

Я.В. Шпарик

Львовский государственный
онкологический региональный
лечебно-диагностический
центр, Львов, Украина

Львовский государственный
медицинский университет
им. Данила Галицкого, Львов,
Украина

Ключевые слова:

химиотерапия, саркомы
мягких тканей, взрослые.

Саркомы мягких тканей (СМТ) — относительно редкий тип опухолей, для которого характерно значительное анатомическое и гистологическое разнообразие. У взрослых СМТ составляют менее 1%, у детей — 7% всех злокачественных опухолей. Во Львовской области в 1999 г. зарегистрировано 58 случаев СМТ (0,8% от 7072 первичных онкологических больных). Среди заболевших было 2 (3,4%) детей. Предполагается, что в США в 2000 г. СМТ заболеют 8100 человек (около 2 случаев на 100 000 населения), а умрут от этой патологии 4600 [50]. Несколько чаще болеют мужчины. Распределение заболевших по возрасту таково: моложе 40 лет — 20%, 40–60 лет — 28%, старше 60 лет — 52% больных [76].

Определение стадии СМТ зависит от гистологической структуры, степени злокачественности, размеров первичной опухоли, наличия или отсутствия отдаленных метастазов. Хотя до сих пор нет стандартизированной общепринятой системы определения степени злокачественности СМТ, большинство патологов сходятся во мнении, что наиболее важными критериями являются дифференциация и васкуляризация опухоли, наличие некрозов, количество митозов.

Обычно СМТ имеют клинически бессимптомное течение. Рекомендуют проводить биопсию длительно существующей (более 4 нед) опухоли мягких тканей размером более 5 см. В связи с относительно редкой выявляемостью СМТ отсутствуют оптимальные общепринятые стандарты лечения этого заболевания у взрослых. Однако основным методом лечения является хирургическое удаление опухоли (табл. 1).

Химиотерапию (ХТ) — адъювантную и неoadъювантную — применяют как в режиме радикального лечения больного с СМТ, так и в качестве паллиативного метода.

Паллиативная ХТ. При проведении монохимиотерапии распространенных СМТ наиболее активными препаратами являются ифосфамид (табл. 2) и доксорубицин (табл. 3), эффективность которых превышает 20%. По сводным многолетним данным

ХИМИОТЕРАПИЯ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ С САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Резюме. В обзоре рассмотрены общие принципы цитостатического лечения взрослых больных с саркомами мягких тканей. Роль химиотерапии при этом заболевании на протяжении последних лет повышается. Наиболее эффективными цитостатиками являются доксорубицин и ифосфамид, причем у обоих препаратов установлена зависимость эффективности от дозы. Химиотерапию применяют как элемент радикального комбинированного лечения, а также как паллиативный метод при метастатическом процессе. При рабдомиосаркоме химиотерапия эффективна практически при любой стадии заболевания.

ЕОRTC (1742 пациента), 5-летняя выживаемость больных после ХТ доксорубицином составила 8,6% [14]. Что касается активности ифосфамида, то установлено, что этот цитостатик относительно эффективен у 16% больных, которые уже получали паллиативную ХТ доксорубицином [61]. Очень важным как с теоретической, так и с практической

Таблица 1
Клинические подходы к лечению больных с СМТ

| Метод лечения | Гистологическая степень злокачественности | | | |
|---|---|--------|---------|---------|
| | Доброкачественные | Низкая | Средняя | Высокая |
| Операция | + | + | + | + |
| Облучение | - | ± | + | + |
| Химиотерапия | - | - | - | +* |
| 5-летняя выживаемость оперированных больных | 100% | 90% | 80% | 40–50% |

*Химиотерапию применяют при липосаркомах высокой степени злокачественности, злокачественных фиброзных гистиоцитомах, синовиальных саркомах, нейросаркомах и ангиосаркомах.

Таблица 2
Эффективность ХТ ифосфамидом при распространенных формах СМТ

| Источник | Доза ифосфамида и длительность введения (дней) | Количество больных | Общая эффективность (%) |
|----------|--|--------------------|-------------------------|
| [39] | 2,5–4,5 г/м ² в сутки (4 дня) | 20 | 35 |
| [54] | 2,5–3,5 г/м ² в сутки (5 дней) | 11 | 36 |
| [68] | 2,5 г/м ² в сутки (5 дней) | 16 | 31 |
| [33] | 1,25–2,5 г/м ² в сутки (5 дней) | 13 | 38 |
| [30] | 2 г/м ² в сутки (6 дней) | 28 | 39 |
| [63] | 1,8 г/м ² в сутки (5 дней) | 18 | 22 |
| [7] | 2–2,5 г/м ² в сутки (4 дня) | 108 | 23 |
| [88] | 5–8 г/м ² в сутки (1 день) | 40 | 38 |
| [19] | 5 г/м ² в сутки (1 день) | 68 | 18 |
| [57] | 4 г/м ² в сутки (3 дня) | 36 | 33 |
| [12] | 2 г/м ² в сутки (7 дней) | 45 | 17 |
| [72] | 5 г/м ² в сутки (1 день) | 50 | 3 |
| [72] | 3 г/м ² в сутки (3 дня) | 51 | 18 |
| [74] | 3,5 г/м ² в сутки (4 дня) | 38 | 39 |
| [23] | 2 г/м ² в сутки (7 дней) | 48 | 38 |

Таблица 3
Эффективность ХТ доксорубицином при распространенных формах СМТ

| Источник | Доза доксорубицина и периодичность применения | Количество больных | Общая эффективность (%) |
|----------|---|--------------------|-------------------------|
| [16] | 60–90 мг/м ² каждые 3 нед | 130 | 34 |
| [69] | 25–70 мг/м ² каждые 3 нед | 82 | 28 |
| [70] | 60–75 мг/м ² каждые 3 нед | 49 | 31 |
| [83] | 70 мг/м ² каждые 3 нед | 66 | 27 |
| [17] | 70 мг/м ² каждые 3 нед | 93 | 19 |
| [17] | 15 мг/м ² еженедельно | 92 | 16 |
| [32] | 20–25 мг/м ² каждые 3 нед | 15 | 13 |
| [67] | 75 мг/м ² каждые 3 нед | 83 | 25 |

Таблица 5

Варианты комбинации MAID в лечении больных СМТ

| Схема MAID* | Дозы препаратов в мг/м ² , в/в | |
|-------------|---|-----------------|
| | I вариант** | II вариант*** |
| Ифосфамид | 6000 (с 1-го по 3-й день цикла) | 7500 (1-й день) |
| Месна | 10 000 (с 1-го по 4-й день цикла) | 7500 (1-й день) |
| Доксорубин | 60 (с 1-го по 4-й день цикла) | 60 (1-й день) |
| Дакарбазин | 1000 (с 1-го по 4-й день цикла) | 900 (1-й день) |

* Применяют каждые 3 нед.
 ** Приведены суммарные дозы цитостатиков, которые вводят методом непрерывной в/в инфузии.
 *** Цитостатики вводят путем кратковременной в/в инфузии.

активности ифосфамида и доксорубина в различных дозах (планируется охватить не менее 780 больных) [52].

Учитывая, что доксорубин и ифосфамид — наиболее активные цитостатики, клиницисты из многих онкологических центров исследуют эффективность их комбинации в разных дозах при паллиативной ХТ по поводу СМТ (табл. 4). Чаще рекомендуют применять доксорубин в дозе 60–90 мг/м², ифосфамид — в дозе 5–10 г/м² на протяжении 3–5 дней. Эффективность такого лечения составляет 35–65%. Однако при этом довольно высока его общая токсичность. Пока нет единого мнения, повышается ли эффективность комбинированной ХТ при дополнительном использовании дакарбазина. Итальянские онкологи в комбинации с ифосфамидом вместо доксорубина с успехом применяют эпирубинин [42]. На протяжении последних лет активно изучают эффективность комбинации MAID (табл. 5) [25, 31, 38]. Результаты лечения детей с СМТ существенно улучшились после замены комбинации VACA на VAIA (винкристин + доксорубин + циклофосфамид/ифосфамид + актиномицин D) — 5-летняя выживаемость повысилась с 44 до 60% [56].

Если обобщить многочисленные результаты проведения паллиативной ХТ при СМТ, то окажется, что эффективность монотерапии составляет 15–30%, а комбинированной — 20–50%. Однако полная регрессия опухоли наблюдается довольно редко. Кроме того, многие клиницисты отрицают влияние комбинированной ХТ на показатели длительной выживаемости (табл. 6). Установлено, что проведение ХТ после неудачи лечения доксорубином и/или ифосфамидом нецелесообразно. Однако, как указывалось ранее, ифосфамид в высоких дозах эффективен у тех больных, которые перед этим получали ифосфамид или доксорубин в низких дозах.

Адьювантная ХТ. В начале 70-х годов установлена эффективность адьювантной ХТ при раке молочной железы и остеосаркоме. Это стало теоретическим обоснованием для применения этого метода у больных с СМТ, при которых прогрессирование заболевания и смерть после радикального лечения обусловлены в большинстве случаев наличием отдаленных метастазов. В табл. 7 представлены данные рандомизированных исследований адьювантной ХТ при СМТ.

кой точки зрения является подтверждение четкой зависимости эффективности доксорубина и ифосфамида от дозы. Это согласуется с данными отделения химиотерапии нашего онкоцентра: за последние 5 лет проведено лечение 22 больных СМТ. У 3 из них достигнута частичная регрессия опухоли. Эти больные получали доксорубин в дозе не ниже 70 мг/м², а 2 из них — кроме того, ифосфамид в общей дозе не ниже 6 г/м². На дозо-зависимости эффекта основаны проводимые в настоящее время исследования высокодозовой ХТ с пересадкой костного мозга при СМТ [41, 92].

Другие цитостатики являются эффективными менее чем у 20% больных. Среди них дакарбазин (15–20%) [24], циклофосфамид (8%) [19], метотрексат (15–20%) [4, 89], винкристин (12%) [55, 85], цисплатин (10–15%) [22, 44, 90], карбоплатин (12%) [49]. В настоящее время изучается клиническая роль новых цитостатиков — паклитаксела [10, 28], доцетаксела [34, 51], топотекана [21], гемцитабина [3, 66], ралитрикса [15] и т.д. Однако их активность, по предварительным данным, не превышает активность доксорубина и ифосфамида.

На практике монохимиотерапию рекомендуют применять только при паллиативном лечении. Оптимальной дозой доксорубина является 60–90 мг/м² в качестве 48–96-часовых инфузий (в целях снижения риска кардиотоксичности) каждые 3 нед [26]. Ифосфамид более активен при проведении коротких инфузий (от 1 до 4 ч) по сравнению с длительными. В этом случае его эффективность такая же, как доксорубина [8]. Рекомендуемая доза ифосфамида — 8–14 г/м² в течение 4–5 дней. Эффективность ифосфамида в таких дозах приблизительно одинакова в качестве первой и второй (после ХТ доксорубином) линии лечения. Ифосфамид в более высоких дозах эффективен почти у 30% больных, даже при резистентности опухоли к его действию в низких дозах [57]. При сравнении эффективности циклофосфамида и ифосфамида (исследование EORTC) установлено, что эффективность ифосфамида выше [19]. В настоящее время EORTC проводит сравнительное рандомизированное исследование

Таблица 4
 Эффективность ХТ комбинацией доксорубина (или эпирубинина*) и ифосфамида при распространенных формах СМТ

| Источ-ник | Доксорубин (мг/м ²) | Ифосфа-мид (г/м ²) | Количество больных | Эффектив-ность (%) | В том числе пол-ных регрессий (%) |
|-----------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------------|
| [64] | 40 | 5 | 28 | 7 | 1 |
| [64] | 60 | 5 | 22 | 41 | 2 |
| [84] | 50 | 5 | 175 | 35 | 15 |
| [58] | 60 | 5 | 42 | 36 | 3 |
| [94] | 60 | 10 | 44 | 43 | 6 |
| [87] | 75 | 5 | 104 | 45 | 10 |
| [92] | 50 | 5 | 134 | 20 | 4 |
| [92] | 75 | 5 | 128 | 21 | 2 |
| [11] | 60 | 7,5 | 40 | 38 | 15 |
| [60] | 90 | 10 | 31 | 55 | 13 |
| [62] | 50 | 12 | 56 | 31 | - |
| [73] | 110* | 10 | 39 | 59 | 13 |
| [79] | 90* | 12,5 | 46 | 52 | 22 |

Рандомизированные исследования эффективности ХТ при распространенных формах СМТ

| Исследовательская группа | Режим ХТ | Количество больных | Эффективность (%) | Улучшаются ли показатели эффективности лечения? | Улучшаются ли показатели общей выживаемости? |
|--------------------------|---|--------------------|-------------------|---|--|
| ECOG [83] | Доксорубин | 200 | 27 | - | - |
| | Доксорубин/винкристин | | 19 | Нет | Нет |
| | Циклофосфамид/актиномицин D/винкристин | | 11 | Нет | Нет |
| ECOG [17] | Доксорубин (70 мг/м ²) | 275 | 18 | - | - |
| | Доксорубин (45 мг/м ²) | | 16 | Нет | Нет |
| | Доксорубин/дакарбазин | | 30 | Да | Нет |
| ECOG [18] | Доксорубин | 298 | 17 | - | - |
| | Доксорубин/виндесин | | 18 | Нет | Нет |
| ECOG [36] | Доксорубин | 262 | 20 | - | - |
| | Доксорубин/ифосфамид | | 34 | Да | Нет |
| | Доксорубин/митомоцин C/цисплатин | | 32 | Да | Нет |
| SWOG [9] | Доксорубин/дакарбазин | 276 | 33 | - | - |
| | Доксорубин/циклофосфамид/дакарбазин | | 34 | Нет | Нет |
| | Доксорубин/актиномицин D/дакарбазин | | 24 | Нет | Нет |
| EORTC [81] | Доксорубин | 663 | 23 | - | - |
| | Доксорубин/ифосфамид | | 28 | Нет | Нет |
| | Доксорубин/винкристин/циклофосфамид/актиномицин D | | 28 | Нет | Нет |
| ISSG [5] | Доксорубин/дакарбазин | 340 | 17 | - | - |
| | Доксорубин/ифосфамид/дакарбазин/месна | | 32 | Да | Нет |

Исследователи из Бордо, а также из Ортопедического института Rizzoli (Болонья) достигли достоверного улучшения показателей длительной выживаемости после адъювантной ХТ по схеме CyVADIC, доксорубином [45, 78] или комбинацией эпирубина и ифосфамида [43] соответственно. Следует учитывать значительные различия между группами больных в зависимости от локализации и гистологического типа опухоли в каждом исследовании. Кроме того, в большинстве рандомизированных исследований проводили только монотерапию доксорубином в субоптимальных дозах. Публикаций о результатах рандомизированных исследований применения комбинации доксорубина и ифосфамида в оптимальных дозах, а также комбинации MAID недостаточно. Не исключено, что такое лечение было бы более эффективным. В частности, согласно предварительным данным итальянских онкологов, адъювантная ХТ эпирубином (по 60 мг/м² 2 дня подряд) и ифосфамидом (по 1,8 г/м² 5 дней подряд) под защитой колониестимулирующего

фактора (G-CSF по 300 мкг/день) позволила существенно улучшить показатели выживаемости больных после оперативного вмешательства [43].

Несколько групп клиницистов провели метаанализ опубликованных результатов рандомизированных исследований. Так, по данным 11 исследований, которые провели М.М. Zalupski и соавторы [96], длительная выживаемость после адъювантной ХТ СМТ повысилась с 71 до 81% (p = 0,0005), а безрецидивная выживаемость — с 53 до 68% (p = 0,00001) [96]. J.F. Tierney и соавторы [91], которые проанализировали результаты 14 исследований (1546 больных), определили, что адъювантная ХТ способствует повышению показателей 2- и 5-летней выживаемости (p = 0,044 и 0,0002 соответственно).

Еще большее значение имеет анализ данных обследования каждого пациента из упомянутых 14 рандомизированных исследований [82]. Медиана срока наблюдения составила 9,4 года. Оказалось, что применение адъювантной ХТ на основе доксорубина увеличило время до появ-

Таблица 7

Рандомизированные исследования адъювантной ХТ СМТ

| Источник | Режим ХТ | Количество больных | % безрецидивной выживаемости | | | % общей выживаемости | | |
|----------|---|--------------------|------------------------------|----------------------|----------|----------------------|----------------------|----------|
| | | | без адъювантной ХТ | после адъювантной ХТ | p | без адъювантной ХТ | после адъювантной ХТ | p |
| [20] | Доксорубин/циклофосфамид/винкристин/дакарбазин | 468 | 43 | 56 | 0,007 | 56 | 63 | NS |
| [78] | Доксорубин/циклофосфамид/винкристин/дакарбазин | 59 | 16 | 57 | p < 0,01 | 53 | 87 | p < 0,01 |
| [35] | Доксорубин/винкристин/дакарбазин/актиномицин D | 61 | 68 | 65 | NS | 70 | 70 | NS |
| [13] | Доксорубин/циклофосфамид/винкристин/актиномицин D | 43 | 35 | 54 | < 0,05 | 46 | 65 | NS |
| [80] | Доксорубин/циклофосфамид/метотрексат | 31 | 49 | 77 | 0,075 | 58 | 68 | NS |
| [47] | Доксорубин/циклофосфамид/метотрексат | 22 | 47 | 92 | 0,01 | 61 | 82 | NS |
| [48] | Доксорубин/циклофосфамид/метотрексат | 15 | - | - | - | 100 | 47 | 0,06 |
| [29] | Доксорубин/циклофосфамид/метотрексат | 67 | 28 | 54 | < 0,05 | 60 | 54 | NS |
| [43] | Эпирубин/ифосфамид | 104 | 37 | 51 | 0,008 | 54 | 67 | 0,002 |
| [2] | Доксорубин | 181 | 56 | 62 | NS | 65 | 68 | NS |
| [6] | Доксорубин | 181 | 56 | 62 | NS | 65 | 68 | NS |
| [71] | Доксорубин | 156 | 47 | 59 | NS | 52 | 60 | NS |
| [37] | Доксорубин | 119 | 54 | 56 | NS | 74 | 78 | NS |
| [45] | Доксорубин | 77 | 45 | 73 | < 0,05 | 70 | 91 | < 0,05 |
| [59] | Доксорубин | 47 | - | - | NS | - | - | NS |

NS — различия недостоверны.

ления отдаленных метастазов на 10% (с 60 до 70%, $p = 0,0003$), местных рецидивов — на 6% (с 75 до 81%, $p = 0,024$), длительность безрецидивного периода — на 13% (с 45 до 58%, $p = 0,000008$), а безрецидивную выживаемость — на 11% (с 40 до 51%, $p = 0,00008$), что, по мнению авторов, является основой для повышения общей выживаемости. Этот показатель улучшился на 5% [82].

На основании результатов рандомизированных исследований и метаанализа, ведущие клиницисты полагают, что адьювантная ХТ пока не может считаться стандартным методом лечения при локальных формах СМТ. Этот метод лечения можно применять в дальнейшем только у больных с неблагоприятными прогностическими факторами (опухоль больше 5 см, высокая степень инвазии) [76].

Неoadьювантная ХТ. Предоперационная ХТ способна улучшить результаты лечения СМТ путем снижения риска прогрессирования опухоли и элиминации субклинических метастазов. Кроме того, неoadьювантная ХТ может оказывать аддитивное или синергическое действие при проведении передоперационной лучевой терапии и таким образом превращать неоперабельные опухоли в операбельные [27]. Неoadьювантная ХТ является стандартным методом лечения детей с рабдомиосаркомой, остеосаркомой и саркомой Юинга. У взрослых этот подход пока только исследуют.

Несколько исследований в этом направлении проводилось в США начиная с 1974 г. Недавно сообщалось о результатах двух исследований, согласно которым эффективность неoadьювантной ХТ составила 24–27% [75, 77]. Частота послеоперационных осложнений не зависела от проведения неoadьювантной ХТ [65]. Известны результаты единственного пока исследования, в котором с такой целью применяли ифосфамид в комбинации с доксорубицином (а также цисплатином). Эффективность лечения составила 43% [93]. Согласно недавно опубликованным данным скандинавских онкологов, неoadьювантная ХТ улучшает результаты выживаемости больных СМТ [40].

Интересным направлением в лечении СМТ является удаление метастазов в легких [1]. Согласно представленным на конференции ASCO в 1999 г. сводным данным EORTC, у больных с метастазами только в легких эффективность лечения выше, чем у пациентов с метастазами другой локализации, — 31 против 23% [46]. Предполагается, что ХТ (в частности, неoadьювантная) может улучшать результаты лечения больных с метастазами в легких. Этой проблеме посвящены два проводящихся в настоящее время рандомизированных исследования EORTC [52].

Особенности лечения больных с отдельными типами СМТ. Как уже отмечалось, различают СМТ нескольких десятков подтипов в зависимости от гистологической структуры и локализации. В рандомизированных исследованиях эти подти-

пы чаще всего анализируют вместе. Однако многие авторы отмечают особенности лечения при различных типах СМТ. Так, наименее чувствительной к ХТ среди СМТ является, очевидно, *лейомиосаркома* пищеварительного тракта. Другой формой СМТ, резистентной к ХТ, считают *нейрофибросаркому*. Есть данные, что *синовиальная саркома* может быть относительно более чувствительной к ифосфамиду в высоких дозах. В двух различных исследованиях эффективность такого лечения составила почти 100% [36, 53].

Известно, что результаты лечения детей с СМТ существенно лучше. Альвеолярные и эмбриональные *рабдомиосаркомы* являются наиболее часто выявляемыми формами СМТ у детей. До начала активного применения ХТ около 80% больных с рабдомиосаркомой погибали, несмотря на агрессивное местное лечение (операция + облучение). В настоящее время около 70% таких пациентов, в том числе 20–30% с метастатическим процессом полностью излечиваются. Лечение взрослых с рабдомиосаркомой основано на тех же принципах, которые с успехом применяются при лечении детей. В частности, рекомендуют режимы, разработанные Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS-III или IRS-IV) [86].

Роль ХТ при СМТ продолжают активно изучать. Например, на 1 апреля 2000 г. в базе данных Национального института рака США имелась информация о 4 рандомизированных исследованиях при СМТ у взрослых [52]:

EORTC-62931 Адьювантная высокодозовая ХТ (доксорубицин/ифосфамид) при СМТ высокой степени злокачественности

EORTC-62933 Неoadьювантная высокодозовая ХТ (доксорубицин/ифосфамид ± G-CSF) и удаление метастазов в легких по сравнению с только удалением метастазов СМТ

EORTC-62971 Две различные дозы ифосфамида против доксорубицина при распространенных формах СМТ

EORTC-62961 Неoadьювантная ХТ (этопозид/ифосфамид/доксорубицин) в комбинации с местной гипертермией по сравнению с только неoadьювантной ХТ при СМТ высокой степени злокачественности.

Таким образом, наиболее эффективными цитостатиками являются доксорубицин и ифосфамид, причем установлена зависимость эффективности обоих препаратов от дозы. Химиотерапию применяют как элемент радикального комбинированного лечения, а также как паллиативный метод при метастатическом процессе. При рабдомиосаркоме химиотерапия эффективна практически при любой стадии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alvegard TA, Saeter G. The role of pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcoma. Acta Orthop Scand Suppl 1997; 273: 145–7.

2. **Alvegard TA, Sigurdsson H, Mouridsen H, et al.** Adjuvant chemotherapy with doxorubicin in high-grade soft tissue sarcoma: a randomized trial of the Scandinavian Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1989; **7**: 1504–13.

3. **Amodio A, Carpano S, Manfredi C, et al.** Gemcitabine in advanced stage soft tissue sarcoma: a phase II study. *Clin Ter* 1999; **150**: 17–20.

4. **Andrews N, Wilson W.** Phase II study of methotrexate (NSC 740) in solid tumors. *Cancer Chemother Rep* 1967; **51**: 471–4.

5. **Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al.** An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol* 1993; **11**: 1276–85.

6. **Antman K, Ryan L, Borden E, et al.** Pooled result from three randomized adjuvant studies of doxorubicin versus observation in soft tissue sarcoma: 10-year results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; **9**: A1204.

7. **Antman KH, Montella D, Rosenbaum C, Schwen M.** Phase II trial of ifosfamide with mesna in previously treated metastatic sarcoma. *Cancer Treat Rep* 1985; **69**: 499–502.

8. **Antman KH, Ryan L, Elias A, et al.** Response to ifosfamide and mesna: 124 previously treated patients with metastatic or unresectable sarcoma. *J Clin Oncol* 1989; **7**: 126–31.

9. **Baker LH, Frank J, Fine G, et al.** Combination chemotherapy using Adriamycin, DTIC, cyclophosphamide, and actinomycin D for advanced soft tissue sarcomas: A randomized comparative trial. *J Clin Onc* 1987; **5**: 851–61.

10. **Balcerzak SP, Benedetti J, Weiss GR, Natale RB.** A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced soft tissue sarcomas. A Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1995; **76**: 2248–52.

11. **Barista I, Tekuzman G, Yalcin S, et al.** Treatment of advanced soft tissue sarcomas with ifosfamide and doxorubicin combination chemotherapy. *J Surg Oncol* 2000; **73**: 12–6.

12. **Benjamin RS, Legha SS, Patel SR, Nicaise C.** Single-agent ifosfamide studies in sarcomas of soft tissue and bone: the M.D. Anderson experience. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993; **31** (Suppl 2): 174–9.

13. **Benjamin TO, Terjanian TO, Fenoglio CJ, et al.** The importance of combination chemotherapy for adjuvant treatment of high-risk patients with soft-tissue sarcomas of the extremities. In: Salmon SE, ed. *Adjuvant therapy of cancer*. Vol VI. Philadelphia: WB Saunders, 1990: 735–44.

14. **Blay J-Y, Glabbeke M van, Nielsen OS, et al.** Five-year survivors in patients with advanced soft tissue sarcoma treated with doxorubicin: a study on 1742 patients (STBSG). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; **17**: A1973.

15. **Blay JY, Judson I, Rodenhuis S, et al.** Phase II study of raltitrexed («Tomudex») for patients with advanced soft tissue sarcomas refractory to doxorubicin-containing regimens. *Anticancer Drugs* 1999; **10**: 873–7.

16. **Blum RH.** An overview of studies of Adriamycin (NSC-123127) in the United States. *Cancer Chemother Rep* 1975; **6**: 247–51.

17. **Borden EC, Amato D, Enterline HT, et al.** Randomized comparison of Adriamycin regimens for treatment of metastatic soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1987; **5**: 840–50.

18. **Borden EC, Amato DA, Edmonson JH, et al.** Randomized comparison of doxorubicin and vindesine to doxorubicin for patients with metastatic soft-tissue sarcomas. *Cancer* 1990; **66**: 862–7.

19. **Bramwell V, Mouridsen HT, Santoro A, et al.** Cyclophosphamide vs ifosfamide: Final report of a randomized phase II trial in adult soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; **23**: 311–21.

20. **Bramwell V, Rousse J, Steward W, et al.** Adjuvant CYVADIC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma — reduced local recurrence but no improvement in survival: a study of the European Organization for Research and Treatment of

Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1994; **12**: 1137–49.

21. **Bramwell VH, Eisenhauer EA, Blackstein M, et al.** Phase II study of topotecan (NSC 609 699) in patients with recurrent or metastatic soft tissue sarcoma. *Ann Oncol* 1995; **6**: 847–9.

22. **Budd GT, Metch B, Balcerzak SP, et al.** High-dose cisplatin for metastatic soft tissue sarcoma. *Cancer* 1990; **65**: 866–9.

23. **Buesa JM, Lopez-Pousa A, Martin J, et al.** Phase II trial of first-line high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas of the adult: a study of the Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). *Ann Oncol* 1998; **9**: 871–6.

24. **Buesa JM, Mouridsen HT, Oosterom ATV, et al.** High-dose DTIC in advanced soft-tissue sarcomas in the adult. A phase II study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Ann Oncol* 1991; **2**: 307–9.

25. **Bui BN, Chevallier B, Chevreau C, et al.** Efficacy of lenograstim on hematologic tolerance to MAID chemotherapy in patients with advanced soft tissue sarcoma and consequences on treatment dose-intensity. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 2629–36.

26. **Casper ES, Gaynor JJ, Hajdu SI, et al.** A prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy with bolus versus continuous infusion of doxorubicin in patients with high-grade extremity soft tissue sarcoma and an analysis of prognostic factors. *Cancer* 1991; **68**: 1221–9.

27. **Casper ES, Gaynor JJ, Harrison LB, et al.** Preoperative and postoperative adjuvant combination chemotherapy for adults with high grade soft tissue sarcoma. *Cancer* 1994; **73**: 1644–51.

28. **Casper ES, Waltzman RJ, Schwartz GK, et al.** Phase II trial of paclitaxel in patients with soft-tissue sarcoma. *Cancer Invest* 1998; **16**: 442–6.

29. **Chang AE, Kinsella T, Glatstein E, et al.** Adjuvant chemotherapy for patients with high-grade soft-tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1988; **6**: 1491–500.

30. **Chawla SP, Rosen G, Lowenbraun S, et al.** Role of high dose ifosfamide (HDI) in recurrent osteosarcoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; **9**: A310.

31. **Chevreau C, Bui BN, Chevallier B, et al.** Phase I–II trial of intensification of the MAID regimen with support of lenograstim (rHuG-CSF) in patients with advanced soft-tissue sarcoma. *Am J Clin Oncol* 1999; **22**: 267–72.

32. **Cruz AB Jr, Thames EA Jr, Aust JB, et al.** Combination chemotherapy for soft tissue sarcomas: A phase III study. *J Surg Oncol* 1979; **11**: 313–23.

33. **Czownicki Z, Utracka-Hutka B.** Clinical studies with uromitexan—an antidote against urotoxicity of holoxan. Preliminary results. *Nowotwory (Pol)* 1981; **30**: 377–83.

34. **Edmonson JH, Ebbert LP, Nascimento AG, et al.** Phase II study of docetaxel in advanced soft tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol* 1996; **19**: 574–6.

35. **Edmonson JH, Fleming TR, Ivins JC, et al.** Randomized study of systemic chemotherapy following complete excision of nonosseous sarcomas. *J Clin Oncol* 1984; **2**: 1390–6.

36. **Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH, et al.** Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1993; **11**: 1269–75.

37. **Eilber FR, Giuliano AE, Huth JF, Morton DL.** A randomized prospective trial using postoperative adjuvant chemotherapy (adriamycin) in high-grade extremity soft-tissue sarcoma. *Am J Clin Oncol* 1988; **11**: 39–45.

38. **Elias A, Ryan L, Sulkes A, et al.** Response to mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine in 108 patients with metastatic or unresectable sarcoma and no prior chemotherapy. *J Clin Oncol* 1989; **7**: 1208–16.

39. **Elias AD, Eder JP, Shea T, et al.** High dose ifosfamide with mesna uroprotection: A phase I study. *J Clin Oncol* 1990; **8**: 170–8.

40. **Fernberg JO, Wiklund T, Monge O, et al.** Chemotherapy in soft tissue sarcoma. The Scandinavian Sarcoma Group experience. *Acta Orthop Scand Suppl* 1999; **285**: 62–8.

41. Fetscher S, Brugger W, Bertz H, *et al.* High-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation for metastatic gastric leiomyosarcoma. *Bone Marrow Transplant* 1997; **20**: 787–8.
42. Frustaci S, Buonadonna A, Romanini A, *et al.* Increasing dose of continuous infusion ifosfamide and fixed dose of bolus epirubicin in soft tissue sarcomas. A study of the Italian group on rare tumors. *Tumori* 1999; **85**: 229–33.
43. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, *et al.* Maintenance of Efficacy of adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma of the extremities up-date of a randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; **18**: A2108.
44. Gershenson DM, Kavanagh JJ, Copeland LJ, *et al.* Cisplatin therapy for disseminated mixed mesodermal sarcoma of the uterus. *J Clin Oncol* 1987; **5**: 618–21.
45. Gherlinzoni F, Bacci G, Picci P, *et al.* A randomized trial for the treatment of high-grade soft-tissue sarcomas of the extremities: preliminary observations. *J Clin Oncol* 1986; **4**: 552–8.
46. Glabbeke M van, Mouridsen H, Radford J, *et al.* Response to anthracycline based chemotherapy and overall survival in patients with lung metastases from soft tissue sarcoma: a retrospective study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; **18**: A2093.
47. Glenn J, Kinsella T, Glatstein E, *et al.* A randomized, prospective trial of adjuvant chemotherapy in adults with soft tissue sarcomas of the head and neck, breast, and trunk. *Cancer* 1985; **55**: 1206–14.
48. Glenn J, Sindelar WF, Kinsella T, *et al.* Results of multimodality therapy of resectable soft-tissue sarcomas of the retroperitoneum. *Surgery* 1985; **97**: 316–5.
49. Goldstein D, Chevart B, Trump DL, *et al.* Phase II trial of carboplatin in soft-tissue sarcoma. *Am J Clin Oncol* 1990; **13**: 420–3.
50. Greenlee RT, Taylor M, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistic, 2000. *Ca J Clin* 2000; **50**: 7–33.
51. Hoesel van QG, Verweij J, Catimel G, *et al.* Phase II study with docetaxel (Taxotere) in advanced soft tissue sarcomas of the adult. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Ann Oncol* 1994; **5**: 539–42.
52. <http://cancer.net.nci.nih.gov>
53. Kampe CE, Rosen G, Eilber F, *et al.* Synovial sarcoma. A study of intensive chemotherapy in 14 patients with localized disease. *Cancer* 1993; **72**: 2161–9.
54. Klein HO, Wickramanayake PD, Coerper CL, *et al.* High-dose ifosfamide and mesna as continuous infusion over five days—a phase I/II trial. *Cancer Treat Rev* 1983; **10** (Suppl A): 167–73.
55. Korbitz BC, Davis HL Jr, Ramirez G, *et al.* Low doses of vincristine (NSC-67574) for malignant disease. *Cancer Chemother Rep* 1969; **53**: 249–54.
56. 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* 1999; **17**: 3706–19.
57. Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, *et al.* High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 1600–8.
58. Lerner H, Amato D, Stevens C, *et al.* Leiomyosarcoma: The Eastern Cooperative Oncology Group experience with 222 patients. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1983; **24**: A561.
59. Lerner HJ, Amato DA, Savlov ED, *et al.* Eastern Cooperative Oncology Group: a comparison of adjuvant doxorubicin and observation for patients with localized soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1987; **5**: 613–7.
60. Leyvraz S, Bacchi M, Cerny T, *et al.* Phase I multicenter study of combined high-dose ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced sarcomas. Swiss Group for Clinical Research (SAKK). *Ann Oncol* 1998; **9**: 877–84.
61. Lopez M, Carpano S, Amodio A, *et al.* Single-agent ifosfamide in the treatment of anthracycline-refractory adult sarcomas. *Clin Ter* 1998; **149**: 331–3.
62. Lopez-Pousa A, Buesa JM, Montalar J, *et al.* Phase II trial of doxorubicin and high-dose ifosfamide in advanced previously untreated soft tissue sarcoma patients. A study of the Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; **18**: A2101.
63. Magrath I, Sandlund J, Raynor A, *et al.* A phase II study of ifosfamide in the treatment of recurrent sarcomas in young people. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; **18** (Suppl 2): 25–8.
64. Mansi JL, Fisher C, Wiltshaw E, *et al.* A phase I–II study of ifosfamide in combination with Adriamycin in the treatment of adult soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; **24**: 1439–43.
65. Meric F, Milas M, Hunt K, *et al.* Impact of neoadjuvant chemotherapy on postoperative morbidity in sarcomas. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; **18**: A2109.
66. Merimsky O, Meller I, Flusser G, *et al.* Gemcitabine in soft tissue or bone sarcoma resistant to standard chemotherapy: a phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; **45**: 177–81.
67. Mouridsen HT, Bastholt L, Somers R, *et al.* Adriamycin versus epirubicin in advanced soft tissue sarcomas. A randomized phase II/phase III study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; **23**: 1477–83.
68. Niederle N, Scheulen ME, Cremer M, *et al.* Ifosfamide in combination chemotherapy for sarcomas and testicular carcinomas. *Cancer Treat Rev* 1983; **10** (Suppl A): 129–35.
69. O'Bryan RM, Baker LH, Gottlieb JE, *et al.* Dose response evaluation of Adriamycin in human neoplasia. *Cancer* 1977; **39**: 1940–8.
70. O'Bryan RM, Luce JK, Talley RW, *et al.* Phase II evaluation of Adriamycin in human neoplasia. *Cancer* 1973; **32**: 1–8.
71. Omura GA, Major FJ, Blessing JA, *et al.* A randomized clinical trial of adjuvant Adriamycin in uterine sarcomas: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985; **3**: 1240–5.
72. Oosterom van AT, Krzymienlecki K, Nielsen OS, *et al.* Randomized Phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma (STBS) group comparing two different ifosfamide regimens in chemotherapy untreated advanced soft tissue sarcoma patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; **16**: A1787.
73. Palumbo R, Neumaier C, Cosso M, *et al.* Dose-intensive first-line chemotherapy with epirubicin and continuous infusion ifosfamide in adult patients with advanced soft tissue sarcomas: a phase II study. *Eur J Cancer* 1999; **35**: 66–72.
74. Palumbo R, Palmeri S, Antimi M, *et al.* Phase II study of continuous-infusion high-dose ifosfamide in advanced and/or metastatic pretreated soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 1997; **8**: 1159–62.
75. Pezzi CM, Pollock RE. Preoperative chemotherapy for soft tissue sarcoma of the extremities. *Arm Surg* 1990; **211**: 476–481.
76. Pisters PW, Fein DA, Somlo G. Soft tissue sarcomas. In *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. Editors R Pazdur, LR Coia, WJ Hoskins, LD Wagman. Huntington, NY: PRR, 1997: 508–24.
77. Pisters PW, Patel SR, Harrison LB, *et al.* Preoperative chemotherapy for stage IIIB extremity soft tissue sarcoma: long term results from a single institution. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 3481–7.
78. Ravaud A, Bui NB, Coindre JM, *et al.* Adjuvant chemotherapy with CYVADIC in high risk soft tissue sarcoma: A randomized prospective trial. In: Salmon SE, ed. *Adjuvant therapy of cancer*. Vol 6. Philadelphia: WB Saunders, 1990: 556–66.
79. Reichardt P, Tilgner J, Hohenberger P, Dorken B. Dose-intensive chemotherapy with ifosfamide, epirubicin, and filgrastim for adult patients with metastatic or locally advanced soft tissue sarcoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 1438–43.
80. Rosenberg SA, Glatstein E, Chang AE. The role of adjuvant chemotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas:

review of National Cancer Institute studies. Monogr Ser Eur Org Res Treat Cancer 1986; **16**: 201–13.

81. **Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, et al.** Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. J Clin Oncol 1995; **13**: 1537–45.

82. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Lancet 1997; **350** (9092): 1647–54.

83. **Schoenfeld D, Rosenbaum C, Horton J, et al.** A comparison of Adriamycin versus vincristine and Adriamycin and cyclophosphamide for advanced sarcoma. Cancer 1982; **50**: 2757–62.

84. **Schutte J, Mouridsen HT, Stewart W, et al.** Ifosfamide plus doxorubicin in previously untreated patients with advanced soft tissue sarcoma. The EORTC soft tissue and bone sarcoma group. Eur J Cancer 1990; **26**: 558–61.

85. **Selawry OS, Holland JF, Wolman IJ.** Effect of vincristine (NSC-67574) on malignant solid tumors in children. Cancer Chemother Rep 1968; **52**: 497–9.

86. **Singer S, Rubin B, Fletcher CDM, et al.** Rhabdomyosarcoma in adults: size, location, and response to chemotherapy predicts survival. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; **18**: A2106.

87. **Steward WP, Verweij J, Somers R, et al.** Doxorubicin plus ifosfamide with rhGM-CSF in the treatment of advanced adult soft-tissue sarcomas: preliminary results of a phase II study from the EORTC Soft-Tissue and Bone Sarcoma Group. J Cancer Res Clin Oncol 1991; **117** (Suppl 4): 193–7.

88. **Stuart-Harris R, Harper PG, Kaye SB, Wiltshaw E.** High-dose ifosfamide by infusion with mesna in advanced soft tissue sarcoma. Cancer Treat Rev 1983; **10** (Suppl A): 163–4.

89. **Subramanian S, Wiltshaw E.** Chemotherapy of sarcoma — a comparison of three regimes. Lancet 1978; (1): 683–6.

90. **Thigpen JT, Blessing JA, Wilbanks GD.** Cisplatin as second-line chemotherapy in the treatment of advanced or recurrent leiomyosarcoma of the uterus. Am J Clin Oncol 1986; **9**: 18–20.

91. **Tierney JF, Mosseri V, Stewart LA, et al.** Adjuvant chemotherapy for soft-tissue sarcoma: review and meta-analysis of the published results of randomised clinical trials. Br J Cancer 1995; **72**: 469–75.

92. **Tursz T, Verweij J, Judson I, et al.** Is high-dose chemotherapy of interest in advanced soft tissue sarcomas? An EORTC randomized Phase III trial. Proc Am Soc Clin Oncol 1996; **15**: A973.

93. **Villanova G, Delord JP, Bonvalot S, et al.** Phase II trial of intensive induction chemotherapy (API-AI) in adult patients with advanced soft tissue sarcoma. Proc Am Soc Clin Oncol 1998; **17**: A1970.

94. **Weh HJ, Zugel M, Wingberg D, et al.** Chemotherapy of metastatic soft tissue sarcoma with a combination of Adriamycin and DTIC or Adriamycin and ifosfamide. Onkologie 1990; **13**: 448–52.

95. **Zalupski M, Metch B, Balcerzak S, et al.** Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus versus infusion in patients with soft-tissue sarcomas: A Southwest Oncology Group study. J Nat Cancer Inst 1991; **83**: 926–32.

96. **Zalupski M, Ryan J, Hussein M, Baker L.** Defining the role of adjuvant chemotherapy for patients with soft tissue sarcomas of the extremities. Adjuvant Therapy of Cancer VII. Philadelphia, Lippincott.

CHEMOTHERAPY OF SOFT TISSUE SARCOMAS IN ADULTS

Ya. V. Shparyk

Summary. *Chemotherapy has an increasing role in the therapy of soft tissue sarcomas. Meanwhile, chemotherapy of these tumors is frequently considered in general without taking into account the peculiar clinical features of various subtypes. Doxorubicin and ifosfamide are the most active drugs in the treatment of soft tissue sarcomas. Chemotherapy could be used both for radical and for palliative treatment. For rhabdomyosarcoma, chemotherapy is effective in all the stages of such disease.*

Key Words: *chemotherapy, soft tissue sarcoma, adults.*