

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO CLÍNICA ODONTOLÓGICA/ESTOMATOLOGIA**

**RABDOMIOSSARCOMA PEDIÁTRICO: ANÁLISE DE VARIÁVEIS CLÍNICO-
PATOLÓGICAS E FATORES PROGNÓSTICOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA
NO SUL DO BRASIL**

Deisi Romitti Maglia

Porto Alegre

DEISI ROMITTI MAGLIA

**RABDOMIOSSARCOMA PEDIÁTRICO: VARIÁVEIS CLÍNICO-PATOLÓGICAS E
FATORES PROGNÓSTICOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO SUL DO
BRASIL**

Linha de pesquisa: Câncer Bucal

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito à obtenção do título de mestre em Odontologia.

Área de Concentração: Clínica Odontológica / Estomatologia.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Fernanda Visioli

Porto Alegre

Abril, 2023

Dedico este trabalho para minha Nona Malvina Ló Romitti (*in memoriam*), que acompanhou parte do meu mestrado e que sempre se fez presente em toda minha vida, apesar da distância que nos separava fisicamente.

Nona, a ti declaro todo o meu amor.
Saudades eternas!

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, José e Salete, e ao meu irmão Deni, por todos os anos de apoio incondicional e incentivo à educação. Por toda a forma de amor, carinho, suporte, cuidado e amparo que, mesmo de longe, me tornaram mais forte para que, juntos, enfrentássemos os tempos mais difíceis. Vocês são a minha fonte de motivação. Amo vocês!

Ao meu companheiro de vida, Cesar, por ser meu porto seguro e fonte incansável de amor e paciência. Por ser a calma nos dias mais agitados e por me ajudar a lembrar sempre dos porquês das minhas escolhas.

À minha querida orientadora Fernanda Visioli, por ter me acolhido de volta à nossa universidade. Obrigada por todo o ensinamento transmitido, por toda a paciência, apoio e por ter encarado esse tema de estudo tão desafiador. Obrigada por ser esse exemplo de profissional e de generosidade, mantendo sempre o respeito com seus colegas, orientados e pacientes.

À Taiane, por ter compartilhado comigo seus saberes e experiências. Pela gentileza de dividir a realização dessa pesquisa, por todo incentivo e dedicação durante os últimos dois anos.

Aos meus colegas de Pós-graduação, por todas as trocas de experiências, pelos momentos leves de risadas, almoço, cafés e docinhos. Por cada momento de acolhimento e escuta e por enfrentarem comigo esta jornada.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), universidade pública de qualidade. Lugar onde a ciência se constrói. Lugar que me proporcionou um ensino de excelência. Lugar que deve ser respeitado e mantido para a construção e formação de profissionais preparados para o mundo.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de mestrado para realização deste trabalho.

A todos vocês, o meu muito obrigada!

RESUMO

Introdução: O Rbdomiossarcoma (RMS) é o segundo tumor maligno primário que mais se manifesta na região de cabeça e pescoço dos pacientes infantis, e acomete, principalmente, crianças na sua primeira década de vida. O tratamento dos RMS apresenta uma abordagem multimodal que envolve intervenção cirúrgica, quimioterapia e radioterapia. O prognóstico do paciente com RMS está relacionado, dentre outros fatores, à idade do paciente, ao diagnóstico precoce e ao tratamento antineoplásico. **Objetivo:** Avaliar a sobrevida geral dos pacientes pediátricos com RMS em um centro de referência do sul do Brasil. Determinar quais variáveis clínico-patológicas, subtipos histológicos e regimes de terapia antineoplásica empregados impactam significativamente o prognóstico dos pacientes. **Metodologia:** Foram incluídos pacientes que receberam diagnóstico e tratamento para RMS no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de 1990 a 2022 e pacientes em acompanhamento no Instituto do Câncer Infantil. As variáveis investigadas foram apresentadas na forma de média, desvio-padrão e frequência, e foram comparadas entre os participantes por meio de teste t ou qui-quadrado para variáveis categóricas. Curvas de Kaplan-Meier e regressão proporcional de Cox, uni e multivariável, foram realizadas para avaliar fatores prognósticos associados à sobrevida geral (SG) e a sobrevida livre de doença (SLD). **Resultados:** 64 pacientes foram incluídos, 60.9% da amostra era do sexo masculino. A média de idade foi 5,56 anos (± 4.70) para pacientes com tumor na região de cabeça e pescoço (CP) e para pacientes com tumor em outras regiões do corpo, (NCP), a média de idade foi de 8,17 anos (± 9.13). A região de CP foi a localização mais acometida. RMS embrionário (ERMS) foi o subtipo histológico mais prevalente. Fatores prognósticos independentes que influenciam a SG são a idade ≥ 10 anos, classificação de risco intermediário, recidiva tumoral e cirurgia. Para a SLD, a faixa etária ≥ 10 anos e pacientes de alto risco têm mais chances de apresentarem recidiva do tumor. O subtipo histológico não se confirmou como fator de risco independente para a sobrevida dos pacientes. **Conclusão:** Como fatores prognósticos, podemos afirmar que a idade e a classificação de risco tiveram impacto significativo na SG e a SLD. Investigações futuras, em âmbito nacional, deverão incluir a análise das diferenças moleculares, com o intuito de aprimorar o entendimento e monitoramento do seu padrão epidemiológico, para instaurar terapêuticas individuais que possam impactar diretamente na sobrevida dos pacientes.

Palavras-chave: Rbdomiossarcoma; pediatria; prognóstico; tratamento; análise de sobrevida.

ABSTRACT

Introduction: Rhabdomyosarcoma (RMS) is the second most common primary malignant tumor that occurs in the head and neck region of pediatric patients, mainly affecting children in their first decade of life. The treatment of RMS involves a multimodal approach that includes surgical intervention, chemotherapy, and radiation therapy. The prognosis of a patient with RMS is related, among other factors, to the patient's age, early diagnosis, and antineoplastic treatment. **Objective:** To evaluate the overall survival of pediatric patients with RMS in a reference center in southern Brazil. To determine which clinical-pathological variables, histological subtypes, and employed antineoplastic therapy regimens significantly impact the prognosis of patients. **Methodology:** Patients who received diagnosis and treatment for RMS at Hospital de Clínicas de Porto Alegre from 1990 to 2022 and patients under follow-up at Instituto do Câncer Infantil were included. The investigated variables were presented as mean, standard deviation, and frequency, and were compared between participants using t-test or chi-square for categorical variables. Kaplan-Meier curves and Cox proportional regression, both uni and multivariate, were performed to evaluate prognostic factors associated with overall survival (OS) and disease-free survival (DFS). **Results:** 64 patients were included, and 60.9% of the sample were male. The mean age was 5.56 years (± 4.70) for patients with tumors in the head and neck region (HN) and for patients with tumors in other regions of the body (NRB), the mean age was 8.17 years (± 9.13). The HN region was the most affected location. Embryonal RMS (ERMS) was the most prevalent histological subtype. Independent prognostic factors that influence OS are age ≥ 10 years, intermediate risk classification, tumor relapse, and surgery. For DFS, age group ≥ 10 years and high-risk patients have a higher chance of tumor relapse. The histological subtype did not prove to be an independent risk factor for patient survival. **Conclusion:** As prognostic factors, we can state that age and risk classification had a significant impact on OS and DFS. Future investigations, at the national level, should include the analysis of molecular differences, in order to improve understanding and monitoring of its epidemiological pattern, to establish individual therapies that can directly impact patient survival.

Keywords: Rhabdomyosarcoma; pediatrics; prognosis; treatment; survival analysis.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação do RMS segundo sítio anatômico.

Tabela 2 - Lista de marcadores imuno-histoquímicos para o diagnóstico diferencial de RMS.

Tabela 3 - Classificação prognóstica atual de RMS em crianças.

Tabela 4 - Sistematização de estudos e suas contribuições.

Tabela 5 - Sistematização de estudos e variáveis associadas com a sobrevida dos pacientes.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Código para definição do tamanho do tumor, linfonodos e metástases.

Quadro 2 - Critérios para o estadiamento do tumor.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Rbdomiossarcoma embrionário (ERMS).

Figura 2 – Rbdomiossarcoma alveolar (ARMS).

Figura 3 – Rbdomiossarcoma de células fusiformes.

Figura 4 - Rbdomiossarcoma pleomórfico.

SUMÁRIO

1. ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVA.....	9
1.1 CONCEITO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	9
1.2 SUBTIPOS DE RABDOMIOSSARCOMAS	11
1.3 ASPECTOS GENÉTICOS E MOLECULARES	15
1.4 MARCADORES IMUNOHISTOQUÍMICOS	17
1.5 TRATAMENTO.....	18
1.6 PROGNÓSTICO	23
2. OBJETIVOS	30
2.1 OBJETIVO GERAL.....	30
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
3. ARTIGO CIENTÍFICO.....	31
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	32
REFERÊNCIAS	33
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – ADULTOS.....	40

1. ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVA

1.1 CONCEITO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os Rbdomiossarcomas (RMS) são neoplasias malignas dos tecidos moles que se originam das células mesenquimais e se diferenciam posteriormente nas células primitivas dos músculos estriados. RMS podem surgir em qualquer parte do corpo, mesmo em regiões onde a musculatura normalmente não está presente (CÓRDOBA ROVIRA; INAREJOS CLEMENTE, 2016; FRELING *et al.*, 2010). O RMS é o segundo tumor maligno primário que mais se manifesta na região de cabeça e pescoço dos pacientes infantis, perdendo somente para os linfomas. Os RMS são doenças com prevalência de 4 a 5% que acometem, principalmente, crianças na sua primeira década de vida. A idade média para diagnóstico do RMS, geralmente, é de cinco a seis anos e 72 a 81% dos pacientes tem idade inferior a 10 anos. Crianças menores de um ano representam 5 a 6,5% dos casos da doença e somente 2% de RMS tem manifestação no nascimento. Entretanto, podem ocorrer manifestações também em adolescentes e adultos, sendo raro em indivíduos com idade superior a 45 anos (CRIST *et al.*, 2001; LOBE *et al.*, 1994; RANEY *et al.*, 2002; RAGAB *et al.*, 1986; INCA, 2018).

O gênero masculino é mais acometido com aproximadamente 60% dos casos, e a região de cabeça e pescoço é a região mais afetada (35 a 40%), seguida pelo sistema urogenital (bexiga, próstata ou qualquer um dos órgãos femininos), extremidades (braços e pernas) e tronco (tórax e abdome). As manifestações na face, órbita e cavidade nasal são as mais comuns e a localização intraoral mais frequente é o palato. Algumas alterações podem surgir no seio maxilar e invadir a cavidade oral (CARROLL; NODIT, 2013; DZIUBA *et al.*, 2018; NEVILLE *et al.*, 2009; INCA, 2018).

Os fatores predisponentes para causar o desenvolvimento do sarcoma nos tecidos moles ainda são desconhecidos. Porém, observa-se que o RMS é mais frequente em indivíduos que apresentam síndromes propensas à carcinogênese, como a síndrome de Gardner, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Beckwith-Wiedemann e Neurofibromatose do tipo I (DZIUBA *et al.*, 2018; NEVILLE *et al.*, 2009). Nestes indivíduos, o RMS ocorre concomitantemente a alterações intestinais, urogenitais, nevo melanocítico, alterações do sistema nervoso central e do sistema circulatório. Podem também, desenvolver metástases e estar presentes nos pulmões, linfonodos,

medula óssea e ossos (BARR, 1997; DZIUBA *et al.*, 2018; TARNOWSKI *et al.*, 2014; VILLANI *et al.*, 2011; INCA, 2018).

Clinicamente, os tumores normalmente apresentam crescimento rápido, sem história de trauma, são massas indolores e aderidas à musculatura com tamanho usualmente maior que 2cm. Os sintomas e sinais são específicos ao local onde a neoplasia cresce e pode causar compressão das estruturas circunvizinhas como, produzir retenção urinária e/ou hematuria (RMS de trato urinário, bexiga ou próstata) causando sangramento e/ou compressão do trato urinário e apresentando projeções polipóides vaginal e uretral ou retenção urinária aguda, aumento do volume da bolsa testicular/escrotal. RMS no ouvido médio pode levar à surdez unilateral e obstrução do conduto auditivo médio tendo eliminação de pólipos ou secreção com sangue. Tumores de nasofaringe podem causar obstrução das vias aéreas, sinusite, dor local, disfagia ou epistaxe. Tumores em seio paranasal podem apresentar sinusite, dor local, secreção nasal unilateral e sangramento. RMS orbitário pode resultar em proptose ocular. As lesões parameningeas, como as que acontecem nos seios paranasais, cavidade nasal, nasofaringe e ouvido médio podem evoluir para a fossa craniana em até 35% dos casos e resultar em paralisia dos nervos cranianos, sintomas meníngeos e sinais de compressão do tronco cerebral (CARROLL; NODIT, 2013; DZIUBA *et al.*, 2018; NEVILLE *et al.*, 2009; INCA, 2018)

Os RMS na região de cabeça e pescoço podem ser parameningeal, não parameningeo e orbital, e acometem diferentes sítios anatômicos, de acordo com a Tabela 1.

TABELA 1. Classificação do RMS segundo sítio anatômico.

Tipo de Tumor	Localização anatômica
Parameningeal (PM)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Orelha média 2. Cavidade nasal e seios paranasais 3. Nasofaringe 4. Fossa infratemporal / Área Pterigopalatina e Parafaríngea
Não Parameningeal (não PM)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Couro cabeludo 2. Região da parótida 3. Cavidade oral 4. Laringe 5. Orofaringe 6. Bochecha 7. Hipofaringe 8. Tireoide e paratireoide 9. Pescoço
Orbital	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pálpebra 2. Órbita

Fonte: DOMBROWSKI, *et al.*, 2020.

1.2 SUBTIPOS DE RABDOMIOSSARCOMAS

Quatro subtipos histológicos de RMS foram descritos: embrionário, alveolar, células fusiformes/esclerosantes e pleomórfico (AGARAM, 2022). O Rbdomiossarcoma Embrionário (ERMS) é a variante mais comum e pode apresentar células mesenquimais em vários estágios da embriogênese (Figura 1). Representam cerca de 60% dos casos de tumor na primeira década de vida, principalmente, em crianças com menos de cinco anos de idade (NEVILLE *et al.*, 2009; OGNJANOVIC *et al.*, 2010). Exibem um lençol de células pequenas ovais ou redondas, com citoplasma incerto e núcleo hiper cromático. Podem apresentar regiões hiper celulares e mixóides alternadas. As lesões bem diferenciadas podem manifestar rbdomioblastos com aparência redonda a ovoide, citoplasma visivelmente eosinofílico e com material fibrilar em torno do núcleo. Estriações transversais são raramente encontradas e os rbdomioblastos em alguns tumores podem apresentar alongamentos em forma de tira (NEVILLE *et al.*, 2009). A variante anaplásica é caracterizada por rbdomioblastos grandes e anaplásicos com núcleos hiper cromáticos. As células geralmente apresentam rbdomioblastos com vários tipos de atipia. São polimórficos e contém pequenas quantidades de citoplasma. Essa característica pode se diferenciar do rbdomiossarcoma

pleomórfico, onde as células contêm citoplasma acidofílico abundante. Figuras mitóticas atípicas também podem estar presentes (DZIUBA *et al.*, 2018). O subtipo botrióide é chamado assim por exibir crescimento exofítico polipóide semelhante a um cacho de uva. Tem pouca celularidade e estroma mixóide excessivo. Pode ter um aumento celular abaixo da superfície da mucosa, também conhecida como camada de câmbio (NEVILLE *et al.*, 2009).

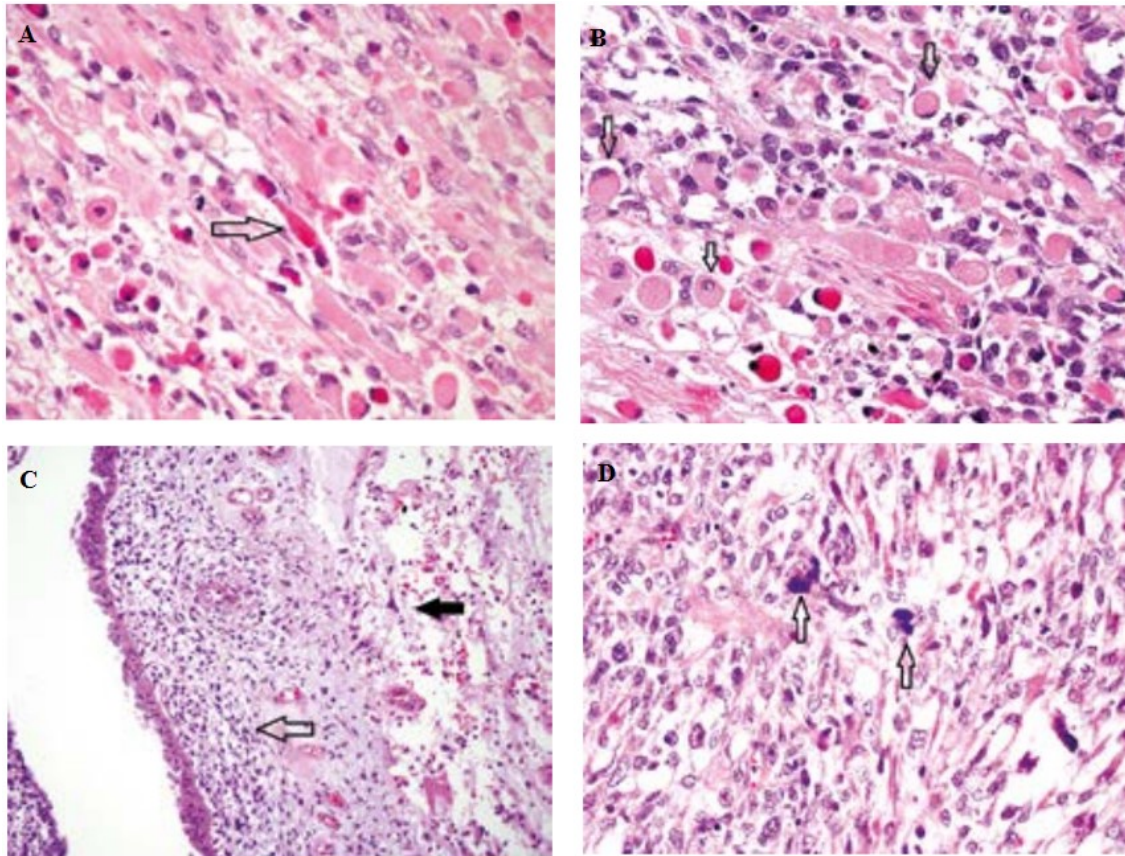


Figura 1 – Rbdomiossarcoma embrionário (ERMS). **A** – Células neoplásicas assemelham-se ao desenvolvimento do músculo esquelético estriado (=>) (Coloração HE, ampliação 400 ×). **B** - Rbdomioblastos: formas redondas e ovais das células neoplásicas (=>) (coloração HE, ampliação 400 ×). **C** - Variante botrióide. Epitélio cobrindo a camada cambial (=>) com células frouxamente dispostas por baixo (->) (coloração HE, ampliação 200 ×). **D** - Variante anaplásica. Células únicas com características de anaplasia (=>) (coloração HE, ampliação 200 ×). Fonte: DZIUBA, 2018.

Os Rbdomiossarcomas Alveolares (ARMS) acometem indivíduos com idade entre 10 e 25 anos, representando 20 a 30% dos RMS e não apresentam diferença significativa na proporção

entre homens e mulheres (NEVILLE *et al.*, 2009). O padrão clássico é caracterizado através de rabiomioblastos com pouca diferenciação, tendo maior número de células ovais a redondas comparados com os ERMS e células separadas por um septo fibroso. As células apresentam uma perda central de união, resultando em um padrão alveolar. As células periféricas se aderem nas paredes do septo por uma camada única e as células centrais podem andar livremente dentro dos espaços alveolares ou perder sua união, resultando em necrose ou degeneração. Células gigantes podem ser vistas e mitoses são comuns. Já o padrão sólido, apresenta regiões de células redondas basofílicas, não tendo septo fibrovascular (Figura 2). Estudos citogenéticos e moleculares contribuem no diagnóstico, pois translocações distintas são vistas no RMS alveolar, como PAX3-FKHR e PAX7-FKHR (DZIUBA *et al.*, 2018; NEVILLE *et al.*, 2009; OGNJANOVIC *et al.*, 2009).

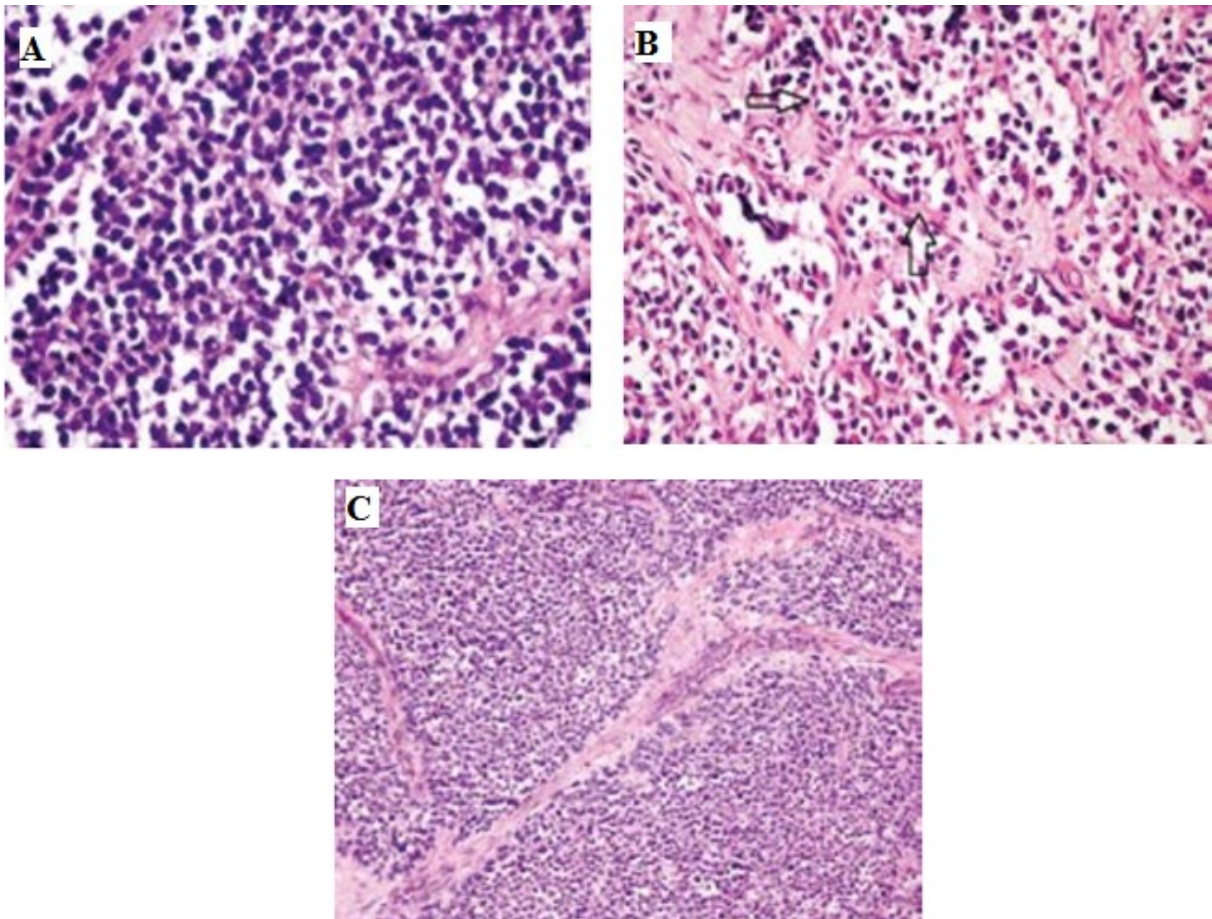


Figura 2 - Rabiomiossarcoma alveolar (ARMS). **A** - Células com grandes núcleos e citoplasma escasso (coloração HE, aumento 400 ×). **B** - Células formando um padrão semelhante aos alvéolos pulmonares (=>) (coloração HE, aumento 400 ×). **C** - Variante sólida. Lençóis de pequenas células azuis redondas (coloração HE, ampliação 400 ×). Fonte: DZIUBA (2018). KOHASHI, K., KINOSHITA, I., ODA, Y. (2020)

O RMS de células fusiforme/esclerosante é caracterizado por células fusiformes de grande heterogeneidade histológica. As células fusiformes apresentam núcleos hipercromáticos e citoplasma eosinofílico, a disposição celular ocorre na forma de estoriforme “espinha de peixe” (Figura 3). Já o tipo esclerosante é caracterizado por hialinização proeminente (transformação da cartilagem de hialina) do estroma ou esclerose com as células tumorais apresentadas em cordão, aninhadas com padrão trabecular ou microalveolares (KOHASHI; KINOSHITA; ODA, 2020). Podem apresentar células em forma de fita se incorporando na submucosa esclerótica ou podem construir arranjos entrelaçados alongados ou fasciculares que compõem um padrão chamado osso de arenque (DZIUBA *et al.*, 2018). Esse subtipo de RMS é raro, podendo se manifestar em crianças e adultos com prevalência de 3% a 10% dos casos. Nos adultos se manifestam, principalmente, na região de cabeça e pescoço. Entretanto, em crianças o surgimento na região paratesticular é mais comum, seguida da região de cabeça e pescoço (CHILES *et al.*, 2004; NASCIMENTO&BARR., 2013).

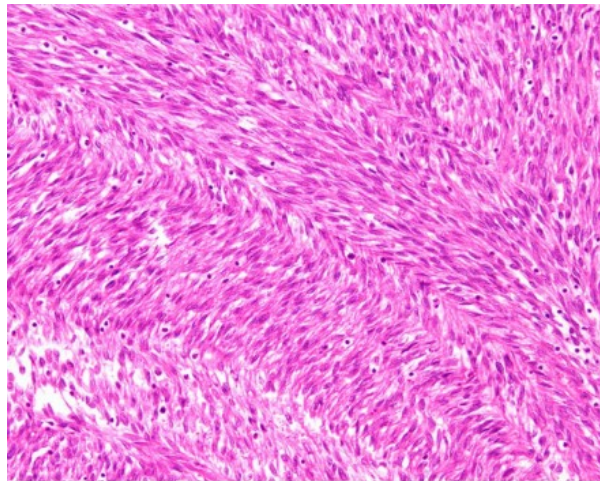


Figura 3 - Rbdomiossarcoma de células fusiformes. As células tumorais fusiformes são organizadas em fascículos entrelaçados. Fonte: KOHASHI, K., KINOSHITA, I., ODA, Y. (2019)

Entre as principais diferenças morfológicas entre ERMS e o RMS fusiforme/esclerosante pode-se destacar que as formas das células do RMS embrionário se apresentam ovais, com formato estrelado e tipo fusiforme (Spindle-like), enquanto que as células do RMS fusiforme/esclerosante se apresentam regular, alongadas e também, com aspecto fusiforme. Os rbdomioblastos do ERMS são frequentemente presentes, mas se apresentam em diferentes quantidades e no RMS fusiforme/esclerosante podem estar presentes, mas geralmente em pequenas montantes. Figuras de

mitose são frequentes nos dois tipos de RMS e a submucosa frequentemente é frouxa, sendo mixoide no ERMS, enquanto que o RMS fusiforme/esclerosante apresenta submucosa com fascículos organizados e variável quantidade de colágeno (CARROLL; NODIT., 2013; LINDBERG, 2017).

Os RMS Pleomórficos são os tumores com menor prevalência, representando menos de 5% dos casos e se manifestam usualmente em adultos acima de 40 anos (ONCOGUIA, 2017; NEVILLE *et al.*, 2009). Estão mais frequentes nas extremidades inferiores, seguida da região de cabeça e pescoço (KOHASHI; KINOSHITA; ODA., 2020). São compostos de células fusiformes, polimórficas e multinucleadas gigantes com citoplasma acidófilo e rara observação de rbdomioblastos estriados altamente diferenciados (Figura 4) (DZIUBA *et al.*, 2018).

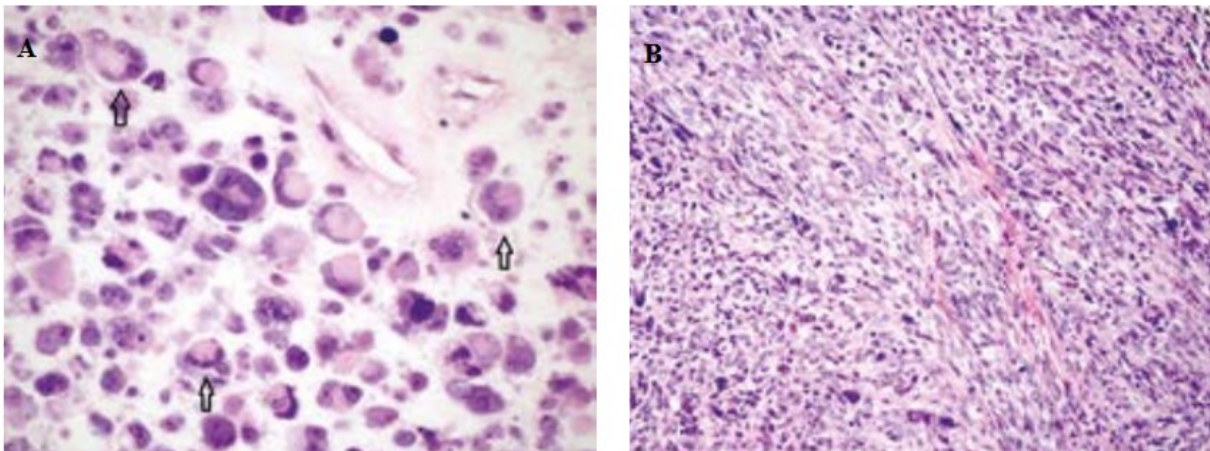


Figura 4 - Rbdomiossarcoma pleomórfico. A – Numerosas células com múltiplos núcleos semelhantes a células gigantes multinucleadas (=>) (coloração HE, ampliação de 600 ×). B - Células atípicas aleatoriamente dispostas no canto inferior esquerdo da Fig. (Coloração HE, ampliação 400 ×). Fonte: DZIUBA, 2018.

1.3 ASPECTOS GENÉTICOS E MOLECULARES

As características clínicas e histopatológicas muitas vezes não são suficientes para definir o diagnóstico, determinar o subtipo e o prognóstico dos RMS. Para definir com precisão o subtipo, as análises das alterações citogenéticas moleculares são fundamentais. As características de translocações se apresentam distintas nos RMS alveolares através das alterações dos genes PAX3-

FKHR e PAX7-FKHR (NEVILLE *et al.*, 2009). Essas alterações estão presentes de 6 a 10% dos ARMS e não são observados ou podem eventualmente aparecer em ERMS. Os tumores com translocação de genes PAX7-FOXO1 apresentam maior sobrevida e menor incidência de metástases, diferentemente dos tumores que apresentam alterações PAX3-FOXO1. As metástases dos tumores com alterações nos genes PAX3-FOXO1 podem estar, frequentemente, presentes em outras regiões como na medula óssea, com prevalência de até 50%, ao contrário dos tumores PAX7-FOXO1 que dificilmente apresentam esse envolvimento. A sobrevida global se apresenta melhor em pacientes com translocações PAX7-FOXO1 sendo de 75% em quatro anos, se comparado com 8% nos pacientes com alterações nos genes PAX3-FOXO1 (SORENSEN *et al.*, 2002). Fusão PAX3-FKHR é mais comum do que a fusão PAX7-FKHR. Alteração em PAX-FKHR estimula a proliferação, induz a angiogênese e inibe a apoptose celular. Enquanto que, PAX7-FKHR está associado com maior sobrevida livre de eventos. Keller e colaboradores demonstraram a desregulação oncogênica desencadeada por PAX-FKHR está relacionada com INK4a / ARF ou inibe p53 durante a patogênese do ARMS (apud RUIZ-MESA *et al.*, 2015).

A amplificação gênica é outro tipo de alteração observada nos RMS com prevalência entre 16% a 56% dos casos. Nos ERMS, a amplificação abrange a região do genoma 12q13-q15 e nos ARMS, envolve o 1p36 (PAX7-FOXO1), 2p24 (MYCN), 12q13-q14, 13q14 (PAX7-FOXO1) e 13q31 (MIR17HG, codificação miRNA-17-92) (DZIUBA *et al.*, 2018). O ERMS também é caracterizado pela perda de heterozigossidade do cromossoma 11p15 em 80% dos casos (NEVILLE *et al.*, 2009). Isto é também observado em ARMS com gene de fusão negativo. Esta perda de heterozigossidade envolve a perda de informação genética materna com duplicação da informação paterna neste locus. Nesta região, está localizado o gene *IGF-2*. Fatores de crescimento de insulina (IGFs) e seus receptores (IGF-1) têm papéis importantes no crescimento, na resposta a estresses e no câncer (RUIZ *et al.*, 2015).

A análise das mutações genéticas pontuais é outro fator importante para determinar o diagnóstico e a terapia dos RMS. Mutações pontuais em oncogenes e genes supressores tumorais estão presentes em até 28% dos ERMS. Nos ERMS as mutações se apresentam nos genes KRAS, NRAS, RAS, AKT incluindo FUF4, GAB1, NF1, BCOR, PTEN, TP53, ARID1A, FGFR4, EGRF, PIK3CA, CTNNB1, CDKN2A, BRAF e PTPN11, entretanto, nos ARMS essas mutações ocorrem apenas eventualmente. A mutação de MyoD1 também é observado nos RMS e é associada com mau prognóstico (DZIUBA *et al.*, 2018; KOHASHI *et al.*, 2008).

1.4 MARCADORES IMUNOHISTOQUÍMICOS

O uso da imuno-histoquímica é outro método auxiliar para o diagnóstico dos RMS (DZIUBA *et al.*, 2018). Nos ERMS, os marcadores específicos das células tumorais são a desmina, miogenina (MYF4), MyoD1 e expressão de citoqueratina, proteína S-100 e neurofilamentos (HOSTEIN *et al.*, 2004). Entretanto, os RMS alveolares apresentam forte expressão nuclear difusa de miogenina em comparação com outros tipos de rabdomiossarcomas e variável para a expressão de MyoD1, apresentando também citoqueratina, marcadores neuroendócrinos e INSM1 (HOSTEIN *et al.*, 2004; ROOPER; BISHOP; WESTRA, 2018; RUDZINSKI *et al.*, 2013).

Os RMS de células fusiformes/esclerosantes apresentam desmina, MyoD1 e miogenina, porém, em alguns casos podem ter limitações da expressão de desmina e miogenina, mas MyoD1 é fortemente expressa. Nos RMS pleomórficos, as células tumorais são positivas para desmina, miogenina e MyoD1 (KOHASHI; KINOSHITA; ODA., 2020).

Adicionalmente, marcadores imunohistoquímicos podem contribuir na determinação de prognóstico, há relatos que os marcadores p53, bcl-2, MDR-1 e MIB1 (Ki67) foram destacados para o prognóstico dos RMS e a expressão de proteínas como AP2I e P-caderina são seletivas para ARMS, representando pior prognóstico. Entretanto, a expressão do receptor de crescimento (EGFR) e fibrilina-2 são características dos ERMS e representam estágio favorável da doença (DZIUBA *et al.*, 2018).

TABELA 2. Lista de marcadores imuno-histoquímicos para o diagnóstico diferencial de RMS.

Marcador	Embrionário	Células fusiformes/ esclerosantes	Alevolar	Pleomórfico	Epitelióide	Tumor Rabdoide Maligno
Desmin	Positivo	++ ou +++	Positivo	Fraco/Focal		-
Myogenin	Positivo	- / +	Positivo	Fraco/Focal		-
MyoD1		++ / +++				
SMA		-				
Caldesmon		-				
CK	-	-	- ou +			Variável
EMA	-	-	-			+
S100		-				
ki-67		15-80% (em média 50%)				
INI1	Variável		Positivo			-
LSD1	Positivo		Positivo			+
AP-2B	Positivo / Fraco		Intensa quando tem translocação / Fraca na ausência de translocação			+
FIBRILIN-2	Variável	Negativo	-			+
HMGA2	Variável		Positivo			+
NESTIN	Positivo		Positivo			Variável
SIRT1	Positivo		Positivo			+
P-CADHERIN	Negativo		Intensa quando há translocação / Negativa na ausência de translocação			
EGFR	Positivo		Negativo / Fraco			
OLIG2	Positivo quanto há PAX3/7- FOXO1 translocação		Positivo quanto há PAX3/7-FOXO1 translocação			
ALK	Negativo		Variável			
TFAP2B	Negativo		Variável			

Fonte: autores.

1.5 TRATAMENTO

O tratamento dos RMS apresenta uma abordagem multimodal que envolve intervenção cirúrgica, quimioterapia (QT) e radioterapia (RT) de forma combinada e individualizada, apresentando resultados de 70 a 80% de cura, com exceção dos ARMS e tumores que apresentam metástases à distância (BISOGNO *et al.*, 2018; HAWKINS *et al.*, 2018; SKAPEK *et al.*, 2019). O protocolo e decisão da abordagem utilizada no tratamento depende do estadiamento do tumor. O estadiamento traduz a extensão da doença e é de extrema importância para orientar o tratamento, como também verificar os aspectos relacionados ao diagnóstico precoce/tardio e/ou características biológicas do tumor. Os exames de imagem como, ressonância magnética e tomografia

computadorizada da lesão primária, tomografia de tórax, cintilografia óssea, aspirado e biópsia de medula óssea e exame do líquido cefalorraquidiano também são necessários para desenvolver sua classificação (INCA., 2018). De acordo com Toronto Childhood Cancer Stage Guidelines em 2016, foi realizado um manual para padronizar o estadiamento dos principais tumores infantis e nos quais sugeriram os critérios dos rhabdomyosarcomas, como descrito nos quadros 1 e 2.

QUADRO 1. Código para definição do tamanho do tumor, linfonodos e metástases.

DEFINIÇÕES E ANOTAÇÕES
<i>Localizações anatômicas favoráveis e desfavoráveis</i>
Localizações Favoráveis:
1. Órbita
2. Cabeça e pescoço (excluindo tumores parameningeos)
3. Localização geniturinária (excluindo tumores de bexiga e próstata)
Localizações Desfavoráveis:
1. Bexiga
2. Próstata
3. Extremidade
4. Cranial
5. Parameningeal
6. Tronco
7. Retroperitônio
8. Todas as outras localizações são consideradas como não favoráveis
T - Tamanho do tumor:
T0 Sem evidência do tumor
T1 Tumor confinado a um sítio anatômico
T1a Tumor \leq 5cm em seu maior diâmetro
T1b Tumor $>$ 5cm em seu maior diâmetro
T2 Extensão além do sítio anatômico
T2a Tumor \leq 5cm em seu maior diâmetro
T2b Tumor $>$ 5cm em seu maior diâmetro
Tx Sem avaliação das medidas do tumor primário
N - Linfonodos regionais
N0 Linfonodos regionais não envolvidos
N1 Linfonodos regionais envolvidos
Nx Sem avaliação dos linfonodos regionais
M - Metástases
M0 Sem metástase à distância
M1 Com metástases

Fonte: Adaptado de GUPTA *et al.*, 2016.

QUADRO 2. Critérios para o estadiamento tumoral.

Estágio	Localização	Invasividade	Tamanho	Linfonodos regionais	Metástase
1	Órbita, CP (não-PM), GU (não-BP), Biliar	T1 ou T2	a ou b	N0, N1 ou Nx	M0
2	BP, Ext, PM, outro	T1 ou T2	a	N0 ou Nx	M0
3	BP, Ext, PM, outro	T1 ou T2	a	N1	M0
			b	N0, N1 ou Nx	
4	Qualquer	T1 ou T2	a ou b	N0, N1 ou Nx	M1
Grupo clínico	Definição				
I	Doença localizada, completamente ressecada				
II	Ressecção grosseira total com evidência de disseminação regional				
II A	Tumor grosseiramente ressecado com resíduo microscópico				
IIB	LN's regionais envolvidos, completamente ressecados sem resíduos microscópicos				
II C	LN's regionais envolvidos, grosseiramente ressecados com resíduos microscópicos				
III	Biópsia apenas ou ressecção parcial com resíduo grosseiro				
IV	Doença metastática à distância				

Abreviaturas: CP, Cabeça e Pescoço; PM, parameningeo; GU, geniturinário; BP, bexiga/próstata; Ext, extremidade; LN's, linfonodos. T1, tumor primário confinado ao local anatômico de origem; T2, tumor primário com extensão e/ou fixação ao tecido circundante; Tamanho a: tumor primário ≤ 5 cm; Tamanho b: tumor primário > 5 cm; N0, linfonodos regionais não envolvidos; N1, linfonodos regionais envolvidos; Nx, estado dos linfonodos regionais desconhecido; M0, sem metástase à distância; M1, metástase presente.

Fonte: Adaptado de SKAPEK *et al.*, 2020.

Os tumores pediátricos, muitas vezes, diminuem rapidamente em resposta à quimioterapia e a decisão de quando iniciar a terapia local assume grande importância. A terapia local como a radiação ou cirurgia, deve ser usada como parte de qualquer estratégia para eliminar totalmente o tumor primário, mesmo o tratamento variando de acordo com a idade do paciente, local e extensão do tumor (PAPPO *et al.*, 1995).

Os tumores acessíveis, pequenos e localizados devem ser inteiramente removidos com suas margens. Enquanto os tumores maiores que apresentam menos locais de acesso ou locais em que a remoção completa produz efeitos colaterais indesejáveis, a escolha do tratamento deve ser iniciada pela administração da QT inicial, com ou sem radiação e após, a intervenção cirúrgica. Além disso, o campo de radiação utilizado pode ser menor após um tumor ter sido reduzido com o

tratamento de QT e conseqüentemente, diminui o risco de morbidade de crianças em desenvolvimento. As doses de RT variam de 36 Gy a 50,4 Gy, dependendo da resposta à QT, histologia do tumor e aos resultados cirúrgicos e um reforço de 5,4 Gy para tumores residuais que não respondem bem a QT é recomendado (BISOGNO *et al.*, 2019a; YECHIELI *et al.*, 2021).

A QT é indicada para reduzir o tamanho do tumor primário e de eliminar micro e macroscopicamente a doença utilizando vários agentes, como a vincristina, actinomicina D e ciclofosfamida (INCA., 2018; NEVILLE *et al.*, 2009). Os sarcomas em adultos geralmente respondem menos a QT, comparado com os RMS pediátricos e tendem a estar localizados em uma região de extremidade, enquanto em crianças se manifestam em quase todas as regiões do corpo. Para uma abordagem alternativa em adultos, pode ser utilizado quimioterápicos padrão de forma diferente (PAPPO *et al.*, 1995; PEARSON *et al.*, 2018).

Segundo estudos coordenados por grupos cooperativos internacionais como Children's Oncology Group (COG) e o Grupo Europeu de Estudo de Sarcoma de Tecido Mole Pediátrico (EpSSG), relataram que a ciclofosfamida ou ifosfamida combinada com vincristina e actinomicina D, administradas a cada 3 semanas por 6 a 10 meses era considerado o tratamento quimioterápico padrão para pacientes com RMS não metastático. Entretanto, uma série de ensaios clínicos realizados nas últimas cinco décadas tenta demonstrar que esse regime de QT não demonstrou sucesso nos resultados, visto que, esses testes mostraram que a maioria dos pacientes com RMS só atinge a completa remissão ao final do tratamento, com auxílio de RT, cirurgia ou ambos. Além disso, um em cada três pacientes recidivam em 5 a 9 meses após o final do tratamento (ARNDT *et al.*, 2009; CASANOVA *et al.*, 2004; OBERLIN *et al.*, 2012).

Bisogno e colaboradores (2019) relataram em seu estudo realizado nos países da Europa uma melhora de 13% na sobrevida global dos pacientes que receberam também QT de manutenção de seis meses com vinorelbina e baixa dose de ciclofosfamida. Neste estudo, a amostra foi composta por pacientes de alto risco, com RMS não metastáticos, incompletamente ressecado, ERMS ocorrendo em locais desfavoráveis, 10 ou mais anos de idade com um tumor maior que 5 cm ou ambos, RMS com envolvimento nodal ou aqueles com qualquer ARMS não metastático sem envolvimento nodal. Os pacientes que receberam nove ciclos de QT do regime IVA: ifosfamida 3 g/m² administrada por via intravenosa de 3h infusão com Mesna (3 g/m²) e hidratação nos dias 1 e 2; vincristina 1,5 mg/m² administrada como uma única injeção via intravenosa, semanalmente durante as primeiras 7 semanas, apenas no dia 1 de cada ciclo (dose máxima de 2 mg); e

actinomicina D 1,5 mg/m² no dia 1 administrado como uma única injeção intravenosa (dose máxima de 2 mg); ou receberem o regime IVA associado com doxorrubicina 30 mg/m² nos dias 1 e 2 dos quatro ciclos iniciais de QT. Após, os pacientes foram divididos em dois grupos: um que cessou o tratamento e um grupo que recebeu quimioterapia de manutenção, na qual foi administrada seis ciclos de vinorelbina 25 mg/m² nos dias 1,8 e 15 e ciclosfosfamida oral 25 mg/m² por dia nos dias 1 ao dia 28, administrado continuamente durante 24 semanas.

Um novo regime de QT foi proposto por Ferrari e colaboradores, 2020 em uma série de 4 casos, na qual adicionou vinorelbina (VNR) com ifosfamida-vincristina-actinomicina-D (IVA). A administração via venosa de ifosfamida (administrada nos dias 1 e 2 na dose de 3 g/m²), vincristina (administrada no dia 1 em uma dose de 1,5 mg/m²; máximo de 2 mg), actinomicina-D (administrada no dia 1 em uma dose de 1,5 mg/m² ; máximo de 2 mg), junto com vinorelbina (administrada nos dias 8 e 15 em uma dose de 25 mg/m², infundida durante 6 a 10 minutos) e após três ciclos os pacientes foram avaliados radiologicamente, demonstrando resultados viáveis no tratamento dos RMS e sem alterações de neurotoxicidade. Os autores observaram uma resposta acentuada após 3 ciclos em todos os pacientes, que permaneciam vivos após uma follow-up médio de 11 meses (FERRARI *et al.*, 2020).

Através da descoberta de propriedades antiangiogênicas do anticâncer foi desenvolvida uma nova modalidade de quimioterapia, chamada de quimioterapia metronômica (MC), segundo Folkmand (1971, apud KERBEL; KAMEN, 2004). Essa nova terapia se refere à administração frequente de drogas citotóxicas com doses significativamente menores que o máximo de dose tolerada e sem interrupções prolongadas sem as drogas (KLEMENT *et al.*, 2000). Segundo o estudo de Kabrabi e colaboradores, 2020, o protocolo metronômico consistia na combinação de QT com ciclofosfamida, etoposídeo e ácido valpróico em malignidades pediátricas. O protocolo apresentava ciclos de 28 dias com o tratamento de administração diária via oral de ciclofosfamida 30 mg/m² dos dias 1 a 21, juntos com etoposídeo oral 25 mg/m² dos dias 1 a 21 seguido por intervalo de uma semana e ácido valpróico diário de 20 mg/kg dos dias 1 a 28. O etoposídeo e a ciclofosfamida foram escolhidos porque ambas as drogas têm propriedades anticâncer pró-imune e antiangiogênicas e o ácido valpróico foi adicionado para produzir anti-reversão de histona desacetilase (ANDRÉ; CARRÉ; PASQUIER, 2014; EL KABABRI *et al.*, 2020; TRAORE *et al.*, 2013). O tratamento foi bem tolerado em geral na maioria dos pacientes sem toxicidade ou toxicidades máximas de grau 1, não sendo necessário redução de dose para toxicidade. Dos 14

RMS tratados no estudo, 1 teve resposta completa ao tratamento, 7 apresentaram doença progressiva, 4 apresentaram doença estável e 2 apresentaram resposta parcial ao tratamento.

O sucesso da inclusão da RT também foi avaliado em alguns ensaios clínicos. O estudo realizado por Aye e colaboradores (2020), no qual dividiu três grupos para realizar terapia e comparar condutas diferentes em paciente com ARMS completamente ressecados demonstrou bons resultados. O primeiro grupo foi dividido para receber vincristina, actinomicina-D e ciclofosfamida (VAC) e não recebeu RT ; O segundo grupo recebeu terapia com vincristina, actinomicina-D e ciclofosfamida de 2,2 g/m² (VAC) intensiva ou VAC alterando com ciclos de vincristina, topotecano e ciclofosfamida e ambos os grupos receberam tratamento de RT com 36Gy na décima segunda semana; e o terceiro grupo recebeu terapia VAC com redução de ciclofosfamida de 1,2g/m² ou VAC com ciclos de vincristina e irinotecano e receberam 36Gy na quarta semana de terapia. Entretanto, para pacientes com menos de dois anos de idade, o controle local individualizado, incluindo a omissão da RT, foi permitido a critério da instituição de tratamento. Pacientes que eram FOXO1 positivos e não receberam RT tiveram um maior número de falhas do que aqueles que receberam e a dosagem de RT variava de acordo com tamanho do tumor. Os autores também compararam os resultados de pacientes com margens positivas após a ressecção completa inicial, tratada com ou sem RT, e o uso de RT foi associado a melhor controle local, sobrevivência livre de evento e sobrevida geral os pacientes.

1.6 PROGNÓSTICO

O prognóstico do paciente com RMS está relacionado, dentre outros fatores, ao diagnóstico precoce, ao tratamento antineoplásico realizado e ao acompanhamento longitudinal do paciente. O correto diagnóstico de lesões potencialmente recorrentes se faz necessário, para que seja disponibilizado o mais eficaz tratamento antineoplásico (LIUZZI *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2020).

Para determinar o risco de recorrência dos tumores RMS, o aspecto mais importante é o estadiamento clínico. São levados em consideração o estágio da doença definido antes do início do tratamento, através da classificação de estadiamento pré-tratamento TNM, o grupo cirúrgico-patológico e o tipo histológico da neoplasia. O estágio da neoplasia antes do tratamento depende

da localização deste tumor, da extensão da infiltração, envolvimento dos linfonodos e a presença das metástases à distância e o grupo cirúrgico-patológico resulta no nível da conclusão da ressecção do tumor e margens livres de doença ou não (DZIUBA *et al.*, 2018). Segundo Dombrowski *et al.* 2020, foi observado que pacientes que apresentam estágio 4 na classificação TNM, tem menor sobrevida quando comparado a pacientes em estágios de 1 a 3, o que resulta em um impacto significativo na taxa de sobrevida num período de 5 anos. Atualmente, a classificação do prognóstico dos rabdomiossarcomas é realizada de acordo com a tabela 3.

Tabela 3. Classificação prognóstica de RMS em crianças.

Estratificação de risco	Histologia	Estágio	Grupo clínico
Baixo risco	ERMS	1	I, II, III
	ERMS	2, 3	I, II
Risco intermediário	ERMS	2, 3	III
	ARMS	1, 2, 3	I, II, III
Alto risco	ERMS	4	IV
	ARMS	4	IV

Fonte: adaptado de RADZIKOWSKA *et al.*, 2015.

Histologicamente, o prognóstico se apresenta desfavorável para os ARMS e sarcomas indiferenciados. O subtipo alveolar é menos favorável por estar presente nos pacientes mais velhos, primário nas extremidades e com doença metastática. Os ERMS apresentam classificação intermediária de prognóstico e os seus subtipos, botrióide e fusiforme se apresentam favoráveis (INCA., 2018; CURRY; JIANG; JAIN, 2021).

As localizações primárias mais favoráveis dos RMS são a órbita, cabeça e pescoço não parameningeo, gênilo-urinário não bexiga e próstata, em especial na região paratesticular e vaginal. Além disso, o tamanho da lesão é considerada como um fator que influencia no prognóstico do paciente; assim como tumores metastáticos, tumores >5cm apresentam pior prognóstico quando comparado a tumores de tamanho < 5cm (CURRY; YANG; JAIN, 2021; LIUZZI *et al.*, 2017). O estágio de evolução do tumor também é outro fator que deve ser levado em consideração; tumores em estágio inicial, apresentam melhor prognóstico que aqueles em estágio III e IV. Outro fator importante é a invasão a estruturas adjacentes, invasão ao tecido nervoso, tecido ósseo e vasos

sanguíneos, caracteriza maior agressividade local do tumor (CURRY; JIANG; JAIN, 2021; LIUZZI *et al.*, 2017).

A idade também parece ser um fator importante quando se trata de sobrevida. Segundo estudo realizado por Curry *et al.* 2021, crianças e adolescentes mais velhos têm menor sobrevida, assim como crianças de pouca idade; os autores mostram que o risco de morte foi significativamente superior nas faixas etárias de <1 ano e idade de 15 a 19 anos, quando comparados a pacientes com idade entre 5 e 9 anos.

Outro fator relevante em relação ao prognóstico, é o tratamento realizado. Tumores removidos cirurgicamente, com margens livre de comprometimento, apresentam prognóstico significativamente superior em relação a taxa de sobrevida em 5 anos, quando comparado a pacientes que não realizaram remoção cirúrgica do tumor (CURRY; YANG; JAIN, 2021; DOMBROWSKI *et al.*, 2020). A QT também apresenta um papel importante. Segundo Zhang e colaboradores (2020), a eficácia do tratamento quimioterápico foi um fator preditor, impactando, de maneira estatisticamente comprovada, numa maior sobrevida dos pacientes. Estudos que abordam os fatores que impactam na sobrevida dos pacientes acometidos por RMS, estão sumarizados nas tabelas 4 e 5.

TABELA 4. Sistematização de estudos e suas características clínico-patológicas.

Autor e ano	País	Tamanho amostral	Tempo de acompanhamento (média e desvio-padrão) e tempo médio de sobrevida	Localização (sítio)	Idade (média e DP)	Distribuição gênero (%)	Subtipo histológico	Tamanho do tumor	Estágio	Tipo de tratamento
Steven D Curry, Zi Yang Jiang, Kunal S Jain / 2020	EUA	718 pacientes	Tempo de acompanhamento: 6,25 anos Taxa SG: 1 ano - 91,2% 5 anos - 73,2% 10 anos - 69,4%	Não orbital / não parameningeo: 59,9% Orbital: 26,3% PM: 13,8%	6 anos	F - 45.5% M - 54.5%	Embrionário: 68,2% Alveolar: 19,1% Células fusiformes: 1,3% Tipo misto: 0,7% Pleomórfico: 0,1% Não especificados: 10,6%	≤5 cm - 69,1% >5cm - 30,9%	ESTADIAMENTO TMN MODIFICADO POR IRS: Estágio 1 - 70,3% Estágio 2 - 3,3% Estágio 3 - 4,7% Estágio 4 - 16,6%	Cirurgia e RT: 39,9% RT sem cirurgia: 43,1% Cirurgia: 10,6% Nem cirurgia, nem RT: 6,4% NI: 3,8%
Dombrowski et al./ 2020	EUA	97 pacientes	Tempo médio de acompanhamento: 3,4 anos (1,1–10,8) Taxa SG (5 anos): 71,5%	PM: 67% Não PM: 33% Orbital foi excluído do estudo	5,8 anos (3,3–9,8 anos)	F - 44% M - 56%	Embrionário: 51 pacientes Alveolar: 20 pacientes Células fusiformes: 4 pacientes NI: 22 pacientes	NI	ESTADIAMENTO TMN MODIFICADO POR IRS: Estágio 1 - 3 : 52 pacientes Estágio 4: 13 pacientes	Cirurgia: 45% (44 pacientes) QT: 99% RT: 95%
Zhang et al. / 2020	China	98 pacientes	Tempo médio de acompanhamento: 41,5 meses (2–149 meses) Taxa SG: 61,9%	Orbital: 43,9% PM: 46,9% Não orbitária e não PM: 9,2%	5,8 anos (2 meses - 13,4 anos)	F - 45% M - 53%	Embrionário: 62,3% Alveolar: 36,7%	NI	ESTADIAMENTO IRS: Grupo I - 0 Grupo II - 0 Grupo III - 72,5% Grupo IV - 27,5%	Cirurgia radical: 84,7% Biópsia: 15,3% RT: 58,2% QT: 99,0% QT + TMO: 3,1%

CONTINUAÇÃO TABELA 4. Sistematização de estudos e suas características clínico-patológicas.

Autor e ano	País	Tamanho amostral	Tempo de acompanhamento (média e desvio-padrão) e tempo médio de sobrevida	Localização (sítio)	Idade (média e DP)	Distribuição gênero (%)	Subtipo histológico	Tamanho do tumor	Estágio	Tipo de tratamento
Affinita, et al. / 2018	Itália	66 pacientes	Tempo de acompanhamento médio: 16 anos (7–27 anos) Taxa SG: 74,2% Taxa SLD: 65,1%	Bochecha: 28,8% Cavidade oral: 15,2% Partes moles do pescoço: 15,2%	3,8 anos (0 meses - 16,6 anos)	F - 53% M - 47%	Alveolar: 42% Não alveolar: 55% Outra forma: 3%	≤5 cm - 73% >5cm - 26%	ESTADIAMENTO TMN: T1 - 73% T2 - 27% N0 - 80% N1 - 20% ESTADIAMENTO IRS: Grupo I - 8 Grupo II - 29 Grupo III - 64	Ressecção completa: 7,5% Ressecção com margem comprometida: 43,9% RT: 64% QT: 100%
Häubler et al. / 2017	Alemanha	28 pacientes	Taxa SG (5 anos): 91,3% Taxa SLD: 46 ±67,4 meses	PM: 50% Não PM: 50%.	6,8 anos (0,1–16 anos).	F - 39,3% M - 60,7%	Embrionário: 85,7% Alveolar: 10,7% Desconhecido: 3,6% Anaplásico ou tipo misto: não foi observado	NI	ESTADIAMENTO IRS: Estágio 1 - 17,9% Estágio 2 - 14,3% Estágio 3 - 50% Estágio 4 - 10,7%	Cirurgia : 42,9% RT: 85,7% QT: 100%
Perez et al. / 2011	EUA	1544 pacientes	Taxa SG (5 anos): 60% Taxa SG (10 anos): 57%	Cabeça e pescoço: 29% Tronco: 22% Geniturinário: 22%	7 anos	F - 41% M - 59%	Embrionário: 68% Alveolar: 31% Pleomórfico: 1%	<5cm - 49% >5cm - 51%	ESTADIAMENTO SEER Estadiamento local - 34% Estadiamento regional - 36% Metástase a distância - 30%	Cirurgia: 81% RT: 63% QT: NI

SG, sobrevida geral; SLD, sobrevida livre de doença; PM, parameningeo; F, feminino; M, masculino; RT, radioterapia; QT, quimioterapia; TMO, transplante de medula óssea; NI, não informado; IRS, Intergroup Rhabdomyosarcoma Study; SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results.

TABELA 5. Sistematização de estudos e suas variáveis associadas com a sobrevida dos pacientes.

Autor e ano	Variáveis estatisticamente associadas ao prognóstico	Variáveis não associadas ao prognóstico
Steven D Curry , Zi Yang Jiang , Kunal S Jain / 2020	<p>Locais de tumor não parameningeo, parameningeo e não orbital (em comparação com a órbita)</p> <p>Histologia alveolar (em comparação com o embrionário)</p> <p>Tamanho do tumor > 5 cm (em comparação com \leq 5 cm)</p> <p>Metástase no diagnóstico (em comparação com nenhuma metástase)</p> <p>Estágio 4 (em comparação com o estágio 1)</p> <p>Cirurgia como uma modalidade de tratamento (em comparação com nenhuma cirurgia)</p> <p>Pacientes do grupo mais recente (2004-2013) apresenta menor risco de morte em comparação ao primeiro grupo (1973-1983)</p> <p>Diminuição significativa do risco de morte específico de RMS para pacientes no primeiro ano após o diagnóstico no grupo mais recente (2004–2013) em comparação com o primeiro grupo (1973–1983)</p>	<p>O risco geral de morte não melhorou significativamente durante o período estudado.</p> <p>Nenhuma variável foi considerada preditora estatisticamente significativa de morte por outras causas.</p>
Dombrowski et al./ 2020	<p>Maior taxa de sobrevida em pacientes que realizaram cirurgia</p> <p>O estágio 4 do TNM foi associado a um maior risco de mortalidade (sobrevida em 5 anos de 34,0%) quando comparado aos estágios 1 - 3 (sobrevida em 5 anos 77,2%)</p> <p>A cirurgia foi associada a um risco reduzido de mortalidade em 5 anos após considerar a doença TNM Estágio 4 e o local do tumor</p> <p>A cirurgia foi associada a um risco reduzido de mortalidade após o ajuste para estadiamento TNM e localização do tumor no modelo de probabilidade inversa ponderada</p> <p>A sobrevida livre de recorrência em 5 anos foi significativamente maior em pacientes que receberam > 20 g / m² de ciclofosfamida do que aqueles que receberam \leq20 g / m² de ciclofosfamida.</p>	<p>Tamanho do tumor (>5cm) não associado ao maior risco de recorrência.</p> <p>Taxa de sobrevida não diferiu por idade</p> <p>A associação entre cirurgia e risco de mortalidade foi semelhante em tumores PM e não PM</p> <p>Tipo histológico</p>
Zhang et al. / 2020	<p>Pacientes com idade \leq3 tiveram taxa de sobrevida menor (42,3%) que pacientes >3 anos (69%)</p> <p>Eficácia da quimioterapia</p> <p>Remissão completa do tumor foi associado a uma sobrevida específica da doença mais longa em comparação com remissão parcial</p>	<p>Tipo de patologia (embrionária e alveolar, 61,3% vs. 61,1%)</p> <p>Tempo de diagnóstico (\leq2010 ano e > 2010 ano, 62,2% vs. 50,0 %)</p>

CONTINUAÇÃO DA TABELA 5. Sistematização de estudos e suas variáveis associadas com a sobrevida dos pacientes.

Autor e ano	Variáveis estatisticamente associadas ao prognóstico	Variáveis não associadas ao prognóstico
Affinita, et al. / 2018	<p>Idade - crianças menores de 1 ano no diagnóstico tinham uma sobrevida livre de progressão (PFS) de 10 anos de 30%, em oposição a 74,3% para crianças de 1-10, e 58,2% para maiores de 10 anos.</p> <p>RT - crianças que receberam RT tiveram um PFS de 10 anos de 73,5% em comparação com 45,8% para aqueles não irradiados.</p>	<p>Sexo Subtipo histológico Local do tumor Invasividade Comprometimento dos linfonodos Estadiamento IRS Resultado da cirurgia e protocolo</p>
Häubler et al. / 2017		<p>Idade - comparando a sobrevida global de pacientes de 0–10 e 10–18 anos, não houve diferença significativa Sexo - não houve diferença significativa ao comparar a sobrevida global em pacientes do sexo feminino e masculino Localização - ao comparar RMS não parameningeo com parameningeo, não foi observada diferença significativa</p>
Perez et al. / 2011	<p>Idade - adolescentes tiveram a pior sobrevida Tipo histológico - RMS tipo embrionário teve a melhor sobrevivência Tamanho do tumor - pacientes com tumores <5 cm de tamanho melhor sobrevida Localização - tumores localizados na órbita e outros locais de prognóstico favorável tiveram melhor sobrevida Estadiamento do tumor - doença localizada tiveram mais de 80% de sobrevida em 5 anos em comparação com sombrios 33% para aqueles com metástase a distância</p> <p>Tratamento:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Cirurgia - a ressecção cirúrgica foi associada à melhora da sobrevida (sobrevida de 5 anos: 69% versus 47% para nenhuma cirurgia), independentemente do estágio no diagnóstico 2) RT - foi associada a uma melhora de sobrevida geral de 3% em 5 e 15 anos 3) Cirurgia + RT - representa uma melhora significativa na sobrevida para pacientes com metástase e doença regional em comparação com apenas a cirurgia; <p>Análise Multivariada: o tipo não embrionário, local não favorável, sem cirurgia, idade ≥ 10 anos, ano de diagnóstico 1973–1978 e doença distante são preditores independentes de mortalidade.</p>	<p>Não foi observada diferença entre a histologia do tumor e raça, ou tratamento com cirurgia ou radioterapia.</p>

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a sobrevida geral dos pacientes pediátricos com RMS. Determinar quais variáveis clínico-patológicas, subtipos histológicos e os regimes de terapia antineoplásica empregados impactam significativamente o prognóstico dos pacientes.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Levantar informações epidemiológicas dos pacientes pediátricos que receberam o diagnóstico e realizaram tratamento para RMS, atendidos em um centro de referência no sul do Brasil;
- Avaliar possíveis fatores prognósticos em relação as características dos pacientes, as variáveis clínico-patológicas, os subtipos histológicos, o estadiamento do RMS e o tratamento antineoplásico realizado;
- Observar a progressão e o desfecho da doença, em relação sobrevida geral e a sobrevida livre de doença apresentada pelos pacientes pediátricos tratados.

3. ARTIGO CIENTÍFICO

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Rbdomiossarcoma é uma neoplasia rara, mas representa o sarcoma mais comum da infância. As informações existentes na literatura sobre o perfil dos pacientes acometidos e das características que são prognósticas advêm de estudos internacionais. É importante estudar as diferenças regionais, pois podem impactar no tratamento e prognóstico dos pacientes. A população analisada no presente estudo, apresenta características semelhantes aos achados de outros países da América do Norte, Europa e Ásia. Os dados demográficos apontam que a maioria dos pacientes eram do sexo masculino, raça branca, com idade <10 anos. O local mais acometido pelo RMS foi a região de CP e subtipo histológico mais comum foi o ERMS. Porém não há dados suficientes na literatura que apontem que a população acometida por RMS seja semelhante em todo o Brasil e na América Latina.

O principal achado do nosso estudo mostra que a SG e a SLD dos pacientes são influenciadas pela idade no momento do diagnóstico e a sua classificação de risco. A faixa etária ≥ 10 anos foi considerada fator de risco tanto para SG quanto para a SLD. A classificação de risco intermediária diminuiu a SG dos pacientes, enquanto pacientes de alto risco tiveram maiores chances de desenvolver recidivas tumorais, diminuindo a SLD. A recidiva da doença é considerada um fator de risco para a SG. Na coorte avaliada, o subtipo histológico e os tratamentos antineoplásicos não foram fatores independentes que possuem influência numa melhor sobrevida, com exceção da cirurgia que foi considerada fator de proteção pra a SG.

Por se tratar de uma neoplasia rara, o RMS continua sendo um desafio para as equipes multidisciplinares, desde o seu diagnóstico, até o manejo clínico e das sequelas pós-tratamento antineoplásico. Investigações futuras, em âmbito nacional, deverão incluir a análise das alterações moleculares, com o intuito de aprimorar o entendimento e monitoramento do seu padrão epidemiológico, para instaurar terapêuticas individuais que possam impactar diretamente na sobrevida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- AGARAM, N. P. Evolving classification of rhabdomyosarcoma. **Histopathology**, [s. l.], vol. 80, no. 1, p. 98–108, 2022. Available at: <https://doi.org/10.1111/his.14449>
- AGARAM, N. P. *et al.* Expanding the Spectrum of Intraosseous Rhabdomyosarcoma: Correlation between 2 Distinct Gene Fusions and Phenotype. **American Journal of Surgical Pathology**, [s. l.], vol. 43, no. 5, p. 695–702, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001227>
- ANDRÉ, N.; CARRÉ, M.; PASQUIER, E. **Metronomics: Towards personalized chemotherapy?**. [S. l.]: Nature Publishing Group, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.89>
- ARGANI, P. *et al.* Novel MEIS1-NCOA2 Gene Fusions Define a Distinct Primitive Spindle Cell Sarcoma of the Kidney. [s. l.], vol. 42, no. 11, p. 1562–1570, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001140.Novel>
- ARNDT, C. A. S. *et al.* Vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide compared with vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide alternating with vincristine, topotecan, and cyclophosphamide for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: Children's Oncology Group Study D9803. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], vol. 27, no. 31, p. 5182–5188, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.3768>
- BAKER, K. S. *et al.* Benefit of intensified therapy for patients with local or regional embryonal rhabdomyosarcoma: Results from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], vol. 18, no. 12, p. 2427–2434, 2000. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.12.2427>
- BARR, F. G. **Molecular genetics and pathogenesis of rhabdomyosarcoma**. [S. l.: s. n.], 1997. Available at: <https://doi.org/10.1097/00043426-199711000-00001>
- BENTZEN, S. M. *et al.* Biomarkers and Surrogate Endpoints for Normal-Tissue Effects of Radiation Therapy: The Importance of Dose–Volume Effects. **International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics**, [s. l.], vol. 76, no. 3, p. S145–S150, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.08.076>
- BENZ, K. *et al.* Prosthetic rehabilitation for a patient treated for embryonal rhabdomyosarcoma. **Journal of Prosthetic Dentistry**, [s. l.], vol. 120, no. 2, p. 299–302, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2017.10.016>
- BISOGNO, G. *et al.* Addition of dose-intensified doxorubicin to standard chemotherapy for rhabdomyosarcoma (EpSSG RMS 2005): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, [s. l.], vol. 19, no. 8, p. 1061–1071, 2018. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30337-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30337-1)
- BISOGNO, G. *et al.* Vinorelbine and continuous low-dose cyclophosphamide as maintenance chemotherapy in patients with high-risk rhabdomyosarcoma (RMS 2005): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, [s. l.], vol. 20, no. 11, p. 1566–1575, 2019a. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30617-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30617-5)
- BISOGNO, G. *et al.* Vinorelbine and continuous low-dose cyclophosphamide as

maintenance chemotherapy in patients with high-risk rhabdomyosarcoma (RMS 2005): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, [s. l.], vol. 20, no. 11, p. 1566–1575, 2019b. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30617-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30617-5)

CAMERON, A. L. *et al.* Tag edH1 The Impact of Radiation Therapy in Children and Adolescents With Metastatic Rhabdomyosarcoma Tag edEn. [s. l.], 2021. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.06.031>

CARROLL, S. J.; NODIT, L. **Spindle cell rhabdomyosarcoma: A brief diagnostic review and differential diagnosis**. [S. l.: s. n.], 2013. Available at: <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0465-RS>

CASANOVA, M. *et al.* Vinorelbine and low-dose cyclophosphamide in the treatment of pediatric sarcomas: Pilot study for the upcoming European rhabdomyosarcoma protocol. **Cancer**, [s. l.], vol. 101, no. 7, p. 1664–1671, 2004. Available at: <https://doi.org/10.1002/cncr.20544>

CASEY, D. L.; WOLDEN, S. L. Rhabdomyosarcoma of the Head and Neck: A Multimodal Approach. **Journal of Neurological Surgery, Part B: Skull Base**, [s. l.], vol. 79, no. 1, p. 58–64, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1617450>

CHILES, M. C. *et al.* **Sclerosing rhabdomyosarcomas in children and adolescents: A clinicopathologic review of 13 cases from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group and Children's Oncology Group**. [S. l.: s. n.], 2004. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10024-004-5058-x>

CÓRDOBA ROVIRA, S. M.; INAREJOS CLEMENTE, E. J. Rabdomiosarcoma infantil. **Radiologia**, [s. l.], vol. 58, no. 6, p. 481–490, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rx.2016.09.003>

CRIST, W. M. *et al.* Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV: Results for patients with nonmetastatic disease. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], vol. 19, no. 12, p. 3091–3102, 2001. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.12.3091>

CURRY, S. D.; JIANG, Z. Y.; JAIN, K. S. Population-based survival of pediatric rhabdomyosarcoma of the head and neck over four decades. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, [s. l.], vol. 142, no. August 2020, p. 110599, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110599>

CURTIS, A. E. *et al.* Local Control After Intensity-Modulated Radiotherapy for Head-and-Neck Rhabdomyosarcoma. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, [s. l.], vol. 73, no. 1, p. 173–177, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.03.029>

DOMBROWSKI, N. D. *et al.* Role of Surgery in Rhabdomyosarcoma of the Head and Neck in Children. **The Laryngoscope**, [s. l.], vol. 131, no. 3, p. E984–E992, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1002/lary.28785>

DZIUBA, I. *et al.* Rhabdomyosarcoma aetiology and pathogenesis. **Polish Journal of Pathology**, [s. l.], vol. 69, no. 1, p. 20–32, 2018.

EL KABABRI, M. *et al.* Metro-SMHOP 01: Metronomics combination with cyclophosphamide-etoposide and valproic acid for refractory and relapsing pediatric

malignancies. **Pediatric Blood and Cancer**, [s. l.], vol. 67, no. 9, p. 1–6, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1002/pbc.28508>

ESTILO, C. L. *et al.* Effects of therapy on dentofacial development in long-term survivors of head and neck rhabdomyosarcoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, [s. l.], vol. 25, no. 3, p. 215–222, 2003. Available at: <https://doi.org/10.1097/00043426-200303000-00007>

FERRARI, A. *et al.* VIVA (vinorelbine, ifosfamide, vincristine, actinomycin-D): A new regimen in the armamentarium of systemic therapy for high-risk rhabdomyosarcoma. **Pediatric Blood and Cancer**, [s. l.], vol. 67, no. 11, p. 1–4, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1002/pbc.28649>

FRELING, N. J. M. *et al.* **Imaging findings in craniofacial childhood rhabdomyosarcoma**. [S. l.: s. n.], 2010. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00247-010-1787-3>

GUPTA, S. *et al.* Paediatric cancer stage in population-based cancer registries: the Toronto consensus principles and guidelines. **The Lancet Oncology**, [s. l.], vol. 17, no. 4, p. e163–e172, 2016. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00539-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00539-2)

HAWKINS, D. S. *et al.* Addition of vincristine and irinotecan to vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide does not improve outcome for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: A report from the children’s oncology group. *In:* , 2018. **Journal of Clinical Oncology**. [S. l.: s. n.], 2018. p. 2770–2777. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.9694>

HEALY, J. N.; BORG, M. F. **Paediatric nasopharyngeal rhabdomyosarcoma: A case series and literature review**. [S. l.: s. n.], 2010. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1754-9485.2010.02187.x>

HONG, C. H. L. *et al.* **A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy**. [S. l.: s. n.], 2010. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0873-2>

HOOGEVEEN, R. C. *et al.* **An overview of radiological manifestations of acquired dental developmental disturbances in paediatric head and neck cancer survivors**. [S. l.: s. n.], 2020. Available at: <https://doi.org/10.1259/dmfr.20190275>

HOSTEIN, I. *et al.* Rhabdomyosarcoma: Value of myogenin expression analysis and molecular testing in diagnosing the alveolar subtype: An analysis of 109 paraffin-embedded specimens. **Cancer**, [s. l.], vol. 101, no. 12, p. 2817–2824, 2004. Available at: <https://doi.org/10.1002/cncr.20711>

JANARDAN, S. K.; EFFINGER, K. E. **Late Effects in Survivors of Neonatal Cancer**. [S. l.]: Elsevier Inc, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2020.11.009>

KASTE, S. C. *et al.* Impact of radiation and chemotherapy on risk of dental abnormalities: A report from the childhood cancer survivor study. **Cancer**, [s. l.], vol. 115, no. 24, p. 5817–5827, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1002/cncr.24670>

KERBEL, R. S.; KAMEN, B. A. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. **Nature Reviews Cancer**, [s. l.], vol. 4, no. 6, p. 423–436, 2004.

Available at: <https://doi.org/10.1038/nrc1369>

KLEMENT, G. *et al.* Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. **Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], vol. 105, no. 8, p. R15–R24, 2000. Available at: <https://doi.org/10.1172/JCI8829>

KOHASHI, K. *et al.* Alterations of RB1 gene in embryonal and alveolar rhabdomyosarcoma: Special reference to utility of pRB immunoreactivity in differential diagnosis of rhabdomyosarcoma subtype. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, [s. l.], vol. 134, no. 10, p. 1097–1103, 2008. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00432-008-0385-3>

KOHASHI, K.; KINOSHITA, I.; ODA, Y. Soft Tissue Special Issue: Skeletal Muscle Tumors: A Clinicopathological Review. **Head and Neck Pathology**, [s. l.], vol. 14, no. 1, p. 12–20, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12105-019-01113-2>

KOZAK, K. R. *et al.* A Dosimetric Comparison of Proton and Intensity-Modulated Photon Radiotherapy for Pediatric Parameningeal Rhabdomyosarcomas. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, [s. l.], vol. 74, no. 1, p. 179–186, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.06.1942>

KÜPELI, S. *et al.* Treatment Results of 84 Patients With Nasopharyngeal Carcinoma in Childhood. **Pediatric blood & cancer**, [s. l.], vol. 50, no. 5, p. 454–458, 2006. Available at: <https://doi.org/10.1002/pbc.20433>

LEONCINI, E. *et al.* Adult height and head and neck cancer: A pooled analysis within the INHANCE Consortium. **Head and Neck**, [s. l.], vol. 36, no. 10, p. 1391, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1002/HED>

LIN, C. *et al.* Effect of Radiotherapy Techniques (IMRT vs. 3D-CRT) on Outcome in Patients With Intermediate-Risk Rhabdomyosarcoma Enrolled in COG D9803—A Report From the Children’s Oncology Group. **International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics**, [s. l.], vol. 82, no. 5, p. 1764–1770, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.01.036>

LIUZZI, J. F. *et al.* Soft-Tissue sarcomas in the head and neck: 25 years of experience. *In: , 2017. ecancermedicalseience*. [S. l.: s. n.], 2017. p. 1–10. Available at: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2017.740>

LOBE, T. E. *et al.* Neonatal rhabdomyosarcoma: The IRS experience. **Journal of Pediatric Surgery**, [s. l.], vol. 29, no. 8, p. 1167–1170, 1994. Available at: [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(94\)90302-6](https://doi.org/10.1016/0022-3468(94)90302-6)

MARKIZ, S. N. *et al.* Rhabdomyosarcoma in children: Retrospective analysis from a single tertiary care center in Saudi Arabia. **Cancer Reports**, [s. l.], no. June 2022, p. 1–11, 2022. Available at: <https://doi.org/10.1002/cnr2.1683>

MCDONALD, M. W. *et al.* Intensity-Modulated Radiotherapy With Use of Cone-Down Boost for Pediatric Head-and-Neck Rhabdomyosarcoma. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, [s. l.], vol. 72, no. 3, p. 884–891, 2008. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.01.058>

MCEVOY, M. T. *et al.* Pediatric rhabdomyosarcoma incidence and survival in the

United States: An assessment of 5656 cases, 2001–2017. **Cancer Medicine**, [s. l.], no. April, p. 1–13, 2022. Available at: <https://doi.org/10.1002/cam4.5211>

NEVILLE, B. W. *et al.* **Patologia Oral e Maxilofacial**. [S. l.]: Elsevier, 2009.

OBERLIN, O. *et al.* Randomized comparison of intensified six-drug versus standard three-drug chemotherapy for high-risk nonmetastatic rhabdomyosarcoma and other chemotherapy-sensitive childhood soft tissue sarcomas: Long-term results from the International Society of Pediatr. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], vol. 30, no. 20, p. 2457–2465, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.3287>

OF, C.; IN, C.; RAT, T. H. E. 32, 208. [s. l.], p. 208–218, 1975.

OGNJANOVIC, S. *et al.* Trends in Childhood RMS Incidence and Survival in the US. **Cancer**, [s. l.], vol. 115, no. 18, p. 4218–4226, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1002/cncr.24465>.Trends

OLSSON, I. T. *et al.* Neurocognitive and psychosocial outcomes in adult survivors of childhood soft-tissue sarcoma: A report from the St. Jude Lifetime Cohort. **Cancer**, [s. l.], vol. 126, no. 7, p. 1576–1584, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1002/cncr.32694>

PAPPO, A. S. *et al.* Biology and therapy of pediatric rhabdomyosarcoma. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], vol. 13, no. 8, p. 2123–2139, 1995. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.8.2123>

PARK, M. *et al.* Clinical characteristics and long-term outcomes of rhabdomyosarcoma in Korean children, adolescents and young adults: a single-center experience. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, [s. l.], 2022. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04192-x>

PEARSON, A. D. *et al.* **10-year report on the European Paediatric Regulation and its impact on new drugs for children's cancers**. [S. l.: s. n.], 2018. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30105-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30105-0)

PEREZ, E. A. *et al.* Rhabdomyosarcoma in children: A SEER population based study. **Journal of Surgical Research**, [s. l.], vol. 170, no. 2, p. e243–e251, 2011a. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.03.001>

RADZIKOWSKA, J. *et al.* Review Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. **Współczesna Onkologia**, [s. l.], vol. 2, no. 2, p. 98–107, 2015. Available at: <https://doi.org/10.5114/wo.2015.49158>

RANEY, R. B. *et al.* Treatment of children and adolescents with localized parameningeal sarcoma: Experience of the intergroup rhabdomyosarcoma study group protocols IRS-II through-IV, 1978-1997. **Medical and Pediatric Oncology**, [s. l.], vol. 38, no. 1, p. 22–32, 2002. Available at: <https://doi.org/10.1002/mpo.1259>

REES, H. D. *et al.* Clinical characteristics and outcomes of infants compared with children diagnosed with rhabdomyosarcoma: Analysis of surveillance, epidemiology and end results data from 2000 to 2016. **Cancer Reports**, [s. l.], vol. 5, no. 5, p. 1–8, 2022. Available at: <https://doi.org/10.1002/cnr2.1503>

ROOPER, L. M.; BISHOP, J. A.; WESTRA, W. H. INSM1 is a Sensitive and Specific

Marker of Neuroendocrine Differentiation in Head and Neck Tumors. **American Journal of Surgical Pathology**, [s. l.], vol. 42, no. 5, p. 665–671, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001037>

RUDZINSKI, E. R. *et al.* Dense pattern of embryonal rhabdomyosarcoma, a lesion easily confused with alveolar rhabdomyosarcoma: A report from the soft tissue sarcoma committee of the children's oncology group. **American Journal of Clinical Pathology**, [s. l.], vol. 140, no. 1, p. 82–90, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1309/AJCPA1WN7ARPCMKQ>

RUIZ-MESA, C. *et al.* **Rhabdomyosarcoma in Adults: New Perspectives on Therapy**. [S. l.: s. n.], 2015. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11864-015-0342-8>

SKAPEK, S. X. *et al.* Rhabdomyosarcoma. **Nature Reviews Disease Primers**, [s. l.], vol. 5, no. 1, p. 1, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0051-2>

SORENSEN, P. H. B. *et al.* PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: A report from the Children's Oncology Group. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], vol. 20, no. 11, p. 2672–2679, 2002. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.03.137>

STENE, T.; KOPPANG, H. S. The effect of vincristine on dentinogenesis in the rat incisor. **European Journal of Oral Sciences**, [s. l.], vol. 84, no. 5, p. 342–344, 1976. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1976.tb00500.x>

SUITA, S. *et al.* Clinical characteristics and the prognosis of rhabdomyosarcoma - A report from the Study Group for Pediatric Solid Malignant Tumors in the Kyushu Area, Japan. **European Journal of Pediatric Surgery**, [s. l.], vol. 15, no. 6, p. 409–413, 2005. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-2005-872927>

TARNOWSKI, M. *et al.* Molecular mechanisms regulating metastasis of cancer cells with special emphasis on rhabdomyosarcoma. **Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej**, [s. l.], vol. 68, p. 258–270, 2014. Available at: <https://doi.org/10.5604/17322693.1093219>

TRAORE, F. *et al.* Preliminary evaluation of children treated with metronomic chemotherapy and valproic acid in a low-income country: Metro-Mali-02. **Indian Journal of Cancer**, [s. l.], vol. 50, no. 3, p. 250–253, 2013. Available at: <https://doi.org/10.4103/0019-509X.118741>

VILLANI, A. *et al.* Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: A prospective observational study. **The Lancet Oncology**, [s. l.], vol. 12, no. 6, p. 559–567, 2011. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70119-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70119-X)

WEIGEL, B. J. *et al.* Intensive multiagent therapy, including dose-compressed cycles of ifosfamide/etoposide and vincristine/doxorubicin/cyclophosphamide, irinotecan, and radiation, in patients with high-risk rhabdomyosarcoma: A report from the children's oncology group. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], vol. 34, no. 2, p. 117–122, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.4048>

WOLDEN, S. L. *et al.* Intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck rhabdomyosarcoma. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, [s. l.], vol. 61, no. 5, p. 1432–1438, 2005. Available at:

<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.08.005>

WU, J. *et al.* Prognostic factors of pediatric pelvic and genitourinary rhabdomyosarcoma: An analysis based on SEER database. **Frontiers in Oncology**, [*s. l.*], vol. 12, no. September, p. 1–12, 2022. Available at: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.992738>

YECHIELI, R. L. *et al.* Rhabdomyosarcoma. **Pediatric Blood and Cancer**, [*s. l.*], vol. 68, no. S2, p. 1–8, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1002/pbc.28254>

ZHANG, Y. *et al.* Prognostic factors in children with head and neck rhabdomyosarcoma: A 12-year retrospective study. **Brain and Behavior**, [*s. l.*], vol. 10, no. 8, p. 1–7, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1002/brb3.1697>

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – ADULTOS

Nº do projeto GPPG

CAAE

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar o impacto de diferentes fatores na sobrevida de pacientes pediátricos acometidos por Rbdomiossarcoma na região de cabeça e pescoço, assim como avaliar o efeito do (s) Tratamento realizado para essa doença no desenvolvimento craniofacial e saúde oral. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Instituto do Câncer Infantil e Centro de Pesquisa Experimental do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos são os seguintes: responder a questionários sobre saúde da boca e sociodemográficos. Serão realizados exames clínicos e radiográficos da boca e de imagem do rosto. Estas avaliações serão realizadas na Faculdade de Odontologia da UFRGS ou no Instituto do Câncer Infantil e terá em torno de uma hora. Além disso, informações sobre o histórico e exames referentes ao tumor que o participante teve serão obtidas a partir do prontuário do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são aqueles decorrentes à realização de uma radiografia (onde há exposição à radiação) e de um exame odontológico comum. Serão utilizados materiais descartáveis e esterilizados, portanto, sem riscos adicionais. Outro possível desconforto é tempo necessário para responder aos questionários.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são o acesso ao diagnóstico e monitoramento de qualquer condição bucal relacionada ao tratamento do rbdomiossarcoma. Além disso, tem como benefício indireto o conhecimento adquirido com este estudo que poderá contribuir para melhor entender, tratar e prevenir as doenças da boca e condições craniofaciais associadas a esta doença, podendo beneficiar futuros pacientes. Caso seja identificada alteração em algum destes exames realizados na pesquisa, você será encaminhado para atendimento adequado.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desisti de participar e retirar seu consentimento após a assinatura desse Termo, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e não haverá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Você será ressarcido quanto aos custos de deslocamento gerados pela sua participação na pesquisa.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Fernanda Visioli, pelo telefone 51 981378940, com a pesquisadora Deisi Maglia, pelo telefone 51 997155309 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFRGS, localizado na Av. Paulo Gama, 110 - Sala 311 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro, pelo telefone 51 3308.3738 e email etica@propesq.ufrgs.br; ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, localizado na Av. Protásio Alves, 211 - Portão 4 - 5º andar do bloco C - Rio branco - Porto Alegre/RS, de segunda-feira a sexta-feira das 8h às 17h, ou por email (etica@propesq.ufrgs.br / cep@hcpa.edu.br) e pelo telefone (51) 33596246. O CEP é constituído por um grupo de profissionais de diversas áreas, com conhecimentos científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada da pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e seu responsável e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa:

Assinatura (se aplicável)

Nome do responsável

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____