



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica**

MARCOS GABRIEL DIAS MOREIRA DA FONSECA

**RABDOMIOSSARCOMA PLEOMÓRFICO EM ADULTOS:
REVISÃO DE LITERATURA**

**Rio de Janeiro
2024**

MARCOS GABRIEL DIAS MOREIRA DA FONSECA

**RABDOMIOSSARCOMA PLEOMÓRFICO EM ADULTOS:
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão da Residência Médica em
Oncologia Clínica

Orientador: Prof. Dr. Cícero Martins

Revisão: Prof^a Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro
2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB

Elaborado pela bibliotecária Izani Saldanha – CRB7 5372

F676r Fonseca, Marcos Gabriel Dias Moreira da.

Rabdomiossarcoma pleomórfico em adultos revisão de literatura /Marcos Gabriel Dias Moreira da Fonseca. – Rio de Janeiro, 2024.
23f.: il. color.

Trabalho de conclusão de curso (Residência Médica) – Instituto Nacional de Câncer, Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica, Rio de Janeiro, 2024.

Orientador: Cícero Martins.

Revisora: Shirley Burburan.

1. Rabdomiossarcoma. 2. Pleomórfico. 3. Adultos. I. Martins, Cícero. II. Burburan, Shirley. III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.994 770 842

CDD edição 23^a

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta obra, desde que citada a fonte.

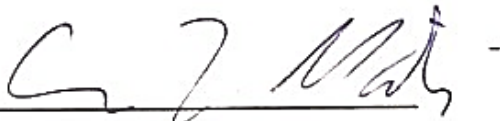
MARCOS GABRIEL DIAS MOREIRA DA FONSECA

Rabdomiossarcoma pleomórfico em adultos: revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Oncologia Clínica

Data de aprovação: 26/02/2024

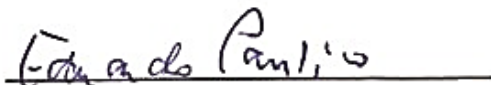
Banca examinadora:



Cícero Martins (Orientador)



Flávia Bolivar (Avaliadora)



Eduardo Paulino (Avaliador)

Rio de Janeiro
2024

*Dedico este trabalho a
Jesus primeiramente que é o centro da
minha vida, a minha amada esposa
Gabrielle, aos meus pais, a minha irmã
Larissa e a minha querida Ana, que sempre
me apoiaram durante a residência médica e
são o alicerce para os meus projetos.*

RESUMO

FONSECA, Marcos Gabriel Dias Moreira da. **Rabdomiossarcoma pleomórfico em adultos**: revisão de literatura. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Oncologia Clínica) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

O rabdomiossarcoma (RMS) pleomórfico (PLM) é um subtipo raro de RMS que afeta principalmente adultos e idosos sendo sua biologia e genética ainda não completamente conhecida ou descrita. Os fatores de risco e suas alterações moleculares também são pouco conhecidos. O tratamento em adultos com RMS PLM ainda não é totalmente padronizado havendo diversas opções de regimes quimioterápicos. O prognóstico dessa patologia é considerado reservado pois, comparado com outros tipos de sarcoma de adultos, tem uma baixa sobrevida global. O seu diagnóstico correto e seu tratamento constituem em desafios na prática clínica oncológica e devido a esses fatores realizamos uma revisão de literatura com dados do Pubmed de 1º de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2023 para rever epidemiologia, características clínicas, diagnóstico e tratamento dos pacientes com RMS PLM em adultos acima de 18 anos.

Palavras-chave: rabdomiossarcoma; pleomórfico; adultos.

ABSTRACT

FONSECA, Marcos Gabriel Dias Moreira da. **Pleomorphic rhabdomyosarcoma in adults**: literature review. Final paper (Medical Residency in Oncology) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

Pleomorphic rhabdomyosarcoma (RMS) (PLM) is a rare subtype of RMS that mainly affects adults and the elderly, and its biology and genetics are not yet completely known or described. The risk factors and their molecular alterations are also poorly known. Treatment in adults with RMS PLM is not yet fully standardized and there are several options for chemotherapy regimens. The prognosis of this pathology is considered guarded because compared to other types of adult sarcoma, it has a low overall survival rate. In challenges in oncology clinical practice and due to these factors we carried out a literature review with data from Pubmed from January 1, 2003 to December 31, 2023 to review the epidemiology, clinical characteristics, diagnosis and treatment of patients with RMS PLM in adults above 18 years old.

Keywords: rhabdomyosarcoma; pleomorphic; adults.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Imuno-histoquímica no rabdomiossarcoma pleomórfico.....	15
Quadro 1 — Estadiamento do rabdomiossarcoma.....	17
Quadro 2 — Classificação do rabdomiossarcoma	17
Quadro 3 — Quimioterapia no rabdomiossarcoma pleomórfico	19

LISTA DE ABREVIATURAS

RMS	Rabdomiossarcoma
PLM	Pleomórfico
INCA	Instituto Nacional de Câncer
SPM	Sarcoma de partes moles
SG	Sobrevida global
RM	Ressonância magnética
TC	Tomografia computadorizada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	2
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	3
3.1	<i>EPIDEMIOLOGIA</i>	3
3.2	<i>ETIOLOGIA E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</i>	4
3.3	<i>DIAGNÓSTICO</i>	4
3.4	<i>ESTADIAMENTO</i>	6
3.5	<i>TRATAMENTO</i>	7
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	10
	REFERÊNCIAS.....	11

1 INTRODUÇÃO

O rhabdomyosarcoma (RMS) pleomórfico (PLM) é definido como um sarcoma de partes moles de alto grau composto por células indiferenciadas e células fusiformes que demonstram diferenciação músculoesquelética sem componente embrionário ou alveolar⁹. O RMS representa apenas 2 a 5% dos sarcomas de partes moles (SPM) e aproximadamente 40% dos RMS que ocorrem em adultos. Existem 4 subtipos histológicos diferentes pela classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS)⁹: embrionário, alveolar, fusiforme e pleomórfico, sendo o último com predominância na idade adulta e o foco da nossa revisão.

Em relação à localização, as extremidades, a parede torácica e o trato genitourinário são os sítios mais acometidos por RMS PLM em adultos²⁰. Metástases são frequentemente encontradas no diagnóstico, principalmente nos pulmões, linfonodos e medula óssea¹⁹.

O RMS PLM foi primeiramente descrito por Stout e colaboradores em 1946²⁰ e permanece como uma doença rara, com dados para guiar o tratamento¹⁵. Tipicamente é uma lesão agressiva limitados com alta propensão a metástases¹⁶ e devido à sua complexidade biológica, genômica e seu comportamento clínico e a resposta à quimioterapia é mais similar aos sarcomas de partes moles do que aos RMS pediátricos¹⁰. Os dados para guiar o tratamento dos RMS PLM são limitados devido à essa complexidade clínica, à sua raridade e às características próprias do tumor²².

Para a doença localizada, a ressecção cirúrgica ampla é o pilar de tratamento. Já para a doença avançada, não existe um tratamento sistêmico padrão, sendo os pacientes tratados com regimes pediátricos com preferência à poliquimioterapia em relação a agentes únicos como Adriamicina⁸. Entretanto, a maioria dos estudos retrospectivos englobam todos os subtipos de RMS. Assim, não há um consenso sobre a terapia sistêmica padrão para o RMS PLM. Quanto à quimiossensibilidade do RMS PLM, ela permanece indefinida, embora normalmente seja considerado como um tumor quimiorresistente.

Outra opção de tratamento contempla, além da quimioterapia e da cirurgia já citadas, a radioterapia²².

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura com base em dados do PUBMED de 1º de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2023 com pacientes portadores de rabdomiossarcoma pleomórfico adultos acima de 18 anos com objetivo de rever epidemiologia, características clínicas, diagnóstico e tratamento desta patologia. Utilizou-se como descritores-chave as palavras “rhabdomyosarcoma”, “pleomorphic” e “adults”.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 EPIDEMIOLOGIA

O RMS PLM é uma neoplasia maligna rara, ocorrendo principalmente nos adultos e idosos, com um curso clínico agressivo, tendo uma mediana de idade ao diagnóstico de 43,5 anos e uma prevalência entre homens e mulheres de cinco para três⁴. Essa neoplasia pode surgir em outros tecidos além da musculatura esquelética, tais como o tecido adiposo, nervos, vasos sanguíneos e pele¹⁸.

O RMS PLM foi durante muito tempo considerado uma variante do histiocitoma fibroso maligno, mas, devido ao advento da biologia molecular e de técnicas mais refinadas de imuno-histoquímica, descobriu-se que é uma entidade mais similar aos SPM em adultos do que os RMS em crianças⁸.

Devido à raridade do tumor, a maioria dos estudos é constituído por casos ou séries de casos. Em uma série de casos retrospectivos por Furlong, a mediana de idade ao diagnóstico foi de 54 anos (21-81 anos) sendo que 28 dos 38 pacientes eram homens¹⁰.

A incidência de RMS PLM aumenta com a idade e o prognóstico em geral é reservado em comparação às variantes embrionária, pleomórfica e ao sarcoma pleomórfico. Isso ocorre devido principalmente à sua localização desfavorável, histologia - de mais alto grau em comparação com os subtipos embrionário, alveolar e fusiforme, menos centros especializados em RMS para adultos e regimes quimioterápicos menos intensos².

Um estudo unicêntrico com 39 pacientes adultos corroborou o aumento de incidência de RMS PLM com a idade (0%, 27%, e 60, respectivamente para as idades 16–19, 20–49, e 50 ou acima) e a sobrevida mediana neste estudo foi de 2,25 anos depois do diagnóstico¹⁸. Outro estudo analisou dados do SEER database de 2019 com base de dados de 4.787 pacientes com RMS e demonstrou uma incidência de 4,4 casos a cada 1 milhão de pessoas de RMS. A sobrevida global (SG) mediana contabilizada foi de 1,33 anos nos pacientes com RMS PLM, com uma SG em 5 anos de 26,6% e SG em 10 anos de 23,1 % nesse mesmo subgrupo de pacientes². De acordo com esse mesmo estudo, 462 dos 4,787 pacientes com RMS possuíam a histologia pleomórfica, ou seja, uma incidência de aproximadamente 9,5% dos casos².

3.2 ETIOLOGIA E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

O RMS PLM em adultos não possui uma etiologia definida, ao contrário do RMS na população pediátrica, na qual o RMS pode ser esporádico ou relacionado a algumas síndromes genéticas como a Síndrome de Li-Fraumeni, neurofibromatose tipo 1 e a Síndrome de Noonan¹⁷.

O quadro clínico é determinado pela localização do tumor e/ou presença ou não de metástases, sendo que em 80 % dos casos ocorre o edema do sítio primário tumoral e em 20% dos casos ocorre dor local com piora progressiva³. Em uma pequena parcela dos pacientes o quadro clínico pode se apresentar de modo assintomático¹⁷.

A maior parte dos tumores medem entre cinco a quinze centímetros, são bem delimitados e circundados por uma pseudocápsula¹⁰.

No que se refere ao sítio primário tumoral, as extremidades, a parede torácica e o trato genitourinário são os locais mais acometidos por RMS PLM em adultos¹⁸. Metade dos casos ocorre nos membros inferiores, mais frequentemente na parte proximal e 1/3 dos casos ocorre na parte proximal dos membros superiores⁴.

Apesar disso, são descritos casos e séries de casos de RMS PLM localizados no pâncreas, adrenal, diafragma, colédoco, fígado, pele, órbita e no sistema nervoso central¹¹.

Os sítios mais comuns de metástases em RMS PLM são os pulmões (incidência de 30% dos casos), linfonodos (incidência de 15% dos casos)⁴. Metastáse em medula óssea é o terceiro sítio mais comum de doença metastática (5% dos casos).

3.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do RMS PLM é baseado na biópsia do tumor primário ou do sítio metastático, com análise das características histopatológicas, moleculares e imuno-histoquímicas⁷.

A biópsia da lesão do sítio primário/metastático deve ser feita por agulha grossa em detrimento da biópsia incisional, quando possível, devido à possibilidade de amostra insuficiente ou diagnóstico equivocado²¹.

A classificação molecular do RMS PLM é caracterizada por um cariótipo complexo com alterações estruturais recorrentes, desbalanceadas inespecíficas em contraste com um cariótipo mais simples observados nos RMS embrionário e

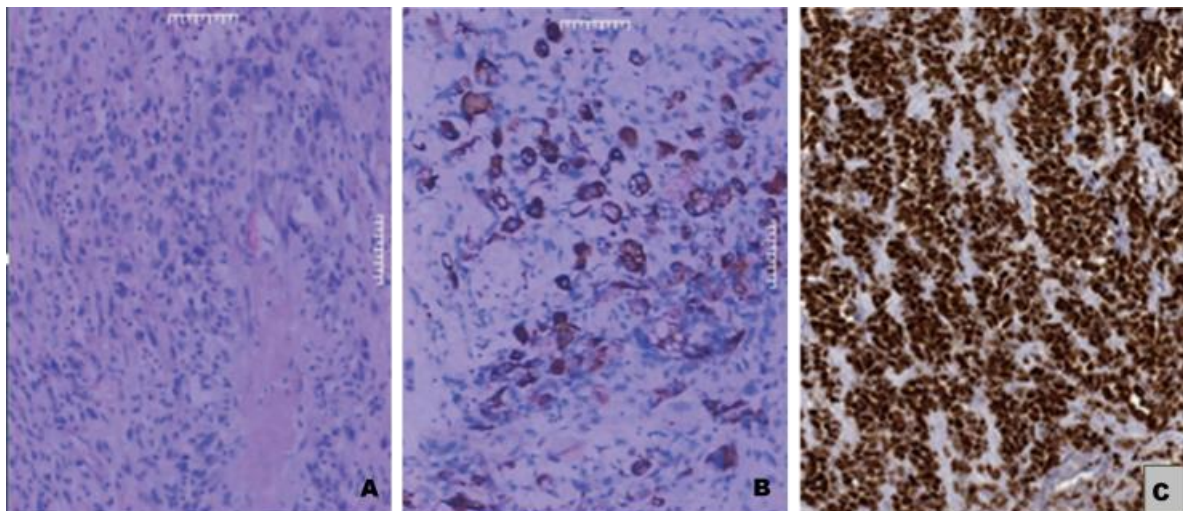
alveolar¹¹. Como não há uma alteração de translocação ou fusão específica do RMS PLM, a sua análise molecular não auxilia na elucidação diagnóstica.

O diagnóstico histopatológico, de acordo com a OMS, costuma ser complexo com a histologia demonstrando grandes células anaplásicas, fusiformes e poligonais frequentemente atípicas com núcleos hipercromáticos e citoplasma eosinofílico em contraste com uma população de células relativamente homogêneas nos RMS embrionário e alveolar⁹. Essas características únicas podem explicar o comportamento agressivo e a má resposta à quimioterapia convencional¹³.

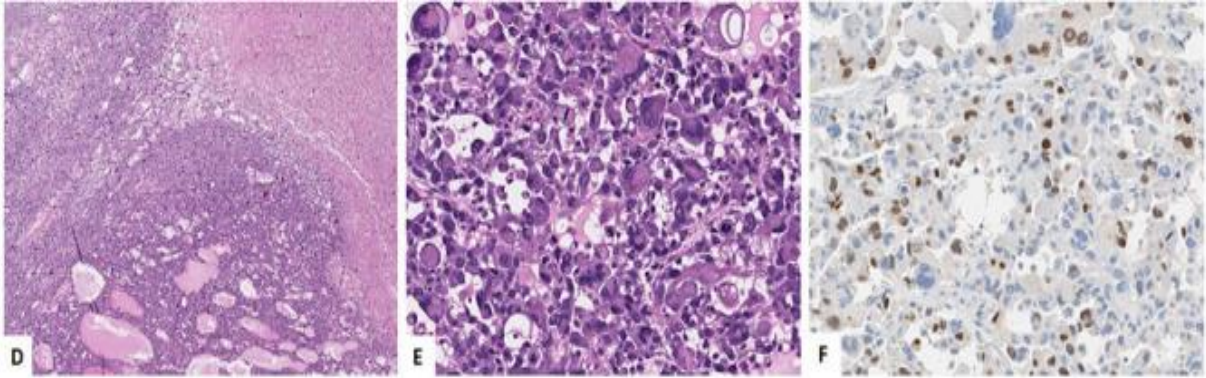
O diagnóstico diferencial com outros tipos de tumor com histologia similar incluem o carcinoma sem outras especificações, o lipossarcoma desdiferenciado, o tumor rabdoide e o sarcoma pleomórfico indiferenciado⁶.

Em relação à imuno-histoquímica, é demonstrada uma positividade difusa para a coloração PAS e um citoplasma positivo para desmina, actina e mioglobina com positividade focal para miogenina¹. Na série retrospectiva de Furlong com 38 pacientes, foi visto que em todos os casos havia pelo menos um marcador músculo-específico como a mioglobina e um marcador não músculo-específico como a desmina ou a miogenina¹⁰.

Figura 1 – Imuno-histoquímica do rabomiossarcoma pleomórfico



A) células frouxamente dispostas, orientadas ao acaso, grandes, redondas com núcleos hipercromáticos; B) tumor corado por desmina pela imuno-histoquímica; C) positividade difusa para miogenina em rabdomiossarcoma fusiforme.



- D) fragmentos de células tumorais circundados por áreas de necrose
 E) grandes células com morfologia rabdóide e grandes núcleos pleomórficos
 F) positividade focal para miogenina
 Fonte: Yin *et al.*, 2018²³ ; Agaram, 2022¹.

3.4 ESTADIAMENTO

Todos os pacientes com RMS PLM necessitam de hemograma completo, dosagem de eletrólitos e função hepática e renal. Imagem do sítio primário, quer seja por ressonância magnética (RM) quer seja por tomografia computadorizada (TC), ajuda a definir a proximidade com estruturas vitais e determina com maior precisão o diâmetro tumoral. A TC possui maior valor para avaliar erosão óssea e adenopatia abdominal. Já a RM é indicada para avaliar com maior definição o tumor primário e estruturas adjacentes¹⁷. É necessária imagem do tórax, preferencialmente por TC, devido à alta incidência de metastases pulmonares nos RMS PLM.

A organização *The Children's Oncology Group* (COG) publicou uma classificação pós-cirúrgica criada pelo *Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group* (IRSG). Nesse sistema, os pacientes são atribuídos a diferentes grupos clínicos a depender dos achados cirúrgicos, ressecção e avaliação do espécime cirúrgico. Não há classificação similar para os adultos, portanto, tal classificação é utilizada para todas as idades.

Quadro 1 — Estadiamento do RMS

Stage	Sites	T	Size	N	M
1	Orbit, head, and neck (excluding parameningeal), genitourinary (nonbladder/nonprostate), biliary tract	T1 or T2	a or b	N0 or N1 or Nx	M0
2	Bladder/prostate, extremity, cranial, parameningeal, other (includes trunk, retroperitoneum, etc.)	T1 or T2	a	N0 or Nx	M0
3	Bladder/prostate, extremity, cranial, parameningeal, other (includes trunk, retroperitoneum, etc.)	T1 or T2	a	N1	M0
4	Any	T1 or T2	b	N0 or N1 or NX	M0
			a or b	N0 or N1	M1

Size a, ≤5 cm in diameter; b, >5 cm in diameter
TNM TNM classification of malignant tumors, *RMS* rhabdomyosarcoma, *T* tumor, *T1* confined to anatomic site of origin, *T2* extension and/or fixative to surrounding tissues, *N* nodes, *N0* regional nodes not clinically involved, *N1* regional nodes clinically involved, *Nx* regional nodes status unknown, *M* metastasis, *M0* no distant metastasis, *M1* metastasis present (includes positive cytology in pleural, peritoneal, or cerebrospinal fluid)

Fonte: Lawrence *et al.*, 1997¹²

Quadro 2 — Classificação do RMS

Group	Definition
Group I	Localized disease, completely resected
Group II	Total gross resection, with evidence of regional spread
A	Grossly resected tumor with microscopic residual disease
B	Involved regional nodes completely resected with no microscopic residual disease
C	Involved regional nodes grossly resected with evidence of microscopic residual disease
Group III	Biopsy only or incomplete resection with gross residual disease
Group IV	Distant metastasis disease (excludes regional nodes and adjacent organ infiltration)

COG children's Oncology Group, *RMS* rhabdomyosarcoma

Fonte: Crist *et al.*, 1995⁵

3.5 TRATAMENTO

Para a doença localizada, a ressecção cirúrgica ampla com margens cirúrgicas maiores de 1 cm associada à radioterapia pré- ou pós-operatória permanece como a terapia-padrão, podendo curar uma pequena parcela dos pacientes. Em relação ao tratamento quimioterápico adjuvante, como o RMS PLM é um tumor considerado quimiorresistente, não há um consenso para a utilização de quimioterapia adjuvante. Já para a doença metastática, a quimioterapia é considerada o tratamento padrão¹⁷.

Um estudo retrospectivo com 171 pacientes demonstrou que a cirurgia foi o tratamento primário em 74% dos pacientes com RMS PLM, enquanto no grupo dos RMS não-PLM a taxa de tratamento primário cirúrgico foi de 34%. Esse mesmo estudo demonstrou uma taxa de sobrevida livre de eventos em cinco anos de 37% nos pacientes submetidos à ressecção cirúrgica enquanto que nos não-cirúrgicos essa taxa foi de 0%⁸.

Apesar de uma ressecção cirúrgica adequada, as recidivas a distância são rotineiramente encontradas durante o seguimento dos pacientes.

Já no que concerne ao regime quimioterápico, os esquemas pediátricos em geral incluem vincristina, actinomicina-D e ciclofosfamida (VAC). Regimes de quimioterapia combinando doxorrubicina, cisplatina e etoposídeo também são utilizados na população pediátrica, não havendo superioridade de um esquema sobre o outro¹⁷.

Para a população adulta com RMS PLM, foco de nossa revisão, não há regime quimioterápico padrão, sendo os diferentes esquemas estudados em diferentes séries de casos, não havendo um grande impacto em SG. Os estudos com pacientes com RMS PLM usaram esquemas contendo ciclofosfamida, doxorrubicina e vincristina (VAC) ou mesna + ifosfamida com doxorrubina e dacarbazina (MAID)¹⁷. Bramwell e colaboradores demonstram superioridade da ifosfamida sobre a ciclofosfamida em sarcoma de partes moles metastático nos adultos em relação à taxa de resposta (18%x7,5%), tanto na população virgem de quimioterapia, como na população previamente exposta, sendo este muitas vezes o motivo de se preferir o uso da ifosfamida ao invés da ciclofosfamida³.

Já Ferrari e colaboradores demonstraram uma boa taxa de resposta com regimes baseados em esquemas pediátricos com poliquimioterapia contendo ciclofosfamida ou ifosfamida em adição com doxorrubicina ou actinomicina-D, sendo que, a maioria dos regimes também incluía o acréscimo de vincristina no contexto paliativo⁸. Esse estudo demonstrou uma sobrevida global em cinco anos maior no subtipo pleomórfico (53,4%, ao contrário dos outros subtipos com 40%), dado esse que contrasta com a literatura vigente na qual o subtipo PLM possui um pior prognóstico.

Ogilvie e colaboradores estudaram os efeitos da quimioterapia no RMS PLM em adultos. Cinco de sete pacientes com RMS PLM foram tratados com doxorrubicina, vincristina e ifosfamida no contexto neoadjuvante, tendo em dois pacientes resposta completa e em dois pacientes resposta parcial com a quimioterapia combinada¹⁶.

Little e colaboradores avaliaram o tratamento multimodal dos pacientes com RMS adultos. Dos 82 pacientes, 58 pacientes (71%) receberam quimioterapia contendo actinomicina-D ou adriamicina associado à ciclofosfamida e vincristina com uma SG em 5 anos de 44%, dado superior a outros estudos vistos na literatura¹⁴.

No entanto, devido à limitação dos dados, não é possível conclusões definitivas a respeito do regime de RMS/RMS PLM.

Quadro 3 — Quimioterapia no rabdomiossarcoma pleomórfico

	Nº pacientes	Variante pleomórfica	Quimioterapia	Taxa de resposta	SG 5 anos (%)
Ferrari <i>et al.</i> , 2003.	180	37	Vincristina, actinomicina-D e ciclofosfamida	85%	40% (demais) 53,4% (PLM)
Little <i>et al.</i> , 2002.	82	35	Vincristina e ciclofosfamida + doxorubicina ou actinomicina-D	74%	44%
Ogilvie <i>et al.</i> , 2010.	11	7	Vincristina, doxorubicina e ifosfamida	86%	55%

Fonte: o autor

Considerando a similaridade entre os RMS PLM e os SPM em termos de características biológicas e comportamento clínico, regimes de quimioterapia usados para SPM, incluindo doxorubicina e ifosfamida, são usados para os RMS PLM do adulto¹³.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O RMS PLM é uma neoplasia muito rara e agressiva com sítio primário geralmente nos membros inferiores que afeta principalmente adultos e idosos. As características clínicas são baseadas no sítio primário do tumor e na ocorrência ou não de metástases, sendo o sítio mais comum de metástase o pulmonar.

O diagnóstico é baseado na biópsia do sítio primário/metástase com análise molecular, histológica e imuno-histoquímica sendo necessária a análise por um patologista experiente e especialista em sarcomas devido à complexidade do diagnóstico e diagnóstico diferencial com outros tipos de RMS e SPM.

O RMS PLM possui uma alta taxa de recidiva e baixa taxa de resposta à quimioterapia com um prognóstico reservado tanto para a doença localizada, bem como para a doença metastática.

Devido à raridade do tumor, os estudos existentes são baseados em casos e séries de casos com um número baixo de pacientes.

Devido às suas características histopatológicas, o RMS PLM deve ser considerado diferente dos outros tipos de RMS⁶.

Sendo assim, o RMS PLM deve ser entendido como um tumor refratário à quimioterapia. O tratamento padrão envolve a cirurgia, radioterapia e quimioterapia à base de adriamicina e ifosfamida aos moldes do SPM, ainda com baixas taxas de resposta e, portanto, sendo necessários mais estudos, principalmente prospectivos, além da necessidade de estudos nacionais que refletem a realidade brasileira. Esses estudos promoverão um maior entendimento clínico e molecular desta patologia objetivando tratamentos mais eficazes como por exemplo: terapia-alvo e/ou imunoterapia (as quais ainda não foram estudadas nesse cenário do RMS PLM).

REFERÊNCIAS

- 1- AGARAM, N.,P. Evolving classification of rhabdomyosarcoma. **Histopathology**, v. 80, n. 1, p. 98-108, 2022. doi: 10.1111/his.14449. PMID: 34958505; PMCID: PMC9425116.
- 2- AMER, K.,M.,et.al.epidemiology, incidence, and survival of rhabdomyosarcoma subtypes: SEER and ICES database analysis. **J Orthop Res**, v. 37, n. 10, p. 2226-2230, 2019. doi: 10.1002/jor.24387. Epub 2019 Jun 28. PMID: 31161653.
- 3- BRAMWELL, V. H. *et al.*Cyclophosphamide versus ifosfamide: a randomized phase II trial in adult soft-tissue sarcomas. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 31, n. Suppl 2, p. S180-4, 1993.
- 4- CHATTERJEE, J. S.; POWELL, A. P.; CHATTERJEE, D. Pleomorphic rhabdomyosarcoma of the diaphragm. **J Natl Med Assoc**, v. 97, n. 1, p. 95-8, 2005. PMID: 15719879; PMCID: PMC256
- 5- CRIST *et al.*The third intergroup rhabdomyosarcoma study. **J Clin Oncol**, v. 13, p. 610-30,1995.
- 6- DALFIOR, D. *et al.* Primary pleomorphic rhabdomyosarcoma of the kidney in an adult. **Ann Diagn Pathol**, v. 12, n. 4, p. 301-303, 2008. doi 10.1016/j.anndiagpath.2007.01.005
- 7- ESNAOLA, N. F.*et al.*Response to chemotherapy and predictors of survival in adult rhabdomyosarcoma. **Ann Surg**, v. 234, n. 2, p. 215-223, 2001.
- 8- FERRARI, A. *et al.*Rhabdomyosarcoma in adults. A retrospective analysis of 171 patients treated at a single institution. **Cancer**, v. 98, p. 571-580, 2003.
- 9- FLETCHER, C. D. M. B. J.; HOGENDOORN, P. C. W.; MERTEN, S. F. **WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone**. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC Press, 2013.
- 10-FURLONG, M. A.; MENTZEL, T.; FANBURG-SMITH, J. C. Pleomorphic rhabdomyosarcoma in adults:a clinicopathologic study of 38 cases with emphasis on morphologic variants and recent skeletal muscle-specific markers. **Mod Pathol**, v. 14, p. 596-603, 2001.
- 11- KOLLÁR, A. *et al.*Pleomorphic Rhabdomyosarcoma with an Impressive Response to Chemotherapy: Case Report and Review of the Literature. **Tumori Journal**, v.102, n.2suppl, p. S57-S60, 2016.
- 12- LAWRENCE, W. *et al.*Pretreatment TNM staging factors of the UICC staging system in childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. **Cancer**, v. 80, p. 1165-70, 1997.

- 13- LI, G. *et al.* Cytogenetic and real-time quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction analyses in pleomorphic rhabdomyosarcoma. **Cancer Genet Cytogenet**, v. 192, p.1-9, 2009.
- 14- LITTLE, D. J. *et al.* Adult rhabdomyosarcoma: outcome following multimodality treatment. **Cancer**, v. 95, p.377-388, 2002.
- 15- NOUJAIM, J. *et al.* Adult pleomorphic rhabdomyosarcoma: a multicentre retrospective study. **Anticancer Res**, v. 35, 11, p. 6213-7, 2015.
- 16- OGILVIE, C. M. *et al.* Treatment of adult rhabdomyosarcoma. **Am J Clin Oncol**, v. 33, n. 2, p. 128-131, 2010.
- 17- RUIZ-MESA, C. *et al.* Rhabdomyosarcoma in adults: new perspectives on therapy. **Curr Treat Options Oncol**, v. 16, n. 6, p.27, 2015. doi: 10.1007/s11864-015-0342-8. PMID: 25975442.
- 18- SIMON, J. H. *et al.* Presentation, prognostic factors and patterns of failure in adult rhabdomyosarcoma. **Sarcoma**, v. 7, p. 1-7, 2003.
- 19- STOCK, N. *et al.* Adult-type rhabdomyosarcoma: analysis of 57 cases with clinicopathologic description, identification of 3 morphologic patterns and prognosis. **Am J Surg Pathol**, v. 33, p.1850- 1859, 2009.
- 20- STOUT, A. P. Rhabdomyosarcoma of the Skeletal Muscles. **Ann Surg**, v. 123, n. 3, p. 447-472, 1946.
- 21- STRAUSS, D. C. *et al.* The role of core needle biopsy in the diagnosis of suspected soft tissue tumours. **J Surg Oncol**, v, n. 5, p. 523-9, 2010. doi: 10.1002/jso. 21600. PMID: 20872955.
- 22- TAZA, F. *et al.* High-grade pleomorphic rhabdomyosarcoma in a 60-year-old male: a case report and review of the literature. **J Community Hosp Intern Med Perspect**, v.10, n 3, p. 287-289, 2020. doi: 10.1080/20009666.2020.1766820. PMID: 32850081; PMCID: PMC7426990.
- 23- YIN, J.; Liu, Z., Yang, K. Pleomorphic rhabdomyosarcoma of the liver with a hepatic cyst in an adult: Case report and literature review. **Medicine (Baltimore)**, v. 97, n. 29, p.e11335, 2018.