

VÝSLEDKY LÉČBY RETROPERITONEÁLNÍCH SARKOMŮ A JEJICH HLAVNÍ RIZIKA

TREATMENT OUTCOMES OF THE RETROPERITONEAL SARCOMAS AND MAIN RISK FACTORS

Balík Michal¹, Zoul Zdeněk², Petera Jiří²,
Pacovský Jaroslav¹, Brodák Miloš¹

¹Urologická klinika Fakultní nemocnice
Hradec Králové

²Klinika onkologie a radioterapie Fakultní
nemocnice Hradec Králové

Došlo: 30. 11. 2010.

Přijato: 18. 3. 2011.

Kontaktní adresa

MUDr. Michal Balík

Urologická klinika FN HK

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

e-mail: balikmic@fnhk.cz

Souhrn

Balík M, Zoul Z, Petera J, Pacovský J, Brodák M. Výsledky léčby retroperitoneálních sarkomů a jejich hlavní rizika

Cíl:

Retroperitoneální sarkom (RPS) představuje vzácný maligní nádor s vysokým rizikem recidiv a letálního průběhu onemocnění. Cílem studie je zhodnocení výsledků léčby měkko- tkáňových retroperitoneálních sarkomů.

Materiál a metoda:

Retrospektivně byla zhodnocena skupina 43 pacientů s RPS. Adjuvantní irradiace a chemoterapie byly podány všem pacientům s pozitivními chirurgickými okraji (PSM – positive surgical margin) a „high-grade“ onemocněním. Zhodnotili jsme vliv PSM a „high-grade“ onemocnění na riziko recidiv a na přežití pa-

cientů. Medián sledování byl 60 (26–128) měsíců. Medián věku pacienta byl 61 (35–75) let. U dvanácti ze čtrnácti pacientů s „high-grade“ onemocněním a u všech pacientů s PSM došlo k recidivě onemocnění. Jednomu pacientovi s „low-grade“ onemocněním byla prokázána recidiva v podobě vzdálených metastáz.

Výsledky:

Celkové přežití bylo 84 % a přežití bez známek onemocnění 69 %. Celkové přežití vztahované ke gradingu onemocnění bylo 57 % u „high-grade“ a 96 % u „low-grade“ léze.

Závěr:

Agresivní kompletní resekce je jedinou efektivní metodou léčby.

Klíčová slova:

retroperitoneální sarkom, chemoterapie, radioterapie, high-grade léze, low-grade léze.

Summary

Balík M, Zoul Z, Petera J, Pacovský J, Brodák M. Treatment outcomes of the retroperitoneal sarcomas and main risk factors

Aim:

Retroperitoneal sarcoma (RPS) represents a rare malignant tumor with high risk of recurrences and lethal course of disease. The aim of the study is an evaluation of the results of the retroperitoneal soft tissue sarcomas treatment.

Material and methods:

A cohort of 43 patients treated for RPS was retrospectively analyzed. The adjuvant irradiation and chemotherapy was given all pa-

tients with positive surgical margin (PSM) and high-grade lesion. We assessed an influence of positive surgical margin and presence of high-grade RPS to risk of recurrence and survival. Median follow-up was 60 (26–128) months. The median age was 61 (35–81) years. Twelve out of 14 patients with high-grade RPS had the recurrence. All patients with PSM experienced of a recurrence. One patient with the low-grade RPS had metastases as a primary recurrence. The overall survival was 84% and disease-free survival was 69%.

Results:

The overall survival of high-grade and low-grade RPS was 57% respective 96%. The aggressive complete resection is only effective method for prevention local recurrence. PSM had negative impact to local recurrence and high-grade RPS had negative impact to survival.

Conclusion:

Current adjuvant chemo and radiotherapy has very limited efficacy.

Key words:

retroperitoneal sarcoma, surgery, chemotherapy, radiotherapy, high-grade lesions, low-grade lesions.

ÚVOD

Retroperitoneální sarkomy (RPS) patří do skupiny měkko-tkáňových sarkomů (STS – soft tissue sarcomas) a reprezentují heterogenní skupinu vzácných maligních solidních tumorů. STS představují méně než 1% všech zhoubných onemocnění, které se z 10–15% vyskytují v retroperitoneu (1–6). V České republice byla incidence RPS v roce 2007 1,1 na 100 000 obyvatel, mortalita 0,76/100 tisíc obyvatel, s maximem výskytu mezi 60–80 lety věku pacienta (7). Nejčastější histologické subtypy jsou liposarkom, leiomyosarkom, maligní histiocytom a fibrosarkom (1). Doposud je známo více než 50 různých histologických subtypů (8). Nejvíce se STS vyskytují mezi 5. až 6. dekádu života (9). Biologické chování těchto nádorů je nahodilé a jejich relativní vzácnost způsobuje malé zkušenosti s jejich léčbou. Nejefektivnější léčbou je chirurgická kompletní resekce nádoru. Radioterapie je limitována lokalizací nádoru v retroperitoneu. Současná chemoterapie má velice omezenou účinnost. RPS často dosahují velkých rozměrů a neřídka si jejich kompletní odstranění vyžádá i resekci okolních orgánů. Hlavním rizikovým faktorem rekurence jsou pozitivní chirurgické okraje a dediferencovaný tumor (5, 10, 11). Hlavním cílem naší studie bylo zhodnocení chirurgické léčby RPS. Druhým pak analýza přítomnosti PSM a „high-grade“ lézí na rekurenci onemocnění a přežití.

METODA

V období mezi lednem 2000 a prosincem 2008 bylo na našem pracovišti postupně léčeno 43 pacientů pro primární RPS. CT vyšetření bylo hlavní diagnostickou metodou před chirurgickým řešením. MRI, kolonoskopie či cystoskopie byly doplněny pouze ve výjimečných případech při podezření na poškození přilehlých orgánů. Operační zákroky byly prováděny v celkové anestezii s antibiotickou profylaxií. Otevřená operace byla provedena u 42 pacientů, laparoskopická u jednoho. Hlavním cílem operace bylo kompletní odstranění nádorové hmoty. Byl preferován agresivní přístup, který se v některých případech vyžadoval odstranění přilehlých orgánů (ledviny, střeva, sleziny, a podobně). Žádný z pacientů nepodstoupil radioterapii před operací. Velikost tumoru byla měřena pooperačně z odstraněné tkáně. Všechny vzorky byly vyšetřeny patologem v souladu s klasifikačním systémem WHO pro STS (11–13). Histologický obraz byl rozdělen do dvou skupin „low-grade“ a „high-grade“. Jako „low-grade“ tumor byly hodnoceny léze Grade 1, jako „high-grade“ pak léze Grade 2 a 3 ze třístupňové klasifikace (13–15). Jako pozitivní chirurgický okraj (PSM) byl hodnocen vzorek s vitální nádorovou tkání vzdálenou od nesečnické plochy méně než 1 cm.

Pacienti s PSM nebo high-grade lézí postoupili adjuvantní kombinovanou chemoradiote-

rapii. Dávka záření byla stanovena na 50 Gy pomocí IMRT (intensity modulated radiation therapy – radioterapie s modulovanou intenzitou paprsků). Chemoterapeutický režim se sestával z podávání doxorubicinu, ifosfamid, dacarbazinu a mesny (Doxorubicin 50 až 60 mg/m² i.v. bolus D1 + Ifosfamid 5 g/m² i.v. v kontinuální 24hodinové infuzi D1 + Mesna 40 0mg/m² i.v. bolus á 4 hodiny v průběhu aplikace Ifosfamid a ještě 12 hodin poté + další cyklus den 21–28). Všichni pacienti byli pravidelně sledováni pro vysoké riziko recidiv onemocnění. Lokální recidiva byla indikací k sekundární chirurgické resekci. Další postup byl stanoven individuálně dle celkového stavu pacienta. Pacienti s opakovanou recidivou nebo metastatickým postižením podstoupili záchrannou chemoterapii.

Zhodnotili jsme chirurgické komplikace a výsledky léčby se zaměřením na lokální recidivu, celkové přežití a interval bez známek onemocnění.

VÝSLEDKY

Medián sledování byl 60 (26–128) měsíců. Medián věku pacientů byl 61 (35–75) let a medián velikosti tumoru byl 16 (7–45) cm. Základní demografické a onkologické charakteristiky sledovaného souboru jsou shrnuty v tabulce 1. Nebyl zaznamenán ani jeden případ úmrtí v souvislosti s výkonem. Hlavní komplikací bylo krvácení. Medián krevních ztrát během výkonu byl 500 ml. Sedmnácti pacientům byly podány krevní transfuze a medián množství podaných transfuzí byl 900 ml.

Charakteristiky sledování a výsledků léčby jsou shrnuty v tabulce 2.

Recidiva onemocnění byla zaznamenána ve 13 (30 %) případech. Lokálně u 12 (28 %) pacientů, u jednoho (2 %) primárně metastaticky. Dvanáct pacientů s recidivou mělo „high-grade“ sarkom, z nich sedm mělo PSM. U jednoho pacienta s „low-grade“ leiomyosarkomem byla diagnostikována primárně metastatická recidiva onemocnění 28 měsíců po primárním chirurgickém zákroku. Tomuto pacientovi byla podána záchranná chemoterapie, pacient zemřel 11 měsíců od zjištění metastatického postižení.

Metodou volby u lokální recidivy bylo její chirurgické odstranění u všech 12 pacientů.

Tab. 1. Hlavní charakteristiky pacientů a onemocnění
Table 1. Main patient and disease characteristics

Charakteristika	počet	%
pohlaví		
muži	23	54
ženy	20	46
věk (roky) medián	61 (31–78)	NP
histologický subtyp		
liposarkom	15	35
maligní fibrózní histiocytom	8	18,5
leiomyosarkom	8	18,5
fibrosarkom	6	14
schwannom	3	7
jiné	3	7
Grade		
„low-grade“ sarkom	29	67
„high-grade“ sarkom	14	33
velikost tumoru (cm) medián	16 (8–45)	NP

Druhá resekce vedla k dlouhodobé remisi u dvou pacientů (17 %). Čtyři pacienti (33 %) podstoupili několik operačních zákroků lokální recidivy (tři pacienti 3 resekce a jeden 4). Recidiva vedla ke smrti u šesti pacientů z dvanácti (50 %). Pět ze šesti pacientů byla podána záchranná chemoterapie (doxorubicin + ifosfamid + mesna).

Sedmi pacientům s PSM byla po primární chirurgické resekci podána adjuvantní chemoradioterapie. Všechny sedm mělo lokální recidivu onemocnění a medián doby do vzniku recidivy byl 22 měsíců. Z celkových sedmi pacientů s PSM byli dva (29 %) v dlouhodobé remisi po druhé resekci. Dva pacienti (29 %) podstoupili několik resekci, které vedly k remisi onemocnění. Třem pacientům (42 %) byly diagnostikovány opakovaně recidivy onemocnění a nakonec i vzdálené metastázy, které vedly ke smrti pacienta. Všichni pacienti s PSM měli „high-grade“ RPS.

Dvanácti ze 14 (86 %) pacientů s „high-grade“ RPS byla diagnostikována lokální recidiva onemocnění. Dva (14 %) pacienti byli v dlouhodobé remisi po opakované resekci, čtyři (29 %) po opakovaných resekci. Šest pacientů (43 %) zemřelo na „high-grade“ RPS přes opakované resekce a pouze 2 (14 %) mělo dlouhodobou remisi po primární chirurgické resekci následované adjuvantní chemoradioterapií.

Celkové pětileté přežití bylo 84 % a nádorově specifické pětileté přežití 86 %. Jeden pa-

Tab. 2. Charakteristiky léčby**Table 2.** Management characteristic

Charakteristika	Počet	%
kompletní resekce	36	84
PSM (pozitivní chirurgické okraje)	7	16
resekované okolní orgány		
ledvina	5	11
močový měchýř	4	9
slezina	1	2
rektosigma	1	2
adjuvantní chemoradioterapie	14	33
1× opakovaná resekce	12	26
častěji opakovaná resekce	10	23
vzdálené metastázy	1	2
dobu do relapsu (měsíce) <i>medián</i>	22	NP
celkové přežití	36	84
tříleté přežití	39	91
pětileté přežití	36	84
přežití bez známek onemocnění	30	69

cient zemřel na bronchopneumonii 14 měsíců po primární resekci. Celkové přežití u „high-grade“ RPS bylo 57%, u low-grade 96%. Přežití bez známek onemocnění bylo u „high-grade“ 14% a u „low-grade“ 96%. Všem pacientům s PSM byla následně diagnostikována lokální recidiva onemocnění, pěti pacientům (12%) byla diagnostikována lokální recidiva bez PSM. Hlavními rizikovými faktory lokální recidivy onemocnění byly PSM a „high-grade“ tumor. Naproti tomu nebyla shledána žádná souvislost s velikostí tumoru, histologickým podtypem či pohlavím pacienta.

DISKUSE

Retroperitoneální sarkomy jsou vzácné mezenchymální solidní nádory. Nízká incidence vede k limitovaným zkušenostem s léčbou zejména u „high-risk“ sarkomů. Typické pro RPS jsou minimální klinické symptomy v počátku onemocnění a rozsáhlý tumor při chirurgické resekci. Pro prognózu onemocnění je důležitá především kompletní chirurgická resekce (bez pozitivních chirurgických okrajů), histologický grading onemocnění, případně i délka klinické manifestace (2). Inkompletní resekce (PSM) nebo „high-grade“ tumory mají signifikantně horší prognózu onemocnění (5, 10, 11, 16–20). Podle našich údajů všechny tumory

s PSM lokálně recidivovaly i přes adjuvantní chemoradioterapii. Tato zjištění jsou v souladu se závěry práce Gholamiho et al., který prokázal, že adjuvantní chemo-radioterapie nemá vliv na celkové přežití ani na přežití bez známek onemocnění (2). Podobně „high-grade“ RPS jsou spojeny se špatnou prognózou. Většina našich „high-grade“ RPS lokálně recidivovala (86 %) a jejich celkové přežití bylo 67%. Celkové přežití „low-grade“ RPS v našem souboru bylo 96%. Tato data jasně dokazují, že vysoký grading je vysoce negativním rizikovým faktorem. Právě „high-grade“ RPS měly velice špatnou prognózu i přes kombinovanou onkologickou léčbu. Někteří autoři popisují horší přežití u větších tumorů, starších pacientů a u mužů (3, 9, 19, 21). Tyto závěry jsme v naší retrospektivní studii nepotvrdili. Je možné tvrdit, že u velkých „low-grade“ tumorů lze kompletní resekci (bez PSM) dosáhnout dlouhodobé remise. Naproti tomu je však nutné „low-grade“ nádory sledovat. Canter et al. prezentovali 9% mortalitu u „low-grade“ STS. Nejčastější (58 %) příčinou úmrtí byla fatální lokální recidiva (22). Jeden pacient v našem souboru zemřel v souvislosti s metastatickým onemocněním.

Nejefektivnější léčbou retroperitoneálních sarkomů je kompletní chirurgické odstranění nádoru bez ohledu na velikost nádorové hmoty. Obří RPS často zasahuje do okolních orgánů v retroperitoneu a břišní dutině. Je doporučen agresivní přístup v podobě resekce okolních orgánů včetně dolní duté žíly (23–25). García Franco et al. popsal 18% pětileté přežití po úspěšné resekci solitární plicní metastázy (26). Jeden pacient v našem souboru trpěl mnohočetným metastatickým postižením, které vylučovalo úspěšnou kompletní chirurgickou resekci všech ložisek.

Lewis et al. prezentoval výsledky léčby 500 pacientů, kteří podstoupili resekci retroperitoneálního sarkomu. Kompletní resekce byla provedena v 83 % případů. Medián přežití u pacientů po kompletní resekci byl 103 měsíců, u pacientů po inkompletní resekci 18 měsíců. Krátká doba přežití u pacientů po inkompletní resekci odpovídá době přežití u pacientů bez chirurgické léčby. Autoři učinili závěr, že partiální resekce RPS je indikována pouze v případech se závažnými klinickými projevy onemocnění. Medián přežití po druhé resekci byl 60 měsíců oproti 20 měsícům přežití pacientů bez druhé resekce po lokální recidivu. Recidivy byly úspěšně resekovány u 57 % pacientů s prv-

ní recidivou. Toto číslo strmě klesá s narůstajícím počtem recidiv (20% u druhé, 10% u třetí recidivy). Signifikantně horší prognózu mají high-grade tumory a liposarkomy (27).

Stoeckle et al. prezentoval skupinu 145 pacientů s RPS bez vzdálených metastáz, ale pouze 94 pacientů (65%) podstoupilo kompletní resekci. Pětileté celkové přežití bylo 49%. Autoři doporučovali pooperační adjuvantní radioterapii, která signifikantně zvyšovala pravděpodobnost lokální kontroly onemocnění. Naproti tomu Grade 3 v histologickém nálezu snižoval pravděpodobnost lokální kontroly onemocnění (28). Gholami et al. prezentoval vlastní zkušenosti s chirurgickou léčbou RPS. Autoři kladli důraz na kompletní resekci – dávali přednost radikální resekci tumoru v případě nutnosti i s okolními orgány před enukleací tumoru. Kompletní resekce byla dosažena v 93% případů. Pětileté přežití bylo 46% a lokální recidiva byla hlavním problémem přes dosažení kompletní resekce primárního ložiska. Autoři doporučují bedlivé sledování s cílem včasné detekce lokální recidivy k její časně resekci (2).

Lokální recidivy jsou hlavním rizikem léčby retroperitoneálních sarkomů. Ve snaze o redukcii četnosti lokálních recidiv byla doporučována adjuvantní radioterapie. Problém radioterapie spočívá v jejích nežádoucích účincích a toxicitě plynoucí z blízkosti tenkého střeva. Radioterapie může být podle autorů zahájena neoadjuvantně, konkomitantně s operačním zákrokem i adjuvantně či v kombinaci. Některé studie ukázaly alespoň částečný efekt na redukcii četnosti lokálních recidiv, ale žádný efekt na tumor specifické přežití (21). Catton et al. dokumentoval, že adjuvantní RT po kompletní resekci pouze oddálila lokální recidivu (16). Podle dalších retrospektivních studií nemá adjuvantní či intraoperační RT vliv na lokální kontrolu onemocnění či přežití (2, 17, 18). Optimální role a načasování zahájení RT musí být ještě potvrzena v budoucích randomizovaných studiích.

Chemoterapie má limitovaný efekt léčby RPS. Ve starších studiích byl popsán určitý efekt režimu doxorubicinu v kombinaci s ifosfamidem (29). Tato léčba vykazovala velké množství nežádoucích účinků, zejména kvůli doxorubicinu. Ke snížení jeho toxicity byla použita PEGylace (kovalentní vazbou navázané molekuly polyethylenglykolu na molekulu doxorubicinu). Tato modifikace doxorubicinu vykazuje stejnou protinádorovou aktivitu a byla testována na léčbě pokročilých STS (30, 31). Jako slibnou molekulou v léčbě metastatického se ukazuje trabectetin – původně testovaný na ovariální karcinom. Tato molekula byla testována na metastatických či primárně inoperabilních STS po selhání standardního schématu s doxorubicinem a ifosfamidem (32, 33).

ZÁVĚR

Limity této studie spatřujeme v retrospektivitě a omezeném počtu pacientů. Naše výsledky jsou v souladu s výsledky obdobných studií a podtrhují nutnost zlepšení efektivity léčby high-risk tumorů. Nová efektivnější neoadjuvantní či adjuvantní schémata chemoterapie či radioterapie by mohly být vhodným řešením. Jsou očekávány výsledky nových klinických studií.

Na závěr je třeba podtrhnout, že „high-risk“ tumory a PSM v histologickém preparátu jsou spojeny s horší prognózou. Agresivní resekce (nezřídka včetně en bloc resekci okolních orgánů) může snižovat riziko PSM. Tento přístup také snižuje riziko lokální recidivy onemocnění. Optimální léčba „high-grade“ tumorů pro tuto chvíli není stanovena. Efekt současné chemoterapie i radioterapie je kontroverzní. V případě lokální recidivy je opakovaná resekce jedinou efektivní metodou léčby. „Low-grade“ tumory mají relativně dobrou prognózu, přesto je však nutná pravidelná dispenzarizace.

LITERATURA

1. Wibmer C, Leithner A, Zielonke N, Sperl M, Winghamer R. Increasing incidence rates of soft tissue sarcomas? A population-based epidemiologic study and literature review. *Ann Oncol* 2010; 21: 1106–1111.

2. **Gholami S, Jacobs CD, Kapp DS, Parast LM, Norton JA.** The value of surgery for retroperitoneal sarcoma. *Sarcoma* 2009; doi:10.1155/2009/605840.
3. **Qiao MZ, Li CL.** Analysis of prognostic factors associated with primary retroperitoneal sarcoma *Bull Cancer*. 2007; 94: 5–7.
4. **Toro JR, Travis LB, Wu HJ, Zhu K, Fletcher CD, et al.** Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978–2001: An analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer* 2006; 119: 2922–2930.
5. **Pirayesh A, Chee Y, Helliwell TR, Hershman MJ, Leinster SJ, et al.** 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.
6. **Zahm SH, Fraumeni JF.** The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol* 1997; 24: 504–514.
7. www.svod.cz
8. **Lahat G, Dhuka AR, Lahat S, Lazar AJ, Lewis VO, et al.** Complete soft tissue sarcoma resection is a viable treatment option for select elderly patients. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2579–2586.
9. **Lahat G, Tuvin D, Wei C, Anaya DA, Bekele BN, et al.** New perspectives for staging and prognosis in soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2739–2748.
10. **Chiappa A, Zbar AP, Biffi R, Bertani E, Biella F, et al.** Effect of resection and outcome in patients with retroperitoneal sarcoma. *ANZ J Surg* 2006; 76: 462–466.
11. **Hajdu SI, Shiu MH, Brennan MF.** The role of the pathologist in the management of soft tissue sarcomas. *World J Surg* 1988; 12: 326–331.
12. **Enzinger FM, Lattes R, Torloni H.** Histological typing of soft tissue tumors. Geneva: World Health Organization 1969.
13. **Leyvraz S, Costa J.** Histological diagnosis and grading of soft-tissue sarcomas. *Semin Surg Oncol* 1988; 4: 3–6.
14. **Hajdu SI.** Soft tissue sarcomas. *Cancer* 2007; 109: 1697–1704.
15. **Mendenhall WM, Zlotecki RA, Hochwald SN, Hemming AW, Grobmyer SR, et al.** Retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Cancer* 2005; 104: 669–675.
16. **Catton CN, O'Sullivan B, Kotwall C, Cummings B, Hao Y, et al.** Outcome and prognosis in retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 1005–1010.
17. **Ballo MT, Zagars GK, Pollock RE, Benjamin RS, Feig BW, et al.** Retroperitoneal soft tissue sarcoma: an analysis of radiation and surgical treatment. *Int J Radiat Oncol Phys* 2007; 67: 158–163.
18. **Youssef E, Fontanesi J, Mott M, Kraut M, Lucas D, et al.** Long-term outcome of combined modality therapy in retroperitoneal and deep-trunk soft-tissue sarcoma: analysis of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 514–519.
19. **Gadgeel SM, Harlan LC, Zeruto CA, Osswald M, Schwartz AG.** Patterns of care in a population-based sample of soft tissue sarcoma patients in the United States. *Cancer* 2009; 115: 2744–2754.

20. **Anaya DA, Lev DC, Pollock RE.** The role of surgical margin status in retroperitoneal sarcoma. *J Surg Oncol* 2008; 98: 607–610.
21. **Gutierrez JC, Perez EA, Moffat FL, Livingstone AS, Franceschi D, et al.** Outcomes for soft-tissue sarcoma in 8249 cases from a large state cancer registry. *Ann Surg* 2007; 245: 952–958.
22. **Canter RJ, Qin LX, Ferrone CR, MakiRG, Singer S, et al.** Why do patients with low-grade soft tissue sarcoma die? *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 3550–3560.
23. **Sartori A, Vigna S, Dal Pozzo A, Balduino M, Sartori CA.** Leiomyosarcoma of the inferior vena cava: a case report and review of the literature. *Chir Ital* 2009; 61: 503–505.
24. **Alexander A, Rehders A, Raffel A, Poremba C, Knoefel WT, et al.** Leiomyosarcoma of the inferior vena cava: radical surgery and vascular reconstruction. *World J Surg Oncol* 2009; 7: 56.
25. **Tameo MN, Calligaro KD, Antin L, Dougherty MJ.** Primary leiomyosarcoma of the inferior vena cava: Reports of infrarenal and suprahepatic caval involvement. *J Vasc Surg* 2010; 51: 221–224.
26. **García Franco CE, Algarra SM, Ezcurra AT, Guillén-Grima F, San-Julián M, et al.** Long-term results after resection for soft tissue sarcoma pulmonary metastases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; 9: 223–226.
27. **Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF.** Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg* 1998; 228: 355–365.
28. **Stoeckle E, Coindre JM, Bonvalot S, Kantor G, Terrier P, et al.** French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer* 2001; 92: 359–368.
29. **Mendenhall WM, Indelicato DJ, Scarborough MT, Zlotecki RA, Gibbs CP, et al.** The management of adult soft tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol* 2009; 32: 436–442.
30. **Judson I, Radford JA, Harris M, Blay JY, Van Hoesel Q, et al.** Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2001; 37: 870–877.
31. **Poveda A, López-Pousa A, Martín J, Del Muro JG, Bernabé R, et al.** Phase II Clinical Trial With Pegylated Liposomal Doxorubicin (CAELYX(R)/Doxil(R)) and Quality of Life Evaluation (EORTC QLQ-C30) in Adult Patients With Advanced Soft Tissue Sarcomas: A study of the Spanish Group for Research in Sarcomas (GEIS). *Sarcoma* 2005; 9: 127–132.
32. **Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, Ritch P, Baker LH, et al.** 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.
33. **Le Cesne A, Domont J, Cloffi A.** Role of trabectedin as a new chemotherapy option in advanced pretreated soft tissue sarcoma. *Drug Today* 2008; 45: 403–421.