

บทบาทของรังสีรักษาและเคมีบำบัดใน Rhabdomyosarcoma

นายแพทย์ทัศน์พงศ์ รวยยาว

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา
ภาควิชารังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

Rhabdomyosarcoma คือ มะเร็งที่เกิดจากเซลล์ตัวอ่อนที่จะพัฒนาเป็นเซลล์กล้ามเนื้อลาย พบได้ทุกที่ในร่างกาย โดยแสดงอาการจากก้อนกดอวัยวะต่างๆ เช่น อุจจาระไม่สะดวก ปัสสาวะเป็นเลือด ก้อนโผล่จากช่องคลอด อุดกั้นทางเดินหายใจ กดเบียดเส้นประสาทและสมอง พบมากที่สุด ในเด็กอายุ 2-5 ปี โดยอาจพบร่วมกับความผิดปกติทางพันธุกรรม เช่น Li-Fraumeni syndrome, Neurofibromatosis type 1, Beckwith-Wiedemann syndrome⁽¹⁾

การกระจายโรคพบการลุกลามเฉพาะที่ตามชั้นกล้ามเนื้อและพังผืด กระจายตามระบบน้ำเหลือง (15 %) กระจายตามระบบโลหิตไปยังปอด กระดูก และไขกระดูก (15 %) จึงต้องตรวจวินิจฉัยด้วยภาพทางรังสีต่างๆ รวมถึงการเจาะตรวจไขกระดูกก่อนการรักษา⁽²⁾ รอยโรคในอวัยวะที่ใกล้เคียงหุ้มสมอง (parameningeal sites) สามารถลุกลามไปเยื่อหุ้มสมอง สมอง และน้ำไขสันหลังได้ ต้องเจาะน้ำไขสันหลังตรวจ และถ้าพบเซลล์มะเร็งจะต้องตรวจภาพสะท้อนคลื่นแม่เหล็ก (MRI) บริเวณสมองและไขสันหลัง เพื่อจะได้วางแผนการรักษาได้ครอบคลุมรอยโรค⁽³⁾

เนื่องจากเป็นโรคที่ลุกลามเฉพาะที่และแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น การรักษาด้วยการผ่าตัดอย่างเดียวในสมัยก่อนจึงไม่เพียงพอที่จะควบคุมโรคและยังก่อให้เกิดการสูญเสียอวัยวะต่างๆ ปัจจุบันการรักษานี้เน้นความร่วมมือจากสหสาขาวิชาชีพ ประกอบด้วย ศัลยแพทย์ แพทย์รังสีรักษา กุมารแพทย์หรืออายุรแพทย์โรคมะเร็ง ดังตารางที่ 1

กลุ่มความเสี่ยง

การแบ่งกลุ่มความเสี่ยงเพื่อพิจารณารักษาผู้ป่วยให้เหมาะสมกับความรุนแรงของโรค และลดผลข้างเคียงที่ไม่จำเป็น โดยพิจารณาปัจจัยต่างๆ ประกอบไปด้วย histology, site, stage, group, age⁽⁴⁻⁹⁾ และแบ่งกลุ่มตามงานวิจัย IRS 5⁽¹⁰⁻¹³⁾ ดังตารางที่ 2 และ 3

การผ่าตัด

การรักษาที่สำคัญคือการผ่าตัดรอยโรคออกได้หมด (ขอบเขต 0.5 ซม.⁽²⁾) โดยที่ไม่ทำลายอวัยวะจนเกิดความพิการ แต่บางกรณีจำเป็นต้องผ่าตัดบริเวณกว้างรวมถึงตัดอวัยวะสำคัญซึ่งส่งผลต่อคุณภาพชีวิตผู้ป่วย เช่น orbit exenteration, pelvic exenteration, radical cystoprostatectomy, amputation เป็นต้น ในปัจจุบันรังสีรักษาและเคมีบำบัดมีบทบาทมากขึ้น เช่น เคมีบำบัดลดขนาดรอยโรคแล้วผ่าตัดอีกครั้ง หรือเพิ่มปริมาณรังสี

ตารางที่ 1 : สรุปการรักษาแบบสหสาขา

Low risk	Intermediate risk	High risk
ผ่าตัด ↓ เคมีบำบัด Subgroup A : VA Subgroup B : VAC ↓ รังสีรักษา สัปดาห์ที่ 3 หรือ ผ่าตัด + รังสีรักษา สัปดาห์ที่ 12 ↓ เคมีบำบัดจนครบ 36-48 สัปดาห์	ผ่าตัด ↓ เคมีบำบัด VAC ↓ รังสีรักษา สัปดาห์ที่ 12 หรือ ผ่าตัด + รังสีรักษา สัปดาห์ที่ 12 ↓ เคมีบำบัดจนครบ 36-48 สัปดาห์	ผ่าตัด ↓ เคมีบำบัด IRS 4 : IE then VAC ± IE IRS 5 : VCpt then VAC ± VCpt ↓ รังสีรักษา สัปดาห์ที่ 15 ↓ เคมีบำบัดจนครบ 36-48 สัปดาห์
คำย่อ VA = Vincristine + Actinomycin D VAC = Vincristine + Actinomycin D + Cyclophosphamide IE = Ifosfamide + Etoposide VCpt = Vincristine + Irinotecan		

ตารางที่ 2 : กลุ่มความเสี่ยงตาม IRS 5

Low risk	Intermediate risk	High risk
Embryonal histology (non-metastatic stage)	Alveolar / Undif histology (non-metastatic stage)	Metastatic stage
Subgroup A : orbit stage I stage + group = 2-3 B : stage + group = 4-5		
Exception unresectable + unfavorable site (Intermediate risk)		Exception embryonal + age < 10 years (Intermediate risk)

กรณีที่ผ่าตัดออกได้ไม่หมด ดังเช่นงานวิจัย IRS 1-3⁽⁵⁻⁷⁾ พบว่าการผ่าตัด radical cystoprostatectomy ลดลงจาก 52 % เหลือ 4-15 % ปัจจุบันบทบาทการผ่าตัดมีดังนี้

- Initial surgery กรณีสามารถผ่าตัดออกได้หมดโดยไม่เกิดความพิการ

- Biopsy กรณีไม่สามารถผ่าตัดออกได้หมดในครั้งแรก
- Second-look surgery ภายหลังเคมีบำบัดและ/หรือฉายรังสี
- Lymph node sampling จากงานวิจัยฝั่งอเมริกา แต่ไม่แนะนำจากงานวิจัยฝั่งยุโรป

ตารางที่ 3 : ปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อกลุ่มความเสี่ยง

Factors		Survival
Histology ⁽⁴⁻⁶⁾	Botryoid subtype	5-year OS : 95 %
	Spindle cell subtype	5-year OS : 88 %
	Embryonal	5-year OS : 66 %
	Alveolar	5-year OS : 54 %
	Undifferentiated	5-year OS : 40 %
Site ⁽⁷⁾	Head and neck	
	US : Parameningeal (I-MM-NN-PPP)	5-year OS : 74 %
	FS : Non-parameningeal	5-year OS : 78 %
	Orbit	5-year OS : 95 %
	Genito-urinary system	
	US : Bladder, prostate	5-year OS : 81 %
	FS : Non-bladder/prostate	5-year OS : 89 %
	Others	
	US : Extremities, trunk, retroperitoneum	
	Perineal, anus	
	FS : Hepatobiliary tract	
Stage ⁽⁸⁻⁹⁾	Stage 1 : Favorable sites	3-year FFS : 86 %
	Stage 2 : Unfavorable sites	3-year FFS : 80 %
	Stage 3 : Unfavorable sites และ ขนาด > 5 ซม. / LN positive	3-year FFS : 68 %
	Stage 4 : Metastasis	3-year FFS : 25 %
Group ⁽⁸⁻⁹⁾	Group 1 : Complete resection (ขอบเขต 0.5 ซม.)	3-year FFS : 83 %
	Group 2 : Microscopic residual (2A) หรือ LN positive (2B)	3-year FFS : 86 %
	Group 3 : Gross residual	3-year FFS : 73 %
	Group 4 : Metastasis	3-year FFS : 25 %
Age ⁽⁸⁾	< 10 years	3-year FFS : 90 %
	≥ 10 years	3-year FFS : 63 %

คำย่อ US = Unfavorable sites

FS = Favorable sites

OS = Overall survival

FFS = Failure-free survival

I-MM-NN-PPP = Infratemporal fossa

Middle ear, Mastoid

Nasal cavity, Nasopharynx

Paranasal sinus, Pterygopalatine, Parapharyngeal

- Metastectomy กรณีเหลือรอยโรคเล็กน้อย ภายหลังเคมีบำบัดและฉายรังสี
- Salvage surgery กรณีเหลือรอยโรคหรือโรค กลับเป็นซ้ำภายหลังการรักษา

เคมีบำบัด

เคมีบำบัดในงานวิจัยแรกเริ่ม เช่น งานวิจัย IRS 1-2⁽⁵⁻⁶⁾ พิจารณาชนิดเคมีบำบัดตาม Group ซึ่งเป็นสถานะภายหลังการผ่าตัด โดยไม่ได้คำนึงถึงปัจจัยอื่นๆ ที่บ่งบอกความรุนแรงเกี่ยวกับตัวโรค ส่วนงานวิจัย IRS 3-4⁽⁷⁻⁹⁾ เริ่มนำปัจจัยด้าน Site และ Histology ร่วมพิจารณาด้วย สรุปดังนี้

- Group 1-2 รอยโรคเหลือน้อยบริเวณก้อนมะเร็ง พิจารณาเลือกใช้ Cyclophosphamide ซึ่งเป็น alkylating agent เพื่อลดผลข้างเคียงของเคมีบำบัด เหลือเพียงสูตรยา 2 ตัว คือ Vincristine + Actinomycin D (VA) ซึ่ง

ให้ผลไม่แตกต่างกันกับสูตรยา 3 ตัว คือ Vincristine + Actinomycin D + Cyclophosphamide (VAC)

- Group 3 รอยโรคเหลือมากบริเวณก้อนมะเร็ง พิจารณาเพิ่มยาใหม่เพื่อควบคุมโรคได้มากขึ้น เช่น Doxorubicin (VDC), Ifosfamide (VAI), Etoposide (VIE) แต่พบว่าให้ผลการรักษาไม่ต่างจากสูตรยา 3 ตัวเดิม (VAC)

- Group 4 รอยโรคกระจายไปยังอวัยวะอื่น และผลการรักษาด้วยยาสูตร 3 ตัวเดิม (VAC) ก็ยังให้ผลไม่ดีนัก ทั้งๆที่เพิ่มปริมาณยามากแล้ว จึงพิจารณาเพิ่มยาใหม่ Ifosfamide + Etoposide (IE) ซึ่งได้ผลด้านอัตราการรอดชีวิตดีกว่าและผลข้างเคียงน้อยกว่า Vincristine + Mephalan (VM) โดยให้ยาเป็นเวลา 6-12 สัปดาห์แล้วประเมินผลการตอบสนอง ถ้าตอบสนองจะให้ VAC สลับ IE แต่ถ้าไม่ตอบสนองจะให้เฉพาะ VAC

ตารางที่ 4 : รายละเอียดด้านรังสีรักษา โดยเปรียบเทียบจากงานวิจัย IRS 1-6

	IRS 1 ⁽⁵⁾	IRS 2 ⁽⁶⁾	IRS 3 ⁽⁷⁾	IRS 4 ⁽⁸⁻⁹⁾	IRS 5 ⁽¹⁰⁻¹³⁾	IRS 6 ⁽³⁾
Factors	age, size	age, size, group	age, size, group	group	group	group
Dose (Gy)	40 - 60	40 - 55	41.4 - 50.4	41.4 - 50.4	36 - 50.4	36 - 50.4
Margin	muscle	5 cm	5 cm	2 cm	1.5 - 2 cm	1.5 cm
WBRT if	-	IC, CN, BOS	IC, CSF ⁺	CSF ⁺	CSF ⁺	CSF ⁺
Timing (wk)						
CNS involve	-	-	immediate	immediate	immediate	immediate
Low risk	1	1	2	3	3	13
Int risk	6	6	6	9	12	4
High risk	6	6	6	18.5	15	20

คำย่อ WBRT = Whole brain radiation

IC = Intracranial extension

CN = Cranial nerve involvement

BOS = Base of skull erosion

CSF⁺ = Positive CSF cytology

ปัจจุบันพิจารณาชนิดเคมีบำบัดตามกลุ่มความเสี่ยงซึ่งบ่งบอกความรุนแรงเกี่ยวกับตัวโรคได้ดีกว่าโดยพิจารณาปัจจัยต่างๆ ประกอบไปด้วย histology, site, stage, group, age จากงานวิจัย IRS 5 ซึ่งสรุปสูตรยาเคมีบำบัดและอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรค (failure-free survival; FFS) ดังนี้

- Low risk (subgroup A) : VA
5-year FFS 89 %⁽¹¹⁾
- Low risk (subgroup B) : VAC
5-year FFS 85 %⁽¹¹⁾
- Intermediate risk : เพิ่ม Topotecan (VAC-VTC) 4-year FFS 68 %⁽¹²⁾ แต่พบว่าให้ผลการรักษาไม่ต่างจาก VAC 4-year FFS 73 %⁽¹²⁾
- High risk : เพิ่ม Irinotecan (VCpt 4 weeks then VAC ± VCpt) 2-year FFS 23 %⁽¹³⁾

ระหว่างฉายรังสีพิจารณาให้ concurrent chemoradiation โดยใช้ Vincristine หรือ Vincristine + Cyclophosphamide หลังจากนั้นให้เคมีบำบัดต่อจนครบ 36-48 สัปดาห์ โดยผลข้างเคียงของเคมีบำบัดมีดังนี้

- Vincristine Dental abnormality
- Actinomycin D Hepatotoxicity, recall phenomenon
- Cyclophosphamide Hemorrhagic cystitis, AML, ovarian/testicular failure
- Ifosfamide Hemorrhagic cystitis
- Etoposide AML
- Topotecan Severe diarrhea
- Irinotecan Severe diarrhea

รังสีรักษา

Rhabdomyosarcoma เป็นโรคที่รักษาให้หายขาดได้ อาจพบผลข้างเคียงระยะยาวรวมถึงอุบัติการณ์โรคมะเร็งทุติยภูมิภายหลังได้รับรังสี ดังนั้นจึงมีงานวิจัย SIO P MMT-89 จากยุโรป⁽¹⁴⁻¹⁵⁾ หลีกเลี่ยงการฉายรังสี

แต่พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี 71 % ต่ำกว่างานวิจัย IRS 4 จากอเมริกา⁽⁸⁾ ซึ่งมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี 84 % กรณีผ่าตัดรอยโรคออกได้หมดอาจจะหลีกเลี่ยงการฉายรังสีได้ในกลุ่ม embryonal histology แต่ไม่สามารถเลี่ยงได้ในกลุ่ม alveolar/undifferentiated histology⁽¹⁶⁾ การฉายรังสีในปัจจุบันพิจารณาลดขอบเขตการฉายรังสีลงจากการฉายคลุมกล้ามเนื้อทั้งหมด เหลือขอบเขต 1.5 ซม. รอบก้อนมะเร็ง และลดปริมาณรังสีลงจาก 40-60 Gy เหลือ 36-50.4 Gy (1.8 Gy/F) ดังตารางที่ 4 และ 5

การฉายรังสีทั้งสมองและไขสันหลัง (craniospinal irradiation) จะพิจารณาในกรณีตรวจพบรอยโรคที่ไขสันหลัง การฉายรังสีทั้งสมอง (whole brain irradiation) จะพิจารณาในกรณีที่ตรวจพบเซลล์ในน้ำไขสันหลัง รอยโรคกระจายไปสมอง และรอยโรคกระจายทั่วเยื่อหุ้มสมอง ควรจะพิจารณาฉายรังสีทันที เพื่อการควบคุมโรคที่ดีที่สุด ดังงานวิจัย IRS 2-4⁽¹⁷⁾

- Meningeal impingement อัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ลดลงจาก 33 % เหลือ 18 %
- Intracranial extension อัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ลดลงจาก 37 % เหลือ 16 %
- Base of skull erosion, CN palsy อัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ลดลงจาก 30 % เหลือ 21 %

ยังไม่มีข้อสรุปแน่ชัดสำหรับช่วงเวลาที่เหมาะสมในการฉายรังสีเพื่อควบคุมรอยโรคเฉพาะที่ และเคมีบำบัดเพื่อควบคุมรอยโรคทั่วร่างกาย โดยต้องพิจารณาจากความเสี่ยงที่โรคจะกลับเป็นซ้ำ ดังนี้

- กลุ่มความเสี่ยงต่ำ พิจารณาฉายรังสีภายหลังพ้นตัวจากการผ่าตัดสัปดาห์ที่ 3 ส่วนงานวิจัย IRS 6 ซึ่งเริ่มรวบรวมผู้ป่วยเข้างานวิจัย จะพิจารณาให้เคมีบำบัดก่อนแล้วฉายรังสีสัปดาห์ที่ 13

- กลุ่มความเสี่ยงปานกลาง พิจารณาให้เคมีบำบัดก่อนแล้วฉายรังสีสัปดาห์ที่ 12 (อาจจะผ่าตัดอีกครั้งก่อนฉายรังสี) แต่พบอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่

ตารางที่ 5 : ปริมาณรังสี โดยพิจารณาตาม Group

Dose	Group		Exception
	(Initial surgery)	(Second-look surgery)	
36 Gy	1, 2A	1	embryonal + FS + group 1 : no RT
41.4 Gy	2B	2A, 2B	-
Boost to 50.4 Gy	3	3	orbit + group 3 : 45 Gy

คำย่อ Boost = Boost GTV + 0.5 cm margin

FS = Favorable sites

2.2 % ระหว่างให้เคมีบำบัด โดยที่ผู้ป่วยยังไม่ได้รับการฉายรังสี⁽¹⁸⁾ ซึ่งงานวิจัย IRS 6 จะพิจารณาฉายรังสีเร็วขึ้นในสัปดาห์ที่ 4 ซึ่งต้องรอผลการวิจัยต่อไป

- กลุ่มความเสี่ยงสูง พิจารณาให้เคมีบำบัดก่อนแล้วฉายรังสีบริเวณรอยโรคปฐมภูมิและรอยโรคที่แพร่กระจายในสัปดาห์ที่ 15

ข้อควรพิจารณาในการฉายรังสี

- ฉายรังสีบริเวณรอยโรคปฐมภูมิและรอยโรคที่แพร่กระจาย ให้คลุมรอยโรคก่อนผ่าตัดและให้เคมีบำบัดโดยไม่รวมเนื้อเยื่อข้างเคียงที่โดนก่อนมะเร็งกดเบียดก่อนการรักษา (pushing border)
- ไม่ฉายรังสีป้องกันบริเวณต่อมน้ำเหลือง แม้ว่าโอกาสการกระจายตามระบบน้ำเหลืองสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง paratesticular, bladder, prostate, retro-peritoneum, extremities
- ฉายรังสีคลุมบริเวณต่อมน้ำเหลืองกลุ่มนั้นๆ ถ้าตรวจพบรอยโรคกระจายไปต่อมน้ำเหลืองจากผลชิ้นเนื้อหรือจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์
- ถ้ารอยโรคกระจายหลายตำแหน่งในปอดสามารถฉายรังสีทั้งปอดได้โดยใช้รังสีปริมาณต่ำ 14.4 Gy ใน 9 fraction (1.6 Gy/F)⁽⁹⁾

- การให้ hyperfractionation (59.4 Gy โดยให้ 1.1 Gy วันละ 2 ครั้ง) ไม่มีประโยชน์ที่เหนือกว่า conventional fractionation⁽⁸⁾

- รอยโรคบริเวณกระบอกตาสามารถรักษาแบบสงวนอวัยวะได้โดยเจาะตรวจชิ้นเนื้อ เคมีบำบัด และฉายรังสี โดยไม่ต้องควักลูกตา ถ้ารอยโรคขนาดเล็กไม่จำเป็นต้องฉายรังสีคลุมทั้งกระบอกตา และขณะฉายรังสีให้ผู้ป่วยลืมตาเพื่อลด bolus effect ต่อกระจกตา

- รอยโรคบริเวณ parameningeal ซึ่งจะผ่าตัดออกยาก มีโอกาสลุกลามไปยังเยื่อหุ้มสมอง และมีอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำได้สูง จึงพิจารณาฉายรังสีคลุมเยื่อหุ้มสมองบริเวณใกล้เคียงเท่านั้น โดยไม่จำเป็นต้องฉายรังสีคลุมทั้งสมอง

- รอยโรคบริเวณกระเพาะปัสสาวะและต่อมลูกหมากสามารถรักษาแบบสงวนอวัยวะได้โดยเจาะตรวจชิ้นเนื้อ เคมีบำบัด ผ่าตัดอีกครั้งและฉายรังสี โดยไม่ต้องตัดกระเพาะปัสสาวะทั้ง การฉายรังสีควรฉาย AP/PA เพื่อหลีกเลี่ยงบริเวณ femoral epiphyseal plate

- รอยโรคบริเวณ paratesticular ควรจะผ่าตัดด้วยวิธี inguinal orchidectomy ซึ่งถือว่าเพียงพอในการควบคุมโรคเฉพาะที่ แต่ถ้าผ่าตัดด้วยวิธี transrotal orchidectomy หรือรอยโรคลุกลามถึงอวัยวะข้างเคียง จำเป็นต้องผ่าตัดย้ายลูกอัณฑะก่อนจะฉายรังสีบริเวณอวัยวะข้างเคียง

• รอยโรคบริเวณช่องคลอดส่วนใหญ่จะพบเป็น botryoid subtype ซึ่งมีการพยากรณ์โรคดีมาก ดังนั้น การรักษาก็ให้ความสำคัญกับผลข้างเคียงระยะยาว สามารถรักษาแบบสงวนอวัยวะได้โดยเจาะตรวจชิ้นเนื้อ

ให้เคมีบำบัดนานถึง 28 สัปดาห์ และผ่าตัดช่องคลอด บางส่วนอีกครั้ง ถ้าเหลือรอยโรคจะผ่าตัดย้ายรังไข่ก่อน จะฉายรังสี อาจพิจารณาใส่แร่ร่วมด้วยเพื่อลดผลข้างเคียงต่ออวัยวะรอบข้าง

เอกสารอ้างอิง

1. Friedmann AM, Tarbell NJ, Constone LS. Rhabdomyosarcoma. In: Halperin EC, Constone LS, Tarbell NJ, Kun LE, editors. *Pediatric Radiation Oncology* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 319-46.
2. Breneman JC, Donaldson SS. Rhabdomyosarcoma. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, editors. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 1872-85.
3. Tsuji SY, Chan LW, Haas-Kogan DA. Pediatric (Non-CNS) Tumors. In: Hansen EK, Roach III M, editors. *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology* 2nd ed. New York: Springer; 2010. p. 629-72.
4. Newton WA Jr, Gehan EA, Webber BL, Marsden HB, van Unnik AJ, Hamoudi AB, et al. Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas. Pathologic aspects and proposal for a new classification-an Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer* 1995;76:1073-85.
5. Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, Crist W, Hammond D, Hays DM, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report. *Cancer* 1988;61:209-20.
6. Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M, Crist W, Dickman PS, Donaldson SS, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. *Cancer* 1993;71:1904-22.
7. Crist W, Gehan EA, Ragab AH, Dickman PS, Donaldson SS, Fryer C, et al. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol* 1995;13:610-30.
8. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, Fryer C, Raney RB, Ruymann FB, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol* 2001;19:3091-102.
9. Breitfeld PP, Lyden E, Raney RB, Teot LA, Wharam M, Lobe T, et al. Ifosfamide and etoposide are superior to vincristine and melphalan for pediatric metastatic rhabdomyosarcoma when administered with irradiation and combination chemotherapy: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:225-33.

10. Raney RB, Anderson JR, Barr FG, Donaldson SS, Pappo AS, Qualman SJ, et al. Rhabdomyosarcoma and Undifferentiated Sarcoma in the 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;23:215-20.
11. Raney RB, Walterhouse DO, Meza JL, Andrassy RJ, Breneman JC, Crist WM, et al. Results of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group D9602 Protocol, Using Vincristine and Dactinomycin With or Without Cyclophosphamide and Radiation Therapy, for Newly Diagnosed Patients With Low-Risk Embryonal Rhabdomyosarcoma: A Report From the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2011;29:1312-8.
12. Arndt CA, Stoner JA, Hawkins DS, Rodeberg DA, Hayes-Jordan AA, Paidas CN, 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* 2009;27:5182-8.
13. 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. *J Clin Oncol* 2007;25:362-9.
14. Stevens MC, Rey A, Bouvet N, Ellershaw C, Flamant F, Habrand JL, et al. Treatment of Nonmetastatic Rhabdomyosarcoma in Childhood and Adolescence: Third Study of the International Society of Paediatric Oncology—SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. *J Clin Oncol* 2005;23:2618-28.
15. Donaldson SS, Anderson JR. Rhabdomyosarcoma: Many Similarities, a Few Philosophical Differences. *J Clin Oncol* 2005;23:2586-7.
16. Wolden SL, Anderson JR, Crist WM, Breneman JC, Wharam MD Jr, Wiener ES, et al. Indications for Radiotherapy and Chemotherapy After Complete Resection in Rhabdomyosarcoma: A Report From the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I to III. *J Clin Oncol* 1999;17:3468-75.
17. Michalski JM, Meza J, Breneman JC, Wolden SL, Laurie F, Jodoin M, et al. Influence of radiation therapy parameters on outcome in children treated with radiation therapy for localized parameningeal rhabdomyosarcoma in Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group trials II through IV. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1027-38.
18. Minn AY, Lyden ER, Anderson JR, Million L, Arndt CA, Brown K, et al. Early Treatment Failure in Intermediate-Risk Rhabdomyosarcoma: Results From IRS-IV and D9803-A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2010;28:4228-32.