



PROGRESSO NA ONCOLOGIA INFANTIL: UMA REVISÃO SISTÊMICA DAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS INTEGRADAS EM TUMOR MUSCULAR

MICHELLE MOREIRA DE LIMA JULLIANE TAMARA DE MELO CAMPOS

RESUMO

O rabdomiossarcoma (RMS) é o sarcoma de partes moles mais comum na infância, representando cerca de 5% dos cânceres pediátricos. Com maior incidência entre 2 e 6 anos, o RMS surge de células precursoras do músculo esquelético e se apresenta em dois subtipos principais: embrionário, mais frequente e com melhor prognóstico, e alveolar, associado a um comportamento mais agressivo. O tratamento tradicional envolve uma abordagem multimodal que combina cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Avanços em terapias alvo e imunoterapias têm oferecido novas perspectivas, especialmente para casos de doença avançada ou resistente aos tratamentos convencionais. Este estudo de revisão foi conduzido com o objetivo de analisar criticamente as abordagens terapêuticas mais recentes para o RMS pediátrico. A seleção de artigos envolveu publicações entre 2019 e 2024 no NCBI. Inicialmente, 1.370 artigos foram identificados, dos quais 970 estavam diretamente relacionados ao tratamento do RMS pediátrico. Após triagem baseada em critérios de inclusão e exclusão, 200 artigos foram selecionados, com 30 considerados para análise detalhada. Os critérios de inclusão focaram em estudos que abordavam intervenções terapêuticas em pacientes pediátricos, destacando-se aqueles que exploraram tratamentos inovadores, abordagens multidisciplinares e resultados clínicos. Combinação de tratamentos tradicionais com novas abordagens terapêuticas continua sendo a estratégia mais eficaz no manejo do RMS pediátrico. A quimioterapia neoadjuvante, seguida de ressecção cirúrgica e radioterapia, mostrou-se eficaz na redução do tumor e na melhoria das taxas de sobrevida, particularmente em casos localizados. A radioterapia com prótons destacou-se por minimizar efeitos colaterais, preservando a qualidade de vida dos pacientes. Abordagens inovadoras como imunoterapia, especialmente com células T modificadas (CAR-T), têm mostrado resultados promissores em casos refratários, oferecendo novas esperanças para pacientes com prognósticos menos favoráveis. Conclui-se que, embora as terapias convencionais continuem sendo eficazes, a integração de terapias inovadoras é essencial para melhorar os resultados em pacientes com RMS pediátrico. A abordagem multidisciplinar é crucial para o manejo eficaz da doença. Entretanto, desafios permanecem, como a necessidade de personalizar os tratamentos e validar novas terapias em estudos clínicos adicionais. O futuro do tratamento do RMS pediátrico deve focar em estratégias que aumentem sobrevida e melhorem a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Rabdomiossarcoma; Pediatria; Tratamento; Manejos; Neoplasia.

1 INTRODUÇÃO

O rabdomiossarcoma (RMS) é o sarcoma de partes moles mais comum na infância e adolescência, representando cerca de 5% dos cânceres pediátricos. Esse tumor maligno surge de células precursoras do músculo esquelético e é mais frequente em crianças entre 2 e 6 anos, com um segundo pico na adolescência. Os locais mais comuns incluem cabeça e pescoço, trato geniturinário e extremidades. Há dois subtipos principais: o embrionário (ERMS), mais frequente e com melhor prognóstico, e o alveolar (ARMS), menos comum, mas mais

agressivo e de prognóstico desfavorável.

O tratamento do RMS pediátrico tradicionalmente combina cirurgia, quimioterapia e radioterapia. A cirurgia visa ressecar o tumor primário, frequentemente seguida de radioterapia para controle local. A quimioterapia, com agentes como vincristina, actinomicina D e ciclofosfamida, é crucial, especialmente em casos de doença disseminada ou inoperável. A radioterapia é fundamental para o controle local, sobretudo em tumores irresssecáveis ou onde a cirurgia comprometeria a função.

Recentemente, terapias alvo e imunoterapias têm mostrado avanços promissores. Inibidores de sinalização, como mTOR e ALK, são explorados em pacientes com mutações específicas, enquanto a terapia com células CAR-T surge como estratégia para tumores resistentes. Além disso, a terapia de manutenção com doses baixas de drogas mostra potencial em casos de alto risco de recidiva.

O objetivo desta revisão é analisar criticamente as abordagens terapêuticas mais recentes para o tratamento do RMS pediátrico, destacando as estratégias de manejo e os avanços que podem melhorar os resultados clínicos, além de sugerir direções futuras para pesquisa e tratamento.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O processo de seleção dos artigos seguiu uma estratégia rigorosa e sistemática. Inicialmente, foram identificados 1.370 artigos no NCBI, utilizando palavras-chave relacionadas ao rabdomiossarcoma pediátrico, com foco em tratamentos entre os anos de 2019 e 2024. Esse intervalo temporal foi escolhido para garantir a relevância e a atualidade dos dados analisados, dada a rápida evolução das práticas terapêuticas.

Dentre os 1.370 artigos encontrados, 970 estavam diretamente relacionados ao tratamento do rabdomiossarcoma pediátrico. Esses artigos passaram por uma triagem baseada em critérios de inclusão e exclusão predefinidos. Foram selecionados 200 artigos que abordavam de forma detalhada intervenções terapêuticas, como cirurgias, quimioterapia, radioterapia e terapias alvo, além de discutir a abordagem multidisciplinar no manejo da doença. Desse grupo, 30 artigos foram selecionados para análise aprofundada, com base na relevância e qualidade das evidências apresentadas.

Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos incluíram: 1) Foco no tratamento clínico, abordando diretamente intervenções terapêuticas em pacientes pediátricos; 2) Discussão sobre a abordagem multidisciplinar no manejo do rabdomiossarcoma; 3) Exploração de tratamentos inovadores, como imunoterapia e terapia gênica; e 4) Apresentação de resultados clínicos, como taxas de sobrevivência, recidiva e qualidade de vida. Foram excluídos artigos que 1) Focavam em estudos pré-clínicos ou laboratoriais sem aplicação direta em pacientes; 2) Discutiam tratamento em populações adultas; 3) Se concentravam em aspectos genéticos ou moleculares sem ligação direta com o tratamento clínico; e 4) Eram relatos de caso isolados, sem relevância para uma população maior.



O diagrama demonstra como a partir de um grande número de artigos, foi possível chegar a um conjunto menor de estudos que atendiam aos critérios específicos da revisão, garantindo a qualidade e a relevância dos dados analisados.

Fonte: Elaboração própria.

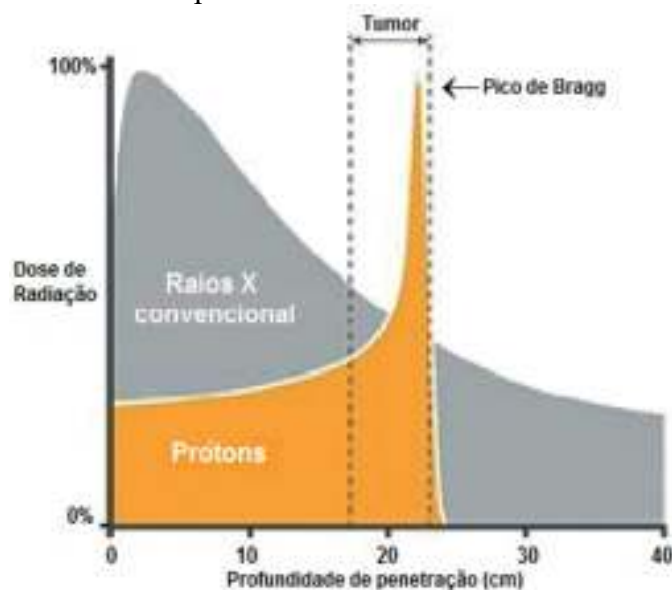
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Revelou-se um panorama abrangente sobre as abordagens terapêuticas atuais e emergentes no tratamento do rabdomiossarcoma pediátrico, demonstrando que a combinação de tratamentos multimodais, como cirurgia, quimioterapia e radioterapia, continua a ser a abordagem padrão para o manejo desta doença em crianças. Os estudos destacam que a quimioterapia neoadjuvante, seguida de ressecção cirúrgica e radioterapia, mostrou-se eficaz na redução do volume tumoral e na melhoria das taxas de sobrevida, especialmente em pacientes com rabdomiossarcoma localizado. A quimioterapia adjuvante, baseada em regimes que incluem vincristina, actinomicina D e ciclofosfamida, desempenha um papel fundamental no controle a longo prazo da doença, prevenindo recidivas e contribuindo para uma melhor sobrevida global. A individualização dos regimes quimioterápicos, ajustando doses e combinações de fármacos de acordo com as características específicas do tumor e do paciente, pode otimizar os resultados clínicos e minimizar os efeitos colaterais a longo prazo.

Além disso, a radioterapia, particularmente com técnicas avançadas como a terapia com prótons (Figura 1), tem se mostrado eficaz no controle local da doença, reduzindo significativamente as recidivas em pacientes com tumores que não podem ser completamente ressecados ou que estão localizados em áreas de difícil acesso cirúrgico. A terapia com prótons se destaca por sua capacidade de minimizar a exposição dos tecidos saudáveis à radiação, o que é especialmente importante em pacientes pediátricos, contribuindo para a redução dos efeitos colaterais a longo prazo, como deformidades e complicações funcionais. Em relação às abordagens inovadoras, a imunoterapia tem ganhado destaque, com resultados encorajadores em casos de rabdomiossarcoma refratário ou metastático. Terapias como o uso de células T (Figura 2) com receptor de antígeno quimérico (CAR-T) e inibidores de checkpoint imunológico têm mostrado potencial para superar a resistência aos tratamentos convencionais, oferecendo uma nova esperança para pacientes com prognósticos mais

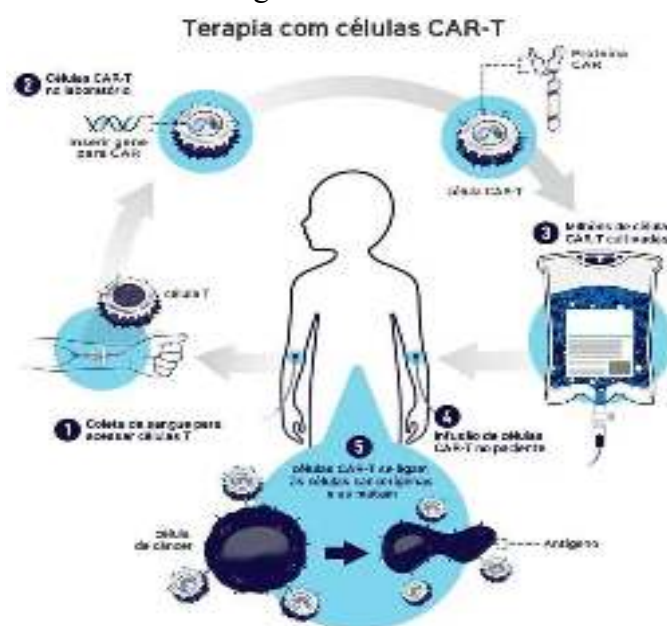
desfavoráveis. A terapia gênica e a aplicação de inibidores de vias moleculares específicas, como os inibidores de mTOR e ALK, têm sido exploradas com sucesso em subgrupos específicos de pacientes, sinalizando uma transição para tratamentos mais personalizados e precisos.

Figura 1. Ilustração do Pico de Bragg, mostrando como a dose de radiação se comporta ao passar pelo paciente, atingindo o tumor e continuando além da área tumoral. A comparação envolve o tratamento com Raios X convencional, utilizando feixes de fótons, e a Protonterapia, que utiliza feixes de prótons.



Fonte: Adaptado de Capítulo 7 - As Vantagens da Protonterapia Quando Comparadas à Radioterapia et al. (2023)

Figura 2. Esquema mostra as etapas para criar a terapia com células T CAR, tratamento no qual as células T de um paciente (um tipo de célula do sistema imunológico) são alteradas em laboratório para atacar as células cancerígenas.



Fonte: Adaptado de National Cancer Institute (USA) Visuals et al. (2022)

A abordagem multidisciplinar é crucial no tratamento do rabdomiossarcoma pediátrico, garantindo um manejo eficaz que abrange desde o tratamento do tumor primário até a prevenção de recidivas e a mitigação de efeitos colaterais. A qualidade de vida dos pacientes deve ser considerada no planejamento terapêutico, especialmente quando tratamentos agressivos podem causar complicações. As taxas de sobrevivência variam conforme o estágio da doença, com melhores resultados em casos localizados. Apesar dos avanços, ainda há desafios significativos, especialmente em casos avançados ou recidivantes. Terapias inovadoras, como imunoterapia, mostram-se promissoras, mas precisam de mais validação. O futuro do tratamento parece promissor, com foco em personalização e melhoria da qualidade de vida.

4 CONCLUSÃO

Embora a combinação de cirurgia, quimioterapia e radioterapia continue sendo o padrão no tratamento do rabdomiossarcoma pediátrico, avanços em terapias inovadoras, como a imunoterapia e terapias alvo, oferecem novas perspectivas, especialmente em casos avançados. A abordagem multidisciplinar é crucial para otimizar os resultados e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, desafios persistem, incluindo a necessidade de personalização dos tratamentos e a validação de novas terapias. Futuros estudos devem focar na implementação e eficácia a longo prazo dessas abordagens emergentes.

REFERÊNCIAS

BEHERA, S.; MAHAJAN, J. K.; BANSAL, D. Pediatric perianal rhabdomyosarcoma: Multimodal therapy. **Pediatr Blood Cancer**, Hoboken, v. 69, n. 10, e29677, 2022.

BISOGNO, G.; DE SALVO, G. L.; BERGERON, C. Vinorelbine and continuous low-dose cyclophosphamide as maintenance chemotherapy in patients with high-risk rhabdomyosarcoma (RMS 2005): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. **Lancet Oncol**, London, v. 20, n. 11, p. 1566-1575, 2019.

CASTAGNETTI, M.; HERBST, K. W.; ESPOSITO, C. Current treatment of pediatric bladder and prostate rhabdomyosarcoma (bladder preserving vs. radical cystectomy). **Curr Opin Urol**, London, v. 29, n. 5, p. 487-492, 2019.

DANIELLI, S. G.; PORPIGLIA, E.; DE MICHELI, A. J.; et al. Single-cell profiling of alveolar rhabdomyosarcoma reveals RAS pathway inhibitors as cell-fate hijackers with therapeutic relevance. **Sci Adv**, Washington, DC, v. 9, n. 6, eade9238, 2023.

DARWISH, C.; SHIM, T.; SPARKS, A. D.; et al. Pediatric head and neck rhabdomyosarcoma: An analysis of treatment and survival in the United States (1975-2016). **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, Amsterdam, v. 139, p. 110403, 2020.

DAVIS, K. L.; FOX, E.; ISIKWEI, E.; et al. A Phase I/II Trial of Nivolumab plus Ipilimumab in Children and Young Adults with Relapsed/Refractory Solid Tumors: A Children's Oncology Group Study ADVL1412. **Clin Cancer Res**, Philadelphia, v. 28, n. 23, p. 5088-5097, 2022.

DEMARTINO, J.; MEISTER, M. T.; VISSER, L. L.; et al. Single-cell transcriptomics reveals immune suppression and cell states predictive of patient outcomes in rhabdomyosarcoma. **Nat**

Commun, London, v. 14, n. 1, p. 3074, 2023.

DORADO GARCÍA, H.; PUSCH, F.; BEI, Y.; et al. Therapeutic targeting of ATR in alveolar rhabdomyosarcoma. **Nat Commun**, London, v. 13, n. 1, p. 4297, 2022.

FERRARI, A.; BERNASCONI, A.; BERGAMASCHI, L.; et al. Impact of Rhabdomyosarcoma Treatment Modalities by Age in a Population-Based Setting. **J Adolesc Young Adult Oncol**, New Rochelle, v. 10, n. 3, p. 309-315, 2021.

GARTRELL, J.; PAPPO, A. Recent advances in understanding and managing pediatric rhabdomyosarcoma. **F1000Res**, London, v. 9, F1000 Faculty Rev-685, 2020.

HEINZ, A. T.; EBINGER, M.; SCHÖNSTEIN, A.; et al. Second-line treatment of pediatric patients with relapsed rhabdomyosarcoma adapted to initial risk stratification: Data of the European Soft Tissue Sarcoma Registry (SoTiSaR). **Pediatr Blood Cancer**, Hoboken, v. 70, n. 7, e30363, 2023.

HEINZ, A. T.; SCHÖNSTEIN, A.; EBINGER, M.; et al. Significance of fusion status, Oberlin risk factors, local and maintenance treatment in pediatric and adolescent patients with metastatic rhabdomyosarcoma: Data of the European Soft Tissue Sarcoma Registry SoTiSaR. **Pediatr Blood Cancer**, Hoboken, v. 71, n. 1, e30707, 2024.

HADUONG, J. H.; HESKE, C. M.; ALLEN-RHOADES, W.; et al. An update on rhabdomyosarcoma risk stratification and the rationale for current and future Children's Oncology Group clinical trials. **Pediatr Blood Cancer**, Hoboken, v. 69, n. 4, e29511, 2022.

LAUTZ, T. B.; MARTELLI, H.; FUCHS, J.; et al. Local treatment of rhabdomyosarcoma of the female genital tract: Expert consensus from the Children's Oncology Group, the European Soft-Tissue Sarcoma Group, and the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe. **Pediatr Blood Cancer**, Hoboken, v. 70, n. 5, e28601, 2023.

LIU, Z.; ZHU, F.; CAO, W.; et al. Surgical treatment of pediatric rhabdomyosarcoma in the parameningeal-nonparameningeal region. **J Craniomaxillofac Surg**, Amsterdam, v. 48, n. 1, p. 75-82, 2020.

LUPOLI, B. A. C.; MIRA, B. P.; MIURA, C. S.; et al. Pediatric laryngeal embryonal rhabdomyosarcoma. **Braz J Otorhinolaryngol**, São Paulo, v. 89, n. 5, p. 101291, 2023.

MORCOS, M.; VOGEL, J.; GARCIA, J. R.; et al. Treatment of pediatric vaginal rhabdomyosarcoma with the use of a real-time tracked custom applicator. **Brachytherapy**, Amsterdam, v. 21, n. 3, p. 291-299, 2022.

O'BRIEN, E.; TSE, C.; TRACY, I.; et al. Pharmacological EZH2 inhibition combined with retinoic acid treatment promotes differentiation and apoptosis in rhabdomyosarcoma cells. **Clin Epigenetics**, Berlin, v. 15, n. 1, p. 167, 2023.

POLITES, S. F.; RHEE, D. S.; ROUTH, J. C.; et al. Critical elements of pediatric rhabdomyosarcoma surgery. **Semin Pediatr Surg**, Amsterdam, v. 32, n. 5, p. 151341, 2023.

REGENBOGEN, S.; STAGNO, M. J.; SCHLEICHER, S.; et al. Cytotoxic drugs in

combination with the CXCR4 antagonist AMD3100 as a potential treatment option for pediatric rhabdomyosarcoma. **Int J Oncol**, Athens, v. 57, n. 1, p. 289-300, 2020.

RHEE, D. S.; RODEBERG, D. A.; BAERTSCHIGER, R. M.; et al. Update on pediatric rhabdomyosarcoma: A report from the APSA Cancer Committee. **J Pediatr Surg**, Amsterdam, v. 55, n. 10, p. 1987-1995, 2020.

ROGERS, T. N.; DASGUPTA, R. Management of Rhabdomyosarcoma in Pediatric Patients. **Surg Oncol Clin N Am**, Amsterdam, v. 30, n. 2, p. 339-353, 2021.

SAVARY, C.; LUCIANA, L.; HUCHEDÉ, P.; et al. Fusion-negative rhabdomyosarcoma 3D organoids to predict effective drug combinations: A proof-of-concept on cell death inducers. **Cell Rep Med**, Amsterdam, v. 4, n. 12, p. 101339, 2023.

TIAN, M.; WEI, J. S.; SHIVAPRASAD, N.; et al. Preclinical development of a chimeric antigen receptor T cell therapy targeting FGFR4 in rhabdomyosarcoma. **Cell Rep Med**, Amsterdam, v. 4, n. 10, p. 101212, 2023.

UH, J.; JORDAN, J. A.; PAPPO, A. S.; et al. Adaptive Proton Therapy for Pediatric Parameningeal Rhabdomyosarcoma: On-Treatment Anatomic Changes and Timing to Replanning. **Clin Oncol**, Amsterdam, v. 35, n. 4, p. 245-254, 2023.

URALA, C.; STAGNO, M. J.; FUCHS, J.; et al. Anticancer bioactivity of zerumbone on pediatric rhabdomyosarcoma cells. **J Cancer Res Clin Oncol**, Berlin, v. 149, n. 7, p. 3313-3323, 2023.

WHITTLE, S. B.; HICKS, M. J.; ROY, A.; et al. Congenital spindle cell rhabdomyosarcoma. **Pediatr Blood Cancer**, Hoboken, v. 66, n. 11, e27935, 2019.

YECHELILI, R. L.; MANDEVILLE, H. C.; HINIKER, S. M.; et al. Rhabdomyosarcoma. **Pediatr Blood Cancer**, Hoboken, v. 68, Supl. 2, e28254, 2021.