



Il rhabdomyosarcoma in età pediatrica: un caso clinico

Valentina Burzio, Paola Guerini, Maria Chiara Leoni, Gaia Ottonello, Roberto Raschetti,
Niki Zavras, Giovanna Giorgiani, Marco Zecca

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Il rhabdomyosarcoma in età pediatrica: un caso clinico

Il rhabdomyosarcoma (RMS) è una neoplasia caratteristica dell'età pediatrica; costituisce più del 50% dei sarcomi dei tessuti molli che insorgono nell'infanzia e nell'adolescenza. Dal punto di vista biologico il RMS rappresenta un tumore altamente maligno che si caratterizza per un comportamento aggressivo a livello locale e sistemico, con tendenza alla metastatizzazione. Il RMS può svilupparsi in ogni distretto corporeo; tuttavia, le zone più colpite sono rappresentate dalla regione della testa e del collo (zone parameningee e orbita) e dal tratto genitourinario (vescica, prostata, vagina e siti paratesticolari). Come avviene per gli altri sarcomi dei tessuti molli, il primo segno dell'insorgenza della neoplasia è rappresentato da una massa espansiva di tessuto soffice; nei siti profondi quali la pelvi o il tronco, tuttavia, l'evidenza clinica della massa può apparire tardivamente. L'utilizzo dell'ultrasonografia è spesso il primo approccio adottato per porre diagnosi di RMS; all'indagine ecografica devono seguire la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica del sito di insorgenza, ai fini di definire con più precisione l'estensione locale del tumore primitivo. Sulla base del sospetto clinico ottenuto dalle indagini strumentali, è fondamentale, ai fini prognostici e terapeutici, identificare la natura istologica della neoplasia. Negli ultimi 30 anni il tasso di sopravvivenza del RMS è migliorato, passando dal 25-30% (prima dell'innovazione apportata al trattamento chemioterapico) al 70% circa. In considerazione delle sue caratteristiche biologiche il RMS è una neoplasia che necessita di un trattamento complesso e multidisciplinare. Riportiamo un caso clinico di nostra osservazione presso il reparto di Oncoematologia Pediatrica della Clinica Pediatrica del Policlinico San Matteo di Pavia.

Pediatric Rhabdomyosarcoma: a clinical report

Rhabdomyosarcomas (RMSs) represent more than 50% of soft tissue sarcomas occurring in childhood and adolescence. Although RMS is a rare tumor, it is one of the typical pediatric cancers. RMS is a highly malignant tumor that is characterized by local aggressiveness and a propensity to metastasize. Like other soft tissue sarcomas, an enlarging soft tissue mass is the usual expression of the primary tumor, but in deep sites (the pelvis, or trunk) the clinical evidence of the mass could appear relatively late. Ultrasonography is often the first diagnostic modality used in diagnosis. Computed tomography (CT) scans or magnetic resonance imaging (MRI) of the primary site improve the first local evaluation of the site and are mandatory for assessing local tumor extension before any treatment is given. After evidence of a suspected soft part lesion is obtained, pathological assessment is necessary to identify the histological nature of the tumor. In the past 30 years, the cure rate for RMS has dramatically improved from 25-30% (before the modern chemotherapy era) to approximately 70%. This success is due to the development of multidisciplinary and risk-adapted treatment approaches developed by international cooperative groups. RMS is a rare tumor, and its treatment is necessarily multidisciplinary and complex. We analyse a clinical report of a child hospitalised in the ward of Pediatric Oncohematology of Policlinico San Matteo.

Introduzione

I sarcomi dei tessuti molli rappresentano un gruppo eterogeneo di neoplasie maligne non epiteliali classificate in relazione all'origine istologica e ai tessuti differenziati con i quali presentano caratteristiche comuni. In generale, i sarcomi dei tessuti molli sono neoplasie rare che presentano un'incidenza annuale di circa 2-3 casi ogni 100000 individui; tuttavia, questi tumori sono relativamente più comuni nella popolazione pediatrica, costituendo l'8% di tutte le neoplasie di quest'età [1]. Il rhabdomyosarcoma (RMS) è, infatti, uno dei tumori caratteristici dell'età pediatrica, costituendo più del 50% dei sarcomi dei tessuti molli che insorgono nell'infanzia e nell'adolescenza (incidenza annuale pari a 4.3 casi per milione di soggetti di età inferiore ai 20 anni). Tale neoplasia tende a presentare un picco di incidenza nei bambini di età compresa tra i 3 e i 5 anni e un secondo picco nell'adolescenza [2]. Come per la maggior parte dei sarcomi dei tessuti molli, la patogenesi del rhabdomyosarcoma appare ancora sconosciuta e i fattori di rischio non sono del tutto compresi. Le radiazioni ionizzanti, i cancerogeni chimici, i virus oncogeni sono stati variamente associati all'insorgenza di alcuni tipi di sarcoma; tuttavia, un preciso nesso eziologico rimane ignoto. Alcuni studi hanno dimostrato che la neurofibromatosi di tipo 1, la sindrome di Li-Fraumeni, la sindrome di Costello e altre patologie genetiche possono essere associate a tale neoplasia. Allo stesso modo, il rhabdomyosarcoma risulta correlato a un'incidenza aumentata di anomalie congenite quali, in particolare, quelle che coinvolgono il tratto urogenitale e il sistema nervoso centrale [3-4]. Il RMS insorge a partire dalle cellule mesenchimali immature che tendono a differenziarsi in senso muscolare-scheletrico; tuttavia, questa neoplasia può svilupparsi in ogni parte del corpo, compresi i distretti in cui il tessuto muscolare scheletrico è normalmente assente. Le cellule del RMS possono essere identificate per la loro espressione di miosina e di antigeni appartenenti alla famiglia delle proteine MyoD; altri utili markers diagnostici sono costituiti da mioglobina, desmina e actina muscoloscheletrica [5]. L'analisi citogenetica e molecolare pone in evidenza, per la maggior parte dei RMS sottotipo alveolare, una specifica traslocazione, t(2;13)(q35;q14), che coinvolge i geni *PAX3* e *FKHR*; [6] un'altra variante meno frequentemente espressa è costituita dalla traslocazione t(1;13)(p36;q14). Il sottotipo embrionale, invece, manca di una traslocazione tumore-specifica, ma generalmente presenta una perdita di eterozigotà al braccio corto del cromosoma 11, che determina l'inattivazione di *tumor-suppressor genes*. Dal punto di vista biologico il RMS rappresenta un tumore altamente maligno che si caratterizza per un comportamento aggressivo a livello locale e sistemico, con tendenza alla metastatizzazione; nonostante ciò, si differenzia dai sarcomi dei tessuti molli dell'adulto per la maggiore chemio- e radiosensibilità [1]. Sotto il profilo istologico, per quanto concerne le neoplasie dei tessuti molli che coinvolgono l'età pediatrica, sono stati descritti due principali sottotipi di RMS, embrionale e alveolare; un terzo sottotipo, il pleiomorfico, viene considerato separatamente in quanto insorge raramente nei bambini e presenta caratteristiche biologiche più affini a quelle di alcuni tipi di sarcoma dell'adulto. Una nuova classificazione del RMS, proposta da un consensus internazionale, è stata elaborata sulla base delle caratteristiche istologiche e della prognosi di tale neoplasia; pertanto, i sottotipi a prognosi favorevole sono rappresentati dalle due varianti embrionali, botrioide e leiomiomatosa; la variante embrionale classica è considerata a prognosi intermedia e il sottotipo alveolare a prognosi sfavorevole. Inoltre, è possibile effettuare una correlazione tra l'aspetto istologico e le caratteristiche cliniche delle diverse varianti di RMS: la variante leiomiomatosa tipicamente insorge nelle ragioni paratesticolari, la variante botrioide si localizza usualmente a livello del tratto genitourinario o della regione della testa e del collo, l'istotipo alveolare si sviluppa più frequentemente alle estremità e nel tronco. Mentre la variante botrioide insorge tipicamente nel bambino di età inferiore, il RMS alveolare si riscontra nell'adolescente e nel giovane adulto. Il RMS può svilupparsi in ogni distretto corporeo, tuttavia, le zone più colpite sono rappresentate dalla regione del-

la testa e del collo (zone parameningee e orbita) e dal tratto genitourinario (vescica, prostata, vagina e siti paratesticolari) [14]. Come avviene per gli altri sarcomi dei tessuti molli, il primo segno dell'insorgenza della neoplasia è rappresentato da una massa espansiva di tessuto soffice; nei siti profondi quali la pelvi o il tronco, tuttavia, l'evidenza clinica della massa può apparire tardivamente. Il dolore può accompagnare lo sviluppo del RMS in diverse localizzazioni mentre, più specificamente, gli altri sintomi di presentazione dipendono dal sito di origine; pertanto, questi possono essere: dolore, proptosi, ostruzione nasale o epistassi e paralisi dei nervi cranici per il RMS della testa e del collo. Ematuria, estrusione vaginale polipoide di tessuto mucosanguinolento, massa scrotale indolore sono i segni tipici del RMS del tratto genitourinario, mentre ascite, ostruzione intestinale o urinaria sono associati al RMS intra-addominale. L' utilizzo dell'ultrasonografia è spesso il primo approccio adottato per porre diagnosi di RMS; all'indagine ecografica devono seguire la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM) del sito di insorgenza, ai fini di definire con più precisione l'estensione locale del tumore primitivo [7]. Sulla base del sospetto clinico ottenuto dalle indagini strumentali, è fondamentale, ai fini prognostici e terapeutici, identificare la natura istologica della neoplasia. L'opzione diagnostica standard adottata nella maggior parte dei casi è costituita dalla biopsia incisoriale; tale indagine, eventualmente eco- o TC-guidata nei siti inaccessibili, dovrebbe essere considerata la procedura chirurgica iniziale per tutti i pazienti [8]. In considerazione della sua natura aggressiva, il RMS tende a invadere non solo le strutture contigue ma anche a metastatizzare a livello linfonodale e ematico. Circa il 20% dei pazienti presenta metastasi a distanza al momento della diagnosi e il maggior sito di disseminazione di tale neoplasia è costituito dal polmone. L'incidenza dei coinvolgimenti metastatici è strettamente correlata al sito d'origine: l'interessamento linfonodale è maggiore per il RMS delle estremità, del tratto genitourinario e della pelvi. Alla luce di tali reperti, le tecniche di stadiazione assumono un ruolo fondamentale e sono rappresentate principalmente da: TC del torace, scintigrafia ossea, ecografia addominale, aspirato e biopsia midollare. Nelle localizzazioni particolari sono richiesti inoltre: citologia del liquido cerebrospinale per il RMS parameningeo, valutazione radiologica e istologica dei linfonodi per il RMS delle estremità e del retroperitoneo.

Caso clinico

M. ha sostanzialmente goduto di buona salute fino al mese di ottobre 2010, quando ha iniziato a presentare dolore in regione lombo-sacrale e alla spalla sinistra, insorto in concomitanza con episodio febbrile intercorrente, risoltosi dopo una settimana di trattamento con terapia antalgica (ibuprofene). Gli esami ematochimici, eseguiti in data 21/10/2010, hanno mostrato: globuli bianchi $9250/\text{mm}^3$, emoglobina 13.9 g/dl, piastrine $364000/\text{mm}^3$, VES 41 mm/h, PCR 2.04 mg/dl. Da allora M. è stata bene, senza presentare più alcuna sintomatologia dolorosa.

In data 13/12/2010 M. è giunta all'attenzione del Pronto Soccorso della Clinica pediatrica per comparsa di tumefazione a livello dell'eminanza tenar della mano destra, non dolente, associata a linfoadenomegalia in regione ascellare destra, non dolente, insorte in apparente benessere, in assenza di sintomi associati e in assenza di anamnesi positiva per traumi, punture o graffi di animali a livello dell'arto superiore destro. Gli esami ematochimici eseguiti in tale sede hanno mostrato: globuli bianchi $10300/\text{mm}^3$, neutrofili $5700/\text{mm}^3$, emoglobina 13.5 g/dl, piastrine $186000/\text{mm}^3$, PCR 0.87 g/dl, LDH 1755 mU/ml. M. è stata, quindi, ricoverata presso la Clinica Pediatrica per prosecuzione degli accertamenti del caso. In data 14/12/10 la bambina è stata sottoposta ad esame ecografico di cute e sottocutaneo della mano destra, che ha mostrato aumento di spessore focale della muscolatura dell'eminanza tenar con associata marcata ipervascolarizzazione con quadro di aspetto flogistico; l'ecografia del ca-

vo ascellare destro ha mostrato presenza di linfonodo di circa 4 cm, con ecostruttura fortemente alterata, disomogenea. La radiografia di spalla destra/braccio destro/avambraccio destro/gomito destro/polso destro eseguita nella stessa data ha mostrato focale lieve rarefazione strutturale a livello della porzione sottocapitata del I metacarpo, in corrispondenza della tumefazione delle parti molli del tenar; la radiografia del torace eseguita ha evidenziato alterazione strutturale ossea di aspetto irregolarmente litico interessante la testa omerale sinistra ed apparentemente la porzione metafisaria contigua, con aspetto di erosione corticale e riduzione di altezza del soma vertebrale dorsale (D9). In data 15/12/10 M. è stata sottoposta a biopsia osteomidollare, che ha mostrato sostituzione della normale cellularità emopoietica da parte di infiltrato cellulare a pattern diffuso (cellule di dimensioni variabili con occasionali forme multinucleate e discrete atipie citologiche), compatibile con metastasi osteo-midollare massiva di rhabdomyosarcoma alveolare. L'aspirato midollare effettuato nella medesima occasione ha posto in rilievo una citologia rappresentata nella figura 1, compatibile anch'essa con metastasi di rhabdomyosarcoma alveolare. Nella stessa data M. è stata sottoposta a radiografia scheletrica total body, che ha mostrato crollo vertebrale parziale di D9, apparente area parzialmente rarefatta in sede di ala iliaca sinistra, in sede para-articolare sincondrosica e area litica sfumata a livello del collo femorale sinistro, mediale posteriore, con apparente interruzione della corticale. In considerazione di tali reperti, in data 15/12/10, si è deciso di trasferire la bambina presso l'Unità Operativa di Oncoematologia pediatrica per la prosecuzione degli accertamenti e le cure del caso. Nei giorni successivi, sono anche stati effettuati: RMN polso e mano destra (16/12/10), che ha confermato la presenza di una voluminosa formazione espansiva collocata a livello dei tessuti molli dell'eminanza tenar della mano destra, che si sviluppa sia centralmente (porzione di maggiore volume) che dorsalmente nello spazio fra la base del I e del II metacarpo e che appare di natura espansiva con caratteristiche di aggressività (sarcoma), con ipotizzabile origine dai tessuti molli, meno verosimile una pertinenza osseo-periostale; TC *total body* (17/12/10), che ha evidenziato una grossolana tumefazione linfonodale in corrispondenza del cavo ascellare di destra, che misura circa 50x32 mm di diametro massimo, con porzione centrale necrotica, una alterazione morfostrutturale litica a livello del soma di D9, e localizzazioni scheletriche della patologia in anamnesi in corrispondenza delle ossa del bacino, e in particolare a livello dell'ala sacrale destra e a livello del corpo dell'ileo di sinistra, sul versante iliaco della sincondrosi di sinistra e a livello della testa omerale omolaterale. Alla PET (20/12/2010) è emerso un reperto di plurime lesioni scheletriche a livello delle teste omerali, rachide dorso-lombare, bacino, entrambi i femori, primo metacarpo destro, adenopatia ascellare destra e eminenza tenar di destra. La biologia molecolare da campione in paraffina della biopsia della mano destra (17/12/10) ha evidenziato la presenza della traslocazione del gene FOXO1 su 60 dei 100 nuclei in interfase esaminati: tale risultato appare coerente con la diagnosi di rhabdomyosarcoma alveolare. Sono inoltre pervenuti i risultati della citomorfologia su sangue midollare (15/12/10), che hanno rilevato intensissima grossolana positività della reazione PAS in quasi tutti i blasti, e delle indagini di biologia molecolare su sangue midollare, che hanno evidenziato positività per la traslocazione t(2;13)(q35;q14) e per il riarrangiamento molecolare PAX3-FKHR, tipici del rhabdomyosarcoma alveolare. Sulla base di tali reperti è stata, pertanto, posta diagnosi di rhabdomyosarcoma alveolare metastatico IV stadio, con traslocazione t(2;13)(q35;q14) e riarrangiamento molecolare PAX3-FKHR. In data 20/12/2010 è stato posizionato, presso la Chirurgia Pediatrica di questa Clinica, catetere venoso centrale, e nella stessa giornata, è stato intrapreso primo ciclo chemioterapico (Induzione – Regime IVADo), secondo il protocollo terapeutico sarcomi delle parti molli in età pediatrica con metastasi alla diagnosi RMS4.99.

La terapia è stata nel complesso discretamente tollerata, fatta eccezione per l'insorgenza di nausea e alcuni episodi di vomito e M. è stata dimessa in buone condizioni generali, con normale obiettività addominale, toracica e cardiaca, e con i seguenti esami ematochimici: globuli bianchi 4290/mm³, emoglobina 11.8 g/dl, piastrine 134000/mm³; funzionalità epatica: bilirubina totale 0.48 g/dl; GOT 80 mU/ml; GPT 17 mU/ml; gamma-GT 15 mU/ml; funzionalità renale: creatinina 0.56 mg/dl, azotemia 19 mg/dl; LDH 4026 mU/ml. PCR 1.23 mg/dl.

Discussione

Negli ultimi 30 anni il tasso di sopravvivenza del RMS è migliorato, passando dal 25-30% (prima dell'innovazione nel trattamento chemioterapico) al 70% circa [9]. Questo successo è correlato soprattutto allo sviluppo, da parte dei diversi gruppi internazionali di ricerca, di un trattamento multidisciplinare e adattato al rischio. La tabella 1 riporta la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale a 5 anni del RMS localizzato, nei diversi gruppi di studio internazionali. Per quanto concerne i fattori prognostici, quello di maggiore rilevanza nel definire l'*outcome* della neoplasia è rappresentato dall'aspetto istologico: il sottotipo alveolare presenta generalmente una prognosi peggiore, sebbene recenti studi abbiano dimostrato che questo non predica una prognosi infausta se localizzato a livello paratesticolare [10]. Un altro fattore prognostico significativo è costituito dal sito di insorgenza del RMS: le neoplasie insorte a livello delle estremità, del tronco, delle localizzazioni parameningee, della vescica e della prostata hanno un *outcome* peggiore rispetto a quelle localizzate a livello dell'orbita, delle regioni paratesticolari e della vagina. Infine, l'età è stata recentemente identificata come altro importante fattore prognostico e, in particolare, la prima infanzia e l'adolescenza costituirebbero fattori prognostici sfavorevoli [11]. Il RMS è una neoplasia rara e, come tale, richiede un trattamento che deve essere necessariamente multidisciplinare. I pazienti devono essere riferiti a centri specializzati nella cura delle neoplasie pediatriche affinché i pazienti affetti possano essere trattati secondo precise linee guida. La strategia terapeutica multidisciplinare coinvolge la chirurgia, la radioterapia e la chemioterapia. Il RMS si differenzia dagli altri sarcomi dei tessuti molli che insorgono nei bambini e negli adulti per la sua chemiosensibilità. Sebbene il controllo locale della malattia sia essenziale per il successo del trattamento, in quanto la progressione locale e la ricaduta rappresentano le cause principali del fallimento terapeutico, la chirurgia e la radioterapia devono essere adottate con cautela, a fronte delle importanti sequele che questi approcci possono determinare nella popolazione pediatrica. Più dell'80% dei casi di nuova diagnosi di RMS risponde ai regimi chemioterapici attualmente utilizzati; per tale motivo e alla luce del fatto che tutti i pazienti affetti da RMS hanno potenziali micrometastasi al momento della diagnosi, la chemioterapia è raccomandata a tutte le categorie di pazienti [12].

Il regime chemioterapico standard utilizzato per il RMS include agenti alchilanti associati a vincristina e actinomicina D. Attualmente il regime IVA (combinazione di ifosfamide, vincristina e actinomicina D) è considerato il *gold standard* nei *trials* clinici europei. Tuttavia, la prognosi dei pazienti considerati ad alto rischio rimane ancora insoddisfacente e regimi chemioterapici più intensi devono essere definiti con maggiore precisione. Uno degli approcci terapeutici che si possono adottare, in particolare per i pazienti che presentano RMS metastatico, è rappresentato dall'utilizzo di chemioterapia mieloablativa ad alte dosi seguita da trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche. Numerosi agenti farmacologici sono ancora in fase di studio; questi sono rappresentati da: inibitori del recettore delle tirosin chinasi (es. sunitinib), agonisti dei ligandi inducenti l'apoptosi correlati al *tumor necrosis factor* (es. lexatumumab), inibitori dei recettori del fattore di crescita *insulin-like* e anticorpi diretti contro il recettore del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (es. bevacizumab) [13].

L'utilizzo di queste nuove terapie indirizzate a colpire bersagli molecolari si spera possa migliorare le possibilità di cura di una neoplasia ancora oggi caratterizzata da *outcome* clinici insoddisfacenti.

Tabelle e figure

Tabella 1. Sopravvivenza libera da malattia (*event free survival*, EFS) e sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) a 5 anni dei diversi gruppi di studio per RMS localizzato [7].

	5yr EFS		5yr OS
<i>Italian Cooperative Group - Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (ICG-AIEOP)</i>	RMS79	55%	62%
	RMS88	63%	72%
	RMS96	67%	81%
<i>International Society of Pediatric Oncology Malignant Mesenchymal Tumour Committee (SIOPMMT)</i>	MMT84	52%	72%
	MMT98	57%	71%
<i>German Soft Tissue Sarcoma Cooperative Group (Co-operative Weichteilsarkomen Studie – CWS)</i>	CSW81	70%	71%
	CWS86	79%	84%
	CWS95	67%	81%
<i>Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS)</i>	IRS I (1972-1978)	-	55%
	IRS II(1978-1984)	55%	63%
	IRS III(1984-1990)	65%	71%
	IRS IV (1991-1997)	78%	84%

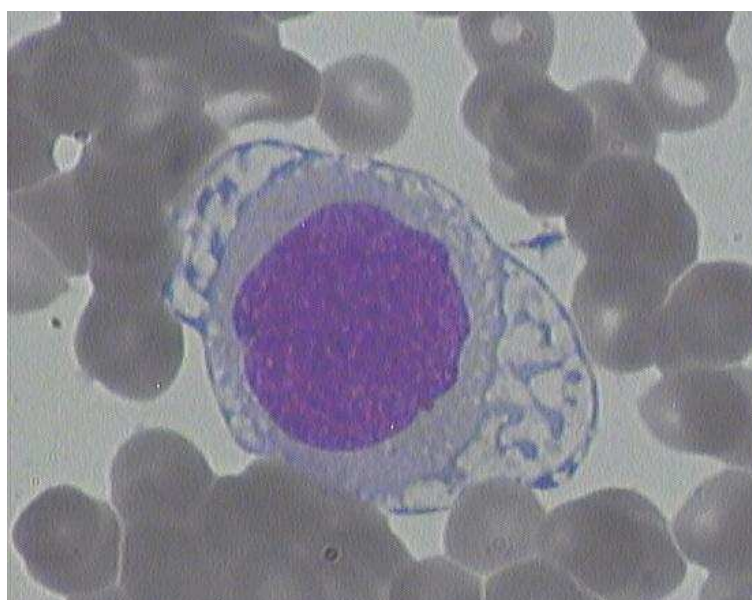


Figura 1. Cellula di rhabdomyosarcoma all'aspirato midollare.

Bibliografia

1. Wexler LH, Crist WM, Helman LJ. Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcomas. In: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology, 4th ed. *Lippincott Williams & Wilkins*, Philadelphia 2002.
2. Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, et al. Childhood cancer survival trends in Europe: A EUROCARE Working Group study. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3742-3751.
3. Sung L, Anderson JR, Arndt C, et al. Neurofibromatosis in children with rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Pediatr* 2004;144:666-668.
4. Ferrari A, Bisogno G, Macaluso A, et al. Soft tissue sarcomas in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Cancer* 2007;109(7):1406-1412.
5. Sebire NJ, Malone M. Myogenin and MyoD1 expression in paediatric rhabdomyosarcoma. *J Clin Pathol* 2003;56:412-416.
6. Barr FG. Gene fusions involving PAX and FOX family members in alveolar rhabdomyosarcoma. *Oncogene* 2001;20(40):5736-5746.
7. McHugh K, Boothroyd AE. The role of radiology in childhood rhabdomyosarcoma. *Clin Radiol* 1999;54:2-10.
8. Qualman SJ, Bowen J, Parham DM, et al. Protocol for the examination of specimens from patients (children and young adults) with rhabdomyosarcoma. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(10):1290-1297.
9. Raney RB, Anderson JR, Barr FG, et al. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in first two decades of life: A selective review of Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23(4):215-220.
10. Carli M, Bisogno G, Guglielmi M, et al. Improved outcome for children with embryonal rhabdomyosarcoma: Results of the Italian Cooperative Study. International Society of Paediatric Oncology SIOP XXXII Meeting. *Med Pediatr Oncol* 2000;35(3):O87.
11. Ferrari A, Casanova M, Bisogno G, et al. Rhabdomyosarcoma in infants younger than one year old: A report from the Italian Cooperative Group. *Cancer* 2003;97(10):2597-2604.
12. Meyer WH, Spunt SL. Soft tissue sarcoma of childhood. *Cancer Treat Rev* 2004;30:269-280.
13. Wan X, Shen N, Mendoza A, et al. CCI-779 inhibits rhabdomyosarcoma xenograft growth by an antiangiogenic mechanism linked to the targeting of mTOR/Hif-1alpha/VEGF signalling. *Neoplasia* 2006;8(5):394-401.
14. www.cure4kids.org/ums/onclopedia/case_detail/chapter/?id=35.