

**Paweł Dymek¹, Bogdan Gliński¹, Tomasz Walasek², Kazimierz Karolewski²,
Jerzy Jakubowicz², Piotr Skotnicki³**

¹Klinika Nowotworów Głowy i Szyi, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

²Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

³Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Zasady leczenia chorych na mięsaki tkanek miękkich kończyn

Management of extremity soft tissue sarcomas

Adres do korespondencji:

Dr med. Paweł Dymek
Klinika Nowotworów Głowy i Szyi
Centrum Onkologii w Krakowie
ul. Garncarska 11, 31–115 Kraków
tel: (012) 423 10 49
faks: (012) 426 97 50
e-mail: z5dymekp@cyf-kr.edu.pl

STRESZCZENIE

Postępowaniem z wyboru u chorych na mięsaki tkanek miękkich kończyn w stopniach zaawansowania I–III jest oszczędzający narząd zabieg chirurgiczny (LSS) skojarzony z pooperacyjnym napromienianiem, najczęściej teleradioterapią. Wyniki uzyskane tą metodą leczenia są porównywalne z wynikami radioterapii przed- lub śródoperacyjnej. Dotychczas jednoznacznie nie ustalono roli leczenia systemowego w tej grupie chorych. Przegląd piśmiennictwa wskazuje, że chemioterapia u części leczonych wydłuża czas do wystąpienia wznowy miejscowej, ale nie ma znamiennego wpływu na czas przeżycia całkowitego. U chorych z nowotworem w IV stopniu zaawansowania chemioterapia jest wyłącznie postępowaniem paliatywnym.

Słowa kluczowe: mięsaki tkanek miękkich kończyn, chirurgia, radioterapia, chemioterapia

ABSTRACT

Limb sparing surgery and adjuvant radiation therapy is the treatment of choice in patients with soft tissue sarcomas of extremities, stages I–III. The results obtained by preoperative or intraoperative irradiation are judged to be similar, as compared to postoperative radiotherapy. The role of chemotherapy in this group of patients remains controversial, analysis in the literature demonstrates that its use as an adjunct to local therapies may prolong a time to relapse but does not give a benefit in overall survival. In stage IV patients, chemotherapy plays a palliative role only.

Key words: soft tissue sarcomas of extremity, surgery, radiotherapy, chemotherapy

Onkologia w Praktyce Klinicznej
Tom 3, nr 5, 249–253
Copyright © 2007 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Ponad połowa mięsaków tkanek miękkich zlokalizowana jest na kończynach, z tego 70% w obrębie kończyny dolnej, najczęściej na udzie [1–6]. Około 75% mięsaków tkanek miękkich kończyn umiejscowionych jest proksymalnie w stosunku do stawu kolanowego lub łokciowego [7, 8]. Najczęstszymi typami morfologicznymi są: *fibrohistiocytoma malignum*, *liposarcoma*, *sarcoma synoviale*, *fibrosarcoma* i *leiomyosarcoma* [3, 9, 10]. W leczeniu chorych na mięsaki tkanek miękkich kończyn stosuje się samodzielnie lub w skojarzeniu wszystkie podstawowe metody leczenia onkologicznego: chirurgię, radioterapię i chemioterapię [1–3, 10–16].

Chirurgia

Wyróżnia się 4 podstawowe typy zabiegów chirurgicznych:

- paliatywne wycięcie masy guza (chirurgia cytoredukcyjna) — cięcie chirurgiczne przechodzi przez makroskopowo widoczną tkankę nowotworową;
- „wyłuszczenie guza” — granice cięcia przebiegają na zewnątrz od pseudotorebki, ale w bezpośredniej jej bliskości. Jest to również zabieg paliatywny, ponieważ pozostawia w terenie operowanym mikroskopowe nacieki nowotworowe oraz ewentualne guzki satelitarne;
- szerokie wycięcie guza, którego ideaą jest uzyskanie radykalnego marginesu operacyjnego przy jednocze-

sny zachowaniu prawidłowej funkcji kończyny. Minimalny oczekiwany margines przy tego typu zabiegu wynosi 2 cm we wszystkich kierunkach. Cięcie powinno przebiegać wewnątrz przedziału mięśniowego, tak aby usunąć wszystkie grupy mięśni wchodzące w jego skład oraz znajdujące się tam pęczki naczyniowo-nerwowe. Usunięcie mięśni na całej długości „od przyczepu do przyczepu” zapewnia radykalizm operacji w osi długiej kończyny. Jego zapewnienie na przekroju poprzecznym kończyny jest trudniejsze i wymagać może usunięcia wraz z mięśniami powięzi, a nawet okostnej. Z reguły wiąże się to z koniecznością wykonania przeszczepu naczyń i nerwów i może prowadzić do znacznych zaburzeń czynnościowych kończyny;

- amputacja — w pełni radykalna oznacza odjęcie kończyny powyżej stawu dogłowego od ogniska pierwotnego lub co najmniej wyłuszczenie kończyny w tym stawie. Niekiedy amputacja ma charakter mniej rozległy i cięcie przebiega blisko, ale poniżej stawu położonego nad nowotworem. Podstawowymi wskazaniami do amputacji są: naciek kości, głównych pni naczyniowych i/lub nerwowych, lokalizacja mięsaka pierwotnie pozaprzędziałowa lub przekraczająca granice jednego przedziału. Również wznovy po uprzednio przebytych skojarzonym leczeniu radykalnym oraz stany zagrażające życiu, na przykład masywny krwotok, są wskazaniami do amputacji kończyny.

W zależności od doszczętności zabiegu wyróżnia się następujące 3 typy resekcji:

- R0 — usunięcie mięsaka w granicach tkanek zdrowych z marginesem mikroskopowym wynoszącym co najmniej 10 mm (resekcja mikroskopowo radykalna);
- R1 — zabieg makroskopowo doszczętny, ale brak marginesu mikroskopowego (resekcja makroskopowo radykalna, ale mikroskopowo nieradykalna);
- R2 — zabieg makroskopowo nieradykalny.

Podział ten znajduje odzwierciedlenie w praktyce klinicznej, odsetki wznów miejscowych w przypadku operacji sklasyfikowanych jako R0, R1 i R2 według różnych autorów wynoszą odpowiednio 5–10%, 12–20% i 60–93% [1, 3, 6, 7, 11–27].

Radioterapia

W zależności od sekwencji czasowej wyróżnia się napromienianie przedoperacyjne, śródoperacyjne oraz pooperacyjne [3, 7, 11, 24–40].

W wyjątkowych sytuacjach klinicznych radioterapię można stosować samodzielnie lub w skojarzeniu z leczeniem systemowym. Dotyczy to chorych, u których z powodów technicznych nie ma możliwości przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego lub nie kwalifikują się oni do niego z powodu złego stanu sprawności. Zazwy-

czaj postępowanie to ma charakter paliatywny, opisano jednak przypadki wyleczenia chorych, u których ognisko pierwotne charakteryzowało się małymi rozmiarami [41, 42]. Samodzielną radioterapię stosuje się również w przypadkach nieoperacyjnych nawrotów mięsaka, wiąże się jednak ona z dużym odsetkiem powikłań i małą skutecznością leczenia [43, 44].

Radioterapia przedoperacyjna

Potencjalne zalety radioterapii przedoperacyjnej podnoszone przez jej zwolenników mają polegać przede wszystkim na: zmniejszeniu niebezpieczeństwa rozsięwu komórek nowotworowych w trakcie zabiegu, redukcji objętości terenu napromienianego i obniżeniu dawki całkowitej promieniowania (w porównaniu ze stosowaną pooperacyjnie) oraz zmniejszeniu masy guza, co w konsekwencji ma ułatwiać zabieg [29–31, 39, 40]. Część autorów wskazuje również na niższy odsetek powikłań (złóknienia, obrzęki) towarzyszący radioterapii przedoperacyjnej [4, 45–47]. Z większości danych z piśmiennictwa, w tym również dotyczących wyników prospektywnych badań klinicznych fazy III, wynika jednak, że radioterapia przedoperacyjna nie pozwala na uzyskanie wyników lepszych w porównaniu z pooperacyjną, a tolerancja leczenia dla obu metod jest porównywalna [3, 28, 32, 41, 45, 48–51]. Wydaje się, że stosowanie radioterapii przedoperacyjnej (w skojarzeniu z chemioterapią lub bez leczenia systemowego) ma uzasadnienie w podgrupie chorych na niskozróżnicowane mięsaki tkanek miękkich kończyn z ogniskiem pierwotnym w największym wymiarze przekraczającym 10 cm, pod warunkiem, że prowadzi się ją w ośrodkach referencyjnych lub w ramach badań klinicznych [40, 46].

Radioterapia śródoperacyjna

Jest metodą leczenia polegającą na napromienianiu łoża operacyjnej lub pozostałości guza, jeśli zabieg miał charakter nieradykalny. Może być realizowana poprzez napromienianie od zewnątrz — teleradioterapia (TRT, *teleradiotherapy*), lub poprzez implantację źródeł radioaktywnych bezpośrednio śródtkankowo lub śródjamowo — brachyterapia (BRT, *brachytherapy*). W obu przypadkach jest to element miejscowego podwyższenia dawki tzw. *boost* (w terminologii polskiej dopromienianie). W TRT wykorzystuje się jednorazowo wiązkę elektronów z przyspieszacza o energii dostosowanej do indywidualnej sytuacji klinicznej [52, 53]. W BRT wykorzystuje się źródła zawierające izotopy promieniotwórcze, najczęściej iryd (Ir-192), cez (Cs-137) lub kobalt (Co-60) [54–60]. Aplikacja trwa w zależności od stosowanych mocy dawek od kilku minut do kilku dni. Główną zaletą radioterapii śródoperacyjnej jest możliwość określenia w bardzo precyzyjny sposób objętości tarczowej

obszaru napromienianego i uzyskania na nim wysokiego gradientu dawki.

Radioterapia pooperacyjna

Od 1985 roku, jeśli nie ma przeciwwskazań, napromienianie pooperacyjne, frakcjonowane w klasyczny sposób (180–200 cGy na jedną dawkę) jest postępowaniem standardowym w leczeniu chorych na mięsaki tkanek miękkich kończyn, którzy przebyli uprzednio różnego typu zabiegi oszczędzające kończynę (LSS, *limb sparing surgery*) [1–3, 7–9, 12, 14, 22, 33, 61–63].

Chemioterapia

Chemioterapia uzupełniająca

Próby stosowania chemioterapii jako uzupełnienia metod miejscowych w mięsakiach tkanek miękkich kończyn znajdują uzasadnienie wobec faktu, że u 30–50% chorych z wyleczonym ogniskiem pierwotnym występują przerzuty odległe [64–69]. Spośród wielu badań randomizowanych oceniających skuteczność leczenia systemowego warto odnotować badanie *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) obejmujące 317 chorych, których losowo przydzielano do dwóch grup terapeutycznych. W jednej stosowano wyłącznie miejscowe metody leczenia, w drugiej uzupełniano je chemioterapią według klasycznego schematu CYVADIC (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, DTIC). Okres do nawrotu choroby był dłuższy w grupie z chemioterapią, ale nie wykazano istotnych różnic w przeżyciach wolnych od przerzutów odległych i przeżyciach bezwzględnych, ponadto jedynie co drugi chory otrzymał należną dawkę leków [70]. Wyniki uzyskane przez innych autorów są bądź zbliżone, bądź nie wykazują żadnych istotnych korzyści wynikających ze stosowania chemioterapii uzupełniającej, ponadto wymagają ostrożnych ocen ze względu na małe liczebnie i bardzo niejednorodne pod względem klinicznym i histologicznym grupy chorych [71–81]. Wydaje się, że podstawowym zagadnieniem jest identyfikacja kliniczna i molekularna grup chorych, którzy potencjalnie mogą odnieść korzyść z uzupełniającej chemioterapii, oraz ustalenie dla nich optymalnego programu leczenia systemowego [64]. Przy aktualnym stanie wiedzy nie ma wystarczających przesłanek do wdrożenia chemioterapii uzupełniającej jako rutynowego sposobu postępowania u chorych na mięsaki tkanek miękkich kończyn.

Chemioterapia przedoperacyjna

Zachęcające wyniki chemioterapii indukcyjnej mięsaków tkanek miękkich wieku dziecięcego zrodziły nadzie-

je, że metoda ta pozwoli na wyraźną poprawę wyników w grupie chorych dorosłych. Uzasadnieniem teoretycznym była koncepcja tak zwanej współpracy geograficznej, która zakładała, że chemioterapia ograniczy ryzyko rozsiewu poprzez eliminację mikroprzerzutów, jednocześnie zmniejszając masę guza, umożliwi wykonanie mniej okaleczającego zabiegu chirurgicznego. Grupa z *National Cancer Institute* w randomizowanym badaniu klinicznym wykazała, że odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od nawrotu wynosił 75% dla leczonych z zastosowaniem chemioterapii, podczas gdy w grupie kontrolnej — 54%, ale nie odnotowano statystycznie znamienych różnic w bezwzględnym czasie przeżycia, ponadto leczenie systemowe wiązało się z poważną toksycznością [82]. Z analizy Grobmyera i wsp. z *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* wynika, że stosowanie przedoperacyjnej chemioterapii jest celowe u chorych na niskozróżnicowane mięsaki tkanek miękkich kończyn z ogniskiem pierwotnym o średnicy powyżej 10 cm. Wagę tego doniesienia obniża jego retrospektywny charakter oraz mała (74) liczba leczonych chorych [67].

Pewną modyfikacją przedoperacyjnego leczenia systemowego jest wprowadzona w pierwszej połowie lat 90. XX wieku chemioterapia polegająca na dokończynowym podawaniu cytostatyków u chorych na miejscowo zawanosowane mięsaki tkanek miękkich kończyn. Piętnastoletnie doświadczenia własne w tym zakresie przedstawili van Ginkel i wsp. z Uniwersyteckiej Kliniki w Groningen (Holandia). U 73 chorych pierwotnie niekwalifikujących się do zabiegów typu LSS zastosowano dokończynową izolowaną perfuzję, podając czynnik martwicy nowotworu (TNF α , *tumor necrosis factor alpha*) — cytokinę produkowaną głównie przez aktywne makrofagi i monocyty, działającą na komórki, w których znajduje się jego receptor, między innymi aktywując i przyspieszając zjawisko apoptozy — i melfalan. W wyniku tego postępowania u 68 chorych (93%) można było przeprowadzić zabiegi oszczędzające kończynę. W 37 przypadkach, z powodu ich nieradykalnego charakteru (resekcje R1 i R2) wdrożono uzupełniającą teleradioterapię. Odsetki 5- i 10-letnich przeżyć całkowitych u chorych z zachowaną kończyną wyniosły odpowiednio 68,2% \pm 6,5% i 60,6% \pm 9,2%.

U 21 pacjentów konieczne było odjęcie kończyny, przy czym wskazania do tego zabiegu zmieniały się w zależności od czasu obserwacji liczonego od daty zakończenia perfuzji: do 12 miesięcy przyczyną amputacji były martwica w obszarze guza i otaczających go tkanek i/lub wznowy miejscowe (n = 17), w okresie powyżej roku do 5 lat — wznowy miejscowe (n = 2), natomiast powyżej 10 lat (n = 2) — ostra lub przewlekła choroba niedokrwienna kończyny. Ponadto u 2 chorych wystąpiły złamania patologiczne będące wynikiem popromiennej martwicy kości udowej [83]. Porównywalne wyniki wyrażające się wysokim, wynoszącym 65–91% odsetkiem

pozytywnych odpowiedzi na ten schemat terapeutyczny w zbliżonych pod względem liczbowym grupach chorych są przedmiotem innych doniesień w piśmiennictwie [84, 85, 86]. Pennacchioli i wsp. na podstawie doświadczeń własnych dotyczących tego typu leczenia zalecają rutynowe stosowanie radioterapii pooperacyjnej, bez względu na stopień doszczętności zabiegu LSS [87].

Należy jednak podkreślić, że w okresie 10-letniej obserwacji w opisanych powyżej seriach u co drugiego chorego wystąpiły przerzuty odległe obniżające skuteczność stosowanej metody. Ze względu na bardzo dużą niejednorodność morfologiczną (w samej tylko serii van Ginkela ponad 20 różnych typów histopatologicznych mięsaków) nie udało się w sposób jednoznaczny określić populacji chorych najbardziej narażonych na rozsiew procesu nowotworowego.

Piśmiennictwo

1. Valle A.A., Kraybill W.G. Management of soft tissue sarcomas of the extremity in adults. *J. Surg. Oncol.* 1996; 63: 271–279.
2. Hoekstra H.J., Kooops H.S., Oldhoff J. Soft tissue sarcoma of the extremity. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1994; 20: 3–6.
3. Brennan M.F., Singer S., Maki R.G., O'Sullivan B. Sarcomas of the soft tissues and bone. W: DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. (red.). *Cancer. Principles and practice of oncology*. 7th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005; 1581–1686.
4. Le Péchoux C., Bonvalot S., Le Cesne A. i wsp. Place and technical aspects of external beam radiation therapy in the treatment of adult soft tissue sarcomas. *Cancer Radiother.* 2006; 10: 50–62.
5. Stoeckle E. Surgery of limb and trunk wall soft tissue sarcoma. *Cancer Radiother.* 2006; 10: 34–40.
6. Dirix L.Y., Van Oosterom A.T. Soft tissue sarcoma in adults. *Curr. Opin. Oncol.* 1999; 11: 285–295.
7. Rosenberg S.A., Tepper J., Glatstein E. i wsp. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann. Surg.* 1982; 196: 305–315.
8. Delaney T.F., Yang J.C., Glatstein E. Adjuvant therapy for adult patients with soft tissue sarcomas. *Oncology* 1991; 5: 105–118.
9. Murray P.M. Soft tissue sarcoma of the upper extremity. *Hand Clin.* 2004; 20: 325–333.
10. Kordek R., Sowa P. Mięsaki tkanek miękkich — patomorfologia a klinika. *Biul. Onkol.* 2004; 4: 33–35.
11. Mankin H.J., Hornicek F.J. Diagnosis, classification, and management of soft tissue sarcomas. *Cancer Control* 2005; 12: 5–21.
12. Pisters P.W. Combined modality treatment of extremity soft tissue sarcomas. *Ann. Surg. Oncol.* 1998; 5: 464–472.
13. Strander H., Turesson I., Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas. *Acta Oncol.* 2003; 42: 516–531.
14. Ruka W. Mięsaki tkanek miękkich. W: Krzakowski M. (red.). *Onkologia kliniczna*. Borgis, Warszawa 2006; 1153–1220.
15. Ruka W., Dziewirski W., Grzesiakowska U., Nasierowska-Guttmajer A., Nowecki Z., Rutkowski P. Mięsaki tkanek miękkich (MTM) kończyn i tułowia u dorosłych — zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Biul. Onkol.* 2004; 4: 41–49.
16. Cormier J.N., Pollock R.E. Soft tissue sarcomas. *CA Cancer J. Clin.* 2004; 54: 94–109.
17. Pisters P.W., Harrison L.B., Leung D.H., Woodruff J.M., Casper E.S., Brennan M.F. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 859–868.
18. Yang J.C., Chang A.E., Baker A.R. i wsp. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 197–203.
19. Clarkson P., Ferguson P.C. Management of soft tissue sarcomas of the extremities. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2004; 4: 237–246.
20. Flugstad D.L., Wilke C.P., McNutt M.A., Welk R.A., Hart M.J., McQuinn W.C. Importance of surgical resection in the successful management of soft tissue sarcoma. *Arch. Surg.* 1999; 134: 856–861.
21. Refaat Y., Gunnoe J., Hornicek F.J., Mankin H.J. Comparison of quality of life after amputation or limb salvage. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2002; 397: 298–305.
22. Fayette J., Blay J.Y., Ray-Coquard I. Soft tissues sarcomas: good medical practices for an optimal management. *Cancer Radiother.* 2006; 10: 3–6.
23. Rougraff B. The diagnosis and management of soft tissue sarcomas of the extremities in the adult. *Curr. Probl. Cancer* 1999; 23: 1–50.
24. Reinfuss M. Radioterapia złośliwych nowotworów tkanek miękkich. IFJ. Raport Nr 1356/87, Kraków 1987.
25. Pisters P.W., Leung D.H., Woodruff J., Shi W., Brennan M.F. Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 1679–1689.
26. Coindre J.M., Terrier P., Bui N.B. 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.
27. Vraa S., Keller J., Nielsen O.S., Sneppen O., Jurik A.G., Jensen O.M. Prognostic factors in soft tissue sarcomas: the Aarhus experience. *Eur. J. Cancer* 1998; 34: 1876–1882.
28. Barkley H.T., Martin R.G., Romsdahl M.M., Lindberg R., Zagars G.K. Treatment of soft tissue sarcomas by preoperative irradiation and conservative surgical resection. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1988; 14: 693–699.
29. Cheng E.Y., Dusenbery K.E., Winters M.R., Thompson R.C. Soft tissue sarcomas: preoperative versus postoperative radiotherapy. *J. Surg. Oncol.* 1996; 61: 90–99.
30. Levine E.A., Tripplon M., Das Gupta T.K. Preoperative multimodality treatment for soft tissue sarcomas. *Cancer* 1993; 71: 3685–3689.
31. Suit H.D., Mankin H.J., Wood W.C., Proppe K.H. Preoperative, intraoperative, and postoperative radiation in the treatment of primary soft tissue sarcoma. *Cancer* 1985; 55: 2659–2667.
32. O'Sullivan B., Davis A., Bell R.S. Phase III randomized trial of preoperative versus postoperative radiotherapy in the curative management of extremity soft tissue sarcoma. A Canadian Sarcoma Group and NCI Canada Clinical Trials Group Study (abstract 2066). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1999; 18: 535A.
33. Nag S., Shasha D., Janjan N., Petersen I., Zaider M. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of soft tissue sarcomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 49: 1033–1043.
34. Delannes M., Thomas L., Martel P. Low-dose-rate intraoperative brachytherapy combined with external beam irradiation in the conservative treatment of soft tissue sarcoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 47: 165–169.
35. Gerbaulet A., Perez-Payo M., Haie-Meder C. i wsp. Institut Gustave-Roussy experience with intraoperative interstitial low-dose rate brachytherapy in soft tissue sarcomas. *Radiother. Oncol.* 1996; 39: 53–64.
36. Rachbauer F., Sztankay A., Kreczy A. i wsp. High-dose-rate intraoperative brachytherapy (IOHDR) using flab technique in the treatment of soft tissue sarcomas. *Strahlenther. Onkol.* 2003; 179: 480–485.
37. Llácer C., Delannes M., Minsat M. i wsp. Low-dose intraoperative brachytherapy in soft tissue sarcomas involving neurovascular structure. *Radiother. Oncol.* 2006; 78: 10–16.
38. Zagars G.K., Ballo M.T., Pisters P.W. i wsp. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients. *Cancer* 2003; 97: 2530–2543.
39. Lindberg R.D., Martin R.G., Romsdahl M.M., Barkley H.T. Conservative surgery and postoperative radiotherapy in 300 adults with soft-tissue sarcomas. *Cancer* 1981; 47: 2391–2397.
40. Pollack A., Zagars G.K., Goswitz M.S., Pollock R.A., Feig B.W., Pisters P.W. Preoperative vs. postoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas: a matter of presentation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 42: 563–572.
41. Tepper J.E., Suit H.D. Radiation therapy alone for sarcoma of soft tissue. *Cancer* 1985; 56: 475–479.

42. Slater J.D., McNeese M.D., Peters L.J. Radiation therapy for unresectable soft tissue sarcomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1986; 12: 1729–1734.
43. Midis G.P., Pollock R.E., Chen N.P. i wsp. Locally recurrent soft tissue sarcoma of the extremities. *Surgery* 1998; 123: 666–671.
44. Pearlstone D.B., Janjan N.A., Feig B.W. i wsp. Re-resection with brachytherapy for locally recurrent soft tissue sarcoma arising in a previously radiated field. *Cancer J. Sci. Am.* 1999; 5: 26–33.
45. Bujko K., Suit H.D., Springfield D.S., Convery K. Wound healing after preoperative radiation for sarcoma of soft tissues. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1993; 176: 124–134.
46. Robinson M.H., Keus R.B., Shasha D., Harrison L.B. Is preoperative radiotherapy superior to postoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcoma? *Eur. J. Cancer* 1998; 34: 1309–1316.
47. Wolfson A.H. Preoperative vs. postoperative radiation therapy for extremity soft tissue sarcoma: controversy and present management. *Curr. Opin. Oncol.* 2005; 17: 357–360.
48. O'Sullivan B., Davis A.M., Turcotte R. i wsp. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2235–2241.
49. O'Sullivan B., Davis A.H., Turcotte R. i wsp. Local control with preoperative vs. postoperative external beam radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma: 5 year results of a prospective randomized phase III trial (abstract 204). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 60: 255.
50. Davis A.M., O'Sullivan B., Turcotte R. i wsp. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother. Oncol.* 2005; 75: 48–53.
51. Davis A.M., O'Sullivan B., Bell R.S. i wsp. Function and health status outcomes in a randomized trial comparing preoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4472–4477.
52. Haddock M.G., Petersen I.A., Pritchard D., Gunderson L.L. IORT in the management of extremity and limb girdle soft tissue sarcomas. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* 1997; 31: 151–152.
53. Lagrange J.L., Zelek L. Limb and retroperitoneal sarcomas: progress with an optimal multidisciplinary management. *Cancer Radiother.* 2006; 10: 1–2.
54. Pisters P.W., Harrison L.B., Woodruff J.M., Gaynor J.J., Brennan M.F. A prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of low-grade soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 1150–1155.
55. Harrison L.B., Franzese F., Gaynor J.J., Brennan M.F. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of completely resected soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993; 27: 259–265.
56. Janjan N.A., Yasko A.W., Reece G.P. i wsp. Comparison of charges related to radiotherapy for soft-tissue sarcomas treated by preoperative external-beam irradiation versus interstitial implantation. *Ann. Surg. Oncol.* 1994; 1: 415–422.
57. Alektiar K.M., Zelefsky M.J., Brennan M.F. Morbidity of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma of the extremity and superficial trunk. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 47: 1273–1279.
58. Ballo M.T., Lee A.K. Current results of brachytherapy for soft tissue sarcoma. *Curr. Opin. Oncol.* 2003; 15: 313–318.
59. Catton C., Davis A., Bell R. i wsp. Soft tissue sarcoma of the extremity. Limb salvage after failure of combined conservative therapy. *Radiother. Oncol.* 1996; 41: 209–214.
60. Zagars G.K., Ballo M.T. Sequencing radiotherapy for soft tissue sarcoma when re-resection is planned. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 56: 21–27.
61. Leibel S.A., Tranbaugh R.F., Wara W.M., Beckstead J.H., Bovill E.G., Phillips T.L. Soft tissue sarcomas of the extremities: survival and patterns of failure with conservative surgery and postoperative irradiation compared to surgery alone. *Cancer* 1982; 50: 1076–1083.
62. Abbattucci J.S., Boulier N., de Ranieri J., Mandard A.M., Tanguy A., Bussan A. Radiotherapy as an integrated part of the treatment of soft tissue sarcomas. *Radiother. Oncol.* 1984; 2: 115–121.
63. National Institutes of Health consensus development panel on limb-sparing treatment of adult soft tissue sarcomas and osteosarcomas. *Cancer Treat. Symp.* 1985; 3: 1–5.
64. Krzakowski M. Chemioterapia uzupełniająca w mięsakiach tkanek miękkich. *Nowotwory* 1998; 48 (supl. 2): 83–88.
65. Casali P.G., Picci P. Adjuvant chemotherapy for soft tissue sarcoma. *Curr. Opin. Oncol.* 2005; 17: 361–365.
66. Welnicka-Jaśkiewicz M., Jassem J. Rola chemioterapii w leczeniu mięsaków tkanek miękkich. *Współ. Onkol.* 1999; 3: 199–202.
67. Grobmyer S.R., Maki R.G., Demetri G.D. i wsp. Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 1667–1672.
68. Debled M., Ravaud A., Stöckle E., Nguyen B.B. Role of adjuvant chemotherapy in the treatment of soft tissue sarcoma. *Bull. Cancer* 1997; 84: 653–663.
69. Ruka W., Pawiński A. Ocena skuteczności podawania adriamycyny i ifosfamidu u chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich. *Nowotwory* 1991; 41: 110–116.
70. Bramwell V., Rouesse 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: 1137–1149.
71. Frustaci S., Gherlinzoni F., De Paoli A. i wsp. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1238–1247.
72. Benjamin R.S. Evidence for using adjuvant chemotherapy as standard treatment of soft tissue sarcoma. *Semin. Radiat. Oncol.* 1999; 9: 349–351.
73. O'Byrne K., Steward W.P. The role of chemotherapy in the treatment of adult soft tissue sarcomas. *Oncology* 1999; 56: 13–23.
74. Tierney J.F. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet* 1997; 350: 1647–1654.
75. Wall N., Starkhammar H. Chemotherapy of soft tissue sarcoma — a clinical evaluation of treatment over ten years. *Acta Oncol.* 2003; 42: 55–61.
76. Fayette J., Blay J.Y. Chemotherapy of sarcomas: optimization of existing drugs and new molecules. *Cancer Radiother.* 2006; 10: 72–77.
77. Reichardt P., Pink D., Tilgner J., Kretzschmar A., Thuss-Patience P.C., Dörken B. Oral trofosfamide: an active and well-tolerated maintenance therapy for adult patients with advanced bone and soft tissue sarcomas. Results of a retrospective analysis. *Onkologie* 2002; 25: 541–546.
78. Falkowski S. Chemioterapia w zaawansowanych (M1) mięsakiach tkanek miękkich. *Nowotwory* 1998; 48 (supl. 2): 89–96.
79. Maki R.G. Role of chemotherapy in patients with soft tissue sarcomas. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2004; 4: 229–236.
80. D'Adamo D.R., Anderson S.E., Albritton K. i wsp. Phase II study of doxorubicin and bevacizumab for patients with metastatic soft-tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7135–7142.
81. Garcia del Muro X., Lopez-Pousa A., Martin J. i wsp. A phase II trial of temozolomide as a 6-week, continuous, oral schedule in patients with advanced soft tissue sarcoma: a study by the Spanish Group for Research on Sarcomas. *Cancer* 2005; 104: 1706–1712.
82. Chang A.E., Kinsella T., Glatstein E. i wsp. Adjuvant chemotherapy for patients with high-grade soft-tissue sarcomas of the extremity. *J. Clin. Oncol.* 1988; 6: 1491–1500.
83. van Ginkel R.J., Thijssens K.M., Pras E. i wsp. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor alpha and melphalan for locally advanced soft tissue sarcoma: three time periods at risk for amputation. *Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14: 1499–1506.
84. Gutman M., Inbar M., Lev-Shlush D. i wsp. High dose tumor necrosis factor-alpha and melphalan administered via isolated limb perfusion for advanced limb soft tissue sarcoma results in a > 90% response rate and limb preservation. *Cancer* 1997; 79: 1129–1137.
85. Lejeune F. J., Pujol N., Lienard D. i wsp. Limb salvage by neo-adjuvant isolated perfusion with TNF-alpha and melphalan for non-resectable soft tissue sarcoma of the extremities. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2000; 26: 669–678.
86. Noorda E.M., Vrouwenraets B.C., Nieweg O.E. i wsp. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan for patients with unresectable soft tissue sarcoma of the extremities. *Cancer* 2003; 98: 1483–1490.
87. Pennacchioli E., Deraco M., Mariani L. i wsp. Advanced extremity soft tissue sarcoma: prognostic effect of isolated limb perfusion in a series of 88 patients treated at a single institution. *Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14: 553–559.