

## Sarcoamele de părți moi - probleme de diagnostic și tratament

C. Meșină<sup>1</sup>, I. Vasile<sup>1</sup>, I.D. Vîlcea<sup>1</sup>, M. Pașalega<sup>1</sup>, H. Pârvănescu<sup>2</sup>, F. Calotă<sup>1</sup>, C.V. Georgescu<sup>3</sup>,  
M. Ghiluși<sup>3</sup>, T. Dumitrescu<sup>1</sup>, C. Mirea<sup>1</sup>, S. Mogoanță<sup>1</sup>, E. Moraru<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica II Chirurgie, Spit. Clinic Județean de Urgență Craiova, UMF Craiova

<sup>2</sup>Clinica Chirurgie plastică, Spit. Clinic Județean de Urgență, U.M.F. Craiova

<sup>3</sup>Laboratorul de Anatomie Patologică, Spit. Clinic Județean de Urgență Craiova

### Rezumat

Sarcoamele de părți moi sunt un grup rar de cancere care ocupă circa 1% din toate tumorile maligne iar în ultimul timp s-a constatat o ușoară creștere a incidenței. Sunt prezentate 3 cazuri de sarcoame de părți moi (unul localizat la nivelul regiunii axilare drepte, perianal și respectiv fața dorsală a piciorului stâng) internate în clinica II Chirurgie a Spitalului nr.1 Craiova și se discută dificultățile de diagnostic și tratament. Clasificarea și caracterizarea sarcoamelor de părți moi desfășurată pe baza analizelor histologice a fost completată prin analizele imunohistochimice. Rezecția chirurgicală implicând margini largi, cu sau fără radioterapie, oferă șansele cele mai bune de tratament curativ în absența bolii metastatice. Există o evidență redusă referitoare la faptul că recurențele locale cresc probabilitatea diseminării metastatice, deși dezbaterile asupra acestui fapt continuă. Exceptând rhabdomyosarcoamele și sarcoamele Ewing, folosirea chimioterapiei adjuvante în general influențează puțin istoria naturală a bolii. În concluzie tratamentul chirurgical are o pondere importantă în tratamentul sarcoamelor de părți moi și este de dorit un diagnostic prompt, pentru a reduce riscul de recurențe locale și respectiv apariția metastazelor.

**Cuvinte cheie:** sarcoamele de părți moi, rhabdomyosarcoamele

### Abstract

#### *Soft tissue sarcoma - problems of diagnosis and treatment*

Soft tissue sarcomas are a rare group of cancers compromising

1% of all malignancies and there has been a slight increase in incidence. We present 3 cases of soft tissue sarcomas (the tumors were located to the right axillary region, perianal and dorsale face of the left leg) hospitalized in 2nd Surgical Clinic of Emergency Hospital of Craiova and we discuss the difficulties of diagnosis and treatment. The classification and characterization of soft-tissue sarcomas have evolved as the information supplied by histologic analysis has been supplemented with that provided by immunohistochemical analysis. Surgical resection involving wide margins, with or without radiotherapy, offers the best chance of cure in the absence of metastatic disease. There is little evidence that local recurrence increases the likelihood of metastatic spread, although debate on this point continues. Except for rhabdomyosarcomas and Ewing's sarcomas, the use of adjuvant chemotherapy generally does little to influence the natural history of the disease. In conclusion surgical treatment is mainstay of treatment for soft-tissue sarcomas and is useful the prompt diagnosis for decrease the risk of local recurrence and metastatic disease.

**Key words:** soft tissue sarcoma, rhabdomyosarcoma

### Introducere

Deși sarcoamele de părți moi se pot întâlni în orice parte a corpului, majoritatea se înalnesc la nivelul membrelor, centurilor scapulară sau pelvină sau în abdomen (retroperitoneal, visceral sau intraperitoneal). Tumorile benigne de părți moi, în special lipoamele, sunt de 100 de ori mai frecvente. În acest context țesuturile moi sunt definite ca fiind țesuturi extrascheletale, nonepiteliale, incluzând mușchii, grăsimea și structurile fibroase de susținere, care iau naștere în principal din mezodermul embrionar, cu o oarecare contribuție neuroectodermală.

**Correspondență:** Dr. Meșină Cristian, medic primar chirurg  
Clinica II Chirurgie, Spit. Clinic Județean de  
Urgență Craiova, Str. Tabaci nr.1, Craiova, Dolj  
Tel.: 0251-502344  
E-mail: mesina.cristian@doctor.com

Sub denumirea de sarcoame de părți moi sunt incluse mai mult de 50 de subtipuri histologice separate, multe dintre acestea având trăsături biologice naturale distinctive. Ca și multe dintre carcinoame, care sunt de origine epitelială, sarcoamele de părți moi sunt derivate mezenchimale și pot implica structurile țesutului conjunctiv așa cum ar fi viscerale și tegumentul oriunde în corpul uman. Aproximativ 2/3 din toate sarcoamele de părți moi se întâlnesc la nivelul unei extremități, în timp ce numai 1/3 sunt localizate la nivelul trunchiului, spațiului retroperitoneal, abdomen sau alte localizări. Rata de supraviețuire generală este de aproximativ 50% la 5 ani; cheia determinantă a supraviețuirii este atât controlul recurențelor locale cât și controlul diseminării la distanță.

În funcție de stadiu, tratamentul de obicei necesită extirparea chirurgicală cu radioterapia și/sau chimioterapia adițională. Sarcoamele de părți moi diseminează primar via calea hematogenă, în principal în plămâni. Întrucât metastazele la distanță reprezintă o constatare destul de frecventă, rolul metastazectomiei în combinație cu alte metode continuă să se extindă, iar pacienții cu sarcoame de părți moi tratați prin aceste mijloace pot anticipa o rată de supraviețuire generală la 5 ani de 30% după diseminare, dacă pacienții au fost tratați în această manieră.

## Prezentarea cazurilor

Prezentăm 3 cazuri de bolnavi internați în Clinica II chirurgie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova.

### Cazul 1.

Bolnava R. M., 72 ani, Craiova, internată și operată pe data de 11.01.2007 în Clinica I Chirurgie a Spitalului Clinic nr. 1 Craiova pentru tumoră de fosă ischio-rectală stângă. Evoluția postoperatorie favorabilă. Bolnava părăsește spitalul după 7 zile vindecată chirurgical.

Examenul imunohistochimic nr. 114/11.01.2007 evidențiază:  $\alpha$ -actina specifică mușchiului neted – imunomarcaj intens pozitiv difuz în tumoră; Vimentina – imunomarcaj intens pozitiv difuz în tumoră; Desmina – absența imunomarcajului la nivelul celulelor tumorale; CD 117- absența imunomarcajului în tumoră; CD 34-imunomarcaj negativ în tumoră, pozitiv în vase; Proteina glială fibrilară acidă (GFAP)- slab imunomarcaj pozitiv focal în tumoră; Proteina p53 – imunomarcaj negativ în tumoră; Indicele de proliferare Ki67 – 10%; Indicele de proliferare PCNA – 25%. Aspectul histopatologic corelat cu cel imunohistochimic pledează pentru leiomiosarcom cu zone pleomorfe. Bolnava urmează 6 cure de polichimioterapie cu metotrexat, antifolan, ifosfamidă, cisplatin. Evoluție aparent favorabilă până în urmă cu 6 luni când bolnava observă reapariția formațiunii tumorale la nivelul fosei ischiorectale.

Se internează pe data de 12.01.2009 în clinica II chirurgie cu formațiune tumorală recidivată de fosă ischio-rectală stângă. La examenul clinic obiectiv se constată formațiune tumorală 3/4 cm la baza fosei ischio-rectale stângi care infiltrează țesuturile moi din jurul canalului anal. TR: evidențiază canal anal, ampulă rectală cu pereți suplii. TV: pereți vaginali de



**Figura 1.** Formațiune tumorală perianală, recidivată

aspect normal palpator, parametre supte, anexe nepalpabile. (Fig. 1)

Biologic: Hb = 12,7g/dl, L = 8800/mm<sup>3</sup>, glicemie = 96 mg%, uree = 32mg%, TQ = 100%, TGO = 13 ui, TGP = 17 ui.

EKG, ritm sinus, axa ORS 60 grade, ST subdenivelat V1, V2, V5, V6.

Radiografia pulmonară: desen hilio-bazal drept accentuat.

Ex CT pelviabdominal 14.01.2008: ficat cu dimensiuni normale și imagine de hemangiom de 20 mm, segm.VII, sub-capsular, fără dilatații de căi biliare intra- și extrahepatice. Colecist fără calculi radioopaci. Splină, rinichi de aspect CT normal. Pancreas infiltrat lipomatos fără prize de contrast patologice. Vezică urinară indemnă. Aspect normal la nivelul foselor ischio-rectale cu morfologie și densități normale la nivelul m. obturatorii interni și ridicători anali.

Examenul RMN pelviabdominal nr.4 din 08.01.2009 evidențiază: RM abdomen: Mică hernie hiatală. Ficat cu diametrul antero-posterior LS 5 cm, LD 16 cm, structură ne-omogenă prin prezența în segmentul nr. VII a unei formațiuni tumorale rotunde cu aspect chistic în hiposemnal T1, hipersemnal T2, bine delimitată. Splină 9,5/5,5 cm, structura omogenă, fără dilatații venoase în hil. Pancreas normodimensionat, fără procese înlocuitoare de spațiu. Rinichi normodimensionați. IP 1,8 cm, fără dilatații pielocaliceale, secreție și excreție normale. Nu se evidențiază adenopatii retroperitoneale și nici lichid în peritoneu.

RMN pelvis. Uter 4,7/2,5 cm, retroversat, cu prezența unei formațiuni nodulare cu diametrul de 5 mm, în regiunea fundică, în hiposemnal T1, hipersemnal T2, discret gadofila, cu aspect fibromatos. Formațiune ovalară 20/13 mm, în hiposemnal T1, hipersemnal T2, intens gadofila, localizată perianal stâng, cu aspect posibil de recidivă. Nu se evidențiază adenopatii pelvine și nici lichid în peritoneu. Vezica urinară fără modificări de semn patologice. (Fig. 2)

Se intervine chirurgical pe data de 15.01.2009 și se constată o formațiune tumorală 2,5/3 cm, localizată perianal stânga, formă ovoidală, imprecis delimitată, consistență fermă, suprafață neregulată. Se practică extirparea tumorii până în țesut sănătos. Evoluție postoperatorie favorabilă, părăsește spitalul vindecată chirurgical. (Fig. 3)



## Cazul 2.

Bolnavul C.V., 77 ani, FO 57213 din 03.11.2008, internat în clinica II Chirurgie pentru formațiune tumorală regiune axilară dreaptă, impotență funcțională membrul superior drept, parestezii braț drept.

Din antecedente reținem că bolnavul a mai suferit o intervenție chirurgicală pentru o tumoră axilară dreaptă în urmă cu un an, diagnosticul histopatologic stabilind diagnosticul de liposarcom. Bolnavul refuză tratamentul chimioterapic.

La examenul local se constată formațiune tumorală în regiunea axilară dreaptă, cu dimensiuni de 8/12 cm, formă ovalară, consistență fermă, suprafață neregulată, nedureroasă, mobilă pe planurile profunde, aderentă la planurile superficiale. Hiperestezie cutanată în teritoriul nervului cutanat antebraț medial. Puls prezent la radială dreaptă. (Fig. 4)

Biologic: Hb = 12,3g/dl, L = 7800/mm<sup>3</sup>, glicemie = 86 mg%, uree = 42mg%, TQ = 100%, TGO = 15 ui, TGP = 18 ui.

EKG, ritm sinusal, axa ORS 60 grade, ST subdenivelat V1, V2, V5, V6.

Radiografia pulmonară: desen hilio-bazal drept accentuat.

Se intervine chirurgical CO 1539/04.11.2008, prin abord axilar drept și se constată o formațiune tumorală 10/8 cm, rotund-ovalară, consistență fermă, suprafață neregulată, aderentă la fascia axilară, dar cu plan de clivaj față de vasele axilare și de plexul brachial. Se extirpă în totalitate formațiunea tumorală.

Evoluția postoperatorie este favorabilă. Se externează vindecat chirurgical.

Examenul A-P evidențiază fascicule eozinofile cu aspect clar, fascicule cu mitoze atipice, structură microscopică de leiomiosarcom.

Examenul imunohistochimic:  $\alpha$ -actina specifică mușchiului neted – imunomarcaj intens pozitiv difuz în tumoră; Vimentina – marker mezenchimal imunomarcaj intens pozitiv difuz în tumoră (Fig. 5); Desmina – absența imunomarcajului la nivelul celulelor tumorale; CD 117- absența imunomarcajului în tumoră, CD 31-imunomarcaj negativ în tumoră, pozitiv în vase (Fig. 6); Proteina p53 – imunomarcaj negativ în tumoră, proteina S100 negativă în celulele tumorale (Fig. 7); Ki67 – marker de proliferare tumorală pozitiv în aprox. 30% din celulele tumorale. Aspectul histopatologic corelat cu cel imunohistochimic pledează pentru leiomiosarcom cu zone pleomorfe.

## Cazul 3.

Bolnavul P. F., 64 ani, FO 2345, 12.01.2009, se internează în Clinica II Chirurgie, pentru formațiune tumorală față dorsală picior drept, parestezii picior drept.

Din antecedente reținem o intervenție chirurgicală efectuată în urmă cu 1 an și 2 luni pentru o formațiune tumorală pe față dorsală a piciorului drept. Bolnavul nu poate preciza dacă i s-a efectuat examen anatomo-patologic iar postoperator nu a urmat nici un fel de tratament.

La internare biologic reținem, Hb=12,7 g/dl, L = 8400/mm<sup>3</sup>, glicemie = 92 mg%, TGO = 12ui, TGP = 14ui, TQ = 100%.

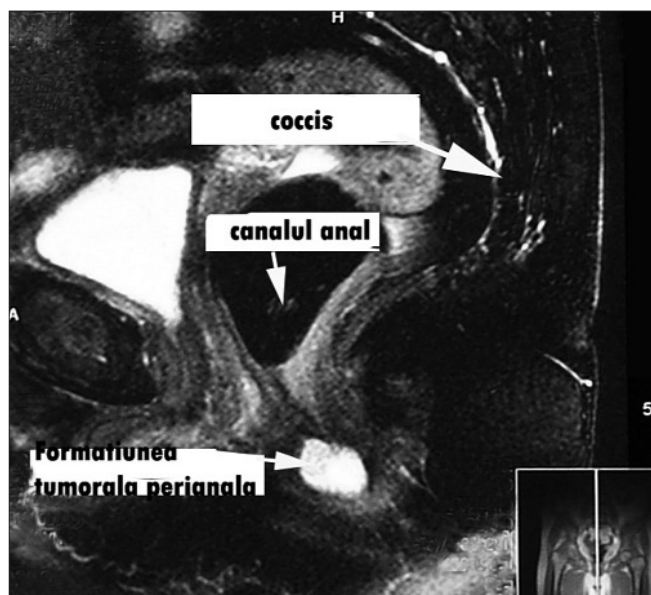


Figura 2. Examenul RMN al bolnavei cu leiomiosarcom perianal evidențiază tumora localizată în canalul anal



Figura 3. Piesele de rezecție în cazul leiomiosarcomului perianal

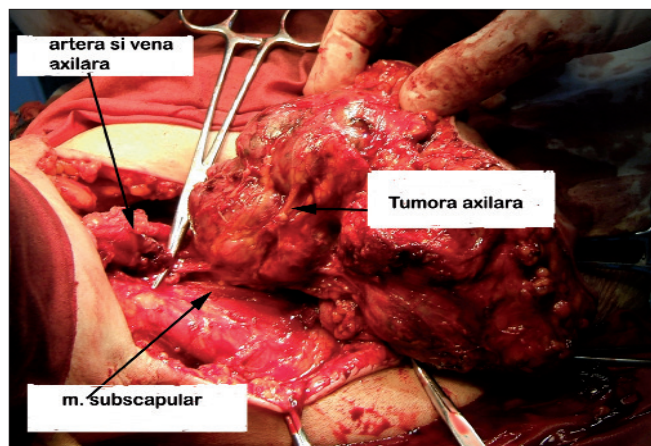
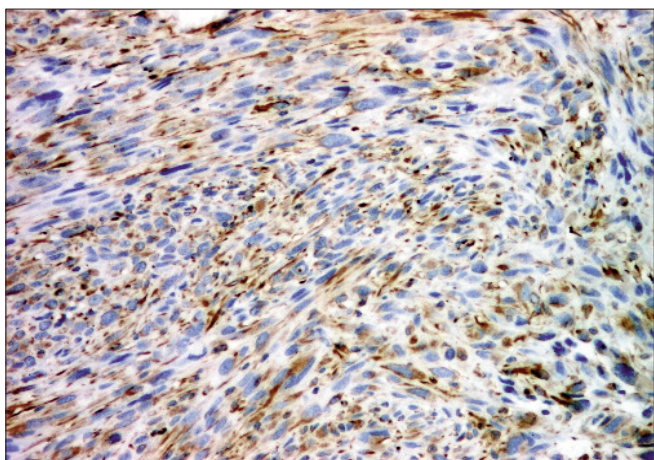
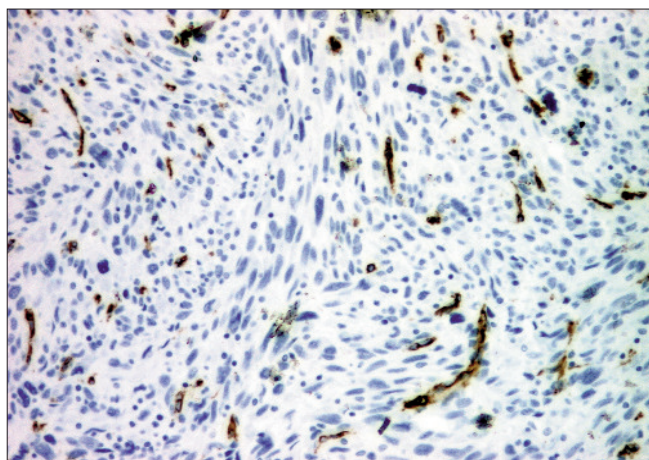


Figura 4. Aspectul intraoperator al leiomiosarcomului axilar. Se observă raporturile tumorii axilare cu artera și vena axilară





**Figura 5.** Examenul imunohistochimic al tumorii axilare evidențiază vimentina, marker mezenchimal, pozitiv în celulele tumorale, X100



**Figura 6.** Examenul imunohistochimic al tumorii axilare pune în evidență CD31, marker endotelial ce marchează neovasele intratumorale, X100

Radiografia pulmonară, nimic activ pleuro-pulmonar. Ecografia abdominală, relații normale.

Examenul local evidențiază o tumoră de 8/7 cm dezvoltată pe fața dorsală picior drept 9/12 cm, suprafață neregulată, consistență crescută, mobilă față de planurile profunde aderentă la planurile superficiale, nedureroasă.

Se intervine chirurgical pe data de 13.01. 2009 și se practică excizia tumorii până în țesut sănătos, tumora fiind aderentă la tendonul extensor al halucelui, dar cu plan de clivaj față de artera pedioasă. Piesa operatorie a avut dimensiuni de 12/5/3 cm, suprafață neregulată, consistență crescută. Pe secțiune aspect slăninós. (Fig. 8)

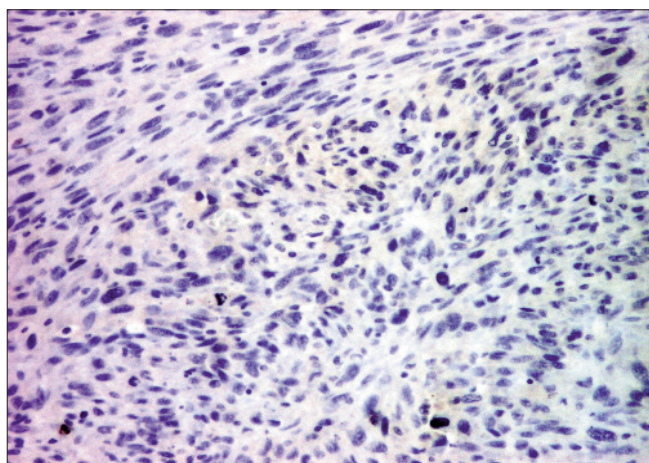
Ex. Histopatologic: Structură microscopică de sarcom pleiomorf cu zone mixoide.

Ex. Imunohistochimic: vimentina (clona Va) pozitivă în citoplasma celulelor tumorale, CD34 pozitiv în citoplasma celulelor tumorale și vasculare, proteina S100 pozitiv în citoplasma celulelor tumorale, Ki 67 (clona M1b-1) pozitiv în rare celule tumorale ( $\alpha$  5%). Desmina negativ în celulele tumorale, alfa actina (clona 1A4) negativă în celulele tumorale. Examenul imunohistochimic: S100 negativ, desmina negativ și actina negative exclude originea nervoasă sau musculară a tumorii. Aspectul imunohistochimic corelat cu cel histopatologic pledează pentru histiocitom fibros malign pleiomorf cu zone mixoide.

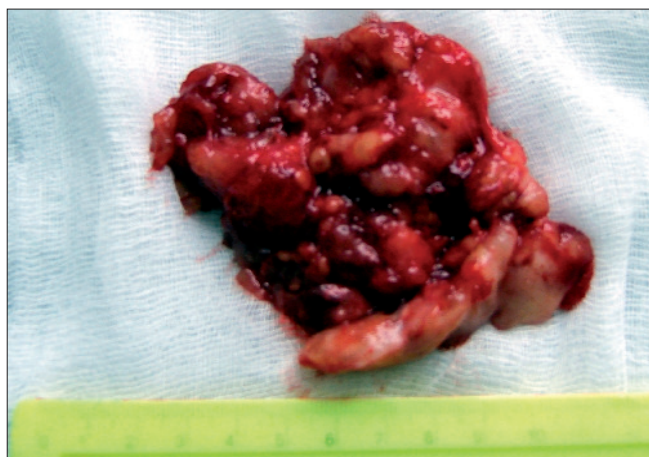
## Discuții

Sarcoamele de părți moi constituie o formă extrem de rară de malignitate care reprezintă mai puțin de 1% din tumorile maligne solide la adult. În Statele Unite ale Americii apar aproximativ 9530 de cazuri noi pe an și 1500 cazuri noi pe an în Marea Britanie (1) și sunt estimate ca având o incidență de aproximativ 4/100.000/an în Europa.

Frecvența relativă și răspunsul fiecărui subtip variază în raport cu vârsta. De exemplu, sarcoamele de părți moi la copil, în particular rhabdomyosarcoamele, răspund mai frecvent la



**Figura 7.** Examenul imunohistochimic al tumorii axilare evidențiază faptul că proteina S100 este negativă în celulele tumorale (este pozitivă în liposarcom), X100.



**Figura 8.** Aspectul macroscopic al tumorii sarcomatoase pleomorfe de fața dorsală picior

chiomioterapie decât cele de la adult (2). Incidența generală a sarcoamelor de părți moi a crescut (3), probabil ca rezultat al creșterii incidenței sarcomului Kaposi, care este adesea asociat cu sindromul de imunodeficiență dobândită (AIDS) (3), precum și prin îmbunătățirea metodelor de depistare și diagnostic ale bolii.

Cele mai multe sarcoame de părți moi sunt sporadice; câteva dintre acestea au o cauză identificabilă. Există astfel o asociere între câteva infecții virale (de notat virusul Epstein-Barr la pacienții cu AIDS) și leiomyosarcom (4). Sarcoamele se pot dezvolta între 3 și 15 ani după iradierea terapeutică pentru limfoame, cancer cervical, tumoră testiculară sau cancer de sân. Cu toate acestea, beneficiile radioterapiei în astfel de circumstanțe cântăresc mai greu decât creșterea minimă a riscului de sarcom (5). Angiosarcomul asociat limfedemului cronic (sindromul Stewart-Treves) de obicei se întâlnește ca o complicație rară a tratamentului pentru cancer de sân. Câteva dezordni genetice sunt asociate cu sarcoamele de părți moi. De exemplu, neurofibromatoza tip I determină o creștere de 10% în cursul vieții a tumorilor maligne asociate tecii nervoase. Copii cu retinoblastom ereditar au un risc crescut de a dezvolta osteosarcom și sarcom de părți moi (6).

Multe dintre sarcoamele de părți moi nu au o etiologie definită clară, deși au fost identificați multipli factori predispozanți sau factori asociați. Ca și în orice alt cancer, factorii genetici joacă un rol crucial în progresiunea și inițierea sarcoamelor. Actual se presupune că mutațiile genetice în celulele stem pluripotente mezenchimale joacă un rol crucial în apariția clonelor maligne, care duc la apariția acestor tipuri de boli. Câteva sindroame canceroase ereditare au în componența lor și sarcoame de părți moi. Aceste entități includ neurofibromatoza tip I (boala von Recklinghausen), retinoblastomul, sindromul Li-Fraumeni, sindromul Gardner, sindromul Werner, sindromul Gorlin (sindrom al nevilor celulelor bazale), triada Carney și sclerozele tuberoase.

Clasificarea și caracterizarea sarcoamelor de părți moi desfășurată pe baza analizelor histologice a fost completată prin analizele imunohistochimice și a fost perfecționată prin evidențierea modificărilor genetice. Tehnicile de identificare sunt aplicabile pe piesele fixate la formalină și parafinate.

Mutațiile în genele supresoare tumorale și oncogene au fost asociate cu predispoziția apariției sarcoamelor de părți moi. Genele supresoare tumorale cel mai bine cunoscute sunt reprezentate de p53 și RB-1. În sarcoamele de părți moi pot fi întâlnite de asemenea anomalii citogenetice extensive. Aceste anomalii sunt de obicei asociate cu tumorile cu grad înalt iar în aceste situații detectarea acestor anomalii genetice poate fi un mijloc util de diagnostic. Aberațiile genetice au fost descrise în multe tumori de părți moi și ajută la identificarea tumorilor care au fost anterior dificil de clasificat, în special sarcoamele de părți moi pleomorfe (7). Aberațiile pot fi ereditare sau dobândite (8). Câteva sarcoame sunt caracterizate printr-o fuziune de noi gene rezultate din translocatii. Informația genetică poate facilita diagnosticul (în special în cazul tumorilor cu celule mici rotunde), confirmă relația dintre subtipurile morfologice și

prezice comportamentul sarcoamelor specifice în afară de cel furnizat de caracterele generale prin grading, mărime, profunzime (9).

A fost stabilită cu mult timp în urmă, dezvoltarea sarcoamelor de părți moi ca urmare a expunerii la o doză de radiații. Cele mai frecvente subtipuri histologice de sarcoame asociate-radiațiilor sunt: sarcoamele osteogenice extraskeletale (21%), histiocytoamele fibroase maligne (16%) și angiosarcoamele/lymphangiosarcoamele (15%); cele mai multe dintre aceste tumori induse de radiații (87%) sunt leziuni cu grad înalt (5).

Limfedemul este cunoscut ca un factor de risc pentru dezvoltarea lymphangiosarcomului, inițial fiind descris de către Steward și Treves în 1940. De asemenea în etiologia sarcoamelor de părți moi a fost implicată expunerea la phenoxyerbicide și chlorophenoli (10). Există de asemenea o asociere între câteva infecții virale (în special herpes virusul-8 uman și virusul-1 imunodeficienței umane) și câteva subtipuri de sarcoame de părți moi așa cum ar fi sarcomul Kaposi.

### ***Trăsături clinice, rolul imagisticii și diagnosticul***

Simptomele clinice de stabilire a diagnosticului de sarcom de părți moi sunt nespecifice. Cele mai frecvente constatări la prezentare sunt durerea, creșterea progresivă în volum a formațiunii tumorale. Mărirea tumorii în momentul diagnosticului variază în raport de localizare; tumorile de la nivelul extremităților și capului sau gâtului sunt de obicei mai mici din cauza faptului că aceste tumori sunt identificate mai precoce, în timp ce tumorile de coapsă și retroperitoneale pot deveni uriașe, înainte ca ele să fie detectate. Sarcomele de părți moi se extind în mod sferic, dar infiltrază pseudocapsula tumorală și ocazional structurile adiacente. Pacienții cu aceste tumori se pot prezenta astfel cu simptome dependente de localizare prin exercitarea unei presiuni pe structurile de vecinătate așa cum ar fi parestezia, edemul distal sau simptomele urinare.

Rata de creștere a sarcoamelor de părți moi variază cu agresivitatea tumorilor. Tumorile cu grad scăzut pot evolua o perioadă lungă de timp și pot fi greșit interpretate ca tumori benigne, în special lipoame. O astfel de eroare poate întârzia prezentarea într-un centru specializat (11). Într-adevăr, identificarea sarcoamelor de părți moi implică o examinare clinică, imagistică și analize histo-patologice. Examinarea și imagistica pot fi folosite în definirea relațiilor dintre tumori și structurile înconjurătoare.

Radiografiile pot fi folosite pentru a exclude neoplasmele osoase și pentru a detecta calcificările caracteristice osteosarcoamelor de părți moi sau sarcoamelor synoviale. Radiografia pulmonară este esențială, deși tomografia computerizată a toracelui este preferabilă pentru detectarea metastazelor. CT și imaginile de rezonanță magnetică (MRI) sunt folosite pentru a descrie tumora primară; nici una nu oferă un avantaj total (12). CT este de obicei realizată pentru a identifica tumorile intraabdominale, așa cum ar fi liposarcomul, cea mai frecventă tumoră retroperitoneală. Imaginile din mai multe planuri și o definire anatomică mai bună prin folosirea imaginilor de rezonanță magnetică constituie avantaje; acest abord este preferat pentru diagnos-



ticul sarcoamelor de părți moi ale extremităților (13). Meta-analizele recente ale rezultatelor tomografiilor cu emisie de pozitroni (PET) cu folosirea fludeoxyglucoză F18 au concluzionat că folosirea de rutină a PET este nejustificată (14). Combinarea informației funcționale obținută de la PET cu detaliul anatomic obținut din CT (15) sau MRI (16) pot crește utilitatea acestor tehnici. Spectroscopia de rezonanță magnetică poate fi de ajutor în câteva circumstanțe, așa cum ar fi evaluarea răspunsului pacientului la chimioterapie când rezecția nu a fost realizată (17). Biopsia percutanată este eficientă (18) și poate fi realizată prin folosirea anesteziei locale la pacienții din ambulatoriu pentru tumorile palpabile de la nivelul membrelor superioare și inferioare. Locul biopsiei va fi ales în așa fel încât biopsia să se găsească în aria posibilă de rezecție în bloc a tumorii. Grading-ul și subtipul tumorii poate fi determinat în 80% din cazuri prin biopsia cu ac gros (18), iar anatomo-patologii cu experiență în examinarea sarcoamelor de părți moi au o acuratețe a diagnosticului de 95 – 99%. Așa zisele tumori rotund-celulare mici (rhabdomyosarcoamele embrionare, sarcoamele Ewing și limfoamele) pot fi identificate prin puncție biopsie, permițând o terapie de inducție nonchirurgicală. Curent, biopsia incizională este mai puțin folosită. Practicate de medici neexperimentați, biopsiile incizionale au o rată a complicațiilor mai înaltă decât puncția biopsie (19) și astfel vor fi executate numai în circumstanțe excepționale, ideal de către chirurgul ce a planificat rezecția definitivă. Analizele citologice a aspiratelor cu ac-fin pot fi folosite în diagnosticul tumorilor recurente (20) sau al metastazelor limfonodulare.

Examenul clinic, diagnosticul radiologic și biopsia furnizează datele necesare pentru stadializarea sarcoamelor de părți moi. Acest lucru este foarte important pentru că de acuratețea stadializării depinde tratamentul: cele mai multe sarcoame de părți moi în stadiul I sunt tratate numai prin tratament chirurgical; stadiul II al sarcoamelor de părți moi este tratat prin tratament chirurgical și radioterapie; stadiul III al sarcoamelor de părți moi este frecvent tratat prin tratament chirurgical, radioterapie și chimioterapie; și stadiul IV al sarcoamelor de părți moi este tratat primar prin chimioterapie cu tratament chirurgical iar radioterapia este rezervată pentru controlul paleativ al simptomelor. De mai mulți ani au fost dezvoltate sisteme de stadializare bazate pe clasificarea histopatologică (21), și pe factorii de prognostic (22).

Sistemul de stadializare AJCC al sarcoamelor de părți moi este un algoritm clinico-patologic mixt. Gradingul patologic este realizat fie printr-o puncție biopsie, fie printr-o biopsie excizională. Pot fi de folos o varietate mare de constatări patologice și dintre acestea sunt incluse gradul de diferențiere, activitatea mitotică, gradul necrozei, atipia nucleară. Subtipul histologic va fi de asemenea specificat și pentru stabilirea acestuia poate fi nevoie de analize imunohistochimice, citogenetice și chiar de microscopie electronică. Cu toate acestea, există un înalt grad de discordanță (2% până la 40%) (21) chiar printre cei mai experimentați anatomo-patologi cu privire la subtipul histologic de sarcoame de părți moi și în ceea ce privește numirea gradului tumoral, subliniindu-se încă odată necesitatea revizuirii metodelor histologice, precum și

dezvoltarea unor metode standardizate și obiective pentru diferitele tipuri histopatologice de tumori și în ceea ce privește gradingul acestora.

Mărimea tumorii este o altă componentă a stadializării care poate influența decisiv metastazarea la distanță și rata de supraviețuire generală. Este discutabil impactul pe care îl are mărimea tumorii primare asupra recurențelor locale ulterioare, deși se sugerează că tumora primară ce are un diametru mai mare de 10 cm este un factor de risc crescut pentru recidivele locale ulterioare. Mărimea tumorii (T) este subdivizată în tumori T<sub>1</sub>, care sunt mai mici sau egale cu 5 cm, sau tumori T<sub>2</sub>, cele care au un diametru mai mare de 5 cm; mărimea tumorii poate fi determinată fie la examenul clinic obiectiv sau prin examinare radiologică. Profunzimea tumorii este considerată ca o parte a sistemului de stadializare a sarcoamelor și este evaluată relativ în funcție de invadarea sau nu a fasciei extremităților sau trunchiului, în funcție de localizarea tumorii primare. Sarcoamele de țesuturi moi superficiale sunt considerate acelea ce nu implică fascia superficială musculară și sunt notate ca leziuni „a”. Sarcoamele profunde sunt definite fie ca leziuni profunde sau fie ca acele leziuni ce invadează fascia superficială și sunt consemnate ca tumori „b”. Indicativul „a” sau „b” urmează imediat după parametrul T. Pentru stadializare, toate tumorile retroperitoneale sunt considerate leziuni profunde, la fel și toate sarcoamele viscerelor intraperitoneale, tumorile intratracice și cele mai multe sarcoame de părți moi de la nivelul capului și gâtului.

Prezența (N1) sau absența (N0) implicării limfonodulilor reprezintă un factor de prognostic în supraviețuirea generală a pacienților cu sarcoame de părți moi. Implicarea limfonodulilor poate fi suspectată pe baza unui studiu radiografic sau pe examenul clinic și confirmată pe baza analizei histopatologice. Deși prezența invaziei limfonodulilor regionali este considerată stadiul IV de boală, studiile recente (23) sugerează că statusul limfonodulilor nu conferă un impact prognostic așa de rezervat cum este în cazul bolii metastatice. Ultimele cercetări arată că metastazele izolate în limfonodulii locali se aseamănă în ceea ce privește supraviețuirea, mai degrabă cu stadiul III AJCC decât cu stadiul IV. Această posibilitate ridică întrebarea despre conduita terapeutică a subtipurilor histologice a sarcoamelor de părți moi ce metastazează pe cale limfatică, așa cum ar fi sarcomul epitelioid sau sarcomul sinovial, dacă este necesară evaluarea limfonodulului sentinela (24). Prezența metastazelor la distanță (M1) determină stadiul IV de boală și este singurul cel mai important factor de precizie al supraviețuirii dacă boala metastatică M1 este detectată în timpul prezentării inițiale.

### **Tratamentul chirurgical**

Abordul chirurgical în sarcoamele de părți moi este determinat de câțiva factori: localizarea tumorii, mărimea tumorii, profunzimea invaziei (superficială sau profundă), implicarea structurilor de vecinătate și posibilitatea de închidere primară a plăgii și/sau procedee de chirurgie plastică reconstructivă.

Pe lângă acești factori mai intră în discuție statusul pacientului și stadializarea bolii reprezentând factori importanți în

procedeele terapeutice. Deși o mare parte din pacienți necesită o modalitate terapeutică combinată, pacienții cu boală localizată pot fi tratați numai prin tratament chirurgical. Cu toate acestea, nu sunt stabilită încă criteriile precise clinice pentru selecția pacienților pentru terapie unimodală.

Rezecția chirurgicală implicând margini largi, cu sau fără radioterapie, oferă șansele cele mai bune de tratament curativ în absența bolii metastatice. Operația va fi planificată de către o echipă chirurgicală după un studiu atent al imaginilor de tomografie computerizată. Din cauza faptului că sarcoamele de părți moi se pot întâlni în orice parte a organismului, fiecare operație va fi diferită prin predominanța principiilor oncologice comune.

Din cauza faptului că sarcoamele de părți moi se extind sferic și de-a lungul planurilor tisulare, creșterea lor centrifugă crează o falsă capsulă, sau pseudocapsulă, ce comprimă țesuturile de vecinătate. Celulele maligne penetrează această pseudocapsulă. Simpla îndepărtare a tumorii vizibile în acest plan, lasă pe loc o boală microscopică care în 90% din cazuri recidivează, cu excepția cazurilor în care se mai efectuează tratamente ulterioare. Peste 30% vor recidiva chiar după excizia ulterioară a patului tumoral (25), iar folosirea ulterioară a radioterapiei nu compensează prezența marginilor histologice pozitive neplanificate (26). Spre deosebire de acest lucru, lăsarea pe loc a unor margini pozitive pe structurile critice ce facilitează conservarea membrului predispune la o rată a recurențelor locale de 4% dacă este efectuată iradierea (25). Astfel, scopul tratamentului chirurgical îl reprezintă rezecția tumorii cu margini largi când este posibil (2 – 3 cm), îndepărtând cel puțin un plan tisular neimplicat circumferențial.

Aproximativ o treime din pacienții cu tumori de grad scăzut sau intermediar și margini de rezecție largi vor necesita tratamente ulterioare (inclusiv radioterapie). Este rareori necesar a se efectua reconstrucția vaselor mari sau să se practice rezecția nervilor majori cu excepția cazurilor când aceste elemente sunt încapsulate de către tumori. Cu toate acestea, rezecția câtorva nervi, determină surprinzător o invaliditate mică; de aceea, rezecția va fi gândită în funcție de faptul dacă amputația este o alternativă (27). Dacă rezecția este efectuată în siguranță din punct de vedere oncologic, conservarea unui mușchi inervat în orice compartiment determină un rezultat mai bun decât orice abord mai radical. Deși tumorile de obicei sunt mai mici la nivelul extremității distale decât în zonele proximale ale extremităților, este mai dificil de a conserva funcția în cazul rezecției tumorilor de zonele distale ale extremităților în special mâini și picioare. Tratamentul de inducție preoperatorie poate reduce mărimea tumorii de la nivelul zonelor distale ale extremităților și facilitează rezultate funcționale mai bune.

Amputația este necesară la 5-10% din pacienții cu sarcom localizat la nivelul extremităților, de obicei după operații anterioare de salvare de membru (28). În astfel de cazuri, amputațiile majore sunt adesea necesare deoarece recurențele sunt de obicei proximale. Astfel de procedee sunt tolerate remarcabil de bine și furnizează un excelent control local (29). Pielea este rareori implicată în sarcoamele de părți moi și poate fi de obicei conservată. Reconstrucția de piele și țesuturi

moi este necesară în 10-20% din pacienți poate reduce complicațiile sau exclude amputația în special în cazul recurențelor în localizările iradiate anterior. Sunt de obicei folosite transpozițiile de lambouri miocutanate sau fasciocutanate, dar în câteva cazuri se poate folosi grefă liberă de piele. În cazurile selectate, implicarea precoce a chirurgilor cu experiență în chirurgia reconstructivă, optimizează rezultatele funcționale și cosmetice (30). Leziunile topograf-specifice și organ-specifice sunt adesea conduse terapeutic cu ajutorul altor specialiști incluzând chirurgia plastică, ginecologia și urologia.

### ***Perfuzia izolată de membru***

Într-un prim triaj pentru perfuzia izolată de membru pentru sarcoamele de părți moi, Kremenz (31) a arătat o rată de răspuns precoce în 83% din cazuri după melphalan; cu toate acestea, regresia completă a tumorilor este rareori întâlnită. Rezultatele obținute cu perfuzia izolată de membru nu au fost mai bune decât cele obținute prin tratament chirurgical și radioterapie adjuvantă (32). Au fost investigați și alți agenți de perfuzie. Doxorubicinul și cisplatinul au fost ineficienți, în timp ce combinația doxorubicin cu melphalan a fost toxică (33). Redobândirea interesului pentru tehnica perfuziei izolate de membru a revenit odată cu introducerea în perfuzie a factorului de necroză tumorală (TNF- $\alpha$ ) și melphalan în cazul sarcoamelor de părți moi ale membrului nerezecabile (34). După perfuzia TNF, s-a întâlnit o diminuare remarcabilă a tumorii după 6-12 săptămâni de tratament și sarcoamele nerezecabile au devenit rezecabile.

Perfuzia izolată de membru, fiind curent disponibilă în mai mult de 30 de centre din Europa, eliberează doze regionale crescute de agenți chimioterapeutici printr-un circuit extracorporeal (35). Melphalan care este cel mai frecvent folosit, la care se adaugă factorul  $\alpha$  de necroză tumorală (Licențiat în Europa dar nu și în Statele Unite ale Americii), poate îmbunătăți rezultatele ulterioare: salvarea membrului este posibilă la 80% din pacienții selectați care au primit perfuzie care altfel ar fi necesitat amputație (35). Factorul  $\alpha$  de necroză tumorală țintește neovascularizația tumorală, determinând vasodilatație și creșterea permeabilității vasculare (crescând penetrația melphalan în tumoră), urmată de oprirea promptă a activității metabolice măsurabilă în tumoră.

### ***Terapia țintă moleculară***

Sunt încurajatoare rezultatele cu folosirea unei terapii directe asupra țintelor moleculare specifice asociate cu sarcomul de părți moi.

Dermatofibrosarcoamele și fibrosarcoamele legate de celulele-gigante sunt determinate de fuziunea tipului 1 $\alpha$  de collagen (COL1A1) și factorul  $\beta$  de creștere derivat plachetar (PDGFB) (36). Chiar dacă imatinib inhibă receptorul PDGFB, acesta poate fi eficient în tratamentul dermatofibrosarcoamelor (37); acest agent chimioterapeutic poate fi folosit la pacienții cu boală locală recurentă inoperabilă sau diseminare metastatică. Sarcomul sinovial este asociat cu translocția rezultată din fuziunea genelor sarcomului sinovial SYT și SSX1 sau SSX2 (38), cu proteina de fuziune capabilă de reglare transcripțională temporară. Sarcoamele sinoviale pot exprima

receptorii factorilor de creștere epidermali (39) și inhibitorul factorului de creștere epidermal iar gefitinib a început să fie evaluat la pacienții cu sarcom synovial într-un studiu condus de Organizația Europeană pentru Cercetarea și Tratamentul Cancerului (EORTC).

Angiogeneza este o țintă terapeutică potențială. Sarcoamele de părți moi exprimă factorul de creștere endotelial vascular (40). Eficacitatea în alte tumori a anticorpilor de neutralizare a factorului de creștere endotelial vascular (bevacizumab) (41), ridică posibilitatea ca acest proces angiogenetic să fie inhibat și în sarcoame.

### **Chimioterapie**

În timp ce scopul tratamentului chirurgical și a radioterpiei este controlul local al tumorii, ținta chimioterpiei este controlul sistemic, care poate fi terapeutic, adjuvant sau paleativ. Deși câteva subtipuri de sarcoame de părți moi sunt sensibile la agenții chimioterapeutici, rezultatul terapeutic al chimioterpiei este în general nesatisfăcător și sunt rezultate contradictorii în folosirea chimioterpiei adjuvante. Un studiu restrâns asupra chimioterpiei adjuvante a raportat un beneficiu redus asupra supraviețuirii (dar o rată identică a metastazelor) la pacienții selectați cu sarcoame de părți moi ale extremităților cu grading crescut tratați cu un regim chimioterapeutic intensiv (42).

Pacienții cu sarcoame Ewing pot beneficia de regimuri terapeutice intensive care includ ifosfamidă. Au început să fie folosite în Europa și America de Nord chimioterpie de inducție cu vincristin, ifosfamidă, doxorubicin și etoposide urmată de doze mari de melphalan cu busulfan (43).

Chimiosensitivitatea sarcoamelor de părți moi variază în raport de subtipul tumoral, și de probabilitatea răspunsului și a supraviețuirii influențată de gradingul tumorii, vârsta pacientului, starea generală a bolnavului și concomitența bolii metastatice (44). De exemplu, leiomyosarcomul, răspunde variabil la chimioterapia convențională, depinzând de localizare și de grading-ul tumoral. Angiosarcoamele faciale și de la nivelul scalpului pot răspunde la paclitaxel (45), și taxanele pot avea o utilitate mai largă împotriva angiosarcoamelor cu alte localizări. Formula liposomală a doxorubicinei (cu toxicitate redusă) (46), a fost de asemenea raportată că ar fi activă împotriva angiosarcoamelor (47).

Chimioterapia este paliativă pentru cei mai mulți pacienți cu boală nerezecabilă sau metastatică. În această situație sunt de rutină folosite doxorubicina și ifosfamidă; chimioterapeuticul ales pentru monoterapie este doxorubicina. Studiile recente au reevaluat dozele de ifosfamidă (48) și ifosfamidă în doze mari, cu doxorubicin care de obicei sunt folosite la pacienții tineri cu tumori agresive; au fost raportate rate de răspuns de aproximativ 50-60%. Rămâne neclar dacă acest abord îmbunătățește supraviețuirea care este de aproximativ 12 luni în această situație.

În boala avansată refractară se folosește un nou agent chimioterapeutic, Trabectedin (Yondelis, PharmaMar), care este un produs natural din alga marină Ecteinascidia turbinata care inhibă selectiv transcripția ADN (49). Se pare că induce o rată scăzută de remisiune obiectivă (4%) dar o

rată crescută a bolii stabilizate (24% rata de supraviețuire cu boală-liberă la 6 luni), deși este moderat toxic (50).

### **Chimioterapia neo-adjuvantă**

Rațiunea folosirii chimioterpiei neoadjuvante în cazul tumorile sarcomatoase de părți moi este pentru: 1) citoreducția tumorală asigurând o chirurgie locală mai puțin extensivă; 2) tratament precoce al bolii metastatice oculte; 3) evaluarea in vivo a chimiosensitivității tumorale.

Organizația de Cercetare și Tratament al Cancerului a realizat un triaj randomizat cu doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> și ifosfamidă 5g/m<sup>2</sup> față de terapie singură. Nu au fost diferențe în rata de supraviețuire la 5 ani: 64% la pacienții fără chimioterapie față de 65% față de pacienții de control cu chimioterapie și astfel nu s-au putut trage concluzii. Studiul efectuat a arătat că nu există o creștere a morbidității comparativ cu subiecții de control. Bazându-ne pe un studiu de meta-analiză cât și pe un datele recente din Italia, putem spune că există încă un interes pentru folosirea chimioterpiei preoperatorii în tratamentul sarcoamelor de părți moi avansate local (42).

### **Radioterapie**

Efectele citotoxice și rolul terapeutic (51) al radioterpiei în tratamentul sarcoamelor de părți moi a fost bine descris. Radioterapia va fi luată în considerare pentru tumorile de grad-înalt ale extremităților și pentru tumorile cu grad-intermediar ale extremităților cu margini histologice pozitive (52). Radioterapia este eliberată fie ca terapie externă sau brachyterapie. Brachyterapia implică inserția a unui dispozitiv (de obicei iridium-192) printr-un cateter plasat chirurgical traversând patul tumoral. Această metodă are avantaje teoretice postoperatorii, date de natura hipoxică a plăgii și de caracteristicile radiobiologice ale pătratului-invers (dozele locale sunt crescute, dar descresc proporțional cu creșterea distanței față de tumoră). Aceste avantaje sunt chiar mai importante la pacienții care au suferit deja o radioterapie externă (53). Nu există triajuri clinice care să compare aceste tipuri de eliberare.

Radioterapia aplicată pre- sau postoperator este eficientă în prevenirea recurențelor locale la pacienții care au un risc crescut de a dezvolta aceste recurențe fără a avea o semnificație în ceea ce privește supraviețuirea generală (54). Radioterapia adjuvantă este în principal folosită după rezecția marginală a sarcoamelor de părți moi, cu o morbiditate legată de tratament substanțială, după chirurgia extensivă, așa cum ar fi: grosimea membrului, gradul mobilității, fibrozei și a edemului. Sarcoamele avansate local pot fi tratate prin radioterapie preoperatorie.

### **Urmărire**

Nu există programe speciale de urmărire a pacienților cu sarcoame de părți moi localizate. Recăderile determină metastaze pulmonare de obicei. Evaluarea riscului de recidivă se bazează pe grading-ul tumoral, mărimea tumorii și localizarea tumorii. Pacienții cu risc crescut de obicei recidivează în primii 2-3 ani, în timp ce bolnavii cu risc scăzut recidivează tardiv. Detectarea precoce a recidivelor locale și a metastazelor pulmonare, poate



avea implicații prognostice, acestea fiind asimptomatice în stadiul în care sunt abordabile chirurgical. Nu au fost stabilite cele mai bune metode de urmărire. Deși se folosește MRI în detectarea recidivelor locale și CT în detectarea metastazelor pulmonare, rămâne de a demonstra eficiența cost/beneficiu raportat la evaluarea clinică respectiv la efectuarea unei radiografii pulmonare. Pacienții tratați chirurgical cu grading înalt-intermediar, vor fi urmăriți la 3-4 luni în primii 2-3 ani, apoi de 2 ori pe an în următorii 5 ani și apoi odată pe an un timp mai îndelungat. Pacienții cu sarcoame cu grad scăzut vor fi urmăriți prin examen local, la fiecare 4-6 luni pentru detectarea recidivelor locale, iar pentru detectarea metastazelor pulmonare prin utilizarea radiografiei pulmonare sau CT pulmonar, în primii 3-5 ani, iar apoi anual.

## Concluzii

1. Chiar dacă mărimea tumorii la prezentare este variabilă, este de dorit un diagnostic prompt, pentru a preveni riscul de recurențe locale și pentru boala metastatică.
2. Tratamentul chirurgical are o pondere importantă în tratamentul sarcoamelor de părți moi.
3. Radioterapia este folositoare în cazuri selectate; radioterapia preoperatorie în sarcoamele de părți moi avansate local a avut câteva avantaje, dar riscul crescut pentru complicațiile infecțioase ale plăgii a necesitat perfectarea unor noi strategii terapeutice.
4. Chimioterapia convențională are un efect scăzut asupra prognosticului celor mai multe tumori, dar disponibilitatea unor noi agenți țintă poate îmbunătăți prognosticul câtorva sarcoame de părți moi.
5. Reintroducerea perfuziei izolate de membru cu TNF- $\alpha$  și melphalan a fost un beneficiu în salvarea membrului în cazul sarcoamelor de părți moi nerezecabile.

## Bibliografie

1. Jemal A, Siegel R, Ward E. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2006; 56:106-130.
2. Arndt CA, Crist WM. Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *N Engl J Med*. 1999;341(5):342-52. Comment in: *N Engl J Med*. 1999;341(22):1702-3.
3. Zahm SH, Fraumeni JF Jr. The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol*. 1997;24:504-514.
4. McClain KL, Leach CT, Jenson HB. Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in young people with AIDS. *N Engl J Med*. 1995;332:12-18.
5. Brady MS, Gaynor JJ, Brennan MF. Radiation-associated sarcoma of bone and soft tissue. *Arch Surg*. 1992; 127(12): 1379-85.
6. Wong FL, Boice JD Jr, Abramson DH, Tarone RE, Kleinerman RA, Stovall M, et al. Cancer incidence after retinoblastoma: radiation dose and sarcoma risk. *JAMA*. 1997;278(15):1262-7. Comment in: *JAMA*. 1997;278(15):1284-5.
7. Segal NH, Pavlidis P, Antonescu CR, Maki RG, Noble WS, DeSantis D, et al. - Classification and subtype prediction of adult soft tissue sarcoma by functional genomics. *Am J Pathol*. 2003;163(2):691-700.

8. Kruzelock RP, Hansen ME. Molecular genetics and cytogenetics of sarcomas. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1995;9(3):513-40.
9. Ladanyi M, Antonescu CR, Leung DH, Woodruff JM, Kawai A, Healey JH, et al. Impact of SYT-SSX fusion type on the clinical behavior of synovial sarcoma: a multi-institutional retrospective study of 243 patients. *Cancer Res*. 2002;62(1):135-40.
10. Smith AH, Pearce NE, Fisher DO, Giles HJ, Teague CA, Howard JK. Soft tissue sarcoma and exposure to phenoxyherbicides and chlorophenols in New Zealand. *J Natl Cancer Inst*. 1984;73(5):1111-7.
11. Rydholm A. Improving the management of soft tissue sarcoma: diagnosis and treatment should be given in specialist centres. *BMJ*. 1998;317(7151):93-4.
12. Demas BE, Heelan RT, Lane J, Marcove R, Hajdu S, Brennan MF. Soft-tissue sarcomas of the extremities: comparison of MR and CT in determining the extent of disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1988;150(3):615-20.
13. Sanders TG, Parsons TW 3rd. Radiographic imaging of musculoskeletal neoplasia. *Cancer Control*. 2001;8(3):221-31.
14. Bastiaannet E, Groen H, Jager PL, Cobben DC, van der Graaf WT, Vaalburg W, et al. The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2004; 30(1):83-101.
15. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, Gaitini D, Frenkel A, Kuten A, et al. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med*. 2003;44(8):1200-9.
16. Somer EJ, Marsden PK, Benatar NA, Goodey J, O'Doherty MJ, Smith MA. PET-MR image fusion in soft tissue sarcoma: accuracy, reliability and practicality of interactive point-based and automated mutual information techniques. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(1):54-62. Epub 2002 Oct 11.
17. Vaidya SJ, Payne GS, Leach MO, Pinkerton CR. Potential role of magnetic resonance spectroscopy in assessment of tumour response in childhood cancer. *Eur J Cancer*. 2003;39(6):728-35.
18. Hoerber I, Spillane AJ, Fisher C, Thomas JM. Accuracy of biopsy techniques for limb and limb girdle soft tissue tumors. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(1):80-7.
19. Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazards of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society. *J Bone Joint Surg Am*. 1996;78(5):656-63. Comment in: *J Bone Joint Surg Am*. 1996;78(5):639-43.
20. Trovik CS, Bauer HC, Brosjö O, Skoog L, Söderlund V. Fine needle aspiration (FNA) cytology in the diagnosis of recurrent soft tissue sarcoma. *Cytopathology*. 1998;9(5):320-8.
21. 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.
22. Wunder JS, Healey JH, Davis AM, Brennan MF. A comparison of staging systems for localized extremity soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2000;88(12):2721-30.
23. Behranwala KA, A'Hern R, Omar AM, Thomas JM. Prognosis of lymph node metastasis in soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(7):714-9.
24. Blazer DG 3rd, Sabel MS, Sondak VK. Is there a role for sentinel lymph node biopsy in the management of sarcoma? *Surg Oncol*. 2003;12(3):201-6.
25. Gerrand CH, Wunder JS, Kandel RA, O'Sullivan B, Catton CN, Bell RS, et al. Classification of positive margins after

- resection of soft-tissue sarcoma of the limb predicts the risk of local recurrence. *J Bone Joint Surg Br.* 2001;83(8):1149-55. Comment in: *Curr Surg.* 2003;60(1):20-4.
26. Schwartz DL, Einck J, Bellon J, Laramore GE. Fast neutron radiotherapy for soft tissue and cartilaginous sarcomas at high risk for local recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 50(2):449-56.
  27. Bickels J, Wittig JC, Kollender Y, Kellar-Graney K, Malawer MM, Meller I. Sciatic nerve resection: is that truly an indication for amputation?. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;(399):201-4.
  28. Clark MA, Thomas JM. Amputation for soft-tissue sarcoma. *Lancet Oncol.* 2003;4(6):335-42.
  29. Merimsky O, Kollender Y, Inbar M, Lev-Chelouche D, Gutman M, Issakov J, et al. Is forequarter amputation justified for palliation of intractable cancer symptoms?. *Oncology.* 2001;60(1):55-9.
  30. Langstein HN, Robb GL. Reconstructive approaches in soft tissue sarcoma. *Semin Surg Oncol.* 1999;17(1):52-65.
  31. Kremenz ET, Carter RD, Sutherland CM, Hutton I. Chemotherapy of sarcomas of the limbs by regional perfusion. *Ann Surg.* 1977;185(5):555-64.
  32. Hoekstra HJ, Schraffordt Koops H, Molenaar WM, Oldhoff J. Results of isolated regional perfusion in the treatment of malignant soft tissue tumors of the extremities. *Cancer.* 1987;60(8):1703-7.
  33. van Ginkel RJ, Schraffordt Koops H, de Vries EG, Molenaar WM, Uges DR, Hoekstra HJ. Hyperthermic isolated limb perfusion with cisplatin in four patients with sarcomas of the soft tissue and bone. *Eur J Surg Oncol.* 1996;22(5):528-31.
  34. Eggermont AMM, Schraffordt Koops H, Klausner JM. Limb salvage by isolation limb perfusion with tumor necrosis factor alpha and melphalan for locally advanced extremity soft tissue sarcomas: results of 270 perfusions in 246 patients. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1999;11:497.
  35. Eggermont AM, de Wilt JH, ten Hagen TL. Current uses of isolated limb perfusion in the clinic and a model system for new strategies. *Lancet Oncol.* 2003; 4(7):429-37.
  36. Shimizu A, O'Brien KP, Sjoblom T. The dermatofibrosarcoma protuberans-associated collagen type I alpha1/platelet-derived growth factor (PDGF) B-chain fusion gene generates a transforming protein that is processed to functional PDGF-B. *Cancer Res.* 1999;59:3719-3723.
  37. Maki RG, Awan RA, Dixon RH, Jhanwar S, Antonescu CR. Differential sensitivity to imatinib of 2 patients with metastatic sarcoma arising from dermatofibrosarcoma protuberans. *Int J Cancer.* 2002;100(6):623-6.
  38. Ladanyi M, Antonescu CR, Leung DH, Woodruff JM, Kawai A, Healey JH, et al. Impact of SYT-SSX fusion type on the clinical behavior of synovial sarcoma: a multi-institutional retrospective study of 243 patients. *Cancer Res.* 2002;62(1):135-40.
  39. Nielsen TO, Hsu FD, O'Connell JX, Gilks CB, Sorensen PH, Linn S, et al. Tissue microarray validation of epidermal growth factor receptor and SALL2 in synovial sarcoma with comparison to tumors of similar histology. *Am J Pathol.* 2003;163(4):1449-56.
  40. Hayes AJ, Mostyn-Jones A, Koban MU, A'Hern R, Burton P, Thomas JM. Serum vascular endothelial growth factor as a tumour marker in soft tissue sarcoma. *Br J Surg.* 2004;91(2):242-7.
  41. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2335-42. comment in: *N Engl J Med.* 2004;351(16):1690-1; author reply 1690-1. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2406-8. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2004;1(2):72-3. *Cancer Treat Rev.* 2004;30(8):715-7.
  42. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, Bonetti M, Azzarelli A, Comandone A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol.* 2001; 19(5):1238-47. Comment in: *J Clin Oncol.* 2001;19(5):1235-7.
  43. Strauss SJ, McTiernan A, Driver D, Hall-Craggs M, Sandison A, Cassoni AM, et al. Single center experience of a new intensive induction therapy for Ewing's family of tumors: feasibility, toxicity, and stem cell mobilization properties. *J Clin Oncol.* 2003;21(15):2974-81.
  44. Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, Mouridsen H, Crowther D, Somers R, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens - a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol.* 1999;17(1):150-7.
  45. Fata F, O'Reilly E, Ilson D, Pfister D, Leffel D, Kelsen DP, et al. Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer.* 1999;86(10):2034-7.
  46. Judson I, Radford JA, Harris M, Blay JY, van Hoesel Q, le Cesne A, 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(7):870-7.
  47. Eiling S, Lischner S, Busch JO, Rothaupt D, Christophers E, Hauschild A. Complete remission of a radio-resistant cutaneous angiosarcoma of the scalp by systemic treatment with liposomal doxorubicin. *Br J Dermatol.* 2002;147(1):150-3.
  48. van Oosterom AT, Mouridsen HT, Nielsen OS, Dombernowsky P, Krzemieniecki K, Judson I, et al. Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients. *Eur J Cancer.* 2002;38(18):2397-406.
  49. D'Incalci M, Jimeno J. Preclinical and clinical results with the natural marine product ET-743. *Expert Opin Investig Drugs.* 2003;12(11):1843-53.
  50. Yovine A, Riofrio M, Blay JY, Brain E, Alexandre J, Kahatt C, et al. Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol.* 2004; 22(5):890-9.
  51. Strander H, Turesson I, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas. *Acta Oncol.* 2003;42(5-6):516-31.
  52. Mccarter MD, Jaques DP, Brennan MF. Randomized clinical trials in soft tissue sarcoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2002;11(1):11-22.
  53. Janjan N, Crane C, Delclos M, Ballo M. Brachytherapy for locally recurrent soft-tissue sarcoma. *Am J Clin Oncol.* 2002;25(1):9-15.
  54. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):197-203.