

Czynniki rokownicze i klasyfikacje stopni zaawansowania

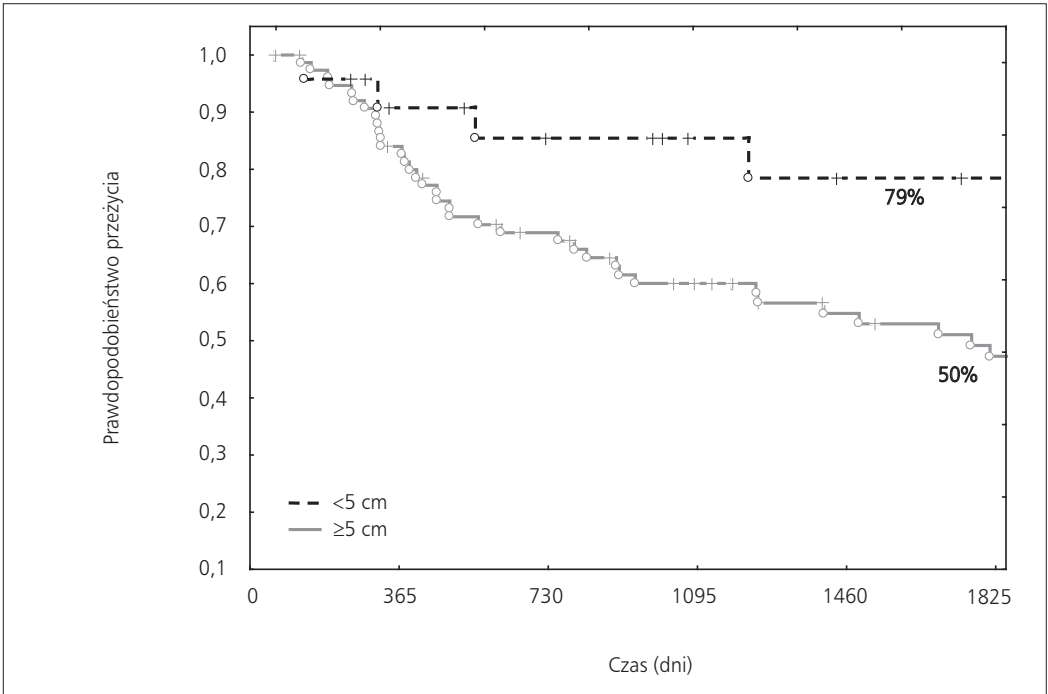
Piotr Rutkowski

Czynniki wpływające na rokowanie w mięsakach tkanek miękkich

Chociaż istnieje szereg opracowań dotyczących systemów prognostycznych u chorych na mięsaki tkanek miękkich (MTM), to jednak ciągle istnieje szereg kontrowersji co do wyboru najlepszego z nich oraz ewentualnej kwalifikacji chorych do leczenia uzupełniającego przy ich zastosowaniu (zwłaszcza u chorych na MTM o dużej złośliwości). Czynniki prognostyczne to czynniki, które wykazują silną korelację statystyczną z wynikiem leczenia chorego na daną chorobę. W MTM w związku z dużą heterogennością tej grupy, bo obejmującą ponad 50 różnych podtypów histologicznych, oraz bardzo rzadkim występowaniem tych nowotworów ustalenie wiarygodnych czynników rokowniczych jest szczególnie trudne. Dodatkowa trudność wiąże się ze zmieniającymi się metodami leczenia uzupełniającego. Identyfikacja klinicznych i patologicznych cech rokowniczych ma na celu zrozumienie biologii nowotworu oraz pomoc w zaplanowaniu właściwego leczenia dla indywidualnego chorego, biorąc pod uwagę ryzyko nawrotu choroby i zgonu po leczeniu. Czynniki prognostyczne stanowią również podstawę oceny stopnia zaawansowania choroby. Ocena stopnia zaawansowania i czynników rokowniczych w MTM opiera się na wynikach badania przedmiotowego, badań obrazowych i badania histologicznego materiału biopsyjnego oceniających ognisko pierwotne, zaawansowanie miejscowo-regionalnego i przerzuty do narządów odległych oraz wykazuje ścisłą korelację z przeżyciem chorych. Przeprowadzone wyniki analiz wieloczynnikowych oceniające czynniki dla przeżyć całkowitych różnią się w zależności od badanych danych, różnorodności grup chorych i metod leczenia. Jednak niezmiennymi czynnikami we wszystkich analizach jest stopień złośliwości pierwotnego mięsaka, jego wielkość i położenie oraz obecność przerzutów, które to czynniki uwzględnione są w obecnym systemie TNM.

Stopień złośliwości histologicznej (grading – G)

Powszechnie uznawany jest za najważniejszy czynnik rokowniczy u chorych na MTM w odniesieniu do przeżyć całkowitych. Patolodzy stosują skalę 4-stopniową, 3-stopniową (o wysokiej złośliwości – G3, o pośredniej złośliwości – G2, o niskiej złośliwości – G1) lub 2-stopniową. W praktyce większość klinicystów dzieli MTM na dwa stopnie złośliwości: o niskiej i wysokiej złośliwości. Oprócz używania różnych stopni złośliwości histologicznej w MTM istnieją także kontrowersje co do zdefiniowania każdego z nich. Większość patologów za najistotniejsze elementy składające się na ocenę stopnia złośliwości histologicznej uznaje aktywność mitotyczną komórek guza i stopień martwicy. Niektórzy analizują jeszcze histioformatywność komórek

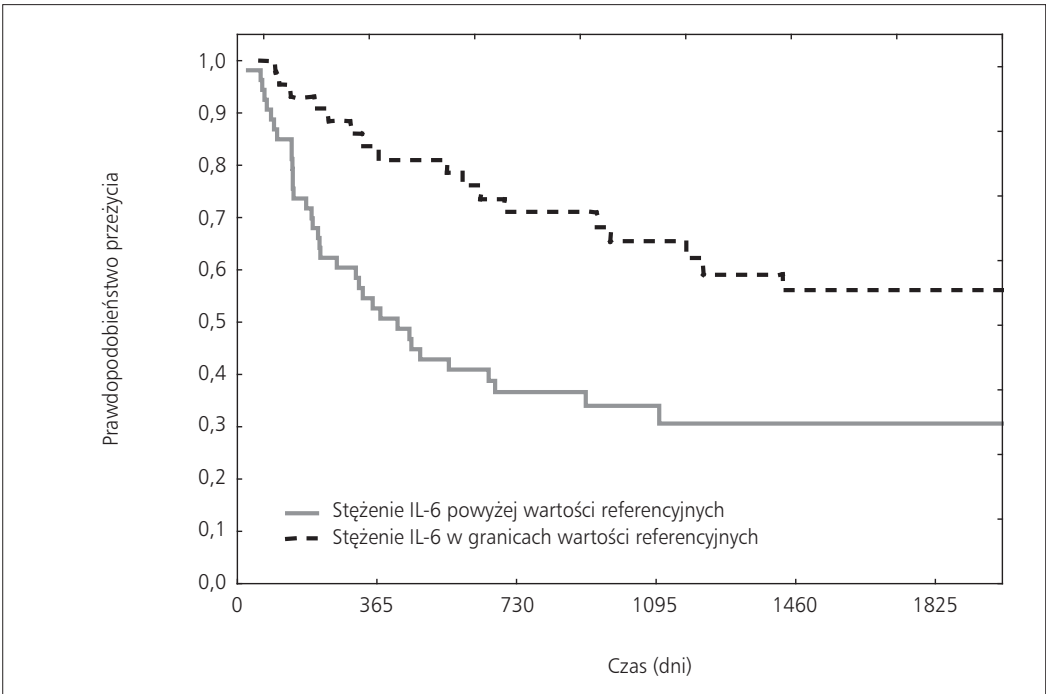


Rycina 1. Przeżycia całkowite chorych na mięsaki tkanek miękkich w zależności od wielkości guza pierwotnego (materiał własny).

nowotworu, pleomorfizm komórkowy i atypię jądrową. Problemem pozostaje realizacja oceny stopnia złośliwości histologicznej według przyjętych kryteriów na podstawie biopsji diagnostycznej. Wraz ze wzrostem stopnia złośliwości maleje 5-letnie przeżycie całkowite (G1 – do 100%; G2 – 80-90%; G3 – 60-70%; G4 – do 50%). W MTM niekiedy rozpoznanie histologicznego typu nowotworu determinuje określenie stopnia złośliwości histologicznej, np. wysoki stopień złośliwości w mięsaku Ewinga, czy niski dla dermatofibrosarcoma protuberans. Istnieją jednak typy MTM, gdzie ocena stopnia złośliwości histologicznej nie ma zastosowania rokowniczego, np. alveolar soft part sarcoma.

Wielkość guza pierwotnego

Jest uważana za jedną z najważniejszych decydujących o rokowaniu cech nowotworu. Stratyfikacja wg AJCC/TNM opiera się na podziale < 5 i > 5 cm. Jednak na podstawie ostatnich wyników badań wydaje się, że silniejsze właściwości prognostyczne wiążą się z podziałem < i > 10 cm, gdyż chorzy z guzami powyżej 10 cm charakteryzują się niespełną 50% odsetkiem przeżycia pięcioletniego bez przerzutów odległych w porównaniu do chorych z guzami < 10 cm, u których to przeżycie jest na poziomie 70% (ryc. 1). Badacze z Royal Marsden Hospital w Londynie zaproponowali na podstawie analizy 316 uprzednio nieleczonych chorych na MTM stratyfikację wielkości guza pierwotnego na 4 podgrupy: < 5 cm, 5-10 cm, 10-15 cm i > 15 cm. Grupa EORTC sugeruje jako wartość graniczną maksymalną wielkość guza pierwotnego wynoszącą 8 cm. Chorzy na MTM o wielkości ponad 10 cm jako szczególnie niekorzystnym czynnikiem rokowniczym powinni być włączani do prospektywnych ba-



Rycina 2.

Przeżycia wolne od nawrotu choroby u chorych na mięsaki tkanek miękkich w zależności od stężenia IL-6 przed leczeniem

dań nad leczeniem uzupełniającym. Na dużych grupach chorych potwierdzono, że wielkość guza, oprócz stopnia złośliwości histologicznej, jest najważniejszym i niezależnym czynnikiem rokowniczym w MTM.

Położenie i lokalizacja guza

Oprócz wielkości ważnym czynnikiem prognostycznym dotyczącym guza pierwotnego jest jego położenie powierzchowne – nadpowięziowo położone guzy rokują znacznie lepiej niż guzy położone w głębszych tkankach, co uwzględniono w klasyfikacji stopni zaawansowania. Również lokalizacja anatomiczna jest według niektórych autorów niezwykle istotna dla wyników leczenia chorych na MTM – przeżycia odległe chorych na mięsaki przestrzeni zaotrzewnowej lub regionu głowy i szyi są znacząco gorsze niż u chorych na MTM o lokalizacji kończynowej lub powłok tułowi, co związane jest m.in. z możliwościami radykalnego leczenia miejscowego w zależności od umiejscowienia guza oraz uwarunkowaniami anatomicznymi.

Przerzuty

Wraz z pojawieniem się przerzutów u chorego na MTM rokowanie jego dramatycznie się pogarsza. Obecność przerzutów w chwili rozpoznania jest najsilniejszym negatywnym czynnikiem prognostycznym.

Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych w MTM występują rzadko (w ok. 5%) i korelują z kilkoma podtypami histologicznymi MTM – rhabdomyosarcoma, epithelioid sarcoma, synovial sarcoma, clear cell sarcoma. W świetle ostatnich wyników badań sugeruje się, że obecność izolowanych przerzutów do regionalnych wę-

złów chłonnych nie jest tak złym czynnikiem rokowniczym, jak uprzednio sądzono, i rokowanie takich chorych jest bardziej zbliżone do III niż IV stopnia zaawansowania (patrz niżej).

Najczęstszym miejscem występowania zmian przerzutowych MTM są płuca. Natomiast mięsaki trzewi bądź przestrzeni zaotrzewnowej częściej dają przerzuty do wątroby.

W przypadku występowania przerzutów również można wyselekcjonować zestaw czynników związanych z przeżyciem całkowitym w takiej grupie chorych. Podstawowe czynniki wpływające na dłuższe przeżycie w tej grupie chorych o złym rokowaniu są przede wszystkim: stan wydolności chorego, liczba i lokalizacja przerzutów (nieobecność przerzutów trzewnych), brak wznowy miejscowej, czas wystąpienia przerzutów od leczenia ogniska pierwotnego oraz możliwość radykalnego leczenia operacyjnego przerzutów (jak np. w izolowanych przerzutach do płuc czy węzłów chłonnych).

Margines chirurgiczny, wznowa miejscowa

Margines chirurgiczny wolny od nacieku nowotworowego w badaniu mikroskopowym, tzw. resekcja R0, jest związany ze zmniejszeniem prawdopodobieństwa powstania wznowy miejscowej nowotworu, występowaniem przerzutów odległych oraz poprawą wyników leczenia. Wznowa miejscowa pojawia się najczęściej w okresie 24 miesięcy od zakończenia leczenia i wiąże się nie tylko z brakiem mikroskopowej radykalności po leczeniu chirurgicznym, ale również z agresywnością biologiczną nowotworu. Gustafson i wsp. stwierdzili w badaniu na grupie 432 chorych, że pojawienie się wznowy miejscowej wiąże się z 5-letnim przeżyciem wolnym od przerzutów w 50% przypadków, zaś u pacjentów, u których wznowa miejscowa nie wystąpiła szansę przeżycia 5 lat bez pojawienia się przerzutów ma 80% z nich. Również analizy danych z Memorial-Sloan Kettering Cancer Center i MD Anderson Cancer Center potwierdzają negatywny wpływ wznowy miejscowej na przeżycie chorych oraz występowanie kolejnej wznowy/nawrotu mięsaka.

Naciek nowotworowy skóry

Według doświadczenia Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie naciekanie i/lub owrzodzenie skóry spowodowane przez MTM jest niekorzystnym, niezależnym czynnikiem w stosunku do przeżyć odległych. Z prognostycznego punktu widzenia wystąpienie objawów zajęcia skóry (naciek i/lub owrzodzenie) w naturalnym rozwoju MTM jest stanem świadczącym o znacznym zaawansowaniu choroby (podobnie, jak naciek nowotworowy kości), gdyż oznacza przekroczenie przez mięsaka naturalnych barier ograniczających jego wzrost. Według Ruki odsetek 5-letnich przeżyć chorych z naciekiem kości wynosi 14%, z naciekiem skóry 25% a z owrzodzeniem nowotworowym skóry – 16%.

Wskaźnik wielkości guza wobec czasu trwania choroby

Jest to dynamiczna zmienna mogąca opisywać biologiczną agresywność mięsaka i mieć istotne znaczenie rokownicze. Korzystny prognostycznie wskaźnik guz/czas < 1,0 występuje u chorych, u których największy wymiar guza w centymetrach jest mniejszy niż liczba miesięcy trwania objawów klinicznych. Jest to szybka metoda wstępnego określenia pooperacyjnych losów indywidualnego chorego.

Zaburzenia genowe i chromosomowe

Postęp w biologii molekularnej pozwolił na odkrycie wielu specyficznych mutacji genowych bądź aberracji chromosomowych w komórkach MTM. Ich rola nie jest do końca wyjaśniona. Kawai i wsp. zaobserwowali, że translokacja SYT-SSX2 u chorych na sarcoma synoviale wiąże się z lepszym rokowaniem niż translokacja SYT-SSX1. W fibrohistiocytoma malignum nieprawidłowości w krótkim ramieniu chromosomu 19 są związane według Choonga i wsp. ze zwiększonym prawdopodobieństwem wznowy lub przerzutów.

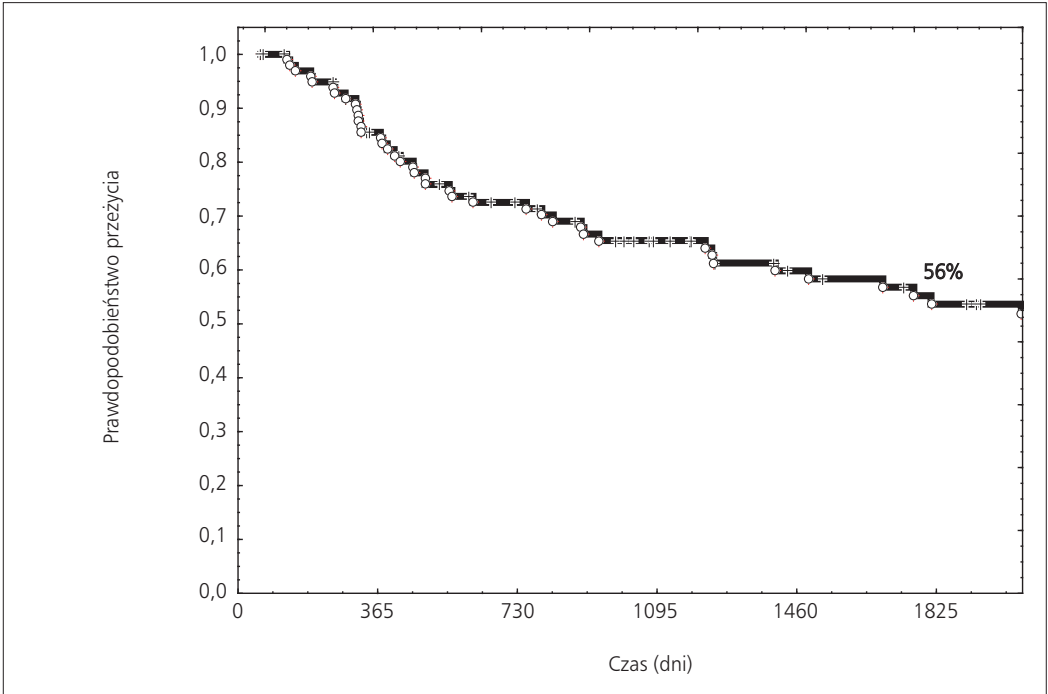
Także mutacje *TP53*, podobnie jak i w wielu innych guzach litych, stwierdzone w MTM są związane z pogorszeniem przeżycia chorych. Z białkiem supresorowym p53 jest związana aktywność *mdm-2* – według badań Tauberta i wsp. również poziom mRNA *mdm2* może pomóc określić rokowanie u chorych na MTM. Nie stwierdzono z kolei w pojedynczym badaniu znaczenia ekspresji „genu przerzutowania” *nm23* dla rokowania chorych na MTM. Interesujące wydają się obserwacje dotyczące predykcyjnej wartości ekspresji genu związanego z opornością wielolekową w MTM (*MDR1*).

Stężenia cytokin w surowicy krwi obwodowej

Badania własne przeprowadzone w Centrum Onkologii-Instytucie w Warszawie wykazały, że progresji MTM towarzyszy zwiększone wydzielanie cytokin, co znajduje potwierdzenie w znaczących korelacjach między stężeniami poszczególnych cytokin (dotyczy to w szczególności: IL-6, IL-8, sIL-2R, czynnika wzrostu śródbłonna – VEGF i receptorów dla czynnika martwicy nowotworów – TNFRI, TNFRII) a najważniejszymi kliniczno-patologicznymi czynnikami prognostycznymi. Na podstawie analizy wieloczynnikowej wykazano, że podwyższone stężenie IL-6 w surowicy przed leczeniem (ryc. 2) oraz podwyższone stężenia kilku cytokin jednocześnie są niezależnymi niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi u chorych na MTM zarówno w odniesieniu do prognozowania przeżycia całkowitego, jak i okresu przeżycia wolnego od nawrotu choroby (obok stopnia złośliwości histologicznej G). Co więcej podwyższone stężenia cytokin mogą tłumaczyć występowanie niektórych objawów ogólnych u chorych na MTM, jak nieprawidłowości w morfologii krwi obwodowej (np. leukocytoza, co również ma znaczenie rokownicze) czy gorączka (według Ruki występowanie gorączki po operacji mięsaka ma negatywne znaczenie rokownicze).

Inne czynniki

Z czynników określających status chorego niektóre prace podają wpływ wieku na rokowanie chorych na MTM. Młodszy chorzy (<50 r.ż.) według niektórych badaczy mają lepsze rokowanie. Wskazuje się również na różnice w rokowaniu w zależności od typu histologicznego MTM (np. rokowanie chorych na dobrze zróżnicowanego tłuszczakomięsaka jest generalnie lepsze niż w przypadku większości innych typów histologicznych, jak mięśniakomięsaka czy MPNST). Z rokowaniem u chorych na MTM związane są także tzw. markery proliferacji komórkowej, jak wielkość frakcji S czy ekspresja białek PCNA (proliferating cell nuclear antigen) i Ki-67. Kontrowersyjny jest wpływ diploidalności w MTM na odległe wyniki leczenia chorych. Immunohistochemiczne badania ekspresji głównych cząsteczek adhezyjnych w MTM o wysokiej złośliwości wykazały ich związek z występowaniem przerzutów.



Rycina 3. Przeżycia całkowite w grupie 100 chorych na mięsaki tkanek miękkich (w większości w III stopniu zaawansowania według AJCC) leczonych w KNTMiK w latach 1997-1999 (mediana okresu obserwacji dla żyjących – 59 miesięcy).

Ocenianych jest wiele nowych kandydatów na wiarygodne markery molekularne rokowania chorych na MTM. Należą do nich m.in.: p53, pRB, receptory płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR), KIT, osteopontyna, Ezrin, Wt1, receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (IGFR-1), CD44, beta-kenatena, mdm2, p16, cyklina D1, pGp, białka skp2.

Klasyfikacje stopni zaawansowania w mięsakach

Systemy stopni zaawansowania opierają się na kombinacji znanych czynników rokowniczych i tworzeniu podgrup chorych wyróżniających się danymi cechami, które to podgrupy reprezentują pacjentów o potencjalnie zbliżonym odsetku przeżyć. Najczęściej stosowanym systemem w nowotworach jest TNM (tumor – guz, nodes – węzły chłonne, metastases – przerzuty odległe). Jednak mięsaki rzadko wykazują wielostopniową progresję choroby i równie rzadko dają przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. Dlatego trudnym zadaniem było stworzenie wiarygodnych klasyfikacji stopni zaawansowania o silnym znaczeniu rokowniczym. Kryteriów niezbędnych do dokonania właściwej oceny stopnia zaawansowania dostarcza badanie przedmiotowe, badania obrazowe i ocena histologiczna materiału biopsyjnego. Klasyfikacje stopni zaawansowania są niezbędne nie tylko dla oceny rokowania indywidualnego chorego, ale również dla doboru właściwego sposobu leczenia, wiarygodnego porównania wyników między różnymi ośrodkami oraz dla ustalenia jednorodnych kryteriów przy prowadzeniu badań klinicznych (co jest szczególnie istotne w wypadku takich rzadkich nowotworów, jak MTM) (ryc. 3). Problemem z jakim mamy do czynienia w MTM jest stosowanie oprócz najpopularniejszej klasyfikacji stopni zaawansowania – systemu według AJCC

Tabela 1. Stopnie zaawansowania klinicznego mięsaków tkanek miękkich według klasyfikacji AJCC-UICC z 2002 roku.

	G	T	N	M	OS
I (A, B)	G1-2	T1a-b, T2a-b	N0	M0	ok. 90%
II (A, B, C)	G3-4	T1a-b, T2a	N0	M0	ok. 70%
III	G3-4	T2b	N0	M0	ok. 50%
IV A B	Każdy G	Każdy T	N1 Każdy N	M0 M1	<15%

T – wielkość guza: T1 nowotwór o maksymalnej wielkości ≤ 5 cm, T2 nowotwór o maksymalnej wielkości > 5 cm
a – położenie powierzchowne (ponad powięzią powierzchowną bez jej naciekania), b – położenie głębokie (podpowięziowe, także położenie zaotrzewnowe, śródpiersiowe, w miednicy)
N – regionalne węzły chłonne: N0 – brak przerzutów, N1 – obecność przerzutów
M – przerzuty odległe: M0 – brak przerzutów, M1 – obecność przerzutów
G – stopień złośliwości histologicznej: G1, G2 – niski (G1 dobrze zróżnicowany, G2 średnio zróżnicowany), G3, G4 – wysoki (G3 źle zróżnicowany, G4 źle zróżnicowany lub odróżnicowany)
OS – szacunkowy odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych

System oceny stopni zaawansowania według UICC-AJCC obejmuje następujące typy mięsaków tkanek miękkich: alveolar soft-part sarcoma (mięsak pęcherzykowy), desmoplastic small round cell tumor, epithelioid sarcoma (mięsak epitelioidny), clear cell sarcoma (mięsak jasnokomórkowy), extraskeletal chondrosarcoma (chrzęstniakomięsak pozakostny), extraskeletal osteosarcoma (mięsak kościopochodny pozakostny), gastrointestinal stromal tumor (nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego), mięsak Ewinga/primitive neuroectodermal tumor (PNET – prymitywny nowotwór neurektodermalny), fibrosarcoma (włókniamięsak), leiomyosarcoma (mięśniakiomięsak gładkokomórkowy), liposarcoma (tłuszczakomięsak), malignant fibrous histiocytoma (MFH – mięsak histiocytarny włóknisty), malignant hemangiopericytoma (mięsak naczyń krwionośnych z pericytów), malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST – złośliwy nowotwór z osłonek nerwów obwodowych), rhabdomyosarcoma (mięśniakiomięsak prążkowanokomórkowy), synovial sarcoma (mięsak maziówkowy, maziówczak złośliwy), sarcoma NOS (mięsak niezróżnicowany).

(American Joint Commission on Cancer) (tab. 1), także innych alternatywnych klasyfikacji opracowanych w oparciu o podziały kliniczno-patologiczne i różne czynniki rokownicze, jak systemu MSTS (Musculoskeletal Tumor Society) (tab. 2) czy systemu SIN proponowanego przez Skandynawską Grupę Mięsakową.

Obecnie obowiązujący, zmodyfikowany system AJCC-UICC (szósta edycja z 2002 roku) opiera się na czterostopniowym podziale stopnia złośliwości histologicznej G1-G4, stratyfikacji wielkości guza ≤ 5 cm i > 5 cm (T1 i T2) i dodatkowo ocenie jego lokalizacji (powierzchnowej vs głębokiej, czyli podpowięziowej, co odnosi się również do wszystkich MTM przestrzeni zaotrzewnowej, klatki piersiowej i większości regionu głowy i szyi) oraz obecności bądź braku przerzutów (NM). Stopnie I-III opisują zlokalizowane MTM, zaś stopień IV odnosi się do przypadków z obecnymi przerzutami do narządów odległych i/lub regionalnych węzłów chłonnych. Należy zauważyć, że nie stosuje się systemu oceny stopni zaawansowania MTM według AJCC do dermatofibrosarcoma protuberans, desmoidu, naczyniakiomięsaków (angiosarcoma), MTM wywodzących się z opony twardej, mózgu, narządów mięszszowych lub posiadających światło (przewód pokarmowy, układ oddechowy).

System MSTS opiera się na 3 składowych: stopniu złośliwości histologicznej nowotworu, lokalizacji anatomicznej w stosunku do przedziału mięśniowego oraz wy-

Tabela 2. Chirurgiczny system oceny stopni zaawansowania MTM według Musculoskeletal Tumor Society.

Stopień	Stopień złośliwości histologicznej	Zaawansowanie miejscowe	Przerzuty
I-A	Niski	Wewnątrzprzedziałowo	Brak
I-B	Niski	Pozaprzędziałowo	Brak
II-A	Wysoki	Wewnątrzprzedziałowo	Brak
II-B	Wysoki	Pozaprzędziałowo	Brak
III	Każdy	Każdy	Obecne

Uwaga: Nowotwory wewnątrzprzedziałowe to te ograniczone do granic dobrze ograniczonych struktur anatomicznych, takich jak czynnościowe grupy mięśniowe i tkanka podskórna. Nowotwory pozaprzędziałowe to takie, które wyrastają w obrębie lub obejmują wtórnie pozaprzędziałowe przestrzenie lub płaszczyzny, które nie mają naturalnych anatomicznych ograniczeń do rozprzestrzeniania się.

stępowaniu przerzutów. Jest on użyteczny dla planowania zakresu resekcji nowotworu niezbędnej dla kontroli miejscowej mięsaka, chociaż nie dostarcza tak dokładnych informacji rokowniczych jak klasyfikacja AJCC.

Alternatywny system stopni zaawansowania określany skrótem SIN zaproponowała na podstawie określonych przez nią czynników prognostycznych Skandynawska Grupa Mięsakowa (Scandinavian Sarcoma Group, SSG). Uwzględnia on wielkość guza (< i > 10 cm), stopień martwicy guza pierwotnego i inwazję naczyniową określaną mikroskopowo.

Z kolei badacze z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) opracowali nomogram 12-letnich przeżyć specyficznych dla MTM leczonych chirurgicznie (dostępny na stronie internetowej <http://www.nomograms.org>), którego wiarygodność została potwierdzona przez niezależne zespoły badawcze. Nomogram ten opiera się o zestaw następujących czynników: wiek w chwili rozpoznania, wielkość guza pierwotnego (< 5, 5-10 lub > 10 cm), stopień złośliwości histologicznej (wysoki lub niski), typ histologiczny (fibrosarcoma, leiomyosarcoma, liposarcoma, malignant fibrous histiocytoma, malignant peripheral nerve tumor, synovial sarcoma lub inny), położenie względem powięzi (powierzchnowe vs głębokie), lokalizację anatomiczną (kończyna górna, kończyna dolna, narządy trzewne, klatka piersiowa lub tułów, wewnątrzbrzuszu lub przestrzeń zaotrzewnowa lub region głowy/szyi).

Stosowane klasyfikacje oceny stopni zaawansowania nie uwzględniają kilku istotnych czynników rokowniczych, jak lokalizacji guza pierwotnego, stanu marginesów chirurgicznych, wznowy miejscowej, przedziałów wielkości guza powyżej 5 cm oraz możliwych markerów molekularnych. Być może przyszłe modyfikacje klasyfikacji stopni zaawansowania chorych na MTM uwzględnią niektóre z tych czynników, co pozwoli na lepszą indywidualną ocenę każdego chorego na MTM.

Piśmiennictwo

- Behranwala KA, AHern R, Omar AM, Thomas JM. Prognosis of lymph node metastasis in soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 714–719.
- Emrich LJ, Ruka W, Driscoll D, Karakousis CP. The effect of local recurrence on survival time in adult high-grade soft tissue sarcomas. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 105–10.
- Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma” *Clin Orthop* 1980; 153: 106-120.

4. Gustafson P. Soft tissue sarcoma. Epidemiology and prognosis in 508 patients. *Acta Orthop Scand* 1994; Suppl 259, 65: 1-31.
5. Kattan MW, Leung DHY, Brennan MF. Postoperative nomogram for 12-Year sarcoma-specific death. *J Clin Oncol* 2002; 20:791-796.
6. Kotilingam D, Chelouche Lev D, Lazar AJF, Pollock RE. Staging soft tissue sarcoma: evolution and change. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 282-291.
7. Lahat G, Tuvim D, Wei C, Anaya DA, Bekele BN, Lazar AJ, Pisters PW, Lev D, Pollock RE. New perspectives for staging and prognosis in soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2008; DOI: 10.1245/s10434-008-9970-6.
8. Pisters P, Leung D, Woodruff J, Shi W, Brennan M. Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1679-1689.
9. Ramanathan R, A'Hern R, Fisher C, Thomas JM. Modified staging system for extremity soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 1999; 6, 1: 57-69.
10. 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: 411-423.
11. 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 sarcoma. *Cancer* 1988; 62, 5: 999-1006.
12. Rutkowski P, Kaminska J, Kowalska M, Ruka W, Steffen J. Cytokine serum levels in soft tissue sarcoma patients: correlations with clinico-pathological features and prognosis. *Int J Cancer* 2002; 100: 463-471.
13. Rydholm A, Gustafson P, Alvegard TA, Saeter G, Blomqvist C. Prognostic factors in soft tissue sarcoma. *Acta Orthop Scand* 1999; 70, Suppl 285: 50-57.
14. Soft tissue sarcoma. In: American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, 193-7.
15. Stojadinovic A, Leung DH, Hoos A i wsp. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 2002; 235: 424-434.
16. W. Ruka, P. Rutkowski, J. Kamińska, J. Steffen, A. Rysińska. Alterations of routine blood tests in adult patients with soft tissue sarcomas: relationships to cytokine serum levels and prognostic significance. *Ann Oncol* 2001; 12: 1423-1432.
17. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW i wsp. Prognostic factors for disease-specific survival after first relapse of soft-tissue sarcoma: analysis of 402 patients with disease relapse after initial conservative surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 739-747.
18. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT, 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.