

# Gyermekkori lágyrészsarcomák diagnosztikája és kezelése

Bánusz Rita, Váradi Zsófia, Varga Edit, Jakab Zsuzsa, Garami Miklós, Csóka Monika

Semmelweis Egyetem ÁOK, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

*A sarcomák mesenchymalis eredetű rosszindulatú daganatok. A mesenchymalis sejtek normális érésük során vázizom, simaizom, zsír, kötőszövet, csont és porc irányban differenciálódhatnak. A rhabdomyosarcomák olyan nem differenciált mesenchymalis sejtekből keletkeznek, melyek vázizom irányban differenciálódtak volna. Ugyanakkor olyan szervekben is megjelenhetnek, melyek normális módon nem is tartalmaznak vázizmot (pl. húgyutak). A nem differenciált sarcomák nem sorolhatók egyik specifikus fenti sejtvonalhoz sem. A kemoterápia, sebészet, sugárkezelés, bizonyos esetekben célzott terápia kombinált alkalmazásának eredményeképpen a gyermekek gyógyulási esélyei lényegesen javultak az elmúlt évtizedekben. Ennek azonban előfeltétele a daganatok korai felismerése és gyermekonkológiai központokban nemzetközi protokollok alapján történő megfelelő kezelése. Magyar Onkológia 58:59–64, 2014*

**Kulcsszavak:** gyermekonkológia, rhabdomyosarcoma (RMS), alveolaris RMS, embryonalis RMS, nem differenciált sarcoma, kemoterápia, műtét, sugárkezelés

*Malignant tumors of mesenchymal origin are called sarcomas. Mesenchymal cells normally mature into skeletal muscle, smooth muscle, fat, fibrous tissue, bone and cartilage. Rhabdomyosarcoma (RMS) arises from immature mesenchymal cells that are committed to skeletal muscle lineage. However, it can also arise in tissues in which striated muscle is normally not found (such as the urinary tract). Undifferentiated sarcomas cannot be ascribed to any specific lineage. Treatment results improved significantly in the last decade by combined treatment (chemotherapy, surgery, irradiation, in some cases targeted therapy). Good treatment results can be achieved in pediatric oncology centers by early diagnosis and adequate treatment according to international treatment protocols.*

Bánusz R, Váradi Z, Varga E, Jakab Z, Garami M, Csóka M. Diagnosis and treatment of childhood soft tissue sarcomas. Hungarian Oncology 58:59–64, 2014

**Keywords:** pediatric oncology, rhabdomyosarcoma (RMS), alveolar RMS, embryonal RMS, undifferentiated RMS, chemotherapy, surgery, irradiation

Levelezési cím: Dr. Csóka Monika, Semmelweis Egyetem ÁOK, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, 1094 Budapest, Tűzoltó u. 7–9., tel./fax: (06-1) / 215-1381, e-mail: csoka.monika@med.semmelweis-univ.hu

Közlésre érkezett: 2014. január 10. • Elfogadva: 2014. március 1.

## RHABDOMYOSARCOMA

### Epidemiológia

A lágyrészsarcomák mesenchymalis eredetű rosszindulatú daganatok. A lágyrészsarcomák közel fele rhabdomyosarcoma. Ezeknek és a többi nem-RMS lágyrészsarcomáknak az epidemiológiája, biológiája és terápiája eltérő. A RMS incidenciája 20 éves kor alatt 4,3 eset egymillió gyermekre számolva. Az extracranialis szolid tumorok között gyakoriság szempontjából a harmadik helyen áll a neuroblastoma és a Wilms-tumor mögött. Minimálisan gyakrabban fordul elő fiúkban, mint lányokban. Felnőttekben ritkább a RMS előfordulása, mint gyermekekben, és prognózisa is kedvezőtlenebb (1–5).

RMS bármely szervből kiindulhat, azonban a betegek életkora, a primer tumor helye és a szövettan alapján csoportok képezhetők. Így például fej-nyaki kiindulású RMS-t leggyakrabban 8 éves kornál fiatalabb gyermekekben diagnosztizálunk (1. táblázat), és az orbitából kiinduló RMS-k szinte kizárólag embryonalis eredetűek. Ugyanakkor a vég-

**1. táblázat.** Rhabdomyosarcomás betegek kora a diagnóziskor

Életkor években	Betegek %-os megoszlása
<1	4
1–4	34
5–9	25
10–14	22
15–21	15

tagokról kiinduló RMS-k inkább serdülőkorra jellemzőek és többségük az alveolaris csoportba tartozik. A hólyag vagy vagina területéről kiinduló, ún. botryoid RMS szinte kizárólag kisgyermekekben fordul elő (1–6).

### Patogenezis

A RMS legtöbbször sporadikus megjelenésű, azonban ismertek olyan örökletes szindrómák, melyek magasabb RMS-kockázattal járnak; pl. neurofibromatosis, Li–Fraumeni-szindróma, Beckwith–Wiedemann-szindróma, Costello-szindróma, stb. (7–9).

### Klinikai megjelenés

A RMS-s betegek 15–25%-ánál találunk áttéteket a diagnóziskor (10). Az esetek 40–50%-ában a tüdőben vannak áttétek, 20–30%-ban a csontvelőben, 10%-ban a csontokban, és a primer tumor elhelyezkedésétől függően mintegy 20%-ban a nyirokcsomókban. Metasztázisokat (pl. máj, agy) ritkán látunk a diagnózis felállításakor, relabált betegeknél,

preterminális állapotban azonban gyakran megjelennek (közel 25%) (4).

A betegség első tünete általában a megjelenő duzzanat, melyet a gyermek és családja nemritkán korábbi traumához köt. Megjelenhet még valamilyen érintett szerv funkciókiévesésével is. A RMS 30–40%-a a fej-nyaki régióból indul ki (orbita, parameningealis régió, fej és nyak területe), 25%-a a genitourinális traktusból (hólyag, vagina, uterus, prosztata, paratesticularis), 20%-a a végtagokról és a fennmaradó 10% a törzs egyéb fel nem sorolt részeiből (10–13).

### Kezdeti kivizsgálás, staging

Már a betegség gyanúja esetén gyermekonkológiai központba kell küldeni a beteget a megfelelő kivizsgálás és kezelés megtervezéséhez és kivitelezéséhez. Csak így érhetünk el a nemzetközi adatokhoz hasonló gyógyulási eredményeket a lágyrészsarcomás gyermekeknél. A nem megfelelő kezdeti ellátás lényegesen rontja a gyermekek prognózisát (10, 12).

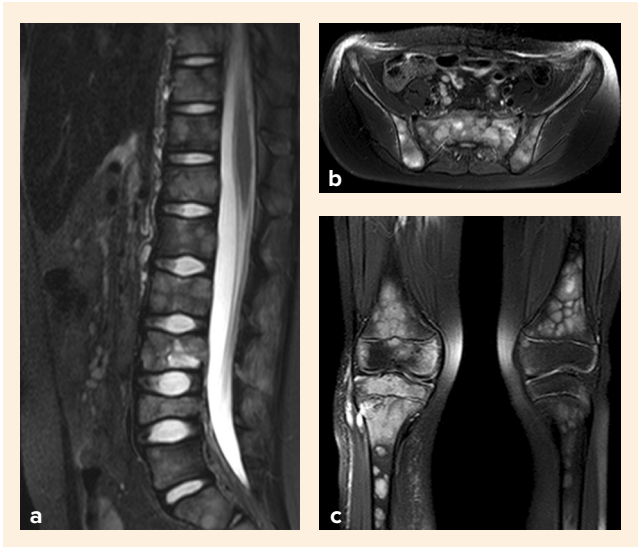
A sarcomák általában fájdalomtalan, tapintható terimék, melyek összekapaszkodnak a környező bőrrel, subcutan szövetekkel. A betegek első megjelenésekor gyakran számolnak be a régiót ért korábbi traumáról, mely miatt az elváltozást nemritkán haematomának tartják. A növekvő, fájdalomtalan terimék azonban azonnali kivizsgálást indokolnak (pl. 1 héten belül ismételt UH-vizsgálattal). Testüregekben növekvő tumorok jelentkehetnek obstrukciós tünetekkel. Mindegyik megjelenés biopsziás mintavételt tesz szükségessé (10–12).

A primer tumor és az esetleges áttétek első vizsgálatára ultrahang, rtg alkalmazható. A betegség stádiumának megállapítására gyermekkorban javasolt MR-vizsgálat (1., 2. ábra) végzése, tüdőáttétek megítélésére mellkasi CT. Amennyiben MRI nem elérhető, CT is alkalmas a stagingre. A csontok érintettségének megítélése csontszcintigráfiával történik. Kétoldali csontvelővizsgálatot és biopsziát végzünk a csontvelői érintettség kizárására.

A primer tumor elhelyezkedése alapján megkülönböztetünk kedvező (orbita, nem parameningealis fej-nyaki, paratesticularis, vulva, vagina, uterus) és kedvezőtlen prognosztikai csoportokat (minden egyéb lokalizáció).

A regionális nyirokcsomók potenciális érintettsége függ a primer tumor lokalizációjától; fej-nyaki RMS esetében 5% körüli, míg végtagi, paratesticularis tumorok esetében 50%-os. A képalkotó vizsgálatokkal felvetett esetleges regionális nyirokcsomó-érintettséget a sebészi eltávolítás után szövettani vizsgálattal kell igazolni. Képalkotó vizsgálatokkal benignusnak tűnő nyirokcsomók rutin sebészi eltávolítása nem szükséges. Kivételt képeznek a paratesticularis és az alsó végtagi tumorok. Ha a regionális nyirokcsomók érintettsége szövettani vizsgálattal igazolódik, akkor sugárkezelés szükséges (11, 12, 14).

**1. ábra.** 8 éves, alveolaris RMS miatt kezelt fiú MR-felvételei. Multiplex csontvelői metasztázisok láthatók valamennyi csontban a vizsgált régiókban. a) A sagittális T2 FS szekvencián a csigolyatestekben magasabb jeladású, helyenként egymással összefolyó góccok láthatók. b) A medencéről készült axialis T2 SPAIR szekvencián mind a sacrum, mind az os ileum területén láthatók hasonló elváltozások és mindkét oldalon periostealis reakció is megfigyelhető. c) A térdekről készült coronalis T2 SPAIR szekvencián mindkét oldalon mind a meta-, mind az epiphysiseket érinti a tumoros infiltráció



### Kezelés

A kombinált kemoterápia/műtét/sugárkezelés bevezetése lényegesen javította a túlélési eredményeket. A lokális tumorkontroll alapja a sebészi eltávolítás, bizonyos esetekben sugárkezeléssel kombinálva. A távoli áttétek, potenciális szóródás ellátása szisztémás kemoterápia alkalmazásával történik (15–17).

### Műtét

Primeren csak akkor szabad radikális tumoreltávolításra törekedni, ha a képalkotó vizsgálatok alapján ez „szerváldozat”, mutiláció nélkül lehetséges (15, 18). Minden egyéb esetben primeren csak biopsziás mintavételt szabad és kell végezni (nyílt biopszia vagy vastagtű-biopszia) a szövettani diagnózis felállításához. Amennyiben primeren csak biopsziás mintavétel lehetséges, neoadjuváns kemoterápiát követően second look műtét során kell lehetőleg onkológiai radikalitással eltávolítani a daganatot és az áttéteket. A műtét tervezésekor funkcionális és kozmetikai szempontokat is figyelembe kell venni (18)! Amennyiben a primer tumor eltávolítása nem malignitás gyanúja miatt történt és mikroszkópos reziduum maradt, reexcízió szükséges. Nagy méretű (bulky) tumorok esetén szóba jöhet a tumor sebészi

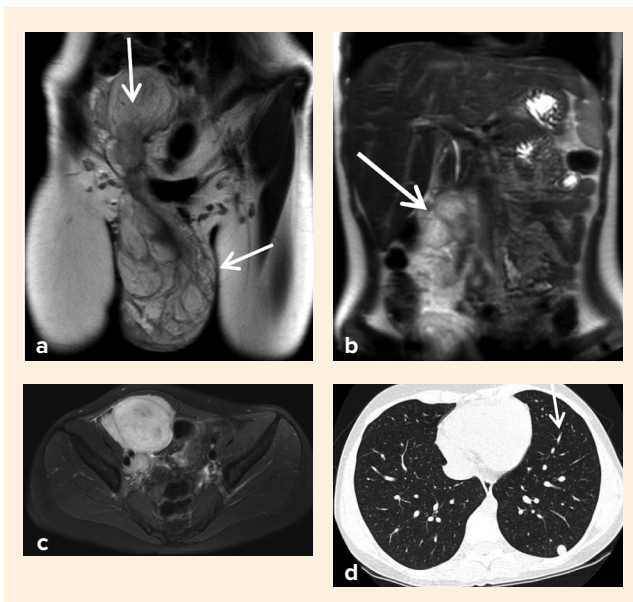
megkisebbitése (debulking műtét) a kemoterápia megkezdése előtt.

A kemoterápia után ún. „second look” műtét a következő esetekben szükséges: komplett remisszió szövettani megerősítése (pl. annak eldöntésére, hogy szükséges-e lokális irradiáció), neoadjuváns kemoterápia és/vagy sugárkezelés után visszamaradt élő daganatsejtek eltávolítására, sugárkezelés dózisének csökkentése érdekében (14).

Paratesticularis RMS esetében a betegek érintett oldali magas kasztrációja szükséges (13, 19). A retroperitonealis nyirokcsomók ablációjának szükségességével kapcsolatban nincs egységes álláspont. Az európai irányelv csak akkor teszi szükségessé, ha a képalkotó vizsgálatok felvetik a nyirokcsomók érintettségét. Szövettanilag igazolt retroperitonealis nyirokcsomó-érintettség esetén a posztoperatív kemoterápiát sugárkezeléssel kell kiegészíteni. Az 5 éves eseménymentes túlélés (EFS) jelentősen függ a nyirokcsomók érintettségétől. Szövettanilag negatív nyirokcsomók esetén az EFS 96%, míg pozitív nyirokcsomók esetén 69% (19).

Vulvából, vaginából, uterusból kiinduló RMS esetén nem törekszünk primer radikális eltávolításra, mivel ezek

**2. ábra.** 15 éves fiú MR- (here, kismedence, has) és mellkasi CT-felvételei. A felvételeken a jobb paratesticularis régióból kiinduló óriási méretű embryonalis rhabdomyosarcoma látható nyirokcsomó- és tüdőáttétekkel. a) A medencéről készült coronalis T2 szekvencián látható a herezacskóban egy többszörösen szeptált, szolid és cisztikus területeket is tartalmazó tumor, mely jobb oldalon az inguinalis csatornán keresztül beterjed a kismedencébe. b) Az axialis T2 SPAIR mérésen a jobb oldalon látható a tumoros folyamat. c) A hasban jobb oldalon egymással összekapaszzkodó áttétes nyirokcsomók ábrázolódnak. d) A mellkasi CT-n bal oldalon dorsalisán egy tüdőáttét látható



a tumorok rendkívül jól reagálnak a neoadjuváns kezelésre, könnyebben reszekálhatóvá válnak.

Húgyhólyag és prosztata területéről kiinduló tumorok esetében lokális kontrollra a sugárkezelés általában klinikailag előnyösebb, mint a nagyobb, gyakran elfogadhatatlan morbiditással járó műtéti eltávolítás.

Végtagi elhelyezkedésű rhabdomyosarcomák esetében – amennyiben a funkció nem károsodik – primer radikális tumoreltávolításra törekszünk a regionális nyirokcsomók eltávolításával együtt.

A tüdőáttétek eltávolításának szükségessége továbbra is kétséges. Nemzetközi vizsgálatok (NCI) alapján a metastasectomia nem javította a betegek túlélését. Pulmonalis metastasectomia, esetleg irradiáció jelenleg csak a kezelésre egyébként jól reagáló betegek reziduális tüdőáttétei esetén jön szóba (20).

### Sugárkezelés

Míg az USA-ban a rhabdomyosarcoma kezelésének fő alap pillére a sugárkezelés, az európai protokollok visszafogottabbak a sugárkezelés alkalmazásával a lehetséges késői mellékhatások miatt. Fialat gyermekekben, ha a neoadjuváns kezelés során komplett remisszióba kerültek, eltekintünk a sugárkezeléstől (21). Az irradiáció alkalmazása ugyanakkor teljessé teheti a betegség lokális kontrollját olyan lokalizációban (pl. fej-nyak, medence), ahol radikális műtéti eltávolítás nem lehetséges. Kisebb tumorok irradiációja 36–41,4 Gy összdózissal történik, míg nagyobb tumorreziduumok esetében akár 54 Gy is adható. A sugárdózis a betegség lokalizációjától, kiterjedésétől és a szövettani altípustól függ (15, 16).

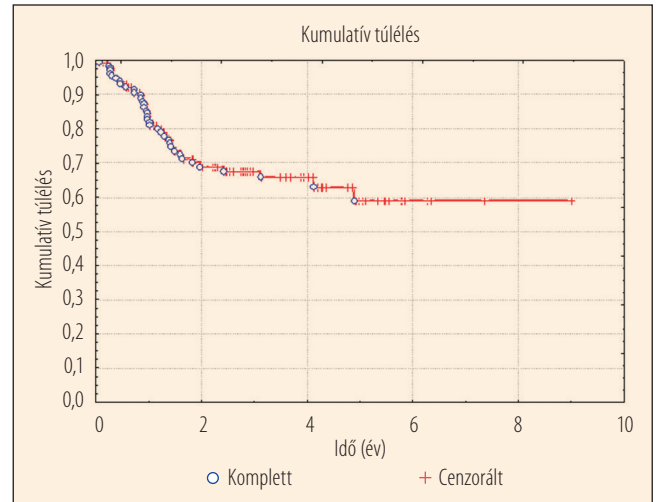
### Kemoterápia

A gyermekkori RMS esetében a korábbi évtizedekben alkalmazott lokális sugárkezelés túlélési eredményeit lényegesen javította a szisztémás kemoterápia bevezetése (12). A kemoterápia alapja napjainkban a szövettani alcsoporttól (embryonalis, alveolaris RMS), lokalizációtól, stádiumtól függő összetételű és hosszúságú kombinált gyógyszeres kezelés (16, 17, 22). A kezelésben alapvető szerepe van a vincristin, actinomycin D, ifosfamid alkalmazásának, de a cyclophosphamid, etoposid, doxorubicin, carboplatin is hatékony szerek. IV-es stádiumú betegek esetében az aktív vénás kemoterápiát követően szájon át szedhető fenntartó kezelés egészíti ki (23, 24). Hazánkban jelenleg a Német Lágyrészsarcoma munkacsoport CWS 2002 protokollját használjuk.

### Eredmények

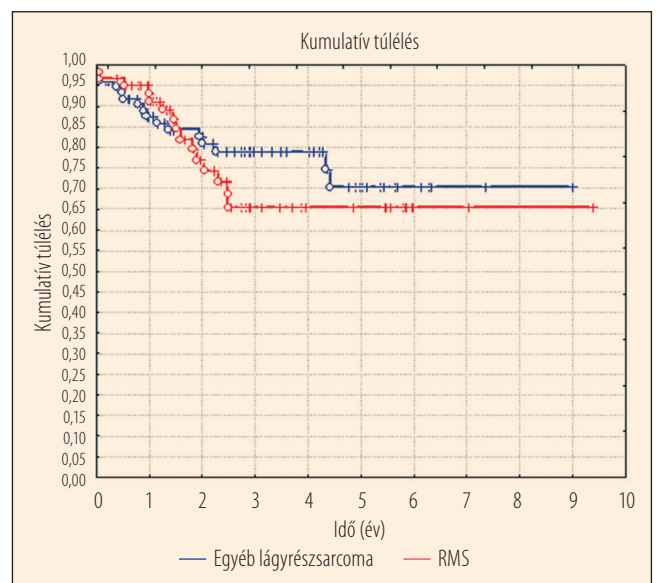
A korábbi CWS protokollok (CWS-86 és CWS-91) kezelési eredményei már közlésre kerültek (25–27). A CWS-86 protokollba 286 RMS-s beteget vontak be. A betegek több mint fele inoperábilis vagy metasztatikus volt a diagnóziskor.

**3. ábra.** Lágyrészsarcomás betegek eseménymentes túlélése (event-free survival, EFS) gyermekkorban. Forrás: Országos Gyermektumor Regiszter. 3 éves EFS: 67,6%, 4 éves EFS: 65,7%, 5 éves EFS: 58,9%

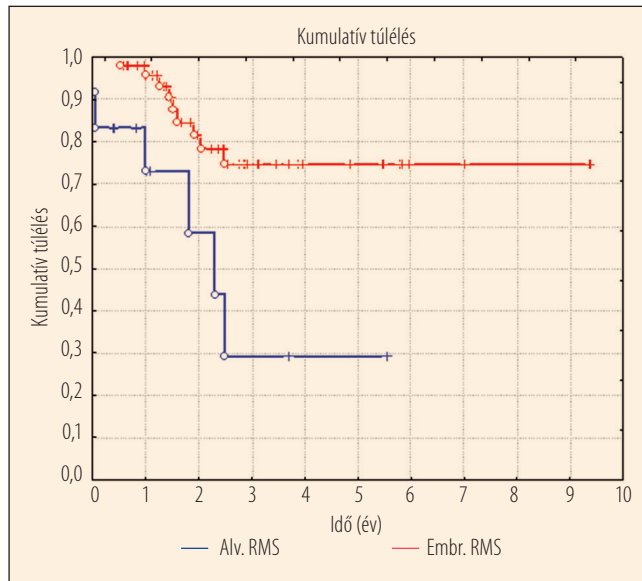


A betegek 4 gyógyszeres kombinációt (VAIA: vincristin, actinomycin D, ifosfamid, adriablastin) kaptak 16–40 héten át. A sugárterápia (32–54,5 Gy összdózissban) alkalmazása a stádiumtól, a primer tumor elhelyezkedésétől, a terápiás választól és a second look műtét eredményétől függött. Az

**4. ábra.** Rhabdomyosarcomás (RMS) és egyéb lágyrészsarcomás betegek teljes túlélésének (overall survival, OS) összehasonlítása. Forrás: Országos Gyermektumor Regiszter. RMS, 3–5 éves OS: 65,5% (n=60) vs. egyéb lágyrészsarcoma, 3–4 éves OS: 78,9% (p=0,31). Egyéb lágyrészsarcoma, 5 éves OS: 69,6% túlélés (N=77)



**5. ábra.** Embryonalis eredetű rhabdomyosarcomás (Embr. RMS) és alveolaris rhabdomyosarcomasarcomás (Alv. RMS) betegek teljes túlélésének (overall survival, OS) összehasonlítása. Forrás: Országos Gyermekműregiszter. Embryonalis eredetű rhabdomyosarcoma, 5 éves OS: 75,2% (N=48) vs. alveolaris rhabdomyosarcoma, 5 éves OS: 28% (N=12) ( $p=0,02$ )



5 éves EFS 68% volt nem metasztatikus betegek esetében, míg a többi betegnél 60%. Az embryonalis RMS-s betegek gyógyulási esélyei jobbak voltak, mint az alveolaris RMS esetében (67% vs. 41%) (28).

A CWS-91 protokollba 326 beteg került bevonásra RMS diagnózissal. A kockázati csoportba sorolás alapja a műtethetőség volt. Kiemeltek egy magas kockázatú csoportot, akik 5 gyógyszeres kombinációt kaptak (EVAIA: etoposid + VAIA) és 32–48 Gy sugárkezelést. Sajnos a túlélési eredmények a kezelés intenzifikálása ellenére sem javultak (25). A magyar gyermekonkológiai hálózat központjaiban kezelt betegek túlélési adatait a 3-5. ábrák mutatják. A hazai eredmények megfelelnek a nemzetközi adatoknak (25).

A relabáló és terápiareszisztens betegek kezelése továbbra is problémát jelent. A legtöbb recidíva a diagnózis felállítását követő 2-3 éven belül következik be. 3-4 éven túl már ritka a relapszus, de évekkal a sikeres kezelés befejezését követően is bekövetkezhet. Eredményre a kemoterápia intenzifikálása és (ha a primer kezelésben nem szerepelt) sugárkezelés alkalmazása vezethet.

### Nem rhabdomyosarcoma lágyrészsarcomák

Bár 20 éves kor alatt a lágyrészsarcomák mintegy 41,3%-a a RMS csoportba tartozik, számos nem RMS típusú szövettani entitás is előfordulhat (3). Leggyakrabban dermatofibrosarcoma protuberans, synovialis sarcoma, fibrosar-

coma, malignus peripheriás ideghüvelytumor, liposarcoma, epitheloid sarcoma, leiomyosarcoma, differenciálatlan/nem klasszifikálható sarcomák csoportja (amely magába foglalja a korábbi malignus fibrosus histiocytoma csoportot) fordul elő. A nem RMS sarcomák a test bármely részén megjelenhetnek (általában fájdalomtalan terime formájában), de leggyakrabban a végtagokon és a törzsön. A betegség prognózisa a tumor kiterjedésétől, a szövettani „grading”-től (low vs. high), a primer tumor méretétől ( $\leq 5$  cm vs.  $>5$  cm) és az operabilitástól (reszekálható vs. nem reszekálható) függ. Kezelésük multidiszciplináris team munka. Sebészi eltávolítás és a szövettani entitástól függően kemoterápia és/vagy sugárkezelés a terápia alapja (29, 30).

### MEGBESZÉLÉS

A lágyrészsarcomák gyermekkorban ritkák, azonban a központi idegrendszeren kívüli daganatok között gyakoriság szempontjából a harmadik helyen állnak. Legjobb gyógyulási esélye azoknak a gyermekeknek van, akiknél a tumor időben kerül felismerésre és radikálisan eltávolítható. A kezelés sebészi ellátás, kemoterápia és sugárkezelés gondosan megtervezett kombinációja. Fájdalmatlan terime, tumorgyanú esetén a gyermekeket azonnal gyermekonkológiai központba kell küldeni. A kezelés sikeressége nagymértékben függ az időben felállított diagnózistól, a tumor kiterjedésének helyesen megválasztott, modern képalkotó eljárásokkal elvégzett felmérésétől. Már a biopsziás mintavétel és esetleg a primer tumor eltávolításának tervezése is multidiszciplináris team döntése kell, hogy legyen. A nem gyermekonkológiai szakemberek által hozott döntések, a rosszul megválasztott primer műtéti ellátás a gyermekek életkilátásait lényegesen ronthatja, jó funkcionális és kozmetikai eredménnyel történő gyógyulásukat lehetetlenné teheti.

### IRODALOM

1. Sultan I, Qaddoumi I, Yaser S, et al. Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the surveillance, epidemiology and end results program, 1973 to 2005: an analysis of 2,600 patients. *J Clin Oncol* 27:3391–3397, 2009
2. Spunt SL, Pappo AS. Childhood nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas are not adult-type tumors. *J Clin Oncol* 24:1958–1959, 2006; author reply 1959–1960
3. La Quaglia MP, Heller G, Ghavimi F, et al. The effect of age at diagnosis on outcome in rhabdomyosarcoma. *Cancer* 73:109–117, 1994
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J* 58:71–96, 2008
5. Dantonello TM, Int-Veen C, Winkler P, et al. Initial patient characteristics can predict pattern and risk of relapse in localized rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 26:406–413, 2008
6. Park MS, Araujo DM. New insights into the hemangiopericytoma/solitary fibrous tumor spectrum of tumors. *Curr Opin Oncol* 21:327–331, 2009

7. Sung L, Anderson JR, Arndt C, et al. Neurofibromatosis in children with rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Pediatr* 144:666–668, 2004
8. Quezada E, Gripp KW. Costello syndrome and related disorders. *Curr Opin Pediatr* 19:636–644, 2007
9. Li FP, Fraumeni JF, Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med* 71:747–752, 1969
10. Haimi M, Peretz Nahum M, Ben Arush MW. Delay in diagnosis of children with cancer: a retrospective study of 315 children. *Pediatr Hematol Oncol* 21:37–48, 2004
11. Tsokos M. The diagnosis and classification of childhood rhabdomyosarcoma. *Semin Diagn Pathol* 11:26–38, 1994
12. Ruymann FB, Grovas AC. Progress in the diagnosis and treatment of rhabdomyosarcoma and related soft tissue sarcomas. *Cancer Invest* 18:223–241, 2000
13. Leuschner I, Newton WA, Jr., Schmidt D, et al. Spindle cell variants of embryonal rhabdomyosarcoma in the paratesticular region. A report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Am J Surg Pathol* 17:221–230, 1993
14. Maduekwe UN, Hornicek FJ, Springfield DS, et al. Role of sentinel lymph node biopsy in the staging of synovial, epithelioid, and clear cell sarcomas. *Ann Surg Oncol* 16:1356–1363, 2009
15. Nag S, Grecula J, Ruymann FB. Aggressive chemotherapy, organ-preserving surgery, and high-dose-rate remote brachytherapy in the treatment of rhabdomyosarcoma in infants and young children. *Cancer* 72:2769–2776, 1993
16. Oberlin O, Rey A, Lyden E, et al. Prognostic factors in metastatic rhabdomyosarcomas: results of a pooled analysis from United States and European cooperative groups. *J Clin Oncol* 26:2384–2389, 2008
17. Klingebiel T, Boos J, Beske F, et al. Treatment of children with metastatic soft tissue sarcoma with oral maintenance compared to high dose chemotherapy: report of the HD CWS-96 trial. *Pediatr Blood Cancer* 50:739–745, 2008
18. Blakely ML, Andrassy RJ, Raney RB, et al. Prognostic factors and surgical treatment guidelines for children with rhabdomyosarcoma of the perineum or anus: a report of Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I through IV, 1972 through 1997. *J Pediatr Surg* 38:347–353, 2003
19. Ferrari A, Bisogno G, Casanova M, et al. Is alveolar histotype a prognostic factor in paratesticular rhabdomyosarcoma? The experience of Italian and German Soft Tissue Sarcoma Cooperative Group. *Pediatr Blood Cancer* 42:134–138, 2004
20. Temple LK, Brennan MF. The role of pulmonary metastasectomy in soft tissue sarcoma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 14:35–44, 2002
21. Puri DR, Wexler LH, Meyers PA, et al. The challenging role of radiation therapy for very young children with rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:1177–1184, 2006
22. Crist W, Gehan EA, Ragab AH, et al. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol* 13:610–630, 1995
23. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol* 19:3091–3102, 2001
24. Arndt CA, Stoner JA, Hawkins DS, et al. Vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide compared with vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide alternating with vincristine, topotecan, and cyclophosphamide for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: children's oncology group study D9803. *J Clin Oncol* 27:5182–5188, 2009
25. Dantonello TM, Int-Veen C, Harms D, et al. Cooperative trial CWS-91 for localized soft tissue sarcoma in children, adolescents, and young adults. *J Clin Oncol* 27:1446–1455, 2009
26. Koscielniak E, Harms D, Henze G, et al. Results of treatment for soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: a final report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study CWS-86. *J Clin Oncol* 17:3706–3719, 1999
27. Fuchs J, Dantonello TM, Blumenstock G, et al. Treatment and outcome of patients suffering from perineal/perianal rhabdomyosarcoma: Results from the CWS trials-retrospective clinical study. *Ann Surg* 2013
28. Spunt SL, Hill DA, Motosue AM, et al. Clinical features and outcome of initially unresected nonmetastatic pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 20:3225–3235, 2002
29. Chisholm JC, Machin D, McDowell H, et al. Efficacy of carboplatin given in a phase II window study to children and adolescents with newly diagnosed metastatic soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 43:2537–2544, 2007
30. Canter RJ, Qin LX, Ferrone CR, et al. Why do patients with low-grade soft tissue sarcoma die? *Ann Surg Oncol* 15:3550–3560, 2008