

Sarcomas de partes moles primários de tronco e extremidades em lactentes

Primary trunk and extremities soft sarcomas in infants

Célia B.G. Antoneli¹

Resumo

Durante o período janeiro de 1970 a dezembro de 1991, 30 lactentes portadores de sarcoma de partes moles primário do tronco e extremidades foram admitidos no Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer. Treze neoplasias eram originárias da parede torácica e abdominal; 13, de membros inferiores; e quatro, de membros superiores. Dez pacientes apresentavam doença localizada e 20, doença avançada. Em relação ao tipo histológico, 18 tumores foram classificados como sarcomas de partes moles não rhabdomiossarcoma. Quinze crianças estão vivas sem evidência de doença; uma, viva com segundo tumor (LLA); três foram perdidos de seguimento e 11 foram a óbito (10 por progressão de doença e um por toxicidade). A intervenção cirúrgica, a quimioterapia e a radioterapia utilizadas isoladamente ou combinadas na dependência do tipo histológico e extensão da doença nos pacientes portadores de sarcomas de partes moles foram responsáveis pelo aumento da taxa de cura nesses casos. As características intrínsecas do lactente fazem com que cada vez mais esses recursos terapêuticos venham a ser aprimorados a fim de que os efeitos colaterais decorrentes do tratamento sejam evitados ou minimizados.

Ao analisarmos lactentes portadores de sarcomas de partes moles, pudemos avaliar os efeitos deletérios decorrentes da terapêutica preconizada nos anos 70 e 80, atentando para o fato de que cada vez mais, cura e qualidade de vida devem caminhar paralelamente.

Os avanços em biologia molecular poderão, num futuro próximo, selecionar pacientes de maior ou menor risco, preconizando tratamentos mais e menos agressivos na dependência do prognóstico.

O fator prognóstico mais importante foi a extensão da doença ao diagnóstico.

Palavras-chave: sarcomas de partes moles; tronco e extremidades; lactentes

Abstract

From January 1970 to December 1991, thirty children under 2 years with primary soft tissue sarcoma of trunk or extremities were admitted to the Pediatric Department of the Cancer Hospital. Tumor sites were: thirteen of the trunk, thirteen of the lower limb and 4 of the upper limb. Ten patients had local disease and 20 had advanced disease at diagnosis. Eighteen tumors were classified as non rhabdomyosarcoma soft tissue tumor. Fifteen patients are alive without evidence of disease, one is alive with a second tumor

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção de Título de Mestre junto ao Departamento de Radiologia.

1 - Médica Titular do Departamento de Pediatria.

Endereço para correspondência: Hospital do Câncer A.C. Camargo - Rua Professor Antônio Prudente, 211 - 01509-010 - São Paulo - SP

(LLA), three were lost to follow-up, ten died of progressive disease and one of treatment toxicity. The complete surgical removal of tumor whenever feasible, chemotherapy, or radiation therapy, alone or in a combined form were made primarily on the basis of the histology of the tumor and extent of the disease (stage) and have markedly improved the survival in patients with soft tissue sarcomas.

The long term side effects of cancer chemotherapy and radiation therapy on growth and possible carcinogenic and teratogenic effects are well defined.

We could observe effects of muscles and soft tissue development with radiation therapy. Radiation therapy in pediatric malignant diseases requires detailed attention to maximize effectiveness without radiation damage

A greater effort must be made to incorporate the advances made in basic science of cancer and pharmacology into design and use of chemotherapeutic treatment modalities. The major prognostic factor was stage at diagnosis.

Key words: soft tissue sarcomas; trunk and extremities; infants

Introdução

Sarcomas de partes moles compreendem um grupo heterogêneo de tumores com origem no mesênquima primitivo e incluem neoplasias derivadas de músculos lisos e estriados, tecido conjuntivo (fibroso e adiposo), tecido de suporte (fáscia e sinóvia) e tecido vascular (vasos sanguíneos e linfáticos)^(1,2).

São responsáveis por 4% a 8% de todas as neoplasias malignas em crianças menores de 15 anos de idade nos Estados Unidos e mais da metade desses tumores são do tipo rhabdomyosarcoma⁽³⁾. Os sarcomas de partes moles não rhabdomyosarcoma compreendem 3% dos tumores malignos da infância, com uma gama imensa de subtipos histológicos^(4,5).

Os locais iniciais de acometimento por ordem de frequência são: cabeça e pescoço, 40% (órbita, parameningeo e outros); trato genitourinário, 20%; extremidades, 20%; tronco, 10%; retroperitônio, 7%; região intratorácica, 3%; trato gastrointestinal e vias biliares, ânus, períneo e outros locais, 1%. Tumores metastáticos, na ausência de tumor primário conhecido, podem ocorrer em 4% dos casos de rhabdomyosarcomas⁽⁶⁾.

A biópsia é o procedimento diagnóstico definitivo, e hoje, cada vez mais, os marcadores biológicos vêm ganhando espaço na diferenciação dos sarcomas de partes moles com outros tumores de pequenas células redondas⁽⁷⁾.

Com relação aos lactentes, os sarcomas de partes moles são tumores raros e compreendem 5%

dos pacientes admitidos nos estudos do grupo cooperativo norte-americano, o "Intergroup Rhabdomyosarcoma Study"⁽⁸⁾.

O lactente com câncer merece uma atenção especial, devendo ser submetido a uma abordagem terapêutica diferente daquela empregada no tratamento da criança mais velha. Deve-se levar em conta não só a maior vulnerabilidade em relação aos agentes quimioterápicos, pela imaturidade dos órgãos e sistemas, mas também o maior risco de seqüelas em relação ao crescimento e desenvolvimento. Os sarcomas de partes moles de tronco e extremidades consistiram no local mais freqüentemente acometido no grupo que ora analisamos. Abordaremos dentre outros dados, a terapêutica a que esses pacientes foram submetidos, a sobrevida, as seqüelas decorrentes do tratamento administrado e proposições futuras.

Casuística e métodos

Setenta e um pacientes menores de dois anos de idade, portadores de sarcomas de partes moles, foram admitidos no Departamento de Pediatria, no período entre janeiro de 1970 e dezembro de 1991. Nesse grupo, 30 eram portadores de tumor primário de tronco e extremidades e foram analisados com relação à idade, sexo, tipo histológico, tratamento administrado e seqüelas terapêuticas.

Com relação aos demais pacientes da análise, 21 eram portadores de tumores primários de cabeça e pescoço; 16, de trato genitourinário; quatro, de abdômen, região perineal e retroperitônio.

O estadiamento clínico baseou-se no "Intergroup Rhabdomyosarcoma Study" (Tabela 1).

Tabela 1 - "Intergroup rhabdomyosarcoma study (IRS)" - Sistema de grupamento clínico

- Grupo I** Doença localizada completamente ressecada, linfonodos regionais não envolvidos
- A. Confinado ao músculo ou órgão de origem
 - B. Envolvimento contíguo ou infiltração fora do músculo ou órgão de origem, como através dos planos faciais.
- Grupo II** Doença regional
- A. Tumor macroscopicamente ressecado com doença residual microscópica. Ausência de evidência clínica ou microscópica de envolvimento de linfonodo regional.
 - B. Doença regional em linfonodos envolvidos, macroscopicamente ressecados com evidência de doença residual microscópica.
- Grupo III** Ressecção incompleta ou biópsia, com doença residual macroscópica.
- Grupo IV** Doença metastática presente ao diagnóstico.

O tratamento cirúrgico, quimioterápico e radioterápico foi empregado com base no estadiamento e no tipo histológico do tumor. Nos pacientes com tumores em estágio inicial preconizava-se a cirurgia radical mais quimioterapia; naqueles com doença localmente avançada, iniciava-se a abordagem terapêutica com quimioterapia e, após três ciclos no caso de resposta completa ou parcial, indicava-se a cirurgia para ressecção do tumor primário e a radioterapia do leito tumoral.

O esquema quimioterápico vigente à época para pacientes com doença estágio I e II consistiu no protocolo quimioterápico denominado de VAC (vincristina, ciclofosfamida e actinomicina D) e de T2 (vincristina, ciclofosfamida, actinomicina D e adriamicina)⁽⁹⁻¹¹⁾ (vide esquemas 1 e 2). Pacientes com tumor avançado regionalmente ou metastático recebiam os seguintes protocolos terapêuticos: o T6, com administração de vincristina, bleomicina, ciclofosfamida, actinomicina D, methotrexate e BCNU^{12 opu}, ou o do Departamento de Pediatria do H.A.C. Camargo de-

nominado de "sarcoma de alto risco" com as seguintes drogas: ifosfamida, actinomicina D, vincristina, ciclofosfamida, adriamicina e etoposide⁽¹³⁾ e outras combinações de agentes quimioterápicos de acordo com o período em que foram admitidos no estudo (esquemas 3 e 4). Vinte e dois pacientes receberam esquemas quimioterápicos diversos. Oito foram tratados com VAC (cinco em estágio I e três em estágio III), 10 com T2 ou T6 alternado com T2 (todos em estágio III), três com o protocolo de sarcoma de alto risco (um em estágio III e dois em estágio IV) e um paciente recebeu protocolo alternativo com monoquimioterapia (estádio III).

A partir de 1985 passou-se a usar 50% das doses de quimioterápicos conforme preconização do "Intergroup Rhabdomyosarcoma Study II"⁽⁸⁾, evitando-se assim a toxicidade tanto aguda como tardia ocasionada pelas drogas.

O tratamento radioterápico era realizado através da bomba de cobalto com doses que variavam de 35 a 50 Gy, de 1,5 a 2,0 Gy por dia, cinco vezes por semana durante cinco semanas e os campos foram amplos, denominados "estendidos". O acelerador linear 4 MeV passou a fazer parte do arsenal terapêutico a partir de 1976 e a aplicação da braquiterapia (de baixa taxa de dose), a partir de 1986⁽¹⁴⁾.

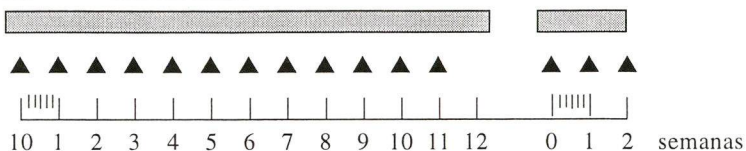
Dezesseis pacientes foram submetidos a tratamento radioterápico, dois com tumor em estágio I e 14 com tumores em estágio III e IV. Quatro pacientes receberam doses que variaram entre 13,5 e 30 Gy, cinco pacientes receberam doses que variaram entre 36 e 42 Gy e sete pacientes receberam doses que variaram entre 45 e 55 Gy. Oito pacientes receberam entre 13,5 e 40 Gy e os outros oito (26,7%), receberam doses maiores que 40 cGy (todos com tumor em estágio III). Nenhum paciente portador de tumor primário de tronco e extremidade recebeu tratamento com braquiterapia.

Resultados

Com relação à faixa etária, 15 crianças eram menores de um ano de idade ao diagnóstico e 15 tinham entre um e dois anos de idade. Quanto aos sinais e sintomas, em 14 pacientes a primeira manifestação se deu no primeiro mês de vida; em seis, entre o segundo e o décimo segundo meses de vida; e em 10

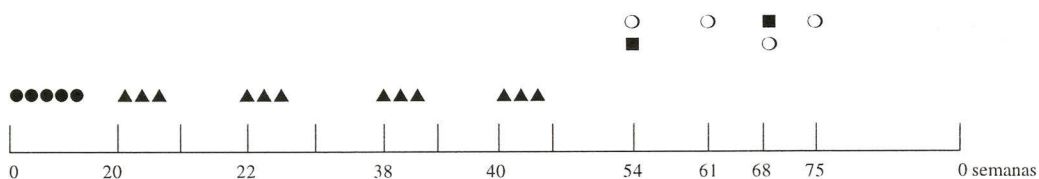
Esquema 1 - VAC

Drogas	Dose/dia	Via de adm	Dia da aplicação	Periodicidade (semanas)
▲ Vincristina	2 mg/m ²	EV	D ₁	0 a 12
● Actinomicina D	15 mcg/kg	EV	D ₁ a D ₅	0
■ Ciclosfosfamida	2,5 mg/kg	VO	D ₁ a D ₈₄	0 a 12



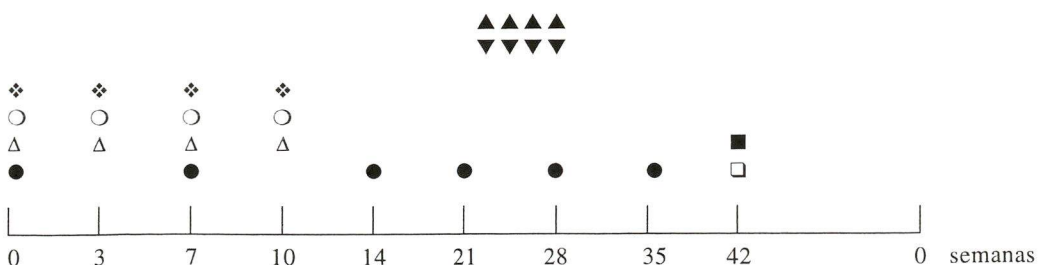
Esquema 2 - T₂

Drogas	Dose/dia	Via	Dia da aplicação	Periodicidade (semanas)
● Actinomicina D	450 mcg/m ²	EV	1 a 5	0
▲ Adriamicina	20 mg/m ²	EV	1 a 3	20, 22, 38 e 40
○ Vincristina	1,5 a 2 mg/m ²	EV	1	54, 61, 68 e 75
■ Ciclofosfamida	1.200 mg/m ²	EV	1	54 e 68



Esquema 3 - T₆

Drogas	Dose/dia	Via	Dia da aplicação	Periodicidade (semanas)
● Vincristina	1,5 mg/m ²	EV	1	0-7-14-21-28-35
○ Bleomicina	1,5 mg/m ²	EV	1	1-3-7-10
❖ Ciclofosfamida	300 mg/m ²	EV	1	1-3-7-10
△ Actinomicina D	300 mcg/m ²	EV	1	1-3-7-10
▲ Adriamicina	12 mg/m ²	EV	1 a 4	14
▼ Methotrexate	10 mg/m ²	EV	1 a 4	14
■ B C N U	90 mg/m ²	EV	1	42
□ Ciclofosfamida	1.200 mg/m ²	EV	1	42



Esquema 4 - Sarcoma de alto Risco

Drogas	Dose/dia	Via	Dia da aplicação	Periodicidade (semanas)
Ifosfamida	2.500 mg/m ²	EV	1 a 3	1
Actinomicina D	900 mcg/m ²	EV	1 e 2	1
Vincristina	1,5 mg/m ²	EV	1	1-2-3-4
Ciclofosfamida	1.200 mg/m ²	EV	1	4
Adriamicina	60 mg/m ²	EV	1	4
Etoposide (VP16)	170 mg/m ²	EV	1 a 3	
Sem	1	Vinc	Act D	Ifo
	2	Vinc		
	3	Vinc		
	4	Vinc		
	5	Vinc	Ciclof	Adria

pacientes, a primeira manifestação da doença ocorreu após o primeiro ano de vida. O tempo de história desde o primeiro sinal e sintoma até o diagnóstico foi menor de seis meses em 20 pacientes e nos demais, o tempo de história foi maior de seis meses. Vinte e um pacientes eram do sexo masculino e nove do feminino. Com referência à raça, 27 eram brancos e três, não brancos. A localização primária do tumor está descrita na Tabela 2.

Tabela 2 - Localização primária

Local	Nº de pacientes	Porcentagem (%)
Parede torácica e abdominal	13	43,3
Membro inferior	13	43,3
Membro superior	4	13,4

Entre os pacientes com tumor metastático (estádio IV), um apresentava metástase pulmonar ao diagnóstico e o outro, metástase ganglionar à distância.

A biópsia diagnóstica foi efetuada em todos os pacientes, sendo que a classificação histológica revelou em 18 pacientes (60%) sarcoma de partes moles não rhabdomyosarcoma, e em 12 pacientes (40%) rhabdomyosarcoma, variante embrionária. História familiar de câncer foi positiva em quatro crianças. O estadiamento clínico encontrado é descrito na Tabela 3. A grande maioria apresentava tumor localmente avançado ao diagnóstico (60%). Com relação ao tratamento administrado, nos 10 pacientes com doença estágio I, três foram submetidos à cirurgia exclusiva, dois à cirurgia e

radioterapia e os demais cinco pacientes além da cirurgia foram submetidos a tratamento quimioterápico. Dos 20 pacientes portadores de tumor estádios III e IV, 17 receberam tratamento quimioterápico e radioterápico. Nesse grupo, 17 de 18 pacientes classificados como portadores de tumor estágio III foram submetidos à ressecção cirúrgica do tumor após três ciclos de quimioterapia. Com relação ao protocolo quimioterápico, oito pacientes foram submetidos ao protocolo denominado VAC, 10 ao esquema T6 alternado com T2 ou somente T2, três foram tratados de acordo com o protocolo de sarcoma de alto risco e um recebeu monoquimioterapia (Ciclofosfamida). Dos 30 pacientes analisados, 16 apresentaram recidiva, sendo classificados como portadores de tumor em estágio III. Nessa análise dos 16 pacientes que apresentaram recidiva, ou seja, 53,3% dos casos, oito pacientes tinham sarcoma não rhabdomyosarcoma e oito, rhabdomyosarcoma. Cinco pacientes que apresentaram recidiva haviam recebido radioterapia em leito tumoral numa dose que variou de 36 a 45 Gy, dois haviam recebido 50 Gy e nove (64,3%) receberam doses menores que 36 Gy.

Quanto à sobrevivência, 15 estão vivos sem evidência de doença, três foram perdidos ao seguimento, um está vivo com segundo tumor e 11 foram a óbito (10 por progressão de doença e um por toxicidade ao tratamen-

Tabela 3 - Estadiamento clínico

Estadiamento clínico	Nº de pacientes	Porcentagem (%)
I	10	33,3
III	18	60,0
IV	2	6,7

to). Com relação aos pacientes que foram perdidos ao seguimento, um paciente portador de tumor em estágio III foi perdido ao seguimento seis meses após o diagnóstico, e dois pacientes com tumor em estágio I foram perdidos ao seguimento aos 20 e aos 45 meses do diagnóstico. A sobrevida global foi de 60% (Gráfico 1), e a sobrevida global por estadiamento mostrou 100% versus 50,5% respectivamente para pacientes com estágio inicial e avançado (Gráfico 2). Uma criança portadora de fibrossarcoma originário do segundo quirodáctilo direito estágio I, submetida à cirurgia como única arma terapêutica, apresentou uma segunda neoplasia (leucemia linfóide aguda) quatro anos após o diagnóstico. Dez pacientes apresentaram efeitos colaterais decorrentes da terapêutica empregada. Um por toxicidade aguda ao tratamento quimioterápico e os demais por apresentarem seqüelas do ponto de vista estético e cosmético, como amputação de 1/3 distal de membro inferior esquerdo (Figuras 1 e 2), cifose e escoliose.

Discussão

Nos lactentes portadores de sarcoma de partes moles, admitidos no período de 1970 a 1991, no Departamento de Pediatria, verificamos que o local primário predominante foi tronco e extremidades (40%), já que os demais pacientes apresentavam por ordem de frequência: tumores primários de cabeça e pescoço (21/71), trato genitourinário (16/71)

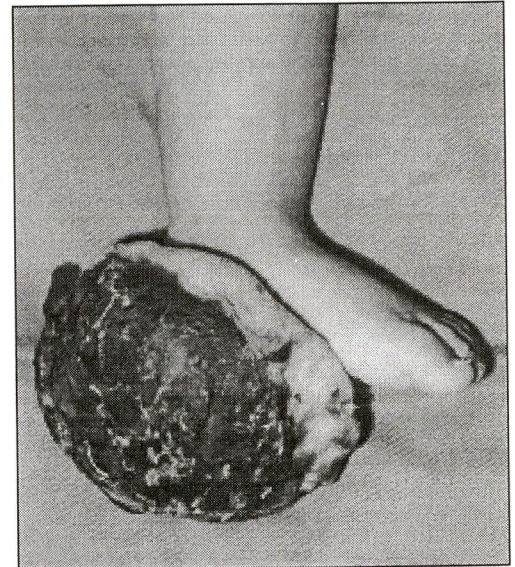


Figura 1 - Paciente portador de sarcoma não-rabdomiossarcoma de região plantar E.

e abdômen, região perineal e retroperitônio (4/71). Carli⁽¹⁵⁾ mostrou que em lactentes com rabdomiossarcoma, o local primário mais freqüente foi cabeça e pescoço seguido de trato genitourinário. Outros estudos do grupo cooperativo italiano⁽¹⁶⁾ mostraram como locais primários mais acometidos: cabeça e pescoço (38%) e tronco e extremidades (25%). Na análise de Ragab⁽⁸⁾ com relação aos lactentes dos estudos I e II do "Intergroup Rhabdomyosarcoma Study", o local primário mais freqüentemente acometido foi tórax e extremidades (33% dos casos), seguido de tumores de trato genitourinário, pélvis, retrope-

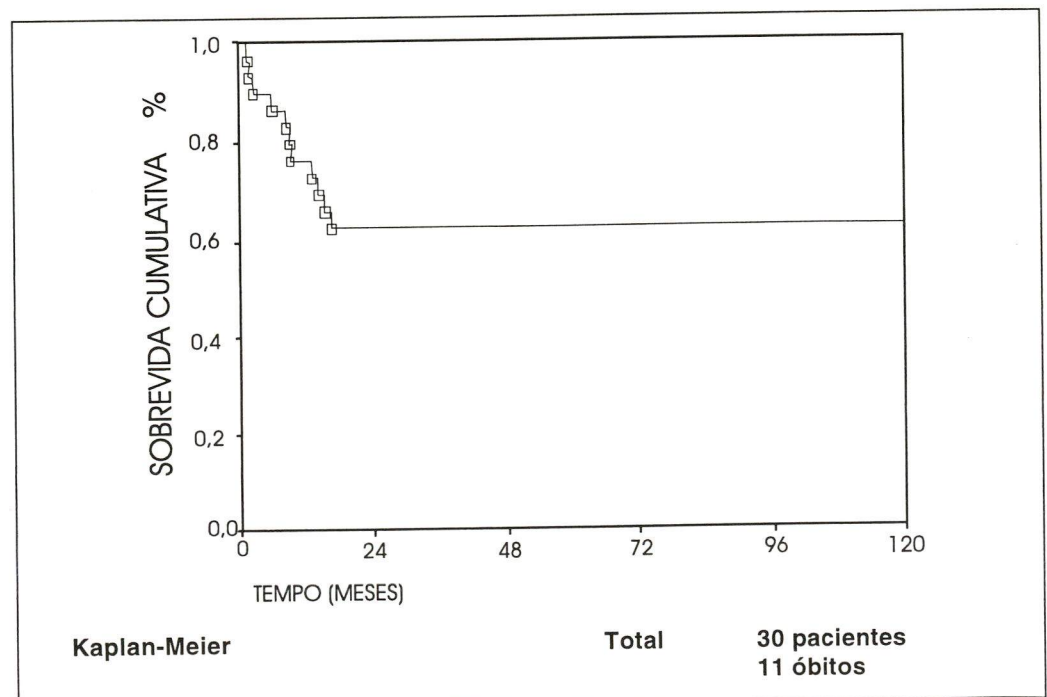


Gráfico 1 - Sobrevida global

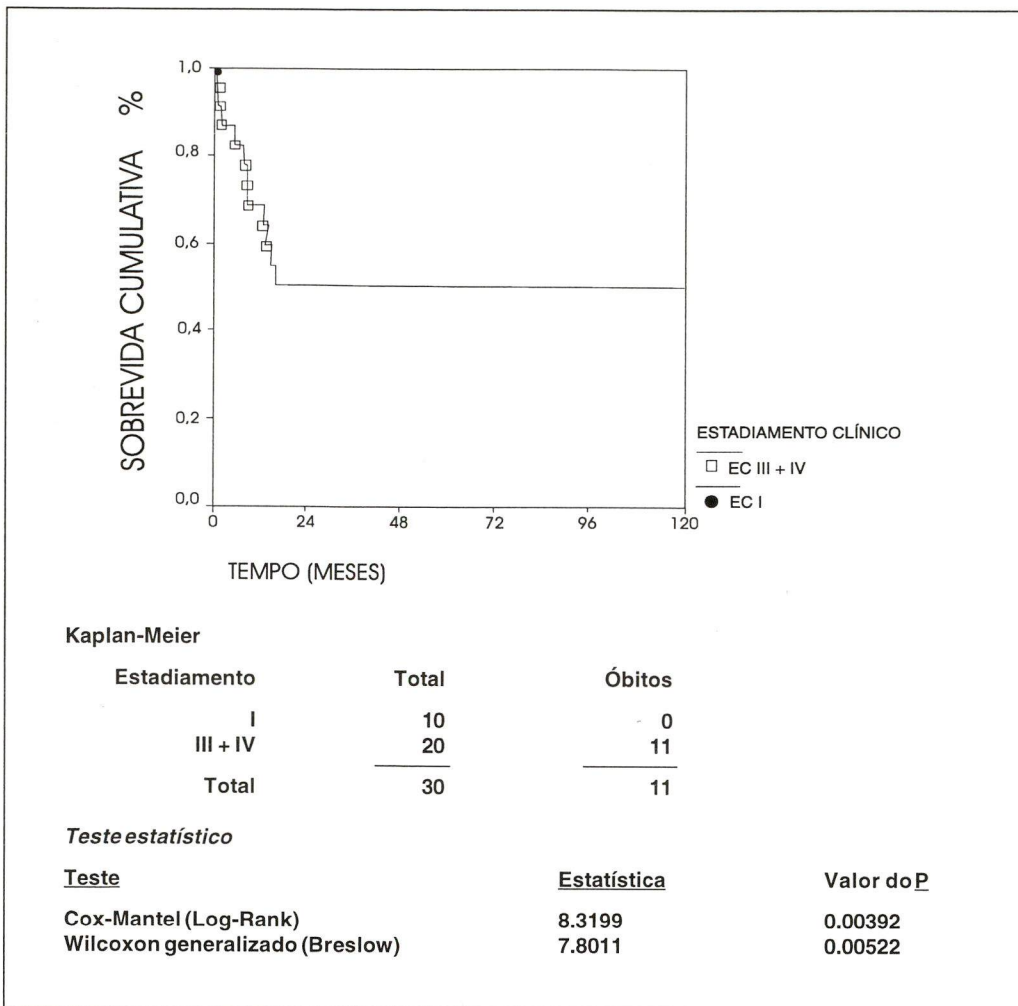


Gráfico 2 - Sobrevida por estadiamento clínico.



Figura 2 - Aos cinco anos de idade apresentando amputação do 1/3 distal do membro inferior esquerdo. Nessa ocasião havia sido submetido à ressecção de nódulo pulmonar único metastático.

ritônio e cabeça e pescoço, concordes com a nossa casuística. Quanto ao estadiamento, 10 pacientes tinham tumor classificado como estágio I, 18 como estágio III e dois como estágio IV. Outros autores como Carli⁽¹⁵⁾, Maluf⁽¹⁸⁾, Trener⁽¹⁹⁾ e Malpas⁽²⁰⁾ mostram nas suas casuísticas porcentagem semelhante de tumores localmente avançados ao diagnóstico. Sessenta por cento dos nossos pacientes apresentavam diagnóstico anatomopatológico de sarcoma não rabiomiossarcoma. Bisogno⁽¹⁶⁾ mostra dados semelhantes, enquanto Ragab⁽⁸⁾ encontrou uma alta proporção de sarcoma indiferenciado e botrióide quando comparou os achados histopatológicos dos lactentes com os dos pacientes maiores de um ano de idade ao diagnóstico. Numa revisão anatomopatológica dos sarcomas não rabiomiossarcoma observou-se que os tipos mais frequentes são: o sarcoma de Ewing extra-ósseo, tumor neuroectodérmico primitivo, tumor maligno de bainha nervosa, sarcoma sinovial e fibrossarcoma acometendo, primariamente, extremidades e tronco⁽²¹⁾. A sobrevida global de 60% que obtive-

mos na análise dos nossos casos está em concordância com os dados de Kingston⁽²²⁾, Maluf⁽¹⁷⁾ e Ragab⁽⁸⁾. O grau de extensão da doença, ou seja, o estadiamento, é fator prognóstico importante na sobrevida^(19, 22-25). Maurer⁽²⁴⁾ e Lawrence⁽²³⁾ consideram além do estadiamento, o local primário como fator prognóstico. Como nos detivemos ao estudo de um local primário específico, não podemos tirar conclusões com relação a esse dado. A extensão da doença, ou seja, estadiamento, se mostrou um fator importante na nossa análise. Com relação à recidiva local, encontramos um número elevado de casos, na nossa análise (53,3%). Nesse grupo, todos tinham tumor localmente avançado e nove (64,3%) receberam tratamento radioterápico com doses inferiores a 36 Gy. Esses dados estão de acordo com os publicados por Tefft⁽²⁶⁾. Nesse mesmo estudo, em 40 lactentes submetidos a tratamento radioterápico, o controle local foi obtido em 72%. Os que apresentavam recidiva local receberam doses inferiores a 40 Gy.

Não tivemos oportunidade de utilizar a braquiterapia nesse grupo de pacientes. Nag⁽²⁷⁾ relata que, usando braquiterapia com alta taxa de dose, observou, como efeito cosmético, toxicidade aguda em pele submetida à irradiação. Nos nossos pacientes, infelizmente, observamos 30% de efeitos colaterais a curto e longo prazo, especialmente seqüelas do ponto de vista cosmético, decorrentes do arsenal terapêutico que dispúnhamos à época da realização do estudo. Ao longo dos 21 anos desse estudo, as armas terapêuticas foram se aperfeiçoando. Cirurgias mais conservadoras, emprego de doses reduzidas de quimioterápicos e refinamento nas técnicas radioterápicas foram acompanhando o desenrolar do estudo. O risco de segunda neoplasia, desencadeado por predisposição genética e pelo próprio tratamento, deve ser considerado⁽²⁸⁾. Observamos um único caso de segunda neoplasia (leucemia linfóide aguda) em paciente portador de fibrossarcoma que foi submetido somente à cirurgia. Rich⁽²⁹⁾, em uma análise de 20 pacientes com segunda neoplasia maligna após tratamento de sarcoma de partes moles, encontrou 14 pacientes desse grupo que apresentaram rhabdomiossarcoma como diagnóstico do tumor primário e, em 10 deles, o tumor era primário de extremidade. Em relação às segundas neoplasias malignas observadas, o sarcoma de osso foi a

mais comum (6/20), seguida de tumor cerebral (3), leucemia (2) e outros sarcomas (2). Nosso paciente não recebeu tratamento quimioterápico e radioterápico que sabemos serem desencadeadores de segunda neoplasia maligna tais como osteossarcoma em áreas irradiadas e leucemias secundárias após o uso de determinados regimes quimioterápicos. Fatores genéticos poderiam predispor pacientes afetados a desenvolverem tanto tumor primário como neoplasia maligna secundária. Infelizmente o nosso paciente não foi submetido a estudo genético.

O tratamento multidisciplinar deve ser traçado levando-se em conta os aspectos próprios do lactente. Devemos sempre ter em mente os efeitos colaterais decorrentes de cirurgias mutiladoras, das altas doses dos esquemas quimioterápicos agressivos, dos grandes campos envolvidos no planejamento radioterápico bem como as altas doses de radioterapia necessárias para controle local do tumor.

Conclusão

Com as melhores taxas de sobrevida alcançada nos lactentes portadores de sarcomas de partes moles, a delineação precisa do protocolo terapêutico se impõe. Na nossa análise pudemos observar os efeitos deletérios das cirurgias mutiladoras e da radioterapia externa em altas doses e grandes áreas envolvidas, bem como a toxicidade ocasionada pelo emprego de doses não reduzidas de agentes quimioterápicos.

Nos dias de hoje, no retorno ambulatorial dos pacientes tratados naquele período, transformados em adultos jovens, pudemos observar como principais efeitos colaterais decorrentes da terapêutica, os que envolvem aspectos cosméticos como as amputações, cifoses e escolioses.

É fundamental o conhecimento da biologia molecular dos sarcomas de partes moles, especialmente dos lactentes, para que tratamentos adequados sejam propostos. Esse conhecimento deverá ser capaz de selecionar os pacientes de alto risco necessitando de tratamento mais agressivo e os de baixo risco devendo manter as atuais taxas de cura sem ocasionar os efeitos colaterais a curto e longo prazo, como os mencionados na nossa análise.

Agradecimentos

À Dr^a Sandra Morini pela revisão histológica de todos os casos.

À Dr^a Beatriz de Camargo pelas sugestões e revisão editorial.

Referências Bibliográficas

1. Festa, R. - Soft tissue sarcoma. In: Lanzkowsky, P. Pediatric oncology. Philadelphia, McGraw Hill, 1983, p. 267-92.
2. Pizzo, P.A. - Rhabdomyosarcoma and the soft tissue sarcomas. In: Levine, A.S. Cancer in the young. Paris, Masson, 1982, p. 615-32.
3. Lampkin, B.C.; Carter, D.; Heckel, J.; Kalinyak, K.A.; Wong, K.Y. - Solid malignancies in children and adolescents. *Surg Clin North Am*, 65, 1985.
4. Miser, J.S.; Kinsella, T.; Pritchard, D.J.; Triche, T.J. - Ewing sarcoma and the nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas of childhood. In: Pizzo, P.A.; Poplack, D.G. ed. Principles and practices of pediatric oncology. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1989, p. 659-88.
5. Palmer, N.; Foulkes, M. - Histopathology and prognosis in the second Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. (IRS II) Proc. ASCO, v. 2, p. 229, 1983 (abstract).
6. Etcubana, E.; Green, A.; Stass, S.P.S. - Rhabdomyosarcoma presenting as disseminated malignancy from an unknown primary site: a retrospective study of ten pediatric cases. *Med Pediatr Oncol*, 17: 39-44, 1989.
7. Petier, L.F. - Historical note on bone and soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol*, 30: 201-5, 1985.
8. Ragab, B.A.H.; Beltangady, M.; Hays, D.N.; Heyn, R.; Newton, W.A. Jr.; Tefft, M. - Infants young than 1 year of age with rhabdomyosarcoma. *Cancer*, 58: 2606-10, 1986.
9. Nesbit, M.; Burgert Jr., E.O.; Gehan, E.A.; Kissane, J.; Perez, C.A.; Pritchard, D.J.; Tefft, M.; Vietti, T.J. - Multimodal therapy for the management of primary non metastatic Ewing's sarcoma of bone: an Intergroup Study 1,2. *Natl Cancer Inst Monogr*, 56: 255-6, 1981.
10. Rosen, G.; Cham, W.; D'Angio, G.J.; Hadyu, S.I.; Murphy, M.L.; Tan, C.; Wollner, N.; Wu, J. - Disease-free survival in children with Ewing's sarcoma treated with radiation therapy and adjuvant four drug sequential chemotherapy. *Cancer*, 33: 384-93, 1974.
11. Thomas, P.R.M.; Burgert, E.O.; Evans, R.G.; Foulkes, M.A.; Gilula, L.A.; Kissane, J.; Nesbit, M.E.; Prichard, D.J.; Tefft, M.; Vietti, T.J. - Primary Ewing's sarcoma of the ribs: a report from the Intergroup Ewing's Sarcoma Study. *Cancer*, 51: 1021-7, 1983.
12. Parhan, D.M.; Holt, H.; Maurer, H.; Webber, B.; Williams, W.K. - Immunohistochemical study of childhood rhabdomyosarcomas and related neoplasmas: results of an Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Project. *Cancer*, 67: 3072-80, 1991.
13. Antoneli, C.B.G.; Bianchi, A.; Epelman, S.; Gorender, E.F.; Melaragno, R. - High risk newly diagnosed soft tissue sarcoma: response and survival rates with 3 different trials. *Proc ASPHO*, 2: 37, 1993.
14. Novaes, P.E.R.S. - Interstitial therapy in the management of soft tissue sarcomas in childhood. *Med Pediatr Oncol*, 13: 221-4, 1985.
15. Carli, M.; Grotto, P.; Andreello, L.; Bagnulo, S.; Cecchetto, G.; Di Tullio, M.T.; Lo Curto, M.; Mancini, A.; Masarotto, G.; Perilongo, G.; Sotti, G. Soft tissue sarcoma in infants less than 1 year old: experience of the Italian Cooperative Study RMS 79. In: Holzner, J.H.; Queiber, W. ed. Cancer in the first year of life. Basel, Karger, 1990, p. 165-73.
16. Bisogno, G.; Andreello, L.; Arrighini, A.; Carli, M.; Cecchetto, G.; Dallorso, S.; Fascella, C.; Perilongo, G. - Non rhabdo soft tissue sarcoma (NRSTS) in infants. The Italian Cooperative Studies experience. In: International Symposium on Childhood Non-Rhabdo Soft Tissue Sarcomas - Padova 1994. Abstracts. Padova, 1994, p. 10-2.
17. Maluf Junior, P.T. - Contribuição ao estudo de aspectos clínicos terapêuticos e de fatores de prognóstico dos rabdiossarcomas na infância. São Paulo, p. 129, 1993. Tese (Livredocência) - Faculdade de Medicina da USP.

18. Maurer, H.M. - The intergroup rhabdomyosarcoma study: update. November 1978. *Natl Cancer Inst Monogr*, 55: 61-8, 1981.
19. Treuner, J.; Anger, Y.; Gerein, V.; Kaatsch, P.; Niethammer, D.; Spaar, H.J.; Seipp, A.; Sudir, J. - Ergebnisse der Behandlung von ein Bericht der Cooperativen Wichteilsar-Komstudie (CWS - 81). *Klin Paediatr*, 198: 208-17, 1986.
20. Malpas, J.S. Soft tissue sarcomas in children recent results. *Cancer Res*, 88: 98-105, 1983.
21. Raney, B.; Parham, D.; Sommelet-Olive, M.C.G.; Treuner, J.; Carli, M. - Summary of the International Symposium of childhood non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas, Padua, Italy, February, 10-12, 1994. *Medical and Pediatric Oncology*, 26: 425-430, 1996.
22. Kingston, J.E.; Malpas, J.S.; McElwain, T.J. - Childhood rhabdomyosarcoma: experience of Children's Solid Tumor Group. *Br J Cancer*, 48: 195-207, 1983.
23. Lawrence, W. Jr.; Beltangady, M.; Maurer, H.M.; Gehan, E.A.; Hays, D.M. - Prognostic significance of staging factors of the UICC staging system in childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS II). *J Clin Oncol*, 5: 46-54, 1987.
24. Maurer, H.M.; Beltangady, M.; Crist, W.; Gehan, E.A.; Hammond, D.; Hays, D.M.; Heyns, R.; Lawrence, W. Jr.; Newton, W.; Ortega, J.; Ragab, A.H.; Raney, R.B.; Ruymann, F.B.; Soule, E.; Tefft, M.; Vietti, T.; Webber, B.; Wharam, M. - The intergroup rhabdomyosarcoma study - I: a final report. *Cancer*, 61: 209-20, 1988.
25. Rodary, C.; Brunat-Mentigny, M.; Flamant, F.; Olive, D.; Otten, J.; Quintana, E.; Rey, A.; Voute, P.A. - Prognostic factors in 281 children with nonmetastatic rhabdomyosarcoma (RMS) at diagnosis. *Med Pediatr Oncol*, 16: 71-7, 1988a.
26. Tefft, M.; Wharam, M.; Gehan, G. - Radiation therapy in embryonal rhabdomyosarcoma (ERS): Local control (LC) in children less than one year of age and in children with tumours of the orbit. A report from the International Rhabdomyosarcoma Committee (IRS). *Proceedings of ASCO*, 15: 37, 1986 (abstract).
27. Nag, S.; Grecula, J.; Ruymann, F.B. - Aggressive chemotherapy organ preserving surgery and high dose rate remote brachytherapy in the treatment of rhabdomyosarcoma in infants and young children. *Cancer*, 72: 2769-76, 1993.
28. Meadows, A.T.; Bunin, G.R.; Gallagher, J.A. - Late effects of early childhood cancer therapy. *Cancer*, 66: 592-5, 1992. Supplement XVIII.
29. Rich, D.C.; Corpron, C.A.; Smith, M.B.; Black, C.T.; Lally, K.P.; Andrassy, R.J. - Second malignant neoplasms in children after treatment of soft tissue sarcoma. *J Pediatr Surgery*, 32(2): 369-72, 1997.