

Carolina Tavares Soares Ribeiro

Rabdomiossarcoma Celular em Odontopediatria



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2017

Carolina Tavares Soares Ribeiro

Rabdomiossarcoma Celular em Odontopediatria



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2017

Carolina Tavares Soares Ribeiro

Rabdomiossarcoma Celular em Odontopediatria

Dissertação apresentada à Universidade Fernando Pessoa

como parte dos requisitos para obtenção do grau de

Mestre em Medicina Dentária

RESUMO

O rabdomiossarcoma é o tumor maligno de partes moles mais comum na infância. A incidência é de 4,5 casos por milhão de crianças e 50% destes ocorrem na 1ª década de vida. Localizam-se principalmente na região crânio-cervico-facial, sendo a órbita a localização mais comum. Na cavidade oral, o palato e a língua são os locais mais frequentemente envolvidos.

Apresenta comportamento clínico-biológico variado, devendo receber terapia individualizada. Classificam-se histologicamente em: embrionário, alveolar, botrióide e variantes pleomórficas, sendo o tipo histológico embrionário o mais comum.

O diagnóstico precoce é fundamental- uma anamnese pormenorizada, o exame físico detalhado e a realização de exames complementares de diagnóstico (tomografia computadorizada, ressonância magnética, cintilografia óssea, ultra-som e tomografia por emissão de positrões) são determinantes nesta fase. A realização de biópsia é crucial para a caracterização de rabdomiossarcoma.

O prognóstico do rabdomiossarcoma depende do local do tumor primário, da idade do paciente, da extensão da lesão, da ressecção, da presença e número de locais metastáticos, do subtipo histopatológico, bem como da biologia das células tumorais.

Deverá o Médico Dentista estar preparado para acompanhar, do ponto de vista clínico, crianças com rabdomiossarcoma - desde o diagnóstico até ao final do tratamento. Os impactos da patologia far-se-ão acompanhar por toda a vida, com sequelas na região crânio-cervico-facial e, por isso, em áreas anatómicas que envolvem a cavidade oral, da responsabilidade da Medicina Dentária e dos seus profissionais.

Palavras-chave: “Rabdomiossarcoma pediátrico”; “rabdomiossarcoma da cabeça e pescoço”; “sarcoma de tecidos moles”.

ABSTRACT

Rhabdomyosarcoma is the most common malignant soft tissue tumor in childhood. The incidence is 4.5 cases per million children and 50% of these occur in the first decade of life. They are located mainly in the cranio-cervico-facial region, being the orbit the most common location. In the oral cavity, the palate and tongue are the most frequently involved sites.

It presents varied clinical and biological behavior, and should receive individualized therapy. They are classified histologically in: embryonal, alveolar, botryoid and pleomorphic variants, being the histological type embryonic more common.

Early diagnosis is essential - a detailed history, detailed physical examination and complementary diagnostic tests (computed tomography, magnetic resonance, bone scintigraphy, ultrasound and positron emission tomography) are decisive at this stage. The biopsy is crucial for the characterization of rhabdomyosarcoma.

The prognosis of rhabdomyosarcoma depends on the site of the primary tumor, the age of the patient, the extent of the lesion, the resection, the presence and number of metastatic sites, the histopathological subtype, as well as the biology of the tumor cells.

The Dentist should be prepared to follow, from a clinical point of view, children with rhabdomyosarcoma - from diagnosis to the end of treatment. The impacts of the pathology will be followed throughout life, with sequels in the cranio-cervico-facial region and, therefore, in anatomical areas that involve the oral cavity, the responsibility of the Dental Medicine and its professionals.

Keywords: “Pediatric rhabdomyosarcoma”; “head and neck rhabdomyosarcoma”; “soft tissue sarcoma”.

AGRADECIMENTO

Quero agradecer a todo o corpo docente e não docente, em especial, à minha orientadora Augusta Silveira pelo incentivo na escolha de um tema inovador e por toda a disponibilidade que me foi concedida. A conclusão deste trabalho não seria possível sem o seu contributo.

Quero agradecer aos meus pais, por todas as oportunidades que me proporcionam, sem eles todo este percurso não seria possível. Sei que ocuparão a primeira fila para ver-me brilhar, sempre...

Quero agradecer também, à melhor amiga que a faculdade me deu, Andreia Magalhães por todo o apoio, toda a força, todos os momentos...sobretudo por acreditar em mim e demonstrar a amizade no verdadeiro sentido da palavra.

INDÍCE

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
AGRADECIMENTO	vii
SIGLAS E ABREVIATURAS	ix
I. INTRODUÇÃO	1
1. MATERIAIS E MÉTODOS.....	2
II. DESENVOLVIMENTO	2
1. TIPOS DE RABDOMIOSSARCOMA E SUA EPIDEMIOLOGIA.....	2
2. FATORES DE RISCO E PREVENÇÃO.....	4
3. PATOGÊNESE	4
4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	6
5. EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO	7
i. Exames de laboratório	8
6. PROGNÓSTICO	8
7. TRATAMENTO.....	10
8. ENVOLVIMENTO DO MÉDICO DENTISTA	11
III. DISCUSSÃO.....	12
IV. CONCLUSÃO.....	14
V. BIBLIOGRAFIA.....	15

SIGLAS E ABREVIATURAS

ADN – Ácido DesoxirriboNucleico

BFA – Biopsia de Fragmento com Agulha

CT – Computerized Tomography

PAAF – Punção Aspirativa por Agulha Fina

PBSCT – Peripheral Blood Stem Cell Transplant

PET – Positron Emission Tomography

RMS - Rabdomiossarcoma

I. INTRODUÇÃO

Os tumores malignos na infância são relativamente raros comparativamente aos tumores malignos na idade adulta. Apesar da evolução na medicina, continuam a ser a terceira causa de morte nas crianças, a seguir ao trauma e intoxicação (Radzikowska et al., 2015).

Os sarcomas são tumores malignos de origem mesodérmica, podendo estar associados a síndromes genéticas, exposição prévia à radiação, infecções virais ou exposição a substâncias carcinogénicas, porém, comumente são de origem pouco conhecida (Farias et al., 2009).

O rabdomiossarcoma é um sarcoma dos tecidos moles que tem origem no músculo esquelético estriado imaturo (Zhou et al., 2015; Sangkhathat et al., 2015; Peters et al., 2017). Foi primeiro descrito por Weber em 1854 e definido como uma componente separada por Arthur Purdy Stout (Miloglu et al., 2011; Ananthaneni et al., 2016).

Rabdomiossarcoma é o mais comum dos sarcomas que atingem os tecidos moles nos pacientes pediátricos (Company et al., 2009; Zhang., et al 2013; Bostanci., et al 2015; Dagher et al., 1999).

Os rabdomiossarcomas são classificados histologicamente em embrionário, alveolar, botrióide e variantes pleomórficas, e tendencialmente ocorrerem em três regiões: cabeça e pescoço, trato génito-urinário e extremidades superiores e inferiores (Tandon et al., 2012; Otmani et al., 2016; Shern et al., 2015).

Nas crianças, 50% dos rabdomiossarcomas aparecem na cabeça e pescoço (mais frequentemente na órbita), seguindo-se o trato génito-urinário e as extremidades (Panda et al., 2017). A região da cabeça e pescoço é anatomicamente dividida em duas categorias: região parameningea (cavidade nasal, nasofaringe, seios paranasais, fossa infratemporal, fossa pterigopalatina, mastóide e ouvido) ou em regiões não parameningeas (cavidade oral, glândula parótida, faringe, tiróide e glândula paratiróide, pescoço e couro cabeludo) (Otmani et al., 2016; Panda et al., 2017).

Quando atingem a cabeça e o pescoço, acarretam dificuldades para o tratamento efetivo por conta da anatomia nobre, não permitindo ressecções extensas, com margens amplas,

que implicaria transtornos fisiológicos, funcionais e estéticos. Essa limitação pode estar associada ao pior prognóstico (Zhang et al., 2013).

Verifica-se uma associação entre fatores genéticos e ambientais e o aparecimento de sarcomas (Dasgupta., et al 2016; Dagher., et al 1999). Certas desordens hereditárias mostram potencializar o risco de aparecimento destes tumores, assim como fatores ambientais podem contribuir para a ocorrência destes tumores (radiação ionizante parece ser o principal fator associado). Outras causas não foram claramente definidas, em virtude da rara incidência destes tumores e da sua difícil avaliação e seguimento (Farias et al., 2009).

O objectivo deste trabalho é dissertar sobre os aspectos epidemiológicos, patológicos e clínicos deste tumor raro, muito comum em crianças, através do esclarecimento de componentes como: tipos de rabdomiossarcoma e sua epidemiologia, factores de risco e prevenção, patogénese, manifestações clínicas, exames complementares de diagnóstico, prognóstico, bem como o envolvimento do médico dentista no acompanhamento do doente oncológico com rabdomiossarcoma.

1. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a concretização deste trabalho foi elaborada uma revisão bibliográfica, com recurso a base de dados informáticos como SciELO, PubMed e B-on. Foram introduzidas as seguintes palavras-chave, individualmente: “pediatric”; “head and neck”; “rhabdomyosarcoma”; “childhood”. Foram incluídos artigos de revisão de literatura e casos de série, com limite temporal de 10 anos. Foram ainda incluídas referências de limite temporal superior por serem considerados fundamentais em algumas das componentes desenvolvidas. Após introdução das palavras-chave, foram encontrados 166 artigos científicos e após aplicação dos critérios de inclusão (artigos relacionados a pacientes pediátricos, artigos escritos em língua inglesa, francesa e espanhola e artigos de acesso livre) foram incluídos 45 artigos científicos, até à data de 9 de Outubro de 2017.

II. DESENVOLVIMENTO

1. TIPOS DE RABDOMIOSSARCOMA E SUA EPIDEMIOLOGIA

O rabdomiossarcoma ocorre, aproximadamente em 3,5% dos casos de cancro em crianças com idades compreendidas ente 0 e 14 anos e em 2% dos casos de cancro em adolescentes e jovens adultos com idades compreendidas entre os 15 e os 19 anos. A incidência é de 4,5 casos por milhão de crianças e 50% destes ocorrem na primeira década de vida. É considerado o terceiro tumor extracraniano sólido de maior prevalência (Shern et al., 2015; National Cancer Institute, 2017).

No norte da América e na Europa, a incidência é de 6 casos por milhão (Dasgupta et al., 2016). A incidência do rabdomiossarcoma é mais elevada nas crianças com idades compreendidas entre 1-4 anos, mais baixa em crianças com idades entre 10-14 anos e rara entre os 15-19 anos (Shrutha et al., 2015). O pico de incidência ocorre durante os 6 anos de idade, sendo que outros estudos revelam que o pico de incidência é aos 7/8 anos de idade (Company et al., 2009; Zhang et al., 2013).

Em Marrocos, as lesões orais e maxilofaciais demonstraram incidir em 17.2% dos casos de rabdomiossarcoma (Otmani et al., 2016).

A incidência pode depender do subtipo histológico do rabdomiossarcoma. No subtipo embrionário, os pacientes são predominantemente do género feminino. O pico de incidência é entre 0 e 4 anos de idade e ocorre em 4 casos por milhão de crianças com uma baixa taxa em adolescentes (1,5 casos por milhão) (National Cancer Institute, 2017). O rabdomiossarcoma embrionário é o subtipo mais comum e representa 50-70% dos casos. O subtipo alveolar é o segundo mais comum, atingindo aproximadamente 20-30% dos casos (Ananthaneni et al., 2016). O subtipo alveolar não parece variar conforme o género e é frequente em idades compreendidas entre 0 e 19 anos (1 caso por um milhão de crianças e adolescentes). Por outro lado, os restantes subtipos constituem menos de 2% dos casos de rabdomiossarcomas em crianças (National Cancer Institute, 2017).

Observam-se certas características distintas no que diz respeito ao local do tumor primário, à idade na altura do diagnóstico e ao subtipo histológico. Ou seja, o rabdomiossarcoma na região da cabeça e pescoço é mais comum nas crianças jovens, sendo os tumores na órbita caracterizados por histologia embrionária na maioria dos casos (Dagher et al., 1999).

O subtipo alveolar e o subtipo embrionário revelam uma taxa de sobrevivência livre de doença de 5 anos, variando entre 31% e 87%, de acordo com a idade do paciente, o estado, o tipo histológico e o local do tumor. Os resultados globais revelam ser melhores quando se trata de rabdomiossarcoma com histologia embrionária (Bostanci et al., 1015).

No que diz respeito ao rabdomiossarcoma oral, a taxa de sobrevivência de 5 anos aumentou potencialmente de menos de 10%, antes de 1960, até 65% no ano de 2012. As lesões no estadio 1 apresentam ainda um melhor prognóstico (80%) enquanto que pacientes no estadio 4 revelaram, em média, sobrevivência inferior a 5 meses (Tandon et al., 2012; Otmani et al., 2016).

2. FATORES DE RISCO E PREVENÇÃO

A maioria dos casos de rabdomiossarcoma surge esporadicamente na natureza, sugerindo certas alterações genéticas e epigenéticas devido a fatores ambientais (Sherstha et al., 2013).

Os fatores de risco do rabdomiossarcoma incluem as seguintes doenças hereditárias: Síndrome Li-Fraumeni; Blastoma pleuropulmonar; Neurofibromatose tipo I (NF1); Síndrome Costello; Síndrome Beckwith-Wiedemann; Síndrome Nooman (Dagher et al., 1999; Dennis O' Brien et al., 2012; Shern et al., 2015).

Alguns estudos demonstraram a existência de uma relação entre o rabdomiossarcoma e certos fatores como o uso de drogas (marijuana), exposição pré-natal a raio-x e a maior idade materna no parto (Shrestha et al., 2013).

Crianças que tenham o peso acima da média ou que sejam maiores que o esperado no nascimento podem ter maior risco de contrair rabdomiossarcoma embrionário. Na maioria dos casos, a causa do rabdomiossarcoma não é conhecida. Não existem, ainda, formas de prevenir o rabdomiossarcoma, no entanto, a maioria das crianças pode ser tratada com sucesso (National Cancer Institute, 2017).

3. PATOGÉNESE

O rabdomiossarcoma é um tumor maligno muito agressivo que tem origem nas células mesenquimais e desenvolve-se no músculo estriado (Bostanci et al., 2015; Sangkhathat et al., 2015).

Estes tecidos mesenquimatosos primitivos demonstram alguma tendência para a diferenciação miogénica e têm origem nas células satélite associadas à embriogénese do músculo esquelético (Tandon et al., 2012).

A patogénese do rabdomiossarcoma ainda não é clara. No entanto, pensa-se que o rabdomiossarcoma resulta da rutura no crescimento e diferenciação das células progenitoras do músculo esquelético (Dasgupta et al., 2016).

Este tumor pode surgir em qualquer parte do corpo. Os sarcomas não diferenciados derivam do mesênquima, sendo que este não pode ser atribuído a uma linhagem tecidual específica (Company et al., 2011; Tandon et al., 2012; Rovira et al., 2016).

O rabdomiossarcoma apresenta uma baixa taxa de mutação global (0,31 mutações codificadoras de proteína / Mb) e é caracterizado por dois genótipos distintos, que podem ser claramente definidos pela presença ou ausência de um rearranjo do gene PAX (Shern et al., 2015).

O subtipo alveolar demonstrou possuir uma translocação característica entre o longo braço do cromossoma 2 e o longo braço do cromossoma 13, referido como t(2;13)(q35;q14) (Dagher et al., 1999).

O rabdomiossarcoma embrionário é caracterizado pela perda heterozigótica no locus 11p15 com perda da informação genética materna e duplicação da informação genética paterna, em 80% dos pacientes (Dasgupta et al., 2016).

Verifica-se uma relação entre a patologia molecular e a classificação do rabdomiossarcoma. Podemos, assim, considerar que os pacientes com a translocação PAX7-FKHR variante têm um prognóstico mais favorável (Tandon et al., 2012).

O rabdomiossarcoma alveolar de fusão positiva é mais agressivo, enquanto o rabdomiossarcoma alveolar sem fusão é comparável ao rabdomiossarcoma embrionário, com melhor prognóstico (Hiniker et al., 2015).

Segundo Radzikowska et al., (2015), o conteúdo de ADN no rabdomiossarcoma infantil, foi definido como uma importante variável para prever o prognóstico. O ADN hiperdiploide e o ADN tetraploide têm o prognóstico mais favorável, enquanto os tumores com conteúdo de ADN diploide e poliploide têm pior prognóstico. O ADN também pode correlacionar-se com o subtipo histológico: no subtipo embrionário a histologia é, normalmente hiperdiploide e no subtipo alveolar a histologia é usualmente tetraploide.

4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação dos sinais e sintomas do rabdomiossarcoma são variáveis e influenciados pelo local de origem, a idade do paciente e a presença ou ausência de metástases à distância (Tandon., et al 2012; Dagher et al., 1999).

Os primeiros sinais e sintomas podem variar entre um pequeno nódulo cutâneo no rosto e uma dilatação facial extensa, de rápido crescimento, pode ser indolor ou ocasionalmente associada com dor, trismo, parestesia e paralisia facial. Podem incluir ainda, perda dentária, estrabismo, secreções purulentas e hematológicas do nariz e da orelha, ducto auricular e bloqueio nasal, disfagia, proptose, diplopia ou linfadenopatia cervical (Lloyd et al., 2010; Shrutha et al., 2015; Radzikowska et al., 2015; Ananthaneni et al., 2016).

A história de trauma antecedente não é comum e a presença de febre é rara. O local predileto na cavidade oral é discutível. Alguns autores referem o palato como o local de eleição para instauração do RMS, enquanto outros autores referem a língua (Tandon et al., 2012). É concordante que a órbita é o local frequentemente afetado e o prognóstico é melhor (Company et al., 2011; Radzikowska et al., 2015).

A aparência clínica pode exibir uma superfície lisa ou lobulada, por vezes botrióide e agrega-se aos tecidos circundantes no estado inicial (Tandon., et al 2012). Os locais mais comuns para a instalação da doença primária são a região da cabeça e do pescoço, trato genito-urinário e as extremidades. É importante determinar o estado da doença antes de iniciar a terapia (Dasgupta., et al 2016; Dagher et al., 1999).

O rabdomiossarcoma pode expandir localmente, regionalmente ou à distância. O local mais propício à expansão das metástases são os pulmões, seguindo-se a medula óssea, o nódulo linfático e, por fim, os ossos (Zhou., et al 2015).

Menos de 25% dos pacientes são portadores de doença metastática no momento do diagnóstico. O local onde é mais frequente a presença de metástases é a língua, seguindo-se o osso, a medula óssea e por fim, os nódulos linfáticos (Dagher et al., 1999).

5. EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

Exame físico e história clínica: Inclui a visualização e palpação da face, couro cabeludo, cavidade oral, estruturas da faringe, rinoscopia anterior e posterior, avaliação microscópica da orelha, endoscopia da nasofaringe, hipofaringe e laringe, avaliação da função dos nervos cranianos e por fim, exame dos olhos e dos nódulos linfáticos. O diagnóstico fica completo com a avaliação física do peito, abdómen, extremidades e genitália (Radzikowska et al., 2015).

Na tomografia computadorizada, certos exames podem ser realizados em duas etapas: sem e com contraste. A administração intravenosa de contraste deve ser realizada quando se deseja delinear melhor as estruturas do corpo, tornando o diagnóstico mais preciso. Muitas vezes, a tomografia computadorizada é utilizada para guiar precisamente o posicionamento de uma agulha de biópsia numa área suspeita de cancro (Lloyd et al., 2009).

Ressonância magnética: é um método de diagnóstico por imagem, que utiliza ondas eletromagnéticas para a formação das imagens. A ressonância magnética produz imagens que permitem determinar o tamanho e a localização do rabdomiossarcoma, bem como a presença de metástases. Assim como na tomografia, também pode ser usado um contraste via intravenosa para a obtenção de melhores detalhes do corpo (Radzikowska et al., 2015; Brown et al., 2016).

Na cintilografia óssea, as áreas de dano ósseo aparecem como pontos escuros na imagem do esqueleto. Esses pontos podem sugerir a presença de cancro metastático. No entanto, outras doenças podem apresentar o mesmo padrão de imagem. Para diferenciar o resultado, são solicitados exames adicionais de imagem, como radiografias simples, tomografia computadorizada ou ressonância magnética (National Cancer Institute, 2017).

O ultra-som pode ser útil na avaliação dos gânglios linfáticos no pescoço. De acordo com alguns relatórios, a tomografia por emissão de positrões (PET) parece ser promissora na

deteção da massa tumoral residual. No diagnóstico de tumores primários, o PET é um exame suplementar. Contudo, certos estudos sugerem que é possível detetar metástases no osso, bem como nos nódulos linfáticos através da tomografia computadorizada por emissão de positrões (PET/CT) (Lloyd et al., 2009; Ragen et al., 2010; Radzikowska et al., 2015; Hiniker et al., 2015; Brown et al., 2016).

i. Exames de laboratório

Os principais tipos de biópsias utilizados para o rabdomiossarcoma são:

Biópsia Cirúrgica: A biópsia é utilizada para confirmar o diagnóstico e para obtenção das margens de segurança. Se o profissional de saúde não conseguir a resseção completa, então para confirmação da histologia uma biópsia incisional aberta deve ser realizada. A obtenção das amostras deve ser minuciosa, por forma a obter amostras adequadas aos estudos de protocolo patológico, biológico, citogenético e de tratamento (Dasgupta et al., 2016; Panda et al., 2017).

Punção aspirativa por agulha fina (PAAF): A PAAF é uma técnica válida no diagnóstico de tumores de tecidos moles, bem como as suas metástases (Leyfield, 1996; Khalbuss et al., 1999). É ideal para o rabdomiossarcoma alveolar na parótida (Gopez et al., 2001; Nunez et al., 2014). A desvantagem da PAAF é que a amostra retirada é muito pequena e algumas vezes o patologista pode precisar de uma amostra maior para confirmar o diagnóstico (National Cancer Institute, 2017).

Biópsia de fragmento com agulha (BFA): é indicada para tumores orbitários (Yarovoy et al., 2013). A principal vantagem desta técnica é que não requer cirurgia (Panda et al., 2017). A desvantagem desta técnica é o erro de amostragem e amostras de tecido insuficientes (Dasgupta et al., 2016). No entanto, a biópsia guiada por imagem é um meio seguro e confiável para obtenção de tecido suficiente, na realização de um diagnóstico histológico válido, em tumores pediátricos malignos numa elevada percentagem de pacientes (Hussain et al., 2001).

6. PROGNÓSTICO

O prognóstico do rabdomiossarcoma é relativamente pobre comparativamente com outras malignidades orais de tecidos moles e depende do estado clínico e do local anatômico do tumor primário (Shrutha et al., 2015).

O prognóstico para crianças com rabdomiossarcoma está relacionado com os seguintes fatores clínicos e biológicos, com comprovada ou possível significância prognóstica:

Idade: crianças com menos de 1 ano e com mais de 10 anos têm pior prognóstico, comparativamente com crianças com idade compreendida entre 1 e 9 anos (Rodeberg et al., 2006; Panda, et al 2017; Kim et al., 2017).

Local do tumor primário: Locais favoráveis incluem cabeça e pescoço não-parameningeos, órbita, gínito-urinário e trato biliar. Locais desfavoráveis incluem todos os locais do tumor primário com exceção dos locais referenciados acima nos locais favoráveis. Estes, normalmente, incluem a região parameningeal, extremidades, bexiga e próstata (Rodeberg et al., 2006; Company et al., 2011; Kim et al., 2017).

Subtipo histopatológico: Estudos revelam que os cinco anos de sobrevivência estão relacionados com a histologia: 95% sarcoma botrióide, 75% sarcoma pleomórfico, 66% embrionário, 54% alveolar e 40% RMS indiferenciado (Rodeberg et al., 2006; Company et al., 2011; Panda et al., 2017; El Demellawy et al., 2017).

Numa avaliação de 159 pacientes com rabdomiossarcoma tratados no Instituto Nacional de Cancro, ao longo de 15 anos, revelou-se que os tumores embrionários têm melhor prognóstico (Dagher et al., 1999).

O prognóstico do rabdomiossarcoma alveolar localizado é comparável ao subtipo embrionário, quando tratado com uma terapia mais intensa. O rabdomiossarcoma embrionário é o que tem melhor prognóstico (Zhang et al., 2013; Bostanci et al., 2015; Dagher et al., 1999). O rabdomiossarcoma alveolar metastático é o que tem pior prognóstico (Panda et al., 2017).

Metástases e envolvimento dos gânglios linfáticos: as crianças com rabdomiossarcoma metastático têm pior prognóstico; a taxa de sobrevivência é de 25% livre do evento. O resultado é dependente da histologia do tumor primário, do local das metástases e do

número de locais das metástases (Rodeberg et al., 2006; Scheltinga et al., 2014; Panda et al., 2017; Sparber-Sauer et al., 2017).

Numa larga análise retrospectiva de pacientes europeus, o prognóstico parece ser mais favorável para os pacientes que recebem um controlo local do tumor primário agressivo (combinação de ressecção cirúrgica e radioterapia) (Dasgupta., et al 2016).

Extensão da ressecção: a extensão da ressecção após o primeiro procedimento cirúrgico está correlacionada com o resultado. Pacientes com doença residual elevada após a cirurgia inicial têm pior prognóstico, comparativamente com pacientes com doença microscópica ou não residual (Panda et al., 2017; Rodeberg et al., 2006).

Diâmetro do tumor: pacientes com tumores pequenos (inferior ou igual a 5cm) têm maior taxa de sobrevivência. Tanto o volume do tumor, como o seu diâmetro estão associados ao resultado (Panda et al., 2017).

Resposta à terapia: Um PET negativo depois de induzir quimioterapia está correlacionado significativa e estatisticamente com uma sobrevivência livre de progressão mais elevada. Um scan positivo depois de terapia local prevê uma baixa sobrevivência livre de progressão (Panda et al., 2017).

7. TRATAMENTO

O tratamento do rabdomiossarcoma é composto por quimioterapia sistémica em conjugação com terapia local a todos os pacientes. A terapia local deve ser específica para cada paciente. Pode englobar cirurgia, radioterapia ou ambas, por forma a maximizar o controlo local do tumor (Hiniker et al., 2015; Ananthaneni et al., 2016; Panda et al., 2017).

Segundo Zhang et al., (2013), a introdução do transplante de células estaminais de sangue periférico (auto-PBSCT) no tratamento pode aumentar significativamente a taxa de remissão clínica para os pacientes com rabdomiossarcoma.

A radioterapia tem um papel fundamental na doença metastática, embora sejam necessários estudos para avaliar a dose e o fracionamento necessários (Skamene et al., 2015).

Podem surgir efeitos secundários provenientes da quimioterapia, radioterapia e auto-PBSCT: náuseas leves, vômito, insatisfação, úlceras na boca, febre, diarreia, íleo agudo e insuficiência renal (Zhang et al., 2013).

A terapia de radiação de intensidade modulada promove um excelente controlo local, na região da cabeça e do pescoço, porém é comum o efeito de toxicidade tardia devido à radiação nos pacientes pediátricos: prejuízos na imagem corporal, deficiência na hormona de crescimento, cataratas, bem como problemas dentários (maxila atrófica, falha na dentição maxilar, cáries dentárias, raízes reduzidas, granuloma piogénico, erupção dentária retardada, acumulação de placa, gengivite e trismos) (Lockney et al., 2016).

O rabdomiossarcoma, geralmente, tem cura na maioria das crianças com a doença localizada que recebem tratamento, com mais de 70% de sobrevivência cinco anos após ser diagnosticado (National Cancer Institute, 2017). Claramente, o momento do diagnóstico e o início precoce do tratamento são cruciais a um bom prognóstico (Tandon et al., 2012; Otmani et al., 2016)..

8. ENVOLVIMENTO DO MÉDICO DENTISTA

O rabdomiossarcoma na cavidade oral é raro e, quando ocorre, tende a atingir o palato mole. Demonstra uma incidência de 10-12% e afeta principalmente o género masculino nas duas primeiras décadas de vida (Ananthaneni et al., 2016).

Na maioria dos casos, o abcesso dentário é considerado no diagnóstico diferencial e o tratamento pelo Médico Dentista é prescrito de acordo. Deste modo, qualquer inchaço deve ser cuidadosamente examinado e os resultados do tratamento devem ser acompanhados regularmente (Miloglu et al., 2011).

O rabdomiossarcoma maxilofacial pediátrico tem origem no esqueleto facial e a maioria dos tumores localiza-se em regiões não parameningeas. O subtipo alveolar demonstra maior prevalência e a histologia é um fator determinante para o tratamento e o fator prognóstico mais importante. O tratamento multidisciplinar individualizado (quimioterapia e controlo local) apresenta bons resultados (Iatrou et al., 2017).

O Médico Dentista tem um contributo particular na prevenção do rabdomiossarcoma oral, sobretudo a nível de prevenção primária e secundária, na medida em que tem a possibilidade de identificar precocemente lesões suspeitas e elaborar um diagnóstico precoce. Pela região anatómica em que tem intervenção clínica, deteta alterações na cavidade oral normalmente antes do médico de família (Noro et al., 2015).

Uma vez detetada qualquer alteração que sugira a necessidade da realização da biópsia, o paciente deverá tomar conhecimento. Um diagnóstico precoce é fundamental para possibilitar terapêuticas menos invasivas, viabilizando melhores taxas de sobrevivência (Noro et al., 2015).

O Médico Dentista deve, por isso, possuir um adequado conhecimento das neoplasias malignas, assim como das suas manifestações, complicações e opções terapêuticas. Será imprescindível uma anamnese minuciosa e uma observação clínica aprofundada. Na presença de uma lesão suspeita, será realizada uma biópsia para confirmação histológica. O encaminhamento precoce do rabdomiossarcoma, não só beneficia uma melhoria das taxas de sobrevivência, como otimiza a qualidade de vida, ao possibilitar um tratamento menos invasivo para o paciente. (Noro et al., 2015) (Alaizari e Al-Maweri, 2014)

O doente oncológico carece de cuidados multidisciplinares. O Médico Dentista é um elemento fundamental nessa equipa de acompanhamento enaltecendo o facto de se tratar maioritariamente de crianças que necessitarão de cuidados por toda a vida por forma a permitir um crescimento adequado e a sua integração social. (Sousa et al., 2014) (Wall, 2013) (Santos e Teixeira, 2011)

III. DISCUSSÃO

O rabdomiossarcoma surge, maioritariamente, nas estruturas da cabeça e pescoço, trato génito-urinário e nas extremidades, sendo que pode surgir em qualquer parte do corpo (Zhou., et al 2012). Pensa-se que o rabdomiossarcoma surge devido a uma disfunção regulatória no crescimento e diferenciação das células progenitoras do músculo esquelético (Panda et al., 2017).

O rabdomiossarcoma embrionário é o subtipo histológico mais frequentemente encontrado em crianças e adolescentes e normalmente localiza-se na região da cabeça e

pescoço. Apresenta um melhor prognóstico em contraste com o rabdomiossarcoma alveolar (Panda., et al 2017; Radzikowska et al., 2015; Otmani et al., 2016).

Muitos estudos têm sugerido que certos factores genéticos estão relacionados com o desenvolvimento e progressão do tumor, tal como a perda heterozigótica, translocações cromossómicas específicas e alterações genéticas anormais (Dennis et al., 2012; Sun et al., 2015). Apesar da maioria dos casos surgir, esporadicamente, entre 10 a 33% das crianças que desenvolvem rabdomiossarcoma, pensa-se terem um fator de risco genético associado (Zhou., et al 2015).

O diagnóstico deve incorporar o exame físico, a ressonância magnética, a tomografia computadorizada, o ultrassom e a tomografia por emissão de positrões (PET), sendo que o mesmo só pode ser confirmado por uma biópsia (Radzikowska et al., 2015).

Podemos ainda recorrer a certos exames complementares de diagnóstico como o teste histopatológico e a coloração imunohistoquímica (Zhou et al., 2015; Dagher et al., 1999).

Existem factores de prognóstico favorável: a histologia embrionária de fusão negativa, a órbita como local do tumor primário e a região não-parameningeal da cabeça e do pescoço, bem como a região génito-urinária (excluindo a bexiga e a próstata), ausência de metástases à distância na altura do diagnóstico, excisão tumoral completa antes do início da quimioterapia, tamanho do tumor inferior ou igual a 5 cm, idade inferior a 12 anos na altura do diagnóstico e o tempo de recaída (Dasgupta et al., 2016).

Além disso, uma melhor definição do estado do rabdomiossarcoma é tão importante quanto o domínio profundo da estratégia de tratamento, podendo criar expectativa de prolongar o tempo de sobrevivência dos pacientes com o tumor (Radzikowska et al., 2015).

O tratamento do rabdomiossarcoma é multimodal, composto por cirurgia, radioterapia e quimioterapia combinadas, o que demonstrou promover uma melhoria na sobrevida (Ananthaneni et al., 2016; Brown et al., 2016).

Infelizmente, parece não haver progresso no que respeita ao tratamento dos tumores metastáticos de alto risco. Aproximadamente 15% dos pacientes portadores de

rabdomiossarcoma apresentam metástases na altura do diagnóstico. Este grupo de pacientes não apresenta bons resultados, apesar dos tratamentos multimodais agressivos, com esperança de apenas 25% de pacientes isentos de doença 3 anos após o diagnóstico (Dasgupta et al., 2016).

Discute-se, por isso, na literatura a importância de desenvolver estudos epidemiológicos e clínicos que possam esclarecer mais e melhor sobre: rabdomiossarcoma celular.

IV. CONCLUSÃO

Os sarcomas na infância são tumores raros de difícil tratamento. Diversos autores citam a existência de uma maior prevalência no género masculino. A órbita é o local preferencial de manifestação e o rabdomiossarcoma embrionário é o subtipo mais comum da doença. O rabdomiossarcoma da cabeça e pescoço normalmente apresenta sintomas inespecíficos. Como consequência, em muitos dos casos ocorre um atraso no estabelecimento do correto diagnóstico e início do tratamento, principalmente naqueles de localização parameningea. A identificação precoce otimiza o potencial de cura e limita a morbidade do tratamento, em especial nos tumores de localização parameningea.

Embora muitas pesquisas sobre o rabdomiossarcoma estejam em desenvolvimento em diversos centros médicos no mundo inteiro, promovendo grandes avanços na prevenção, detecção precoce e terapêutica, concluiu-se que são necessários mais estudos científicos para uma melhor compreensão da doença nas mais amplas vertentes.

Deverá o Médico Dentista estar preparado para acompanhar, do ponto de vista clínico, crianças com rabdomiossarcoma - desde o diagnóstico até ao final do tratamento. Os impactos da patologia far-se-ão acompanhar por toda a vida, com sequelas na região crânio-cervico-facial e, por isso, em áreas anatómicas que envolvem a cavidade oral, da responsabilidade da Medicina Dentária e dos seus profissionais.

V. BIBLIOGRAFIA

Alaizari, N.A. e Al-Maweri, S.A., (2014). Oral Cancer: Knowledge, Pratices and Opinions of Dentist in Yemen. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(4), pp. 5627-5631.

Ananthaneni *et al.* (2016) Alveolar Rhabdomyosarcoma of Maxilla. *Journal of Oral and Maxillofacial pathology*, 20(1).

Bostanci, A., Asik, M. e Turhan, M. (2015) Pedriatric Sinonasal Rhabdomyosarcoma: A Case Report. *Experimetal and Therapeutic Medicine*, 10, pp. 2444-2446.

Brown, R.E. e Srikrishna, H. (2016). Diagnostic Imaging of Benign and Malignant Neck Masses in Children – a Pictorial Review. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 6(5), pp. 591-604.

Company, F., Pedram, M. e Rezaei, N. (2011) Clinical Characteristics and the Prognosis of Childhood Rhabdomyosarcoma in 60 Patients treated at a Single Institute. *Acta Medica Iranica*, 49(4), pp. 219-224.

Dagher, R. e Helman, L. (1999) Rhabdomyosarcoma: An Overview. *The Oncologist*, pesquisado em: <http://theoncologist.alphameedpress.org/> a 7 de Setembro de 2017.

Dasgupta, R., Fuchs, J. e Rodeberg, D. (2016) Seminars in Pediatric Surgery. *Elsevier*, pp. 276-283.

Dennis, O. *et al.* (2012) Advances in Pediatric Rhabdomyosarcoma Characterization and Model Development. *Histology and Histopathology*, 27(1), pp. 13-22.

El Demellawy, D. *et al.* (2017). Update on Molecular Findings in Rhabdomyosarcoma. *Pathology*, 49(3), pp. 238-246.

Gopez, V., Dauterman, J. e Leyfield L.J. (2001). Fine-needle Aspiration Biopsy of Alveolar Rhabdomyosarcoma of the Parotid: a Case Report and Review of the Literature. *Diagnostic Cytopathology*, 24(4), pp. 249-252.

Hiniker S.M. e Donaldson S.S. (2015) Recent Advances in Understanding and Managing Rhabdomyosarcoma. *F1000 Prime Reports*, 7(59).

Hussain, H.K. *et al.* (2001). Imaging-guided Core Biopsy for the Diagnosis of Malignant Tumors in Pediatric Patients. *American Journal of Roentgenology*, 176(1), pp. 43-47.

Iatrou, I. *et al.* (2017). Rhabdomyosarcoma of the Maxillofacial Region in Children and Adolescents: Report of 9 Cases and Literature Review. *Journal of Craniomaxillofacial Surgery*, 45(6), pp. 831-838.

Khalbuss, W.E., Gherson, J. e Zaman, M. (1999). Pancreatic Metastasis of Cardiac Rhabdomyosarcoma Diagnosed by Fine Needle Aspiration. A Case Report. *Acta Cytologica*, 43(3), pp. 447-451.

Kim, J.R. *et al.* (2017). Rhabdomyosarcoma in Children and Adolescents: Patterns and Risk Factors of Distant Metastasis. *American Journal of Roentgenology*, 209(2), pp. 409-416.

Leyfield, L.J. (1996). Fine-needle Aspiration of the Head and Neck. *Pathology (Philadelphia)*, 4(2), pp. 409-438.

Lloyd, C. e McHugh, K. (2010) The Role of Radiology in Head and Neck Tumors in Children. *International Cancer Imaging Society*, 10, pp. 49-61.

Lockney, N.A. *et al.* (2016) Late Toxicities of Intensity-Modulated Radiation Therapy for Head and Neck Rhabdomyosarcoma. *Pediatric Blood Cancer*, 63(9), pp. 1608-1614.

Miloglu *et al.* (2011) Rhabdomyosarcoma of the Oral Cavity: A Case Report. *European Journal of Dentistry*, 5(3), pp. 340-343.

National Cancer Institute (2017) Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board, pesquisado em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK82221/> a 27 de Junho de 2017.

National Cancer Institute (2017) Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board, pesquisado em:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0032842/#CDR0000258466__19 a
16 de Junho de 2017.

Noro, L.R. *et al.*, (2015). The Challenge of the Approach to Oral Cancer in Primary Health Care. *Ciência & Saúde Coletiva*, 22(5), pp. 1579-1587.

Nunez, A.L., Elgin, J.N. e Fatima, H. (2014). Fine-needle Aspiration Biopsy of Alveolar Rhabdomyosarcoma of Stensen's Duct: a Case Report and Review of the Literature. *Diagnostic Cytopathology*, 42(12), pp. 1069-1074.

Otmani, N. e Khattab, M. (2016) Advanced Orofacial Rhabdomyosarcoma: A Retrospective Study of 31 Cases. *International Archives Otorhinolaryngology*, 20, pp. 207-211.

Panda, S. *et al.* (2017) Diagnosis and Management of Rhabdomyosarcoma in Children and Adolescents: ICMR Consensus Document. *Indian Journal Pediatric*, 84(85), pp. 393-402.

Petters, S.M. *et al.* (2017) Mandibular Embryonal Rhabdomyosarcoma with Cartilaginous Metaplasia: Report of a Case and Review of Literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology*, s2212-4403(17), pp. 31031-31033, doi: 10.1016/j.oooo.2017.08.014.

Radzikowska, J. *et al.* (2015) Rhabdomyosarcoma of the Head and Neck in Children. *Contemporary Oncology, Poznan*, 19(2), pp. 98-107.

Ragen, J.M. *et al.* (2010) FDG PET Imaging of Childhood Sarcomas. *Pediatric Blood Cancer*, 54(2), pp. 222-227.

Rodeberg, D. e Paidas, C. (2006) Childhood Rhabdomyosarcoma. *Seminars in Pediatric Surgery*, 15, pp. 57-62.

Rovira, C. e Clemente, I., (2016). Childhood Rhabdomyosarcoma. *Radiologia*, 58(6), pp.481-490.

Sajjad, M. *et al.* (2016). Histopathological Pattern Of Soft Tissues Tumors And Tumor Like Lesions In The Pathology Department Of Lady Reading Hospital Peshawar, Pakistan. *Ayub Medical College Abbottabad*, 28(3), pp. 514-517.

Sangkhathat, S. (2015). Current Management of Pediatric Soft Tissue Sarcomas. *World Journal Clinical Pediatrics*, 4(4), pp. 94-105.

Santos, L.L. e Teixeira, L.M. (2011). *Oncologia Oral. Lisboa, Lidel – Edições Técnicas, Lda.*

Scheltinga, T.V. *et al.* (2014). Diagnosis and Treatment of Lymph Node Metastases in Pediatric Rhabdomyosarcoma in the Netherlands: a Retrospective Analysis. *Journal of Pediatric Surgery*, 49(3), pp. 416-419.

Shern, J.F., Yohe, M.E. e Khan, J. (2015) Pediatric Rhabdomyosarcoma. *Critical Reviews in Oncogenesis*, 20(3-4), pp. 227-243.

Shrutha, S.P. e Vinit, G.B. (2015) Rhabdomyosarcoma in a Pediatric Patient: A Rare Case Report. *Contemporary Clinical Dentistry*, 6 (1), pp. 113-116.

Skamene, S. *et al.* (2015). Radiotherapy is Important for Local Control at Primary and Metastatic Sites in Pediatric Rhabdomyosarcoma. *Cureus*, 7(11).

Sousa, F.B. *et al.* (2014). Oral Cancer from a Health Promotion Perspective: Experience of a Diagnostic Network in Ceára. *Brasilian Oral Research*, 28, pp. 1-8.

Sparber-Sauer, M. *et al.* (2017). The Prognostic Value of Early Radiographic Response in Children and Adolescents with Embryonal Rhabdomyosarcoma Stage IV, Metastases Confined to the Lungs: A Report from the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe (cws). *Pediatric Blood Cancer*, 64(10).

Sun, X. *et al.* (2015) Rhabdomyosarcoma: Advances in Molecular and Cellular Biology. *Hindawi Publishing Corporation.*

Tandon, A., Sethi, K. e Singh, A. (2012) Oral Rhabdomyosarcoma: A review. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 4(5), pp. 302-308.

Wall, I.V. (2013). Are we Able to Reduce Mortality and Morbidity of Oral Cancer: Some Considerations. *Oral Medicine and Pathology*. 18(1), pp. 33-37.

Williams, R.F., Fernandez-Pineda, I. e Gosain, A. (2016). Pediatric Sarcomas. *Surgical Clinics of North America*, 95(6), pp.1107-1025.

Zhang, W. *et al.* (2013) Clinical Character of Pediatric Head and Neck Rhabdomyosarcomas: A 7-Year Retrospective Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14 (7), pp. 4089-4093.

Zhou, D. *et al.* (2015) Head and Neck Rhabdomyosarcoma: Follow-up Results of Four Cases and Review of the Literature. *International Journal of Clinic and Experimental Pathology*, 8(5), pp. 4277-4283.