

Высокодозный ифосфамид в комбинации с доксорубицином в лечении сарком мягких тканей

В.А. Горбунова, А.А. Феденко, И.А. Истомин, Б.Ю. Бохян, Г.И. Губина

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Ключевые слова: саркома мягких тканей, химиотерапия, ифосфамид, доксорубицин

В данной работе представлен опыт применения химиотерапии с использованием режима высокодозного ифосфамида и доксорубицина в лечении сарком мягких тканей.

По данным литературных источников показано дозозависимое увеличение показателей общей эффективности при применении ифосфамида и доксорубицина с увеличенными дозировками данных препаратов при поддержке колониестимулирующими факторами ввиду высокой частоты миелотоксичности.

Наиболее часто используются доксорубицин и ифосфамид в стандартных дозовых режимах: ифосфамид 1,2–5 г/м² в/в (24 ч) день 1 + доксорубицин 30–50 мг/м² в/в день 1.

Эффективность данных режимов составляет 25–30%, включая полный ответ – до 8%; медиана выживаемости – 10 мес; медиана времени до прогрессирования – 8 мес.

В 2008 г. на базе отделения химиотерапии РОНЦ РАМН в сотрудничестве с клиникой общей онкологии и отделом торако-абдоминальной хирургии начато изучение высокодозной химиотерапии в режиме: ифосфамид по 2000 мг/м² в/в 1–5 дни + месна по 2000 мг/м² в/в 1–5 дни; доксорубицин 60 мг/м² в/в 1 день, лейкостим по 300 мкг п/к 6–13 дни, интервал между курсами 9 дней. К концу 2009 г. в исследование включено 26 больных, из них мужчин – 15 (60%), женщин – 11 (40%) в возрасте от 22 до 63 лет, средний возраст составил 42 года. У 10 больных опухоль была местно-распространенной, у 16 – с отдаленными метастазами.

Количество курсов составило от 2 до 8, в среднем – 4 курса полихимиотерапии в вышеуказанном режиме, общее число проведенных курсов – 109.

У 13 из 26 больных лечение проводилось в уплотненном режиме (2 нед), в основном в данной группе были пациенты, получавшие полихимиотерапию в неoadъювантном режиме. У остальных 13 пациентов перерыв составлял 2 нед.

Эффективность оценена у 23 больных. Объективный эффект составил 43,5% (ПЭ 13,1% + ЧЭ 30,4%), стабилизация процесса – 39,1% и прогрессирование – 17,4%. Основными проявлениями токсичности явились: лейкопения у 56% больных, из них 3–4 степени 23%, нейтропения – 47% (3–4-й степени 9%), анемия – 52%, 3–4-й степени не наблюдалось, тромбоцитопения – 17% (3–4-й степени 9%). Проявления гематологической токсичности в большинстве случаев отмечались с 5-го курса ПХТ.

Таким образом, можно сделать вывод, что использование дозоинтенсивного режима химиотерапии с применением высоких доз ифосфамида в комбинации с доксорубицином значительно улучшает показатели общей эффективности лечения по сравнению со стандартными схемами лечения, однако требует более подробного изучения влияния на общую выживаемость и время до прогрессирования.

Саркомы – сравнительно редкая группа опухолей. В России регистрируется около 10 000 новых случаев, что составляет 1% всех злокачественных новообразований. Заболеваемость составляет 30 случаев на 1 000 000 населения, и около 3500 тыс. новых случаев составляют саркомы мягких тканей. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мягких тканей у мужчин выше, чем у женщин, но различия незначительны. Большинство заболевших – это лица в возрасте 30–60 лет, около 1/3 больных моложе 30 лет [1].

Адрес для корреспонденции

Горбунова В.А.

E-mail: veragorbounova@mail.ru

Гистологический спектр сарком очень широк, это объясняется тем, что они происходят из эмбриональных мезенхимальных клеток, которые впоследствии могут дифференцироваться в клетки поперечно-полосатой, гладкой мускулатуры, жировую или соединительную ткань, кости или хрящи. К саркомам мягких тканей принято также относить опухоли периферических нервов, которые имеют эктодермальное происхождение, но схожи по тактике лечения, клинике и прогнозам с саркомами мягких тканей [2].

В настоящее время гистологически выделяется более 50 подтипов сарком, наиболее часто встречаются следующие подтипы сарком мягких тканей [3, 5] (табл. 1):

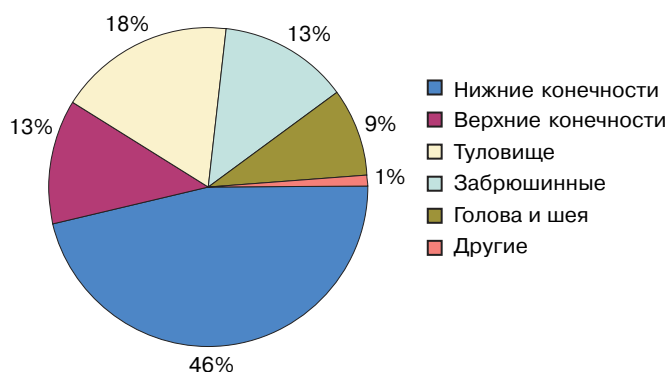
Таблица 1. Частота встречаемости различных гистологических подтипов

	РОНЦ РАМН, 2007
Количество пациентов	738
ЗФГ	22%
Липосаркома	16%
Фибросаркома	11%
Лейомиосаркома	10%
Неклассифицируемая саркома	9%
Синовиальная саркома	8%
Нейрогенные саркомы	10%
Рабдомиосаркома	3%
Другие	12%

- Липосаркома
- Фибросаркома
- Злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ)
- Лейомиосаркома
- Нейрофибросаркома
- Рабдомиосаркома
- Синовиальная саркома

Саркомы мягких тканей могут встречаться практически во всех частях тела человека, однако наиболее часто располагаются на конечностях и туловище [4] (рис. 1):

- 46% сарком выявляются на нижних конечностях;
- 13% — на верхних;
- 18% — туловище;
- 13% — располагается забрюшинно;
- 9% — голова и шея;
- 1% — другие локализации.

**Рис. 1. Основные локализации сарком мягких тканей**

Среди химиотерапевтических агентов, используемых в лечении сарком мягких тканей, антрациклины, алкилирующие агенты, винкаалкалоиды, соединения платины, подофиллотоксины, антитаболиты показали некоторую эффективность. Из них наиболее часто применяются доксорубицин (частота общих эффектов 16–28%) и ифосфамид (18–30%). Комбинация препаратов может оказаться эффективной до 35% [3, 5, 6].

Наиболее часто назначаются режимы химиотерапии, содержащие доксорубицин и ифосфамид в различных сочетаниях: ифосфамид 1,2–5 г/м² в/в (24 ч) день 1 + доксорубицин 30–50 мг/м² в/в день 1.

Эффективность данных режимов составляет 25–30%, включая полный ответ — до 8%; медиана выживаемости — 10 мес; медиана времени до прогрессирования — 8 мес [7–13].

Гемцитабин-содержащие схемы наиболее часто проводятся для лечения лейомиосарком. Современные данные различных исследований показывают, что данные схемы могут иметь достаточно широкий спектр активности в отношении различных гистологических подтипов сарком мягких тканей, однако объективный ответ в таком случае будет ниже, чем при лечении лейомиосарком [14, 15].

В исследовании, включавшем 35 пациентов с распространенными стадиями заболевания, получавшими 21-дневный режим гемцитабин (675 мг/м² дни 1, 8) в комбинации с доцетакселом (100 мг/м² день 1), общая эффективность составила 43% (5 случаев — полный ответ, 10 случаев — частичный) [16].

Ретроспективный анализ результатов лечения 133 пациентов, получавших химиотерапию по схеме гемцитабин + доцетаксел, среди которых было 76 пациентов с лейомиосаркомами и 57 — другие подтипы, показал следующие результаты: общая эффективность составила 18% (24% — при лейомиосаркоме, 10% — остальные подтипы) [14].

Заслуживают внимания и новые подходы в лекарственном лечении сарком мягких тканей.

Трабектидин (эктеинасцидин, Йонделис, ЕТ-743) — является тритетрагидроизохинолиновым производным, выделенным из морского хордового подтипа оболочечников — асцидии *Ecteinascidia turbinatae*. Обобщенный анализ результатов применения данного препарата, по данным оцененных 183 больных, показал эффективность в 7,7% и минимальные эффекты или стабилизации у 43,8% больных. Таким образом, контроль роста опухоли составил 51,4% [17–19].

Сорафениб (Нексавар) — мультикиназный ингибитор, подавляет многочисленные внутриклеточные киназы (с-CRAF, BRAF и мутантную BRAF) и киназы, расположенные на поверхности клетки (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR-β). Во второй фазе исследования при лечении 120 больных шестью различ-

ными гистологическими подтипами сарком мягких тканей, получавших сорафениб по 400 мг дважды в день, показаны следующие результаты: один случай объективного ответа среди 37 больных лейомиосаркомой, один полный эффект и четыре частичных из 37 больных ангиосаркомой (14%), в остальных случаях объективного ответа не зарегистрировано [20].

Бендамустина гидрохлорид (Bendamustine) — из группы алкилирующих агентов, производное бис-(β -хлорэтил)-амин. Показал эффективность при лечении 36 больных с химиорезистентными метастатическими саркомами мягких тканей. По результатам второй фазы исследования было зарегистрировано незначительное количество нежелательных эффектов 3–4-й степени, один случай частичного эффекта (3%) и 11 стабилизаций процесса (31%). У 6 из 15 больных лейомиосаркомами была зарегистрирована стабилизация процесса [21].

По последним рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network) и EMEA (European Medicines Agency) в качестве первой линии лечения больных саркомами мягких тканей назначается схема химиотерапии с использованием различных режимов введения ифосфамида и доксорубина.

По литературным данным показано дозозависимое улучшение показателей общей эффективности при применении ифосфамида и доксорубина. Проведение схем химиотерапии с увеличенными дозами данных препаратов требует поддержки колониестимулирующими факторами [22, 23].

В конце 1990-х гг. были опубликованы результаты двух исследований по изучению высокодозных режимов. С января 1995-го по апрель 1996 г. 33 больных диссеминированными саркомами мягких тканей получали лечение доксорубином по 75 мг/м² 72-часовая в/в инфузия и ифосфамидом по 2 г/м² в/в 2-часовая инфузия 1–5 дни с последующим введением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (исследование AI 75/10). Во втором исследовании проводился следующий режим химиотерапии: доксорубин 90 мг/м² в/в 96-часовая инфузия и ифосфамид по 2,5 г/м² в/в в течение 4 дней с профилактическим введением Г-КСФ (исследование AI 90/10). По результатам данных исследований 3 пациента достигли полной регрессии опухоли и 18 — частичной. Объективный ответ составил 64%. Только у трех больных было отмечено прогрессирование заболевания во время лечения. Фебрильная нейтропения возникла у 31% больных в исследовании AI 75/10 и 56% — AI 90/10. У одного пациента зарегистрирована нейротоксичность 3-й степени. А также зарегистрирован один летальный исход, обусловленный кардиальной токсичностью доксорубина на кумулятивной дозе 435 мг/м² в исследовании AI 90/10 [24].

Схему химиотерапии высокодозным ифосфамидом в курсовой дозе 14 г/м² в комбинации с месной и Г-КСФ использовали для лечения 74 больных, ранее получавших одну или несколько схем стандартной химиотерапии: 37 — остеогенные саркомы, 37 — саркомы мягких тканей). Ифосфамид назначали в виде в/в 72-часовой инфузии совместно с месной. Введение Г-КСФ начинали на пятый день терапии. Было зарегистрировано 4 случая полной регрессии опухоли и 17 — частичной, что суммарно составило 28,4%. Объективный ответ был зарегистрирован в 40% среди больных остеогенными саркомами и 19% — саркомами мягких тканей. У двух пациентов отмечена нефротоксичность 3–4-й степени, у трех — нейротоксичность 3-й степени, в одном случае отмечена кардиотоксичность 3-й степени. Летальных исходов не было [25]. Неоднозначность различий эффективности режимов комбинации ифосфамида и доксорубина, полученных в результате множества исследований, и низкая эффективность стандартных схем химиотерапии, принятых для лечения сарком мягких тканей в нашей стране, послужили пусковым моментом более детального изучения этой проблемы.

Материалы и методы

В исследование по оценке эффективности и токсичности режима химиотерапии высокодозным ифосфамидом и доксорубином на момент окончания 2009 г. включено 26 больных. Количество мужчин — 15 (60%), женщин — 11 (40%). Возрастные группы — от 22 до 63 лет, средний возраст — 42 года. Из 26 больных у 10 опухоль была местно-распространенной, у 16 — с отдаленными метастазами.

Основными критериями включения являлись: гистологическая верификация диагноза с указанием степени злокачественности и точного гистологического подтипа, возраст пациентов менее 65 лет, нормальные показатели функции почек, печени, периферической крови. Из основных критериев исключения необходимо отметить следующие: гистологические подтипы, не чувствительные к химиотерапии (альвеолярная саркома, эпителиоидная саркома, светлоклеточная саркома, ангиосаркомы, GIST), снижение фракции выброса левого желудочка ниже нормы, наличие хронического воспаления.

По гистологическому подтипу опухоли количество больных распределилось следующим образом (рис. 2):

- синовиальная саркома — 11 пациентов;
- липосаркома — 6;
- злокачественная фиброзная гистиоцитома — 3;
- эндометриальная стромальная саркома — 2;
- рабдомиосаркома — 1;
- лейомиосаркома — 1.

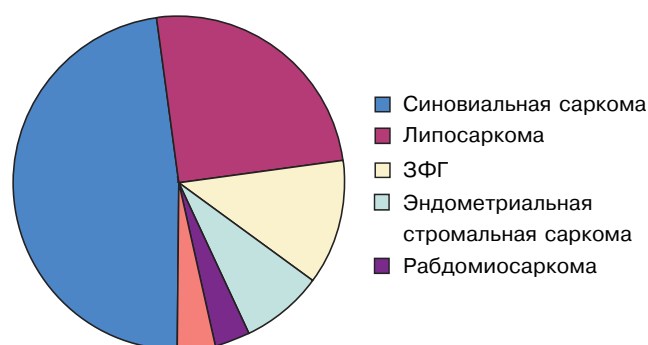


Рис. 2. Распределение пациентов по гистологическому подтипу

В зависимости от степени злокачественности:

- G1 – 2;
- G2 – 12;
- G3 – 6;
- Не оценено – 6.

По локализации первичного очага отмечено следующее распределение больных:

- конечности – 14 больных;
- туловище – 4;
- забрюшинное расположение опухоли – 5;
- органые опухоли – 3.

21 пациент ранее получал одну и более линии химиотерапии, у пяти больных данная схема использована в качестве первой линии лекарственной терапии.

Лечение проводилось в следующем режиме:

Ифосфамид по 2000 мг/м² в/в 1–5 дни + месна по 2000 мг/м² в/в 1–5 дни + доксорубицин 60 мг/м² в/в 1 день с интервалом 9 или 16 дней.

В связи с высокой гематологической токсичностью данного режима всем больным проводили поддержку колониестимулирующими факторами (лейкостим по 300 мкг п/к) в 6–14 дни или 6–16 дни.

Общее количество курсов на момент промежуточного анализа составило 109, каждому больному провели от 2 до 8 курсов ПХТ, в среднем – 4 курса в вышеуказанном режиме.

У 13 из 26 больных лечение проводилось в уплотненном режиме (2 нед) (2 нед), в основном в данной группе были пациенты, получавшие полихимиотерапию в неоадьювантном режиме. У остальных 13 пациентов перерыв составлял 16 дней.

Эффект терапии был оценен у 23 больных (рис. 3):

- 1) полный эффект – 3 больных (13,1%);
- 2) частичный эффект – 7 (30,4%);
- 3) стабилизация процесса – 9 (39,1%);
- 4) прогрессирование – 4 (17,4%).

Таким образом, общий показатель эффективности составил 43,5%, при том, что большинство пациентов (n=21) ранее уже получали ПХТ в следующих схемах: доксорубицин + цисплатин, доксорубицин +

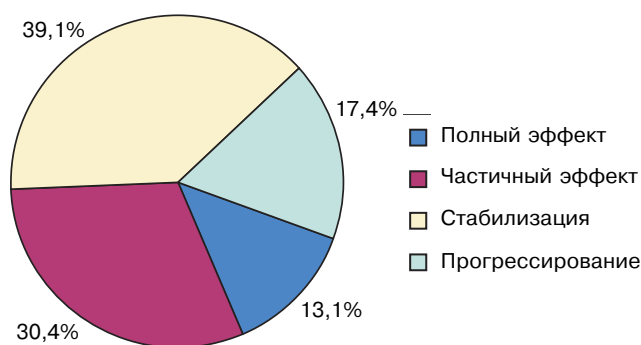


Рис. 3. Эффективность высокодозного ифосфамида в комбинации с доксорубицином

бицин + цисплатин + циклофосфан, гемзар + таксотер, ифосфамид + этопозид, MAID.

В зависимости от гистологического варианта показатели эффективности распределились следующим образом:

Таблица 2. Эффективность в зависимости от гистологической формы

	Количество оцененных больных	Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация процесса	Прогрессирование
Синовиальная саркома	11	1	5	4	1
Липосаркома	5	1	1	1	2
ЗФГ	3	–	1	2	–
Эндометриальная стромальная саркома	2	–	–	1	1
Рабдомиосаркома	1	–	–	1	–
Лейомиосаркома	1	1	–	–	–

В зависимости от степени злокачественности опухоли:

Таблица 3. Эффективность в зависимости от степени злокачественности

	Количество оцененных больных*	Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация процесса	Прогрессирование
G1	1	1	–	–	–
G2	12	–	5	6	1
G3	6	2	1	2	1
Неклассифицированная	4	–	1	1	2

* Не оценено 3 больных из 26.

5 больных продолжают лечение, 65 курсов было отложено, в среднем на 7 дней (от 7 до 14 дней) в связи с побочными действиями терапии: лейко-, нейтропения, анемия. Данные явления возникали с пятого курса химиотерапии, и при наличии токсичности пациентов переводили на режим проведения ПХТ с интервалом 16 дней.

Из нежелательных эффектов лечения отмечено:

1) лейкопения — 13 случаев, из них 3–4-й степени — 3 (23%);

2) нейтропения — 11 случаев, 3–4-й степени — 1 (9%);

3) фебрильная нейтропения — 3 случая, 3–4-й степени не наблюдалось;

4) анемия — 12 случаев, 3–4-й степени — не наблюдалось;

5) тромбоцитопения — 4 случая, 3–4-й степени — 1 (9%).

В 19 случаях после четвертого курса ПХТ было отмечено появление сонливости, подавленности настроения, что было расценено как нейротоксичность ифосфамида 1-й степени. В 4 случаях (из которых у 2 больных было состояние после нефрэктомии) — проявления умеренной транзиторной нефротоксичности 2-й степени. Незначительное обратимое повышение показателей печеночных ферментов в биохимическом анализе крови отмечено у 3 больных. И в 21 случае — сухость, истончение кожи, что было расценено как дерматологическая токсичность 1-й степени.

Таким образом, по результатам промежуточного анализа можно сделать следующие выводы:

- использование дозоинтенсивного режима полихимиотерапии по схеме DDHD AI значительно увеличивает показатели непосредственной эффективности по сравнению со стандартными схемами химиотерапии;

- перспективным является использование данного режима химиотерапии в качестве предоперационной химиотерапии у больных с местно-распространенными саркомами мягких тканей, что, возможно, позволит увеличить количество радикальных органосохраняющих вмешательств;

- отмечаются высокие показатели эффективности у больных, ранее получавших химиотерапию по поводу метастатических сарком мягких тканей;

- несмотря на высокие дозы химиопрепаратов и небольшой интервал между курсами, профиль токсичности показал, что применение данной схемы лечения переносимо и большинство побочных явлений 3–4-й степени обратимы;

- использование дозоинтенсивного режима химиотерапии DDHD AI улучшает показатели эффективности лечения, однако требует более подробного изучения влияния на общую выживаемость и время до прогрессирования;

- по полученным результатам с целью уменьшения гематологической токсичности возможно усиление поддержки КСФ и эритропоэтинами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics. *J. Clin. Oncol.* 2009, v. 27, p. 225.
2. Fletcher C.D.M., Unni K.K., Mertens F. Eds. *Pathology and Genetics of tumors of soft tissue and bone*. Lyon, France. IARC. 2002.
3. Алиев М.Д. Введение в онкоортопедию. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2009, v. 1, p. 14-17.
4. Lawrence W.Jr., Donegan W.L., Natarajan N. et al. Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons. *Ann. Surg.* 1987, v. 205, p. 349.
5. Goldberg Brynn R. et al. Soft Tissue Sarcoma: An Overview. *Orthop. Nurs.* 2007 Jan-Feb, v. 26 (1), p. 4-11, quiz 12-3.
6. Verma S., Younus J., Stys-Norman D. et al. Meta-analysis of ifosfamide-based combination chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma. *Cancer. Treat. Rev.* 2008, v. 34, p. 339.
7. Comandone A., Bretti S., Bertetto O., Oliva C., Bergnoli P., Bumma C. Low dose adriamycin and ifosfamide in the treatment of advanced adult soft tissue sarcomas. *Anticancer. Res.* 2000, v. 20, p. 2077-2080.
8. Schutte J., Mouridsen H., Steward W. et al. Ifosfamide plus doxorubicin in previously untreated patients with advanced soft-tissue sarcoma. *Cancer. Chemother. Pharmacol.* 1993, v. 31, p. 204-209.
9. Loehrer P.J., Sledge G.W., Nicaise C. et al. Ifosfamide plus doxorubicin in metastatic adult sarcomas: a multi-institutional phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 1989, v. 7, p. 1655-1659.
10. Shailendra Verma, Jawaid Younus, Denise Stys-Norman et al. Meta-analysis of ifosfamide-based combination chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma. *Cancer. Treatment. Reviews.* 2008, v. 34, p. 339-347.
11. Fausto Badellino, Salvatore Toma. Treatment of Soft Tissue Sarcoma: A European Approach. *Surg. Oncol. Clin. N Am.* 2008, v. 17, p. 649-672.
12. Schutte J., Mouridsen H.T., Steward W. et al. Ifosfamide plus doxorubicin in previously untreated patients with advanced soft-tissue sarcoma. *Cancer. Chemother. Pharmacol.* 1993, v. 31, Suppl 2, p. 204-209.
13. Keohan M.L., Taub R.N. Chemotherapy for advanced sarcoma: Therapeutic decisions and modalities. *Semin. Oncol.* 1997, v. 24, p. 572.
14. Bay J.O., Ray-Coquard I., Fayette J. et al. Docetaxel and gemcitabine combination in 133 advanced soft-tissue sarcomas: a retrospective analysis. *Int. J. Cancer.* 2006, v. 119, p. 706.
15. Hensley M.L., Maki R., Venkatraman E. et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2002, v. 20, p. 2824.
16. Leu K.M., Ostruzka L.J., Shewach D. et al. Laboratory and clinical evidence of synergistic cytotoxicity of sequential treatment with gemcitabine followed by docetaxel in the treatment of sarcoma. *J. Clin. Oncol.* 2004, v. 22, p. 1706.
17. Garcia-Carbonero R., Supko J.G., Manola J. et al. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft-tissues refractory to chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2004, v. 22, p. 1480-1490.
18. Le Cesne A., Blay J.Y., Judson I. et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft-tissues sarcomas: a European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft-tissue and bone sarcoma group trial. *Clin. Oncol.* 2005, v. 23, p. 576-584.

19. Yovine A., Riofrio M., Blay J.Y. et al. Phase II study of actenascidin-743 in advanced pretreated soft-tissue sarcoma patients. *J. Clin. Oncol.* 2004, v. 22, p. 890-899.
20. Maki R.G., D'Adamo D.R., Keohan M.L. et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 2009, v. 27, p. 3133.
21. Hartmann J.T., Mayer F., Shleicher J. et al. Bendamustine hydrochloride in patients with refractory soft-tissue sarcoma: a noncomparative multicenter phase II study of the German sarcoma group (AIO-001). *Cancer.* 2007, v. 110, p. 861.
22. Le Cesne A., Judson I., Crowther D. et al. Randomized phase III study comparing conventional-dose doxorubicin plus ifosfamide versus high-dose doxorubicin plus ifosfamide plus recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced soft-tissue sarcomas: a trial of the European organization for research and treatment of cancer/soft tissue and bone sarcoma group. *J. Clin. Oncol.* 2000, v. 18, p. 2676.
23. Maurel J., Lopez-Pousa A., de Las, Penas R. 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. *J. Clin. Oncol.* 2009, v. 27, p. 1893.
24. Patel S.R., Vadhan-Raj S., Burgess M.A. et al. Results of two consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with sarcomas. *Am. J. Clin. Oncol.* 1998, v. 21(3), p. 317-21.
25. Patel S.R., Vadhan-Raj S., Papadopoulos 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.* 1997, v. 15 (6), p. 2378-2384.

Статья поступила 11.02.2010 г., принята к печати 10.03.2010 г.
Рекомендована к публикации Г.Н. Мачаком

HIGH DOSE IFOSFAMIDE AND ADRIAMYCIN IN THE TREATMENT OF SOFT TISSUE SARCOMAS

Gorbunova V.A., Fedenko A.A., Istomin I.A., Bokhyan B.U., Gubina G.I.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

Key words: soft tissue sarcoma, chemotherapy, dose-dense ifosfamide, doxorubicin

Background. To evaluate the efficacy and toxicity of dose-dense high dose ifosfamide and adriamycin in the treatment of locally advanced and metastatic soft tissue sarcomas.

Materials and methods. 26 patients were included in the interim analysis by the end of 2009. Dose dense high dose (DDHD) AI ifosfamide 2000 mg/m² IV 1–5 days with adriamycin 60 mg/m² IV day 1 with GM-CSF support 6–14 once in 2 weeks was used in 23 STS patients. Male 60%, female 40% with the median age of 42 years old (22–63 years old). From 26 patients at the beginning of DDHD AI chemotherapy 10 patients were locally advanced, and 16 – with distant metastases. Tumor assessment was made according to RECIST criteria after every 2 cycles. Histology – synovial 11 pts, MFH – 3 pts, lipo – 6 pts, leiomyo – 1 and 2 NOS sarcomas.

Results. Objective response has achieved in 43,5% (CR – 13,1%, PR – 30,4%), stable disease – 39,1%, disease progression in 17,4%. Toxicity profile was manageable and mild: leucopenia 56% with Gr 3–4 23%, neutropenia – 47% (Gr 3–4 – 9%), anemia – 52% with no Gr 3–4, thrombocytopenia 17% (Gr 3–4 – 9%).

Conclusion. This chemotherapy regimen seems to be very active in the treatment of STS patients with mild and manageable toxicity profile and needs further evaluation of the impact on overall survival and time to progression. This trial is still ongoing.