

Rabdomiosarcoma orbitario en el adulto joven: a propósito de un caso clínico

Orbital rhabdomyosarcoma in young adult: clinical case

Andrea Sumba^{1a}, Dardo Centurión², Federico Lorenzo², Lucia Delgado¹

Resumen

Objetivo: Describir el diagnóstico, tratamiento y la evolución de un adulto joven rabdomiosarcoma alveolar orbitario. **Caso Clínico.** Hombre de 20 años, consultó por dolor retro-orbitario derecho, proptosis, cefalea, disminución de la visión y fiebre. Valorado por oftalmología se planteó absceso infraorbitario derecho. Se realizó tomografía computarizada donde se observó un tumor orbitario abscedado de 38x25mm. La estadificación fue un T2bN1M0, sitio favorable, Estadio III del IRSG, riesgo intermedio. Se decidió drenaje quirúrgico y biopsia. La anatomía patológica informó rabdomiosarcoma alveolar variante sólida. Se realizó exenteración orbitaria. Se utilizó quimioterapia con esquema: vincristina, adriamicina, ciclofosfamida alternado con irinotecan. Presentó una progresión tumoral local y encefálica por lo que inicia radioterapia con criterio paliativo hemostático, falleciendo luego por complicaciones infecciosas y neurológicas. **Conclusión.** El rabdomiosarcoma alveolar orbitario en adultos es poco frecuente, agresivo, con alto riesgo de diseminación, y mal pronóstico. Puede simular procesos infecciosos orbitarios, como en nuestro paciente, siendo especialmente importante el diagnóstico precoz, el manejo interdisciplinario, el tratamiento precoz y el soporte de las posibles complicaciones, todo lo cual condiciona la evolución de los pacientes con rabdomiosarcoma.

Palabras clave: rabdomiosarcoma alveolar, rabdomiosarcoma orbitario, rabdomiosarcoma en el adulto.

Abstract

Purpose: To report the diagnosis, treatment and evolution of an orbital alveolar rhabdomyosarcoma in a young adult patient. **Clinical case.** Male, 20 years old, consulted for retro-orbital pain, proptosis, headache, decreased vision, and fever. Once evaluated by ophthalmology, an infraorbital abscess was initially considered, a computed tomography scan was performed where an abscessed orbital tumor measuring 38x25mm was observed. Surgical drainage and biopsy were decided. The pathological anatomy reported solid variant of alveolar rhabdomyosarcoma. Orbital exenteration and then chemotherapy with a vincristine, dactinomycin, cyclophosphamide alternating with irinotecan was performed. He presented a rapid progression of the local and encephalic tumor for which he started radiotherapy with hemostatic palliative criteria, later dying from neurological complications. **Conclusion.** It is a rare disease in young adults and of complex management, which makes interdisciplinary work especially important to achieve a correct diagnosis and timely treatment, all of which conditions the prognosis of patients.

Palabras clave: alveolar rhabdomyosarcoma, Orbital rhabdomyosarcoma, adult rhabdomyosarcoma.

¹Hospital de Clínicas Dr Manuel Quintela-Servicio de Oncología-Montevideo, Uruguay.

²Universidad de la República, Facultad de Medicina, Montevideo-Uruguay.

ORCID:

^a<https://orcid.org/0000-0002-5619-3601>

Correspondencia:

Andrea Denisse Sumba Chavez

Dirección postal:

Asistente de Oncología Médica. Servicio de Oncología del hospital de clínicas Dr Manuel Quintela. Hospital de Clínicas. Av. Italia S/n, CP: 11600. Montevideo. Uruguay. Fax: +598-2-4872572

Email: andrea_sumba@hotmail.com

Fecha de recepción: 23 de marzo de 2021

Fecha de aprobación: 14 de enero de 2022

Citar: Sumba A, Centurión D, Lorenzo F, Delgado L. Rabdomiosarcoma orbitario en el adulto joven: a propósito de un caso clínico. Rev. Peru. Investig. Salud. [Internet]; 6(1):43-47. Recuperado de: <http://revistas.unheval.edu.pe/index.php/repis/article/view/1017>

2616-6097/©2021. Revista Peruana de Investigación en Salud. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios.



Introducción

El rabdomiosarcoma (RMS) es un tumor frecuente en la población pediátrica y raro en adultos jóvenes, la incidencia actual en los Estados Unidos en menores de 20 años es de 4.0-4.5 casos por millón de habitantes por año, con un incidencia máxima bimodal entre las edades de 0 a 5 años, (1) dada la rareza del RMS de histología alveolar, la presentación orbitaria y la edad del paciente, destacamos la importancia de reportar este caso clínico.

La mayoría de estos tumores son esporádicos, se puede asociar a ciertos trastornos hereditarios como la neurofibromatosis, síndrome de Noonan, Li-Fraumeni, Beckwith-Wiedemann, y el síndrome de Costello. (2)

Se presentan en cualquier localización, siendo las más frecuentes: cabeza y cuello, sistema genitourinario y extremidades. Histológicamente se identifican los subtipos embrionario, alveolar y pleomórfico, siendo el alveolar el de peor pronóstico.(3,4)

Los signos y síntomas de los RMS son variables y dependen del lugar donde se origina el tumor, de la edad del paciente y la presencia o no de metástasis. El 20% tiene metástasis al diagnóstico y surgen tanto por vía

linfática como hematológica, los sitios más comunes son el pulmón, hueso y médula ósea.(2)

El sistema de estadificación Tumor Nódulo Metástasis (TNM) los clasifica según se encuentre en un sitio favorable (órbita; cabeza y cuello, aparato genitourinario y vías biliares) o desfavorable; también toma en cuenta si están confinados al órgano, el tamaño, los ganglios y los sitios de metástasis.(5)

La estratificación del riesgo del Children's Oncology Group (COG) se ha basado tradicionalmente en la clasificación histológica, la ubicación del tumor, el tamaño del tumor, la extensión de la escisión quirúrgica y la presencia de enfermedad metastásica regional o distante para agrupar a los pacientes en tres categorías según su riesgo (riesgo bajo, intermedio y alto) y con eso se dirigen las pautas de tratamiento.(6)

El manejo terapéutico de estos tumores requiere terapia combinada con quimioterapia sistémica, cirugía y/o radioterapia. La cirugía cuándo está indicada, depende de la localización, por lo general se realiza antes de la quimioterapia, y cuando no es posible, se recomienda una biopsia de inicio.(4,7)

Las modalidades de tratamiento de pacientes con RMS surgen de numerosos ensayos realizados por

diferentes entidades, entre ellas: El Comité de sarcoma de tejidos blandos del Children's Oncology Group (COG-STSS)(6), Grupo de Estudio de Sarcoma de Tejido Blando Pediátrico Europeo (EpSSG), el Grupo de estudio intergrupar de rhabdomiosarcomas (IRSG) I-IV. (8,9) Los estudios de estas instituciones permitieron identificar factores de pronóstico, desarrollar terapias basadas en el riesgo y mejorar los resultados de los pacientes RMS aumentando la supervivencia a 5 años en un 70%.(1) Sin embargo el pronóstico en los adultos es diferente, la tasa de supervivencia en estadios localizados es del 43% y el metastásico del 5%.(1,10)

Caso clínico

Paciente masculino de 20 años, sin antecedentes patológicos u oncológicos a destacar, consultó por dolor retro-orbitario derecho, proptosis, cefalea intensa, disminución de la visión y fiebre. (Figura 1) La tomografía computarizada (TC) mostró a nivel del espacio conal, tumoración de 38x25mm que comprime y desplaza el músculo recto interno y el nervio óptico. (Figura 2) El hemograma mostró leucocitosis, neutrofilia, y proteína c reactiva elevada. Valorado por oftalmología se planteó absceso infraorbitario, edema de papila e hipertensión ocular; se decide drenaje quirúrgico. En el intraoperatorio se evidencia tumoración retro ocular derecha que se biopsia. La anatomía patológica informó rhabdomiosarcoma alveolar variante sólida. Inmunohistoquímica: marcación positiva para miogenina que apoya al diagnóstico de rhabdomiosarcoma, con un conteo mitótico de 22 mitosis en 10 campos de gran aumento. (Figura 3) Los estudios de estadificación a distancia fueron negativos para metástasis.

Figura 1. Tumoración orbitaria derecha



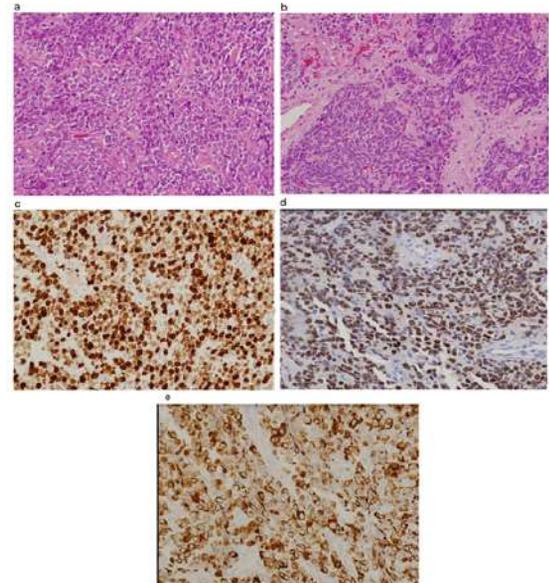
Se realizó exenteración orbitaria derecha, logrando una resección incompleta. La histología destaca secciones tisulares con proliferación celular atípica de crecimiento infiltrante, arquitectura predominantemente sólida en algunos sectores alveolares, compuesta por células de talla media a grande. Se observa insinuación de diferenciación rhabdomioblástica, mide 40x30x30mm, márgenes quirúrgicos comprometidos. Siguiendo la clasificación IRSG, este paciente se clasificó en grupo III de riesgo intermedio por lo que planteó el esquema de quimioterapia vincristina (1,5mg/m²), dactinomomicina, ciclofosfamida (1,200mg /m²) alternado con irinotecan

por 44 semanas, dado que la dactinomomicina no está disponible en Uruguay, se modificó el plan cambiandola por adriamicina (30 mg/m²). Durante el tratamiento presentó toxicidad digestiva y hematológica grado 2.

Figura 2. TC cráneo, lesión de 38x25mm a nivel del espacio conal derecho



Figura 3



- a) y b) Hematoxilina y eosina x10. Proliferación celular monótona laxamente dispuestas.
- b) Inmunohistoquímica para Ki 67 40 x elevado índice de proliferación mayor al 90%.
- d) Inmunohistoquímica para Miogenina 40x. Intensa marcación nuclear confirmando histogénesis muscular estriada.
- e) Inmunohistoquímica para Desmina 40x. Intensa marcación de membrana.

Luego de 2 ciclos, en la semana 5 de tratamiento la resonancia magnética (RM) de macizo facial y cuello mostró aumento de tamaño del remanente tumoral, extensión a hemiseno frontal, contacto con la cara anteroinferior del seno cavernoso ipsilateral, realce y engrosamiento de la duramadre frontal. Ganglios cervicales, yugulocarotídeos y submandibulares aumentados. (Figura 4)

Durante la evolución, agrega sangrado profuso de remanente ocular y cefalea intensa por lo que realiza

radioterapia externa 3D con criterio paliativo hemostático a nivel orbitario, falleciendo luego por complicaciones infecciosas (neumonía intrahospitalaria) y progresión tumoral a nivel del sistema nervioso central (hipertensión endocraneal y meningitis neoplásica).

El familiar del paciente firmó el consentimiento informado por escrito para la publicación de los detalles del caso y las imágenes adjuntas.

Figura 4. RMN cráneo: Aumento del remanente tumoral con extensión a hemiseno frontal, celdillas etmoidales y hemiseno esfenoidal derechos, contacta con la cara anteroinferior del seno cavernoso, realce y engrosamiento de la duramadre frontal



Discusión

El rabdomiosarcoma es un tumor pediátrico orbitario frecuente, en adultos jóvenes como el paciente del caso clínico, es rara su presentación, puede confundirse al médico y retardar el diagnóstico ya que las metástasis, el linfoma, el melanoma ocular y el carcinoma adenoiéctico de glándula lagrimal son las enfermedades más comunes.(3) Cuando se localizan en la órbita, el 50-70% son de subtipo histológico embrionario que es de mejor pronóstico.(11)

Los rabdomiosarcomas orbitarios producen proptosis, como nuestro paciente y ocasionalmente oftalmoplejía, mientras que las lesiones parameninges pueden causar obstrucción nasal, auditiva o sinusal con o sin secreción mucopurulenta o sanguínea.(3,4,12)

El diagnóstico de esta patología es clínico, imagenológico y de confirmación anatomopatológica. La evaluación radiológica inicial debe incluir TC o RMN.

La resonancia magnética se considera el método de elección para ciertas localizaciones como cabeza y cuello, extremidades y tumores pélvicos, se recomienda en el momento del diagnóstico y seguimiento, para la evaluación del tumor primario y su relación con los tejidos circundantes, incluida la evaluación de las estructuras

neurovasculares y las adenopatías locorreionales.(2,13) En los RMS orbitarios es imperiosa una biopsia previo al inicio del tratamiento, hasta la fecha no se ha demostrado el beneficio de la cirugía citoreductora.(14)

Habitualmente en el subtipo alveolar se caracteriza por pequeños rabdomioblastos redondos dispuestos en nidos separados por trabéculas de tejido conectivo y áreas focales de arquitectura alveolar con núcleos hipercromáticos y citoplasma eosinofílico.(15)

En cuanto a la inmunohistoquímica la positividad para desmina y miogenina asociado a un Ki 67 mayor al 90 % le confiere el diagnóstico y la agresividad.(16) (Figura 3)

En este caso no se realizó la determinación del gen quimérico PAX3 / PAX7-FKHR por limitaciones institucionales, el cual es empleado para el diagnóstico molecular y la identificación de subtipos de mal pronóstico, sin embargo hasta el 40% pueden no presentar estos genes de fusión.(16,17)

El manejo apropiado comienza con el establecimiento del diagnóstico patológico correcto, subtipo histológico, sitio primario, extensión de la enfermedad y extensión de resección (grupo IRSG).(9)

El paciente debutó como un T2bN1M0, sitio favorable, Estadio III del IRSG, riesgo intermedio y en los pacientes de este grupo, con ésta histología se han reportado tasas de supervivencia 5 años del 65% con tratamiento combinado.(1,7,9)

Los grupos cooperativos de América del Norte y Europa han definido un tratamiento adaptado al riesgo basado en estos factores; este tratamiento requiere un plan de manejo coordinado que incluye cirugía, quimioterapia, y generalmente radioterapia.

La extirpación quirúrgica de todo el tumor, cuando es posible, debe considerarse solo si no se produce deterioro funcional y estético. Algunos grupos europeos prefieren el enfoque de la biopsia diagnóstica inicial seguida de quimioterapia, empleando la extirpación quirúrgica primaria diferida si no se logra una respuesta completa y postergando la radioterapia hasta que sea necesaria para obtener el control local y preservar el globo ocular.(2)

Las recomendaciones para la radioterapia dependen del sitio de tumor primario, enfermedad residual, presencia de ganglios linfáticos afectados. En algunas localizaciones se usa de tratamiento inicial, en otras tiene utilidad posterior a la cirugía especialmente cuando el tumor mide >5 cm y existen márgenes positivos, ya que en esta situación reduce el riesgo de recaída local (se utilizan generalmente 45-50,4 Gy) y también en la enfermedad avanzada con criterio analgésico, hemostático y citoreducción tumoral.(18,19) Los pacientes con RMS alveolar o sarcoma indiferenciado tienen peores resultados; sin embargo, la supervivencia global mejoran sustancialmente cuando se agrega RT a la poliquimioterapia (IRS-I y IV)(9)

El paciente luego de la exenteración orbitaria presentó un remanente tumoral y dado los factores de mal pronóstico (tamaño, enfermedad residual macroscópica, ki 67 >90%) se inició con el plan de quimioterapia de acuerdo a su estadio y riesgo, con el planteo agregar radioterapia posteriormente; sin embargo presentó una mala tolerancia al esquema de quimioterapia, con toxicidad gastrointestinal y hematológica, a esto se sumó una complicación infecciosa (neumonía), progresión local y encefálica, que le impidieron terminar el enfoque terapéutico establecido y solo realizó radioterapia hemostática paliativa.

La exenteración orbital está reservada para el pequeño número de pacientes con enfermedad localmente persistente o recurrente. La quimioterapia es la opción de tratamiento para todos los pacientes diagnosticados de rhabdomyosarcoma. La intensidad, las variaciones en el plan y la duración de la quimioterapia dependen de a qué Grupo de riesgo pertenecen.(20)

El esquema VAC (vincristina, dactinomicina, ciclofosfamida) es el régimen estándar establecido durante décadas por los estudios del Intergroup rhabdomyosarcoma Study I-IV; Sin embargo el Children's Oncology Group demostró en un estudio piloto que la combinación de VAC alternando con irinotecan también es efectiva, un fase II D9802 reporta la más alta tasa de respuesta con irinotecan que llega hasta el 70%.(21–23) La toxicidad es alta y se ha reportado neutropenia, cistitis hemorrágica, mielosupresión, disfunción hepática/renal y cuando se agrega irinotecan, se suma una alta tasa de diarrea que pueden condicionar el tratamiento y el pronóstico.(20,24)

El rhabdomyosarcoma alveolar orbitario por lo general responde a tratamiento multimodal, sin embargo, teniendo en cuenta todos los factores de riesgo, la mala respuesta al tratamiento y las complicaciones que se presentaron en el paciente; era esperable el mal pronóstico a corto plazo.

Conclusión

El rhabdomyosarcoma alveolar orbitario en adultos es poco frecuente, agresivo, con alto riesgo de diseminación, y mal pronóstico. Puede simular procesos infecciosos orbitarios, como en nuestro paciente, siendo especialmente importante el diagnóstico precoz, el manejo interdisciplinario, el tratamiento precoz y el soporte de las posibles complicaciones, todo lo cual condiciona la evolución de los pacientes con rhabdomyosarcoma.

Agradecimientos

Agradecemos al tutor legal por permitirnos la publicación del caso clínico con el fin de aumentar el conocimiento y describir la evolución de esta enfermedad infrecuente.

Contribución de los autores

Todos los autores participaron en la elaboración del

manuscrito, tanto en exploración tratamiento, toma de imágenes, y búsqueda de referencias.

Conflicto de Interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Fuentes de financiamiento

Para el presente reporte de caso, no se recibió financiamiento ni público, ni privado.

Bibliografía

1. Darwish C, Shim T, Sparks AD, Chillakuru Y, Strum D, Benito DA, et al. Pediatric head and neck rhabdomyosarcoma: An analysis of treatment and survival in the United States (1975–2016). *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2020 Dec;139.
2. Skapek SX, Ferrari A, Gupta AA, Lupo PJ, Butler E, Shipley J, et al. Rhabdomyosarcoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019 Dec 7;5(1).
3. Sanz-Marco E, España E, Alamar A, Pérez-Rojas J, López-Prats MJ, Díaz-Llopis M. Rhabdomyosarcoma alveolar orbitario enmascarado por sinusitis etmoidal en un adulto de 25 años. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2014 May;89(5).
4. Dávila-Camargo A, Samaniego-Novelo FF, Vidal-Muñoz M, Jiménez-López JM, López-Facio E. Abordaje multidisciplinario de un rhabdomyosarcoma embrionario orbitario: a propósito de un caso. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2021 Oct;96(10).
5. Tanaka K, Tsumura H. Eighth edition of the American Joint Committee on Cancer staging system for soft tissue sarcoma of the trunk and extremity: in search of a better staging system. *Annals of Translational Medicine*. 2019 Mar;7(S1).
6. Malempati S, Hawkins DS. Rhabdomyosarcoma: Review of the Children's Oncology Group (COG) soft-tissue Sarcoma committee experience and rationale for current COG studies. *Pediatric Blood & Cancer*. 2012 Jul 15;59(1).
7. Zloto O, Minard-Colin V, Boutroux H, Brisse HJ, Levy C, Kolb F, et al. Second-line therapy in young patients with relapsed or refractory orbital rhabdomyosarcoma. *Acta Ophthalmologica*. 2021 May 24;99(3).
8. Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M, Crist W, Dickman PS, Donaldson SS, et al. The intergroup rhabdomyosarcoma study-II. *Cancer*. 1993 Mar 1;71(5).
9. Donaldson SS, Meza J, Breneman JC, Crist WM, Laurie F, Qualman SJ, et al. Results from the IRS-IV randomized trial of hyperfractionated radiotherapy in children with rhabdomyosarcoma—a report from the IRSG 1 For a complete list of the members of the Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee (formerly Intergroup Rhabdomyosarcoma Group) representing the Children's Oncology Group and the Quality Assurance Review Center, see the Appendix. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2001 Nov;51(3).

10. Bompas E, Campion L, Italiano A, le Cesne A, Chevreau C, Isambert N, et al. Outcome of 449 adult patients with rhabdomyosarcoma: an observational ambispective nationwide study. *Cancer Medicine*. 2018 Aug;7(8).
11. Leiner J, Le Loarer F. The current landscape of rhabdomyosarcomas: an update. *Virchows Archiv*. 2020 Jan 6;476(1).
12. Hicks J, Flaitz C. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. Presented at: American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology, Annual Meeting Essay Section, Chicago, Illinois, May 2001. *Oral Oncology*. 2002 Jul;38(5).
13. Zeng J, Liu L, Li J, Huang Q, Pi L, Jin K. MRI features of different types of sinonasal rhabdomyosarcomas: a series of eleven cases. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2021 Apr 9;
14. Zimbelmann M, Neppert B, Piria R, Babst N, Ponto KA, Grisanti S, et al. Therapie und Versorgung von orbitalen Tumoren. *Der Ophthalmologe*. 2021 Aug 18;
15. Arnold MA, Anderson JR, Gastier-Foster JM, Barr FG, Skapek SX, Hawkins DS, et al. Histology, Fusion Status, and Outcome in Alveolar Rhabdomyosarcoma with Low-Risk Clinical Features: A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatric Blood & Cancer*. 2016 Apr;63(4).
16. Rudzinski ER, Kelsey A, Vokuhl C, Linardic CM, Shipley J, Hettmer S, et al. Pathology of childhood rhabdomyosarcoma: A consensus opinion document from the Children's Oncology Group, European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group, and the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe. *Pediatric Blood & Cancer*. 2021 Mar 11;68(3).
17. Cortes Barrantes P, Jakobiec FA, Dryja TP. A Review of the Role of Cytogenetics in the Diagnosis of Orbital Rhabdomyosarcoma. *Seminars in Ophthalmology*. 2019 May 19;34(4).
18. Rodeberg DA, Wharam MD, Lyden ER, Stoner JA, Brown K, Wolden SL, et al. Delayed primary excision with subsequent modification of radiotherapy dose for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: A report from the Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee. *International Journal of Cancer*. 2015 Jul 1;137(1).
19. Indelicato DJ, Rotondo RL, Mailhot Vega RB, Uezono H, Bradfield S, Agarwal V, et al. 45 GyRBE for group III orbital embryonal rhabdomyosarcoma. *Acta Oncologica*. 2019 Oct 3;58(10).
20. Van Ewijk R, Schoot RA, Sparber-Sauer M, ter Horst SAJ, Jehanno N, Borgwardt L, et al. European guideline for imaging in paediatric and adolescent rhabdomyosarcoma — joint statement by the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group, the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe and the Oncology Task Force of the European Society of Paediatric Radiology. *Pediatric Radiology*. 2021 Sep 17;51(10).
21. Hawkins DS, Anderson JR, Mascarenhas L, McCowage GB, Rodeberg DA, Wolden SL, et al. Vincristine, dactinomycin, cyclophosphamide (VAC) versus VAC/V plus irinotecan (VI) for intermediate-risk rhabdomyosarcoma (IRRMS): A report from the Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee. *Journal of Clinical Oncology*. 2014 May 20;32(15_suppl).
22. Hawkins DS, Chi Y-Y, Anderson JR, Tian J, Arndt CAS, Bomgaars L, et al. Addition of Vincristine and Irinotecan to Vincristine, Dactinomycin, and Cyclophosphamide Does Not Improve Outcome for Intermediate-Risk Rhabdomyosarcoma: A Report From the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 Sep 20;36(27).
23. Pappo AS, Lyden E, Breitfeld P, Donaldson SS, Wiener E, Parham D, et al. Two Consecutive Phase II Window Trials of Irinotecan Alone or in Combination With Vincristine for the Treatment of Metastatic Rhabdomyosarcoma: The Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 Feb 1;25(4).
24. Miyachi M, Tsuchiya K, Hosono A, Ogawa A, Koh K, Kikuta A, et al. Phase II study of vincristine, actinomycin-D, cyclophosphamide and irinotecan for patients with newly diagnosed low-risk subset B rhabdomyosarcoma. *Medicine*. 2019 Dec;98(52).