

報 告

小児横紋筋肉腫

森川 康英¹⁾, 細井 創²⁾, 大浜 和憲³⁾

はじめに

横紋筋肉腫は小児悪性腫瘍の3.5%を占める疾患で、化学療法、外科治療および放射線治療の組み合わせにより転移のない症例では70%以上の5年生存が得られる疾患である¹⁾²⁾³⁾。一方、わが国の1990年までの小児における横紋筋肉腫の5年全生存率は45-48%とこれまでの欧米の成績に比べて15-20%低い成績が報告されていたが、最近の日本小児外科学会悪性腫瘍委員会の追跡調査によれば、1991-1995年登録例の5年生存率は60%までの改善がみられている⁴⁾。横紋筋肉腫は米国 Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) における4次にわたる臨床試験の成績がもっともエビデンスレベルの高い成績として評価されており、標準的治療として用いられている。一方ヨーロッパではSIOPやドイツにおける治療成績が示されているが、症例数、成績ともにIRSに及ばない。わが国では厚生省班会議大平班による多剤併用療法+造血幹細胞移植が進行例を対象として行われたが、これまでのIRSの成績を上回るものではなかった。

殆どの横紋筋肉腫の患者には遺伝的素因や危険因子が認められないが、少数例ではp53遺伝子異変を伴うLi-Fraumeni症候群、神経線維腫症1型、Beckwith-Wiedemann症候群との関連が報告されている。

横紋筋肉腫は術後のGroup分類によりこれまで治療が選択されてきたが、IRSの結果に基づき、

現在では腫瘍の発生部位、組織型、術前の腫瘍サイズおよび術後の残存腫瘍の状態により三つのリスクグループに分類が行われており、このリスク分類にもとづいた治療の有効性が示されている。とくに予後良好部位である眼窩、頭頸部表面、傍精巣、膣、子宮、胆道で胎児型の組織型を有する腫瘍では5年生存率96%以上、同無病生存率で87%以上の成績が示されている³⁾。

本ガイドラインでは過去20年間の文献検索からエビデンスレベルがⅢ以上のものを選択し、同時に米国 Current Cancer Information (CCI) による Physician Data Query (PDQ) と小児がんの標準的教科書である Pizzo PA の “Pediatric Oncology”³⁰⁾ を参照した。

組織分類

横紋筋肉腫は胎児型、ぶどう肉腫型、紡錘形細胞型、胞巣型、多形型という組織型に分類され、これに加えて未分化肉腫として分類される腫瘍も横紋筋肉腫と同様に治療上扱われる。小児横紋筋肉腫の60-70%は胎児型腫瘍であり、頭頸部および泌尿生殖器に好発する。ぶどう肉腫型腫瘍は全体の10%程度を占め、膣、胆道、膀胱および鼻咽頭などの粘膜下に発生することが多い。紡錘形型腫瘍は傍精巣に好発する。これらはいずれも胎児型腫瘍として取り扱われ、治療成績は良好である。胞巣型腫瘍は横紋筋肉腫全体の約20%を占め、四肢、体幹、会陰部、肛門に発生することが多く胎児型腫瘍に比べて予後不良である。多形型腫瘍は小児にはまれで、成人に発生することが多い⁵⁾⁶⁾。

胎児型腫瘍には11番染色体の短腕上の遺伝子の欠失が見られることが多い。胞巣型腫瘍の約

1) 慶應義塾大学小児外科

2) 京都府立医科大学小児科

3) 石川県立中央病院小児外科

55%には13番染色体上のFKHR遺伝子と2番染色体上のPAX3遺伝子の間に転座が認められることがあり、また1番染色体上のPAX7遺伝子との間にも転座が約20%見られる。このPAX7-FKHRキメラ遺伝子の検出例はPAX3-FKHRに比べてより年少児が多く、無病生存率も高い。PAX3-FKHRの発現はコピー数とは無関係に転写レベルで増加しているのに対して、PAX7-FKHRの発現は遺伝子増幅という2次的な遺伝

学的異常を介して増加しているとの報告や、癌遺伝子N-mycの増幅が胞巣型に多くみられるとの報告がある^{7) 8)}。

術前 Stage 分類, 術後 Group 分類およびリスク分類

横紋筋肉腫におけるリスク分類は以下に示す術前の Stage 分類, 術後の Group 分類と組織型によって行われる。

術前ステージ分類 (IRS pre-treatment TNM staging classification) ^{9), 10)}

Stage	原発部位 (Sites)	T	Size	N	M
1	眼窩 頭頸部 (傍髄膜を除く) 泌尿生殖器 (膀胱, 前立腺を除く) 胆道	T1 or T2	a or b	N0 or N1 or Nx	M0
2	膀胱, 前立腺 四肢 傍髄膜 他 (体幹, 後腹膜, 会陰・肛門周囲, 胸腔内, 消化管, 胆道を除く肝臓)	T1 or T2	a	N0 or Nx	M0
3	膀胱, 前立腺 四肢 傍髄膜 他 (体幹, 後腹膜, 会陰・肛門周囲, 胸腔内, 消化管, 胆道を除く肝臓)	T1 or T2	a	N1	M0
			b	N1 or N0 or Nx	M0
4	すべて	T1 or T2	a or b	N0 or N1	M1

原発腫瘍 (T)

T1: 原発部位に限局

T2: 原発部位を越えて進展または周囲組織に癒着

大きさ (Size)

a: 最大径で5 cm 以下

b: 最大径で5 cm を越える

領域リンパ節 (N)

N0: リンパ節転移なし

N1: 領域リンパ節に転移あり (画像または理学所見上)

Nx: 転移の有無は不明 (特に領域リンパ節転移の評価困難な部位)

遠隔転移

M0: なし

M1: あり

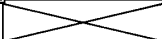
術後グループ分類 (IRS clinical grouping classification, post-surgical) ¹¹⁾¹²⁾

Clinical Group	
I	組織学的に全摘除された限局性腫瘍 a. 原発臓器または筋に限局 b. 原発臓器または筋を越えて（筋膜を越えて）周囲に浸潤 ただし、いずれの場合も領域リンパ節に転移は認めない（頭頸部を除いてサンプリングまたは郭清により組織学的確認を必要とする）
II	肉眼的に全摘除された領域内進展腫瘍 a. 切除断端に顕微鏡的腫瘍遺残あり、ただし領域リンパ節に転移を認めない b. 領域リンパ節に転移を認めるが完全摘除を行った、すなわち最も遠位の廓清リンパ節に転移を認めない c. 領域リンパ節に転移を認め、しかも切除断端に顕微鏡的腫瘍遺残を認めるか最も遠位の廓清リンパ節に転移を認める
III	肉眼的な腫瘍遺残 a. 生検のみ施行 b. 亜全摘除または 50%以上の部分摘除を施行
IV	1. 遠隔転移（肺、肝、骨、骨髄、脳、遠隔筋組織、遠隔リンパ節など）を認める 2. 脳脊髄液、胸水、腹水中に腫瘍細胞が存在 3. 胸膜播種、腹膜（大網）播種をとまう

・初回手術後（化学療法、放射線療法未施行）の病期分類

・初回の術中所見および病理所見により分類され、以後の二期手術の結果には影響されない。

術前ステージと術後グループによるディスク分類 (IRS- V)

1	胎児型											
	Group	I		II			III			IV		
	stage			a	b	c	眼窩		眼窩以外			
				N0	N1	N1	N0	N1				
	1 予後良好部位	Low A			Low B		Low A	Low B				
	2 不良部位						Intermediate					
	3 不良部位	Low B										
	4 遠隔転移										High(>10 歳) Intermediate(<10 歳)(注)	

2	胞巣型／未分化肉腫				
		I	II	III	IV
	1 予後良好部位	Intermediate			
	2 不良部位	Intermediate		Intermediate	
	3 不良部位				
4 遠隔転移				High	

注：わが国の JRSG では胎児型 stage 4 症例は年齢に関わらず高リスク群として分類している。（細井原図）

原発部位による初回局所治療（手術）方針

横紋筋肉腫はその発生部位により初回診断時の局所治療の方針が異なる。部位による詳細な外科治療のガイドラインが IRS では示されているが、本ガイドラインでは抗がん剤適性使用を主体とするため、別途今後「がん診療ガイドライン」に記載することとする。

1) 原則として生検を優先すべき部位

傍髄膜、胸腔内、眼窩、後腹膜・骨盤、子宮・膣・外陰、(四肢)、膀胱・前立腺、胆道

2) 根治切除可能であれば腫瘍摘除を行う部位

頭頸部 (superficial)、傍脊椎、傍精巣、四肢、胸壁、会陰・肛門周囲、腹壁

放射線治療の概略

詳細については今後作成される「横紋筋肉腫がん診療ガイドライン」に別途述べるが、放射線治療は傍髄膜原発例に対する緊急照射を除き、原則として化学療法開始後 12 週あるいは 24 週に予定される根治手術後に化学療法と併用して行われる。一日照射線量は 1.8Gy で腫瘍遺残の状況、リンパ節転移の状況および組織型、術後 Group により 36Gy から 50.4Gy の線量が選択される。

横紋筋肉腫における化学療法の役割と化学療法の選択肢

横紋筋肉腫は外科治療、放射線治療とともに化学療法によって治療されなければならない。化学療法はリスク群に対応した以下の治療が行われる。低リスク群に対する化学療法

低リスク群

定義：

- 1) 予後良好部位に発生した胎児型横紋筋肉腫 (Stage I)
- 2) 予後不良部位の胎児型で完全切除がおこなわれたもの (Group I) あるいは顕微鏡的遺残があるもの (Group II)
- 3) 眼窩原発の Group III

この群に対する標準的化学療法は以下の二つのサブグループに分けられる。また、この群の横紋筋肉腫はすべて胎児型に分類される組織型である。

サブグループ A

- 1) 予後良好部位に発生し、腫瘍の完全切除が行われているか、又は顕微鏡的腫瘍遺残のみでリンパ節転移の無いもの
- 2) 予後不良部位に発生し、腫瘍径 5 cm 以下で完全切除されているもの
- 3) 眼窩原発で肉眼的腫瘍遺残のあるもの

このグループに対する標準的化学療法は VCR と ACT-D による VA 療法である^{1) 2)}。これは VCR と ACT-D 投与を 4 週ごと第 32 週まで (計 8 回; 放射線治療中は ACT-D を除く) 行い、VA が行われない週には VCR 単独投与を行うものである。眼窩原発腫瘍に対する CPA の追加は event free survival rate を向上させるが 5 年生存率には差がないとされている¹⁾。

(エビデンスレベル II, 勧告基準 B)

サブグループ B

- 1) 予後良好部位に発生し、リンパ節転移を有するもの
- 2) 予後良好部位 (眼窩を除く) に発生し、肉眼的腫瘍遺残のあるもの
- 3) 予後不良部位で腫瘍径 5 cm 以下、顕微鏡的腫瘍遺残またはリンパ節転移を有するもの

VCR, ACT-D, CPA の三剤の組み合わせによる VAC 療法が標準治療である。この VAC 療法については肝 VOD (veno-occlusive disease) の発生が年少児で報告されており、3 歳以下の小児では減量を行う³⁾。(エビデンスレベル II, 勧告基準 B)

中間リスク群

定義：

- 1) 予後不良部位に発生した胎児型 Group III の患者
- 2) 発生部位を問わない胞巣型 Group I, II および III の患者
- 3) 10 歳未満の Stage 4 胎児型の患者 (注: STS-COG の分類)

中間リスク群に分類される横紋筋肉腫の 5 年無病生存率は 55 - 80% である。IRS-IV ではこの群に対して VAC, VAI (VCR, ACT-D, ifosphamide),

VIE (VCR, ifoshamide, etoposide) の比較が行われたが、3つの regimen には差が無く、VAC が標準治療として用いられる^{1) 2) 3)}。(エビデンスレベルⅡ, 勧告基準 B) この VAC 療法では、3週毎に VCR, ACT-D, CPA を計 12 回投与し (放射線治療中は ACT-D を除く)、VAC が行われない週には週 1 回 VCR を投与して 43 週で治療を終了する薬剤投与スケジュールとなっている。

VAC 以外の化学療法

Vincristine/doxorubicin/cyclophosphamide と etoposide/ifosfamide の交互投与による成績は 3 年 event free survival が 85%, 3 年全生存割合が 91% と良好な成績が報告されている。しかし症例数が少なくまた VAC との比較試験ではないため、エビデンスレベルとしては IRS-IV において用いられている VAC が高い¹³⁾。(エビデンスレベルⅢ, 勧告基準 B)

SIOP MMT84 による IVA 療法 (ifosfamide, VCR, ACT-D) における 5 年全生存割合は 68%, event free survival が 53% と報告されている。これは非転移症例のすべての Group を対象としており、リスク分類による分析はされていない¹⁴⁾。(エビデンスレベルⅢ, 勧告基準 B)

German soft tissue sarcoma (STS) study, CWS-81 では VCR, ACT-D, CPA, ADM (VACA 療法) 35 週による治療成績が示されており、転移のない症例 (Group I - Ⅲ) では 5 年無病生存率 69% と報告されている¹⁵⁾。(エビデンスレベルⅢ, 勧告基準 B)

高リスク群

定義:

10 歳以上の stage4 胎児型 (注: JRSG では全ての年齢の stage4 胎児型) およびすべての stage4 の胞巣型横紋筋肉腫

この群の治療成績は不良であり、VAC が標準治療であるが今後新たなより有効な化学療法が必要とされている。このうち胎児型で転移が 1ヶ所の場合は他の stage4 症例に比べて生存は 47% 以上とやや良好である。

VAC に先行する “up-front window therapy”

として 12 週の間、以下の三つの regimen による pilot study が行われたが、5 年全生存割合は以下の成績であった^{16) 17)}。(エビデンスレベルⅡ, 勧告基準 B)

IE (ifosfamide/etoposide) 31%

VM (vincristine/melphalan) 22%

ID (ifosfamide/doxorubicin) 34%

このほか、SIOP の Stage4 症例に対するプロトコール CEV (carboplatin, epirubicin を day1, vincristine を day 1 と day 7 に投与) では day21 に評価を行い、overall response rate 53% と報告されているが、生存割合に関する成績は示されていない¹⁸⁾。(エビデンスレベルⅢ, 勧告基準 C)

再発横紋筋肉腫に対する化学療法

stage1 あるいは group I および胎児型腫瘍で局所の限局性再発の場合を除き再発腫瘍の予後は不良である¹⁹⁾。これまでに再発例に対する化学療法として German CESS/CWS REZ91 trial が報告されており、CBDCA/ETP により、腫瘍切除なしで CR または PR が 2 サイクル後に 61%, 5 年 event-free survival は胎児型で 41%, 胞巣型で 25% であったと報告されている²⁰⁾。また CBDCA, ETP, IFM の 3 剤併用療法により 53% の有効率 (CR + PR) が報告されている²¹⁾。(いずれもエビデンスレベルⅢ, 勧告の基準 B)

COG では予後良好な再発患児には、IFM/ETP の代わりに DXR/CPA 併用療法を行い、計測可能病変があり予後不良な場合には VCR と併用する CPT-11 の 2 つの異なる投与スケジュール (1 日 × 5 vs 1 日 × 5 を 2 週間) の無作為試験を行っている。予後不良で計測可能病変があきらかではない患児には、IFM/ETP の代わりに、tirapazamine を加えた DXR/CPA による臨床試験を行っている。このような患児については、今後臨床評価段階にある新薬を考慮する必要がある。VNR²²⁾ および CPT-11²³⁾ はそれぞれ単剤で再発腫瘍に反応性を示している。

再発腫瘍に対する超大量化学療法 + 幹細胞移植もその有効性は示されていない²⁴⁾。(エビデンスレベルⅠ, 勧告の基準 A)

臨床試験中の化学療法

トポイソメラーゼ I 阻害剤

トポカテン, イリノテカンに関する治療成績は現在 IRS Vにおいて評価中であるが, VAC と topotecan の組み合わせにより, 胞巣型で 65% のレスポンスが報告されている。これに対して胎児型における CR + PR の割合は 28% であったことからみて, 本 regimen は特に予後不良な胞巣型の治療に対して有望と考えられている。(エビデンスレベルⅢ, 勧告基準 B - C) (Pappo らの phase II study²⁵⁾) また, 未治療 stage4 症例に対して CPA 投与直後に topotecan を 5 日間投与する治療法の奏効率 (CR + PR) は 47% であったが, 無病生存率と全生存率はこれまでの成績を上回っていない²⁶⁾。(エビデンスレベルⅢ, 勧告の基準 B)

現在 COG は CPT-11 と VCR の組み合わせによる治療を転移のある横紋筋肉腫に対して (10 歳以下 embryonal を除く) 評価中である²⁷⁾。

これまですでに化学療法が行われている症例に対する CPT-11 単独による試験では, 1 時間点滴静注 5 日間 / 週を 2 週間施行して, 強い抗腫瘍効果が報告されている。

末梢血幹細胞移植による超大量化学療法はこれまでいくつかの報告があるが, これまでの VAC による IRS の成績を上回るものは無い²⁸⁾。また, 日本人における対象リスク群を明確とした多剤併用療法 + 幹細胞移植の評価は定まっておらず, 現在高リスク群を対象とした臨床試験が日本横紋筋肉腫研究グループ (JRSG) により開始されている。

文 献

- 1) Crist WM, Gehan EA, Ragab AH, et al. :The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. J Clin Oncol 13 (3):610-630, 1995.
- 2) Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M, et al. :The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study- II . Cancer 71(5):1904-1922, 1993.
- 3) Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al. : Intergroup Rhabdomyosarcoma Study- IV :Results for patients with nonmetastatic disease J Clin Oncol 19(12):3091-3102, 2001.
- 4) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会 : 小児悪性固形腫瘍 5 腫瘍の予後追跡調査結果の報告 V. 横紋筋肉腫 日小外会誌 39(5) : 700-706, 2003.
- 5) Parham DM: Pathologic classification of rhabdomyosarcomas and correlations with molecular studies. Mod Pathol 14(5):506-514, 2001.
- 6) Newton WA Jr, Gehan EA, Webber BL, et al. :Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas. Pathologic aspects and proposal for a new classification--an Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. Cancer 76(6):1073-1085, 1995.
- 7) Edwards RH, Chatten J, Xiong QB, et al. :Detection of gene fusions in rhabdomyosarcomas by reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay of archival samples. Diagn Mol Pathol 6(2):91-97, 1997.
- 8) Sorensen PH, Lynch JC, Qualman SJ, et al. :PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcomas: a report from the children's oncology group. J Clin Oncol 20(11):2672-2679, 2002.
- 9) Crist WM, Garnsey L, Beltangady MS, et al. :Prognosis in children with rhabdomyosarcoma: a report of the intergroup rhabdomyosarcoma studies I and II . Intergroup Rhabdomyosarcoma Committee. J Clin Oncol 8(3):443-452, 1990.
- 10) Crist W, Gehan EA, Ragab AH, et al. :The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. J Clin Oncol 13(3):610-630, 1995.
- 11) Lawrence W Jr, Gehan EA, Hays DM, et al. :Prognostic significance of staging factors of the UICC staging system in childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study(IRS- II). J Clin Oncol 5(1):46-54, 1987.
- 12) Lawrence W Jr, Anderson JR, Gehan EA, et al. :Pretreatment TNM staging of childhood rhabdomyosarcoma: a report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. Children's Cancer Study Group. Pediatric Oncology Group. Cancer 80(6):1165-1170, 1997.
- 13) Arndt C, Tefft M, Gehan E, et al. :A feasibility, toxicity, and early response study of etoposide, ifosfamide, and vincristine for the treatment of children with Rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study(IRS) IV

- pilot study. *J Pediatr Hematol Oncol* 19(2):124-129, 1997.
- 14) Flamant F, Rodary C, Rey A, Praquin MT, Sommelet D, Quintana E, Theobald S, Brunat-Mentigny M, Otten J, Voute PA, Habrand JL, Martelli H, Barrett A, Terrier-Lacombe MJ, Oberlin O. :Treatment of non-metastatic rhabdomyosarcomas in childhood and adolescence. Results of the second study of the International Society of Paediatric Oncology: MMT84. *Eur J Cancer*. 1998 Jun; 34(7):1050-1062.
 - 15) Koscielniak E, Jurgens H, Winkler K, et al. Treatment of soft tissue sarcoma in childhood and adolescence. A report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study. *Cancer* 70(10):2557-2567, 1992.
 - 16) Breitfeld PP, Lyden E, Raney RB, 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* 23(4):225-233, 2001.
 - 17) Sandler E, Lyden E, Ruymann F, et al. :Efficacy of ifosfamide and doxorubicin given as a phase II "window" in children with newly diagnosed metastatic rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *Med Pediatr Oncol* 37(5):442-448, 2001.
 - 18) Frascella E, Pritchard-Jones K, Modak S, Mancini AF, Carli M, Pinkerton CR: Response of previously untreated metastatic rhabdomyosarcoma to combination chemotherapy with carboplatin, epirubicin and vincristine. *Eur J Cancer*. 1996 May; 32A(5):821-825.
 - 19) Pappo AS, Anderson JR, Crist WM, et al. :Survival after relapse in children and adolescents with rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 17(11):3487-3493, 1999.
 - 20) Klingebiel T, Pertl U, Hess CF, et al. :Treatment of children with relapsed soft tissue sarcoma: report of the German CESS/CWS REZ91 trial. *Med Pediatr Oncol* 30(5):269-275, 1998.
 - 21) Cairo MS: The use of ifosfamide, carboplatin, and etoposide in children with solid tumors. *Semin Oncol* 22(3 Suppl 7):23-27, 1995.
 - 22) Casanova M, Ferrari A, Spreafico F, et al. :Vinorelbine in previously treated advanced childhood sarcomas: evidence of activity in rhabdomyosarcoma. *Cancer* 94(12):3263-3268, 2002.
 - 23) Cosetti M, Wexler LH, Calleja E, et al. :Irinotecan for pediatric solid tumors: the Memorial Sloan-Kettering experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 24(2):101-105, 2002.
 - 24) Weigel BJ, Breitfeld PP, Hawkins D, et al. :Role of high-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell rescue in the treatment of metastatic or recurrent rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 23(5):272-276, 2001.
 - 25) Pappo AS, Lyden E, Breneman J, et al. :Up-front window trial of topotecan in previously untreated children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma: an intergroup rhabdomyosarcoma study. *J Clin Oncol* 19(1):213-219, 2001.
 - 26) Walterhouse DO, Lyden ER, Breitfeld PP, et al. :Efficacy of topotecan and cyclophosphamide given in a phase II window trial in children with newly diagnosed metastatic rhabdomyosarcoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 22(8):1398-1403, 2004.
 - 27) Raney RB, Anderson JR, Barr FG, 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* 23(4):215-220, 2001.
 - 28) Koscielniak E, Klingebiel TH, Peters C, et al. :Do patients with metastatic and recurrent rhabdomyosarcoma benefit from high-dose therapy with hematopoietic rescue? Report of the German/Austrian Pediatric Bone Marrow Transplantation Group. *Bone Marrow Transplant* 19(3):227-231, 1997.
 - 29) Protocol D9602, actinomycin D and vincristine with or without cyclophosphamide and radiation therapy, for newly diagnosed patients with low-risk embryonal/botryoid rhabdomyosarcoma: an IRS-V protocol.

Protocol D9803, Randomized Study of Vincristine, ActinomycinD, and Cyclophosphamide (VAC) versus VAC alternating with Vincristine, Topotecan and Cyclophosphamide for Patients with Intermediate-Risk Rhabdomyosarcoma, Protocol D9802, A Phase II "Up-Front Window Study" of Irinotecan (CPT-11) Combined with Vincristine Followed by Multimodal Multiagent,

Therapy For Selected Children And Adolescents With Newly Diagnosed Stage 4/Clinical Group IV Rhabdomyosarcoma: An IRS- V Study (W. Meyer-H. Hosoi, personal communication)

- 30) Pizzo P. A, Poplack D. G. ed. :Principles and practice of pediatric oncology. Fourth edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2002