

ISSN: 2340-3438

Edita: Sociedad Gallega de
Otorrinolaringología.

Periodicidad: continuada.

Web: www.sgorl.org/revista

Correo electrónico:

actaorlgallega@gmail.com

SGORL PCF
Sociedad Gallega de Otorrinolaringología
y Patología Cervicofacial



Acta Otorrinolaringológica Gallega

Artículo original

Rabdomiosarcomas da cabeza e pescoço na idade pediátrica

Pediatric rhabdomyosarcoma of the head and neck

Leandro Ribeiro¹, Joaquim Castro Silva², João Fernandes², Manuel Jácome³, Eduardo Breda², Eurico Monteiro²

¹ Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho EPE

² Serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE

³ Serviço de Anatomia Patológica do Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE

Recibido: 31/3/2015 Aceptado: 25/4/2015

Resumen

Introdução: O rabdomiossarcoma (RBMS) é a neoplasia maligna com origem nos tecidos moles mais frequente na idade pediátrica, representando cerca de 5% de todas as neoplasias malignas naquela faixa etária. Cerca de um terço tem origem em estruturas anatómicas da região da cabeça e pescoço, sendo os locais parameningeos os mais frequentemente afetados. Com base neste espectro diagnóstico, o papel do Otorrinolaringologista é primordial nesta fase.

Material e Métodos: O presente estudo engloba uma análise retrospectiva dos doentes pediátricos portadores de rabdomiossarcoma, e em que o Serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil esteve envolvido nas fases de diagnóstico e/ou tratamento entre 1994 e 2014.

Resultados: Neste período temporal foram diagnosticados e acompanhados três casos: Caso 1: Sexo masculino, 5 anos, portador de um RBMS embrionário da nasofaringe tratado com um esquema de quimioterapia e radioterapia (QTRT). Dez anos após o final do tratamento encontra-se livre de doença.

Correspondencia: Leandro Ribeiro
Serviço ORL do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho EPE
Email: leandro.ribeiro@live.com.pt

Caso 2: Sexo feminino, 4 anos, portadora de um RBMS embrionário da nasofaringe. Resposta parcial ao tratamento com QTRT.

Caso 3: Sexo feminino, 5 anos, com RBMS orbitário. Tratada com QTRT. Por persistência da lesão foi sujeita a maxilectomia parcial e QT adjuvante de segunda linha, às quais não obteve resposta. Faleceu 36 meses após o diagnóstico.

Conclusão

Os RBMS pediátricos da região da cabeça e pescoço são tumores raros cuja apresentação é frequentemente inespecífica. O tratamento deve ser realizado por equipas multidisciplinares em centros de referência, sendo o prognóstico, de um modo geral, reservado.

Palabras clave: rabdomiosarcoma; neoplasias da cabeça e pescoço; tumores pediátricos.

Abstract

Introduction: Rhabdomyosarcoma (RBMS) is the most common malignant soft tissue neoplasm in the pediatric age, representing 5% of all malignancies in children. About one third arises in the head and neck: the parameningeal sites, such as nasal cavity, nasopharynx, paranasal sinuses, temporal bone, infratemporal and pterigopalatine fossae, are most commonly affected.

Material and Methods: A retrospective analysis of all pediatric patients (under 18 years of age) with RBMS, who were diagnosed and/or treated in the Department of Otorhinolaryngology of Francisco Gentil Portuguese Oncology Institute in Porto, between 1994 and 2014.

Results: During this period three cases were reported: Case 1: 5-year old male child with an embryonic nasopharyngeal RBMS (stage III, parameningeal). Treated with a combination of chemotherapy and radiotherapy (CTRTR). Complete re-

mission was achieved that remains until the present (10 years).

Case 2: 4-year old female with a right cervical lump. Complementary investigation revealed a lesion in the nasopharynx whose biopsy revealed an embryonic RBMS (stage III, parameningeal). Partial response was obtained after CTRTR.

Case 3: 5-year old female with periorbital embryonic RBMS (stage I) with incomplete response following chemoradiotherapy. Partial maxillectomy and second-line chemotherapy were ineffective. Death occurred 36 months after diagnosis.

Conclusion: Pediatric RBMS of the head and neck are rare tumors whose clinical presentation is usually nonspecific. Treatment should be performed by multidisciplinary teams in highly specialized centers. The prognosis is often reserved.

Keywords: rhabdomyosarcoma; head and neck neoplasms; pediatric tumours

Introducción

O Rbdomiosarcoma (RBMS) é a neoplasia maligna com origem nos tecidos moles mais frequente na idade pediátrica¹⁻⁵, idade em que representa 5% de todos os tumores malignos³ e 50% dos sarcomas^{2,6,7}. Apesar de poder assumir diversas localizações, cerca de um terço têm origem em estruturas da área da cabeça e pescoço⁷, o que faz com que o Otorrinolaringologista tenha um papel primordial no seu diagnóstico.

Este trabalho tem como objetivo identificar e caracterizar os casos de RBMS da cabeça e pescoço em idade pediátrica que foram diagnosticados e/ou tratados no Serviço de Otorrinolaringologia (ORL) do Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil (IPOPFG) nos últimos 20 anos.

Material y Métodos

Foi realizado um estudo observacional retrospectivo dos processos clínicos dos doentes portadores de diagnóstico de RBMS, entre os anos 1994-2014, e que, à data do diagnóstico possuíam idade inferior a 18 anos. Para efeitos deste estudo, foram revistos os dados demográficos, clínicos, e imagiológicos dos doentes seleccionados.

Resultados

Neste período de tempo foram identificados 3 casos de RBMS na área da cabeça e pescoço e em idade pediátrica.

Caso 1

Criança do sexo masculino com 5 anos de idade, com história de obstrução nasal esquerda, rinorreia seromucosa e epistáxis ipsilateral com 6 meses de evolução, observada em Setembro de 2001 no Serviço de ORL do Hospital da área de residência por tumefação cervical esquerda. Ao exame objetivo foi detectada uma neoformação ocluindo a fossa nasal esquerda associada a adenopatia homolateral supracentimétrica, dura, indolor, e aderente aos planos profundos, localizada na área II. Realizou uma Tomografia Axial Computorizada (TAC) dos seios perinasais (SPN) que revelou “opacificação quase total dos SPN e da fossa nasal esquerda por material com densidade de tecidos moles e captante de produto de contraste, (...) e que sugeria tratar-se de um pólipo antro-coanal”. A ressonância magnética nuclear (RMN) mostrou a “existência de uma massa de limites bem definidos e regulares, hipointensa em T1 e hiperintensa em T2, e fixadora de contraste, localizada na nasofaringe e na orofaringe à esquerda, encontrando-se separada dos espaços pré-vertebral e mastigador, e não invadindo a gordura parafaríngea. Produzia efeito de massa sobre o palato mole, aparentemente não o invadindo. O estudo cervical demonstrava uma adenopatia necrótica com cerca de 2 x 1 cm”. A biópsia da massa nasal revelou tratar-se de um RBMS embrionário (estudo genético não disponível), e a biópsia aspirativa da adenopatia cervical confirmou a presença de células malignas. O doente foi referenciado para o IPOFG onde foi sujeito a punção lombar, mielograma e cintilograma ósseo, que não mostraram envolvi-

mento pela neoplasia.

Estadiado como T2a N1 M0 (estadio 3, pré-tratamento), iniciou, em Outubro de 2001 tratamento sistémico com vincristina, actinomicina D, ifosfamida (protocolo IVA), e RT (dose total de 50,4 Gy), que efectuou durante 10 meses. Desde então tem sido sujeito a vigilância clínica e imagiológica regular, mantendo-se sem evidência de recidiva loco-regional até ao data presente.

Caso 2

Criança do sexo feminino de 4 anos de idade, sem antecedentes pessoais ou familiares de relevo. Referenciada, em Outubro de 2013, ao Serviço de ORL do hospital da área de residência por rinorreia serohemática direita associada a uma tumefação cervical ipsilateral, ambos com um mês de evolução. Objetivamente apresentava uma massa de consistência mole, que se exteriorizava através da narina direita e, uma tumefação jugulodigástrica à direita, dura, imóvel e indolor à palpação, com dimensão aproximada de 3x2cm. A TAC dos SPN e cervical revelou: “cavum faríngeo totalmente preenchido por lesão expansiva com captação de contraste” com “erosão do corpo do esfenoide adjacente à base das apófises pterigóides direitas, células etmoidais posteriores e parede postero-superior do seio maxilar ipsilateral” e estendendo-se “inferiormente até ao plano do palato mole, ocluindo a coluna aérea adjacente, insinuando-se sob o espaço parafaríngeo e espaço dos mastigadores. Sem aparente extensão intracraniana.” Referenciava ainda “conglomerado adenopático direito com cerca de 4 cm de maior diâmetro”. A biópsia da massa nasofaríngea foi inconclusiva, pelo que foi enviada para o IPOFG, onde realizou nova biópsia que confirmou tratar-se de um RBMS embrionário (o estudo citogenético não demonstrou as alterações mais comumente encontradas nestas neoplasias). O cintilograma ósseo, o mielograma e a punção lombar não demonstraram envolvimento neoplásico. A ava-

liação dos SPN por RMN (figuras 1 e 2) evidenciou lesão lobulada com 4,3x4,4x4cm ocupando a metade posterior da cavidade nasal e nasofaringe, hipointensa em T1 e hiperintensa em T2, infiltrando por contiguidade a grande asa do esfenóide e os músculos da parede esquerda da nasofaringe. Encontrava-se limitada inferiormente pelo palato e fazia-se acompanhar por uma adenopatia jugulodi-

gástrica direita com 3,1cm de maior diâmetro. Estadiado como T2a N1 M0 (estadio 3), a doente foi sujeita a tratamento sistêmico segundo o protocolo IVA, com RT concomitante a partir do quarto ciclo. Após 9 ciclos de IVA (3 meses pós -radioterapia) mantinha uma lesão residual centrada na vertente direita da nasofaringe (figuras 3 e 4), com persistência de tecido neoplásico con-



Figura 1: RMN (T2) antes do início do tratamento (corte axial).



Figura 3: RMN (T2) após tratamento de primeira linha com evidência de lesão residual centrada na nasofaringe (corte axial).



Figura 2: RMN (T2) antes do início do tratamento (corte coronal).

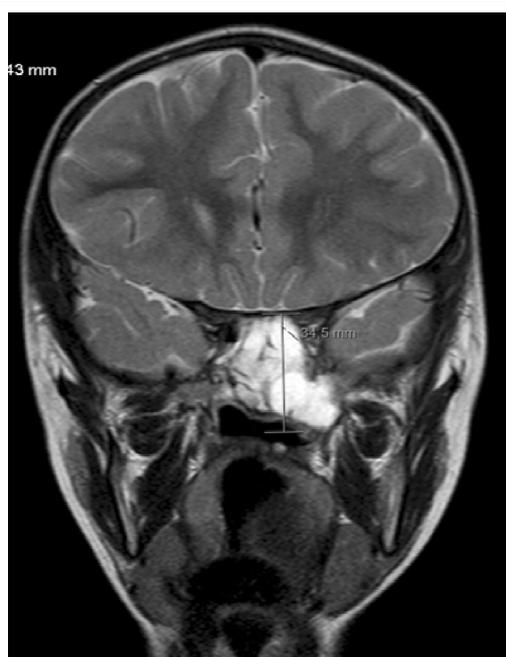


Figura 4: RMN (T2) após tratamento de primeira linha com evidência de lesão residual centrada na nasofaringe, à esquerda (corte coronal).

firmada por biópsia, pelo que iniciou QT de segunda linha (carboplatina e doxorubicina), que mantém até à data presente.

Caso 3

Criança do sexo feminino com 5 anos de idade, sem antecedentes familiares e pessoais de relevo, que recorreu em Novembro de 1994 ao Serviço de Urgência do hospital da área de residência por tumefacção infraorbitária direita com cerca de 3x2cm, dura e indolor à palpação, com cerca de 15 dias de evolução. Realizou TAC maxilofacial que revelou tumefacção sólida localizada na região infraorbitária direita e que destruía o osso zigomático, com aparente integridade do seio maxilar ipsilateral. Nesse contexto, foi referenciada para o IPOFG onde realizou RMN que confirmou a presença de volumosa tumefacção com 4x3,5x3,5cm, hipointensa em T1 e hiperintensa em T2, captante de contraste, envolvendo a gordura orbitária inferior e contactando a superfície inferior da órbita, destruindo o osso zigomático e contactando a parede lateral do seio maxilar, sem no entanto a destruir. A biópsia incisional revelou tratar-se de um RBMS embrionário (estudo genético não disponível). O cintigrama ósseo, bem como o mielograma e a punção lombar não demonstraram envolvimento por células neoplásicas.

Classificado como T2a N0 M0 (estadio 1), foi proposto para tratamento sistémico, segundo o protocolo IVA e, RT. Após 10 ciclos de QT (e 9 meses depois da RT), realizou TAC de reavaliação que mostrou redução parcial da lesão para 2,5x2 cm, pelo que se iniciou QT de segunda linha com epirrubicina e carboplatina. Após 6 ciclos mantinha persistência da lesão em nova TAC, tendo-se optado pela realização de tratamento cirúrgico que incluiu uma maxilectomia parcial por via sublabial, continuando depois tratamento com QT, tratamento este que se veio a revelar ineficaz no

controlo da doença, cuja evolução condicionou a morte 36 meses após o diagnóstico.

Discussão

O rhabdiosarcoma é uma neoplasia maligna pouco frequente com uma incidência em idade pediátrica estimada em 4-5 casos por milhão^{2,8}. Tem origem nas células mesenquimatosas precursoras do músculo esquelético^{9,10,11} que sofreram alterações genéticas em determinados estadios de diferenciação.

Histologicamente é possível distinguir três subtipos com evolução clínica e prognóstico bem distintos: embrionário, alveolar e pleomórfico^{2,5,8-11}.

O subtipo embrionário, presente nos três casos descritos, é o mais comum em crianças com idade inferior a 14 anos^{5,11}. Este subtipo, habitualmente encontrado nas estruturas da cabeça e pescoço², está frequentemente associada à perda da heterozigotia no locus 11p15.55,11. Este fenómeno está relacionado com a perda de um segmento do cromossoma 11 materno e, com a duplicação do correspondente paterno, que fazem com que haja uma anulação de genes supressores tumorais (como o H192) e, uma duplicação e sobre-expressão de oncogenes (como o Insulin Growth Factor II (IGF-II)^{5,8}) habitualmente expressos nesta região cromossómica, facilitando o processo oncogénico. Os casos descritos neste trabalho vão, assim, de encontro aos dados existentes na literatura.

O subtipo alveolar, por outro lado, é mais prevalente em adolescentes e, ocorre frequentemente nas regiões do tronco e nas extremidades. Em 70-80% dos casos² está associado às translocações (2;13)(q35;q14) e (1;13)(p36;q14), que são responsáveis pela formação de produtos de fusão genética entre os genes PAX3 e PAX7, respetivamente, e o fator de transcrição FKHR^{5,8,11,12}. A proteína PAX-FKHR parece estimular a proliferação celular, induzir a angiogénese e, inibir os

fenómenos apoptóticos^{12,13} pelo que, quando presente, está associada a um pior prognóstico^{9,13}.

O subtipo pleomórfico é extremamente raro em crianças, apresentando-se tipicamente em adultos com idade superior a 45 anos^{11,13}.

O aparecimento de um tumefação indolor é a forma de apresentação clínica mais comum^{2,8}, à qual se associam sinais e sintomas que estão dependentes da localização primária da lesão^{2,7}, e que na cabeça e pescoço correspondem frequentemente à órbita, a locais parameningeos ou a locais não parameningeos¹¹. Os RBMS da órbita compreendem 10-25% dos tumores^{3,11,14} e parecem ter origem na musculatura ocular extrínseca¹¹, sendo a exoftalmia, o edema palpebral e a diplopia os sintomas mais comuns^{8,11}. Cerca de 9-43,8%^{3,11,14} dos RBMS da cabeça e pescoço têm origem em locais parameningeos, que incluem as estruturas adjacentes à base do crânio (cavidade nasal, nasofaringe, SPN, osso temporal, fossas infratemporal e pterigopalatina^{1,11,12}). Os sinais e sintomas que produzem são variados e vão desde a obstrução nasal até défices neurológicos focais^{2,8,11}. Os locais não parameningeos compreendem todas as outras localizações não previamente especificadas (pescoço, couro cabeludo, cavidade oral...).

Cerca de 25% dos doentes apresentam-se com doença metastática no momento do diagnóstico⁸. O pulmão é o órgão mais frequentemente afectado, seguido pelo osso, medula óssea e gânglios linfáticos⁸, o que faz com que a avaliação diagnóstica destes doentes deva incluir não só a determinação da extensão da doença, mas também a exclusão de doença metastática. Os estudos de imagem devem incidir quer sobre o tumor primário quer sobre o pescoço e o tórax, de forma a excluir a presença de adenopatias e/ou lesões torácicas de natureza metastática^{2,8,10}. A punção lombar deve ser realizada nos tumores parameningeos¹¹,

enquanto que o mielograma e o cintigrama ósseo são efetuados para descartar/afirmar o envolvimento medular ou ósseo^{2,16}.

O Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG), atualmente designado por Children's Oncology Group (COG), foi constituído em 1972 com o objetivo de estudar a biologia e o tratamento dos RBMS¹⁷. O IRSG propôs um sistema de estadiamento que se baseia nas características clínicas pré-operatórias tendo em consideração o tamanho e o local de origem do tumor primário, o grau de invasão das estruturas adjacentes e, a presença ou ausência de envolvimento ganglionar metastático (tabela 1). Os doentes são depois agrupados em subgrupos clínicos após o tratamento cirúrgico (tabela 2) e são definidas categorias prognósticas (risco baixo, intermédio e elevado) (tabela 3). De acordo o sistema de estadiamento clínico proposto pelo IRSG, os casos 1 e 2 foram classificados como pertencendo ao estadio 3, e o caso 3 como estadio 1. Apesar de se tratar de uma amostra pequena e com um significado estatístico limitado, estes dados vão de encontro aos mencionados na literatura, em que a maioria das crianças diagnosticadas com RBMS da cabeça e pescoço se encontram em estadios 3 e 4^{6,16}.

O tratamento das crianças ou adolescentes portadores de um RBMS da cabeça e pescoço deverá ser realizado em centros de referência, por equipas multidisciplinares que, incluem Otorrinolaringologistas, Pediatras, Radioterapeutas, Oncologistas e, eventualmente, Neurocirurgiões. A introdução de terapias intensivas multimodais, em que se incluem cirurgia, quimioterapia e radioterapia integradas em protocolos internacionais (como os propostos pelo IRSG e mais recentemente pelo COG), melhorou consideravelmente o prognóstico deste tipo de doentes⁸ que, antes da década de 70,

estava associado a uma sobrevida global inferior a 25% aos 5 anos^{1,18,19}.

A resseção cirúrgica completa, com margens microscópicas negativas, constitui a abordagem que condiciona melhor prognóstico^{8,10,18}. No entanto, a possibilidade de por esta via serem induzidos danos estéticos e funcionais importantes faz com que numa percentagem significativa dos RBMS da cabeça e pescoço, sobretudo nos casos de localização parameningea, seja utilizada apenas como modalidade de resgate ou na exérese de lesões residuais após terapêutica neoadjuvante^{1,2,7,8,10,11,17,18}. O protocolo que combina um fármaco alquilante (ciclofosfamida ou ifosfamida) com os agentes vincristina e actinomicina D, é considerado o gold standard no tratamento deste tipo de tumores^{2,7,10,17,18}, e foi o utilizado nos três casos descritos. Estão em curso estudos que comparam o protocolo standard com protocolos sem recurso a agentes alquilantes, sobretudo em doentes de baixo risco, de forma a reduzir a toxicidade dos tratamentos, que poderá induzir esterilidade e oncogénese diferida^{1,2,17}. Como referido, a radioterapia é um componente importante da terapia multimodal dos RBMS da cabeça e pescoço, sobretudo nos tumores de localização parameningea¹¹. Está igualmente indicada na abordagem de tumores irrecutíveis, ou como terapêutica adjuvante, na presença de margens cirúrgicas positivas, ou de disseminação ganglionar². Esta deve habitualmente ser iniciada cerca de 6-12 semanas após início da quimioterapia⁷, e em doses que variam entre os 36 Gy nos doentes de baixo risco e, 50,4 Gy na presença de tumor residual macroscópico^{2,7,11,17,18}.

Os fatores prognósticos relativos ao RBMS estão implícitos na definição dos grupos de risco (tabela 3). Como referido previamente, a variante histológica constitui um importante fator prognós-

tico^{2,3}, estando o subtipo embrionário associado a uma sobrevida aos 5 anos superior ao alveolar (70% versus 65 %³, respetivamente). Na cabeça e pescoço, os RBMS orbitários são os de melhor prognóstico (sobrevida de 56%-92% aos 5 anos^{3,12}), enquanto que os parameningeos se associam a uma maior taxa de mortalidade (sobrevida aos 5 anos de 20,4%-69%^{3,12}). De igual forma, idade superior a 10 anos^{2-4,11,16} e presença de metastases^{2-5,8,11} estão associados a um prognóstico sombrio¹¹.

Conclusiones

Os RBMS da cabeça e pescoço na idade pediátrica são tumores raros, com uma forma de apresentação inespecífica. Idealmente o seu tratamento deve ser realizado em centros de referência e integrado em equipas multidisciplinares. Os estudos genéticos devem ser incluídos na selecção do protocolo terapêutico e, a modalidade terapêutica ideal está ainda por definir.

Sendo em geral o prognóstico reservado, a cirurgia geralmente não entra como primeira abordagem, ficando reservada para as situações em que a resposta às outras modalidades terapêuticas é incompleta ou para a exérese de tumor residual.

Declaración de conflicto de intereses:

Os autores declaram não existirem conflitos de interesses.

Bibliografía

- 1- Daya H, Chan HS, Sirkin W, Forte V. Pediatric rhabdomyosarcoma of the head and neck: is there a place for surgical management? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126(4):468-72.
- 2- Egas-Bejar D, Huh WW. Rhabdomyosarcoma in adolescent and young adult patients: current perspectives. Adolesc Health, Med Ther 2014; 5:115-25.
- 3- Company F, Pedram M, Rezaei N. Clinical characteristics and the prognosis of childhood rhabdomyosarcoma in 60 patients treated at a single institute. Acta Med Iran 2011; 49(4): 219-24.
- 4- Yuan XJ, Chan GC, Chan SK, Shek TW et al. Treatment outcome of rhabdomyosarcoma in Hong Kong Chinese children. Hong Kong Med J 2008; 14(2): 116-23.
- 5- Wang C. Childhood rhabdomyosarcoma: recent advances and prospective views. J Dent Res 2012; 91(4): 341-50.
- 6- Zhang WL, Zhang Y, Huang DS et al. Clinical character of pediatric head and neck rhabdomyosarcomas: a 7-year retrospective study. Asian Pac J Cancer Prev. 2013; 14(7):4089-93.
- 7- Gillespie MB, Marshall DT, Day TA, Mitchell AO et al. Pediatric rhabdomyosarcoma of the head and neck. Curr Treat Options Oncol 2006; 7(1):13-22.
- 8- Dagher R, Helman L. Rhabdomyosarcoma: an overview. Oncologist. 1999; 4(1):34-44.
- 9- Chadha N, Forte V. Pediatric head and neck malignancies. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2009; 17: 471-6.
- 10- Oretti G, Guimarães R, Oliveira KM, Sanjar F et al. Rhabdomyosarcoma of the head and neck: 24 cases and literature review. Braz J Otorhinolaryngol 2010 ;76 (4):533-7.
- 11- Paulino AC, Okcu MF. Rhabdomyosarcoma. Curr Probl Cancer 2008; 32(1):7-34.
- 12- De Giovanni C, Landuzzi L, Nicoletti G, Lollini PL et al. Molecular and cellular biology of rhabdomyosarcoma. Future Oncol 2009; 5(9):1449-75.
- 13- Sorensen PH, Lynch JC, Qualman SJ, Tirabosco R et al. PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group. J Clin Oncol 2002; 20(11):2672-9.
- 14- Shouman T, El-Kest I, Zaza K, Ezzat M et al. Rhabdomyosarcoma in childhood: a retrospective analysis of 190 patients treated at a single institution. J Egypt Natl Canc Inst 2005 ;17(2):67-75.
- 15- Rodeberg D, Arndt C, Breneman J, Lyden E et al. Characteristics and outcomes of rhabdomyosarcoma patients with isolated lung metastases from IRS-IV. J Pediatr Surg. 2005; 40(1):256-62.
- 16- Weiss AR, Lyden ER, Anderson JR, et al. Histologic and clinical characteristics can guide staging evaluations for children and adolescents with rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee. J Clin Oncol 2013; 31 (26):3226-32.
- 17- Raney R, Maurer H, Anderson J, Andrassy R et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG): Major Lessons From the IRS-I Through IRS-IV Studies as Background for the Current IRS-V Treatment Protocols. Sarcoma 2001; 5(1): 9-15.
- 18- Malempati S, Hawkins D. Rhabdomyosarcoma: review of children's oncology group (COG) soft-tissue sarcoma committee experience and rationale for current COG studies. Pediatr Blood Cancer 2012; 59 (1): 5-10.
- 19- Pappo A, Shapiro D, Crist W et al. Biology and therapy of pediatric rhabdomyosarcoma. J Clin Oncol 1995; 13: 2123-39.