

Wyniki leczenia chorych na tłuszczakomięsaki o zaawansowaniu miejscowym

Sławomir Trepka¹, Wirginusz Dziewirski², Andrzej Pieńkowski², Tadeusz Morysiński²,
Marcin Zdzenicki², Jacek Haduch¹, Maciej Sałamacha², Janusz Słuszniaś¹, Jacek Sygut¹,
Konrad Ptaszyński², Stanisław Gózdź¹, Piotr Rutkowski²

Wstęp. Tłuszczakomięsaki (*liposarcoma*) stanowią najczęstszy typ mięsaków tkanek miękkich (ok. 20% wszystkich mięsaków tkanek miękkich z wyłączeniem GIST).

Celem pracy jest analiza wyników leczenia chorych (w odniesieniu do przeżyć całkowitych — OS, przeżyć wolnych od nawrotu choroby — DFS i przeżyć wolnych od wznowy miejscowej — LRFS) z dwóch ośrodków onkologicznych w celu wyodrębnienia prognostycznych czynników kliniczno-patologicznych dla grupy chorych bez przerzutów odległych leczonych operacyjnie.

Materiał. Materiał stanowiła grupa 271 chorych na resekcyjne tłuszczakomięsaki leczonych w latach 1994–2009. Połowa chorych była leczona w ośrodku onkologicznym z powodu pierwotnie rozpoznanego mięsaka, zaś druga połowa była początkowo leczona nieradykalnie w innym ośrodku. Mediana okresu obserwacji wynosiła 58 miesięcy.

Wyniki. 5-letnie OS w badanej grupie wynoszą 74,1%, 5-letnie DFS: 52,1%, zaś 5-letnie LRFS: 64%. Stwierdzono znaczące różnice we wszystkich badanych parametrach w zależności od pierwotnej lokalizacji mięsaka (kończyny i tułów vs przestrzeń zaotrzewnowa), podtypu histologicznego, faktu wykonania biopsji przedoperacyjnej, wyjściowego ośrodka leczącego oraz nawrotu choroby po nieradykalnym leczeniu. 5-letnie LRFS dla chorych, u których wykonano biopsję przedoperacyjną niezależnie od lokalizacji i typu histologicznego, wyniosło 84,1%, zaś u chorych po niezaplanowanej operacji bez biopsji przedoperacyjnej — jedynie 46,7% ($p < 0,001$). Według analizy jednoczynnikowej istotne ($p < 0,05$) niekorzystne czynniki rokownicze dla OS są następujące: wielkość guza > 5 cm, wysoki stopień złośliwości histologicznej, stopień zaawansowania według AJCC Ib, IIb i III, lokalizacja tłuszczakomięsaka w przestrzeni zaotrzewnowej, podtyp histologiczny pleomorficzny i odróżnicowany, zmniejszony wyjściowy poziom hemoglobiny, fakt niewykonania biopsji przedoperacyjnej, potwierdzona wznowa miejscowa, zastosowanie radioterapii uzupełniającej i pierwotne leczenie chirurgiczne poza ośrodkiem onkologicznym. Na podstawie analizy wieloczynnikowej stwierdzono, że niezależne czynniki rokownicze dla przeżyć całkowitych to: przy uwzględnieniu wykonania biopsji przedoperacyjnej jako czynnika rokowniczego — obecność utkania mięsaka w bliźnie po wcześniejszej nieradykalnej resekcji (rodzaj ośrodka leczącego), zaś nie uwzględniając wykonania biopsji przedoperacyjnej — stopień zaawansowania klinicznego wg AJCC.

Wnioski. Objęta analizą grupa chorych na te rzadkie nowotwory należy do największych we współczesnym piśmiennictwie światowym i w unikalny sposób wykazuje wagę leczenia chorych na mięsaki tkanek miękkich w wielospecjalistycznych ośrodkach onkologicznych. Niezwykle istotne są zaobserwowane różnice OS, DFS i LRFS dotyczące lokalizacji guza pierwotnego i podtypu histologicznego (jako czynników nieujętych w systemie TNM), a także faktu jakości postępowania diagnostycznego (wykonanie biopsji przedoperacyjnej) i leczenia chirurgicznego (ośrodek onkologiczny, brak wznowy miejscowej). Radykalna re-resekcja blizny po nieradykalnym wycięciu pierwotnego tłuszczakomięsaka (w skojarzeniu z radioterapią) poprawia LRFS.

¹Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

²Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

The outcomes of treatment of liposarcomas at locoregional stage

Introduction. Liposarcomas (LPS) are one of the most common and well defined types of soft tissue sarcomas. The aim of the study was to analyze prognostic factors having an influence on the outcomes of localized, resectable LPS in terms of overall survival (OS), disease-free survival (DFS) and local relapse-free survival (LRFS) treated in 2 oncological centers.

Patients and methods. 271 consecutive patients with localized LPS (137 primary LPS and 134 LPS after unplanned excision outside our center: 109 clinically recurrent tumor and 25 scar after non-radical resection) were treated between 1994 and 2009. Median follow-up time was 58 months.

Results. 5-year disease-specific survival (DSS), disease-free survival (DFS) and local relapse-free survival (LRFS) rates (calculated from start of therapy at our center) were: 74%, 52% and 64%, respectively. We identified the following factors negatively influencing all outcomes: primary tumor site (extremity/trunk wall vs retroperitoneal space), histological subtype, unplanned excision our outside oncological center and clinically recurrent tumor. 5-year LRFS in patients with preoperative biopsy was 84.1%, and in patients with unplanned surgery without preoperative biopsy was only 47.6% ($p < 0.001$). According to univariate analysis significant, negative prognostic factors for OS ($p < 0.05$) were as follows: tumor size >5 cm, higher tumor grade 2 or 3, tumor stage Ib, IIb and III according to AJCC system, primary tumor site in the retroperitoneal space, pleomorphic or undifferentiated pathological subtype, baseline decreased hemoglobin level, unplanned excision without preoperative biopsy, clinically recurrent tumor, R1 resection margins, adjuvant radiotherapy and primary therapy outside our oncological center. In multivariate analyses we have found following independent negative prognostic factors for OS: clinically recurrent tumor (including the fact of a preoperative biopsy) or AJCC stage (excluding preoperative biopsy).

Conclusions. The analysis of this large group of LPS indicates the role of sarcoma therapy in multimodal oncological centers. We have confirmed the value of primary tumor site and histological subtype (as factors not included to AJCC staging) as well as quality of diagnostic (preoperative biopsy) and surgical therapy (radical surgery without recurrence) for predicting OS, DFS and LRFS. Radical re-resection of scar after non-radical primary tumor resection (+ radiotherapy) seems to improve LRFS in this type of soft tissue sarcomas. Patients with unplanned excision can still be salvaged with good final outcome when referred to a sarcoma unit and treated by radical resurgery combined with radiotherapy (LRFS improvement).

NOWOTWORY Journal of Oncology 2012; 62, 5: 335–347

Słowa kluczowe: tłuszczakomięsak, czynniki rokownicze, leczenie skojarzone

Key words: liposarcoma, prognostic factors, combined treatment

Praca stanowi część rozprawy doktorskiej dr. n. med. Sławomira Trepki

Wstęp

Mięsaki należą do rzadkich nowotworów pochodzenia mezenchymalnego. Wywodzą się z tkanek podporowych ciała (tkanki łącznej, kostnej, chrzęstnej, mięśni, tkanki tłuszczowej, naczyń i innych). Stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u dorosłych. W Polsce ich liczbę można szacować na około 800 nowych przypadków rocznie. W związku ze znaczną ilością typów i podtypów histopatologicznych o odmiennym przebiegu klinicznym mięsaki tkanek miękkich (MTM) stanowią heterogenną grupę nowotworów [1–7].

Czynniki prognostyczne są podstawą oceny stopnia zaawansowania choroby i umożliwiają zaplanowanie właściwego leczenia dla każdego chorego indywidualnie. Najważniejsze czynniki rokownicze u chorych na mięsaki stanowią: stopień złośliwości histologicznej (*grade* — G), wielkość guza pierwotnego, umiejscowienie guza (pod- lub nadpowięziowo), obecność przerzutów, stan marginesu chirurgicznego,

wystąpienie wznowy miejscowej [6–22]. Obecnie obowiązujący, zmodyfikowany system AJCC (*American Joint Commission on Cancer*) — UICC z 2009 r. (wydanie 7) jest oparty na ocenie trzech podstawowych czynników rokowniczych MTM: trójstopniowym podziale złośliwości histologicznej G1–G3, zróżnicowaniu wielkości guza ≤ 5 cm i > 5 cm (T1 i T2) i — dodatkowo — ocenie jego lokalizacji [powierzchnowej — (a) vs głębokiej, czyli podpowięziowej — (b), co odnosi się również do wszystkich MTM przestrzeni zaotrzewnowej, klatki piersiowej i większości regionu głowy i szyi] oraz obecności lub nieobecności przerzutów (N, M) [23]. Stopnie I–III dotyczą zlokalizowanych/zaawansowanych lokoregionalnie MTM, zaś stopień IV odnosi się do przypadków z przerzutami do narządów odległych.

Leczenie chorych na MTM powinno być postępowaniem wielospecjalistycznym (w proces leczenia powinni być zaangażowani specjaliści przynajmniej z następujących

dziedzin: chirurgii onkologicznej, radioterapii, onkologii klinicznej, patologii, radiologii oraz rehabilitacji medycznej). Uzyskanie trwałego wyleczenia w przypadkach mięsaków jest uwarunkowane właściwym, radykalnym leczeniem chirurgicznym ogniska pierwotnego oraz — w przypadku pojawienia się przerzutów — doszczętnym ich usunięciem.

Zakres planowanej w mięsakach operacji jest określony przez wiele czynników (lokalizacja i wielkość nowotworu, naciekanie struktur otaczających oraz konieczność i możliwość zastosowania technik odtwórczych). Nowoczesne leczenie skojarzone (głównie w postaci radioterapii i chirurgii) w przypadku MTM o lokalizacji kończynowej oraz możliwość zastosowania zabiegów rekonstrukcyjnych pozwalają obecnie na zaoszczędzenie kończyny u większości chorych. Dzięki wprowadzeniu koncepcji radykalnej resekcji całego mięśnia lub grupy mięśni wraz z guzem nowotworowym (operacja z szerokim marginesem lub przedziałowa według Ennekinga) ryzyko wznowy miejscowej zmniejszyło się do poniżej 20%. Problemem nadal pozostaje uzyskanie szerokiego marginesu poza obszar tzw. „pseudotorebki”, składającej się zarówno z uciśniętych prawidłowych tkanek otaczających, zmienionych odczynowo komórek sąsiadujących, jak również z komórek mięsaka [1–6, 24, 25].

MTM zlokalizowane w przestrzeni zaotrzewnowej stanowią szczególny problem. Najkorzystniejszym postępowaniem w tym przypadku jest resekcja mięsaka w jednym bloku z nacieczonymi/sąsiadującymi narządami, co jest możliwe u 53–83% chorych. Radykalność wycięcia utrudniają specyficzne warunki anatomiczne, brak rzeczywistych przedziałów mięśniowych, wzrost guza do dużych rozmiarów bez objawów klinicznych oraz naciekanie czynnościowo ważnych narządów i struktur anatomicznych [26–41].

Amputacje kończyn u chorych na MTM wykonywane są obecnie rzadko (u około 10% chorych), gdyż w większości przypadków skutecznie przeprowadzone operacje oszczędzające w połączeniu z radioterapią dają możliwość podobnej kontroli miejscowej mięsaka i zapewniają porównywalne przeżycia całkowite. Niezbędnym warunkiem takiego postępowania jest możliwość wykonania radykalnej operacji z małym ryzykiem wznowy miejscowej, przy zachowaniu satysfakcjonującej chorego sprawności i funkcjonalności kończyny [42].

Istotnym czynnikiem rokowniczym jest doszczętność wycięcia mięsaka podczas pierwszego zabiegu operacyjnego. Według polskich wielospecjalistycznych zaleceń wskazana jest indywidualizacja skojarzonego leczenia chorych na MTM [1, 43, 44].

Przy prawidłowo przeprowadzonym postępowaniu diagnostycznym po radykalnej operacji większość chorych wymaga uzupełniającej radioterapii, często długiej rehabilitacji i kontynuowania badań kontrolnych w tym samym ośrodku leczącym przez minimum 5 lat. Brak jest jednoznacznych dowodów na większą skuteczność radioterapii przedoperacyjnej (neoadiuwantowej) lub stosowanej po

zabiegu operacyjnym (adiuwantowej); badanie kliniczne III fazy przeprowadzone przez National Cancer Institute of Canada nie wykazało jednoznacznie przewagi którejkolwiek z form radioterapii [45]. Chemioterapia uzupełniająca w przypadku MTM (z wyjątkiem mięsaków drobnokomórkowych i mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego) bez cech rozsiewu choroby powinna być indywidualizowana lub stosowana w ramach kontrolowanych badań klinicznych.

Tłuszczakomięsaki (*liposarcoma*, LPS) są najczęstszym typem mięsaków tkanek miękkich w populacji ludzkiej (stanowią ok. 20% wszystkich mięsaków tkanek miękkich z wyłączeniem GIST) o różnorodnym przebiegu klinicznym i rokowaniu. Dotyczy to zarówno lokalizacji kończynowej, jak i przestrzeni zaotrzewnowej, gdzie stanowią ponad 50% wszystkich MTM. Pod względem histopatologicznym wyróżnia się następujące podtypy tłuszczakomięsaków [46–48]:

- Atypowy guz tłuszczowy/zróżnicowany tłuszczakomięsak — *atypical lipomatous tumor/well differentiated liposarcoma* (45%) — ALT/WD. Występuje u chorych w średnim wieku (szczyt zachorowań w 6 dekadzie życia, bez różnic w częstości zachorowań u obu płci, wyjątkowo rzadko spotykany u dzieci). Cytogenetycznie w tłuszczakomięsakach dobrze zróżnicowanych (WDLPS) i odróżnicowanych (DDLPS) stwierdza się występowanie chromosomów pierścieniowych (*r*) i/lub olbrzymich chromosomów markerowych (*mar*), w których występuje **amplifikacja chromosomu 12q11/13-q22/24**. W trakcie rozwoju choroby w guzach dochodzi do powstania wtórnych aberracji chromosomowych prowadzących do zaburzeń równowagi genomowej.
- Śluzowaciejący/okrągłokomórkowy tłuszczakomięsak — *myxoid/round cell liposarcoma* (29%) — M/RLPS. Stanowi ok. 1/3 wszystkich LPS i 10% wszystkich mięsaków tkanek miękkich dorosłych. Spotyka się go najczęściej u chorych w 40–50 roku życia. Charakteryzują się one zdolnością przerzutowania do nietypowych miejsc (zwłaszcza przy lokalizacji w obrębie kończyn dolnych), np. przestrzeni zaotrzewnowej, co klinicznie stwarza obraz metachronicznej lub synchronicznej choroby wieloogniskowej. Najczęściej jednak nawrót MLS ma postać wznowy miejscowej. Tłuszczakomięsaki śluzowate/okrągłokomórkowe (M/RLPS) charakteryzuje pierwotna, wysoce swoista translokacja chromosomowa: $t(12;16)(q13;p11)$, w wyniku której powstaje gen fuzyjny *FUS/DDIT3* związany z rozwojem tych nowotworów. W około 10% mamy do czynienia z alternatywną translokacją $t(12;22)(q13;q12)$, która łączy geny *CHOP* i *EWS*.
- Odróżnicowany tłuszczakomięsak — *dedifferentiated liposarcoma* (18%) — DL. Jest złośliwym nowotworem wywodzącym się z pierwotnych i nawrotowych ALT/WD (głównie zlokalizowanych w przestrzeni zaotrzewnowej). Około 90% DL powstaje *de novo*, a tylko 10% ze zmian nawrotowych. Fenomen odróżnicowania polega na tym, że

- wysokodojrzały tłuszczakomięsak traci fenotyp tkanki tłuszczowej i po wielokrotnych wznowach ulega progresji do mięsaka o wysokim stopniu złośliwości. Odróżnicowany komponent najczęściej przybiera fenotyp przypominający MFH (*malignant fibrous histiocytoma*), lecz spotyka się również odróżnicowanie w kierunku *high-grade osteosarcoma*, *leiomyosarcoma* czy *rhabdomyosarcoma*.
- Wielopostaciowy (pleomorficzny) tłuszczakomięsak — *pleomorphic liposarcoma* (8%) — PL. Najrzadszy typ tłuszczakomięsaków. Charakteryzuje się dużą agresywnością i dużą skłonnością do dawania przerzutów, głównie do płuc. Nowotwór ten nie wykazuje charakterystycznych zmian cytogenetycznych.

Fakt, że tłuszczakomięsaki stanowią grupę najczęstszych MTM, o dobrze ustalonych cechach histopatologicznych, stanowił przesłankę do badań nad wynikami leczenia tej grupy nowotworów w rutynowej praktyce klinicznej onkologicznych ośrodków referencyjnych i ustalenia współczesnych kliniczno-patologicznych (a także uwzględniających jakość leczenia miejscowego, w tym rolę postępowania wielospecjalistycznego) czynników związanych z rokowaniem u chorych z zaawansowaniem miejscowym i poddanych terapii z intencją wyleczenia. Zważywszy na rzadkość tej grupy nowotworów, badania te stanowią, zgodnie z dostępnym piśmiennictwem, pionierską analizę w warunkach krajowych i jedną z pierwszych w skali światowej.

Cele pracy obejmowały: analizę wyników leczenia chorych na tłuszczakomięsaki o zaawansowaniu miejscowym poddanych terapii z intencją wyleczenia (w odniesieniu do przeżyć całkowitych — OS; przeżyć wolnych od nawrotu choroby — DFS; przeżyć wolnych od wznowy miejscowej — LRFS); wyodrębnienie prognostycznych czynników kliniczno-patologicznych (demograficznych, kliniczno-histopatologicznych i związanych z jakością leczenia miejscowego) wpływających na przeżycia w grupie chorych bez przerzutów odległych, leczonych operacyjnie oraz ustalenie optymalnego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla tej grupy dorosłych chorych na tłuszczakomięsaki.

Pacjenci i metody

Materiał pracy stanowi retrospektywnie zgromadzona grupa 271 chorych na tłuszczakomięsaki, bez stwierdzanych w momencie rozpoczęcia leczenia przerzutów (M0), leczonych chirurgicznie w latach 1994–2009, z intencją wyleczenia, w dwóch ośrodkach onkologicznych: Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie (do 2010 r. Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości) — 244 (90%) i w Świętokrzyskim Centrum Onkologii ŚCO w Kielcach — 27 (10%).

Do badania kwalifikowani byli chorzy:

- z potwierdzonym histologicznie rozpoznaniem tłuszczakomięsaka (ostateczną ocenę histopatologiczną przeprowadzono w Zakładzie Patologii CO-I lub ŚCO);

- w wieku 17–89 lat;
- bez przerzutów (M0);
- ze zmianą pierwotną zlokalizowaną w obrębie kończyn, powłok tułowia lub przestrzeni zaotrzewnowej;
- z guzem pierwotnym lub ze wznową miejscową po uprzednim nieskutecznym leczeniu radykalnym poza CO-I lub ŚCO.

Podstawowym źródłem informacji o chorych i ich leczeniu była dokumentacja medyczna pacjentów uzupełniona o informacje na temat losu pacjentów uzyskane z urzędów prowadzących ewidencję ruchu ludności. Na temat każdego chorego zebrano możliwie kompletne informacje dotyczące badanych czynników klinicznych, przeżycia oraz sposobu leczenia. Zaawansowanie mięsaka było oceniane na podstawie opisu badania klinicznego oraz opisów badań obrazowych załączonych do historii choroby (konwencjonalnych badań rentgenowskich płuc, kości, badań scyntygraficznych, badań ultrasonograficznych oraz tomografii komputerowej i/lub rezonansu magnetycznego).

Wśród chorych były 134 kobiety i 137 mężczyzn w przedziale wiekowym 17–89 lat. 137 chorych leczono w ośrodku onkologicznym z powodu pierwotnie rozpoznanego mięsaka, zaś pozostali (134 chorych) byli początkowo leczeni nieradykalnie w innych ośrodkach. Pierwotna lokalizacja tłuszczakomięsaków przedstawiała się następująco: kończyny — 176 chorych (65%), przestrzeń zaotrzewnowa — 71 chorych (26%), powłoki tułowia — 25 chorych (9%).

Wszyscy chorzy zostali poddani leczeniu operacyjnemu z intencją wyleczenia. W 191 (70,4%) przypadkach zastosowano uzupełniającą radioterapię (163 — przedoperacyjnie, 28 — pooperacyjnie; w 10 przypadkach napromienianie pooperacyjne było kontynuowane po leczeniu chirurgicznym poprzedzonym radioterapią przedoperacyjną). Nie stosowano uzupełniającej chemioterapii. Prawie wszyscy chorzy na tłuszczakomięsaki o lokalizacji kończynowej zostali poddani leczeniu oszczędzającemu kończynę — w tej grupie wykonano jedynie 5 amputacji z powodu zaawansowanego miejscowo nowotworu.

Szczegółową charakterystykę chorych zawarto w tabeli I.

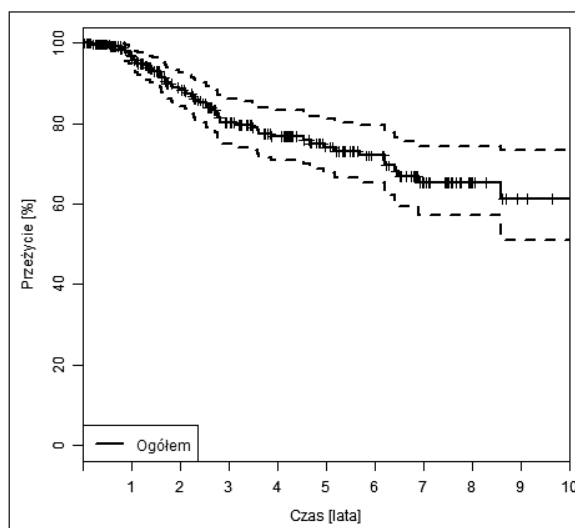
Obliczenia statystyczne

Analizę opisową przeprowadzono, podając zakres wartości dla zmiennych numerycznych oraz rozkład procentowy kategorii dla zmiennych kategoriycznych. Dla porównań rozkładu cech jakościowych (zmiennie kategoriyczne) w grupach zastosowano test chi-kwadrat, a przy małych liczebnie grupach w tabelach czteropolowych — test Fishera. Określano czas przeżycia całkowitego (OS), czas wolny od nawrotu choroby (DFS) i czas wolny od wznowy miejscowej (LRFS). Czas przeżycia całkowitego obliczano od daty rozpoczęcia leczenia chorego w CO-I lub ŚCO do daty zgonu, a w przypadku osób, które żyły w momencie zakończenia badania (obserwacje cenzurowane) do daty ostatniej wizyty pacjenta

Tabela I. Charakterystyka całej grupy chorych na tłuszczakomięsaki (N = 271)

Czynnik		N	%
Wiek (lata)	0–49	109	40
	> 49–59	76	28
	> 59–89	86	32
Płeć	Kobiety	134	49
	Mężczyźni	137	51
Lokalizacja	K (kończyny)	175	65
	R (przestrzeń zaotrzewnowa)	71	26
	T (tułów)	25	9
Stopień złośliwości histologicznej (grade)	1	101	37
	2	82	30
	3	88	33
Wielkość guza (cm)	0–5	29	11
	> 5–50	242	89
Guz pierwotny	P	137	50
Wznowa kliniczna	W	109	40
Blizna po nieradikalnej resekcji	W/B	25	10
Biopsja przed zabiegiem	Nie	146	54
	Tak	125	46
Zakres resekcji chirurgicznej	R0	209	77
	R1	62	23
Podtyp histologiczny	D	19	7
	M	141	52
	P	58	21
	W	53	20
Naciek/owrzodzenie skóry	Nie	253	93
	Tak	18	7
Stopień zaawansowania wg AJCC	Ia	15	6
	Ib	90	33
	IIa	10	4
	IIb	74	27
	III	82	30
Radioterapia uzupełniająca	Tak	191	70
	Nie	80	30
Wyjściowe stężenie hemoglobiny	Obniżony	48	17
	W normie	223	83

w ośrodku prowadzącym. Podobnie przyjęto początkowo datę obliczeń dla DFS i LRFS, z tym, że dla DFS za datę końcową (obserwacje kompletne) uznano datę nawrotu choroby lub datę ostatniej obserwacji, jeżeli nie stwierdzono nawrotu w chwili zakończenia obserwacji (obserwacje cenzurowane), z kolei dla LRFS za datę końcową (obserwacje kompletne) uznano datę wznowy miejscowej lub datę ostatniej wizyty pacjenta w ośrodku prowadzącym, jeżeli nie stwierdzono nawrotu miejscowego choroby w chwili zakończenia obserwacji (obserwacje cenzurowane). Krzywe przeżycia, medianę czasu przeżycia z przedziałem ufności oraz przeżycia 5-letnie oszacowano metodą Kaplana-Meiera. Analizę jednoczynnikową czasu przeżycia według poszczególnych cech przeprowadzono porównując krzywe przeżycia przy pomocy testu *log-rank*, kładącego większy nacisk na dłuższy czas przeżycia. Niezależnych czynników prognostycznych



Rycina 1. Krzywa przeżyć całkowitych w badanej grupie chorych

mających wpływ na czas przeżycia poszukiwano przy pomocy analizy wieloczynnikowej w modelu regresji proporcjonalnego ryzyka Coxa, włączając do niej te czynniki, dla których w analizie jednoczynnikowej wartość *p* wyniosła 0,1 lub mniej. Wszystkie badane czynniki nie odbiegały istotnie od założenia równoległości krzywych. W modelu pozostawiono czynniki istotne statystycznie metodą selekcji wstecznej oraz te, które zmieniały wartość parametrów innych zmiennych. Do modelu włączano również istotne statystycznie interakcje pomiędzy zmiennymi. Za poziom istotności przyjmowano $p < 0,05$. Analizę statystyczną wykonano przy użyciu programu R 2.11 (R Development Core Team, 2010). Mediana okresu obserwacji wyniosła 58 miesięcy.

Wyniki

Analiza jednoczynnikowa dla przeżyć całkowitych (OS)

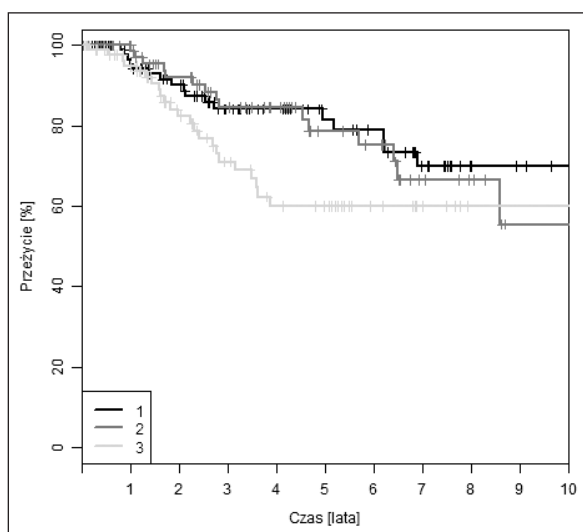
Odsetek 5-letnich OS w całej analizowanej grupie wyniósł 74,1% (95 CI: 67,8–81,1%) — rycina 1.

Na podstawie analizy jednoczynnikowej stwierdzono, że na krótszy OS mają wpływ następujące czynniki (tab. II): wielkość guza nowotworowego przed leczeniem > 5 cm, wysoki stopień złośliwości histologicznej — 3 (ryc. 2), stopień zaawansowania wg AJCC Ib, IIb i III (ryc. 3), lokalizacja nowotworu w przestrzeni zaotrzewnowej (ryc. 4), podtyp histologiczny odróżnicowany lub pleomorficzny (ryc. 5), zmniejszone wyjściowe stężenie hemoglobiny, fakt niewykonania biopsji przedoperacyjnej (ryc. 6) i potwierdzona wznowa miejscowa nowotworu (ryc. 7).

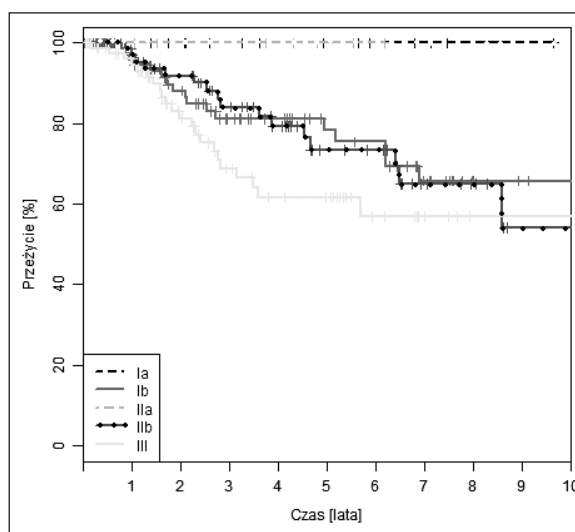
Wielkość guza jest jednym z najważniejszych niezależnych czynników decydujących o rokowaniu nowotworu. W analizowanej grupie chorzy na tłuszczakomięsaki o średnicy nieprzekraczającej 5 cm charakteryzują się 100% odsetkiem 5-letnich przeżyć. Wartość ta znacząco zmniejsza się wraz ze wzrostem wielkości guza (pięcioletnie przeżycia

Tabela II. Wyniki przeżyć całkowitych (OS) w zależności od analizowanych czynników kliniczno-patologicznych w badanej grupie chorych na podstawie analizy jednoczynnikowej

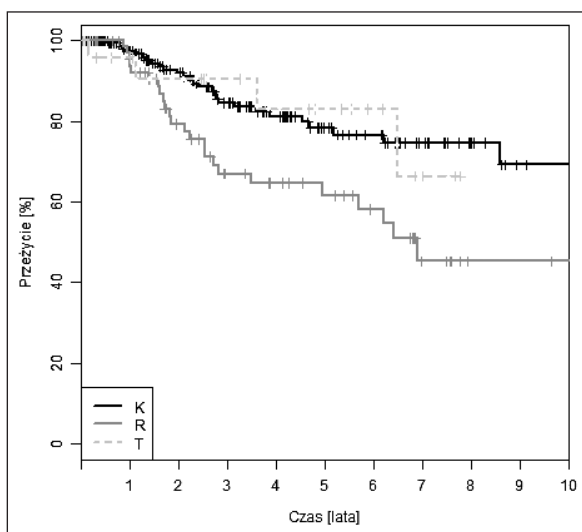
Czynnik		Przeżycie 5-letnie	95% przedział ufności		p
Wiek (lata)	(0,49)	78,8%	69,9%	88,9%	0,52
	(49,59)	70,9%	59,6%	84,3%	
	(59,89)	70,7%	58,0%	86,2%	
Płeć	K	78,6%	70,6%	87,4%	0,16
	M	68,6%	58,7%	80,2%	
Lokalizacja guza pierwotnego	K	78,3%	70,7%	86,8%	0,000
	R	61,7%	49,4%	77,0%	
	T	83,0%	66,5%	100,0%	
Stopień złośliwości histologicznej (<i>grade</i>)	1	81,6%	72,7%	91,3%	0,06
	2	78,7%	67,8%	90,1%	
	3	60,1%	48,2%	74,8%	
Wielkość guza (cm)	(0,5)	100,0%	–	–	0,01
	(5,50)	70,7%	63,3%	78,9%	
Guz pierwotny	P	78,1%	70,0%	87,2%	0,00
Wznowa kliniczna	W	64,0%	53,5%	76,5%	
Blizna po nieradykalnej resekcji	W/B	Inf	Inf	Inf	
Biopsja przed zabiegiem	Nie	68,9%	60,1%	79,1%	0,02
	Tak	80,7%	72,6%	89,8%	
Zakres resekcji chirurgicznej	R0	73,8%	66,5%	81,9%	0,087
	R1	77,9%	65,9%	92,0%	
	R2	42,9%	18,2%	100,0%	
Podtyp histologiczny	D	58,3%	34,0%	100,0%	0,29
	M	76,4%	68,0%	85,9%	
	P	66,8%	53,2%	84,0%	
	W	78,4%	64,8%	94,8%	
Naciek/owrzodzenie skóry	Nie	74,3%	67,8%	81,4%	0,58
	Tak	62,3%	35,5%	100,0%	
Stopień zaawansowania wg AJCC	Ia	100,0%	–	–	0,04
	Ib	78,3%	68,2%	90,0%	
	IIa	00,0%	–	–	
	IIb	73,5%	61,6%	87,6%	
	III	61,7%	49,7%	76,7%	
Wyjściowe stężenie hemoglobiny	Obniżony	57,9%	43,1%	78,0%	0,02
	W normie	76,6%	69,5%	84,4%	



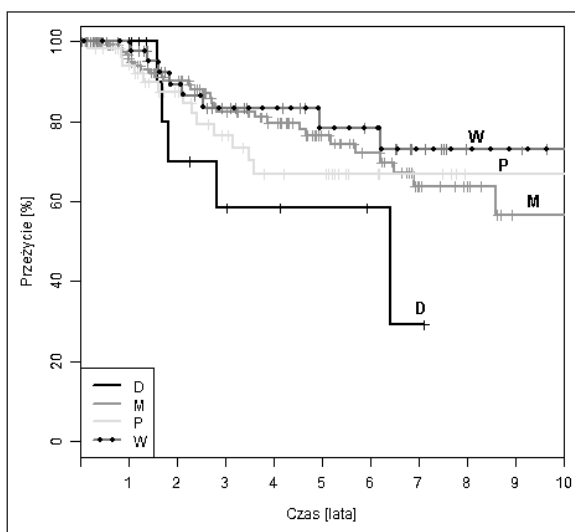
Rycina 2. Krzywe OS w zależności od stopnia złośliwości histologicznej (*grade*: 1, 2, 3)



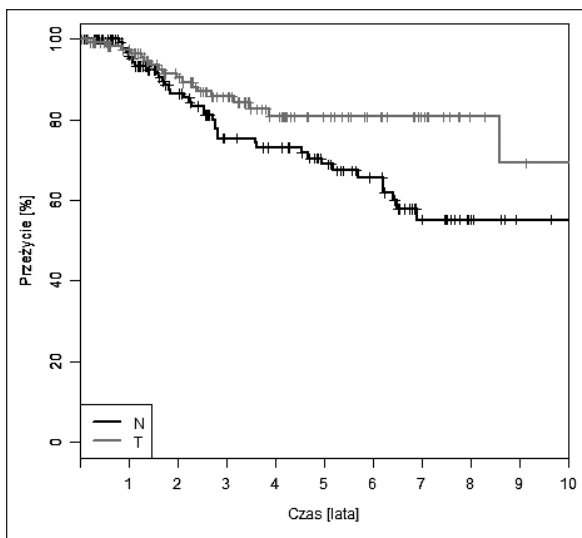
Rycina 3. OS w zależności od stopnia zaawansowania według AJCC



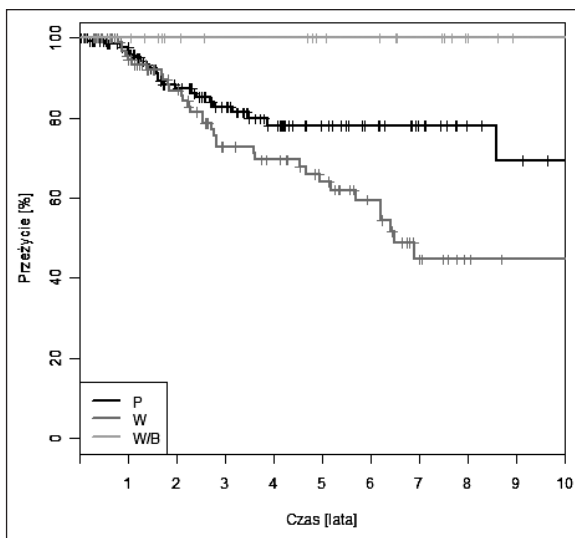
Rycina 4. OS w zależności od lokalizacji guza. K — kończyny; R — przestrzeń zaotrzewnowa; T — powłoki tułowia



Rycina 5. OS w zależności od typu histologicznego tłuszczakomięsaka. D — *dedifferentiated* LPS; M — *myxoid/round cell* LPS; P — *pleomorphic* LPS; W — *well-differentiated* LPS



Rycina 6. OS w zależności od faktu wykonania (T) lub niewykonania (N) biopsji przed operacją



Rycina 7. OS w zależności od ośrodka leczącego (potwierdzona wznowa miejscowa nowotworu vs blizna po nieradykalnej resekcji vs pierwotny mięsak leczony w ośrodku onkologicznym). P — guz pierwotny; W — wznowa kliniczna; W/B — blizna po nieradykalnej resekcji

— 70,7%). Lokalizacja guza w przestrzeni zaotrzewnowej jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Radykalność wycięcia utrudniają warunki anatomiczne, brak rzeczywistych przedziałów mięśniowych, bezobjawowy wzrost guza do dużych rozmiarów i naciekanie życiowo ważnych narządów. Stopień złośliwości histologicznej jest uważany za jeden z najważniejszych niezależnych czynników rokowniczych u chorych na MTM w odniesieniu do przeżyć całkowitych. Podobnie wpływa on na OS w tłuszczakomięsakach. Wraz ze wzrostem stopnia złośliwości zmniejsza się 5-letnie przeżycie chorych na tłuszczakomięsaki i wynosi ono odpowiednio: dla *grade* 1 — 81,6%, 2 — 78,7% i 3 — 60,1%. Najlepszym rokowaniem charakteryzują się tłuszczakomięsaki w stopniu

zaawansowania Ia i IIa wg AJCC, wśród których stwierdzono 100% 5-letnich przeżyć. Gorsze 5-letnie przeżycia całkowite zaobserwowano w stopniach zaawansowania Ib, IIb (odpowiednio: 78,3% i 73,5%). Najgorszym rokowaniem charakteryzuje się III stopień zaawansowania, gdzie przeżycia całkowite wynoszą tylko 61,7%. Biopsja zaplanowana i wykonana we właściwy sposób pozwala na prawidłowe rozpoznanie oraz dobór optymalnego postępowania u chorych na tłuszczakomięsaki. W tych przypadkach pięcioletnie przeżycia całkowite w danej grupie chorych wynoszą 80,7%. Fakt niewykonania biopsji przedoperacyjnej ma negatywny

Tabela III. Wyniki przeżyć wolnych od nawrotu (DFS) w zależności od analizowanych czynników kliniczno-patologicznych w badanej grupie chorych na podstawie analizy jednoczynnikowej

Czynnik		Przeżycie 5-letnie	95% przedział ufności		p
Wiek (lata)	(0,49)	55,7%	45,3%	68,5%	0,133
	(49,59)	52,6%	40,9%	67,6%	
	(59,89)	44,8%	33,1%	60,7%	
Płeć	K	56,4%	47,4%	67,2%	0,129
	M	45,4%	35,5%	58,0%	
Lokalizacja guza pierwotnego	K	57,2%	48,3%	67,7%	0,000
	R	36,8%	26,3%	51,6%	
	T	55,8%	36,4%	85,4%	
Umiejscowienie w obrębie kończyn	KD	56,1%	46,9%	67,2%	0,792
	KG	71,6%	47,2%	100,0%	
Stopień złośliwości histologicznej (<i>grade</i>)	1	69,9%	59,7%	81,9%	0,000
	2	49,9%	37,9%	65,5%	
	3	32,9%	22,8%	47,5%	
Wielkość guza (cm)	(0,5)	81,8%	64,8%	100,0%	0,015
	(5,50)	49,4%	41,7%	58,5%	
Guz pierwotny	P	65,3%	56,2%	75,9%	0,000
Wznowa kliniczna	W	32,8%	23,9%	45,2%	
Blizna po nieradykalnej resekcji	W/B	67,6%	47,7%	95,7%	
Biopsja przed zabiegiem	N	37,5%	29,2%	48,2%	0,000
	T	68,0%	58,1%	79,7%	
Zakres resekcji chirurgicznej	R0	51,4%	43,5%	60,7%	0,114
	R1	52,2%	39,0%	69,7%	
	R2	34,3%	11,2%	100,0%	
Podtyp histologiczny	D	29,0%	12,0%	70,6%	0,001
	M	48,6%	38,9%	60,7%	
	P	37,6%	25,3%	55,9%	
	W	77,3%	65,1%	91,8%	
Naciek	0	51,7%	44,5%	60,0%	0,019
	1	40,1%	21,0%	76,2%	
Stopień zaawansowania wg AJCC	Ia	88,9%	70,6%	100,0%	0,000
	Ib	65,7%	54,5%	79,2%	
	IIa	70,0%	42,0%	100,0%	
	IIb	48,2%	36,0%	64,5%	
	III	31,4%	21,2%	46,6%	
Wyjściowe stężenie hemoglobiny	Obniżone	28,9%	16,6%	50,5%	0,021
	W normie	56,2%	48,4%	65,2%	

wpływ na wyniki dalszego leczenia — w tej grupie 5-letnie przeżycia odnotowano u 68,9% chorych.

Analiza jednoczynnikowa dla przeżyć wolnych od nawrotu choroby (DFS)

Odsetek 5-letnich DFS w analizowanej grupie wyniósł 52,1% (95% CI: 45,1–60,1%). Nawroty tłuszczakomięsaków najczęściej występowały pod postacią wznowy miejscowej — 77 przypadków (w przestrzeni zaotrzewnowej lub w obrębie powłok). W dalszej kolejności ujawniały się jako przerzuty do płuc (23) oraz — ze znacznie mniejszą częstotliwością — do jamy brzusznej (9) i powłok tułowia (9); rzadko były to przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (5) i sporadycznie do wątroby (2).

Na podstawie analizy jednoczynnikowej stwierdzono, że na krótszy DFS mają wpływ następujące czynniki (tab. III): lokalizacja guza w przestrzeni zaotrzewnowej, wysoki stopień

złośliwości histologicznej, wielkość guza ponad 5 cm, jawna klinicznie wznowa, niewykonanie biopsji guza przed zabiegiem, podtyp histologiczny odróżnicowany i pleomorficzny, obecność nacieku/owrzodzenia skóry, stopień zaawansowania klinicznego IIb i III oraz niedokrwiistość przed leczeniem.

Analiza jednoczynnikowa dla przeżyć wolnych od wznowy miejscowej (LRFS)

Odsetek 5-letnich LRFS w analizowanej grupie wyniósł 64,0% (95% CI: 56,9–72,0%). Na podstawie analizy jednoczynnikowej stwierdzono, że na LRFS negatywnie wpływają następujące czynniki: lokalizacja tłuszczakomięsaka w przestrzeni zaotrzewnowej, wysoki (3) stopień złośliwości histologicznej, wielkość guza ponad 5 cm, stwierdzona klinicznie wznowa, niewykonanie biopsji guza przed zabiegiem, podtyp histologiczny odróżnicowany i pleomorficzny, stopień zaawansowania klinicznego IIb i III

Tabela IV. Wyniki przeżyć wolnych od wznowy miejscowej (LRFS) w zależności od analizowanych czynników kliniczno-patologicznych w badanej grupie chorych na podstawie analizy jednoczynnikowej

Czynnik		5-letnie przeżycie	95% przedział ufności			p
Wiek (lata)	(0,49)	66,7%	56,5%	78,9%	0,51	
	(49,59)	68,1%	56,5%	82,1%		
	(59,89)	55,0%	40,9%	73,8%		
Płeć	K	65,5%	56,6%	75,9%	0,93	
	M	61,1%	49,6%	75,2%		
Lokalizacja guza pierwotnego	K	75,7%	67,1%	85,5%	0,00	
	R	37,8%	26,4%	54,1%		
	T	59,6%	39,7%	89,5%		
Umieszczenie w obrębie kończyn	KD	75,3%	66,2%	85,6%	0,59	
	KG	85,9%	69,5%	100,0%		
Stopień złośliwości histologicznej (<i>grade</i>)	1	73,5%	63,9%	84,6%	0,14	
	2	62,6%	50,1%	78,2%		
	3	50,9%	37,2%	69,5%		
Wielkość guza (cm)	(0,5)	85,7%	69,2%	100,0%	0,05	
	(5,50)	61,3%	53,1%	70,8%		
Guz pierwotny	P	81,7%	74,1%	90,1%	0,00	
Wznowa kliniczna	W	40,7%	30,1%	54,9%		
Blizna po nieradykalnej resekcji	W/B	73,3%	53,6%	100,0%		
Biopsja przed zabiegiem	N	46,7%	37,4%	58,3%	0,00	
	T	84,1%	75,3%	94,0%		
Zakres resekcji chirurgicznej	R0	65,2%	57,1%	74,4%	0,07	
	R1	59,0%	45,6%	76,4%		
Podtyp histologiczny	D	45,3%	23,7%	86,5%	0,04	
	M	64,1%	53,9%	76,3%		
	P	51,3%	36,6%	72,0%		
	W	76,7%	64,3%	91,6%		
Naciek	0	63,6%	56,2%	71,9%	0,70	
	1	64,3%	40,9%	100,0%		
Stopień zaawansowania wg AJCC	Ia	88,9%	70,6%	100,0%	0,07	
	Ib	71,6%	60,9%	84,1%		
	Ila	80,0%	51,6%	100,0%		
	Ilb	61,0%	48,2%	77,3%		
	III	48,2%	34,2%	67,8%		
Radioterapia	0	55,3%	42,7%	71,5%	0,00	
	1	67,4%	59,1%	76,9%		
Wyściowe stężenie hemoglobiny	Obniżone	41,2%	26,4%	64,4%	0,01	
	W normie	67,7%	59,7%	76,6%		

oraz obniżone stężenie hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia (tab. IV).

Analiza wieloczynnikowa dla całej badanej populacji chorych

Na podstawie analizy wieloczynnikowej stwierdzono, że niezależne negatywne czynniki rokownicze dla przeżyć całkowitych to:

— w modelu I — tabela V (uwzględniającym wykonanie biopsji przedoperacyjnej jako czynnika rokowniczego): niewykonanie biopsji przedoperacyjnej i obecność utkania mięsaka w bliźnie po nieradykalnej resekcji (rodzaj ośrodka leczącego);

— i w modelu II — tabela VI (nieuwzględniającym wykonanie biopsji przedoperacyjnej) — stopień zaawansowania klinicznego wg AJCC.

Niezależne, istotne statystycznie czynniki związane z pogorszeniem przeżyć wolnych od nawrotu choroby na podstawie analizy wieloczynnikowej to: stopień złośliwości histologicznej, fakt niewykonania biopsji przedoperacyjnej i — z granicznymi wartościami $p = 0,07$ — wielkość guza nowotworowego (w modelu I) — tabela V, zaś w modelu II, stopień złośliwości histologicznej, obecność utkania mięsaka w bliźnie po nieradykalnej resekcji i makroskopowa obecność nacieku/owrzodzenia skóry (duża agresywność biologiczna tłuszczakomięsaków) — tabela VI.

Tabela V. Wyniki analizy wieloczynnikowej dla OS i DFS przy $p < 0,1$ w całej grupie chorych w modelu uwzględniającym — jako czynnik rokowniczy — fakt wykonania biopsji przed operacją

		HR	95% przedział ufności		p
OS					
Wznowa kliniczna	W	0,701	0,290	1,694	0,430
Blizna po nieradykalnej resekcji	W/B	0,065	0,008	0,546	0,012
Biopsja przed zabiegiem	T vs N	0,310	0,123	0,783	0,013
DFS					
Stopień złośliwości histologicznej (<i>grade</i>)	2 vs 1 3 vs 1	1,486 3,044	0,832 1,734	2,655 5,343	0,180 0,000
Wielkość guza (cm)	> 5 vs ≤ 5	2,620	0,913	7,519	0,073
Wznowa kliniczna	W	1,072	0,533	2,153	0,850
Blizna po nieradykalnej resekcji	W/B	0,353	0,107	1,171	0,089
Biopsja przed zabiegiem	T vs N	0,282	0,134	0,592	0,001

OS — wyniki przeżyć całkowitych; DFS — wyniki przeżyć wolnych od nawrotu

Tabela VI. Wyniki analizy wieloczynnikowej dla OS i DFS przy $p < 0,1$ w całej grupie chorych w modelu nieuwzględniającym jako czynnika rokowniczego biopsji przedoperacyjnej

		HR	95% przedział ufności		p
OS					
Wznowa kliniczna	W	1,659	0,956	2,877	0,072
Blizna po nieradykalnej resekcji	W/B	0,177	0,024	1,322	0,091
Stopień zaawansowania wg AJCC	II III	1,207 2,248	0,603 1,175	2,415 4,301	0,600 0,015
DFS					
Stopień złośliwości histologicznej (<i>grade</i>)	2 vs 1 3 vs 1	1,531 3,288	0,855 1,884	2,740 5,737	0,150 0,000
Wielkość guza (cm)	> 5 vs ≤ 5	2,336	0,820	6,654	0,110
Wznowa kliniczna	W	2,987	1,918	4,652	0,000
Blizna po nieradykalnej resekcji	W/B	1,007	0,345	2,937	0,990
Naciek skóry	T vs N	2,076	1,019	4,230	0,044

OS — wyniki przeżyć całkowitych; DFS — wyniki przeżyć wolnych od nawrotu

Tabela VII. Umieszczenie przerzutów w zależności od podtypu histologicznego LPS w populacji ogólnej

Odmiana mięsaka	Pierwszy nawrót					
	Wznowa miejscowa	Przerzuty				
		Płuca	Powłoki	Jama brzuszna	Węzły chłonne	Wątroba
<i>Myxoid/round cell</i>	39	10	5	7	4	0
<i>Pleomorphic/dedifferentium</i>	30	13	4	2	1	2

Wzorzec pierwszych nawrotów choroby w populacji całkowitej w zależności od podtypu histopatologicznego LPS

W obu najczęściej spotykanych w obrębie kończyn i powłok podtypach histologicznych LPS (M/RLS i PL) najczęściej dochodziło do wznowy w miejscu po przebytych zabiegu (tab. VII). Na drugim miejscu pod względem częstości były przerzuty odległe, zwykle bez towarzyszącej wznowy miejscowej. W obydwu podtypach najczęstszą lokalizację przerzutów stanowiły płuca. W dalszej kolejności z podobną częstością występowały przerzuty do powłok ciała. W przypadku tłuszczakomięsaka śluzowaciejącego częściej obserwowano rozsiew w obrębie jamy brzusznej i przerzuty do węzłów chłonnych. W dwóch przypadkach (w podtypie pleomorficznym) odnotowano przerzuty do wątroby.

Dyskusja

Wpływ różnych czynników klinicznych i patologicznych na długość przeżycia całkowitego, wolnego od nawrotu choroby oraz wolnego od wznowy miejscowej

Guzy zlokalizowane nadpowięziowo charakteryzują się znacznie lepszym rokowaniem niż zmiany położone w głę-

szych warstwach tkanek, jednakże takie umiejscowienie tłuszczakomięsaków jest rzadkie. Powierzchnowe położenie guza ułatwia przeprowadzenie radykalnego zabiegu operacyjnego, co zmniejsza możliwość powstania wznowy miejscowej [2, 4–7, 12, 13, 22, 45, 49–51]. Lokalizacja tłuszczakomięsaka w przestrzeni zaotrzewnowej charakteryzuje się w analizowanej grupie najgorszym rokowaniem, gdyż z reguły guzy tam umiejscowione osiągają znaczne rozmiary, co jest wynikiem ich późnego rozpoznania. Ograniczone są również możliwości radykalnego leczenia miejscowego tych zmian (wycięcia z marginesem tkanek otaczających — brak wyraźnego przedziału anatomicznego, możliwość naciekania ważnych życiowo narządów i struktur), co skutkuje częstymi nawrotami miejscowymi oraz możliwością powstawania przerzutów odległych [26–41]. Pięcioletnie przeżycie w tej grupie chorych wyniosło 61,7% i znacząco odbiegało od wyników 5-letnich przeżyć wśród chorych z lokalizacją w obrębie kończyn lub tułowia (78–83%). Wyniki innych autorów również wskazują na 5-letnie przeżycia pacjentów chorych na mięsaki przestrzeni zaotrzewnowej w granicach 50–60% [30, 34–36]. W ostatnim czasie grupa chirurgów — onkologów z Mediolanu i Paryża [30, 34, 36] zaproponowała dla chorych na mięsaki przestrzeni zaotrzewnowej

zasady radykalnej „przedziałowej” operacji, obejmującej poza usunięciem guza nowotworowego także resekcję otaczających narządów, które klinicznie nie są zajęte przez mięsaki (np. nerka, okrężnica, mięsień biodrowo-łędźwiowy), co może prowadzić do poprawy wyników leczenia miejscowego u chorych na zaotrzewnowe LPS. Lepszym rokowaniem charakteryzuje się grupa chorych z lokalizacją tłuszczakomięsaków w obrębie kończyn górnych w porównaniu z umiejscowieniem w obrębie kończyny dolnej, co może wiązać się z najmniejszą wyjściowo wykrywalną wielkością LPS (łatwość stwierdzenia guza w obrębie mniejszych anatomicznie przedziałów mięśniowych kończyny górnej). W badanej grupie 18 chorych z LPS umiejscowionymi w obrębie kończyn górnych odnotowaliśmy 100% 5-letnich przeżyć. Lokalizacja guza pierwotnego nie jest ujęta w obecnym systemie rokowniczym TNM dla mięsaków.

Obecność nacieku lub owrzodzenia skóry towarzyszące guzowi pierwotnemu są świadectwem większej agresywności mięsaka. Fakt ten znamienne pogarsza przeżycia całkowite (62,3%) i niekorzystnie wpływa na przeżycia wolne od nawrotu (40,1%) w stosunku do odpowiednio: 74,3% (OS) i 52,4% (DFS) wśród chorych bez obecności opisywanej cechy.

Podtypy histologiczne tłuszczakomięsaka: pleomorficzny i odróżnicowany charakteryzują się najgorszym rokowaniem w analizowanej grupie chorych na tłuszczakomięsaki. Podtypy: śluzowaciejący oraz dobrze zróżnicowany najlepiej rokują pod względem przeżyć. Dotyczy to wszystkich analizowanych przeżyć 5-letnich (OS, DFS, LRFS) [10–13, 15–17, 30, 52–54]. Podtyp histologiczny LPS ma decydujący wpływ na różnice związane z przeżyciem w lokalizacji kończynowej/z powłok tułowia — w odróżnieniu od guzów umiejscowionych w przestrzeni zaotrzewnowej, gdzie wielkość guza, a nie podtyp histologiczny ma główne negatywne znaczenie rokownicze. Nie bez znaczenia jest również fakt, że w obrębie WD LPS w przestrzeni zaotrzewnowej dochodzi często do odróżnicowania mięsaka (D LPS). Zjawisko to z reguły nie ma miejsca w obrębie kończyn. Rozpoznanie podtypu ma istotne znaczenie również z powodu potencjalnie różnej wrażliwości na leki oraz radioterapię (np. M/RLPS). Dla określenia podtypu histologicznego LPS niezbędne są niekiedy metody cytogenetyczne [46]. Dotychczasowe doświadczenia w leczeniu systemowym zaawansowanych przypadków wskazują, że *myxoid/round cell liposarcoma* są szczególnie wrażliwe na leczenie systemowe trabektedyną [55–57]. Prowadzone są również prace nad leczeniem ukierunkowanym molekularnie WD/D LPS za pomocą antagonistów MDM2.

Interesującym zjawiskiem są również stwierdzone znaczące różnice biologicznego przebiegu choroby w zależności od podtypu LPS. Dla przykładu potwierdzono, że podtyp śluzowaciejący/okrągłokomórkowy charakteryzuje się znaczną tendencją do powstawania wznów miejscowych i przerzutowania do nietypowych lokalizacji (takich jak jama

brzuszna, powłoki, węzły chłonne) w porównaniu z innymi mięsakami. Poznanie odmienności w przebiegu klinicznym poszczególnych podtypów tłuszczakomięsaków może być pomocne we właściwej ocenie ich zaawansowania i prowadzeniu badań kontrolnych. Również odpowiednie różnicowanie podtypów LPS może mieć znaczenie dla właściwego planowania ich leczenia na każdym etapie choroby, co jest szczególnie istotne w obecnej dobie personalizacji leczenia onkologicznego [54].

W pracy stwierdzono, że wraz ze wzrostem stopnia złośliwości histologicznej niekorzystnej zmianie ulegają wyniki 5-letnich przeżyć całkowitych, wolnych od nawrotu i wolnych od wznowy miejscowej. Najgorzej rokują chorzy na LPS w stopniu 3, w lokalizacji kończynowej/z powłok. Jest to najsilniejszy czynnik rokowniczy w odniesieniu do DFS, ujęty również w systemie TNM wg AJCC i UICC (obecnie obowiązujący system TNM miał z kolei najsilniejszy wpływ na OS) [23]. W przypadku lokalizacji guza pierwotnego w przestrzeni zaotrzewnowej stopień histologicznej złośliwości nie ma statystycznie istotnego wpływu na OS i DFS (co jest związane z dużo większym rozmiarem wyjściowym nowotworu i inną nieco biologią, gdzie głównym mechanizmem prowadzącym do zgonu chorego jest rozsiew/nawrót wewnątrzbrzuszy, a nie przerzuty do płuc).

Pierwotne leczenie chirurgiczne w ośrodku onkologicznym

Objęta analiza grupa chorych na te rzadkie nowotwory należy do największych we współczesnym piśmiennictwie światowym i w unikalny sposób pozwala na wykazanie wagi leczenia chorych na mięsaki w wielospecjalistycznych ośrodkach onkologicznych. Jakość leczenia chirurgicznego i wielospecjalistyczne planowanie miejscowego leczenia skojarzonego mięsaków ma podstawowe znaczenie dla wyników terapii chorych na te nowotwory lite. Przeżycia chorych z klinicznie wyrażoną i potwierdzoną wznową miejscową (po nieradykalnym leczeniu chirurgicznym) przy rozpoczęciu leczenia w ośrodku referencyjnym wynoszą 64%, w porównaniu z 78,1% w grupie chorych z tłuszczakomięsakami pierwotnie rozpoznanymi w ośrodku onkologicznym, co wskazuje na znaczenie jakości przedoperacyjnej diagnostyki i konsekwentnie z tego wynikającego sposobu leczenia (konieczność przeprowadzenia pełnego zakresu przedoperacyjnej diagnostyki obrazowej oraz ustalenie rozpoznania histopatologicznego, a następnie wykonanie adekwatnego zabiegu operacyjnego z zachowaniem wszystkich obowiązujących w specjalistycznym leczeniu mięsaków zasad). Podobnie znamienne różnice w tej grupie chorych dotyczą przeżyć wolnych od nawrotu (66,3% vs 32,1%) oraz przeżyć wolnych od wznowy miejscowej (81,7% vs 41,7%). Potwierdzają to również spostrzeżenia autorów z referencyjnych ośrodków zajmujących się leczeniem chorych na mięsaki w USA i we Włoszech [34–37, 57–63]. Stan mięsaka

przed leczeniem skojarzonym (wznowa vs guz pierwotny) jest istotnym czynnikiem dla przeżyć na podstawie analizy wieloczynnikowej, który powinien mieć swoje miejsce w systemie oceny stopni zaawansowania/rokowniczym. Stan marginesów chirurgicznych ma wpływ na przeżycia zarówno u chorych poddawanych pierwotnemu zabiegowi chirurgicznemu, jak również po reoperacji z powodu nawrotu mięsaka [25]. Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że agresywne postępowanie u chorych po nieradykalnej pierwotnej operacji (blizna pooperacyjna) poddawanych leczeniu chirurgicznemu i radioterapii w ośrodku onkologicznym daje zdecydowanie lepsze wyniki niż leczenie chorych z klinicznym nawrotem choroby, prowadząc do przeżyć porównywalnych z chorymi leczonymi z powodu pierwotnego mięsaka.

Prace grup badawczych z Włoch i Francji sugerują, że również agresywna strategia leczenia miejscowego w mięsakach zaotrzewnowych, polegająca na wykonaniu operacji „przedziałowej” z usunięciem otaczających guz nowotworowy narządów (niezmienionych klinicznie) ± radioterapia uzupełniająca, może przynieść poprawę kontroli miejscowej i odsetków wyleczeń tych nowotworów [30, 34–36].

Fakt wykonania biopsji przedoperacyjnej korzystnie zmienia przeżycia całkowite (80,7% vs 68,9%) wolne od nawrotu (69,2% vs 37,9%) oraz przeżycia wolne od wznowy miejscowej (84,1 vs 46,7). O ile biopsja diagnostyczna jest standardowym postępowaniem w ośrodkach referencyjnych, o tyle w innych ośrodkach zabieg operacyjny usunięcia guza zazwyczaj nie był poprzedzony wykonaniem biopsji. Potwierdza to hipotezę, że zalecenia terapeutyczne są lepiej przestrzegane w ośrodkach referencyjnych i choroby leczeni pierwotnie w ośrodku onkologicznym mają lepsze rokowanie [64–66].

Strategie terapeutyczne leczenia chorych na tłuszczakomięsaki

Zasadniczym leczeniem tłuszczakomięsaków, niezależnie od lokalizacji, jest radykalna operacja z marginesem R0. W każdym przypadku podejrzenia mięsaka obowiązuje przeprowadzenie przedoperacyjnej diagnostyki obrazowej. W celu weryfikacji histopatologicznej podejrzanego guza chory powinien być skierowany do ośrodka referencyjnego, aby właściwie zaplanować, a następnie wdrożyć odpowiednie, wielospecjalistyczne leczenie poprzedzone biopsją diagnostyczną [1–4]. Leczenie skojarzone zlokalizowanych tłuszczakomięsaków (radykalne, zaplanowane leczenie chirurgiczne poprzedzone biopsją diagnostyczną w skojarzeniu z radioterapią uzupełniającą) pozwala na uzyskanie wyleczeń u ponad 80% chorych na te rzadkie nowotwory.

Dane z dokonanej analizy wskazują na ważną rolę i skuteczność radioterapii w leczeniu uzupełniającym tłuszczakomięsaków (co ma szczególne znaczenie w przypadku

potencjalnej minimalnej choroby resztkowej czy leczenia skojarzonego blizny po nieradykalnym pierwotnym wycięciu — uzyskano znacząco lepsze wyniki w tej podgrupie chorych). Wydaje się, iż ta forma leczenia uzupełniającego powinna być standardowym postępowaniem u chorych na tłuszczakomięsaki poddawanych planowemu leczeniu operacyjnemu z zaoszczędzeniem kończyny [4, 25, 43, 67, 68]. Przedstawione dane wskazują również na konieczność indywidualizacji postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zależności od lokalizacji i typu histologicznego tłuszczakomięsaka [1, 66].

Dr n. med. Sławomir Trepka

Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Dział Chirurgii Onkologicznej
ul. Artwińskiego 3, 25–734 Kielce
e-mail: slavello@wp.pl

Otrzymano: 27 lutego 2012 r.

Przyjęto do druku: 22 marca 2012 r.

Piśmiennictwo

1. Ruka W, Rutkowski P, Krzakowski M i wsp. Mięski tkanki miękkich u dorosłych — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Onkol Prakt Klin* 2009; 5: 198–210.
2. Rutkowski P, Nowecki Z (red.). *Mięski tkanki miękkich u dorosłych*. Warszawa: Medical Tribune, 2009.
3. Grimer R, Judson I, Peake D i wsp. Guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Sarcoma* 2010; doi:10.1155/2010/506182.
4. Casali PG, Jost L, Sleijfer S i wsp. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. *Ann Oncol* 2009; 20 (Supl. 4): 132–136.
5. Mankin HJ, Hornicek FJ. Diagnosis, classification, and management of soft tissue sarcomas. *Cancer Control* 2005; 12: 5–21.
6. Casali PG, Blay J-Y. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, On behalf the ESMO/CONTICANET/ EURO BONET Consensus Panel of experts. *Ann Oncol* 2010; 21 (Supl. 5): 198–203.
7. Rydholm A, Gustafson P. Should tumor depth be included in prognostication of soft tissue sarcoma? *Cancer* 2003; 3: 17.
8. Fiore M, Casali PG, Miceli R i wsp. Prognostic effect of re-excision in adult soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 110–117.
9. Gustafson P, Akerman M, Alvega TA i wsp. Prognostic information in soft tissue sarcoma using tumour size, vascular invasion and microscopic tumour necrosis — the SIN-system. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1568–1576.
10. Koea JB, Leung D, Lewis JJ i wsp. Histopathologic type: an independent prognostic factor in primary soft tissue sarcoma of the extremity? *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 432–440.
11. Ramanathan RCh, A'Hern R, Fisher C i wsp. Modified staging system for extremity soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 57–69.
12. Rydholm A, Gustafson P, Alvegard TA i wsp. Prognostic factors in soft tissue sarcoma. *Acta Orthop Scand* 1999; 70 (Suppl 285): 50–57.
13. Singer S, Corson JM, Gonin R i wsp. Prognostic factors predictive of survival and local recurrence for extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg* 1999; 6: 57–69.
14. Stojadinovic A, Leung DHY, Allen P i wsp. Primary adult soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4344–4352.
15. Li XQ, Parkekh SG, Rosenberg AE i wsp. Assessing prognosis for high-grade soft-tissue sarcomas: search for a marker. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 550–557.
16. Mariani L, Miceli R, Kattan M i wsp. Validation and adaptation of a nomogram for predicting the survival of patients with extremity soft tissue sarcoma using a three-grade system. *Cancer* 2005; 103: 402–408.
17. O'Sullivan B, Pisters P. Staging and prognostic factor evaluation in soft tissue sarcoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 333–353.
18. Pollock R. Soft tissue sarcoma: setting the stage. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 273–274.
19. Porter GA, Baxter NN, Pisters PWT. Retroperitoneal sarcoma: a population-based analysis of epidemiology, surgery, and radiotherapy. *Cancer* 2006; 106: 1610–1616.

20. Van Roggen JFG. The histopathological grading of soft tissue tumours: current concepts. *Cur Diagn Path* 2001; 7: 1–7.
21. Wunder JS, Healey JH, Davis AM i wsp. A comparison of staging systems for localized extremity soft tissue sarcoma. *Cancer* 2000; 88: 2721–2730.
22. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT 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.
23. Edge SB, Byrd DR, Compton CC i wsp. (red.). *Soft tissue sarcoma*. Wyd. 7. New York, NY: Springer: AJCC Cancer Staging Manual; 2010, 291–296.
24. Bonvalot S, Dunant A, Le Pécoux C i wsp. **Margins in soft tissue sarcoma: is it a reality?** Multidisciplinary approach in primary extremity soft tissue. *CTOS 16th Annual Meeting*, 11-13.11.2010, Paris.
25. Liu C-Y, Yen C-C, Chen W-M i wsp. Soft tissue sarcoma of extremities: the prognostic significance of adequate surgical margins in primary operation and reoperation after recurrence. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2102–2111.
26. Pirayesh A, Chee Y, Helliwell TR i wsp. The management of retroperitoneal soft tissue sarcoma: a single institution experience with a review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 491–497.
27. Pisters PWT. Resection of some — but not all — clinically uninvolved adjacent viscera as part of surgery for retroperitoneal soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6–8.
28. Thomas DM, Gronchi A, O'Sullivan B. Wielospecjalistyczne postępowanie terapeutyczne w przypadku mięsaków przestrzeni zaotrzewnowej: współczesny stan wiedzy. *Educational Book. American Society of Clinical Oncology* 2009. 1092-9118/09/1-10.
29. Tseng WH, Canter RJ. Contiguous organ resection is safe among patients with retroperitoneal sarcoma — an ACS-NSQIP analysis. *J Surg Oncol* 2011; 103: 390–394.
30. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M i wsp. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol* 2009; 27: 31–37.
31. Doglietto GB, Tortorelli AP, Papa V i wsp. Giant retroperitoneal sarcoma: a single institution experience. *World J Surg* 2007; 31: 1047–1054.
32. Kamiński A, Kołosza Z, Strojek J i wsp. Value of combined treatment of retroperitoneal sarcomas. *Pol Przegl Chir* 2007; 79:.
33. Mäkelä J, Kiviniemi H, Laitinen S. Prognostic factors predicting survival in the treatment of retroperitoneal sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 552–555.
34. Gronchi A, Casali PG, Fiore M i wsp. **Retroperitoneal soft tissue sarcomas**. patterns of recurrence in 167 patients treated at a single institution. *Cancer* 2004; 100: 2448–2455.
35. Gronchi A, Lo Vullo S, Fiore M i wsp. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol* 2009; 27: 24–30.
36. Gronchi A, Miceli R, Fiore M i wsp. Resection of clinically uninvolved adjacent viscera as part of surgery for primary RSTS is associated to improved local control and survival. *J Clin Oncol* 2009; 27: 24–30.
37. Gronchi A, Bonvalot S, Le Cesne A i wsp. Resection of uninvolved adjacent organs can be part of surgery for retroperitoneal soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2106–2107.
38. Paryani NN, Zlotecki RA, Swanson EL i wsp. Multimodality local therapy for retroperitoneal sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 08: 1–7.
39. Pawlik TM, Pisters PWT, Mikula L i wsp. **Long-term results of two prospective trials of preoperative external beam radiotherapy for localized intermediate- or high-grade retroperitoneal soft tissue sarcoma.** *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 508–517.
40. Nielsen OS, O'Sullivan B. Retroperitoneal soft tissue sarcomas: a treatment challenge and a call for randomized trials. *Radioth Oncol* 2002; 65: 133–136.
41. Van Dalen T, Hoekstra HJ, van Geel AN i wsp. Locoregional recurrence of retroperitoneal soft tissue sarcoma: second chance of cure for selected patients. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 564–568.
42. Ghert MA, Abudu A, Driver N i wsp. The indications for and the prognostic significance of amputation as the primary surgical procedure for localized soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 10–17.
43. Ravo V, Marrone I, Morra A i wsp. Multimodality treatment of locally advanced soft-tissue sarcomas of the extremities. *Rep Pract Oncol Radiat* 2010; 15: 119–124.
44. Clark MA, Fisher C, Judson I i wsp. Soft-tissue sarcomas in adults. *NEJM* 2005; 353: 701–711.
45. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R i wsp. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2235–2241.
46. Conyers R, Young S, Thomas DM. Liposarcoma: molecular genetics and therapeutics. *Sarcoma* 2011: 483154. Epub 2010.12.27.
47. Bassett MD, Schuetze SM, Distèche Ch i wsp. Deep-seated, well differentiated lipomatous tumors of the chest wall and extremities. The role of cytogenetics in classification and prognostication. *Cancer* 2005; 103: 409–416.
48. Sozzi G, Minoletti F, Miozzo M i wsp. Relevance of cytogenetic and fluorescent in situ hybridization analyses in the clinical assessment of soft tissue sarcoma. *Human Pathol* 1997; 28: 134–142.
49. Katz SC, Brennan MF. Randomized clinical trials in soft tissue sarcoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2010; 19: 1–11.
50. 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.
51. Salas S, Stoeckle E, Collin F i wsp. Superficial soft tissue sarcomas (S-STs): a study of 367 patients from the French Sarcoma Group (FSG) database. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2091–2102.
52. Eilber FC, Brennan MF, Riedel E i wsp. Prognostic factors for survival in patients with locally recurrent extremity soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 228–236.
53. Jeys L, Grimer R, Abudu A i wsp. Prognostic factors for local recurrence and survival in patients with soft tissue sarcomas: a consecutive series of 2445 patients. *CTOS 16th Annual Meeting*, 11-13.11.2010, Paris.
54. Eriksson M. Histology-driven chemotherapy of soft-tissue sarcoma. *Ann Oncol* 2010; 21 (Supl.): 270–276.
55. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M i wsp. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4188–4196.
56. Grosso F, Sanfilippo R, Virdis E i wsp. Trabectedin in myxoid liposarcomas (MLS): a long-term analysis of a single-institution series. *Ann Oncol* 2009; 20: 1439–1444.
57. Lahat G, Dhuka AR, Lahat S i wsp. Complete soft tissue sarcoma resection is a viable treatment option for select elderly patients. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2579–2586.
58. Lahat G, Tuvin D, Torres K i wsp. **High grade STS: outcomes in patients with primary negative vs. positive converted to negative microscopic margins following re-excision.** *Ann Surg Oncol* 2010; 17 (Supl. 1): S1–S139.
59. Lahat G, Tuvin D, Wei C i wsp. New perspectives for staging and prognosis in soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2739–2748.
60. Gronchi A, Lo Vullo S, Colombo C i wsp. Extremity soft tissue sarcoma in a series of patients treated at a single institution: local control directly impacts survival. *Ann Surg* 2010; 251: 512–517.
61. Gronchi A, Miceli R, Colombo C i wsp. Primary extremity soft tissue sarcomas: outcome improvement over time at a single institution. *Ann Oncol* 2011; 22: 1675–1681.
62. Gronchi A, Casali PG, Mariani L i wsp. Status of surgical margins and prognosis in adult soft tissue sarcomas of the extremities: a series of patients treated at the single institution. *J Clin Oncol* 2005; 23: 96–104.
63. Fiore M, Grosso F, Lo Vullo S i wsp. Myxoid/round cell and pleomorphic liposarcomas: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Cancer* 2007; 109: 2522–2531.
64. Nijhuis PH, Schaapveld M, Otter R i wsp. Soft tissue sarcoma — compliance with guidelines. *Cancer* 2001; 91: 2186–2195.
65. Hoerber I, Spillane AJ, Fisher C i wsp. M. Accuracy of biopsy techniques for limb and limb girdle soft tissue tumors. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 80–87.
66. NCCN Guidelines. *Soft Tissue Sarcoma*. Wersja 2.2011.
67. Al Yam A, Griffin AM, Fergusson PC i wsp. Positive surgical margins in soft tissue sarcoma treated with preoperative radiation: is a postoperative boost necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 1191–1197.
68. Stojadinovic A, Leung D, 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.