

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) stanowią pod względem histoklinicznym bardzo niejednorodną grupę nowotworów. W zależności od przyjętego kryterium skuteczności leczenia (przeżycie całkowite, przeżycie bezobjawowe, przeżycie do wystąpienia wznowy miejscowej, przeżycie do wystąpienia przerzutów odległych) odmiennie kształtuje się rola poszczególnych identyfikowanych czynników rokowniczych. Przedstawiono i omówiono prognostyczne znaczenie wieku i płci chorych na MTM, czasu trwania objawów chorobowych, postaci mikroskopowej i stopnia zróżnicowania guza, jego umiejscowienia i rozmiarów, chirurgicznej jakości marginesu operacyjnego oraz stopnia zaawansowania określonego wg klasyfikacji AJCC/UICC.

Słowa kluczowe: mięsaki tkanek miękkich, czynniki prognostyczne.

Klasyczne czynniki prognostyczne u chorych na mięsaki tkanek miękkich

Classic prognostic factors in patients with soft tissue sarcomas

Paweł Dymek¹, Tomasz Walasek², Anna Mucha-Matecka¹, Andrzej Kukietka², Mateusz Dąbkowski²

¹Klinika Nowotworów Głowy i Szyi, Centrum Onkologii w Krakowie

²Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii w Krakowie

W ostatnich 20 latach przeprowadzono kilkanaście jedno- i wielo cechowych analiz poświęconych czynnikom prognostycznym u chorych na mięsaki tkanek miękkich (MTM), ale jedynie 4 spośród nich liczyły ponad 300 przypadków [1–11]. Większość doniesień literaturowych dotyczy chorych na MTM kończyn, stanowiących najistotniejszą liczebnie grupę. Zidentyfikowane w tych badaniach czynniki prognostyczne nie mogą być uznane za powszechnie obowiązujące dla innych lokalizacji, takich jak głowa i szyja, tułów, przestrzeń zaotrzewnowa, przewód pokarmowy, macica, pęcherz oraz dla odrębnych postaci mikroskopowych, np. *sarcoma synoviale*. Nie ulega wątpliwości rozbieżność opinii dotyczących roli poszczególnych czynników prognostycznych w zależności od przyjętego kryterium skuteczności leczenia (wyleczenie miejscowe, przeżycie całkowite, przeżycie bezobjawowe, przeżycie do wystąpienia przerzutów odległych) [2, 3, 9–11]. Mimo tych różnic, wynikających głównie z dużej heterogenności patoklinicznej i terapeutycznej porównywanych grup, przegląd danych literaturowych pozwala wyodrębnić grupę czynników, których wartość prognostyczna jest powszechnie uznawana dla całej populacji chorych na MTM.

Wiek

Część autorów, opierając się głównie na analizach jednocechowych, sugeruje prognostyczne znaczenie wieku chorych na MTM [1–3, 9, 10, 12–17]. Brooks i wsp. wykazali gorsze rokowanie u chorych powyżej 50. roku życia z MTM kończyn położonymi powierzchownie [12]. Weitz i wsp. uzyskali 72% 5-letnich przeżyć bezobjawowych w grupie chorych poniżej 51. roku życia i jedynie 53% u pacjentów starszych. Badanie to dotyczyło lokalizacji kończynowych [13]. Guillou i wsp. w analizie wielo cechowej potwierdzili gorsze rokowanie u chorych w wieku powyżej 50 lat, podobnie jak Pisters i wsp., Tuomisto i wsp. oraz inni autorzy [2, 3, 10, 14–16]. Collin i wsp. stwierdzili, że niekorzystnym czynnikiem prognostycznym jest wiek powyżej 53 lat, natomiast autorzy z MD Anderson Hospital wskazują na wiek powyżej 64 lat jako wartość odcinającą (*cut of value*) [1, 11].

Wymienione wyżej obserwacje nie zmieniają jednak faktu, że w zdecydowanej większości analiz wielo cechowych wiek nie był niezależnym czynnikiem prognostycznym [4, 18–23].

Płeć

Większość danych literaturowych wskazuje na brak zależności pomiędzy płcią chorych na MTM a rokowaniem [1, 3, 11, 13, 16, 20, 23–25]. Odnotować należy jednak opinie części badaczy o gorszej prognozie u mężczyzn [4, 5, 9, 10, 14, 21]. Grupa autorów włoskich z Centrum Onkologicznego w Aviano (395 chorych) stwierdziła wyższy odsetek przerzutów odległych w grupie mężczyzn, a Tsujimoto i wsp. uzyskali niższy odsetek przeżyć 5-letnich u 146 mężczyzn w porównaniu z grupą 95 kobiet. Odpowiednie odsetki wyniosły 51,9% i 66,7% [4, 10].

Soft tissue sarcomas (STS) comprise a heterogeneous group of tumours, presenting various clinicopathologic features. Prognostic factors for overall survival, disease-free survival, local recurrence and metastatic recurrence are different. The role of the following independent adverse prognostic factors are presented and discussed: age and sex of patients with STS, duration of tumour-related symptoms, the histological subtypes and grade of differentiation of tumour, its size and location, quality of surgical margins and AJCC/UICC staging.

Key words: soft tissue sarcomas, prognostic factors.

Czas trwania objawów chorobowych

Brak jest jednoznacznych dowodów na istnienie korelacji pomiędzy czasem trwania objawów chorobowych a wynikami leczenia chorych na MTM [10, 26, 27]. Wyjątkiem potwierdzającym tę regułę są wnioski wytykające z analiz jedno- i wielo cechowych, przeprowadzonych przez Uedę i wsp. Wykazali oni znamienne lepsze rokowanie u chorych, u których dane z anamnezy określały okres wystąpienia pierwszych objawów na niższy niż 12 mies. ($p < 0,001$) [5].

Postać mikroskopowa MTM

Opinie na temat prognostycznego znaczenia postaci mikroskopowej MTM są rozbieżne; większość autorów uważa, że to stopień zróżnicowania guza, a nie jego postać mikroskopowa ma decydujące znaczenie dla rokowania [2, 9, 12, 13, 19, 23, 26, 28–30], są jednak i odmienne opinie [21, 31, 32]. Część autorów sugeruje lepsze rokowanie u chorych na *liposarcoma* [1, 3, 33, 34], inni z kolei gorsze rokowanie w przypadku utkania *fibrosarcoma*, *malignant peripheral nerve – sheath tumour* (MPNST), *leiomyosarcoma* oraz *synovial sarcoma* [10, 11, 35].

Stopień zróżnicowania MTM

Powszechnie przyjmuje się w piśmiennictwie, że im niższy jest stopień zróżnicowania mięsaka, tym gorsze jest rokowanie. Zjawisko to stwierdza się w zasadzie niezależnie od przyjętego kryterium skuteczności leczenia i to zarówno w większości analiz jedno-, jak i we wszystkich wielo cechowych [3, 4, 8, 10, 11, 13, 17, 20, 23, 29, 30, 33, 36, 37]. Zróżnicowanie guza określa się głównie w oparciu o stopień pleomorfizmu, anaplazji, komórkowości, aktywności mitotycznej, obecności martwicy oraz zawartości podścieliska [10, 26, 29, 36]. Należy podkreślić, że niektóre z tych czynników są raportowane jako niezależne prognostycznie, np. obecność martwicy czy aktywność mitotyczna [2, 4, 6, 8, 21, 23, 25, 29, 38, 39], jak również komórkowość, pleomorfizm i atypia jądrowa [4, 8, 29, 38].

Potwierdzają wpływ stopnia zróżnicowania guza na rokowanie chorych na MTM wyniki badań Mundta i wsp., Lewisa i wsp., Weitzta i wsp. oraz innych [4, 13, 23, 30, 36, 37]. Mundt podaje w grupie chorych o wysokim (G_1), średnim (G_2) i niskim stopniu zróżnicowania (G_3), odpowiednio: 100%, 55,4% i 49,3% bezobjawowych przeżyć 5-letnich, 90,9%, 82,7% i 62,1% 5-letnich przeżyć całkowitych, przy częstości wystąpienia przerzutów odległych wynoszącej odpowiednio 0%, 24,3% i 26,1% [30]. Lewis określił ryzyko rozszerzenia MTM kończyn na nieprzekraczające 15% przy wysokim oraz sięgające powyżej 50% przy niskim stopniu zróżnicowania nowotworu [36]. W grupie chorych zaprezentowanej przez Weitzta uzyskano 75% i 55% bezobjawowych przeżyć 5-letnich u osób z MTM kończyn, odpowiednio o wysokim i niskim stopniu zróżnicowania [13]. Zbliżone wyniki przedstawili Karakousis i wsp., którzy w grupie chorych na MTM kończyn wysokozróżnicowane odnotowali 92% przeżyć 5-letnich i średnie przeżycie wynoszące 83 mies.; średniozróżnicowane – 79% przeżyć 5-letnich i średnie przeżycie 75 mies., oraz niskozróżnicowane – 43% przeżyć 5-letnich i średnie przeżycie 47 mies. [37]. W materiale Hasegawy i wsp. odpowiednie odsetki przeżyć 5-letnich wynosiły: u chorych na MTM G_1 – 86,7%, G_2 – 69,4%, i G_3 – 34,2% [23]. Porównywalne dane przedstawił Tsujimoto. W jego materiale odsetki te wyniosły 79,7%, 66,2% i 48,7% [4].

Wielkość guza pierwotnego

Zasadniczo przyjmuje się, że chorzy z większymi guzami mają gorsze rokowanie [2–6, 9, 10, 12–14, 23, 31, 38, 40–45]. Dla części autorów wielkością graniczną guza, mającą znaczenie prognostyczne jest rozmiar 5 cm [5, 6, 10, 40], dla innych 10 cm [14, 31, 38], a nawet 15 cm [41]. W większości opracowań duży guz pierwotny jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym.

nym zarówno dla wyleczalności miejscowej, jak i przeżyć bez wystąpienia przerzutów odległych [6, 9, 10, 31, 42]. Massi i wsp. wykazali najgorsze przeżycie chorych na *leiomyosarcoma* kończyn z guzem pierwotnym powyżej 10 cm, a Brooks i wsp. u chorych na MTM kończyn położone powierzchownie z guzem pierwotnym powyżej 5 cm [12, 38]. W materiale Sunita i wsp., w grupie 220 chorych na MTM z guzem o średnicy poniżej 2,5 cm, przeżycie 5-letnie wyniosło 92%, natomiast przy wymiarze 15 cm jedynie 26% [43]. W innej publikacji z Uniwersytetu Harvarda przerzuty odległe wystąpiły u 6% chorych z guzem pierwotnym nieprzekraczającym 2,5 cm, u 60% z guzem o wymiarach 15–20 cm i u 80% z guzem powyżej 20 cm [44]. W materiale 1261 chorych z Memorial Sloane-Kettering Cancer Center z lat 1982–2001, bezobjawowe przeżycie 5-letnie uzyskano odpowiednio u 73%, 60% i 49% chorych z guzem o wymiarach poniżej 5 cm, 5–10 cm i powyżej 10 cm [13].

Umiejscowienie guza pierwotnego

Dane z piśmiennictwa wskazują, że MTM kończyn roku ją lepiej w porównaniu z innymi lokalizacjami (tułów, głowa i szyja, przestrzeń zaotrzewnowa) [4, 9–11, 20, 21, 23].

Nie ma jednoznacznych dowodów na zależność pomiędzy umiejscowieniem guza w obrębie górnej lub dolnej kończyny a rokowaniem chorych na MTM. Część autorów podkreśla brak różnic w wyleczalności, inni wykazują taką zależność [1, 3, 4, 9–11, 13, 17, 19–23, 35, 46, 47].

Z części opracowań wynika, że dystalne położenie guza w obrębie kończyn rokuje lepiej aniżeli proksymalne, podkreślić jednak należy, że złą prognozą obciążeni są chorzy z mięsakami dłoni i stóp [41, 48, 49]. Z opracowania Briena i wsp. wynika, że u chorych z MTM dłoni (n=23), nawet ze zmianami o średnicy poniżej 5 cm, przeżycia odległe były znamienne ($p=0,008$) niższe w porównaniu do innych umiejscowień (n=152) w obrębie kończyny górnej i to bez względu na stopień zróżnicowania [50].

Margines operacyjny

Dodatni margines operacyjny jest bardzo niekorzystnym czynnikiem rokowniczym u chorych na MTM, szczególnie w odniesieniu do wyleczalności miejscowej [1–3, 9–11, 19–22, 51–54]. Geer i wsp. przedstawili wyniki pooperacyjnego napromieniania 159 chorych na MTM kończyn, z guzem pierwotnym nieprzekraczającym 5 cm średnicy. Pięcioletnie wyleczenie miejscowe, w przypadku marginesu wolnego od nacieku nowotworu, uzyskano u 77% leczonych, w porównaniu do 56% chorych z marginesem dodatnim [55]. Porównywalne odsetki wykazali Gerrand i wsp. [47]. W materiale Feina i wsp. 5-letnie wyleczenie miejscowe wynosiło 100% u chorych z marginesem ujemnym oraz 56% u pacjentów z marginesem dodatnim [54]. Pisters i wsp. oraz LeVay i wsp. również podkreślają ścisły związek pomiędzy mikroskopową doszczętnością zabiegu a prawdopodobieństwem wystąpienia wznowy miejscowej [3, 20]. Ray-Coquard i wsp. stwierdzili 20% wznów miejscowych w grupie chorych na MTM zoperowanych mikroskopowo radykalnie, w przypadku nieradykalności mikroskopowej odsetek ten wzrastał o 6%, natomiast dla zabiegów makroskopowo nieradykalnych wynosił on 54% [56].

Tanabe i wsp. wykazali, że margines mikroskopowo dodatni zwiększa ryzyko nawrotu miejscowego, ale nie ma wpływu na przeżycia całkowite [22]. Z kolei Brooks i wsp. analizując grupę 215 chorych na MTM kończyn położonych powierzchownie, stwierdzili prognostyczne znaczenie stanu marginesu operacyjnego dla przeżyć odległych [12]. Weitz i wsp. uzyskali 65% przeżyć 5-letnich bezobjawowych u chorych zoperowanych mikroskopowo radykalnie i 50% mikroskopowo nieradykalnie [13].

Pisters i wsp. oraz Heslin i wsp. wiążą złe prognostycznie znaczenie obecności mikroskopowego nacieku mięsaka w marginesie operacyjnym nie tyle z wynikiem nieadekwatnej chirurgii (zwłaszcza gdy jest ona rozległa), ile agresywnej biologii MTM [3, 57].

Zaawansowanie MTM wg AJCC/UICC

Stopień zaawansowania określony wg klasyfikacji *American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer* pozostaje najważniejszym czynnikiem rokowniczym, mimo stosowania w ostatnich 30 latach 6 różnych wersji tej klasyfikacji, z których ostatnia pochodzi z 2002 r. [9, 10, 14, 15, 21, 24, 30, 31, 35, 37, 58]. Karakousis i wsp. uzyskali w I°, II°, III° i IV° odpowiednio: 96, 85, 54 i 0% przeżyć 5-letnich oraz średnie przeżycie wynoszące – 83, 75, 56 i 23 mies. [37]. Tuomisto i wsp. dla odpowiednich stopni zaawansowania podają 90, 67, 31 i 6% bezobjawowych przeżyć 5-letnich [15]. W grupie badanej przez Mundta i wsp. w I°, II°, III° 5 lat bez objawów nowotworu przeżyło odpowiednio 100, 55,4 i 49,3% chorych, a przeżycie całkowite wyniosło 90,9, 82,7 i 70,1%; przerzuty odległe wystąpiły odpowiednio u 0, 24,3 i 27,6% leczonych [30]. Geer i wsp. w grupie chorych na MTM kończyn o zaawansowaniu miejscowym T₁ uzyskali 91,5% 5-letnich przeżyć [55].

Inne czynniki prognostyczne

Badania innych cech patoklinicznych (wielogniskowy rozwój mięsaka, nacieki pęczków naczyniowo-nerwowych i/lub kości, położenie guza wewnątrz- lub pozaprzedziałowe, okołoperacyjne przetaczanie krwi, występowanie wysokiej gorączki pooperacyjnej) nie wykazały ich statystycznego związku z odsetkami odległych przeżyć lub daty kontrowersyjne wyniki [6, 10, 17, 24, 59–61].

Okres ostatnich 10 lat charakteryzuje bardzo dynamiczny postęp nauk podstawowych, szczególnie w zakresie genetyki i biologii molekularnej. Prowadzone są liczne badania nad prognostycznymi i predykcyjnymi cechami dla mutacji genu *p53*, ploidii DNA, indeksu Ki67, aberracji chromosomowych i innych markerów molekularnych u chorych na MTM. Wielotorowość tych badań oraz stosunkowo małe liczbowo i bardzo heterogenne pod względem składu klinicznego i morfologicznego grupy chorych nie pozwalają jeszcze na wysunięcie wniosków [18, 23, 28, 42, 48, 49, 58, 62–64].

Piśmiennictwo

1. Collin C, Godbold J, Hajdu S, Brennan M. Localized extremity soft tissue sarcoma: an analysis of factors affecting survival. *J Clin Oncol* 1987; 5: 601-12.
2. Gaynor JJ, Tan CC, Casper ES, Collin CF, Friedrich C, Shiu M, Hajdu SI, Brennan MF. Refinement of clinicopathologic staging for localized

- soft tissue sarcoma of the extremity: a study of 423 adults. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1317-29.
3. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1679-89.
 4. Tsujimoto M, Aozasa K, Ueda T, Morimura Y, Komatsubara Y, Doi T. Multivariate analysis for histologic prognostic factors in soft tissue sarcomas. *Cancer* 1988; 62: 994-8.
 5. Ueda T, Aozasa K, Tsujimoto M, Hamada H, Hayashi H, Ono K, Matsumoto K. Multivariate analysis for clinical prognostic factors in 163 patients with soft tissue sarcoma. *Cancer* 1988; 62: 1444-50.
 6. Mandard AM, Petiot JF, Marnay J, et al. Prognostic factors in soft tissue sarcomas. A multivariate analysis of 109 cases. *Cancer* 1989; 63: 1437-51.
 7. Heise HW, Myers MH, Russell WO, et al. Recurrence-free survival time for surgically treated soft tissue sarcoma patients. Multivariate analysis of five prognostic factors. *Cancer* 1986; 57: 172-7.
 8. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer* 1984; 33: 37-42.
 9. Coindre JM, Terrier P, Bui NB, et al. 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: 869-77.
 10. Stefanovski PD, Bidoli E, De Paoli A, et al. Prognostic factors in soft tissue sarcomas: a study of 395 patients. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 153-64.
 11. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS, Evans HL. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients. *Cancer* 2003; 97: 2530-43.
 12. Brooks AD, Heslin MJ, Leung DH, Lewis JJ, Brennan MF. Superficial extremity soft tissue sarcoma: an analysis of prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 41-7.
 13. Weitz J, Antonescu CR, Brennan MF. Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2719-25.
 14. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 350-62.
 15. Tuomisto JT, Pekkanen J, Kiviranta H, Tukiainen E, Vartiainen T, Tuomisto J. Soft-tissue sarcoma and dioxin: A case-control study. *Int J Cancer* 2004; 108: 893-900.
 16. Pouchard I, Gerard JP, Ayzac L. Traitement des sarcomes des parties molles des membres par irradiation externe postoperative. *Cancer Radiother* 1997; 1: 467-70.
 17. Vraa S, Keller J, Nielsen OS, Sneppen O, Jurik AG, Jensen OM. Prognostic factors in soft tissue sarcomas: the Aarhus experience. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1876-82.
 18. Levine EA. Prognostic factors in soft tissue sarcoma. *Semin Surg Oncol* 1999; 17: 23-32.
 19. Rossi CR, Foletto M, Alessio S, Menin N, D'Amore E, Rigon A, Lise M. Limb-sparing treatment for soft tissue sarcomas: influence of prognostic factors. *J Surg Oncol* 1996; 63: 3-8.
 20. LeVay J, O'Sullivan B, Catton C, et al. Outcome and prognostic factors in soft tissue sarcoma in the adult. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 1091-9.
 21. el-Jabbour JN, Akhtar SS, Kerr GR, McLaren KM, Smyth JF, Rodger A, Leonard RC. Prognostic factors for survival in soft tissue sarcoma. *Br J Cancer* 1990; 62: 857-61.
 22. Tanabe KK, Pollock RE, Ellis LM, Murphy A, Sherman N, Romsdahl MM. Influence of surgical margins on outcome in patients with preoperatively irradiated extremity soft tissue sarcomas. *Cancer* 1994; 73: 1652-9.
 23. Hasegawa T, Yokoyama R, Lee YH, Shimoda T, Beppu Y, Hirohashi S. Prognostic relevance of a histological grading system using MIB-1 for adult soft-tissue sarcoma. *Oncology* 2000; 58: 66-74.
 24. Ruka W, Emrich LJ, Driscoll DL, Karakousis CP. Clinical factors and treatment parameters affecting prognosis in adult high-grade soft tissue sarcomas: a retrospective review of 267 cases. *Eur J Surg Oncol* 1989; 15: 411-23.
 25. Catton CN, O'Sullivan B, Kotwall C, Cummings B, Hao Y, Fornasier V. Outcome and prognosis in retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 1005-10.
 26. Pollock RE. American Cancer Society. Atlas of clinical oncology. Soft tissue sarcomas. BC Decker Inc., Hamilton, London 2002.
 27. Ruka W, Emrich LJ, Driscoll DL, Karakousis CP. Tumor size/symptom duration ratio as a prognostic factor in patients with high-grade soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 1583-8.
 28. Taubert H, Meye A, Würd P. Prognosis is correlated with p53 mutation type for soft tissue sarcoma patients. *Cancer Res* 1996; 56: 4134-6.
 29. Hashimoto H, Daimaru Y, Takeshita S, Tsuneyoshi M, Enjoji M. Prognostic significance of histologic parameters of soft tissue sarcomas. *Cancer* 1992; 70: 2816-22.
 30. Mundt AJ, Awan A, Sibley GS, et al. Conservative surgery and adjuvant radiation therapy in the management of adult soft tissue sarcoma of the extremities: clinical and radiobiological results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 977-85.
 31. Cakir S, Dincbas FO, Uzel O, Koca SS, Okkan S. Multivariate analysis of prognostic factors in 75 patients with soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 1995; 37: 10-6.
 32. Gronchi A, Casali PG, Mariani L, et al. Status of surgical margins and prognosis in adult soft tissue sarcomas of the extremities: a series of patients treated at a single institution. *J Clin Oncol* 2005; 23: 96-104.
 33. Ramanathan RC, A'Hern R, Fisher C, Thomas JM. Modified staging system for extremity soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 57-69.
 34. Singer S, Corson JM, Gonin R, Labow B, Eberlein TJ. Prognostic factors predictive of survival and local recurrence for extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg* 1994; 219: 165-73.
 35. Merimsky O, Soyfer V, Kovner F, et al. Limb sparing approach: adjuvant radiation therapy in adults with intermediate or high-grade limb soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 2005; 77: 295-300.
 36. Lewis JJ, Leung D, Casper ES, Woodruff J, Hajdu SI, Brennan MF. Multifactorial analysis of long-term follow-up (more than 5 years) of primary extremity sarcoma. *Arch Surg* 1999; 134: 190-4.
 37. Karakousis CP, Emrich LJ, Rao U, Krishnamsetty RM. Feasibility of limb salvage and survival in soft tissue sarcomas. *Cancer* 1986; 57: 484-91.
 38. Massi D, Beltrami G, Mela MM, Pertici M, Capanna R, Franchi A. Prognostic factors in soft tissue leiomyosarcoma of the extremities: a retrospective analysis of 42 cases. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 565-72.
 39. de Silva MV, McMahon AD, Reid R. Prognostic factors associated with local recurrence, metastases, and tumor-related death in patients with synovial sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 113-21.
 40. Ueda T, Yoshikawa H, Mori S, Araki N, Myoui A, Kuratsu S, Uchida A. Influence of local recurrence on the prognosis of soft-tissue sarcomas. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79: 553-7.
 41. Robinson M, Barr L, Fisher C, Fryatt I, Stotter A, Harmer C, Wiltshaw E, Westbury G. Treatment of extremity soft tissue sarcomas with surgery and radiotherapy. *Radiother Oncol* 1990; 18: 221-33.
 42. Gustafson P, Ferno M, Akerman M, Baldetorp B, Willen H, Killander D, Rydholm A. Flow cytometric S-phase fraction in soft-tissue sarcoma: prognostic importance analysed in 160 patients. *Br J Cancer* 1997; 75: 94-100.
 43. Suit HD, Mankin HJ, Wood WC, Proppe KH. Preoperative, intraoperative, and postoperative radiation in the treatment of primary soft tissue sarcoma. *Cancer* 1985; 55: 2659-67.
 44. Suit HD, Mankin HJ, Wood WC, Gebhardt MC, Harmon DC, Rosenberg A, Tepper JE, Rosenthal D. Treatment of the patient with stage MO soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1988; 6: 854-62.
 45. van Unnik JA, Coindre JM, Contesso C, et al. Grading of soft tissue sarcomas: experience of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 2089-93.
 46. Alektiar KM, Brennan MF, Singer S. Influence of site on the therapeutic ratio of adjuvant radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the extremity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 202-8.
 47. Gerrand CH, Bell RS, Wunder JS, Kandel RA, O'Sullivan B, Catton CN, Griffin AM, Davis AM. The influence of anatomic location on outcome in patients with soft tissue sarcoma of the extremity. *Cancer* 2003; 97: 485-92.
 48. Ueda T, Aozasa K, Tsujimoto M, Ohsawa M, Uchida A, Aoki Y, Ono K, Matsumoto K. Prognostic significance of Ki-67 reactivity in soft tissue sarcomas. *Cancer* 1989; 63: 1607-11.

49. Brennan MF, Singer S, Maki RG, O'Sullivan B. Sarcomas of the soft tissues and bone. In: Cancer. Principles and practice of oncology DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (red.). 7th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005; 1581-686.
50. Brien EW, Terek RM, Geer RJ, Caldwell G, Brennan MF, Healey JH. Treatment of soft-tissue sarcomas of the hand. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77: 564-71.
51. Singer S, Corson JM, Demetri GD, Healey EA, Marcus K, Eberlein TJ. Prognostic factors predictive of survival for truncal and retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Ann Surg* 1995; 221: 185-95.
52. Stojadinovic A, Leung DH, Hoos A, Jaques DP, Lewis JJ, Brennan MF. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 2002; 235: 424-34.
53. Trovik CS, Bauer HC, Alvegard TA, et al. Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically-treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Eur J Cancer* 2000; 36: 710-6.
54. Fein DA, Lee WR, Lanciano RM, et al. Management of extremity soft tissue sarcomas with limb-sparing surgery and postoperative irradiation: do total dose, overall treatment time, and the surgery-radiotherapy interval impact on local control? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 969-76.
55. Geer RJ, Woodruff J, Casper ES, Brennan MF. Management of small soft-tissue sarcoma of the extremity in adults. *Arch Surg* 1992; 127: 1285-9.
56. Ray-Coquard I, Thiesse P, Ranchere-Vince D, et al. Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcome of treatment for soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 2004; 15: 307-15.
57. Heslin MJ, Woodruff J, Brennan MF. Prognostic significance of a positive microscopic margin in high-risk extremity soft tissue sarcoma: implications for management. *J Clin Oncol* 1996; 14: 473-8.
58. Levine EA, Holzmayer T, Bacus S, Mechetner E, Mera R, Bolliger C, Roninson IB, Das Gupta TK. Evaluation of newer prognostic markers for adult soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3249-57.
59. Merimsky O, Isakov J, Kollender Y, Nirkin A, Inbar M, Meller I. Vascular invasion in high grade sarcoma of the extremity is associated with short overall survival. *Oncol Rep* 1998; 5: 985-9.
60. Ruka W, Emrich LJ, Driscoll DL, Karakousis CP. Prognostic significance of lymph node metastasis and bone, major vessel, or nerve involvement in adults with high-grade soft tissue sarcomas. *Cancer* 1988; 62: 999-1006.
61. Rosenberg SA, Seipp CA, White DE, Wesley R. Perioperative blood transfusions are associated with increased rates of recurrence and decreased survival in patients with high-grade soft-tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1985; 3: 698-709.
62. Limon J. Aberracje chromosomowe w guzach nowotworowych tkanek miękkich – znaczenie diagnostyczne i rokownicze. *Współcz Onkol* 2001; 5: 85-9.
63. Mertens F, Stromberg U, Rydholm A, Gustafson P, Bauer HC, Brosjo O, Mandahl N. Prognostic significance of chromosome aberrations in high-grade soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2006; 24: 315-20.
64. Oliveira AM, Fletcher CD. Molecular prognostication for soft tissue sarcomas: are we ready yet? *J Clin Oncol* 2004; 22: 4031-4.

Adres do korespondencji

dr med. **Paweł Dymek**
Klinika Nowotworów Głowy i Szyi
Centrum Onkologii
ul. Garncarska 11
31-115 Kraków
tel. +48 12 423 10 49
e-mail: z5dymekp@cyf-kr.edu.pl