

A sugárterápia szerepe a retroperitoneális lágyrészsarkómák kezelésében

Ágoston Péter¹, Jorgo Kliton¹, Mátrai Zoltán², Polgár Csaba¹

Országos Onkológiai Intézet, ¹Sugárterápiás Központ, ²Daganatsebészeti Központ, Emlő- és Lágyszövetsebészeti Osztály, Budapest

A lágyrészsarkómák ritkán fordulnak elő, az összes rosszindulatú daganatok 1%-át teszik ki, 15%-uk a retroperitoneumban helyezkedik el. Elsődleges kuratív kezelésük a lehetőség szerinti teljes sebészi eltávolítás. Elhelyezkedésük és nagy méretük miatt azonban sokszor a komplett reszekció (R0) nem lehetséges. A retroperitoneális sarkóma (RPSZ) okozta halálozás leggyakoribb oka a helyi kiújulás, így a sugárterápia a lokális tumorkontroll biztosításával hozzájárulhat a túlélési eredmények javulásához. Irodalmi adatok alapján a gyakori pozitív sebészi szél (R1-2 reszekció) ellenére a RPSZ miatt operált betegek mindössze 25%-a részesül sugárterápiában. Dolgozatunkban a szakirodalom alapján áttekintjük a radioterápia (RT) szerepét a RPSZ-k ellátásában. Egyedüli műtéttel, illetve műtét és RT együttes alkalmazásával az 5 éves, lokális kiújulástól mentes túlélés 23–54%, illetve 40–62%, míg a teljes túlélés 33–49%, illetve 48–64%, azonos sorrendben. Az egyedüli műtétet a műtét + sugárkezeléssel összehasonlító randomizált, prospektív klinikai vizsgálat nem áll rendelkezésre. A legtöbb közlemény retrospektív és évtizedekre nyúlik vissza. A leadott dózis, az alkalmazott sugárterápiás módszerek és a besugárzás időzítése a műtéthez képest nem egységesek. A sugárterápiát követő gasztrointesztinális és urogenitális mellékhatások gyakoriak, de a modern technikák igénybevételével előfordulásuk és súlyosságuk jelentősen csökkenthető. Az eddig rendelkezésre álló vizsgálatok alapján a műtéthez adott sugárterápia a RPSZ lokális kontrollját jelentősen javítja. A RT teljes túlélést javító hatásának bizonyításához azonban prospektív, randomizált vizsgálatok szükségesek. Magyar Onkológia 58:77–82, 2014

Kulcsszavak: retroperitoneális, lágyrész, sarkóma, sugárkezelés

Soft tissue sarcomas are rare tumors, composing 1% of all malignancies. Fifteen percent of them are situated in the retroperitoneal region. The primary curative treatment for this group of patients is complete surgical resection. In most cases, due to their large size and localization at diagnoses, complete resection (R0) is not feasible. The main cause of disease-specific death is local recurrence. Therefore, improved local control by radiotherapy (RT) may contribute to better survival results. Based on international studies, despite the frequent positive surgical margins, only 25% of the patients with retroperitoneal sarcoma (RPS) receive perioperative RT. We performed a literature review based on the available data on the role of RT in the management of RPS. The 5-year local recurrence-free survival after surgery alone, and surgery + RT has been reported in the range of 23–54% and 40–62%, respectively. The respective 5-year rate of overall survival was of 33–49% and 48–64%. There are no available results from prospective randomized studies comparing surgery to surgery + RT. The majority of studies were retrospective and the treatments were performed over a time span of several decades. The total dose, technique and timing of RT were not standardized. Gastrointestinal and genitourinary side effects of RT are common, but their incidence and severity can be significantly reduced by using modern techniques. Based on the currently available studies, RT improves local control and it may play a role in the prolongation of overall survival as well. However, prospective randomized studies are needed to clarify the role of RT in the multidisciplinary management of RPS.

Ágoston P, Jorgo K, Mátrai Z, Polgár C. Role of radiotherapy in the treatment of retroperitoneal soft tissue sarcomas. Hungarian Oncology 58:77–82, 2014

Keywords: retroperitoneal, soft-tissue, sarcoma, radiotherapy

Levelezési cím: Dr. Ágoston Péter, Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ,
1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7–9., tel.: 06-1-224-8600/3186, fax: 224-8620, e-mail: agoston.p@oncol.hu

Közlésre érkezett: 2014. január 10. • Elfogadva: 2014. március 1.

BEVEZETÉS

A lágyrészsarkómák ritka előfordulású tumorok, az összes rosszindulatú daganat 1%-át teszik ki (1). Mesenchymalis sejtekből erednek, melyek általában izomban, zsírban, illetve kötőszövetben helyezkednek el. Testszerte kialakulhatnak, 50%-ban a végtagon, 25%-ban a törzsön, 15%-ban a retroperitoneumban, 10%-ban a fej-nyaki régió területén fordulnak elő (2, 3). A retroperitoneális rosszindulatú daganatok egyharmada lágyrészsarkóma, a többi lehet limfoproliferatív daganat (Hodgkin-, non-Hodgkin-limfóma), epiteliális eredetű tumor (vese, mellékvese, pancreas) vagy áttét ismert, illetve nem ismert primer daganatokból (germinális daganatok, karcinómák, melanómák) (4). A retroperitoneális sarkómák (RPSZ) leggyakoribb szövettani típusa a liposzarkóma (41%) és a leiomyosarkóma (28%). Ezeket követi a malignus fibrózus hisztiocitóma (7%) és a fibrosarkóma (6%) (5–8). A RPSZ-k mintegy 50%-a rosszul differenciált tumor (5–7, 9, 10–15). Elhelyezkedésüknél fogva a retroperitoneális tumorok későn adnak tünetet, így felfedezésükkor az esetek 60%-ában a daganat mérete meghaladja a 10 cm-t (16). A panaszos betegek többsége hasi diszkomfortérzészről, hasi fájdalomról, háskörfogat-növekedésről, teltségérzészről számol be, emellett bizonyos daganatmérettől kezdve tapintható terime is észlelhető (17). Annak ellenére, hogy a gasztrointesztinális és urogenitális traktus a legtöbb esetben komprimált, a daganat ritkán infiltrálja e szervrendszereket és tünete szegény marad (18).

A RPSZ-k stagingvizsgálatához a mellkas-has-kis-medencei CT általában szükséges és elégséges. Segítségével meg lehet ítélni a daganat méretét, elhelyezkedését, a környező szervekhez való viszonyát, a nyirokcsomóstátust, illetve a távoli áttétek meglétét vagy hiányát. Hasi MR-vizsgálattal a nagyobb lágyrészkontrasztnak köszönhetően javítható a tumor környezetre terjedésének megítélése. Mivel a retroperitoneumban elhelyezkedő nem lágyrészsarkómák elsődleges ellátása nem feltétlenül sebészi, például a retroperitoneális Hodgkin-kór kezelése kemoterápiát igényel, preoperatív biopszia elvégzése javasolt. Kivételesen ez alól, ha a CT-kép alapján a liposzarkóma diagnózisa egyértelműen felállítható. Ebben az esetben a zsírszövet komponens nagyságától függően a liposzarkóma differenciáltsága is megíthető (4, 19).

A RPSZ-k ellátásában kétségkívül az egyetlen, a teljes gyógyulás reményét adó eljárás a teljes sebészi reszekció, amit lehetőség szerint szükséges RPSZ-val kiemelten foglalkozó centrumokban végezni (20, 21). Számos vizsgálat kimutatta, hogy a lokális kiújulás és a teljes túlélés prognosztikai faktorai a komplett sebészi reszekció, a tumor differenciáltsága, multifokális volta és szövettani típusa (5,

13, 16, 18–20, 22, 23). A meglehetősen gyakori lokális kiújulás felelős a RPSZ-s betegek halálozásának 75%-áért, ellentétben a többi lágyrészsarkómával, ahol a távoli áttétek a daganatos halálozás leggyakoribb oka (24). A végtagi lokalizációjú lágyrészsarkómákhoz képest a RPSZ-k prognózisa rosszabb. Az 5 éves lokális kontroll komplett sebészi reszekciót követően 55–78%, az 5 éves teljes túlélés 39–68% (2, 5, 13, 16, 18–20, 22, 23). A frissen diagnosztizált RPSZ-k mérete sokszor igen nagy, vitális szervek és nagy erek közelében helyezkednek el és elég gyakran infiltrálják azokat, ezért a teljes mikroszkopikus reszekció igazi kihívás, és sokszor még tapasztalt sebészek számára is kivitelezhetetlen (25–29). Az egyedüli műtét eredményei szerények, az 5 éves, lokális kiújulástól mentes túlélés 23–54%-ban, teljes túlélés 33–49%-ban érhető el (9, 18, 19, 30).

Lewis és mtsai (5) 500 RPSZ-s beteget vizsgáltak tumor-reszekciót követően. Ötvennyolc százalékban fordult elő pozitív sebészi szél. Figyelembe véve a gyakori pozitív sebészi szél és ennek a lokális kiújulásra és teljes túlélésre kifejtett negatív hatását, a sugárterápia alkalmazása indokoltnak tűnik. Fő nehézségei a sarkómák eltérő, de alapvetően mérsékelt sugárérzékenységből és a környező szervek (vesék, máj, vékonybelek, gerincvelő) alacsony dózistoleranciájából adódnak.

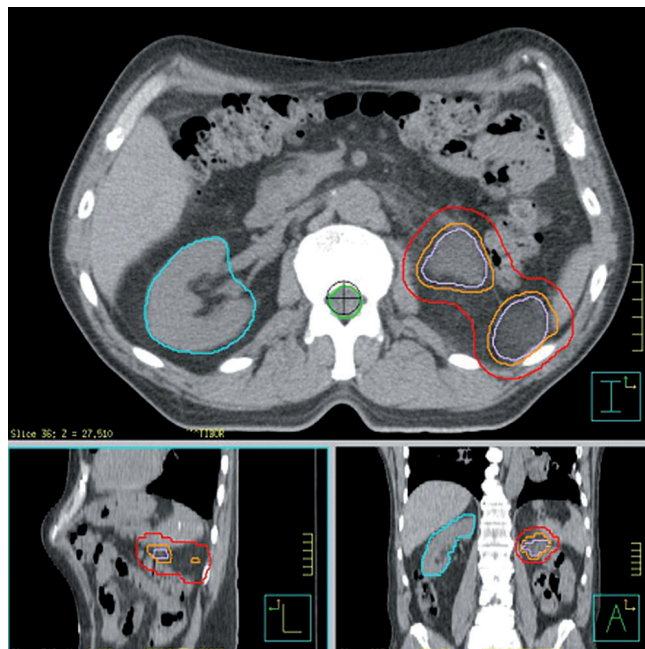
A sugárterápia indikációja és időzítése RPSZ-ban

A sugárterápia időzítése szerint lehet pre-, intra- vagy posztoperatív. A preoperatív kezelés előnye, hogy a céltérfogat (tumor + biztonsági zóna) jól meghatározható, továbbá, hogy a tumor a sugárérzékeny környező szerveket, illetve szöveteket széttolja, így kevesebb radiogén mellékhatás várható a külső sugárkezeléstől (1. ábra). A tumor tokjában lévő daganatos sejteket a preoperatív kezelés devitalizálhatja, így növelheti a komplett reszekció esélyét és csökkenti a tumoros implantáció valószínűségét a műtét során. Végül a jobb oxigenizáció is kedvez a sugárterápiának preoperatív kezelés esetén.

Posztoperatív radioterápia során lehetővé válik a magas kockázatú betegek (pozitív sebészi szél, rosszul differenciált daganat) kiválasztása, ezáltal csökkenthető a feleslegesen besugározott betegek száma. Hátránya, hogy a tumorágyat részben a belek vagy a környező szövetek töltik ki, amelyek adhéziók révén a tumorágyban rögzülhetnek, ami a várható sugárterápiás mellékhatások arányát növelheti. Általában az adjuváns sugárterápia indikációja RPSZ-nál a pozitív sebészi szél, a közeli reszekciós széllal kimetszett igen nagy tumor, valamint a differenciálatlan (grade 3) daganat.

A műtét során a műtőben elhelyezett sugárterápiás készülékkel úgynevezett intraoperatív külső besugárzás (IORT) is végezhető elektron- vagy ortovoltos röntgensugárzással. Egy másik lehetőség a műtét során a tumorágyba

1. ábra. Preoperatív besugárzás céltérfogata recidív, retroperitoneális szarkóma esetén. A betegnél korábban a primer tumor ellátásakor bal oldali nefrektómia történt. A súlyzó alakú, duplex tumor céltérfogata transzverzális (A), szagittális (B) és koronális (C) CT-képen. Kevés ép szövetet kell bevonni a céltérfogatba. Vonalak színekódjai: lila – tumor; piros – céltérfogat; kék – ellenoldali vese; zöld – gerincvelő



ültetett műanyag tubusokon keresztül a műtétet követő napokban a tubusokba juttatott nagy dózisteljesítményű (high dose rate, HDR) sugárforrással végzett brachyterápia (IOBT). Az IORT és IOBT kezelések előnye, hogy a daganatagy jobban meghatározható, az ép szövetek jobban védhetőek. Az IORT hátránya, hogy általában egy frakció alatt kerül kiszolgáltatásra a kezelés. Emiatt sugárbiológiai nagy dózis leadását teszi lehetővé a tumorágyra, azonban a környező szövetrétegek károsodását okozhatja. Az IOBT nagy gyakorlatot igényel, kevés a nemzetközi tapasztalat e téren, a beültetett brachyterápiás katéterek helyzete a sebzarást követően módosulhat, megtöretésük a kezelést lehetetlenné teheti.

Szakirodalmi áttekintés

A szakirodalomban elérhető, RPSZ-val foglalkozó sugárterápiás vizsgálatok jellemzőit és eredményeit az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Stoeckle és mtsai (9) 123, RPSZ miatt műtött beteget vizsgáltak. Közülük 89 részesült posztoperatív sugárterápiában. Komplet sebészi reszekciót a betegek 65%-ában sikerült elérni. Az 5 éves lokális kontroll szignifikánsan jobb volt a sugárterápiát kapottaknál ($p=0,002$). Többváltozós

elemzéssel a lokális kiújulás szempontjából a legfontosabb prognosztikai faktor az adjuváns sugárterápia volt.

Lewis és mtsai (5) összesen 500 RPSZ-s beteget vizsgáltak prospektív módon. Ezekből 231 műtéten esett át, ezt követően 173 beteg „valamilyen sugárterápiás kezelést” kapott. Azoknál a betegeknél, ahol primer RPSZ miatt történt a kezelés, a medián túlélés 72 hónap volt, szemben a kiújult RPSZ-s betegeknél, ahol a medián túlélés csak 28 hónap volt. A 2 éves és 5 éves, helyi kiújulástól mentes túlélés 81% és 59% volt, ebben a sorrendben. A lokális kiújulás prediktorai a szövettani grade ($p=0,01$, $RR=2$) és a liposzarkóma szövettani altípusa ($p=0,01$, $RR=2,6$) voltak. A pre-, intra-, vagy posztoperatív sugárkezelés terápiás hatását nem sikerült meghatározni, mivel a sugárterápia prognosztikai szerepét nem vizsgálták a tanulmányban. A távoli metasztázistól mentes túlélés prediktorai a magas szövettani grade ($p=0,01$, $RR=5$) és a pozitív sebészi szél ($p=0,01$, $RR=3,9$) voltak. 231 betegnél volt lehetséges a reszekció, akik közül 185-nél lett negatív a reszekciós szél. A medián túlélés a negatív sebészi széllel operált betegeknél 103 hónap volt, szemben a pozitív sebészi széllel történt operációk utáni 18 hónappal. A szerzők megállapítják, hogy a beteg túlélését leginkább az első sebészi beavatkozás minősége és sikeressége határozza meg.

Gilbeau és mtsai (31) 45 beteget kezeltek primer RPSZ miatt műtéttel és sugárterápiával. 28 beteg külső radioterápiát (KRT) kapott, 17 esetben intraoperatív radioterápiával (IORT) kombinálva, és csak 3 beteget kezeltek egyedüli IORT-vel. IORT során elektronsugarat használtak azokra a területekre, ahol a sebész úgy érezte, hogy a sebészi szél mikroszkopikusan pozitív lehet. Az IORT átlagos dózisa 15 Gy (7–20 Gy) volt. A KRT dózisa átlagosan 49 Gy (40,8–59,4 Gy) volt. Mivel az 5 éves lokális kontroll 40% volt, és a kiújulás általában a besugárzási mezőn belül alakult ki, arra következtettek, hogy a leadott dózis elégtelen volt. A prognosztikus faktorok egyváltozós elemzésével a sebészi kimenetel sikerességének volt egyedül szignifikáns hatása a teljes túlélésre ($p=0,039$) és a helyi daganatmentességre ($p=0,006$). A kombinált sugárkezelés (KRT és IORT) nem javította az eredményeket. A sugárterápia leggyakoribb mellékhatásai a hányás (42%) és a bélgyulladás (35%) voltak. Súlyos, sugárkezelés okozta késői szövődmény mindössze két betegnél alakult ki (17).

Zlotecki és mtsai (29) 40 betegnél alkalmaztak a reszekció előtt ($n=15$) vagy azután ($n=25$) KRT-t. Az 5 éves lokális kontroll 65% volt. Akut bélgyulladás a betegek 80%-ában fordult elő. A sebészi szél állapota a helyi daganatmentesség ($p=0,006$) és a teljes túlélés ($p=0,001$) prediktora volt a sugárkezelés időzítésétől függetlenül. Az 5 éves teljes túlélés 12% volt a pozitív és 65% a negatív sebészi széllel operáltaknál. A posztoperatív sugárkezelés jelentős mellékhatásokat okozott (bélobstrukció, vérzés, fertőzés). A 36 hónapos

1. táblázat. Retroperitoneális szarkómában alkalmazott sugárkezelés eredményei

Szerző	Betegek száma	Sugárterápia időzítése	Dózis (Gy)	Követés (hónap)	5 éves lokális kontroll (%)	5 éves betegség-specifikus túlélés (%)	5 éves teljes túlélés (%)
Lewis et al 1998 (5)	66	Posztoperatív	NA	28	59	NA	54
Alektiar et al 2000 (26)	32	Preoperatív	50,4	33	62	55	45
		IORT	12-15				
		Posztoperatív	50,4				
Stoeckle et al 2001 (9)	89	Posztoperatív	50	47	52	29	49
Gieschen et al 2001 (32)	37	Preoperatív	45	38	59	38	50
		IORT	10-20				
Gilbeau et al 2002 (31)	45	Posztoperatív	49	53	40	NA	60
		IORT	15				
Petersen et al 2002 (33)	87	Külső RT	47,6	42	59	29	48
		IORT	15				
Bobin et al 2003 (36)	24	Külső RT	45-50	53	NA	28	56
		IORT	15				
Zlotecki et al 2005 (29)	40	Posztoperatív	50	34	65	NA	R0: 69 R1: 12
Krempien et al 2006 (45)	67	Külső RT	45	30	40	28	64
		IORT	15				
Ballo et al 2007 (37)	83	Külső RT	50-55	47	40	39	NA
		IORT	15				
Dziewirski et al 2010 (34)	57	Külső RT	50	40	65	NA	50
		IORT	20				

NA: nincs adat, RT: radioterápia, IORT: intraoperatív radioterápia

medián követés alatt a posztoperatív karon 7, a preoperatív sugárkezelést kapottaknál 4 helyi kiújulást jegyeztek fel. A szerzők megállapítják, hogy a sugárkezelés csökkentheti a tumor helyi kiújulását és a jobb mellékhatásprofilja miatt a preoperatív időzítést javasolják (58).

Gieschen és mtsai (32) 37, primer vagy recidív RPSZ-s beteget kezeltek 45 Gy átlagos dózisu preoperatív KRT-vel. Ezt követte a sebészi reszekció, és ha lehetőség volt rá, akkor a műtét közben 10–20 Gy IORT-t adtak elektronsugárással (n=20). A preoperatív KRT után a betegek 78%-ánál sikerült a teljes tumorreszekció. Komplet reszekció esetén az IORT-t kapottaknál az IORT-ben nem részesültekhez képest a teljes túlélés (74% vs. 30%, $p=0,04$) és a lokális kontroll (83% vs. 61%, $p=0,04$) is szignifikánsan jobb volt. Négy betegnél (11%) alakult ki súlyos mellékhatás a sugárterápiától.

A Mayo Klinikán 87 beteget kezeltek primer (n=43) vagy recidív (n=44) RPSZ miatt (33). Minden beteg a lehetőség szerinti radikális műtéti megoldás mellett IORT-ben részesült. 72 betegnél sikerült az R0 vagy R1-es reszekció. 77 beteg preoperatív vagy posztoperatív KRT-t is kapott 45 Gy medián dózissal. Minden primer daganatnál és 34 recidív

tumornál (77%) adtak külső sugárkezelést is. Az IORT dózisának középértéke 15 Gy (tartomány: 8,7–30 Gy) volt. A 2 és 5 éves, lokális kiújulástól mentes túlélés 84% és 59% volt, ebben a sorrendben. Az átlagosan 35 hónapos (tartomány: 8–54 hó) követési idő alatt 49 esetben (56%) újult ki a betegség, ebből 20 esetben (23%) következett be helyi kiújulás – 4 esetben az IORT-mezőn, 3 esetben az IORT- és KRT-mezőn és 13 esetben csak a KRT-mezőn belül. Az 5 éves lokális tumorkontroll 59% volt. Az 5 éves lokális kontroll R2, R1, illetve R0 reszekció után 41%, 60% és 100% volt, azonos sorrendben ($p=0,09$). Tizenkét betegnél (14%) alakult ki súlyos gasztrointesztinális toxicitás, amit a sebészi és sugárterápiás beavatkozásnak lehetett tulajdonítani. A szerzők megállapítják, hogy az agresszív lokális sugárkezelés elfogadható mellékhatásarány mellett növelheti a lokális tumorkontrollt a sebészi reszekcióval együtt alkalmazva.

Dziewirski és mtsai (34) 57 betegnél műtét mellett IOBT-t végeztek, HDR sugárforrással, egy frakcióban, 20 Gy dózisban. A páciensek 60%-a adjuváns KRT-t is kapott. Az 5 éves recidívmentes túlélés szignifikánsan jobb volt (65% vs. 50%) azoknál a betegeknél, akik IOBT-t és KRT-t is kaptak.

Elektronsugárral történő IORT alkalmazása esetén a betegek több mint 37%-ában fordult elő neuropátia, hidronefrózis, gasztrointesztinális és vaginális fisztula, vékonybél-obstrukció (32, 33, 35). A súlyos neuropátia elkerülése érdekében a szerzők maximum 15 Gy egyszeri dózist javasolnak (36).

IOBT-t követően 10–18%-ban fordult elő gasztrointesztinális obstrukció. Emellett kisebb gyakorisággal fisztula- és tályogképződés, neuropátia, hidronefrózis, vérzés és hidroperitoneum is előfordult (26, 34, 37). A mellékhatások viszonylag magas aránya miatt a HDR brachyterápia alkalmazását csak a kismedence területére javasolják (37).

ÖSSZEFOGLALÁS

A szakirodalomban fellelhető vizsgálatok alapján jelenleg a betegek mintegy 25%-a kap valamilyen adjuváns sugárkezelést retroperitoneális sarkómák műtéti megoldását követően. Ez az arány az 1970-es évek óta nem mutat változást (38, 39). Ebben szerepet játszik a magas szintű evidenciák hiánya, a sugárterápia okozta mellékhatásoktól való tartózkodás és így a sarkómák kezelésében nem elegendő dózis mérsékelt hatása, vagy a megfelelő lokális sugárdózis mellett kialakuló jelentős toxicitás. Nehezíti az értékelést, hogy eddig nem alakult ki egységes álláspont az alkalmazható sugárterápiás technikák, dózisok, valamint a sugárterápia időzítésének vonatkozásában sem (39).

KÖVETKEZTETÉSEK

A közölt klinikai vizsgálatok alapján a RPSZ ellátásáról az alábbi következtetések vonhatóak le:

- A lokalizált RPSZ ép sebészi széllal végzett reszekciója a standard, teljes gyógyulás lehetőségét adó kezelés.
- A posztoperatív sebészi szél státusza a relapszusmentes túlélés legfontosabb prognosztikai faktora.
- Preoperatív külső sugárkezeléssel közepes vagy rossz grádusú RPSZ-k 5 éves, lokális relapszustól mentes túlélése 60%, teljes túlélése 61%, prospektív vizsgálatok alapján. Az RT hatása a teljes túlélésre bizonytalan (9, 22, 26, 40).
- A külső és intraoperatív sugárkezelés kombinálása növelheti a lokális kontrollt (32, 34, 35).
- A preoperatív sugárterápia alkalmazása a posztoperatívnál biztonságosabb, mivel kevesebb a várható radiogén mellékhatás (36, 37). A preoperatív kezelés dózisa 45–50 Gy/1,8–2 Gy-s napi frakciókkal.
- A posztoperatív sugárterápia retrospektív, nem randomizált vizsgálatok alapján az egyedüli reszekcióhoz képest javítja a relapszusmentes túlélést. Dózisa 50–55 Gy/1,8–2 Gy-s napi frakciókkal. Ily módon több mellékha-

tással lehet számolni, ezért modern technikák igénybevétele elengedhetetlen (intenzitásmódulált besugárzás, ívbesugárzás, carbon ion terápia) (41–44).

- A sarkómás betegek kezelését onkológiai bizottságok határozzák meg, amelyek működtetéséhez elengedhetetlen a sugárterapeuta bevonása!

- A jövőben a RPSZ-k kezelésében a besugárzás szerepének pontosabb megítéléséhez multicentrikus, randomizált vizsgálatok elvégzése szükséges.

IRODALOM

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 54:8–29, 2004
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Improving Outcomes for People with Sarcoma: The Manual. London 2006
3. Shibata D, Lewis JJ, Leung DH, et al. Is there a role for incomplete resection in the management of retroperitoneal liposarcomas? *J Am Coll Surg* 193:373–379, 2001
4. Clark M, Fisher C, Judson I, et al. Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med* 353:701–711, 2005
5. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg* 228:355–365, 1998
6. Jaques DP, Coit DG, Hajdu SI, et al. Management of primary and recurrent soft-tissue sarcoma of the retroperitoneum. *Ann Surg* 212:51–59, 1990
7. Karakousis CP, Gerstenbluth R, Kontzoglou K, et al. Retroperitoneal sarcomas and their management. *Arch Surg* 130:1104–1109, 1995
8. Strander H, Turesson I, Cavallin-Stahl E, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas. *Acta Oncol* 42:516–531, 2003
9. Stoeckle E, Coindre JM, Bonvalot S, et al. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer* 92:359–368, 2001
10. Ferrario T, Karakousis CP. Retroperitoneal sarcomas: grade and survival. *Arch Surg* 138:248–251, 2003
11. Alvarenga JC, Ball AB, Fisher C, et al. Limitations of surgery in the treatment of retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg* 78:912–916, 1991
12. Dalton RR, Donohue JH, Mucha P Jr, et al. Management of retroperitoneal sarcomas. *Surgery* 106:725–733, 1989
13. Hassan I, Park SZ, Donohue JH, et al. Operative management of primary retroperitoneal sarcomas: a reappraisal of an institutional experience. *Ann Surg* 239:244–250, 2004
14. Zornig C, Weh HJ, Krull A, et al. Retroperitoneal sarcoma in a series of 51 adults. *Eur J Surg Oncol* 18:475–480, 1992
15. Pirayesh A, Chee Y, Helliwell TR, et al. The management of retroperitoneal soft tissue sarcoma: a single institution experience with a review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 27:491–497, 2001
16. Lehnert T, Cardona S, Hinz U, et al. Primary and locally recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma: local control and survival. *Eur J Surg Oncol* 35:986–993, 2009
17. Hueman MT, Herman JM, Ahuja N, et al. Management of retroperitoneal sarcomas. *Surg Clin North Am* 88:583–597, 2008
18. Neuhaus SJ, Barry P, Clark MA, et al. Surgical management of primary and recurrent retroperitoneal liposarcoma. *Br J Surg* 92:246–252, 2005
19. Strauss DC, Hayes AJ, Thway K, et al. Surgical management of primary retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg* 97:698–706, 2010

20. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, et al. Primary retroperitoneal sarcomas: multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol* 27:31–37, 2009
21. Gutierrez JC, Perez EA, Moffat FL, et al. Should soft tissue sarcomas be treated at high-volume centers? An analysis of 4205 patients. *Ann Surg* 245:952–958, 2007
22. Gronchi A, Lo Vullo S, Fiore M, et al. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol* 27:24–30, 2009
23. Anaya DA, Lahat G, Wang X, et al. Establishing prognosis in retroperitoneal sarcoma: a new histology-based paradigm. *Ann Surg Oncol* 16:667–675, 2009
24. Lewis J, Leung D, Heslin M, et al. Association of local recurrence with subsequent survival in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 15:646–652, 1997
25. Mendenhall WM, Zlotecki RA, Hochwald SN, et al. Retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Cancer* 104:669–675, 2005
26. Alektiar KM, Hu K, Anderson L, et al. High-dose-rate intraoperative radiation therapy (HDR- IORT) for retroperitoneal sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:157–163, 2000
27. Pisters PW, O'Sullivan B, Maki RG, et al. Evidence-based recommendations for local therapy for soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 25:1003–1008, 2007
28. Pisters PW, Patel SR, Prieto VG, et al. Phase I trial of pre-operative doxorubicin-based concurrent chemoradiation and surgical resection for localized extremity and body wall soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 22:3375–3380, 2004
29. Zlotecki RA, Katz TS, Morris CG, et al. Adjuvant radiation therapy for resectable retroperitoneal soft tissue sarcoma: the University of Florida experience. *Am J Clin Oncol* 28:310–316, 2005
30. Bautista N, Su W, O'Connell TX, et al. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: prognosis and treatment of primary and recurrent disease. *Am Surg* 66:832–836, 2000
31. Gilbeau L, Kantor G, Stoeckle E, et al. Surgical resection and radiotherapy for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 65:137–143, 2002
32. Gieschen HL, Spiro IJ, Suit HD, et al. Long-term results of intraoperative electron beam radiotherapy for primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:127–131, 2001
33. Petersen IA, Haddock MG, Donohue JH, et al. Use of intraoperative electron beam radiotherapy in the management of retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:469–475, 2002
34. Dziewirski W, Rutkowski P, Zbigniew I, et al. Surgery combined with brachytherapy in patients with retroperitoneal sarcomas. *J Contemp Brachyther* 2:14–23, 2010
35. Pierie JP, Betensky RA, Choudry U, et al. Outcomes in a series of 103 retroperitoneal sarcomas. *Eur J Surg Oncol* 32:1235–1241, 2006
36. Bobin JY, Al-Lawati T, Granero LE, et al. Surgical management of retroperitoneal sarcomas associated with external and intraoperative electron beam radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 29:676–681, 2003
37. Ballo MT, Zagars GK, Pollock RE, et al. Retroperitoneal soft tissue sarcoma: an analysis of radiation and surgical treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:158–163, 2007
38. Jones JJ, Catton CN, O'Sullivan B, et al. Initial results of a trial of preoperative external-beam radiation therapy and postoperative brachytherapy for retroperitoneal sarcoma. *Ann Surg Oncol* 9:346–354, 2002
39. Thomas DM, O'Sullivan B, Gronchi A, et al. Current concepts and future perspectives in retroperitoneal soft-tissue sarcoma management. *Expert Rev Anticancer Ther* 9:1145–1157, 2009
40. Porter GA, Baxter NN, Pisters PW, et al. Retroperitoneal sarcoma: a population-based analysis of epidemiology, surgery, and radiotherapy. *Cancer* 106:1610–1616, 2006
41. Sampath S, Hitchcock YJ, Shrieve DC, et al. Radiotherapy and extent of surgical resection in retroperitoneal soft-tissue sarcoma: multi-institutional analysis of 261 patients. *J Surg Oncol* 101:345–350, 2010
42. Pezner RD, Liu A, Han C, et al. Dosimetric comparison of helical tomotherapy treatment and step-and-shoot intensity-modulated radiotherapy of retroperitoneal sarcoma. *Radiother Oncol* 81:81–87, 2006
43. Bossi A, De Wever I, Van Limbergen E, et al. Intensity modulated radiation therapy for preoperative posterior abdominal wall irradiation of retroperitoneal liposarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:164–170, 2007
44. Koshy M, Landry JC, Lawson JD, et al. Intensity modulated radiation therapy for retroperitoneal sarcoma: a case for dose escalation and organ at risk toxicity reduction. *Sarcoma* 7:137–148, 2003
45. Krempien R, Roeder F, Oertel S, et al. Intraoperative electron-beam therapy for primary and recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:773–779, 2006