

Mięsaki tkanek miękkich stanowią grupę nowotworów o znacznej niejednorodności, której przejawem są między innymi znaczne różnice we wrażliwości na leczenie chemiczne. Przesłanką do podejmowania prób chemioterapii mięsaków są niezadowalające wyniki leczenia tych guzów metodami wyłącznie miejscowymi oraz ich duża skłonność do rozsiewu krwiopochodnego. Rola chemioterapii w leczeniu mięsaków występujących u ludzi dorosłych jest nadal kontrowersyjna. Metoda ta, stosowana w uzupełnieniu leczenia miejscowego, wydłuża czas do nawrotu, ale jej wpływ na bezwzględny czas przeżycia jest niewielki. Dotychczasowe badania kliniczne w tej dziedzinie należy oceniać ostrożnie, albowiem większość z nich była obarczona pewnymi niedociągnięciami metodycznymi, a grupy leczonych chorych były względnie niewielkie. Celowe jest zatem kontynuowanie prób w tej dziedzinie, szczególnie w odniesieniu do chorych o wysokim ryzyku rozsiewu (duży guz, niski stopień zróżnicowania). W zaawansowanych mięsakiach chemioterapia stanowi postępowanie wyłącznie paliatywne. Pozwala ona uzyskać remisję u kilkunastu do kilkudziesięciu procent chorych, ale jej wpływ na czas przeżycia jest wątpliwy.

Słowa kluczowe: mięsaki tkanek miękkich, chemioterapia

Soft tissue sarcomas is highly heterogeneous group of neoplasms with different level of chemosensitivity. The rationale for chemotherapy trials of these tumours is based on unsatisfactory results of local treatment and a high rate of hematogenic spread. The role of chemotherapy in adult patients remains controversial. Its use as an adjunct to local therapies results in prolonged time to relapse but does not significantly influence overall survival. The results of randomised trials performed until now should, however, be interpreted cautiously due to methodological flaws and small numbers of patients. Thus, further studies are warranted, particularly in high-risk patients (large or poorly differentiated tumors). In advanced disease the role of chemotherapy is exclusively palliative. Response can be achieved in a proportion of patients but prolongation of survival is doubtful.

Key words: soft tissue sarcomas, chemotherapy

Rola chemioterapii w leczeniu mięsaków tkanek miękkich

The role of chemotherapy in soft tissue sarcomas

Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz, Jacek Jassem

Klinika Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku

WSTĘP

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) należą do względnie rzadko występujących nowotworów (stanowią mniej niż 1 proc. ogółu nowotworów). Wśród ludzi dorosłych szczyt zachorowań przypada na piątą dekadę życia. U prawie 60 proc. chorych guz pierwotny zlokalizowany jest w obrębie kończyn, u 25 proc. – w przestrzeni zaotrzewnowej, rzadziej w obrębie klatki piersiowej i regionie głowy i szyi [1]. Leczeniem z wyboru jest radykalny zabieg chirurgiczny, często uzupełniony napromienianiem. Niekorzystne rokowanie w tej grupie nowotworów wynika z dużej skłonności do miejscowego naciekania oraz wczesnego rozsiewu krwiopochodnego. U około 30 proc. chorych już w momencie pierwszego rozpoznania stwierdza się przerzuty do płuc [2, 3]. Zadowalające wyniki leczenia chemicznego MTM wieku dziecięcego, szczególnie mięsaków typu *rhabdomyosarcoma embryonale* i *rhabdomyosarcoma alveolare* (około 80 proc. odpowiedzi) sprawiły, że w tej grupie leczenie chemiczne stosowane w uzupełnieniu metod miejscowych jest obecnie postępowaniem rutynowym. U dorosłych chorych MTM stanowią grupę niejednorodną morfologicznie i wykazują różną wrażliwość na leczenie chemiczne. Może ono stanowić element skojarzonego leczenia o założeniu radykalnym lub być stosowane jako metoda paliatywna u chorych z zaawansowanym, nieoperacyjnym nowotworem. Próby stosowania chemioterapii w uzupełnieniu metod miejscowych znajdują uzasadnienie w złych wynikach dotychczasowego leczenia – około 50 proc. chorych, mimo radykalnego postępowania miejscowego, umiera w ciągu pierwszych dwóch lat obserwacji z powodu przerzutów odległych [4].

AKTYWNOŚĆ POSZCZEGÓLNYCH LEKÓW I SCHEMATÓW WIELOLEKOWYCH W ZAAWANSOWANYCH MIĘSAKACH

Podstawowym i najlepiej poznanym cytostatykiem w leczeniu MTM jest doksorubicyna. Lek ten najczęściej był stosowany w dawkach 80-90 mg/m². W pierwszych doniesieniach z lat 70. odpowiedź na leczenie doksorubicyną oceniano na około 30 proc. [5, 6]. W późniejszych badaniach nie udało się uzyskać równie dobrych wyników i obecnie przyjmuje się, że odpowiedź na chemioterapię tym lekiem nie przekracza 20 proc. Odsetek ten jest w pewnym stopniu zależny

od wysokości podanej dawki [7, 8]. Poza antacyklinami, do cytostatyków wykazujących aktywność w leczeniu mięsaków zalicza się ifosfamid, cysplatynę, DTIC i etopozyd, a spośród leków nowej generacji – docetaksel i topotekan [9-11] (tab. 1.). W praktyce klinicznej stosuje się na ogół schematy zawierające kilka spośród wymienionych leków (tab. 2.), aczkolwiek nie udowodniono, aby chemioterapia wielolekowa była skuteczniejsza od doksorubicyny stosowanej w monoterapii (tab. 3.).

ROLA CHEMIOTERAPII W UZUPEŁNIENIU METOD MIEJSCOWYCH

Niezależnie od uzyskiwanych regresji, wyniki leczenia chemicznego zaawansowanych MTM są jednoznacznie złe. Mediana czasu przeżycia w poszczególnych doniesieniach zawarta była w granicach od 7 do 12 miesięcy [12]. Leczenie chemiczne w tej grupie chorych jest zatem postępowaniem typowo paliatywnym, a z uwagi na swoją toksyczność nie może być zalecane jako metoda rutynowa.

Spośród przeprowadzonych dotychczas kilkunastu badań z losowym doбором chorych, których celem była ocena skuteczności chemioterapii stosowanej w uzupełnieniu leczenia miejscowego, jedynie kilka wykazało znamienny wpływ tej metody na wydłużenie czasu do nawrotu choroby lub bezwzględny czas przeżycia (tab. 4.). Wyniki tych badań należy oceniać ostrożnie, albowiem niektóre z nich obarczone były pewnymi niedociągnięciami metodycznymi, a grupy leczonych chorych były na ogół niewielkie i niejednorodne.

Największym spośród dotychczas opubli-

Tab. 1. Aktywność pojedynczych leków cytostatycznych

Lek	Odsetek odpowiedzi
Doksorubicyna	16-34 proc.
Ifosfamid	18-38 proc.
Cyklofosfamid	8-16 proc.
Cysplatyna	7-23 proc.
DTIC	10-23 proc.
Etopozyd	6-16 proc.
Docetaksel	17 proc.
Topotekan	12 proc.

Tab. 2. Najczęściej stosowane schematy chemioterapii

Lek	Dawka	Sposób podawania
Dokсорubicyna	60-90 mg/m ²	Bolus lub ciągły wlew 3-4 dniowy, co 3 tyg.
Ifosfamid	5 g/m ²	24-godz. wlew + uromiteksan co 3-4 tyg.
AD		Bolus lub w 4-dniowym wlewie ciągłym, co 3 tygodnie
Dokсорubicyna	60 mg/m ²	
DTIC	750-1000 mg/m ²	
CyVADIC		Bolus co 3 tyg.
Cyklofosfamid	500 mg/m ²	
Winkrystyna	1,5 mg/m ² , dzień 1 i 5	
Dokсорubicyna	50 mg/m ²	
DTIC	250 mg/m ² dzień 1-5	
MAID		
Dokсорubicyna	60 mg/m ²	Bolus lub dawki podawane w ciągu 3 dni we wlewie ciągłym, co 3-4 tyg.
Ifosfamid	2-2,5 g/m ²	Przez 3 kolejne dni we wlewie ciągłym z uromiteksanem, co 3-4 tyg.
DTIC	900-1000 mg/m ²	Bolus lub w 3-dniowym wlewie ciągłym, co 3-4 tyg.
AI		
Dokсорubicyna	50-75 mg/m ²	Bolus lub dawki podawane w ciągu 2-3 dni, co 3 tyg.
Ifosfamid	5-7,5 g/m ²	2-3 dniowy wlew z uromiteksanem, co 3 tyg.

kowanych było badanie EORTC, obejmujące 317 chorych o różnej lokalizacji, wielkości i stopniu złośliwości guza [13]. Chorzy byli przydzielani losowo do leczenia wyłącznie miejscowego lub do leczenia miejscowego uzupełnionego chemioterapią według klasycznego schematu CyVADIC. Okres do nawrotu choroby był dłuższy w grupie, która otrzymała uzupełniającą chemioterapię (56 proc. vs 43 proc.), ale odsetek przeżyć wolnych od przerzutów odległych i przeżyć bezwzględnych był w obu grupach podobny. Zwraca uwagę fakt, że tylko 50 proc. chorych zakwalifikowanych do leczenia chemicznego otrzymało należne dawki leków, a 13 proc. w ogóle nie otrzymało chemioterapii (analizę przeprowadzono według zasady *intent to treat*).

Kolejne badania z losowym doбором

chorych, w których stosowano chemioterapię wielolekową, obejmowały na ogół bardziej wyselekcjonowane, ale znacznie mniejsze grupy chorych. Ich wyniki wskazywały na wydłużenie czasu wolnego od wznowy u chorych otrzymujących chemioterapię, przy czym tylko w jednym badaniu [14] różnica ta była znamienna statystycznie. Co najważniejsze jednak, w większości z wymienionych badań nie udało się uzyskać znamiennego wydłużenia bezwzględnego czasu przeżycia. W pięciu badaniach, we wszystkich przypadkach obejmujących chorych z nowotworem umiejscowionym w obrębie kończyny, pod wpływem leczenia uzupełniającego dokсорubicyną nie udało się uzyskać wydłużenia bezwzględnego czasu przeżycia [15-19].

W świetle niejasności dotyczących roli che-

mioterapii jako elementu skojarzonego leczenia MTM, związanych przede wszystkim z heterogennością morfologiczną tych guzów, ich różną lokalizacją, a przede wszystkim – niewielką liczebnością badanych grup chorych, szczególnie istotna okazała się metaanaliza opublikowana w czasopiśmie *Lancet* w 1997 roku [20]. Jej głównym celem była próba znalezienia odpowiedzi na pytanie, czy chemioterapia wydłuża czas przeżycia i czy można wskazać grupę chorych, która odniesie największe korzyści z tej formy leczenia. Badaniem objęto 1568 chorych, leczonych w 14 randomizowanych badaniach, w których schematy chemioterapii zawsze zawierały dokсорubicynę, a leczenie miejscowe obejmowało zabieg operacyjny, u części chorych uzupełniony napromienianiem. Wyniki tego opracowania wskazują, że zastosowanie chemioterapii powoduje zmniejszenie o 27 proc. względnego ryzyka wznowy miejscowej, przy korzyści bezwzględnej wynoszącej 6 proc. (tab. 5.). Prawdopodobieństwo przeżycia 10-letniego bez przerzutów odległych zwiększa się pod wpływem chemioterapii o 10 proc. Mimo objęcia analizą tak dużej grupy chorych, nie udało się wykazać wpływu chemioterapii na czas przeżycia bezwzględnego; uzyskana różnica (4 proc.) nie była znamienna statystycznie. Analiza ta potwierdziła także, że skuteczność monoterapii dokсорubicyną i schematów wielolekowych jest podobna.

CHEMIOTERAPIA INDUKCYJNA

Zachęcające wyniki chemioterapii indukcyjnej mięsaków u dzieci pozwalały przypuszczać, że metoda ta może przyczynić się do poprawy wyników leczenia również w grupie chorych dorosłych. Wydawało się, że zmniejszenie masy guza umożliwi wykonywanie mniej okaleczających zabiegów operacyjnych i być może ograniczy ryzyko rozsiewu nowotworu w czasie operacji [21]. Pierwsze randomizowane badanie dotyczące roli chemioterapii indukcyjnej przeprowadzono w amerykańskim National Cancer Institute. Przedmiotem tego badania byli chorzy z nowotworem o wysokim stopniu złośliwości, umiejscowionym w obrębie kończyny [22]. Przedoperacyjna chemioterapia składała się z dokсорubicyny, cyklofosfamid i metotreksatu, natomiast leczenie miejscowe, oprócz zabiegu operacyjnego, obejmowało również napromienianie. W ponad 7-letnim okresie obserwacji, odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od nawrotu wynosił 75 proc. dla grupy leczonej chemicznie i 54 proc. w grupie kontrolnej. Różnica ta była znamienna statystycznie, nie wykazano natomiast znamiennych różnic w odniesieniu do bezwzględnego czasu przeżycia. U 14 proc. chorych leczonych z udziałem dokсорubicyny zaobserwowano kliniczne cechy uszkodzenia mięśnia sercowego, a u 54 proc. – obniżenie wartości frakcji wyrzutowej lewej komory [23].

Pozostałe doniesienia obejmowały jeszcze mniejsze grupy chorych i prezentowane w nich wyniki nie zostały dotychczas potwierdzone w badaniach randomizowanych. Rola chemioterapii przedoperacyjnej w leczeniu MTM pozostaje zatem nieustalona.

CHEMIOTERAPIA DOTĘNICZA

Ta forma leczenia podejmowana była głównie u chorych z dużymi guzami zlokalizowanymi w obrębie kończyny. Celem leczenia było zwiększenie możliwości wykonania resekcji

Tab. 3. Badanie randomizowane porównujące wartość chemioterapii monolekowej i wielolekowej

Badanie	Schemat	Liczba chorych	Odsetek odpowiedzi (odsetek CR)	Mediana czasu przeżycia (mies.)
GOG	A	120	16 (6)	7,7
	AD	106	24 (10)	7,3
GOG	A	50	19 (4)	11,6
	Acy	54	19 (8)	10,9
ECOG	A	54	30 (7)	8,6
	CyAV	56	21 (5)	7,9
	CyActV	58	12 (2)	9,5
ECOG	A	148	17 (4)	9,4
	Avd	143	18 (6)	9,0
ECOG	A	90	20 (2)	<9
	AI	88	34 (3)	11,0
	MAP	84	32 (7)	9,0
EORTC	A	240	23 (4)	12,0
	AI	231	28 (5)	12,6
	CyVADIC	134	28 (8)	11,7

Objaśnienia skrótów: A – dokсорubicyna; AD – dokсорubicyna, DTIC; Acy – dokсорubicyna, cyklofosfamid; CyAV – cyklofosfamid, dokсорubicyna, winkrystyna; CyActV – cyklofosfamid, aktynomycyna, winkrystyna; AI – dokсорubicyna, ifosfamid; CyVADIC – cyklofosfamid, winkrystyna, dokсорubicyna, DTIC

Tab. 4. Badania randomizowane oceniające wartość chemioterapii uzupełniającej zabieg operacyjny

Badanie (poz. piśm.)	Schemat	Liczba ocenionych chorych	Odsetek przeżyć bez nawrotu		Odsetek przeżyć bezwzględnych						
			Cht (+)	Cht (-)	Cht (+)	Cht (-)					
NCI [22] kończyny głowa i szyja pierś tułów zaotrzewnowe	CAM	65	75	54	82	60					
							31	77	49	68	58
							EORTC [13]	CyVADIC	317	56	43
Fond. Bergonie [14]	CyVADIC	59	73	40	86	37					
Dana-Farber [15]	A	42	67	62	71	72					
ECOG [16]	A	30	66	55	65	52					
Intergroup [17]	A	78	73	55	91	70					
Skandynawskie [18]	A	181	bd	bd	bd	bd					
Gherlinzoni [19]	A	76	bd	bd	bd	bd					
MD Anderson [26]	VACAR	47	55	35	65	57					
Mayo Clinic [27]	VCActVAD	61	33	65	90	70					

Objaśnienia skrótów: CAM – cyklofosfamid, doksorubicyna, metotreksat; CyVADIC – cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, DTIC; VACAR – winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, aktynowocyna D; VCActVAD – winkrystyna, cyklofosfamid, aktynowocyna D/ winkrystyna, doksorubicyna, dakarbazyna; A – doksorubicyna; bd – brak danych

lub zastąpienie ich zabiegami oszczędzającymi. Najczęściej stosowanymi lekami były nitrogranulogen, melfalan, aktynowocyna D i doksorubicyna; ta ostatnia podawana w niektórych badaniach w warunkach hipertermii. Zaletą chemioterapii dotętnicznej jest możliwość podania wysokich dawek cytostatyków bez wywoływania ogólnoustrojowych niepożądanych skutków. Do ograniczeń tej metody należy przede wszystkim jej działanie wyłącznie w obszarze perfuzji, wysoki odsetek powikłań miejscowych w postaci zakażeń, przewlekłych uszkodzeń skóry, mięśni i nerwów, a także obrzęki oraz zakrzepica tętnic i żył. Uzyskiwane wyniki są zbliżone do osiągniętych przy użyciu chemioterapii dożylniej [24, 25].

PODSUMOWANIE

Przedstawiony przegląd piśmiennictwa wskazuje, że chemioterapia jako leczenie uzupełniająca zabieg operacyjny pozwala uzyskać zmniejszenie ryzyka nawrotu, ale nie ma istotnego wpływu na bezwzględny czas przeżycia. Większość dotychczas przeprowadzonych badań nie miała jednak rozstrzygającego znaczenia. Ostateczne wnioski na temat roli tej formy leczenia można będzie uzyskać po przeprowadzeniu większych badań randomizowanych obejmują-

cych jednorodnie grupy chorych. Tymczasem chemioterapia zarówno przed, jak i pooperacyjna powinna być stosowana jedynie w ramach badań klinicznych. W leczeniu choroby zaawansowanej metoda ta stanowi postępowanie wyłącznie paliatywne.

PIŚMIENNICTWO

- Sears HF, Hopson R, Inouye W i wsp. *Analysis of staging and management of patients with sarcoma.* Ann Surg 1980; 191: 488-493.
- Coindre JM, Terrier P, Bui NB i wsp. *Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma: A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group.* J Clin Oncol 1996; 14: 869-877.
- Pisters PWT, Leung DHY, Woodruff J i wsp. *Analysis of prognostic factors in 1042 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities.* J Clin Oncol 1996; 14: 1679-1689.
- Lawrence W Jr, Donegan WL, Nachimuth N i wsp. *Adult soft sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons.* Ann Surg 1987; 205: 349-359.
- O'Bryan RM, Luce JK, Talley RW i wsp. *Phase II evaluation of adriamycin in human neoplasia.* Cancer 1973; 32: 1-8.
- Benjamin RS, Wiernik PH, Bachur NR. *Adriamycin chemotherapy: efficacy, safety, and pharmacologic basis of an intermittent single high-dosage schedule.* Cancer 1974; 33: 19.
- Borden EC, Amato D, Enterline HT i wsp. *Randomized comparison of adriamycin regimens for treat-*

- ment of metastatic soft tissue sarcomas.* J Clin Oncol 1987; 5: 840-850.
- Schoenfeld D, Rosenbaum C, Horton J i wsp. *A comparison of Adriamycin versus vincristine and adriamycin and cyclophosphamide for advanced sarcoma.* Cancer 1982; 50: 2757-2762.
 - Demetri GD. *High-dose ifosfamide in the treatment of sarcomas of soft tissue and bone.* Sem Oncol 1996; 23 (S6): 22-26.
 - Van Hoesel OGCM, Verweij J, Catimel G i wsp. *Phase II study with docetaxel (Taxotere®) in advanced soft tissue sarcomas of the adult.* Ann Oncol 1994; 5: 539-542.
 - Edmonson JH, Ebbert LP, Nascimento AG i wsp. *Phase II study of docetaxel in advanced soft tissue sarcomas.* Am J Clin Oncol 1996; 19: 574-576.
 - Dirix LY, Vermeulen P, De Wever I i wsp. *Soft tissue sarcoma in adults.* Curr Opin Oncol 1997; 9: 348-359.
 - Bramwell VHC, Rousse J, Steward W i wsp. *Adjuvant CYVADIC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma: reduced local recurrence but no improvement in survival: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer, Soft Tissue and Bone Sarcoma Group.* J Clin Oncol 1994; 12: 1137-1143.
 - Ravaud A, Bui NB, Coindre J i wsp. *Adjuvant chemotherapy with CYVADIC in high risk soft tissue sarcoma: a randomized prospective trial.* W: Salmon SE, red. *Adjuvant therapy of cancer, tom VI.* Philadelphia: W. B. Saunders, 1990.
 - Antman K, Suit H, Amato DA i wsp. *Preliminary results of a randomized trial of adjuvant doxorubicin for sarcomas: lack of apparent difference between treatment arms.* J Clin Oncol 1984; 2, 601-608.
 - Lerner HJ, Amato DA, Savlov ED i wsp. *Eastern Cooperative Oncology Group: a comparison of adjuvant doxorubicin and observation for patients with localized soft tissue sarcoma.* J Clin Oncol 1987; 5: 613-617.
 - Baker LH. *Adjuvant treatment for soft tissue sarcomas.* W: Ryan RH, Baker LH. *Recent concepts in sarcoma treatment.* Dordrecht, The Netherlands: Kluwer 1988; 130-135.
 - Alvegard TA, Sigurdsson H, Mouridsen H i wsp. *Adjuvant chemotherapy with doxorubicin in high grade tissue sarcoma: a randomized trial of the Scandinavian Sarcoma Group.* J Clin Oncol 1989; 7: 1504-13.
 - Gherlinzoni F, Picci P, Bacci G i wsp. *Late results of a randomized trial for the treatment of soft tissue sarcomas (STS) of the extremities in adult patients.* Proc Am Soc Clin Oncol 1993; 12: A1633.
 - Tierney JF, Stewart LA, Parmar MKB. *Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data.* Lancet 1997; 350: 1647-54.
 - Goldie JH. *Scientific basis for adjuvant and primary (neoadjuvant) chemotherapy.* Semin Oncol 1987; 14: 1-7.
 - Chang AE, Kinsella T, Glatstein E i wsp. *Adjuvant chemotherapy for patients with high grade soft tissue sarcomas of the extremity.* J Clin Oncol 1988; 6: 1491-500.
 - Dresdale A, Bonow RO, Wesley R i wsp. *Prospective evaluation of doxorubicin-induced cardiomyopathy resulting from post-surgical adjuvant treatment of patients with soft tissue sarcomas.* Cancer 1983; 52: 51-60.
 - Klaase JM, Kroon BBR, Benckhuijsen C i wsp. *Results in isolation perfusion with cytostatics in patients with soft tissue tumors of the extremities.* Cancer 1989; 64: 616-21.
 - Bezwodna HP, Granick MS, Long CD i wsp. *Soft-tissue complications of intra-arterial chemotherapy for extremity sarcomas.* Ann Plast Surg 1998; 40, 382-387.
 - Lindberg RD, Murphy WK, Benjamin RS i wsp. *Adjuvant chemotherapy in the treatment of primary soft tissue sarcomas: a preliminary report.* W: MD Anderson Hospital and Tumor Institute, wyd. *Management of primary bone and soft tissue tumors.* Chicago: Year Book Medical 1977; 343-350.
 - Edmonson JH, Fleming TR, Ivins JC i wsp. *Randomized study of systemic chemotherapy following complete excision of nonosseous sarcomas.* J Clin Oncol 1984; 12, 1390-6.

Tab. 5. Wyniki metaanalizy obejmującej wszystkie randomizowane badania (1568 chorych, 14 badań, mediana 9,4 lat); Lancet 1997; 350: 1647-54

Wskaźnik oceny	Względne ryzyko (95 proc. zakres ufnosci)	P	Korzyść bezwzględna
Nawrót miejscowy	0,73 (0,56-0,94)	0,016	6 proc.
Rozsiew	0,70 (0,57-0,85)	0,0003	10 proc.
Nawrót ogółem	0,75 (0,64-0,87)	0,0001	10 proc.
Bezwzględne przeżycie	0,89 (0,76-1,03)	0,12	4 proc.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz**
Klinika Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk