

2) 悪性軟部腫瘍に対する化学療法

ドキシルビシン単剤を対照群とした併用療法との無作為比較試験をまとめた表を示す。

イホスファミドとダカルバジンとの併用による奏効率向上を認め、抗腫瘍効果が増強されたとの報告もあるが、進行例を対象とした比較試験では生命予後の改善は得られていない。メタアナリシスにおいても、予後、奏効率共に成績の有意な改善結果は得られていないが、奏効性の高さから、ドキシルビシンとイホスファミドが基本薬剤であると考えられる (Van Glabbeke M, J Clin Oncol. 17:150-7, 1999、Bramwell VHC, <http://hiru.mcmaster.ca/ccopgi/guidelines/sar>, 2000、Crawford SM, Medical Informatics (London) 19: 311-321, 1994、Casali P, Cancer Chemother Pharma 31:s228-32, 1993)。

報告者	group	併用薬剤と投与量	症例数	奏効率	予後
Gottlieb	1972 SWOG	DOX, DTIC 60/1250	85	42%	
Omura	1983 GOG	DOX 60	80	16%	7.7m 7.3m
		DOX/DTIC 60/1250	60	24%	
Borden	1987 ECOG	DOX 70	93	19%	8m 8m
		DOX/DTIC 60/1250	95	30%	
Borden	1990 ECOG	DOX 70	148	17%	9.4m 9.9m
		DOX/Vindesine 70/3	143	18%	
Zalupski	1991 SWOG	DOX iv 118	118	17%	
		Div 118	118	17%	
Benjamin	1976 SWOG	CYVADIC 500/1.5/50/1250	178	46%	13m 10m
		CYVADACT 500/1.5/50/0.9	175	39%	
		AD 60/1250	104	33%	
Baker	1987 SWOG	CYADIC 60/1250/500	112	34%	9.2m 10.5m
		DOX/DT/Act 60/1250/1.2	119	25%	
Pinedo	EORTC	CYVADIC 500/1.5/50/1250	125	38%	10.8m 11.2m
		VCR/CY-DOX/DTIC 121	121	14%	
		DOX 70	57	29%	
Schoenfeld	1982 ECOG	DOX/VCR/CY 50/1.4/750	62	19%	9.2m 10.2m
		DACT/VCR/CY 0.4/1.4/750	57	19%	
Bramwell	1993 EORTC	IFM 5gr	68	18%	ns
		CY 1.5gr	67	8%	
Antman	1993 Intergroup	AD 186	186	17%	13.3m 11.9m
		MAID 188	188	32%	
		DOX 240	240	24%	
Santoro	1995 EORTC	DOXIFO 231	231	27%	12m 12.8m
		CYVADIC 135	135	28%	
		DOX 90	90	20%	
Edmonson	1993 ECOG	DOXIFO 88	88	34%	9m 12m
		MMT/DOX/GDP 84	84	32%	

Tursz	1996	EORTC	DOX/IFO	50mg/5gr	134	20%	ns
			DOX/IFO	75mg/5gr	128	21%	

G-CSF 使用下での IFO/DOX または IFO/EPI 併用療法の臨床試験

IFO 5g/m² 併用時の DOX 50mg/m² と DOX 75mg/m² 増量の第 3 相比較試験 (level 2 evidence, Le Cesne A, et al., J. Clin. Oncol., 18:2676-84, 2000) では、化学療法感受性の低い平滑筋肉腫症例や肝転移症例を多く含むこと、IFO の強度が低かったことなどから、生存率の改善効果は認めなかったものの、安全に薬剤増量が可能であり、G-CSF 使用のメリットがあったと結論されている。

その他の、G-CSF 併用強化療法の第 1-2 相試験においては、IFO 12.5g/m²+DOX 60 mg/m²、IFO 10g/m²+DOX 90 mg/m²、IFO 12.5g/m²+EPI 90 mg/m² までの増量が可能であることが示されている。G-CSF によって安全な化学療法強化が可能であり、50%以上の高い奏効率が得られることが明かとなった (level 3 evidence, De Pas T, et al., Ann. Oncol., 9:917-9, 1998; Patel SR, et al., Am. J. Clin. Oncol., 21:317-21, 1998; Reichardt P, et al., J. Clin. Oncol., 16:1438-43, 1998)。

報告者	年	グループ	薬剤	投与量	症例数	奏効率
Schutte	1990	EORTC	IFO/DOX	5gr/50mg	203	35%
Loehrer	1989	ECOG	IFO/DOX	5gr/60mg	42	36%
Stewart	1993	EORTC	IFO/DOX	5gr/75mg	111	45%
Chevallier	1993	EORTC	IFO/EPI	5gr/100-130mg	30	48%
Cherveau	1999	EORTC	IFO/DOX	6gr/60mg	40	28%
Barista I	2000		IFO/DOX	7.5gr/60mg	40	37.5%
Weh	1990	Germany	IFO/DOX	10gr/60mg	45	43.0%
Frustaci S	1999		IFO/EPI/GCSF	9-10.5gr/120mg	31	28%
Patel	1998	MDAnderson	IFO/DOX/GCSF	75mg vs 90mg/10gr	33	66%
De Pas	1998	Swiss	IFO/DOX/GCSF	60mg/12.5gr	23	50%
Reicherdt	1998	Germany	IFO/DOX/GCSF	90mg/12.5gr	46	52%
Palumbo	1999	GENOVA	IFO/EPI/GCSF	110mg/10gr	39	59%
Leyvarz	1998		IFO/DOX/GCSF	10-12gr/50-90mg	33	55%
Bokeneyer	1997		IFO/DOX/PBSCT	14gr/75mg	18	50%

子宮原発がん肉腫

ドキソルビシン、シスプラチン、イホスファミド単剤の奏効率は、それぞれ 10%、18%、34.8%であり、イホスファミドが最も高い抗腫瘍効果を示している。単剤と併用療法との無作為比較試験としては、ドキソルビシン単剤とドキソルビシン、ダカルバジンの併用療法、イホスファミド単剤とイホスファミド、シスプラチン併用療法の比較が行われている。いずれの研究でも、併用療法が高い奏効率を示したが、生命予後の改善効果は認められなかった。従って、血液毒性の増加を凌駕するベネフィットは観察されていない。(Omura GA et al. Cancer 52:626-632, 1983) (Sutton G et al, Gyneco. Oncol. 79:147-153, 2000)

報告者	年	グループ	薬剤	投与量	奏効率
Thigpen	1986	GOG	GDDP	50mg/weeks	18%

Thigpen	1991	GOG	CDDP	50mg /m2/weeks		19%
Piver	1982	GOG	CYVADIC			23%
Hannigan	1983	GOG	CYVADACT			29%
Shutte	1986	EORTC	IFO			36%
Sutton	1989	GOG	IFO			35%
Omura	1983	GOG	DOX v s DOX/DTIC	60vs60/1250	80	16%
					60	24%
Currie	1996	GOG	VP16/hydroxurea/DTIC		32	15%
Sutton	2000	GOG	IFO vs IFO/CDDP	7.5gr vs 7.5/100	101	36%
					90	54%

子宮原発平滑筋肉腫

米国 GOG による第 2 相臨床試験における奏効率は、ドキソルビシン 25%、ドキソルビシンとダカルバジン併用 30%、シスプラチン 3%、イホスファミド 17%、イホスファミドとドキソルビシン併用 30%、マイトマイシン、ドキソルビシン、シスプラチンの 3 剤併用療法 23%といずれも低値であり、有用な化学療法剤は存在しない。また、子宮原発平滑筋肉腫に対する厳格な比較試験は存在しない。

3) 悪性骨腫瘍

現在のところ、骨肉腫に対して単剤で 20%以上の奏効率が報告されている抗がん剤は、メソトレキセート(メソトレキセート大量療法)、ドキソルビシン、シスプラチン、イホスファミドの 4 剤に過ぎない。化学療法が行われなかった時代の骨肉腫の 5 年生存率は 20%程度にとどまっていたが、1980 年代に入りメソトレキセート、ドキソルビシンによる補助化学療法が導入され、5 年生存率 60%前後と治療成績の飛躍的な改善を得た(Cancer 35: 936-945, 1975)。次いでシスプラチンが骨肉腫治療に導入され、治療成績は更に向上した(Cancer 49: 1221-1230, 1982, J Clin Oncol 10: 5-15, 1992)。1985 年には、再発骨肉腫に対するイホスファミド(1 回投与量 1,800mg/m² x 5 日間)の高い奏効率(33%)が報告された(Cancer Treat Rep 69: 115-117, 1985)。現在では、ドキソルビシンとシスプラチンとの併用療法を基本として、上記の 4 剤を含む様々な治療レジメンで骨肉腫治療が行われている。

また、骨悪性線維性組織球腫は、骨肉腫とほぼ同じ化学療法により、骨肉腫と同程度の効果が得られることが、近年の症例の集積により確認されている。

5. 国内における本剤の使用状況について

公表論文等

1) 2004 年 4 月現在、医学中央雑誌刊行会ホームページにおいて、骨肉腫とドキソルビシンをキーワードに文献検索を行なうと 56 件、軟部肉腫とドキソルビシンをキーワードに文献検索を行なうと 134 件の公表論文が抽出される。重要と思われる論文の題名を以下に列記する。

- ・軟部肉腫の ifosfamide, adriamycin 併用療法、整形外科 49:1333-1337, 1998
- ・高悪性度成人型軟部肉腫に対する化学療法、整形外科 50:711-715, 1999
- ・骨肉腫患者の予後に対するメソトレキセート、ドキソルビシン及び ifosfamide の用量の影響、Int J Clin Oncol 4:36-40, 1999

- ・ ifosfamide を取り入れたプロトコールによる骨肉腫の治療成績、小児がん 37:197-202, 2000
- ・ 骨肉腫補助化学療法における多剤併用療法の役割、整形・災害外科 43:1067-1073, 2000
- ・ 高悪性度成人型軟部腫瘍に対する mesna, adriamycin, ifosfamide, dacarbazine (MAID)療法、整形外科 51:509-513, 2000
- ・ 高悪性度軟部肉腫に対する化学療法 CYVADACT と MAID (ifosfamide-adriamycin 併用療法)の検討、整形外科 52:1361-1364, 2001
- ・ 悪性骨軟部腫瘍の化学療法、化学療法の領域 19:209-215, 2003
- ・ 非小円形細胞型軟部肉腫に対する化学療法、日整会誌 77:115-119, 2003

2) 骨内での悪性骨軟部腫瘍に対する実施状況

骨肉腫に対しては、多施設共同プロトコール NECO-95J による、イホスファミド 16g/m²単独療法、メソトレキセート 8-12g/m² 大量療法、ドキソルビシン 60mg/m²とシスプラチン 120mg/m²併用療法を組み合わせた術前術後化学療法が実施されており、極めて良好な治療成績が示されている（日本整形外科学会雑誌 73号 1999:S1128, S1131）。

また、高悪性度軟部肉腫進行例に対する多施設共同研究（JMOG）では、イホスファミド 14g/m² 単剤投与とシクロフォスファミド 1200mg/m²、ドキソルビシン 60mg/m²の 2 剤併用療法の交代投与が行なわれ、高い奏効性と安全性が確認されている（Proc Am Soc Clin Oncol 22, 825, 2003）。

以上より、国内においても、ドキソルビシンは悪性骨軟部腫瘍に対し既に十分な使用経験があるものと考えられる。

6. 本剤の安全性に関する評価

1) AI 療法（ドキソルビシン 60mg/m²、イホスファミド 10g/m²）

①悪性軟部腫瘍におけるドキソルビシン増量の第 3 相試験

EORTC は、化学療法未施行の成人悪性軟部腫瘍再発進行例 294 例を対象として、イホスファミド 5g/m² 併用下における、ドキソルビシン 50mg/m²と G-CSF 使用によるドキソルビシン 75mg/m²増量との無作為試験比較試験を行なった。有害事象の発生率は、グレード 3, 4 の白血球減少ではそれぞれ 86%、87%、顆粒球減少は 92%、90%であり、両治療群間に差は認められなかったが、白血球減少に伴う感染症は 4.6% 及び 16.6%と、強化治療群に有意に多く発生した (P=0.004)。血小板減少も 8%と 50%で強化群に有意に多く発生していた (Le Cesne A. J Clin Oncol, 18, 2000: 2676-2684)。

②悪性軟部腫瘍におけるイホスファミド増量の第 1-2 相試験の集計

G-CSF 併用して行なわれた第 1-2 相臨床試験により、ドキソルビシン 60mg/m²とイホスファミド 10gr/m²以上の増量により奏効率が 50%を超えるとの結果が得られた。有害事象に関しては、グレード 3, 4 の白血球減少が 55-100%、血小板減少が 18-50%、骨髄抑制に伴う感染症が 15-56%の症例で観察され、高度の骨髄抑制の発生が認められた。しかし、G-CSF を併用することで、骨髄抑制は 7 日以内に改善傾向が見られ、2-3 回の連続治療が可能であり、死亡症例の報告もない。従って、今回承認申請を考えている AI 療法（ドキソルビシン 60mg/m²、イホスファミド 10g/m²）は、化学療法に伴う有害事象に対する支持療法を熟知した医師が施行すれば、安全性は担保されと考えられる。

ドキソルビシン、イホスファミド、G-CSF 併用療法での有害事象の頻度

報告者	投与量	投与量	薬剤	数	白血球	顆粒球	血小板	感染	コンプライアンス
	IF0	DOX							
Patel SR	10	75	IFODOX	16	71/80 (G3, 4)		23/80	31%	78/80
	10	90	IFODOX	17	61/80 (G3, 4)			56%	66/70
De Pas	12.5	60	IFODOX	14	G3, 4 59%		G3, 4, 18%	8例	74%
Leyvraz	12	50-60	IFODOX	33	G4 100%	G4 12/14	G4 50%	15%	14/16 (level 2)
	10	60-90	IFODOX		24/26 (G3, 4)	19/26	42% (G3, 4)		26/33 (発熱と敗血症 3 例、網膜出血、ファンコニ一、4 例拒否)

2) DOX/CDDP 療法 (ドキソルビシン 60mg/m²、シスプラチン 100mg/m²)

骨肉腫や骨悪性線維性組織球腫に対して、DOX/CDDP 併用療法が広く使用されている。ヨーロッパにおける国際多施設研究機関である EOI は、骨肉腫と骨線維性組織球腫を対象に、ドキソルビシン 75mg/m²、シスプラチン 100mg/m²併用療法を基準として、多剤併用化学療法や短期集中治療との第 2 相、第 3 相臨床試験を行なっている。ドキソルビシン 75mg/m²、シスプラチン 100mg/m²併用療法の有害事象プロファイルでは、骨髄抑制 90%、血小板減少 45%、感染 12%、粘膜障害 10%、吐き気・嘔吐 78%等が比較的発生頻度の高いものであったが、その他の有害事象発生は極めて少なかった。また、適正な減量ルールが適応されることにより安全性が担保されており、死亡例の報告もなされていない。

若年者が多い骨肉腫におけるこのレジメンの治療遂行率が 80%であるのに対し、患者年齢層が高い骨悪性線維性組織球腫では完遂率は約 50% までに低下する。年齢、PS により適宜投与量を調整し、有害事象発生時の適切な減量ルールを遵守し、G-CSF 投与、抗生物質などの支持療法を行うことで、安全性が確保されるものと考えられる (J Clin Oncol 18:4028-4037, 2000, Lancet 350:911-917, 1997, J Clin Oncol 17, 3260-3269, 1999)。

国内での小児、若年者の骨肉腫に対する化学療法としては、ドキソルビシン 60mg/m²、シスプラチン 120mg/m²が標準的である (NECO-93J, NECO-95J, 日本整形外科学会雑誌 73 号 1999:S1128, S1131) が、骨悪性線維性組織球腫は、骨肉腫に比較して発生年齢が高く、上記のように治療強度についての慎重な対応が必要である。従って、現時点では、若年者から高齢者まで幅広い年齢層が対象となる悪性骨腫瘍に対する化学療法として、ドキソルビシン 60mg/m²、シスプラチン 100mg/m²併用療法が推奨される用量・用法と判断される。

7. 本剤の投与量の妥当性について

併用投与量についての検討

1) AI 療法ドキソルビシン 60mg/m²、イホスファミド 10g/m²)

① 悪性軟部腫瘍におけるドキソルビシン増量の第 3 相比較試験

EORTC は、化学療法未施行の成人悪性軟部腫瘍再発進行例 294 例を対象として、イホスファミド 5g/m²

併用下における、ドキソルビシン 50mg/m²と G-CSF 使用によるドキソルビシン 75mg/m²増量との無作為試験比較試験を行なった。Dose intensity は標準治療群 97%、増量治療群 99%、奏効率はそれぞれ 21%、23.3%、無再燃期間は 19 週、29 週、生存期間は 56 週、55 週であり、いずれも有意差が確認できなかった。有害事象では、グレード 3、4 の白血球減少がそれぞれ 86%、87%、顆粒球減少は 92%、90% の発生頻度であり、いずれも治療群間に差は認められなかった。一方、白血球減少に伴う感染症は 4.6%、16.6%、グレード 3、4 の血小板減少は 8%、50% であり、強化治療群に有意に高い頻度で発生した。有害事象頻度の増加が確認されたものの、ドキソルビシンの増量による治療成績改善効果は得られなかった (Le Cesne A. J Clin Oncol, 18, 2000: 2676-2684)。

②悪性軟部腫瘍におけるイホスファミド増量の第 1-2 相試験の集計

G-CSF 併用して行なわれた第 1-2 相臨床試験により、ドキソルビシン 60mg/m²とイホスファミド 10gr/m²以上の増量により奏効率が 50% を超えるとの結果が得られ、悪性軟部腫瘍に対する有効な化学療法レジメンとして期待されている。有害事象に関しては、グレード 3、4 の白血球減少が 55-100%、血小板減少が 18-50%、骨髄抑制に伴う感染症が 15-56% の症例で観察され、高度の骨髄抑制の発生が認められた。スイスで行なわれた第 1-2 相試験では、ドキソルビシン 60mg/m²とイホスファミド 12g/m²との併用で、2 コース以上の化学療法を続行できなかった点から、これが最大耐用量と判断している (Ann of Oncol 9, 1998: 877-884)。

以上の 2 点の文献的考察から、国内の承認においては、ドキソルビシン 60mg/m²、イホスファミド 10g/m²併用化学療法を 3-4 週毎に繰り返し行なう AI 併用療法が、安全に施行可能であり有効性も認められる投与量と判断される。

2) DOX/CDDP 療法 (ドキソルビシン 60mg/m²、シスプラチン 100mg/m²)

骨肉腫や骨悪性線維性組織球腫に対して、DOX/CDDP 併用療法が広く使用されている。ヨーロッパにおける国際多施設研究機関である EOI は、骨肉腫と骨線維性組織球腫を対象に、ドキソルビシン 75mg/m²、シスプラチン 100mg/m²併用療法を基準として、多剤併用化学療法や短期集中治療との第 2 相、第 3 相臨床試験を行なっている。ドキソルビシン 75mg/m²、シスプラチン 100mg/m²併用療法の有害事象プロフィールでは、骨髄抑制 90%、血小板減少 45%、感染 12%、粘膜障害 10%、吐き気・嘔吐 78% 等が比較的発生頻度の高いものであったが、その他の有害事象発生は極めて少なかった。また、適正な減量ルールが適応されることにより安全性が担保されており、死亡例の報告もなされていない。

若年者が多い骨肉腫におけるこのレジメンの治療遂行率が 80% であるのに対し、患者年齢層が高い骨悪性線維性組織球腫では完遂率は約 50% までに低下する。年齢、PS により適宜投与量を調整し、有害事象発生時の適切な減量ルールを遵守し、G-CSF 投与、抗生物質などの支持療法を行うことで、安全性が確保されるものと考えられる (J Clin Oncol 18:4028-4037, 2000、Lacent 350:911-917, 1997、J Clin Oncol 17, 3260-3269, 1999)。

国内での小児、若年者の骨肉腫に対する化学療法としては、ドキソルビシン 60mg/m²、シスプラチン 120mg/m²が標準的投与量として採用され、安全に治療が行われている (NECO-93J, NECO-95J, 日本整形外科学会雑誌 73 号 1999:S1128, S1131)。しかし現時点では、若年者から高齢者まで幅広い年齢層が対象となる悪性骨腫瘍に対する化学療法として適応を拡げるにあたり、ドキソルビシン 60mg/m²、シスプラチン 100mg/m²併用療法が推奨される用量と判断される。

8. 主要な公表論文等のリスト

- ① Frustaci. S, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 19: 1221-9, 2001
- ② Borden EC, Amato D, Rosenbaum C, et al : Randomized comparison of three adriamycin regimens for treatment of metastatic soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 5:840-850, 1987) (level 2 evidence), (level 1 evidence)
- ③ Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH, Brooks JS, Shiraki M, Frytak S, Parkinson DR. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*. 11:1269-75, 1993. (EBM 2 level)
- ④ Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, Verweij J, Steward W, Somers R, Buesa J, Casali P, Spooner D, Rankin E, et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol*. 13:1537-45, 1995. (EBM level 2)
- ⑤ Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al : An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcoma. *J Clin Oncol* 11:1276-1285, 1993) (EBM level 2)
- ⑥ Trurst T, et al. Is high dose chemotherapy of interest in advanced soft tissue sarcoma (ASTS) treated with doxorubicin: An EORTC randomized phase III trial. *Proceeding of the American Society of Clinical Oncology*, 1996; 15: 337 (level 2 evidence)
- ⑦ De Pas T, de Braud F, Orlando L et al. High dose ifosfamide plus adriamycin in the treatment of adult advanced soft tissue sarcomas: is it feasible? *Ann Oncol* 9: 917-919, 1998 (level 3 evidence)
- ⑧ Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA, et al. Dose intensive therapy dose improve response rate—update results of studies of adriamycin and ifosfamide with growth factors in patients with untreated soft tissue sarcomas. *Am J Clin. Oncol*. 21:317-21, 1998 (level 3 evidence)
- ⑨ Reichardt P, Tilgner J, Hohenberger P and Dorken B. Dose-intensive chemotherapy with ifosfamide, epirubicin, and filgrastim for adult patients with metastatic or locally advanced soft tissue sarcoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 16: 1438-1443, 1998.
- ⑩ Sommelet-Olieve D. Non-rhabdo malignant mesenchymal tumors in children. SIOPT27 meeting. *Medical and Pediatric Oncology* 25:273, 1995 (abstracts).
- ⑪ Picci P, et al. Neoadjuvant chemotherapy in malignant fibrous histiocytoma of bone and in osteosarcoma localized in the extremities: Analogies and difference between the tumors. *Journal of Chemotherapy*, 1997; 9: 293-9.
- ⑫ Bramwell., et al. Neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin and cisplatin in malignant fibrous histiocytoma of boen: European osteosarcoma intergroup study. *J Clin Oncol*. 17, 3260-9, 1999
- ⑬ Tierney JF. Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet*, 1997; 350: 1947-54. (level 1 evidence)
- ⑭ Demetri GD, Elias AD. Results of single agents and combination chemotherapy for advanced soft tissue sarcomas. Implications for decision making in the clinic. *Sarcomas Pt. II. Hematol Oncol Clin North Am* 9: 765-785, 1995.)

- ⑮ Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens—a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol.* 17(1):150–7, 1999) (level 1 evidence)
- ⑯ Bramwell VHC, Anderson D, Charette ML. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma (STS). <http://hiru.mcmaster.ca/ccopgi/guidelines/sar>, 2000)(level 1 evidence)
- ⑰ Crawford SM, Jerwood D. An assessment of the relative importance of the components of CYVADIC in the treatment of soft-tissue sarcomas using regression meta-analysis. *Medical informatics (London)* 19: 311–321, 1994 (EBM 3 level)
- ⑱ Casali P, Pastorino U, Azzarelli A, et al. Perspective on anthracyclines plus ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 31(Supple 2): s228–32, 1993. (EBM level 3)