



# Ekstremitte yerleşimli malign fibröz histiyositomlu hastalarda prognostik faktörler

## *Prognostic factors in patients with malignant fibrous histiocytoma of the extremities*

Hakan ATALAR,<sup>1</sup> Kerem BAŞARIR,<sup>2</sup> Yusuf YILDIZ,<sup>2</sup> Yener SAĞLIK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı;

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

**Amaç:** Ekstremitte yerleşimli malign fibröz histiyositomlu olgularda prognostik faktörler araştırıldı.

**Çalışma planı:** Çalışmada ekstremitte yumuşak doku malign fibröz histiyositom tanısı konan 26 hasta (22 erkek, 4 kadın; 15 hasta <60 yaş) yaş, cinsiyet, tümörün durumu (primer veya nüks), etkilenen ekstremitte, tümörün yerleşimi (proksimal veya distal), boyutu, derinliği, derecesi; rezeksiyon kalitesi, adjuvan tedavi ve tanı konusunda uzak metastaz olması gibi sağkalımı etkileyebilecek faktörler açısından değerlendirildi.

**Sonuçlar:** Hayatta olan 16 hastanın ortalama takip süresi 44.8 ay (dağılım 24-120 ay) idi. Tanı konmadan önceki ortalama semptom süresi yedi ay (dağılım 1-26 ay) idi. Tüm hastalara cerrahi rezeksiyon yapıldı. On yedi hastada geniş cerrahi sınır (R0) elde edildi. Toplam yedi hastada amputasyon yapıldı. On yedi hastaya adjuvan tedavi, 10 hastaya radyoterapi uygulandı. Sekiz hastada lokal nüks gelişti. İki hastada tanı konusunda uzak metastaz vardı. Takip sırasında sekiz hastada ortalama 13 ayda (dağılım 7-20 ay) uzak metastaz gelişti. Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanan beş yıllık sağkalım oranı %61.5 bulundu. Düşük dereceli tümörlerde beş yıllık sağkalım oranı %100 iken, yüksek dereceli tümörlerde bu oran %28.2 idi. Tekdeğişkenli (p=0.004) ve çokdeğişkenli (p=0.023) analizlerde tümör derecesi sağkalımı etkileyen tek parametre idi.

**Çıkarımlar:** Malign fibröz histiyositomlu hastalarda yüksek dereceli tümör olması kötü prognoz göstergesidir.

**Anahtar sözcükler:** Ekstremitte; histiyositom, benign fibröz/te-davi; tümör metastazı; tümör nüksü, lokal; prognoz; radyoterapi, adjuvan; yumuşak doku neoplazileri/te-davi; sağkalım analizi.

**Objectives:** We evaluated prognostic factors in patients with malignant fibrous histiocytoma of the extremity.

**Methods:** The study included 26 patients (22 males, 4 females; 15 patients < age 60) with a diagnosis of malignant fibrous histiocytoma of the extremity. Clinical and pathological data were analyzed including age, gender, affected extremity, presentation status (primary or recurrent), localization (proximal or distal), size, depth, and grade of the tumor, resection quality, adjuvant therapy, and the presence of distant metastasis at the time of diagnosis.

**Results:** The mean follow-up of 16 patients who were alive was 44.8 months (range 24 to 120 months). The mean symptom duration before diagnosis was seven months (range 1 to 26 months). All the patients underwent surgical resection. A margin-negative R0 resection was obtained in 17 patients. Amputation was performed in seven patients. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy were administered to 17 patients and 10 patients, respectively. Local recurrence was detected in eight patients. Two patients had distant metastasis at the time of diagnosis while eight patients developed distant metastasis within a mean of 13 months (range 7 to 20 months) postoperatively. Kaplan-Meier analysis showed an overall five-year survival rate of 61.5%, being 100% in low-grade tumors, and 28.2% in high-grade tumors. Tumor grade was the only significant parameter affecting survival in both univariate (p=0.004) and multivariate (p=0.023) analyses.

**Conclusion:** Patients with high-grade malignant fibrous histiocytoma have a poorer prognosis.

**Key words:** Extremities; histiocytoma, benign fibrous/therapy; neoplasm metastasis; neoplasm recurrence, local; prognosis; radiotherapy, adjuvant; soft tissue neoplasms/therapy; survival analysis.

Erişkinlerdeki malignitelerin yaklaşık %1'i yumuşak doku sarkomları olup, %60 oranında ekstremite-lerde görülür.<sup>[1]</sup> Bu yaş grubunda en sık görülen yumuşak doku sarkomu ise malign fibröz histiyositomdur (MFH). Bu tümör yumuşak dokuya ek olarak, kemiğin primer malign tümörü olarak da karşımıza çıkabilir.<sup>[2,3]</sup> En sık, ağrısız büyüyen kitle olarak klinik bulgu verir. Erkeklerde daha sık görülür ve etyolojisi tam olarak bilinmemektedir.<sup>[4]</sup> Tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte, genellikle 50 yaşın üstünde ortaya çıkar.<sup>[5]</sup> Alt ekstremitede üst ekstremiteye göre daha siktir.<sup>[1,6,7]</sup> En sık akciğere metastaz yapar.<sup>[5]</sup>

Malign fibröz histiyositomun klasik histolojik görüntüsü, yıldızimsı veya çember şeklinde dizilmiş hücrelerden oluşan, yüksek dereceli iğsi hücreli sarkom şeklindedir. Bununla birlikte, görünüm oldukça değişken olabilir. Tümörde benign veya malign görünümlü multinükleer hücreler, histiyositik görünümlü hücreler (büyük, çentikli çekirdek, geniş ve iyi tanımlanmış sitoplazma), köpüklü sitoplazma içeren hücreler, enflamatuvar hücreler ve değişik miktarda fibrozis görülebilir. Malign fibröz histiyositom osteoid yapımının olmaması ile karakterizedir.<sup>[8]</sup> Beş histolojik altgrup bildirilmiştir; pleomorfik, miksoid, dev hücreli, enflamatuvar ve anjiomatoid.<sup>[9]</sup> En sık görülen pleomorfik tip olup tüm olguların %65'inde ortaya çıkar.<sup>[10]</sup> Anjiomatoid tipi 20 yaşın altında görülür.<sup>[5]</sup>

Tümörün cerrahi olarak eksizyonu ve adjuvan kemoterapi temel tedavi yöntemidir. Lokal nüks oranı %16-31 arasında bildirilmiştir.<sup>[6,11,12]</sup> Uzak metastaz tedavisi sırasında karşılaşılan en önemli sorundur. Beş yıllık sağkalım oranı %59-66.7 arasında bildirilmiştir.<sup>[1,11,12]</sup> İleri yaş, tümörün boyutu, derecesi (grade), lokal nüks, rezeksiyon kalitesi, tümörün derinliği ve adjuvan kemoterapi sağkalım oranı üzerinde etkili faktörler olarak bildirilmekle birlikte, bu konu ile ilgili araştırmalar devam etmektedir.<sup>[1,6,11,13]</sup>

Bu geriye dönük çalışmada, ekstremite yerleşimli yumuşak doku MFH'li hastalarda sağkalım üzerine etki eden prognostik faktörler araştırıldı.

## Hastalar ve yöntem

Mart 1986-Mayıs 2006 tarihleri arasında, ekstremitte yumuşak doku MFH tanısı konan hastalar değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilme ölçütleri, alt veya üst ekstremitede yumuşak doku MFH tanısı olması, ameliyat sonrası takip süresinin en az 24 ay olması,

hastaların 18 yaş üzerinde olması ve tümöre bağlı nedenlerle ölüm olarak belirlendi. Bu zaman aralığında tanı konan 32 hastadan (23 erkek, 9 kadın; ort. yaş 58; dağılım 16-78) 26'sı yukarıdaki ölçütlere uygun olarak değerlendirilme alındı.

Tüm hastalarda bölgesel lenf nodları metastaz açısından muayene edilip ultrasonografik olarak değerlendirildi. Tanı sırasında akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi (BT), son 15 yılda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve gerek görüldüğünde tüm vücut kemik sintigrafisi kullanıldı. İnce iğne aspirasyon biyopsisi veya *tru-cut* biyopsi arkasından ameliyat öncesi planlama yapıldı. Tanı, cerrahi materyalin patolojik incelemesi ile doğrulandı.

Yaş, cinsiyet, tümörün durumu (primer veya nüks), etkilenen ekstremite (alt veya üst), tümörün yerleşimi (proksimal veya distal), boyutu, derinliği, derecesi; rezeksiyon kalitesi, adjuvan radyoterapi ve kemoterapi kullanılması ve tanı konduğunda uzak metastaz olması gibi sağkalım oranını etkilemesi beklenen faktörler değerlendirildi (Tablo 1). Sağkalım süresi ilk tedaviden itibaren hesaplandı. Tüm parametreler, tekdeğişkenli ve çokdeğişkenli analiz ile incelendi.

Yaş kategorik değişken olarak ele alınarak, hastalar <60 ve ≥60 yaş olarak iki gruba ayrıldı. Tümörün durumu primer ve nüks olarak değerlendirildi. Daha önce tedavi edilen bölgede yeniden tümör saptanması nüks olarak kabul edildi. Tümörün yerleşimi distal (dirsek ve diz eklemi distali) veya proksimal olarak tanımlandı. Tümörün boyutu patolojik incelemede en büyük çap olarak değerlendirilerek ≤5 cm veya >5 cm olarak iki grupta incelendi.

Tümörün derinliği, ameliyat sırasındaki görüntüsü, histopatolojik değerlendirme sonucu ve MRG bulgularına bakılarak değerlendirildi. Fasyaya uzanan ve daha derindeki tümörler derin, ciltaltı yağ dokusunu geçmeyen tümörler yüzeysel olarak kabul edildi.

Tümör derecelendirmesi *American Joint Committee on Cancer* sınıflamasına göre düşük (G1, G2) veya yüksek dereceli (G3 veya G4) olarak yapıldı.<sup>[14]</sup>

Rezeksiyon kalitesi *International Union against Cancer* tanımlamasına göre belirlendi (R0: Rezidüel tümör yok; R1: Mikroskobik rezidüel tümör olması ya da daha sonra genişletilmiş rezeksiyon yapılsa bile ameliyat sırasında tümöral doku kalması; R2: Makroskobik olarak tümör kalması).<sup>[6]</sup> Rezeksiyon kalitesi değerlendirilirken histopatolojik bulgular dikkate alındı.

**Tablo 1.** Çalışmaya alınan hastaların özellikleri

	Hasta sayısı	<i>p</i>
Yaş		
<60	15	0.85
≥60	11	
Cinsiyet		
Erkek	22	0.60
Kadın	4	
Etkilenen ekstremitte		
Alt	17	0.21
Üst	9	
Yerleşim		
Proksimal	17	0.64
Distal	9	
Tümör derinliği		
Yüzeyel	4	0.08
Derin	22	
Tümör derecesi		
Düşük	9	0.004
Yüksek	17	
Adjuvan kemoterapi		
Var	17	0.19
Yok	9	
Adjuvan radyoterapi		
Var	10	0.48
Yok	16	
Nüks		
Var	8	0.94
Yok	18	
Rezeksiyon kalitesi		
R0	17	0.19
R1	9	
Tümör boyutu		
≤5 cm	10	0.48
>5 cm	16	
Tanı sırasında uzak metastaz		
Var	2	0.06
Yok	24	

Kemoterapi ve radyoterapi uygulamaları, medikal onkoloji ve radyasyon onkolojisi bölümleriyle değerlendirmeler sonrasında, hastaların klinik durumları dikkate alınarak yapıldı. Yüksek dereceli tümör ve metastaz olması durumunda kemoterapi tercih edildi. Kemoterapi protokollerinde temel ajan olarak dokso-rubisin (60 mg/m<sup>2</sup>) kullanıldı. Bu ilaçla ikili veya üçlü kombinasyon şeklinde ifosfamid (1500 mg/m<sup>2</sup>), metotreksat (50 mg/kg), sisplatin (100 mg/m<sup>2</sup>), etoposid (100 mg/m<sup>2</sup>) hastanın klinik durumuna göre değişen

sürelerde kullanıldı. Yara iyileşmesi tamamlandıktan sonra, 2-2.5 Gray (Gy) fraksiyonlar halinde, ortalama 40-60 Gy dozunda radyoterapi uygulandı. Derin yerleşimli tümörler ve düşük rezeksiyon kalitesi olması durumunda radyoterapi tercih edildi.

İstatistiksel analizler SPSS 11.0 programı kullanılarak yapıldı. Sağkalım analizi Kaplan-Meier yöntemiyle (%95 güven aralığı) yapıldı. Veriler önce tek-değişkenli analiz ile değerlendirildi (t-testi, ki-kare testi). Sağkalım üzerine etki eden bağımsız değişkenleri belirlemede lojistik regresyon analizi kullanıldı. Anlamlılık seviyesi *p*<0.05 olarak kabul edildi.

## Sonuçlar

Hayatta olan 16 hasta ortalama 44.8 ay (dağılım 24-120 ay) takip edildi.

Çalışmaya alınan hastaların özellikleri Tablo 1'de gösterildi. Tüm hastalar palpe edilebilen kitle yakınlığıyla başvurdu. Altı hastada ek olarak ağrı yakınlığı vardı. Tanı konmadan önceki ortalama semptom süresi yedi ay (dağılım 1-26 ay) olarak hesaplandı.

Gluteal bölgede tümörü olan bir hastada MRG'de hemoraji saptandı. Omuz bölgesinde tümörü olan diğer bir hastada BT'de kalsifikasyon görüldü.

Tüm hastalara cerrahi rezeksiyon yapıldı. On yedi hastada geniş sınır (R0) elde edildi. Alt ekstremitede yüksek dereceli tümörü olan üç hastada, geniş sınır elde edildikten sonra gelişen doku defektini kapatmak için serbest kas flebi uygulandı. Dokuz hastada marjinal rezeksiyon (R1) yapıldı. Hiçbir hastada makroskobik tümör (R2) bırakılmadı.

Lokal nüks gelişen sekiz hastanın (%30.8) dördüne amputasyon yapıldı. Geri kalan dört hastada tekrar rezeksiyon yapıldı. Üç hasta amputasyonu kabul etmedi. Bu hastaların ikisinde uzak metastaz gelişti. Primer tümör nedeniyle de üç hastaya amputasyon uygulandı. Sonuçta toplam yedi hastaya amputasyon yapıldı (5 diz üstü, 2 dirsek üstü).

İki hastada tanı konduğunda uzak metastaz saptandı (1 hastada akciğere, 1 hastada akciğer ve humerusa). Takip sırasında sekiz hastada ortalama 13 ayda (dağılım 7-20 ay) uzak metastaz saptandı (1 hastada lenf nodu, 6 hastada akciğer, 1 hastada akciğer ve omurga).

Yüksek dereceli tümörü olan altı hastada neoadjuvan kemoterapi uygulandı. Gluteal bölgede tümörü olan bir hastada cerrahi sonrasında parsiyel siyatik sinir lezyonu gelişti.

Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanan beş yıllık sağkalım oranı %61.5 bulundu. Düşük dereceli ve yüksek dereceli tümörü olan hastalarda sağkalım eğrileri anlamlı derecede farklı idi (Şekil 1). Düşük dereceli tümörlerde beş yıllık sağkalım oranı %100 iken, yüksek dereceli tümörlerde bu oran %28.2 idi.

Tekdeğişkenli analiz sonucunda tümör derecesinin sağkalım oranını etkileyen tek parametre olduğu bulundu ( $p=0.004$ ). Yaş, cinsiyet, tümörün durumu (primer veya nüks), etkilenen ekstremitenin (alt veya üst), tümörün yerleşimi (proksimal veya distal), boyutu, derinliği, rezeksiyon kalitesi, adjuvan radyoterapi ve kemoterapi kullanılması, tanı konduğunda uzak metastaz olması, sağkalım oranını anlamlı derecede etkilemedi ( $p>0.05$ , Tablo 1). Tanı konduğunda uzak metastaz olmasının sağkalım oranı üzerinde etkisi anlamlı düzeye yakın bulundu ( $p=0.06$ ). Çokdeğişkenli analizde de tümör derecesi sağkalım oranı üzerinde anlamlı derecede etkili tek parametreydi ( $p=0.023$ ).

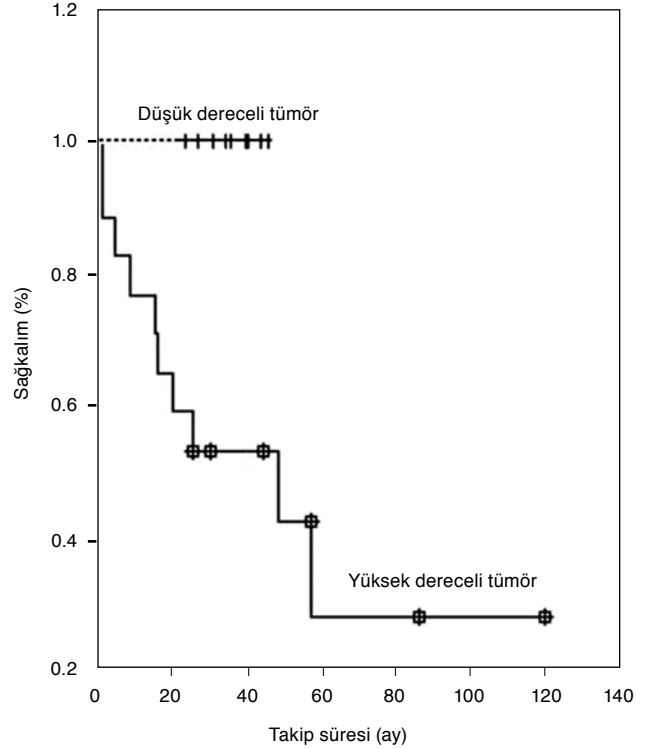
## Tartışma

İleri yaşlarda en sık görülen sarkom MFH'dir.<sup>[15]</sup> Ayırıcı tanıda pleomorfik rabdomyosarkom, pleomorfik liposarkom, dermatofibrosarkoma protuberans ve atipik fibroksantom düşünülmelidir.<sup>[5]</sup> Lenf nodlarının dikkatli muayenesi ve ayrıntılı görüntüleme yöntemleri ile tümörün özelliklerini ortaya koymak önemlidir.

İleri yaşın sağkalım oranı üzerinde olumsuz etkisi olduğunu bildiren çalışmalar vardır.<sup>[6,15,16]</sup> Çalışmamızdaki yaş dağılımı beklendiği gibi olmakla birlikte,<sup>[5]</sup> biz de Salo ve ark. gibi<sup>[11]</sup> ileri yaşın sağkalım üzerinde etkili olmadığını bulduk. Benzer şekilde, cinsiyetin de sağkalım üzerinde etkili olmadığı görüldü, bu bulgu da Peiper ve ark.nın<sup>[6]</sup> çalışmasıyla uyumluydu.

Literatürle uyumlu şekilde olgularımızda başvuru sırasında kitle yakınması vardı ve tümörlerin çoğu alt ekstremitededeydi.<sup>[5,11]</sup> Sekiz hastada (%30.8) lokal nüks saptandı ve bu oran diğer çalışmalardaki oranla uyumlu bulundu.<sup>[6,12]</sup> Olgularımızdaki metastazların çoğu beklendiği gibi pulmoner bölgede görüldü.<sup>[5]</sup> Uzak metastazların genellikle ilk iki yılda geliştiği bildirilmiştir.<sup>[17]</sup> Çalışmamızda da uzak metastazın ortalama 13 ayda (dağılım 7-20 ay) geliştiği görüldü.

Tümör boyutu ve derinliğinin sağkalımı etkilediği bildirilmiştir.<sup>[1,5]</sup> Cerrahi sırasında geniş rezeksiyon elde edilmesinin lokal kontrolü sağlamada en önemli faktör olduğu kabul edilir.<sup>[12,18]</sup> Ayrıca, subfasyal böl-



**Şekil 1.** Ekstremitte yumuşak doku malign fibröz histiyositomlu 26 hastanın Kaplan-Meier sağkalım analizi. Yüksek dereceli hastaların sağkalım eğrisi ile düşük dereceli hastaların sağkalım eğrisi arasında anlamlı derecede farklılık izleniyor.

ge yerleşiminin, lokal nüks riskini ve prognozu olumsuz etkileyen faktörlerden olduğu bildirilmiştir.<sup>[6,19]</sup> Çalışmamızda bu faktörlerin prognoz üzerinde etkili olmadığını gözledik. Peiper ve ark.<sup>[6]</sup> da tümör derinliğinin prognoz üzerinde etkili olmadığını bildirmişlerdir. İlk cerrahi sırasında geniş rezeksiyon elde edilmesinin lokal kontrolü sağlamada etkili olduğu, fakat metastazları önleyemediği belirtilmiştir.<sup>[5]</sup> Yurdoğlu ve ark.<sup>[20]</sup> ekstremitte yerleşimli yumuşak doku sarkomu olan hastalarda amputasyon yapılanlar ile ekstremitte koruyucu cerrahi yapıp adjuvan kemoterapi uygulanan hastalar arasında sağkalım açısından fark olmadığını bildirmişlerdir.

Ekstremitelerde distal yerleşimli tümörlerin, proksimaldeki tümörlere göre daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir.<sup>[5]</sup> Olgularımızda distal veya proksimal yerleşimin sağkalım üzerine etkili olmadığı saptandı.

Tanı sırasında uzak metastaz olmasının kötü prognostik faktör olması beklendiğinden, yumuşak doku sarkomlu hastalarda prognostik faktörleri inceleyen çalışmalarda, tanıda uzak metastaz olan hastaların

çalışmaya dahil edilmediği görülmüştür.<sup>[1,6,21]</sup> Çalışmamızda ise bu faktörün prognoz üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı çıkmamakla birlikte, anlamlı seviyeye yakın bulundu ( $p=0.06$ ). Bu durum hasta sayımızın fazla olmaması ile açıklanabilir.

Yıldız ve ark.<sup>[22]</sup> ekstremitte yumuşak doku sarkomlu 40 hastada sağkalım üzerinde etkili tek faktörü tümörün derecesi olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda da, başka çalışmalarla uyumlu bir şekilde, yüksek dereceli hastalarda beş yıllık sağkalımın anlamlı derecede düşük olduğu görüldü.<sup>[1,5,12]</sup>

Ameliyat öncesi radyoterapi uygulamasının morbiditeyi artırdığı ve yara iyileşmesi ile ilgili sorunlara yol açtığı için<sup>[23]</sup> hastalarımızda bu yöntemi uygulamadık.

Ameliyat sırasında oluşan doku defektini kapatmak amacıyla yapılan doku transferlerinin, özellikle yüksek dereceli hastalarda multidisipliner yaklaşım için avantaj oluşturduğu bilinmektedir.<sup>[24]</sup> Alt ekstremitede yüksek dereceli tümörü olan üç hastada bu yöntemle başvuruldu ameliyat sonrası erken dönemde adjuvan tedavi uygulandı.

Ameliyat sonrası uygulanan radyoterapinin MFH'li hastalarda lokal kontrolü sağlamada etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>[25-27]</sup> Weitz ve ark.<sup>[21]</sup> ise bu yöntemin lokal kontrolü sağlamada etkili olmadığını belirtmişlerdir. Olgularımızda derin yerleşimli ve cerrahi sonrasında mikroskopik tümör kalan (R1) hastalarda adjuvan radyoterapi uygulandı.

Adjuvan kemoterapinin de sağkalımı olumlu etkilediği bildirilmiştir.<sup>[13]</sup> Bununla birlikte, *European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group* çalışmalarında, adjuvan kemoterapinin erişkinlerdeki yumuşak doku sarkomlarında lokal nüks oranını azaltmakla birlikte sağkalım üzerine olumlu etkisinin olmadığı görülmüştür.<sup>[28]</sup> Çalışmamızda lokal nüks, adjuvan kemoterapi ve radyoterapinin sağkalım üzerinde etkili olmadığını bulduk. Elde ettiğimiz sonuçların Peiper ve ark.<sup>[6]</sup> bulguları ile uyumlu olduğu görüldü.

Nadiren MFH'li hastalarda görüntüleme yöntemleri ile kalsifikasyon görülebilir.<sup>[5]</sup> Omuz bölgesinde tümörü olan bir hastamızda BT'de kalsifikasyon görüldü. Bu tümör nadiren kistik veya hemorajik değişiklikler gösterebilir. Bir hastamızın MRG kesitlerinde hemorajik değişiklik saptandı. Bu gibi durumlar

klirik açıdan hematoma ile karıştırılabileceğinden dikkatli olunmalıdır.<sup>[5]</sup>

Sonuç olarak, çalışmamızda tümör derecesinin sağkalım oranını anlamlı derecede etkilediği ve yüksek dereceli tümörlerin düşük dereceli tümörlere göre daha kötü prognoza sahip olduğu görüldü. Ameliyat öncesi dikkatli değerlendirme ve multidisipliner yaklaşım bu tümörlerin tedavisinin temel şartıdır.

## Kaynaklar

1. Salo JC, Lewis JJ, Woodruff JM, Leung DH, Brennan MF. Malignant fibrous histiocytoma of the extremity. *Cancer* 1999;85:1765-72.
2. Bravo PA, Mena VD, Chicharro E. Malignant fibrous histiocytoma of bone treated by resection and prosthesis: a case report. *Int Orthop* 1983;7:105-11.
3. Huvos AG, Heilweil M, Bretsky SS. The pathology of malignant fibrous histiocytoma of bone. A study of 130 patients. *Am J Surg Pathol* 1985;9:853-71.
4. Le Doussal V, Coindre JM, Leroux A, Hacene K, Terrier P, Bui NB, et al. Prognostic factors for patients with localized primary malignant fibrous histiocytoma: a multicenter study of 216 patients with multivariate analysis. *Cancer* 1996;77:1823-30.
5. Campanacci M, Bertoni F, Bacchini P, editors. Bone and soft tissue tumors. Notini S, translator. Translation of "Tumori delle ossa e delle parti molli". New-York: Springer-Verlag; 1990. p. 885-901.
6. Peiper M, Zurakowski D, Knoefel WT, Izbicki JR. Malignant fibrous histiocytoma of the extremities and trunk: an institutional review. *Surgery* 2004;135:59-66.
7. Pritchard DJ, Reiman HM, Turcotte RE, Ilstrup DM. Malignant fibrous histiocytoma of the soft tissues of the trunk and extremities. *Clin Orthop Relat Res* 1993;(289):58-65.
8. Robert KH. Malignant tumors of bone. In: Canale ST, editor. *Campbell's operative orthopaedics*. Vol. 1. 10th ed. St. Louis: Mosby; 2003. p. 827-58.
9. Akerman M. Malignant fibrous histiocytoma-the commonest soft tissue sarcoma or a nonexistent entity? *Acta Orthop Scand Suppl* 1997;273:41-6.
10. Hollowood K, Fletcher CD. Malignant fibrous histiocytoma: morphologic pattern or pathologic entity? *Semin Diagn Pathol* 1995;12:210-20.
11. Lee SY, Kim SS, Jeon DG, Baek GH. Malignant fibrous histiocytoma of the limbs. *Int Orthop* 1993;17:173-5.
12. Markhede G, Angervall L, Stener B. A multivariate analysis of the prognosis after surgical treatment of malignant soft-tissue tumors. *Cancer* 1982;49:1721-33.
13. Tierney JF, Mosseri V, Stewart LA, Souhami RL, Parmar MK. Adjuvant chemotherapy for soft-tissue sarcoma: review and meta-analysis of the published results of randomised clinical trials. *Br J Cancer* 1995;72:469-75.

14. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, et al., editors. American Joint Committee on Cancer: Cancer staging manual. 6th ed. New York: Springer; 2002.
15. Weiss SW, Enzinger FM. Malignant fibrous histiocytoma: an analysis of 200 cases. *Cancer* 1978;41:2250-66.
16. Berlin O, Stener B, Angervall L, Kindblom LG, Markhede G, Oden A. Surgery for soft tissue sarcoma in the extremities. A multivariate analysis of the 6-26-year prognosis in 137 patients. *Acta Orthop Scand* 1990;61:475-86.
17. Bramwell VH, Santoro A, Rouesse J, Mouridsen H, Steward W, Van Oosterom A, et al. Review of the clinical trials activity of the Soft Tissue and Bone Sarcoma Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Semin Surg Oncol* 1988;4:45-52.
18. Enzinger FM, Weiss SW, editors. Malignant fibrohistiocytic tumors. In: *Soft tissue tumors*. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1988. p. 252-73.
19. Peabody TD, Monson D, Montag A, Schell MJ, Finn H, Simon MA. A comparison of the prognoses for deep and subcutaneous sarcomas of the extremities. *J Bone Joint Surg [Am]* 1994;76:1167-73.
20. Yurdoğlu C, Enson C, Altun M, Şahlan S, Yalaman O. Ekstremitte yumuşak doku sarkomlarında lokal rezeksiyonlar. *Acta Orthop Traumatol Turc* 1994;28:113-5.
21. Weitz J, Antonescu CR, Brennan MF. Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. *J Clin Oncol* 2003;21:2719-25.
22. Yildiz C, Erler K, Bilgic S, Atesalp AS, Basbozkurt M. The effects of surgical margins on local control and survival in extremity soft tissue sarcomas. [Article in Turkish] *Acta Orthop Traumatol Turc* 2003;37:359-67.
23. Sadoski C, Suit HD, Rosenberg A, Mankin H, Efid J. Preoperative radiation, surgical margins, and local control of extremity sarcomas of soft tissues. *J Surg Oncol* 1993;52:223-30.
24. Leow AM, Halim AS, Wan Z. Reconstructive treatment following resection of high-grade soft-tissue sarcomas of the lower limb. *J Orthop Surg* 2005;13:58-63.
25. Brennan MF, Hilaris B, Shiu MH, Lane J, Magill G, Friedrich C, et al. Local recurrence in adult soft-tissue sarcoma. A randomized trial of brachytherapy. *Arch Surg* 1987;122:1289-93.
26. Hsu HC, Huang EY, Wang CJ. Treatment results and prognostic factors in patients with malignant fibrous histiocytoma. *Acta Oncol* 2004;43:530-5.
27. 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;16:197-203.
28. Bramwell V, Rouesse J, Steward W, Santoro A, Schraffordt-Koops H, Buesa J, et al. Adjuvant CYVADIC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma-reduced local recurrence but no improvement in survival: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1994;12:1137-49.