

IFOSFAMID A DOXORUBICIN V LÉČBĚ LOKÁLNĚ POKROČILÝCH ČI METASTATICKÝCH SARKOMŮ MĚKKÝCH TKÁNÍ (SMT)

IFOSFAMIDE AND DOXORUBICIN IN THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC SOFT TISSUE SARCOMA.

PRAUSOVÁ J., KUBÁČKOVÁ K., NOVOTNÝ J., LINKE Z., KUBALA E., KODET R., PIPKOVÁ R.

RADIOTERAPEUTICKO- ONKOLOGICKÉ ODD., FAKULTNÍ NEMOCNICE V MOTOLE, PRAHA
ÚSTAV PATOLOGIE A MOLEKULÁRNÍ MEDICINY 2. LÉKAŘSKÉ FAKULTY, FAKULTNÍ NEMOCNICE
V MOTOLE, PRAHA
KLINIKA ZOBRAZOVACÍCH METOD 2. LÉKAŘSKÉ FAKULTY, FAKULTNÍ NEMOCNICE V MOTOLE, PRAHA

Souhr: Sarkomy měkkých tkání jsou heterogenní skupinou vzácných nádorů, představující 1 % všech dospělých malignit. Doxorubicin a ifosfamid jsou jediná účinná cytostatika dosahující léčebné odpovědi mezi 20-30 % u lokálně pokročilých či metastatických SMT. Na našem pracovišti jsme kombinací doxorubicinu v dávce 75mg/m² a ifosfamidu v dávce 5g/m² podaných v jednom dni s uroprotektivem mesnou léčily 20 nemocných s lokálně pokročilým či metastazujícími sarkomy měkkých tkání. Nejčastěji se vyskytujícím histologickým typem byl maligní fibrózní histiocytom a leiomyosarkom. V našem souboru dominovalo retroperitoneum jako primární lokalizace SMT, plíce byly nejčastějším místem sekundárního postižení. Medián věku byl 40, v souboru bylo 11 žen a 9 mužů. Nejčastějším nežádoucím účinkem léčby byla myelotoxicitata stupně 3a 4, která se vyskytla u všech nemocných. Febrilní neutropenie byla zaznamenána jen u 5 pacientů. Dva nemocní (10%) dosáhli kompletní remise onemocnění, u 5 (25%) byla zaznamenána parciální léčebná odpověď, ke stabilizaci onemocnění došlo u 6 nemocných (30%) a na léčbě progredovalo 7 (35%) nemocných. Medián dožítosti byl 10 měsíců, ve dvou letech po léčbě přeživalo 40% nemocných. Kombinace doxorubicinu s ifosfamidem, dvou nejefektivnějších cytostatik, je možnou léčbou pro vybranou skupinu nemocných , převážně mladých , v celkově dobrém stavu.

Klíčová slova: sarkomy měkkých tkání, paliativní léčba, chemoterapie, doxorubicin, ifosfamid

Summary: Soft tissue sarcoma are a heterogenous group of malignancy, which represents about 1% of all malignancy. Doxorubicine and ifosfamide represents the most active drugs for the treatment of advanced or metastatic disease, which achieve response rates about 20-30 %. We treated 20 patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma with the combination of doxorubicin 75mg/m² and ifosfamide 5g/m² with the uroprotective mesna applied on day one every 3 weeks. Malignant fibrous histiocytoma and leiomyosarcoma were the most often seen histiological types of STS, and the lung the predominant side of metastatic disaese. The median age was 40 years, the number of males were 9 and females 11. Myelotoxicity grade 3 and 4 was observed in all patients. 5 patients experienced febrile neutropenia. Two patients (10%) achieved complete response, 5 (25%) partial response and 7 (35%) patients progressed on the treatment. Median time to progression was 10 months, in two years follow- up still 40% of patients were alive. We conclude that the combination of doxorubicin and ifosfamide in selected young patients is an acceptable treatment approach with manageable hematotoxicity.

Key words: soft tissue sarcoma, paliative treatment, chemotherapy, doxorubicin, ifosfamide

Úvod

Sarkomy měkkých tkání jsou vzácné nádory, představující asi 1% všech malignit dospělého věku. Více jak polovina nemocných umírá na generalizaci onemocnění do 5 let od stanovení diagnózy, již s primárně generalizovaným onemocněním přichází 10% nemocných. SMT dospělého věku se vyznačují nízkou citlivostí k chemoterapii. Jedinými účinnými cytostatiky pro léčbu je doxorubicin a ifosfamid, jejichž léčebné odpovědi se pohybují mezi 20%-30% s mediánem přežívání 12 měsíců . Vzhledem k léčbě limitující kardiotoxicitě doxorubicinu se zkoušela léčba antracyklinovými deriváty ve vyšších dávkách, která avšak vedla pouze ke zvýšení toxicity bez efektu na léčebnou odpověď (1,2). Již v roce 1987 ve srovnávací studii s cyclofosfamidem ifosfamid prokázal vyšší účinnost (3) a byly zaznamenány léčebné odpovědi i u nemocných progredujících na cyclofosfamid, ale ne na ifosfamid. Po zavedení mesny jako uroprotektiva při léčbě ifosfamidem, bylo provedeno několik malých nerandomizovaných studií monoterapií ifosfamidem, v nichž bylo dosaženo léčebné odpovědi až 40% v závislosti na podané dávce (4,5). Logickým závěrem těchto dat je volba kombinace dvou nejúčinnějších cytostatik pro léčbu pokročilých sarkomů.

Charakter souboru

Od června 1997 do prosince 2001 jsme u 20 nemocných s lokálně pokročilým či metastazujícím sarkomem měkkých tkání

Tab. č. 1: Charakteristika souboru.

Počet nemocných	20
Věk	19-63
Medián	40
Pohlaví	
Muži	9
Ženy	11
WHO	
0	5
1	10
2	5

podali kombinovanou paliativní chemoterapii doxorubicinu s ifosfamidem. Z našeho souboru jsme vyloučili nemocné s Ewingovými sarkomy a PNETy. Jeden nemocný byl původně diagnostikován jako vřetenobuněčný tumor. Tři roky po diagnóze na základě klinického vývoje bylo doplněno vyšetření CD 117 a nádor byl reklasifikován na GIST. Věkový medián

nemocných byl 40 let (19-63 let). V našem souboru převažovali ženy v počtu 11, mužů bylo 9. Rozložení nemocných dle stavu WHO je uvedeno v tabulce č.1.

Dle lokalizace se SMK nejčastěji vyskytovaly v retroperitoneu u 7 nemocných, na dolních končetinách u 5, u třech nemocných v malé pánvi, u dvou primárně v mediastinu, jeden nemocný měl primární sarkom stěny hrudní a u jednoho byl sarkom lokalizován v třísle. Nejčastější lokalizací metastatického postižení byl plicní parenchym u 5 nemocných, u dvou nemocných bylo diagnostikováno plicní a uzlinové postižení

Tab. č. 2: Histologické typy.

Maligní fibrózní histiocyty	4
Leiomyosarkom	3
Liposarkom	2
Fibrosarkom	2
Synoviální sarkom	1
Rhabdomyosarkom	1
Maligní schwanom	2
Pleomorfní sarkom	2
Fusocelulární sarkom	1
Maligní mesenchymální	1
GIST	1

lizovaným tumorem stehna měl přítomnu metastázu v malé pánvi.

Nejčastějším histologickým typem byl maligní fibrozní histiocyty u 4 nemocných a leiomyosarkom u tří nemocných. Výskyt jednotlivých histologických typů uvádí tab.č.2.

V souboru se vyskytli tři předlčení pacienti. Jedna nemocná absolvovala jednu serii mitomycinu s 5- fluorouracilem pro kloakogenní karcinom anu, který byl při II. čtení reklasifikován na rhabdomyosarkom, u jednoho nemocného se jednalo o pravděpodobně chemoterapií indukovaný sarkom po šesti cyklech PEB pro pokročilý germinální tumor, jeden nemocný absolvoval adjuvantní aktinoterapii primárního liposarkomu stehna a ke generalizaci do plic dochází po 10 měsících od skončení adjuvantní aktinoterapie.

Podmínkou zahájení léčby byl celkový stav 0-2 dle stupnice Světové zdravotnické organizace (WHO) hodnota leukocytů $> 3 \times 10^9$ či absolutní hodnota granulocytů $> 2,0 \times 10^9$ a trombocytů $> 100 \times 10^9$, hladiny sérového kreatininu $< 121 \mu\text{mol/l}$, celkový bilirubin $< 31 \mu\text{mol/l}$, a hladiny albuminu $> 26 \text{ g/l}$, zohledňované především z pohledu neurotoxicity, předpokládané přežití minimálně 3 měsíce. U každého nemocného před zahájením léčby bylo provedeno vyšetření ekg a ECHO s vyloučením pacientů nízkou ejekční frakcí levé srdeční komory. U všech nemocných před zahájením léčby bylo provedeno CT vyšetření měřitelné léze primárního tumoru či metastázy k možnosti posouzení léčebné odpovědi dle WHO.

Chemoterapie: Nemocným byl podáván ifosfamid v dávce 5 g/m^2 v kontinuálním podáním na 24 hodiny či ve 4hodinové infuzi s adekvátním podáním mesny, 20% dávky v bolusovém podání před aplikací chemoterapie s následným kontinuálním podáním stoprocentní dávky ifosfamid u 24 hod. Na základě novějších dat, jsme přešli na bolusové podávání 20% celkové dávky ifosfamid u 4. a 8. hodinu od zahájení infuze ifosfamid u.

a jeden nemocný měl metastatický proces v kostech a jeden v uzlinách. 10 nemocných bylo diagnostikováno ve stadiu lokálně pokročilého inoperabilního onemocnění. Ze sedmi nemocných s přítomností plicních metastáz, místa nejčastějšího metastatického šíření, se primární tumor nacházel u 4 na stehně, u dvou nemocných v malé pánvi a u jedné nemocné v retroperitoneu. Jeden nemocný s primárně loka-

Doxorubicin v dávce 75 mg/m^2 byl podán 1.den ve 30 min. infuzi. Za 48 hodin po podání chemoterapie byla zahájena preventivní aplikace G-CSF $5 \mu\text{g/kg}$ až do obnovení hemopoese, tj. počet leukocytů $10 \cdot 10^9/\text{l}$. Léčba se opakovala za tři týdny.

Výsledky léčby a toxicita

Léčebná odpověď byla hodnocena po 2-3 cyklech chemoterapie dle zobrazovací metody CT.

Medián podaných cyklů chemoterapie byl 4 (2-8).

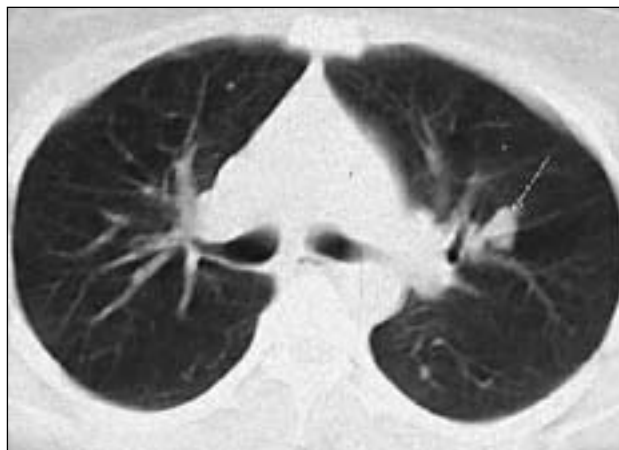
Léčebná odpověď byla hodnocena minimálně po dvou cyklech. U dvou nemocných bylo dosaženo kompletní regrese nádoru, parciální odpověď dosáhlo pět nemocných, celkové léčebné odpovědi bylo dosaženo u 35% nemocných, u šesti nemocných byla konstatována stabilizace onemocnění. U sedmi nemocných dochází k progresi onemocnění na léčbě. Kompletní remise byla dosažena u nemocné s primárním maligním schwanomem stehna s mnohočetnými plicními metastázami v rámci onemocnění Morbus Recklinghausen (postižena matka, dcera) a trvá 24 měsíců, u druhého nemocného s primárním maligním histiocytem trvala kompletní remise pět měsíců.

Ve výskytu nežádoucích účinků dominovala myelotoxicita. U všech nemocných se vyskytla neutropenie stupně 3 nebo 4 dle klasifikace toxicity WHO. U 5 nemocných došlo k rozvoji febrilní neutropenie, u 6 nemocných jsme zaznamenali trombopenii stupně 3-4. Nehematologická toxicita stupně 3-4 byla zaznamenána pouze u dvou nemocných, u jednoho nemocného se vyskytla mukosidita a u dalšího průjem. U jednoho nemocného došlo k rozvoji centrální toxicity po aplikaci ifosfamid, která po podání methylenové modři odezněla (tab. č. 3). U dvou nemocných bylo nutné pro myelotoxicitu redukovat dávku chemoterapie o 25%. U 21leté nemocné byla chemoterapie podávána s chemoprotektivem amifostinem pro výskyt febrilní neutropenie gr.4 provázené septickým šokem s mukozitidou gr.4 při prvním cyklu chemoterapie. Během léčby nedošlo k žádnému úmrtí na toxicitu. V našem souboru s dvouletým sledováním přežívá 40% nemocných, medián doby do progresu je deset měsíců (3-25) a medián přežívání 22,5 měsíce (5-48).

Statisticky jsem hodnotili vliv pohlaví pacienta, věku pacienta, histologického gradu, celkového stavu dle WHO a přítomnost metastáz na přežití a ke kompletní a parciální remisi. K vyhodnocení byl použit Fisherův exaktní test ve statistickém software Epi Info 6. Výše uvedené parametry ovlivňující přežívání či kompletní a parciální remisi byly pokládány za statisticky signifikantní pokud hodnota $p < 0.05$.

Pro přežívání pacientů je možné v závislosti na uvedených faktorech pozorovat v uvedeném souboru pacientů následující trend. Dále přežívají ženy, pacienti starší 50 let, s gradem I,

Obr. č. 1: Vícečetné plicní metastázy u 25leté nemocné s maligním schwanomem.



Obr. č. 2: CT plic u těžce nemocné po 4 cyklech chemoterapie s regresí plicních metastáz a zánětlivou infiltrací v pravém dolním laloku.



Tab. 3.

Toxicita gr.3 a 4.	Počet nemocných
Neutropenie	20
Febrilní neutropenie	5
Trombopenie	6
Anemie	2
Mukositida	1
Zvracení	1
Centrální neurotoxicita	1

Tab. 4.

Léčebná odpověď	Počet nemocných (%)
Kompletní remise	2 (10)
Parciální odpověď	5 (25)
Stabilizace onemocnění	6 (30)
Progrese onemocnění	7 (35)

WHO 0 nebo 1 a bez přítomnosti metastázy. V uvedeném souboru je však jediným statisticky signifikantním faktorem ovlivňujícím přežívání pacientů pohlaví (ženy přežívají déle). K remisi dochází častěji u žen, pacientů mladších 50 let, s gradem 2 a 3, WHO 0 nebo 1, při přítomnosti metastázy. V uvedeném souboru není však žádný z uvedených faktorů statisticky signifikantním. Pro prokázání statisticky signifikantních závislostí na uvedených faktorech by bylo zapotřebí většího počtu pacientů.

Diskuze

Přes vysoký výskyt hematotoxicity gr.4 v našem souboru, lze považovat tuto kombinaci za vhodnou pro vybranou skupinu nemocných. 35 % nemocných jednoznačně profitovalo z této léčby. Ženy mladší 50-ti let s agresivnějšími nádory při statistickém vyhodnocení měly větší pravděpodobnost dosažení léčebné odpovědi. I při neprokázané statistické signifikanci lze předpokládat, že mitoticky aktivní nádory rychleji odpoví na agresivní léčbu, což ale nevylučuje možnost časně reicidivy a nemusí se promítat do ovlivnění přežití, jak je známo z výsledků velkých studií. Z pohledu celkového přežívání v našem souboru ženy starší 50 let, s nádory gradu 1 a bez přítomnosti metastáz dosahovaly delšího přežití. Tyto výsledky nedosáhly statistické významnosti při malém souboru, koreluje však s parametry 5letého přežití ve velké studii uveřejněné Blaykem v 2003(27).

Od poloviny 80. let bylo provedeno kolem 100 malých nerandomizovaných studií a tři velké randomizované studie v indikaci metastatického onemocnění. Americká Intergroup studie srovnávala kombinaci doxorubicinu a dacarbazinu s režimem MAID (mesna, doxorubicin, ifosfamid, dacarbazin) (6), studie americké skupiny ECOG randomizovala nemocné do tří ramen, doxorubicin v monoterapii versus doxorubicin s ifosfamidem versus doxorubicin s mitomycinem a cisplatinou (7). Třetí studie byla organizována EORTC a srovnávala standardní léčbu 80.let CYVADIC s monoterapií doxorubicinem a jeho kombinací ifosfamidem (8). Polychemoterapií bylo dosaženo vyšší léčebné odpovědi, ale medián přežívání zůstal stejný. Kombinovaná léčba v těchto studiích vedla ke zvýšení toxicity a nutnosti redukce dávek dvou neúčinnějších cytostatik, která znamenala snížení účinnosti léčby.

V druhé polovině 90. let bylo provedeno několik studií fáze dvě kombinace ifosfamid s doxorubicinem. Cílem bylo především navození rychlé léčebné odpovědi u mladých nemocných s následnou možností chirurgického řešení u primárního či metastatického onemocnění (9,10).

Snahy o překonání rezistence na standardní dávky ifosfamidu vedly k iniciaci studií eskalujících jeho dávku. Le Cesne pub-

likoval v JCO v roce 1995 výsledky studie s vysokodávkovaným ifosfamidem (12g/m² ve 3 dnech) u předlčených nemocných a dosáhl léčebné odpovědi u 33% pacientů (11). Američtí autoři v pilotní studii studii u doxorubicinem předlčených nemocných eskalovali dávku ifosfamidu na 14g/m² v záchranném režimu s podporou G- CSF. Tato práce také ukázala vyšší efektivitu bolusového podání oproti kontinuální infuzi (12). Autoři zde definovali jako rizikové faktory pro rozvoj neurotoxicity způsobené ifosfamidem nízké hladiny albuminu, vyšší věk, stav malnutrice a bulky postižení pánve. Práce německé skupiny, která podávala ifosfamid v dávce 12,5 g/m² s epirubicinem, prokázala vyšší procento léčebných odpovědí provázené delším přežíváním, které však bylo provázeno vyšším výskytem toxicity (13). Toxicita vyšších dávek ifosfamidu byla prokázána i v dalších dvou evropských studiích. Multicentrická studie fáze II s kontinuálním třídenním podáváním ifosfamidu v celkové dávce 12g/m² nedoporučila tuto léčbu jako standard ani u vybraných nemocných (14). Randomizovaná studie EORTC srovnávala dvě dávkovací schémata ifosfamidu v první linii léčby 5 g/m² první den a 3g/m² podávané po tři dny s podporou G- CSF. Frakcionovaný režim se ukázal jako účinnější a s přijatelnou toxicitou (15). EORTC studie srovnávala dvě dávkovací schémata kombinace doxorubicinu s ifosfamidem. Eskalace dávek s podporou G- CSF nepřinesla prodloužení přežívání (16). Vyšší dávky ifosfamidu než 7,5g /m² v kombinaci s doxorubicinem nebyly nikdy zkoušeny v randomizovaných studiích (17). Do dnešního dne nepanuje shoda v optimální dávkování ifosfamidu.

Nová cytostatika, která prokázala účinnost u ostatních solidních nádorů, nesplnila u tohoto onemocnění očekávání. Léčba gemcitabinem ve dvou klinických studiích fáze dvě ve druhé linii se ukázala jako neúčinná (18,19). Ve studii II. fáze byl zkoušen také paclitaxel s doxorubicinem. Výsledky této kombinované léčby však neprokázaly vyšší aktivitu, než které je dosahováno léčbou doxorubicinem (20). Srovnávací studie doxorubicinu s docetaxelem neprokázala žádnou odpověď ve skupině léčené docetaxelem (21). V současné době prochází klinickým zkoušením fáze dvě a tři nové cytostatikum etacina- scidin 743 (ET-743), alkaloid získaný z mořských organismů (22).

Na základě výsledků randomizovaných studií zůstává doxorubicin standardem léčby metastatického SMT, s nímž by měly být srovnávány nové léčebné modality (10,23). Chemoterapie u metastatického či lokálně pokročilého STS si zachovává pouze paliativní charakter bez prodloužení celkového přežívání. Pro indikaci paliativní chemoterapie je nutný pečlivý výběr nemocných, načasování léčby i dávkování s přihlédnutím k rizikovým faktorům. V současné době existuje celá řada prognostických a prediktivních faktorů, ale jejich význam zůstává omezen pouze na oblast výzkumu a klinických studií (10,24,25,26). Jednoznačné místo v praktické medicíně založené na důkazech (Evidence Based Medicine) má velikost primárního tumoru, hloubka lokalizace a grade nádoru. Ve velké retrospektivní analýze dlouho přežívajících nemocných byla prokázána korelace pětiletého přežívání s ženským pohlavím, celkovým stavem, nádorovým gradem a nepřítomností jaterních metastáz (27). Dosažení kompletní remise se v této studii ukázalo jako jednoznačný předpoklad dlouhodobého přežívání. Skeptické závěry týkající se nových léčebných modalit posledních let vycházejí z americké prospektivní studie, která stratifikovala 1261 nemocných s končetinovými sarkomy podle známých rizikových faktorů. Autoři uzavírají na základě statistického zhodnocení, že prognoza pacientů s končetinovými sarkomy se za posledních 20 let nezlepšila a dosáhla vrcholu svých možností (28). Rychle rozvíjející se nové diagnostické metody molekulární medicíny, genové exprese metodou mikročipů nabízí nové možnosti diagnostiky a klasifikace sarkomů se stanovením nových prognostických faktorů a z toho implementující možnosti cílené léčby a zlepšení jejich výsledků, jako je vidíme u gastrointestinálních stromálních tumorů (29).

Závěr

Sarkomy měkkých tkání jsou značně heterogenní skupinou se vzácným výskytem. Doxorubicin v dávce 75 mg/m² lze jednoznačně považovat za standardní léčbu pokročilého či metastazujícího onemocnění.

U indikovaných pacientů lze zvažovat kombinační léčbu s druhým nejúčinnějším cytostatikem, ifosfamidem. U jedinců progredujících na primární léčbě se nabízí možnost podá-

vání vysokodávkovaného ifosfamidu či účasti ve studiích fáze I a II.

Vzhledem ke zmíněné charakteristice této skupiny nádorů, s cílem onkologické léčby založené na faktech, by mělo být naší snahou, nabídnout nemocným účast v dobře navrhovaných klinických studiích s dostatečným nábořem pacientů. Jen závěry takovýchto studií mohou zásadním způsobem ovlivnit a zkvalitnit naši léčbu.

Literatura

1. Mouridsen HT, Bastholt L, Somers R, et al: Adriamycin Versus Epirubicine in Advanced Soft Tissue Sarcoma. A Randomized Phase II/Phase III Study of EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer Clin Oncol*, Vol.23, 10, 1477-1483, 1987
2. OS Nielsen, Dombernowsky P, Mouridsen H, et al: High- dose epirubicine is not an alternative to standard dose doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. A study of the EORTC soft tissue and sarcoma group. *British J of Cancer*, 78,12, 1643-1639, 1998.
3. Brawell VHC, Mouridsen HT, Santoro A, et al: Cyclophosphamide versus ifosfamide : final report of a randomized phase II trial in adult soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 23: 311-321, 1987
4. 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*, 7,1,126-131, 1989.
5. 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. *Annals of Oncology*, 8, 1159-1162, 1997.
6. Antman KH, Crowley J, Balcerzak S, et al: An intergroup phase III randomized study of doxorubicine and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft issue and bone sarcomas. *J Clin Oncol* 11: 1276-1285, 1993
7. Edmonson JH, Ryan LM, Lum RH, et al: Randomized comparison of doxorubicine alone versus ifosfamide plus doxorubicine or mitomycine, doxorubicine and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 11: 1269-1275, 1993
8. Santoro A, Tursz T., Mouridsen H, et al: *J Clin Oncol*, 13,7,1537-1545, 1995.
9. Spiro AI, Ettinger DS: The Use of Chemotherapy in Soft Tissue Sarcomas. *The Oncologist*, 7, 348-359, 2002.
10. Dirix LY, AT Van Oosterom: Soft tissue sarcoma in adults, *Current Opinion in Oncology*, 11, 285-295, 1999.
11. LeCesne A, Antoine E, Spielman M, et al: High- dose ifosfamide: Circumvention of resistance to standard –dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 13: 16000-1608, 1995
12. Patel SR, Vadhan-Raj S, Papadopolous N, et al: High-Dose Ifosfamide in Bone and Soft Tissue Sarcomas: Results of Phase II and Pilot Studies- Dose- Response and Schedule Dependence , *J Clin Oncol*, 15,6,2378-2384, 1997.
13. Reichardt P, Tilgner J, Hohenberger, et al: 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*, 16: 1438-1443, 1998
14. Nielson OS, Judson I, van Hoese, et al: Effect of high- dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. A multicentre phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer*, 36, 61-67, 2000
15. Van Oosterom AT, Mouridsen HT, Nielsen OS, et al: Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second –line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients. *Eur J Cancer*, 38, 2397-2406, 2002
16. LeCesne A, Judson I, Crowther D, et al: Randomized phase III study comparing conventional-dose doxorubicine plus ifosfamide versus high-dose doxorubicine plus ifofamide plus recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor in advanced soft tissue sarcomas: A trial of the EORTC/Soft tissue sarcoma group. *J Clin Oncol* 18: 2676-2684, 2000
17. Reichardt P.: High-dose chemotherapy in adult soft tissuse sarcoma. *Critical Reviews in Oncology/ Hematology*, 41, 157-167, 2002
18. Patel SR, Gandhi V, Jenkins J, et al: Phase II Clinical Investigation of Gemcitabine in Advanced Soft Tissue Sarcomas and Window Evaluation of Dose Rate on Gemcitabine Triphosphate Accumulation. *J Clin Oncol*, 19, 15, 3483-3489, 2001
19. Švancárová L, Blay JY, Judson IR, et al: Gemcitabine in advanced adult soft- tissue sarcomas. A phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer*, 38, 556-559, 2002
20. Pivot X, Chevreau CH, Cupissol D, et al: Phase II Trial of Paclitaxel-Epirubicine in Patients With Recurrent Soft- Tissue Sarcoma. *Am J Clin Oncol*, 25,6, 2002
21. Verweij J, Lee SM, Ruka W, et al: Randomized phase II study of docetaxel versus doxorubicine in first- and second-line chemotherapy for locally advanced or metastatic soft tissue sarcomas in adults: aa study of the EORTC Soft Tissue and Bone sarcoma group, *J Clin Oncol*, 18, , 2081-2086, 2000
22. Puchalski TA, Ryan D, Garcia- Carbonero R, et al: *Cancer Chemothe Pharmacol*, 50, 309-319, 2002
23. Di Paola, Nielsen OS: The EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer*, 38, S 138-S141, 2002
24. Skapek SX, Chui CH: Cytogenetics and the biologic basis of sarcoma. *Current Opinion in Oncology* 12:315-322, 2000
25. Žaloudík J, Talač R, Vagunda V, et al: Sarkomy měkkých tkání-přehled nejnovějších diagnostických a léčebných postupů. *Klinická Onkologie*, 13:143-150, 2000
26. Merimsky O, Issakov J, Bickels J, et al: ErbB-4 expression in limb soft tissue sarcoma: correlation with the results of neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer*, 38, 1335-1342, 2002
27. Blay JY, van Glabbeke M, Verweij J, et al: Advanced soft tissue sarcoma: a disease that is potentially curable for a subset of patients treated with chemotherapy. *Eur J Cancer*, 39, 64-69, 2003.
28. Weitz J, Antonescu CHR, Brennan MF: Localized extremity Soft Tissue Sarcoma: Improved Knowledge With Unchanged Survival Over Time. *J Clin Oncol*, 21, 2719-2725, 2003
29. Nielsen TO, West RB, Linn SC, et al: Molecular characterisation of soft tissue tumours: a gene expression study. *The Lancet*, 359, 1301-1307, 2002