

# Ameliyat sonrası radyoterapi uygulanmış yumuşak doku sarkomlarında tedavi sonuçları ve prognostik faktörler

## Prognostic factors in soft tissue sarcoma patients treated with postoperative radiotherapy

Ayşe Nur DEMİRAL,<sup>1</sup> Mehmet ŞEN,<sup>1</sup> Oğuz ÇETİNAYAK,<sup>1</sup> Evrim BAYMAN,<sup>1</sup> Hasan HAVİTÇİOĞLU,<sup>2</sup> Metin MANİSALI,<sup>3</sup> Sermin ÖZKAL,<sup>4</sup> İlhan ÖZTOP,<sup>5</sup> Fadime AKMAN,<sup>1</sup> Münir KINAY<sup>1</sup>

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, <sup>3</sup>Radyodiagnostik Anabilim Dalı, <sup>4</sup>Patoloji Anabilim Dalı, <sup>5</sup>Medikal Onkoloji Bilim Dalı

### AMAÇ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde Kasım 1991-Mart 2003 tarihleri arasında ameliyat sonrası radyoterapi (RT) verilen 53 yumuşak doku sarkomlu olguda tedavi sonuçları ve prognostik faktörlerin incelenmesi amaçlandı.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Ameliyat sonrası RT gören ve tanı anında uzak metastazı olmayan 53 olgunun 30'u (%57) erkekti. Medyan yaş 38 (18-80) idi. Hastaların 33'üne (%62) DEÜTF'de ilk tanısal veya cerrahi girişim uygulanmış olup 20'si (%38) ise DEÜTF dışı kurumlardan RT için gönderilmişlerdi. Yumuşak doku sarkomlu olgularda tümör yerleşimi 36 (%68) alt ekstremité, 6 (%11) üst ekstremité, 5 (%10) gövde, 6 (%11) baş-boyun şeklinde idi. Histolojik derece dağılımına göre 29 (%55) olgu derece 1, 2; 10 (%19) olgu derece 3 olup hastaların 14'ünde (%26) ise derece belirlenemedi. Cerrahi, 30 (%57) hastada geniş eksizyon, 15 (%28) hastada marjinal veya intralezyonel eksizyon, 8 (%15) hastada ise eksizyonel biyopsi olarak uygulanmıştı. Hastaların 29'unun (%55) patoloji raporunda cerrahi sınırlar negatif idi. Makroskopik kalıntı ise olguların 15'inde (%28) vardı. Patolojik tümör boyutu medyan 80 mm (15-220) idi. Ameliyat sonrası RT karşılıklı paralel iki alan kullanılarak Co 60 veya 6 MVX foton enerjileri ile verildi. Medyan RT total dozu 6600 (4040-7500) cGy ve medyan fraksiyon dozu ise 200 (160-250) cGy idi. Yüksek derece ve/veya tümör boyutunun büyüklüğü nedeniyle 14 olguda ameliyat sonrası RT ardından adjuvan kemoterapi eklendi. Sağkalımlar başlangıç noktası tanı zamanı alınarak Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. Prognostik faktörleri bulmak için yapılan tek değişkenli analizde log-rank testi, çok değişkenli analizde ise Cox-regresyon testi uygulandı.

### BULGULAR

Olguların 12'sinde yerel kontrol sağlanamadı. Hastaların 15'inde sonradan uzak metastaz ortaya çıktı. Beş yıllık genel sağkalım %58 idi. Çok değişkenli analiz yapıldığında; genel sağkalım için <10 cm tümör boyutu (p=0.02), adjuvan kemoterapi eklenmesi (p=0.02), yerel kontrolün sağlanması (p=0.001) ve uzak metastaz gelişmemesinin (p=0.001) bağımsız olarak prognozu olumlu etkilediği belirlendi.

### SONUÇ

Çalışmamızda genel sağkalımın, yerel (yerel kontrolün varlığı ve tümör büyüklüğü) ve sistemik (adjuvan kemoterapi eklenmesi, tedaviler sonrası uzak metastaz olmaması) faktörlerden etkilendiği bulunmuştur.

**Anahtar sözcükler:** Prognostik faktörler; radyoterapi/adjuvan; sarkom/radyoterapi; yumuşak doku sarkomu.

### OBJECTIVES

Prognostic factors were studied in 53 patients with soft tissue sarcoma treated with postoperative radiotherapy in Dokuz Eylül University Department of Radiation Oncology during the period November 1991-March 2003.

### METHODS

Thirty of the patients (57%) were male. Median age was 38 (18-80). Thirty-three patients (62%) received their first diagnostic or surgical procedure in Dokuz Eylül University while the rest were referred from other institutions for postoperative radiotherapy. Tumor localization was as follows: 36 (68%) lower extremity, 6 (11%) upper extremity, 5 (10%) trunk, 6 (11%) head and neck. Twenty-nine patients (55%) had grade 1-2 tumors while 10 patients (19%) had grade 3 tumors. Histological grade could not be determined in 14 (26%) patients. Surgery was performed as wide excision, marginal or intralesional excision and excisional biopsy in 30 (57%), 15 (28%), and 8 (15%) patients, respectively. Surgical margins were reported as negative in 29 patients (55%). Gross residue was present in 15 patients (28%). Pathological tumor size was median 80 mm (15-220). Postoperative radiotherapy was given using two parallel opposed fields with Co 60 or 6 MVX photon energies. Median total radiotherapy dose was 6600 (4040-7500) cGy and median fraction dose was 200 (160-250) cGy. Adjuvant chemotherapy was added after postoperative radiotherapy in 14 patients who had high grade tumors and/or large tumor size. Survival times were calculated with Kaplan-Meier method considering the periods from the time of diagnosis. To find out prognostic factors, log-rank test and Cox regression test were applied in univariate and multivariate analyses, respectively.

### RESULTS

Local control could not be achieved in 12 cases. Fifteen patients developed distant metastasis during follow-up. Five-year overall survival (OS) was 58%, respectively. In the multivariate analysis, OS was found to be independently influenced from tumor size <10 cm (p=0.02), addition of adjuvant chemotherapy (p=0.02), presence of local control (p=0.001) and absence of subsequent distant metastasis (p=0.001).

### CONCLUSION

In our study OS was found to be affected independently by both local (presence of local control and tumor size) and systemic (addition of adjuvant chemotherapy, absence of subsequent distant metastasis) factors.

**Key words:** Prognostic factors; radiotherapy, adjuvant; sarcoma/radiotherapy; soft tissue sarcoma.

Yumuşak doku sarkomları malign tümörler içerisinde heterojen bir grubu oluşturmalarına karşın birlikte sınıflandırılırlar. Çünkü klinik gidişleri, patolojik görünüşleri ve biyolojik davranışları benzerlikler göstermektedir. Yumuşak doku sarkomları nadir görülen tümörlerdir ve yetişkin malignensilerinin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadırlar.<sup>[1]</sup> Optimal multidisipliner tedaviler (ekstremitte koruyucu cerrahi ve radyoterapi) sonrası yerel yineleme oranları %0-25'dir.<sup>[2-6]</sup> Yapılan çalışmalarda hastanın yaşının 60'dan fazla, tümör boyutunun 5 cm'den büyük olması, yüksek dereceli histoloji ve cerrahi sınır pozitifliğinin olumsuz prognostik faktörler olduğu belirtilmektedir.<sup>[7-11]</sup>

Bu çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde Kasım 1991-Mart 2003 tarihleri arasında ameliyat sonrası radyoterapi (RT) verilen 53 yumuşak doku sarkomlu olguda tedavi sonuçları ve prognostik faktörlerin incelenmesi amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hasta özellikleri

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde Kasım 1991-Mart 2003 tarihleri arasında ameliyat sonrası RT gören ve tanı anında uzak metastazı olmayan 53 olgu değerlendirildi. Bu olguların 30'u (%57) erkek, 23'ü (%43) kadındı. Medyan yaş 38 (18-80) idi. Hastaların 33'üne (%62) DEÜTF'de ilk tanısal veya cerrahi girişim uygulanmış olup 20'si (%38) ise DEÜTF dışı kurumlardan RT için gönderilmişlerdi.

Olgularda en sık tümör yerleşim yeri 36 (%68) hastayla alt ekstremitte olup, diğer yerleşim yerleri 6 (%11) üst ekstremitte, 5 (%10) gövde, 6 (%11) baş-boyun şeklinde idi. Histolojik derece dağılımına göre 29 (%55) olgu derece 1-2; 10 (%19) olgu derece 3 olup hastaların 14'ünde (%26) ise derece belirlenmemişti. Hasta özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

### Tedavi özellikleri

Dokuz Eylül Kemik-Yumuşak Doku Tümörleri Grubu tarafından yapılan düzenli multidisipliner toplantılarda hastaların tedavileri yönlendirilmiştir. Cerrahi, 30 (%57) hastada geniş eksizyon,

15 (%28) hastada marjinal veya intralezyonel eksizyon, 8 (%15) hastada ise eksizyonel biyopsi olarak uygulanmıştı. Hastaların 29'unun (%55) patoloji raporunda cerrahi sınırlar negatif idi. Makroskopik kalıntı ise olguların 15'inde (%28) vardı. Patolojik tümör boyutu medyan 80 mm (15-220) idi. Tümörü 10 cm ve büyük olan hastaların oranı %42 idi.

Adjuvan RT, histolojik derece yüksek olduğunda veya tümör 5 cm'den büyük ise uygulandı. Ayrıca cerrahi sınır (+) veya yakın olgularda, cerrahi kabul edilemeyecek morbiditeye yol açacaksa adjuvan RT verildi. Ameliyat sonrası RT karşılıklı paralel iki alan kullanılarak Co 60 veya 6 MVX foton enerjileri ile verildi. Medyan RT total dozu 6600 (4040-7500) cGy ve medyan fraksiyon dozu ise 200 (160-250) cGy idi. Yüksek derece ve/veya tümör boyutunun büyüklüğü nedeniyle 14 olguda ameliyat sonrası RT ardından antrasiklin içeren adjuvan kemoterapi eklendi. Tedavi özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 1**

Hasta özellikleri (n=53)

Özellikler	Sayı	Yüzde
Yaş		
<50	37	70
>50	16	30
Cinsiyet		
Erkek	30	57
Kadın	23	43
Tümör yerleşimi		
Alt ekstremitte	36	68
Üst ekstremitte	6	11
Gövde	5	10
Baş-boyun	6	11
Patolojik tümör boyutu		
<10 cm	31	58
>10 cm	22	42
Histoloji (WHO)		
Derece 1-2	29	55
Derece 3	10	19
Derecesi bilinmeyen	14	26

**Tablo 2**

Tedavi özellikleri (n=53)

Özellikler	Sayı	Yüzde
Cerrahinin yapıldığı kurum		
DEÜ	33	62
DEÜ dışı	20	38
Cerrahi tipi		
Geniş eksizyon	30	57
Marjinal / intralezyonel eksizyon	15	28
Eksizyonel biyopsi	8	15
Cerrahi sınır		
Pozitif	24	45
Negatif	29	55
Makroskopik kalıntı		
Var	15	28
Yok	38	72
Toplam RT dozu		
<60 Gy	8	15
>60 Gy	45	85
Adjuvan kemoterapi		
Var	14	26
Yok	39	74

DEÜ: Dokuz Eylül Üniversitesi; RT: Radyoterapi.

**Tablo 3**

Tek değişkenli analizde anlamlı olumlu prognostik faktörler

Genel sağkalım	geniş eksizyon (p=0.004), <10 cm tümör boyutu (p=0.006), negatif cerrahi sınır (p=0.01), yerel yineleme olmaması (p<0.00001), uzak metastaz gelişmemesi (p=0.0004)
----------------	--

**İstatistik yöntem**

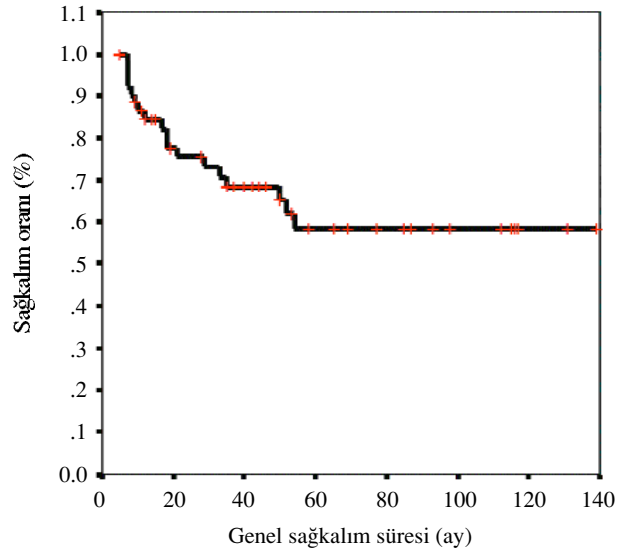
Sağkalımlar tanı anından itibaren ilgili son noktalara dek olan süreler dikkate alınarak Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. Genel sağkalım ile ilgili analiz edilen değişkenler; yaş ( $\leq 50 / > 50$ ), cinsiyet (erkek-kadın), tümör yerleşimi (ekstremitte/ekstremitte dışı), boyut ( $\geq 10$  cm/ $< 10$  cm), histolojik derece (düşük-orta/yüksek), cerrahi tipi (geniş rezeksiyon/geniş eksizyon dışı cerrahi giri-

şim), cerrahi sınır (negatif/negatif dışı sonuç), cerrahinin yapıldığı kurum (DEÜ/DEÜ dışı), radyoterapi total doz ( $< 60$  Gy/ $\geq 60$  Gy), yerel yineleme (var/yok), uzak metastaz gelişmesi (var/yok) ve adjuvan kemoterapi (var/yok)'dir. Prognostik faktörleri bulmak için yapılan tek değişkenli analizde log-rank testi, çok değişkenli analizde ise Cox-regresyon testi uygulandı.

**BULGULAR**

Olguların 12'sinde yerel kontrol sağlanamadı. Hastaların 15'inde sonradan uzak metastaz ortaya çıktı. Beş yıllık genel sağkalım %58 idi (Şekil 1). Analiz sırasında ise hastaların %55'i yaşıyordu ve bunların %86'sı en az iki yıldır izlemde idi. Medyan izlem süresi 37 (5-139) aydır.

Tek değişkenli analizde geniş eksizyon şeklinde cerrahi (p=0.004), <10 cm tümör boyutu (p=0.006), negatif cerrahi sınır (p=0.01), yerel yineleme olmaması (p<0.00001) ve uzak metastaz gelişmemesi (p=0.0004) genel sağkalımı artıran olumlu prognostik faktörler olarak saptandı (Tablo 3). Çok değişkenli analiz yapıldığında ise <10 cm tümör boyutu (p=0.02), adjuvan kemoterapi eklenmesi (p=0.02), yerel kontrolün sağlanması (p=0.001) ve uzak metastaz gelişmemesinin (p=0.001) bağımsız olarak prognozu olumlu etkilediği belirlendi (Tablo 4).

**Şekil 1.** Beş yıllık genel sağkalım.

**Tablo 4**

Çok değişkenli analizde anlamlı olumlu prognostik faktörler

Genel sağkalım	<10 cm tümör boyutu (p=0.02), adjuvan kemoterapi eklenmesi (p=0.02), yerel kontrolün sağlanması (p=0.001), uzak metastaz gelişmemesi (p=0.001)
----------------	---

## TARTIŞMA

Optimal multidisipliner tedaviler (ekstremitte koruyucu cerrahi ve radyoterapi) sonrası yerel yineleme oranları %0-25'dir.<sup>[2-6]</sup> Çalışmamızda da yerel yineleme oranı %23 olup literatürle uyumludur. Beş yıllık uzak metastazsız sağkalım çalışmalarında %58-90 arasında değişmektedir.<sup>[1,12-14]</sup> Bizim çalışmamızda bu oran %65 olup, varolan çalışmalarla uyumludur. Yerel yineleme, sonradan metastaz gelişmesi ve genel sağkalım ilişkisi tartışmalıdır. Bazı yazarlar yerel yinelemenin güçlü bir prognostik belirteç olarak göz önünde tutulmasını savunurken,<sup>[4,15]</sup> diğer yazarlar ise uzak metastaz gelişmesinin yerel yinelemeden bağımsız olduğunu ve yerel hastalığın sağkalım süresini etkilemeksizin kurtarma tedavisi ile tedavi edilebileceğini savunmuşlardır.<sup>[16,17]</sup> Yapılan çalışmalarda hastanın yaşının 60'dan fazla, tümör boyutunun 5 cm'den büyük olması, yüksek dereceli histoloji ve cerrahi sınır pozitifliğinin olumsuz prognostik faktörler olduğu belirtilmektedir.<sup>[7,8,10,11,18]</sup>

Yüksek derece Youssef ve ark.nın<sup>[14]</sup> çalışmalarında genel sağkalımı etkileyen bağımsız prognostik faktörler arasına girememiştir. Öte yandan yüksek derece Popov ve ark.nın<sup>[1]</sup> çalışmasında uzak metastazsız ve genel sağkalımı azaltmıştır. Bizim çalışmamızda ise çok değişkenli analizde yüksek derece genel sağkalımı etkilememiştir. Birçok çalışmada cerrahi sınır pozitifliği yerel yinelemeyi artıran bir risk faktörü olarak bildirilmiştir.<sup>[14,16,19-21]</sup> Pisters ve ark,<sup>[10]</sup> Heslin ve ark.<sup>[11]</sup> ve Youssef ve ark.nın<sup>[14]</sup> çalışmalarında ise cerrahi sınır pozitifliği ile genel sağkalım arasındaki ilişki gösterilmiştir.<sup>[10,11,14]</sup> Bizim çalışmamızda ise Vraa ve ark.nın<sup>[22]</sup> çalışmasında olduğu gibi cerrahi sınır pozitifliği bağımsız bir prognostik faktör olarak

genel sağkalımı etkilememiştir. Bu durum hasta sayısının yetersizliğine bağlı olabilir.

Tümör boyutunun genel sağkalımı etkileyen bağımsız bir parametre olabildiği bildirilmiştir.<sup>[9,19]</sup> Eşik değer olarak 10 cm'nin kabul edildiği bizim çalışmamızda da tümör boyutunun genel sağkalımı olumsuz etkilediği doğrulanmıştır.

Yerel kontrolün artırılmasının mutlaka sağkalım artışı anlamına gelmeyebileceğini gösteren ileriye dönük randomize çalışmalar sözkonusudur.<sup>[23,24]</sup> Ancak çalışmamızda, başka araştırmalarda da<sup>[14,19,25,26]</sup> gösterildiği gibi yerel kontroldeki başarısızlık genel sağkalıma olumsuz etki etmektedir. Yerel yineleme ya yetersiz primer tedavi ya da agresif tümör davranışının göstergesi olabilir. Yerel yineleme uzak metastazın doğrudan nedeni olmayıp risk belirteçidir. Bu nedenle yerel yinelemenin prognoza etkisi tümör biyolojisine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Bu durum, neden tüm çalışmalarda yerel yinelemenin sağkalıma etkisinin gösterilemediğini açıklamaktadır.

Yumuşak doku sarkomlarında ölüm en çok uzak metastaz gelişmesine bağlıdır. Uzak metastaz gelişmesi, Kaytan ve ark.nın<sup>[8]</sup> bildirdikleri çalışmada ölüm riskini yaklaşık 45 kat artırmaktadır. Çalışmamızda, sonradan uzak metastaz ortaya çıkması, genel sağkalımı azaltan bağımsız bir prognostik faktördü.

Yumuşak doku sarkomlarında adjuvan kemoterapinin yararı tartışmalıdır. Peiper ve ark.nın<sup>[13]</sup> çalışmasında adjuvan kemoterapinin genel sağkalıma hiçbir katkısının saptanmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte adjuvan kemoterapinin özellikle yüksek dereceli tümörlerde genel sağkalımı artırdığı da bildirilmiştir.<sup>[27]</sup>

Bireysel verilerin metaanalizinin yapıldığı büyük bir çalışmada, Doksorubisin temelli adjuvan kemoterapinin genel yinelemesiz sağkalımı %10 oranında istatistiksel anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir.<sup>[28]</sup> Genel sağkalımda izlenen %4'lük artış ise istatistiksel anlamlılığa yansımamıştır. Ancak ekstremitte lezyonu olan olguların alt grup analizi yapıldığında genel sağkalımdaki artışın %7'lik, istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaştığı bildirilmiştir.<sup>[28]</sup> Buna paralel olarak yalnız ekstre-

mite lokalizasyonlu, yüksek dereceli yumuşak doku sarkomlarının dahil edildiği iki İtalyan çalışmasında da, birinde yalnız Doksorubisin ile, ikincisinde ise İfosfamid+Epirubisin ile sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı artış sağlandığı bildirilmiştir.<sup>[29,30]</sup> Bizim çalışmamızda da adjuvan kemoterapinin eklenmesi çok değişkenli analizde genel sağkalımda anlamlı düzeyde etkili bulunmuştur. Ancak hasta sayısının az olduğu çalışmamızda bu sonucu temkinli değerlendirmek gereklidir.

## SONUÇ

Çalışmamızda genel sağkalımın yerel (yerel kontrolün varlığı ve tümör büyüklüğü) ve sistemik (adjuvan kemoterapi eklenmesi, tedaviler sonrası uzak metastaz olmaması) faktörlerden etkilendiği bulundu. Ameliyat sonrası RT uygulanmış yumuşak doku sarkomlarında prognostik faktörler konusunda daha kesin sonuçlara ulaşmak için büyük hasta sayılı ileriye dönük çalışmalara gereksinim vardır.

*Bu çalışma RSNA (Radiological Society of North America) Kongresi'nde sözel sunum olarak kabul edilmiştir (28 Kasım-03 Aralık 2004, Chicago, A.B.D.).*

## KAYNAKLAR

1. Popov P, Tukiainen E, Asko-Seljaavaara S, Huuhtanen R, Virolainen M, Virkkunen P, et al. Soft tissue sarcoma of the lower extremity: surgical treatment and outcome. *Eur J Surg Oncol* 2000;26(7):679-85.
2. Ballo MT, Zagars GK, Cormier JN, Hunt KK, Feig BW, Patel SR, et al. Interval between surgery and radiotherapy: effect on local control of soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(5):1461-7.
3. Baldini EH, Goldberg J, Jenner C, Manola JB, Demetri GD, Fletcher CD, et al. Long-term outcomes after function-sparing surgery without radiotherapy for soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3252-9.
4. Lewis JJ, Leung D, Heslin M, Woodruff JM, Brennan MF. Association of local recurrence with subsequent survival in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1997;15(2):646-52.
5. Karakousis CP, Driscoll DL. Treatment and local control of primary extremity soft tissue sarcomas. *J Surg Oncol* 1999;71(3):155-61.
6. Rougraff B. Surgery for local control of soft tissue sar-

7. Khanfir K, Alzieu L, Terrier P, Le Pechoux C, Bonvalot S, Vanel D, et al. Does adjuvant radiation therapy increase loco-regional control after optimal resection of soft-tissue sarcoma of the extremities? *Eur J Cancer* 2003;39(13):1872-80.
8. Kaytan E, Yaman F, Cosar R, Eralp Y, Saip P, Darendeliler E. Prognostic factors in localized soft-tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol* 2003;26(4):411-5.
9. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS. Surgical margins and resection in the management of patients with soft tissue sarcoma using conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 2003;97(10):2544-53.
10. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1996;14(5):1679-89.
11. Heslin MJ, Woodruff J, Brennan MF. Prognostic significance of a positive microscopic margin in high-risk extremity soft tissue sarcoma: implications for management. *J Clin Oncol* 1996;14(2):473-8.
12. Andrews SF, Anderson PR, Eisenberg BL, Hanlon AL, Pollack A. Soft tissue sarcomas treated with post-operative external beam radiotherapy with and without low-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(2):475-80.
13. Peiper M, Zurakowski D, Knoefel WT, Izbicki JR. Malignant fibrous histiocytoma of the extremities and trunk: an institutional review. *Surgery* 2004;135(1):59-66.
14. Youssef E, Fontanesi J, Mott M, Kraut M, Lucas D, Mekhael H, 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(2):514-9.
15. Stotter AT, A'Hern RP, Fisher C, Mott AF, Fallowfield ME, Westbury G. The influence of local recurrence of extremity soft tissue sarcoma on metastasis and survival. *Cancer* 1990;65(5):1119-29.
16. Singer S, Corson JM, Gonin R, Labow B, Eberlein TJ. Prognostic factors predictive of survival and local recurrence for extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg* 1994;219(2):165-73.
17. Ueda T, Yoshikawa H, Mori S, Araki N, Myoui A, Kuratsu S, et al. Influence of local recurrence on the prognosis of soft-tissue sarcomas. *J Bone Joint Surg [Br]* 1997;79(4):553-7.
18. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS, et al. Prognostic factors for patients

- with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 225 patients. *Cancer* 2003;97(10):2530-43.
19. Ramanathan RC, A'Hern R, Fisher C, Thomas JM. Prognostic index for extremity soft tissue sarcomas with isolated local recurrence. *Ann Surg Oncol* 2001;8(4):278-89.
  20. Herbert SH, Corn BW, Solin LJ, Lanciano RM, Schultz DJ, McKenna WG, et al. Limb-preserving treatment for soft tissue sarcomas of the extremities. The significance of surgical margins. *Cancer* 1993;72(4):1230-8.
  21. Trovik CS, Bauer HC, Alvegard TA, Anderson H, Blomqvist C, Berlin O, et al. Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically-treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Eur J Cancer* 2000;36(6):710-6.
  22. Vraa S, Keller J, Nielsen OS, Jurik AG, Jensen OM. Soft-tissue sarcoma of the thigh: surgical margin influences local recurrence but not survival in 152 patients. *Acta Orthop Scand* 2001;72(1):72-7.
  23. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennan M, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982;196(3):305-15.
  24. Brennan MF, Hilaris B, Shiu MH, Lane J, Magill G, Friedrich C, et al. Local recurrence in adult soft-tissue sarcoma. A randomized trial of brachytherapy. *Arch Surg* 1987;122(11):1289-93.
  25. Collin C, Godbold J, Hajdu S, Brennan M. Localized extremity soft tissue sarcoma: an analysis of factors affecting survival. *J Clin Oncol* 1987;5(4):601-12.
  26. Rantakokko V, Ekfors TO. Sarcomas of the soft tissues in the extremities and limb girdles. Analysis of 240 cases diagnosed in Finland in 1960-1969. *Acta Chir Scand* 1979;145(6):384-94.
  27. Coindre JM, Terrier P, Bui NB, Bonichon F, Collin F, Le Doussal V, et al. Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1996;14(3):869-77.
  28. [No authors listed] Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. *Lancet* 1997;350(9092):1647-54.
  29. Gherlinzoni F, Bacci G, Picci P, Capanna R, Calderoni P, Lorenzi EG, et al. A randomized trial for the treatment of high-grade soft-tissue sarcomas of the extremities: preliminary observations. *J Clin Oncol* 1986;4(4):552-8.
  30. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Maintenance of efficacy of adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma of the extremities. Update of a randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:A2108.