SIMA ESTHER FERMAN

**Análise de sobrevida de pacientes pediátricos
portadores de rabdomiossarcoma:**

18 anos de experiência do Instituto Nacional de Câncer – RJ

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Medicina

Área de concentração: Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Vicente Odone Filho

São Paulo
2005

Aos meus filhos Marcelo e Bruno,
que são para mim fonte inesgotável de amor,
inspiração e admiração.

Ao Dório,
cuja paciência, compreensão e sugestões
foram muito importantes no desenvolvimento
desta pesquisa.

Aos meus pais,
pelo exemplo de integridade, dedicação e
compaixão.

Aos pequenos pacientes e aos seus pais,
para que este trabalho possa contribuir para
um futuro melhor.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor-doutor *Vicente Odone Filho*, grande amigo e fonte permanente de estímulo para mim, por sua elevada competência técnica e dedicação exemplar aos pacientes.

Ao Professor *Israel Bendit*, minha admiração e respeito.

Ao Professor-doutor *Marcelo Gerardin Poirot Land*, pela excelência das sugestões e pelo tempo reservado para me auxiliar.

A *Joel Gomes da Silva*, incansável no atendimento às inúmeras solicitações.

À Professora *Maria do Rosário Dias Oliveira Latorre*, pela inestimável colaboração técnica;

Ao Departamento de Pediatria da FMUSP, em especial ao Professor-doutor *Flavio Adolfo Costa Vaz*, pela oportunidade de participar do programa de Pós-Graduação e desenvolver esta pesquisa;

Às Professoras *Thelma Suely Okay* e *Vera Lucia Jornada Krebs* e aos funcionários da pós-graduação do Departamento de Pediatria da FMUSP, pela presteza e dedicação.

Aos médicos, assistentes, residentes, pós-graduandos e funcionários da Oncologia Pediátrica do Departamento de Pediatria do Instituto da Criança e do Instituto de Tratamento do Câncer Infantil da USP, que me acolheram carinhosamente.

Aos médicos *Paulo Antonio Faria*, *Sérgio Romano*, *Andréia Soares* e *Therezinha C. Fonseca de Sá*; às biólogas *Luciana* e *Adriana*, e a *Alessandra*, da Divisão de Patologia do INCA, que me proporcionaram bons momentos de convivência no planejamento e na elaboração do trabalho e me sensibilizaram pela eficiência, disponibilidade e pelo entusiasmo.

Às assistentes sociais do Serviço Social do Hospital de Câncer I/INCA: *Maria do Carmo Sampaio*, pelas preciosas informações registradas nos prontuários, e *Simone Monteiro Dias*, que deu continuidade a essa tarefa e, por acréscimo, foi decisiva na busca ativa dos pacientes.

Aos funcionários do Núcleo de Arquivo Médico do Hospital de Câncer I/INCA, em especial ao Sr. *Idálio Espinheira*, pela eficiência e presteza na identificação e coleta dos prontuários.

Aos funcionários da Biblioteca do Hospital de Câncer I/INCA, em especial ao Sr. *Edvaldo do Carmo Franco*, pela eficiência e solicitude no levantamento bibliográfico.

Às Doutoradas *Rita Byington* e *Kadma Carriço*, da Direção do Hospital de Câncer I/INCA, pelo apoio e pela compreensão constantes.

A *Avelino, Ana Alves, Ana Rodrigues, Cristina, Karla, Leila, Lilian, Maria Beatriz, Rosângela, Rosylene, Sandra e Simone*, da Seção de Oncologia Pediátrica do Hospital de Câncer I/INCA, sempre prontos a colaborar.

Aos demais integrantes da Seção de Oncologia Pediátrica do Hospital de Câncer I/INCA, médicos, pós-graduandos, enfermeiros, funcionários, professoras, enfim, toda a equipe, cuja atuação tem sido fundamental no atendimento das necessidades dos pacientes e de seus familiares.

A *Alice Rosa, Arissa, Beatriz, Edla, Daniel, Florinda, Frida, Gina, Nathália* e o meu sobrinho *Daniel* e a *Marianna e Clarissa*, que de alguma forma participaram deste trabalho.

A *Maria Beatriz Leite Piau*, incansável nas múltiplas tarefas a que se dedicou para me ajudar.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de siglas

Lista de símbolos

Lista de figuras

Lista de gráficos

Lista de tabelas

Lista de quadros

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	4
2.1	Histórico.....	5
2.2	Fatores prognósticos	7
2.2.1	Variáveis relacionadas ao paciente	8
2.2.2	Variáveis relacionadas à doença.....	12
2.2.3	Imunoistoquímica: expressão de miogenina e <i>MyoD1</i> em RMS pediátrico	16
2.2.4	Biologia molecular	19
2.2.5	Variáveis relacionadas ao tratamento	21
2.2.6	Condição socioeconômica e suporte social/hospitalar	23
3	HIPÓTESE.....	24
4	OBJETIVOS.....	26
5	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	28
5.1	Desenho do estudo	29
5.2	Local do estudo	29

5.3 Casuística.....	29
5.3.1 Critérios de inclusão	29
5.3.2 Critérios de exclusão	30
5.4 Metodologia	30
5.4.1 Rotina do serviço	30
5.4.1.1 Avaliação Inicial	30
5.4.1.2 Diagnóstico e estadiamento	31
5.4.1.3 Esquemas terapêuticos utilizados	34
5.4.2 Avaliação da diferenciação miogênica através da expressão de antígenos	36
5.5 Variáveis do estudo	37
5.6 Definições de resposta ao tratamento	38
5.7 Correlação clínica	39
5.8 Análise estatística	39
5.9 Aspectos éticos envolvidos	40
6 RESULTADOS	41
6.1 Caracterização da amostra	42
6.1.1 Características sociodemográficas	42
6.1.2 Condições socioeconômicas	43
6.1.3 Características clínicas	44
6.1.4 Características da doença	47
6.1.5 Morbidade ao diagnóstico	52
6.2 Estudo imunoistoquímico	52
6.3 Características do tratamento	59
6.4 Seguimento	59
6.5 Probabilidade de sobrevida acumulada utilizando o método de Kaplan- Meier (KM)	62
6.6 Análise dos fatores prognósticos (SG)	70
6.7 Probabilidade acumulada de sobrevida livre de eventos (SLE) segundo o método de Kaplan-Meier (KM)	72
6.8 Análise de fatores prognósticos (SLE)	85
6.9 Probabilidade acumulada de sobrevida livre de eventos (SLE) segundo o método de Kaplan-Meier (KM) – pacientes sem doença metastática	87
6.10 Análise de fatores prognósticos (SLE não-metastático)	93
7 DISCUSSÃO	96
8 CONCLUSÕES	108
9 REFERÊNCIAS	112
APÊNDICE	

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTD	Actinomicina-D
CDDP	Cisplatina
CP	Cabeça e pescoço
CTX	Ciclofosfamida
DAB	Diaminobenzidina
Desf.	Desfavorável
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Doença em progressão
E	Estádio
et al.	e outros
EUA	Estados Unidos da América
F	Feminino
Fav.	Favorável
FISH	Hibridização <i>in situ</i> por fluorescência
GC	Grupo clínico
GU não-BP	Geniturinário não-bexiga e próstata
GU-BP	Geniturinário bexiga e próstata
HD	Histologia desfavorável
HF	Histologia favorável
HR	Razão de risco
HRaj	Razão de risco ajustada
IC	Intervalo de confiança
IFO	Ifosfamida
IGF	Fator de crescimento de insulina
ITU	Infecção do trato urinário
LLA	Leucemia linfóide aguda
LMA	Leucemia mielóide aguda
M	Masculino
m	Meses
M0	Ausência de metástase

M1	Presença de metástase
Macro	Macroscópico
Micro	Microscópico
MO	Medula óssea
nº	Número
NR	Não-resposta
PMN	Parameningeo
Ptes	Pacientes
qq	Qualquer
RA	Recuperação antigênica
RM	Ressonância magnética
RMS	Rabdomiossarcoma
RMSa	Rabdomiossarcoma alveolar
RMSe	Rabdomiossarcoma embrionário
RNA	Ácido ribonucleico
RT	Radioterapia
RT-PCR	Reação em cadeia de polimerase, transcriptase reversa
RXT	Radioterapia
SG	Sobrevida global
SLE	Sobrevida livre de eventos
Sm	Salário mínimo
SNC	Sistema nervoso central
SPSS	Statistical Package for Social Sciences programa estatístico
T1	Ausência de invasividade
T2	Invasividade
TBS	Tris Buffered Solution
TC	Tomografia computadorizada
TNM	Tumor, linfonodo e metástase
VA	Vincristina e actinomicina
VAC	Vincristina, actinomicina e ciclofosfamida
VADRIC	Vincristina-ariablastina-ciclofosfamida
VCR	Vincristina
VIE	Vincristina-ifosfamida-etoposide
VP16	Etoposide

LISTA DE SIGLAS

FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IRS	Grupo de Estudo Intergrupo para Rabdomiossarcoma
KM	Método de Kaplan-Meier para análise de sobrevida
MMT	Estudo de Tumor Mesenquimal Maligno da Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica (SIOP)
OMS	Organização Mundial de Saúde
SIOP	Société Internationale d' Oncologie Pédiatrique

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Percentual
+	Mais
<	Menor
=	Igual
>	Maior
±	Mais ou menos
≥	Maior ou igual
≤	Menor ou igual
µm	Milimicra
1º	Primeiro
2º	Segundo
cm	Centímetro
g/m ²	Grama por metro quadrado
Gy	Gray (unidade de dose de radioterapia)
kg	Quilograma
km	Quilômetro
m ²	Metro quadrado

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Histograma da distribuição da frequência de idade	42
Figura 2.	RMS embrionário	55
Figura 3.	RMS alveolar clássico.....	56
Figura 4.	RMS alveolar sólido	57
Figura 5.	RMS anaplásico.....	58

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Porcentagem de pacientes segundo o desfecho e o período.....	61
Gráfico 2. Probabilidade de sobrevida acumulada global	62
Gráfico 3. Probabilidade de sobrevida acumulada livre de eventos.....	72
Gráfico 4. Probabilidade de sobrevida acumulada livre de eventos em 60 meses X localização do tumor	73
Gráfico 5. Probabilidade de sobrevida acumulada livre de eventos em 60 meses X tamanho do tumor	74
Gráfico 6. Probabilidade de sobrevida acumulada livre de eventos em 60 meses X linfonodo regional.....	75
Gráfico 7. Probabilidade de sobrevida acumulada livre de eventos em 60 meses X estágio clínico	76
Gráfico 8. Probabilidade de sobrevida acumulada livre de eventos em 60 meses X grupo clínico.....	77
Gráfico 9. Probabilidade de sobrevida acumulada livre de eventos em 60 meses X classificação de risco	77
Gráfico 10. Probabilidade de sobrevida acumulada livre de eventos em 60 meses X metástases.....	78
Gráfico 11. Probabilidade de sobrevida acumulada livre de eventos em 60 meses X histologia.....	79
Gráfico 12. Probabilidade de sobrevida acumulada livre de eventos em pacientes sem doença metastática.....	87
Gráfico 13. Probabilidade de sobrevida acumulada livre de eventos em 60 meses X percentil IMC em doença não-metastática	95
Gráfico 14. Probabilidade de sobrevida acumulada livre de eventos em 60 meses X tamanho do tumor em doença não-metastática	95

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Número e porcentagem de pacientes segundo as características demográficas	43
Tabela 2.	Número e porcentagem de pacientes segundo a procedência	43
Tabela 3.	Número e porcentagem de pacientes segundo a distância do centro de tratamento.....	44
Tabela 4.	Número e porcentagem de pacientes segundo a renda mensal familiar <i>per capita</i> (Sm) e o saneamento básico.....	44
Tabela 5.	Número e porcentagem de pacientes segundo o tempo do início dos sintomas até a matrícula (dias).....	45
Tabela 6.	Número e porcentagem de pacientes segundo as manifestações clínicas e local do tumor	46
Tabela 7.	Número e porcentagem de pacientes segundo o percentil do IMC..	47
Tabela 8.	Número e porcentagem de pacientes segundo as características de apresentação de RMS	48
Tabela 9.	Número e porcentagem de pacientes segundo estadiamento, grupo clínico e caracterização de risco.....	49
Tabela 10.	Número e porcentagem de pacientes segundo a caracterização das metástases.....	50
Tabela 11.	Tempo sintomas metastáticos X não-metastáticos	50
Tabela 12.	Número e porcentagem de pacientes segundo algumas características demográficas, clínicas e presença de metástase ao diagnóstico.....	51
Tabela 13.	Número e porcentagem de pacientes segundo morbidade ao diagnóstico e grupo clínico	52
Tabela 14.	Número e porcentagem de pacientes segundo a positividade de miogenina	53
Tabela 15.	Número e porcentagem de pacientes segundo o subtipo histológico e a porcentagem de miogenina	54
Tabela 16.	Número e porcentagem segundo causas de não-radioterapia.....	59
Tabela 17.	Número e porcentagem de pacientes segundo o desfecho	60

Tabela 18. Número e porcentagem de pacientes segundo o desfecho e o período de tratamento.....	61
Tabela 19. Probabilidade de sobrevida acumulada segundo as características demográficas	65
Tabela 20. Probabilidade de sobrevida acumulada segundo as características socioeconômicas	65
Tabela 21. Probabilidade de sobrevida acumulada segundo as características clínicas	66
Tabela 22. Probabilidade de sobrevida acumulada segundo as características da doença	67
Tabela 23. Probabilidade de sobrevida acumulada segundo estadiamento/histologia	68
Tabela 24. Probabilidade de sobrevida acumulada segundo as características do tratamento.....	69
Tabela 25. Análise de regressão múltipla segundo o modelo de Cox (SG)	70
Tabela 26. Probabilidade de sobrevida livre de eventos segundo as características demográficas	80
Tabela 27. Probabilidade de sobrevida livre de eventos segundo as características socioeconômicas	80
Tabela 28. Probabilidade de sobrevida livre de eventos segundo as características clínicas.....	81
Tabela 29. Probabilidade de sobrevida livre de eventos segundo as características da doença	82
Tabela 30. Probabilidade de sobrevida livre de eventos segundo estadiamento/histologia	83
Tabela 31. Probabilidade de sobrevida livre de eventos segundo as características do tratamento.....	84
Tabela 32. Análise de regressão múltipla segundo o modelo de Cox (SLE).....	86
Tabela 33. Probabilidade de sobrevida livre de eventos segundo as características demográficas – RMS não-metastático.....	89
Tabela 34. Probabilidade de sobrevida livre de eventos segundo as características socioeconômicas – RMS não-metastático.....	90
Tabela 35. Probabilidade de sobrevida livre de eventos segundo as características clínicas – RMS não-metastático	90
Tabela 36. Probabilidade de sobrevida livre de eventos segundo as características da doença – RMS não-metastático	91
Tabela 37. Probabilidade de sobrevida livre de eventos segundo estadiamento/histologia – RMS não-metastático.....	92

Tabela 38. Probabilidade de sobrevida livre de eventos segundo as características do tratamento – RMS não-metastático	92
Tabela 39. Análise de regressão múltipla segundo o modelo de Cox SLE não-metastático.....	94
Tabela 40. Características de RMS metastático no INCA e em estudos internacionais.....	106
Tabela 41. Tamanho do tumor e sobrevida livre de eventos nos pacientes sem doença metastática	107

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Sistema de estadiamento de grupos clínicos empregado pelo Grupo de Estudo Intergrupo para Rabdomiossarcoma (IRS).....	32
Quadro 2. Estadiamento TNM para RMS, modificado pelo IRS.....	33
Quadro 3. Definição de categorias de risco.....	34
Quadro 4. Anticorpos primários com as respectivas diluições	36

RESUMO

Ferman SE. *Análise de sobrevida de pacientes pediátricos portadores de rabdomiossarcoma: 18 anos de experiência do Instituto Nacional de Câncer – RJ* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 123p.

INTRODUÇÃO: Rabdomiossarcoma (RMS) representa o sarcoma de partes moles mais freqüente da infância, havendo poucas informações a seu respeito em países em desenvolvimento. **OBJETIVOS:** Estudar o perfil demográfico, social, clínico, biológico e patológico de pacientes portadores de rabdomiossarcoma tratados em uma instituição brasileira. Estimar a probabilidade acumulada de sobrevida global (SG) e de sobrevida livre de eventos (SLE) em 60 meses, assim como identificar fatores prognósticos. **CASUÍSTICA E MÉTODOS:** Foram analisados retrospectivamente 163 pacientes, no período de 1986 a 2004, que receberam tratamento multimodal seguindo orientações do protocolo Intergrupo para RMS III e IV. O estudo do percentual de positividade nuclear da miogenina foi realizado em 85 casos. **RESULTADOS:** As localizações da doença mais freqüentes foram cabeça e pescoço em 73 (44,7%), extremidade em 28 (17,2%), trato genitourinário em 25 (15,3%) e retroperitônio em 14 (8,6%) pacientes. O subtipo histológico foi embrionário em 99 (60,75%) pacientes e alveolar/sarcoma indiferenciado em 65 (38,7%). Foi observada positividade nuclear da imunoistoquímica com miogenina (> 75% das células) em 80% dos casos com RMS alveolar. O tamanho tumoral foi > 5 cm em 89%, com invasividade (T2) em 80,4% e comprometimento de linfonodos regionais em 45 (27,6%) pacientes. A maioria dos pacientes encontrava-se nos grupos clínicos III (49,1%) e IV (39,3%). O estado nutricional foi avaliado com o percentil do índice de massa corporal (IMC), sendo encontrado baixo peso (< 10º percentil) em 49 (30%) pacientes. Com tempo mediano de seguimento de 32 meses, as probabilidades acumuladas de SG e SLE para o grupo todo foram 48,6% e 42,2%, respectivamente. Nos pacientes com GC I + II a SLE foi de 73,3%; naqueles com GC III foi 57,5% e nos com GC IV foi 14,9% ($p = 0,001$). Na análise univariada, a SG em 60 meses foi influenciada negativamente por idade < 1 ano e ≥ 10 anos, cor da pele preta, doença metastática (GC IV), um ou dois e mais sítios de metástases, local do tumor primário em extremidade, linfonodo N1 ou NX, invasividade e subtipo histológico alveolar. Na análise multivariada, foram fatores prognósticos

independentes para SG: idade < 1 ano ($p = 0,022$) e ≥ 10 anos ($p = 0,069$), um ou dois e mais sítios de metástase ($p < 0,001$) e percentil do IMC ≤ 10 ($p = 0,027$); para SLE, IMC $\leq 10^{\circ}$ percentil ($p = 0,036$) e presença de linfondo regional N1 e NX ($p < 0,001$); para SLE nos pacientes sem metástases, IMC $\leq 10^{\circ}$ percentil ($p = 0,003$) e presença de linfondo regional N1 ($p = 0,003$) e NX ($p = 0,002$). O tamanho tumoral, apesar de não ter entrado no modelo multivariado, foi um dos fatores prognósticos mais importantes. O estudo da positividade da miogenina não teve significado prognóstico. CONCLUSÕES: Esses resultados sugerem que além das características da doença, fatores nutricionais e socioeconômicos devem ser considerados no planejamento do tratamento e na análise de fatores prognósticos. Doença metastática está associada a prognóstico reservado. Investir no diagnóstico precoce é fundamental.

Descritores: 1. RABDOMIOSSARCOMA; 2. CRIANÇA; 3. PROGNÓSTICO; 4. ESTADIAMENTO DE NEOPLASIAS.

SUMMARY

Ferman SE. *Survival analysis in pediatric patients with rhabdomyosarcoma: 18-year experience at the National Cancer Institute – RJ* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2005. 123p.

INTRODUCTION: Rhabdomyosarcoma (RMS) represents the most frequent soft tissue tumor in childhood. There are few reports on this disease in developing countries. **PURPOSE:** To analyze demographic, socio-economic, clinical, biological and pathological variables at a Brazilian institution. To estimate overall survival (OS) and event-free survival (EFS) in 60 months and identify prognostic factors. **CASUISTICS AND METHODS:** One hundred and sixty-three patients with rhabdomyosarcoma who had received multimodal treatment according to Intergroup protocols for rhabdomyosarcoma – IRS III and IV – were retrospectively analyzed from 1986 to 2004. The nutritional status was evaluated with the body mass index (BMI) percentile and less than 10 was considered low weight. Immunohistochemistry with myogenin was performed in 85 patients for the percentage of nuclear positivity. **RESULTS:** The frequent primary sites in patients were head and neck in 73 (44.7%), extremity in 28 (17.2%), genitourinary tract in 25 (15.3%) and retroperitoneum in 14 (8.6%). The histological subtype was embryonal in 99 (60.75%) and alveolar in 65 (38.7%) patients. Nuclear positivity for myogenin (> 75%), was observed in 80% of alveolar RMS patients. Tumor size > 5 cm was seen in 89%, invasivity (T2) in 80.4% and regional lymph node involvement in 45 (27.6%) patients. Most patients were in clinical groups (CG) III (49.1%) and IV (39.3%). The BMI was below the 10th percentile in 49 (30%) patients. With a median follow-up of 32 months, estimated OS and EFS for the whole group were 48.6% and 42.2%, respectively. The EFS for patients in CG I + II, III and IV was 73.3%, 57.5% and 14.9%, respectively ($p = 0.001$). Univariate analysis showed that OS in 60 months was adversely influenced by age < 1 year and ≥ 10 year, black skin, metastatic disease, one or two and more metastatic sites, extremity as primary site, lymph node N1 or NX, invasivity, and histological subtype alveolar. Multivariate analysis showed that independent prognostic factors for OS were age < 1 year ($p = 0.022$) and ≥ 10 years ($p = 0.069$), one or two and more metastatic sites ($p < 0.001$), BMI percentile ≤ 10 ($p = 0.027$); independent prognostic factors for EFS were BMI < 10th percentile ($p = 0.036$) and the presence of regional lymph node N1 e NX ($p < 0.001$); for EFS in

non-metastatic patients, BMI < 10th percentile ($p = 0.003$) and the presence of regional lymph nodes N1 ($p = 0.003$) and NX ($p = 0.002$). Tumor size was one of the most important factors, although not selected for the multivariate model. The positivity of myogenin had no prognostic significance. CONCLUSIONS: The results of this study suggest that besides disease characteristics, nutritional and socio-economic factors should be considered in planning treatment and in the analysis of prognostic factors. Metastatic disease is associated with bad prognosis. All efforts should be taken to provide early diagnosis.

Descriptors: 1. RHABDOMYOSARCOMA; 2. CHILD; 3. PROGNOSIS; 4. NEOPLASM STAGING.

1 INTRODUÇÃO

O rabdomiossarcoma (RMS) é o tumor de tecidos moles mais comum da infância. Origina-se do músculo esquelético e corresponde a 50% dos casos de sarcoma que ocorrem em crianças. Esse tumor pode ocorrer em qualquer parte do corpo, inclusive em sítios onde o músculo estriado não é normalmente presente (Malogallowkin et al., 1994). Representa 3,5% dos cânceres em crianças entre 0 e 14 anos de idade e 2% dos casos em adolescentes e adultos jovens na faixa etária de 15 a 19 anos. A incidência anual nos EUA em crianças abaixo de 15 anos de idade é aproximadamente 4 a 7/milhão (cerca de 250 casos anualmente) (Pappo et al., 1995; Pappo et al., 1997; Arndt et al., 1999). Na era pré-quimioterapia, a alta taxa de metástase (65% a 80%) mantinha-se uniforme, mesmo após medidas de controle local exclusivas (Wexler et al. *In*: Pizzo e Poplack, 2002).

Com o progresso no manejo do rabdomiossarcoma no último século, a taxa de cura estimada passou de 25% em 1970 para 70% em 1991 (Crist et al., 1995; Pappo et al., 1997; Crist et al., 2001). Isso foi possível graças ao desenvolvimento de critérios uniformes de diagnóstico e de avaliação precisa da extensão da doença, ao controle do tumor primário com técnicas cirúrgicas e radioterapêuticas modernas, à erradicação de micrometástases pelo emprego de quimioterapia de combinação adjuvante e à melhor utilização de terapia de suporte. A compreensão mais satisfatória das características biológicas desta doença e a identificação dos grupos de pacientes em risco de recaída também contribuíram para a obtenção dos resultados mencionados (Crist et al., 1995; Pappo et al., 1995; Pappo et al., 1997; Arndt et al., 1999; Ruyman et al., 2000).

Por ser doença rara e com heterogeneidade clínica e biológica marcada, fez-se necessária a incorporação de resultados de estudos cooperativos internacionais, como o do Intergrupo para Rabdomiossarcoma (IRS), iniciado em 1972 nos EUA, que propiciaram sucessivos avanços no conhecimento e na curabilidade desta doença (Crist et al., 1995; Pappo et al., 1997; Arndt et al., 1999). Da mesma forma, o Estudo de Tumor Mesenquimal

Maligno (MMT) realizado pela Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica (SIOP), na Europa, garantiu uma melhora da sobrevida em pacientes naquele continente (Stevens et al., 2005).

Embora os estudos clínicos IRS e MMT tenham algumas diferenças filosóficas, especialmente em relação ao método e ao momento do tratamento local, apresentam muitas semelhanças nos *aspectos de diagnóstico e no papel do tratamento multimodal* (Donaldson et al., 2005; Stevens et al., 2005).

A maior parte das informações sobre rabdomiossarcoma provém de países desenvolvidos, havendo pouca informação sobre o comportamento desta doença nos países em desenvolvimento. Relatamos a experiência de uma instituição brasileira com relação a características demográficas, formas de apresentação clínica, resultado do tratamento e fatores prognósticos.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 HISTÓRICO

Tumores esporádicos de tecidos moles têm sido descritos desde o final do século XIX, com a identificação de sarcoma botrióide do trato genital feminino, em 1854, e de um caso de sarcoma botrióide de bexiga, em 1863 (Mostofi e Morse, 1952). A história contemporânea de rabdomiossarcoma começou com as observações de Arthur Purdy Stout, que em seu estudo (1946) detalhou a experiência com tumores de músculo esquelético, correlacionando patologia, comportamento clínico e resultado do tratamento. Embora 20% dos casos tivessem ocorrido em indivíduos menores de 19 anos de idade, inicialmente ele não reconheceu que o rabdomiossarcoma em jovens tinha apresentação diferente daquela em adultos.

O conceito de rabdomiossarcoma como entidade clinicopatológica tem apresentado evolução ao longo deste século. Inicialmente, a maioria dos casos relatados era em adultos e, em geral, do tipo pleomórfico. Muitos desses casos foram posteriormente reclassificados como outros tipos de sarcomas, a exemplo do fibroistiocitoma maligno. Ao mesmo tempo, muitos sarcomas não classificados na infância foram posteriormente reclassificados como rabdomiossarcoma (Malogalowkin et al., 1994; O'Shea, 1997; Enzinger e Weiss's, 2001).

Stobbe e Dargeon (1950) reconheceram o rabdomiossarcoma embrionário como uma neoplasia característica de cabeça e pescoço (CP) em crianças. Pouco tempo depois, o subtipo alveolar foi descoberto por Riopelle e Thériault (1956). Com base nesses trabalhos, Horn e Enterline (1958) propuseram que o rabdomiossarcoma deveria ser classificado em quatro subtipos histopatológicos: embrionário, botrióide, alveolar e pleomórfico.

Em 1967, Stout e Lattes revisaram as experiências realizadas durante mais de 60 anos com rabdomiossarcoma, notando que 50% dos seus casos ocorriam em crianças e que havia diferenças importantes entre casos de crianças e adultos quanto ao sítio primário e ao subtipo patológico.

A maioria dos casos em adultos era do subtipo pleomórfico com apresentação em músculo esquelético de tronco e extremidades. Em contraste, o rabdomiossarcoma em crianças ocorria menos freqüentemente nessa localização; tinha predileção por sítios onde havia pouco ou nenhum músculo esquelético, sendo que cerca de dois terços ocorriam em CP, órbita e trato geniturinário. A maioria dos rabdomiossarcomas em criança tem características embrionárias, e o restante, alveolar. O subtipo pleomórfico, muito comum em adultos, é praticamente ausente em crianças (O'Shea, 1997).

A classificação de Horn e Enterline (1958) parecia não ter nenhuma relevância prognóstica imediata na era pré-quimioterapia, quando todos os rabdomiossarcomas eram desfavoráveis, independente do subtipo, com uma taxa de mortalidade de 80% ou mais. As taxas de sobrevida eram catastróficas, e a doença, quase uniformemente fatal.

Duas importantes observações clínicas permitiram o desenvolvimento de protocolos prospectivos de tratamento eficazes. Primeira: estudos iniciais demonstraram que o rabdomiossarcoma respondia a uma variedade de quimioterápicos, notadamente vincristina e ACTD. Segunda: mesmo os pacientes com ressecção completa do tumor desenvolviam metástases. Foi, então, formulada a hipótese de que o uso sistêmico desses agentes poderia resultar em melhora da sobrevida (Pratt, 1969; Wilbur, 1974).

O rabdomiossarcoma é um exemplo de malignidade pediátrica em que a introdução da abordagem multidisciplinar evidenciou significativa melhora no resultado do tratamento realizado com três modalidades: a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia.

No final de 1972, o Intergrupo para Estudo do Rabdomiossarcoma iniciou o primeiro estudo clínico (IRS I), sendo que o resultado desse e dos protocolos sucessivos do IRS II, III e IV, da SIOP e de outros estudos cooperativos europeus transformaram o rabdomiossarcoma na infância: de uma das malignidades mais temidas, passou a ser uma doença potencialmente curável. Com base na melhora das taxas de resposta, variáveis prognósticas significativas começaram a ser identificadas.

Inicialmente, cada grupo de estudo utilizava a sua classificação. Embora todas fossem de certa forma relacionadas com a de Horn e Enterline (1958), os critérios histopatológicos para diagnóstico de um subtipo

variavam de um estudo para outro. No início de 1990, houve a necessidade de colaboração internacional visando a padronizar o estadiamento clínico-patológico e a classificação topográfica para comparar diagnósticos clínicos.

De 1987 a 1991, o comitê do IRS conduziu um estudo comparativo de vários sistemas de classificação para determinar a reprodutibilidade e o significado prognóstico de cada um desses sistemas. Esse grupo propôs um esquema de classificação conhecido como Classificação Internacional de Rabdomiossarcoma, que incorporou subtipos associados com significados prognósticos e com boa reprodutibilidade (Newton et al., 1995).

Com o objetivo de desenvolver tratamentos com maior eficácia, menor toxicidade imediata e a longo prazo, foram adotadas estratégias utilizando tratamento multimodal adaptado aos fatores de risco reconhecidos nos estudos realizados. Fatores prognósticos em rabdomiossarcoma têm sido identificados com o objetivo de melhor conhecer o comportamento desta doença e para desenvolver estudos clínicos, com as finalidades de aumentar a sobrevida e diminuir a morbidade (Wexler. *In*: Pizzo e Poplack, 2002). A utilização, o momento e a intensidade de cada modalidade têm sido planejados de acordo com fatores prognósticos, que incluem localização do tumor primário, histologia e extensão da doença na apresentação, assim como seqüela tardia previsível (Rodary et al., 1991; Crist et al., 1999; Stevens et al., 2005). Segundo esses fatores, os pacientes são subdivididos em baixo risco, risco intermediário e alto risco.

2.2 FATORES PROGNÓSTICOS

Variáveis de prognóstico têm sido identificadas: definem pacientes com prognóstico excelente, bom, intermédio e pobre, podendo estar relacionadas ao paciente, ao tumor e ao tratamento (Wexler. *In*: Pizzo, 2002; Stevens, 2005). Diante da complexidade do tratamento de RMS, deve-se considerar que fatores socioeconômicos e nutricionais, assim como aqueles relacionados à infra-estrutura hospitalar, também podem interferir com o resultado do tratamento (Viana et al, 2001). Conseqüentemente, na população de pacientes estudada, essas variáveis foram também analisadas.

2.2.1 VARIÁVEIS RELACIONADAS AO PACIENTE

▪ Idade

As características da doença variam com a idade na apresentação. Na revisão de 2.343 pacientes tratados no Intergrupo para Estudo de Rbdomiossarcoma I-IV, a idade ao diagnóstico foi fator prognóstico independente. Lactentes e adolescentes tiveram prognóstico significativamente pior que crianças (SLE em cinco anos de 52,51% e 72%, respectivamente). Adolescentes provavelmente tinham mais: tumores alveolares, de extremidade e paratesticular, doença avançada (GCIII ou IV), tumores grandes > 5 cm, invasivos (T2) e linfonodos regionais positivos (N1). Em contraste, crianças com menos de 1 ano de idade tinham tumores com histologia botrióide ou indiferenciada e localização em trato geniturinário ou em cabeça e pescoço (Joshi et al., 2004). Dessa forma, três categorias de idade ao diagnóstico podem ser associadas a prognóstico: < 1 ano, 1-9, ≥ 10 anos, sendo que os lactentes e adolescentes apresentam prognóstico desfavorável (Stiller et al., 2001; Joshi et al., 2004). Há dúvidas se idade < 1 ano é verdadeiro fator prognóstico independente, uma vez que as dificuldades para tratar crianças tão pequenas podem contribuir para o pior prognóstico (Stevens et al., 2005).

▪ Sexo

Os rbdomiossarcomas são caracterizados pela predominância no sexo masculino. A relação masculino (M)/feminino (F) no IRS III foi de 1,5:1 (Crist et al., 1995). A distribuição de sexo varia de acordo com a localização, com uma relação M/F de 3,3:1 em geniturinário, explicada pela incidência de RMS paratesticular e de próstata, sendo RMS de órbita e de extremidade um pouco mais comuns no sexo feminino: 0,79 a 0,88:1 (Ruymann e Grovas, 2000).

▪ Cor da pele

A cor da pele tem sido considerada uma característica dos pacientes que pode ter importância prognóstica. Em muitos tipos de tumores comuns de adultos, tem sido relatada desvantagem de sobrevida em pacientes afro-descendentes. O grupo IRS comparou dados relacionados

a rabdomiossarcoma em pacientes americanos afro-descendentes, brancos e outras minorias étnicas. Pacientes destas minorias tinham mais frequentemente tumores grandes, invasivos e com linfonodos positivos. Entretanto, em relação aos pacientes brancos, pacientes de cor preta se beneficiaram igualmente do tratamento oferecido (Baker et al., 2002).

▪ Características clínicas de apresentação

O rabdomiossarcoma pode ocorrer em qualquer parte do corpo em que haja tecido mesenquimal. Pacientes com tumor de cabeça e pescoço não-parameningeo podem não ter muitos sintomas clínicos, como no caso dos pacientes com RMS de órbita que, inicialmente, podem se apresentar com exoftalmia indolente. Por outro lado, no RMS parameningeo, pode haver uma variedade de sintomas: dor, edema, obstrução nasal e de seios paranasais, paralisia de nervos cranianos e vômitos (principalmente com extensão intracraniana). Pacientes com tumores na região urogenital podem apresentar dor, hematúria, disúria, constipação e aumento do testículo. Pacientes com tumor em extremidades frequentemente se apresentam com massas dolorosas ou indolores (Koscielniak, 2002).

O diagnóstico do câncer infantil na fase inicial pode ser dificultado pelo fato de que, muitas vezes, os sinais e sintomas iniciais da doença são inespecíficos, assemelhando-se aos das doenças comuns da infância.

O intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico é referido como *lag time* (Pollock et al., 1991; Fajardo-Gutiérrez et al., 2002). Alguns estudos têm sido publicados analisando fatores que podem influenciar esse tempo, como biologia da doença, sítio anatômico, idade do paciente, percepção da doença pelos pais, suspeita clínica pelo médico, aspectos sociais e qualidade do sistema de saúde (Fajardo-Gutiérrez et al., 2002).

Pollock et al. (1991) analisaram o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico, estudando 2.665 crianças com tumores sólidos diagnosticados no período de 1982 a 1988, nos Estados Unidos. O tempo mediano variou de 21 dias, para neuroblastoma, a 72 dias, para sarcoma de Ewing, sendo que a maior idade foi fator prognóstico independentemente associado ao maior tempo em todos os diagnósticos ($p < 0,05$), exceto para doença de Hodgkin. Esse tempo foi maior que o apresentado mais recentemente no Canadá por Klein-Geltink et al. (2005).

Rodrigues (2002) estudou os fatores que influenciaram o atraso do diagnóstico das neoplasias pediátricas tratadas no Hospital AC Camargo, analisando 1.808 (estudo retrospectivo) e 273 pacientes (estudo prospectivo) no período de 1991 a 2002. O tempo de duração da queixa variou de um dia a 144 meses, com média de 4,63 meses e mediana de dois meses na primeira fase do estudo; na segunda fase, variou de um dia a 60 meses, com média de 4,64 meses e mediana de dois meses. O tempo médio de queixa no sarcoma de partes moles foi 5,4 meses.

Pratt et al. (1978), estudando 46 crianças com diagnóstico de rabdomiossarcoma de cabeça e pescoço admitidas no St. Jude Children's Research Hospital, mostraram que a duração dos sintomas variou de uma semana a 18 meses, com média de dois meses. A maioria dos sintomas apresentados inicialmente por essas crianças fez com que o médico suspeitasse de outras patologias que não o câncer. A suposição de doença benigna pode retardar a visita ao médico ou levá-lo a protelar a investigação dos sintomas, resultando em volumosas massas desfigurantes, com envolvimento de estruturas vitais e impossibilidade de ressecção cirúrgica (Rodrigues, 2002).

Um estudo realizado recentemente no Canadá avaliou se a distância do centro de tratamento poderia retardar o início do diagnóstico e do tratamento. Foram estudadas 2.316 crianças entre 1995 e 2000, correspondendo à metade dos casos ocorridos no país naquele período. O tempo de espera foi curto: metade das crianças com idade abaixo de 15 anos esperaram menos de um mês do início dos sintomas ao tratamento, e a distância do centro de tratamento não aumentou o tempo de espera (Klein-Geltink et al., 2005). Entretanto, esse tempo foi mais curto para crianças menores com leucemia e tumores renais, e mais longo para crianças maiores com tumores ósseos e tumores de sistema nervoso central.

Nos países em desenvolvimento, fatores como falta de transporte, alojamento, alimento e suporte às famílias intensificam as barreiras criadas pela distância (Maser et al., 2004). No estudo de Fajardo-Gutierrez (2002), na cidade do México, retardo do diagnóstico foi considerado o tempo do início dos sintomas ao diagnóstico superior a um mês. O tempo variou de um a cinco meses, aumentando com a idade maior. A distância do centro de tratamento foi uma variável que influenciou o retardo do diagnóstico, e também tem sido associada ao abandono da terapia (Metzger et al., 2003).

Embora maior intervalo de tempo do início dos sintomas ao diagnóstico (*lag time*) tenha sido associado a pior prognóstico para adultos (Pollock et al., 1991), ainda são necessários estudos examinando interação do intervalo de tempo (*lag time*), estágio e prognóstico nos tumores pediátricos, a fim de planejar estratégias de detecção precoce (Rodrigues e Camargo, 2003). Entretanto, o tema é complexo, pois vários fatores interferem, tais como acesso ao cuidado médico, retardo dos pais ou dos médicos e a biologia da doença (Pollock et al., 1991).

▪ Estado nutricional ao diagnóstico

Há estudos demonstrando que crianças desnutridas, com leucemia e tumores sólidos apresentam aumento de recaídas e diminuição de sobrevida (Donaldson et al., 1981; Lobato-Mendizabal et al., 1989; Viana et al., 1994; Gomez-Almaguer et al., 1998). Má nutrição está associada a doença avançada, baixa condição socioeconômica, deficiência de imunidade, aumento do número de infecções, redução do acesso ao cuidado e retardo no diagnóstico (Donaldson et al., 1981; Gomez-Almaguer et al., 1998).

Viana et al. (1994) estudaram 128 crianças brasileiras com leucemia linfoblástica, tratadas com o protocolo Berlim-Frankfurt-Munique (BFM), e observaram que a desnutrição foi o fator prognóstico adverso mais significativo para a duração da remissão completa. Crianças com escore Z de altura para a idade < -2 , tinham um risco de recaída de 8,2 (IC 95% de 3,1 a 21,9).

Pedrosa et al. (2000) avaliaram a desnutrição em pacientes com câncer (283 casos de leucemia e 160 de tumores sólidos) em El Salvador e em Recife, calculando o escore Z de peso para idade, altura para idade e peso para altura ao diagnóstico. A desnutrição foi considerada quando o escore Z de peso para idade foi < -2 e foi detectada em 23,5% dos pacientes; entretanto, não foi encontrada correlação entre estado nutricional e sobrevida, nem nos pacientes com leucemia nem naqueles com tumores sólidos. Nestes, foi calculado o escore Z de altura para idade ($p = 0,687$), peso para idade ($p = 0,160$) e peso para altura ($p = 0,722$).

Lange et al. (2005) realizaram estudo retrospectivo em pacientes, do nascimento aos 20 anos de idade, com leucemia mielóide aguda (LMA), admitidos no protocolo do CCG-2961 no período de 1996 a 2001, e investigaram

o efeito do índice de massa corporal (IMC) na sobrevida e na mortalidade relacionada ao tratamento. Cerca de 10,9% dos pacientes com LMA tinham baixo peso, e 14,8% apresentavam sobrepeso. Após ajustar as variáveis de confundimento, pacientes com baixo peso apresentaram redução da sobrevida (HR = 1,85; IC 95%, 1,19-2,87; $p = 0,006$) e maior toxicidade relacionada ao tratamento (HR = 2,66; IC 95%, 1,38-5,11; $p = 0,003$).

Aceita-se que em países em desenvolvimento a prevalência de desnutrição esteja em torno de 50%. A maioria dos estudos avalia o estado nutricional em leucemia, mas há também necessidade de avaliá-lo em tumores sólidos, onde sua prevalência é mais provável (Sala et al., 2004). A avaliação do estado nutricional é complicada, pois há vários métodos de mensuração, como escore Z para peso/idade, altura/idade e peso/altura, índice de massa corporal, prega cutânea tricipital e circunferência do braço superior, além de métodos bioquímicos. Entretanto, ainda não está definido um padrão ouro (Sala et al., 2004).

2.2.2 VARIÁVEIS RELACIONADAS À DOENÇA

Variáveis prognósticas relacionadas ao tumor incluem sítio primário, estágio, tamanho, características patológicas e biológicas (Stevens et al., 2005).

▪ Sítios primários

Os mais comuns são: cabeça e pescoço, trato geniturinário e extremidades. Outros menos comuns incluem tronco, região intratorácica, trato gastrointestinal e região perianal (Crist et al., 1995). Sítios primários com prognóstico mais favorável incluem órbita, cabeça e pescoço não-parameningeo e geniturinário não-bexiga e próstata (especialmente paratesticular e vaginal), assim como o trato biliar; os demais são considerados desfavoráveis.

▪ Tamanho do tumor primário

Tamanho do tumor ≥ 5 cm ao diagnóstico tem sido fortemente associado a pior prognóstico, assim como invasividade (T2) e sítio primário desfavorável, especialmente nos pacientes sem doença metastática

ao diagnóstico (Koscielniak et al., 1992). Recentes análises também confirmam a importância do tamanho tumoral, sendo que a combinação idade ≥ 10 anos e tamanho ≥ 5 cm contribuirão para definir alto risco em estudos futuros (Stevens et al., 2005).

▪ Extensão da doença ao diagnóstico

A avaliação da extensão da doença ao diagnóstico é feita por meio de um sistema de classificação de grupos clínicos desenvolvido pelo grupo IRS, com base na extensão da doença após a cirurgia inicial para RMS – estadiamento cirúrgico-patológico. Esse sistema tem sido criticado por alguns pesquisadores, pois depende da técnica operatória e exclui outros importantes fatores prognósticos, como tamanho do tumor e sítio. Em decorrência, foi desenvolvido um sistema de estadiamento pré-cirúrgico baseado nos critérios do TNM, que inclui localização e tamanho do tumor primário, estado linfonodal e presença ou não de metástases (Lawrence et al., 1997). Os dois sistemas de estadiamento são utilizados para definição de estratégias de tratamento pelo grupo IRS (Arndt et al., 1999; Ruymann et al., 2000).

A doença metastática continua sendo o maior desafio (Crist et al., 1995). O significado prognóstico de doença metastática é modificado por histologia do tumor, idade ao diagnóstico e sítio primário: pacientes < 10 anos de idade com doença metastática de histologia embrionária têm uma sobrevida livre de doença de cinco anos maior do que 50%, enquanto aqueles > 10 anos de idade e com histologia alveolar têm um prognóstico muito pior (Anderson et al., 1997; Rodeberg et al., 2005). Pacientes com doença metastática e tumor geniturinário não-bexiga e próstata têm prognóstico mais favorável do que aqueles com doença metastática e tumor primário em outros sítios (Koscielniak et al., 1992; Anderson et al., 1997). Pacientes com doença localizada e comprometimento de linfonodo regional têm pior prognóstico do que pacientes sem envolvimento linfonodal (Mandell et al., 1990).

No estudo do Intergrupo para RMS-III, cerca de 15% dos casos relatados eram metastáticos (Crist et al., 1995; Breneman et al., 2003). Na casuística do INCA, de 55 casos avaliados no período de 1995 a 2000,

38% apresentavam doença metastática ao diagnóstico, o que representa um número consideravelmente maior (Ferman et al., 2000). Todavia, não se sabe precisar a relação com a característica biológica diferente da doença, ou com o retardo do diagnóstico e encaminhamento ao centro de tratamento.

▪ **Histologia**

Rabdomiossarcoma é o tumor de partes moles relacionado a linhagem de músculo esquelético; geralmente apresenta-se em pacientes pediátricos. Sua morfologia e expressão de proteínas miogênicas assemelham-se às etapas do desenvolvimento muscular esquelético do embrião (Parham e Barr, 2002). Os tumores ocorrem em qualquer lugar do organismo, incluindo sítios em que não há músculo esquelético. Esses dados sugerem que a histogênese representa a interrupção da miogênese normal, e a célula de origem, uma célula primitiva mesenquimal não-comissionada ou um precursor miogênico (Qualman et al., 1998; Anderson et al., 1999).

Dois subtipos principais de RMS na infância são identificados: embrionário (RMSe) e alveolar (RMSa), com características e comportamento clínico distintos. O RMSe apresenta-se principalmente em crianças < 10 anos de idade, ocorre predominantemente em CP, trato geniturinário e retroperitônio, estando associado a prognóstico favorável. Em contraste, o RMSa apresenta-se principalmente em adolescentes e adultos jovens, ocorre freqüentemente em tronco e extremidades, é associado a prognóstico desfavorável relacionado com a propensão à disseminação precoce, freqüentemente envolvendo a medula óssea e com pior resposta à quimioterapia (Barr et al., 1997).

O RMSe é composto de células mesenquimais primitivas, em vários estágios de diferenciação de músculo esquelético, células com citoplasma estriado, em meio a estroma frouxo, mixóide ou denso. Pode haver pleomorfismo nuclear, os nucléolos em geral não são proeminentes. O subtipo botrióide refere-se a um RMSe de localização subepitelial, que exhibe uma camada densa de células neoplásicas logo abaixo do epitélio (camada de câmbio).

O RMSa classicamente demonstra um padrão de arquitetura em que as células neoplásicas mostram-se delimitadas por septos fibrovasculares. Uma variante morfológica do RMSa seria a forma sólida, em que as células proliferam assumindo um padrão difuso. O diagnóstico morfológico de RMSa baseia-se na proliferação de pequenas células redondas com núcleo hipercromático, cromatina granular e nucléolo proeminente. Características citológicas de diferenciação muscular podem estar ausentes, particularmente em pequenos fragmentos de biópsias (Kumar et al., 2000).

Em 1995, uma classificação de consenso de rabdomiossarcoma foi baseada na revisão de 800 tumores representativos do IRS II, da qual participaram 16 patologistas de oito grupos de patologia. Esses profissionais, representando seis países de vários grupos cooperativos, produziram uma classificação considerada reproduzível e preditiva do resultado, por análises univariadas. Uma análise multivariada dessa nova classificação mundial de rabdomiossarcoma indicou que o modelo de sobrevida que incluía essa classificação, juntamente com os fatores prognósticos conhecidos (sítio primário, grupo clínico e tamanho de tumor), era significativamente melhor para avaliar sobrevida do que o modelo com os tão-somente conhecidos fatores prognósticos.

Essa classificação patológica internacional de RMS recentemente desenvolvida, além de identificar os subtipos histopatológicos segue uma norma adaptada pelo Comitê do IRS e da OMS das recomendações prévias de Horn e Enterline (1958):

- I – prognóstico favorável: embrionário botrióide e fusiforme;
- II – prognóstico intermediário: RMS embrionário;
- III – prognóstico desfavorável: RMS alveolar clássico e variante sólida, RMS com anaplasia difusa e sarcoma indiferenciado;
- IV – subtipo cujo prognóstico não é presentemente avaliável: RMS com características rabdóides (Newton et al., 1995; Qualman et al., 1998).

A definição de RMS anaplásico foi feita com critérios semelhantes aos utilizados para tumor de Wilms: núcleos grandes, pelo menos três vezes maiores que os das células vizinhas, e figuras de mitoses atípicas. A definição de anaplasia focal e difusa segue a normatização utilizada

para tumor de Wilms (Faria et al., 1996). Entretanto, a avaliação em RMS tem limitações devido ao material de biópsia, freqüentemente limitado nessa doença. A presença de anaplasia independe do subtipo histopatológico, embora seja mais freqüente no subtipo embrionário, e tem significado prognóstico adverso (Kodet et al., 1991; Qualman et al., 1998).

2.2.3 IMUNOISTOQUÍMICA: EXPRESSÃO DE MIOGENINA E *MyoD1* EM RMS PEDIÁTRICO

O diagnóstico de RMS é feito com tecidos de biópsia ou de ressecção cirúrgica. É complementado com estudos de imunoistoquímica, para que seja estabelecido em caráter definitivo (Sebire e Malone, 2003).

Os critérios histológicos para distinguir RMSe de RMSa são relativamente sutis. Classicamente, a identificação de rabdomioblastos tem sido necessária para o diagnóstico confiável desses tumores. O diagnóstico de rabdomiossarcoma é freqüentemente complicado pela pobreza de características de diferenciação do músculo estriado (Barr et al., 1997). Outra dificuldade é que uma variedade de tumores sólidos pediátricos, incluindo RMS, neuroblastoma, sarcoma de Ewing e linfoma não-Hodgkin, podem se apresentar como um tumor de células pequenas redondas. Para detectar evidências mais sutis de diferenciação muscular, esses tumores são corados com reagentes de imunoistoquímica específicos para proteínas musculares (*Myo-D*, miogenina, desmina, mioglobina, atina específica muscular) ou examinados por microscopia eletrônica para a presença de miofilamentos.

A coloração por imunoistoquímica tem sido realizada tradicionalmente para detectar diferenciação mióide, baseada na expressão de filamentos intermediários (desmina), de proteína contráctil (actina) e de molécula transportadora de oxigênio (mioglobina). Entretanto, esses marcadores imunológicos tradicionais requerem que a célula neoplásica se encontre em estágio de diferenciação miogênico avançado, antes que possa ocorrer a sua expressão (Parham, 2001; Sebire e Malone, 2003).

Mais recentemente, tem havido relatos da utilização de miogenina e *MyoD1* para identificação da linhagem muscular (Kumar et al., 2000;

Cessna et al., 2001; Sebire e Malone, 2003). A análise da expressão de proteínas reguladoras miogênicas nucleares, *MyoD1* e miogenina permite a identificação de tumores primitivos, que são relativamente indiferenciados (Parham, 2001).

▪ ***MyoD1* e miogenina**

O processo de miogênese envolve comprometimento e diferenciação da célula mesodérmica primitiva pluripotencial para músculo esquelético e é regulado por genes da família *MyoD*. Esses genes incluem *MyoD1/myf-3*, miogenina/*myf-4*, genes *myf-5* e *MRF-4*, codificam as proteínas de ligação com o DNA e agem como fatores de transcrição, ligando-se em regiões promotoras de genes específicos de músculo para induzir sua expressão (Kumar et al., 2000). A *MyoD* induz a modificação do estado de proliferação para diferenciação celular. Constituem, desta forma, proteínas regulatórias nucleares fundamentais para o desenvolvimento muscular (Sebire e Malone, 2003).

Como a expressão desses genes tem sido restrita a músculo esquelético, anticorpos para *MyoD1* e miogenina têm sido usados para definir a linhagem e confirmar o diagnóstico em rabdomiossarcoma e em sarcomas mal diferenciados

A expressão de *MyoD1* e miogenina constitui um aspecto mais confiável na identificação do RMS, provendo informação diagnóstica sensível e específica para a diferenciação rabdomioblástica. Desta forma, é marcador importante no diagnóstico diferencial com outros tumores de pequenas células redondas da infância (Kumar et al., 2000). Quase todos os casos demonstram expressão nuclear de ambos os produtos. A coloração por imunoistoquímica com *MyoD1* é positiva no núcleo; entretanto, pode também ocorrer coloração citoplasmática, que é menos específica e faz com que a interpretação seja muito difícil.

O anticorpo antimioigenina reconhece o epítipo na região do aminoácido 138-158 da molécula de miogenina. A coloração por miogenina é clinicamente mais útil por ser mais consistente, apresentar positividade nuclear em rabdomiossarcoma e estar associada a menos coloração inespecífica (Sebire et al., 2003).

▪ **Diferenciação imunoistoquímica dos subtipos de RMS embrionário e alveolar**

A distinção entre RMSa e RMSe é da máxima importância, pois a maioria dos estudos têm demonstrado que o RMSa apresenta maior incidência de doença metastática e pior prognóstico em comparação com RMSe, além de requerer modificação da terapêutica (O'Shea, 1997). Logo, o diagnóstico correto de RMSa auxilia a caracterização biológica da doença e a análise prognóstica. A classificação somente por histologia pode ser insuficiente. Em muitos casos, há necessidade de métodos adicionais, o diagnóstico definitivo pode requerer investigação molecular com a identificação das translocações características, t(2;13) ou t(1;13), mas não está presente em 100% dos casos de RMSa. Essa técnica nem sempre é disponível prontamente para diagnóstico em nosso meio.

Kumar et al. (2000) relataram que o padrão de coloração por esses marcadores pode prever o subtipo do rabdomiossarcoma. Em seu estudo, examinando 68 casos de RMS, embora essencialmente todas as amostras do RMS mostrassem um grau de coloração para o anticorpo *MyoD1* e miogenina, o padrão de expressão diferiu entre RMSe e RMSa. Houve extensa coloração nuclear para miogenina na maioria dos casos de RMSa, com expressão em > 75% células tumorais, enquanto no RMSe, embora todos os casos mostrassem algumas células tumorais com expressão nuclear positiva, a imunopositividade foi menos uniforme e, em muitos casos, menos de 25% das células tumorais eram positivas (Kumar et al., 2000).

Semelhantemente, Cessna et al. (2001) examinaram 32 casos de RMS e relataram forte coloração nuclear para a miogenina em RMSa, que era mais pronunciada nas células tumorais ao longo dos septos fibrosos; o RMSe mostrou positividade, embora mais variável e de padrão focal. Entretanto, ainda não está completamente estabelecido se esta técnica pode diferenciar com clareza os subtipos histológicos de RMS (Cessna et al., 2001).

▪ **Relação entre imunoistoquímica e alterações moleculares**

Poucos estudos examinaram a inter-relação entre presença dos produtos de genes de fusão e padrões de imunoistoquímica. Entretanto, em uma pequena série, em seis de sete casos de RMSa com forte coloração

nuclear para miogenina, foi demonstrada por RT-PCR a presença do *PAX3-FKHR* e do *PAX7-FKHR*. Um dos casos tinha diagnóstico inicial de RMSe por critérios morfológicos, mas a miogenina foi fortemente positiva e o transcrito *PAX3-FKHR* foi positivo. Os casos de RMSa expressaram três vezes mais miogenina que o RMSe, sugerindo que o RMSe resulta de um bloqueio precoce na miogênese antes da expressão de miogenina, enquanto o RMSa origina-se de células mais tardias na via de diferenciação miogênica (Dias et al., 2000).

2.2.4 BIOLOGIA MOLECULAR

A aquisição recente de conhecimentos em biologia molecular está redefinindo a histologia tradicional dos sarcomas, levando à possibilidade de desvendar a sua patogênese e podendo vir a ser alvo de terapia futura (Pappo et al., 1995; Ruymann et al., 2000).

Tumores embrionários e alveolares podem ser distinguidos com bases nas alterações cromossômiais estruturais. O RMS alveolar é caracterizado pelo rearranjo dos cromossomas 2 e 13, a *t*(2;13)(q35;q14), em que o gene *PAX3*, dentro da banda 2q35 é fusionado com o gene *FKHR* da banda 13q14. Presumivelmente, essa estrutura quimérica funciona como a oncoproteína por ativar inadequadamente alvos de transcrição *PAX3*, resultando em desregulação do crescimento celular e transformação. O gene de fusão relacionado, *PAX7-FKHR*, é gerado pela *t*(1;13)(p36;q14), em raros casos de RMS alveolar. Os produtos protéicos de ambos os genes de fusão parecem agir como ativadores de transcrição.

Os esforços para identificar os genes envolvidos nas translocações específicas de tumor no RMS alveolar têm levado ao desenvolvimento de diagnósticos moleculares altamente específicos e sensíveis. Genes de fusão podem ser detectados por análise citogenética, citogenética molecular (FISH – hibridização *in situ* por fluorescência) e por reação em cadeia de polimerase após transcrição reversa (RT-PCR). O método de FISH é baseado na hibridização específica de sondas marcadas com corantes fluorescentes sobre regiões dos genes alterados. Diferentemente da análise citogenética convencional, essa técnica não requer obtenção de metáfases, podendo ser

detectadas alterações como deleções ou translocações em núcleos em interfase obtidos de material de tumor fresco ou em bloco de parafina. O método de RT-PCR detecta moléculas de RNA-mensageiro quimérico nos tumores que apresentarem rearranjos do t(2;13) e do t(1;13), com uma sensibilidade de até uma célula tumoral em um milhão. Isso faz dele o método de escolha para o estudo da presença e da dinâmica da doença submicroscópica ao diagnóstico, durante a aplicação de protocolos terapêuticos. Entretanto, 23% dos casos de RMS não apresentam a translocação (Sorensen et al., 2002).

O RMS alveolar representa doença clinicamente devastadora. Devido ao mau resultado do tratamento, tem havido procura na identificação de fatores prognósticos úteis na estratificação terapêutica. Os estudos têm sugerido que características clínicas, história natural e resposta ao tratamento diferem nos dois subgrupos.

Pacientes com a translocação *PAX7-FKHR* são mais jovens ao diagnóstico, têm mais freqüentemente tumores primários de extremidade, a doença metastática ocorre somente para ossos e linfonodos e têm sobrevida melhor (Kelly et al., 1997). Sorensen et al. (2002), estudando 171 pacientes com rhabdomyosarcoma, concluíram que os transcritos da fusão *PAX3-FKHR* e *PAX7-FKHR* foram detectados em 55% e 22% dos RMSa, respectivamente. Em 23% dos casos, entretanto, a fusão não foi observada. Em pacientes com RMSa com doença local e regional, a presença ou a ausência dos produtos de fusão *PAX3-FKHR* ou *PAX7-FKHR* não foi associada a diferenças no resultado. Entretanto, em pacientes com RMSa metastático, a sobrevida foi significativamente pior para aqueles que expressaram a translocação *PAX3-FKHR*. A sobrevida geral em quatro anos foi de 75% para pacientes com *PAX7-FKHR*, e de 8% para pacientes com *PAX3-FKHR*. (Kelly et al., 1997; Crist et al., 1999; Sorensen et al., 2000; Oliveira et al., 2004).

Ainda que tumores embrionários não tenham translocações específicas conhecidas, pode ocorrer a inativação de um gene supressor de tumor pela perda de heterozigotidade no cromossoma 11p15.5. Embora a localização precisa no gene ainda seja desconhecida, estudos de ligação sugerem que esteja em uma região cromossômica que sofre extenso *imprinting* genômico e expressão gênica diferencial durante o desenvolvimento fetal. Essa região assume importância adicional como sítio do gene do *IGFII*, fator de crescimento de insulina, que parece ter um papel importante na patogênese do RMS (Pappo et al., 1997; Barr, 1997).

Perda alélica na região 11p15.5 tem sido relatada em vários tipos de câncer embrionário, incluindo tumor de Wilms (30%-50%), hepatoblastoma (30%) e rabdomiossarcoma embrionário (70%-100%) (Serable et al., 1989 *apud* Anderson et al., 1999). Alterações nessa região também são semelhantes às encontradas em pacientes com a síndrome de Beckwith-Wiedemann associada a tumor de Wilms ou hepatoblastoma.

Alterações do gen p53 são vistas em 50% dos casos com tumor embrionário ou alveolar, o que tem sido associado à síndrome de Li-Fraumeni, que inclui RMS e outros sarcomas de tecido mole. Tumores embrionários têm maior incidência de mutações pontuais nos protooncogenes *NRAS*, *KRAS* do que os casos alveolares, enquanto a amplificação do gen *N-myc* parece ser um aspecto exclusivo de 10% dos tumores alveolares (O'Shea, 1997; Pappo et al., 1997; Lopes et al., 1999).

2.2.5 VARIÁVEIS RELACIONADAS AO TRATAMENTO

▪ Tratamento multimodal

Desde 1972, três grupos de estudo de câncer pediátrico associaram-se para formar o Intergrupo para Estudo do Rabdomiossarcoma, a fim de estudar a biologia e o tratamento desta doença. Desde então, já foram realizados cinco protocolos, registrando 4.992 pacientes (IRS I, II, III, IV e V, o último ainda sem resultados publicados). Esses estudos foram importantes para identificar fatores prognósticos, desenvolver terapia baseada em risco e melhorar o resultado do tratamento. A sobrevida em cinco anos aumentou de 55% no IRSI, para 71% no IRS III e IV (Maurer et al., 1988; Crist et al., 1995; Crist et al., 2001; Breneman et al., 2003).

O tratamento inclui cirurgia, quimioterapia e radioterapia, utilizadas de forma combinada e individualizada de acordo com a forma de apresentação inicial e a característica de risco. Deve ser considerada a ressecção cirúrgica, quando possível, sem ocasionar morbidade. A extensão da ressecção cirúrgica correlaciona-se com o resultado, sendo que pacientes com tumores completamente ressecados (GCI) apresentam melhor prognóstico (Maurer et al., 1988; Crist et al., 1995). Se a ressecção completa não for possível, a abordagem inicial será a biópsia seguida de quimioterapia e, posteriormente, do tratamento local.

Em relação à quimioterapia de combinação, a associação de vincristina, ciclofosfamida e actinomicina D-VAC tem sido o padrão ouro. A eliminação da ciclofosfamida (VA) em subgrupos de baixo risco não comprometeu o resultado (Maurer et al., 1988; Crist et al., 1995). Por outro lado, rabdomiossarcomas embrionários de risco intermediário foram beneficiados com a intensificação da dose de ciclofosfamida (Baker et al., 2000).

A radioterapia tem papel fundamental para controle local de pacientes com rabdomiossarcoma com doença residual microscópica ou macroscópica. O volume de tratamento é determinado pela extensão do tumor ao diagnóstico, incluindo linfonodos comprometidos e 2 cm de margem de tecido normal. Atualmente, a radioterapia conformacional deve ser utilizada, sempre que possível, para minimizar a exposição de tecidos normais (Wolden et al., 2003).

Apesar da aceitação do papel do tratamento multimodal nesta doença, diferenças de filosofia de tratamento em nível internacional têm emergido durante os últimos 20 anos. A mais importante relaciona-se com método e tempo de tratamento local (Stevens, 2005; Donaldson e Anderson, 2005).

Tem havido muito debate acerca da necessidade do uso de radioterapia para garantir o controle local em pacientes com remissão completa com quimioterapia e cirurgia limitada. Quando a radioterapia é sistematicamente implementada como parte do tratamento primário, a chance de controle local é aumentada (mas não garantida) e o risco de recaída é menor; entretanto, pode resultar em importantes problemas a longo prazo, especialmente na criança muito pequena (Stevens, 2005).

Os protocolos de estudos clínicos organizados pela SIOP promoveram uma abordagem seletiva de tratamento local, ainda que as taxas de recaída local sejam geralmente maiores nos estudos da SIOP que em outros grupos de estudos.

No estudo MMT 89, a sobrevida geral em cinco anos foi 71%, consistente com os resultados de outros grupos colaborativos; entretanto, a sobrevida livre de eventos foi 57%, muito mais baixa que em outros estudos. Isto significa que pacientes que recaíram puderam ser resgatados, embora à custa de mais quimioterapia e mais tratamento local (Stevens, 2005).

2.2.6 CONDIÇÃO SOCIOECONÔMICA E SUPORTE SOCIAL/HOSPITALAR

Nos EUA, a probabilidade de uma criança sobreviver cinco anos após o diagnóstico da neoplasia passou de 28%, em 1960, para cerca de 70%, no final da década de 1980 (Novakovic, 1994). Tem sido enfatizada a importância do diagnóstico precoce, alertando-se que para a obtenção de altas taxas de cura há necessidade de acesso ao cuidado médico, diagnóstico correto, referência ao centro de tratamento e conclusão do tratamento prescrito (Howard et al., 2005).

Devido à complexidade do tratamento do câncer infantil, a Academia Americana de Pediatria estabeleceu normas para centros especializados de tratamento, com estrutura assistencial específica ao atendimento de crianças e adolescentes com neoplasias malignas. As orientações incluem normas para estrutura física, equipamentos, equipe multidisciplinar e serviços (Corrigan e Feig, 2004).

Em países de baixa renda, geralmente, a taxa de cura é 20%-30% menor que em países de alta renda, refletindo estágio avançado ao diagnóstico, taxas mais altas de toxicidade fatal e abandono do tratamento (Howard et al., 2004). Entretanto, em leucemias, está bem documentado que o tratamento em unidade de Oncologia Pediátrica dedicada, como no Brasil e em El Salvador, com abordagem multidisciplinar, tratamento baseado em protocolo e suporte local, é possível atingir resultados próximos aos relatados em países de alta renda (Bonilla et al., 2000; Howard et al., 2004).

Em Recife, houve aumento de 15% na taxa de sobrevida, sem modificação do tratamento. O abandono do tratamento pode ser praticamente eliminado, provendo-se *transporte, alojamento e oportunidade de trabalho para famílias pobres* (Howard et al., 2004).

O rabdomiossarcoma representa neoplasia maligna relativamente rara em crianças; seu diagnóstico e tratamento são complexos. Há muitos trabalhos publicados relatando as experiências de grupos cooperativos multicêntricos internacionais em países desenvolvidos, nos Estados Unidos e na Europa. Entretanto, há pouca informação sobre o comportamento desta doença nos países em desenvolvimento.

3 HIPÓTESE

A forma de apresentação, o comportamento clínico e a resposta ao tratamento de pacientes com rabdomiossarcoma são relacionados não somente às características demográficas, clínicas e biológicas de apresentação, como também aos fatores sociais, econômicos, familiares e à infra-estrutura hospitalar especializada na atenção à criança.

4 OBJETIVOS

- a) Descrever o perfil demográfico, social, clínico e patológico de rabdomiossarcoma de uma amostra de pacientes tratados no Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, no período de 1986 a 2004;
- b) comparar as características demográficas e clínicas dos pacientes com e sem metástases;
- c) analisar a distribuição do subtipo histológico segundo a porcentagem de positividade da miogenina;
- d) comparar o tipo de desfecho após 60 meses de seguimento com o período de estudo (1986 a 1996 e 1996 a 2004);
- e) estimar as probabilidades de sobrevida acumulada segundo fatores sociodemográficos, clínicos e patológicos em pacientes com RMS atendidos no INCA no período de 1986 a 2004;
- f) determinar fatores sociodemográficos, clínicos e patológicos que foram prognósticos em pacientes com RMS atendidos no período de 1986 a 2004, no INCA;
- g) estimar a probabilidade de sobrevida livre de eventos dos pacientes com RMS atendidos no INCA no período de 1986 a 2004;
- h) determinar os fatores associados à sobrevida livre de eventos em pacientes com RMS atendidos no INCA no período de 1986 a 2004;
- i) estimar a probabilidade de sobrevida livre de eventos dos pacientes não-metastáticos com RMS atendidos no INCA no período de 1986 a 2004;
- j) determinar os fatores associados à sobrevida livre de eventos em pacientes não-metastáticos com RMS atendidos no INCA no período de 1986 a 2004.

5 CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo observacional de coorte, com aferição retrospectiva, de pacientes com rabdomiossarcoma submetidos a tratamento uniforme no Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, no período de 1986 a 2004, seguindo as orientações dos Protocolos do Intergrupo para Rabdomiossarcoma Estudos III e IV.

5.2 LOCAL DO ESTUDO

Este estudo foi realizado na Seção de Oncologia Pediátrica do Instituto Nacional de Câncer – Hospital de Câncer I – INCA.

5.3 CASUÍSTICA

Foram analisados pacientes matriculados no período de janeiro de 1986 a julho de 2004.

5.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

a) Pacientes com diagnóstico histopatológico de rabdomiossarcoma ou sarcoma indiferenciado, com idade inferior a 16 anos, tratados exclusivamente no INCA com o protocolo institucional, incluindo abordagem multimodal combinada, de acordo com as características de risco;

b) pacientes submetidos à abordagem cirúrgica prévia para diagnóstico em outras instituições e que foram posteriormente tratados no INCA.

5.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- a) Intervalo superior a oito semanas entre a cirurgia (ou biópsia) e o início do tratamento;
- b) rabdomiossarcoma como segunda neoplasia maligna;
- c) tratamento prévio com outros esquemas quimioterápicos.

5.4 METODOLOGIA

5.4.1 ROTINA DO SERVIÇO

A coleta de dados foi feita a partir dos prontuários dos pacientes, sendo preenchido o protocolo para todos os pacientes. O formulário continha aspectos sociais do paciente, forma de apresentação da doença, tratamento, resposta ao tratamento e desfechos.

5.4.1.1 AVALIAÇÃO INICIAL

A avaliação social de cada paciente e de seus familiares, feita de rotina pela assistente social, foi registrada em fichas próprias, quando presentes nos respectivos prontuários.

Informações quanto a renda familiar e saneamento básico estavam descritas na avaliação social contida no prontuário. A renda familiar *per capita* foi calculada em correlação com o número de moradores da residência. Na maioria das vezes, a informação continha o número de salários mínimos (Sm) da época. Quando a informação disponível no prontuário estava em valor na moeda corrente, este foi convertido para o valor atual e considerado o Sm como R\$ 240,00 (duzentos e quarenta reais). Foram considerados o saneamento básico e a disponibilidade de água encanada e esgoto na residência.

Informação da distância ao centro de tratamento foi obtida no *Guia 4 Rodas de Distâncias* (edição 2004) e através da internet – no portal do Estado do Rio de Janeiro (www.governo.rj.gov.br).

Avaliação nutricional ao diagnóstico realizada com medidas registradas no prontuário ao diagnóstico. Foi feita através do índice de massa corporal, que foi calculado para crianças maiores que 2 anos de idade com o peso em kg, dividido pela altura em m² (Ogden et al., 2002). Baixo peso: índice de massa corporal $\leq 10^{\circ}$ percentil. Em crianças com idade inferior a 2 anos, foi utilizado o peso para altura, seguindo os mesmos critérios (Ogden et al., 2002).

5.4.1.2 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

Ao diagnóstico, os pacientes foram submetidos à biópsia ou à ressecção cirúrgica do tumor, quando possível, sem mutilação. Todo o material do tumor primário e/ou sítio metastático ao diagnóstico foi avaliado no laboratório de anatomia patológica da instituição, e a evidência morfológica de rabdomiossarcoma foi confirmada pela coloração por hematoxilina-eosina, complementada com imunoistoquímica.

Todos os pacientes foram avaliados inicialmente com história e exame clínico. A primeira investigação laboratorial incluiu hemograma, bioquímica, coagulograma e estudo da medula óssea (mielograma e biópsia de medula óssea em dois sítios cada). Foram efetuados estudos de imagem (TC e/ou RM) do sítio primário. Para evidenciar possíveis metástases, foram realizadas radiografia simples e tomografia computadorizada de tórax, assim como cintilografia óssea. Em pacientes com tumores de localização parameníngea o envolvimento meníngeo foi pesquisado através da realização de citologia do líquor e dos estudos de imagens (TC e/ou RM). Os exames de imagem do sítio primário e dos sítios de metástase foram reavaliados sistematicamente, durante e após o término do tratamento. A avaliação da extensão da doença foi feita em todos os pacientes pelo sistema de grupos clínicos (Quadro 1) e estadiamento clínico (Quadro 2).

▪ Grupos clínicos

Baseados na extensão da doença, ressecção cirúrgica inicial e estadiamento cirúrgico-patológico.

Quadro 1. Sistema de estadiamento de grupos clínicos empregado pelo Grupo de Estudo Intergrupo para Rbdomiossarcoma (IRS)

GRUPO	EXTENSÃO DA DOENÇA/RESULTADO CIRÚRGICO
Grupo I DOENÇA LOCALIZADA, COMPLETAMENTE RESSECADA	A. confinado ao músculo ou órgão de origem B. comprometimento contíguo – infiltração fora do músculo ou órgão de origem; linfonodos regionais negativos
Grupo II RESSECÇÃO MACROSCÓPICA COMPLETA COM EVIDÊNCIA DE DISSEMINAÇÃO REGIONAL	A. doença residual microscópica com linfonodos negativos B. doença regional com linfonodos comprometidos completamente ressecados, sem doença residual microscópica C. doença regional com comprometimento dos linfonodos, macroscopicamente ressecados, mas com doença residual microscópica e/ou comprometimento histológico do linfonodo regional mais distal ao tumor 1º
Grupo III RESSECÇÃO INCOMPLETA - DOENÇA MACROSCÓPICA RESIDUAL	A. após biópsia B. após ressecção incompleta do tumor 1º ($\geq 50\%$)
Grupo IV METASTÁTICA	Metástase à distância: pulmão, fígado, osso, medula óssea, cérebro, músculo à distância e linfonodo à distância e/ou citologia positiva de LCR, líquido pleural ou ascítico ou implantes pleural ou peritoneal

Pappo et al., 1995.

▪ Estádio – TNM

Determinado clinicamente pela localização, tamanho do tumor 1º, estado linfonodal e presença ou não de metástases.

Quadro 2. Estadiamento TNM para RMS, modificado pelo IRS

ESTÁDIO	SÍTIO	T	TAMANHO	N	M
1	Órbita CP exceto parameníngeo GU exceto bexiga/próstata	T1 ou T2	a ou b	N0 ou N1 ou Nx	M0
2	Bexiga/próstata Extremidade Parameníngeo Outros (tronco, retroperitoneo)	T1 ou T2	a	N0 ou Nx	M0
3	Bexiga/próstata Extremidade Parameníngeo Outros	T1 ou T2	a b	N1 N0 ou N1 ou Nx	M0 M0
4	Todos	T1 ou T2	a ou b	N0 ou N1	M1

Pappo et al., 1995.

T1: confinado ao sítio anatômico de origem.

a: ≤ 5 cm de diâmetro; b: > 5 cm de diâmetro.

T2: extensão e/ou fixação ao tecido adjacente.

a: ≤ 5 cm de diâmetro; b > 5 m de diâmetro.

N0: linfonodos regionais não-comprometidos.

N1: linfonodos regionais clinicamente positivos p/ tumor.

Nx: estado clínico dos linfonodos regionais desconhecido.

M0: sem metástase à distância.

M1: metastático.

▪ Classificação de risco

Para a comparação de dados e resultados dos pacientes da nossa coorte com os tratados nos IRS III e IV, os pacientes foram reclassificados retrospectivamente em grupos de risco, levando em consideração estágio, grupo clínico, sítio primário, tamanho, linfonodo e tumor residual (Quadro 3). Baixo risco: pacientes com tumores primários em sítios favoráveis (estádio 1 – CP não-PMN, GU não-BP ou órbita e pálpebra), com ressecção completa (Grupo I) ou com doença microscópica residual (Grupo II, linfonodo negativo). Pacientes com doença macroscópica residual (Grupo III) somente em órbita e pálpebra, e pequenos tumores (≤ 5 cm) em sítios desfavoráveis que foram completamente ressecados (estádio 2 Grupo I). Todos os outros pacientes com tumores locais ou regionais foram classificados como risco intermediário. Pacientes com doença metastática foram considerados de alto risco (Baker *et al.*, 2000).

Quadro 3. Definição de categorias de risco

RISCO	ESTÁDIO	GRUPO	SÍTIO	TAMANHO (cm)	LINFONODO	TUMOR RESIDUAL	COMENTÁRIOS
Baixo	1	I	Fav.	qq	N0, N1, Nx	Nenhum	Só órbita/pálpebra
	1	II	Fav.	qq	N0	Micro	
	1	III	Fav.	qq	N0, N1, Nx	Macro	
	2	I	Desf.	≤ 5	N0	Nenhum	
Intermediário	1	II	Fav.	qq	N1	Micro	Exceto órbita/pálpebra
	1	III	Fav.	qq	N0, N1, Nx	Macro	
	2	II, III	Desf.	≤ 5	N0, N1, Nx	Micro ou macro	
	3	I	Desf.	> 5	N0	Nenhum	
	3	II	Desf.	≤ 5	N1	Micro	
				> 5	N0, N1, Nx		
	3	III	Desf.	D	N0, N1, Nx	Macro	
Alto	4	qq	qq	qq	QQ	Micro ou macro	Doença metastática

Sítios favoráveis (Fav.) incluem órbita/pálpebra, CP não-PMN e GU não-BP; sítios desfavoráveis (Desf.) incluem BP, extremidade, PMN, tronco e outros; qq: qualquer (Baker et al., 2000).

5.4.1.3 ESQUEMAS TERAPÊUTICOS UTILIZADOS

▪ Primeiro período: baseado no Protocolo IRSIII (1986 a 1996)

Grupo I Histologia Favorável regime 31: VA – vincristina (VCR) e actinomicina D (ACTD) por um ano.

Grupo II Histologia Favorável (HF) e Grupo II e III HF especial (em órbita ou couro cabeludo, parótida, cavidade oral, laringe, orofaringe e bochecha) regime 32: VA por um ano + radioterapia (RT).

Grupo I e II Histologia Desfavorável (HD) regime 38: VADRIC-VAC + CDDP-VCR, adriamicina, ciclofosfamida, ACTD, cisplatina por um ano + RT.

Grupo III e IV (excluindo grupo III especial e grupo III pélvico) regime 35: VADRIC-VAC + CDDP por dois anos + RT no dia 42 (semana 6). Cirurgia secundária na semana 20 para pacientes RP e RC. Pacientes com doença residual macroscópica ou microscópica e não reavaliados cirurgicamente recebem ACTD e VP16.

Grupo III especiais pélvicos, regime 37 A e B: VADRIC-VAC + CDDP +/-ACT-D + VP16 após cirurgia secundária por 2 anos +/-RT na semana 20, se o paciente não apresentar resposta completa (RC) +/- cirurgia.

▪ **Segundo período: baseado no Protocolo IRSIV
(1996 a 2004)**

Estádio 1/GCI e II órbita e pálpebra e estágio 1/GCI paratesticular: quimioterapia com duas drogas –VCR e ACTD por 32 semanas.

Estádio 1/GCIII e 2/3 e GCI/II/III: vincristina, actinomicina D com dose intensificada de ciclofosfamida (CTX) 2,2g/m², cada ciclo a cada três semanas, por 46 semanas.

Estádio 4/GCIV: ifosfamida (IFO) + doxo (DOXO) ou ifosfamida (IFO) + etoposide (VP16) seguidos de VAC/VIE alternados. Pacientes com anormalidade renal ou hidronefrose ao diagnóstico recebiam VAC para evitar o risco de dano renal pela ifosfamida. Foi utilizada Mesna para prevenção de cistite hemorrágica nos pacientes em uso de CTX ou IFO.

Pacientes com estágio 1 ou 2 com GCI não receberam radioterapia. Os outros pacientes com estágio 2 ou 3/GCII, os estádios 3/GCI e os GCIII e IV receberam radioterapia convencional na dose de 41,4 Gy a 50,4 Gy, dependendo do estágio e do grupo. RT iniciada na semana 9 ou 20. Nos pacientes com RMS parameningeo com erosão da base do crânio ou com tumores sob risco de compressão medular, a RT era iniciada no dia zero. O volume a ser irradiado era o pré-cirúrgico e pré-quimioterapia com 2 cm de margens. Pacientes com doença residual macroscópica eram avaliados quanto à cirurgia secundária seis meses após a radioterapia.

Fator de crescimento de granulócitos profilático foi utilizado para diminuir a toxicidade hematopoiética dose-limitante nos regimes intensivos de quimioterapia.

5.4.2 AVALIAÇÃO DA DIFERENCIAÇÃO MIOGÊNICA ATRAVÉS DA EXPRESSÃO DE ANTÍGENOS

No presente estudo, em todos os casos com lâmina e bloco de parafina disponíveis no arquivo da patologia e com material suficiente para estudo complementar, foi realizada imunoistoquímica com desmina e mio-genina, utilizando sistema de escore de imunopositividade para a mio-genina. Esses casos tiveram a histologia revista e referendada independentemente por três patologistas do serviço de anatomia patológica, de acordo com a classificação internacional histopatológica.

▪ Métodos imunoistoquímicos

Cortes realizados a partir de blocos de parafina, na espessura de 3µm, foram aderidos em lâminas de vidro pré-tratadas com solução de Poly-l-Lisine (Sigma Aldrich). Em seguida, foram desparafinizados, hidratados e lavados em água corrente.

Recuperação antigênica (RA) realizada com calor úmido: *steamer* – panela a vapor (desmina) – e panela de pressão (mio-genina), utilizando tampão citrato 10Mm pH 6,0.

Bloqueio inespecífico realizado com adição de leite 2%, soro albumina bovino 5% e soro fetal bovino 8% em TBS e incubação por 40 minutos. Retirado o bloqueio e adicionados os anticorpos específicos, os espécimes foram incubados em câmara úmida a 4°C por 12 horas.

Quadro 4. Anticorpos primários com as respectivas diluições

ANTICORPO	FABRICANTE	RA	TAMPÃO	DILUIÇÃO
MIOGENINA	Dako	Panela de pressão	T. Citrato	1/200
DESMINA	Dako	<i>Steamer</i>	T.Citrato	1/200

Em seguida, as lâminas foram lavadas em água corrente; depois, com tampão fosfato salina Tris Buffered Solution (TBS) por cinco minutos e incubadas com H₂O₂ (Peridrol 30%, Merck) diluído a 0,3% em TBS por 20 minutos, objetivando o bloqueio da peroxidase endógena.

Posteriormente as lâminas foram lavadas com água corrente e permaneceram em TBS por cinco minutos.

Amplificações foram obtidas através do sistema Linked Streptavidine-Biotine Plus (LSAB+ DAKO). Foram realizadas lavagens com TBS entre as etapas.

Revelação foi realizada com cromógeno diaminobenzidina (DAB) por cinco minutos. Contracoloração com hematoxilina de Harris e montagem com bálsamo do Canadá.

A positividade da miogenina foi graduada de 0% a 100%, de acordo com a porcentagem de núcleos de células tumorais com coloração positiva.

5.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO

As variáveis analisadas no estudo incluem características demográficas, socioeconômicas e clínicas relacionadas ao tumor e ao tratamento.

▪ Características demográficas

Idade; sexo; cor da pele.

▪ Características socioeconômicas

Procedência, distância do centro de tratamento; renda familiar *per capita*; saneamento básico.

Características clínicas

Tempo entre o início dos sintomas e a matrícula; sinais e sintomas; percentil de IMC ou de peso/altura.

▪ Características da doença

Sítio primário; tamanho do tumor primário; invasividade; estadiamento; grupo clínico; classificação de risco; metástase ao diagnóstico; morbidade ao diagnóstico; subtipo histológico; percentual de positividade da miogenina.

▪ Relacionadas ao tratamento

Tratamento utilizado – IRSIII (1º período) e IRS IV (2º período); desvios na aplicação de radioterapia; resultado da cirurgia secundária (ressecabilidade, comprometimento, margens e presença ou não de tumor viável); desfechos.

5.6 DEFINIÇÕES DE RESPOSTA AO TRATAMENTO

Pacientes dos grupos clínicos GC I e II não apresentavam evidência clínica de doença após a cirurgia. Para pacientes GC III e IV, a resposta ao tratamento foi considerada segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) e reavaliada através dos estudos de imagem e das análises subseqüentes de mielogramas e biópsias de medula óssea, quando positivas ao diagnóstico.

Resposta completa (RC) – desaparecimento de todo o tumor, sem evidência de doença por, no mínimo, quatro semanas. **Resposta parcial (RP)** – diminuição $\geq 50\%$ das dimensões do tumor, sem evidência de progressão ou lesão nova por, no mínimo, quatro semanas. **Não-resposta (NR)** – diminuição $< 50\%$ das dimensões do tumor por, no mínimo, quatro semanas, ou doença estabilizada sem aparecimento de lesões novas.

Doença progressiva (DP) – aumento $\geq 25\%$ e/ou aparecimento de novas lesões. **Recaída** – aparecimento de novas lesões ou reaparecimento de lesões antigas em pacientes em RC; em pacientes com RP, aumento $> 50\%$ do tamanho do tumor em relação à menor medida anterior. A recaída pode ser local, sistêmica e combinada.

Morte precoce – morte antes do 30º dia do tratamento.

Morte pela progressão da doença – morte pela doença de base ou pelo tratamento da recidiva.

Morte por toxicidade – morte ocorrida pela toxicidade do tratamento quimioterápico, radioterápico ou cirúrgico.

Morte por infecção e toxicidade – pacientes que evoluíram para óbito por febre e neutropenia após quimioterapia.

Segunda malignidade – doença maligna que surge após controle da doença e que não representa recidiva.

Perda de seguimento – última avaliação no prontuário há mais de um ano da realização da análise.

Abandono – abandono do tratamento oncológico por qualquer razão, com intervalo superior a seis semanas sem tratamento oncológico, que não seja relacionado à intercorrência do tratamento.

5.7 CORRELAÇÃO CLÍNICA

A extensão da doença ao diagnóstico foi reavaliada utilizando os sistema de grupos clínicos do grupo IRS e o estadiamento, baseado nos critérios do TNM, assim como a classificação de risco. Foi feita análise dos aspectos demográficos, sociais, clínicos e patológicos em relação aos eventos de interesse.

5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise foi baseada na situação dos pacientes estudados em 1 de setembro de 2005.

O perfil demográfico, social, clínico e histopatológico dos pacientes foi descrito por meio de porcentagens, média, desvio padrão, mediana, valores mínimo e máximo e histograma.

A comparação das características demográficas e clínicas dos pacientes com e sem metástases foi feita pelos testes de Mann-Whitney e de associação pelo qui-quadrado.

A comparação entre o tipo de desfecho e o período de estudo foi feita pelo teste de associação pelo qui-quadrado.

A sobrevida global foi analisada considerando como tempo de seguimento o tempo do início do tratamento até a morte por qualquer causa. A sobrevida livre de evento foi analisada considerando o tempo do início do tratamento até a ocorrência dos seguintes eventos: recidiva ou progressão de doença, morte por qualquer causa e segunda neoplasia.

Foram censurados os pacientes que abandonaram o tratamento, os que foram perdidos de seguimento e os que permaneceram vivos após cinco anos de seguimento. Pacientes que foram perdidos de seguimento e que tinham doença ativa na última consulta foram considerados com evento naquela data.

Foram analisadas a sobrevida global e a sobrevida livre de eventos até 60 meses. Com isso, os cinco pacientes que morreram após 60 meses foram considerados censurados nesse momento. Dois pacientes que evoluíram para óbito antes do estadiamento não foram considerados na análise de sobrevida.

As probabilidades de sobrevida acumulada foram estimadas usando-se o método de Kaplan-Meier (1958). Essa análise foi feita segundo as características sociodemográficas, clínicas e patológicas. Utilizou-se o teste bilateral de *log-rank* para análise da diferença estatística das curvas de sobrevida construídas segundo o método de Kaplan-Meier.

Foram selecionadas para análise pelo modelo de riscos proporcionais de Cox todas as variáveis com $p < 0,25$ na análise pelo método de Kaplan-Meier. Foi utilizado, para modelagem múltipla de Cox, o procedimento *stepwise forward* em que, a partir da variável mais significativa na análise univariada, foram acrescentadas as outras, uma a uma, em ordem crescente do valor de p . A variável permaneceu no modelo múltiplo se pelo menos uma de suas categorias foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$). A proporcionalidade dos riscos foi avaliada através das curvas do gráfico do $\ln(-\ln(S(t)))$.

Empregou-se o programa estatístico SPSS – versão 10,0 para a análise dos dados. Em todas as análises considerou-se $p < 0,05$ estatisticamente significativo.

5.9 ASPECTOS ÉTICOS ENVOLVIDOS

Trata-se de estudo retrospectivo em que foram coletados dados a partir de registro em prontuário na Instituição. Os estudos efetuados em bloco de parafina tiveram como finalidade confirmar o diagnóstico para maior validade dos resultados encontrados. Foi mantido sigilo dos sujeitos da pesquisa, não sendo identificados seus nomes. Este estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética do INCA e do Departamento de Pediatria da FMUSP. Quanto à pesquisa, foi conduzida de acordo com a Declaração de Helsinki.

6 RESULTADOS

No período de janeiro de 1986 a julho de 2004, 163 pacientes foram avaliáveis para o estudo por terem preenchido os critérios de inclusão e de exclusão. Apenas três pacientes foram desconsiderados para fins de análise do resultado do tratamento, sendo dois por terem evoluído para óbito antes do estadiamento e um por sítio primário e estadiamento incorretos.

6.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

6.1.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

Sessenta e oito pacientes (41,7%) eram do sexo feminino e noventa e cinco (58,3%), do sexo masculino. A média de idade foi 6,33 anos (desvio padrão = 4,29 anos) e a mediana, 4,9 anos (variação de três meses a 16 anos). O histograma da frequência de idade demonstrou que a curva apresenta uma distribuição bimodal, evidenciando uma concentração em 3 anos e 14 anos de idade (Figura 1). A maioria dos pacientes tinha cor da pele branca (102 pacientes = 62,6%) (Tabela 1).

Figura 1. Histograma da distribuição da frequência de idade

Tabela 1. Número e porcentagem de pacientes segundo as características demográficas

VARIÁVEL	nº	%
Sexo		
Masculino	95	58,3
Feminino	68	41,7
Cor da pele		
Branca	102	62,6
Preta	18	11
Parda	42	25,8
Ignorada	1	0,6
Idade		
0-4 anos	82	50,3
5-9 anos	43	26,4
10-14 anos	34	20,8
≥ 15 anos	4	2,5
TOTAL	163	100

6.1.2 CONDIÇÕES SOCIOECONÔMICAS

Dos 163 pacientes estudados, 62 (38%) eram provenientes do Município do Rio de Janeiro; 90 (55,2%), do restante do Estado do Rio de Janeiro e 11 (6,8%), de outros estados (Tabela 2).

Tabela 2. Número e porcentagem de pacientes segundo a procedência

PROCEDÊNCIA	nº	%
Município do RJ	62	38
Estado do RJ	90	55,2
Outros estados	11	6,8
TOTAL	163	100

Constatou-se que 65 pacientes (39,9%) residiam em áreas com menos de 24 km de distância do centro de tratamento; 58 (35,6%), em áreas cuja distância variava entre 25 e 99 km e 40 (24,5%), em áreas distantes mais de 100 km (Tabela 3).

Tabela 3. Número e porcentagem de pacientes segundo a distância do centro de tratamento

DISTÂNCIA (km)	nº	%
0-24 km	65	39,9
25-99 km	58	35,6
≥ 100 km	40	24,5
TOTAL	163	100

Observou-se que a renda mensal familiar *per capita* de 63 pacientes (38,7%) era inferior a 0,5 salário mínimo. Em 43 pacientes não havia dados a esse respeito no prontuário. Quanto ao saneamento básico residencial, verificou-se que a informação constava dos prontuários de 141 pacientes, sendo que em 32 (19,6%) foi considerado inadequado (Tabela 4).

Tabela 4. Número e porcentagem de pacientes segundo a renda mensal familiar *per capita* (Sm) e o saneamento básico

RENDAMENTO MENSAL FAMILIAR <i>PER CAPITA</i> (SM)	nº	%
Até 0,25 Sm	27	16,6
0,26-0,5 Sm	36	22,1
0,51-1 Sm	30	18,4
> 1 Sm	27	16,6
Ignorado	43	26,3
TOTAL	163	100
SANEAMENTO BÁSICO		
Não	32	19,6
Sim	109	66,9
Sem informação	22	13,5
TOTAL	163	100

6.1.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

O tempo mediano do início dos sintomas até a matrícula no INCA foi 2,3 meses (de 4 a 720 dias); o tempo médio foi 3,8 meses. Em apenas 28,8% dos casos (47 pacientes), o tempo do início dos sintomas até a efetivação da matrícula foi, no máximo, 30 dias (Tabela 5).

Tabela 5. Número e porcentagem de pacientes segundo o tempo do início dos sintomas até a matrícula (dias)

TEMPO DO INÍCIO DOS SINTOMAS (dias)	nº	%
Até 30	47	28,8
31-60	33	20,3
61-120	39	23,9
> 120	42	25,8
Ignorado	2	1,2
TOTAL	163	100

Mediana = 2,3 meses e média = 3,8 meses.

Algumas manifestações clínicas presentes por ocasião do diagnóstico representavam sinais e sintomas que simulavam situações pediátricas comuns, como febre, obstrução nasal, otorrêia e infecção do trato urinário (ITU). Entretanto, sinais e sintomas como a presença de massa ($145/163 = 89\%$) e dor local ($65/163 = 39,9\%$) indicavam forte suspeita de neoplasia.

Perda de peso foi uma manifestação importante na apresentação em 19% dos casos (31 pacientes). Outros sinais e sintomas estavam presentes conforme a localização primária do tumor. Pacientes com localização primária do tumor em cabeça e pescoço ($73 = 44,8\%$) apresentaram mais frequentemente proptose, ptose palpebral, estridor e dispnéia, epistaxe, rinorréia, otorrêia, sangramento local, disfagia, amaurose e paralisia de nervos cranianos. Pacientes com localização primária do tumor em retroperitônio ($14 = 8,6\%$) apresentaram obstrução do trato urinário, aparelho gastrintestinal e sintoma de compressão medular.

Quando a localização do tumor ocorreu no trato geniturinário, o paciente apresentou hematúria, retenção urinária, constipação. Em alguns casos estava presente massa polipóide que se exteriorizava pelo ouvido ou pelo trato genital, assim como eliminação de fragmentos do tumor na urina. Um paciente com RMS de trato biliar apresentou icterícia e hepatomegalia (Tabela 6).

Tabela 6. Número e porcentagem de pacientes segundo as manifestações clínicas e local do tumor

SINTOMAS	LOCAL							TOTAL nº (%*)
	CP nº (%*)	GU nº (%*)	Extremidade nº (%*)	Tronco nº (%*)	Retroperitônio nº (%*)	Intratorácico nº (%*)	Outro nº (%*)	
Massa	67 (91,8)	21 (84)	27 (96,4)	3 (75)	11 (78,6)	2 (50)	14 (93,3)	145 (89)
Dor	23 (31,5)	9 (36)	8 (28,6)	3 (75)	11 (78,6)	2 (50)	9 (60)	65 (39,9)
Febre	6 (8,2)	3 (12)	4 (14,3)	1 (25)	5 (35,7)	1 (25)	3 (20)	23 (14,1)
Proptose	17 (23,3)	—	—	—	—	—	—	17 (10,4)
Ptose palpebral	3 (4,1)	—	—	—	—	—	—	3 (1,8)
Estridor	5 (6,8)	—	1 (3,6)	—	—	1 (25)	5 (33,3)	12 (7,4)
Amaurose	3 (4,1)	—	—	—	—	—	—	3 (1,8)
Epistaxe	9 (12,3)	—	—	—	—	—	—	9 (5,5)
Obstrução nasal	9 (12,3)	—	—	—	—	—	—	9 (5,5)
Rinorréia	10 (13,7)	—	—	—	—	—	—	10 (6,1)
Disfagia	7 (9,6)	—	—	1 (25)	—	—	—	8 (4,9)
Sangramento local	3 (4,1)	—	—	—	—	—	—	3 (1,8)
Paralisia nervos cranianos	22 (30,1)	—	—	—	—	—	—	22 (13,5)
Cefaléia	6 (8,2)	—	—	—	—	—	—	6 (3,7)
Vômitos	3 (4,1)	—	2 (7,1)	—	2 (14,3)	—	2 (13,3)	9 (5,5)
Convulsão	—	—	—	—	1 (7,1)	—	—	1 (0,6)
Otorréia	9 (12,3)	—	—	—	—	—	—	9 (5,5)
Obstrução trato urinário	—	4 (16)	2 (7,1)	—	1 (7,1)	—	2 (13,3)	9 (5,5)
Obstrução gastrointestinal/ constipação	3 (4,1)	—	—	1 (25)	2 (14,2)	—	1 (6,6)	3 (1,84)
Compressão medular	—	—	—	1 (25)	—	1 (25)	1 (6,7)	3 (1,8)
Hematúria	—	4 (16)	—	—	—	—	—	4 (2,5)
Disuria/ retenção urinária	—	4 (16)	—	—	1 (7,1)	—	4 (26,7)	9 (5,5)
Icterícia	—	—	—	—	—	—	1 (6,7)	1 (0,6)
ITU	—	5 (20)	—	—	—	—	—	5 (3,1)
Perda de peso	16 (21,9)	3 (12)	5 (17,9)	1 (25)	4 (28,6)	—	2 (13,3)	31 (19)
Sangramento vaginal	—	—	—	—	—	—	1 (6,7)	1 (0,6)
Total pacientes	73 (44,8)	25 (15,3)	28 (17,2)	4 (2,5)	14 (8,6)	4 (2,5)	15 (9,2)	163 (100)

* Porcentagem calculada em função da apresentação do total de 163 pacientes, pois um paciente pode ter tido mais de um sintoma.

O índice de massa corporal encontrava-se igual ou abaixo do percentil 10 em 49 pacientes (30%), sendo que sobrepeso foi encontrado somente em cinco pacientes (3,1%) (Tabela 7).

Tabela 7. Número e porcentagem de pacientes segundo o percentil do IMC

PERCENTIL DE IMC*	nº	%
≤ 10	49	30
11-94	102	62,6
≥ 95	5	3,1
Ignorado	7	4,3
TOTAL	163	100

* Ogden 2002.

6.1.4 CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA

Quanto ao subtipo histopatológico, em 98 pacientes (60,1%) a histologia foi embrionária/botrióide/fusiforme; e em 65 (39,9%), alveolar ou sarcoma indiferenciado.

A maior parte dos pacientes apresentava a doença em cabeça e pescoço (73 = 44,7%), sendo 52 (31,9%) em sítio parameningeo, 11 (6,7%) em órbita e dez (6,1%) em cabeça e pescoço não-parameningeo.

A doença ocorreu em extremidade em 28 pacientes (17,2%), geniturinário não-bexiga e próstata em 18 (11%), geniturinário bexiga e próstata em sete (4,3%), e outras localizações menos freqüentes: retro-peritônio em 14 pacientes (8,6%), tronco em quatro (2,5%), intratorácico em quatro (2,5%). Em 15 pacientes (9,2%) a doença atingiu as vias biliares, a pelve e as regiões perineal e perianal.

A maioria dos pacientes (145 = 89%) apresentava tumores com 5 cm ou mais, evidenciando invasividade (T2) em 131 (80,4%) pacientes e comprometimento de linfonodos regionais em 45 (27,6%), dos quais 29 (64,4%) foram confirmados por biópsia (Tabela 8).

Tabela 8. Número e porcentagem de pacientes segundo as características de apresentação do RMS

VARIÁVEL	(nº)	(%)
Localização		
Parameníngeo	52	31,9
Órbita	11	6,7
CP não-PMN	10	6,1
Extremidade	28	17,2
GU não-BP	18	11
GU BP	7	4,3
<i>Outro</i>	15	9,2
Tronco	4	2,5
Retroperitônio	14	8,6
Intratorácico	4	2,5
Tamanho do tumor		
≤ 5 cm	13	8
> 5 cm	145	89
Ignorado	5	3
Invasividade		
T1	29	17,8
T2	131	80,4
Ignorado	3	1,8
Linfonodos		
N0	44	27
N1	45	27,6
NX	74	45,4
TOTAL	163	100

NX = o autor considerou que não houve investigações clínica e por imagem suficientes para excluir o comprometimento ganglionar.

Observou-se que os 52 pacientes (31,9%) com rabdomiossarcoma parameningeo apresentavam volumosos tumores, havendo um número significativo de casos com extensão para o sistema nervoso central: 31 (59,6%) com erosão na base do crânio, 23 (44,2%) com invasão daquele sistema e seis (11,5%) com paralisia facial. A maioria encontrava-se nos estádios clínicos 3 e 4/grupos clínicos III e IV. A distribuição da classificação de risco foi a seguinte: baixo risco em 21 pacientes (12,9%), risco intermediário em 76 (46,6%) e alto risco em 64 (39,3%). Dois pacientes (1,2%) evoluíram para óbito antes do estadiamento (Tabela 9).

Tabela 9. Número e porcentagem de pacientes segundo estadiamento, grupo clínico e caracterização de risco

VARIÁVEL	nº	%
Estadiamento		
1	29	17,8
2	4	2,5
3	64	39,3
4	64	39,3
Ignorado	2	1,2
Grupo clínico		
I	11	6,7
II	6	3,7
III	80	49,1
IV	64	39,3
Ignorado	2	1,2
Classificação de risco		
Baixo	21	12,9
Intermediário	76	46,6
Alto	64	39,3
Ignorado	2	1,2
TOTAL	163	100

Estadiamento ignorado devido a óbito precoce.

Em 64 pacientes (39,3%), a presença de metástase foi detectada ao diagnóstico, sendo que 34 (53%) apresentavam comprometimento de um sítio e 30 (47%) pacientes tinham de dois a cinco sítios afetados. Os locais mais freqüentes foram linfonodo, medula óssea, pulmão, osso e sistema nervoso central (Tabela 10).

Houve uma tendência dos pacientes com metástases a apresentar um tempo de sintomas superior aos sem metástases. O tempo mediano de início dos sintomas até a matrícula foi maior entre os pacientes com doença metastática: três meses (15 a 720 dias); o tempo médio foi 4,7 meses (141 dias).

Nos pacientes sem doença metastática, o tempo mediano foi dois meses (quatro a 360 dias); o médio foi 3,2 meses (97 dias) ($p=0,076$) (Tabela 11).

Tabela 10. Número e porcentagem de pacientes segundo a caracterização das metástases

VARIÁVEL	nº	%
Metástase		
M0	97	59,6
M1	64	39,2
Ignorado	2	1,2
TOTAL	163	100
Número de sítios acometidos		
0	97	59,6
1	34	20,9
2	22	13,5
3	5	3
4	2	1,2
5	1	0,6
Ignorado	2	1,2
TOTAL	163	100
Localização das metástases (n = 64 pacientes)*		
Linfonodo	25	39,1
M0	18	28,1
Pulmão	17	26,6
Osso	16	25
SNC	9	14,1
Abdome	7	10,9
Pleura	5	7,8
Paravertebral	3	4,7
Tecido mole	3	4,7

* Alguns pacientes foram contados mais de uma vez por apresentarem múltiplos sítios de metástases.

M0: sem metástases; M1: com metástases.

Tabela 11. Tempo sintomas metastáticos x não-metastáticos

TEMPO (dias)	METASTÁTICO n = 64	NÃO-METASTÁTICO n = 96	p*
Média	141	97	
Mediana	90	60	
Variação	15 a 720	4 a 360	0,076

* Teste de Mann Whitney.

Foram comparadas as características clínicas e demográficas dos pacientes com e sem metástases. A distribuição de idade não diferiu entre os dois grupos.

Observou-se que os pacientes com doença metastática apresentavam invasividade tumoral com maior frequência (97% x 70%, $p < 0,001$), histologia não-embrionária (56% x 28%; $p < 0,001$), tamanho do tumor acima de 5 cm (98% x 87%; $p = 0,01$) e comprometimento linfonodal (63% x 11%; $p < 0,001$). As localizações primárias mais frequentes nos pacientes com doença metastática foram sítio parameningeo e extremidade, enquanto nos não metastáticos foram sítio parameningeo e trato geniturinário (Tabela 12). A idade mediana do grupo com doença metastática foi 6 anos e a do grupo não-metastático, 5 anos, sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,08$).

Tabela 12. Número e porcentagem de pacientes segundo algumas características demográficas, clínicas e presença de metástase ao diagnóstico

VARIÁVEL	METASTÁTICO (n = 64)		NÃO- METASTÁTICO (n = 96)		p*
	nº	%	nº	%	
Idade					
< 10 anos	46	72	76	79	< 0,288
≥ 10 anos	18	28	20	21	
Sexo					
Masculino	38	59	56	58	0,896
Feminino	26	41	40	42	
Tumor invasivo					
T1	2	3	29	30	< 0,001
T2	62	97	67	70	
Histologia					
Embrionário	28	44	68	72	< 0,001
Alveolar/sarcoma indiferenciado	36	56	27	28	
Tamanho do tumor					
≤ 5 cm	1	2	12	13	0,01
> 5 cm	63	98	82	87	
Linfonodo					
N0 + NX	20	37	85	89	< 0,001
N1	34	63	11	11	
Localização					
CP	24	37	47	49	0,008
GU	5	8	20	21	
Extremidade	17	27	11	12	
Retroperitônio	5	8	9	9	
Outro	13	20	9	9	

*Teste do qui-quadrado.

6.1.5 MORBIDADE AO DIAGNÓSTICO

Os pacientes dos grupos clínicos I e II não apresentaram morbidade importante ao diagnóstico. Entretanto, nos pacientes dos grupos clínicos III e IV, a morbidade ao diagnóstico foi freqüente e importante. Primariamente, foram observadas complicações neurológicas em dez pacientes (12,5%) do GC III e em 15 (23,4%) do GC IV, sendo as mais freqüentes: paralisia de nervos cranianos em 17 casos, ataxia em um caso, compressão medular em seis casos e hipertensão intracraniana em um caso. Perda de visão ocorreu em dois pacientes (2,5%) do GC III e em cinco (7,8%) do GC IV. Em 14 pacientes ocorreu comprometimento renal obstrutivo: em nove (11,3%) do GC III e em cinco (7,8%) do GC IV, sendo que 11 (78,5%) apresentavam hidronefrose; em três (21,4%) houve necessidade de nefrostomia e seis (42,8%) apresentaram insuficiência renal obstrutiva. Obstrução de vias aéreas ocorreu em 12 pacientes (15%) do GC III e em cinco (7,8%) do GC IV, sendo que destes, quatro (23,5%) apresentaram insuficiência respiratória e em 13 (76,4%) houve necessidade de traqueostomia profilática ou emergencial (Tabela 13).

Tabela 13. Número e porcentagem de pacientes segundo morbidade ao diagnóstico e grupo clínico

MORBIDADE	GRUPO CLÍNICO			
	I	II	III n° (%*)	IV n° (%*)
Complicações neurológicas	-	-	10 (12,5)	15 (23,4)
Perda visual	-	-	2 (2,5)	5 (7,8)
Comprometimento renal obstrutivo	-	-	9 (11,3)	5 (7,8)
Obstrução das vias aéreas	-	-	12 (15)	5 (7,8)
Obstrução digestiva	-	-	-	3 (4,7)
Complicação cirurgia prévia	-	-	-	6 (9,4)
Outro	-	-	-	-
Total de pacientes	11	6	80	64

*Porcentagem calculada em função da apresentação dos 163 pacientes, pois um paciente pode ter tido mais de uma morbidade.

Complicações de cirurgias prévias à matrícula no INCA foram: fistula vesicorretal ($n = 1$), complicação neurológica de ressecção do tumor de extremidade com pé eqüino ($n = 1$) e orquiectomia via transescrotal ($n = 3$). Um paciente com RMS de vias biliares foi submetido a laparotomia para ressecção parcial do tumor e implante de dreno biliar externo e cursou com infecções de difícil controle; outro paciente, com tumoração pélvica, submeteu-se a cirurgia para ressecção do tumor com dissecação do ureter bilateral, ocasionando implante do ureter esquerdo na bexiga e ruptura do ureter direito na cavidade. Esse paciente evoluiu com infecções urinárias de repetição e necessidade de nefrectomia posterior.

6.2 ESTUDO IMUNOISTOQUÍMICO

Do total de 163 pacientes estudados, 85 pacientes (52,1%) tiveram estudo imunoistoquímico, conforme descrito na metodologia. Excetuando-se os sarcomas indiferenciados, todos os RMS foram positivos para a desmina. O estudo com a miogenina mostrou positividade nuclear < 25% em 26 casos (32,1%), de 25% a 49% em 19 casos (23,5%), de 50% a 74% em 13 casos (16,0%), e $\geq 75\%$ em 23 casos (28,4%). Dois pacientes com sarcoma indiferenciado e outros dois com RMSe apresentaram miogenina negativa (Tabela 14).

Tabela 14. Número e porcentagem de pacientes segundo a positividade de miogenina

% DE POSITIVIDADE DE MIOGENINA	(nº)	(%)
< 25	26	32,1
25-49	19	23,5
50-74	13	16
≥ 75	23	28,4
TOTAL	81	100

Na revisão de patologia, encontraram-se os seguintes subtipos, de acordo com a Classificação Internacional de Rabdomiossarcoma: embrionário (42 pacientes – 49,4%), botrióide (cinco pacientes – 5,9%), alveolar (26 pacientes – 30,6%), anaplásico (sete pacientes – 8,2%), misto (três pacientes – 3,5%) e sarcoma indiferenciado (dois pacientes – 2,4%).

▪ **Análise da positividade de miogenina de acordo com o subtipo histológico**

A maioria dos casos de RMS alveolares teve forte expressão da miogenina. Em 21 pacientes (80,8%) foi observada positividade $\geq 75\%$; em três (11,5%) a positividade ficou entre 50% e 74% e somente em dois (7,7%) foi menor que 25%. Em 36 pacientes (76,6%) com rabdomiossarcoma embrionário a positividade para miogenina variou de poucos núcleos corados a 50%, sendo que em oito pacientes (17%) ficou entre 50% e 74% e em um (2,1%), acima de 75%. Em dois casos (4,3%) de RMSe a coloração foi negativa (Tabela 15) (Figuras 2, 3 e 4).

Sete pacientes com o subtipo embrionário apresentavam anaplasia. Em 6/7 pacientes, a positividade para a miogenina foi igual ou inferior a 50% (Figura 5).

Devido à dificuldade de classificar os casos em anaplasia focal e difusa, decorrente de dificuldades de obter o material de biópsia, muitas vezes escasso, considerou-se apenas anaplasia. Dos sete pacientes com anaplasia, um (14,2%) está vivo sem DP, um (14,2%) abandonou o tratamento e cinco (71,4%) foram a óbito.

Tabela 15. Número e porcentagem de pacientes segundo o subtipo histológico e a porcentagem de miogenina

SUBTIPO	NEGATIVO nº (%)	POSITIVIDADE DE MIOGENINA				TOTAL nº (%)
		< 25 nº (%)	25-49 nº (%)	50-74 nº (%)	≥ 75 nº (%)	
Embrionário/botrióide	2 (4,3)	21 (44,7)	15 (31,9)	8 (17)	1 (2,1)	47 (100)
Embrionário com anaplasia	–	3 (42,9)	3 (42,9)	1 (14,2)	–	7 (100)
Alveolar	–	2 (7,7)	–	3 (11,5)	21 (80,8)	26 (100)
Misto	–	–	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	3 (100)
Sarcoma indiferenciado	2 (100)	–	–	–	–	2 (100)
Frequência (nº)	4	26	19	13	23	85 (100)

Figura 2. RMS embrionário. A) HE – 400X – representados dois padrões morfológicos de rabdomioblastos: células com núcleos alongados, citoplasma mal definido ao lado de outras arredondadas com núcleo excêntrico, ambas revelando citoplasma intensamente eosinófilo; B) imuno – 200X – desmina (positividade citoplasmática); C) imuno – 200X – miogenina – 50% de positividade nuclear

Figura 3. RMS alveolar clássico. A) HE – 40X – proliferação de pequenas células com núcleos redondos, hipercromáticos, distribuídas em ninhos, delimitados por traves fibrovasculares; B) imuno – 400X – desmina (positividade citoplasmática); C) imuno – 400X – miogenina – 75% de positividade nuclear

Figura 4. RMS alveolar sólido. a) HE – 200X – proliferação difusa de pequenas células com núcleos redondos, cromatina finamente granular e citoplasma escasso; B) imuno – 200X – desmina (positividade citoplasmática); C) imuno – 400X – miogenina – > 75% de positividade nuclear

Figura 5. RMS anaplásico. HE – 400X – nota-se pleomorfismo acentuado, núcleos pelo menos três vezes maiores que os das demais células

6.3 CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO

O tratamento incluiu quimioterapia, radioterapia e cirurgia de forma individualizada, seguindo as orientações do protocolo de tratamento.

Receberam radioterapia 122 (74,85%) pacientes, sendo que, segundo o protocolo, nove (5,6%) não tinham indicação de tratamento local. Vinte e nove pacientes (18,1%) não receberam radioterapia, apesar de indicado no protocolo. As razões mais freqüentes foram morte precoce de 12 pacientes (41,4%) por *sepsis* e progressão de doença em seis (20,7%) (Tabela 16).

Tabela 16. Número e porcentagem segundo causas de não-radioterapia

CAUSAS DE NÃO-RXT	nº	%
Progressão	6	20,7
Morte precoce por <i>sepsis</i>	12	41,4
Idade muito reduzida	3	10,3
Morte por doença	3	10,3
Ausência de condição clínica	4	13,8
Abandono do tratamento	1	3,5
TOTAL	29	100

Trinta e quatro pacientes foram submetidos a cirurgia secundária, sendo que 28/33 (84,8%) tiveram ressecção completa e 5/33 (15,2%) tiveram ressecção parcial. Vinte pacientes (62,5%) apresentavam tumor viável; em 13 deles (43,3%) a margem estava comprometida.

6.4 SEGUIMENTO

O tempo mediano de seguimento foi 32 meses (variação de 0,1 a 232 meses) e sete pacientes (4,3%) foram perdidos de seguimento. Dos 163 pacientes, dois foram retirados da análise de sobrevida pelo fato de terem morte precoce antes do estadiamento e um, por estadiamento e tratamento incorretos, totalizando 160 pacientes para análise e seguimento.

Houve 76 óbitos, sendo 12 por morte precoce, 54 por doença e dez por outras causas. Para análise de sobrevida global (SG) e de sobrevida livre de eventos (SLE) em 60 meses, foram censurados cinco e dois pacientes, respectivamente, que morreram após esse período. Foi utilizada toda a amostra para análise (Tabela 17).

Tabela 17. Número e porcentagem de pacientes segundo o desfecho

DESFECHO	nº	%
Morte precoce	12	7,5
Abandono	5	3,1
Vivo sem DP	63	39,4
Vivo com DP	9	5,6
Óbito por doença	54	33,8
Óbito por outras causas	10	6,3
Perda de seguimento	7	4,3
TOTAL	160	100

Como foi um longo período de observação, supomos que as melhorias ao longo do tempo de suporte hospitalar e social poderiam levar a diferenças no percentual de desfechos. Foi feita, então, a análise separando os dois períodos de tratamento: primeiro período, de 1986 a 1995, e segundo período, de 1995 a 2004. A mortalidade precoce no primeiro período foi 12,7% e no segundo, 4,1%. O percentual de abandono no primeiro período foi 6,3% e no segundo, 1%. O número percentual de pacientes vivos sem DP aumentou do primeiro para o segundo período (28,6% x 46,4%, respectivamente. Por outro lado, houve maior número de óbitos por outras causas, com predomínio de toxicidade do tratamento, provavelmente por maior intensificação da terapia (4,8% x 7,2%) $p < 0,005$. Esses resultados estão apresentados na Tabela 18 e no Gráfico 1.

Tabela 18. Número e porcentagem de pacientes segundo o desfecho e o período de tratamento

DESFECHO	PERÍODO				TOTAL
	Primeiro (1986-1996) nº (%)		Segundo (1996-2004) nº (%)		
Morte precoce	8	12,7	4	4,1	12
Abandono	4	6,3	1	1	5
Vivo sem DP	18	28,6	45	46,4	63
Vivo com DP	5	7,8	4	4,1	9
Óbito por doença	19	30,2	35	36,1	54
Óbito por outras causas	3	4,8	7	7,2	10
Perda de seguimento	6	9,5	1	1	7
TOTAL	63	100	97	100	160

$p < 0,005$; Teste do qui-quadrado.

Gráfico 1. Porcentagem de pacientes segundo o desfecho e o período

Sessenta e sete pacientes (41,1%) apresentaram recidiva, que foi local e regional em 34 (20,9%) e à distância + combinada em 33 (20,2%). Em 96 (58,9%) pacientes não houve recidiva da doença.

6.5 PROBABILIDADE DE SOBREVIDA ACUMULADA UTILIZANDO O MÉTODO DE KAPLAN-MEIER (KM)

A probabilidade de sobrevida acumulada global foi de 79,6% até 12 meses, 68,4% até 24 meses e 49,5% até 60 meses (Gráfico 2).

Gráfico 2. Probabilidade de sobrevida acumulada global

Não houve diferença nas curvas de Kaplan-Meier em relação às variáveis sociodemográficas (idade, sexo e cor da pele). A variável idade foi analisada em dois pontos de corte (Tabela 19) e todas as características demográficas foram selecionadas para a modelagem dos fatores prognósticos. As curvas de sobrevida global no primeiro e no segundo períodos foram superponíveis ($p = 0,972$); por essa razão foi possível analisar o grupo como um todo.

Nenhuma das características socioeconômicas analisadas apresentou diferenças nas curvas de probabilidade de sobrevida acumulada global (Tabela 20); nenhuma foi selecionada para a análise dos fatores prognósticos, pois nenhuma teve $p < 0,25$.

Foram selecionadas todas as variáveis relacionadas com as características clínicas (Tabela 21). Os pacientes com perda de peso ao diagnóstico tiveram uma probabilidade de sobrevida acumulada em 60 meses

de 33%, comparados àqueles que não tiveram perda de peso (53,4%; $p = 0,048$). Pacientes com $\text{IMC} \leq 10^{\circ}$ percentil tiveram uma probabilidade de sobrevida acumulada de 42%, comparado àqueles com $\geq 10^{\circ}$ percentil (59,6%; $p = 0,03$). A presença de co-morbidade ao diagnóstico também foi associada a pior prognóstico, com sobrevida acumulada de 38,6% em cinco anos, em comparação com 55,4% para os que não tiveram co-morbidade ($p = 0,022$).

A Tabela 22 apresenta os resultados para as características da doença. Pacientes com localização favorável em órbita tiveram 100% de sobrevida acumulada após 60 meses, sendo que nos demais pacientes com sítio favorável (CP não-PMN e GU não-BP), a sobrevida acumulada após 60 meses foi 55,1%; no caso de pacientes com localização tumoral em sítio desfavorável, a sobrevida acumulada foi 44,4% ($p = 0,016$). Os pacientes com tumor em extremidades e outras localizações tiveram prognóstico pior, com sobrevida acumulada em 60 meses, respectivamente, 35,9% e 29,4% ($p = 0,009$).

O tamanho do tumor também foi uma variável importante. Os pacientes cujas dimensões tumorais estavam acima de 5 cm tiveram 43,9% de taxa de sobrevida, comparados com aqueles cujos tumores eram menores, em que a probabilidade de sobrevida acumulada em cinco anos foi 92,3% ($p = 0,008$). A invasividade tumoral foi associada a pior sobrevida em cinco anos quando comparada com os tumores restritos ao órgão ou grupo muscular de origem (43,1% X 74%, respectivamente; $p = 0,003$).

Pacientes sem comprometimento de linfonodos regionais tinham melhor sobrevida, com probabilidade acumulada de 84,2% em 60 meses, comparados com aqueles que tinham linfonodos positivos, com sobrevida em 60 meses de 16,7% ($p < 0,001$).

Pacientes com doença localizada ao diagnóstico tinham melhor prognóstico que pacientes com doença avançada ou disseminada ($p < 0,001$). Nos pacientes com estádios clínicos 1 e 2, a probabilidade acumulada de sobrevida em 60 meses foi 83,2%; nos pacientes com estágio 3 foi 63,7%; e naqueles com estágio 4 foi 17,8% ($p < 0,001$).

Da mesma forma, nos pacientes com grupos clínicos I e II, a probabilidade acumulada de sobrevida em 60 meses foi 79,6%, enquanto nos pacientes com grupo clínico III foi 68,3% e com grupo clínico IV, 17,8% ($p < 0,001$).

A classificação de risco também teve correlação com o prognóstico. Em pacientes de baixo risco, a probabilidade acumulada de sobrevida em 60 meses foi 95%, enquanto nos de risco intermédio foi 63% e nos de alto risco, 17,8% ($p < 0,001$).

Em relação ao número de metástases, observou-se que a pior sobrevida foi para pacientes com dois ou mais sítios acometidos. Nos pacientes sem metástase, a probabilidade de sobrevida acumulada em 60 meses foi 70,5%; nos pacientes com um sítio de metástase foi de 29,5% e naqueles com dois a cinco locais foi 6,4% ($p < 0,001$).

A histologia também teve correlação com o prognóstico. Nos pacientes com o subtipo embrionário, a probabilidade de sobrevida acumulada em 60 meses foi 61% quando comparada com os outros subtipos, que foi 31,8% ($p = 0,004$) (Tabela 23).

De todas as características da doença, apenas três não foram selecionadas para análise pelo modelo de Cox: a presença de erosão na base do crânio, a presença de paralisia de pares cranianos e a porcentagem de miogenina.

Quanto ao tratamento, não houve diferença nas curvas de Kaplan-Meier em relação aos períodos de tratamento ou protocolo quimioterápico utilizado. Em pacientes que fizeram radioterapia, a probabilidade acumulada de sobrevida em 60 meses foi 57,5%; os que não fizeram radioterapia tiveram probabilidade de sobrevida acumulada de 23,3% ($p < 0,001$). Essa variável não foi selecionada para o modelo de Cox por ser relacionada ao tratamento.

Da mesma forma, pacientes submetidos à ressecção cirúrgica do tumor residual tiveram probabilidade de sobrevida acumulada de 74,3%, após quimioterapia e radioterapia, comparando-se com os que não foram submetidos ao procedimento, cuja probabilidade de sobrevida foi 41,8% ($p < 0,001$). Essa variável não foi selecionada para análise pelo modelo de Cox, pois poderia estar relacionada à escolha de pacientes já tratados com quimioterapia e radioterapia, com melhores possibilidades.

A presença de recidiva teve correlação com o prognóstico. Em pacientes sem recidiva, a probabilidade acumulada de sobrevida em 60 meses foi 74,3%, enquanto nos pacientes com recidiva local e regional foi 27%, e à distância + combinada foi 13,8% ($p < 0,001$) (Tabela 24).

Tabela 19. Probabilidade de sobrevida acumulada segundo as características demográficas

VARIÁVEL	CATEGORIA	ATÉ 12 m (%)	ATÉ 24 m (%)	ATÉ 60 m (%)	p* (KM)
Idade	< 10 anos	80	68,2	51,7	0,703
	≥ 10 anos	78,6	69	42,2	
Idade	< 1 ano	71,4	35,7	35,7	0,242
	1-9 anos	81,4	70,9	54,4	
	≥ 10 anos	75,9	66,3	35,9	
Sexo	Masculino	87	72,8	51,6	0,231
	Feminino	72,3	62,1	46,7	
Cor	Branca	80,6	72,7	51,5	0,128
	Preta	76	44,3	26,6	
	Parda	78,2	67,9	52,4	
Sobrevida global		79,6	68,4	49,5	

*Log-rank test.

Tabela 20. Probabilidade de sobrevida acumulada segundo as características socioeconômicas

VARIÁVEL	CATEGORIA	ATÉ 12 m (%)	ATÉ 24 m (%)	ATÉ 60 m (%)	p* (KM)
Procedência	Município do RJ	76,6	69,6	53,5	0,711
	Estado do RJ	80,4	66,1	49,9	
	Outros estados	90,9	79,6	23,9	
Distância (km)	0-24	81	67,7	52,5	0,714
	25-99	82,3	72,2	50,3	
	≥ 100	84,5	63,5	41	
Saneamento	Não	81	67,5	44,7	0,335
	Sim	82	73,6	55,8	
Renda mensal familiar per capita (Sm)	< 0,25	84,6	64,1	39,5	0,389
	0,25-0,5	77,5	71,3	59,5	
	0,5-1	69,6	65,7	47,5	
	> 1	92,6	80	61	
Sobrevida global		79,6	68,4	49,5	

*Log-rank test.

Tabela 21. Probabilidade de sobrevida acumulada segundo as características clínicas

VARIÁVEL	CATEGORIA	ATÉ 12 m (%)	ATÉ 24 m (%)	ATÉ 60 m (%)	p* (KM)
Tempo de sintomas (dias)	Até 30	79,7	62,7	51,7	0,927
	31-60	81,1	70,3	45,5	
	61-120	86,4	74,8	51,1	
	> 120	70,7	65,2	45	
Comprometimento neurológico	Não	83,8	70,9	52,1	0,06
	Sim	60	56	37,9	
Co-morbidade	Não	87,2	74	55,4	0,022
	Sim	65,9	58,2	38,6	
Perda de peso	Não	81	70,6	53,4	0,048
	Sim	73,3	58,8	33	
Percentil IMC	≤ 10	68,4	61,6	42	0,03
	>10	88,3	73,2	59,6	
Sobrevida global		79,6	68,4	49,5	

*Log-rank test.

Tabela 22. Probabilidade de sobrevida acumulada segundo as características da doença

VARIÁVEL	CATEGORIA	ATÉ 12 m (%)	ATÉ 24 m (%)	ATÉ 60 m (%)	p* (KM)
Localização	Favorável	92,3	83,2	55,1	0,016
	Órbita	100	100	100	
	Desfavorável	75,3	62,7	44,4	
Localização Classificação	Parameningeo	73	66,6	52,2	0,009
	Outro CP	87,5	87,5	43,8	
	Órbita	100	100	100	
	GU	96	87,1	68,4	
	Extremidade	73,6	56,5	35,9	
	Outros	75	53,9	29,4	
Erosão da base do crânio	Não	90,7	69,9	49,8	0,352
	Sim	61,3	61,3	48,8	
Paralisia de pares cranianos	Não	80,1	68,4	50,3	0,269
	Sim	66,7	33,3	33,3	
Tamanho do tumor	≤ 5 cm	92,3	92,3	92,3	0,008
	> 5 cm	78	65,4	43,9	
Invasividade	T1	96,8	90,1	74	0,003
	T2	75,3	62,9	43,1	
Linfonodo regional	N0	97,7	97,7	84,2	< 0,001
	N1	72,7	55	16,7	
	Nx	78,5	59,4	46,3	
Biópsia linfonodo	Não	80,9	72,7	57,3	< 0,001
	Sim	75,7	52,9	13,4	
Sobrevida global		79,6	68,4	49,5	

*Log-rank test.

Tabela 23. Probabilidade de sobrevida acumulada segundo estadiamento/histologia

VARIÁVEL	CATEGORIA	ATÉ 12 m (%)	ATÉ 24 m (%)	ATÉ 60 m (%)	p* (KM)
Metástase	M0	87,4	82,7	70,5	< 0,001
	M1	74,4	46,6	17,8	
Nº de metástases	0	87,4	82,7	70,5	< 0,001
	1	69,6	50,6	29,5	
	2-5	65,5	41,3	6,4	
Estádio	1 + 2	93,8	90,4	83,2	< 0,001
	3	84,2	78,8	63,7	
	4	67,6	46,6	17,8	
Grupo clínico	I + II	94,1	94,1	79,6	< 0,001
	III	84,6	80,2	68,3	
	IV	67,6	46,6	17,8	
Classificação de risco	Baixo	95	95	95	< 0,001
	Médio	83,8	79,2	63,3	
	Alto	67,6	46,6	17,8	
Histologia	Embrionária	85,2	74,4	61	0,004
	Alveolar	71,2	59,1	31,8	
Miogenina % positividade	< 25	79,6	65,8	46	0,663
	25-49	83,9	77,4	46,9	
	50-74	83,3	75	60	
	≥ 75	77,8	57,3	38,6	
Sobrevida global		79,6	68,4	49,5	

*Log-rank test.

Tabela 24. Probabilidade de sobrevida acumulada segundo as características do tratamento

VARIÁVEL	CATEGORIA	ATÉ 12 m (%)	ATÉ 24 m (%)	ATÉ 60 m (%)	p* (KM)
Período	Primeiro	77,2	68,5	51,8	0,972
	Segundo	81,2	68,3	47,3	
Intervenção prévia	Não	84,4	68,4	46,5	0,361
	Sim	76,7	68,2	63,3	
Radioterapia	Não	41,5	29,6	23,3	< 0,001
	Sim	94,9	80,5	57,5	
Cirurgia	Não	75,3	63,4	41,8	0,001
	Sim	94,3	85,4	74,3	
Recidiva	Não	80,8	75,8	74,3	< 0,001
	Local e regional	77,6	64,7	27	
	Distância e combinada	77,8	51,8	13,8	
Sobrevida global		79,6	68,4	49,5	

* Log-rank test.

6.6 ANÁLISE DOS FATORES PROGNÓSTICOS (SG)

Conforme descrito anteriormente, foram selecionadas para modelagem múltipla, pelo modelo de Cox, todas as variáveis com $p < 0,25$ na análise pelo método de Kaplan-Meier.

O tamanho do tumor representou a variável de maior impacto prognóstico. Entretanto, a razão de risco não pôde ser avaliada adequadamente, já que 100% dos pacientes com tumores ≤ 5 cm de tamanho e que não apresentavam metástases estão vivos e sem apresentar eventos até 60 meses. Logo, não foi selecionada para a análise multivariada.

Na análise univariada (Tabela 25), foram fatores prognósticos significativos a idade < 1 ano ($HR = 2,4$; $p = 0,092$) e ≥ 10 anos ($HR = 1,7$; $p = 0,051$), a cor da pele preta ($HR = 2,3$; $p = 0,014$), o grupo clínico IV ($HR = 7,1$; $p < 0,001$), o estágio 4 ($HR = 7,2$; $p < 0,001$), a presença de um ou dois e mais sítios de metástases (respectivamente, $HR = 3,4$; $p < 0,001$ e $HR = 5,6$; $p < 0,001$), a extremidade ($HR = 2$; $p = 0,035$) e outros locais que não CP ou GU ($HR = 2,7$; $p = 0,024$) como local do tumor primário, linfonodo N1 ($HR = 8,2$; $p < 0,001$) ou NX ($HR = 4,7$; $p = 0,001$), invasividade ($HR = 2,8$; $p = 0,011$) e tumor do subtipo alveolar ($HR = 2,3$; $p = 0,001$).

Há colinearidade entre sítio de metástases, linfonodos e grupo clínico. Dessas três variáveis, foi escolhida uma para ser colocada no modelo multivariado. Para a análise múltipla de sobrevida global, foram retirados grupo clínico e linfonodo, mantendo-se sítio de metástases.

Na análise múltipla (Tabela 25), foram fatores prognósticos independentes a faixa etária menor de 1 ano ($HR_{aj} = 3,4$; $p = 0,022$) e maior de 10 anos ($HR_{aj} = 1,7$; $p = 0,069$), ter um ou dois e mais sítios de metástase (respectivamente, $HR_{aj} = 3,3$; $p < 0,001$ e $HR_{aj} = 6,8$; $p < 0,001$) e ter percentil do IMC ≤ 10 ($HR_{aj} = 2$; $p = 0,027$).

Tabela 25. Análise de regressão múltipla segundo o modelo de Cox (SG)

VARIÁVEL	CATEGORIAS	ANÁLISE UNIVARIADA	IC	p*	ANÁLISE MÚLTIPLA	IC	p*
		HR			HRaj		
Idade	1-9	1		0,06	1		0,026
	< 1	2,4	0,9-6,8	0,092	3,4	1,2-9,8	0,022
	≥ 10	1,7	1-2,9	0,051	1,7	1-3,1	0,069
Sexo	Masculino	1			-		
	Feminino	1,2	0,7-1,9	0,574			
Cor da pele	Branca	1		0,045	-		
	Preta	2,3	1,2-4,6	0,014			
	Parda	1,1	0,6-1,9	0,8			
Morbidade	Não	1			-		
Paralisia	Sim	1,5	0,5-4,8	0,502			
Co-morbidade	Não	1			-		
	Sim	1,5	0,9-2,5	0,119			
Sintoma	Não	1			-		
Perda de peso	Sim	0,8	0,4-1,4	0,367			
Percentil IMC	> 10	1					
	≤ 10	1,3	0,8-2,3	0,302	2	1,1-3,6	0,027
Local	GU	1		0,021	-		
	CP	1,4	0,6-3,2	0,466			
	Extremidade	2,8	1,1-6,8	0,026			
	"Outros"	2,7	1,1-6,5	0,024			
Tamanho	≤ 5 cm	1			-		
	> 5 cm	24,5	0,8-727,2	0,064			
Invasividade	T1	1			-		
	T2	2,8	1,3-6,1	0,011			
Linfonodo regional	N0	1		<0,001	-		
	N1	8,1	3,3-19,9	<0,001			
	Nx	4,7	2,0-11,4	0,001			
Sítio de metástases	0	1		<0,001	1		< 0,001
	1	3,4	1,9-6,3	<0,001	3,3	1,8-6,4	< 0,001
	2 e +	5,6	3,1-10,3	<0,001	6,8	3,5-13,1	< 0,001
Estádio	1 + 2	1			-		
	3	2,1	0,8-5,6	0,15			
	4	7,2	2,8-18,3	<0,001			
Grupo clínico	I + II	1		<0,001	-		
	III	1,8	0,5-6,2	0,329			
	IV	7	2,2-23	0,001			
Histologia	Embrionário	1			-		
	Alveolar	2,3	1,4-3,8	0,001			
Recidiva	Sem recidiva	1		<0,001	-		
	Local + regional	0,2	0,1-0,4	<0,001			
	Distância + combinada	1,4	0,8-2,4	0,283			

*p valor do modelo de Cox.

6.7 PROBABILIDADE ACUMULADA DE SOBREVIDA LIVRE DE EVENTOS (SLE) SEGUNDO MÉTODO DE KAPLAN-MEIER (KM)

A probabilidade de sobrevida livre de eventos foi de 69,5% até 12 meses, de 55,9 % até 24 meses e de 42,2% até 60 meses (Gráfico 3).

Gráfico 3. Probabilidade de sobrevida acumulada livre de eventos

Não houve diferença nas curvas de Kaplan-Meier em relação a variáveis sociodemográficas como idade, sexo e cor da pele. A variável idade também foi analisada para SLE em dois pontos de corte (Tabela 26). A variável idade foi selecionada para a modelagem múltipla.

As curvas de sobrevida livre de eventos no primeiro e no segundo períodos foram superponíveis ($p = 0,871$); por essa razão, foi possível analisar o grupo como um todo.

As características socioeconômicas não apresentaram diferenças nas curvas de sobrevida livre de evento (Tabela 27); não foram selecionadas para análise dos fatores prognósticos porque nenhuma teve $p < 0,25$.

As variáveis relacionadas às características clínicas foram selecionadas para análise em sua maioria (Tabela 28).

Localização em órbita e trato geniturinário apresentou melhor sobrevida livre de eventos até 60 meses (90,9% e 64,6%, respectivamente) ($p = 0,01$) (Gráfico 4). Tamanho do tumor acima de 5 cm, invasividade tumoral (T2), linfonodo regional positivo, presença de metástases, estágio e grupo clínico avançados, assim como histologia alveolar na análise univariada, correlacionaram-se com pior prognóstico. Nos pacientes com localização tumoral em sítio desfavorável, a sobrevida acumulada livre de eventos foi de 37,2% ($p = 0,022$).

Gráfico 4. Probabilidade de sobrevida acumulada livre de eventos em 60 meses X localização do tumor

O tamanho do tumor também foi importante: quando acima de 5 cm, os pacientes tiveram 35,6% de taxa de sobrevida; naqueles com tumores menores, a probabilidade acumulada de sobrevida foi de 92,3% ($p = 0,002$) (Gráfico 5).

Gráfico 5. Probabilidade de sobrevida acumulada livre de eventos em 60 meses X tamanho do tumor

A invasividade tumoral também foi associada a sobrevida pior (34% em cinco anos) comparada com a dos que não tinham invasividade: 72,8% em cinco anos ($p = 0,001$).

Pacientes com linfonodos regionais negativos tinham melhor sobrevida livre de eventos, com probabilidade acumulada de SLE em 60 meses de 80,5%, se comparados àqueles com linfonodos positivos, com sobrevida em 60 meses de 14,5% ($p < 0,001$) (Tabela 29) (Gráfico 6).

Gráfico 6. Probabilidade de sobrevida acumulada livre de eventos em 60 meses X linfonodo regional

Pacientes com doença localizada ao diagnóstico tinham um prognóstico melhor que pacientes com doença disseminada ($p < 0,001$). Nos pacientes com estádios clínicos 1 e 2, a probabilidade acumulada de sobrevida livre de eventos em 60 meses foi 73,3%, enquanto nos pacientes com estágio 3 foi 52,2%, e com estágio 4, 14,9% ($p < 0,001$) (Gráfico 7).

Gráfico 7. Probabilidade de sobrevida acumulada livre de eventos em 60 meses X estágio clínico

Da mesma forma, em pacientes com grupos clínicos I e II, a probabilidade acumulada de sobrevida livre de eventos em 60 meses foi 69,1%, enquanto nos pacientes com grupo clínico III foi 57,5% e com grupo clínico IV, 14,9% ($p < 0,001$) (Gráfico 8).

Gráfico 8. Probabilidade de sobrevida acumulada livre de eventos em 60 meses X grupo clínico

Da mesma forma, para pacientes classificados como de baixo risco, a probabilidade acumulada de sobrevida livre de eventos em 60 meses foi 84,4%, enquanto para os pacientes de risco intermediário foi 52,2% e para os de alto risco, 14,9% ($p < 0,001$) (Gráfico 9).

Gráfico 9. Probabilidade de sobrevida acumulada livre de eventos em 60 meses X classificação de risco

Pacientes com doença não-metastática ao diagnóstico tiveram prognóstico muito melhor do que aqueles com doença metastática. A sobrevida livre de eventos acumulada em 60 meses para os pacientes com doença não-metastática foi 59,6% e para os pacientes com doença metastática, 14,9% ($p < 0,001$) (Gráfico 10).

Gráfico 10. Probabilidade de sobrevida acumulada livre de eventos em 60 meses X metástases

Observou-se, em relação ao número de metástases, que a pior sobrevida foi para pacientes com dois ou mais sítios acometidos. Nos pacientes sem metástase, a probabilidade de sobrevida acumulada livre de eventos em 60 meses foi 59,6% e nos pacientes com um sítio foi 23,9%. Os pacientes com dois a cinco sítios não sobreviveram em 60 meses ($p < 0,001$).

A histologia também teve correlação com o prognóstico: nos pacientes com o subtipo embrionário, a probabilidade de sobrevida acumulada livre de eventos em 60 meses foi 54%; nos outros subtipos foi 22% ($p = 0,002$) (Tabela 30) (Gráfico 11).

Gráfico 11. Probabilidade de sobrevida acumulada livre de eventos em 60 meses X histologia

De todas as características da doença analisada, a presença de erosão na base do crânio, a presença de paralisia nos pares cranianos e a porcentagem de miogenina não foram selecionadas para análise pelo modelo de Cox. Também não foi selecionada para análise multivariada a presença de metástases, porque poderia ter colinearidade com o grupo clínico.

Não foi significativa a realização de intervenção prévia. Pacientes que se submeteram a cirurgia secundária tiveram 72,6% ($p < 0,001$) de sobrevida livre de eventos, quando comparados com os que não fizeram cirurgia (32,7%). Entretanto, esse resultado pode estar relacionado à seleção de pacientes que por si já teriam melhor prognóstico.

Em pacientes que fizeram radioterapia, a probabilidade acumulada de SLE em 60 meses foi 47,9%; os que não a fizeram tiveram probabilidade de sobrevida acumulada de 22,5% ($p < 0,001$). Essa variável não foi selecionada para o modelo de Cox por ser relacionada ao tratamento.

Na análise dos fatores prognósticos, foram selecionados para a modelagem múltipla, pelo modelo de Cox, todas as variáveis com $p < 0,25$ na análise pelo método de Kaplan-Meier.

Tabela 26. Probabilidade de sobrevida livre de eventos segundo as características demográficas

VARIÁVEL	CATEGORIA	ATÉ 12 m (%)	ATÉ 24 m (%)	ATÉ 60 m (%)	p* (KM)
Idade (anos)	< 10	70,4	55,6	45,2	0,387
	≥10	67,1	56,8	30,9	
Idade (anos)	< 1	57,1	38,1	38,1	0,084
	1-9	72,1	58,6	48,6	
	≥ 10	64,4	50,4	21,3	
Sexo	Masculino	72,7	57	45,6	0,309
	Feminino	64,8	54,1	37,2	
Cor	Branca	68,9	57,2	39	0,541
	Preta	67,3	40,4	33,7	
	Parda	71	57,9	52,2	
SLE		69,5	55,9	42,2	

*Log-rank test.

Tabela 27. Probabilidade de sobrevida livre de eventos segundo as características socioeconômicas

VARIÁVEL	CATEGORIA	ATÉ 12 m (%)	ATÉ 24 m (%)	ATÉ 60 m (%)	p* (KM)
Procedência	Município do RJ	70,8	54,5	41,9	0,908
	Estado do RJ	67,4	56,9	44,7	
	Outros estados	80,8	55,4	18,5	
Distância (km)	0-24	72,2	55,1	43,2	0,837
	25-99	66,4	58,1	46,5	
	≥ 100	70,2	54,8	34,4	
Saneamento	Não	67,1	53,1	45,2	0,656
	Sim	73,1	61,3	45,4	
Renda mensal familiar per capita (Sm)	< 0,25	69,2	49	49	0,633
	0,25-0,5	66,2	63	63	
	0,5-1	69,7	57,5	34,8	
	> 1	81,2	68,4	47,9	
SLE		69,5	55,9	42,2	

*Log-rank test.

Tabela 28. Probabilidade de sobrevida livre de eventos segundo as características clínicas

VARIÁVEL	CATEGORIA	ATÉ 12 m (%)	ATÉ 24 m (%)	ATÉ 60 m (%)	p* (KM)
Tempo de sintomas (dias)	até 30	68,4	51,3	34,3	0,407
	31-60	65,7	65,7	54,2	
	61-120	73	55,5	48,5	
	> 120	68,9	52,8	38,9	
Comprometimento neurológico	Não	73,9	59,8	43,5	0,036
	Sim	50	38,3	38,3	
Co-morbidade	Não	76,7	59,8	44,6	0,069
	Sim	56,6	48,7	38,3	
Perda de peso	Não	70,7	56,5	43,9	0,473
	Sim	64,3	52,9	35,5	
Percentil IMC	≤ 10	60,8	44,4	33,7	0,063
	> 10	72,9	62	48,6	
SLE		69,5	55,9	42,2	

*Log-rank test.

Tabela 29. Probabilidade de sobrevida livre de eventos segundo as características da doença

VARIÁVEL	CATEGORIA	ATÉ 12 m (%)	ATÉ 24 m (%)	ATÉ 60 m (%)	p* (KM)
Localização	Favorável	77,5	66,1	47,2	0,025
	Órbita	90,9	90,9	90,9	
	Desfavorável	66,4	50,8	37,2	
Localização Classificação	Parameningeo	66,6	51,7	38,0	0,01
	Outro CP	58,3	43,7	29,2	
	Órbita	90,9	90,9	90,9	
	GU	87,7	78,4	64,6	
	Extremidade	66,1	48,5	27,7	
	Outros	60	44,6	31,2	
Erosão da base do crânio	Não	72,4	56,7	42,9	0,255
	Sim	58,1	51,6	36,8	
Paralisia de pares cranianos	Não	69,7	55,4	42,8	0,302
	Sim	66,7	66,7	33,3	
Tamanho do tumor (cm)	≤ 5	92,3	92,3	92,3	0,002
	> 5	66,7	51,4	35,6	
Invasividade	T1	83,9	76,9	72,8	0,001
	T2	66	50,5	34	
Linfonodo	N0	90,9	83,3	80,5	< 0,001
	N1	62,7	41,9	14,5	
	Nx	60	46,5	32,5	
Biópsia linfonodo	Não	70,7	60	47,8	< 0,001
	Sim	65,4	41,3	17,9	
SLE		69,5	55,9	42,2	

*Log-rank test.

**Tabela 30. Probabilidade de sobrevida livre de eventos segundo estadia-
mento/histologia**

VARIÁVEL	CATEGORIA	ATÉ 12 m (%)	ATÉ 24 m (%)	ATÉ 60 m (%)	p* (KM)
Metástase	M0	77,8	69,5	59,6	< 0,001
	M1	56,6	34,1	14,9	
Nº de metástases	0	77,8	69,5	59,6	< 0,001
	1	59	45,9	23,9	
	2-5	53,8	18,2	0	
Estádio	1 + 2	80,8	80,8	73,3	< 0,001
	3	76,3	63,8	52,2	
	4	56,6	34,1	14,9	
Grupo clínico	I + II	82,4	82,4	69,1	< 0,001
	III	76,8	66,6	57,5	
	IV	56,6	34,1	14,9	
Classificação de risco	Baixo	90,5	90,5	84,4	< 0,001
	Médio	74,2	63,5	52,2	
	Alto	55,6	34,1	14,9	
Histologia	Embrionária	75,3	62,1	54	0,002
	Alveolar	60,4	46	22	
Miogenina % positividade	< 25	57,9	48,2	38,6	0,689
	25-49	79	67	44,7	
	50-74	83,3	74,1	38,1	
	≥ 75	80,7	53,8	20,9	
SLE		69,5	55,9	42,2	

*Log-rank test.

Tabela 31. Probabilidade de sobrevida livre de eventos segundo as características do tratamento

VARIÁVEL	CATEGORIA	ATÉ 12 m (%)	ATÉ 24 m (%)	ATÉ 60 m (%)	<i>p</i> * (KM)
Período	Primeiro	65,1	56	44,4	0,871
	Segundo	72,6	55,8	40,9	
Intervenção prévia	Não	69,2	55,6	40,1	0,691
	Sim	69,8	56,8	34,7	
Cirurgia	Não	64,8	47,7	32,7	< 0,001
	Sim	85,7	82,7	72,6	
Radioterapia	Não	32,1	25,7	22,5	< 0,001
	Sim	80,6	64,8	47,9	
SLE		69,5	55,9	42,2	

*Log-rank test.

6.8 ANÁLISE DE FATORES PROGNÓSTICOS (SLE)

Conforme descrito anteriormente, foram selecionadas para modelagem múltipla pelo modelo de Cox todas as variáveis com $p < 0,25$ na análise pelo método de Kaplan-Meier.

O tamanho do tumor representou a variável de maior impacto prognóstico. Entretanto, a razão de risco não pode ser avaliada adequadamente, já que 100% dos pacientes com tumores $< 5\text{cm}$ de tamanho e que não apresentavam metástases estão vivos e sem apresentar eventos após 60 meses. Logo, não foi selecionada para a análise multivariada.

Na análise univariada (Tabela 32), foram fatores prognósticos significativos para a sobrevida livre de eventos: idade ≥ 10 anos (HR = 1,7; $p = 0,037$), presença de co-morbidade (HR = 1,5; $p = 0,072$), IMC $\leq 10^\circ$ percentil (HR = 1,5; $p = 0,065$), assim como local do tumor primário parameningeo (HR = 8,1; $p = 0,039$), CP (HR = 11,2; $p = 0,025$), extremidade (HR = 9,5; $p = 0,028$) e outros locais (HR = 9,8; $p = 0,026$); tamanho do tumor $> 5\text{ cm}$ (HR = 11,8; $p = 0,014$), invasividade T2 (HR = 3,3; $p = 0,002$), linfonodo regional N1 (HR = 6,8; $p < 0,001$) ou NX (HR = 5; $p < 0,001$) e tumor do subtipo alveolar (HR = 1,9; $p = 0,003$). Na análise múltipla, só foram fatores prognósticos independentes, IMC $\leq 10^\circ$ percentil (HRaj = 1,6; $p = 0,036$) e presença de linfonodo regional N1 (HRaj = 7,9; $p < 0,001$) e NX (HRaj = 5,5; $p < 0,001$) (Tabela 32).

Tabela 32. Análise de regressão múltipla segundo o modelo de Cox (SLE)

VARIÁVEL	CATEGORIAS	ANÁLISE UNIVARIADA	IC	p*	ANÁLISE MÚLTIPLA	IC	p*
		HR			HRaj		
Idade (anos)	1-9	1		0,088	-		
	< 1	1,7	0,6-4,7	0,305			
	≥10	1,7	1-2,7	0,037			
Co-morbidade	Não	1			-		
	Sim	1,5	1-2,3	0,072			
Percentil IMC	≥ 10	1			1		
	< 10	1,5	1-2,4	0,065	1,6	1-2,6	0,036
Localização	Órbita	1		0,031	-		
	PMN	8,1	1,1-60,1	0,039			
	Outro CP	11,2	1,4-93,9	0,025			
	GU	3,4	0,4-27	0,252			
	Extremidade	9,5	1,3-71,8	0,028			
	Outro	9,8	1,3-72,8	0,026			
Tamanho	≤ 5 cm	1,0			-		
	> 5 cm	11,8	1,6-85,2	0,014			
Invasividade	T1	1			-		
	T2	3,3	1,6-6,8	0,002			
Linfonodo	N0	1		< 0,01	1		< 0,001
Regional	N1	6,8	3,2-14,6	< 0,001	7,9	3,5-17,5	< 0,001
	Nx	5	2,4-10,3	< 0,001	5,5	2,6-11,9	< 0,001
Grupo clínico	I + II	1			-		
	III	1,6	6,3-4,2	0,135			
	IV	4,8	1,9-12,2	0,001			
Histologia	Embrionária	1			-		
	Alveolar	1,9	1,3-3	0,003			

*p valor do modelo de Cox.

6.9 PROBABILIDADE ACUMULADA DE SOBREVIDA LIVRE DE EVENTOS (SLE) SEGUNDO MÉTODO DE KAPLAN-MEIER (KM) – PACIENTES SEM DOENÇA METASTÁTICA

Analisando em separado os pacientes sem doença metastática, a probabilidade de sobrevida livre de eventos foi 77,8% até 12 meses, 69,5% até 24 meses e 59,6% até 60 meses.

Gráfico 12. Probabilidade de sobrevida acumulada livre de eventos em pacientes sem doença metastática

Não houve diferença nas curvas de Kaplan-Meier em relação às variáveis sociodemográficas como idade, sexo e cor da pele, sendo que a variável idade também foi analisada para SLE em dois pontos de corte (Tabela 33). A variável idade foi selecionada para a modelagem múltipla.

As curvas de sobrevida livre de eventos no primeiro e no segundo períodos foram superponíveis ($p = 0,43$); por essa razão o grupo foi analisado como um todo.

Nenhuma das características socioeconômicas apresentou diferenças nas curvas de sobrevida livre de evento (Tabela 34). Também não foram selecionadas para a análise dos fatores prognósticos em razão de $p < 0,25$.

As variáveis relacionadas com as características clínicas (Tabela 35) em sua maioria foram selecionadas para análise.

Os pacientes com localizações em órbita e trato geniturinário apresentaram melhor sobrevida livre de eventos até 60 meses (90,9% e 77,8%, respectivamente) ($p = 0,01$); tamanho do tumor acima de 5 cm, presença de invasividade tumoral (T2), linfonodo regional positivo, estágio e grupo clínico avançados, assim como histologia alveolar, correlacionaram-se com pior prognóstico.

Em relação à avaliação nutricional, pacientes com IMC abaixo do 10º percentil apresentaram SLE acumulada de 40,5%, comparados com pacientes com IMC acima do 10º percentil, em que a SLE acumulada foi de 73,5% ($p = 0,002$).

O tamanho do tumor também foi importante: pacientes com tumor maior que 5 cm tiveram 51,2% de taxa de sobrevida livre de eventos, comparados com aqueles com tumor menor do que 5 cm, em que a probabilidade acumulada de sobrevida foi 100% ($p = 0,002$).

A invasividade tumoral também foi associada a pior sobrevida: 50,8% em cinco anos para pacientes que apresentavam invasividade, comparados com os que não a apresentavam: 78,1% em cinco anos ($p = 0,023$).

Pacientes com linfonodos regionais negativos tinham melhor sobrevida livre de eventos, com probabilidade acumulada de SLE em 60 meses de 80,1%, comparados com aqueles com linfonodos positivos, cuja sobrevida em 60 meses foi de 41,6% ($p < 0,001$) (Tabela 36).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a probabilidade acumulada de sobrevida livre de eventos nos estádios 1+2 e 3, assim como nos grupos clínicos I+II e III. Entretanto, houve diferença de sobrevida de acordo com a classificação de risco: a sobrevida livre de eventos em 60 meses para os pacientes de baixo risco foi 84,4% e para os de risco intermédio, 52,2% ($p = 0,015$).

Nos pacientes sem doença metastática, a histologia também não teve correlação estatisticamente significativa com o prognóstico (Tabela 37).

De todas as características da doença que foram analisadas, a presença de erosão na base do crânio, a presença de paralisia nos pares cranianos e a porcentagem de miogenina não foram selecionadas para a análise pelo modelo de Cox.

Não foi significativa a questão da intervenção prévia. Os pacientes que se submeteram à cirurgia secundária tiveram 72,6% ($p < 0,001$) de sobrevida livre de eventos, comparados com aqueles pacientes que fizeram cirurgia (32,7%). Entretanto, pode corresponder à seleção de pacientes com melhor prognóstico.

Em pacientes que fizeram radioterapia, a probabilidade acumulada de SLE em 60 meses foi 64,1%; os que não a fizeram tiveram probabilidade de sobrevida livre de eventos acumulada de 42,4% ($p = 0,007$). Essa variável não foi selecionada para o modelo de Cox por ser relacionada ao tratamento.

Na análise dos fatores prognósticos, foram selecionadas para a modelagem múltipla pelo modelo de Cox todas as variáveis com $p < 0,25$ na análise pelo método de Kaplan-Meier.

Tabela 33. Probabilidade de sobrevida livre de eventos segundo as características demográficas – RMS não-metastático

VARIÁVEL	CATEGORIA	ATÉ 12 m (%)	ATÉ 24 m (%)	ATÉ 60 m (%)	p* (KM)
Idade (anos)	< 10	76	67,6	59,4	0,871
	≥ 10	84,4	76,8	57,6	
Idade (anos)	< 1	60	60	60	0,27
	1-9	78,7	71,3	64,2	
	≥ 10	79,4	63,5	36,3	
Sexo	Masculino	82	72,2	67,4	0,123
	Feminino	71,5	65,6	48,7	
Cor	Branca	76,3	70,4	53,6	0,256
	Preta	66,7	44,4	44,4	
	Parda	84,4	76,4	76,4	
SLE		77,8	69,5	59,6	

*Log-rank test.

Tabela 34. Probabilidade de sobrevida livre de eventos segundo as características socioeconômicas – RMS não-metastático

VARIÁVEL	CATEGORIA	ATÉ 12 m (%)	ATÉ 24 m (%)	ATÉ 60 m (%)	p* (KM)
Procedência	Município do RJ	76,9	63,6	54,1	0,472
	Estado do RJ	77,6	73,4	63,1	
	Outros estados	-	-	-	
Distância (Km)	0-24	78	65,5	56,5	0,619
	25-99	79,7	72,8	68,5	
	≥ 100	73,7	73,7	51	
Saneamento	Não	79	79	79	0,257
	Sim	79,9	71,8	58,3	
Renda mensal per capita (Sm)	< 0,25	80	73,3	73,3	0,785
	0,25-0,5	69,1	69,1	69,1	
	0,5-1	87,5	78,8	62,3	
	> 1	87,8	87,8	71	
SLE		77,8	69,5	59,6	

*Log-rank test.

Tabela 35. Probabilidade de sobrevida livre de eventos segundo as características clínicas – RMS não-metastático

VARIÁVEL	CATEGORIA	ATÉ 12 m (%)	ATÉ 24 m (%)	ATÉ 60 m (%)	p* (KM)
Tempo de sintomas (dias)	até 30	71,8	67,9	53,5	0,789
	31-60	63,6	63,6	63,6	
	61-120	90,7	66,8	66,8	
	> 120	85,5	80,4	64,3	
Comprometimento neurológico	Não	79,4	72,6	61,3	0,06
	Sim	66,7	48,6	48,6	
Co-morbidade	Não	80,7	72,4	61,1	0,239
	Sim	70,2	62,1	56,5	
Perda de peso	Não	78,3	69,8	59,7	0,908
	Sim	75	68,2	59,7	
Percentil IMC	≤ 10°	61,7	44,5	40,5	0,002
	> 10°	85	85	73,5	
SLE		77,8	69,5	59,6	

*Log-rank test.

Tabela 36. Probabilidade de sobrevida livre de eventos segundo as características da doença – RMS não-metastático

VARIÁVEL	CATEGORIA	ATÉ 12 m (%)	ATÉ 24 m (%)	ATÉ 60 m (%)	p* (KM)
Localização Classificação	Favorável	71,1	71,1	58,2	0,238
	Órbita	90	90	90	
	Desfavorável	77,7	66	55,6	
Localização	Parameningeo	74,1	53,2	44,3	0,022
	Outro CP	50	50	33,3	
	Órbita	90	90	90	
	GU	89,7	83,7	77,8	
	Extremidade	90,9	90,9	62,3	
	Outros	66,7	66,7	58,3	
Erosão da base do crânio	Não	80,4	72	60,8	0,146
	Sim	61,5	53,9	53,9	
Paralisia de pares cranianos	Não	78,4	70	60	0,123
	Sim	50	50	50	
Tamanho do tumor	≤ 5 cm	100	100	100	0,005
	> 5 cm	73,6	63,6	51,2	
Invasividade	T1	86,2	82,5	78,1	0,023
	T2	74	63,6	50,8	
Linfonodo	N0	90,5	82,9	80,1	< 0,001
	N1	54,6	54,6	36,4	
	Nx	71	59,4	41,6	
Biópsia de linfonodo	Não	79,3	70	60,7	0,368
	Sim	66,7	66,7	44,4	
SLE		77,8	69,5	59,6	

*Log-rank test.

**Tabela 37. Probabilidade de sobrevida livre de eventos segundo o estadia-
mento/histologia – RMS não-metastático**

VARIÁVEL	CATEGORIA	ATÉ 12 m (%)	ATÉ 24 m (%)	ATÉ 60 m (%)	p* (KM)
Estádio	1 + 2	80,8	80,8	60,7	0,071
	3	76,3	63,8	52,2	
Grupo clínico	I + II	82,4	82,4	69,1	0,332
	III	76,8	66,6	57,5	
Classificação de risco	Baixo	90,5	90,5	84,4	0,015
	Médio	74,2	63,5	52,2	
Histologia	Embrionária	77,6	69,4	63,8	0,444
	Alveolar	77,4	68,8	43,2	
Miogenina % positividade	< 25	55	41,3	34,4	0,19
	25-49	76,9	69,2	57,7	
	50-74	100	100	60	
	≥ 75	88,9	71,1	35,6	
SLE		77,8	69,5	59,6	

*Log-rank test.

**Tabela 38. Probabilidade de sobrevida livre de eventos segundo as
características do tratamento – RMS não-metastático**

VARIÁVEL	CATEGORIA	ATÉ 12 m (%)	ATÉ 24 m (%)	ATÉ 60 m (%)	p* (KM)
Intervenção prévia	Não	76,6	67,7	56,9	0,555
	Sim	81,6	75,7	69,4	
Cirurgia	Não	75,2	63,5	50,7	0,008
	Sim	84,6	84,6	80,4	
Radioterapia	Não	48,5	48,5	42,4	0,007
	Sim	85,4	75,1	64,1	
Período	Primeiro	72,7	63	57,6	0,43
	Segundo	82,3	75,3	60,9	
SLE		77,8	69,5	59,6	

*Log-rank test.

6.10 ANÁLISE DE FATORES PROGNÓSTICOS (SLE NÃO-METASTÁTICO)

Conforme já descrito, foram selecionadas para modelagem múltipla, pelo modelo de Cox, todas as variáveis com $p < 0,25$ na análise pelo método de Kaplan-Meier.

O tamanho do tumor representou a variável de maior impacto prognóstico. Entretanto, a razão de risco não pôde ser avaliada adequadamente, já que 100% dos pacientes com tumores ≤ 5 cm de tamanho e que não apresentavam metástases estão vivos e sem apresentar eventos após 60 meses. Logo, não foi selecionada para a análise multivariada

Na análise univariada (Tabela 39), foram fatores prognósticos significativos para a sobrevida livre de eventos: local do tumor primário sítio parameníngeo (HR = 6,5; $p = 0,068$) e outro CP (HR = 10,6; $p = 0,031$); IMC abaixo do 10º percentil (HR = 2,9; $p = 0,002$); tamanho do tumor maior que 5 cm (HR = 27,4; $p = 0,078$); invasividade T2 (HR = 2,7; $p = 0,029$); linfonodo regional N1 (HR = 5; $p < 0,003$) ou NX (HR = 3,5; $p = 0,037$) e classificação de risco intermediária (HR = 2,5; $p = 0,003$). Na análise múltipla, só foram fatores prognósticos independentes: o indicador nutricional, IMC < 10º percentil (HRaj = 2,8; $p = 0,003$) e a presença de linfonodo regional N1 (HRaj = 5,3; $p = 0,003$) e NX (HRaj = 3,7; $p = 0,002$) (Gráficos 12 e 13).

Tabela 39. Análise de regressão múltipla segundo modelo o de Cox SLE não-metastático

VARIÁVEL	CATEGORIAS	ANÁLISE UNIVARIADA	IC	p*	ANÁLISE MÚLTIPLA	IC	p*
		HR			HRaj		
Sexo	Masculino	1			-		
	Feminino	1,7	0,9-3,2	0,127			
Morb. Com. Neurol.	Não	1			-		
	Sim	2,1	1-4,6	0,066			
Co-morbidade	Não	1			-		
	Sim	1,5	0,8-3	0,243			
Percentil IMC	> 10º	1			1		
	≤ 10º	2,9	1,4-5,6	0,002	2,8	1,4-5,5	0,003
Localização	Órbita	1		0,306	-		
	Fav.	4,3	0,5-34,8	0,175			
	Desf.	4,8	0,6-35,1	0,125			
Localização classificação	Órbita	1		0,049	-		
	PMN	6,5	0,9-49,3	0,068			
	Outro CP	10,6	1,2-91	0,031			
	GU	1,9	0,2-17,2	0,562			
	Extremidade	3	0,3-29,1	0,338			
	Outros	4,5	0,5-36,7	0,16			
Erosão	Não	1			-		
	Sim	1,8	0,8-4,2	0,152			
Paralisia	Não	1			-		
	Sim	3	0,7-12,8	0,141			
Tamanho	≤ 5 cm	1			-		
	> 5 cm	27,4	0,7-1091,3	0,078			
Invasividade	T1	1			-		
	T2	2,7	1,1-6,4	0,029			
Linfonodo	N0	1		0,002	1		0,003
	N1	5	1,7-14,1	0,003	5,3	1,7-16,6	0,004
	Nx	3,5	1,6-7,6	0,002	3,7	1,6-8,4	0,002
Estádio	1 + 2	1			-		
	3	2	0,9-4,5	0,078			
Miogenina % positividade	50-74	1		0,223	-		
	< 25	3,7	0,8-16,9	0,089			
	25-49	1,8	0,3-9,1	0,504			
	≥ 75	1,8	0,3-10,6	0,537			
Cirurgia	Sim	1			-		
	Não	3,4	1,3-8,8	0,012			

*p valor do modelo de Cox.

Gráfico 13. Probabilidade de sobrevida acumulada livre de eventos em 60 meses X percentil IMC em doença não-metastática

Gráfico 14. Probabilidade de sobrevida acumulada livre de eventos em 60 meses X tamanho do tumor em doença não-metastática

7 DISCUSSÃO

Muitos fatores podem afetar a evolução do RMS em países com características semelhantes às do Brasil em comparação com países desenvolvidos, em especial características biológicas, raciais, retardo no diagnóstico e fatores relacionados com a capacidade em oferecer tratamento integral aos pacientes.

O Instituto Nacional de Câncer tem sido instituição de referência para neoplasias malignas da infância desde 1959 para o Rio de Janeiro, também recebendo pacientes de outros estados.

A distribuição etária encontrada no presente estudo com padrão bimodal, com concentração maior aos 3 e aos 14 anos, é semelhante à descrita na literatura, em que dois terços dos RMS ocorrem em crianças menores de 6 anos, havendo outro pico de incidência menor, do início para o meio da adolescência (Stiller CA, *apud* Pizzo e Poplack, 2002). A leve predominância encontrada no sexo masculino é semelhante à dos estudos prévios (Crist et al., 1995). Os sítios primários predominantes foram cabeça e pescoço (44,7%), seguidos de extremidade (17,2%) e trato geniturinário (15,3%), de forma semelhante à descrita na literatura, com frequência um pouco menor da localização no trato geniturinário, comparativamente, correspondendo a cerca de 25% dos estudos publicados.

Nosso estudo demonstrou, entretanto, que as características de apresentação clínica dos pacientes são diferentes das relatadas em países desenvolvidos. Ao diagnóstico, os pacientes apresentavam-se com tumores volumosos, > 5 cm de diâmetro em 89% dos casos, invasividade tumoral em 80,4% e comprometimento de linfonodos regionais em 27,6%. Essa proporção foi menor nos estudos realizados em países desenvolvidos. No estudo cooperativo americano IRS III, apenas 56,6% dos pacientes apresentavam diâmetro tumoral > 5 cm (Crist et al., 1995). No estudo cooperativo alemão German Cooperative Soft Tissue Sarcoma (CWS-86), em 47,5% dos pacientes tamanho tumoral era > 5 cm, 54% dos pacientes apresentavam invasividade tumoral e 13,4%, comprometimento de linfonodo regional (Koscielniak et al., 1999).

Observamos neste estudo que a doença localizada (GC I e II) ocorreu em apenas 10,4% dos pacientes, em comparação com 39% dos casos do protocolo IRS III (Crist et al., 1995).

Por outro lado, houve um número elevado de pacientes com doença metastática ao diagnóstico, correspondendo a 39,3% dos casos. Esse resultado contrasta com resultados de estudos americanos (IRS I-III) e europeus (MMT 84) em que doença metastática ocorreu em apenas 15%-16% dos casos (Crist et al., 1995; Carli et al., 1997). No Brasil, em estudo realizado por Maluf (1993), de 83 pacientes portadores de RMS 15,6% pertenciam ao grupo clínico IV. No estudo realizado por Neves et al. (2003), 12% dos pacientes com RMS de cabeça e pescoço pertenciam ao grupo clínico IV. Já no estudo realizado na Turquia, 25,5% dos pacientes apresentavam doença metastática ao diagnóstico (Karakas et al., 2000).

Apesar da alta incidência de pacientes com doença metastática ao diagnóstico, as características dos nossos pacientes com doença metastática são semelhantes às dos pacientes relatados no protocolo americano IRS IV e nos europeus MMT4-89/91 (Breneman et al., 2003, Carli et al., 2004) (Tabela 40). As localizações primárias mais freqüentes foram extremidade e sítio parameningeo. Em nossos pacientes, os tumores com apresentação geniturinária e doença metastática foram de localização *não bexiga e próstata*, sendo, na sua maioria, paratesticulares. Esses pacientes normalmente são considerados de bom prognóstico. Na série do protocolo IRS IV, nenhum paciente com tumor nessa localização tinha doença metastática, sendo que no estudo europeu, também havia casos de doença metastática nessa localização (Breneman et al., 2003; Carli et al., 2004).

Uma das razões para o maior número de pacientes com doença metastática na apresentação é o retardo no diagnóstico. No nosso estudo, o tempo médio do início dos sintomas até a matrícula dos pacientes com RMS foi 3,8 meses, e o tempo mediano foi 2,3 meses (quatro a 720 dias). Pacientes com doença metastática tiveram uma tendência a maior tempo mediano de duração de sintomas até a matrícula que pacientes sem doença metastática (3 meses x 2 meses, respectivamente; $p=0,076$).

O nosso tempo de sintomas foi semelhante ao relatado por Rodrigues (2002) em estudo sobre fatores que influenciaram o atraso do diagnóstico das neoplasias malignas pediátricas tratadas no Hospital AC

Camargo de 1991 a 2002. A autora relatou que o tempo mediano de duração da queixa variou de um dia a 144 meses, com uma média de 4,63 meses e mediana de dois meses na fase do estudo retrospectivo. Na sua experiência, entre os pacientes portadores de sarcoma de partes moles, os portadores de doença metastática apresentaram o maior tempo médio de queixa: 12,2 meses, sendo que o tempo para doença localizada e avançada foi de cinco meses ($p = 0,001$).

Em ambos os estudos, o tempo foi maior que o apresentado no estudo realizado no Canadá, no qual o tempo mediano do início dos sintomas até o tratamento foi inferior a um mês, sendo o tempo da avaliação oncológica até o tratamento oncológico menor que quatro dias. Neste estudo, em pacientes com sarcomas de partes moles, o tempo mediano do início dos sintomas à avaliação do oncologista foi 19 dias (variação de 3 a 70 dias). Esse tempo não dependeu da distância do centro de tratamento (Klein-Geltink et al., 2005).

As características encontradas nos pacientes, como alta incidência de tumores volumosos e doença metastática ao diagnóstico, sugerem baixo acesso ao sistema de saúde. Margrath descreveu um *círculo vicioso*: em países com recursos limitados, o pobre acesso ao cuidado leva a uma maior fração de tumores avançados ao diagnóstico, o que demanda tratamento mais intensivo, ocasionando sobrecarga do sistema de saúde. Isto resulta em cuidado inadequado ou ausência de cuidado para uma fração significativa de pacientes (Negro, 2005).

O impacto da doença avançada pode ser evidenciado no presente estudo pelo grande número de pacientes (90%) que se apresentavam ao diagnóstico com morbidades relacionadas à doença. Na sua totalidade, eram pacientes dos grupos clínicos III e IV, e em muitas situações havia comprometimento renal, de vias aéreas, digestiva ou neurológica. Em seis (9,4%) pacientes a morbidade se deveu a complicações relacionadas a cirurgias prévias à matrícula e inadequadas. A presença dessas complicações frequentemente interferiu na administração do tratamento oncológico efetivo.

No nosso estudo, com todos os pacientes, a histologia alveolar foi associada a pior prognóstico em relação à embrionária, com SG e SLE de 31,8% X 61,0%, $p = 0,004$ e 22% X 54%, $p = 0,002$. Nos pacientes sem doença metastática não foi encontrada diferença significativa do prognóstico entre os subtipos. A histologia alveolar ocorreu mais freqüentemente em

pacientes com doença metastática. Nos pacientes tratados no estudo MMT 89, a frequência de tumores alveolares variou de acordo com o local primário, como em órbita (8%) e em extremidade (69%) (Stevens, 2005).

Tem sido relatado que os pacientes com doença metastática têm com maior frequência o subtipo alveolar (Breneman et al., 2005). Apesar de não pesquisarmos as translocações específicas do RMSa, as características biológicas foram avaliadas através da expressão proteica do gene MyoD1 através do estudo de imunoistoquímica, com a avaliação do percentual da positividade da miogenina no núcleos das células tumorais. A expressão da miogenina apresentou forte positividade nuclear no subtipo alveolar em 80% dos casos. Em 76,6% dos casos de RMSe obtivemos o padrão de positividade < 50%, conforme descrito na literatura (Hostein et al., 2004). Nosso estudo foi incapaz de fornecer evidências conclusivas quanto ao significado prognóstico do percentual de positividade da miogenina. Maior número de pacientes deverá ser estudado, associando análises moleculares, o que permitirá comparar a presença das translocações e os achados da imunoistoquímica com miogenina no RMSa.

Na revisão histopatológica dos subtipos de RMS, segundo a classificação internacional de rabdomiossarcoma, identificamos sete casos com anaplasia. O significado prognóstico de anaplasia está bem estabelecido em tumor de Wilms, entretanto, ainda não está totalmente definido no RMS. A maioria dos pacientes com anaplasia evoluiu para óbito. Kodet et al. (1993) relataram que pacientes com anaplasia difusa tiveram pior prognóstico nos estudos do protocolo IRS. Serão necessários mais estudos para avaliar o impacto prognóstico desse achado morfológico em RMS.

Os pacientes com RMS foram tratados no período de 1986 a 2004 no Instituto Nacional de Câncer, com a utilização de dois protocolos uniformes e derivados do protocolo IRS (1986 a 1995 – IRS III, e 1995 a 2004 – IRS IV). Analisando os desfechos nos dois períodos, observamos uma diminuição da taxa de abandono e da mortalidade precoce do tratamento, assim como aumento do percentual de pacientes vivos sem DP no segundo período em relação ao primeiro ($p < 0,005$). Acreditamos que mesmo em um centro avançado de tratamento, como o INCA, o aprimoramento do suporte social e tecnológico ao longo do tempo possa ter contribuído para a melhora desses indicadores. Entretanto, não houve aumento significativo na sobrevida,

mesmo avaliando os pacientes sem doença metastática separadamente. Observamos um aumento da mortalidade por outras causas, incluindo toxicidade, no segundo período em relação ao primeiro (7,25% X 4,8%, respectivamente). No protocolo IRS IV, essa complicação ocorreu em apenas 1% dos casos (Baker et al., 2000). Conseqüentemente, uma questão a ser considerada é se os protocolos de tratamento foram demasiadamente intensivos para essa população de pacientes ou se outros fatores contribuíram, especialmente infecção, desnutrição e outras co-morbidades, assim como condição socioeconômica precária. No planejamento do tratamento, todos esses fatores devem ser considerados para a melhoria dos resultados.

A probabilidade de sobrevida acumulada global foi 49,5% e de SLE foi 42,2% em 60 meses. Como não houve diferenças substanciais no resultado da sobrevida nos dois períodos, pudemos analisá-los conjuntamente. Esses resultados são inferiores aos relatados pelos estudos do European Cancer Registries Project EUROCare, que é um registro de câncer de base populacional de 20 países da Europa. Stiller et al. (2001), em estudo de sarcomas de partes moles desde 1978, demonstraram aumento progressivo da sobrevida na maior parte dos países da Europa, sendo que a sobrevida estimada em cinco anos para crianças diagnosticadas de 1985 a 1989 foi 65% (IC 95% = 56-72). Gatta et al. (2002), em estudo de pacientes com câncer na infância na Europa e nos EUA, relataram sobrevida de 75% (IC 95% = 72-78) no norte da Europa, 77% (IC 95% = 74-80) nos Estados Unidos, sendo pior no leste Europeu, 55% (IC 95% = 52-58). Em estudo mais recente em países da Europa, foi demonstrado que a sobrevida em cinco anos aumentou de 65% de 1983 a 1985 para 75% de 1992 a 1994 (Gata et al., 2005). Levy et al. (1995) estudaram os padrões de mortalidade por câncer infantil na América, na Ásia e na Oceânia, nos últimos 30 anos, em 22 países. Houve diminuição de 50% na mortalidade por câncer infantil nos Estados Unidos e no Canadá, que foi menos evidente em outras áreas do mundo, incluindo a América do Sul.

Essa diferença nos resultados se deveu provavelmente ao percentual mais elevado de pacientes com doença metastática na nossa coorte. Os resultados em doença metastática têm sido desfavoráveis em todo o mundo, apesar da intensificação da terapia (Carli et al., 2004; Breneman et al., 2003).

Como evidenciamos neste estudo, a extensão da doença ao diagnóstico foi um fator determinante do prognóstico. A probabilidade acumulada de sobrevida global e de SLE em 60 meses foi muito inferior para os pacientes com doença metastática (GC IV) ao diagnóstico, em relação aos com doença avançada (GCIII) e localizada (GCI+II): 17,8% x 68,3% x 79,6%, $p < 0,001$ e 14,9% x 57,5% x 69,1%, $p < 0,001$, respectivamente. Analisando os resultados de acordo com os subgrupos, a diferença não foi tão marcante. No protocolo IRS III, a sobrevida global estimada em cinco anos para os pacientes admitidos nos GC IV, III, I, e II foi 30%, 69%, 89% e 86%, respectivamente (Crist et al., 1995; Lawrence et al., 1997).

Nossos resultados são semelhantes aos relatados por Rodrigues (2002) em pacientes tratados no período de 1991 a 2002. A sobrevida geral em cinco anos para pacientes com sarcomas de partes moles foi 25% para pacientes com doença metastática, 57,4% para aqueles com doença avançada e 72% para os com doença localizada ($p < 0,001$). Semelhantemente, Maluf (1993) estudou 83 pacientes com RMS no período de 1978 a 1992, obtendo sobrevida livre de doença de 42%, sendo 7,69%, estágio IV; 35,11%, estágio IIIB; 68,75%, estágio IIIA; 72,75%, estágio II e 75%, estágio I.

A idade ao diagnóstico também teve influência no prognóstico. Neste estudo, a SLE em 60 meses foi 38,1% para os pacientes < 1 ano, 48,5% para aqueles de 1 a 9 anos e 21,3% para os ≥ 10 anos. Já para os pacientes sem doença metastática, somente a idade ≥ 10 anos foi relacionada com pior SLE: 35,3% em cinco anos, em comparação com pacientes de 1 a 9 anos, em que a SLE foi 64,2%; e com os < 1 ano, em que a SLE foi 60%. Esses resultados estão de acordo com os relatados por Orbach et al. (2005) em seu estudo em pacientes com RMS no primeiro ano de vida tratados com o protocolo MMT 84 e 89. Apesar da alta incidência de tumores com histologia alveolar associados a mau prognóstico, a taxa de SG em cinco anos dos pacientes sem doença metastática (72%) foi tão boa quanto para crianças maiores. Joshi et al. (2004), estudando os pacientes tratados nos IRS III e IV, concluíram que idade é um fator prognóstico independente, mesmo após ajuste para outras variáveis como grupo clínico, estágio e histologia, sugerindo que outros fatores podem afetar o prognóstico, como diferenças genéticas, adesão ao tratamento, tolerância à terapia, diferenças no metabolismo de drogas entre outros.

Vários estudos têm demonstrado que a carga tumoral ao diagnóstico tem significado prognóstico, sendo que os pacientes com tumores ≤ 5 cm de diâmetro têm melhor prognóstico. O tamanho do tumor > 5 cm foi a variável prognóstica mais importante, apesar de não ter sido selecionada no modelo multivariado. Todos os pacientes com doença não-metastática de tamanho ≤ 5 cm estão vivos (Tabela 41).

No nosso estudo, a presença de invasividade tumoral (T2) foi associada a piores SG e SLE em relação à sua ausência (T1), correspondendo a 43,1% x 74%, $p = 0,003$ e 34% x 72,8%, $p = 0,001$ respectivamente. Essa diferença se manteve nos pacientes sem doença metastática.

De acordo com o que é relatado na literatura (Crist et al., 1995), nos nossos pacientes que cursaram com melhor prognóstico, a doença se manifestou nos sítios primários em órbita (SG em cinco anos, 100%, e SLE em cinco anos, 90,9%) e em trato geniturinário (SG em cinco anos, 68,4%, e SLE em cinco anos, 64,6%). Pacientes com localização primária em extremidade apresentaram SG de 35,9% em cinco anos e SLE de 27,7% em cinco anos.

Sobrevida global: na análise univariada, foram fatores prognósticos significativos idade < 1 ano e ≥ 10 anos, cor da pele preta, doença metastática (E4 e GCIV), um ou dois e mais sítios de metástases, a extremidade e outros locais que não CP ou GU como local do tumor primário, linfonodo N1 ou NX, invasividade tumoral e subtipo histológico alveolar. Na análise multivariada, foram fatores prognósticos independentes a faixa etária menor de 1 ano (HRaj = 3,4; $p = 0,022$) e ≥ 10 anos (HRaj = 1,7; $p = 0,069$), um (HRaj = 3,3; $p < 0,001$) ou dois e mais sítios de metástases (HRaj = 6,8; $p < 0,001$) e percentil do IMC ≤ 10 (HRaj = 2; $p = 0,027$).

SLE: foram fatores prognósticos significativos idade ≥ 10 anos; presença de co-morbidade; IMC $\leq 10^\circ$ percentil; parameningeo, CP, extremidade e outros locais como local do tumor primário; tamanho do tumor maior que 5 cm; invasividade T2; linfonodo regional N1 ou NX; doença metastática (GCIV) e tumor do subtipo alveolar. Na análise múltipla, só foram fatores prognósticos independentes IMC $\leq 10^\circ$ percentil (HRaj = 1,6; $p = 0,036$) e presença de linfonodo regional N1 (HRaj = 7,9; $p < 0,001$) e NX (HRaj = 5,5; $p < 0,001$).

Na análise univariada de fatores associados a SLE nos pacientes sem doença metastática, foram fatores prognósticos significativos o local do tumor primário em sítio parameningeo e outro CP, IMC abaixo do 10º percentil, tamanho do tumor maior que 5 cm, invasividade T2, linfonodo regional N1 ou NX e classificação de risco intermediária. Na análise múltipla, só foram fatores prognósticos independentes o indicador nutricional, $IMC \leq 10^\circ$ percentil ($HR_{aj} = 2,8$; $p = 0,003$) e a presença de linfonodo regional N1 ($HR_{aj} = 5,3$; $p = 0,003$) e NX ($HR_{aj} = 3,7$; $p = 0,002$).

Depois de ajuste para os outros fatores prognósticos no modelo de Cox, avaliando a sobrevida livre de eventos tanto para o grupo geral de pacientes quanto para os pacientes sem doença metastática, a presença de linfonodo regional e o baixo peso, evidenciado pelo percentil do $IMC \leq 10$, se mostraram como variáveis prognósticas independentes.

Comprometimento de linfonodo regional também é considerado fator prognóstico, reflete carga tumoral ao diagnóstico e pode estar associado a pior prognóstico. Como exemplo, pacientes estágio 1 com comprometimento linfonodal (N1) admitidos no protocolo IRS III tiveram uma sobrevida estimada de 65% em cinco anos comparados com pacientes estágio 1 (N0), que tiveram sobrevida em cinco anos de 92% (Lawrence et al., 1997).

Na nossa coorte, a presença de linfonodo regional positivo, por avaliação clínica e/ou histopatológica, foi associada a pior prognóstico. Inicialmente pensou-se que poderia estar relacionada à associação com doença metastática. Entretanto, essa variável manteve a importância, na análise da sobrevida livre de eventos, nos pacientes sem doença metastática: pacientes com linfonodo regional comprometido tiveram um risco 5,3 vezes maior do que aqueles sem linfonodo positivo (IC 95% = 1,7-16,6). Nos pacientes com estado linfonodal desconhecido, NX, o risco foi 3,7 vezes maior (IC 95% = 1,6-8,4).

Analisando toda a coorte, pacientes com percentil de $IMC \leq 10$ tinham risco de recaída ou morte 1,6 vez maior (IC 95% = 1,0-2,6). Essa diferença foi maior nos pacientes sem doença metastática: pacientes com percentil de $IMC \leq 10$ tinham risco 2,8 vezes maior (IC 95% = 1,4-5,5; $p = 0,003$) que crianças com percentil de $IMC > 10$. O IMC representa um indicador do estado nutricional.

Na avaliação das características socioeconômicas desta coorte, observou-se que a maioria dos pacientes pertencia a uma classe social com níveis de pobreza elevados, evidenciados pela renda mensal familiar *per capita* $< 0,5$ Sm/mês em 50% dos pacientes. Nenhuma das variáveis socioeconômicas estudadas, como renda familiar *per capita*, procedência, distância do centro de tratamento e presença de saneamento básico, demonstrou diferença significativa nas curvas de sobrevida. Uma das explicações possíveis é que houve pouca variabilidade da amostra para renda familiar, dificultando identificar algum impacto no prognóstico.

Como nutrição e condição socioeconômica estão fortemente associadas, não podemos afastar totalmente a relação com aspectos socioeconômicos.

Para Viana et al. (1994), em seu primeiro estudo em crianças brasileiras com leucemia linfoblástica, desnutrição foi fator prognóstico independente. Em seu estudo subsequente, observaram o impacto de nutrição e de fatores socioeconômicos (Viana et al., 1994; Viana et al., 1998).

Conseqüentemente, esta é uma análise preliminar em que a variável socioeconômica não foi completamente estudada. O refinamento desta análise e maior número de estudos futuros são necessários para abordar mais profundamente essa questão.

Limitações do estudo:

Trata-se de estudo retrospectivo com um longo período de acompanhamento, com conseqüente perda de algumas informações. Não se pode afastar a possibilidade de viés de mensuração do peso e da estatura, assim como viés de informação dos níveis salariais nos dados contidos nos prontuários. Ademais, a informação da renda familiar *per capita* foi *ignorada* em 26,3% dos pacientes, na sua maioria no primeiro período de tratamento, o que pode ter interferido na análise desses resultados.

Tabela 40. Características de RMS metastático no INCA e em estudos internacionais

VARIÁVEL	INCA (n = 64)		IRS IV (n = 127)		MMT4-89/91 (n = 174)	
	nº	%	nº	%	nº	%
Idade						
< 10 anos	46	72	77	63	99	57
≥ 10 anos	18	28			75	43
Sexo						
Masculino	38	59	71	56	95	55
Feminino	26	41	56	44	79	45
Invasividade						
T1	2	3	11	9	43	25
T2	62	97	113	91	112	66
TX					16	9
Histologia						
Embrionário	28	44	49	36	83	48
Alveolar/sarcoma indiferenciado	36	56	63	49	91	52
Tamanho do tumor						
≤ 5 cm	1	2	22	18	33	22
> 5 cm	63	98	102	82	119	78
Linfonodo						
N0	20	37	50	43	45	26
N1	34	63	67	57	96	55
NX					16	9
Localização						
PMN	21	33	26	20	20	11
Órbita	1	2				
Outro CP	2	3	5	4	8	5
GU-BP	0	0	13	10	15	9
GU-NBP	5	8			10	6
Extremidade	17	27	35	28	63	36
Tronco/retroperitônio	8	13	25	20		
Outro	10	16	16	13	52	30

Tabela 41. Tamanho do tumor e sobrevida livre de eventos nos pacientes sem doença metastática

TAMANHO		Até 5 cm	> 5 cm
EVENTO	Não	12	44
	Sim	0	37

8 CONCLUSÕES

- 1) Na coorte de pacientes estudada, a frequência de doença metastática ao diagnóstico foi muito elevada.
- 2) Pacientes com doença metastática apresentaram maior frequência de tamanho tumoral > 5 cm, invasividade tumoral, comprometimento linfonodal e subtipo histológico alveolar.
- 3) Apesar de forte positividade nuclear da imunoistoquímica com miogenina em $> 75\%$ das células, em 80% dos casos com RMS alveolar, não foi possível avaliar o seu valor prognóstico. Mais estudos serão necessários para estabelecer o seu valor como fator prognóstico.
- 4) Na avaliação dos desfechos até 60 meses de seguimento, considerando os dois períodos de estudo, houve diminuição do percentual de abandono e da mortalidade precoce no segundo período de tratamento. Provavelmente estes achados podem estar associado a melhora do suporte intensivo e social. Entretanto, não houve diferença significativa na sobrevida acumulada nos dois períodos.
- 5) O tamanho do tumor primário foi a variável prognóstica muito importante. Entretanto, a razão de risco não pode ser avaliada corretamente na regressão de Cox já que 92,3% dos pacientes com tumor ≤ 5 cm não apresentaram evento. Considerando apenas o pacientes sem doença metastática, nenhum paciente com tamanho tumoral ≤ 5 cm foi a óbito.
- 6) Sobrevida global: na análise univariada, foram fatores prognósticos significativos idade < 1 ano e ≥ 10 anos, cor da pele preta, doença metastática (E 4 e GCIV), 1, 2 e mais sítios de metástases, local do tumor primário a extremidade e outros locais que não CP ou GU, linfonodo N1 ou NX, invasi-

vidade e tumor do subtipo alveolar. Na análise multivariada, foram fatores prognósticos independentes a faixa etária menor de 1 ano e ≥ 10 anos, 1 ou 2 e mais sítios de metástases e percentil do IMC ≤ 10 .

- 7) SLE: foram fatores prognósticos significativos idade ≥ 10 anos, a presença de comorbidade, IMC $\leq 10^{\circ}$ percentil, local do tumor primário parameníngeo, CP, extremidade e outros locais; tamanho do tumor maior que 5 cm, invasividade (T2), linfonodo regional N1 ou NX, doença metastática (GCIV) e tumor do subtipo alveolar. Na análise múltipla, só foram fatores prognósticos independentes, IMC $\leq 10^{\circ}$ percentil e presença de linfonodo regional N1 e NX.
- 8) SLE nos pacientes com doença não metastática: na análise univariada foram fatores prognósticos significativos local do tumor primário sítio parameníngeo e outro CP, IMC abaixo do 10° percentil, tamanho do tumor maior que 5 cm, invasividade tumoral (T2), linfonodo regional N1 ou NX e classificação de risco intermediária. Na análise múltipla, só foram fatores prognósticos independentes, o indicador nutricional IMC $\leq 10^{\circ}$ percentil e a presença de linfonodo regional N1 e NX.
- 9) Na SLE em 60 meses para todos os pacientes, assim como para os sem doença metastática, o baixo peso ao diagnóstico, avaliado pelo percentil do IMC ≤ 10 e a presença de linfonodos regionais foram fatores prognósticos independentes. O tamanho tumoral, apesar de não ter entrado no modelo multivariado, permaneceu como um dos fatores prognósticos importantes.
- 10) Apesar das características desfavoráveis da coorte estudada e da complexidade do tratamento, é possível oferecer tratamento multidisciplinar em centro especializado para tratamento de câncer infantil em países em desenvolvimento. Os resultados são, melhores para os pacientes com doença não metastática, mas ainda muito pobres para pacientes com doença metastática.

Recomendações:

- 1) Investir no diagnóstico precoce do câncer infantil, assim como garantir o acesso ao cuidado médico, para diminuir o número de pacientes com doença metastática ao diagnóstico, aumentando, assim, a possibilidade de cura efetiva.
- 2) Tratar os pacientes em centros especializados em câncer infantil devido à complexidade do manuseio dessa doença. Nesses centros, juntamente com o suporte tecnológico, devem-se levar em consideração as questões socioeconômicas e nutricionais.
- 3) Aprimorar estratégias para diagnóstico e intervenção nutricional intensiva, assim como suporte socioeconômico para pacientes e seus familiares. Estas intervenções devem ser parte integrante do tratamento de rabdomiossarcoma.
- 4) Promover estudos prospectivos para melhor avaliar aspectos nutricionais e socioeconômicos dos pacientes com RMS e outras neoplasias malignas da infância.
- 5) Desenvolver estudos prospectivos cooperativos nacionais, para identificar tratamentos mais eficazes e com menor toxicidade para a nossa população de pacientes, levando em consideração suas particularidades.
- 6) Desenvolver estudos para pesquisar a biologia da doença, fundamentais para individualizar a terapêutica, identificando subgrupos de maior ou menor agressividade da doença e permitindo o desenvolvimento de estratégias de tratamento que proporcionem maior curabilidade e menos seqüelas.

9 REFERÊNCIAS

Anderson J, Gordon A, Pritchard-Jones K, Shipley J. Genes, chromosomes and rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosomes & Cancer*. 1999;26:275-285.

Anderson JR, Ruby E, Link M, Crist W, Maurer H. Identification of a favorable subset of patients (pts) with metastatic (MET) rhabdomyosarcoma (RMS): a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG). *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 16:A1836, 510a, 1997.

Arndt CAS, Crist WM. Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *The New England Journal of Medicine*. 1999;341(5):342-352.

Baker KS, Anderson JR, Lobe TE, Wharam MD, Qualman SJ, Raney RB, et al. Children from ethnic minorities have benefited equally as other children from contemporary therapy for rhabdomyosarcoma: A report from the intergroup rhabdomyosarcoma study group. *J Clin Onc*. 2002;20(22):4428-4433.

Baker SK, Anderson JR, Link MP, Grier HE, Qualman S J, Maurer HM, et al.. Benefit of intensified therapy for patients with local or regional embryonal rhabdomyosarcoma: Results from the intergroup rhabdomyosarcoma study IV. *J Clil Onc*. 2000;18(2):2427-2434.

Barr F. Molecular genetics and pathogenesis of rhabdomyosarcoma. *J Pediatric Hemat Oncol*. 1997;19(6):483-491.

Bonilla M, Moreno N, Marina N, deReyes G, Shurtleff SA, Downing JR, et al.. Acute lymphoblastic leukemia in a developing country: Preliminary results of a non-randomized clinical trial in RI Salvador. *J Pediatr Hemat Oncol*. 2000;22:495-501.

Breneman JC, Lyden E, Pappo AS, Link MP, Anderson JR, Parham DM, et al.. Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma – A report from the intergroup rhabdomyosarcoma study IV. *J Clin Oncol*. 2003;21(1):78-84.

Braga PE, Latorre MMR, Curado MP. Childhood cancer: a comparative analysis of incidence, mortality, and survival in Goiânia (Brazil) and other countries. *Cad Saúde Pública*. 2002;18:33-44.

Carli M, Colombatti R, Pinkerton R, Oberlin O, Frascella E, Treuner J, Koscielniak E, Quintana E, Foot A, Stevens M, Masiero L, Masarotto G. Prognostic factors in children: with metastatic rhabdomyosarcoma: results of the European Intergroup Studies (EIS) MMT'89 and MMT'91. *Med Pediatr Oncol*. 1997;29:324. NRO-32.

Carli M, Colombatti R, Oberlin O, Bisogno G, Treuner J, Koscielniak E, et al. European intergroup studies (MMT4-89 and MMT4-91) on childhood metastatic rhabdomyosarcoma: final results and analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol*. 2004;22(23):4735-4742.

Cessna MH, Zhou H, Perkins SL, Tripp SR, Layfield L, Daines C, Coffin CM. Are Myogenin and MyoD1 Expression Specific for Rhabdomyosarcoma? A Study of 150 Cases, with Emphasis on Spindle Cell Mimics. *Am J Pathol*. 2001;25(9):1150-1157.

Corrigan JJ, Feig SA. Guidelines for pediatric cancer centers. *Pediatrics*. 2004;113:1833-1835.

Crist W, Anderson J, Maurer H, Wiener E, Donaldson S, Qualman S. Preliminary Results for Patients with Local/regional Tumors Treated on the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV (1991-97). 1999: p.2141.

Crist W, Gehan EA, Ragab AH, Dickman PS, Donaldson SS, Fryer C, et al.. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol*. 1995;13(3):610-630.

Crist WM, Anderson JR, Meza JL, Fryer C, Raney RB, Ruymann FB, et al.. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol*. 2001;19(12):3091-3102.

Dias P, Chen B, Dilday B, Palmer H, Hosoi H, Singh S, et al.. Strong immunostaining for myogenin in rhabdomyosarcoma is significantly associated with tumors of the alveolar subclass. *American J Pathology*. 2000;156(2):399-408.

Donaldson SS, Anderson JR. Rhabdomyosarcoma: many similarities, a few philosophical differences. [editorial]. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2586-7.

Donaldson SS, Wesley MN, DeWys WD, Suskind RM, Jaffe N, vanEys J. A study of nutritional status of pediatric cancer patients. *Am J Dis Child*. 1981;135:1107-1112.

Enzinger and Weiss's. Rhabdomyosarcoma. In: *Soft Tissue Tumors*. 4th ed. Mosby; 2001. Chap. 22, p.785-835.

Fajardo-Gutiérrez A, Sandoval-Mex AM, Mejía-Aranguré JM, Rendón-Macías ME, Martínez-García MC. Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer. *Med Pediatr Oncol*. 2002;39(1):25-31.

Faria P, Beckwith JB, Mishra K, Zuppan C, Weeks DA, Breslow N, Green DM. Focal versus diffuse anaplasia in wilms tumor--new definitions with prognostic significance: a report from the national wilms tumor study group. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(8):909-920.

Ferman S, Eckhardt MBR, Magalhães GG, Ramos RT, Machado AL. Rabdomiossarcoma (RMS). Aspectos Demográficos e Resultado de Tratamento – Experiência do Instituto Nacional do Câncer”. In: Livro de resumos do 7º Congresso Brasileiro de Oncologia Pediátrica; 2000; Vitória. p.66, NRPO 093.

Gatta G, Capocaccia R, Coleman MP, Ries LAG, Berrino F. Childhood cancer survival in Europe and the United States. *Cancer*. 2002;95(8):1767-1772.

Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Terenziani M. Childhood cancer survival trends in europe: a EURO CARE working group study. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3742-3751.

Gomez-Almaguer D, Ruiz-Arguelles GJ, Ponce-de-Leon S. Nutritional status and sócio-economic conditions as prognostic factors in the outcome of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer*. 1998; (Suppl 2):52-55.

Horn RC and Enterline HT. Rhabdomyosarcoma: a clinico-pathologic study of 39 cases. *Cancer*. 1958;11:181-199.

Hostein I, Andraud-Fregeville M, Guillou L, Terrier-Lacombe MJ, Deminière C, Ranchère D, et al.. Rhabdomyosarcoma: value of myogenin expression analysis and molecular testing in diagnosing the alveolar subtype. *Cancer*. 2004;15(101):2817-2824.

Howard SC, Pedrosa M, Lins M, Pedrosa A, Pui CH, Ribeiro RC, Pedrosa F. Establishment of a pediatric oncology program and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor area. *Jama*. 2004;291(20):2471-2475.

Howard SC, Williams JA. Commentary – delays in diagnosis and treatment of childhood cancer: where in the world are they important. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44:303-304.

Joshi D, Anderson JR, Paidas C, Breneman J, Parham DM, Crist W. Age is an independent prognostic factor in rhabdomyosarcoma: a report from the soft tissue sarcoma committee of the children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42(1):64-73.

Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *Journal of American Statistical Association*. 1958;53:457-481.

Karakas Z, Agaoglu L, Biner B, Devecioglu O, Anak S, Yalman N, et al. Results of Rhabdomyosarcoma treatment in a developing country. *Acta Med Okayama*. 2000;54(4):173-177.

Kelly KM, Womer RB, Sorensen PH, Xiong QB, Barr FG. Common and variant gene fusions predict distinct clinical phenotypes in rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol*. 1997;15(5):1831-1836.

Klein-Geltink JE, Pogany LM, Barr RD, Greenberg ML, Mery LS. Waiting times for cancer care in canadian children: impact of distance, clinical, and demographic factors. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(4):318-327.

Koscielniak E, Jurgens H, Winkler K, Burger D, Herbst M, Keim M, et al.. Treatment of soft tissue sarcoma in childhood and adolescence. *Cancer*. 1992;70(10):2557-2567.

Koscielniak E, Rodary C, Flamant F, Carli M, Treuner J, Pinkerton CR, Grotto P. Metastatic rhabdomyosarcoma and histologically similar tumors in childhood: a retrospective European multi-center analysis. *Medical and Pediatric Oncology*. 1992;20:209-214.

Koscielniak E, Harms D, Henze G, Jürgens H, Gardner H, Herbst M, et al.. Results of treatment for soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: a final report of the German Cooperative soft tissue sarcoma study CWS-86. *J Clinical Oncology*. 1999;17(12):3706-3719.

Koscielniak E, Morgan M, Treuner J. Soft tissue sarcoma in children prognosis and management. *Pediatr Drugs*. 2002;4(1):21-28.

Kodet R, Newton WA, Hamoudi AB, Asmar L, Jacobs DL, Maurer HM. Childhood rhabdomyosarcoma with anaplastic (pleomorphic) features. *Am J Surg Pathol*. 1991;17(5):443-453.

Kumar S, Perlman E, Harris CA, Raffeld M, Tsokos M. Myogenin is a specific marker for rhabdomyosarcoma: Na immunohistochemical study in paraffin-embedded tissues. *Modern Pathology*. 2000;13(9):988-993.

Lange BJ, Gerbing RB, Feusner J, Skolnik J, Sacks N, Smith FO, Alonzo TA. Mortality in overweight and underweight children with acute myeloid leukemia. *Jama*. 2005;293(2):203-211.

Lawrence W, Anderson JR, Gehan EA, Maurer H. Pretreatment TNM staging of childhood rhabdomyosarcoma: a report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma study group. children's cancer study group. Pediatric Oncology Group. *Cancer*. 1997;80(6):1165-1170.

Levy F, La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Boyle P. Patterns of childhood cancer mortality: America, Ásia and Oceania. *Eur J Cancer*. 1995; 31A(5):771-782.

Lobato-Mendizabal E, Ruiz-Arguelles GJ, Marin-Lopez A. leukemia and nutrition, I: malnutrition is an adverse prognostic factor in the outcome of treatment of patients with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk Res*. 1989;13:899-906.

Lopes LF, Simpson AJG. Noções básicas de biologia molecular aplicadas à oncologia pediátrica. *Oncologia Pediátrica*. 1999;5:61-69.

Malogallowkin MH, Rowland JM, Ortega JA. Rhabdomyosarcoma. In: Pochedly C. *Neoplastic Diseases of Childhoo*. Switzerland: Harwood Academic Publishers. 1994. v.2, chap. 41, p.779-814.

Mcdowell HP. Update on childhood rhabdomyosarcoma. *Arch Dis Child*. 2003;88:354-357.

Maluf Jr PT. *Contribuição ao estudo de aspectos clínicos, terapêuticos e de fatores de prognóstico dos rabdomiossarcomas na infância* [tese livre-docência]. São Paulo. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1993.

Mandell L, Ghavimi F, LaQuaglia M, Exelby P. Prognostic significance of regional lymph node involvement in childhood extremity rhabdomyosarcoma. *Med Pediatr Oncol*. 1990;18(6):466-471.

Masera G, Eden T, Schrappe M, Nachman J, Gardner H, Gaynon P, et al.. Statement by members of the Ponte di Legno Group on the right of children to have full access to essential treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;43:103-104.

Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, Acrist W, Hammond D, Hays DM, et al.. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report. *Cancer*. 1988;61(2):209-220.

Metzger ML, Howard SC, Fu LC, et al. Outcome of childhood acute lymphoblastic leukaemia in resource-poor countries. *Lancet*. 2003;362:706-708.

Mostofi, FK, Morse WH. Polypoid rhabdomyosarcoma (sarcoma botryoides) of the bladder in children. *J Urol*. 1952;67:681-687.

Negro F. *Challenge Fund Meeting*, Rome, January 2005. Available from: http://www.cancerworld.org/CancerWorld/moduleStaticPage.aspx?id=1962&id_sito=6&id_st

Neves BMJ, Pontes PAL, Caran EM, Figueiredo C, Weckx LLM, Fujita RR. Rabdomiosarcoma de cabeça e pescoço na infância. *Rev. Bras. Otorrinolaringol*. 2003;69(1):24-28.

Newton WA, Gehan EA, Webber BL, Marsden HB, Van Unnik AJ, Hamoudi AB, et al.. Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas. Pathologic aspects and proposal for a new classification – an Intergroup rhabdomyosarcoma study. *Cancer*. 1995;76(6):1073-1085.

Novakovic B. U.S. childhood cancer survival, 1973-1987. *Med Pediatr Oncol*. 1994;23:480-486.

O'Shea PA. Myogenic Tumors of Soft Tissue. In: Coffin CM, Dehner LP, O'Shea PA. *Pediatric Soft Tissue Tumors*. Baltimore , Maryland: Williams and Wilkins; 1997. Chap. 7, p.214-253.

Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R, et al.. Centers for disease control and prevention 2000 growth charts for the united states: improvements to the 1977 national center for health statistics version. *Pediatrics*. 2002;109(1):45-60.

Oliveira AM, Fletcher CDM. Molecular prognostication for soft tissue sarcomas: Are we ready yet? *J Clin Oncol*. 2004;22(20):4031-4034.

Orbach D, Rey A, Oberlin O, De Toledo JS, Terrier-Lacombe MJ, Van Unnik A, Quintana E, Stevens MCG. Soft Tissue Sarcoma or Malignant Mesenchymal Tumors in the First Year of Life: Experience of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) Malignant Mesenchymal Tumor Committee. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4363-4371.

Pappo AS, Shapiro DN, Crist WM, Maurer HM. Biology and therapy of pediatric rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol*. 1995;13(8):2123-2139.

Pappo AS, Shapiro DN, Crist WM. Rhabdomyosarcoma: biology and treatment. *Pediatric Clinics of North America*. 1997;44(4):953-972.

Parham, D.M. Pathologic classification of rhabdomyosarcomas and correlations with molecular studies. *Mod Pathol*. 2001;14(5):506-514.

Parham DM, Barr FG. Embryonal rhabdomyosarcoma. In: Fletcher CDN, Unni KK, Mertens F. *Tumours of Soft Tissue and Bones*. Pathology and Genetics. IARC Press; 2002. Chap.6, p.146-152.

Pedrosa F, Bonilla M, Liu A, Smith K, Davis D, Ribeiro RC, Willians JA. Effect of malnutrition at the time of diagnosis on the survival of children treated for cancer in El Salvador and Northern Brazil. *J Ped Hem Onc*; 2000; 22(6):502-505.

Pollock BH, Jeffrey PK, Teresa JV. Interval between symptom onset and diagnosis of pediatric solid tumors. *J Pediatr*. 1991;119:725-732.

Pratt CB. Response of childhood rhabdomyosarcoma to combination chemotherapy. *J Pediatr*; 1969;74:792-794.

Pratt CB, Smith JW, Woerner S, Mauer AM, Hustu HO, Johnson WW, et al.. Factors leading to delay in the diagnosis and affecting survival of children with head and neck rhabdomyosarcoma. *Pediatrics*;1978;61:30-34.

Qualman SJ, Coffin CM, Newton WA, Hojo H, Triche TJ, Parham DM, Crist WM. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study: update for pathologists. *Pediatr Dev Pathol*. 1998;1(6):550-561.

Riopelle JL, Thériault JP. Sur une forme méconnue de sarcoma des parties molles; le rhabdomyosarcoma alveolaire. *Ann Anat Pathol.* 1956;1:88-111.

Rodary C, Gehan EA, Flamant F, Treuner J, Carli M, Auquier A, Maurer H. Prognostic factors in 951 nonmetastatic rhabdomyosarcoma in children: a report from the International Rhabdomyosarcoma Workshop. *Med Pediatr Oncol.* 1991;19(2):89-95.

Rodeberg D, Arndt C, Breneman J, Lyden E, Donaldson S, Paidas C, et al.. Characteristics and outcomes of rhabdomyosarcoma patients with isolated lung metastases from IRS-IV. *J Pediatric Surgery.* 2005;40:256-262.

Rodrigues KES. *Estudo dos fatores que influenciam o atraso do diagnóstico das neoplasias malignas pediátricas dos pacientes admitidos no Hospital do Câncer de São Paulo no período de 1992 a 2002* [tese mestrado]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2002.

Rodrigues KE, Camargo B. Diagnóstico precoce do câncer infantil: responsabilidade de todos. *Rev Assoc Med Bras.* 2003;49(1):29-34.

Ruymann FB, Grovas, AC. Progress in the diagnosis and treatment of rhabdomyosarcoma and related soft tissue sarcomas. *Cancer Investigation.* 2000;18(3):223-241.

Sala A, Pencharz P, Barr RD. Children, cancer, and nutritio – A dynamic triangle in review. *Cancer.* 2004;100(4):677-687.

Sebire NJ, Malone M. Myogeninand MyoD1 expression in pediatric rhabdomyosarcoma. *J. Clin Pathol.* 2003;56:412-416.

Serale H, Witte D, Shimada H, Seemayer T, Sheng WW, Soukup S, et al.. Molecular differential pathology of rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 1989;1:23-35 apud Anderson J, Gordon A, Pritchard-Jones K, Shipley J. Genes, Chromosomes, and Rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 1999;26:275-285.

Stiller CA, Stevens MCG, Magnani C, Corazziari I. Survival of children with soft-tissue sarcoma in Europe since 1978: results from the EURO CARE study. *Eur J Cancer*. 2001;37:767-774.

Sorensen PH, Lynch JC, Qualman SJ, Tirabosco R, Lim JF, Maurer HM, et al.. PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2002;20(11):2672-2679.

Stevens MCG, Rey A, Bouvert N, Ellershaw C, Flamant F, Habrand JL, et al.. Treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: third study of the International Society of Pediatric Oncology-SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2618-2628.

Stevens MCG. Treatment for childhood rhabdomyosarcoma: The cost of cure. *Lancet Oncol*. 2005;6(2):77-84, Review.

Stiller CA, Stevens MC, Magnani C, Corazziari I. Survival of children with soft-tissue sarcom in Europe since 1978: Results from the EURO CARE study. *Eur J Cancer*. 2001;37:767-774.

Stiller CA, Parkin DM. Internacional variations in the incidence of childhood soft tissue sarcomas apud Pizzo PA. and Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. Chap. 32, p. 939-971.

Stobbe GD, Dargeon HW. Embryonal rhabdomyosarcoma of head and neck in children and adolescents. *Cancer*. 1950;3:826-836.

Stout AP. Rhabdomyosarcoma of the skeletal muscles. *Ann Surg*. 1946;123:447-472.

Viana MB, Murag M, Ramos G, Oliveira HM, Carvalho RI, Bastos M, et al.. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukaemia: a multivariate analysis. *Arch Dis Child*. 1994; 71:304-310.

Viana MB, Fernades RAF, Oliveira BM, Murao M, Paes CA, Duarte AA. Nutritional and sócio-economics status in the prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2001;86:113-120.

Wexler LH, Crist WM, Helman LJ. Rhabdomyosarcoma and the Undifferentiated Sarcomas in Pizzo PA. and Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. Chap. 32, p.939-971.

Wilbur JR. Combination chemotherapy for embryonal rhabdomyosarcoma. *Cancer Chemother*. 1974;58:281-284.

Wolden SL, La TH, Laquaglia MP, Meyers PA, Kraus DH, Wexler LH. Long-term results of three-dimensional conformal radiation therapy for patients with rhabdomyosarcoma. *Cancer*. 2003;97(1):179-185.

APÊNDICE

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
HOSPITAL DE CÂNCER 1
SEÇÃO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

RABDOMIOSSARCOMA

Ficha nº _____

Nome: _____ Data Nasc: |__|/|__|/|__|

Matrícula: _____ Data Mat : |__|/|__|/|__| Tel: _____

Procedência: Endereço _____

Bairro: _____ Município / Distrito: _____ Estado: ____ CEP: _____

Procedência: 1) Município RJ |__| 2) Estado RJ |__| 3) Outros estados |__|

Procedência: 1) Urbana |__| 2) Rural |__|

Distância centro de TTO: 1) 0-24 Km |__| 2) 25-99 Km |__| 3) > 100 Km |__|

Sexo: 1) M |__| 2) F |__|

Cor: 1) Branca |__| 2) Preta |__| 3) Parda |__| 4) Outro |__|

Idade: 1) ≤10anos |__| 2) >10anos |__|

Peso: _____ Kg Altura: _____ cm

Percentil: 1) ≤10 |__| 2) 11-94 |__| 3) ≥ 95 |__|

Histórico Social: 1) Não |__| 2) Sim |__|

Condições da moradia:

Nº de cômodos: 1 |__| ≤3 |__| >3 |__| (____) Nº moradores: _____

Situação habitacional: 1) Casa |__| 2) Barraco |__| 3) apto |__| 4) outro |__| _____

1) Própria |__| 2) Alugada |__| 3) Cedida |__| 4) outro |__| _____

Saneamento básico: 1) Não |__| 2) Sim |__| 9) Ignorado |__|

Luz Elétrica: 1) Não |__| 2) Sim |__| 9) Ignorado |__|

Cuidador: 1) pai e mãe |__| 2) mãe |__| 3) mãe e familiar |__| 4) pai |__|

5) Outro |__| _____ 9) Ignorado |__|

Profissão:

Pai: ____ Do lar |__| exercendo |__| desemp. |__| s/ ocupação |__| econ informal |__| s/inform |__|

Mãe: ____ Do lar |__| exercendo |__| desemp. |__| s/ ocupação |__| econ informal |__| s/inform |__|

____: ____ Do lar |__| exercendo |__| desemp. |__| s/ ocupação |__| econ informal |__| s/inform |__|

Renda Familiar: ____ Sm

Atendimento Prévio: Tempo início sintomas até matrícula _____ dias

Quais especialistas? _____

Diagnóstico prévio _____

Encaminhamento: 1) Posto |__| 2) Hospital |__| 3) Consultório |__| 9) Ignorado |__|
1) Hospital Público |__| 2) Hospital Privado |__| 9) Ignorado |__|

Imagem anterior: 1) Não |__| 2) Sim |__|
2) RX |__| 3) US |__| 4) TC |__| 5) RM |__| 9) Ignorado |__|

Intervenção anterior: 1) Não |__| 2) Sim |__|
2) Biópsia |__| 3) Cirurgia RC |__| 4) Cirurgia RP |__|
5) Cirurgia |__| 9) Ignorado |__|
Data: |__|/|__|/|__|

Adequada: 1) sim |__| 2) não |__| 9) Ignorado |__|

TTO Oncoprévio: 1) sim |__| 2) não |__|

Sintomas iniciais:

Massa	__	Não	__	Sim Local:	_____
Dor	__	Não	__	Sim Local:	_____
Febre	__	Não	__	Sim	
Proptose	__	Não	__	Sim	
Estridor	__	Não	__	Sim	
Otalgia	__	Não	__	Sim	
Otorréia	__	Não	__	Sim	
Rinorréia	__	Não	__	Sim	
Epistaxe	__	Não	__	Sim	
Obst. Nasal	__	Não	__	Sim	
Icterícia	__	Não	__	Sim	
Disfagia	__	Não	__	Sim	
Paralisia facial	__	Não	__	Sim	
Cefaleia	__	Não	__	Sim	
Vômitos	__	Não	__	Sim	
Constipação	__	Não	__	Sim	
Ptose palpebral	__	Não	__	Sim	
Paraparesia	__	Não	__	Sim	
Sangramento Local	__	Não	__	Sim	
Hematúria	__	Não	__	Sim	
Disúria	__	Não	__	Sim	
Obstrução urinária	__	Não	__	Sim	
ITU	__	Não	__	Sim	
Sangramento vaginal	__	Não	__	Sim	
Perda de peso	__	Não	__	Sim	

Compressão Medular	__	Não	__	Sim
Convulsão	__	Não	__	Sim
Amaurose	__	Não	__	Sim
Obstrução urinária	__	Não	__	Sim
Outro	__	Não	__	Sim _____

Morbidades relacionadas à doença ao diagnóstico:

Paralisia	__	Não	__	Sim
Perda visual	__	Não	__	Sim
Insuficiência Renal	__	Não	__	Sim
Obstrução de vias aéreas	__	Não	__	Sim
Obstrução digestiva	__	Não	__	Sim
Outro	__	Não	__	Sim _____

Intervenção INCA: 1) Revisão LHP |__| 2) Biópsia |__| 3) Cirurgia RC |__|
 4) Cirurgia RP |__| 5) Outro |__| 9) Ignorado |__|
 Data |__|/|__|/|__| _____

Data diagnóstico histopatológico INCA: Data |__|/|__|/|__|

Histologia: 1) Embrionária |__| 2) Botriode |__| 3) Fusiforme |__| 4) Alveolar |__|
 5) Alveolar Sólido |__| 6) Pleomórfo |__| 7) Sarcoma Indif. |__|
 8) Outros |__| _____ 9) Sem Informação |__|

Imunohistoquímica: 1) não |__| 2) sim |__| 9) Ignorado |__|
 Data: |__|/|__|/|__| Positividade: _____
 Desmina |__| Actina |__| Vimentina |__| Outro |__| _____

Localização: 1) Parameningeo |__| 2) Órbita |__| 3) Outros C&P |__|
 4) GU-bexiga-prostata |__| 5) Gu-não bexiga e próstata |__|
 6) Extremidade |__| 7) Tronco |__| 8) Retroperitoneo |__|
 9) Intratorácico |__| 10) Outro |__| _____

Localização1: 1) Sítio favorável |__| 2) Órbita |__| 3) Sítio desfavorável |__|

Parameningeo: 1) Não |__| 2) Ouvido médio |__| 3) Cavidade nasal |__|
 4) Seio paranasal |__| 5) Nasofaringe |__|
 6) Fossa infratemporal, pterigopalatina e espaço parafaríngeo |__|

Erosão base do crânio |__| invasão SNC |__| paralisia facial |__|

Órbita: 1) não |__| 2) pálpebra |__| 3) órbita |__|

C&P: 1) não |__| 2) couro cabeludo |__| 3) parótida |__| 4) cavidade oral |__|
5) laringe |__| 6) orofaringe |__| 7) bochecha |__| 8) hipofaringe |__| 9) tireóide |__|
10) paratireóide |__| 11) pescoço |__|

Tamanho do Tumor: (a) ≤ 5 cm |__| (b) > 5 cm |__|

T invasividade: T1 |__| T2 |__|

Linfonodo: N0 |__| N1 |__| NX |__|

Biópsia de linfonodo: 1) não |__| 2) sim |__| sem relato |__|

Metástase: N° de Sítios: 1) não |__| 2) sim |__| 9) Ignorado |__|

M0 |__| M1 |__| Osso |__| MO |__| LCR |__|

Pulmão |__| Linfonodo |__| Outro |__| _____

Estadiamento: TNM 1 |__| 2 |__| 3 |__| 4 |__|

Grupo Clínico: I |__| II |__| III |__| IV |__| A |__| B |__| C |__|

Classificação de Risco: Baixo |__| Intermediário |__| Alto |__|

Data início Tratamento: |__|/|__|/|__|

Protocolo quimioterapia: IV 45 |__| IV49 |__| IVF |__| III |__| Outro |__| _____

Data término tratamento: |__|/|__|/|__|

RXT: 1) não |__| 2) sim |__| **Início/ término:** |__|/|__|/|__| – |__|/|__|/|__|

Dose:

Local:

Causa não RXT: 1) Progressão |__| 2) Morte precoce p/ Sepses |__|

3) Recusa dos pais |__| 4) Idade muito pequena |__|

5) Mudança de Instituição |__| 9) sem indicação de RXT

6) Outra causa _____

Resposta radiológica:

Sem. 8 1) RC |__| 2) RP |__| 3) DE |__| 4) DP |__| 9) S/ informação |__|

Sem. 20 1) RC |__| 2) RP |__| 3) DE |__| 4) DP |__| 9) S/ informação |__|

Sem. X 1) RC |__| 2) RP |__| 3) DE |__| 4) DP |__| 9) S/ informação |__|

Cirurgia Secundaria: 1) não |__| 2) sim |__| 9) Ignorado |__| _____

Data: |__|/|__|/|__|

1) RC |__| 2) RP |__|

Tumor Viável: 1) Não |__| 2) Sim |__| 9) Ignorado |__|

Margem: 1) Livre |__| 2) Comprometida |__| 9) Ignorada |__|

Recaída: 1) não |__| 2) sim |__| 99) Ignorado |__| _____

Data: |__|/|__|/|__| Resgate: _____

Local |__| Regional |__| À distância |__| Combinada |__|

Óbito: 1) não |__| 2) sim |__| 99) Ignorado |__| _____

Data: |__|/|__|/|__| Causa: Progressão doença |__|

Infeção |__|

Toxicidade |__|

Outra |__| _____

Data último seguimento: |__|/|__|/|__|

Seqüela: 1) Não |__| Sim |__| Qual _____

Tipo: 1) Assimetria |__| 2) Alter Visão |__| 3) Alter Crescimento |__|

5) Hipotireoidismo |__| 9) Outra _____

2ª Neoplasia: 1) Não |__| 2) não |__| 9) Ignorar |__|

Data 2ª Neoplasia: |__|/|__|/|__| Qual _____

Reposição GH: 1) Não |__| 2) Sim |__|

Reposição Hormônio Tireóide: 1) Não |__| 2) Sim |__|

Observações:

Abandono: 1) Não |__| 2) Sim |__|

Data do Abandono: |__|/|__|/|__|

Período: Primeiro |__| Segundo |__|

Situação Atual: 1) Vivo sem DP |__| 2) Vivo com DP |__|

3) Óbito p/doença |__| 4) Óbito p/ outra causa |__|

5) Perda de seguimento |__|

Estudo de Imunohistoquímica

Miogenina: 1) Positivo |__| 2) Negativo |__| 9) Ignorar |__|

% Miogenina: _____%

Desmina: 1) Positivo |__| 2) Negativo |__| 9) Ignorar |__|

Revisão LHP: 1) Embrionário |__| 2) Botriode |__| 3) Fusiforme |__|

4) Alveolar |__| 5) Alveolar Sólido |__| 6) Pleomórfico |__|

7) Sarcoma Indiferenciado |__| 8) Outros |__| _____

9) Sem Informação |__|

VARIÁVEIS ANALISADAS

I – Características demográficas

VARIÁVEL	TIPO	DESCRIÇÃO
Idade	Categórica	<1 ano / 1-9 anos/ ≥10 anos
Idade	Categórica	<10 anos/ ≥10 anos
Sexo	Categórica	Masculino / Feminino
Cor da Pele	Categórica	Branca / Preta / Parda

II – Características socioeconômicas

VARIÁVEL	TIPO	DESCRIÇÃO
Procedência	Categórica	Município do RJ Estado do RJ Outros Estados
Distância	Categórica	0 – 24 Km 25 – 99 Km ≥100 Km
Renda por pessoa da família residente na casa	Categórica	< 0,25 Sm 0,25 – 0,5 Sm 0,5 – 1 Sm > 1 Sm
Saneamento Básico	Categórica	Sim / Não

III – Características clínicas

VARIÁVEL	TIPO	DESCRIÇÃO
Tempo Sintoma – Matrícula	Contínua	Até 30 dias / 31-60 dias / 61-120 dias / > 120 dias
IMC	Categórica	<10° / ≥10°

IV – Características doença

VARIÁVEL	TIPO	DESCRIÇÃO
Sítio Primário	Categórica	PMN Órbita CP GU-BP/GUÑBP Extremidade Tronco Retroperitônio Intratorácico Outros
Tamanho	Categórica	<5 cm / >5 cm
Invasividade		T1 / T2
Estadio clínico	Categórica	1/ 2 / 3 / 4
Grupo Clínico	Categórica	I / II / III / IV
Classificação Risco	Categórica	Baixo / Intermediário / Alto
Metástase ao Diagnóstico	Categórica	0/1 Sítio / >1Sítio
Morbidade ao Diagnóstico	Categórica	Sim / Não
Histologia	Categórica	Embrionário / Alveolar e Indiferenciado
Positividade Miogenina	Categórica	<25% / 24-74% / ≥75%

V – Relacionada ao Tratamento

VARIÁVEL	TIPO	DESCRIÇÃO
Tipo TTO	Categórica	IRS III / IRS IV
Cirurgia secundária	Categórica	Sim / Não
Cirurgia secundária – Ressecção	Categórica	RC / RP
Cirurgia secundária – Tumor Viável	Categórica	Sim / Não
RXT	Categórica	Sim / Não

VI – Relacionadas ao Desfecho

VARIÁVEL	TIPO	DESCRIÇÃO
Recaída	Categórica	Sim / Não
Local Recaída	Categórica	Local+ Regional / Distância+combinada