-55.

Bacci G, Capanna R, Orlandi M, et al. Prognostic significance of serum lactic acid dehydrogenase in Ewing's tumor of bone. **Ric Clin Lab** 1985; 15:89-96.

Bacci G, Picci P, Ferrari S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for Ewing's sarcoma of bone: no benefit observed after adding ifosfamide and etoposide to vincristine, actinomycin, cyclophosphamide, and doxorubicin in the maintenance phase: results of two sequential studies. **Cancer** 1998a; 82:1174-83.

Bacci G, Picci P, Mercuri M, et al. Predictive factors of histological response to primary chemotherapy in Ewing's sarcoma. **Acta Oncol** 1998b; 37:671-6.

Bacci G, Di Fiore M, Rimondini S, Baldini N. Delayed diagnosis and tumor stage in Ewing's sarcoma. **Oncol Rep** 1999a; 6:465-6.

Bacci G, Ferrari S, Longhi A, et al. Prognostic significance of serum LDH in Ewing's sarcoma of bone. **Oncol Rep** 1999b; 6:807-11.

Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, et al. Neoadjuvant chemotherapy for peripheral malignant neuroectodermal tumor of bone: recent experience at the istituto rizzoli. **J Clin Oncol** 2000a; 18:885-92.

Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, et al. Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. **J Clin Oncol** 2000b; 18:4-11.

Bierman HR, Hill BR, Reinhardt L, Emory E. Correlation of serum lactic dehydrogenase activity with the clinical status of patients with cancer, lymphomas, and the leukemias. **Cancer Res** 1957; 17:660-7.

Blatt J, Reaman G, Poplack DG. Current concepts: biochemical markers in lymphoid malignancy. **N Engl J Med** 1980; 303:918-22.

Brereton HD, Simon R, Pomeroy TC. Pretreatment serum lactate dehydrogenase predicting metastatic spread in Ewing's sarcoma. **Ann Intern Med** 1975; 83:352-4.

Brito JLBC. **Análise dos níveis séricos de desidrogenasa láctica como marcador de atividade de doença neoplásica.** São Paulo; 1991. [Dissertação de Mestrado – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo].

Brown ML. Significance of the solitary lesion in pediatric bone scanning: concise communication. **J Nucl Med** 1983; 24:114-5.

Buckley JD, Pendergrass TW, Buckley CM, et al. Epidemiology of osteosarcoma and Ewing's sarcoma in childhood: a study of 305 cases by the Children's Cancer Group. **Cancer** 1998; 83:1440-8.

Burdach S, van Kaick B, Laws HJ, et al. Allogeneic and autologous stem-cell transplantation in advanced Ewing tumors: an update after long-term follow-up from two centers of the European Intergroup study EICESS. Stem-Cell Transplant Programs at Dusseldorf University Medical Center, Germany and St. Anna Kinderspital, Vienna, Austria. **Ann Oncol** 2000; 11:1451-62.



Burgert Jr. EO, Nesbit ME, Garnsey LA, et al. Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's Sarcoma of Bone: Intergroup Study IESS-II. **J Clin Oncol** 1990; 8:1514-24.

Cardenas-Cardós R, Rivera-Luna R, Lopez-Facundo NA, Leal-Leal C, Gomez-Martinez R, Castellanos-Toledo A. Ewing's sarcoma: prognosis and survival in Mexican children from a single institution. **Pediatr Hematol Oncol** 1999; 16:519-23.

Cavazzana AO, Miser JS, Jefferson J, Triche TJ. Experimental evidence for a neural origin of Ewing's sarcoma of bone. **Am J Pathol** 1987; 127:507-18.

Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. **J Clin Oncol** 2000; 18:3108-14.

Cox DR. Regression models and life-tables. **J R Stat Soc** 1972; 34:187-220.

Craft AW, Cotterill SJ, Bullimore JA, Pearson D. Long-term results from the first UKCCSG Ewing's Tumour Study (ET-1). United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) and the Medical Research Council Bone Sarcoma Working Party. **Eur J Cancer** 1997; 33:1061-9.

Craft AW, Cotterill S, Malcolm A, et al. Ifosfamide-containing chemotherapy in Ewing's sarcoma: The Second United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Medical Research Council Ewing's Tumor Study. **J Clin Oncol** 1998; 16:3628-33.

da Costa CML, Rondinelli P, de Camargo B. Tumor neuroectodérmico primitivo da infância: relato de 13 casos e revisão da literatura. **Rev Bras Cancerol** 2000; 46:293-8.

Dagher R, Pham TA, Sorbara L, et al. Molecular Confirmation of Ewing Sarcoma. **Am J Pediatr Hematol Oncol** 2001; 23:221-4.

de Alava E, Kawai A, Healey JH, et al. Ewing family tumors: potential prognostic value of reverse-transcriptase polymerase chain reaction detection of minimal residual disease in peripheral blood samples. **Diagn Mol Pathol** 1998a; 7:152-7.

de Alava E, Kawai A, Healey JH, et al. EWS-FLI1 fusion transcript structure is an independent determinant of prognosis in Ewing's sarcoma. **J Clin Oncol** 1998b; 16:1248-55.

de Alava E, Gerald WL. Molecular biology of the Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor family. **J Clin Oncol** 2000; 18:204-13.

de Alava E, Antonescu CR, Panizo A, et al. Prognostic impact of P53 status in Ewing sarcoma. **Cancer** 2000; 89:783-92.

Durbin M, Randall RL, James M, Sudilovsky D, Zoger S. Ewing's sarcoma masquerading as osteomyelitis. **Clin Orthop** 1998; 357:176-85.

Ewing J. Classics in oncology: diffuse endothelioma of bone, James Ewing. Proceedings of the New York Pathological Society, 1921. **CA Cancer J Clin** 1972; 22:95-8.

Fagnou C, Michon J, Peter M, et al. Presence of tumor cells in bone marrow but not in blood is associated with adverse prognosis in patients with Ewing's tumor: Société Française d'Oncologie Pédiatrique. **J Clin Oncol** 1998; 16:1707-11.

Farley FA, Healey JH, Caparros-Sison B, Godbold J, Lane JM, Glasser DB. Lactase dehydrogenase as a tumor marker for recurrent disease in Ewing's sarcoma. **Cancer** 1987; 59:1245-8.

Fellinger EJ, Garin-Chesa P, Su SL, DeAngelis P, Lane JM, Rettig WJ. Biochemical and genetic characterization of the HBA71 Ewing's sarcoma cell surface antigen. **Cancer Res** 1991; 51:336-40.

Ferrari S, Mercuri M, Rosito P, et al. Ifosfamide and actinomycin-D, added in the induction phase to vincristine, cyclophosphamide and doxorubicin, improve histologic response and prognosis in patients with non metastatic Ewing's sarcoma of the extremity. **J Chemother** 1998; 10:484-91.

Ferrari S, Bertoni F, Mercuri M, Sottili S, Versari M, Bacci G. Ewing's sarcoma of bone: relation between clinical characteristics and staging. **Oncol Rep** 2001; 8:553-6.

Fidelia-Lambert MN, Zhuang Z, Tsokos M. Sensitive detection of rare Ewing's sarcoma cells in peripheral blood by reverse transcriptase polymerase chain reaction. **Hum Pathol** 1999; 30:78-80.

Fraumeni Jr. JF. Stature and malignant tumors of bone in childhood and adolescence. **Cancer** 1967; 20:967-73.

Gehan EA, Nesbit Jr. ME, Burgert Jr. EO, et al. Prognostic factors in children with Ewing's sarcoma. **Natl Cancer Inst Monogr** 1981; 56:273-8.

Ginsberg JP, de Alava E, Ladanyi M, et al. EWS-FLI1 and EWS-ERG gene fusions are associated with similar clinical phenotypes in Ewing's sarcoma. **J Clin Oncol** 1999; 17:1809-14.



Glass AG, Fraumeni Jr. JF. Epidemiology of bone cancer in children. **J Natl Cancer Inst** 1970; 44:187-99.

Glaubiger DL, Makuch RW, Schwarz J. Influence of prognostic factors on survival in Ewing's sarcoma. **Natl Cancer Inst Monogr** 1981; 56:285-8.

Gobel V, Jurgens H, Etspuler G, et al. Prognostic significance of tumor volume in localized Ewing's sarcoma of bone in children and adolescents. **J Cancer Res Clin Oncol** 1987; 113:187-91.

Grier HE. The Ewing family of tumors. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. **Pediatr Clin North Am** 1997; 44:991-1004.

Gurney JG, Davis S, Severson RK, Fang JY, Ross JA, Robison LL. Trends in cancer incidence among children in the U.S. **Cancer** 1996; 78:532-41.

Halliday BE, Slagel DD, Elsheikh TE, Silverman JF. Diagnostic utility of MIC-2 immunocytochemical staining in the differential diagnosis of small blue cell tumors. **Diagn Cytopathol** 1998; 19:410-6.

Hartman KR, Triche TJ, Kinsella TJ, Miser JS. Prognostic value of histopathology in Ewing's sarcoma. Long-term follow-up of distal extremity primary tumors. **Cancer** 1991; 67:163-71.

Hattinger CM, Rumpler S, Strehl S, et al. Prognostic impact of deletions at 1p36 and numerical aberrations in Ewing tumors. **Genes Chromosom Cancer** 1999; 24:243-54.

Hawkins D, Barnett T, Bensinger W, Gooley T, Sanders J. Busulfan, melphalan, and thiotepa with or without total marrow irradiation with hematopoietic stem cell rescue for poor-risk Ewing-Sarcoma-Family tumors. **Med Pediatr Oncol** 2000; 34:328-37.

Hayes FA, Thompson EI, Parvey L, et al. Metastatic Ewing's sarcoma: remission induction and survival. **J Clin Oncol** 1987; 5:1199-204.

Hense HW, Ahrens S, Paulussen M, Lehnert M, Jurgens H. Factors associated with tumor volume and primary metastases in Ewing tumors: results from the (EI)CESS studies. **Ann Oncol** 1999; 10:1073-7.

Himmelstein BP, Dormans JP. Malignant bone tumors of childhood. **Pediatr Clin North Am** 1996; 43:967-84.

Hisaoaka M, Tsuji S, Morimitsu Y, et al. Molecular detection of EWS-FLI1 chimeric transcripts in Ewing family tumors by nested reverse transcription-polymerase chain reaction: application to archival paraffin-embedded tumor tissues. **APMIS** 1999; 107:577-84.

Holly EA, Aston DA, Ahn DK, Kristiansen JJ. Ewing's bone sarcoma, paternal occupational exposure, and other factors. **Am J Epidemiol** 1992; 135:122-9.

Hoffmann C, Ahrens S, Dunst J, et al. Ewing sarcoma: a retrospective analysis of 241 cases. **Cancer** 1999; 85:869-77.

Horowitz M, Malawer M, Woo S, Hicks M. Ewing's sarcoma family of tumors: Ewing's sarcoma of bone and soft tissue and peripheral primitive neuroectodermal tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. **Principles and practice of pediatric oncology**. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.831-63.

Huvos AG, Rosen G, Marcove RC. Primary osteogenic sarcoma: pathologic aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy en bloc resection, and prosthetic bone replacement. **Arch Pathol Lab Med** 1977; 101:14-8.

Jay V. Historical contributions to pediatric pathology: legacy of Dr. Ewing. **Pediatr Dev Pathol** 1999; 2:597-9.

Jeon IS, Davis JN, Braun BS, et al. A variant Ewing's sarcoma translocation (7;22) fuses the EWS gene to the ETS gene ETV1. **Oncogene** 1995; 10:1229-34.

Jensen RD, Drake RM. Rarity of Ewing's tumour in Negroes. **Lancet** 1970; 1:777.

Joyce MJ, Harmon DC, Mankin HJ, Suit HD, Schiller AL, Truman JT. Ewing's sarcoma in female siblings: a clinical report and review of the literature. **Cancer** 1984; 53:1959-62.

Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. **J Am Stat Assoc** 1958; 53:457-81.

Kawai A, Healey JH, Boland PJ, Lin PP, Huvos AG, Meyers PA. Prognostic factors for patients with sarcomas of the pelvic bones. **Cancer** 1998; 82:851-9.

Kobayashi Y, Ozaki T, Takeda Y, Kawai A, Inoue H. Evaluation of the effect of preoperative chemotherapy in bone sarcomas. 99mTc-HMDP scintigraphy in 34 cases. **Acta Orthop Scand** 1998; 69:611-6.

Krams M, Peters J, Boeckel F, et al. In situ reverse-transcriptase polymerase chain reaction demonstration of the EWS/FLI-1 fusion transcript in Ewing's sarcomas and peripheral primitive neuroectodermal tumors. **Virchows Arch** 2000; 437:234-40.



Kushner BH, Meyers PA. How effective is dose-intensive/myeloablative therapy against Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor metastatic to bone or bone marrow? The Memorial Sloan-Kettering experience and a literature review. **J Clin Oncol** 2001; 19:870-80.

Li FP, Tu JT, Liu FS, Shiang EL. Rarity of Ewing's sarcoma in China. **Lancet** 1980; 1:1255.

Linden G, Dunn JE. Ewing's sarcoma in Negroes. **Lancet** 1970; 1:1171.

Lizard-Nacol S, Lizard G, Justrabo E, Turc-Carel C. Immunologic characterization of Ewing's sarcoma using mesenchymal and neural markers. **Am J Pathol** 1989; 135:847-55.

Lopes A, Penna V, Rossi BM, Chung WT, Tanaka MH. Hemipelvectomy total interna no tratamento dos tumores malignos da região pélvica. **Rev Bras Ortop** 1994; 29:787-90.

Lowry PA, Carstens MC. Occult trauma mimicking metastases on bone scans in pediatric oncology patients. **Pediatr Radiol** 1997; 27:114-8.

Luksch R, Sampietro G, Collini P, et al. Prognostic value of clinicopathologic characteristics including neuroectodermal differentiation in osseous Ewing's sarcoma family of tumors in children. **Tumori** 1999; 85:101-7.

Madero L, Munoz A, Sanchez de Toledo J, et al. Megatherapy in children with high-risk Ewing's sarcoma in first complete remission. **Bone Marrow Transplant** 1998; 21:795-9.

McKeon C, Thiele CJ, Ross RA, et al. Indistinguishable patterns of protooncogene expression in two distinct but closely related tumors: Ewing's sarcoma and neuroepithelioma. **Cancer Res** 1988; 48:4307-11.

Mendes WL, Osorio C, de Camargo B, Machado AB. Isolated CNS involvement in Ewing sarcoma. **Med Pediatr Oncol** 1999; 32:469-70.

Meyers PA, Krailo MD, Ladanyi M, et al. High-dose melphalan, etoposide, total-body irradiation, and autologous stem-cell reconstitution as consolidation therapy for high-risk Ewing's sarcoma does not improve prognosis. **J Clin Oncol** 2001; 19:2812-20.

Nesbit Jr. ME, Gehan EA, Burgert Jr. EO, et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the First Intergroup Study. **J Clin Oncol** 1990; 8:1664-74.

Oberlin O, Patte C, Demeocq F, et al. The response to initial chemotherapy as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma. **Eur J Cancer Clin Oncol** 1985; 21:463-7.

Oberlin O, Habrand JL, Zucker JM, et al. On benefit of ifosfamide in Ewing's sarcoma: a nonrandomized study of the French Society of Pediatric Oncology. **J Clin Oncol** 1992; 10:1407-12.

Oberlin O, Bayle C, Hartmann O, Terrier-Lacombe MJ, Lemerle J. Incidence of bone marrow involvement in Ewing's sarcoma: value of extensive investigation of the bone marrow. **Med Pediatr Oncol** 1995; 24:343-6.

Parham DM, Hijazi Y, Steinberg SM, et al. Neuroectodermal differentiation in Ewing's sarcoma family of tumors does not predict tumor behavior. **Hum Pathol** 1999; 30:911-8.

Paulussen M, Ahrens S, Burdach S, et al. Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Studies. **Ann Oncol** 1998a; 9:275-81.

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. **J Clin Oncol** 1998b; 16:3044-52.

Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, et al. Localized Ewing tumor of bone: final results of the cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. **J Clin Oncol** 2001; 19:1818-29.

Picci P, Rougraff BT, Bacci G, et al. Prognostic significance of histopathologic response to chemotherapy in nonmetastatic Ewing's sarcoma of the extremities. **J Clin Oncol** 1993; 11:1763-9.

Picci P, Bohling T, Bacci G, et al. Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. **J Clin Oncol** 1997; 15:1553-9.

Pinkerton CR, Bataillard A, Guillo S, Oberlin O, Fervers B, Philip T. Treatment strategies for metastatic Ewing's sarcoma. **Eur J Cancer** 2001; 37:1338-44.

Pollock BH, Krischer JP, Vietti TJ. Interval between symptom onset and diagnosis of pediatric solid tumors. **J Pediatr** 1991; 119:725-32.

Pomeroy TC, Johnson RE. Prognostic factors for survival in Ewing's sarcoma. **Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med** 1975; 123:598-606.



Rodriguez-Galindo C, Billups CA, Kun LE, et al. Survival after recurrence of Ewing tumors: the St Jude Children's Research Hospital experience, 1979-1999. **Cancer** 2002; 94:561-9.

Rosen G, Caparros B, Nirenberg A, et al. Ewing's sarcoma: ten-year experience with adjuvant chemotherapy. **Cancer** 1981; 47:2204-13.

Rosito P, Mancini AF, Rondelli R, et al. Italian Cooperative Study for the treatment of children and young adults with localized Ewing sarcoma of bone: a preliminary report of 6 years of experience. **Cancer** 1999; 86:421-8.

Sailer SL, Harmon DC, Mankin HJ, Truman JT, Suit HD. Ewing's sarcoma: surgical resection as a prognostic factor. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1988; 15:43-52.

Salzer-Kuntschik M, Delling G, Beron G, Sigmund R. Morphological grades of regression in osteosarcoma after polychemotherapy -study COSS 80. **J Cancer Res Clin Oncol** 1983; 106 Suppl:21-4.

Sluga M, Windhager R, Lang S, et al. A long-term review of the treatment of patients with Ewing's sarcoma in one institution. **Eur J Surg Oncol** 2001; 27:569-73.

Sorensen PH, Lessnick SL, Lopez-Terrada D, Liu XF, Triche TJ, Denny CT. A second Ewing's sarcoma translocation, t(21;22), fuses the EWS gene to another ETS-family transcription factor, ERG. **Nat Genet** 1994; 6:146-51.

Spunt SL, McCarville MB, Kun LE, et al. Selective use of whole-lung irradiation for patients with Ewing sarcoma family tumors and pulmonary metastases at the time of diagnosis. **J Pediatr Hematol Oncol** 2001; 23:93-8.

Terrier P, Henry-Amar M, Triche TJ, et al. Is neuro-ectodermal differentiation of Ewing's sarcoma of bone associated with an unfavourable prognosis? **Eur J Cancer** 1995; 31A:307-14.

Turc-Carel C, Aurias A, Mugneret F, Lizard S, Sidaner I, Volk C, Thiery JP, Olschwang S, Philip I, Berger MP, et al. Chromosomes in Ewing's sarcoma. I. An evaluation of 85 cases of remarkable consistency of t(11;22)(q24;q12). **Cancer Genet Cytogenet** 1988; 32:229-38.

Turc-Carel C, Philip I, Berger MP, Philip T, Lenoir G. Chromosomal translocation (11; 22) in cell lines of Ewing's sarcoma. **C R Seances Acad Sci III** 1983; 296:1101-3.

Villarroel M, Tordecilla J, Salgado C, et al. Multimodal therapy for children and adolescents with Ewing sarcoma: results of the First National Chilean Trial (1986-1991). **Med Pediatr Oncol** 1997; 29:190-6.

Wagner L M, Neel M D, Pappo A S, et al. Fractures in pediatric Ewing sarcoma. **J Pediatr Hematol Oncol** 2001; 23:568-71.

West DC, Grier HE, Swallow MM, Demetri GD, Granowetter L, Sklar J. Detection of circulating tumor cells in patients with Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor. **J Clin Oncol** 1997; 15:583-8.

Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. **J Bone Joint Surg Am** 2000; 82:667-74.

Wilkins RM, Pritchard DJ, Burgert Jr. EO, Unni KK. Ewing's sarcoma of bone: experience with 140 patients. **Cancer** 1986; 58:2551-5.

Winn DM, Li FP, Robison LL, et al. A case-control study of the etiology of Ewing's sarcoma. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 1992; 1:525-32.

Wunder JS, Paulian G, Huvos AG, Heller G, Meyers PA, Healey JH. The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing sarcoma. **J Bone Joint Surg Am** 1998; 80:1020-33.

Wurtz LD, Peabody TD, Simon MA. Delay in the diagnosis and treatment of primary bone sarcoma of the pelvis. **J Bone Joint Surg Am** 1999; 81:317-25.

Yaw KM. Pediatric bone tumors. **Semin Surg Oncol** 1999; 16:173-83.

Yi H, Fujimura Y, Ouchida M, Prasad DD, Rao VN, Reddy ES. Inhibition of apoptosis by normal and aberrant Fli-1 and erg proteins involved in human solid tumors and leukemias. **Oncogene** 1997; 14:1259-68.

Zamora P, Garcia de Paredes ML, Gonzalez Baron M, et al. Ewing's tumor in brothers: an unusual observation. **Am J Clin Oncol** 1986; 9:358-60.

Zoubek A, Dockhorn-Dworniczak B, Delattre O, et al. Does expression of different EWS chimeric transcripts define clinically distinct risk groups of Ewing tumor patients? **J Clin Oncol** 1996; 14:1245-51.



## ANEXO 1

### FICHA UTILIZADA PARA LEVANTAMENTO DOS DADOS

- I- N<sup>o</sup> do estudo:
  
- II- Registro Hospitalar:
  
- III- Sexo: (1) Masculino (2) Feminino
  
- IV- Raça: (1) Branca (2) Negra (3) Amarela (4) Outras
  
- V- Data de admissão:
  
- VI- Data de nascimento:
  
- VII- Queixa Principal: (1) Dor (2) Tumoração (3) Febre (4) Outros
  
- VIII- Tempo de duração dos sintomas:
  
- IX- Local primário:  
(1) Fêmur (2) Tíbia (3) Úmero (4) Fíbula (5) Pélvis (6) Clavícula  
(7) Arco costal (8) Escápula (9) Esterno (10) Ulna  
(11) Calota craniana (12) Pé (13) Outros \_\_\_\_\_

**X- Metástases (1) Sim (2) Não**

**XI- Rx de Tórax**

**(1) Normal**

**(2) Metástase pulmonar única**

**(3) Metástases múltiplas unilaterais**

**(4) Metástases múltiplas bilaterais**

**(5) Desconhecido**

**XII- Cintilografia óssea:**

**(1) Normal**

**(2) Concentração no tumor primário**

**(3) Única área de concentração além do tumor primário**

**(4) Múltiplas áreas de concentração**

**(5) Desconhecido**

**XIII- Mielograma**

**(1) Normal**

**(2) Infiltrado**

**(3) Desconhecido**

**XIV- Fosfatase alcalina:**

**XV- DHL:**

**XVI- Biopsia do tumor primário Data :  
AP:**

**XVII- Data do início do tratamento:**

**XVIII- Quimioterapia:**

**(1) T11**

**(2) T11 modificado**

**(3) Outros \_\_\_\_\_**

**XIX- Resposta clínica à QT**

**(1) Total**

**(2) Parcial**

**(3) Doença estável**

**(4) Progressão de doença**

**(5) Desconhecido**

**XX- Cirurgia do tumor primário: (1) Sim (2) Não**

**XXI- Tipo de cirurgia: (1) Conservadora (2) Amputação**

**XXII- Margens cirúrgicas : (1) Livres de neoplasia**

**(2) Comprometidas**

**XXIII- Resposta histológica (Huvos)**

**(1) I (2) II (3) III (4) IV**

**XXIV- Radioterapia (1) Sim Dose \_\_\_\_\_**

**(2) Não**

**XXV- Data do término do tratamento:**

**XXVI- Recaída: (1) Sim Data \_\_\_\_\_**

**(2) Não**

**XXVII- Local da recaída:**

**(1) Sítio primário**

**(2) Ossos à distância**

**(3) Pulmão**

**(4) Recaída combinada \_\_\_\_\_**

**(5) Outros sítios \_\_\_\_\_**

**XXVIII- Data da última informação: \_\_\_\_\_**

**XXIX- Status do paciente nesta data:**

**(1) Vivo sem doença**

**(2) Vivo com doença**

**(3) Morte por doença**

**(4) Morte por outras causas**



**ANEXO 2**

**ARTIGO SUBMETIDO À PUBLICAÇÃO NA REVISTA ANNALS OF  
ONCOLOGY**

**A SIMPLE, COST EFFECTIVE LDH LEVEL MEASUREMENT CAN  
STRATIFY PATIENTS WITH EWING'S TUMOR INTO  
LOW AND HIGH RISK**

Cecília M. L. da Costa \*, Karina Ribeiro \*\*, Valter Penna \*\*\*, Ademar Lopes \*\*\*, M.  
Rosário D. O. Latorre \*\*\*\* and Beatriz de Camargo \*

\*Pediatric oncologist- Pediatric Department- Hospital do Cancer, São Paulo, Brazil

\*\* Tumor Registry coordinator, Hospital do Cancer, São Paulo, Brazil

\*\*\* Surgeon- Orthopedist & Pelvic Surgery Department, Hospital do Cancer, São  
Paulo, Brazil

\*\*\*\* Epidemiologist & Statistics, Hospital do Cancer, School of Public Health, São  
Paulo, Brazil

Correspondence:

Cecília M. L. da Costa

Rua Prof. Antonio Prudente 211 São Paulo, SP 01509-010 Brazil

E-mail: [cmlcosta@ig.com.br](mailto:cmlcosta@ig.com.br)

**Abstract:**

**Background:** Survival in Ewing tumor of bone has improved due to a multidisciplinary approach. We reviewed the experience of a single institution over 12 years to document overall survival and prognostic factors.

**Patients and Methods:** The records of 105 children and adolescents with Ewing tumor of bone treated during the 12 years were reviewed.

**Results:** Mean age was 11 years; 49% were female and 51% male; 80% were white. Primary sites were axial 47 cases and extremity 58. At diagnosis 71 had localized disease and 34 disseminated. Serum lactate dehydrogenase (LDH) levels at diagnosis were evaluated in 72 and high LDH values ( $> 370$  U/L) were observed in 17. Treatment included initial chemotherapy in all cases, surgery of the primary site in 74 and radiation in 40. Histological effect of preoperative treatment according to the Huvos system was evaluated in 52 cases. Five year overall survival was 50%. Univariate analysis showed as prognostic factors: raised LDH (HR=4.40 CI 95% 2.25-8.62;  $p<0.0001$ ), no clinical response to chemotherapy (HR=8.40 CI 95% 0.04-0.15;  $p<0.0001$ ), tumor necrosis HUVOS (grade I+II) (HR=1.65 CI 95% 0.09-0.58;  $p=0.008$ ), metastases (HR=1.20 CI 95% 1.15-3.45;  $p=0.014$ ) Cox multiple regression analysis showed that raised serum LDH levels (HR=2.20, CI 95% 1.43-6.26  $p=0.003$ ) and no clinical response to chemotherapy (HR= 11.30 CI 95% 4.87-26.22;  $p<0.0001$ ) were independent prognostic factors.

**Conclusion:** Serum levels of LDH was the most important prognostic factor in this series. Pretreatment LDH level should be considered as a factor to treat patients in different groups. It is a sensitive, simple and cost effective method.

**Key words:** Ewing tumor, prognostic factors, LDH serum levels, surgery

## Introduction:

Ewing sarcoma of the bone is the second most common malignant primary bone tumor in young people. Survival has dramatically improved due to a multimodal approach combining surgery and/or radiotherapy with systemic adjuvant or neoadjuvant chemotherapy. Prognostic factors are essential to stratify treatment according to risk factors. Several factors have been reported to influence survival in Ewing tumor, such as age, sex, tumor site, tumor volume and size at diagnosis, serum lactate dehydrogenase (LDH), primary metastasis and histological response to chemotherapy.<sup>1,2,3</sup> The aim of this study was to review the 12-year experience of a single institution applying combined modality treatment for Ewing's tumor, and to identify prognostic factors.

## Patients and Methods

From June 1984 to December 1996 one hundred and eighteen children and adolescents less than 18 years were treated at the Pediatric and Orthopedic Department. Thirteen patients were excluded from this analysis as they had some of their treatment elsewhere. The diagnosis in all cases was based on histological biopsy samples.

Initial evaluation included serum LDH, chest and bone x-ray, chest CT and isotope bone scan. Bone metastasis was diagnosed when there was one or more sites of positive uptake on isotope scan in addition to the primary site. Lung metastasis was considered when nodules were seen on chest X-ray and/or chest CT.

The chemotherapy schedule was not uniform. During the period from 1984 to 1992 adriamycin 30mg/m<sup>2</sup> 3 days on weeks 0 and 6, cyclophosphamide 1200 mg/m<sup>2</sup> on week 0, 3 and 6, vincristine 1,5 mg/m<sup>2</sup> on weeks 0,1,2,3,5 were used. During the period from 1993 to 1996 patients were categorized in to low and high risk. High risk was axial lesions and/or metastatic disease. In high risk patients ifosfamide 1800 mg/m<sup>2</sup> during 5



days on week 3 instead of cyclophosphamide. Induction chemotherapy was consisted of 3 cycles of 6 weeks each and after local therapy (surgery and/or radiotherapy) 5 more cycles of 6 weeks each was done. Local therapy was individualized according to patient age, clinical response, and site of primary tumor. Surgery was used whenever possible and radiotherapy was combined with surgery when surgical margins were positive or histological response (HUVOS grade) was poor (Grade I/II). The radiotherapy dose varied between 3000 cGy and 5500 cGy. Clinical response was defined as clinical reduce on size and symptom related to primary site after 3 cycles of chemotherapy (6 weeks).

The Huvos system was used for the evaluation for chemotherapy-induced necrosis. Grade III and IV indicate extensive or complete response (90% or greater) in the primary tumor, and grade I and II, an unfavorable histological response to presurgical chemotherapy. LDH was divided into two groups : below the mean value (<370mg/dl) and above or equal mean (> or = 370mg/dl).

#### Statistical analysis

The relationship between categorical variables was analyzed using the chi-square test. Survival rates were calculated using Kaplan- Meier methods and the log-rank- test was used in order to compare outcome of groups after 5 years and its 95%CI. The patients were follow from date of diagnosis to the date of death or last contact. The patients were considered censored when she/he was alive in 31/11/2001. The Cox proportional hazards model was used to assess the independent prognostic factors for survival. Missing values were considered as category for each variable, (data not shown). Hazard ratio (HR) and corresponding 95% confidence intervals were computed. A p value < 0.05 was considered to be significant.



## Results

There were 54 males and 51 females. Ages ranged from 1 to 18 years (mean 10 years; median: 11 years). Ninety-three were white. The most common primary tumor site was pelvis in twenty-five and femur in 24 cases (Fig 1). Fifty-seven had extremity lesions and 48 axial. Thirty-four presented with detectable metastases. Nineteen to bone, 9 with lung metastasis, one bone marrow and 5 with two sites of metastasis (3 lung plus bone; 2 lung plus bone marrow). Serum LDH was measured at diagnosis in 72 patients with a mean of 370 U/L and twenty three per cent had LDH > 370 U/L. Time from symptoms to diagnosis ranged from 5 days to 43 months (median 4 months) Combined therapy was done in 93, 53 chemotherapy plus surgery, 19 chemotherapy plus radiotherapy, 21 chemotherapy, radiotherapy plus surgery and twelve patients received only chemotherapy. Local therapy was surgery only in 53 and in 21 radiotherapy was added. Radiotherapy was indicated when microscopic margins were positive or histological response was poor (grade I/II). There were 4 amputation and 70 complete resection. The grade of necrosis in the primary tumor was evaluated in fifty-two cases and thirty-five had grade III and IV histological response.

Overall survival was 50% after 5 years of follow up for the whole group. The poorest survival rates were found for LDH > 370 U/L, no clinical response to chemotherapy, poor histological response (grade I/II) and the presence of metastases. (Table 1). Serum LDH values were correlated with clinical response. Among 51 patients that had clinical response 84% had LDH ≤ 370 U/L and in 16 patients that had no clinical response only 43% had LDH ≤ 370 U/L (p= 0.001). The overall survival was higher when LDH was low, independent of the detected metastases.

In univariate analysis (Table 2) the significant prognostic factor were serum LDH, clinical response, tumor necrosis, metastases. When multivariate analysis was

performed, serum LDH ( $p=0.003$ ) and clinical response ( $p<0.001$ ) were the only significant prognostic factor (Table 3).

### Discussion

Clinical trials during the past two decades have considerable increased survival for Ewing's sarcoma patients. Systemic chemotherapy has been the major advance in therapeutic approach.<sup>4</sup> Many prognostic factors have been described. Primary site, tumor volume, response to treatment, age and serum lactate dehydrogenase levels have been demonstrated significant important prognostic factors<sup>1,2,3</sup>

The 5-year survival rate in our institution of 50% are comparable with many others studies. Among 22 patients with bone metastases 16 are alive (data not shown). The overall survival for patients with nonmetastatic disease was 57 %. Metastatic disease was a prognostic factor only in the univariate analysis. The high rates of bone metastasis suggest that in our series we came to an over diagnosis of bone metastases. Radionuclide bone scanning in Ewing's tumor is well documented and commonly used for detection of bone metastases in Ewing sarcoma patients<sup>5</sup>. It is controversial if one single lesion on bone scan should be assumed to represent metastatic disease<sup>6</sup>. False-negatives and false-positives in bone scans are described. As this was a retrospective study, interobserver variability in interpretations of imaging modalities could be an explanation and this is well recognized. Such misleading results can be avoided if scintigraphic findings are correlated with radiographic and clinical findings. Biopsy of one only lesion besides the tumor site was not done in this series. A biopsy may be indicated to confirm the diagnosis of metastasis.

Prognostic factors described in the literature have suggested that the most important are the presence of distant metastases at diagnosis, axial primary site, older patient age and larger tumor size.<sup>1,2,3,7</sup> In our series the most powerful prognostic factor to predict

death and survival was the serum LDH. Age, primary site were not important in our series. It was not possible to evaluate tumor size, either tumor volume or dimension of primary tumor because of incomplete data.

Clinical response to chemotherapy has been shown to be strongly correlated with outcome.<sup>3</sup> Histological response was found to be correlated with clinical response and to be an important prognostic factor. Histological response using Huvos classification<sup>8</sup> was a prognostic factor but not independent. Patients who had surgery where the tumor showed more than 90% of necrosis had a HR= 0,22 (CI 95% 0.09- 0.57).

Primary pelvic lesions have a poorer prognosis than non-pelvic tumors in many series. Pelvic Ewing tumor remains a challenge, surgical removal with or without irradiation offers the best chance for long term survival. Metastatic disease is more common in pelvic lesions. Recently Hoffman et al.<sup>9</sup> have shown that thirty-two percent of patients with pelvic primaries presented with metastatic disease at diagnosis compared with 24% of patients with non-pelvic primaries. Responsiveness to chemotherapy was also an important prognostic factor. In our series 60% of the patients with pelvic lesions had metastatic disease compared with 36% of patients with non-pelvic lesions. Clinical response to chemotherapy was 80% (20 out of 25). Surgical removal was possible in 11 patients, hemipelvectomy in 10. Surgical resection has been considering an important prognostic factor.

Tumor volume has been shown as an important prognostic factor in the CESS studies.<sup>1</sup> It has been suggested that high-dose ifosfamide can improve survival<sup>10</sup>. However Bacci G et al<sup>11</sup> reported results of a nonrandomized study in which improved survival was not found with the use of an ifosfamide-containing regimen. The chemotherapy regimen was not uniform in this series of patients but the group that received ifosfamide did not have a better survival.



Pretreatment LDH might be a useful marker to identify different risk levels in Ewing's sarcoma<sup>11</sup>. Bacci et al. showed that patients with increased LDH were significantly more frequently in the metastatic group than in those with localized disease (68% vs 32%  $p < 0.0001$ ). In multivariate analyses localized diseases, site of the tumor and pretreatment LDH were independent prognostic factors.<sup>12</sup>

Elevation of LDH has been correlated with size of the primary tumor in all sites. Serum levels of LDH were significantly correlated with tumor diameter in the series described by Aparicio et al.<sup>13</sup> and in the multivariate analysis was an independent prognostic factor. ( $p < 0.001$ ) Eighty three per cent of those with metastatic disease have elevated LDH while in only 41% of localized disease was there an elevated LDH. Using multivariate analyses site of the tumor and serum LDH were independently related with stage of disease and with prognosis. Bacci et al. has suggested that serum LDH is useful in monitoring the effectiveness of therapy of follow up<sup>14</sup> High level of serum LDH was not correlated with metastases and was an independent prognostic factor.

Our overall survival is comparable in our continent as the results of the National Chilean Trial (1986-1991)<sup>15</sup> and further studies should be done to improve prognosis in children with Ewing tumor.



Identification of prognostic factors are essential for treatment of cancer to distinguish low- and high- risk patients therefore allowing stratification of patients for standard or intensified treatment protocols. Our data suggest that pretreatment LDH level is the simplest, cost-effectiveness prognostic factor and can be considered as a factor to treat patients in different groups.

Approximately 90% of Ewing's tumors exhibit a characteristic t(11;22). The cytogenetic specific molecular rearrangement has been useful for diagnosis<sup>16</sup>. More recently molecular variability is being described as an important prognostic factor. The type EWS-FLI1 fusion has been studied, type 1 may result in a tumor intrinsically less aggressive or more chemosensitive than other fusions.<sup>17</sup> Further studies comparing simple prognostic factors as LDH with biologic markers should be reconsidered.

## References

- 1- Ahrens S, Hoffman C, Jabar S, Braun-Munzinger G, Paulussen M, Dunst J, Rube C, Winkelmann W, et al. Evaluation of prognostic factors in a tumor volume-adapted treatment strategy for localized Ewing sarcoma of Bone: The CESS 86 Experience. *Med Pediat Oncol* 1999; 32: 186-195.
- 2- Picci P, Bohling T, Bacci G, Ferrari S, Sangiorgi L, Mercuri M et al. Chemotherapy-induced Tumor Necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the Extremities. *J Clin Oncol* 1997;15:1553-1559.
- 3- Wunder JS, Paulian G, Huvos AG, Heller G, Meyers PA, Healey JH. The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncologic outcome of operative treatment of Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80: 1020-1033.
- 4- Bacci G, Ferrari S, Bertani F, Rimondini S, Longhi A, Bacchini P et al. Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Clin Oncol* 2000; 18:4-11.
- 5- Goldstein H, McNeil, Zufall E, Treves S. Is there still a place for bone scanning in Ewing's sarcoma ? Concise communication. *J Nucl Med* 1980; 21: 10-12.
- 6- Brown ML. Significance of the solitary lesion in pediatric bone scanning: concise communications. *J Nucl Med* 1983; 24: 114-115.
- 7- Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jurgens HF, Voute PA, Gadner H et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's sarcoma study group. *J Clin Oncol* 2000;18:3108-3114.
- 8- Huvos AG, Rosen G, Marcove RC. Primary osteogenic sarcoma *Arch Pathol Lab Med* 1977; 101: 14-18.

- 09- Hoffman C, Ahrens S, Dunst J, Hillman A, Winkelman W, Craft A. Pelvic Ewing Sarcoma- A retrospective analysis of 241 cases. *Cancer* 1999; 85: 869-877.
- 10- Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, Winkelmann W, Exner GU, Kotz R et al. Localized Ewing tumor of bone: final results of the Cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1818-1829.
- 11- Bacci G., Picci P, Ferrari S, Mercuri M, del Praver AB, Rosito P et al. Neoadjuvant chemotherapy for Ewing's sarcoma of bone. No benefit observed after adding ifosfamide and etoposide to vincristine, actinomycin, cyclophosphamide, and doxorubicin in the maintenance phase- results of two sequential studies. *Cancer* 1998; 82:1174-1183.
- 12- Bacci G, Ferrari S, Longhi A, Rimondini S, Versari M. Prognostic significance of serum LDH in Ewing's sarcoma of bone. 1999; 6: 807-811.
- 13- Aparicio J, Munarriz B, Pastor M, Vera FR, Castel V, Aparisi F et al. Long-term follow up and prognostic factors in Ewing's sarcoma. A Multivariate analysis of 116 patients from a Single Institution. *Oncology* 1998;55:20-26.
- 14- Bacci G., Avella M., McDonald D., Toni A, Orlandi M., Campanacci M. Serum lactate dehydrogenase (LDH) as a tumor marker in Ewing's sarcoma. *Tumori* 1988;74:649-655.
- 15- Villaroel M, Tordecilla J, Salgado C, Luo X, Messen S, Rayo Y et al. Multimodal Therapy for Children and Adolescents with Ewing Sarcoma: Results of the First National Chilean Trial (1986-1991) *Med Pediat Oncol* 1997; 29: 190- 196.
- 16-Alava H and Gerald WL. Molecular Biology of the Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor family. *J Clin Oncol* 2000; 18: 204-213.

17- De Alava E, Kawai A, Healey JH, Fligman I., Meyers PA, Huvos AG et al. EWS-FLI1 Fusion Transcript Structure is an independent determinant of prognosis in Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol* 1998;16: 1248-1255.



Table 1. Five years-overall survival of potential prognostic factors

Variable	n.cases	Overall survival 5-year *	p value**
Age (years)			
<= 10	40	52	0.641
>10	65	49	
Primary site			
Extremity	57	52	0.895
Axial	23	37	
Pelvic	25	49	
LDH			
<= 370 U/L	55	59	< 0.001
> 370 U/L	17	12	
Metastases			
Yes	34	35	0.012
No	71	57	
Clinical Response			
Yes	77	62	< 0.001
No	18	00	
Local treatment ***			
Surgery	53	61	0.337
Radiation	19	44	
Surgery + Radiation	21	52	
Huvos			
Grade I+ II	17	41	0.002
Grade III+ IV	35	74	

\*Kaplan-Meier

\*\* log rank

\*\*\* excluded 12 patients that disease progressive

Table 2. Significant predictors for survival on univariate analysis (Cox model)

Variable	Hazard Ratio	95% CI	p value
Serum LDH > 370 U/L	4.40	2.25-8.62	< 0.001
No clinical response	8.40	0.04-0.15	< 0.001
Tumor necrosis HUVOS grade I+II	1.65	0.09-0.58	0.008
Metástases	1.20	1.15-3.45	0.014

Table 3. Significant predictors for survival on multivariate analysis (Cox model)

Variable	Hazard ratio	95% CI	p value
LDH > 370 U/L	2.20	1.43-6.26	0.003
No clinical response	11.3	4.87-26.22	<0.001