



Artigo Original

Caracterização, análise de sobrevida e expressão de IGFR nas amostras tumorais dos pacientes com diagnóstico dos tumores da família Ewing tratados no Hospital de Câncer de Barretos[☆]



Adriano Jander Ferreira^{a,*}, Erica Boldrini^b, Rossana Verónica Mendoza López^c, Cristovam Scapulatempo Neto^c, Julie Francine Cerutti Santos^c e Luiz Fernando Lopes^b

^a Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil

^b Hospital de Câncer Infanto-Juvenil de Barretos, Oncologia Pediátrica, Barretos, SP, Brasil

^c Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 27 de maio de 2016

Aceito em 4 de outubro de 2016

On-line em 6 de novembro de 2017

Palavras-chave:

Sarcoma

Ewing

Tumores neuroectodérmicos

Primitivos

Periféricos

Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

Análise de sobrevivência

Neoplasias ósseas

Oncologia

R E S U M O

Objetivo: Estudar as características clínicas dos pacientes com diagnóstico de tumores da família Ewing (TFEs) e analisar a sobrevida baseada em critérios de risco e expressão da proteína de superfície conhecida como fator de crescimento semelhante à insulina (IGFR). **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo, com base em dados clínicos de 77 pacientes com diagnóstico de TFEs tratados pelo Departamento de Oncologia Pediátrica do Hospital de Câncer de Barretos entre 2003 e 2012. Amostras biológicas de pacientes foram examinadas quanto à presença do receptor de superfície IGFR.

Resultados: Em cinco anos, a taxa de sobrevida global (SG) dos pacientes incluídos no estudo foi de 45% e a taxa de sobrevida livre de eventos (SLE) foi de 30%. Metástases no momento do diagnóstico foram observadas em 44,2% da amostra, sendo que desses, 88,2% eram do sexo masculino ($p < 0,001$). A avaliação da expressão de IGFR nas amostras biológicas dos pacientes apresentou associação com a variável metástase ao diagnóstico ($p < 0,001$). Pacientes com metástase extrapulmonar apresentaram pior prognóstico ($p = 0,009$). A modalidade de tratamento local da neoplasia apresentou melhor prognóstico em pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico local ($p < 0,001$).

Conclusão: Os resultados evidenciaram uma maior incidência de metástase ao diagnóstico nos pacientes com diagnóstico de TFEs tratados no Hospital de Câncer de Barretos. A metástase de localização extrapulmonar foi fator de pior prognóstico no estudo. O tratamento cirúrgico do tumor primário foi fator de melhor prognóstico. A expressão forte de IGFR esteve

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rboe.2016.10.015>.

[☆] Trabalho desenvolvido no Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mails: adrianojander@hotmail.com, dr.adrianojander@hotmail.com (A.J. Ferreira).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbo.2016.10.012>

0102-3616/© 2016 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

mais presente nos pacientes com metástase ao diagnóstico, porém não se mostrou como fator prognóstico nos TFEs.

© 2016 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Characterization, survival analysis, and expression of IGFR in tumor samples from patients diagnosed with Ewing family tumors treated at the Barretos Cancer Hospital

A B S T R A C T

Keywords:

Sarcoma
Ewing
Neuroectodermal tumors
Primitive
Peripheral
Insulin-like growth factor I
Survival analysis
Bone neoplasms
Oncology

Objectives: Study the clinical characteristics of patients diagnosed with Ewing family tumors (EFTs) and survival analysis based on risk criteria and expression of the surface protein known as insulin-like growth factor (IGFR).

Methods: This was a retrospective cohort study based on clinical data from 77 patients diagnosed with EFTs treated by the Department of Pediatric Oncology at the Barretos Cancer Hospital in a period between 2003 and 2012. Biological samples of patients were examined for the presence of the surface receptor IGFR.

Results: The overall survival rate (OSR) of patients included in the study was 45% at five years, and EFS was 30% at five years. Metastasis at diagnosis was present in 44.2% of the sample; 88.2% of the sample was male ($p < 0.001$). The evaluation of the expression of IGFR in biological samples of patients was associated with the variable metastasis at diagnosis ($p < 0.001$). Worse prognosis was observed in patients with extrapulmonary metastasis ($p = 0.009$). The local treatment of neoplasia presented better prognosis in patients undergoing local surgical treatment ($p < 0.001$).

Conclusions: These results showed a higher incidence of metastasis at diagnosis in patients with EFTs treated at the Barretos Cancer Hospital (BCH). Extrapulmonary metastases were a negative prognostic factor in this study. Surgical treatment of the primary tumor was a factor for better prognosis. Strong expression of IGFR was more frequent in patients with metastases at diagnosis, but did not represent a prognostic factor for EFTs.

© 2016 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

O sarcoma de Ewing ósseo (SEO) é a segunda malignidade óssea mais frequente nessa faixa etária, após apenas o osteossarcoma.¹ Histologicamente, o sarcoma de Ewing é definido como um tumor composto de células pequenas, redondas, imaturas e geralmente ricas em glicogênio. Em aproximadamente 80% dos casos, o tumor apresenta alterações genéticas definidas como a translocação recíproca entre os cromossomos 11 e 22 – t(11;22) (q24;q12), resultando na expressão da proteína EWS/FLI-1.² A translocação recíproca entre os cromossomos 11 e 22 também está associada à superexpressão da glicoproteína de superfície celular CD99.^{3,4}

Marcadores imuno-histoquímicos, citogenética, genética molecular, cultura de tecidos e a detecção da mesma translocação cromossômica t(11;22) no tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) ou neuroepitelioma periférico no sarcoma de Ewing de partes moles (SEPM) e no tumor de Askin indicam que todos esses tumores são originários da mesma célula-tronco primordial. Assim, todos esses tumores estão agrupados no que se convencionou chamar tumores da família Ewing (TFEs).³ Nos Estados Unidos, a incidência anual de

TFEs é de 2,9 casos por milhão de indivíduos de até 20 anos.¹ No continente europeu, aproximadamente 900 casos novos são diagnosticados anualmente.⁵ TFEs são raros em indivíduos negros e são ligeiramente predominantes em homens, ocorrem mais comumente na segunda década de vida.⁶ Após a introdução de quimioterapia associada a cirurgia e/ou radioterapia no tratamento do sarcoma de Ewing, a sobrevida de pacientes com doença localizada aumentou de 10% para 70% em cinco anos. Apesar desses avanços, a taxa de sobrevida em pacientes com doença metastática ao diagnóstico é de 20%; em indivíduos que são refratários ao tratamento ou que apresentam doença recorrente, a taxa de sobrevida não atinge 10%.⁷

Vários fatores prognósticos estão envolvidos nos TFEs; a literatura correlaciona o prognóstico à localização do tumor primário, volume do tumor, idade ao diagnóstico, gênero, níveis da desidrogenase láctica (DHL) sérica e presença de metástase. Alguns estudos de TFEs inferiram um melhor prognóstico em lesões de extremidades em comparação com aquelas que comprometem o esqueleto axial.^{8,9} Tumores não ressecáveis localizados no esqueleto axial foram associados a um pior prognóstico.¹⁰ No entanto, um estudo multicêntrico recente com 114 pacientes não observou diferenças

significativas no valor prognóstico da localização do tumor (seja axial ou em extremidade).¹¹ Em comparação com SEOs, SEPMs estão associados a um prognóstico pior.¹² O tamanho do tumor é um fator preditivo de prognóstico em TFEs; tumores com tamanho igual ou superior a 8 cm estão associados a um pior prognóstico.¹³ A necrose tumoral induzida por quimioterapia neoadjuvante é um fator prognóstico e pacientes com taxa de necrose acima de 90% na amostra ressecada apresentam maior sobrevida.¹³ Pacientes com menos de 15 anos têm um melhor prognóstico em comparação com aqueles acima de 15 anos e adultos.^{7,10,14,15} Estudos americanos apontam um melhor prognóstico em indivíduos com menos de 10 anos em comparação com aqueles entre 10 e 17 ao diagnóstico.¹⁶ No entanto, uma revisão de dois ensaios clínicos alemães no tratamento do sarcoma de Ewing que envolveu pacientes acima de 40 anos ao diagnóstico apresentou uma sobrevida comparável àquela dos adolescentes tratados no mesmo ensaio.¹⁷ Mulheres diagnosticadas com TFEs apresentam um prognóstico melhor do que os homens.^{14,18} Níveis séricos elevados de DHL antes do tratamento estão associados a um pior prognóstico. Esse aumento também foi correlacionado com tumores primários grandes e metástases.¹⁴

O paradigma para as terapias de alvo molecular tem sido discutido considerando o IGFR. O fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) é um hormônio que funciona como o principal mediador do crescimento somático estimulado pelo hormônio do crescimento (GH), bem como um mediador das respostas anabolizantes independentes de GH em muitas células e tecidos. As vias moleculares mediadas por IGFR emergiram recentemente como importantes efetores da transformação neoplásica em vários tipos de câncer. Para a transformação oncogênica no sarcoma de Ewing, a presença do receptor de IGF-1R é necessária.¹⁹ O envolvimento da expressão do IGFR também foi estudado no carcinoma de células escamosas da laringe e pode ser usado como fator prognóstico independente para a recorrência e sobrevida em pacientes submetidos a ressecção cirúrgica.¹⁹

Material e métodos

Realizado estudo de coorte com coleta de dados retrospectiva, onde foram analisados 101 prontuários dos pacientes com idade até 30 anos e diagnóstico de TFEs, atendidos e tratados pelo Departamento de Oncologia Pediátrica do Hospital de Câncer de Barretos no período compreendido entre 2003 e 2012 e com seguimento até 31/12/2012. Foram excluídos do estudo os pacientes com diagnóstico dos TFEs tratados inicialmente em outra instituição e os pacientes tratados no HCB, porém não tratados pelo Departamento de Oncologia Pediátrica, sendo que 24 pacientes apresentaram critérios de exclusão.

Foram separados 68 blocos de parafina de amostras biológicas de pacientes com diagnóstico de TFEs tratados no Hospital de Câncer de Barretos no período de 2003 a 2012, os quais encontravam-se armazenados no arquivo do Departamento de Anatomia Patológica do hospital. As lâminas correspondentes aos blocos foram reavaliadas para confirmação diagnóstica.

O bloco mais representativo de cada caso foi separado para a realização das lâminas de imuno-histoquímica, utilizando-se lâmina convencional sinalizada. As lâminas foram incubadas com o seguinte anticorpo primário pronto para uso: Anti-IGF1(Rabbit polyclonal to IGF1 Receptor ABCAM®). Os controles positivos são aqueles que acompanham as reações e o padrão de coloração imuno-histoquímica, com positividade citoplasmática no tecido pancreático normal. A avaliação padronizada para marcadores baseou-se no Quick Score $Q = P \times I$,²⁰⁻²² onde P, que corresponde à porcentagem de células epiteliais positivas difusas e uniformes, foi avaliado da seguinte forma: 0: negativo; 1: < 25% das células positivas no citoplasma; 2: 26-50%; 3: > 50%. O parâmetro I, que avalia a intensidade da coloração, foi avaliado da seguinte forma: 1: leve, 2: moderada e 3: intensa. A pontuação foi obtida ao se multiplicarem os valores de $P \times I$.

A expressão foi considerada fracamente positiva em casos com pontuação de 0 a 5 (1) e fortemente positiva em casos com pontuação 6 ou superior (2).²³

Para a descrição das características clínicas e análise de sobrevida da amostra, os dados dos pacientes foram inseridos em um banco no programa estatístico SPSS (versão 19.0; SPSS Inc., Chicago, IL).

Uma análise descritiva das características clínicas dos pacientes foi feita por meio de medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio-padrão) para variáveis quantitativas. Variáveis categóricas foram descritas por meio de frequências e porcentagens.

O teste de qui-quadrado de Pearson (χ^2) foi usado para avaliar a associação entre duas variáveis categóricas independentes.

A análise da sobrevida global baseada em critérios de risco (idade ao diagnóstico, gênero, localização do tumor primário, doença localizada ou metastática ao diagnóstico, local de metástase, protocolo de tratamento, modalidade de tratamento local, níveis séricos de DHL e expressão de IGFR) foi realizada adotando como evento de interesse a morte por quaisquer causas e razões para a censura o término do seguimento (paciente vivo) ou perda de seguimento. Por outro lado, na análise da sobrevida livre de eventos foi adotado como evento de interesse a progressão da doença (progressão e/ou recidiva local ou à distância) ou morte por quaisquer causas, e as razões de censura, os pacientes vivos e sem progressão da doença, sem recidiva local ou à distância ou com perda de seguimento. As curvas de sobrevida foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier e para a comparação de curvas de sobrevida foi utilizado o teste Log-rank. Fatores prognósticos foram avaliados segundo o modelo de regressão de Cox univariada para sobrevida global e sobrevida livre de eventos. Para efeito de análise da sobrevida foram incluídos apenas os pacientes tratados no período compreendido entre 2003 e 2010.

As análises foram feitas com o programa estatístico SPSS (versão 19.0; SPSS Inc., Chicago, IL). O nível de significância de 5% foi adotado para todos os casos.

Resultados

A idade média dos pacientes foi de 15 anos (desvio-padrão [SD] = 5,42 anos), entre 2,34 e 28,57. Observou-se uma predo-

Tabela 1 – Características clínicas e variáveis prognósticas de interesse de 77 pacientes diagnosticados com TFE tratados no Hospital de Câncer de Barretos entre 2003 e 2012

Variável	n	%
Idade		
≤ 15 anos	35	45,5
>15 anos	42	54,5
Sexo		
Masculino	49	(63,6)
Feminino	28	(36,4)
Etnia		
Branca	64	(83,1)
Negra	2	(2,6)
Parda	10	13,0
Asiático	1	(1,3)
Localização do tumor primário		
Esqueleto	45	(58,4)
Axial	32	(71,1)
Extremidade	13	(28,8)
Partes moles	32	(41,6)
Axial	8	(25,0)
Extremidade	24	(75,5)
Doença ao diagnóstico		
Localizada	43	(55,8)
Metastática	34	(44,2)
Local da metástase		
Pulmão	18	(52,9)
Osso	3	(8,8)
Pulmão + osso	8	(23,6)
Sistema nervoso central	3	(8,8)
Outros locais	2	(5,8)
Protocolo de tratamento		
Euro Ewing	10	(13)
Brasileiro	46	(59,7)
Sul-Americano	21	(27,3)
Controle local		
Cirurgia	18	(22,6%)
Radioterapia	30	(39,4%)
Cirurgia + radioterapia	15	(19,7%)
Sem controle local	14	(18,3%)
Nível sérico DHL^a		
< 600 mg/dL	43	(61,4)
≥ 600 mg/dL	27	(38,6)
Expressão de IGFR^b		
Positivo fraco	33	(48,5)
Positivo forte	35	(51,5)

^a Sete pacientes não apresentaram níveis séricos de DHL ao diagnóstico.

^b Nove pacientes não tinham registros de amostras biológicas nos arquivos do Departamento de Patologia.

minância do sexo masculino em 63,6% dos casos. Em relação à etnia, a maioria (83,1%) dos pacientes era branca e apenas 2,6% dos indivíduos eram negros (tabela 1).

Em relação à localização, o envolvimento ósseo foi predominante, afetou 58,4% de todos os casos. Em pacientes com lesões ósseas, 28,8% dessas lesões afetaram o esqueleto axial; nas lesões que envolveram as partes moles, a região axial foi afetada em 25% dos pacientes (tabela 1).

Ao avaliar a presença de metástases, observou-se que 44,2% dos pacientes apresentaram lesões metastáticas ao diagnóstico (tabela 1). Entre os pacientes metastáticos ao diagnóstico, 88,2% eram do sexo masculino ($p < 0,001$).

O principal local de metástase foi o pulmão, em 52,9% da amostra, seguido de metástase óssea em 8,8% (tabela 1).

A análise dos níveis séricos de DHL nos pacientes incluídos neste estudo mostrou que 38,6% apresentavam valores 1,5 vezes acima do limite superior de referência (400 mg/dL; tabela 1).

O exame imuno-histoquímico foi feito em 68 amostras tumorais de pacientes incluídos no estudo. Uma expressão fortemente positiva de IGFR foi observada em 51,5% da amostra, enquanto 48,5% apresentaram expressão fracamente positiva (tabela 1).

Os principais locais com comprometimento ósseo foram os ossos do fêmur (22,2%) e da pelve (22,2%). No caso de tumores nas partes moles, a caixa torácica (tumores de Askin) foi o principal local afetado, em 43,8% dos pacientes.

Todos os pacientes receberam quimioterapia antes do tratamento local da neoplasia no Hospital de Câncer de Barretos. O tratamento local da lesão com radioterapia e/ou cirurgia foi assim distribuído: 22,6% dos pacientes foram submetidos apenas a cirurgia, 39,4% apenas a radioterapia, 19,7% a cirurgia e radioterapia e 18,3% foram a óbito antes do fim da quimioterapia neoadjuvante (tabela 1).

Ao comparar a modalidade de tratamento aplicada no local primário da neoplasia com a localização do tumor, observou-se que o tratamento cirúrgico foi feito em 29,7% das lesões com envolvimento axial e em 55,9% das lesões nas extremidades ($p = 0,03$). A radioterapia exclusiva foi indicada em 64,9% dos pacientes com lesões axiais e em 52,9% dos pacientes com tumores nas extremidades ($p = 0,218$). Em 18,9% dos pacientes com lesões axiais ($p = 0,069$) adotou-se uma combinação de modalidades, tal como tratamento local com cirurgia e radioterapia. Entre os pacientes metastáticos ao diagnóstico, 71,9% foram submetidos a tratamento local com radioterapia ($p = 0,048$). A expressão de IGFR foi associada à variável metástase ao diagnóstico ($p < 0,001$).

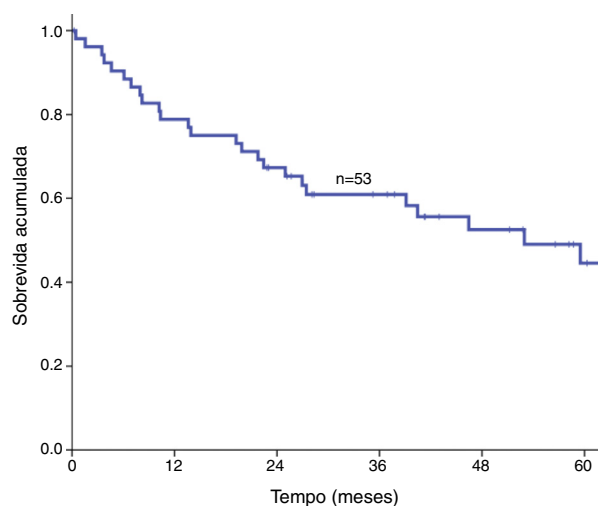


Figura 1 – Curva de sobrevida global de pacientes com TFE tratados no Hospital de Câncer de Barretos, 2003-2010.

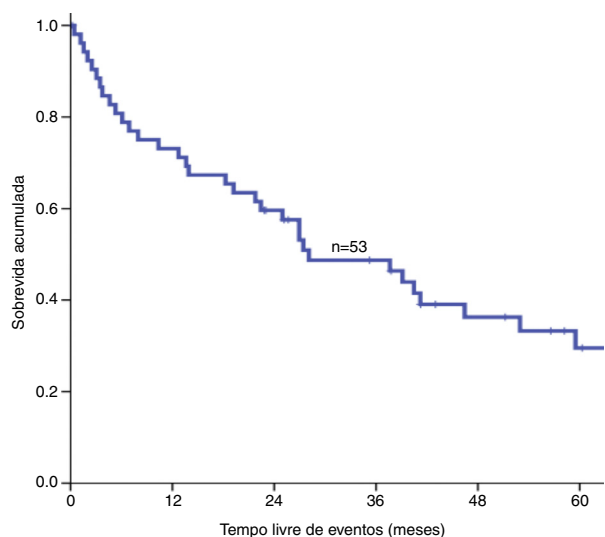


Figura 2 – Curva de sobrevida livre de eventos de pacientes com TFE tratados no Hospital de Câncer de Barretos, 2003-2010.

Em 5 anos a taxa de sobrevida global foi de 45% (figura 1) e a sobrevida livre de eventos de 30% (figura 2).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ao se avaliarem sobrevida global e sobrevida livre de eventos para as variáveis faixa etária, sexo, localização, protocolo de tratamento, níveis de DHL e expressão de IGFR (tabela 2).

Observou-se um pior prognóstico para sobrevida livre de eventos em pacientes com metástases extrapulmonares, nos quais a taxa de sobrevida em cinco anos foi de 10% ($p=0,009$; tabela 2). As análises dos resultados do modelo de regressão simples apresentaram significância estatística para sobrevida livre de eventos adversos em pacientes com metástases extrapulmonares em comparação com aqueles com metástase pulmonar ($HR=3,13 [1,33-7,37]$, $p=0,009$).

Observou-se uma diferença estatisticamente significativa tanto para sobrevida global e sobrevida livre de eventos adversos em relação ao tratamento local do tumor e na sobrevida global para pacientes submetidos a cirurgia. Aos cinco anos, a taxa de sobrevida global foi de 64% ($p<0,001$) e a de sobrevida livre de eventos foi de 48% ($p=0,008$; tabela 2). O modelo de regressão simples para controle local com cirurgia ($HR=0,11 [0,03-0,41]$, $p=0,001$) e sobrevida global ($HR=0,19 [0,06-0,61]$, $p=0,005$) foi estatisticamente significativo.

Ao categorizar pacientes metastáticos em dois subgrupos, metástases pulmonares e metástases extrapulmonares, observou-se uma taxa de sobrevida livre de eventos em cinco anos de 10% em pacientes com metástase extrapulmonar ($p=0,015$; tabela 3). A regressão univariada de Cox mostrou melhor prognóstico para pacientes com metástases pulmonares em comparação com aqueles com metástases extrapulmonares ($HR=2,82 [1,18-6,76]$, $p=0,009$).

Discussão

A idade média dos pacientes incluídos no presente estudo foi de 15 anos (desvio-padrão [SD]=5,42 anos). A literatura

ênfata uma maior incidência na segunda década de vida; a maioria dos pacientes afetados é jovem menor de 20 anos.^{6,24} A presente amostra foi composta por 63,6% homens e 36,4% mulheres; a literatura descreve a incidência de TFEs ligeiramente maior em homens. Um estudo retrospectivo da base de dados do National Cancer Institute's Surveillance, que envolveu 725 casos de 1989 a 2007, observou uma proporção de incidência entre homens e mulheres de 3:2.²⁵ Outro estudo, com uma amostra de 300 pacientes entre 1980 e 2005, apontou uma frequência de 58% nos homens.²⁶ No presente estudo, apenas 2,6% dos participantes eram negros. O presente estudo é consistente com a literatura, que descreve os TFEs como raros em pessoas negras.⁶ Um estudo que envolveu 220 pacientes encontrou 93,2% de pacientes brancos e 6,8% de outras etnias.²⁷

TFEs podem estar presentes no esqueleto ou nas partes moles. Dos pacientes incluídos no estudo, 58,4% apresentaram doença com localização esquelética e 41,6% em partes moles, enquanto alguns estudos apresentam maior incidência em partes moles. Um estudo multicêntrico que envolveu 114 pacientes em diferentes centros de tratamento de câncer observou uma taxa de 53,5% nos tumores localizados em partes moles.¹¹ Em contraste, em um estudo feito no St. Jude Children's Research Hospital, 87,9% dos pacientes apresentavam neoplasia com envolvimento do esqueleto.²⁸ Além do tecido esquelético e das partes moles, a localização dos TFEs pode ser subdividida em axial e na extremidade; no presente estudo, 48% dos pacientes apresentaram neoplasia com localização axial, enquanto 52% apresentaram localização nas extremidades. Entre os localizados nas partes moles, 75,5% eram axiais, enquanto que no esqueleto 71,1% afetavam a extremidades. Os principais locais que apresentaram envolvimento esquelético foram o fêmur e os ossos da pelve (22,2% para cada região anatômica); em tumores com envolvimento das partes moles, a caixa torácica foi o principal local (43,8%). A literatura explica que os principais locais de envolvimento esquelético nos TFEs são ossos da pelve, fêmur, tíbia e úmero.²⁹ Em TFEs com envolvimento das partes moles, a localização mais frequente é a parede torácica.¹¹ Em contraste, alguns casos apresentam envolvimento das partes moles, mais comumente nas extremidades.^{8,30,31} A avaliação da doença localizada ou metastática ao diagnóstico mostrou que 44,2% dos pacientes apresentavam doença metastática, com envolvimento do pulmão em 46,8% e do esqueleto em 28,6%. Esse achado pode sugerir e ser explicado pelo diagnóstico tardio em alguns desses pacientes devido à dificuldade de acesso a centros especializados, uma vez que, segundo a literatura, de 25% a 30% dos pacientes diagnosticados com EFT apresentaram metástases ao diagnóstico.^{32,33} Outros estudos mostram uma taxa de metástases ao diagnóstico de 13% em pacientes cujo tumor primário estava localizado nas partes moles.³⁴ O local preferido de metástase descrito na literatura é consistente com os achados deste estudo, no qual o pulmão foi o local principal (50% dos casos), seguido de envolvimento ósseo (25%) e/ou medula óssea (20%).³³ No presente estudo, o pulmão foi o local mais comum de metástase em 52,9%. Dos pacientes metastáticos ao diagnóstico, 88,2% eram do sexo masculino; observou-se uma associação entre as variáveis sexo e metástase ao diagnóstico ($p<0,001$).

Tabela 2 – Probabilidade de sobrevida global e sobrevida cumulativa livre de eventos de acordo com as características clínicas e variáveis prognósticas de interesse para pacientes diagnosticados com TFE tratados no Hospital de Câncer de Barretos, 2003-2010

Variável	Sobrevida global			Sobrevida cumulativa livre de eventos		
	2 anos	5 anos	valor de p	2 anos	5 anos	valor de p
Sobrevida global	61%	45%		59%	30%	
Faixa etária			0,202			0,417
≤ 15 anos	72%	51%		69%	30%	
>15 anos	47%	40%		48%	32%	
Sexo			0,555			0,587
Masculino	62%	37%		67%	30%	
Feminino	58%	58%		50%	32%	
Localização			0,457			0,243
Esqueleto	58%	35%		59%	18%	
Partes moles	64%	53%		60%	40%	
Localização			0,256			0,502
Axial	59%	32%		59%	18%	
Extremidade	63%	58%		60%	40%	
Local da metástase			0,293			0,009
Sem metástase	69%	53%		63%	48%	
Pulmão	88%	45%		75%	33%	
Extrapulmonar	47%	40%		41%	10%	
Tratamento local			< 0,001			0,008
Sem tratamento	20%	20%		20%	20%	
Radioterapia	63%	53%		58%	44%	
Cirurgia	75%	64%		58%	48%	
Cirurgia + radioterapia	67%	33%		85%	0%	
Protocolo de tratamento			0,840			0,647
Euro Ewing	78%	44%		67%	33%	
Brasileiro	57%	47%		58%	30%	
Nível sérico DHL			0,710			0,747
< 600 mg/dL	66%	46%		64%	15%	
≥ 600 mg/dL	55%	46%		61%	34%	
Expressão de IGFR			0,502			0,628
Fraco positivo	70%	43%		60%	15%	
Forte positivo	65%	42%		61%	34%	

Tabela 3 – Probabilidade de sobrevida global e sobrevida cumulativa livre de eventos de acordo com a localização das metástases em pacientes diagnosticados com TE tratados no Hospital de Câncer de Barretos no período 2003-2010

Variável	Sobrevida global			Sobrevida livre de eventos		
	2 anos	5 anos	valor de p	2 anos	5 anos	valor de p
Metástase			0,164			0,015
Pulmão	88%	45%		75%	33%	
Extrapulmonar	47%	40%		41%	10%	

Entre os pacientes incluídos no estudo, 18,3% foram a óbito antes do tratamento local. Dos pacientes submetidos a tratamento local, a cirurgia isolada foi feita em 22,6% dos casos; 39,4% foram submetidos apenas a radioterapia e a combinação de cirurgia com radioterapia foi usada em 19,7%. A excisão cirúrgica completa é considerada a modalidade de escolha para o tratamento local, apresenta uma menor taxa de

recorrência local em comparação com a radioterapia isolada para o tratamento do tumor primário.¹⁰ A baixa taxa de cirurgia isolada e/ou combinada com a radioterapia observada no presente estudo pode ser explicada pela taxa de 44,2% de metástases ao diagnóstico. A metástase é considerada o pior fator prognóstico para pacientes com TE.³² Em pacientes com metástases não ressecáveis, o tratamento cirúrgico, que geralmente envolve perda de segmentos corporais, tem dado lugar ao tratamento local com radioterapia. Entre os pacientes metastáticos ao diagnóstico, 71,9% foram submetidos à radioterapia como tratamento do tumor primário; observou-se uma associação entre as variáveis doença metastática e radioterapia ($p=0,048$). Ao avaliar a modalidade de tratamento local associada à localização primária do tumor, observou-se que o tratamento cirúrgico foi feito em 29,7% das lesões axiais e em 59,5% das lesões da extremidade; foi identificada uma associação entre as variáveis modalidade de tratamento local e localização do tumor ($p=0,023$). Esse fato é explicado pela dificuldade de acesso e de obtenção de margens cirúrgicas adequadas em lesões de envolvimento axial. A aparente superioridade da cirurgia pode representar um viés de seleção, uma

vez que a maioria das lesões centrais e maiores é frequentemente tratada com radioterapia.³⁵

Nas amostras biológicas de TFEs usadas neste estudo, 51,5% apresentaram expressão fortemente positiva de IGFR e 48,5%, fracamente positiva. Observou-se uma associação entre as variáveis presença de metástases ao diagnóstico e expressão de IGFR ($p=0,001$). A literatura, em princípio, não contempla a associação entre expressão de IGFR e metástase ao diagnóstico. A forte positividade para a expressão de IGFR pode ser um preditor de metástase ao diagnóstico em TFEs.

Em cinco anos, observou-se uma taxa de sobrevida global de 45% e de sobrevida livre de eventos de 30%. A literatura indica uma taxa de sobrevida livre de eventos de cerca de 70%, observada a administração de quimioterapia em regime de intervalo, além do tratamento local.⁶ Em contrapartida, estudos mostram que casos avançados não apresentam resultados encorajadores quando submetidos ao tratamento padrão no que diz respeito às taxas de sobrevida, nos quais a taxa em cinco anos foi descrita recentemente como inferior a 25%.³⁶ O presente estudo incluiu uma maior parcela de pacientes metastáticos no diagnóstico do que o descrito na literatura; uma vez que a metástase ao diagnóstico é o pior fator prognóstico, os autores acreditam que a sobrevida global livre de eventos de 30% em cinco anos para os pacientes incluídos no estudo é justificada.

Embora os fatores prognósticos em TFEs sejam diversos, é possível notar uma discrepância nesses fatores em alguns estudos. A idade é um fator prognóstico na literatura; pacientes com menos de 15 anos apresentam melhor prognóstico em relação àqueles com mais de 15 anos e adultos.^{7,10,14,15} No entanto, uma revisão de dois ensaios clínicos alemães no tratamento de sarcoma de Ewing que envolveu pacientes acima de 40 anos ao diagnóstico apresentou uma sobrevida comparável àquela dos adolescentes tratados no mesmo ensaio.¹⁷ O presente estudo evidenciou que a curva mostra uma melhor sobrevivência no grupo de pacientes abaixo de 15 anos em comparação com pacientes mais velhos. No entanto, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as curvas de sobrevida global e de sobrevida livre de eventos (respectivamente, $p=0,202$ e $p=0,417$).

O presente estudo sugere uma melhor sobrevida global e sobrevida livre de eventos em mulheres (em cinco anos, 58% e 32%, respectivamente), mas não foi encontrada significância estatística ($p=0,555$ e $p=0,587$, respectivamente). Estudos apresentam a variável sexo como um fator prognóstico em TFEs, evidenciando maior sobrevida em mulheres.¹⁴

Os resultados do presente estudo indicam melhor sobrevida global e sobrevida livre de eventos adversos em pacientes com tumores localizados nas partes moles quando comparados com os do esqueleto; no entanto, a análise não apresentou significância estatística ($p=0,457$ e $p=0,243$, respectivamente). Os dados da literatura apontam um pior prognóstico em tumores localizados nas partes moles.¹² Um estudo que utilizou população baseada em registro de câncer não encontrou diferença no prognóstico em relação à localização axial ou extremidade do tumor.²⁵ Os dados sugerem melhor sobrevida global e sobrevida livre de eventos em pacientes com lesões nas extremidades em comparação com lesões de envolvimento axial, embora sem significância estatística (respectivamente, $p=0,256$ e $p=0,502$).

Na análise da variável metástases ao diagnóstico, a sobrevida livre de eventos foi estatisticamente significativa, com 48% em cinco anos para pacientes não metastáticos, 33% para aqueles com metástases pulmonares e 10% para metástases extrapulmonares ($p=0,009$). Ao avaliar esses dados em uma regressão Cox univariada, observou-se um pior prognóstico em pacientes com metástase extrapulmonar ($HR=3,13$ [1,33-7,37], $p=0,009$). Ao classificar os pacientes metastáticos em dois subgrupos, metástases pulmonares e metástases extrapulmonares, observou-se um pior prognóstico em pacientes com metástases extrapulmonares, com sobrevida livre de eventos de 10% em cinco anos ($p=0,015$). A regressão univariada de Cox mostrou melhor prognóstico para pacientes com metástases pulmonares em comparação com aqueles com metástases extrapulmonares ($HR=2,82$ [1,18-6,76], $p=0,009$). A literatura indica um pior prognóstico para as metástases extrapulmonares.^{7,10,37} A presença de metástase óssea aparenta ter um melhor prognóstico em comparação com pacientes que, além do envolvimento extrapulmonar, apresentaram comprometimento pulmonar.³⁸

Em cinco anos, a modalidade de tratamento local apresenta uma melhor sobrevida global (64%) e sobrevida livre de eventos (48%) em pacientes submetidos apenas a cirurgia, evidenciando significância estatística (respectivamente, $p<0,001$ e $p=0,008$). A regressão de COX univariada para o controle local com cirurgia foi estatisticamente significativa ($HR=0,11$ [0,03-0,41], $p=0,001$). Como mencionado acima, essa superioridade da cirurgia pode representar um viés de seleção, uma vez que lesões maiores e mais centrais são frequentemente tratadas com radioterapia.³⁷ Os autores enfatizam a necessidade de ensaios clínicos randomizados para avaliar melhor a superioridade da cirurgia em relação a outras modalidades de tratamento local.

O nível sérico de DHL foi categorizado em dois grupos: <600 mg/dL e ≥ 600 mg/dL. Em cinco anos, a taxa de sobrevida global foi de 46% para os dois grupos em questão, sem significância estatística notável para a variável ($p=0,710$). Sete pacientes não apresentavam níveis séricos de DHL ao diagnóstico, o que pode ter sido responsável pelos resultados semelhantes, uma vez que o aumento dos níveis séricos de DHL antes do tratamento está associado a um pior prognóstico; esse aumento também pode ser correlacionado com grandes tumores primários e metástases.¹⁴

A análise de sobrevida que considerou a variável expressão de IGFR foi de 42% em cinco anos para sobrevida global em caso de expressão fortemente positiva e 42% se fracamente positiva ($p=0,502$). Na análise da sobrevida livre de eventos, observou-se uma sobrevida de 34% em cinco anos para a expressão fortemente positiva e 15% para a fracamente positiva ($p=0,628$). Não houve significância estatística na análise de sobrevida se considerarmos a variável expressão de IGFR. Esse fato pode ser explicado pelo tamanho da amostra. Nove pacientes não tinham amostras biológicas no Departamento de Patologia. O uso de amostras biológicas em estudos que envolvem avaliação citogenética apresenta limitações. Grande parte desse material consiste em fragmentos de tecido obtidos por biópsia por meio de agulhas e, portanto, escassos. A substância usada para a fixação desses materiais também pode ser um fator determinante, especialmente em estudos moleculares. A criação dos chamados bancos de tumores, com o

congelamento instantâneo de amostras, pode ser o caminho para o aprimoramento de estudos citogenéticos.

Diversos estudos buscando terapias alvo com foco no bloqueio da atividade do receptor de IGF tem sido realizado. Uma revisão recente demonstrou que, em alguns tipos de tumores, o uso de drogas para bloquear o receptor de IGF1 piorou a sobrevida desses pacientes. Um ensaio clínico, em fase II, que avaliou o tratamento com drogas que bloqueiam o receptor de IGF1 em pacientes com câncer de mama após a menopausa com receptor positivo, mostrou uma pior sobrevida global. Também foi mencionado que os mecanismos de resistência à terapia direcionada com o bloqueio de IGF1 podem estar envolvidos em combinação com outros receptores, como EGFR, e concluiu que as vias de sinalização envolvidas na EGFR são mais complexas do que se pensava originalmente.³⁹

Conclusões

Os pacientes com diagnóstico de TFEs tratados no Hospital de Câncer de Barretos apresentam maior incidência de metástases ao diagnóstico quando comparados com os dados da literatura atual. A forte expressão de IGFR é mais prevalente em pacientes com metástases ao diagnóstico. As metástases extrapulmonares foram associadas a um pior prognóstico. O manejo cirúrgico exclusivo do sítio primário foi associado a um melhor prognóstico em comparação com outras modalidades de tratamento local. Em um primeiro momento, a expressão de IGFR não se comportou como fator prognóstico em TFEs.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Gurney JG, Swensen AR, Bulterys M. Malignant bone tumors. In: Ries Lag SM, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR, editors. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda: National Institutes of Health; 1999. p. 99-110.
- Dei Tos AP, Dal Cin P. The role of cytogenetics in the classification of soft tissue tumours. *Virchows Arch*. 1997;431(2):83-94.
- Delattre O, Zucman J, Melot T, Garau XS, Zucker JM, Lenoir GM, et al. The Ewing family of tumors - a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med*. 1994;331(5):294-9.
- Kovar H, Aryee D, Zoubek A. The Ewing family of tumors and the search for the Achilles' heel. *Curr Opin Oncol*. 1999;11(4):275-84.
- Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011;47(17):2493-511.
- Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
- Rodriguez-Galindo C, Poquette CA, Marina NM, Head DR, Cain A, Meyer WH, et al. Hematologic abnormalities and acute myeloid leukemia in children and adolescents administered intensified chemotherapy for the Ewing sarcoma family of tumors. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000;22(4):321-9.
- Kinsella TJ, Triche TJ, Dickman PS, Costa J, Tepper JE, Glaubiger D. Extraskelatal Ewing's sarcoma: results of combined modality treatment. *J Clin Oncol*. 1983;1(8):489-95.
- Ahmad R, Mayol BR, Davis M, Rougraff BT. Extraskelatal Ewing's sarcoma. *Cancer*. 1999;85(3):725-31.
- Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jürgens HF, Voûte 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(17):3108-14.
- Arpaci E, Yetisyigit T, Seker M, Uncu D, Uyeturk U, Oksuzoglu B, et al. Prognostic factors and clinical outcome of patients with Ewing's sarcoma family of tumors in adults: multicentric study of the Anatolian Society of Medical Oncology. *Med Oncol*. 2013;30(1):469.
- Angervall L, Enzinger FM. Extraskelatal neoplasm resembling Ewing's sarcoma. *Cancer*. 1975;36(1):240-51.
- Tural D, Molinas Mandel N, Dervisoglu S, Oner Dinbas F, Koca S, Colpan Oksuz D, et al. Extraskelatal Ewing's sarcoma family of tumors in adults: prognostic factors and clinical outcome. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42(5):420-6.
- Bacci G, Longhi A, Ferrari S, Mercuri M, Versari M, Bertoni F. Prognostic factors in non-metastatic Ewing's sarcoma tumor of bone: an analysis of 579 patients treated at a single institution with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy between 1972 and 1998. *Acta Oncol*. 2006;45(4):469-75.
- van den Berg H, Dirksen U, Ranft A, Jürgens H. Ewing tumors in infants. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(4):761-4.
- Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJ, Pritchard DJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med*. 2003;348(8):694-701.
- Pieper S, Ranft A, Braun-Munzinger G, Jürgens H, Paulussen M, Dirksen U. Ewing's tumors over the age of 40: a retrospective analysis of 47 patients treated according to the International Clinical Trials EICESS 92 and EURO-E.W.I.N.G. 99. *Onkologie*. 2008;31(12):657-63.
- Jawad MU, Cheung MC, Min ES, Schneiderbauer MM, Koniaris LG, Scully SP. Ewing sarcoma demonstrates racial disparities in incidence-related and sex-related differences in outcome: an analysis of 1631 cases from the SEER database, 1973-2005. *Cancer*. 2009;115(15):3526-36.
- Mountziou G, Kostopoulos I, Kotoula V, Sfakianaki I, Fountzilias E, Markou K, et al. Insulin-like growth factor 1 receptor (IGF1R) expression and survival in operable squamous-cell laryngeal cancer. *PLoS One*. 2013;8(1):e54048.
- Hoos A, Urist MJ, Stojadinovic A, Mastorides S, Dudas ME, Leung DH, et al. Validation of tissue microarrays for immunohistochemical profiling of cancer specimens using the example of human fibroblastic tumors. *Am J Pathol*. 2001;158(4):1245-51.
- Bertucci F, Borie N, Ginestier C, Groulet A, Charafe-Jauffret E, Adélaïde J, et al. Identification and validation of an ERBB2 gene expression signature in breast cancers. *Oncogene*. 2004;23(14):2564-75.
- Bendardaf R, Buhmeida A, Ristamäki R, Syrjänen K, Pyrhönen S. MMP-1 (collagenase-1) expression in primary colorectal cancer and its metastases. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(12):1473-8.
- Dong XT, Yang XJ, Wang HM, Wang W, Yu L, Zhang B, et al. Expression and distribution characteristics of human ortholog of mammalian enabled (hMena) in glioma. *Chin J Cancer Res*. 2011;23(4):312-6.

24. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. 4th ed. CA, USA: Elsevier Inc.; 2005. p. 596-9.
25. Lee J, Hoang BH, Ziogas A, Zell JA. Analysis of prognostic factors in Ewing sarcoma using a population-based cancer registry. *Cancer*. 2010;116(8):1964-73.
26. Pradhan A, Grimer RJ, Spooner D, Peake D, Carter SR, Tillman RM, et al. Oncological outcomes of patients with Ewing's sarcoma: is there a difference between skeletal and extra-skeletal Ewing's sarcoma? *J Bone Joint Surg Br*. 2011;93(4):531-6.
27. Rodríguez-Galindo C, Liu T, Krasin MJ, Wu J, Billups CA, Daw NC, et al. Analysis of prognostic factors in ewing sarcoma family of tumors: review of St. Jude Children's Research Hospital studies. *Cancer*. 2007;110(2):375-84.
28. Krasin MJ, Davidoff AM, Rodriguez-Galindo C, Billups CA, Fuller CE, Neel MD, et al. Definitive surgery and multiagent systemic therapy for patients with localized Ewing sarcoma family of tumors: local outcome and prognostic factors. *Cancer*. 2005;104(2):367-73.
29. Jedlicka P. Ewing Sarcoma, an enigmatic malignancy of likely progenitor cell origin, driven by transcription factor oncogenic fusions. *Int J Clin Exp Pathol*. 2010;3(4): 338-47.
30. Rud NP, Reiman HM, Pritchard DJ, Frassica FJ, Smithson WA. Extraosseous Ewing's sarcoma. A study of 42 cases. *Cancer*. 1989;64(7):1548-53.
31. Siebenrock KA, Nascimento AG, Rock MG. Comparison of soft tissue Ewing's sarcoma and peripheral neuroectodermal tumor. *Clin Orthop Relat Res*. 1996;(329):288-99.
32. Esiashvili N, Goodman M, Marcus RB Jr. Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: surveillance epidemiology and end results data. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30(6):425-30.
33. Grier HE. The Ewing family of tumors. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr Clin North Am*. 1997;44(4):991-1004.
34. Orr WS, Denbo JW, Billups CA, Wu J, Navid F, Rao BN, et al. Analysis of prognostic factors in extrasosseous Ewing sarcoma family of tumors: review of St. Jude Children's Research Hospital experience. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(12):3816-22.
35. Shamberger RC, Laquaglia MP, Krailo MD, Miser JS, Pritchard DJ, Gebhardt MC, et al. Ewing sarcoma of the rib: results of an intergroup study with analysis of outcome by timing of resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119(6): 1154-61.
36. Ross KA, Smyth NA, Murawski CD, Kennedy JG. The biology of ewing sarcoma. *ISRN Oncol*. 2013;2013:759725.
37. Miser JS, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJ, Pritchard DJ, et al. Treatment of metastatic Ewing's sarcoma or primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of combination ifosfamide and etoposide - a Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2873-6.
38. Paulussen M, Ahrens S, Burdach S, Craft A, Dockhorn-Dworniczak B, Dunst J, 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*. 1998;9(3):275-81.
39. Guha M. Anticancer IGF1R classes take more knocks. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(4):250.