

# Manejo de los Sarcomas de Partes Blandas en las Extremidades y Retroperitoneo

Dr. Enrique Márquez\*  
Dr. Benjamín Calvo\*  
Dr. Murray Brennan\*

Márquez, Enrique, Calvo B., Brennan M. Manejo de los sarcomas de partes blandas en las extremidades y retroperitoneo. Centro Médico, 1993; 39:5-12.

## RESUMEN

Los sarcomas de partes blandas continúan siendo tumores de difícil manejo. Grandes avances se han hecho combinando modalidades de tratamiento logrando disminuir el número de amputaciones para lesiones localizadas en las extremidades dentro de una terapia conservadora y funcional, pero sin embargo el pronóstico continúa siendo sombrío.

Múltiples protocolos de estudio están siendo realizados, tales como: resecciones amplias combinadas con diferentes formas de radioterapia o quimioterapia, con el objeto de encontrar el camino para reducir el número de recurrencias locales, metástasis y tratar de prolongar la sobrevivencia de los pacientes.

A pesar de los tremendos esfuerzos realizados en la búsqueda de los mejores resultados, mucho queda por hacer para poder entender el comportamiento y la biología de los sarcomas de partes blandas. Se expone la experiencia del Memorial Gloran Kettering Hospital de la ciudad de New York.

## ABSTRACT

An ample study is made on soft tissue sarcomas, with analysis of different approaches and protocols used the experience of the surgical department of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York is shown, with the results obtained.

## PALABRAS CLAVES

Sarcomas; Partes Blandas; Braquiterapia; Radioterapia; Quimioterapia.

## INTRODUCCION

Los sarcomas de partes blandas comprenden una variada gama de tumores infrecuentes que se desarrollan en su mayoría derivados del mesodermo, agrupados y clasificados en base a sus características clínico-patológicas.<sup>1,2</sup> Entusiastas estudios clínicos continúan realizándose día a día tratando de evaluar y determinar una terapia eficaz en el manejo de los sarcomas.

## INCIDENCIA

Para el año de 1990, 5.600 casos de sarcomas fueron diagnosticados en U.S.A. y 2.800 muertes fueron reportadas por la misma causa.<sup>3</sup> Los sarcomas de partes blandas representan el 0,7% de todos los carcinomas en los adultos y el 6,5% de los tumores malignos en la infancia.<sup>4</sup>

Durante el período comprendido entre julio de 1982 y mayo de 1992, 1.957 casos fueron admitidos al Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). Aproximadamente el 38% de estos tumores se localizaron en los miembros inferiores, 14% en los superiores, 14% retro-intraabdominales, 13% viscerales, 9% tronco, 5% tórax, 5% cabeza y cuello, 2% genitourinario (Figura 1).

## ETIOLOGIA

Muy poco se conoce de los factores etiológicos de los sarcomas. Han sido asociados con enfermedades de carácter genético tales como el síndrome de Fraumeni. Del 2% al 3% de los pacientes con Von Kecklinghausen desarrollan sarcomas.<sup>5,6</sup> Por otra parte aquellos pacientes que recibieron tratamiento en la infancia para el retinoblastoma, tienen mayor riesgo de padecer de sarcomas de partes blandas en la edad adulta.<sup>7</sup>

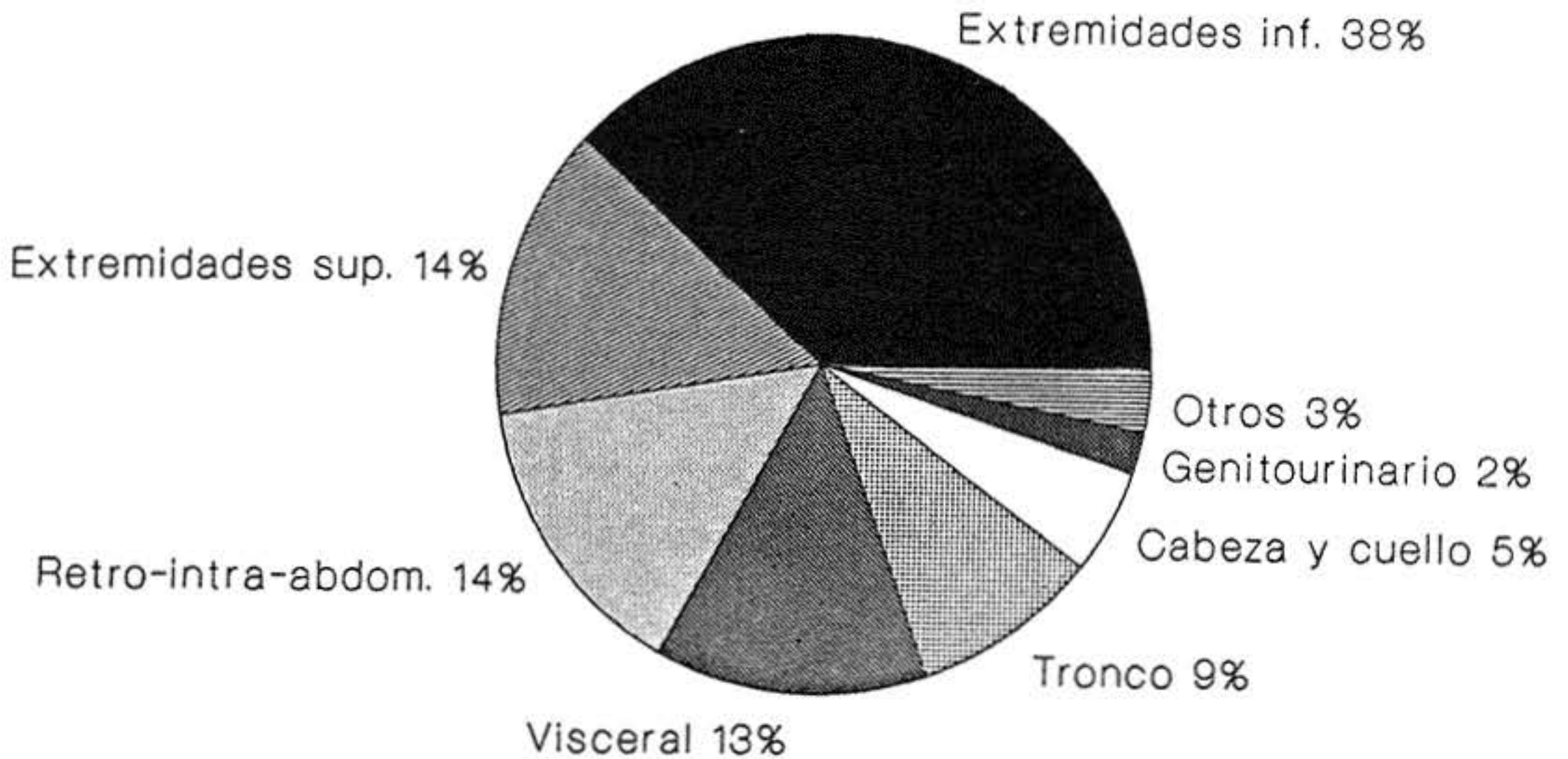
La exposición a radiación, carcinógenos químicos,<sup>8,10</sup> linfedema<sup>11</sup> y trauma, han sido agentes implicados en la etiología de los sarcomas, pero hasta ahora no ha habido una clara definición estadística (Tabla 1).

Estudios a nivel cromosómico demostraron que la traslocación 12-p16 es asociada con el liposarcoma mixoide, x-18 con el sarcoma sinovial y 2-13 con el rhabdomyosarcoma alveolar.<sup>12,14</sup>

(\*) Departamento de Cirugía, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. New York, New York. 10021.

Reimpresiones: Dr. Enrique Márquez. Departamento de Cirugía. Centro Médico de Caracas. Caracas - Venezuela.

**FIGURA 1**  
Sarcomas de Partes Blandas.  
MSKCC julio 1982 - mayo 1992



### TIPOS HISTOLOGICOS

Los tipos histológicos varían con la ubicación anatómica del tumor: en las extremidades, los más frecuentes son el liposarcoma (23%) y el fibrohistiocitoma maligno (18%). El liposarcoma y el leiomioma son los usualmente vistos en el retroperitoneo. El leiomioma es el más frecuente en el tracto genitourinario, así como en las vísceras.<sup>15</sup>

Es sumamente importante enfatizar que el subtipo histológico y grado de diferenciación ayudan a establecer el riesgo de recurrencia local, así como el de metástasis a distancia.<sup>16</sup> Los sarcomas bien diferenciados tienden principalmente a dar recurrencias locales, los pobremente diferenciados metástasis a distancia.

El sistema utilizado en el MSKCC agrupa las lesiones en alto y bajo grado de malignidad, clasificación hecha en base a la diferenciación, celularidad, cantidad de estroma, vascularidad, necrosis y el número de mitosis (Tabla 2).<sup>17</sup> Las lesiones de bajo grado de malignidad tienen hasta 25% de probabilidades para dar metástasis, mientras que las de alto grado tienen entre el 50% y 85%.<sup>18</sup>

Esta clasificación simplificada nos ayuda a analizar los datos uniformemente y predecir el valor potencial del tumor a dar recurrencias locales y/o metástasis a distancia.

**TABLA 1**  
Etiología de los sarcomas de partes blandas

Predisposición Genética
Neurofibromatosis
Síndromes de Sarcomas Mixtos
Radiación
Linfedema
Congénito
Post-radiación
Quirúrgico
Parasitario
Trauma
Químico
2, 3, 7, 8 (T.C.D.D.)
Asbestos
Cloruro de Polivinyl
Hemocromatosis

## ESTADIO

El sistema propuesto por la American Joint Committee For Cancer (AJCC) está basado en cuatro variables: grado histológico, tamaño del tumor, presencia de ganglios linfáticos positivos y metástasis a distancia (Tabla 3). En general tumores menores o iguales a 5 cm, independientemente del grado de malignidad están asociados con mejor pronóstico.<sup>19</sup> Una alternativa a éste sistema de estudio es utilizada en MSKCC y reconoce la importancia de la profundidad con respecto a la aponeurosis muscular, tamaño de la lesión y solo alto y bajo grado de malignidad (Tabla 4). Con este sistema nosotros encontramos que lesiones pequeñas y superficiales tienen un excelente pronóstico, con >90% sobrevivida a los cinco años.<sup>20</sup>

## DIAGNOSTICO

Para un buen manejo posterior de los sarcomas de partes blandas, se requiere una precisa evaluación preoperatoria. La mayoría de los pacientes presentan una masa asintomática y consultan tardíamente.<sup>21</sup> Los sarcomas localizados en las extremidades, cuando envuelven estructuras vasculares comunmente son dolorosos y los retroperitoneales raramente causan síntomas precoces.<sup>22,23</sup> Un meticuloso examen físico con el fin de evaluar: localización, tamaño, profundidad del tumor y proximidad a estructuras vecinas debe ser realizado, así como una exhaustiva revisión de los ganglios linfáticos. Aún cuando en los adultos la linfadenopatía metastásica en los sarcomas es rara, puede ocurrir en un 3% de los pacientes. Los tipos histológicos frecuentemente asociados son: el angiosarcoma, rhabdomyosarcoma embrional y sarcoma sinovial epitelioides.<sup>24,25</sup>

La determinación histológica es el paso siguiente en el diagnóstico y el método de obtener la biopsia es crucial. La muestra tomada por aspiración con aguja fina, raramente permite clasificar los subtipos histológicos debido a lo escaso del material, por lo que no es utilizada. La biopsia con aguja Tru-cut es altamente sensible para el diagnóstico de los sarcomas, pero no permite determinar el grado de malignidad.<sup>26</sup> Para lesiones superficiales, menores de 5 cm, el procedimiento de elección es la biopsia excisional. Cuando no se cumplan estos requisitos, debe realizarse un biopsia incisional, orientada a lo largo del eje mayor en un plano longitudinal.<sup>27</sup> El tejido debe enviarse para estudios de inmunohistoquímica y microscopía electrónica.

En las lesiones retroperitoneales los estudios basados en Tomografía Axial Computarizada (TAC) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN) guían la conducta quirúrgica posterior.

El TAC provee importante información acerca del tamaño, extensión ósea del tumor, así como también de estructuras adyacentes envueltas. Recientes estudios demostraron que la RMN tiene excelente definición de las estructuras vasculares y grupos musculares, eliminando el uso rutinario de la arteriografía en el estudio de los sarcomas de partes blandas. En MSKCC se consideran ambos estudios complementarios, pero la RMN es el procedimiento de elección en el estadio de los pacientes con sarcomas en las extremidades.<sup>28,30</sup>

**TABLA 2**  
Características histológicas de los sarcomas\*

Bajo grado	Alto grado
Bien diferenciado	Mal diferenciado
Hipocelularidad	Hiper celularidad
Abundante estroma	Escaso estroma
Necrosis ++	Necrosis ++++
< 5 mitosis	> 5 mitosis

\*De Hajdu et al. 1988.

**TABLA 3**  
Clasificación TNM en los Sarcomas de Partes Blandas\*

T: Tumor primario  
 T1 < 5cm en el mayor diámetro  
 T2 > 5 cm en el mayor diámetro

G: Grado de diferenciación  
 G1 bien diferenciado  
 G2 moderadamente diferenciado  
 G3 pobremente diferenciado

N: Ganglios linfáticos  
 N0 ganglios negativos  
 N1 ganglios positivos

M: Metástasis a distancia  
 M0 metástasis negativas  
 M1 metástasis positivas

\* Modificada de Beahrs OH, Henson De, Hutter RVP, et al: Manual para Estadios del Cancer, ed 3. Philadelphia, JB Lippincott, Co, 1988, p 128.

**TABLA 4**  
Factores pronósticos en los sarcomas

	Pronóstico Favorable	Pronóstico Desfavorable
Tamaño:	Pequeño	Grande
Penetración:	Superficial	Profundo
Grado Hist:	Bajo	Alto

**Correlación entre signos Pronósticos y Estadio**

Signos	Estadio
3 signos favorables	0
2 signos favorables y desfavorable	I
1 signos favorable y 2 desfavorables	II
3 signos desfavorables	III
Metástasis	IV

MSKCC. Sistema de estadio para 1992.

## FACTORES PRONOSTICOS

Un análisis retrospectivo de 423 pacientes fue realizado en nuestro hospital desde 1968 hasta 1978. Un conjunto de variables fueron determinadas como factores que permiten clasificar a los pacientes como de bajo, intermedio, o alto riesgo, para recurrir localmente o dar metástasis a distancia. Permitiendo definir con mayor exactitud la terapéutica adjuvante en el tratamiento de los sarcomas de partes blandas (Tabla 5).<sup>31,32</sup>

## TRATAMIENTO

### Cirugía

La cirugía es la principal modalidad de tratamiento en los sarcomas de partes blandas. La meta en el presente, es lograr por lo menos un margen de 2 cm de tejido normal en todos los alrededores del tumor. Frecuentemente estructuras neurovasculares u óseas son factores limitantes de la excisión.<sup>33,34</sup> Verdadera invasión a dichas estructuras representa un signo de mal pronóstico; cuando este sea el único factor limitante de la excisión local, el reemplazo debe ser hecho manteniendo siempre la función de la extremidad.<sup>35</sup>

Mientras la amputación fue ampliamente utilizada con el fin de obtener márgenes claros, actualmente la tendencia es la de hacer operaciones funcionales. Estudios demostraron que no hay diferencias en la sobrevida de los pacientes tratados con cirugía conservadora de los miembros, comparados con aquellos sometidos a amputaciones.<sup>36,37</sup> Actualmente la incidencia de amputaciones se ha reducido a menos del 5% (Fig. 2).

En el análisis de 1.502 casos, nosotros demostramos que la cirugía es la única modalidad de tratamiento para los pacientes con lesiones menores o iguales a 5 cm, localizadas en las extremidades. La sobrevida, independientemente del grado de malignidad fue 94% a los cinco años.<sup>20</sup> En este grupo de pacientes la tasa de recurrencia fue de 23%. Las lesiones de alto grado de malignidad tuvieron una incidencia de metástasis del 7%. La radioterapia y/o quimioterapia no demostraron tener impacto en las recurrencias, así como tampoco en la sobrevida.

En los tumores mayores de 5 cm, de bajo grado de malignidad, la cirugía parece ser la única alternativa hasta el momento. Resultados preliminares sugieren que la braquiterapia postoperatoria no hace ninguna diferencia en el control local de la enfermedad.<sup>15,38</sup> Aunque otros estudios sugieren que aplicando radiación externa se puede lograr mejor control de las recurrencias locales.

Las lesiones mayores de 5 cm, de alto grado de malignidad deben ser tratadas con excisión quirúrgica más alguna modalidad de radioterapia, bien sea externa o braquiterapia ya que se logra un mejor control local de la enfermedad.<sup>38</sup>

Los pacientes con sarcomas mayores de 10 cm, de alto grado de malignidad, tienen una sobrevida menor del 20% a los cinco años. Múltiples pruebas están en proceso, tales como quimioterapia y/o radioterapia preoperatoria,<sup>39</sup> ó postoperatoria.<sup>36,40</sup> Estudios no randomizados sugieren que la radioterapia preoperatoria es efectiva para reducir el tamaño del tumor.<sup>41</sup> Ninguna conducta defi-

**TABLA 5**

### Factores pronósticos de recurrencia local por análisis de múltiples variantes

- Edad > 53 años
- Presentación con enfermedad recurrente
- Tumores de alto grado
- Histopatología de:
  - Rabdomiosarcoma embrional
  - Angiosarcoma
  - Tumor de nervio periférico maligno
- Cirugía conservadora del miembro
- Márgenes inadecuados

### Factores pronósticos de disminución de la sobrevida por análisis de múltiples variantes

- Edad > 53 años
- Tumores de alto grado
- Masa muy dolorosa
- Sitio proximal
- Tamaño > 10 cm
- Nódulos regionales positivos
- Amputación
- Márgenes inadecuados

Modificada de: Collin, Friedrich, and Godbold et al. 31,32

nitiva ha sido presentada hasta el momento para establecer una terapia eficaz en el manejo de éste grupo de pacientes.<sup>19,38,42</sup>

Hoy en día la amputación queda reservada solo para aquellos pacientes en los cuales el control local no pueda alcanzarse manteniendo un miembro útil y funcional. El pronóstico de los pacientes es determinado por la enfermedad sistémica y la amputación solo tiene efecto local, sin repercusión en la sobrevida.<sup>43</sup>

Las metástasis ganglionares en los sarcomas de partes blandas son encontradas en solo el 2,6% de los pacientes. La linfadenectomía radical es hecha en los pacientes con metástasis clínicas y nuestros datos sugieren que puede prolongar la sobrevida.<sup>23</sup>

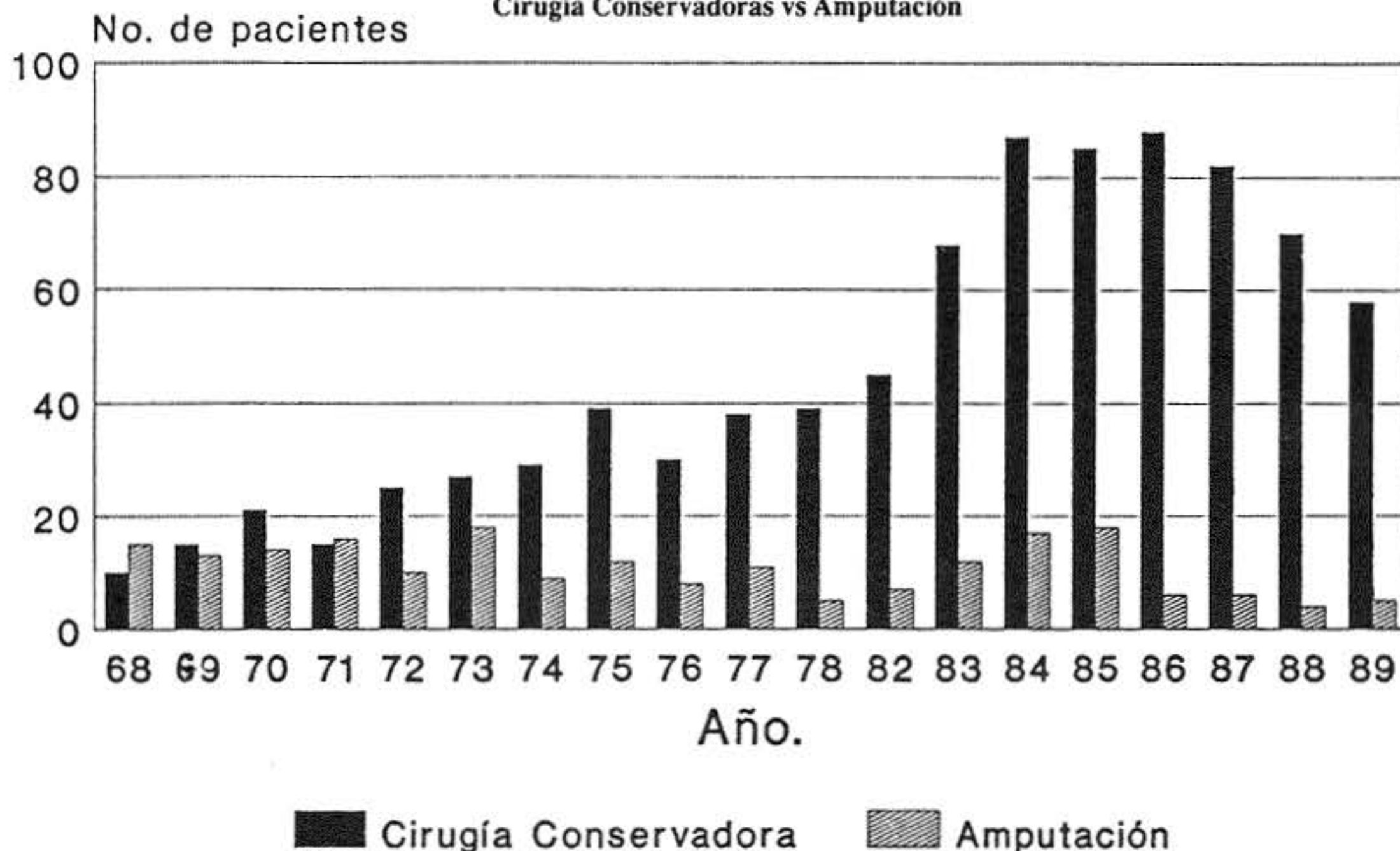
### Radioterapia

La radioterapia ha sido ampliamente estudiada en el tratamiento de los sarcomas de partes blandas, múltiples trabajos han demostrado que con altas dosis de radiación se puede controlar focos microscópicos residuales.<sup>44,45</sup>

La braquiterapia es ampliamente utilizada en el MSKCC como una alternativa a la radioterapia externa.<sup>38,46</sup> El método consiste en la aplicación de Iridium 192 a partir del 5to. día postoperatorio a través de catéteres percutáneos colocados en el momento de la intervención. Estos son removidos entre el 4to. ó 5to. día posteriores al implante y equivalen a 60 G.Y. de radioterapia externa.<sup>47</sup>

Nuestros datos demostraron que la braquiterapia disminuye

**FIGURA 2**  
Sarcomas de Partes Blandas.  
Cirugía Conservadoras vs Amputación



**TABLA 6**

Pruebas randomizadas de la influencia de la braquiterapia en las recurrencias locales y a distancia (metástasis)\*

	n	Solo Local.	Todas Dist.	Solo Dist.	Todas
<b>Alto Grado</b>					
BRT	45	4%	4%	22%	22%
NO BRT.	52	21%	27%	11%	17%
P=		0.04	0.007	NS	NS
<b>Bajo Grado</b>					
BRT.	11	27%	27%	-	-
No. BRT.	19	26%	26%	-	-

\*Datos del MSKCC, julio 1982 a julio 1987. Seguimiento hasta 1/7/1989. BRT=braquiterapia. NS=no significativo.

significativamente las recurrencias locales en los pacientes con sarcomas de alto grado de malignidad, maores de 5 cm. En los tumores menores de 5 cm ya sean de bajo, o alto grado no hace ninguna diferencia. Por otra parte en ningún caso tuvo impacto en la sobrevida de los pacientes (Tabla 6).<sup>48</sup>

Las complicaciones de la braquiterapia son inherentes a la cicatrización de la herida operatoria la cual se ve frecuentemente retardada, pero se pueden reducir siguiendo la técnica descrita, ya reportada en los trabajos de Ormsby y colaboradores.<sup>47</sup>

**Quimioterapia**

La quimioterapia adjuvante ha alterado el pronóstico de los pacientes con osteosarcomas y rabdomiosarcomas infantiles. Estos tumores han mostrado mejor respuesta a los agentes citotóxicos, que la mayoría de los sarcomas de partes blandas en los adultos.

El uso de la quimioterapia en el tratamiento de los pacientes con sarcomas de partes blandas permanece controversial. Adriamicina es el denominador común de todas las combinaciones de drogas. Por varios años se utilizó la adriamicina como la única droga realmente efectiva para el tratamiento de los pacientes con enfermedad metastásica y la rata de respuesta fue entre 15-35%.<sup>49</sup> Trabajos realizados en MSKCC mostraron que su administración en infusión reduce la toxicidad cuando se compara con administración en bolus.<sup>50</sup>

La prueba original realizada por el Instituto Nacional de Cáncer en Washington, combinó adriamicina, citoxán y metrotexáto para el tratamiento de sarcomas de alto grado localizados en las extremidades. Este estudio demostró beneficios en el período libre de enfermedad, así como en la sobrevida de los pacientes.<sup>4</sup> Gherlinzoni utilizando adriamicina, reportó excelente respuesta en el período libre de enfermedad y sobrevida de pacientes con lesiones de alto grado, localizadas en las extremidades.<sup>39</sup>

El uso de ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y dacarbazina (CYVADIC), demostró tener beneficios para el control local de las lesiones, pero no en la sobrevida de los pacientes con sarcomas de alto grado.<sup>51</sup>

Elias y colaboradores, utilizaron un esquema combinando: metotrexato, ifosfamida y dacarbazina (DTIC) y otro con adriamicina (MAID). Para pacientes con sarcomas irresecables, ellos han reportado una tasa de respuesta del 48%.<sup>52</sup>

En un intento por mejorar la resecabilidad de las lesiones mayores de 10 cm. de alto grado de malignidad, en MSKCC aplicamos a los pacientes quimioterapia preoperatoria, por dos ciclos consecutivos con: citoxán, adriamicina y dacarbazina. Respuestas en disminución del tamaño han sido apreciadas, pero no es una consecuencia constante.

Estudios multiinstitucionales deben continuar con el fin de lograr definir la terapia adyuvante en el tratamiento de los sarcomas de partes blandas.

## RECURRENCIAS Y METASTASIS

Las recurrencias locales son un problema mayor en el manejo de los sarcomas. Potter y Asociados, demostraron que el riesgo de márgenes claros.<sup>53</sup> Las recurrencias de los sarcomas, particularmente los de bajo grado de malignidad son resecables múltiples veces y la sobrevida del paciente es determinada por su estado inicial.<sup>32</sup> Multimodalidades y quimioterapia son alternativas aplicables, que en algunos casos logran una excelente respuesta.<sup>54</sup>

El pulmón es el órgano más común de metástasis en los pacientes con sarcomas de partes blandas. Estudios han reportado que el 70% de las metástasis provienen de lesiones de alto grado de malignidad, localizadas en los miembros inferiores y el 30% restante de tumores de bajo grado.<sup>55,56</sup> Resecciones agresivas de las lesiones pulmonares han sido asociadas con aumento en la sobrevida.<sup>57,58</sup>

En M.S.K.C.C. desde 1983 hasta 1990, 760 pacientes presentaron sarcomas localizados en las extremidades, 149 de estos tuvieron metástasis pulmonares. Los tipos histológicos más frecuentes fueron: liposarcoma, fibrohistiocitoma y sarcoma sinovial. Los clasificados como alto grado de malignidad constituyeron el 91% y el 9% restante los de bajo grado. El 53% de las metástasis fueron resecables, logrando 17% de sobrevida a los trece años. Pacientes con metástasis irresecables, deben ser tratados con una combinación de radioterapia y quimioterapia para lograr la mejor paliación.

## SARCOMAS RETROPERITONEALES

En M.S.K.C.C. entre los años 1982 hasta 1992, 274 pacientes con sarcomas retroperitoneales fueron operados.<sup>15,59</sup> Su localización anatómica, así como la invasión a estructuras vecinas, los convierten en tumores de difícil manejo que continúan siendo un desafío para el cirujano. Debido a que los síntomas aparecen cuando el tumor alcanza gran tamaño, o invade estructuras cercanas, son diagnosticados tardíamente. El diagnóstico se realiza comúnmente mediante el TAC y RMN, ya que las dos técnicas se complementan y dan una completa evaluación preoperatoria.<sup>60</sup>

El tipo histológico más frecuentemente encontrado en los sarcomas retroperitoneales es el liposarcoma, seguido por el leiomiomasarcoma y fibrosarcoma respectivamente. Los de alto grado de malignidad tienden a recurrir en un 90% dentro de los dos años siguientes a la cirugía.<sup>61</sup> Los factores más relevantes en determinar la sobrevida de los pacientes con sarcomas retroperitoneales son: la resección completa y una vez más al grado histológico. Aquellos pacientes con tumores de alto grado de malignidad aún resecados completamente, eventualmente mueren de la enfermedad.<sup>62,63</sup> Resecciones parciales no producen ningún cambio en la sobrevida y deben ser hechas solo con fines paliativos de la sintomatología.<sup>62</sup> Cuando órganos adyacentes están envueltos por el tumor, deben ser resecados. Los más frecuentes son: el riñón y suprarrenales (46%), colon (24%) y páncreas (15%). Generalmente la invasión a importantes estructuras vasculares, extensa sarcomatosis abdominal, o metástasis hepáticas constituyen criterios de irresecabilidad.

Hoy en día la aplicación de radioterapia posterior a una completa resección quirúrgica, no es considerada como una práctica estándar. La braquiterapia y radioterapia intraoperatoria constituyen técnicas que continúan siendo investigadas, en un intento de dar mayor dosis al lecho tumoral que usualmente no es alcanzado por la radioterapia externa y a su vez disminuir los efectos colaterales a otras estructuras sensibles.<sup>43,64</sup> La radioterapia adyuvante no ha demostrado tener beneficios en lo que respecta al período libre de enfermedad o sobrevida.<sup>61</sup>

El uso rutinario de la Quimioterapia en el tratamiento de los sarcomas retroperitoneales continúa en estudio y hasta ahora no está bien dilucidado. En algunos casos la adriamicina parece inducir una respuesta favorable y por otra parte las combinaciones de drogas no han mostrado ningún beneficio sino aumentar la morbilidad.<sup>64,65</sup> La quimioterapia neoadyuvante está siendo estudiada en nuestra institución para el tratamiento de los pacientes con sarcomas de alto grado de malignidad. Hasta el momento no parece tener ningún efecto en la sobrevida, mientras que como terapia adyuvante disminuye el riesgo de recurrencia local.<sup>48,62</sup>

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Dra. María de Márquez toda su crítica constructiva y a la Lic. Maurice por la recolección de los datos.

## REFERENCIAS

1. Neff JR. Approaches to specific neoplasms: Bone and soft tissue sarcoma. In: Moossa AR, Stephen CS, Robson MC (eds): *Comprehensive Textbook of Oncology*, 2nd edition. Baltimore; Williams and Wilkins, pp. 1165-1187; 1991.
2. Chang AE, Rosenberg SA, Glatstein EJ, Antman KH. Sarcoma of soft tissue. In: Devita V, Hellman S, Rosenberg SA (eds): Philadelphia; JB Lippincott, pp. 1345-1398; 1989
3. Silverberg E, Boring C, Squires T. *Cancer Statistics*. Ca 40:7-24; 1990
4. American Cancer Society. *Cancer facts and figures*, 1986.
5. Sorensen SA, Munihill JJ, Nielsen A. Long-term follow-up of Von Recklinghausen's neurofibromatosis. *New Engl J Med*; 314:1010-1015; 1986.
6. Heard G. Malignant Disease in Von Recklinghausen's Neurofibromatosis. *Proc Royal Soc Med* 56:502-503; 1963.
7. Abramson DH, Ellsworth RM, Kitchin FD, et al. Second nonocular tumors in retinoblastoma survivors: Are they radiation-induced? *Ophthalmology*, 91:1351-1355; 1984.
8. Hardell L, Sadstrom A. Case-Control study: Soft tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acids or chlorophenols. *Br J Cancer*, 39:711-717; 1979.
9. Eriksson M, Hardell L, Berg NO, et al. Soft tissue sarcomas and exposure to chemical substances: A case-referent study. *Br J Internal Med*, 38:27-33; 1981.
10. Kin K, Tidrick RT, Skeel RT, et al. Fibrosarcoma of the chest wall following mastectomy and radiation therapy for mammary carcinoma. *Breast Dis Breast*, 6:26-30; 1980.
11. McClay EF. Epidemiology of bone and soft tissue sarcomas. *Semin Oncol*, 16:264-272; 1989.
12. Kopald K, Uchida T, Kallalos S, et al. Identification of alterations in genomic DNA of sarcomas of soft tissue and bone using "DNA finger print" analysis. *Proc Am Assoc Cancer Res*, 31:307; 1990.
13. Dal Cin P, Sandberg AA. Chromosome changes in soft tissue tumors: Benign and malignant. *Cancer Invest* 7:63-76; 1989.
14. Perosid PM, Brooks JJ. Expression of growth factors and growth factor receptors in soft tissue tumors: Implications for the autocrine hypothesis. *Lab Invest*, 60:245-253; 1989.
15. Brennan MF. Sir Francis Gordon Bell Memorial Lecture: The management of soft tissue sarcoma. *Aust NZ J Surg*, 60:419-428; 1990.
16. Chang HR, Hajdu SI, Collin C, et al. The prognostic value of histologic subtypes in primary extremity liposarcoma. *Cancer*, 64:1514-1520; 1989.
17. Hajdu SI. *Differential Diagnosis of Soft Tissue and Bone Tumors*. Philadelphia; Lea and Febiger, 1985.
18. Brennan MF. The Najarian JS, Delaney JP (eds): *Progress in Cancer Surgery*. Chicago; Mosby Year Book, pp. 164-173; 1991.
19. Sondak VK, Economou JS, Eilber FR. Soft tissue sarcomas of the extremity and retroperitoneum: Advances in management. *Adv Surg*, 24:333-359; 1991.
20. Geer RJ, Woodruff J, Casper E, Brennan MF. Management of adult primary small (5 cm or less) soft tissue sarcoma of the extremity. *Arch Surg* (in press).
21. Collin C, Friedrich C, Godbold J, et al. Prognostic factors for local recurrence and surgical in patients with localized extremity soft tissue sarcoma. *Semin Surg Oncol*, 4:30-37; 1988.
22. Pinson WX, Remine SG, Fletcher WS, et al. Long-term results with primary retroperitoneal tumors. *Arch Surg*, 124:1168-1173; 1989.
23. Dalton RR, Donohue JH, Mucha PJ Jr, et al. Management of retroperitoneal sarcomas. *Surgery*, 106:725-733; 1989.
24. Weingrad DW, Rosenberg SA. Early Lymphatic spread of osteogenic and soft tissue sarcoma. *Surgery*, 84:231-240; 1978.
25. Fong Y, coit DG, Woodruff JM, Brennan MF. Lymph node metastasis from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Ann Surg* (in press).
26. Kissin MW, Fischer C, Carter RL, et al. Value of tru-cut biopsy in the diagnosis of soft tissue sarcomas. *Br. J Surg*, 73:742-744; 1986.
27. Guiliano AE, Eilber FR. The rationale for planned reoperation after unplanned total excision of soft-tissue sarcoma. *J Clin Oncol*, 3:1344-1348; 1985.
28. Chang AE, Matory YL, Dwyer AJ, et al. Magnetic resonance imaging versus computed tomography in evaluation of soft tissue tumors of the extremities. *Ann Surg*, 205:340-348; 1987.
29. Bland KI, McCoy DM, Kinard RE, et al. Application of magnetic resonance imaging and computerized tomography as an adjunct to the surgical management of soft tissue sarcomas. *Ann Surg*, 205:473-481; 1987.
30. Demas BE, Heelan RT, Lane J, et al. Soft tissue sarcomas of the extremities: Comparison of MR and CT in determining the extent of disease. *AJR*, 150:615-619; 1988.
31. Collin C, Hajdu SI, Godbold J, et al. Localized, operable soft tissue sarcoma of the upper extremity: Presentation, management and factors affecting local recurrence in 108 patients. *Ann Surg*, 205:331-339; 1987.
32. Collin C, Godbold J, Hajdu SI, Brennan MF. Localized extremity soft tissue sarcoma: An analysis of factors affecting survival. *J Clin Oncol*, 5:601-612; 1987.
33. Gerner Re, Moore Ge, Pickren JW. Soft tissue sarcomas. *Ann Surg*, 181:803-808; 1975.
34. Abbas JH, Holyoke ED, Moore Ge, et al. The surgical treatment and outcome of soft tissue sarcoma. *Br J Surg*, 78:912-916; 1981.
35. Stotter A, Fallowfield M, Mott A, et al. Role of compartmental resection for soft tissue sarcoma of the limb and limb girdle. *Br. J Surg*, 77:79-83; 1990.
36. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. The treatment of soft tissue sarcomas of the extremities: Prospective randomized therapy compared with amputation and the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg*, 196:305-315; 1982.
37. Williard WC, Hajdu SI, Casper ES, Brennan MF. Comparison of amputation with limb sparing operations for adult soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg*, 215:269-275; 1992.
38. Brennan MF, Hilaris B, Shiu MH, et al. Local recurrence in adult soft tissue sarcoma: Randomized trial of brachytherapy. *Arch Surg*, 122:1289-1293; 1987.
39. Gherlinzoni F, Bacci G, Picci P, et al. A randomized trial for the treatment of high grade soft tissue sarcomas of the extremities: Preliminary observations. *J Clin Oncol*, 4:552-558; 1986.
40. Chang AE, Kinsella T, Glatstein E, et al. Adjuvant chemotherapy for patients with high grade soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol*, 6:1941-1500; 1988.
41. Tepper JE, Suit HD. Radiation therapy of soft tissue sarcomas. *Cancer*, 55:2273-2277; 1985.
42. Suit HD, Mankin HJ, Wood WI, et al. Treatment of the patient with stage MO soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*, 6:854-862; 1988.
43. Zelefsky MJ, Nori D, Shiu MH, et al. Limb Salvage in soft tissue sarcomas involving neurovascular structures using combined surgical resection and brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 19:913-918; 1990.
44. Lindberg RD. Role of radiotherapy. In: Baker LH (ed). *Soft Tissue Sarcomas*. Boston; Martinus Nijhoff, 1983.
45. Suit HD, Proppe KH, Mankin HJ, et al. Preoperative radiation

therapy for sarcoma of soft tissue. *Cancer*, 47:2269-2274; 1981.

46. Shiu MH, Hilaris B, Brennan MF. Brachytherapy and limb sparing resection in the management of soft tissue sarcoma. In: Ryan JR, Baker LO (eds). *Recent concepts in sarcoma treatment*. London: Kluwer Academic, pp. 104-1114; 1988.

47. Ormsby MV, Hilaris Bs, Nori D, et al. Wound complications of adjuvant radiation therapy in patients with soft tissue sarcomas. *Ann Surg*, 210:93-99; 1989.

48. Brennan MF, Casper ES, Harrison LB, et al. The role of multimodality therapy in soft tissue sarcoma. *Ann Surg*, 214:328-338; 1991.

49. Elias Ad, Antman KH. Adjuvant chemotherapy for soft tissue sarcoma: A critical appraisal. *Semin Surg Oncol*, 4:59-65; 1988.

50. Brennan MF, Friedrich C, Almadrones L, et al. Prospective randomized trial examining the cardiac toxicity of adjuvant doxorubicin in high grade extremity sarcomas. In: *Adjuvant Therapy of Cancer V*, Orlando FL, Grune & Stratton, 1987.

51. Bramwell V, Rouesse J, Steward W, et al. Reduced rate of local recurrence following CYVADIC chemotherapy in localized soft tissue sarcoma: An EORTC randomized trial. *ASCD Abstr* 1243.

52. Elias A, Ryan L, Sulkes A, et al. Response to mesna, doxorubicin, infosfamide, and dacarbazine in 108 patients with metastatic or unresectable sarcoma and no prior chemotherapy. *Y Clin Oncol*, 7:1208-1216; 1989.

53. Potter DA, Glenn J, Kinsella T, et al. Patterns of recurrence in patients with high grade soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*, 3:353-366; 1985.

54. Giuliano AE, Eilber FR, Morton DL. The management of locally recurrent soft tissue sarcoma. *Ann Surg*, 196:87-91; 1982.

55. Huth J, Eilber FR. Patterns of metastatic spread and strategies for

treatment. *Semin Surg Oncol*, 4:20-26; 1988.

56. Posner MC, Brennan MF. Soft tissue sarcomas. In: Holleb AI, Fink DJ, Murphy GP (eds). *Textbook of Clinical Oncology*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; pp. 359-379; 1991.

57. Putnam JB, Jr, Roth JA, Wesley MN, et al. Analysis of prognostic factors in patients undergoing resection of pulmonary metastases from soft tissue sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 87:260-268; 1984.

58. McCormick PM, Martini N. Changing role of surgery for pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg*, 28:139-145; 1979.

59. Concon KC, Brennan MF. Soft tissue sarcoma. In: Holleb AI, Fink DJ, Murphy GP (eds). *Textbook of Clinical Oncology*. Atlanta, GA: American Cancer Society; (in press).

60. Daly, PF, Cohen JS. Magnetic resonance spectroscopy of tumors and potential in vivo clinical applications. A review. *Cancer Res*, 49:770-779; 1989.

61. Jaques DP, coit DG, Hajdu SI, Brennan MF. Management of primary and recurrent soft tissue sarcoma of the retroperitoneum. *Ann Surg*; 212:51-59; 1990.

62. Bevilacqua RG, Rogatko A, Hajdy SI, Brennan MF. Pronostic factors in primary retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Arch Surg*, 126:328-334; 1991.

63. Alvarenga JC, Ball ABS, Fischer C, et al. Limitations of surgery in the treatment of retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg*, 78:912-916; 1991.

64. Brennan MF. The diagnosis and treatment of retroperitoneal sarcomas. In: Najarian JS, Delaney JP (eds): *Progress in Cancer Surgery*. Chicago; masby Year Book, pp. 133-142; 1991.

65. Glenn J, Sindelar WF, Kinsella T, et al. Results of multimodality therapy of resectable soft tissue sarcomas of the retroperitoneum. *Surgery*, 97:326-335; 1985.