

Consenso Tu Sólidos Pediatria, 2015

1. Tumores da Família Ewing
2. Tumor de Wilms
3. Tumor desmoplásico

Lauro J Gregianin

1. Tumores da Família Ewing

- Vários estudos incluindo pequeno número de pacientes sugerem benefício do uso de altas doses em alguns subgrupos, mas esta conduta ainda não é um consenso [Rasper M, 2014]
- Os resultados mais favoráveis tem sido observado em pacientes com doença metastática pulmonar isolada. Quando ocorre boa resposta a QMT inicial convencional, estes pacientes parecem ser beneficiados pelo TCTH autólogo [Oberlin O, 2006]
- Entretanto, os resultados do uso de TCTH autólogo em pacientes com metástases extrapulmonares tem sido desapontadores [Rodriguez-Galindo C, 2003]
- Um estudo interessante mostrou que entre os 61 pacientes com doença considerada de alto risco (metástases, tumor irrissecável ou pobre resposta a QMT), houve um benefício aos que receberam consolidação com altas doses (n=35) quando comparados aos pacientes que receberam somente QMT (n=26), sendo observada uma sobrevida livre de recaída de 0,66 vs 0,27 (P = 0.008), respectivamente. [Drabko K. 2012]
- O TCTH parece contribuir para reduzir o risco de eventos em um subgrupo de pacientes com recaída da doença. Estudo recente com pacientes com recaída local e/ou a distância, observou que entre os pacientes que apresentaram resposta favorável após 4 a 6 cursos de QMT de indução e controle da doença local, a SLE em 2 anos foi melhor para os pacientes que receberam TCTH autólogo (44%) quando comparado aos pacientes que continuaram somente com QMT (31%) [Rasper M, 2014]
- O estudo EUROEWING99 randomiza os pacientes com doença metastática extrapulmonar para receber TCTH. Análise preliminar mostrou uma SLE em 3 anos, de acordo com o status no momento do TCTH de Remissão Completa, Resposta Parcial e Doença em Progressão de 57%, 32% e DP 24%, respectivamente. O grupo sugere uma estratificação de acordo com fatores de risco, intensificando o tratamento com TCTH na presença de fatores desfavoráveis, como idade acima de 14 anos, metástases múltiplas para ossos ou medula óssea, e volume tumoral > 200 ml. [Ladenstein R, 2010]
- Condicionamento utilizando Bu-Mel tem sido associado com melhores resultados de sobrevida quando comparado com outros esquemas e uma toxicidade aceitável.[Diaz MA, 2010] [Ladenstein R, 2010], [Ferrari S, 2011]
- Portanto, considerando os resultados observados até o momento o TCTH deve ser considerado como uma alternativa terapêutica no contexto de estudos clínicos. Espera-se que os resultados definitivos do estudo

EUROEWING99 fornecerão informações relevantes que permitirão identificar mais precisamente os pacientes que podem ser beneficiados com TCTH.

- Rasper M, Jabar S, Ranft A, Jürgens H, Amler S, Dirksen U. The value of high-dose chemotherapy in patients with first relapsed Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Aug;61(8):1382-6]
- Oberlin O, Rey A, Desfachelles AS, Philip T, Plantaz D, Schmitt C, Plouvier E, Lejars O, Rubie H, Terrier P, Michon J. 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(24):3997
- Rodriguez-Galindo C, Spunt SL, Pappo AS. Treatment of Ewing sarcoma family of tumors: current status and outlook for the future. *Med Pediatr Oncol*. 2003 May;40(5):276-87
- Drabko K, Raciborska A, Biliska K, Styczynski J, Ussowicz M, Choma M, Wojcik B, Zaucha-Prazmo A, Gorczyńska E, Skoczen S, Wozniak W, Chybicka A, Wysocki M, Gozdzik J, Kowalczyk J. Consolidation of first-line therapy with busulphan and melphalan, and autologous stem cell rescue in children with Ewing's sarcoma. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Dec;47(12):1530-4
- Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol* 28:3284-91, 2010
- Diaz MA, Lassaletta A, Perez A, Sevilla J, Madero L, Gonzalez-Vicent M. High-dose busulfan and melphalan as conditioning regimen for autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in high-risk ewing sarcoma patients: a long-term follow-up single-center study. *Pediatr Hematol Oncol*. 2010 May;27(4):272-82
- 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: 1221–1227.

2. Tumor Desmoplásico

- Tumor desmoplásico é uma condição rara na população pediátrica que em geral se apresenta como massas grandes que comprimem estruturas intrabdominais de difícil ressecção cirúrgica. Resultados com tratamento complementar utilizando QMT convencional tem sido insatisfatórios [Farhat F, 1996]. O uso de TCTH em pacientes adultos não parece ter alterado o curso natural da doença, mesmo na condição de doença em remissão [A Bertuzzi, 2003]
- Dados pediátricos são igualmente limitados com alguns relatos favorecendo a indicação de TCTH em pacientes que alcançam remissão completa, porém, o consenso é de que está recomendado somente no contexto experimental .
-

- Farhat F, Culine S, Lhomme C, Duvillard P, Soulie P, Michel G, Terrier-Lacombe MJ, Theodore C, Schreinerova M, Droz JP (1996) Desmoplastic small round cell tumors. Results of a four-drug chemotherapy regimen in five adult patients. *Cancer* 77: 1363–1366.
- Bertuzzi A, Castagna L, Quagliuolo V, Ginanni V, Compasso S, Magagnoli M, Balzarotti M, Nozza A, Siracusano L, Timofeeva I, Sarina B, Soto Parra H and Santoro A. Prospective study of high-dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation in adult patients with advanced desmoplastic small round-cell tumour. *British Journal of Cancer* (2003) 89, 1159–1161.
- Saab R, Khoury JD, Krasin M, Davidoff AM, Navid F. Desmoplastic small round cell tumor in childhood: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Sep;49(3):274-9.
- Livaditi E, Mavridis G, Soutis M, Papandreou E, Moschovi M, Papadakis V, Stefanaki K, Christopoulos-Geroulanos G. Diffuse intraabdominal desmoplastic small round cell tumor: a ten-year experience. *Eur J Pediatr Surg*. 2006 Dec;16(6):423-7

3. Tumor de Wilms

- Apesar do número relativamente reduzido de pacientes com tumor de Wilms recaído, limitando a randomização dos subgrupos, existem informações relevantes extraídas dos relatos da literatura favorecendo o uso do TCTH. Estudo de metanálise sugere que pacientes com estadio inicial III ou IV e recaída pulmonar isolada antes de um ano do diagnóstico, são os mais beneficiados pelo TCTH.
- Mais recentemente uma revisão de 234 crianças transplantadas, observou achados semelhantes, sugerindo que o TCTH apresenta um impacto positivo na sobrevida dos pacientes com estadio inicial avançado, histologia desvafovável, exposição prévia a mais de 4 agentes quimioterápicos, em segunda recaída, ou com doença em progressão após a primeira recaída.
- - Presson A, Moore TB, Kempert P. Efficacy of high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant for recurrent Wilms' tumor: a meta-analysis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010 Aug;32(6):454-61.
 - Ha TC, Spreafico F, Graf N, Dallorso S, Dome JS, Malogolowkin M, Furtwängler R, Hale JP, Moroz V, Machin D, Pritchard-Jones K. An international strategy to determine the role of high dose therapy in recurrent Wilms' tumour. *Eur J Cancer*. 2013 Jan;49(1):194-210.

Indicação de TCTH em tumores sólidos

Doença	Indicação de TCTH autólogo	Grau de recomendação	Nível de Evidência	Referência	Comentários
Tumor de Ewing / PNET	Segunda remissão ou primeira remissão de doença metastática	B	2C	Oberlain et al, 2006; Ladenstein et al. 2010; Drabko et al, 2012; Rasper et al 2014;	Pacientes com metástases pulmonares em primeira remissão , parece ter maior benefício
Tumor desmoplásico	Segunda remissão	C	4	Farhat et al 1996; Bertuzzi et al, 2003; Livaditi et al, 2006; Saab et al, 2007	Sugere algum benefício aos pacientes com doença intraabdominal disseminada, quimiosensível e em remissão completa
Tumor de Wilms	Recidiva precoce em campo de radioterapia ou histologia desfavorável	B	2C	Preson et al, 2010; Ha et al, 2013	pacientes estadio III ou IV inicial com recaída pulmonar isolada são os mais beneficiados

Doença	Estadiamento	Alogênico Aparentado Idêntico ou com 1 MM	Alogênico Não aparentado Idêntico ou com 1 MM	Alogênico Não aparentado ou Aparentado >/= 2Ag MM	Autólogo
Sarcoma de Ewing / PNET	AR ou >RC1	GNR/II	GNR/III	GNR/III	OC/III
Tumor Desmoplásico	AR ou >RC1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	OC/III
Tumor de Wilms	>RC1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	OC/III