

Current Status and Advance of Chemotherapy for Soft Tissue Sarcoma

Mingjin She¹, Zhendong Chen^{2*}

¹Oncology, Armed Police Corps Hospital of Anhui, Hefei

²Oncology, The Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei

Email: *chenzhendong@cscsco.org.cn

Received: Apr. 14th, 2012; revised: Apr. 17th, 2012; accepted: Apr. 23rd, 2012

Abstract: Soft tissue sarcoma is a kind of malignant tumor derived from mesenchymal tissue and Peripheral nerve tissue, simple treatment with surgery alone is prone to recurrence and metastasis. For highly malignant soft tissue sarcoma, locally advanced extensive infiltration and (or) recurrence and metastasis in soft tissue sarcoma, chemotherapy has become an important adjuvant treatment. To further enhance the efficacy, new cytotoxic and molecular targeted drugs have been used in clinical, and shown good application prospects.

Keywords: Soft Tissue Sarcoma; Chemotherapy

软组织肉瘤化疗现状及其进展

余明金¹, 陈振东^{2*}

¹武警安徽总队医院肿瘤科, 合肥

²安徽医科大学第二附属医院肿瘤科, 合肥

Email: *chenzhendong@cscsco.org.cn

收稿日期: 2012年4月14日; 修回日期: 2012年4月17日; 录用日期: 2012年4月23日

摘要: 软组织肉瘤(soft tissue sarcoma, STS)是来源于间叶组织和周围神经组织的异质性明显的实体恶性肿瘤, 单纯手术治疗易出现复发及转移。对于高度恶性的软组织肉瘤、晚期局部广泛浸润和(或)复发转移的软组织肉瘤, 化疗已成为重要的辅助治疗手段。为进一步提高疗效, 新型细胞毒药物以及分子靶向药物开始应用于临床, 已显示出较好的应用前景。

关键词: 软组织肉瘤; 化学治疗

1. 引言

软组织肉瘤(soft tissue sarcoma, STS)是一组源于全身各部位除骨骼、淋巴造血组织和神经胶质以外的结缔组织的恶性肿瘤, 包括粘液、纤维、脂肪、平滑肌、滑膜、横纹肌、间皮、血管、淋巴管和神经组织来源等, 组织学亚型超过 50 种^[1]。发病率在 2/10 万之内, 约占全部恶性肿瘤的 1%。好发于青少年和 45~55 岁中年人^[2]。软组织肉瘤的一个重要的生物学

*通讯作者。

特征是局部复发和晚期远处转移, 约 10%的患者在初诊时已发生转移, 80%会在起病后的 2~3 年内发生转移而死亡^[3]。STS 是异质性非常明显的肿瘤, 不同的组织学类型、不同的部位、不同的病理分级和肿瘤的不同大小可能对化疗有着不同的效果。采用以化疗为主的综合治疗, 已肯定对横纹肌肉瘤、尤文氏肉瘤有效, 但对大部分成人 STS 的作用尚未完全肯定。随着新型细胞毒药物以及分子靶向药物的应用, 以及新辅助化疗、辅助化疗和局部化疗的采用, STS 的治疗效

果有了一定程度的提高。现就软组织肉瘤化疗现状及其进展综述如下。

2. 化疗方案的发展

目前针对 STS 尚没有统一的化疗方案。临床研究证实对 STS 化疗有效的药物主要有阿霉素(Adriamycin, ADM)、异环磷酰胺(IFO)以及氮烯咪胺(DTIC), 单药有效率在 15%~20%。组成的化疗方案主要有 MAP 方案(丝裂霉素、阿霉素、顺铂)、CyVADIC(环磷酰胺、长春新碱、ADM、氮烯咪胺)、MAID 方案(美司钠、ADM、异环磷酰胺、氮烯咪胺)等。许多随机前瞻性多中心 III 期临床研究显示: ADM 单药仍是转移、进展 STS 的标准治疗方案。然而以 ADM 和(或)异环磷酰胺为基础的传统化疗方案疗效较低, 尤其是一线化疗失败后, 可供选择的化疗药物非常有限。为进一步提高疗效, 开始探索新的药物。紫杉醇^[4]、泰素帝^[5]、脂质体阿霉素^[6]、苯达莫司汀^[7]以及 Pharmamar 公司开发的 ET-743^[8]开始应用于临床, 并取得了一定的疗效(有效率在 12.5%~15%)。

20 世纪 70 年代, 美国西南肿瘤研究组(SWOG)首先发现 ADM 在 STS 化疗中, ADM 的剂量-反应呈正相关性, 3 种 ADM 剂量(45、60 和 75 mg/m²)疗效不同, 有效率分别为 18%、20%和 37%^[9]。但随着 ADM 剂量的增加, 其心脏毒性也随之增加。Bramwell 等^[10]分析 2281 例病人的数据后认为, 以 ADM 为主的联合化疗有效率高于单药化疗, 但其毒性反应也随之增加。从此确立 ADM 以 75 mg/m²为标准剂量, 开展多中心合作研究。欧洲肿瘤治疗与研究组织(EORTC)开展的前瞻性多中心 III 期临床研究, ADM 以 75 mg/m²为标准剂量, 分别与 CyVADIC(环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、氮烯咪胺)以及 IFO 单药比较, 结果发现总反应率、总生存期无明显差异, 提示 ADM 是进展期 STS 的标准治疗方案^[11]。近年加拿大肉瘤工作组荟萃分析了以 IFO 为基础的联合化疗, 结果发现显著提高了反应率, 但生存时间没有明显增加, 而且血液学毒性较大, 化疗相关死亡率增加, 最后作者指出对于一线 ADM 为基础的辅助性化疗不推荐常规加用异环磷酰胺, 然而对于症状严重的局部进展不能手术的可以考虑使用^[12]。

临床研究实践反复证实联合化疗与 ADM 单药化

疗相比, 联合化疗没有显示改善生存率的优势, 恶心、呕吐、骨髓抑制等毒副作用明显高于单药 ADM 组^[13]。联合化疗的结果令人沮丧, 心脏毒性限制了 ADM 剂量的进一步提高, 异环磷酰胺(IFO)与 ADM 同为治疗软组织肉瘤最重要的药物, 高剂量的 IFO 单药疗效是否高于 ADM? Lorigan 等^[14]比较单药 ADM 与高剂量 IFO 单药相比: 326 例患者随机分为三组, A 组 ADM: 75 mg/m² 每 3 周 1 次; B 组: IFO(9 g/m² 持续静滴 3 天)与 C 组: IFO(3 g/m² × 3 天, 每天静滴 3 小时); 三组不良反应均主要为血液学、胃肠道及神经毒性。结果发现三组有效率分别为 11.8%、8.4%和 5.5%。B、C 组 IV 级药物不良反应较 A 组高, 主要不良反应为骨髓抑制。A、B、C 三组因毒性反应停止治疗的分别为 3%(ADM 组)、15%和 21%。B、C 两组总生存期与 ADM 组无显著差异, 结果提示单药 ADM 是进展期 STS 的主要选择, 未能显示出 IFO 疗效以及副反应的优势。最近西班牙肉瘤研究组的研究表明: 132 例患者随机分为二组, A 组单独给予 ADM: 75 mg/m² 每 3 周 1 次, 连续 6 周期; B 组给予 ADM: 30 mg/m² 连续 3 天, 每 2 周 1 次, 连续 3 周期后序贯给予 IFO: 12.5 g/m² 连续输注 5 天, 每 3 周 1 次, 连续 3 周期, 结果 2 组反应率无明显统计学意义(A, 23.4%; B, 24.1%), 无病生存期分别为 26 周和 24 周(P = 0.88), 总生存期也无明显差异, 再次证实目前单药 ADM 仍是 STS 标准治疗方案^[15]。

为进一步提高疗效, 新药联合方案开始应用于 STS。Dico 等^[16]应用吉西他滨(GEM)联合长春瑞滨(NVB)治疗进展期的 STS, 临床获益率达 25%, 主要副反应为血液学毒性。GEM 联合多西他塞(TXT)治疗平滑肌肉瘤, 有效率为 53%, 中位疾病进展时间为 5.6 个月, 6 个月无疾病进展生存率为 34%, 2 年总生存为 47%^[17]。纽约 MSK 癌症中心应用 GEM 联合 TXT 治疗转移性 STS, 有效率为 16%, 中位总生存期为 17.9 个月, 在治疗反应率、生存期、药物毒性方面均较单独应用 GEM 组高^[18]。

目前传统的细胞毒药物单药或联合化疗的疗效在 STS 中已达平台, 格列卫成功治疗不可切除或转移胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumours, GIST), 为分子靶向治疗 STS 带来希望^[19], 但目前其它类型 STS 分子靶向治疗结果令人失望^[20,21], 期待着发现 STS 新的分子靶点和进一步的临床试验。

3. 化疗时机的选择

3.1. 新辅助化疗

目前研究认为术前化疗的优点主要有: 1) 更有效地控制和治疗微小转移灶; 2) 为尽早选择合适的化疗方案提供依据; 3) 使原发灶明显缩小, 便于保肢手术; 4) 避免潜伏的继发灶在原发灶切除后加速生长; 5) 避免术后体内残留肿瘤转移; 6) 使术中肿瘤细胞活力降低, 减少远处转移。Grobyer 等^[22]分析术前化疗同单独手术治疗相比: 化疗应用 AIM(阿霉素、异环磷酰胺以及美司钠), 356 例患者分为根据是否应用化疗以及肿瘤直径大小分为 4 组: 1) 单独手术, 肿瘤直径 5~10 cm, 141 例; 2) 单独手术, 肿瘤直径 > 10 cm, 141 例; 3) 术前化疗, 肿瘤直径 5~10 cm, 23 例; (4) 术前化疗, 肿瘤直径 > 10 cm, 51 例。中位随访 37.5 个月, 结果作者发现直径 > 10 cm、高度恶性的四肢肉瘤术前化疗可以提高生存率。Eilber 等^[23]分析了 496 例 STS 患者术前辅助治疗, 结果发现含有异环磷酰胺的联合化疗方案提高了完全病理反应率, 并改善了生存。DeLaney 等^[24]对 48 例应用 MAID(美司钠、阿霉素、异环磷酰胺以及氮烯咪胺)方案进行术前辅助化疗并联合放疗, 同历史对照组比较, 结果 5 年无瘤生存率(70%和 42%, $P = 0.0002$)以及总生存(87%和 58%, $P = 0.0003$)显著提高。Kraybill 等^[25]应用 MAID 方案合并放疗, 结果 3 年总生存期为 75.1%, 但 83%患者出现 4 级副反应。最近 Mohagheghi 等^[26]应用 IMAP(异环磷酰胺、美司钠、阿霉素、以及顺铂)方案行术前新辅助化疗, 近期有效率为 36%, 结果提示: IMAP 方案耐受性好, 在集落刺激因子支持下安全、有效。

目前术前化疗对生存期的影响尚有争议, 也有不同意见^[27]。为什么过去 30 年的大量临床研究仍然不能回答术前化疗对生存期的影响? 分析原因主要有 1) 样本量较小; 2) 低分级的 STS 患者被纳入临床研究, 以致与影响了化疗效果的评价; 3) 许多研究入组了复治患者以及应用疗效较低方案^[28]。术前化疗的时机以及方案有待进一步研究。目前较为公认的是: 对生长速度快, 手术切除困难, 且对化疗敏感的肉瘤(如恶性纤维组织细胞瘤、滑膜肉瘤、横纹肌肉瘤等)应给予术前化疗。对保肢困难者, 如侵犯血管、神经干可进行动脉插管灌注、隔离肢体灌注或高温隔离肢体灌注。术前化疗一般不影响原手术方案的实施, 不影响术后

放疗后的伤口愈合, 不出现明显的术后并发症。

3.2. 术后辅助化疗

术后辅助化疗, 理论上具有消灭亚临床病灶、减少或推迟远处转移和复发的作用。目前 STS 术后辅助化疗的作用一直存在争议。1997 年肉瘤 Meta 分析协作组(SMAC)^[29]分析了 14 组临床研究共计 1568 例患者, 应用 ADM 为基础的化疗方案, 平均随访 9.4 年, 结果发现 ADM 为基础的辅助化疗能提高术后患者的局部控制率、无转移生存率和无病生存率, 且能提高肢体 STS 的总生存。对于四肢和浅表的 STS, 无论何种类型, 术后辅助化疗均不能作为一种标准的治疗方法, 但对于高度恶性和肿瘤体积较大的 STS 则推荐应用。Casali 等^[30]认为这一综述具有里程碑意义, 首次明确了术后 ADM 辅助化疗的作用。Figueredo 等^[31]综合分析了 4 个 Meta 分析以及 17 个随机对照实验, 1571 例 STS 患者术后行 ADM 为主的辅助化疗, 结果证实发现以 ADM 为基础的辅助化疗能显著降低复发, 10 年绝对受益率为 10%(95% CI, 5%~15%; $p = 0.0001$), 对肢体肿瘤生存期有所改善, 10 年绝对受益率为 7%。

为了重新评价术后辅助化疗的作用, 最近 Pervaiz 等^[32]再次 Meta 分析了 18 组临床研究, 结果提示 ADM 为基础的化疗明显降低总复发(95% CI, 0.56~0.86; $p = 0.0008$), ADM 联合异环磷酰胺方案能够显著降低死亡率(95% CI, 0.36~0.85; $p = 0.01$)。Eilber 等^[33]分析 101 例原发肢体的滑膜肉瘤患者(年龄 ≥ 16 岁, 肿瘤深度 ≥ 5 cm), 术后使用以 IFO 为基础的化疗方案, 其后中位随访 58 个月, 结果显示: 67%的患者接受其治疗(平均肿瘤大小: 7.2 cm), 33%患者未接受化疗(平均肿瘤大小: 7 cm), 接受化疗患者 4 年特定疾病生存率为 88%, 而未接受化疗者为 67%, 表明以 IFO 为基础的化疗可延长原发肢体滑膜肉瘤术后患者的生存期。但 Italiano 等^[34]最近研究指出辅助化疗对滑膜肉瘤的生存期没有意义。2007 年 Woll 等^[35]分析了 351 例 STS 患者随机分为术后观察和化疗两组, 化疗方案 ADM 75 mg/m², 异环磷酰胺 5 g/m², 21 天 1 个周期, 结果 5 年总生存期分别为 69%(观察组)和 64%(化疗组), 联合化疗未能改善生存。作者认为此研究是当时关于 STS 术后辅助化疗的最大规模的研究, 分析过去能够提高生存的临床研究原因可能是外科手术的改

进以及增加辅助放疗的作用。Eilber 等^[36]分析了 245 例肢体高分级、直径 > 5 cm 的脂肪肉瘤，常规手术切除，发现应用 ADM 行术后辅助化疗对 5 年总生存期没有影响($p = 0.28$)，但异环磷酰胺可以提高生存($p = 0.0003$)。

目前由于肉瘤的多样性及其发病率较低，没有足够的样本量来平衡随机组的样本数，存在研究结果无法重复、前后不统一，Zalupski 等^[37]曾总结了 4 条可能因素：1) 各研究病例数太少，统计学意义下降，缺乏临床参考价值。2) 使用标准多样化，导致肿瘤大小、分级、原发部位不统一。3) 使用的化疗方案不同或无效。4) 肿瘤组织病理学分级不统一，主观因素干扰疗效。Zalupski 等的意见至今仍然具有广泛的代表性，也反应了 STS 临床研究的困难以及面临的挑战。

3.3. 姑息性化疗

尽管经过积极治疗，大部分 STS 会出现远处转移而死亡。转移性 STS 患者预后差，可以采用全身化疗。对于转移性 STS 患者化疗有效的细胞毒药物数目有限，尤其在 ADM 为主的一线化疗失败后，主要应用大剂量 IFO(14 g/m² 每周)和 DTIC^[38]。Palumbo 等^[39]使用大剂量 IFO(10~14 g/m²/每周)治疗局部晚期和/或转移性 STS，发现对原先使用过 ADM 单药或联合常规剂量异环磷酰胺的患者，其反应率仍可达 39%。反应持续的中位时间为 9 个月，中位生存期为 13 个月。Karavasilis 等^[40]总结了 488 例晚期转移性 STS 姑息性化疗资料，转移部位依次是肺(56%)、软组织(35%)、肝脏(10%)以及骨骼(9%)等。主要应用 ADM 单药或联合 IFO 等化疗方案，结果有效率为 33%(CR 3%; PR 30%)，22%稳定，45%出现进展化疗后中位生存时间为 12 个月，2 年和 5 年生存率分别为 23%和 9%，单变量分析联合化疗生存期较单药有所延长，分别为 16 个月和 11 个月($p = 0.003$)，多变量分析作者发现滑膜肉瘤以及脂肪肉瘤这两种组织学亚型是独立的预后良好因素。

3.4. 局部化疗

Rossi 等^[41]报道了腹腔和后腹膜肉瘤减瘤术中的腹腔热化疗。术中持续地给予腹腔温热灌注，对术中残留均小于 3 mm 的 60 例患者，在腹腔温度达到 41 °C 时加入 ADM 和 DDP，术后严密随访，一旦发现复

发，立即给予放疗和全身化疗。未出现患者手术死亡，包括化疗毒性反应，并发症为 33%。平均随访 28 个月，32 例(53%)复发死亡，12 例(20%)复发生存，16 例(27%)无瘤生存。

肢体的高温(38 °C~39 °C)动脉灌注化疗可使肿瘤局部获得更高的血药浓度，并结合高温增加血管内皮的渗透性，从而发挥对原发灶的最大杀灭作用，全身毒副反应小，具有较强的抗肿瘤能力，有助于后续治疗的开展。目前重组肿瘤坏死因子- α (TNF- α)联合马法兰是肢体隔离灌注热化学治疗手术困难的 STS 的标准药物^[42,43]。肢体的高温动脉灌注化疗目的是使有截肢指征的患者转变为适合保肢手术的患者，或者使只能做边缘切除的患者转变为适合做广泛切除的患者，以便保留肢体，能使大部分不能手术的患者实行保肢手术，保肢率在 58%~97%^[44]。

4. 小结

软组织肉瘤发病率低，病理类型复杂，异质性明显，以手术为主的多学科综合治疗是现代 STS 的经典治疗模式^[45]。目前单药 ADM 仍是进展期 STS 标准化疗方案。联合化疗，可以提高疗效，但并不延长生存。目前现有证据不支持骨髓或干细胞移植支持下的剂量密集化疗^[46]。术前化疗以及辅助化疗对 STS 的生存期影响目前尚无定论。高分级、肿瘤直径 ≤ 5 cm 的 STS 应广泛切除 + 放疗 + 化疗，肿瘤直径 > 5 cm 可以考虑采用术前热化疗 + 放疗 + 手术 + 术后放疗。肿瘤累及血管、神经干的应尽可能保存肢体，可采取介入化疗 + 热疗 + 手术 + 放疗。近年来功能影像学飞速发展，应用 PET 检查，及时预测 STS 化疗疗效成为可能。随着对 STS 分子生物学和发病机制的深入研究，新靶点分子药物的出现给进展期 STS 患者带来了希望。明确化疗对不同类型、分期、分级以及不同部位 STS 的作用和筛选化疗敏感人群从而避免过度治疗和无效治疗可能是目前急需解决的问题，深入研究 STS 的发病机制、开发疗效较高、毒副作用小的新药应是未来研究的方向。

参考文献 (References)

- [1] H. G. Kopp, S. Patel, B. Brücher, et al. Potential combination chemotherapy approaches for advanced adult-type soft-tissue sarcoma. *American Journal of Clinical Dermatology*, 2008, 9(4):

- 207-217.
- [2] A. I. Spira, D. S. Ettinger. The use of chemotherapy in soft-tissue sarcomas. *Oncologist*, 2002, 7(4): 348-359.
 - [3] B. Kasper, T. Gil, V. D'Hondt, et al. Novel treatment strategies for soft tissue sarcoma. *Critical Reviews in Oncology Hematology*, 2007, 62(1): 9-15.
 - [4] S. P. Balcerzak, J. Benedetti, G. R. Weiss, et al. A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced soft tissue sarcomas. A southwest oncology group study. *Cancer*, 1995, 76(11): 2248-2252.
 - [5] W. J. Köstler, T. Brodowicz, Y. Attems, et al. Docetaxel as rescue medication in anthracycline- and ifosfamide-resistant locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma: Results of a phase II trial. *Annals of Oncology*, 2001, 12(9): 1281-1288.
 - [6] I. Judson. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *European Journal of Cancer*, 2001, 37(7): 870-877.
 - [7] J. T. Hartmann, F. Mayer, J. Schleicher, et al. Bendamustine hydrochloride in patients with refractory soft tissue sarcoma: a noncomparative multicenter phase 2 study of the German sarcoma group (AIO-001). *Cancer*, 2007, 110(4): 861-866.
 - [8] J. Fayette, I. R. Coquard, L. Alberti, et al. ET-743: A novel agent with activity in soft tissue sarcomas. *Oncologist*, 2005, 10(10): 827-832.
 - [9] R. M. O'Bryan, L. H. Baker, J. E. Gottlieb, et al. Dose response evaluation of adriamycin in human neoplasia. *Cancer*, 1977, 39(5): 1940-1948.
 - [10] V. H. Bramwell, D. Anderson, M. L. Charette, et al. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Cochrane Database of Systems Reviews*, 2003, 3: Article ID CD003293.
 - [11] A. Santoro, T. Tursz, H. Mouridsen, 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. *Journal of Clinical Oncology*, 1995, 13(7): 1531-1533.
 - [12] S. Verma, J. Younus, D. Stys-Norman, et al. Meta-analysis of ifosfamide-based combination chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma. *Cancer Treat Reviews*, 2008, 34(4): 339-347.
 - [13] V. Bramwell, D. Anderson and M. Charette. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: A meta-analysis and clinical practice guideline. *Sarcoma*, 2000, 4(3): 103-112.
 - [14] P. Lorigan, J. Verweij, Z. Papai, et al. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: A European organisation for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group study. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(21): 3144-3150.
 - [15] J. Maurel, A. López-Pousa, R. de Las Peñas, et al. Efficacy of sequential high-dose doxorubicin and ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in patients with advanced soft tissue sarcoma: An open-label randomized phase II study of the Spanish group for research on sarcomas. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27(11): 1893-1898.
 - [16] P. Dileo, J. A. Morgan, D. Zahrieh, et al. Gemcitabine and vinorelbine combination chemotherapy for patients with advanced soft tissue sarcomas: Results of a phase II trial. *Cancer*, 2007, 109(9): 1863-1869.
 - [17] V. Bramwell, M. Blackstein, K. Belanger, et al. A Phase II Study of docetaxel in chemotherapy-naïve patients with recurrent or metastatic adult soft tissue sarcoma. *Sarcoma*. 1998, 2(1): 29-33.
 - [18] R. G. Maki, J. K. Wathen, S. R. Patel, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: Results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(19): 2755-2763.
 - [19] J. Verweij, P. G. Casali, J. Zalcberg, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: Randomised trial. *Lancet*, 2004, 364(9440): 1127-1134.
 - [20] D. R. D'Adamo, S. E. Anderson, K. Albritton, et al. Phase II study of doxorubicin and bevacizumab for patients with metastatic soft-tissue sarcomas. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, 23(8): 7135-7142.
 - [21] B. Kasper. Standards and novel therapeutic options in the treatment of patients with soft tissue sarcoma. *Reviews on Recent Clinical Trials*, 2007, 2(3): 206-211.
 - [22] S. R. Grobmyer, R. G. Maki, G. D. Demetri, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. *Annals of Oncology*, 2004, 15(11): 1667-1672.
 - [23] F. C. Eilber, G. Rosen, J. Eckardt, et al. Treatment-induced pathologic necrosis: A predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *Journal of Clinical Oncology*, 2001, 19(13): 3203-3209.
 - [24] T. F. DeLaney, I. J. Spiro, H. D. Suit, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. *International Journal of Radiation on Oncology * Biology * Physics*, 2003, 56(4): 1117-1127.
 - [25] W. G. Kraybill, J. Harris, I. J. Spiro, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation therapy oncology group trial 9514. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, 24(4): 619-625.
 - [26] M. A. Mohagheghi, S. Sadighi, J. Raafat, et al. Neoadjuvant chemotherapy with Ifosfamide, Cisplatin, Adriamycin and Mitomycin (IMAP) for high risk adult soft tissue sarcomas. *Acta Medica Iranica*, 2009, 47(2): 133-138.
 - [27] E. Gortzak, A. Azzarelli, J. Buesa, et al. A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for "high-risk" adult soft-tissue sarcoma. *European Journal of Cancer*, 2001, 37(9): 1096-1103.
 - [28] S. Steen, G. Stephenson. Current treatment of soft tissue sarcoma. *Proceedings (Baylor University Medical Center)*, 2008, 21(4): 392-396.
 - [29] Sarcoma meta analysis collaboration: Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet*, 1997, 350(9092): 1647-1654.
 - [30] P. G. Casali, P. Picci. Adjuvant chemotherapy for soft tissue sarcoma. *Current Opinion in Oncology*, 2005, 17(4): 361-365.
 - [31] A. Figueredo, V. H. Bramwell, R. Bell, et al. Adjuvant chemotherapy following complete resection of soft tissue sarcoma in adults: A clinical practice guideline. *Sarcoma*, 2002, 6(1): 5-18.
 - [32] N. Pervaiz, N. Colterjohn, F. Farrokhyar, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer*, 2008, 113(3): 573-581.
 - [33] F. C. Eilber, M. F. Brennan, F. R. Eilber, et al. Chemotherapy is associated with improved survival in adult patients with primary extremity synovial sarcoma. *Annals of Surgery*, 2007, 246(1): 105-113.
 - [34] A. Italiano, N. Penel, Y. M. Robin, et al. Neo/adjuvant chemotherapy does not improve outcome in resected primary synovial sarcoma: A study of the French Sarcoma Group. *Annals of Oncology*, 2009, 20(3): 425-430.
 - [35] P. J. Woll, M. V. Glabbeke, P. Hohenberger, et al. Adjuvant chemotherapy (CT) with doxorubicin and ifosfamide in resected soft tissue sarcoma (STS): Interim analysis of a randomised phase III trial. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. 25(18S), June 20 Supplement, 2007: 10008.
 - [36] F. C. Eilber, F. R. Eilber, J. Eckardt, et al. The impact of chemotherapy on the survival of patients with high-grade primary extremity liposarcoma. *Annals of Surgery*, 2004, 240(4): 686-697.
 - [37] M. M. Zalupski, L. H. Baker. Systemic adjuvant chemotherapy for soft tissue sarcomas. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 1995, 9(4): 787-800.

- [38] J. T. Hartmann, S. Patel. Recent developments in salvage chemotherapy for patients with metastatic soft tissue sarcoma. *Drugs*, 2005, 65(2): 167-178.
- [39] R. Palumbo, S. Palmeri and M. Antimi. Phase II study of continuous-infusion high-dose ifosfamide in advanced and/or metastatic pretreated soft tissue sarcomas. *Annals of Oncology*, 1997, 8(11): 1159-1162.
- [40] V. Karavasilis, B. M. Seddon, S. Ashley, et al. Significant clinical benefit of first-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: Retrospective analysis and identification of prognostic factors in 488 patients. *Cancer*, 2008, 112(7): 1585-1591.
- [41] C. R. Rossi, M. Deraco, M. De Simone, et al. Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy after cytoreductive surgery for the treatment of abdominal sarcomatosis: Clinical outcome and prognostic factors in 60 consecutive patients. *Cancer*, 2004, 100(9): 1943-1950.
- [42] F. J. Lejeune, D. Liénard, M. Matter, et al. Efficiency of recombinant human TNF in human cancer therapy. *Cancer Immunity*, 2006, 22(6): 6.
- [43] D. J. Grünhagen, J. H. de Wilt, T. L. ten Hagen, et al. Technology insight: Utility of TNF-alpha-based isolated limb perfusion to avoid amputation of irresectable tumors of the extremities. *Nature Clinical Practice Oncology*, 2006, 3(2): 94-103.
- [44] G. Taeger, F. Grabellus, L. E. Podleska, et al. Effectiveness of regional chemotherapy with TNF- α /Melphalan in advanced soft tissue sarcoma of the extremities. *International Journal of Hyperthermia*, 2008, 24(4): 193-203.
- [45] A. Misra, N. Mistry, R. Grimer, et al. The management of soft tissue sarcoma. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 2009, 62(2): 161-174.
- [46] M. Verma, J. Younus, D. Stys-Norman, et al. Dose-Intensive chemotherapy with growth factor or autologous bone marrow/stem cell transplant support in first-line treatment of advanced or metastatic adult soft tissue sarcoma. *Cancer*, 2008, 112(6): 1197-1205.