

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
CIRÚRGICAS**

**CONTROLE LOCAL NOS TUMORES DA FAMÍLIA EWING:
RESULTADOS DO PRIMEIRO ESTUDO DO GRUPO COLABORATIVO
BRASILEIRO
(EWING I)**

Autor: Ricardo Gehrke Becker

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto Galia

TESE DE DOUTORADO

**PORTO ALEGRE
2016**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
CIRÚRGICAS**

**CONTROLE LOCAL NOS TUMORES DA FAMÍLIA EWING:
RESULTADOS DO PRIMEIRO ESTUDO DO GRUPO COLABORATIVO
BRASILEIRO
(EWING I)**

Autor: Ricardo Gehrke Becker

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto Galia

TESE DE DOUTORADO

**PORTO ALEGRE
2016**

CIP - Catalogação na Publicação

Becker, Ricardo Gehrke
CONTROLE LOCAL NOS TUMORES DA FAMÍLIA EWING:
RESULTADOS DO PRIMEIRO ESTUDO DO GRUPO COLABORATIVO
BRASILEIRO (EWING I) / Ricardo Gehrke Becker. --
2016.
86 f.

Orientador: Carlos Roberto Galia.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2016.

1. Sarcoma de Ewing. 2. Controle Local. 3.
Cirurgia. 4. Radioterapia. I. Galia, Carlos Roberto,
orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

*Agradeço especialmente aos pacientes, familiares,
e a todos colegas participantes do
Grupo Colaborativo Brasileiro EWING I*

Instituto do Câncer Infantil do Rio Grande do Sul

Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA

Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica – SOBOPE

Serviço de Oncologia Pediátrica do HCPA

Serviço de Ortopedia e Traumatologia do HCPA

Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas da UFRGS

Projeto Rafael Accordi

Centros participantes do projeto EWING I no Brasil e no exterior

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	6
LISTA DE TABELAS	7
LISTA DE SIGLAS	8
LISTA DE ANEXOS	9
LISTA DE APÊNDICES	10
RESUMO	11
ABSTRACT	12
1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Justificativa	15
2 HIPÓTESE	16
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
3.1 Aspectos Gerais e Controle Local da Doença	17
3.2 Cirurgia	19
3.3 Radioterapia	20
3.4 Cirurgia e Radioterapia	22
3.5 Perspectivas	23
4 OBJETIVOS	25
4.1 Objetivo Geral	25
4.2 Objetivos específicos	25
5 MÉTODOS	26
5.1 Delineamento	26
5.2 Amostra	26
5.3 Período de coleta de dados	26
5.4 População alvo	26
5.4.1 Critérios de inclusão	27
5.4.2 Critérios de exclusão	27
5.5 Variáveis coletadas	28
5.6 Banco de dados e análise estatística	28
5.7 Aspectos éticos	29
6 ARTIGO ORIGINAL	31
6.1 Artigo em português	31
6.2 Artigo em inglês	51
7 REFERÊNCIAS DA TESE	69
8 CONCLUSÃO	73
9 ANEXOS	74
10 APÊNDICES	83

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO

Figura 1 – Sobrevida Geral	49
Figura 2 – Sobrevida Livre de Eventos	49
Figura 3 – Incidência Acumulada de Falha Local	50

ARTICLE

Figure 1 – Overall Survival	67
Figure 2 - Event-free Survival	67
Figure 3 - Cumulative Incidence of Local Recurrence	68

APÊNDICES

Apêndice B	85
Figura 1 - Sobrevida Geral	85
Figura 2 - Sobrevida Livre de Eventos	86
Figura 3 - Incidência Acumulada de Falha do Tratamento Local	87

LISTA DE TABELAS

ARTIGO

Tabela 1 - Caracterização da amostra	46
Tabela 2 - Resultados da análise univariada	47
Tabela 3 - Resultados da análise multivariada	48

ARTICLE

Table 1 - Characteristics of the Sample	64
Table 2 – Results of the univariate analysis	65
Table 3 – Results of the multivariate analysis	66

APÊNDICES

Apêndice A	82
Tabela 1 - Caracterização da amostra	82
Tabela 2 - Resultados da análise univariada	83
Tabela 3 - Resultados da análise multivariada	84

LISTA DE SIGLAS

CESS-81	<i>Cooperative Ewing Sarcoma Study 1981</i>
CESS-86	<i>Cooperative Ewing Sarcoma Study 1986</i>
CI	<i>Cumulative Incidence</i> (Incidência Acumulada)
CT	<i>Computed Tomography</i> (Tomografia Computadorizada)
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DP	Desvio Padrão
DF	<i>Distant Failure</i>
EFS	<i>Event-Free Survival</i>
ES	<i>Ewing Sarcoma</i> (Sarcoma de Ewing)
ESFT	<i>Ewing Sarcoma Family Tumors</i>
FD	Falha à distância (Recidiva Sistêmica)
FL	Falha Local (Recidiva Local)
GPPG	Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
H0	Hipótese Nula
H1	Hipótese Alternativa
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC	Intervalo de Confiança
ICE	Ifosfamida, Carboplatina, Etoposide
IRB	<i>Institutional Review Board</i>
LDH	Lactate Dehydrogenase
LF	<i>Local Failure</i>
LSN	Limite Superior da Normalidade
MRI	<i>Magnetic resonance imaging</i>
MS	Ministério da Saúde
OHRP	<i>Office for Human Research Protections</i>
OS	<i>Overall Survival</i>
Ph.D.	<i>Philosophiae Doctor</i>
PORT	Postoperative Radiotherapy (Radioterapia Pós-cirúrgica)
PNET	<i>Primitive Neuroectodermal Tumor</i> (Tumor Primitivo Neuroectodérmico)
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RS	Rio Grande do Sul
SD	<i>Standard Deviation</i>
SG	Sobrevida Geral
SLD	Sobrevida Livre de Doença
SLE	Sobrevida Livre de Eventos
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SOBOPE	Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica
TC	Termo de Confidencialidade
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
ULN	Upper Limit of Normal (Limite Superior da Normalidade)
UNESP	Universidade Estadual Paulista
VAC	Vincristina, Adriamicina, Ciclofosfamida
VDC	Vincristina, Doxorrubicina, Ciclofosfamida
VDC-IE	Vincristina, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Ifosfamida, Etoposide
VIDE	Vincristina, Ifosfamida, Doxorrubicina, Etoposide

LISTA DE ANEXOS

Anexo I – Esquemas de Tratamento para os Pacientes de Baixo e Alto Risco	74
Anexo II – Escalas de Desempenho Clínico	76
Anexo III – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	77
Anexo IV – Termo de Confidencialidade (TC)	81

LISTA DE APÊNDICES

Apêndice A - Tabelas	82
Apêndice B – Figuras	85
Apêndice C – Publicação	88

RESUMO

Tese de Doutorado

Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

CONTROLE LOCAL NOS TUMORES DA FAMÍLIA EWING: RESULTADOS DO PRIMEIRO ESTUDO DO GRUPO COLABORATIVO BRASILEIRO (EWING I)

AUTOR: RICARDO GEHRKE BECKER

ORIENTADOR: CARLOS ROBERTO GALIA

Porto Alegre, Setembro de 2016.

O sarcoma de Ewing é uma neoplasia maligna agressiva que acomete ossos e tecidos moles com maior frequência em crianças e adolescentes. O tratamento consta de quimioterapia de indução, seguida pelo controle local da doença (cirurgia, cirurgia associada à radioterapia, ou apenas radioterapia), e quimioterapia de consolidação. A introdução da quimioterapia possibilitou aumento significativo na sobrevida dos pacientes nas últimas décadas. Por outro lado, o impacto da modalidade de controle local ainda não está bem estabelecido. Estudos observacionais têm demonstrado superioridade do tratamento cirúrgico em relação à radioterapia isolada, no entanto, são limitados os estudos prospectivos que confirmam esta diferença. O objetivo deste estudo é avaliar o impacto da modalidade de tratamento local nos desfechos oncológicos, bem como descrever o perfil clínico-epidemiológico de portadores de sarcoma de Ewing ósseo não-metastático. Os dados foram coletados em 15 instituições no período entre 2003 e 2010 e fazem parte do primeiro estudo do Grupo Colaborativo Brasileiro para Tratamento dos Tumores da Família Ewing (EWING I). Dos 73 pacientes incluídos, 47 foram tratados com cirurgia isolada, 13 receberam cirurgia associada à radioterapia, e 13 apenas radioterapia. O seguimento médio foi de 4,5 anos (2,3 até 6,7 anos) e a sobrevida geral e livre de eventos foi de 63,3 e 62,1 por cento em 5 anos, respectivamente. A falha do tratamento local foi de 0 (zero) por cento para a modalidade de cirurgia associada à radioterapia, 6,5 por cento para cirurgia isolada, e 10 por cento para radioterapia ($p=0,5$). A sobrevida dos pacientes submetidos à radioterapia isolada foi significativamente inferior à sobrevida dos tratados com cirurgia e com cirurgia associada a radioterapia (30,8 *versus* 71,7 *versus* 64,1 por cento, respectivamente). Concluiu-se que não houve diferença em termos de falha local de acordo com a modalidade de tratamento empregada, no entanto houve diferença significativa em termos de sobrevida. Apesar dos resultados cirúrgicos superiores, a radioterapia isolada ainda apresenta papel fundamental no tratamento de casos selecionados.

Palavras-chave: Ewing, Controle Local, Cirurgia, Radioterapia

ABSTRACT

Ph.D. Thesis

Postgraduate Program in Surgical Sciences

Federal University of Rio Grande do Sul

LOCAL CONTROL IN EWING SARCOMA FAMILY TUMORS: RESULTS OF THE FIRST BRAZILIAN COLLABORATIVE STUDY GROUP (EWING I)

AUTHOR: RICARDO GEHRKE BECKER

SUPERVISOR: CARLOS ROBERTO GALIA

Porto Alegre, September 2016.

Ewing sarcoma is a small round cell malignancy of bone and soft tissue that usually occurs in children and adolescents. Current treatment includes induction chemotherapy, local control of the primary tumor (surgery, surgery plus radiotherapy, or radiotherapy) and consolidation chemotherapy. The introduction of chemotherapy has improved significantly the oncologic outcomes in Ewing sarcoma. On the other hand, the impact of the local control modality has not been established. Surgery alone or in combination with radiation has traditionally been considered a good choice for resectable ES, while unresectable tumors have been treated with definitive radiotherapy. Despite the results from a few trials and observational studies, there is no consistent knowledge about the local control modality in ES outcomes. The present study aims to evaluate the impact of the local control modality in the oncologic outcomes, as well as to describe the clinical features of the patients with localized Ewing sarcoma of the bone. The data were collected between 2003 and 2010 in 15 hospitals and were part of the first Brazilian Collaborative Group for the Treatment of the Ewing Sarcoma Family Tumors (EWING 1). From 73 patients (median age 12.8 years old), 47 were treated with surgery, 13 with surgery plus radiotherapy, and 13 with definitive radiotherapy. Median follow up was 4.5 years (2.3 to 6.7 years) and the overall and event-free survival 63.3 and 62.1 percent in 5 years, respectively. The local control failure was 0 percent for surgery plus radiotherapy, 6.5 percent for surgery, and 10 percent for radiotherapy ($p=.5$). The survival of the patients treated with radiotherapy was significantly worse than those treated with surgery and surgery plus radiotherapy (30.8 *versus* 71.7 *versus* 64.1 percent, respectively). In conclusion, there was no significant difference in local failure according to the modality of treatment, but there was significant difference in survival rates. Despite the better outcomes in individuals treated with surgery, the radiotherapy modality has still an important role in selected patients.

Keywords: Ewing sarcoma, Local control, Surgery, Radiotherapy

1. INTRODUÇÃO

O sarcoma de Ewing (ES) é um tumor ósseo primário que acomete principalmente crianças e adolescentes. Ele faz parte de um grupo de neoplasias malignas conhecido como *Tumores da Família do Sarcoma de Ewing* (ESFT) que contempla os tumores de Ewing extra-esqueléticos (em partes moles) e os tumores primitivos neuroectodérmicos (PNET). O ES é considerado o segundo câncer ósseo mais comum em crianças, no entanto representa apenas 3 por cento de todas as malignidades da faixa etária. Quando diagnosticado precocemente, a sobrevida dos pacientes com ES pode chegar até 75 por cento em 5 anos [1].

O tratamento do ES evoluiu através de grupos colaborativos na Europa e na América do Norte a partir da década de 1970 com o desenvolvimento de protocolos quimioterápicos e novas tecnologias para o controle local do tumor [2-5]. No Brasil, o primeiro grupo colaborativo para o tratamento do ES iniciou em 2003, e incluiu 14 instituições brasileiras e 1 uruguaia. O protocolo foi baseado no braço padrão do *National Cancer Institute* INT-0154[5] utilizando quimioterapia neoadjuvante (2xICE, 2xVAC) a cada 21 dias durante 9 semanas, seguido por tratamento local com cirurgia isolada ou associada à radioterapia, ou apenas a radioterapia, e novamente quimioterapia até completar 39 ou 45 semanas, de acordo com a determinação do grupo de risco do paciente (Anexo I) [6].

O controle local do ES atualmente é baseado no tratamento cirúrgico, associado ou não à radioterapia pós-operatória, ou apenas na radioterapia. O tratamento através de cirurgia, com ou sem radioterapia, tem demonstrado resultados superiores em termos de sobrevida e recidiva local aos do tratamento com radioterapia isolada. Apesar da superioridade do tratamento cirúrgico, são raros os ensaios clínicos que utilizaram como desfecho primário o papel do tratamento local do ES [7-10].

A escolha da modalidade de tratamento local no ES através de cirurgia ou radioterapia é determinada através de características clínicas do paciente e do tumor. Algumas destas características estão associadas ao pior prognóstico em termos de sobrevida e recidiva local. Entre elas, estão a presença de metástases, pacientes com mais de 15 anos de idade, desidrogenase láctica sérica (LDH) maior do que 1,5 vezes o limite superior da normalidade (LSN), tumores maiores de 8 centímetros, margens cirúrgicas comprometidas (positivas), fraca resposta à quimioterapia de indução, bem como a localização pélvica do tumor. A presença de metástase ao diagnóstico é definida como o principal fator independente associado ao prognóstico. Atualmente, a sobrevida de pacientes metastáticos raramente ultrapassa 30 por cento em 5 anos [11-15].

O impacto da modalidade de controle local do ES ainda é motivo de discussão. A maioria dos estudos tem avaliado o tratamento local do tumor como desfecho secundário através de análises retrospectivas. Além disso, múltiplos fatores podem interferir na definição do tratamento local, dificultando a criação de diretrizes específicas. A partir disso, parece pouco provável o investimento em estudos prospectivos com foco específico no controle local do ES [5, 8, 10, 15-21].

1.1 Justificativa

Em 2015, foram publicados os resultados do primeiro Grupo Colaborativo Brasileiro para o Tratamento dos Tumores da Família Ewing (EWING 1)[6]. A análise foi consistente com a maioria dos estudos dos grandes grupos cooperativos internacionais, apesar da elevada incidência de pacientes metastáticos [11, 22-24]. Este importante fator prognóstico levantou a hipótese de que os indivíduos incluídos no EWING 1 também apresentariam doença localmente mais avançada. Deste modo, o grupo brasileiro decidiu analisar os resultados da intensificação do regime quimioterápico ao adicionar carboplatina a uma parte dos pacientes com doença localizada considerados de alto risco.

Com o intuito de verificar o papel do tratamento local através de cirurgia, radioterapia, ou ambos, foi analisada toda coorte não metastática em busca de possíveis fatores de risco relacionados à opção de tratamento aplicada, bem como a associação dos fatores de risco com a sobrevida e a recidiva local e à distância. Portanto, este estudo apresenta os resultados do impacto do tratamento local oferecido aos pacientes do estudo EWING 1. Não há referência de publicações desta magnitude sobre o sarcoma de Ewing no Brasil.

2 . HIPÓTESE

O presente trabalho apresenta as seguintes hipóteses conceituais abaixo:

HO: O tratamento cirúrgico, associado ou não à radioterapia, e a radioterapia isolada não diferem quanto à recidiva local e à sobrevida em pacientes com tumores da família Ewing.

H1: O tratamento cirúrgico, associado ou não à radioterapia, e a radioterapia isolada diferem quanto à recidiva local e à sobrevida em pacientes com tumores da família Ewing.

3 . REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Aspectos Gerais e Controle Local da Doença

O sarcoma de Ewing (ES) é um tumor sólido localizado em ossos e tecidos moles responsável por aproximadamente 3 por cento de todas as malignidades pediátricas. O pico de incidência situa-se entre os 15 e 17 anos de idade com frequência estimada nesta faixa etária de aproximadamente 2,9 pacientes por milhão [25-27]. Qualquer osso do corpo humano pode ser acometido, embora seja mais frequente na pelve, arcos costais e ossos longos. O ES faz parte de um grupo de tumores malignos primitivos conhecido como Tumores da Família do Sarcoma de Ewing (ESFT) que compartilham em mais de 85 por cento dos casos a translocação genética t(11;22) (q24;q12). Entre eles estão o sarcoma de Ewing ósseo e extra-esquelético, e os tumores primitivos neuroectodérmicos (PNET) como o Askin, localizado nas partes moles da parede torácica. Todos os tumores da família Ewing têm demonstrado algum grau de diferenciação neuroectodérmica, bem como semelhanças na análise imunoistoquímica e molecular.

Registros epidemiológicos sobre o ES apontam que aproximadamente 25 por cento dos pacientes são portadores de metástases ao diagnóstico, sendo a maioria encontrada em pulmões, ossos e medula óssea [28]. A presença de metástase representa o mais importante fator independente relacionado ao prognóstico no ES. A sobrevida dos pacientes metastáticos permanece abaixo de 30 por cento em cinco anos, ou seja, consideravelmente inferior a sobrevida de 50 a 75 por cento esperada para indivíduos que apresentam doença localizada. Alguns estudos identificaram que a sobrevida em portadores de metástase isolada em pulmão pode ser um pouco superior, atingindo até 52 por cento em 3 anos de seguimento [11-15]. Ladenstein *et al* (2010) publicaram os resultados da análise de pacientes com doença primária disseminada multifocal do estudo *Euro Ewing 99*.

Identificaram que fatores como idade maior que 14 anos, volume do tumor primário maior que 200 mililitros, presença e número de lesões ósseas, mais de 1 metástase pulmonar e envolvimento da medula óssea estão relacionadas ao prognóstico. Até um terço destes pacientes, considerando-se o menor número de fatores de mau prognóstico, apresentaram sobrevida de até 40 por cento. Apesar do resultado animador, a maioria dos indivíduos portadores de doença disseminada deste braço do estudo (EE99 R3) apresentou sobrevida de apenas 8 a 25 por cento [12].

Estudos têm demonstrado que pacientes portadores do sarcoma de Ewing localizado aproximam-se a 70 por cento de sobrevida em 5 anos [23, 27, 29]. O tamanho inicial do tumor e o volume estimado têm sido considerados importantes fatores de prognóstico, independente do tipo de mensuração e do tratamento aplicado. Medidas maiores do que 8 centímetros no maior diâmetro, ou volume maior do que 200 mililitros, continuam sendo considerados fatores de pior prognóstico [30, 31]. Por outro lado, em pacientes submetidos à quimioterapia pré-operatória e cirurgia, o principal fator associado ao prognóstico chama-se índice de necrose tumoral histológico. Sistemas de graduação como de *Huvos-Ayala* e de *Bacci* [32, 33], utilizados para avaliar a porcentagem de necrose tumoral após a quimioterapia de indução, têm demonstrado maior importância em termos prognósticos do que o tamanho e volume tumoral nos pacientes portadores de ES [31, 32, 34, 35]. Grupos europeus, diferentemente dos americanos, têm utilizado como balizadores do tratamento o tamanho da lesão nos tumores não ressecáveis e o índice de necrose nos tumores ressecáveis para o ES [5, 11, 14, 20, 31, 32, 34, 36, 37].

O tratamento do ES é atualmente baseado em abordagem multidisciplinar que inclui o uso de quimioterapia de indução, controle local da doença, e quimioterapia de consolidação. O controle local da doença, ou seja, o tratamento local para o tumor primário, pode ser feito através de cirurgia isolada quando a lesão é ressecável e passível

de margens amplas; ou através de cirurgia associada à radioterapia pós-operatória quando há presença de tumor viável microscópico junto às margens, ou até mesmo em lesões muito extensas; ou através de radioterapia definitiva isolada em tumores irresssecáveis ou que causem grande morbidade, caso tratadas cirurgicamente; ou por último, com menor frequência, radioterapia pré-operatória associada a cirurgia nos casos onde se planeja reduzir a lesão inicial para então submeter à cirurgia [27].

3.2 Cirurgia

A cirurgia no ES deve ser indicada para situações onde seja possível ressecar o tumor com margens amplas, ou até mesmo marginais. Os resultados do tratamento cirúrgico têm demonstrado superioridade aos da radioterapia definitiva para o controle local da doença. Apesar de baseados em estudos observacionais, a recidiva local e as curvas de sobrevida têm apresentado melhores resultados com cirurgia (com ou sem radioterapia associada) quando comparadas à radioterapia isolada [29, 32, 38]. DuBois et al (2015) analisaram o risco de falha local e sobrevida em 465 pacientes com ES localizado ósseo através de escores de propensão de risco baseados nas características clínicas e na opção de tratamento local escolhida. Identificaram que os pacientes tratados com radioterapia apresentaram maior risco de recidiva local ($HR=2,41$; 95 por cento IC 1,24-4,68; $p=0,01$) e de óbito ($HR= 1,84$; 95 por cento IC 1,18-2,85; $p=0,02$) quando comparados à cirurgia isolada. Apesar do estudo ser passível de crítica devido à inclusão de 3 protocolos diferentes de quimioterapia, esta análise é atualmente uma das poucas a avaliar escores de propensão (risco baseado em características do tumor e do paciente) para controle local em ES [10].

Galindo *et al* (2008) procuraram entender qual a influência do tratamento local e sistêmico na sobrevida de pacientes com ES. Analisaram retrospectivamente os dados dos maiores grupos cooperativos desde o ano de 1979 e, entre 156 pacientes com ES não metastáticos, identificaram que a cirurgia (com ou sem radioterapia) foi superior à radioterapia isolada. Para os indivíduos tratados com radioterapia, a incidência de falha local estava relacionada à dose de irradiação e ao tamanho tumoral. Além disso, ao analisar a amostra por sítio anatômico, tumores pélvicos apresentaram maior incidência de falha local do que os não pélvicos (37 *versus* 23 por cento; $p=.09$) [27].

Yock *et al* (2006) também avaliaram o impacto da modalidade do controle local no ES não metastático em 75 pacientes com doença pélvica óssea e o subsequente risco de recidiva local. Encontraram sobrevida livre de eventos e falha local do tratamento em 49 e 21 por cento, respectivamente. O estudo não identificou diferença significativa entre a modalidade de controle local proposta e progressão local da doença e curvas de sobrevida [8].

3.3 Radioterapia

A radioterapia definitiva é reservada em geral a pacientes portadores de ES irressecáveis ou onde a cirurgia possa provocar grande morbidade sem um benefício justificável. As doses recomendadas variam entre os centros e situam-se entre 45 e 60 *Gray*, dependendo do local e do volume de tumor onde será aplicada. O fracionamento das doses parece não interferir nos resultados do controle da recidiva (82 *versus* 86 por cento) conforme publicado pelo *Cooperative Ewing Sarcoma Study* (CESS-86)[39]. No entanto, o estudo SE-91 de um grupo italiano apresentou resultados promissores quanto à radioterapia definitiva chegando a 94 por cento de sobrevida em 3 anos com aplicação de radioterapia

hiperfracionada acelerada de 60,8 *Gray* por até 4 semanas [40]. Além disso, outro fator importante tem sido o desenvolvimento de novas tecnologias em radiação com o objetivo de poupar tecidos sadios e diminuir possíveis complicações e sequelas da radioterapia [19, 41].

Ning et al (2016) revisaram os registros de 612 pacientes com ES tratados entre os anos de 1988 e 2010 com o objetivo de identificar qual o papel da radioterapia no controle local da doença. Em termos de sobrevida geral, a radioterapia apresentou resultados inferiores em relação a cirurgia (70,8 *versus* 79,5 por cento; $p=0,002$, respectivamente). No entanto, ao analisarem apenas os tumores apendiculares, não pélvicos e lesões intraósseas, não identificaram diferença na sobrevida geral de acordo com a modalidade de tratamento (cirurgia *versus* radioterapia). O grupo concluiu que a radioterapia isolada se mantém como uma alternativa apropriada para o controle local do ES em pacientes selecionados [42].

O planejamento adequado da radioterapia e o momento de sua aplicação durante o tratamento multidisciplinar têm sido fundamentais para o aumento da sobrevida dos portadores do ES. O tratamento local com irradiação mais precoce parece ser superior ao mais tardio quando aplicado após o término da quimioterapia neoadjuvante. Isso se deve à possível indução de resistência tumoral durante os intervalos do tratamento quimioterápico. A melhora da qualidade do tratamento, bem como o cuidado com período do início da radioterapia tornaram-se evidentes nos estudos CESS-81 e CESS-86. Em ambos, o controle local da doença obteve melhora significativa de 51 para 86 por cento com a implementação dos cuidados acima [7, 39, 43].

3.4 Cirurgia e radioterapia

O tratamento local do ES com cirurgia associada à radioterapia é geralmente indicado para casos de ressecção tumoral incompleta, ou para casos de tumores com grande volume. Krasin *et al* (2004) analisaram a eficácia do tratamento com cirurgia associado à radioterapia em 39 pacientes com doença localizada entre 1978 e 2001. Identificaram incidência de falha local do tratamento de 10,8 por cento e sobrevida estimada em 5 anos de 89,2 por cento. Nenhum fator de risco investigado (dose de radiação, idade, margens, tamanho do tumor, local, tipo de tecido e resposta histológica) teve influência no controle local da doença. Apesar de não significativo ($p=0,17$), não houve nenhuma recidiva local em pacientes tratados com cirurgia e radioterapia acima de 40 Gray; por outro lado, pacientes tratados com cirurgia e radioterapia abaixo de 40 Gray apresentaram 15 por cento de recidiva local. Os resultados, apesar do pequeno número de eventos na amostra, têm sugerido leve superioridade com associação da radioterapia à cirurgia [21].

Protocolos europeus têm utilizado radioterapia pós-operatória em pacientes com fraca resposta histológica dos tumores à quimioterapia neoadjuvante mesmo em ressecções completas [19, 31]. Gaspar *et al* (2013) revisaram dados de todos pacientes incluídos no estudo *Euro Ewing 99* com o objetivo de analisar o impacto da radioterapia em pacientes com doença localizada submetidos à cirurgia. Dentro deste grupo, analisaram separadamente os indivíduos que apresentaram boa resposta histológica à quimioterapia, e identificaram melhor controle local da doença com uso de cirurgia associada à radioterapia ($HR=0,43$, $p=0,02$) quando comparada à cirurgia isolada. Concluíram no estudo que o prognóstico após a recidiva local é sombrio (21 por cento em 3 anos), e que a boa resposta

histológica e a ressecção completa de margens comprometidas podem não ser critérios suficientes para omitir o uso de radioterapia pós-operatória no ES [44].

3.5 Perspectivas

Diversos ensaios clínicos estão em andamento com o objetivo de avaliar opções de tratamento quimioterápico no ES localizado; no entanto, ainda não dispõe de publicações preliminares sobre o controle local da doença. O *Euro-Ewing 2012*, por exemplo, compara regimes de tratamento utilizados na europa (*VIDE*) e na américa do norte (*VDC-IE*) e pretende definir qual a melhor alternativa de quimioterapia de indução (neoadjuvância) no tratamento do ES. Já o ensaio clínico *AEWS1031* do *COG (Children's Oncology Group)* tem avaliado tratamentos com menores intervalos entre as doses de quimioterapia para pacientes com recidiva da doença. Ao mesmo tempo, o europeu *Ewing 2008* continua a estudar o papel do ácido zoledrônico junto à quimioterapia tradicional como um possível adjuvante no tratamento do ES.

Apesar da diversidade de estudos para o tratamento quimioterápico no ES, não há perspectiva da produção de ensaios clínicos com foco no controle local da doença [1]. A maioria dos estudos relacionados ao controle local, apesar de pertencerem à ensaios clínicos prospectivos, foram analisados de maneira retrospectiva e passíveis de algum tipo de viés indesejado [5, 10, 17-19, 21, 41]. Infelizmente estudos randomizados para o tratamento local do ES se limitam a 2 pequenos ensaios que avaliaram modalidades de radioterapia [18, 45]. Os dados atuais em relação ao papel do controle local da doença tem sido baseados em estudos observacionais. Desse modo, ainda não foi possível distinguir com maior acurácia a magnitude das modalidades de tratamento local e de determinados

fatores de risco (tamanho tumor, idade, etc) na recidiva e na sobrevida em portadores do sarcoma de Ewing.

4 . OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Determinar os desfechos oncológicos em pacientes portadores de sarcoma de Ewing ósseo não-metastático tratados com cirurgia, associada ou não à radioterapia, ou com radioterapia isolada.

4.2 Objetivos Específicos

Descrever as características clínico-patológicas dos pacientes com sarcoma de Ewing ósseo não-metastático tratados com cirurgia, associada ou não à radioterapia, ou com radioterapia isolada.

Comparar o impacto da modalidade de tratamento local do sarcoma de Ewing nos seguintes desfechos oncológicos abaixo:

- A - sobrevida geral e sobrevida livre de eventos.
- B - incidência de recidiva local e à distância.
- C - fatores de risco associados à sobrevida
- D - fatores de risco associados à falha terapêutica.

5. MÉTODO

5.1 Delineamento

Estudo observacional retrospectivo baseado na análise de dados do primeiro protocolo do Grupo Colaborativo Brasileiro para o Tratamento dos Tumores da Família Ewing (EWING 1).

5.2 Amostra

Este estudo multi-institucional incluiu 15 hospitais e 175 pacientes portadores de Tumores de Família do Sarcoma de Ewing. Para a análise dos sarcomas de Ewing ósseos não-metastáticos foram analisados 73 pacientes.

5.3 Período de coleta de dados

O período de coleta de dados foi entre outubro de 2003 e setembro de 2010.

5.4 População-alvo

Pacientes portadores de sarcomas de Ewing ósseos não-metastáticos incluídos no primeiro protocolo do Grupo Colaborativo Brasileiro para Tratamento dos Tumores da Família do Sarcoma de Ewing e submetidos ao controle local da doença.

5.4.1 Critérios de inclusão:

Foram incluídos no estudo pacientes com os seguintes critérios:

1. Pacientes com menos de 30 anos, portadores de sarcoma de Ewing ósseo, excluindo os localizados junto ao SNC. Ao exame microscópico, a neoplasia deve apresentar aspecto histopatológico consistente com TFE de osso. Além disso, deve também apresentar um perfil imunoistoquímico compatível com o diagnóstico de TFE, excluindo os outros tumores compostos por células pequenas, redondas e azuis.
2. Tratamento prévio: os pacientes não poderão ter recebido tratamentos prévios com quimioterapia ou radioterapia.
3. A doença deve ser localizada
4. Apresentar desempenho clínico conforme a escala de *Lansky* ou *Karnofsky* de cem a oitenta por cento. (Anexo II) .
5. Expectativa de vida maior ou igual a 12 semanas.
6. Consentimento Livre e Esclarecido assinado pelo paciente ou seu responsável legal.
7. Funções da medula óssea, do fígado e dos rins adequadas, evidenciadas exames laboratoriais.

5.4.2 Critérios de exclusão:

Foram excluídos do estudo pacientes com os seguintes critérios:

1. Tempo entre o diagnóstico anatomopatológico e o início da quimioterapia superior a 30 dias.
2. Pacientes gestantes ou em período de lactação não serão elegíveis ao estudo.

3. Pacientes com história de alguma outra doença maligna, exceto carcinoma de células escamosas ou basais de pele adequadamente tratados.

4. Outras condições médicas ou doenças graves, incluindo:

- a) doença cardíaca instável apesar de estar em tratamento;
- b) histórico de distúrbios neurológicos ou psiquiátricos significativos;
- c) infecção ativa não controlada;
- d) úlcera péptica.

5.5 Variáveis coletadas

Características demográficas, laboratoriais e epidemiológicas como idade, sexo, tamanho e localização do tumor, níveis de desidrogenase láctica, tecido do tumor primário, índice de necrose tumoral, presença de recidiva local ou à distância, bem como o estadiamento clínico e patológico foram investigados. Índice de necrose tumoral foi baseado na classificação de Huvos *et al* (1977)[33]. As características clinico-epidemiológicas retiradas dos registros dos pacientes encontram-se na Tabela I.

5.6 Banco de dados e análise estatística

O banco de dados foi estruturado e analisado com o programa estatístico *Statistical Package for The Social Sciences* (SPSS 18.0). As medidas de desfecho avaliadas foram a sobrevida geral (SG), a sobrevida livre de eventos (SLE), a falha do tratamento local e à distância (FL e FD), iniciadas a partir do término do tratamento local (término da radioterapia ou a data da cirurgia). Todas foram calculadas a partir do método de *Kaplan-Meier*. A incidência acumulada de cada tipo de evento foi calculada para cada modalidade

de tratamento local do tumor e comparada pelo teste *log-rank*. Associações entre as variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste *qui-quadrado* de Pearson. Na comparação das medianas das doses de radioterapia para cada modalidade de tratamento local, o teste de *Mann-Whitney* foi aplicado. A associação entre a modalidade de controle local da doença e o risco de eventos foi avaliada pela análise de regressão de azares proporcionais de *Cox* univariada e multivariada. A medida de efeito utilizada foi o *Hazard Ratio (HR)* em conjunto com o intervalo de confiança (IC) de 95 por cento. O valor de *p* foi considerado significativo quando menor que 0,05.

5.7 Aspectos éticos

Este projeto registrado sob o número 120451 foi submetido e aprovado pela Comissão Científica e Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG), que é reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/Ministério da Saúde (MS) e pelo Office for *Human Research Protections (OHRP)/USDHHS* com *Institutional Review Board (IRB)* nºIRB00000921. Os termos de consentimento foram preenchidos e coletados durante a inclusão dos pacientes no primeiro protocolo do *Grupo Colaborativo Brasileiro para Tratamento dos Tumores da Família do Sarcoma de Ewing* entre 2003 e 2010. Os pesquisadores responsáveis por cada centro concordaram com a realização do estudo sobre o controle local do sarcoma de Ewing.

O protocolo foi explicado individualmente ao responsável pelo paciente, deixando claro a existência de tratamento alternativo caso não aceitasse participar. Os pacientes participantes assinaram Termo de Consentimento Livre Esclarecido (Anexo III E IV). Antes da inclusão do paciente no protocolo, os responsáveis foram informados individualmente da natureza do tratamento e foram dadas informações pertinentes ao

objetivo pretendido, possíveis benefícios e possíveis eventos adversos. O documento de Consentimento Livre e Esclarecido, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, foi lido e assinado pelo responsável do paciente, pelo pesquisador e, quando necessário, por uma testemunha. Uma cópia deste documento foi entregue ao paciente. É importante ressaltar que o paciente poderia desistir do protocolo a qualquer momento, sem prejudicar tratamento médico futuro.

6. ARTIGO ORIGINAL

6.1 Artigo em Português

Qual o Impacto do Controle Local no Sarcoma de Ewing: Análise do Primeiro Estudo do Grupo Colaborativo Brasileiro – EWING 1

Ricardo G. Becker¹, Lauro J. Gregianin², Carlos R. Galia³, Reynaldo Jesus-Garcia Filho⁴, Eduardo A. Toller⁵, Gerardo Badell⁶, Suely A. Nakagawa⁷, Alexandre David⁸, André M. Baptista⁹, Eduardo S. Yonamime¹⁰, Osvaldo A. Serafini¹¹, Valter Penna¹², Julie Francine C. Santos¹³, Algemir L. Brunetto¹⁴

1 Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Rio Grande do Sul, Brasil

2 Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

3 Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Rio Grande do Sul, Brasil

4 GRAAC – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

5 Fundação Pio XII, Hospital de Câncer Infanto-juvenil, Barretos, SP, Brasil

6 Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideú, Uruguai.

7 Serviço de Ortopedia e Traumatologia, Hospital do Câncer A.C. Camargo, São Paulo, SP, Brasil

8 Serviço de Ortopedia e Traumatologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

9 Instituto de Trauma Ortopédico (IOT), Hospital das Clínicas de São Paulo (USP), SP, Brasil

10 Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (HSCSP), SP, Brasil.

11 Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital São Lucas da PUC-RS, Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

12 Hospital das Clínicas de Botucatu, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista (UNESP)

13 Instituto do Câncer Infantil do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

14 Instituto do Câncer Infantil do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

Resumo

Objetivo: A recidiva do sarcoma de Ewing localizado tem sido motivo de preocupação com relação ao prognóstico. A partir disso, investigamos o impacto da modalidade de controle local (cirurgia, ou cirurgia e radioterapia, ou radioterapia) sobre desfechos oncológicos como sobrevida e recidiva em pacientes com sarcoma de Ewing não-metastáticos tratados no primeiro estudo do Grupo Colaborativo Brasileiro dos Tumores da Família Ewing (EWING 1).

Método: Foram incluídos 73 indivíduos portadores de sarcoma de Ewing ósseo localizado < 30 anos de idade. Diretrizes de tratamento local foram estabelecidas pelo centro coordenador baseadas em características dos pacientes e do tumor. Foram analisadas possíveis associações entre as modalidades de controle local da doença e a falha local (FL), sobrevida livre de doença (SLD), sobrevida livre de eventos (SLE), sobrevida geral (SG) e características dos pacientes.

Resultados: A média de idade dos pacientes foi 12,8 anos (2 a 25 anos) e o seguimento foi de 4,5 anos (2,3 até 6,7 anos). Quarenta e sete indivíduos realizaram cirurgia, 13 radioterapia, e 13 realizaram ambos. A falha do tratamento local (FL) foi 6,5% no grupo submetido à cirurgia vs 10% no submetido à radioterapia ($p=0,5$). A SLE, SG e SLD foi 62,1%, 63,3% e 73,1% em 5 anos, respectivamente. A incidência acumulada de FL foi 7,6% para cirurgia, 11,1% para radioterapia, e 0% (zero) para radioterapia pós-cirúrgica (PORT). A SLE foi 71,7% para cirurgia, 30,8% para radioterapia, e 64,1% para PORT em 5 anos ($p=0,009$).

Conclusão: Houve um efeito significativo da modalidade de controle local SLE e SG neste estudo. As modalidades cirurgia e PORT apresentaram resultados semelhantes. O grupo tratado com radioterapia isolada apresentou desfechos consideravelmente inferiores. Não houve efeito significativo da modalidade de controle local na incidência acumulada de FL e SLD.

Palavras-chave: Sarcoma de Ewing, Controle Local, Cirurgia, Radioterapia

Introdução

O sarcoma de Ewing (ES) é uma neoplasia maligna de pequenas células redondas de ossos e tecidos moles que acomete principalmente indivíduos entre os 5 e 20 anos. A sobrevida em indivíduos com doença localizada é de aproximadamente 65 a 75%, enquanto pacientes com doença metastática dificilmente alcançam 25% (1 - 8). Estudos multicêntricos têm demonstrado o importante papel do tratamento quimioterápico e do controle local do tumor no prognóstico destes pacientes. Além do mais, a abordagem multidisciplinar do ES tem apresentado taxas de sucesso de 74 até 93% em termos de controle local da doença (9 – 12).

O tratamento atual do ES inclui quimioterapia de indução, controle local do tumor primário, e quimioterapia de consolidação. A cirurgia associada ou não à radioterapia têm sido boa opção de tratamento para tumores ressecáveis; enquanto em tumores não-ressecáveis a radioterapia tem sido a melhor modalidade. No entanto, estudos recentes têm demonstrado piores taxas de controle local e sobrevida em pacientes tratados com radioterapia isolada quando comparados à cirurgia e cirurgia associada à radioterapia. Estes achados têm sido associados a fatores de risco identificados em pacientes selecionados para tratamento com irradiação (12 – 19)

Pela primeira vez no Brasil, dados sobre controle local do ES foram analisados dentro de um mesmo protocolo de tratamento. Utilizamos uma coorte de pacientes com ES localizado tratados no estudo EWING 1 (primeiro Grupo Colaborativo Brasileiro para Tratamento dos Tumores da Família do Sarcoma de Ewing - ESFT) para avaliar diferentes estratégias de controle local e sua associação com fatores de risco, recidiva e sobrevida (20).

MÉTODOS

Inclusão de Pacientes

Este projeto foi aprovado pela *Comissão Científica e Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre* através do *Office of Research and Graduate Studies (IRB No. 00000921)*. Todos pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes da inclusão no protocolo de tratamento do EWING 1 de 2003 a 2010. Os

pesquisadores responsáveis por cada centro concordaram com a realização do estudo sobre o controle local do sarcoma de Ewing.

Pacientes com ES localizado ósseo tratados entre 2003 e 2010 foram considerados elegíveis para o estudo. Os pacientes foram alocados para grupos de baixo ou alto risco, onde pacientes de alto risco foram definidos como apresentando tumores irressecáveis, tumores pélvicos, e nível sérico de Lactato Desidrogenase (LDH) \geq a 1,5 vezes o limite superior da normalidade (LSN). O tamanho do tumor foi avaliado através de Ressonância Nuclear Magnética (RNM) ou através de Tomografia Computadorizada (CT) antes do início da quimioterapia de indução e categorizados em \leq 8 cm (tumores pequenos) e $>$ 8 cm (tumores grandes). A resposta à quimioterapia foi definida como boa ($>$ 95%) ou ruim (\leq 95%) de acordo com o índice de necrose (21, 22).

Os pacientes foram tratados em 15 centros localizados em 6 estados brasileiros, e 1 no Uruguai. Cada centro participante teve aprovado em seu comitê de ética em pesquisa os protocolos de tratamento. Os termos de consentimento informado foram obtidos para todos pacientes envolvidos no estudo.

Tratamento

No estudo EWING 1 a quimioterapia de indução consistiu de 2 ciclos de ifosfamida, carboplatina e etoposide (ICE) e dois ciclos de vincristina, doxorubicina e ciclofosfamida (VDC), seguidos pelo controle local da doença. Após o tratamento local, os pacientes de baixo risco receberam 10 ciclos alternados de ifosfamida e etoposide (IE) e vincristina, doxorubicina e ciclofosfamida (VDC), enquanto os de alto risco receberam dois ciclos adicionais de ifosfamida, carboplatina e etoposide ao final da terapia de consolidação. Os detalhes do plano de tratamento e momento do controle local foram publicados previamente (20).

A escolha da modalidade de tratamento local foi definida baseada na experiência do grupo de profissionais dentro de cada centro; no entanto, o centro coordenador estabeleceu critérios baseados nas características do tumor e dos pacientes para padronizar as opções de controle local. Pacientes com tumores passíveis de ressecção com margens livres, independente do tamanho, resposta à quimioterapia, ou localização, foram tratados com cirurgia. Casos onde as margens cirúrgicas ficaram contaminadas e não foi possível a ampliação sem mutilação, foram tratados com radioterapia pós-operatória. A dose de 45

Gy foi utilizada para margens microscópicas positivas e 55,8 Gy para doença residual macroscópica no campo cirúrgico.

Radioterapia definitiva foi utilizada em pacientes com tumores não-ressecáveis ou em casos de cirurgia mutilante. A irradiação foi planejada sobre radiografias, tomografias computadorizadas, e ressonância nuclear magnética. A radioterapia foi aplicada no leito do tumor original com margem de dois centímetros e dose de quarenta e cinco Gy até um total de 55,8 Gy em frações de 1,8 Gy iniciadas na semana onze de tratamento.

A recidiva do tumor foi classificada como local ou sistêmica. Para fins de análise, a recidiva local foi definida com falha local (LF), enquanto a recidiva sistêmica da doença foi definida com falha à distância (DF). Recidivas combinadas foram consideradas com sistêmicas. A classificação da modalidade de controle local ao qual os pacientes foram submetidos foi determinada de acordo com todas as intervenções realizadas no leito do tumor primário até o início da terapia medicamentosa de consolidação. O controle local foi classificado como um dos três procedimentos: cirurgia, radioterapia, ou cirurgia associada à radioterapia. A sobrevida geral (SG), sobrevida livre de eventos (SLE), e a sobrevida livre de doença (SLD) foram estabelecidas como o período entre o término do procedimento de controle local do tumor até o último evento ou contato com o paciente. Pacientes que apresentaram progressão da doença, neoplasia secundária, ou morte foram considerados como tendo um evento.

Análise Estatística

As medidas de desfecho foram a sobrevida geral (SG), sobrevida livre de eventos (SLE), sobrevida livre de doença (SLD), e incidência acumulada (CI) de FL e FD avaliadas a partir do término do controle local da doença e calculadas pelo método de Kaplan-Meier. A incidência acumulada de cada tipo de evento foi calculada para cada modalidade de controle local e comparada pelo teste *log-rank*. Associações entre as variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste qui-quadrado de Pearson. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar medianas das doses de radioterapia. A associação entre a modalidade de controle local e o risco de eventos foi analisada utilizando-se a análise de modelos de regressão de azares proporcionais de Cox Uni e Multivariada. A medida de efeito utilizada foi a taxa de risco (HR) em conjunto com o intervalo de confiança de 95% (95%IC).

RESULTADOS

Características dos Pacientes

Foram analisados os dados de 73 (45 masculinos e 28 femininos) com média de idade de 12,8 anos portadores de sarcoma de Ewing ósseo localizado submetidos ao controle local da doença a partir de um total de 175 pacientes com ESFT (96 ES localizados ósseos e extra-esqueléticos e 79 ES metastáticos ósseos e extra-esqueléticos) do estudo EWING 1. O seguimento médio da coorte foi de 4,5 anos (2,3 a 6,7 anos). Quarenta e três tumores (58,9%) se localizavam nas extremidades, 10 (13,7%) na pelve, 10 (13,7%) na parede torácica, 6 (8,2%) na coluna, e 4 (5,5%) em outros locais ($p > 0,001$). Trinta e oito pacientes (52,1%) foram classificados como de baixo risco e 35 (47,9%) como de alto risco ($p < 0,001$). Tumores pélvicos estavam relativamente mais propensos a fazer radioterapia do que cirurgia ($p = 0,12$). Por outro lado, tumores não-pélvicos foram tratados mais frequentemente com cirurgia ($p = 0,012$). O tamanho do tumor ≤ 8 cm *vs* > 8 cm não apresentou associação significativa com as modalidades de controle local ($p = 0,12$). A resposta à quimioterapia foi ruim (índice de necrose $\leq 95\%$) em 56% e boa (índice de necrose $> 95\%$) em 44% dos pacientes. Dos 68 pacientes com registros completos dos níveis séricos de LDH, apenas 15 (22%) tinham LDH $\geq 1,5$ x LSN e foram mais propensos a receber tratamento com cirurgia (66%) do que com radioterapia ($p = 0,05$). A dose média de radioterapia foi de 50,4 Gy ($\pm 5,5$ Gy) para ambos grupos.

Dos 43 pacientes com tumores em extremidades, quase todos foram submetidos a tratamento cirúrgico ($n = 41$, 95,4%), enquanto apenas 2 (4,6%) receberam radioterapia. Dos 16 pacientes com tumores da pelve e da coluna, apenas 6 (37,5%) realizaram cirurgia, enquanto 10 (62,5%) receberam radioterapia como tratamento definitivo ($p < 0,001$). (Tabela 1).

Análise Geral

A SLE, SG, SLD em 5 anos estimada para os 73 pacientes foi de 62,1%, 63,3%, e 73,1%, respectivamente. A CI em 5 anos de FL e FD foi de 6,9 e 14,7%, respectivamente. Apenas 4 pacientes apresentaram FL e 11 FD (Tabela 2; Figuras 1, 2 e 3).

A SLE em 5 anos não apresentou diferença de acordo com o tamanho do tumor ≤ 8 cm vs > 8 cm ao diagnóstico (61,1% vs 58,1% $HR=1,07$; $p=0,89$), localização pélvica (41,1% vs 66,7%, $HR = 1,47$; $p = 0,44$), níveis de LDH < 1.5 vs ≥ 1.5 x LSN (63,1% vs 51,3%, $HR = 1,11$; $p = 0,83$), ou com a dose de irradiação ($HR = 0,99$; $p = 0,56$). Pacientes de baixo e alto risco apresentaram SLE de 73,7 e 48,2%, e FL de 5,6 e 8,3%, respectivamente ($p=0,16$). (Tabela 2)

Na análise multivariada, a radioterapia, a idade > 15 anos, e o grupo de alto risco não foram associados ao maior risco de eventos (Tabela 3).

Análise do Controle Local

A SLE em 5 anos foi de 30,8% para radioterapia (13 pacientes), 64,1% para PORT (13 pacientes), e 71,7% para cirurgia isolada (47 pacientes) ($p=0,009$). Não houve diferença significativa da FL de acordo com a modalidade de tratamento ($p=0,61$), e as taxas de FL foram idênticas em 2 e 5 anos de seguimento: 7,6% no grupo cirúrgico, 11% no grupo de radioterapia, e 0% (zero) no grupo PORT ($p=0,62$). Considerando-se todas FL e FD (15 pacientes), a incidência acumulada em 2 e 5 anos de seguimento foi 11% para radioterapia, 16,7% para PORT, e 25% para cirurgia ($p=0,64$). A taxa de controle local da doença foi de 78%.

DISCUSSÃO

Tumores de pequenas células redondas como o ES são em geral bons respondedores à irradiação. Consequentemente, a radioterapia tem sido um importante opção de tratamento tanto após a cirurgia, como de forma isolada. No entanto, a radioterapia não está livre de complicações no local do tumor primário. Fibrose tecidual, osteonecrose, discrepância do comprimento dos membros, malignidades secundárias, e até 35% de recidiva local têm sido descritos como possíveis complicações da radioterapia em altas doses (5, 9-13, 23).

Por outro lado, o desenvolvimento de endopróteses ortopédicas tem permitido aos cirurgiões realizar procedimentos cada vez menos mutilantes e com margens cirúrgicas livres de doença no ES. Avanços contínuos têm introduzido auto e aloenxertos estruturais nas reconstruções cirúrgicas, assim permitindo opções de tratamento mais biológicas e

duradouras. Conseqüentemente, amputações de membros têm se tornado cada vez menos frequentes no ES (24, 25).

A presença de margens exíguas e contaminadas ainda é indicação para o uso de PORT no tratamento do ES. No entanto, em centros europeus PORT tem sido utilizada de rotina em pacientes com resposta ruim à quimioterapia, bem como em pacientes com tumores de grande volume. O consenso atual sobre o tipo de tratamento local do ES segue diretrizes baseadas nas características dos pacientes e do tumor e, não menos relevante, no nível de experiência da equipe médica assistente (12 – 19).

A heterogeneidade de características clínicas do ES pode ser motivo de confusão para o seguimento de diretrizes do tratamento local do tumor (6, 26). Yock *et al* avaliaram o impacto da modalidade do controle local do ES localizado em estudo não randomizado incluindo 75 pacientes com tumores ósseos pélvicos. Não houve diferença nas taxas de recidiva ou sobrevida de acordo com as modalidades de tratamento implementadas. No entanto, pacientes com tumores > de 8 cm realizaram mais frequentemente radioterapia pós-cirúrgica (PORT) ($p=.013$) (19). Da mesma forma, no estudo EWING 1, não houve diferença em termos de falha local (FL) entre as diferentes modalidades de tratamento, e tumores > 8 cm foram tratados de maneira mais frequente com cirurgia e PORT do que com radioterapia ($p=0,12$). No entanto, acreditamos que o tamanho limitado da amostra e a impossibilidade de controlar fatores de confusão possam ter reflexo nos resultados.

A cirurgia é reservada para situações onde seja possível ressecar o tumor com margens adequadas, ou seja, sem evidência de doença residual. Apesar de baseados em estudos observacionais, recidiva local e sobrevida têm apresentado melhores resultados em pacientes tratados com quimioterapia neoadjuvante e cirurgia quando comparadas à quimioterapia neoadjuvante e radioterapia (16, 27, 28). DuBois *et al* analisaram usando escores de propensão o risco de FL e sobrevida em 465 pacientes com ES localizado ósseo e identificaram maior risco de recidiva local e de óbito nos pacientes tratados com radioterapia quando comparados aos submetidos à cirurgia (13). No estudo EWING 1, radioterapia apresentou resultados piores em termos de FL e SLE ($p=0,009$) quando comparados à cirurgia e PORT. Estes achados devem ser analisados com cautela, pois 70% (9/13) dos pacientes submetidos à irradiação apresentaram tumores irressecáveis; 10 pacientes tinham tumores localizados na coluna e pelve, e 3 pacientes desenvolveram neoplasias mieloproliferativas secundárias desde o início do seguimento. Devido ao pequeno número de recidivas locais (4 pacientes), não houve diferença significativa de FL nas diferentes modalidades de controle local da doença.

Diversos estudos utilizaram apenas ES pélvico para investigar possíveis associações entre modalidade de controle local e falha do tratamento (19, 29 – 31). Raciborska *et al.* identificaram que a sobrevida foi maior em pacientes tratados com cirurgia e PORT do que naqueles submetidos à radioterapia isolada (81% e 78% vs 36% em 3 anos, respectivamente) (29). Em nosso estudo, 10 pacientes tinham tumores pélvicos, e 50% destes foram tratados com radioterapia definitiva ($p= 0,012$). Como esperado, a sobrevida foi consideravelmente inferior em pacientes com tumores pélvicos comparados aos não-pélvicos (41,1% vs 66,7%, $p=0,44$). Não houve diferença na incidência de FL e sobrevida entre as diferentes medidas de controle local na pelve.

Atualmente, radioterapia definitiva para o ES é indicação quase exclusiva para tumores irresssecáveis e para pacientes de prognóstico ruim para os quais procedimentos cirúrgicos poderiam ser excepcionalmente mutiladores. Avanços tecnológicos na área de radioterapia e abordagens multidisciplinares têm melhorado o controle local e reduzido complicações em tecidos saudáveis ao redor do tumor. Estudos sobre o uso de radioterapia definitiva demonstraram taxas de controle local de 53 a 86% em 5 anos com doses entre 45 e 65 Gy (9-11, 26, 32, 33). O estudo EWING 1 demonstrou que a maioria dos pacientes com tumores irresssecáveis e tumores localizados na coluna e na pelve foram tratados com radioterapia definitiva. Resultados consideravelmente piores foram obtidos em pacientes submetidos à radioterapia isolada do que naqueles submetidos à cirurgia e à PORT. Isso pode estar relacionado à alta morbidade da doença, ao controle local insuficiente com uso de radioterapia isolada, ou à combinação destes e de outros fatores. As diferentes características clínicas do grupo tratado com radioterapia impossibilitaram a comparação adequada entre as diferentes modalidades de controle local.

Além disso, a amostra do EWING 1 caracterizou-se por pacientes com muitos fatores de risco associados com pior prognóstico. Quarenta e oito por cento pertenciam ao grupo de alto risco, e mais da metade apresentaram tumores > 8 cm e resposta ruim à quimioterapia. Estas características de pior prognóstico sugerem um atraso no diagnóstico dos pacientes com ES provavelmente relacionado a questões sociais e econômicas de um país em desenvolvimento. Ademais, tumores de grande volume e perfil específico de resistência dos pacientes poderiam estar relacionados à resistência à quimioterapia na amostra. Apesar de tudo, obteve-se taxa de remissão de 78% nos 73 pacientes incluídos no estudo.

Em resumo, encontramos resultados similares aos publicados pelos grandes grupos cooperativos internacionais (5, 16, 19, 34). Todo esforço realizado para treinar

investigadores locais, reunir dados e monitorar o andamento do primeiro protocolo Brasileiro do ES permitiu descrevermos o papel do tratamento local do ES em um país de dimensões continentais como o Brasil. A grande diversidade econômica, cultural e social dos pacientes, bem como diferentes níveis de conhecimento dos profissionais da saúde sobre o tema deixou claro a importância da abordagem colaborativa para um estudo desta magnitude.

CONCLUSÃO

O estudo EWING 1 não encontrou diferença significativa de recidiva local ou sistêmica entre diferentes modalidades de tratamento. No entanto, com relação à sobrevida dos pacientes, houve uma significativa diferença entre cirurgia, radioterapia e PORT.

O Grupo Colaborativo Brasileiro para o tratamento dos ESFT agora faz parte do Grupo Latino Americano de Oncologia Pediátrica (GALOP), e um segundo estudo dos ESFT foi iniciado em 2011. A próxima etapa será analisar e publicar dados referentes ao controle local da doença no segundo estudo dos ESFT.

Conflito de Interesses

Os autores declaram não existir conflitos de interesses neste estudo.

Financiamento

O estudo foi financiado pelo Instituto do Câncer Infantil do Rio Grande do Sul e pelo Fundo Rafael Accordi, Porto Alegre, RS, Brasil. Os financiadores não tiveram papel no desenho do estudo, coleta de dados e análise, decisão de publicação, ou preparo do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Grier HE. The Ewing family of tumors. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr Clin North Am.* 1997;44:991-1004.
2. Ferrari S, Sundby Hall K, Luksch R, Tienghi A, Wiebe T, Fagioli F, et al. Nonmetastatic Ewing family tumors: high-dose chemotherapy with stem cell rescue in poor responder patients. Results of the Italian Sarcoma Group/Scandinavian Sarcoma Group III protocol. *Ann Oncol.* 2011;22:1221-7.
3. Gupta AA, Pappo A, Saunders N, Hopyan S, Ferguson P, Wunder J, et al. Clinical outcome of children and adults with localized Ewing sarcoma: impact of chemotherapy dose and timing of local therapy. *Cancer.* 2010;116:3189-94.
4. Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, Lewis IJ, Ferrari S, Le Deley MC, et al. Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration. *J Clin Oncol.* 2015;33:3036-46.
5. 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;348:694-701.
6. Paulussen M, Craft AW, Lewis I, Hackshaw A, Douglas C, Dunst J, et al. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment--cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol.* 2008;26:4385-93.

7. Oberlin O, Rey A, Desfachelles AS, Philip T, Plantaz D, Schmitt C, et al. Impact of high-dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing tumors: a study by the Societe Francaise des Cancers de l'Enfant. *J Clin Oncol.* 2006;24:3997-4002.
8. 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;331:294-9.
9. Burgert EO, Jr., Nesbit ME, Garnsey LA, Gehan EA, Herrmann J, Vietti TJ, et al. Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: intergroup study IEES-II. *J Clin Oncol.* 1990;8:1514-24.
10. Nesbit ME, Jr., Gehan EA, Burgert EO, Jr., Vietti TJ, Cangir A, Tefft M, 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.
11. Craft A, Cotterill S, Malcolm A, Spooner D, Grimer R, Souhami R, 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.
12. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, Kuhlen M, Konemann S, Rube C, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55:168-77.
13. DuBois SG, Krailo MD, Gebhardt MC, Donaldson SS, Marcus KJ, Dormans J, et al. Comparative evaluation of local control strategies in localized Ewing sarcoma of bone: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer.* 2015;121:467-75.
14. Foulon S, Brennan B, Gaspar N, Dirksen U, Jeys L, Cassoni A, et al. Can postoperative radiotherapy be omitted in localised standard-risk Ewing sarcoma? An observational study of the Euro-E.W.I.N.G group. *Eur J Cancer.* 2016;61:128-36.

15. Bacci G, Forni C, Longhi A, Ferrari S, Donati D, De Paolis M, et al. Long-term outcome for patients with non-metastatic Ewing's sarcoma treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapies. 402 patients treated at Rizzoli between 1972 and 1992. *Eur J Cancer*. 2004;40:73-83.
16. Shankar AG, Pinkerton CR, Atra A, Ashley S, Lewis I, Spooner D, et al. Local therapy and other factors influencing site of relapse in patients with localised Ewing's sarcoma. United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG). *Eur J Cancer*. 1999;35:1698-704.
17. Donaldson SS. Ewing sarcoma: radiation dose and target volume. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42:471-6.
18. Hosalkar HS, Dormans JP. Limb sparing surgery for pediatric musculoskeletal tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42:295-310.
19. Yock TI, Krailo M, Fryer CJ, Donaldson SS, Miser JS, Chen Z, et al. Local control in pelvic Ewing sarcoma: analysis from INT-0091--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2006;24:3838-43.
20. Brunetto AL, Castillo LA, Petrilli AS, Macedo CD, Boldrini E, Costa C, et al. Carboplatin in the treatment of Ewing sarcoma: Results of the first Brazilian collaborative study group for Ewing sarcoma family tumors-EWING1. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62:1747-53.
21. Krasin MJ, Rodriguez-Galindo C, Davidoff AM, Billups CA, Fuller CE, Neel MD, et al. Efficacy of combined surgery and irradiation for localized Ewing's sarcoma family of tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;43:229-36.
22. 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;15:1553-9.

23. Nesbit ME, Jr., Perez CA, Tefft M, Burgert EO, Jr., Vietti TJ, Kissane J, et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: an Intergroup Study. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1981;255-62.
24. Zahlten-Hinguranage A, Bernd L, Ewerbeck V, Sabo D. Equal quality of life after limb-sparing or ablative surgery for lower extremity sarcomas. *Br J Cancer.* 2004;91:1012-4.
25. Germain MA, Mascard E, Dubousset J, Nguefack M. Free vascularized fibula and reconstruction of long bones in the child--our evolution. *Microsurgery.* 2007;27:415-9.
26. Donaldson SS, Torrey M, Link MP, Glicksman A, Gilula L, Laurie F, et al. A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's sarcoma: end results of POG #8346. *Pediatric Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42:125-35.
27. Womer RB, West DC, Krailo MD, Dickman PS, Pawel BR, Grier HE, et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2012;30:4148-54.
28. Bacci G, Ferrari S, Bertoni 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.
29. Raciborska A, Bilaska K, Rychlowska-Pruszyńska M, Drabko K, Chaber R, Pogorzala M, et al. Internal hemipelvectomy in the management of pelvic Ewing sarcoma - are outcomes better than with radiation therapy? *J Pediatr Surg.* 2014;49:1500-4.
30. Scully SP, Temple HT, O'Keefe RJ, Scarborough MT, Mankin HJ, Gebhardt MC. Role of surgical resection in pelvic Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol.* 1995;13:2336-41.

31. Carrie C, Mascard E, Gomez F, Habrand JL, Alapetite C, Oberlin O, et al. Nonmetastatic pelvic Ewing sarcoma: report of the French society of pediatric oncology. *Med Pediatr Oncol.* 1999;33:444-9.
32. Ahrens S, Hoffmann C, Jabar S, Braun-Munzinger G, Paulussen M, Dunst J, 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.
33. Dunst J, Jurgens H, Sauer R, Pape H, Paulussen M, Winkelmann W, et al. Radiation therapy in Ewing's sarcoma: an update of the CESS 86 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32:919-30.
34. Dunst J, Sauer R, Burgers JM, Hawliczek R, Kurten R, Winkelmann W, et al. Radiation therapy as local treatment in Ewing's sarcoma. Results of the Cooperative Ewing's Sarcoma Studies CESS 81 and CESS 86. *Cancer.* 1991;67:2818-25.

Tabela 1 – Caracterização da amostra

Variáveis	Amostra total (n=73; 100%) n (%)	Cirurgia (n=47; 64,4%) n (%)	Cirurgia + Radioterapia (n=13; 17,8%) n (%)	Radioterapia (n=13; 17,8%) n (%)	<i>p</i>
Faixa etária					0,753
≤ 15 anos	51 (69,9)	34 (72,3)	8 (61,5)	9 (69,2)	
> 15 anos	22 (30,1)	13 (27,7)	5 (38,5)	4 (30,8)	
Sexo					0,035
Masculino	45 (61,6)	33 (70,2)*	4 (30,8)	8 (61,5)	
Feminino	28 (38,4)	14 (29,8)	9 (69,2)*	5 (38,5)	
Grupo de risco					<0,001
Baixo	38 (52,1)	33 (70,2)*	5 (38,5)	0 (0,0)	
Alto	35 (47,9)	14 (29,8)	8 (61,5)	13 (100)*	
Tamanho do tumor					0,124
≤ 8 cm	18/45 (40,0)	10/31 (32,3)	4/9 (44,4)	4/5 (80,0)	
> 8 cm	27/45 (60,0)	21/31 (67,7)	5/9 (55,6)	1/5 (20,0)	
Necrose					1,000
≤ 95	28/50 (56,0)	23/42 (54,8)	5/8 (62,5)	-	
> 95	22/50 (44,0)	19/42 (45,2)	3/8 (37,5)	-	
LDH					0,052
≥ 1,5	15/68 (22,1)	6/45 (13,3)	4/10 (40,0)	5/13 (38,5)	
< 1,5	53/68 (77,9)	39/45 (86,7)	6/10 (60,0)	8/13 (61,5)	
Recidiva					0,509
Sem	53/68 (77,9)	34/46 (73,9)	10/12 (83,3)	9/10 (90,0)	
Local	4/68 (5,9)	3/46 (6,5)	0/12 (0,0)	1/10 (10,0)	
Sistêmica	11/68 (16,2)	9/46 (19,6)	2/12 (16,7)	0/10 (0,0)	
Local Pélvico					0,012
Sim	10 (13,7)	3 (6,4)	2 (15,4)	5 (38,5)*	
Não	63 (86,3)	44 (93,6)*	11 (84,6)	8 (61,5)	
Local específico					<0,001
Coluna	6 (8,2)	0 (0,0)	1 (7,7)	5 (38,5)*	
Tórax	10 (13,7)	6 (12,8)	4 (30,8)*	0 (0,0)	
Pelve	10 (13,7)	3 (6,4)	2 (15,4)	5 (38,5)*	
Extremidade	21 (28,8)	17 (36,2)*	2 (15,4)	2 (15,4)	
Proximal					
Extremidade Distal	22 (30,1)	19 (40,4)*	3 (23,1)	0 (0,0)	
Outro	4 (5,5)	2 (4,3)	1 (7,7)	1 (7,7)	
Dose Radioterapia (Gy)**	50,4 (45 – 55,8)	-	50,4 (45 – 54,9)	50,4 (45 – 55,8)	0,801

* associação estatisticamente significativa pelo teste dos resíduos ajustados a 5% de significância;

** descrita por mediana (percentis 25 – 75)

Tabela 2 – Resultados da Análise Univariada

Variáveis	SLE			FL		
	CI 5 years	HR (IC 95%)	P	CI 5 years	HR (IC 95%)	p
All patients	62,1%	-	-	6,9%	-	-
Faixa etária						
≤ 15 anos	68,0%	1,00		4,6%	1,00	
> 15 anos	47,6%	2,00 (0,91 – 4,41)	0,087	13,8%	3,11 (0,44 – 22,1)	0,257
Sexo						
Masculino	64,0%	1,00		9,1%	1,00	
Feminino	58,6%	1,30 (0,60 – 2,83)	0,513	4,8%	0,58 (0,06 – 5,53)	0,575
Grupo de risco						
Baixo	73,7%	1,00		5,6%	1,00	
Alto	48,2%	1,74 (0,80 – 3,80)	0,163	8,3%	1,33 (0,19 – 9,41)	0,779
Tamanho do tumor						
≤ 8 cm	61,1%	1,00		8,3%	-	
> 8 cm	58,1%	1,07 (0,41 – 2,76)	0,892	0,0%	-	0,587
Necrose						
≤ 95	60,7%	1,38 (0,54 – 3,57)	0,503	5,6%	0,41 (0,04 – 4,52)	0,466
> 95	71,3%	1,00		10,5%	1,00	
LDH						
≥ 1,5	51,3%	1,11 (0,44 – 2,77)	0,832	15,4%	6,04 (0,55 – 66,7)	0,142
< 1,5	63,1%	1,00		2,4%	1,00	
Local Pélvico						
Sim	41,1%	1,47 (0,55 – 3,90)	0,440	0,0%	-	0,603
Não	66,7%	1,00		8,0%	-	
Dose da Radioterapia	-	0,99 (0,98 – 1,01)	0,560	-	0,98 (0,86 – 1,12)	0,796

Tabela 3 – Resultados da Análise Multivariada

Variáveis	SLE		FL	
	HR (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Tipo de tratamento				
Cirurgia	1,00		1,00	
Cirurgia + Radioterapia	0,88 (0,28 – 2,74)	0,829	*	*
Radioterapia	1,84 (0,63 – 5,41)	0,267	1,01 (0,08 – 12,8)	0,991
Faixa etária				
≤ 15 anos	1,00		-	
> 15 anos	2,12 (0,96 – 4,71)	0,064	-	
Grupo de risco				
Baixo	1,00		-	
Alto	1,41 (0,53 – 3,71)	0,489	-	
LDH				
≥ 1,5	-		6,28 (0,50 – 79,1)	0,155
< 1,5	-		1,00	

* não foi possível a estimar o risco

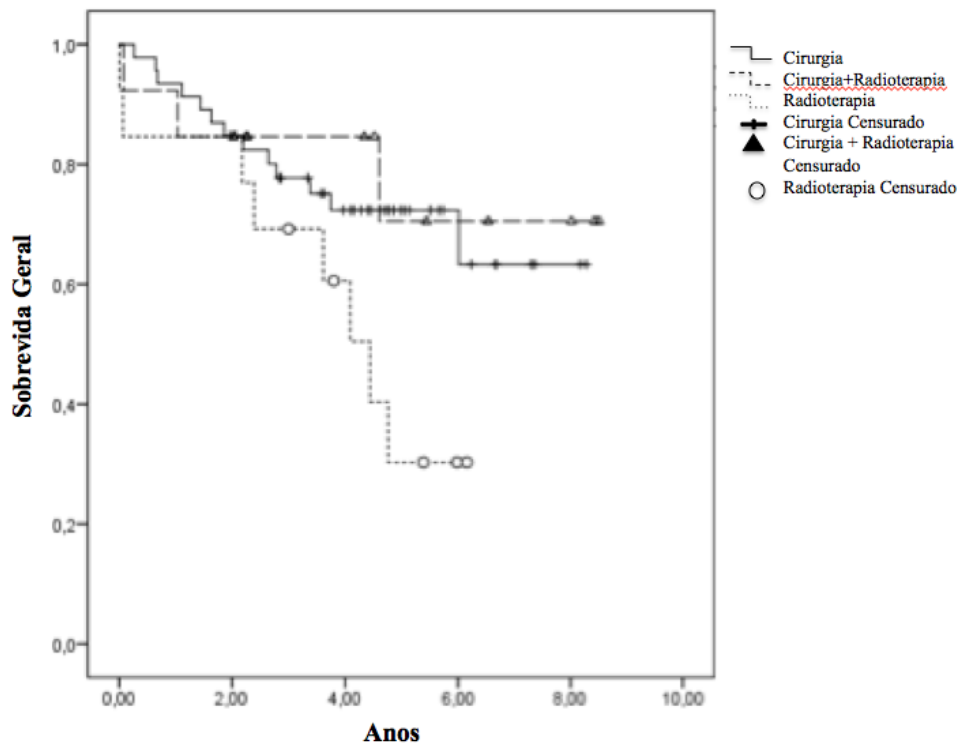


Figura 1. Sobrevida Geral de acordo com a modalidade de tratamento

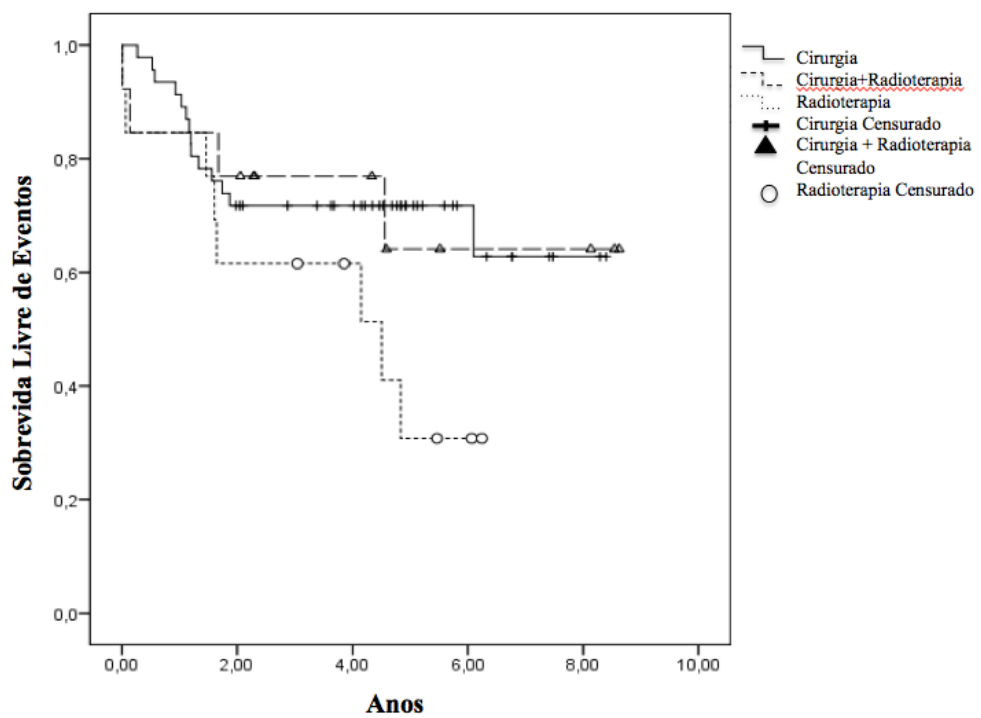


Figura 2. Sobrevida Livre de Eventos de acordo com a modalidade de tratamento

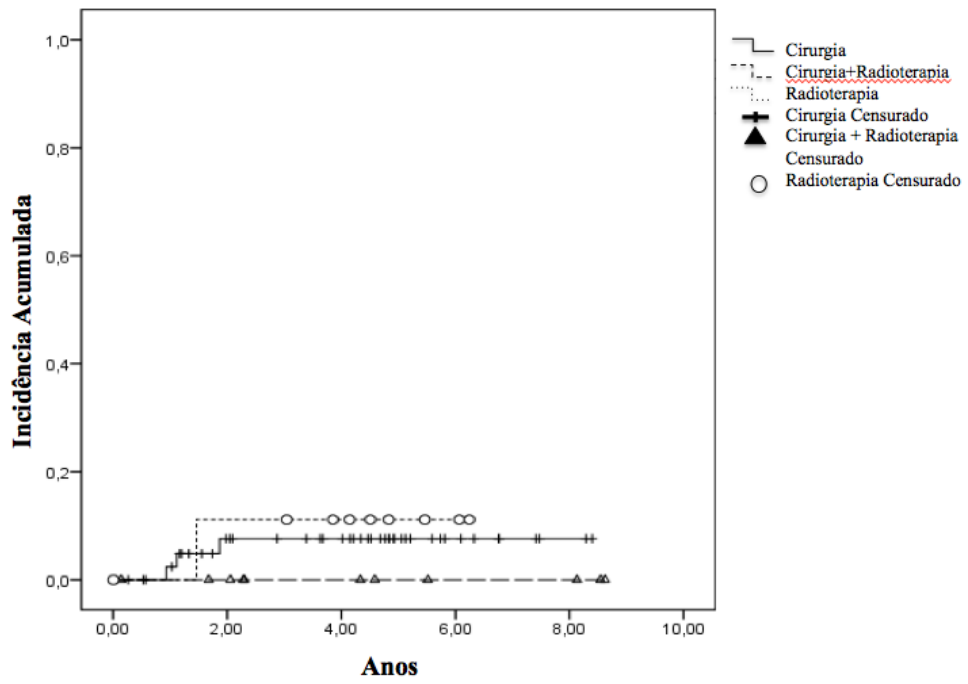


Figura 3. Incidência Acumulada de Falha Local de acordo com a modalidade de tratamento

6.2 Artigo em Inglês

What is the impact of local control in Ewing sarcoma: analysis of the first Brazilian collaborative study group – EWING1

Ricardo G. Becker, MD, PhD;¹ Lauro J. Gregianin, MD, PhD;² Carlos R. Galia, MD, PhD;³ Reynaldo Jesus-Garcia Filho, MD, PhD;⁴ Eduardo A. Toller, MD;⁵ Gerardo Badell, MD;⁶ Suely A. Nakagawa, MD, PhD;⁷ Alexandre David, MD;⁸ André M. Baptista, MD, PhD;⁹ Eduardo S. Yonamime, MD, PhD;¹⁰ Osvaldo A. Serafini, MD;¹¹ Valter Penna, MD, PhD;¹² Julie Francine C. Santos, BScN;¹³ Algemir L. Brunetto, MD, PhD¹⁴

On behalf of the Brazilian Collaborative Study Group of Ewing Family of Tumors – EWING1 and the Brazilian Society of Pediatric Oncology – SOBOPE

¹ Service of Orthopedics and Traumatology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil. E-mail: rbecker@hcpa.edu.br

² Department of Pediatrics, HCPA, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Department of Pediatrics, Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brazil. E-mail: lragianin@hcpa.edu.br

³ Service of Orthopedics and Traumatology, HCPA, Porto Alegre, RS, Brazil. E-mail: carlosrgalia@gmail.com

⁴ Support Group for Children and Adolescents with Cancer (GRAACC), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil. E-mail: reynaldo.jesus@icloud.com

⁵ Fundação Pio XII, Hospital de Câncer Infantojuvenil, Barretos, SP, Brazil. E-mail: dutoller@uolcom.br

⁶ Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay. E-mail: gba27@hotmail.com

⁷ Orthopedics Service, Hospital A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo, SP, Brazil. E-mail: su@uol.com.br

⁸ Service of Orthopedics and Traumatology, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil. E-mail: sartoridavid@terra.com.br

⁹ Orthopedic Trauma Institute, Hospital das Clínicas de São Paulo, School of Medicine, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil. E-mail: andre.baptista@uol.com.br

¹⁰ Department of Orthopedics and Traumatology, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (HSCSP), São Paulo, SP, Brazil. E-mail: esy@me.com

¹¹ Service of Orthopedics and Traumatology, Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brazil. E-mail: osvaldoandreserafini@gmail.com

¹² Hospital das Clínicas de Botucatu, School of Medicine, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brazil. E-mail: valter_penna@terra.com.br

¹³ Instituto do Câncer Infantil, Porto Alegre, RS, Brazil. E-mail: j.cerutti@outlook.com

¹⁴ Instituto do Câncer Infantil, Porto Alegre, RS, Brazil. E-mail: brunettoa@hotmail.com

ABSTRACT

Background: Relapse in localized Ewing sarcoma patients has been a matter of concern regarding poor prognosis. Therefore, we investigated the impact of local control modality (surgery, surgery plus radiotherapy, and radiotherapy) on clinical outcomes such as survival and recurrence in patients with non-metastatic Ewing sarcoma treated on the first Brazilian Collaborative Group Trial of the Ewing Family of Tumors (EWING1).

Methods: Seventy-three patients with localized Ewing sarcoma of bone aged < 30 years were included. The treating physicians defined the modality of local control based on the recommendations of the coordinating center and the patient and tumor characteristics. Possible associations of local control modality with local failure (LF), disease-free survival (DFS), event-free survival (EFS), overall survival (OS), and clinical characteristics were analyzed.

Results: Mean patient age was 12.8 years (range, 2 to 25 years) and median follow-up time was 4.5 years (range, 2.3 to 6.7 years). Forty-seven patients underwent surgery, 13 received radiotherapy, and 13 received both. The 5-year EFS, OS, and DFS for all patients was 62.1%, 63.3%, and 73.1%, respectively. The 5-year cumulative incidence (CI) of LF was 7.6% for surgery, 11.1% for radiotherapy, and 0% for postoperative radiotherapy (PORT) ($p = 0.61$). The 5-year EFS was 71.7% for surgery, 30.8% for radiotherapy, and 64.1% for PORT ($p = 0.009$).

Conclusions: There was a significant effect of local control modality on EFS and OS in the study. Surgery and PORT modalities yielded very close results. The group treated with radiotherapy alone had considerably worse outcomes. This may be confounded by greater risk factors in these patients. There was no significant effect of local control modality on the CI of LF and DFS.

Keywords: Ewing sarcoma, local control, radiation oncology, surgery, bone tumors, orthopedics

BACKGROUND

Ewing sarcoma (ES) is a small round cell malignancy of bone and soft tissue that usually occurs in individuals aged 5 to 20 years. Five-year overall survival (OS) for patients with localized disease ranges from 65 to 75%, while disease relapse after local control reduces survival to less than 25% [1-8]. Multicenter trials have demonstrated the importance of aggressive chemotherapy treatment and local control of the primary tumor. Successful local control rates have improved to 74-93% with the introduction of a multidisciplinary and collaborative approach [9-12].

Current ES treatment includes induction chemotherapy, local control of the primary tumor, and consolidation chemotherapy. Surgery alone or in combination with radiation has traditionally been considered a good choice for resectable ES, while most unresectable tumors have been treated with radiation alone. However, recent studies have reported worse local recurrence and survival rates in patients treated with radiotherapy alone compared to surgery and postoperative radiotherapy (PORT). These findings have been associated with risk factors that are present in irradiated patients [12-19].

For the first time in Brazil, data on local control of ES were analyzed within a single multicenter protocol. We used a cohort of patients with localized ES treated on the EWING1 trial (first Brazilian Collaborative Group Trial for treatment of Ewing sarcoma family of tumors [ESFT]) [20] to evaluate different local control strategies and their association with risk factors, relapse, and survival.

METHODS

Patient Enrollment

The study was approved by the institutional review board of Hospital de Clínicas de Porto Alegre through the Office of Research and Graduate Studies (IRB No. 00000921). All patients signed an informed consent form prior to their inclusion in the EWING1 trial from 2003 to 2010 (original trial, IRB No. 03363, date: October 15, 2003).

Patients with localized ES of bone treated between 2003 and 2010 according to the EWING1 trial were eligible for the study. Patients were allocated to low-risk (LRG) or high-risk (HRG) groups, where high-risk patients were defined as those with unresectable tumors, tumors of the pelvis, and lactate dehydrogenase (LDH) levels \geq 1.5 times the upper limit of normal (x

ULN). Tumor size was assessed on magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT) scans before starting induction chemotherapy and categorized into ≤ 8 cm (small tumors) and > 8 cm (large tumors). Chemotherapy response was defined as good or poor according to the necrosis index ($> 95\%$ or $\leq 95\%$, respectively) [21, 22].

Patients were treated at 15 centers located in 6 states in Brazil, and one in Uruguay. Each center's institutional review board approved the treatment protocols, and written informed consent was obtained for all patients at enrollment.

Treatment

In the EWING1 trial, the induction chemotherapy consisted of two courses of ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) and two courses of vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide (VDC) followed by local control. After local treatment, LRG patients received 10 additional alternating cycles of ifosfamide and etoposide (IE) with VDC, while HRG patients received two additional cycles of ICE at the end of the consolidation therapy. Details of the treatment plan and timing of local control have been published previously [20].

Local control modality was defined based on the experience of treating physicians within each participating institution; however, the coordinating center established some criteria based on the patient and tumor characteristics to standardize the choice of local control. Patients with tumors that were amenable to resection with adequate margins, regardless of size, response to chemotherapy, or location, should be treated surgically. Cases with positive surgical margins, in which wide resection was not possible due to high morbidity should receive PORT. The dose of PORT was defined as 45 Gy for marginal resections and 55.8 Gy for intralesional resections. The presence of necrotic tissue, even in the absence of viable ES cells, was considered incomplete resection and treated with 55.8 Gy. Patients with tumors of the ribs, with a pleural effusion contiguous to a primary lesion, should also receive PORT.

Definitive radiation was given to patients when wide resection could cause high morbidity or mutilation, and in unresectable tumors. Radiation was planned according to the X-ray, CT, and MRI when available. Radiotherapy was delivered to the original tumor volume with a 2-cm margin and a total dose of 55.8 Gy at 1.8 Gy/fraction started during week 11. At the end of treatment, it was established that patients would be followed up every 3 months during the first 2 years, then every 6 months for 5 years, and annually thereafter.

Recurrence was classified as local or systemic. For analysis purposes, any local recurrence was defined as local failure (LF) and systemic recurrence as distant failure (DF).

Combined recurrences were included in the systemic group. The classification of the local control modality received by each patient was determined according to all interventions performed at the local tumor site up to and including the start of consolidation therapy. Local control was classified into one of three procedures: surgery, radiotherapy, or surgery plus radiotherapy. Overall survival (OS), event-free survival (EFS), and disease-free survival (DFS) were defined as the time from the end of all local control measures until a respective event occurs or last patient contact, at which time the patient was censored. Patients who experienced disease progression, second malignant neoplasm, or death were scored as having experienced an event.

Statistics

The outcome measures were OS, EFS, DFS, and cumulative incidence (CI) of LF and DF timed from the completion of local control therapy, as calculated by the Kaplan-Meier method. The CI of each type of event was calculated for each method of local control and compared by the log-rank test. Associations between categorical variables were analyzed using Pearson's chi-square test. The Mann-Whitney test was used to compare medians for radiation dose. The association between local control modality and event risk was analyzed using univariate and multivariate Cox proportional-hazards regression models. The hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (95%CI) were used as the measure of effect.

RESULTS

Patients Selection and Characteristics

Data from 73 patients (45 males and 28 females, mean age of 12.8 years) with localized bone disease submitted to local control were selected from a total of 175 patients (96 with localized bone and extraosseous ES and 79 with metastatic bone and extraosseous ES) of the EWING1 trial. The median follow-up time of patients in this study was 4.5 years (range, 2.3 to 6.7 years). Forty-three tumors (58.9%) were located in the extremities, 10 (13.7%) in the pelvis, 10 (13.7%) in the chest wall, 6 (8.2%) in the spine, and 4 (5.5%) in other sites ($p > 0.001$). Thirty-eight (52.1%) patients were allocated as LRG and 35 (47.9%) patients as HRG ($p < 0.001$). Pelvic tumors were relatively more likely to receive radiotherapy than surgery alone. On the other hand, non-pelvic tumors were more frequently treated with surgery

($p = 0.012$). Tumor size ≤ 8 cm vs > 8 cm was not significantly associated with the local control modality performed ($p = 0.12$). The response to chemotherapy was poor (necrosis index $\leq 95\%$) in 56% and good ($> 95\%$) in 44% of patients. Of 68 patients with complete LDH records, only 15 (22%) had LDH ≥ 1.5 x ULN and were more likely to have a surgical procedure (66.6%) than radiotherapy alone (33.3%) ($p = 0.05$). The median radiation dose was 50.4 Gy for both groups (range, 45.0 to 55.9 Gy).

Of 43 patients with tumors of the extremities, almost all underwent surgical treatment ($n = 41, 95.4\%$), while only 2 (4.6%) received radiotherapy alone. Of 16 patients with tumors of the pelvis and spine, only 6 (37.5%) underwent surgery, while 10 (62.5%) received radiotherapy alone ($p < 0.001$). (Table 1).

Overall Analysis

The estimated 5-year EFS, OS, and DFS for all 73 patients was 62.1%, 63.3%, and 73.1%, respectively. The 5-year CI of LF and DF was 6.9% and 14.7%, respectively. Sixty-eight patients had complete information on local or distant recurrence. Only 4 had isolated LF, and 11 had DF combined or not with LF (Table 2; Figures 1, 2, and 3).

The 5-year EFS was not statistically different according to tumor size ≤ 8 cm vs > 8 cm at presentation (61.1% vs 58.1%, HR = 1.07; $P = 0.89$), pelvic location (41.1% vs 66.7%, HR = 1.47; $p = 0.44$), LDH levels < 1.5 vs ≥ 1.5 x ULN (63.1% vs 51.3%, HR = 1.11; $p = 0.83$), or radiation dose (HR = 0.99; $p = 0.56$). LRG and HRG patients had EFS rates of 73.7% and 48.2% and LF rates of 5.6% and 8.3%, respectively ($p = 0.16$) (Table 2).

On multivariate analysis, definitive radiotherapy, age > 15 years and HRG were not associated with a higher risk of any event (Table 3).

Local Control Analysis

The 5-year EFS was 30.8% for patients submitted to definitive radiotherapy (13 patients), 64.1% for surgery plus radiotherapy (13 patients), and 71.7% for surgery alone (47 patients) ($p = 0.009$). There was no significant difference in LF rates by local control modality ($p = 0.61$), and the LF rates were the same at 2 and 5 years of follow-up: 7.6% in the surgery group, 11% in the radiotherapy group, and 0% in the PORT group ($p = 0.62$). Considering all 15 patients with local or systemic recurrence, the CI of LF and DF at both 2 and

5 years was 11% for radiotherapy alone, 16.7% for surgery plus radiotherapy, and 25% for surgery alone ($p = 0.64$). The local disease control rate was 78%.

DISCUSSION

Small round cells tumors such as ES are usually good responders to irradiation. Consequently, radiotherapy has been an important option for local control either alone or with surgery. However, radiotherapy is not free from complications at the primary tumor sites. Soft tissue fibrosis, osteonecrosis, impaired long-bone growth, secondary malignancies, and up to 35% rate of local recurrence have been related to high-dose irradiation [5, 9-13, 23].

On the other hand, development of orthopedic endoprostheses has enabled surgeons to perform non-mutilating procedures with adequate margins in ES patients. Continuous advances have introduced structural auto and allografts in surgical reconstructions, thus offering more biological treatment options. Therefore, amputation has become extremely infrequent in ES [24, 25].

The presence of marginal or contaminated margins is still the main indication for PORT in the treatment of ES. Conversely, PORT has been routinely used in patients with poor response to chemotherapy as well as in large-volume tumors in European centers. The current consensus on the type of local treatment of ES follows criteria based on the patient and tumor characteristics and, not less important, on the level of experience of treating physicians [12-19].

The heterogeneity of clinical factors may be a source of confusion when following the guidelines for local treatment in ES [6, 26]. Yock et al. evaluated the impact of the local control modality for localized ES in a non-randomized study including 75 patients with pelvic bone disease. There was no difference in recurrence rates or survival between the different local control methods. However, patients with larger tumors were more likely to receive combined surgery plus radiotherapy ($p = 0.013$) [19]. Similarly, in the EWING1 trial, there was no difference in recurrence rate (LF) between the different treatment modalities, and larger tumors were more likely to receive surgery and PORT than radiotherapy ($p = 0.12$). Nevertheless, we believe that the limited size of the sample and the inability to control for confounding factors may be reflected in the results.

Surgery is reserved for situations in which the tumor can be resected with adequate margins, that is, with no evidence of residual disease. Although based on observational studies, local recurrence and survival have shown better results in patients submitted to neoadjuvant chemotherapy and surgery compared to patients submitted to neoadjuvant chemotherapy and

radiotherapy [16, 27, 28]. DuBois et al. analyzed using propensity scores the risk of LF and survival in 465 patients with localized ES of bone and found that radiotherapy had a higher risk of local recurrence and death than surgery alone [13]. In the EWING1 trial, radiation therapy showed worse results in terms of EFS ($p = 0.009$) than surgery and PORT. These findings should be analyzed with caution because 70% (9/13) of the patients subjected to radiation had unresectable tumors; 10 patients had tumors located in the spine and pelvis and 3 developed secondary myeloproliferative neoplasms at the beginning of the follow-up period. Due to the small number of local recurrences ($n = 4$), there was no significant difference in LF rates by local control modality.

Several studies included only patients with pelvic ES to investigate possible associations between local control modality and treatment failure [19, 29-31]. Raciborska et al. found that survival was higher in patients treated with surgery and PORT than in those treated with radiotherapy alone (81% and 78% vs 36% at 3 years, respectively) [29]. In the present study, 10 patients had pelvic tumors, and 50% of these patients were treated with definitive radiotherapy ($p = 0.012$). As expected, survival was considerably lower in patients with pelvic compared to non-pelvic tumors (41.1% vs 66.7%, $p = 0.44$). There was no difference in the incidence of LF and survival between the different local control measures in the pelvis.

Nowadays, definitive radiation is an almost exclusive indication for unresectable tumors and for patients with poorer prognosis for whom surgical procedures may be exceptionally mutilating. Advances in radiation technology and multidisciplinary approach have enhanced local control and decreased complications in healthy tissues surrounding tumors. Studies analyzing the use of radiation alone reported 5-year local control rates ranging from 53 to 86% with doses between 45 and 65 Gy [9-11, 26, 32, 33]. The EWING1 trial demonstrated that most patients with unresectable tumors and tumors located in the spine and pelvis were treated with definitive radiotherapy. Considerably worse results were obtained in patients treated with radiotherapy alone than in those treated with surgery and PORT. This may be due to high disease morbidity, suboptimal local control with radiotherapy alone, or a combination of these and other factors. The differing clinical characteristics of the radiotherapy group precluded a perfectly reliable comparison between the different local treatment modalities.

Moreover, EWING1's sample was characterized by patients with many risk factors associated with poor prognosis. Forty-eight percent were in the HRG, and more than half had tumors > 8 cm and were poorer responders to chemotherapy. These worse characteristics suggest a delay in ES diagnosis probably related to social and economic issues from a developing country. Furthermore, higher resistance to chemotherapy could be related to both

larger tumors and a specific resistance profile of the patients. Despite all this, for 73 patients included in the current study, the remission rate was 78%.

In summary, we observed similar results to those published by large international cooperative groups [5, 16, 19, 34]. Every effort made to provide training to local investigators, gather data, and monitor the progress of the first Brazilian protocol for ES has allowed us to describe the different local control strategies used in the treatment of ES in a country of continental size like Brazil. The great economic, cultural and social diversity of patients as well as the different levels of knowledge of health professionals on the topic make clear the importance of a collaborative approach for a study of this magnitude.

CONCLUSION

The EWING1 trial found no significant difference in local or systemic disease recurrence between different treatment modalities. However, regarding survival, there was a significant difference between surgery, radiotherapy, and PORT.

The Brazilian Collaborative Study Group for treatment of ESFT has now been incorporated into the newly formed Latin American Pediatric Oncology Group (GALOP) and a second ESFT study was activated in 2011 [28]. The next step is intended to analyze and report the impact of local control in the second ESFT study.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

This work was financially supported by the Children's Cancer Institute and Rafael Accordi Foundation, Porto Alegre, RS, Brazil. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

REFERENCES

1. Grier HE. The Ewing family of tumors. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr Clin North Am.* 1997;44:991-1004.
2. Ferrari S, Sundby Hall K, Luksch R, Tienghi A, Wiebe T, Fagioli F, et al. Nonmetastatic Ewing family tumors: high-dose chemotherapy with stem cell rescue in poor responder patients. Results of the Italian Sarcoma Group/Scandinavian Sarcoma Group III protocol. *Ann Oncol.* 2011;22:1221-7.
3. Gupta AA, Pappo A, Saunders N, Hopyan S, Ferguson P, Wunder J, et al. Clinical outcome of children and adults with localized Ewing sarcoma: impact of chemotherapy dose and timing of local therapy. *Cancer.* 2010;116:3189-94.
4. Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, Lewis IJ, Ferrari S, Le Deley MC, et al. Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration. *J Clin Oncol.* 2015;33:3036-46.
5. 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;348:694-701.
6. Paulussen M, Craft AW, Lewis I, Hackshaw A, Douglas C, Dunst J, et al. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment--cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol.* 2008;26:4385-93.
7. Oberlin O, Rey A, Desfachelles AS, Philip T, Plantaz D, Schmitt C, et al. Impact of high-dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing tumors: a study by the Societe Francaise des Cancers de l'Enfant. *J Clin Oncol.* 2006;24:3997-4002.
8. 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;331:294-9.
9. Burgert EO, Jr., Nesbit ME, Garnsey LA, Gehan EA, Herrmann J, Vietti TJ, 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.
10. Nesbit ME, Jr., Gehan EA, Burgert EO, Jr., Vietti TJ, Cangir A, Tefft M, 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.

11. Craft A, Cotterill S, Malcolm A, Spooner D, Grimer R, Souhami R, 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.
12. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, Kuhlen M, Konemann S, Rube C, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICISS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55:168-77.
13. DuBois SG, Krailo MD, Gebhardt MC, Donaldson SS, Marcus KJ, Dormans J, et al. Comparative evaluation of local control strategies in localized Ewing sarcoma of bone: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer.* 2015;121:467-75.
14. Foulon S, Brennan B, Gaspar N, Dirksen U, Jeys L, Cassoni A, et al. Can postoperative radiotherapy be omitted in localised standard-risk Ewing sarcoma? An observational study of the Euro-E.W.I.N.G group. *Eur J Cancer.* 2016;61:128-36.
15. Bacci G, Forni C, Longhi A, Ferrari S, Donati D, De Paolis M, et al. Long-term outcome for patients with non-metastatic Ewing's sarcoma treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapies. 402 patients treated at Rizzoli between 1972 and 1992. *Eur J Cancer.* 2004;40:73-83.
16. Shankar AG, Pinkerton CR, Atra A, Ashley S, Lewis I, Spooner D, et al. Local therapy and other factors influencing site of relapse in patients with localised Ewing's sarcoma. United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG). *Eur J Cancer.* 1999;35:1698-704.
17. Donaldson SS. Ewing sarcoma: radiation dose and target volume. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;42:471-6.
18. Hosalkar HS, Dormans JP. Limb sparing surgery for pediatric musculoskeletal tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;42:295-310.
19. Yock TI, Krailo M, Fryer CJ, Donaldson SS, Miser JS, Chen Z, et al. Local control in pelvic Ewing sarcoma: analysis from INT-0091--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2006;24:3838-43.
20. Brunetto AL, Castillo LA, Petrilli AS, Macedo CD, Boldrini E, Costa C, et al. Carboplatin in the treatment of Ewing sarcoma: Results of the first Brazilian collaborative study group for Ewing sarcoma family tumors-EWING1. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62:1747-53.
21. Krasin MJ, Rodriguez-Galindo C, Davidoff AM, Billups CA, Fuller CE, Neel MD, et al. Efficacy of combined surgery and irradiation for localized Ewing's sarcoma family of tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;43:229-36.

22. 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;15:1553-9.
23. Nesbit ME, Jr., Perez CA, Tefft M, Burgert EO, Jr., Vietti TJ, Kissane J, et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: an Intergroup Study. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1981;255-62.
24. Zahlten-Hinguranage A, Bernd L, Ewerbeck V, Sabo D. Equal quality of life after limb-sparing or ablative surgery for lower extremity sarcomas. *Br J Cancer.* 2004;91:1012-4.
25. Germain MA, Mascard E, Dubousset J, Nguefack M. Free vascularized fibula and reconstruction of long bones in the child--our evolution. *Microsurgery.* 2007;27:415-9.
26. Donaldson SS, Torrey M, Link MP, Glicksman A, Gilula L, Laurie F, et al. A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's sarcoma: end results of POG #8346. *Pediatric Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42:125-35.
27. Womer RB, West DC, Krailo MD, Dickman PS, Pawel BR, Grier HE, et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2012;30:4148-54.
28. Bacci G, Ferrari S, Bertoni 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.
29. Raciborska A, Biliska K, Rychlowska-Pruszyńska M, Drabko K, Chaber R, Pogorzala M, et al. Internal hemipelvectomy in the management of pelvic Ewing sarcoma - are outcomes better than with radiation therapy? *J Pediatr Surg.* 2014;49:1500-4.
30. Scully SP, Temple HT, O'Keefe RJ, Scarborough MT, Mankin HJ, Gebhardt MC. Role of surgical resection in pelvic Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol.* 1995;13:2336-41.
31. Carrie C, Mascard E, Gomez F, Habrand JL, Alapetite C, Oberlin O, et al. Nonmetastatic pelvic Ewing sarcoma: report of the French society of pediatric oncology. *Med Pediatr Oncol.* 1999;33:444-9.
32. Ahrens S, Hoffmann C, Jabar S, Braun-Munzinger G, Paulussen M, Dunst J, 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.
33. Dunst J, Jurgens H, Sauer R, Pape H, Paulussen M, Winkelmann W, et al. Radiation therapy in Ewing's sarcoma: an update of the CESS 86 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32:919-30.

34. Dunst J, Sauer R, Burgers JM, Hawliczek R, Kurten R, Winkelmann W, et al. Radiation therapy as local treatment in Ewing's sarcoma. Results of the Cooperative Ewing's Sarcoma Studies CESS 81 and CESS 86. *Cancer*. 1991;67:2818-25.

Table 1. Characteristics of the Sample

Variables	Total sample <i>n</i> (%)	Local Control Modality			<i>p</i>
		Surgery <i>n</i> (%)	Surgery + Radiotherapy <i>n</i> (%)	Radiotherapy <i>n</i> (%)	
All patients	73 (100)	47 (64.4)	13 (17.8)	13 (17.8)	
Age group					0.753
≤ 15 years	51 (69.9)	34 (72.3)	8 (61.5)	9 (69.2)	
>15 years	22 (30.1)	13 (27.7)	5 (38.5)	4 (30.8)	
Sex					0.035
Male	45 (61.6)	33 (70.2)*	4 (30.8)	8 (61.5)	
Female	28 (38.4)	14 (29.8)	9 (69.2)*	5 (38.5)	
Risk group					<0.001
Low	38 (52.1)	33 (70.2)*	5 (38.5)	0 (0.0)	
High	35 (47.9)	14 (29.8)	8 (61.5)	13 (100)*	
Tumor size					0.124
≤ 8 cm	18/45 (40.0)	10/31 (32.3)	4/9 (44.4)	4/5 (80.0)	
>8 cm	27/45 (60.0)	21/31 (67.7)	5/9 (55.6)	1/5 (20.0)	
Necrosis Index					1.000
≤ 95%	28/50 (56.0)	23/42 (54.8)	5/8 (62.5)	NA	
> 95%	22/50 (44.0)	19/42 (45.2)	3/8 (37.5)	NA	
LDH					0.052
≥1.5 x ULN	15/68 (22.1)	6/45 (13.3)	4/10 (40.0)	5/13 (38.5)	
<1.5 x ULN	53/68 (77.9)	39/45 (86.7)	6/10 (60.0)	8/13 (61.5)	
Recurrence					0.509
No	53/68 (77.9)	34/46 (73.9)	10/12 (83.3)	9/10 (90.0)	
Local	4/68 (5.9)	3/46 (6.5)	0/12 (0.0)	1/10 (10.0)	
Systemic	11/68 (16.2)	9/46 (19.6)	2/12 (16.7)	0/10 (0.0)	
Site location					<0.001
Spine	6 (8.2)	0 (0.0)	1 (7.7)	5 (38.5)*	
Chest wall	10 (13.7)	6 (12.8)	4 (30.8)*	0 (0.0)	
Pelvis	10 (13.7)	3 (6.4)	2 (15.4)	5 (38.5)*	
Proximal extremity	21 (28.8)	17 (36.2)*	2 (15.4)	2 (15.4)	
Distal extremity	22 (30.1)	19 (40.4)*	3 (23.1)	0 (0.0)	
Other	4 (5.5)	2 (4.3)	1 (7.7)	1 (7.7)	
Radiation dose (Gy)**	50.4 (45 – 55.8)	NA	50.4 (45 – 54.9)	50.4 (45 – 55.8)	0.801

* Statistically significant association by adjusted residual analysis at 5% significance level;

** Expressed as median (25th–75th percentile)

Table 2. Results of the Univariate Analysis

Variables	EFS			LF		
	5-year CI	HR (95%CI)	<i>p</i>	5-year CI	HR (95%CI)	<i>p</i>
All patients	62.1%	-	-	6.9%	-	-
Age group						
≤ 15 years	68.0%	1.00		4.6%	1.00	
>15 years	47.6%	2.00 (0.91 – 4.41)	0.087	13.8%	3.11 (0.44 – 22.1)	0.257
Sex						
Male	64.0%	1.00		9.1%	1.00	
Female	58.6%	1.30 (0.60 – 2.83)	0.513	4.8%	0.58 (0.06 – 5.53)	0.575
Risk group						
Low	73.7%	1.00		5.6%	1.00	
High	48.2%	1.74 (0.80 – 3.80)	0.163	8.3%	1.33 (0.19 – 9.41)	0.779
Tumor size						
≤ 8 cm	61.1%	1.00		--	--	--
>8 cm	58.1%	1.07 (0.41 – 2.76)	0.892	--	--	--
Necrosis Index						
≤ 95%	60.7%	1.38 (0.54 – 3.57)	0.503	5.6%	0.41 (0.04 – 4.52)	0.466
>95%	71.3%	1.00		10.5%	1.00	
LDH						
≥1.5 x ULN	51.3%	1.11 (0.44 – 2.77)	0.832	15.4%	6.04 (0.55 – 66.7)	0.142
<1.5 x ULN	63.1%	1.00		2.4%	1.00	
Pelvic location						
Yes	41.1%	1.47 (0.55 – 3.90)	0.440	--	--	--
No	66.7%	1.00		--	--	--
Radiation dose	-	0.99 (0.98 – 1.01)	0.560	-	0.98 (0.86 – 1.12)	0.796

Table 3. Results of the Multivariate Analysis

Variables	EFS HR (95%CI)	<i>p</i>	LF HR (95%CI)	<i>p</i>
Type of treatment				
Surgery	1.00		1.00	
Surgery + Radiotherapy	0.88 (0.28 – 2.74)	0.829	*	*
Radiotherapy	1.84 (0.63 – 5.41)	0.267	1.01 (0.08 – 12.8)	0.991
Age group				
≤ 15 years	1.00		-	
>15 years	2.12 (0.96 – 4.71)	0.064	-	
Risk group				
Low	1.00		-	
High	1.41 (0.53 – 3.71)	0.489	-	
LDH				
≥1.5 x ULN	-		6.28 (0.50 – 79.1)	0.155
<1.5 x ULN	-		1.00	

* It is not possible to estimate risk

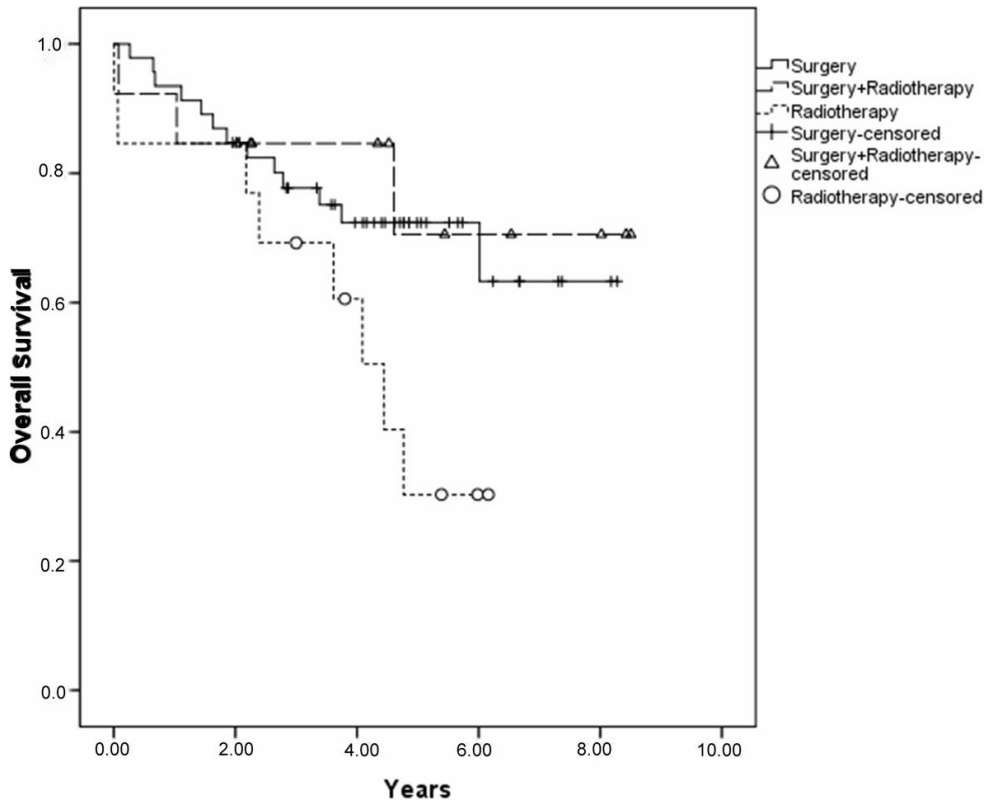


Figure 1. Overall survival according to the local treatment modality

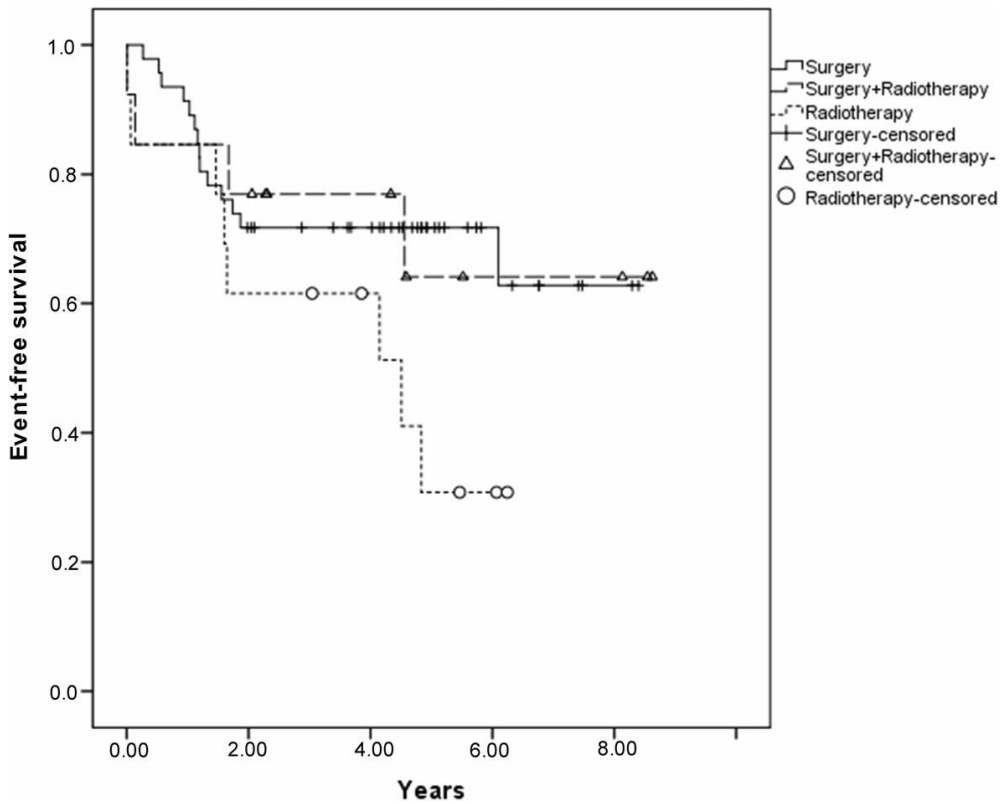


Figure 2. Event-free survival according to the local treatment modality

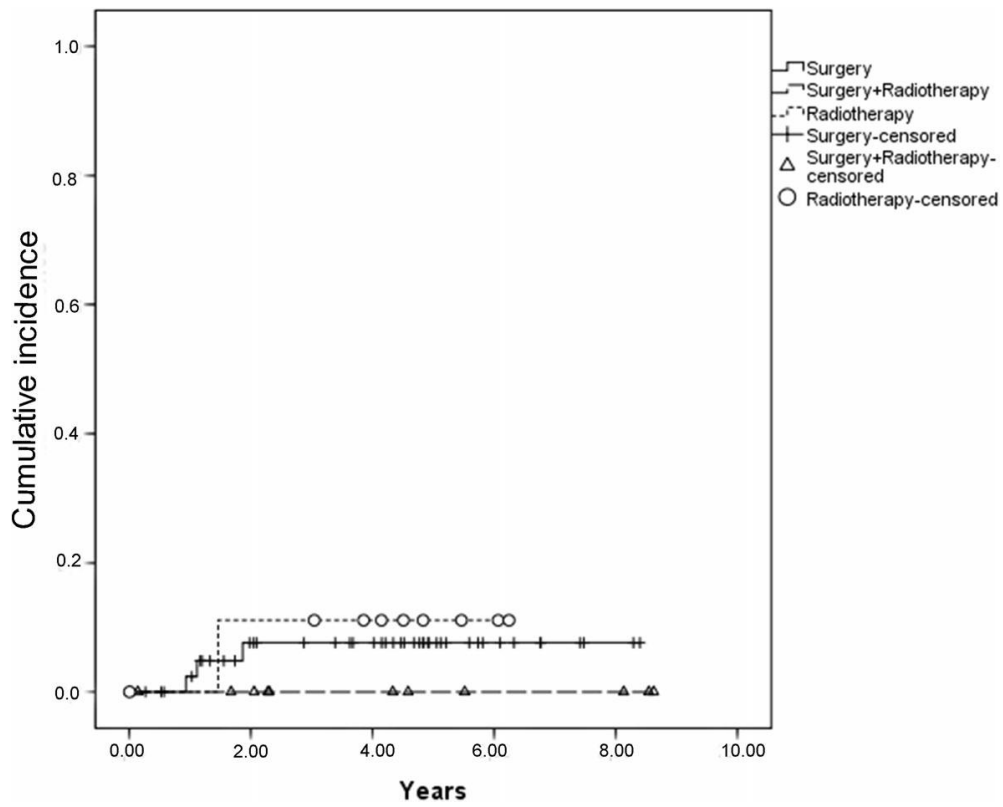


Figure 3. Cumulative incidence of isolated local recurrence in relation to local treatment modality

7. REFERÊNCIAS DA TESE

1. Gaspar, N., et al., *Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration*. J Clin Oncol, 2015. **33**(27): p. 3036-46.
2. Burgert, E.O., Jr., et al., *Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: intergroup study IEES-II*. J Clin Oncol, 1990. **8**(9): p. 1514-24.
3. Nesbit, M.E., Jr., et al., *Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: an Intergroup Study*. Natl Cancer Inst Monogr, 1981(56): p. 255-62.
4. Ferrari, S., 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**(6): p. 484-91.
5. Granowetter, L., et al., *Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors: a Children's Oncology Group Study*. J Clin Oncol, 2009. **27**(15): p. 2536-41.
6. Brunetto, A.L., et al., *Carboplatin in the treatment of Ewing sarcoma: Results of the first Brazilian collaborative study group for Ewing sarcoma family tumors-EWING1*. Pediatr Blood Cancer, 2015. **62**(10): p. 1747-53.
7. Donaldson, S.S., *Ewing sarcoma: radiation dose and target volume*. Pediatr Blood Cancer, 2004. **42**(5): p. 471-6.
8. Yock, T.I., et al., *Local control in pelvic Ewing sarcoma: analysis from INT-0091--a report from the Children's Oncology Group*. J Clin Oncol, 2006. **24**(24): p. 3838-43.
9. Hosalkar, H.S. and J.P. Dormans, *Limb sparing surgery for pediatric musculoskeletal tumors*. Pediatr Blood Cancer, 2004. **42**(4): p. 295-310.
10. DuBois, S.G., et al., *Comparative evaluation of local control strategies in localized Ewing sarcoma of bone: a report from the Children's Oncology Group*. Cancer, 2015. **121**(3): p. 467-75.
11. Grier, H.E., 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): p. 694-701.
12. Ladenstein, R., et al., *Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial*. J Clin Oncol, 2010. **28**(20): p. 3284-91.

13. Luksch, R., et al., *Primary metastatic Ewing's family tumors: results of the Italian Sarcoma Group and Scandinavian Sarcoma Group ISG/SSG IV Study including myeloablative chemotherapy and total-lung irradiation*. *Ann Oncol*, 2012. **23**(11): p. 2970-6.
14. Oberlin, O., et al., *Impact of high-dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing tumors: a study by the Societe Francaise des Cancers de l'Enfant*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(24): p. 3997-4002.
15. Paulussen, M., et al., *Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment--cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(27): p. 4385-93.
16. Gupta, A.A., et al., *Clinical outcome of children and adults with localized Ewing sarcoma: impact of chemotherapy dose and timing of local therapy*. *Cancer*, 2010. **116**(13): p. 3189-94.
17. Bacci, G., et al., *Long-term outcome for patients with non-metastatic Ewing's sarcoma treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapies. 402 patients treated at Rizzoli between 1972 and 1992*. *Eur J Cancer*, 2004. **40**(1): p. 73-83.
18. Donaldson, S.S., et al., *A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's sarcoma: end results of POG #8346. Pediatric Oncology Group*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998. **42**(1): p. 125-35.
19. Schuck, A., et al., *Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. **55**(1): p. 168-77.
20. Craft, A.W., et al., *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**(7): p. 1061-9.
21. Krasin, M.J., et al., *Efficacy of combined surgery and irradiation for localized Ewings sarcoma family of tumors*. *Pediatr Blood Cancer*, 2004. **43**(3): p. 229-36.
22. Dantonello, T.M., et al., *Cooperative trial CWS-91 for localized soft tissue sarcoma in children, adolescents, and young adults*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(9): p. 1446-55.
23. Rodriguez-Galindo, C., 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): p. 375-84.

24. Wunder, J.S., et al., *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**(7): p. 1020-33.
25. Gurney JG, B.M., *Malignant Bone Tumors*. 1999: Bethesda MD: national Institutes of Health;.
26. Casillas, J. *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000*. 2006.
27. Rodriguez-Galindo, C., et al., *Prognostic factors for local and distant control in Ewing sarcoma family of tumors*. Ann Oncol, 2008. **19**(4): p. 814-20.
28. Arndt, C.A. and W.M. Crist, *Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence*. N Engl J Med, 1999. **341**(5): p. 342-52.
29. Womer, R.B., et al., *Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group*. J Clin Oncol, 2012. **30**(33): p. 4148-54.
30. Gobel, V., 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**(2): p. 187-91.
31. Oberlin, O., et al., *Prognostic factors in localized Ewing's tumours and peripheral neuroectodermal tumours: the third study of the French Society of Paediatric Oncology (EW88 study)*. Br J Cancer, 2001. **85**(11): p. 1646-54.
32. Bacci, G., 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**(1): p. 4-11.
33. Huvos, A.G., G. Rosen, and R.C. Marcove, *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**(1): p. 14-8.
34. Gaspar, N., et al., *Risk adapted chemotherapy for localised Ewing's sarcoma of bone: the French EW93 study*. Eur J Cancer, 2012. **48**(9): p. 1376-85.
35. Jurgens, H., et al., *Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone. A 6-year experience of a European Cooperative Trial*. Cancer, 1988. **61**(1): p. 23-32.
36. Hense, H.W., et al., *Factors associated with tumor volume and primary metastases in Ewing tumors: results from the (EI)CESS studies*. Ann Oncol, 1999. **10**(9): p. 1073-7.
37. Oberlin, O., et al., *No benefit of ifosfamide in Ewing's sarcoma: a nonrandomized study of the French Society of Pediatric Oncology*. J Clin Oncol, 1992. **10**(9): p. 1407-12.

38. Shankar, A.G., et al., *Local therapy and other factors influencing site of relapse in patients with localised Ewing's sarcoma. United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG)*. Eur J Cancer, 1999. **35**(12): p. 1698-704.
39. Dunst, J., et al., *Radiation therapy in Ewing's sarcoma: an update of the CESS 86 trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. **32**(4): p. 919-30.
40. Rosito, P., 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**(3): p. 421-8.
41. Schuck, A., et al., *Postoperative radiotherapy in the treatment of Ewing tumors: influence of the interval between surgery and radiotherapy*. Strahlenther Onkol, 2002. **178**(1): p. 25-31.
42. Ning, M.S., et al., *Role of radiation in the treatment of non-metastatic osseous Ewing sarcoma*. J Med Imaging Radiat Oncol, 2016. **60**(1): p. 119-28.
43. Ahrens, 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**(3): p. 186-95.
44. Gaspar, N., *Can postoperative radiotherapy be omitted in localized standard-risk Ewing sarcoma? An observational study of the Euro-Ewing Group.*, in *J Clin Oncol* 31:636s, 2013 (suppl 15s; abstr 10518).
45. Paulussen, M., et al., *Localized Ewing tumor of bone: final results of the cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86*. J Clin Oncol, 2001. **19**(6): p. 1818-29.

8. CONCLUSÃO

A sobrevida e o controle local da doença nos pacientes portadores de ES localizado ósseo do estudo EWING 1 se assemelha aos resultados da literatura vigente. Dos 73 indivíduos, o controle local da doença foi de 78%, a incidência de recidiva local 6,9% e a sobrevida livre de eventos 62,1% em 5 anos.

O tratamento cirúrgico demonstrou superioridade em relação ao tratamento radioterápico isolado em termos de sobrevida, mas não em termos de incidência de falha local e à distância. Tanto a cirurgia isolada (71,7%) quanto a cirurgia associada à radioterapia (64,1%) foram superiores à radioterapia isolada (30,8%) em termos de sobrevida livre de eventos a partir dos 2,5 anos de seguimento ($p=0,009$). A incidência de falha do tratamento local manteve-se igual a partir dos 2 anos de seguimento em 7,6% e 11% para cirurgia e radioterapia, respectivamente ($p=0,62$). O tamanho da amostra (apenas 4 falhas locais e 11 falhas à distância) impactou diretamente no poder do teste utilizado.

Todos pacientes submetidos à radioterapia como tratamento definitivo pertenciam ao grupo de alto risco, demonstrando uma tendência ao uso da radioterapia para pacientes com pior prognóstico. Conseqüentemente, pode-se inferir que piores resultados seriam encontrados na modalidade de tratamento radioterápica.

Entre os 73 pacientes, 45 dispunham das medidas do tumor. Mais da metade (60%) destes pacientes eram portadores de tumores > de 8 cm, corroborando com a hipótese de que houve um elevado número de indivíduos com doença localmente avançada na amostra.

A modalidade de tratamento local com cirurgia, associada ou não à radioterapia, continua sendo a primeira opção para portadores de ES localizado. Deve-se ressaltar que a radioterapia isolada definitiva apresenta-se com importante alternativa para casos selecionados.

Os resultados aqui apresentados podem ter sofrido interferência de viés de estudo retrospectivo, bem como da impossibilidade de randomização para modalidade de tratamento local.

9. ANEXOS

ANEXO I – ESQUEMAS DE TRATAMENTO PARA OS PACIENTES DE BAIXO E ALTO RISCO

Baixo Risco – cirurgia e radioterapia

SEM	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
	I	V	I	V	I	V	I	V	I	V
	E	C	E	A	E	A	E	A	E	A
				C		C		C		C

↑ Cirurgia

Radioterapia

Baixo Risco – somente cirurgia

SEM	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
	I	V	I	V	I	V	I	V	I	V
	E	A	E	A	E	A	E	A	E	C
		C		C		C		C		

↑ Cirurgia

Baixo Risco – somente radioterapia

SEM	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
	I	V	I	V	I	V	I	V	I	V
	E	C	E	A	E	A	E	A	E	A
				C		C		C		C

Radioterapia

Alto Risco – cirurgia e radioterapia

SEM	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
	I	V	I	V	I	V	I	V	I	V	I	V
	C	C	C	A	C	A	C	A	E	A	E	C
	E		E	C	E	C	E	C		C		

↑ Cirurgia

Radioterapia

Alto Risco – somente cirurgia

SEM	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
	I	V	I	V	I	V	I	V	I	V	I	V
	C	A	C	A	C	A	C	A	E	C	E	C
	E	C	E	C	E	C	E	C				

↑ Cirurgia

Alto Risco – somente radioterapia

SEM	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
	I	V	I	V	I	V	I	V	I	V	I	V
	C	C	C	A	C	A	C	A	E	A	E	C
	E		E	C	E	C	E	C		C		

Radioterapia

ANEXO II - ESCALAS DE DESEMPENHO CLÍNICO

ÍNDICE (%)	LANSKY (menores de 16 anos)	KARNOFSKY (maiores de 16 anos)
100	Ativo - Normal	Normal
90	Restrições mínimas em atividades físicas extenuantes	Atividade normal; pequenos sinais ou sintomas da doença
80	Ativo, cansando-se com facilidade	Atividade normal com esforço; alguns sinais/sintomas da doença.
70	A maior parte do tempo restrito, com poucas brincadeiras ativas	Toma conta de si próprio. Está inabilitado para levar uma atividade normal ou trabalhar
60	Consegue caminhar. Envolve-se pouco com brincadeiras ativas. Mantém-se ocupado com atividades tranqüilas.	Requer assistência ocasional, mas está habilitado para tomar conta do que precisa e frequentes cuidados médicos.
50	Consegue se vestir , mas passa a maior parte do dia na cama. Não brinca ativamente. Capacidade para envolver-se em brincadeiras e atividades passivas	Requer considerável assistência e frequentes cuidados médicos.
40	Maior parte do tempo na cama. Participa de atividades passivas	Incapacitado, necessita de cuidados e assistência especiais
30	Acamado. Necessita de assistência mesmo em brincadeiras passivas	Incapacidade severa, hospitalização está indicada, mas a morte não está iminente
20	Maior parte do tempo dormindo.	Muito doente, necessitando de hospitalização, necessita de cuidados de suporte
10	Não brinca e não sai da cama	Moribundo
0	Não responsivo	Morte

ANEXO III – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Título do Estudo: PROTOCOLO BRASILEIRO PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM TUMORES DA FAMÍLIA EWING.

Investigador Principal: Dr. Algemir Brunetto

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350 3^o andar leste, sala 399

Fone: 51 - 3316.8267 / 3316.8720

Por favor leia atentamente este termo de consentimento livre e esclarecido. Use o tempo necessário para lê-lo e para perguntar o máximo que desejar. Se houverem palavras ou informações que não estiverem claras, será um prazer para equipe do estudo explicá-las a você.

INTRODUÇÃO

Seu filho(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa para o tratamento de pacientes com diagnóstico de tumores da família Ewing.

Os pacientes com diagnóstico de tumores da família de Ewing recebem um tratamento com quimioterapia, além do tratamento local com cirurgia e/ou radioterapia. O tratamento quimioterápico usado atualmente consiste de uma combinação das medicações chamadas: vincristina, doxorubicina e ciclofosfamida, alternado com as medicações ifosfamida e etoposide.

A proposta deste estudo é tratar os pacientes com diagnóstico de tumor da família Ewing utilizando um tratamento semelhante ao convencional porém utilizando uma combinação das drogas ifosfamida, carboplatina e etoposide (ICE) no tratamento de indução.

OBJETIVOS DO ESTUDO

Aumentar os índices de cura dos pacientes com Tumores da Família Ewing TFE;

Avaliar os efeitos colaterais do tratamento proposto.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

O tratamento será iniciado após uma avaliação clínica completa, ou seja, exames de sangue, exame físico e de imagem (raios-X de tórax, tomografia computadorizada e outros exames que seu médico julgar necessário), para que o médico possa classificar a doença do seu filho(a) como sendo de baixo ou alto risco e posteriormente encaminha-lo(a) ao tratamento mais adequado. Os materiais (sangue da medula óssea e sangue da veia) que foram coletados para o médico fazer o diagnóstico da doença,

serão enviados para pesquisa de biologia molecular. Essa pesquisa poderá auxiliar a melhorar o tratamento no futuro.

Ambos os pacientes (baixo e alto risco) receberão inicialmente uma terapia de indução de 4 ciclos de quimioterapia infundidas pela veia, ou seja, dois ciclos de ifosfamida, carboplatina e etoposide (ICE) seguido de dois ciclos de vincristina, adriamicina e ciclofosfamida (VAC). Nos dois primeiros ciclos as medicações serão infundidas durante 9 horas por 3 dias consecutivos a cada 3 semanas. Para os demais dois ciclos de vincristina, adriamicina e ciclofosfamida (VAC) as medicações serão administradas pela veia com a duração de 6 horas em 2 dias consecutivos, a cada 3 semanas.

Após os 4 ciclos da terapia de indução seu filho(a) será reavaliado e encaminhado para cirurgia e/ou radioterapia para tratamento local da doença.

Para os pacientes classificados como sendo de baixo risco, após o tratamento local, segue-se o tratamento com mais 10 ciclos de quimioterapia a cada 3 semanas com as medicações: ifosfamida e etoposide (IE) intercalando com as medicações vincristina, adriamicina e ciclofosfamida (VAC), totalizando 39 semanas de tratamento.

Para os pacientes classificados de alto risco, após o tratamento local, segue-se o tratamento com mais 12 ciclos de quimioterapia a cada 3 semanas, com as medicações: ifosfamida, carboplatina e etoposide (ICE) intercalando cada ciclo com as medicações: vincristina, adriamicina e ciclofosfamida (VAC), totalizando 45 semanas de tratamento.

O tratamento será mantido enquanto seu filho(a) se beneficiar mantendo a doença sob controle. No caso de os efeitos colaterais serem muito intensos, progressão da doença ou qualquer outra condição médica que impeça seu filho(a) de continuar, ele(a) será retirado do estudo. Além disso você terá inteira liberdade de suspender a participação do seu filho(a) a qualquer momento, sem ter que apresentar qualquer razão para isso. A saída do estudo não afetará de modo algum o tratamento posterior nem a sua relação com o médico ou com a equipe.

EFEITOS COLATERAIS E DESCONFORTOS

O tratamento quimioterápico pode determinar os seguintes efeitos colaterais: enjôo, diarreia, vômitos, feridas na boca, anemia, diminuição das células de defesa do organismo, febre e infecção.

É importante salientar que os efeitos colaterais são reversíveis, ou seja, ao parar o tratamento os efeitos cessam.

Mulheres em idade fértil devem ter especial atenção ao risco de mal formações no feto que podem estar associadas ao uso das drogas quimioterápicas.

O desconforto associado com a coleta de sangue para os exames laboratoriais incluem: dor, hematoma ou outro desconforto no local da punção.

Durante o tratamento seu filho(a) não deverá receber nenhuma medicação prescrita por outro médico, a menos que a equipe seja informada, ou no caso de alguma emergência.

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

Seu filho(a) poderá se beneficiar ou não por participar deste estudo. As informações obtidas neste estudo poderão, no futuro, beneficiar outros pacientes uma vez que com ele se obterá conhecimento mais aprofundado sobre os tumores da Família Ewing e a melhor forma de tratá-lo.

COMPENSAÇÃO

Seu filho(a) não será pago para participar deste estudo.

CUSTOS

Os pacientes participantes do estudo serão acompanhados de acordo com a rotina de atendimento ambulatorial do serviço de oncologia pediátrica do hospital que eles utilizam. O tratamento e o acompanhamento médico não trarão custos ao seu filho(a).

REGISTROS MÉDICOS

O número de registro no hospital em que seu filho(a) receberá o tratamento poderá ser consultado anonimamente por autoridades legalmente reconhecidas, ou por indivíduos que trabalhem diretamente com o médico responsável por este tratamento, observando o devido sigilo profissional.

COM QUEM DEVE ENTRAR EM CONTATO EM CASO DE DÚVIDA

No caso de qualquer dúvida ou necessidade você poderá entrar em contato com:

Dr. Lauro J. Gregianin **Telefone: 51 - 3316.8267 / 3316.8720**

Enfa. Luciane Di Leone **Telefone: 51 - 3316.8012**

Enfa. Gisele P. Carvalho **Telefone: 51 - 3316.8725**

Médico responsável pelo estudo: Dr. Algemir Brunetto F: 51- 3330.8087

Se você concorda que seu filho(a) participe deste estudo, pedimos que você assine este consentimento de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde, de outubro de 1996, que assegura a proteção dos pacientes envolvidos em pesquisa biomédica.

Eu, abaixo assinado, responsável pelo paciente _____ confirmo que fui informado pelo médico _____ quanto aos riscos, vantagens e possíveis efeitos adversos que possam ser resultantes do tratamento. Apresento pois, meu livre consentimento para que o paciente por quem sou responsável participe deste estudo. Posso, a qualquer momento, optar por interrompê-lo sem motivo especial e sem qualquer prejuízo aos cuidados que meu filho(a) tem o direito de receber.

_____/_____/_____
Assinatura do Responsável pelo Paciente

_____/_____/_____
Assinatura do Paciente

_____/_____/_____
Assinatura do Médico Responsável

ANEXO IV – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE (TC)

Título do projeto: A Experiência do Primeiro Protocolo Brasileiro para o Tratamento de Tumores da Família Ewing: Aspectos Cirúrgicos

Pesquisador responsável: Ricardo Gehrke Becker, Carlos Roberto Galia

Instituição/Departamento: Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Telefone para contato: (51) 998055644 (Discente de Pós-Graduação Ricardo Gehrke Becker)

Local da coleta de dados: Serviço de Ortopedia e Traumatologia e Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados dos registros médicos dos estudo “PROTOCOLO BRASILEIRO PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM TUMORES DA FAMÍLIA EWING.” Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima e serão mantidas na sala de Pesquisa do Instituto do Câncer Infantil do RS no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Este projeto de pesquisa, registrado sob o número 120451, foi revisado e aprovado pela Comissão Científica e Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação,

que é reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/Ministério da Saúde (MS) e pelo Office for *Human Research Protections* (OHRP)/USDHHS com *Institutional Review Board* n°IRB00000921.

CARLOS ROBERTO GALIA

CPF: 381.659.96053

RICARDO GEHRKE BECKER

CPF: 93348045053

APÊNDICE A – TABELAS

Tabela 1. Caracterização da amostra

Variáveis	Amostra total (n=73; 100%) n (%)	Cirurgia (n=47; 64,4%) n (%)	Cirurgia + Radioterapia (n=13; 17,8%) n (%)	Radioterapia (n=13; 17,8%) n (%)	p
Faixa etária					0,753
≤ 15 anos	51 (69,9)	34 (72,3)	8 (61,5)	9 (69,2)	
> 15 anos	22 (30,1)	13 (27,7)	5 (38,5)	4 (30,8)	
Sexo					0,035
Masculino	45 (61,6)	33 (70,2)*	4 (30,8)	8 (61,5)	
Feminino	28 (38,4)	14 (29,8)	9 (69,2)*	5 (38,5)	
Grupo de risco					<0,001
Baixo	38 (52,1)	33 (70,2)*	5 (38,5)	0 (0,0)	
Alto	35 (47,9)	14 (29,8)	8 (61,5)	13 (100)*	
Tamanho do tumor					0,124
≤ 8 cm	18/45 (40,0)	10/31 (32,3)	4/9 (44,4)	4/5 (80,0)	
> 8 cm	27/45 (60,0)	21/31 (67,7)	5/9 (55,6)	1/5 (20,0)	
Necrose					1,000
≤ 95	28/50 (56,0)	23/42 (54,8)	5/8 (62,5)	NA	
> 95	22/50 (44,0)	19/42 (45,2)	3/8 (37,5)	NA	
LDH					0,052
≥ 1,5	15/68 (22,1)	6/45 (13,3)	4/10 (40,0)	5/13 (38,5)	
< 1,5	53/68 (77,9)	39/45 (86,7)	6/10 (60,0)	8/13 (61,5)	
Recidiva					0,509
Sem	53/68 (77,9)	34/46 (73,9)	10/12 (83,3)	9/10 (90,0)	
Local	4/68 (5,9)	3/46 (6,5)	0/12 (0,0)	1/10 (10,0)	
Sistêmica	11/68 (16,2)	9/46 (19,6)	2/12 (16,7)	0/10 (0,0)	
Local Pélvico					0,012
Sim	10 (13,7)	3 (6,4)	2 (15,4)	5 (38,5)*	
Não	63 (86,3)	44 (93,6)*	11 (84,6)	8 (61,5)	
Local específico					<0,001
Coluna	6 (8,2)	0 (0,0)	1 (7,7)	5 (38,5)*	
Tórax	10 (13,7)	6 (12,8)	4 (30,8)*	0 (0,0)	
Pelve	10 (13,7)	3 (6,4)	2 (15,4)	5 (38,5)*	
Extremidade Proximal	21 (28,8)	17 (36,2)*	2 (15,4)	2 (15,4)	
Extremidade Distal	22 (30,1)	19 (40,4)*	3 (23,1)	0 (0,0)	
Outro	4 (5,5)	2 (4,3)	1 (7,7)	1 (7,7)	
Dose Radioterapia (Gy)**	50,4 (45 – 55,8)	-	50,4 (45 – 54,9)	50,4 (45 – 55,8)	0,801

* associação estatisticamente significativa pelo teste dos resíduos ajustados a 5% de significância;

** descrita por mediana (percentis 25 – 75)

Tabela 2. Resultados da Análise Univariada

Variáveis	SLE			FL		
	IC 5 anos	HR (IC 95%)	P	IC 5 years	HR (IC 95%)	P
Todos pacientes	62,1%	-	-	6,9%	-	-
Faixa etária						
≤ 15 anos	68,0%	1,00		4,6%	1,00	
> 15 anos	47,6%	2,00 (0,91 - 4,41)	0,087	13,8%	3,11 (0,44 - 22,1)	0,257
Sexo						
Masculino	64,0%	1,00		9,1%	1,00	
Feminino	58,6%	1,30 (0,60 - 2,83)	0,513	4,8%	0,58 (0,06 - 5,53)	0,575
Grupo de risco						
Baixo	73,7%	1,00		5,6%	1,00	
Alto	48,2%	1,74 (0,80 - 3,80)	0,163	8,3%	1,33 (0,19 - 9,41)	0,779
Tamanho do tumor						
≤ 8 cm	61,1%	1,00		8,3%	1,00	
> 8 cm	58,1%	1,07 (0,41 - 2,76)	0,892	0,0%	0,01 (0,00 - 154141)	0,587
Necrose						
≤ 95	60,7%	1,38 (0,54 - 3,57)	0,503	5,6%	0,41 (0,04 - 4,52)	0,466
> 95	71,3%	1,00		10,5%	1,00	
LDH						
≥ 1,5	51,3%	1,11 (0,44 - 2,77)	0,832	15,4%	6,04 (0,55 - 66,7)	0,142
< 1,5	63,1%	1,00		2,4%	1,00	
Local Pélvico						
Sim	41,1%	1,47 (0,55 - 3,90)	0,440	0,0%	0,04 (0,00 - 7924)	0,603
Não	66,7%	1,00		8,0%	1,00	
Dose da Radioterapia	-	0,99 (0,98 - 1,01)	0,560	-	0,98 (0,86 - 1,12)	0,796

Tabela 3. Resultados da Análise Multivariada

Variáveis	SLE	P	FL	P
	HR (IC 95%)		HR (IC 95%)	
Tipo de tratamento				
Cirurgia	1,00		1,00	
Cirurgia + Radioterapia	0,88 (0,28 – 2,74)	0,829	*	*
Radioterapia	1,84 (0,63 – 5,41)	0,267	1,01 (0,08 – 12,8)	0,991
Faixa etária				
≤ 15 anos	1,00		-	-
> 15 anos	2,12 (0,96 – 4,71)	0,064	-	-
Grupo de risco				
Baixo	1,00		-	-
Alto	1,41 (0,53 – 3,71)	0,489	-	-
LDH				
≥ 1,5	-		6,28 (0,50 – 79,1)	0,155
< 1,5	-		1,00	

* não foi possível estimar o risco

APÊNDICE B – FIGURAS

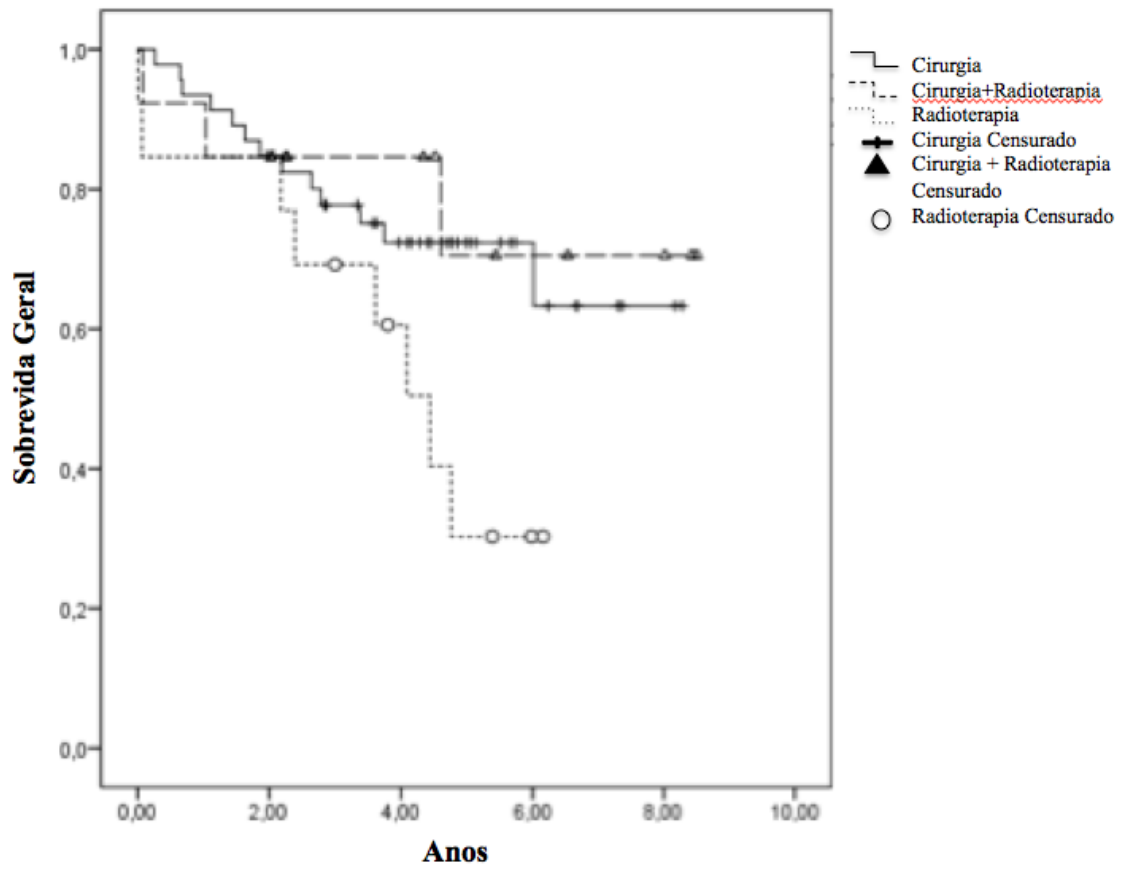


Figura 1. Sobrevida Geral de acordo com a modalidade de tratamento

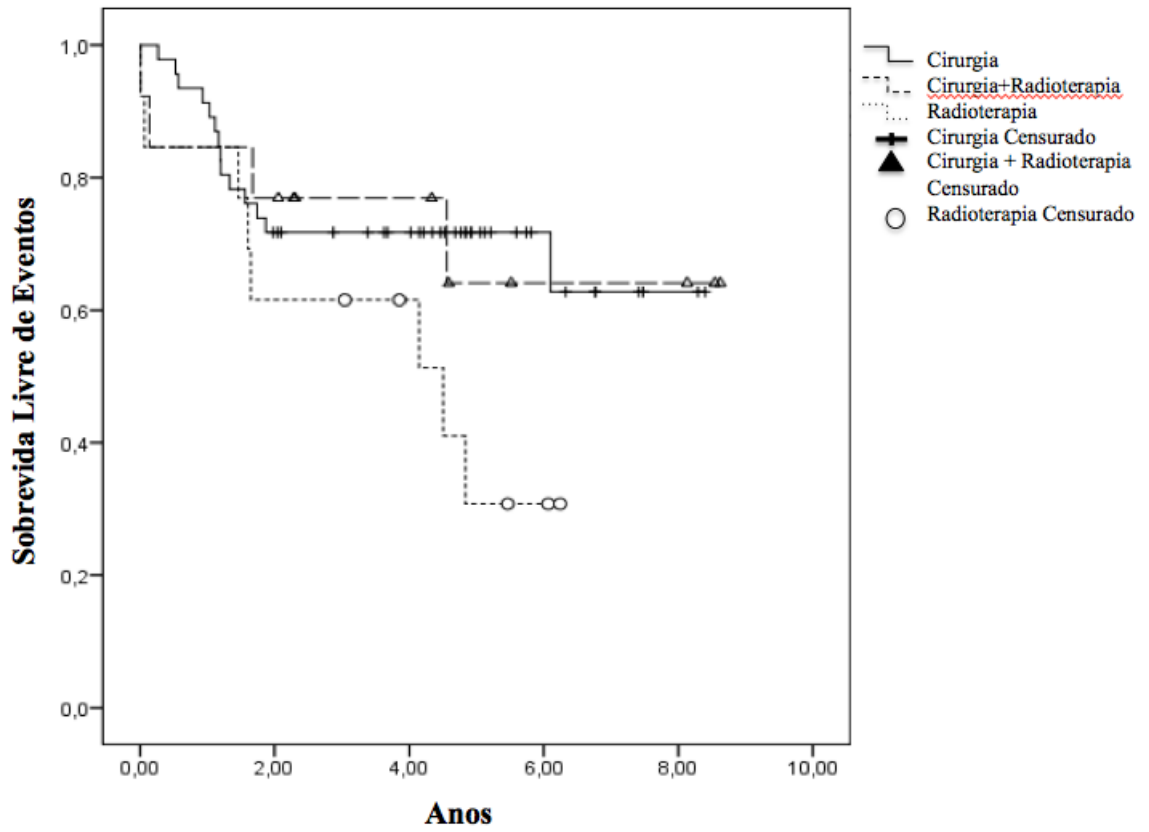


Figura 2. Sobrevida Livre de Eventos de acordo com a modalidade de tratamento

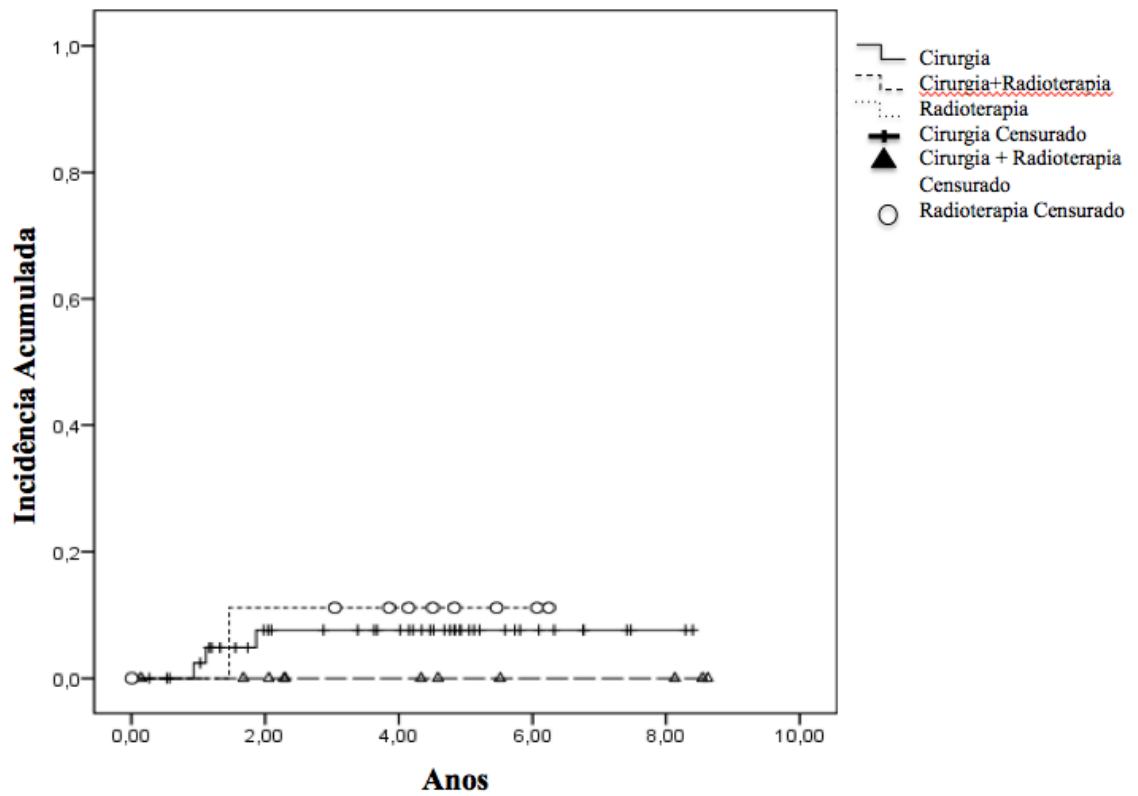


Figura 3. Incidência Acumulada de Falha Local de acordo com a modalidade de tratamento

RESEARCH ARTICLE

Open Access



What is the impact of local control in Ewing sarcoma: analysis of the first Brazilian collaborative study group – EWING1

Ricardo G. Becker^{1*}, Lauro J. Gregianin^{2,3}, Carlos R. Galia⁴, Reynaldo Jesus-Garcia Filho⁵, Eduardo A. Toller⁶, Gerardo Badell⁷, Suely A. Nakagawa⁸, Alexandre David⁹, André M. Baptista¹⁰, Eduardo S. Yonamine¹¹, Osvaldo A. Serafini¹², Valter Penna¹³, Julie Francine C. Santos¹⁴, Algemir L. Brunetto¹⁵ and On behalf of the Brazilian Collaborative Study Group of Ewing Family of Tumors – EWING1 and the Brazilian Society of Pediatric Oncology – SOBOPE

Abstract

Background: Relapse in localized Ewing sarcoma patients has been a matter of concern regarding poor prognosis. Therefore, we investigated the impact of local control modality (surgery, surgery plus radiotherapy, and radiotherapy) on clinical outcomes such as survival and recurrence in patients with non-metastatic Ewing sarcoma treated on the first Brazilian Collaborative Group Trial of the Ewing Family of Tumors (EWING1).

Methods: Seventy-three patients with localized Ewing sarcoma of bone aged < 30 years were included. The treating physicians defined the modality of local control based on the recommendations of the coordinating center and the patient and tumor characteristics. Possible associations of local control modality with local failure (LF), disease-free survival (DFS), event-free survival (EFS), overall survival (OS), and clinical characteristics were analyzed.

Results: Mean patient age was 12.8 years (range, 2 to 25 years) and median follow-up time was 4.5 years (range, 2.3 to 6.7 years). Forty-seven patients underwent surgery, 13 received radiotherapy, and 13 received both. The 5-year EFS, OS, and DFS for all patients was 62.1%, 63.3%, and 73.1%, respectively. The 5-year cumulative incidence (CI) of LF was 7.6% for surgery, 11.1% for radiotherapy, and 0% for postoperative radiotherapy (PORT) ($p = 0.61$). The 5-year EFS was 71.7% for surgery, 30.8% for radiotherapy, and 64.1% for PORT ($p = 0.009$).

Conclusions: There was a significant effect of local control modality on EFS and OS in the study. Surgery and PORT modalities yielded very close results. The group treated with radiotherapy alone had considerably worse outcomes. This may be confounded by greater risk factors in these patients. There was no significant effect of local control modality on the CI of LF and DFS.

Keywords: Ewing sarcoma, Local control, Radiation oncology, Surgery, Bone tumors, Orthopedics

* Correspondence: rbecker@hcpa.edu.br; formato2@scientific.com.br
¹Service of Orthopedics and Traumatology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Rua Ruyter Barcelos, 235Q, Bairro Santa Cedra, Porto Alegre, RS, 90035-908, Brazil
 Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2017 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

Ewing sarcoma (ES) is a small round cell malignancy of bone and soft tissue that usually occurs in individuals aged 5 to 20 years. Five-year overall survival (OS) for patients with localized disease ranges from 65 to 75%, while disease relapse after local control reduces survival to less than 25% [1–8]. Multicenter trials have demonstrated the importance of aggressive chemotherapy treatment and local control of the primary tumor. Successful local control rates have improved to 74–93% with the introduction of a multidisciplinary and collaborative approach [9–12].

Current ES treatment includes induction chemotherapy, local control of the primary tumor, and consolidation chemotherapy. Surgery alone or in combination with radiation has traditionally been considered a good choice for resectable ES, while most unresectable tumors have been treated with radiation alone. However, recent studies have reported worse local recurrence and survival rates in patients treated with radiotherapy alone compared to surgery and postoperative radiotherapy (PORT). These findings have been associated with risk factors that are present in irradiated patients [12–19].

For the first time in Brazil, data on local control of ES were analyzed within a single multicenter protocol. We used a cohort of patients with localized ES treated on the EWING1 trial (first Brazilian Collaborative Group Trial for treatment of Ewing sarcoma family of tumors [ESFT]) [20] to evaluate different local control strategies and their association with risk factors, relapse, and survival.

Methods

Patient enrollment

The study was approved by the institutional review board of Hospital de Clínicas de Porto Alegre through the Office of Research and Graduate Studies (IRB No. 00000921). All patients signed an informed consent form prior to their inclusion in the EWING1 trial from 2003 to 2010 (original trial, IRB No. 03363, date: October 15, 2003).

Patients with localized ES of bone treated between 2003 and 2010 according to the EWING1 trial were eligible for the study. Patients were allocated to low-risk (LRG) or high-risk (HRG) groups, where high-risk patients were defined as those with unresectable tumors, tumors of the pelvis, and lactate dehydrogenase (LDH) levels ≥ 1.5 times the upper limit of normal (\times ULN). Tumor size was assessed on magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT) scans before starting induction chemotherapy and categorized into ≤ 8 cm (small tumors) and > 8 cm (large tumors). Chemotherapy response was defined as good or poor according to the necrosis index ($> 95\%$ or $\leq 95\%$, respectively) [21, 22].

Patients were treated at 15 centers located in 6 states in Brazil, and one in Uruguay. Each center's institutional review

board approved the treatment protocols, and written informed consent was obtained for all patients at enrollment.

Treatment

In the EWING1 trial, the induction chemotherapy consisted of two courses of ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE) and two courses of vincristine/doxorubicin/cyclophosphamide (VDC), followed by local control. After local treatment, LRG patients received 10 additional alternating cycles of ifosfamide/etoposide (IE) with VDC, while HRG patients received two additional cycles of ICE at the end of the consolidation therapy. Details of the treatment plan and timing of local control have been published previously [20].

Local control modality was defined based on the experience of treating physicians within each participating institution; however, the coordinating center established some criteria based on the patient and tumor characteristics to standardize the choice of local control. Patients with tumors that were amenable to resection with adequate margins, regardless of size, response to chemotherapy, or location, should be treated surgically. Cases with positive surgical margins, in which wide resection was not possible due to high morbidity, should receive PORT. The dose of PORT was defined as 45 Gy for marginal resections and 55.8 Gy for intralésional resections. The presence of necrotic tissue, even in the absence of viable ES cells, was considered incomplete resection and treated with 55.8 Gy. Patients with tumors of the ribs, with a pleural effusion contiguous to a primary lesion, should also receive PORT.

Definitive radiation was given to patients when wide resection could cause high morbidity or mutilation, and in unresectable tumors. Radiation was planned according to the X-ray, CT, and MRI when available. Radiotherapy was delivered to the original tumor volume with a 2-cm margin and a total dose of 55.8 Gy at 1.8 Gy/fraction started during week 11. At the end of treatment, it was established that patients would be followed up every 3 months during the first 2 years, then every 6 months for 5 years, and annually thereafter.

Recurrence was classified as local or systemic. For analysis purposes, any local recurrence was defined as local failure (LF) and systemic recurrence as distant failure (DF). Combined recurrences were included in the systemic group. The classification of the local control modality received by each patient was determined according to all interventions performed at the local tumor site up to and including the start of consolidation therapy. Local control was classified into one of three procedures: surgery, radiotherapy, or surgery plus radiotherapy. Overall survival (OS), event-free survival (EFS), and disease-free survival (DFS) were defined as the time from the end of all local control measures until a respective event

occurs or last patient contact, at which time the patient was censored. Patients who experienced disease progression, second malignant neoplasm, or death were scored as having experienced an event.

Statistics

The outcome measures were OS, EFS, DFS, and cumulative incidence (CI) of LF and DF timed from the completion of local control therapy, as calculated by the Kaplan-Meier method. The CI of each type of event was calculated for each method of local control and compared by the log-rank test. Associations between categorical variables were analyzed using Pearson's chi-square test. The Mann-Whitney test was used to compare medians for radiation dose. The association between local control modality and event risk was analyzed using univariate and multivariate Cox proportional-hazards regression models. The hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (95% CI) were used as the measure of effect.

Results

Patients selection and characteristics

Data from 73 patients (45 males and 28 females, mean age of 12.8 years) with localized bone disease submitted to local control were selected from a total of 175 patients (96 with localized bone and extraosseous ES and 79 with metastatic bone and extraosseous ES) of the EWING1 trial. The median follow-up time of patients in this study was 4.5 years (range, 2.3 to 6.7 years). Forty-three tumors (58.9%) were located in the extremities, 10 (13.7%) in the pelvis, 10 (13.7%) in the chest wall, 6 (8.2%) in the spine, and 4 (5.5%) in other sites ($p > 0.001$). Thirty-eight (52.1%) patients were allocated as LRG and 35 (47.9%) patients as HRG ($p < 0.001$). Pelvic tumors were relatively more likely to receive radiotherapy than surgery alone. On the other hand, non-pelvic tumors were more frequently treated with surgery ($p = 0.012$). Tumor size ≤ 8 cm vs > 8 cm was not significantly associated with the local control modality performed ($p = 0.12$). The response to chemotherapy was poor (necrosis index $\leq 95\%$) in 56% and good ($> 95\%$) in 44% of patients. Of 68 patients with complete LDH records, only 15 (22%) had LDH $\geq 1.5 \times$ ULN and were more likely to have a surgical procedure (66.6%) than radiotherapy alone (33.3%) ($p = 0.05$). The median radiation dose was 50.4 Gy for both groups (range, 45.0 to 55.9 Gy).

Of 43 patients with tumors of the extremities, almost all underwent surgical treatment ($n = 41$, 95.4%), while only 2 (4.6%) received radiotherapy alone. Of 16 patients with tumors of the pelvis and spine, only 6 (37.5%) underwent surgery, while 10 (62.5%) received radiotherapy alone ($p < 0.001$) (Table 1).

Overall analysis

The estimated 5-year EFS, OS, and DFS for all 73 patients was 62.1%, 63.3%, and 73.1%, respectively. The 5-year CI of LF and DF was 6.9% and 14.7%, respectively. Sixty-eight patients had complete information on local or distant recurrence. Only 4 had isolated LF, and 11 had DF combined or not with LF (Table 2; Figs. 1, 2, and 3).

The 5-year EFS was not statistically different according to tumor size ≤ 8 cm vs > 8 cm at presentation (61.1% vs 58.1%, HR = 1.07; $P = 0.89$), pelvic location (41.1% vs 66.7%, HR = 1.47; $p = 0.44$), LDH levels $< 1.5 \times$ vs $\geq 1.5 \times$ ULN (63.1% vs 51.3%, HR = 1.11; $p = 0.83$), or radiation dose (HR = 0.99; $p = 0.56$). LRG and HRG patients had EFS rates of 73.7% and 48.2% and LF rates of 5.6% and 8.3%, respectively ($p = 0.16$) (Table 2).

On multivariate analysis, definitive radiotherapy, age > 15 years and HRG were not associated with a higher risk of any event (Table 3).

Local control analysis

The 5-year EFS was 30.8% for patients submitted to definitive radiotherapy (13 patients), 64.1% for surgery plus radiotherapy (13 patients), and 71.7% for surgery alone (47 patients) ($p = 0.009$). There was no significant difference in LF rates by local control modality ($p = 0.61$), and the LF rates were the same at 2 and 5 years of follow-up: 7.6% in the surgery group, 11% in the radiotherapy group, and 0% in the PORT group ($p = 0.62$). Considering all 15 patients with local or systemic recurrence, the CI of LF and DF at both 2 and 5 years was 11% for radiotherapy alone, 16.7% for surgery plus radiotherapy, and 25% for surgery alone ($p = 0.64$). The local disease control rate was 78%.

Discussion

Small round cells tumors such as ES are usually good responders to irradiation. Consequently, radiotherapy has been an important option for local control either alone or with surgery. However, radiotherapy is not free from complications at the primary tumor sites. Soft tissue fibrosis, osteonecrosis, impaired long-bone growth, secondary malignancies, and up to 35% rate of local recurrence have been related to high-dose irradiation [5, 9–13, 23].

On the other hand, development of orthopedic endoprotheses has enabled surgeons to perform non-mutilating procedures with adequate margins in ES patients. Continuous advances have introduced structural auto and allografts in surgical reconstructions, thus offering more biological treatment options. Therefore, amputation has become extremely infrequent in ES [24, 25].

The presence of marginal or contaminated margins is still the main indication for PORT in the treatment of ES. Conversely, PORT has been routinely used in patients with poor response to chemotherapy as well as in large-

Table 1 Characteristics of the Sample according to the Local Control Modality

Variables	Total sample n (%)	Local Control Modality			p
		Surgery n (%)	Surgery + Radiotherapy n (%)	Radiotherapy n (%)	
All patients	73 (100)	47 (64.4)	13 (17.8)	13 (17.8)	
Age group					0.753
≤ 15 years	51 (69.9)	34 (72.3)	8 (61.5)	9 (69.2)	
> 15 years	22 (30.1)	13 (27.7)	5 (38.5)	4 (30.8)	
Sex					0.085
Male	45 (61.6)	33 (70.2) ^a	4 (30.8)	8 (61.5)	
Female	28 (38.4)	14 (29.8)	9 (69.2) ^a	5 (38.5)	
Risk group					<0.001
Low	38 (52.1)	33 (70.2) ^a	5 (38.5)	0 (0.0)	
High	35 (47.9)	14 (29.8)	8 (61.5)	13 (100) ^a	
Tumor size					0.124
≤ 8 cm	18/46 (40.0)	10/31 (32.3)	4/9 (44.4)	4/5 (80.0)	
> 8 cm	27/46 (60.0)	21/31 (67.7)	5/9 (55.6)	1/5 (20.0)	
Necrosis index					1.000
≤ 95%	28/50 (56.0)	23/42 (54.8)	5/8 (62.5)	NA	
> 95%	22/50 (44.0)	19/42 (45.2)	3/8 (37.5)	NA	
LDH					0.052
≥ 1.5 x ULN	15/68 (22.1)	6/45 (13.3)	4/10 (40.0)	5/13 (38.5)	
< 1.5 x ULN	53/68 (77.9)	39/45 (86.7)	6/10 (60.0)	8/13 (61.5)	
Recurrence					0.509
No	53/68 (77.9)	34/46 (73.9)	10/12 (83.3)	9/10 (90.0)	
Local	4/68 (5.9)	3/46 (6.5)	0/12 (0.0)	1/10 (10.0)	
Systemic	11/68 (16.2)	9/46 (19.6)	2/12 (16.7)	0/10 (0.0)	
Site location					<0.001
Spine	6 (8.2)	0 (0.0)	1 (7.7)	5 (38.5) ^a	
Chest wall	10 (13.7)	6 (12.8)	4 (30.8) ^a	0 (0.0)	
Pelvis	10 (13.7)	3 (6.4)	2 (15.4)	5 (38.5) ^a	
Proximal extremity	21 (28.8)	17 (36.2) ^a	2 (15.4)	2 (15.4)	
Distal extremity	22 (30.1)	19 (40.4) ^a	3 (23.1)	0 (0.0)	
Other	4 (5.5)	2 (4.3)	1 (7.7)	1 (7.7)	
Radiation dose (Gy) ^b	50.4 (45–55.8)	NA	50.4 (45–54.9)	50.4 (45–55.8)	0.801

^aStatistically significant association by adjusted residual analysis at 5% significance level^bExpressed as median (25th–75th percentile)

LDH lactate dehydrogenase, NA not applicable, ULN upper limit of normal

volume tumors in European centers. The current consensus on the type of local treatment of ES follows criteria based on the patient and tumor characteristics and, not less important, on the level of experience of treating physicians [12–19].

The heterogeneity of clinical factors may be a source of confusion when following the guidelines for local treatment in ES [6, 26]. Yock et al. evaluated the impact of the local control modality for localized ES in a non-randomized study including 75 patients with pelvic bone disease. There

was no difference in recurrence rates or survival between the different local control methods. However, patients with larger tumors were more likely to receive combined surgery plus radiotherapy ($p = 0.013$) [19]. Similarly, in the EWING1 trial, there was no difference in recurrence rate (LF) between the different treatment modalities, and larger tumors were more likely to receive surgery and PORT than radiotherapy ($p = 0.12$). Nevertheless, we believe that the limited size of the sample and the inability to control for confounding factors may be reflected in the results.

Table 2 Results of univariate analysis for possible independent variables associated with death and EFS

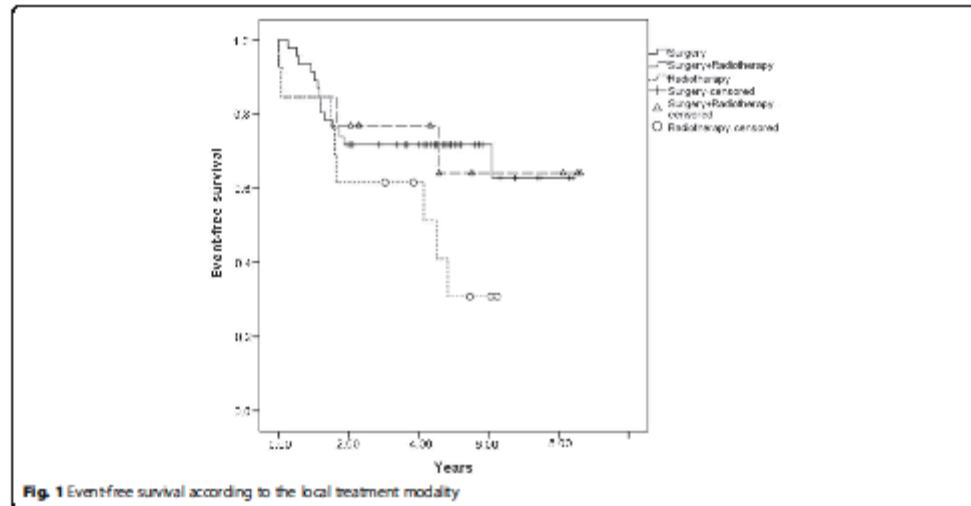
Variables	EFS			LF		
	5-year CI	HR (95% CI)	p	5-year CI	HR (95% CI)	p
All patients	62.1%	-	-	6.9%	-	-
Age group						
≤ 15 years	68.0%	1.00		4.6%	1.00	
> 15 years	47.6%	2.00 (0.91–4.41)	0.087	13.8%	3.11 (0.44–22.1)	0.257
Sex						
Male	64.0%	1.00		9.1%	1.00	
Female	58.6%	1.30 (0.60–2.83)	0.513	4.8%	0.58 (0.06–5.53)	0.575
Risk group						
Low	73.7%	1.00		5.6%	1.00	
High	48.2%	1.74 (0.80–3.80)	0.163	8.3%	1.33 (0.19–9.41)	0.779
Tumor size						
≤ 8 cm	61.1%	1.00		-	-	-
> 8 cm	58.1%	1.07 (0.41–2.76)	0.892	-	-	-
Necrosis Index						
≤ 95%	60.7%	1.38 (0.54–3.57)	0.503	5.6%	0.41 (0.04–4.52)	0.466
> 95%	71.3%	1.00		10.9%	1.00	
LDH						
≥ 1.5 x ULN	51.3%	1.11 (0.44–2.77)	0.832	15.4%	6.04 (0.55–66.7)	0.142
< 1.5 x ULN	63.1%	1.00		2.4%	1.00	
Pelvic location						
Yes	41.1%	1.47 (0.55–3.90)	0.440	-	-	-
No	66.7%	1.00		-	-	-
Radiation dose	-	0.99 (0.98–1.01)	0.560	-	0.98 (0.86–1.12)	0.796

EFS event-free survival, LF local failure, CI cumulative incidence, HR hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval, LDH lactate dehydrogenase, ULN upper limit of normal

Surgery is reserved for situations in which the tumor can be resected with adequate margins, that is, with no evidence of residual disease. Although based on observational studies, local recurrence and survival have shown better results in patients submitted to neoadjuvant chemotherapy and surgery compared to patients submitted to neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy [16, 27, 28]. DuBois et al. analyzed using propensity scores the risk of LF and survival in 465 patients with localized ES of bone and found that radiotherapy had a higher risk of local recurrence and death than surgery alone [13]. In the EWING1 trial, radiation therapy showed worse results in terms of EFS ($p = 0.009$) than surgery and PORT. These findings should be analyzed with caution because 70% (9/13) of the patients subjected to radiation had unresectable tumors; 10 patients had tumors located in the spine and pelvis and 3 developed secondary myeloproliferative neoplasms at the beginning of the follow-up period. Due to the small number of local recurrences ($n = 4$), there was no significant difference in LF rates by local control modality.

Several studies included only patients with pelvic ES to investigate possible associations between local control modality and treatment failure [19, 29–31]. Raciborska et al. found that survival was higher in patients treated with surgery and PORT than in those treated with radiotherapy alone (81% and 78% vs 36% at 3 years, respectively) [29]. In the present study, 10 patients had pelvic tumors, and 50% of these patients were treated with definitive radiotherapy ($p = 0.012$). As expected, survival was considerably lower in patients with pelvic compared to non-pelvic tumors (41.1% vs 66.7%, $p = 0.44$). There was no difference in the incidence of LF and survival between the different local control measures in the pelvis.

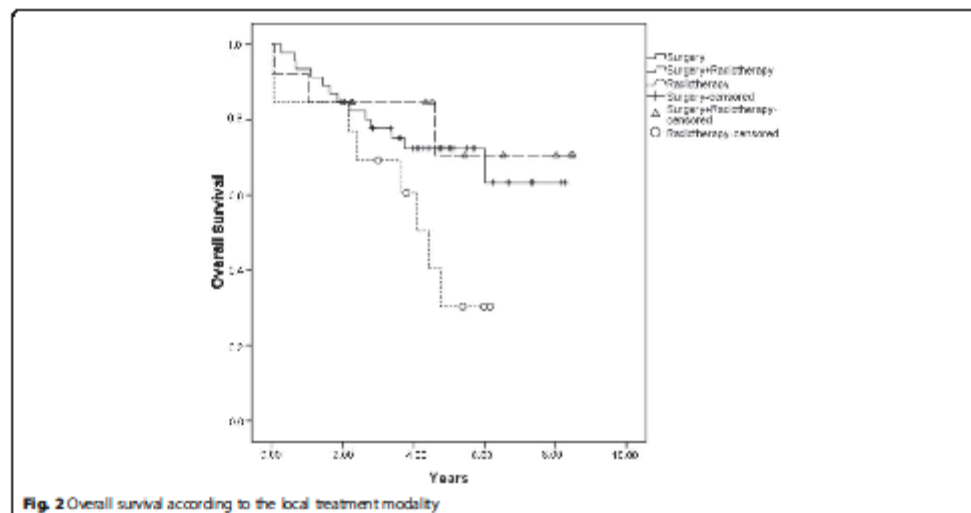
Nowadays, definitive radiation is an almost exclusive indication for unresectable tumors and for patients with poorer prognosis for whom surgical procedures may be exceptionally mutilating. Advances in radiation technology and multidisciplinary approach have enhanced local control and decreased complications in healthy tissues surrounding tumors. Studies analyzing the use of radiation alone reported 5-year local control rates ranging from 53 to 86%

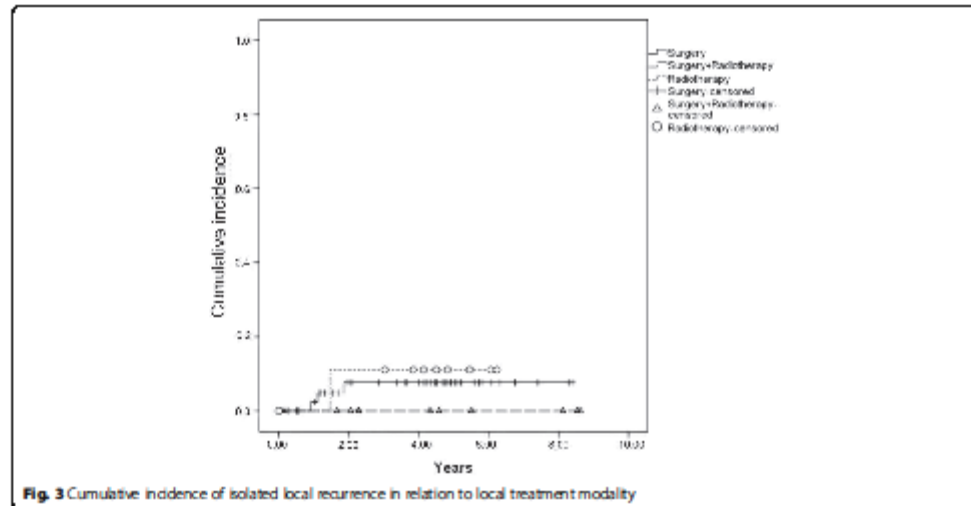


with doses between 45 and 65 Gy [9–11, 26, 32, 33]. The EWING1 trial demonstrated that most patients with unresectable tumors and tumors located in the spine and pelvis were treated with definitive radiotherapy. Considerably worse results were obtained in patients treated with radiotherapy alone than in those treated with surgery and PORT. This may be due to high disease morbidity, suboptimal local control with radiotherapy alone, or a combination

of these and other factors. The differing clinical characteristics of the radiotherapy group precluded a perfectly reliable comparison between the different local treatment modalities.

Moreover, EWING1's sample was characterized by patients with many risk factors associated with poor prognosis. Forty-eight percent were in the HRG, and more than half had tumors >8 cm and were poorer responders





to chemotherapy. These worse characteristics suggest a delay in ES diagnosis probably related to social and economic issues from a developing country. Furthermore, higher resistance to chemotherapy could be related to both larger tumors and a specific resistance profile of the patients. Despite all this, for 73 patients included in the current study, the remission rate was 78%.

In summary, we observed similar results to those published by large international cooperative groups [5, 16, 19, 34]. Every effort made to provide training to local investigators, gather data, and monitor the progress of the first Brazilian protocol for ES has allowed us to describe the different local control strategies used in the treatment of ES in a country of continental size like Brazil. The great

Table 3 Results of multivariate analysis for independent variables associated with death and EFS

Variables	EFS HR (95% CI)	p	LF HR (95% CI)	p
Type of treatment				
Surgery	1.00		1.00	
Surgery + Radiotherapy	0.88 (0.28–2.74)	0.829	*	*
Radiotherapy	1.84 (0.63–5.41)	0.267	1.01 (0.08–12.8)	0.991
Age group				
≤ 15 years	1.00		-	-
> 15 years	2.12 (0.96–4.71)	0.064	-	-
Risk group				
Low	1.00		-	-
High	1.41 (0.53–3.71)	0.489	-	-
LDH				
≥ 1.5 x ULN	-		6.28 (0.50–79.1)	0.155
< 1.5 x ULN	-		1.00	

*It is not possible to estimate risk because the interval tends to infinity
EFS event-free survival, LF local failure, HR hazard ratio, 95% CI, 95% confidence interval, LDH lactate dehydrogenase, ULN upper limit of normal

economic, cultural and social diversity of patients as well as the different levels of knowledge of health professionals on the topic make clear the importance of a collaborative approach for a study of this magnitude.

Conclusion

The EWING1 trial found no significant difference in local or systemic disease recurrence between different treatment modalities. However, regarding survival, there was a significant difference between surgery, radiotherapy, and PORT.

The Brazilian Collaborative Study Group for treatment of ESFT has now been incorporated into the newly formed Latin American Pediatric Oncology Group (GALOP) and a second ESFT study was activated in 2011 [28]. The next step is intended to analyze and report the impact of local control in the second ESFT study.

Abbreviations

95% CI: 95% confidence interval; CI: Cumulative Incidence; CT: Computed tomography; DF: Distant failure; EFS: Event-free survival; ES: Ewing sarcoma; ESFT: Ewing sarcoma family of tumors; HR: Hazard ratio; HRG: High-risk group; IC: ifosfamide, carboplatin, and etoposide; IE: ifosfamide and etoposide; LDH: Lactate dehydrogenase; LF: Local failure; LRG: Low-risk group; MRI: Magnetic resonance imaging; OS: Overall survival; ULN: Upper limit of normal; VDC: Vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide

Acknowledgements

Not applicable

Funding

This work was financially supported by the Children's Cancer Institute and Rafael Accordi Foundation, Porto Alegre, RS, Brazil. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Authors' contributions

RGB, LJG, RJF, and ALB contributed to the analysis and interpretation of the patient data regarding local control modalities and were involved in drafting the manuscript. CRG and RGB are the heads of the Department of Orthopedic Research and revised the manuscript critically for important intellectual content. JCS contributed to the acquisition, analysis and interpretation of data. RJF, EAT, GB, SAN, AD, AMB, ESY, OAS, VP, RGB, and LJG contributed to the conception and design of the study and included more than 5 patients from their institutions. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication

Not applicable

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the institutional review board of Hospital de Clínicas de Porto Alegre through the Office of Research and Graduate Studies (IRB No. 00000921). All patients signed an informed consent form prior to their inclusion in the EWING1 trial from 2008 to 2010.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Service of Orthopedics and Traumatology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Rua Ramiro Barcelos, 2350, Bairro Santa Cecília, Porto Alegre, RS, 90035-908, Brazil. ²Department of Pediatrics, HCPA, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil. ³Department of Pediatrics, Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brazil. ⁴Service of Orthopedics and Traumatology, HCPA, Porto Alegre, RS, Brazil. ⁵Support Group for Children and Adolescents with Cancer (GRAACC), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil. ⁶Fundação Pio XII, Hospital de Câncer Infantojuvenil, Barretos, SP, Brazil. ⁷Centro Hospitalario Pereira Rosell, Montevideo, Uruguay. ⁸Orthopedics Service, Hospital AC Camargo Cancer Center, São Paulo, SP, Brazil. ⁹Service of Orthopedics and Traumatology, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil. ¹⁰Orthopedic Trauma Institute, Hospital das Clínicas de São Paulo, School of Medicine, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil. ¹¹Department of Orthopedics and Traumatology, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (HSCSP), São Paulo, SP, Brazil. ¹²Service of Orthopedics and Traumatology, Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brazil. ¹³Hospital das Clínicas de Botucatu, School of Medicine, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brazil. ¹⁴Instituto do Câncer Infantil, Porto Alegre, RS, Brazil. ¹⁵Instituto do Câncer Infantil, Porto Alegre, RS, Brazil.

Received: 6 February 2017 Accepted: 26 May 2017

Published online: 15 June 2017

References

- Grier HE. The Ewing family of tumors. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr Clin N Am*. 1997;44:991–1004.
- Ferrari S, Sundby Hall K, Lukoch R, Tenghi A, Wiebe T, Fagioli F, et al. Nonmetastatic Ewing family tumors: high-dose chemotherapy with stem cell rescue in poor responder patients. Results of the Italian sarcoma group/Scandinavian sarcoma group III protocol. *Ann Oncol*. 2011;22:1221–7.
- Gupta AA, Pappo A, Saunders N, Hopyan S, Ferguson P, Wunder J, et al. Clinical outcome of children and adults with localized Ewing sarcoma: impact of chemotherapy dose and timing of local therapy. *Cancer*. 2010;116:3189–94.
- Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, Lewis IJ, Ferrari S, Le Deley MC, et al. Ewing sarcoma: current management and future approaches through collaboration. *J Clin Oncol*. 2015;33:3036–46.
- Grier HE, Krailo MD, Tarbell N, Link MP, Fyfe C, Pritchard D, 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;348:694–701.
- Paulussen M, Craft AW, Lewis I, Haddshaw A, Douglas C, Dunst J, et al. Results of the ECESS-02 study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment—cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol*. 2008;26:4385–93.
- Oberlin O, Rey A, Deshchales AS, Philip T, Flantz D, Schmitt C, et al. Impact of high-dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing tumors: a study by the Société Française des cancers de l'enfant. *J Clin Oncol*. 2006;24:3997–4002.
- 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;331:294–9.
- Burgert EO Jr, Nesbit ME, Gansky LA, Gehan EA, Hermann J, Wetz TJ, et al. Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: Intergroup study E55-01. *J Clin Oncol*. 1990;8:1514–24.
- Nesbit ME Jr, Gehan EA, Burgert EO Jr, Wetz TJ, Cangir A, Tefft M, 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.
- Craft A, Cotterill S, Malcolm A, Spooner D, Grimer R, Souhami R, 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.

12. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, Kullen M, Konemann S, Rube C, et al. Local therapy in localized Ewing tumors results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and ECESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55:169–77.
13. Dubois SG, Krailo MD, Gebhardt MC, Donaldson SS, Marcus RJ, Domans J, et al. Comparative evaluation of local control strategies in localized Ewing sarcoma of bone: a report from the Children's oncology group. *Cancer.* 2015;121:467–75.
14. Foulon S, Brennan B, Gaspar N, Dirken U, Jeys L, Casoni A, et al. Can postoperative radiotherapy be omitted in localized standard-risk Ewing sarcoma? An observational study of the euro-EWING group. *Eur J Cancer.* 2016;51:128–36.
15. Bacdi G, Forni C, Longhi A, Ferrari S, Donati D, De Paolis M, et al. Long-term outcome for patients with non-metastatic Ewing's sarcoma treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapies: 402 patients treated at Rizzoli between 1972 and 1992. *Eur J Cancer.* 2004;40:73–83.
16. Shankar AG, Pinkerton CR, Atta A, Ashley S, Lewis J, Spooner D, et al. Local therapy and other factors influencing site of relapse in patients with localized Ewing's sarcoma. United Kingdom Children's Cancer study group (UKCCSG). *Eur J Cancer.* 1999;35:1698–704.
17. Donaldson SS. Ewing sarcoma: radiation dose and target volume. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;42:471–6.
18. Hocklar HS, Domans JP. Limb sparing surgery for pediatric musculoskeletal tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;42:295–310.
19. Yock TI, Krailo M, Fryer CJ, Donaldson SS, Miser JS, Chen Z, et al. Local control in pelvic Ewing sarcoma: analysis from INT-0091—a report from the Children's oncology group. *J Clin Oncol.* 2006;24:3838–43.
20. Brunetto AL, Castillo LA, Petilli AS, Macedo CJ, Boldrini E, Costa C, et al. Carboplatin in the treatment of Ewing sarcoma: results of the first Brazilian collaborative study group for Ewing sarcoma family tumors-EWING1. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62:1747–53.
21. Krasin MJ, Rodriguez-Galindo C, Davidoff AM, Billups CA, Fuller CE, Neel MD, et al. Efficacy of combined surgery and irradiation for localized Ewing's sarcoma family of tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;43:229–36.
22. Picot P, Bohling T, Bacdi G, Ferrari S, Sangalli L, Mercati M, et al. Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol.* 1997;15:1553–9.
23. Nesbit ME, Jr, Perez CA, Teff M, Burger EO Jr, Wittl TJ, Kizane J, et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: an intergroup study. *Nat Cancer Inst Monogr.* 1981;255–62.
24. Zahiten-Hinguranage A, Bernd L, Ewerbeck V, Sabo D. Equal quality of life after limb-sparing or ablative surgery for lower extremity sarcomas. *Br J Cancer.* 2004;91:1012–4.
25. Germain MA, Mascard E, Dubouset J, Nguéack M. Free vascularized fibula and reconstruction of long bones in the child—our evolution. *Microsurgery.* 2007;27:415–9.
26. Donaldson SS, Torrey M, Link MP, Glicksman A, Gilula L, Laurie F, et al. A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's sarcoma: end results of POG 48346. *Pediatric oncology group. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42:125–35.
27. Womer RB, West DC, Krailo MD, Dickman PS, Pawel BR, Grier HE, et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's oncology group. *J Clin Oncol.* 2012;30:148–54.
28. Bacdi G, Ferrari S, Bertoni 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.
29. Radzowska A, Bliska K, Rychłowska-Pruszyńska M, Drabko K, Chaber R, Pogorzala M, et al. Internal hemipelvectomy in the management of pelvic Ewing sarcoma - are outcomes better than with radiation therapy? *J Pediatr Surg.* 2014;49:1500–4.
30. Scully SP, Temple HT, O'Keefe RJ, Scarborough MT, Mankin HJ, Gebhardt MC. Role of surgical resection in pelvic Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol.* 1995;13:2336–41.
31. Carle C, Mascard E, Gomez F, Habrand JL, Alpetite C, Oberlin O, et al. Nonmetastatic pelvic Ewing sarcoma: report of the French society of pediatric oncology. *Med Pediatr Oncol.* 1999;33:444–9.
32. Ahrens S, Hoffmann C, Jabar S, Braun-Munzinger G, Paulussen M, Dunst J, 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.
33. Dunst J, Jurgens H, Sauer R, Pape H, Paulussen M, Winkelmann W, et al. Radiation therapy in Ewing's sarcoma: an update of the CESS 86 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32:919–30.
34. Dunst J, Sauer R, Burgers JM, Hawliczek R, Kurten R, Winkelmann W, et al. Radiation therapy as local treatment in Ewing's sarcoma. Results of the cooperative Ewing's sarcoma studies CESS 81 and CESS 86. *Cancer.* 1991;67:2818–25.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit

