

ARTIGO ORIGINAL

## Sarcoma de Ewing: epidemiologia e prognóstico dos pacientes tratados no Instituto de Oncologia Pediátrica, IOP-GRAACC-UNIFESP

Davi Gabriel Bellan<sup>I</sup>; Reynaldo Jesus-Garcia Filho<sup>II</sup>; Jairo Greco Garcia<sup>III</sup>; Marcelo de Toledo Petrilli<sup>IV</sup>; Dan Carai Maia Viola<sup>IV</sup>; Murillo Ferri Schoedl<sup>I</sup>; Antonio Sérgio Petrilli<sup>V</sup>

<sup>I</sup>Especializando do Setor de Ortopedia Oncológica da Disciplina de Ortopedia do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da EPM/Unifesp – São Paulo, SP, Brasil

<sup>II</sup>Professor Associado, Livre-Docente; Chefe do Setor de Ortopedia Oncológica da Disciplina de Ortopedia do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da EPM/Unifesp – São Paulo, SP, Brasil

<sup>III</sup>Residente do Terceiro Ano do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da EPM/Unifesp – São Paulo, SP, Brasil

<sup>IV</sup>Mestre em Ortopedia e Traumatologia; Médico Assistente do Setor de Ortopedia Oncológica da Disciplina de Ortopedia do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da EPM/Unifesp – São Paulo, SP, Brasil

<sup>V</sup>Professor Associado, Livre-Docente; Chefe do Setor de Oncologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da EPM/Unifesp – São Paulo, SP, Brasil

[Correspondência](#)

### Services on Demand

#### Article

- text in English
- English (pdf) | Portuguese (pdf)
- English (epdf) | Portuguese (epdf)
- Article in xml format
- Article references
- How to cite this article
- Curriculum ScienTI
- Automatic translation
- Send this article by e-mail

#### Indicators

- Cited by SciELO
- Access statistics

#### Related links

#### Share

- More
- More
- Permalink

### RESUMO

**OBJETIVO:** Traçar o perfil epidemiológico e o prognóstico do sarcoma de Ewing na população brasileira. Material e

**MÉTODO:** Foram avaliados, retrospectivamente, os prontuários de 64 pacientes tratados, com sarcoma de Ewing intraósseo, no Instituto de Oncologia Pediátrica, IOP-GRAACC-Unifesp, no período de 1995 a 2010.

**RESULTADOS:** A análise estatística dos dados obtidos não correlacionou fatores como sexo, trauma, fratura patológica e tempo ao diagnóstico com o desfecho do tratamento. Fatores como metástase inicial, metástase pulmonar, local do tumor, idade, recidiva e tipo de cirurgia indicam resultados que corroboram a literatura consagrada.

**CONCLUSÃO:** O prognóstico no sarcoma de Ewing foi influenciado principalmente pela presença de metástase ao diagnóstico.

**Descritores** - Sarcoma de Ewing; Neoplasias Ósseas; Prognóstico

## INTRODUÇÃO

O tumor de Ewing foi descrito por James Ewing em 1921, e corresponde a uma neoplasia maligna osteolítica de alto grau<sup>(1)</sup>. Terceiro tumor maligno primário do osso, em frequência, atrás do mieloma múltiplo e do osteossarcoma. Entre crianças e adultos jovens, é o segundo em frequência após osteossarcoma, e na população abaixo dos 15 anos é o mais frequente<sup>(2-5)</sup>. A idade ao diagnóstico ocorre principalmente na segunda década de vida, com 20-30% na primeira década, sendo raro acima dos 30 e abaixo dos cinco anos<sup>(6)</sup>. É extremamente raro nas populações afrodescendente e asiática, apresentando predomínio discreto do sexo masculino<sup>(4)</sup>. A sobrevida estimada em cinco anos na doença localizada, ou seja, não metastática, situa-se entre 50 e 70%, segundo literatura mundial<sup>(7-9)</sup>. O surgimento da quimioterapia na década de 70 e sua evolução contribuíram para a melhora do prognóstico; porém, na doença metastática, o mesmo é, ainda, desfavorável, permanecendo a sobrevida entre 18 e 30%<sup>(1,8,10-12)</sup>. O pulmão é o sítio mais comum de metástases (50%) e, quando isolada, apresenta resultados ligeiramente melhores do que metástases extrapulmonares. Sintomas como dor e edema são atribuídos principalmente ao crescimento das lesões ósseas e costumam ser o primeiro sinal da doença. O tempo até o diagnóstico varia de três a nove meses, segundo a literatura, retardando o início do tratamento oncológico<sup>(13,14)</sup>.

O tumor de Ewing acomete com maior frequência pelve, fêmur, tíbia, úmero e parede torácica, mas pode acometer qualquer osso, sendo mais comum nos ossos longos como fêmur e tíbia, e tipicamente uma lesão diafisária<sup>(12,15)</sup>.

## MÉTODO

Este é um estudo retrospectivo baseado na revisão do banco de dados de todos os pacientes registrados no Setor de Ortopedia Oncológica, da Universidade Federal de São Paulo e do Instituto de Oncologia Pediátrica – IOP-GRAACC-Unifesp. De 1º de janeiro de 1995 a 31 de dezembro de 2010, 64 pacientes portadores de tumor de Ewing ósseo foram submetidos ao tratamento oncológico em nosso serviço. Todos os prontuários foram revisados em busca de dados sobre sexo, idade, estadiamento, sinais e sintomas clínicos, procedimentos cirúrgicos, localização das lesões, resultados anatomopatológicos, recidiva local e desfecho clínico oncológico. Todos os pacientes receberam quimioterapia neoadjuvante e adjuvante. Todos os pacientes foram submetidos ao controle local da lesão, seja com cirurgia, radioterapia ou ambas.

Para a análise estatística foram avaliadas as relações entre idade, sexo, local, presença de fratura patológica e radioterapia com desfecho de metástase tardia, metástase pulmonar tardia, recidiva e óbito. Foram utilizados os testes do Qui-quadrado, de Fisher e a razão de verossimilhança. Para a análise da estimativa do tempo médio de sobrevida foi utilizada a função de Kaplan-Meier e os resultados das comparações do teste *log-rank*. Todos os dados foram analisados pelo programa SPSS versão 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL), e o valor de  $P < 0,05$  foi considerado significativamente estatístico.

## RESULTADOS

Encontramos 26 (40,6%) pacientes do sexo feminino e 38 (59,4%) pacientes do sexo masculino. A idade média foi de 14,7 anos de idade (variando entre quatro e 30 anos).

Dos 64 pacientes submetidos ao tratamento oncológico, oito (12,5%) evoluíram a óbito, não realizando o tratamento ortopédico; três (4,6%) foram submetidos à amputação; nove (14,0%) realizaram exclusivamente radioterapia; e 44 (68,7%) realizaram a ressecção da lesão e destes, 18 (40,9%) foram abordados apenas com cirurgia e 26 (59,1%), com cirurgia seguida de radioterapia. Evoluíram com metástase, ao longo do tratamento, sete (38,8%) pacientes abordados apenas com cirurgia, 11 (42,3%) dos submetidos à cirurgia e radioterapia e quatro (44,4%) dos submetidos apenas à radioterapia. Nenhum paciente que realizou amputação apresentou metástase durante o seguimento. A recidiva local ocorreu em dois (11,1%) pacientes tratados apenas com cirurgia e em sete (26,9%) dos submetidos à radioterapia e cirurgia. Em pacientes submetidos à cirurgia com preservação do membro e reconstrução, a endoprótese foi utilizada em 10 (22,7%) pacientes, seguida de técnicas com métodos biológicos ([Figura 1 - A-C](#)) em nove (20,4%) pacientes, e 25 (56,8%) pacientes foram tratados com ressecção do tumor sem reconstrução ou por outras técnicas cirúrgicas. Dentre os pacientes que apresentaram recidiva local, seis (50%) evoluíram com metástase tardia; destes, três (50%) pacientes apresentavam metástase pulmonar e não pulmonar, e três (50%) apresentavam metástase não pulmonar. Em relação à idade, sete (23,3%) dos pacientes com idade  $\leq 12$  anos apresentaram metástases ao diagnóstico e, no decorrer do seguimento, 12 (40%) pacientes apresentaram metástase tardia. Acima dos 12 anos, 12 (35,2%) pacientes apresentaram metástases ao diagnóstico e, durante o seguimento, 11 (32,3%) apresentaram metástase tardia. O tumor acometeu o esqueleto apendicular em 39 (61,0%) pacientes e o esqueleto axial em 25 (39,0%). Evoluíram com metástases, respectivamente, 18 (46,1%) e cinco (20,0%) pacientes. Ao final do período analisado, 31 (48,4%)

pacientes não apresentavam evidência de doença, 11 (17,1%) vivos com metástases pulmonares ou em outros locais, e 22 (34,3%) morreram da doença.



Figura 1 – Paciente de 10 anos de idade com dor na região proximal do úmero esquerdo há três meses: (A) radiografia apresentando lesão mista (osteolítica e osteoblástica), com reações periosteais em ‘raio-de-sol’ e presença do triângulo de Codman; (B) ressonância nuclear magnética evidenciando lesão do terço proximal do úmero invadindo epífise, além de massa extraóssea; (C) radiografia pós-resssecção da lesão e reconstrução com fíbula vascularizada, preservando a epífise proximal fibular para permitir o crescimento.

A média aproximada do tempo decorrido até o diagnóstico dos pacientes deste estudo foi de aproximadamente seis meses. Trinta e quatro pacientes tiveram o diagnóstico de tumor de Ewing em um período  $\leq$  seis meses; destes, 15 (44,1%) apresentaram metástase tardia e 14 (41,1%) tiveram óbito. Trinta pacientes tiveram seu diagnóstico após seis meses, sendo que seis (20%) apresentaram metástase tardia e seis (20%) evoluíram a óbito.

## DISCUSSÃO

O tumor de Ewing é a terceira malignidade de origem óssea em incidência, atrás apenas de mieloma múltiplo e osteossarcoma. Na população abaixo dos 15 anos de idade, é a primeira em incidência. Nossos pacientes se concentraram entre quatro e 30 anos. A idade é fator prognóstico na literatura<sup>(16,17)</sup>, o que foi observado em nossa casuística, com menor sobrevida em cinco anos nos pacientes acima de 12 anos (50,2%) comparados com os pacientes com menos de 12 anos (71,7%) ( $P = 0,075$ ). A idade média dos pacientes com metástase pulmonar foi discretamente menor do que a média dos pacientes com metástase extrapulmonar (respectivamente,  $P = 0,501$  e  $P = 0,261$ ), contrastando com a recidiva local que ocorreu em pacientes ligeiramente mais velhos ( $P = 0,592$ ).

Não observamos diferenças entre sexo, trauma ou fratura patológica com relação às metástases pulmonares, extrapulmonares, recidiva local e total de óbitos ([Tabela 1](#)). Não estudamos o tamanho da lesão e o grau de necrose tumoral, pois os dados não estavam disponíveis nos arquivos, e no tumor de Ewing são de difícil mensuração devido ao frequente componente de partes moles e a diferença entre os exames de imagem.

Tabela 1 - Análise comparativa de fatores epidemiológicos e desfecho.

	Metástase extra-pulmonar*	Metástase pulmonar*	Recidiva*	Óbito*
Sexo	0,728	>0,999	0,53	0,615
Trauma	0,529	>0,999	0,42	0,745
Fratura	0,619	0,546	>0,999	0,118

\* Valores de P

A sobrevida geral estimada aos cinco anos foi de 59,5% (Figura 2), e, quando relacionada com o sexo, local e tipo de tratamento não quimioterápico, não apresentou diferença estatística (respectivamente,  $P = 0,361$ ;  $P = 0,464$  e  $P = 0,238$ ).

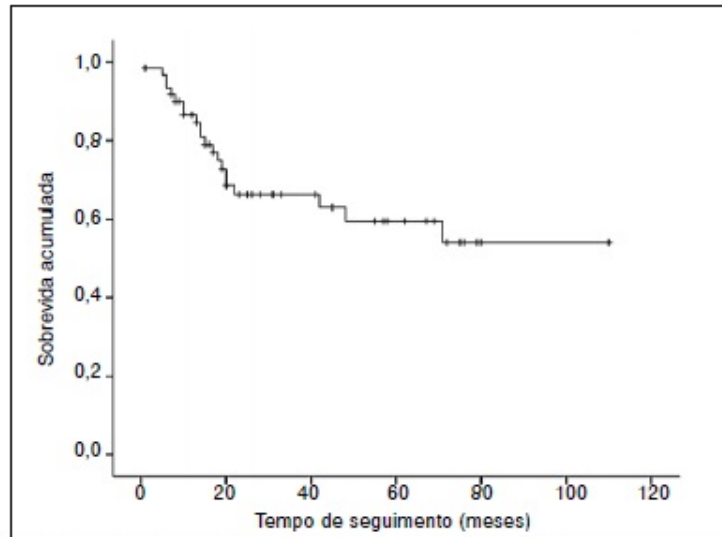


Figura 2 – Sobrevida dos pacientes tratados por tumor de Ewing.

A localização mais frequente no esqueleto apendicular foi no fêmur (46%) seguida por tíbia (35%) e úmero (8%). Em relação ao esqueleto axial, o acometimento do osso inominado representou 44% dos casos, seguido pelo sacro e coluna vertebral em 20%. A localização axial do tumor de Ewing, pélvica ou coluna, representa um critério de mau prognóstico clássico na literatura<sup>(16)</sup>. Em nossa casuística, a metástase tardia foi mais frequente na localização apendicular 45% ( $P = 0,051$ ), em relação à localização axial 20,8%, o que contradiz a hipótese de pior prognóstico nas lesões ocorridas no esqueleto axial, devendo-se isso provavelmente ao pequeno número de pacientes. Entretanto, o óbito foi mais comum na localização axial, 37,5% ( $P=0,683$ ), comparado com a localização apendicular do tumor, 32,5%.

Na doença localizada, o tratamento atual pode alcançar, em cinco anos, taxas entre 50-70% de pacientes livres de doença; entretanto, naqueles com metástase inicial, este número chega a 30%<sup>(8,12)</sup>. O pulmão corresponde ao sítio mais comum de metástases (50%), e este apresenta melhor prognóstico do que as metástases extrapulmonares<sup>(2,11,14)</sup>. Em nossa casuística, os pacientes com metástase inicial apresentaram um total de 57,1% de óbito, em contraste com os 23,3% de óbito nos pacientes que não apresentavam metástase inicial ( $P = 0,007$ ).

O tumor de Ewing, assim como demais tumores de células pequenas e redondas, é bom respondedor à radioterapia, podendo alcançar controle local apenas com essa modalidade terapêutica<sup>(18)</sup>. No entanto, as complicações relacionadas com a radioterapia no paciente pediátrico, como lesão das cartilagens de crescimento ou risco do desenvolvimento de outra neoplasia secundária, restringem essa modalidade aos tumores inoperáveis, a maioria de localização pélvica ou na coluna. Outra indicação é na adjuvância local, quando as margens cirúrgicas pós-ressecção tumoral se apresentam comprometidas.

Os pacientes de nossa casuística que receberam radioterapia evoluíram com metástase tardia em 41,7% ( $P = 0,195$ ), recidiva local em 25,7% ( $P = 0,094$ ) e óbito em 38,9% ( $P = 0,446$ ). Prognóstico pior do que os pacientes que não receberam essa modalidade terapêutica, respectivamente 25,9%, 7,4% e 29,6%. A comparação entre ambos os grupos deve ser analisada com critério, uma vez que os pacientes que recebem a indicação de radioterapia costumam apresentar tumores maiores e de localização menos propícia à ressecção<sup>(18)</sup>.

Apesar do tratamento agressivo, a literatura refere que cerca de 20 a 40% dos pacientes com doença localizada e 80% dos pacientes com metástases evoluem a óbito por recidiva ou progressão da doença<sup>(19)</sup>. A maioria das recidivas ocorre após o término do tratamento, sendo 80% após dois anos do diagnóstico inicial, e o tempo para a recorrência é o maior fator prognóstico, com sobrevida de 25% nas recidivas após dois anos e menos de 10% nas recidivas precoces<sup>(11,20)</sup>. Em nossa casuística, a sobrevida média dos pacientes que apresentaram recidiva foi de 46 meses, em contraste com os 73 meses de sobrevida dos pacientes que não apresentaram recidiva ( $P = 0,495$ ).

Apesar da consagrada importância dada ao diagnóstico precoce, em nossa casuística, o tempo até o diagnóstico não influenciou nenhuma variável: metástase tardia ( $P = 0,219$ ), metástase pulmonar tardia ( $P = 0,903$ ), recidiva local ( $P = 0,521$ ), óbito ( $P = 0,660$ ) e sobrevida em cinco anos ( $P = 0,796$ ). Isso nos leva a crer que o correto

tratamento é fator mais importante do que o tempo até o seu início. Isto corrobora a recomendação clássica de que os pacientes oncológicos devem ser referenciados aos centros de tratamento em vez de iniciarem procedimentos como biópsias em hospitais não especializados para acelerar o diagnóstico.

Classicamente, o tumor de Ewing apresenta alteração genética que pode ser identificada em 80% dos casos, representada pela translocação recíproca entre os cromossomos 11 e 22 – t(11;22) (q24;q12), a qual resulta na expressão da proteína EWS/FLI-1<sup>(21)</sup>. A presença desta translocação no tumor é fator diagnóstico de Ewing, porém não é prognóstica. A presença da mesma translocação no sangue periférico do paciente ou no aspirado de medula óssea, fora da topografia tumoral, é sinal de doença disseminada e, portanto, pior prognóstico<sup>(22)</sup>. Em nosso serviço, a análise genética desta translocação iniciou-se a partir de 2008, não sendo possível, até o momento, a análise destes dados.

## CONCLUSÃO

Concluimos, neste estudo, que fatores como sexo, trauma, fratura patológica e tempo decorrido até o diagnóstico não modificaram o desfecho do paciente. A idade ao diagnóstico foi importante, mas também não decisiva no resultado do tratamento. A maioria dos pacientes realizou tratamento cirúrgico ortopédico com preservação do membro acometido, com piores resultados nos pacientes com localização axial do tumor. A presença de metástase inicial foi o principal fator para a pior evolução do paciente, e isto foi significativamente estatístico. Os resultados devem ser avaliados com critério, pois o número restrito de pacientes dificulta traçar um panorama mais acurado do tumor de Ewing em nossa população.

## AGRADECIMENTO

Agradecemos a colaboração e o auxílio de Rogério Ruscitto do Prado – Estatístico do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Universidade Federal de São Paulo – Unifesp/EPM.

## REFERÊNCIAS

1. Ewing J. Diffuse endothelioma of Bone. Proc New York Path Soc. 1921;21:17-24, [ [Links](#) ]
2. 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. [ [Links](#) ]
3. Leavey PJ, Mascarenhas L, Marina N, Chen Z, Krailo M, Miser J, et al. Prognostic factors for patients with Ewing sarcoma (EWS) at first recurrence following multi-modality therapy: A report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer. 2008;51(3):334-8. [ [Links](#) ]
4. Li S, Siegal GP. Small cell tumors of bone. Adv Anat Pathol. 2010;17(1):1-11. [ [Links](#) ]
5. Scotlandi K, Remondini D, Castellani G, Manara MC, Nardi F, Cantiani L, et al. Overcoming resistance to conventional drugs in Ewing sarcoma and identification of molecular predictors of outcome. J Clin Oncol. 2009;27(13):2209-16. [ [Links](#) ]
6. Bernstein M, Kovar H, Paulussen M, Randall RL, Schuck A, Teot LA, et al. Ewing's sarcoma family of tumors: current management. Oncologist. 2006;11(5):503-19. [ [Links](#) ]
7. Burdach S, Meyer-Bahlburg A, Laws HJ, Haase R, van Kaik B, Metzner B, et al. High-dose therapy for patients with primary multifocal and early relapsed Ewing's tumors: results of two consecutive regimens assessing the role of total-body irradiation. J Clin Oncol. 2003;21(16):3072-8. [ [Links](#) ]
8. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, Ranft A, Liebscher C, Jürgens H, et al. and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. Pediatr Blood Cancer. 2006;47(6):795-800. [ [Links](#) ]
9. Scotlandi K, Perdichizzi S, Bernard G, Nicoletti G, Nanni P, Lollini PL, et al. Targeting CD99 in association with doxorubicin: an effective combined treatment for Ewing's sarcoma. Eur J Cancer. 2006;42(1):91-6. [ [Links](#) ]
10. 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. [ [Links](#) ]
11. Huang M, Lucas K. Current therapeutic approaches in metastatic and recurrent ewing sarcoma. Sarcoma. 2011;2011:863210. [ [Links](#) ]
12. Miser JS, Goldsby RE, Chen Z, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, et al. Treatment of metastatic Ewing

- sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of increasing the dose intensity of chemotherapy-a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(7):894-900. [ [Links](#) ]
13. Barker LM, Pendergrass TW, Sanders JE, Hawkins DS. Survival after recurrence of Ewing's sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4354-62 [ [Links](#) ]
14. Schleiermacher G, Peter M, Oberlin O, Philip T, Rubie H, Mechinaud F, et al. Increased risk of systemic relapses associated with bone marrow micrometastasis and circulating tumor cells in localized ewing tumor. *J Clin Oncol*. 2003;21(1):85-91. [ [Links](#) ]
15. 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. [ [Links](#) ]
16. 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. [ [Links](#) ]
17. Rosito P, Mancini AF, Rondelli R, Abate ME, Pession A, Bedei L, et al. 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(3):421-8. [ [Links](#) ]
18. Donati D, Yin J, Di Bella C, Colangeli M, Bacci G, Ferrari S, et al. Local and distant control in non-metastatic pelvic Ewing's sarcoma patients. *J Surg Oncol*. 2007;96(1):19-25. [ [Links](#) ]
19. Huang HY, Illei PB, Zhao Z, Mazumdar M, Huvos AG, Healey JH, et al. Ewing sarcomas with p53 mutation or p16/p14ARF homozygous deletion: a highly lethal subset associated with poor chemoresponse. *J Clin Oncol*. 2005;23(3):548-58. [ [Links](#) ]
20. Subbiah V, Anderson P. Targeted therapy of Ewing's Sarcoma. *Sarcoma*. 2011;2011:686985. Epub 2010 Oct 31. [ [Links](#) ]
21. Dei Tos AP, Dal Cin P. The role of cytogenetics in the classification of soft tissue tumours. *Virchows Arch*. 1997;431(2):83-94. [ [Links](#) ]
22. Balamuth NJ, Womer RB. Ewing's sarcoma. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):184-92. [ [Links](#) ]

 **Correspondência:**

Rua Borges Lagoa, 783, 5º andar, Vila Clementino  
04038-032 – São Paulo, SP.  
E-mail: [jairogreco@hotmail.com](mailto:jairogreco@hotmail.com)

Trabalho recebido para publicação: 02/08/2011, aceito para publicação: 04/10/2011.  
Os autores declaram inexistência de conflito de interesses na realização deste trabalho

Trabalho realizado pelo Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Universidade Federal de São Paulo, SP, Brasil (DOT-Unifesp/EPM).  
Este artigo está disponível online nas versões Português e Inglês nos sites: [www.rbo.org.br](http://www.rbo.org.br) e [www.scielo.br/rbort](http://www.scielo.br/rbort)



**Al. Lorena, 427 14º andar  
01424-000 São Paulo - SP - Brasil  
Tel.: 55 11 2137-5400**



[rbo@sbot.org.br](mailto:rbo@sbot.org.br)