

# Orbital rabdomyosarkomlarda tedavi sonuçları: Üç olgu sunumu

The treatment results of orbital rhabdomyosarcoma: three case reports

Aylin Fidan KORCUM,<sup>1</sup> M. Gamze AKSU,<sup>1</sup> Volkan HAZAR,<sup>2</sup> Cenk A. ŞEN,<sup>1</sup> Nina TUNÇEL<sup>1</sup>

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Pediyatrik Onkoloji Bilim Dalı

Rabdomyosarkomlar (RMS) çocukluk çağında en sık görülen yumuşak doku sarkomlarıdır. Rabdomyosarkomların %9-10'u orbital yerleşimlidir. Çocukluk çağı orbital RMS'lerinde multidisipliner tedavi yaklaşımlarıyla sağkalım oranları %85-90'lara yükselmiştir. Bu yazıda orbital rabdomyosarkom tanısıyla kliniğimizde eksternal radyoterapi (RT) uygulanan iki erkek, bir kız hastanın erken tedavi sonuçları değerlendirildi. İki hastaya indüksiyon kemoterapisi (KT) sonrası, bir hastaya ise biyopsi sonrası KT ile eşzamanlı olarak eksternal RT uygulandı. Hastalara 1.6-1.8 Gy/gün fraksiyon dozuyla toplam 41.4-50.4 Gy eksternal RT verildi. RT'den sonra kısa zamanda hastalarda semptomatik ve radyolojik yanıt elde edildi. Eksternal RT lokal hastalık kontrolünün kalıcı sağlanması ve hızlı semptomatik cevap açısından kritik öneme sahiptir. Çocukluk çağı orbital RMS'lerde yaşam kalitesini bozmadan tedavi başarısının sağlanmasında gelişmiş bilgisayarlı planlama sistemleri, üç boyutlu konformal RT, yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) ve proton tedavileri kullanılmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Orbita; rabdomyosarkom.

Rhabdomyosarcoma (RMS) is the most common malignant soft-tissue tumor in childhood. The orbit is the primary site in 9-10% of these tumors. In childhood orbital RMS, the 5-year overall survival rates have increased to the rates of 85- 90% with the use of multidisciplinary approach. In this study, the early results of two males and one female patients treated with ERT in our clinic were evaluated. While two patients received external radiotherapy after induction chemotherapy, the other one received concomitantly. ERT was given to all patients in a fraction size of 1.6-1.8 Gy per day to a total dose of 41.4-50.4 Gy. After ERT, in a short period of time, symptomatic and radiologic response were achieved in all patients. External radiotherapy plays a critical role in maintaining a sustainable long term local control and rapid symptomatic relief. To maintain the successful results without degrading the quality of life in childhood orbital RMS; modern computerized planning systems, 3-D conformal radiotherapy, intensity modulated radiotherapy and proton therapy are being used.

**Key words:** Orbital; rhabdomyosarcoma.

Rabdomyosarkomlar (RMS) mezenkimal dokudan gelişen ve çocukluk çağında en sık görülen yumuşak doku sarkomları olup tüm kanserlerin %3'ünü oluştururlar.<sup>[1]</sup> Görülme sıklığı 2-6 yaş arasında ve adölesan dönemde en fazladır, hastaların çoğunluğu 10 yaş altında tanı alır.<sup>[2]</sup> RMS'nin %9-10'u orbital bölge yerleşimlidir.<sup>[3-5]</sup> Orbital RMS erkeklerde ve ilk dekatta sıklıkla görülür<sup>[6,7]</sup> ve çoğu embriyonel histolojilidir.<sup>[5,8,11]</sup> Beş yıllık %85-90 sağ-

kalım oranları ile orbital yerleşim en iyi prognoza sahip bölgedir.<sup>[5,8,11]</sup> RMS'de tanı anındaki yaş (1-9 yaş), lokalize hastalık, tam rezeksiyon, embriyonel histolojik tip, düşük S fazı izlenen DNA proliferasyonu, genitöüriner primer tümör yerleşimi iyi prognozun göstergesidir.<sup>[8,12-14]</sup> Ancak infantil ve adölesan dönem, uzak metastaz varlığı, alveolar histoloji, primer tümörün ekstremiteler, retroperitoneal bölge ve gövde yerleşimi kötü prognozu gösterir.<sup>[8,12-14]</sup>

Çocuklarda hızla büyüyen tek taraflı ekzoftalmus RMS şüphesini uyandırır. Orbitanın en sık süperior nazal kadranı tutulur. Subkonjonktival veya göz kapağında yerleşen nodül, kapaklarda ödem ve kemozis de karşılaşılabılır. İntrakranial ve paranasal uzanım, komşu kemik destrüksiyonu da görülebilir. Proptozis yapan enflamatuvar ve alerjik hastalıklar, vasküler tümörler, lösemi, Burkitt lenfoma, sino-orbital aspergillozis, orbital psödötümör gibi benign ve malign hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Tanı, klinik ve radyolojik değerlendirmeyi takiben biyopsi ile konur.

Çocukluk çağı RMS'lerde "The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG)" önceleri, cerrahi ve cerrahi sonrası rezidü tümör miktarına göre hastaları dört grupta değerlendirmiştir; ancak IRS-III ve IV protokollerinde ise TNM (tümör-nod-metastaz) sistemi ve primer tümörün yeri de evrelemede kullanılmıştır.<sup>[4,5,12,15-17]</sup> 1970'li yılların başına kadar orbital RMS'ler için cerrahi (enükleasyon ve ekzenterasyon) standart tedavi yaklaşımı olarak kullanılıyordu. Ancak uzak metastazlar ve kısa sağkalım oranları nedeniyle tedavide başarı düşüktü. Eksternal radyoterapi'nin (ERT) ve sistemik kemoterapinin (KT) cerrahiye eklenmesiyle multidisipliner tedavi yaklaşımları gelişmiş ve tedavi başarısı %90'lara ulaşmıştır.<sup>[5,16,18]</sup>

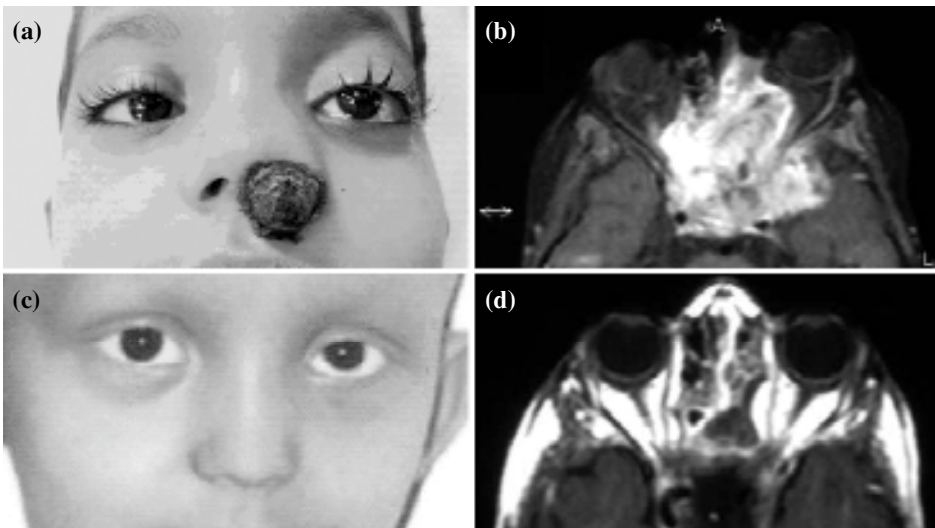
Tedavilerle sağlanan başarıya rağmen uzun dönemde gelişen kemik hipoplazileri, katarakt, gör-

me kayıpları, büyüme hormonu eksiklikleri gibi yapısal ve işlevsel kayıplar ve ikincil kanser gelişimi gibi komplikasyonlar iyi prognostik kriterlere sahip hastalarda önemli sorunlar yaratmıştır.<sup>[10,19,20]</sup> Normal doku yan etkilerini azaltmak için gelişmiş bilgisayarlı planlama sistemleri, üç boyutlu konformal RT, yoğunluk ayarlı RT (IMRT) ve proton tedavileri kullanılmaktadır.<sup>[21,22]</sup> IRS-V protokolünde; bazı düşük riskli hastalarda sadece KT'nin, bazı gruplarda ise standart dozda kullanılan KT şemalarına ek olarak modern teknoloji RT sistemlerinin ve daha düşük RT dozlarının kullanılması planlanmıştır.<sup>[13]</sup>

Bu yazıda, kliniğimizde tedavi edilen orbital RMS'li üç çocuk hastanın klinik özellikleri ve tedavi sonuçları değerlendirildi.

## OLGU SUNUMU

**Olgu 1:** Sol gözünde protrüzyon, göz kapağında tam kapanmama, dışa bakış kısıtlılığı ve burun sol tarafta kitle ve rinoraji şikayetiyle başvuran dört yaşındaki erkek hastanın (Şekil 1a) çekilen orbital bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemelerinde (MRG) (Şekil 1b) orbital kemik duvarını destrükte eden, ekstra-oküler kasları iterek ekzoftalmusa neden olan nazal boşluğu, sol maksillar sinüsü, sellar ve parasellar alanı doldurarak kemik destrüksiyonu yapan sarkomatöz görünümde kitle lezyonu saptandı.



Şekil 1. (a, b) Olgu 1'in tedavi öncesi ile (c, d) tedavi sonrası klinik ve radyolojik görüntüleri.

Burundan dışarı uzanan kitleden alınan biyopsiyle embriyonel tip rabdomyosarkom tanısı alan hastanın sol göz fundus muayenesinde; peripapiller ödem, venlerde dilatasyon ve optik sinir sınırları silik olarak izlendi. Hasta IRS grup III olarak değerlendirildi. Hastanın kitlesinin parameningial uzanımı olması nedeniyle öncelikle ERT ve eş zamanlı VAC (vinkristine, aktinomisin D, siklofosfamid) KT'sine başlandı. ERT öncesi hastanın çoklu BT kesitlerindeki tümör volümü ve riskli organlar işaretlendi. Bilgisayarlı tedavi planlaması yapıldı. Tüm beyine karşılıklı paralel alanlardan; sağlam göz lokalizasyonuna sağ orbitayı koruyan kurşun blok kullanılarak 1.8 Gy/gün fraksiyon dozuyla 23.4 Gy uygulandı. Ardından (primer tümör + 2 cm)'ye üç oblik *wedge*'li alan ve sağ gözü koruyan kişisel bloklar kullanılarak 27 Gy *boost* dozuyla toplam 50.4 Gy ERT uygulandı. ERT sırasında tedavi alanında evre I-II cilt yan etkileri izlendi ve tedaviye ara verilmeden semptomatik tedavi yapıldı. Radyoterapinin yedinci fraksiyonunda rinoraji, proptozis, maksiller ve zigomatik ödemde tam yanıt elde edilirken 25. fraksiyonunda da dışa bakış kısıtlılığında kısmi yanıt görüldü. ERT sonrası birinci ayda çekilen MRG'sinde kitlede tama yakın yanıt izlendi (Şekil 1c, d). RT sonrası üçüncü ayda sol göz fundus muayenesinde papiller ödem ve venöz dilatasyonda gerileme izlendi. Hasta tanı sonrası 10. ayda klinik ve radyolojik tama yakın cevaplı olarak KT'sine devam edilmektedir.

**Olgu 2:** Sağ gözde protrüzyon şikayeti ile başvuran 2.5 yaşında kız hastanın orbital MRG'sinde; sağ göz küresini öne, aşağıya ve hafif laterale iten orbital yerleşimli 3x2x2.5 cm boyutunda kitle lezyonu saptandı. Subtotal kitle eksizyonu ile embriyonel RMS tanısı alan hasta grup III olarak değerlendirildi. Hastaya ameliyat sonrası dönemde 5 kür EVAC kemoterapisi uygulandı. KT sonrası çekilen MRG'de kitlede %50 yanıt alındı. Bu aşamada VAC kemoterapisi ile eşzamanlı ERT yapıldı.

Çoklu BT kesitlerinde tümör volümü ve riskli organlar işaretlendi, bilgisayarlı tedavi planlaması yapıldı. Primer tümör lokalizasyonu + 2 cm'ye 1.6 Gy/gün fraksiyon dozuyla toplam 44.8 Gy RT uygulandı. ERT sırasında tedavi alanında evre I-II

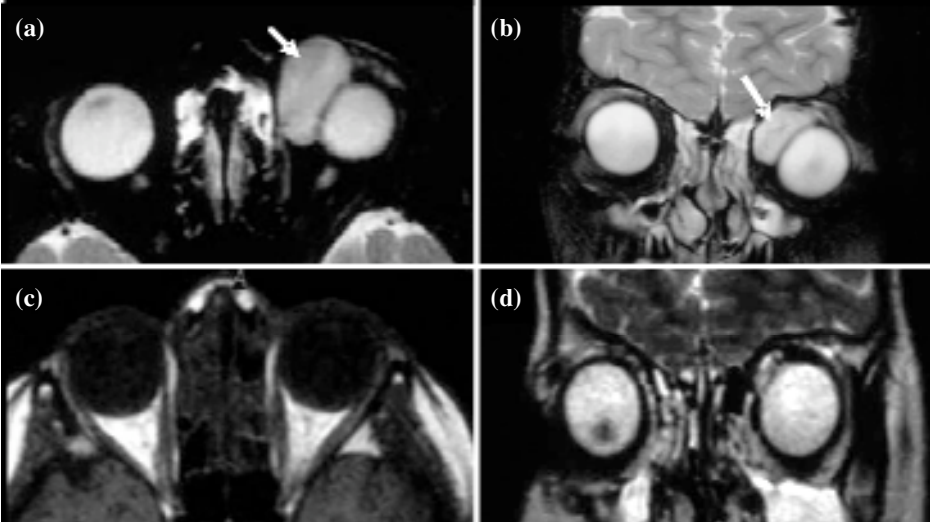
cilt yan etkileri ve konjonktivit izlendi. Tedaviye ara verilmeden semptomatik tedavi yapıldı. ERT sonrası KT'si devam eden hastaya 14. ayda rezidü kitle eksizyonu yapıldı. Hastanın tedavileri tanıdan 28 ay sonrasında tamamlandı. Hasta tanı sonrası 58. ayda klinik semptomsuz ve radyolojik tam yanıtı olarak takip edilmektedir.

**Olgu 3:** Sol subpalpebral kitleyle başvuran yedi yaşında erkek hastanın orbital MR görüntülemesinde; sol orbital üst-iç bölge yerleşimli, göz küresini aşağı ve dışa iten, 2.4x1.7x2 cm boyutunda kitle lezyonu saptandı (Şekil 2a, b). Hasta total eksizyon sonrası embriyonel tip RMS tanısı aldı ve grup II olarak değerlendirildi. Ameliyat sonrası MR görüntülemeye rezidü kitlesel lezyon izlenmedi. Hastaya 4 kür VAC kemoterapisi sonrası eş zamanlı ERT uygulandı. Hastanın çoklu BT kesitlerindeki tümör volümü ve riskli organlar işaretlenerek bilgisayarlı tedavi planlaması yapıldı. Primer tümör yatağı + 2 cm'ye 1.8 Gy/gün fraksiyon dozuyla toplam 41.4 Gy ERT uygulandı. ERT sırasında tedavi alanında evre I-II cilt yan etkileri ve konjonktivit izlendi ve tedaviye ara verilmeden destek tedavi yapıldı. ERT sonrası KT'si devam etmektedir. Hasta RT sonrası 14. ayda klinik ve radyolojik olarak tam yanıtı olarak izlenmektedir (Şekil 2 c, d).

## TARTIŞMA

Çocukluk çağı RMS'leri biyolojik özellikleri, prognostik faktörleri ve tedavi modaliteleri yönünden IRSG (The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group), SIOP (International Society of Pediatric Oncology) Sarkom Grubu, CWS (German Collaborative Soft Tissue Sarcoma Group) ve ICG (Italian Cooperative Soft Tissue Sarcoma Group) gibi uluslararası grupların çalışmaları ile değerlendirilmektedir. Günümüzde RMS'lerin tedavisinde RT, KT ve cerrahi kombine kullanımı ile iyi sonuçlar alınmaktadır.

IRSG çalışmalarında tedavi edilen hastaların %9-10'u orbital RMS tanılıdır.<sup>[4,5,15,16]</sup> Orbital RMS'lerin lenfatik ve hematojen yayılımı nadirdir. Çoğunlukla embriyonel histolojili olmalarından dolayı prognozu oldukça iyidir.<sup>[7]</sup> Çocuklarda gözde görme ve şekil bozukluğu gelişmesi nede-



Şekil 2. (a, b) Olgu 3'ün tedavi öncesi ve (c, d) tedavi sonrası MR görüntüleri.

niyle tanı erken dönemde konmaktadır. Radyolojik BT ve MRG değerlendirmeleri hastalığın yaygınlığının belirlenmesinde yeterlidir. Tanı biyopsi ile konulmaktadır.

Orbital RMS tedavisinde radyoterapinin kullanılmasıyla ekzenterasyondan daha iyi lokal kontrol elde edilirken görme kayıpları da azaltılmıştır.<sup>[23]</sup> IRS-I ve II protokolünde; kemoradyoterapi ile grup II (mikroskobik rezidü veya tam rezeke bölgesel lenf nodu) ve grup III'de (gross rezidü) sırasıyla %85 ve %94 sağkalım sağlanınca orbital RMS için cerrahi standart olmaktan çıkarılmıştır.<sup>[15,24]</sup> Bu çalışmadaki iki hasta grup III, bir hasta da grup II olarak değerlendirildi. Tüm hastalara kemoradyoterapi uygulandı.

1997 yılında IRS protokollerindeki orbital RMS'li hastalar alt grubu değerlendirilmiştir.<sup>[25]</sup> IRS I-IV'teki toplam 264 orbital RMS hastasının %3'ü grup I, %20'si grup II, %74'ü grup III ve %3'ü grup IV'tür. Hastaların %80'i embriyonel histolojilidir. Hastaların 18'i (%7) hastalığa bağlı, 5'i (%2) tedaviye bağlı kaybedilmiştir. Sonuçta orbital RMS'te beş yıllık sağkalım oranı %94 olarak bulunmuştur.<sup>[25]</sup> Avrupa çalışmalarında hastaların %74'üne, IRS çalışmalarında ise %91'ine ERT uygulandığı gözlenmiştir.<sup>[10]</sup> Yapılan analizlerde ERT uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında toplam sağkalım farkının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ancak hastalısız sağkalımın

ışınlanan hastalarda istatistiksel olarak daha iyi olduğu bildirilmiştir.<sup>[10]</sup> Bu çalışmaların yapıldığı dönemde ERT teknikleri günümüzdeki teknolojik olanaklara sahip değildi. Ayrıca ERT yan etkisinden kaçınılarak RT'nin relaps zamanına ertelenmesiyle tedavi başarısı düşmekte, relapsın sosyal ve psikolojik etkileri yanı sıra ekzenterasyon ve daha fazla KT uygulanması ile tedavi maliyeti ve toksisite daha da artmaktadır.

Yapılan bir çalışmada da orbital RMS tedavisinde radyoterapinin tek başına rolü değerlendirilmiştir.<sup>[26]</sup> Yirmi dört orbital RMS'li hastada %12.5 nüks ve %4.2 oranlarında ölüm görülmüştür. Bu sonuçlar da IRS ile kıyaslandığında KT'nin avantajı sorgulanmış ve radyoterapinin iyi prognozlu hastalarda yeterli olabileceği düşünülmüştür.<sup>[26]</sup>

IRS-IV çalışmasında grup III hastalarda tedavi morbiditesini artırmadan lokal kontrolü sağlamak için hiperfraksiyone ERT tedavi şeması (59.4 Gy, 1.1 Gy/2frk/gün), konvansiyonel ERT (50.4 Gy, 1.8 Gy/frk/gün) şeması ile karşılaştırılmıştır.<sup>[27,28]</sup> Sonuçta yan etkilerde azalma olmadığı gibi tedavi başarısı değişmemiştir. Bu nedenle grup III RMS'lerde indüksiyon kemoterapi sonrası veya eşzamanlı konvansiyonel fraksiyon şemalı ERT önerilmiştir.<sup>[28]</sup> Ayrıca yan etkileri azaltmak için iyi prognozlu hastalarda ERT dozunun 40 Gy altına indirilmesiyle tedavi sonuçlarının değişmediği de gösterilmiştir.<sup>[29]</sup> Çalışmamızdaki grup III hastala-

ra 50.4 Gy ve 44.8 Gy, grup II hastaya ise 41.4 Gy ERT günlük tek fraksiyonlarla uygulandı.

Radyoterapi alanına, doza ve tekniğe bağlı olarak normal dokularda akut ve geç dönem yan etkiler görülebilir. Yapılan bir çalışmada IRS-III protokolünde tedavi edilen 94 orbital RMS hastasının geç dönem yan etkileri değerlendirilmiştir.<sup>[20]</sup> Genel sağkalım %96 olan bu çalışmada %86 hastanın gözü korunurken, %70'inde görme bozulmuştur. Sıklıkla katarakt, göz kuruluğu, orbital hipoplazi, keratokonjonktivit, pitozis ve enoftalmi gibi komplikasyonlar görülmüştür. Özellikle küçük yaşlarda ERT yapılan hastalarda ikincil kanser gelişme riski de vardır.<sup>[10,19]</sup> Ne kadar az normal doku ışınlanırsa o kadar az oküler bozukluk ve ikincil kanser riski oluşur. Bu prensiple gelişmiş bilgisayarlı planlama sistemlerinin kullanılması, üç boyutlu konformal RT, yoğunluk ayarlı ERT (IMRT) ve proton tedavilerinin orbital RMS'de kullanılması gündeme gelmiştir.<sup>[21-22]</sup>

Çalışmamızdaki hastaların sadece ikincisinde 58. ay izleminde sağ göz kapağında cerrahiye bağlı deformite meydana geldi ve rekonstrüksiyonu planlandı. Diğer iki hastada erken dönemde olmalarına rağmen yapısal ve fonksiyonel yan etki görülmedi. Tedavileri tamamlanan ve 61. ay takipte olan ikinci olguda radyolojik ve klinik yanıt devam etmektedir. Göz küresinde minimal hipoplazi ve göz kapağındaki cerrahi sonrası gelişen pitozis devam etmektedir. Hastaya rekonstrüksiyon amaçlı ameliyat planlanmaktadır. Olgu 1'de sunulan erkek hasta, tanı sonrası 11. ayında ve halen KT'ye devam etmektedir. Tanıdan sonra 14. ayında olan üçüncü hastanın da KT'sine devam edilmektedir.

Çalışmamızdaki üç hastada tedavilerin başlamasından kısa süre sonra semptomatik yanıt elde edildi. Hastaların tedavi yanıtları ve uzun dönem olası yan etkileri yönünden izlemleri planlandı.

## SONUÇ

Çocukluk çağı orbital RMS'lerinde ERT, KT ve cerrahi tedavi yaklaşımlarının kullanılması ile son 30-40 yıldır lokal kontrol ve sağkalım başarıları sağlanmıştır. Kemo-radyoterapi ile erken dönemde semptomatik ve radyolojik yanıt alınmaktadır. An-

cak yan etkilerden dolayı çocukların bozulan yaşam kaliteleri önemli bir sorundur. Özellikle RT'deki teknolojik gelişmelerle bilgisayarlı planlama sistemlerinin, üç boyutlu RT, IMRT ve proton tedavilerinin kullanımıyla normal doku yan etkileri en aza indirilmeye başlanmıştır. KT'de sağlanacak gelişmelerle daha az yan etkili ve başarıları yüksek tedaviler mümkün olabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Wexler LH, Crist WM, Hilman LJ. Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practices of pediatric oncology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001. p. 939-71.
2. Pizzo P. Rhabdomyosarcoma and the soft tissue sarcoma. In: Levine A, editor. Cancer in the young. New York: Masson; 1982. p. 615-32.
3. Caillaud JM, Gerard-Marchant R, Marsden HB, van Unnik AJ, Rodary C, Rey A, et al. Histopathological classification of childhood rhabdomyosarcoma: a report from the International Society of Pediatric Oncology pathology panel. Med Pediatr Oncol 1989;17(5):391-400.
4. Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M, Crist W, Dickman PS, Donaldson SS, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. Cancer 1993;71(5):1904-22.
5. Crist W, Gehan EA, Ragab AH, Dickman PS, Donaldson SS, Fryer C, et al. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. J Clin Oncol 1995;13(3):610-30.
6. Fiorillo A, Migliorati R, Grimaldi M, Vassallo P, Canale G, Tranfa F, et al. Multidisciplinary treatment of primary orbital rhabdomyosarcoma. A single-institution experience. Cancer 1991;67(3):560-3.
7. Shields JA, Shields CL. Rhabdomyosarcoma: review for the ophthalmologist. Surv Ophthalmol 2003;48(1):39-57.
8. Crist WM, Garnsey L, Beltangady MS, Gehan E, Ruymann F, Webber B, et al. Prognosis in children with rhabdomyosarcoma: a report of the intergroup rhabdomyosarcoma studies I and II. Intergroup Rhabdomyosarcoma Committee. J Clin Oncol 1990;8(3):443-52.
9. Rousseau P, Flamant F, Quintana E, Voute PA, Gentet JC. Primary chemotherapy in rhabdomyosarcomas and other malignant mesenchymal tumors of the orbit: results of the International Society of Pediatric Oncology MMT 84 Study. J Clin Oncol 1994;12(3):516-21.

10. Oberlin O, Rey A, Anderson J, Carli M, Raney RB, Treuner J, et al. Treatment of orbital rhabdomyosarcoma: survival and late effects of treatment--results of an international workshop. *J Clin Oncol* 2001;19(1):197-204.
11. Lawrence W Jr, Gehan EA, Hays DM, Beltangady M, Maurer HM. 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* 1987;5(1):46-54.
12. Rodary C, Gehan EA, Flamant F, Treuner J, Carli M, Auquier A, et al. Prognostic factors in 951 non-metastatic rhabdomyosarcoma in children: a report from the International Rhabdomyosarcoma Workshop. *Med Pediatr Oncol* 1991;19(2):89-95.
13. 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(4):215-20.
14. Punyko JA, Mertens AC, Baker KS, Ness KK, Robison LL, Gurney JG. Long-term survival probabilities for childhood rhabdomyosarcoma. A population-based evaluation. *Cancer* 2005;103(7):1475-83.
15. 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(2):209-20.
16. Baker KS, Anderson JR, Link MP, Grier HE, Qualman SJ, Maurer HM, et al. Benefit of intensified therapy for patients with local or regional embryonal rhabdomyosarcoma: results from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2427-34.
17. Lawrence W Jr, Anderson JR, Gehan EA, Maurer H. Pretreatment TNM staging of childhood rhabdomyosarcoma: a report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *Children's Cancer Study Group. Pediatric Oncology Group. Cancer* 1997;80(6):1165-70.
18. Wharam M, Beltangady M, Hays D, Heyn R, Ragab A, Soule E, et al. Localized orbital rhabdomyosarcoma. An interim report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Committee. *Ophthalmology* 1987;94(3):251-4.
19. Heyn R, Ragab A, Raney RB Jr, Ruymann F, Tefft M, Lawrence W Jr, et al. Late effects of therapy in orbital rhabdomyosarcoma in children. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer* 1986;57(9):1738-43.
20. Raney RB, Anderson JR, Kollath J, Vassilopoulou-Sellin R, Klein MJ, Heyn R, et al. Late effects of therapy in 94 patients with localized rhabdomyosarcoma of the orbit: Report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS)-III, 1984-1991. *Med Pediatr Oncol* 2000;34(6):413-20.
21. Miralbell R, Cella L, Weber D, Lomax A. Optimizing radiotherapy of orbital and paraorbital tumors: intensity-modulated X-ray beams vs. intensity-modulated proton beams. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(4):1111-9.
22. Hug EB, Sweeney RA, Nurre PM, Holloway KC, Slater JD, Munzenrider JE. Proton radiotherapy in management of pediatric base of skull tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(4):1017-24.
23. Cassady JR, Sagerman RH, Tretter P, Ellsworth RM. Radiation therapy for rhabdomyosarcoma. *Radiology* 1968;91(1):116-20.
24. Wharam MD, Hanfelt JJ, Tefft MC, Johnston J, Ensign LG, Breneman J, et al. Radiation therapy for rhabdomyosarcoma: local failure risk for Clinical Group III patients on Intergroup Rhabdomyosarcoma Study II. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(4):797-804.
25. Kodet R, Newton WA Jr, Hamoudi AB, Asmar L, Wharam MD, Maurer HM. Orbital rhabdomyosarcomas and related tumors in childhood: relationship of morphology to prognosis-an Intergroup Rhabdomyosarcoma study. *Med Pediatr Oncol* 1997;29(1):51-60.
26. Notis CM, Abramson DH, Sagerman RH, Ellsworth RM. Orbital rhabdomyosarcoma: treatment or overtreatment. *Ophthalmic Genet* 1995;16(4):159-62.
27. Donaldson SS, Asmar L, Breneman J, Fryer C, Glicksman AS, Laurie F, et al. Hyperfractionated radiation in children with rhabdomyosarcoma-results of an Intergroup Rhabdomyosarcoma Pilot Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(4):903-11.
28. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(3):718-28.
29. Regine WF, Fontanesi J, Kumar P, Ayers D, Bowman LC, Pappo AS, et al. Local tumor control in rhabdomyosarcoma following low-dose irradiation: comparison of group II and select group III patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(3):485-91.