

ЛЕЧЕНИЕ ЛЕЙОМИОСАРКОМ МАТКИ

А.А. Феденко, А.А. Конев, В.А. Горбунова

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Статья посвящена обзору лечения лейомиосарком матки. На основании данных различных исследований мы рекомендуем проводить следующие этапы лечения. Хирургическое лечение в объеме пангистерэктомии должно обязательно проводиться при местнораспространенном заболевании, далее возможна адъювантная химиотерапия, но решение должно приниматься индивидуально. Адъювантная лучевая терапия не показана, так как это не увеличивает общую выживаемость. Основным методом лечения диссеминированных лейомиосарком матки является комбинированная химиотерапия. В первой линии лечения мы рекомендуем применять комбинированные схемы лечения с включением ифосфамида, доксорубицина, дакарбазина и гемцитабина, доцетаксела. Монотерапия трабектедином в виде 24-часовой инфузии показала хороший процент длительных стабилизаций и может применяться во второй и более линии лечения. Применение гормональной терапии возможно в качестве поддерживающего лечения при положительном статусе рецепторов стероидных гормонов в опухоли. Решение о хирургическом лечении диссеминированного процесса должно приниматься индивидуально.

Ключевые слова: лейомиосаркомы матки, химиотерапия, гормонотерапия.

TREATMENT OF UTERINE LEIOMYOSARCOMA

A.A. Fedenko, A.A. Konev, V.A. Gorbunova

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

This article is a review of uterine leiomyosarcomas treatment options. Based on the data from different trials we recommend the following steps of treatment. Surgery: panhysterectomy, must be done in localized disease, further adjuvant chemotherapy is possible, but the decision should be taken individually. Adjuvant radiation therapy is not recommended due to low influence on overall survival. Advanced uterine leiomyosarcomas should be treated by combined chemotherapy. As a first line we recommend combined regimens including doxorubicin, dacarbazine, ifosfamide and gemcitabine, docetaxel. Trabectedin monotherapy as a 24-hour infusion showed good result in long-term stabilizations and can be used as a second or further lines of treatment. Hormone therapy is possible as supportive treatment if status of steroid hormone receptors in the tumor is positive. The decision on second look surgery in advanced disease should be discussed individually.

Key words: uterine leiomyosarcomas, chemotherapy, hormonotherapy.

Саркомы матки — достаточно редкие злокачественные опухоли матки, которые составляют до 3% всех злокачественных новообразований матки [1, 3] и около 7% сарком мягких тканей. Выявляются с частотой один-два случая на 100 тысяч женского населения [1, 2]. Наиболее часто встречается лейомиосаркома (приблизительно в 40% наблюдений), стромальные опухоли эндометрия, недифференцированные саркомы, карциносаркомы.

Лейомиосаркомы матки

Лейомиосаркомы матки занимают до 40% случаев всех сарком матки [3]. В среднем пятилетняя общая выживаемость колеблется от 18,8% до 65% для всех стадий и от 52% до 85% для первой стадии заболевания [4, 5, 6].

Лечение местнораспространенных лейомиосарком матки

Основной метод — хирургическое лечение в объеме пангистерэктомии [7, 8, 9, 10]. Можно сохранить яичники у больных в пременопаузе или с ранней стадией заболевания, так как это не влияет на выживаемость [9, 11], однако вопрос до сих пор остается дискуссионным с учетом того, что в 30% наблюдений опухолевые клетки экспрессируют рецепторы эстрогенов и прогестеронов. Иссечение тазовых и парааортальных лимфатических узлов не рекомендовано, так как поражение наблюдается в менее чем 3% наблюдений [11]. Лейомиосаркомы матки метастазируют рано и преимущественно гематогенным путем, чаще всего в легкие.

Послеоперационная лучевая терапия (ЛТ) не увеличивает общую выживаемость [12]. Крупнейшее опубликованное исследование из Национальной Онкологической Базы (National Oncology Database) включило 3650 пациентов с саркомами матки. В группе с местнораспространенными лейомиосаркомами матки 131 пациентке проводилась послеоперационная ЛТ и 398 пациенткам не проводилась. В пятилетнем периоде наблюдения отмечалось снижение риска местного рецидива с 16% до 2% в группе, где проводилась ЛТ, однако общая выживаемость не различалась [13]. Рандомизированное исследование III фазы, проведенное European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [14], включило 224 пациентки с первой и второй стадиями заболевания. Больные были разделены на группу, получавшую ЛТ СОД 50,4 Гр в течение пяти недель, и контрольную. Исследование длилось в течение 13 лет. Гистологические подтипы: лейомиосаркома — 103 наблюдения, карциносаркома — 91 и стромальные опухоли эндометрия — 28. Оценено 219 пациенток. Безрецидивная выживаемость составила 53% в группе с ЛТ и 50% в контрольной группе. Общая выживаемость существенно не отличается: 58% и 56% соответственно.

Мета-анализ 2008 года включил новые исследования, где применялись комбинированные схемы химиотерапии и высокодозные режимы. Результаты показали увеличение безрецидивной и общей выживаемости при использовании комбинированных схем [15]. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) сравнила применение пяти циклов доксорубина и ифосфамида с контрольной группой. Включена 351 пациентка с промежуточной и высокой степенью злокачественности опухоли. Пятилетняя безрецидивная и общая выживаемость существенно не отличаются. French Sarcoma Group (FSG) опубликовала ретроспективный анализ 1500 пациенток, результаты которого показывают значительное увеличение безрецидивной (58% против 49%) и общей выживаемости (58% против 45%), но только для сарком с высокой степенью злокачественности [16].

Рандомизированное исследование, проведенное Gynecologic Oncology Group (GOG), сравнивало адъювантное применение доксорубина в монорежиме с контрольной группой. Включались больные с лейомиосаркомами и канциросаркомами матки, с и без ЛТ. Риск развития рецидива был снижен с 66% до 44% в группе с химиотерапией, но только для лейомиосарком матки. Данные основаны на небольшом количестве наблюдений и статистически не значимы [17].

В исследовании SARC 005 оценивалась эффективность лечения гемцитабином и доцетакселом в течение четырех циклов, далее доксорубин — четыре цикла. Длительность наблюдения составила три года. Включено 47 пациенток с лейомиосаркомами матки высокой степени злокачественности. Безрецидивная выживаемость в течение двух лет составила 78%, в течение трех лет — 50%, что значительно выше по сравнению с исторической группой контроля (без адъювантной химиотерапии) [18]. Изучение этой схемы находится в III фазе рандомизированного исследования [19].

Лечение распространенных лейомиосарком матки

Основные методы — системная химиотерапия, гормональная и таргетная терапии. Решение о проведении хирургического лечения должно приниматься индивидуально.

Моно-химиотерапия

Несмотря на множество исследований, включая II фазы исследований, количество препаратов с активностью более 15–20% невелико — антрациклины, доксорубин и эпирубин, ифосфамид, гемцитабин, дакарбазин и темозоломид. Всего несколько рандомизированных исследований показывают сопоставимую эффективность доксорубина и эпирубина [20, 21], доксорубина и ифосфамида [22], превосходство ифосфамида над циклофосфамидом [23] и отсутствие эффективности доцетаксела как в первой, так и во второй линиях лечения [24]. Гемцитабин эффективен у пациенток с лейомиосаркомами матки в 21% [25].

Темозоломид применялся у 26 больных с распространенными саркомами мягких тканей. Ответ на лечение наблюдался только у пациентов с лейомиосаркомой различного происхождения и составил 18% [26]. Трабектидин — новый цитостатик, который подавляет транскрипцию генов и взаимодействует с системой репарации нуклеотидов, связанной с транскрипцией. Он связывается с малой бороздкой ДНК, в результате чего спираль ДНК изгибается в сторону большой бороздки. Это запускает каскад процессов, влияющих на факторы транскрипции ДНК, белки, связывающиеся с ДНК, и механизмы репарации ДНК, что, в конечном итоге, приводит к нарушению клеточного цикла. Он показал стабилизацию процесса в 56% случаев у пациенток с лейомиосаркомами матки [27]. 24-часовая инфузия раз в три недели имеет более высокую медиану выживаемости без прогрессирования (3,3 месяца) по сравнению

с еженедельной инфузией (2,3 месяца) [28]. Ретроспективный анализ 66 случаев лейомиосарком матки показал в 16% наблюдений частичный ответ и в 35% стабилизацию заболевания. 6-месячная выживаемость без прогрессирования составила 33% [29].

Эрибулин (Eribulin), новый ингибитор микротубулинов, изучался во II фазе исследования при распространенных саркомах мягких тканей, проведенного EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). 128 пациенток включено в исследование. Медиана времени до прогрессирования составила 12 недель. Ответ на лечение составил 32% при лейомиосаркомах и 47% при липосаркомах [30]. Сравнение эффективности эрибулина и дакарбазина у пациенток с лейомиосаркомами и липосаркомами в настоящее время находится на III фазе рандомизированного исследования [31].

Комбинированная химиотерапия

Эффективность современной комбинированной химиотерапии составляет от 40% до 50% для пациенток с распространенными саркомами мягких тканей [32].

Исследование комбинации доксорубина с дакарбазином для лечения пациенток с саркомами матки не показало увеличения объективных ответов, времени до прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с доксорубином в монорежиме [33]. Однако другое исследование показывает значительное превосходство доксорубина и дакарбазина. Объективный ответ составил 30% по сравнению с 18% для монотерапии доксорубином. Данные общей выживаемости не различались [34].

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) провела первое рандомизированное исследование, где сравнивался доксорубин в монорежиме (80 мг/м²), доксорубин (60 мг/м²) с ифосфамидом (7,5 г/м²) и доксорубин (40 мг/м²) с метамифосфамидом (8 мг/м²) и цисплатином (60 мг/м²). В группе, получавшей доксорубин с ифосфамидом, частота объективных ответов составила 34% против 20% в группе доксорубина в монорежиме. Также отмечалась тенденция к увеличению общей выживаемости при применении доксорубина с ифосфамидом, по сравнению с доксорубином в монорежиме, однако статистическая достоверность не достигнута [35].

Второе исследование проводилось EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG): сравнивали доксорубин в монорежиме (75 мг/м²), доксорубин (50 мг/м²) с ифосфамидом (5 г/м²) и циклофосфамид, винкристин, адриамицин и дакарбазин (CyVADIC). Частота объективных ответов составила

23%–28%, и никаких различий между тремя группами не наблюдалось [36].

Другое исследование, проводимое Southwest Oncology Group (SWOG) and Cancer and Leukemia Group B (CALGB), оценивало эффективность схемы доксорубин и дакарбазин в комбинации с ифосфамидом или без него. Использовались дозы 60 мг/м² доксорубина, 1000 мг/м² дакарбазина и 7,5 г/м² ифосфамида. В середине исследования доза ифосфамида редуцирована до 6 г/м² в связи с выраженной миелосупрессией. Схема с ифосфамидом показала статически значимое увеличение числа объективных ответов и времени до прогрессирования [37]. Однако увеличение общей выживаемости не было достигнуто, скорее всего, из-за применения ифосфамида во второй линии лечения.

Завершено большое исследование, проведенное EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG), сравнивающее доксорубин в монорежиме с доксорубином и ифосфамидом. Данные будут представлены после обработки результатов [38].

Применение гемцитабина и доцетаксела изучалось в нескольких исследованиях для ранее леченных и первичных пациенток. В одном исследовании сообщалось о 53% объективных ответов у 34 пациенток с лейомиосаркомой различного происхождения. Медиана времени до прогрессирования составила 5,6 месяца [39]. В другом исследовании частота объективных ответов составила 27% во второй линии лечения [40], в то время как в первой линии лечения — 36%. Включено 48 пациенток с лейомиосаркомами матки. Медиана общей выживаемости составила более 16 месяцев [41].

Рандомизированное исследование, проведенное SARC, сравнивало монотерапию гемцитабином с комбинацией гемцитабина и доцетаксела при распространенных саркомах мягких тканей. Сто двадцать две пациентки включено, 119 из них оценено. В группе, получавших комбинированную химиотерапию, отмечалось увеличение частоты ответов на лечение (16% против 8%); также отмечалось увеличение выживаемости без прогрессирования (6,2 против 3,0 месяца) и общей выживаемости (17,9 против 11,5 месяца) [42]. Проводится рандомизированное исследование, сравнивающее эффективность комбинации гемцитабина и доцетаксела с ифосфамидом и доксорубином при распространенных саркомах мягких тканей [43].

Гормонотерапия

Тамоксифен противопоказан при лейомиосаркомах матки. Возможно применение ингибиторов ароматазы при положительном статусе рецепторов стероидных

гормонов в опухоли [44]. Из-за отсутствия данных рандомизированных исследований гормональную терапию нельзя проводить в качестве основной терапии при распространенных лейомиосаркомах матки.

Таргетная терапия

Сунитиниб проявляет ингибирующую активность в отношении многих киназ (> 80 киназ), является мощным ингибитором рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR α и PDGFR β), рецепторов фактора роста сосудистого эндотелия (VEGRF1, VEGRF2 и VEGRF3), рецептора фактора стволовых клеток (KIT), рецептора Fms-подобной тирозинкиназы-3 (FLT), рецептора колониестимулирующего фактора (CSF-IR) и рецептора нейротрофического глиального фактора (RET). В исследовании II фазы, изучавшем его эффективность при лейомиосаркомах матки, ответ на лечение наблюдался только у двух пациенток из 23. У четырех пациенток время до прогрессирования составило шесть месяцев [45].

Сорафениб 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). В исследовании II фазы, изучавшем его эффективность при саркомах мягких тканей, ответ на лечение наблюдался только у одной пациентки [46].

Пазопаниб является ингибитором рецептора эндотелиальных факторов роста-1, -2, -3 (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), рецептора фактора роста тромбоцитов альфа и бета (PDGFR- α и PDGFR- β), рецептора фактора роста фибробластов-1 и -3 (FGFR-1, -3), рецептора цитокина (Kit), рецептора ИЛ-2, индуцируемого киназой Т-клеток (Itk), лейкоцитспецифической протеинтирозинкиназы (Lck) и трансмембранного гликопротеинового рецептора тирозинкиназы (с-Fms). В исследовании II фазы, изучавшем его эффективность, проводимом EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG), были включены 142 пациентки. В группе с дейомиосаркомами частота случаев без прогрессирования заболевания через 12 недель составила 44%. У одной пациентки отмечен частичный ответ на лечение [47]. Рандомизированное исследование III фазы включило 369 пациенток, получавших химиотерапию, которые были распределены на две группы: пазопаниб и плацебо. Липосаркомы и GIST являлись критерием исключения. Отмечалось увеличение медианы выживаемости без прогрессирования в группе с пазопанибом (4,6 против 1,6 месяца). Общая выживаемость существенно не отличалась (12,5 против 10,7 месяца) [48].

Ридафоролимус, экспериментальный ингибитор mTOR, изучен в крупном рандомизированном исследовании III фазы при распространенных саркомах мягких тканей и костей. 711 пациенток со стабилизацией заболевания после химиотерапии в первой, второй или третьей линии были рандомизированы на группы ридафоролимуса или плацебо в качестве поддерживающего лечения до прогрессирования заболевания. Отмечалось увеличение выживаемости без прогрессирования заболевания в группе с ридафоролимусом (17,7 против 14,6 недели) [49]. Добавление бевацизумаба к схеме гемцитабин и доцетаксел изучено в IB фазе исследования у 38 пациенток с саркомами мягких тканей. Ответ на лечение выявлен у 31% пациенток, однако отмечалось значительное увеличение токсичности. Преимущества комбинации с бевацизумабом сомнительны [50]. Gynecologic Oncology Group (GOG) в настоящее время проводит рандомизированное исследование III фазы по изучению эффективности гемцитабина и доцетаксела с бевацизумабом или без него у пациенток с распространенными или рецидивирующими лейомиосаркомами матки [51].

Выводы

Золотого стандарта лечения лейомиосарком матки не существует: это связано с достаточно редкой встречаемостью заболевания и небольшим количеством исследований. Лечение местнораспространенного заболевания должно обязательно включать хирургическое лечение в объеме пангистерэктомии. Адювантная лучевая терапия не рекомендована, так как это не увеличивает общую выживаемость. Роль адъювантной химиотерапии изучалась во многих клинических исследованиях, тем не менее, решение о назначении адъювантной химиотерапии должно приниматься индивидуально. Основной метод лечения распространенных лейомиосарком матки — комбинированная химиотерапия. Преимуществом обладают комбинированные схемы лечения на основе ифосфамида и доксорубина, гемцитабина и доцетаксела. Монотерапия трабектедином показала хороший процент стабилизаций. Гормональная терапия возможна в качестве поддерживающего лечения при положительном статусе рецепторов стероидных гормонов в опухоли и не рекомендована в качестве основной терапии при распространенных лейомиосаркомах матки. Эффективность таргетных препаратов активно исследуется и требует дальнейшего изучения. Решение о хирургическом лечении диссеминированного процесса должно приниматься индивидуально.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В., Урманчеева А.Ф. Саркомы матки. 1996. СПб.; Гиппократ. 128 с.
2. Лазарева Н.И. Злокачественные мезенхимальные опухоли женских половых органов (клиника, диагностика, лечение, факторы прогноза): Автореф. дисс... докт. мед. наук. М., 2003. 46 с.
3. D'angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol* 2010; 116:131–139.
4. Gillet D. Leiomyosarcoma of the uterus in a woman taking adjuvant tamoxifen therapy.// *Med J Aust.* 1995. Vol.163. P. 160Y1.
5. Cantisani V, Mortelet K.J., Kalantari BN. et al. Vaginal metastasis from uterine leiomyosarcoma. Magnetic resonance imaging features with pathological correlation.// *J Comput Assist Tomogr.* 2003. Vol. 27. P. 805–809.
6. Esposito N.N., Hunt J.L., Bakker A. et al. Analysis of allelic loss as an adjuvant tool in evaluation of malignancy in uterine smooth muscle tumors.// *Am J Surg Pathol.* 2006. Vol. 30. P.97–103.
7. Papadimitriou C.A., Zorzou M.P., Markaki S., Rodolakis A., Voulgaris Z., Bozas G., Kastitis E., Bamias A., Gika D., Dimopoulos MA: Anthracycline-based adjuvant chemotherapy in early-stage uterine sarcomas: long-term results of a single institution experience. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007, 28:109–16.
8. Ramondetta L., Bodurka D., Deavers M., Jhingran A.: Uterine Sarcomas. In M. D. Anderson Cancer Care Series, Gynecologic Cancer. Edited by Eifel PJ, Gershenson DM, Kavanagh JJ, Silva EG. Springer. New York; 2006:125–147.
9. Gadducci A., Cosio S., Romanini A., Genazzani A.R.: The management of patients with uterine sarcoma: a debated clinical challenge. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008, 65:129–42.
10. Zelmanowicz A., Hildesheim A., Sherman M.E., Sturgeon S.R., Kurman R.J., Barrett R.J., Berman M.L., Mortel R., Twigg L.B., Wilbanks G.D., Brinton L.A.: Evidence for a common etiology for endometrial carcinomas and malignant mixed müllerian tumors. *Gynecol Oncol* 1998, 69: 253–7.
11. Giuntoli R.L. 2nd., Metzinger D.S., DiMarco C.S., et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003;89:460–469.
12. Mahdavi A., Monk B.J., Ragazzo J., et al. Pelvic radiation improves local control after hysterectomy for uterine leiomyosarcoma: a 20-year experience. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1080–1084.
13. Sampath S., Schultheiss T.E., Ryu J.K., et al. The role of adjuvant radiation in uterine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:728734.
14. Reed N.S., Mangioni C., Malmström H., et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer* 2008;44:808–818.
15. Pervaiz N., Colterjohn N., Farrokhyar F., et al. a systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008; 113:573–581.
16. Italiano a., Delva F., Mathoulin-Pelissier S., et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database. *ann Oncol* 2010;12:2436–2441.
17. Omura Ga., Blessing Ja., Major F., et al. a randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985; 3:1240–1245.
18. Hensley M.L., Wathen K., Maki R.G., et al. 3-year follow-up of SaRC005: adjuvant treatment of high risk primary uterine leiomyosarcoma with gemcitabine/docetaxel, followed by doxorubicin. #78. Connective Tissue Oncology Society annual Meeting 2011, poster #78. Nov 2011 Chicago, poster.
19. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01533207 (18 May 2012, date last accessed).
20. Mouridsen H.T., 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; 23:1477–1483.
21. Nielsen O.S., Dombrowsky P., Mouridsen H., et al. High-dose epirubicin is not an alternative to standard-dose doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. a study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Br J Cancer* 1999; 78:1634–1639.
22. Lorigan P., Verweij J., Papai Z., 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. *J Clin Oncol* 2007; 25:3144–3150.
23. Bramwell V.H.C., Mouridsen H.T., Santoro a., et al. Cyclophosphamide versus ifosfamide: final report of a randomized phase II trial in adult soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23:311–321.
24. Verweij J., Lee S.M., Ruka W., et al. Randomized phase II study of docetaxel versus doxorubicin in first- and second-line chemotherapy for locally advanced or metastatic soft tissue sarcomas in adults: a study of the European organization for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group. *J Clin Oncol* 2000; 18:2081–2086.
25. Look K.Y., Sandler a., Blessing Ja., et al. Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. *Gynecol Oncol* 2004; 92:644–647.

26. *Talbot S.M., Keohan M.L., Hesdorffer M., et al.* a phase II trial of temozolomide in patients with unresectable or metastatic soft tissue sarcoma. *Cancer*2003; 98:1942–1946.
27. *Le Cesne a., Blay J.Y., Judson I., et al.* Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol*2005; 23:576–584.
28. *Demetri G.D., Chawla S.P., von Mehren M., et al.* Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009; 27:4188–4196.
29. *Sanfilippo R., Grosso F., Jones R.L., et al.* Trabectedin in advanced uterine leiomyosarcomas: a retrospective case series analysis from two reference centers. *Gynecol Oncol* 2011; 123:553–556.
30. *Schuffski P., Ray-Coquard I.L., Cioffi a., et al.* activity of eribulin mesylate in patients with soft-tissue sarcoma: a phase 2 study in four independent histological subtypes. *Lancet Oncol* 2011;12:1045–1052.
31. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01327885 (18 May 2012, date last accessed).
32. *Reichardt P., Tilgner J., Hohenberger P., 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* 1998;16:1438–43.
33. *Omura Ga., Major F.J., Blessing Ja., et al.* a randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimida-zole carboxamide in advanced uterine sarcomas. *Cancer* 1983; 52:626–632.
34. *Borden E.C., amato Da., Rosenbaum C., et al.* Randomized comparison of three adriamycin regimens for metastatic soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*1987;5:840-850.
35. *Edmonson J.H., Ryan L.M., Blum R.H., et al.* Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxo-rubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1993; 11:1269–1275.
36. *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 Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol*1995; 13:1537–1545.
37. *Antman K., Crowley J., Balcerzak S.P., 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;11:1276–1285.
38. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00061984 (18 May 2012, date last accessed).
39. *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; 20:2824–2831.
40. *Hensley M.L., Blessing Ja., Degeest K., et al.* Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as second-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. *Gynecol Oncol* 2008; 109:323–328.
41. *Hensley M.L., Blessing Ja, Mannel R, et al.* Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for meta-static uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol Oncol* 2008; 109:329–34.
42. *Maki R.G., Wathen J.K., Patel S.R., et al.* Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gem-citabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. *J Clin Oncol* 2007;25:2755–2763.
43. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00189137 (18 May 2012, date last accessed).
44. *O’Cearbhaill R., Zhou Q., Iasonos a., et al.* Treatment of advanced uterine leiomyosarcoma with aromatase inhibi-tors. *Gynecol Oncol* 2010;116:424–429.
45. *Hensley M.L., Sill M.W., Scribner D.R. Jr., et al.* Sunitinib malate in the treatment of recurrent or persistent uterine lei-omyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. *Gynecol Oncol* 2009; 115:460–465.
46. *Maki R.G., D’adamo D.R., Keohan M.L., et al.* Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarco-mas. *J Clin Oncol* 2009; 27:3133–3140.
47. *Sleijfer S., Ray-Coquard I., Papai Z., et al.* Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *J Clin Oncol*2009; 27:3126–3132.
48. *van der Graaf W.T., Blay J.Y., Chawla S.P., et al.* Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PaLETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379:1879–1886.
49. *Chawla S.P., Blay J., Ray-Coquard I.L., et al.* Results of the phase III, placebo-controlled trial (SUCCEED) evaluating the mTOR inhibitor ridaforolimus (R) as maintenance therapy in advanced sarcoma patients (pts) following clinical benefit from prior standard cytotoxic chemotherapy (CT). *J Clin Oncol* 2011; 29(Suppl). (abstr 10005).
50. *Verschraegen C.F., arias-Pulido H., Lee S.J., et al.* Phase IB study of the combination of docetaxel, gemcitabine, and bevacizumab in patients with advanced or recurrent soft tissue sarcoma: the axtell regimen. *ann Oncol* 2012; 23:785–790.
51. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01012297 (18 May 2012, date last accessed).