

Rabdomiossarcoma: Avaliação do Protocolo IRS III utilizado no Hospital do Câncer (INCA) Rio de Janeiro 1988-1993

Rhabdomyosarcoma: Evaluation of IRS III Protocol used in Cancer Hospital (INCA) Rio de Janeiro 1988-1993

Eloá Pereira Brabo¹, Regina Moreira Ferreira²

Resumo

Foram estudados 39 casos de pacientes menores de 21 anos portadores de rabdomiossarcoma matriculados no Hospital de Câncer no período entre 1988 a 1993. O estudo baseia-se no protocolo IRS III (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study III) quanto aos regimes terapêuticos utilizados, a distribuição por sítios primários, histologia, grupos e estádios. As curvas de sobrevida foram determinadas para dois grupos e momentos distintos: O primeiro grupo incluiu todos os pacientes, o momento zero foi considerado como o do início do tratamento e o evento final, a data da última observação. Para o segundo grupo foi considerado como momento zero o término do tratamento para aqueles pacientes que se encontravam em remissão completa, e como evento final o momento da recidiva ou da última observação para aqueles que ainda permaneciam sem evidências de doença. Foi utilizado o Método de Kaplan-Meier.

A toxicidade apresentada foi considerada de moderada intensidade, não ocasionando óbitos. A sobrevida de 7 anos foi de 49,2% para o primeiro grupo com tempo de acompanhamento mediano de 29 meses; a do segundo grupo, constituída de 21 pacientes, foi de 78% em 6 anos, com tempo de acompanhamento mediano de 32 meses. Dada a alta frequência de casos considerados avançados ao diagnóstico (92%) concluímos: Que os resultados apresentados são similares àqueles apresentados pela literatura internacional e que os regimes foram seguros em sua aplicabilidade.

Palavras-chave: rabdomiossarcoma, sarcomas na infância, sobrevida, malformações e câncer.

Trabalho apresentado sob forma de Monografia para Conclusão da Residência Médica em Oncologia Clínica com área de concentração em Oncologia Pediátrica, pela Dra. Eloá Pereira Brabo, sob orientação da Dra. Regina Moreira Ferreira, Fevereiro 1996

*Trabalho realizado no Hospital do Câncer, Instituto Nacional do Câncer, RJ
1 - Médica, Residência em Hematologia, UFRJ: Fev. 1990-fev-1993. Residência em Oncologia Clínica, com área de concentração em Oncologia Pediátrica, Mar 1993-Fev 1996; 2 - Pediatra Oncologista. Chefe do Serviço de Oncologia Pediátrica do INCA no Período de maio 1986 a Janeiro 1995. Atualmente lotada no Serviço de Epidemiologia, Divisão de Informação, Pro-Onco, INCA. Doutoranda em Saúde Pública, área de Concentração: Epidemiologia, Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro
Endereço para correspondência: Eloá Pereira Brabo - Rua Joaquim Palhares, 408-503 - Praça da Bandeira - 20260-080 - Rio de Janeiro - RJ*

Abstract

Thirty nine Rhabdomyosarcoma patients aged 0-21 years were studied. They were registered at the in Hospital between January 1988 and December 1993. Their treatment, stage, histologic groups and distribution by primary site were based on IRS III (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study) protocol. Survival curves were plotted for two different groups. The first one included all patients. The initial moment was the beginning of the therapy, and the final event the last observation date. For the second group, the initial moment was the end of therapy for those in complete remission and the final event was the last observation or relapse of the disease. The method used was the Kaplan - Meier Survival Tables. Toxicity was moderate and there was no fatal toxicity. The seven-year survival rate was 49,2% for the first group, with the median follow-up of 29 months. The survival for rate the second group, with 21 patients, was 78% in six years, with median follow-up of 32 months. The proportion of patients with advanced disease (92%) was high, and we conclude that the results are similar to those reported by the international literature and therapeutic regimens are safe.

Key words: rhabdomyosarcoma, childhood sarcomas, survival, malformations and cancer

Introdução

O rabdomyosarcoma é o sarcoma de partes moles mais comum em menores de 21 anos. Ele responde por 5% a 8% das neoplasias da infância, ocupando o sexto lugar na frequência entre os tumores sólidos. Apesar de o nome sugerir que a origem se dá em musculatura esquelética, ele é mesenquimal e pode ocorrer em locais onde não se encontra músculo esquelético.

A sua incidência é mundial, havendo discreto predomínio no sexo masculino.

A diversidade de sítios primários é uma característica marcante, podendo o tumor surgir, virtualmente, em qualquer parte do corpo com variações histológicas. Existem algumas associações de tipo histológico e sítio primário bastante curiosas e inexplicáveis, como histologia embrionária botrióide na bexiga ou vagina de lactentes e pré-escolares, e histologia alveolar ou indiferenciada em tumores do tronco ou de extremidade em adolescentes e adultos jovens.

A primeira descrição do rabdomyosarcoma como uma entidade isolada foi feita por Weber em 1854, que relatou um caso de crescimento recorrente na língua de um jovem de 21 anos. A primeira coletânea de casos foi publicada por Stout em 1946. Horn e Enterline unificaram as descrições patológicas em 1958⁽¹⁾

Os primeiros estudos com utilização da radioterapia em sarcomas de partes moles sur-

giram na década de 60 e provaram que o rabdomyosarcoma é um tumor radiosensível. Estudos com monoquimioterapia surgiram no final da década de 50, utilizando Actinomicina-D e obtendo respostas parciais em torno de 50%. Posteriormente, outros quimioterápicos também demonstraram eficácia, como a Vincristina e a Ciclofosfamida, no final da década de 60⁽²⁾. Estudos iniciados por Wilbur no início da década de 70 demonstraram que a combinação de três drogas, Vincristina, Actinomicina D e Ciclofosfamida (VAC), podia aumentar o número de respostas completas⁽³⁾. Desde então várias drogas já foram testadas com sucesso, em uso isolado ou associadas em esquemas mais complexos, tais como doxorubicina, cis-platinum, etoposídeo, ifosfamida e outras^(4, 5).

A diversidade de localizações, dos tipos histológicos e a relativa raridade do rabdomyosarcoma tornava difícil a interpretação dos resultados de estudos com casuística pequena. O aumento na sobrevida, obtido com a utilização de poliquimioterapia, e a necessidade de definir o melhor tratamento para cada estágio, localização e histologia, oferecendo a maior curabilidade com a menor toxicidade possível, fizeram com que três grandes grupos cooperativos (*Cancer and Acute Leukemia Group B - CALGB*, *Children's Cancer Study Group - CCSG* e *South West Oncology Group - SWOG*) formassem o primeiro intergrupo para estudo do rabdomyosarcoma, conhecido como IRS-I, em

1972. Esse primeiro estudo teve duração de seis anos (1972 a 1978) e incluiu 791 pacientes^(2,6). Um segundo estudo foi iniciado em 1978 e concluído em 1984, incluindo 999 pacientes. Com um número maior de pacientes, foi possível provar que a ausência da radioterapia e da ciclofosfamida não comprometeram a sobrevida dos pacientes em estágio I com histologia favorável. A intensificação do tratamento aumentou a sobrevida livre de recidiva dos pacientes com estágio III e IV. A radioterapia pôde ser antecipada para a quarta e sexta semanas de tratamento. A profilaxia do sistema nervoso central passou a ser utilizada para os tumores primários de nasofaringe, cavidade nasal, seios paranasais, ouvido médio-mastóide e fossas palatinas ou infratemporal, portanto de localização parameningea. Ela era indicada naqueles casos que apresentavam extensão intracraniana a partir de seu sítio primário. Esta medida proporcionou o aumento da sobrevida livre de recidiva e diminuiu a taxa de recaída meníngea⁽⁷⁾

Baseado nesses resultados foi, então, formulado o IRS-III pelos seguintes grupos cooperativos: (CCSG, *Pediatric Oncology Group* - POG e *United Kingdom Children's Study Group* - UKCCSG), com a intenção de minimizar a intensidade do tratamento para pacientes com bom prognóstico e maximizá-la nos pacientes com mau prognóstico. Os resultados desse estudo foram recentemente publicados.⁽²⁾

O protocolo IRS III começou a ser utilizado na nossa instituição em 1987, sendo que desde 1988 de uma forma mais homogênea. Os pacientes foram acompanhados nos serviços de oncologia pediátrica ou de oncologia clínica de acordo com a idade. O presente estudo é a avaliação retrospectiva do resultado desse protocolo, aplicado em 39 pacientes consecutivos, menores de 21 anos, no período de 1988 a 1993.

Material e métodos

Foram incluídos no estudo pacientes menores de 21 anos, virgens de tratamento e com diagnóstico histopatológico de rhabdomyosarcoma, com ou sem subtipo especificado, e pacientes com diagnóstico de sarcoma indiferenciado, no período de 1988 a 1993.

Tabela 1 - Estadiamento segundo IRS

I - Doença localizada completamente ressecada
II - Ressecção macroscópica completa com evidência de disseminação regional
III - Ressecção incompleta com doença residual macroscópica
IV - Presença de metástases a distância ao diagnóstico

O estadiamento utilizado foi o proposto pelo IRS-III, descrito sumariamente na Tabela 1⁽⁴⁾

Os regimes utilizados seguiram a orientação do IRS-III, descritos nas Tabelas 2-7⁽⁴⁾. O regime 32 foi preconizado para tumores de estágio III com histologia favorável e das seguintes localizações: órbita, couro cabeludo, parótida, cavidade oral, laringe e orofaringe. Foi preconizado o uso dos regimes 34, 35 e 36 por meio de randomização, para os demais tumores de estádios III e IV. O regime 37-A foi utilizado para os tumores primários de cúpula de bexiga, vagina ou útero de estágio III e o regime 37-B para aqueles primários de corpo e trígono de bexiga e próstata de estágio III. Nos regimes 34, 35 e 36 o tratamento radioterápico iniciava na sexta semana. O regime 37-A preconizava o mesmo esquema quimioterápico do regime 35 porém o tratamento radioterápico iniciava na vigésima semana e somente nos casos de resposta parcial. No regime 37-B o tratamento era similar ao regime 35 porém a ciclofosfamida era omitida na sexta e nona semanas devido à concomitância do tratamento radioterápico. O regime 38 foi preconizado para tumores de estágio I e II de histologia desfavorável, e o tratamento radioterápico iniciava na sexta semana⁽⁴⁾ Não houve randomização para os estádios III e IV pelo pequeno número de pacientes. Os pacientes estadiados nos grupos III e IV menores de 15 anos foram acompanhados no serviço de oncologia pediátrica e receberam o regime 35, enquanto que os pacientes maiores de 15 anos foram tratados no serviço de oncologia clínica e receberam o regime 36. Apenas um paciente recebeu o regime 34. A distribuição por sítio primário, histologia, grupos e estágio também foi baseada no IRS-III. A radioterapia e a cirurgia foram realizadas de acordo com as indicações do protocolo.

Tabela 2- Regime IRS-32

Drogas	Dose/Dia	Via	Nº de dias de aplicação Semanas	Período
Actinomicina	0,015mg/Kg	EV	5	0,9,18,27,36,45
Vincristina	2mg/m ²	EV	1	3 a 8, 12 a 17, 21 a 26,30 a 35, 39 a 44, 48 a 54

Tabela 3- Regime IRS-34

Indução				
Drogas	Dose/Dia	Via	Nº de dias de aplicação	Período Semanas
Actinomicina	0,015mg/Kg	EV	5	0, 12, 16
Ciclofosfamida	10 mg/Kg	EV	3	0, 12, 16
Ciclofosfamida	20 mg/Kg	EV	1	3, 6, 9
Vincristina	2mg/m ²	EV	1	0 a 16

Manutenção segundo resposta

Completa	VAC* a cada 4 semanas por dois anos			
Parcial	Adriamicina- 30 mg/m ² /dia EV X 2 + DTIC 200 mg/m ² /dia EV X 5 nas semanas 20 e 23. Se resposta completa ou parcial - VAC a cada 4 semanas por dois anos			
Sem resposta	Mudança de esquema			

*Vide Tabela 6

Tabela 4 - Regime IRS-35

Indução				
Drogas	Dose/Dia	Via	Nº de dias de aplicação	Período Semanas
Actinomicina	0,015mg/Kg	EV	5	16
Adriamicina	30 mg/m ²	EV	2	0, 3, 12
Ciclofosfamida	10 mg/Kg	EV	3	0, 12, 16
Ciclofosfamida	20 mg/Kg	EV	1	6, 9
Cis-platinum	90 mg/m ²	EV	1	0, 3, 6, 9
Vincristina	2 mg/m ²	EV	1	0 a 16

Manutenção segundo resposta

Completa	Alternar pulsos de VADr* com VAC a cada 4 semanas por um ano. Do ano 1 ao ano 2 VAC a cada 4 semanas			
Parcial	Actinomicina- 1,2 mg/m ² /dia X 1+ etoposídeo 100 mg/m ² /dia X 3 nas semanas 20 e 23. Se resposta completa ou parcial alternar pulsos de VADr com VAC a cada 4 semanas por um ano. Do ano 1 ao ano 2 VAC a cada 4 semanas			
Sem resposta	Mudança de esquema			

*Vide Tabela 6

Tabela 5 - Regime IRS-36

Indução				
Drogas	Dose/Dia	Via	Nº de dias de aplicação	Período Semanas
Actinomicina	0,015mg/Kg	EV	5	16
Adriamicina	30 mg/m ²	EV	2	0, 3, 12
Ciclofosfamida	10 mg/Kg	EV	3	0, 12, 16
Ciclofosfamida	20 mg/Kg	EV	1	6, 9
Cis-platinum	90 mg/m ²	EV	1	0, 3, 6, 9
Etoposídeo	100 mg/m ²	EV	3	3, 6, 9
Vincristina	2 mg/m ²	EV	1	0 a 16
Manutenção segundo resposta				
Completa	Alternar pulsos de VADr com VAC a cada 4 semanas por um ano. Do ano 1 ao ano 2 VAC a cada 4 semanas			
Parcial	Actinomicina - 1,2 mg/m ² /dia X 1 + DTIC 200 mg/m ² /dia EV X 5 nas semanas 20 e 23. Se resposta completa ou parcial alternar pulsos de VADr com VAC a cada 4 semanas por um ano. Do ano 1 ao ano 2 VAC a cada 4 semanas			
Sem resposta	Mudança de esquema			

Tabela 6- IRS Manutenção dos regimes 34, 35, 36, 37-A, 37-B

VAC	Vincristina 2 mg/m ² D0 e D4 EV Actinomicina 0,015 mg/Kg/dia X 5 Ciclofosfamida 10 mg/Kg/dia X3
VADr	Vincristina 2 mg/m ² D0 e D4 EV Adriamicina 30 mg/m ² /dia X 2 Ciclofosfamida 10 mg/Kg/dia X3

Tabela 7- Regime IRS-38

Drogas	Dose/Dia	Via	Nº de dias de aplicação	Período Semanas
Actinomicina	0,015mg/Kg	EV	5	16, 24, 32, 40, 48
Adriamicina	30 mg/m ²	EV	2	0, 3, 12, 20, 28, 36, 44, 52
Ciclofosfamida	10 mg/Kg	EV	3	0, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52
Ciclofosfamida	20 mg/Kg	EV	1	6, 9
Cis-platinum	90 mg/m ²	EV	1	0, 3, 6, 9
Vincristina	2mg/m ²	EV	1	0 a 12 em D0
				16, 24, 32, 40,48 em D0 e D4
				20, 28, 36, 44, 52 em D0

O tempo dos sintomas foi contado desde o início da sintomatologia até a data do diagnóstico no INCA.

Os pacientes que não completaram o protocolo por evolução de doença foram considerados como doença em progressão; aqueles que se apresentavam em remissão completa ao final da terapêutica foram considerados como em remissão. As curvas de sobrevivência foram determinadas para dois grupos e momentos distintos: O primeiro grupo incluiu todos os pacientes, e o momento zero foi considerado como o início do tratamento e o evento final a data da última observação. Para o segundo grupo foi considerado como momento zero o término do tratamento para aqueles pacientes que se encontravam em remissão completa e como evento final o momento da recidiva ou da última observação. Este segundo grupo foi constituído por um subgrupo do primeiro, contando com 21 pacientes que não apresentaram intercorrências durante o tratamento de indução chegando ao final deste em resposta completa. Ele foi estudado separadamente para avaliar a importância de se obter resposta completa numa fase precoce do tratamento. Foi utilizado o Método de Kaplan-Meier^(8, 9).

Resultados

A análise das características da população estudada revelou um discreto predomínio do sexo feminino (20 pacientes, compreendendo 51% dos casos), sobre o sexo masculino, (19 pacientes numa proporção de 49%).

A distribuição por faixa etária mostrou uma variação de 0 a 20 anos com mediana de 9 anos. A maioria dos pacientes, (26 ou 66,7%) ficou na faixa de 0 a 10 anos. Os números absolutos foram os seguintes: (Figura 1).

0 a 1 ano	2 pacientes	(5,1%)
1 a 5 anos	13 pacientes	(33,4%)
6 a 10 anos	11 pacientes	(28,2%)
11 a 15 anos	6 pacientes	(15,4%)
16 a 20 anos	7 pacientes	(17,9%)

O tempo dos sintomas variou de 1 a 15 meses com mediana de 3 meses, não havendo associação com resultado ou "status" atual.

Quanto ao sítio primário, o mais freqüente foram as extremidades (30,8%), seguido por cabeça e pescoço não órbita e não parameningeo (20,5%), parameningeo (15,4%), gênito-urinário (12,9%), paratesticular (5,1%) e outros sítios (15,5%). Entre esses outros temos: parede torácica 2 pacientes, ombro, região inguinal, pelve e retroperitônio com 1 paciente cada; (Figura 2).

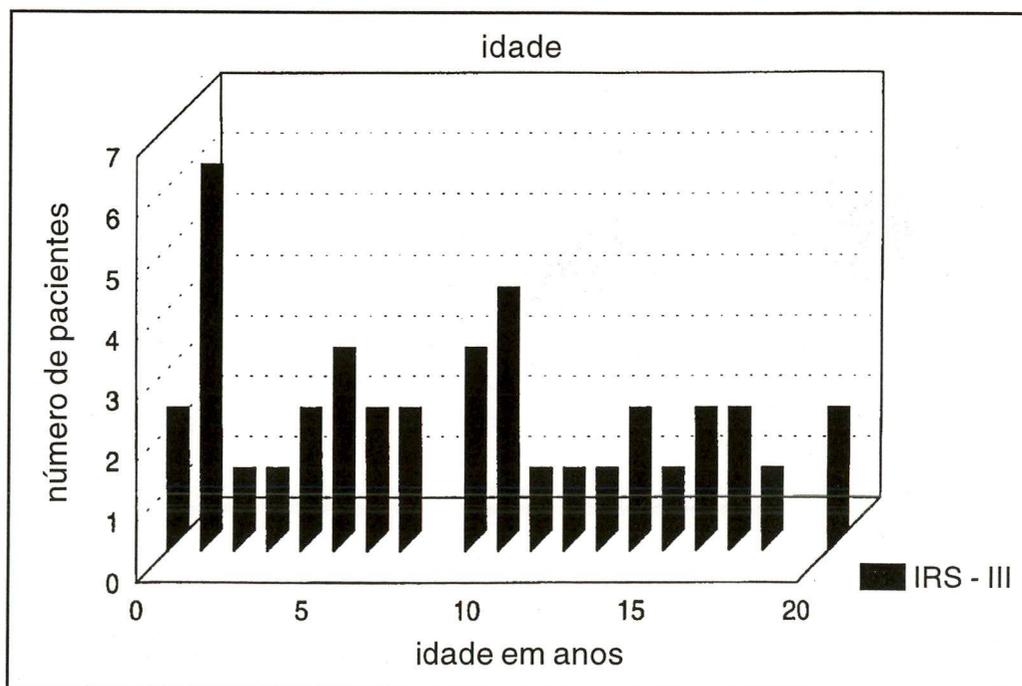


Figura 1 - IRS-III INCa - Idade

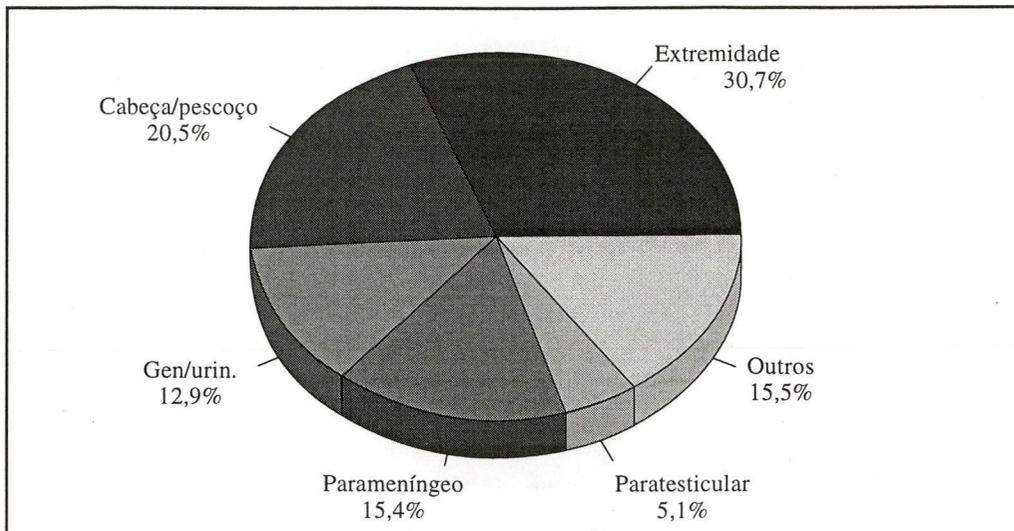


Figura 2 - IRS-III - Sítios primários INCa

A frequência dos vários sub-tipos histopatológicos foi : embrionário (48,7%) incluindo-se aqui a apresentação botrióide, alveolar (38,5%), não especificado (7,7%), sarcoma indiferenciado (5,1%). Os tumores com histologia embrionária predominaram no sítio cabeça e pescoço, já os alveolares predominaram nas extremidades.

O único caso de apresentação botrióide era primário de vagina (Figura. 3).

Em um paciente não foi possível determinar o estágio, mas pela gravidade da apresentação e urgência do início do tratamento, ele seria III ou IV. Nos demais 38 pacientes a distribuição por estágio foi: 3

pacientes (7,9%) com estágio I, nenhum paciente com estágio II, 27 pacientes (71,1%) com estágio III e 8 pacientes (21,1%) com estágio IV. Portanto, mais de 90% dos pacientes apresentavam doença avançada ao diagnóstico. Dos 8 pacientes com estágio IV, os sítios metastáticos mais frequentes foram: linfonodos à distância em 5 pacientes, osso em 4 pacientes, pulmão e medula óssea em 2 pacientes cada, fígado e peritônio/ascite em 1 paciente cada (Figura. 4).

A utilização dos vários regimes foi a seguinte: regime 35 (56,4%), regime 36 (12,8%), regime 37-B (7,7%), regime 37-A, 32 e 38 (5,1%) cada e regime 34 (2,5%).

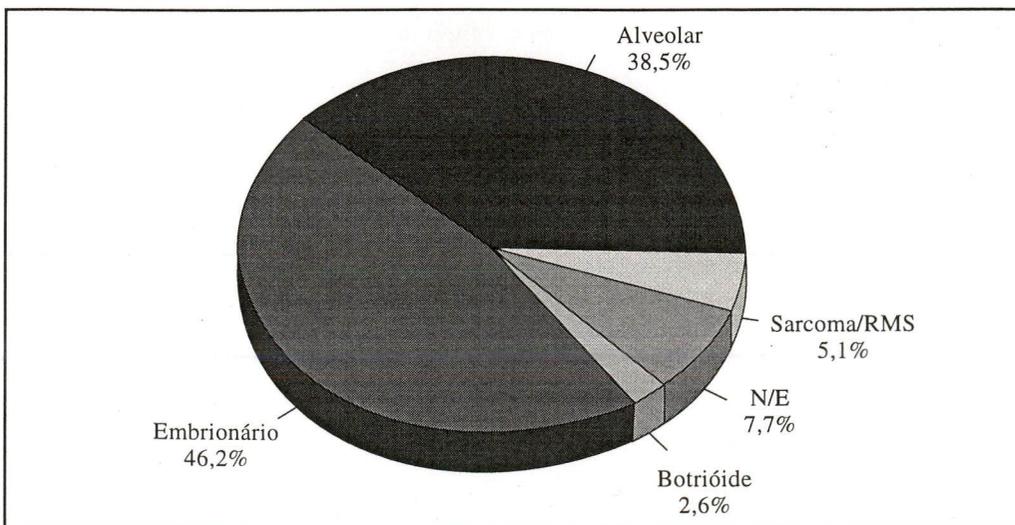


Figura 3 - IRS-III - INCa - Tipo histopatológico

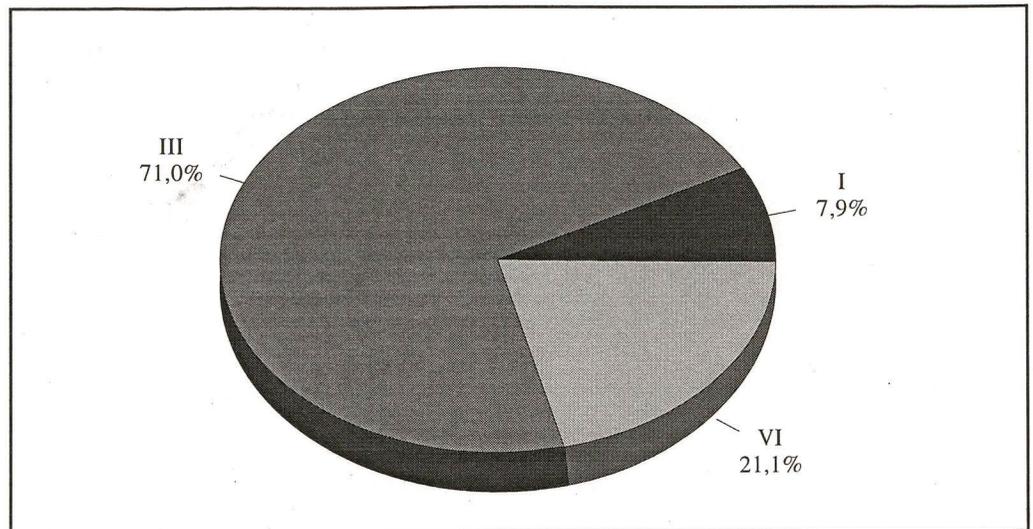


Figura 4 - IRS-III INCa - Estádio

A toxicidade mais freqüente foi a hematológica com 36 (92%) de 39 pacientes necessitando de internação por neutropenia e febre. Essas internações variaram de 1 a 11 por paciente, com mediana de 3 internações por paciente. Náusea, vômitos, diarreia ou mucosite ocorreram em 34 (87,1%) pacientes. Neurotoxicidade, principalmente constipação e parestesia, foi observada em 11 (28,2%) pacientes. Não ocorreram óbitos por toxicidade. Em termos de toxicidade tardia nos 20 pacientes vivos, temos: um paciente em tratamento para hepatite C pós-transfusional, um paciente em tratamento com hormônio de crescimento e um paciente com diminuição da acuidade auditiva unilateral pós quimio e radioterapia para tratamento de um tumor pararenal do ouvido médio.

Malformações congênitas foram observadas em 2 pacientes, um deles apresentava persistência de canal arterioso e dilatação do tronco da artéria pulmonar e outro apresentava duplicação do sistema pielo-caliciano esquerdo e refluxo vésico-ureteral. O primeiro evoluiu para óbito com doença em progressão e o segundo está vivo e o refluxo foi corrigido cirurgicamente.

Dos 3 pacientes com tumores primários de bexiga (cúpula ou trígono) ou próstata, todos estão vivos e em 2 deles foi possível preservar a bexiga. O paciente que foi submetido à cistectomia radical e anastomose uretero-intestinal obteve excelente resultado.

Dos 39 pacientes, 16 (41%) apresentaram progressão de doença durante o tratamento e

evoluíram para óbito independente do tratamento de resgate utilizado. Os outros 23 (59%) pacientes estavam em remissão completa na avaliação do término da indução, embora muitos deles tenham atingido a remissão completa desde a fase inicial do tratamento. Desses 23 pacientes em remissão, 2 foram perdidos do seguimento ao final do protocolo; dos 21 restantes analisáveis, 3 (14,2%) recidivaram. A primeira recidiva foi em um paciente com tumor primário em extremidade, histologia alveolar e estágio III e ocorreu 26 meses após o término do tratamento, com metástases pulmonares múltiplas. Esse paciente evoluiu para óbito, apesar da tentativa de resgate com poliquimioterapia e radioterapia. No segundo paciente, o tumor era pararenal, a histologia, alveolar e o estágio, III. A recidiva ocorreu 23 meses após o término do tratamento, com metástase para linfonodo supraclavicular contralateral; este paciente encontra-se vivo, sem evidência de doença, 7 meses pós-recidiva, tendo sido tratado com poliquimioterapia, radioterapia e cirurgia. O terceiro paciente, que apresentava tumor primário em extremidade, histologia alveolar e estágio III, recidivou 6 meses após o término do tratamento, com metástase pulmonar isolada e foi submetido à ressecção da lesão, encontrando-se vivo 23 meses após a cirurgia.

Pela condição ao final de 7 anos de avaliação, 17 (43,6%) pacientes foram a óbito, 2 (5,1%) foram perdidos ao seguimento e 20 (51,3%) estão vivos, com tempo de seguimento de 26 a 83 meses e mediana de 60 meses.

A sobrevida do primeiro grupo analisado, em 7 anos, foi de 49,2% com um tempo de seguimento que variou de 1 a 83 meses, com mediana de 29 meses. Todos os 3 pacientes com estágio I estão vivos, e apenas 1 (12,5%) dos 8 pacientes com estágio IV está vivo. A sobrevida global do grupo maior de pacientes em estágio III, que foi de 60% em 7 anos, com um tempo de seguimento que variou de 2 a 83 meses e mediana de 45 meses (Figura. 5).

A sobrevida do segundo grupo, ou seja, para os 21 pacientes em remissão completa e analisáveis ao final do tratamento foi de 78% em 6 anos, com tempo de seguimento de 6 a 65 meses e mediana de 32 meses. A curva

foi construída utilizando a data do término do tratamento como início e a data da última avaliação ou da recidiva como evento final (Figura. 6).

Discussão

Esta análise tem por objetivo determinar a aplicabilidade e os resultados da utilização de um protocolo internacional no INCA. Sobre as características da população houve um discreto predomínio do sexo feminino, o que difere dos dados da literatura mundial. A distribuição por idade reproduziu os dados publicados do IRS-III bem como a classificação histológica e a distribuição por sítios primários.

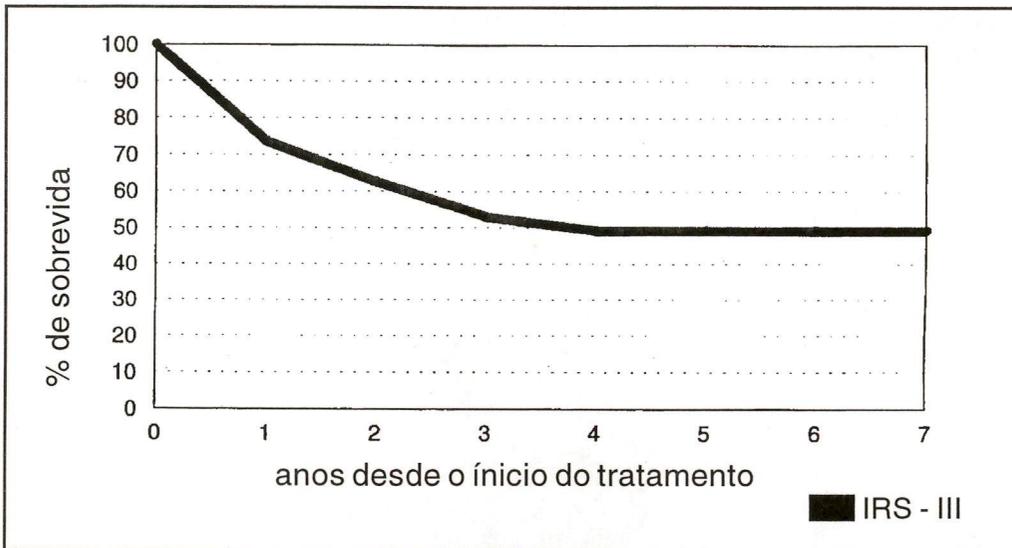


Figura 5 - IRS-III INCa - Curva de sobrevida I Grupo - Todos os estágios

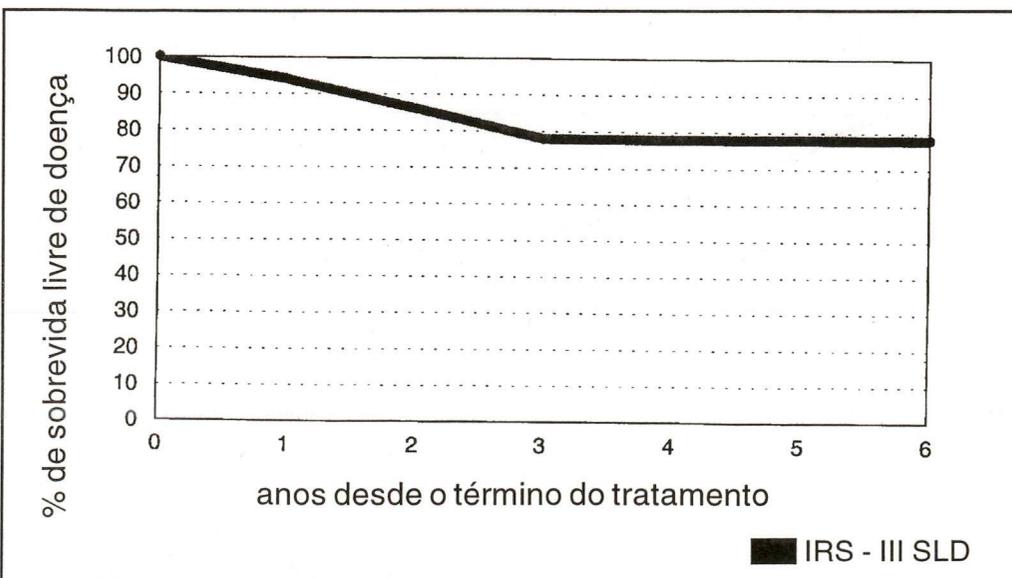


Figura 6 - IRS-III INCa - Curva de sobrevida II Grupo

A principal diferença entre a população estudada e a do IRS-III foi a frequência de casos avançados ao diagnóstico. No presente estudo, 92% dos pacientes em estágio III ou IV apresentavam doenças locais avançadas ou metastáticas e estado geral muito comprometido, o que pode, talvez, justificar o grande número de progressões de doença observado. O prognóstico desses pacientes que apresentaram progressão de doença durante o tratamento foi reservado, pois todos evoluíram para óbito independente de tentativas de resgate com outros esquemas de tratamento quimio ou radioterápicos. (Figura 7)

Apesar dos dados acima mencionados, do grupo de 21 pacientes analisáveis que atingiu a remissão precocemente, apenas três recidivaram e só um foi a óbito; os outros dois foram resgatados com quimioterapia, radioterapia ou cirurgia. A sobrevida livre de doença desse grupo foi de 78% em 6 anos, e a maioria dos pacientes apresentaram a doença em estágio III. Nossa finalidade ao ressaltar este subgrupo foi a de chamar a atenção para

a importância de se atingir a remissão em fases iniciais do tratamento, uma vez que este grupo, apesar de pertencer em sua maioria a estádios avançados obteve tempo de sobrevida maior e ainda apresentou resposta ao tratamento conseguiram resgatar dois dos três casos que apresentaram recaída tardia.

A sobrevida do primeiro grupo foi de 49,2% em 7 anos, menor que a do IRS-II (55%), mas, como já foi acima mencionado, 92% dos pacientes apresentavam a doença em estágio avançado, percentagem esta bastante superior à do IRS-II.

Só foi possível analisar os pacientes em estágio III quanto à curva de sobrevida; os demais estádios eram em número muito pequeno. O resultado encontrado foi 60% de sobrevida em 7 anos, semelhante aos 62% do IRS-III, com a ressalva de que no IRS-III essa sobrevida exclui pacientes em estágio III com prognóstico favorável (pélvicos especiais e cabeça e pescoço). (Figuras 8 e 9).

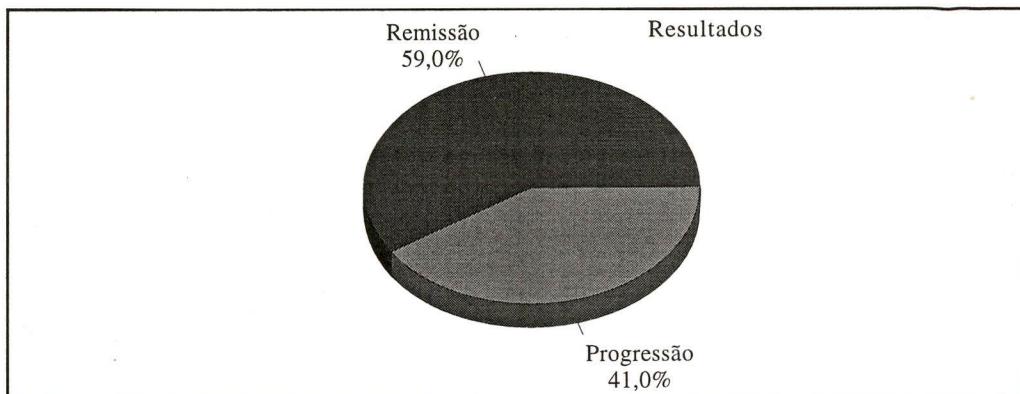


Figura 7 - IRS-III INCa

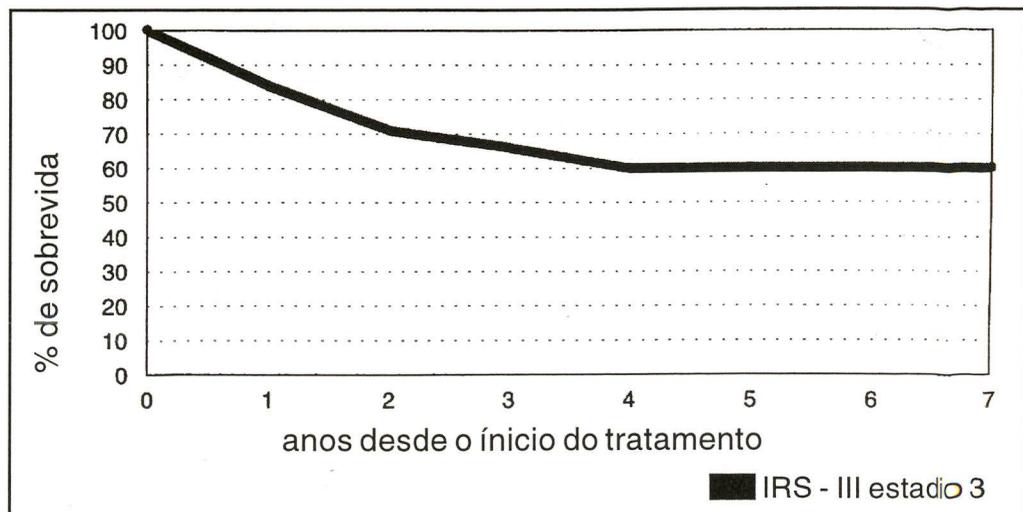


Figura 8 - IRS-II INCa - Curva de sobrevida I Grupo - estágio III

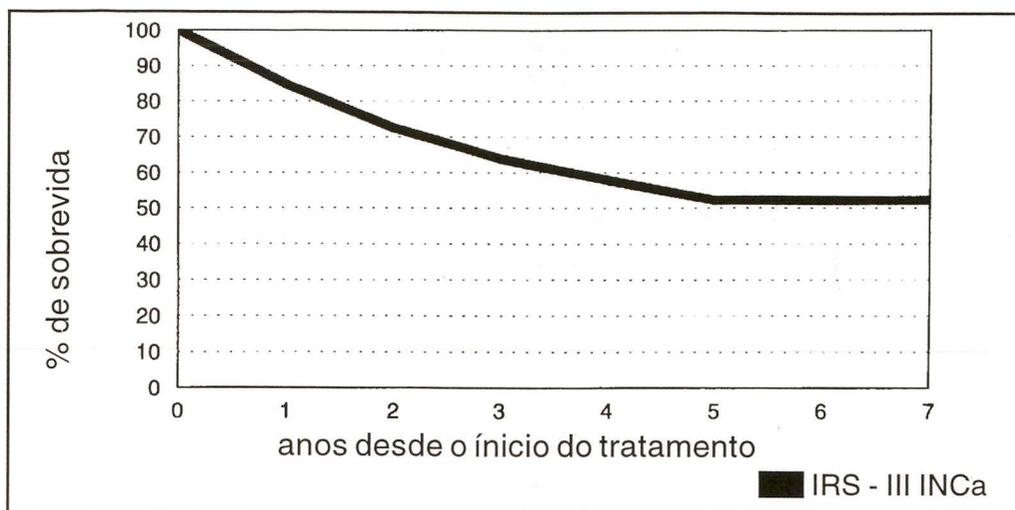


Figura 9 - IRS-III INCa - Curva de sobrevivência II Grupo - estágio III

Não ocorreram óbitos por toxicidade e as complicações imediatas foram remediáveis e reversíveis. A identificação do vírus da hepatite C e a sua pesquisa atualmente realizada de rotina em doadores de sangue, minimizou os riscos de hepatite pós-transfusional nos pacientes submetidos a tratamento quimioterápico mais intenso. As outras seqüelas foram inevitáveis, o que reforça a importância da continuidade de protocolos como o IRS, que utilizam um tratamento risco-dirigido, com o objetivo de melhorar a sobrevivência dos pacientes com prognóstico reservado, intensificando o seu tratamento, e de minimizando a toxicidade imediata e tardia para os pacientes com prognóstico favorável.

O protocolo IRS-III foi, portanto, aplicável à nossa população e os seus resultados foram, em parte, reproduzidos, com toxicidade moderada e resultados satisfatórios, tendo em vista as características desse grupo de pacientes.

Referências Bibliográficas.

1. Raney, R.B.; Hays, D.M.; Tefft, M. et al: - Rhabdomyosarcoma and Undifferentiated Sarcoma, in Pizzo PA, Poplack DG (eds): Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia, PA, Lippincott, 769-794, 1993.
2. Crist, W.; Gehan, E.; Ragab, A.H. et al - The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol* 13: 610-630, 1995.
3. Wilbur, J.R. - Combination chemotherapy for Embryonal Rhabdomyosarcoma. *Cancer Chemother Rep* 58: 281-284, 1974.
4. Maurer, H.M.; Raney, R.B.; Jones, P.M. et al. - Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-III by Children's Cancer Study Group, Pediatric Oncology Group and United Kingdom Children's Cancer Study Group. Protocolo original, 1984.
5. Horowitz, M.E.; Etcubanas, E.; Christensen, M.L. et al. - Phase II testing of melphalan in children with newly diagnosed rhabdomyosarcoma: A model for anticancer drug development. *J Clin Oncol* 6: 308-314, 1988.
6. Maurer, H.M.; Gehan, E.; Beltangady, M. et al. - The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study- I: A final report. *Cancer* 61: 209-220, 1988.
7. Maurer, H.M., Gehan, E.; Beltangady, M. et al. - The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. *Cancer* 71: 1904-1922, 1993.
8. Kleinbaum, D.G. - Survival Analysis Module Series, Part I: Introduction to Survival Analysis, 1989.
9. Kleinbaum, D.G. - Survival Analysis Module Series, Part II: Kaplan & Meier Survival Curves and other Graphical Methods, 1993.