

肢体软组织肉瘤临床诊疗专家共识的解读

710032 西安 第四军医大学西京医院骨肿瘤科

王 臻, 王佳玉¹, 徐海荣², 牛晓辉^{2,3}

【摘要】 为了提高我国软组织肉瘤的诊断与治疗水平,为更好地开展多学科、多医院协作,为形成并制定较为一致的符合我国国情、能在全国范围内推广与实施的软组织肉瘤规范化诊疗共识,以便有效地提高全国的软组织肉瘤综合治疗水平,中国临床肿瘤学会(CSCO)肉瘤专家委员会和中国抗癌协会肉瘤专业委员会共同组织了软组织肉瘤诊治领域的相关专家,以循证医学证据和推荐指南为基础,综合分析并评价了国内外相关文献资料,结合国内各中心的经验,最终形成了本软组织肉瘤临床诊疗专家共识。本文主要是对专家共识涉及的相关内容进行解读和分析。

【关键词】 软组织肉瘤; 诊断; 治疗; 专家共识

中图分类号:R738.6 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2014)07-0637-12

Interpretation of clinical pathway for management of limb soft tissue sarcoma

WANG Zhen, WANG Jiayu, XU Hairong, NIU Xiaohui. Department of Orthopedic Oncology, Xi Jing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: NIU Xiaohui, E-mail: niuxiaohui@263.net

【Abstract】 To improve the diagnosis and treatment of soft tissue sarcoma in China, to carry out the multidisciplinary collaboration in our country better, to form and develop the consensus in accordance with China's national conditions, we work out this clinical pathway under the leader of Sarcoma Group of CSCO (Chinese Society Of Clinical Oncology) and Sarcoma Group of CACA (Chinese Anti-Cancer Association). The clinical pathway is based on evidence-based medicine evidence with wide literature review and national experience in China. This article mainly focuses on the interpretation and understanding of various aspects related to this clinical pathway.

【Key Words】 Soft tissue sarcoma; Diagnosis; Treatment; Clinical pathway

1 流行病学

软组织是指机体非上皮性的骨外组织,不包括单核巨噬细胞系统、神经胶质细胞和各个实质器官的支持组织。软组织主要来源于中胚层,部分来源于神经外胚层;软组织肿瘤是根据组织发生学中与其类似的成人组织类型进行分类的一组高度异质性的肿瘤,其特点为具有局部侵袭性、呈浸润性或破坏性生长、可局部复发和远处转移^[1]。软组织肉瘤的年发病率约为 2.4~5/10 万,占成人恶性肿瘤约 1%,占儿童恶性肿瘤约 15%。软组织肉瘤可以发生于任何年龄,好发年龄在 30~50 岁,男性略多

于女性,约 60% 发生于肢体部位,19% 发生在躯干部,其它部位还有腹膜后、颈部等^[2]。目前软组织肉瘤有 19 个组织类型及 100 多种的不同亚型,以多形性未分化肉瘤(undifferentiated pleomorphic sarcoma, UPS)最多见,占 25%~35%;其次是脂肪肉瘤(Liposarcoma, LPS),占 25%~30%;平滑肌肉瘤(Leiomyosarcoma, LMS)占 12%;滑膜肉瘤(synovial sarcoma, SS)占 10%;恶性周围神经鞘膜瘤(malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST)占 6%^[3]。滑膜肉瘤好发于青年人,脂肪肉瘤和平滑肌肉瘤好发于中年人,而老年人则多发生多形性未分化肉瘤。软组织肉瘤是一组具有鲜明异质性的恶

1 100029 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科

2 100035 北京积水潭医院骨肿瘤科

3 通讯作者, E-mail: niuxiaohui@263.net

性肿瘤,不同病理类型软组织肉瘤的生物学行为和临床转归也各不相同。

2 预后

软组织肉瘤总的 5 年生存率约 60%~80%。Edge 等^[4]报道 MSTIS 分期 I 期, II 期和 III 期的 5 年总生存率分别为 90%、81% 和 56%。目前影响软组织肉瘤预后的主要因素有:年龄、肿瘤部位、大小、组织学分级、是否存在转移及转移部位等^[5]。最早 Pisters 等^[6]通过 Cox 回归分析确定软组织肉瘤局部复发、远处转移及肿瘤相关死亡的相对危险度(表 1)。MD Anderson 肿瘤中心 1225 例软组织肉瘤分析结果显示,病理学分级 1 级, 2 级和 3 级的无转移生存率分别为 98%、85% 和 64%^[7]。如果将肿瘤大小分为 <5cm、5~10cm、10~15cm、>15cm,其 5 年生存率分别为 84%、70%、50% 和 33%^[8]。

软组织肉瘤的发病机制及病因学仍不明确,遗传易感性、NF1、Rb 及 p53 等基因突变可能与某些肿瘤发生有关;也有文献报道,化学因子、感染、放射线等也可能与发病相关。

表 1 肢体软组织肉瘤预后因素的多因素分析

终点	不良预后因素	相对危险度
局部复发	纤维肉瘤	2.5
	已有局部复发	2
	镜下切缘阳性	1.8
	恶性外周神经鞘瘤	1.8
	年龄>50 岁	1.6
远处转移	高级别	4.3
	位于深部	2.5
	大小 5.0~9.9cm	1.9
	平滑肌肉瘤	1.7
	非脂肪肉瘤	1.6
	已有局部复发	1.5
	大小≥10.0cm	1.5
疾病特异性生存	高级别	4
	位于深部	2.8
	大小≥10.0cm	2.1
	恶性外周神经鞘瘤	1.9
	平滑肌肉瘤	1.9
	镜下切缘阳性	1.7
	位于下肢	1.6
已有局部复发	1.5	

3 诊断与治疗强调多学科协作

肿瘤的诊断与治疗是一个多学科的问题,需要多学科协作,软组织肉瘤也不例外^[9-10]。目前软组织肉瘤的诊断是临床、影像、病理三者相结合,其后续治疗也涉及多个学科,因此多学科协作在软组织肉瘤的诊断与治疗中起重要作用。临床诊疗专家共识推荐软组织肉瘤多学科协作组的核心成员为肿瘤外科医生、肿瘤内科医生、影像科医生、病理科医生、放疗科医生,也可能需要整形外科医生、介入科医生、血管科医生、胸外科医生、心理科医生^[11]。

肿瘤外科、病理科、肿瘤内科、影像科及放疗科医生是软组织肉瘤多学科协作团队的核心,他们与患者的接触最早、最密切、也最频繁,在诊断和治疗中扮演着非常重要的角色。肿瘤外科、影像科及病理科医生三者相结合方能正确诊断软组织肉瘤。而肿瘤外科医生、肿瘤内科医生、放疗科医生别代表了肿瘤治疗的三种主要方法:外科手术、内科化疗及放疗。软组织肉瘤的治疗是一个综合过程,除去上述的常规治疗,部分软组织肉瘤患者的外科治疗需要进行皮瓣、肌瓣移植,这时需要整形外科医生的参与;在软组织肉瘤化疗中,部分药物可以通过动脉灌注的形式给药,也可能需要栓塞治疗或血管造影,因此需要介入科医师参与;有些软组织肉瘤侵及重要血管,为行保肢治疗,有时需要血管科医生辅助进行血管移植术;对于发生肺转移的患者,肺转移灶应以胸外科手术切除为主,化疗、放疗的综合治疗可以使患者生存期延长,这在国内外已基本达到共识;软组织肉瘤患者,尤其是青少年患者,在治疗过程中可能经历截肢、化疗反应、手术打击等重大事件,心理科医生能评估患者的心理状态,并提供适宜的心理干预,帮助他们建立治疗肿瘤的信心。

4 诊断

患者不明原因出现软组织肿块,磁共振成像(MRI)提示:软组织肿块影,边界不清,信号不均,可有骨、神经血管、骨侵犯者,恶性原发软组织肉瘤的可能性很大,应转到专业的肿瘤中心进行进一步的诊断与治疗^[12]。

所有疑似软组织肉瘤的标准诊断步骤应包括:体检、原发病灶的影像学检查(X 线平片、局部 MRI 和/或增强 CT 扫描)、胸部影像学检查(胸部 CT 是

首选的用于发现肺转移的影像学检查手段)、淋巴结 B 超。有条件者可考虑应用 PET-CT 对肿瘤进行辅助分期及疗效评估^[13-14]。所有疑似软组织肉瘤患者应进行活检或手术明确病理类型和分级,如单纯依靠形态学不能直接确定诊断,可进一步行免疫组化、分子遗传学和基因分析等。其中分子遗传学检测是一种有效的辅助诊断方法,很多肉瘤亚型都具有特征性的遗传变异,包括单个碱基对替换、缺失或扩增、移位等。目前遗传学检测可用于透明细胞肉瘤、滑膜肉瘤和腺泡状软组织肉瘤等多种软组织肉瘤的辅助诊断。

4.1 临床表现 主要表现为渐进增大的无痛性肿块,但有些患者可出现受累神经压迫症状,受累关节活动受限、局部畸形,局部感染、甚至破溃,皮肤温度升高,胸腹水,区域淋巴结肿大等^[15]。比较罕见的是某些患者也可以出现全身症状,如发热和体重减轻。临床表现特点为病程短,较早出现血行转移,治疗后易出现复发等,查体时可查肿块的位置、局部皮温、肤色、硬度、活动度、触痛等^[16]。

4.2 影像学表现 X 线除外骨肿瘤,用来确认组织肿块位置,也可用于评估软组织骨肉瘤受侵时发生病理骨折的风险^[17]。X 线表现为软组织包块,有无钙化特征,局部有无骨质异常(皮质破坏、骨膜反应、骨髓侵犯)等。具体的病理类型 X 线特征性表现各异,例如脂肪肉瘤表现为脂肪样的低密度影;而钙化多见于滑膜肉瘤和软组织间叶软骨肉瘤等,血管瘤可观察到静脉石,骨化性肌炎和软组织骨肉瘤可观察到骨化。

B 超用于判断肿物是囊性或实性,提供肿物的血流情况及区域淋巴结有无肿大等。B 超在淋巴结转移检查时起重要的作用,对于滑膜肉瘤、上皮样肉瘤、腺泡状肉瘤以及透明细胞肉瘤等可行 B 超进行区域淋巴结检查^[18-19]。

MRI 是软组织肿瘤重要的检查手段^[20-21],能精确显示肿瘤与邻近肌肉、皮下脂肪、关节以及主要神经血管束的关系,对术前计划非常有用,通常 T₁ 为中等信号, T₂ 为高信号,增强 MRI 可了解肿瘤的血运情况,对脂肪瘤、非典型性脂肪瘤和脂肪肉瘤有诊断意义,对黏液性/圆细胞脂肪肉瘤,可进行全脊髓 MRI 检查,对腺泡状软组织肉瘤及血管肉瘤,可进行中枢神经系统检查^[22-23]。此外, MRI 可以很好地显示肿瘤在软组织内侵及范围、骨髓腔内侵及范围、发现跳跃病灶^[24]。

CT 可以显示软组织肿块的大小、范围、软组织肉瘤邻近骨有无骨破坏及破坏情况,强化后可显示肿瘤的血运状况、肿瘤与血管的关系,有助于与骨化性肌炎鉴别,胸部 CT 是分期诊断必须的检查,黏液性脂肪肉瘤需进行腹部 CT 检查^[25]。

PET-CT 可显示肿瘤的确切发病部位及代谢状况,可评价患者的全身情况,存在假阳性,特异性有待提高,因此不是所有软组织肉瘤患者均推荐进行^[26]。

4.3 活检 当病变的临床和影像学表现都提示为比较典型的软组织肉瘤时,常用穿刺活检以明确诊断^[27]。一般来说,没有遵循适当的活检程序可能引起不良的治疗效果。因此建议在拟行外科治疗的医院、由最终手术医生或其助手进行活检术^[28]。推荐进行带芯针吸活检(Core needle biopsy),经皮带芯针吸活检所引起的针道复发非常少见,仅有少数个案报道,但是,仍推荐将穿刺部位设计在将来的手术切口内,以便在随后的手术中切除^[29-30]。穿刺活检失败后可行切开活检,尽量避免切除活检。病灶小(<5cm)、浅层肿瘤为良性肿瘤可能性大,即使术后病理报告为恶性肿瘤,也易行扩大切除术者可考虑切除活检。不推荐冰冻活检,其原因为污染范围大,组织学检测不可靠。细针活检(Fine needle biopsy)在某些肿瘤中心也作为常规的活检诊断方法,但需要有经验的病理科医生配合。因软组织肉瘤存在一定不均质性,故推荐行粗针活检,以尽量获得较多的组织,便于进行免疫组化、分子生物学等分析。

4.4 病理学检查 病理诊断和分类依据是肿瘤分化特征,而不是肿瘤来源。病理形态学评估仍然是软组织肉瘤诊断的金标准^[31-32]。完整的病理报告应该包括肿瘤的诊断、部位、深度、大小、组织学分级、坏死情况、切缘情况、病理核分裂情况、脉管癌栓、淋巴结状态等。免疫组化、细胞病理及分子病理可用于辅助诊断和鉴别诊断。融合基因对于某些肉瘤的诊断和预后判断有一定的价值。伴有以下情况应考虑行分子遗传学检查:(1)病理学表现罕见;(2)组织形态结合免疫组化不足以明确亚型或诊断值得怀疑;(3)判断预后。常见的几种分子遗传学异常包括透明细胞肉瘤 EWS-ATF1、黏液或圆细胞脂肪肉瘤 TLS-CHOP、滑膜肉瘤 SYT-SSX (SYT-SSX1 或 SYT-SSX2)、腺泡状横纹肌肉瘤 PAX-FKHR (PAX3-FKHR 或 PAX7-FKHR) 等^[33-35]。

5 分期

目前临床上使用最为广泛的分期系统是 Enneking 的外科分期系统。Enneking 分期系统与肿瘤预后有很好的相关性,被美国骨骼肌肉系统肿瘤协会 (Musculoskeletal Tumor Society, MSTs) 及国际保肢协会采纳,又称为 MSTs 外科分期^[36]。此系统根据肿瘤的组织学级别(G 低度恶性: I 期;高度恶性: II 期)和局部累及范围(T A:间室内;B:间室外)对局限性恶性骨肿瘤进行分期,出现远隔转移(M)的患者为 III 期(表 2)。

表 2 Enneking 的外科分期系统

I 期	低恶无转移	A 间室内	B 间室外
II 期	高恶无转移	A 间室内	B 间室外
III 期	低恶或高恶有转移	A 间室内	B 间室外

然而,临床上肿瘤内科医生更为熟悉的分期为 2010 年美国癌症联合委员会提出的 AJCC 软组织肉瘤分期系统(表 3、表 4)^[37-38],此分期系统按照肿瘤大小(T)、累及区域(N)和/或远处转移(M)进行分类。

表 3 AJCC 软组织肉瘤分期系统(2010 第 7 版)

原发肿瘤(T)	
T _x	原发肿瘤无法评价
T ₀	无原发肿瘤证据
T ₁	肿瘤最大径≤5cm
T _{1a}	表浅肿瘤
T _{1b}	深部肿瘤
T ₂	肿瘤最大径>5cm
T _{2a}	表浅肿瘤
T _{2b}	深部肿瘤
区域淋巴结(N)	
N _x	局部淋巴结无法评价
N ₀	无局部淋巴结转移
N ₁	局部淋巴结转移
远处转移(M)	
M ₀	无远处转移
M ₁	有远处转移
病理分级(G)	
G _x	病理分级无法评价
G ₁	1 级
G ₂	2 级
G ₃	3 级

表 4 AJCC 软组织肉瘤分期系统(2010 第 7 版)
(续)

分期	部位	区域淋巴结	远处转移	病理分级
I A 期	T _{1a}	N ₀	M ₀	G ₁ , G _x
	T _{1b}	N ₀	M ₀	G ₁ , G _x
I B 期	T _{2a}	N ₀	M ₀	G ₁ , G _x
	T _{2b}	N ₀	M ₀	G ₁ , G _x
II A	T _{1a}	N ₀	M ₀	G ₂ , G ₃
	T _{1b}	N ₀	M ₀	G ₂ , G ₃
II B	T _{2a}	N ₀	M ₀	G ₂
	T _{2b}	N ₀	M ₀	G ₂
	T _{2a} , T _{2b}	N ₀	M ₀	G ₃
III 期	任何 T	N ₁	M ₀	任何 G
IV 期	任何 T	任何 N	M ₁	任何 G

软组织肉瘤的分级概念在 1977 年首先由 Russell 等^[39]提出,分级是临床病理分类中最重要组成部分。两种应用最广泛的分级系统是 NCI 系统 (United States National Cancer Institute) 和 FNCLCC 系统 (French Federation Nationale des centres de Lutte Contre le Cancer)^[40]。NCI 系统 1984 年制定标准和 1999 年修订标准的方法,结合了组织学分型、细胞结构、多形性和核分裂制定 1 级和 3 级标准。所有其它分为 2 级和 3 级的肉瘤主要靠肿瘤坏死范围, 15% 坏死范围是 2 级和 3 级之间的分界线。FNCLCC 系统通过几个组织学特征的多变量分析评分后进行分级,主要考虑肿瘤分化、核分裂比率和肿瘤坏死。每个参数之间独立评分,将 3 个评分相加后得出分级。肿瘤分化主要依靠组织学分型和亚型。这个系统的重复性曾经过 15 个病理学家测试:肿瘤分级的一致率为 75%,而组织学分型的一致率为 61%。NCI 系统中分为 2 级的肿瘤较 FNCLCC 系统多,而这些肿瘤在 FNCLCC 系统中更反映了与总体存活率和无转移存活率相关性很好。

6 治疗

软组织肉瘤治疗通常采用以手术为主的综合治疗模式,治疗也强调多学科协作^[41]。由多学科医生共同制定治疗计划,手术治疗是最主要的治疗手段,应根据适应证,个体化选择放疗、化疗和靶向药物治疗,区域和远处转移也应积极治疗。

6.1 外科治疗 手术治疗是软组织肉瘤局部控制的基础方法^[42-44],手术策略依据肿瘤的外科分期和

部位决定,不影响功能的 R₀ 切除是肿瘤外科医生争取的目标。手术方式通常分为保肢和截肢。上世纪初期,对于软组织肉瘤手术治疗采取简单切除,其局部复发率高达 60%~80%。至上世纪四五十年代,手术方式向根治性手术发展,根治性切除、根治性截肢等成为一线治疗措施,这使软组织肉瘤局部控制率明显提高。到七十年代末期,约有一半的肢体软组织肉瘤采取截肢手术,虽然局部复发率控制在 10%~15%,但是仍有 30%~40% 患者死于远隔转移。自上世纪七十年代开始,随着 CT、MRI 等技术的出现及广泛使用,使外科医生可以在术前明确肿瘤的位置及与周围组织的关系,为制定详尽的术前计划提供了可能。在此期间 Enneking 提出了间室切除的理论,这使软组织肉瘤手术治疗取得了突破性的进展。随着时间的发展,间室切除逐渐发展为局部广泛切除,截肢率也下降到 5%~10%。原发软组织肿瘤的基本治疗手段是广泛的外科切除,目前应用该方法治疗后患者的 5 年无病存活率大约为 50%。近年来,随着多种辅助治疗的开展,进一步提高了软组织肉瘤的局部控制率及保肢率,但目前仍有约 1/3~1/2 的患者死于软组织肉瘤复发及转移。到目前为止通过手术彻底切除肿瘤仍是防止软组织肉瘤复发和转移的关键措施^[45-46]。

多种因素影响手术成功率,包括肿瘤的肿瘤的分期、解剖部位、解剖深度、肿瘤大小、浸润周围组织的情况、是否需要一期关闭伤口或者需要整形外科组织重建等^[47-50]。患者的一般情况、手术范围和方式及手术技巧亦是重要的影响因素。因此,在明确肿瘤组织学诊断基础上制定完善的术前计划至关重要。

软组织肉瘤的保肢适应证为:保肢手术可获得一个满意的外科边界,重要血管神经束未受累,软组织覆盖完好,预计保留肢体功能优于义肢,远处转移不是保肢的禁忌症。其截肢适应证为:患者要求截肢,重要血管神经束受累,缺乏保肢后骨或软组织重建条件,预计义肢功能优于保肢。区域或远隔转移不是截肢手术的禁忌症。

目前常用的外科手术边界评价标准包括美国骨骼肌肉系统肿瘤协会(musculoskeletal tumor society, MSTS)的 MSTS 外科边界和国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)的 R 切除手术分类两种^[48,51-54]。

软组织肿瘤的局部扩展方式是离心性生长,肿

瘤外有一层假包膜(反应区),肿瘤一般在解剖间室内蔓延生长。局部复发的主要危险在于外科边界是否安全,由于假包膜周围可能存在卫星病灶,特别是高度恶性肿瘤。因此,Enneking 等推荐间室切除,使软组织肉瘤的局部复发率降低到 15%~20%。MSTS 提出 4 种切除边界为囊内切除、边缘切除、广泛切除和根治切除。囊内切除时肿瘤的包膜会被保留,可能切除部分或全部肿瘤组织,如良性神经鞘瘤即适用于囊内切除术。边缘切除是指经肿瘤的真性或假性包膜外切除的手术方式,可能会残留微小的肿瘤组织,较适用于较大的良性肿瘤,也可以用于肿瘤紧邻重要解剖结构或包块巨大、无理想切缘的情况。广泛切除是指整块切除肿瘤和肿瘤外的正常组织,理论上是在正常组织中进行手术,保证手术野不能使肿瘤暴露,否则会增加手术后局部复发的危险性。广泛切除只是设定一种假想的安全距离,显微病灶和跳跃病灶的残留仍有可能,手术中应该注意肿瘤基底部的切除范围,该术式对于浅表的早期软组织恶性肿瘤治愈率较高。根治性切除是指以间室概念为基础的手术方法,将解剖间室结构连同软组织肿瘤全部切除,可视为局部根治。间室切除术的局部复发率明显低于广泛切除术,但是临床适宜开展根治性切除的部位较少,文献统计约 20% 左右,同时组织损伤严重,有些病例会遗留功能障碍。

对于低度恶性软组织肉瘤,需要广泛的外科边界,有时也可采用边缘性切除。若可行广泛切除而不损失主要的骨和/或神经血管束,则仅用手术治疗即可。对于那些要广泛切除肿瘤就有可能损失主要的骨和/或神经血管束的患者,可以采用边缘性手术加放疗的方法进行治疗,这样可以明显地保留功能。但要注意,术前化疗在低度恶性软组织肉瘤治疗中并不推荐^[51,55]。

对于高度恶性软组织肉瘤需要行单独的根治性手术(通常可达到根治性边界并保留肢体)或者满意的放疗反应加广泛的手术切除。如果要达到广泛的外科边界必须行大动脉的移植,那么先行手术治疗,放疗在术后进行,因为术前放疗会有动脉突然爆裂/截肢的危险。如果对放疗的反应不满意,则可选择根治性间室外切除(损失主要的骨/神经血管束)或根治性截肢。权衡上述两种术式,选择能够获得较好功能的手术方法。即使放疗反应满意,行边缘性手术局部复发率仍高得令人难以接

受。相对于 II A 期, II B 期肿瘤间室外结构复杂,要达到根治性边界往往需要截肢,特别那些在骨盆带或肩胛带附近的肿瘤更是如此。此外,截肢后应用设计制作良好的假肢往往可获得比勉强保留下的肢体更好的功能。术前化疗作用不确定,有些肿瘤有效,有些情况下肿瘤进展,如果肿瘤不能进行安全边界的切除,可尝试应用术前化疗。如果术前化疗有效,保留肢体的手术成为可能;相反,肿瘤进展则需要截肢治疗^[56-58]。

肿瘤活检通道和活检引流道必须包括在手术切除的范围内,与肿瘤作为一个整体切除。间室切除对于肢体的软组织肉瘤是应该积极推荐的,如果肿瘤较大,侵犯多个间室或已经侵犯主要血管神经,截肢手术将使患者获益。复发的软组织肿瘤再切除是治疗此类复发肿瘤的通常做法,手术切除边缘的计算建议以原发手术野外计算。

Enneking 的理论对于一些没有明显边界或假包膜的肿瘤并不完全适用,假包膜也不是软组织肿瘤持续不变的特点,因此, R 切除手术分类对于判断局限性软组织肉瘤切缘和指导手术后放射治疗更为科学,肿瘤外科医生在处理软组织肿瘤时可以充分运用切缘概念科学计划手术方案。UICC 提出 3 种手术切除边界标准为: R₀ 切除,显微镜下无肿瘤残留; R₁ 切除,显微镜下肿瘤残留; R₂ 切除,肉眼肿瘤残留。

充分外科边界的获得需要有良好的术前计划,典型的软组织肉瘤术前计划制定、术中切除情况以及术后切缘评价的过程^[59]见图 1~图 4。



图 1 患者女性,49 岁,右大腿软组织肉瘤,外院术后复发。横断位 MRI 术前计划,切口距原切缘 2cm,拟将内侧肌间隔、股骨骨膜随肿瘤一并切除,进行前间室切除术

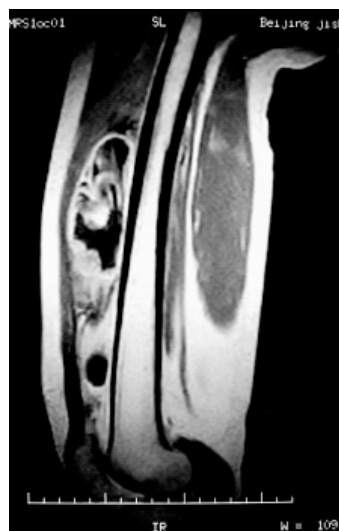


图 2 矢状位 MRI 术前计划,从股四头肌的起点到止点,进行大腿前间室切除术

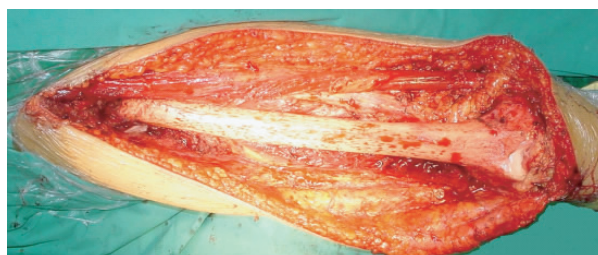


图 3 术中照片,大腿前间室切除后



图 4 术后标本横断位像,多点取材评价外科边界

关于肿瘤坏死率评估的具体技术方法和标准,文献报道各异,中心不尽相同,其中 Huvos 评级系统是至今应用最为广泛的方法(表 5)^[60]。肿瘤坏死率 III~IV 级者为化疗反应好;肿瘤坏死率 I~II 级者为化疗反应差。术前化疗疗效持续不佳的患者应考虑外科手术治疗。由于挽救化疗(salvage

chemotherapy) 的疗效一直没有被严格施行的随机对照临床试验所证实, 因此, 尽管肿瘤坏死率评估的意义临床价值明显小于科研价值, 同时由于中国国情, 目前, 在国内广泛开展肿瘤坏死率是不现实的, 因此其应用并没有在本版共识中详述。

表 5 Huvos 的评级系统

I 级: 几乎未见化疗所致的肿瘤坏死
II 级: 化疗轻度有效, 肿瘤组织坏死率 > 50%, 尚存有活的肿瘤组织
III 级: 化疗部分有效, 肿瘤组织坏死率 > 90%, 部分组织切片上可见残留的存活的肿瘤组织
IV 级: 所有组织切片未见活的肿瘤组织

6.2 术前化疗 随着肿瘤联合治疗模式的发展, 局限性软组织肉瘤的治疗也逐渐形成术前治疗联合手术及术后治疗的综合治疗模式。其潜在的优点包括可以缩小肿瘤体积, 增加保肢机会等等。很多治疗中心都尝试通过术前化疗或放化疗来降低肿瘤分期, 从而进行有效的外科切除, 尤其是对一些化疗敏感的患者^[61]。例如 MD Anderson 癌症中心对进行术前新辅助化疗的 II 期和 III 期的肢体软组织肉瘤患者进行了回顾性研究, 术前化疗以多柔吡星为主, 总客观缓解率为 27%。中位随访 85 个月, 5 年无局部复发率为 83%, 总生存率为 59%。而无疾病相关事件总生存与仅行术后辅助化疗结果相似^[62]。Memorial Sloan-Kettering 癌症中心 (MSKCC) 则选择病变 > 10cm 的 III B 期患者^[63], 术前给予 2 周期的多柔吡星为基础的化疗方案, 发现许多患者肿瘤硬度和影像学特征出现了改变 (瘤内坏死与出血), 但未加以量化。虽然以上研究支持新辅助化疗在肢体软组织肉瘤中应用, 但相关报道仍较少, 并且还包一些结论相反的报道。如在 2002 年 Cancer 上发表的一项回顾性研究中显示^[64], 65 例 II ~ III 期肢体或腹膜后软组织肉瘤患者行新辅助化疗, 仅有 8 例 (12.3%) 患者的新辅助化疗对手术有益; 6 例患者病情进展需要扩大手术范围; 9 例化疗前拟行截肢术的患者, 化疗后也未能进行保留肢体的手术。因此美国国家癌症综合网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) STS 临床实践指南 (2012V.3) 目前对于新辅助化疗不做常规推荐, 尤其是中低危软组织肉瘤患者。尽管如此, 国内外对于新辅助化疗主流观点依然持支持态度, 尤其对于敏感的软组织肉瘤。认为其具有以下优点:

首先可以提供化疗敏感性的证据, 为术后化疗方案的选择提供参考; 其次可尽早对隐匿转移病灶进行治疗; 第三, 尽可能缩小病灶; 诱导肿瘤细胞凋亡, 促使肿瘤边界清晰化, 使得外科手术更易于进行; 对于肢体巨大软组织肉瘤, 可降低术后复发率, 使得保肢手术可以更安全地进行^[65]。因此, 本共识认为对于伴有以下情况软组织肉瘤患者可以考虑行术前新辅助化疗: (1) 化疗相对敏感的软组织肉瘤 (骨外骨肉瘤、横纹肌肉瘤、多形性未分化肉瘤、滑膜肉瘤、去分化脂肪肉瘤); (2) 肿瘤 > 5cm; (3) 肿瘤与重要血管神经关系密切; (4) 局部复发或出现肺转移。术前化疗推荐药物为阿霉素和/或异环磷酰胺, 可选药物有氮烯米胺、吉西他滨、脂质体阿霉素、长春瑞滨等。

给药方式可考虑序贯用药或联合用药 (阿霉素可静脉或动脉给药, 异环磷酰胺应静脉给药), 推荐药物和剂量为: 异环磷酰胺 $12 \sim 15 \text{g}/(\text{m}^2 \cdot 3\text{w})$ [$2.4 \sim 3 \text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 连续 5 天, q3w], 阿霉素 $75 \sim 90 \text{mg}/(\text{m}^2 \cdot 2\text{w})$ [$25 \sim 30 \text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 连续 5 天, q2w]。

6.3 疗效评估 可从临床症状、肢体周径变化上可以获取化疗疗效好坏的初步判断, 后续需通过影像学检查肿瘤界限是否变得清晰、骨化是否更完全、肿块是否缩小、核素浓集是否减低上表现出来, 可考虑使用 RECIST 标准。

6.4 术后化疗 软组织肉瘤术后辅助化疗最早报道见于在 20 世纪 70 年代, 治疗思路及方案多参考骨肉瘤的术后辅助治疗。至 80 年代软组织肉瘤的辅助化疗 (术后化疗) 才真正拉开了序幕。1983 年 Rosenberg SA 在 Cancer 上发表了前瞻性的随机对照研究, 初步证实辅助化疗可改善患者的无进展生存 (PFS) 和总生存 (OS)^[66]。1989 年北欧软组织肉瘤协作组 (Scandinavian Sarcoma Group) 进行了软组织肉瘤术后辅助化疗研究, 发现高级别软组织肉瘤的术后患者应用单药阿霉素化疗生存未见明显获益^[67]。其后辅助化疗并未获得广泛认可。直至 1997 年 Lancet 上发表有关软组织肉瘤术后辅助化疗的荟萃分析^[68], 其汇总了含蒽环类药物辅助治疗的 14 个临床试验, 入组 1568 例患者。结果显示中位随访 9.4 年, 可使 10 年无病生存率从 45% 提高到 55%。局部无病生存率从 75% 提高到 81% ($P = 0.016$), 10 年总生存率也从 50% 提高到 54%。自此奠定了术后辅助化疗在软组织肉瘤治疗中的地位。此后, 众多研究均证实辅助化疗能够显著提高患者

生存率,例如在 2008 年 Cancer 上发表的一项 Meta 分析结果表明,在局部可切除的软组织肉瘤中,术后辅助化疗可使局部复发率下降 27%,远处复发率和总复发率下降 33%。尤其是阿霉素+异环磷酰胺化疗可使死亡率下降 44%,且与未化疗组的差异有统计学意义^[69]。2013 年在 Eur J Cancer 发表的 EORTC 62771 和 62931 临床试验,同样肯定了辅助化疗在软组织肉瘤中的作用^[70]。这些研究结果进一步巩固了术后辅助化疗的地位。因此,最新版美国 NCCN STS 临床实践指南(V1.2014)推荐 II、III 期软组织肉瘤患者接受辅助化疗(循证医学 2B 类证据)。软组织肉瘤患者术后化疗适应证:(1)化疗相对敏感的软组织肉瘤(骨外骨肉瘤、横纹肌肉瘤、多形性未分化肉瘤、滑膜肉瘤、去分化脂肪肉瘤);(2)年轻患者(<35 岁);(3)肿瘤>5cm;(4)肿瘤位于四肢;(5)分化程度差(病理为 III 级);(6)局部复发二次切除术后。建议根据肿瘤病理类型选择药物。术后化疗推荐药物为阿霉素和/或异环磷酰胺,可选药物有氮烯米胺、吉西他滨、脂质体阿霉素、长春瑞滨等。给药方式可考虑序贯用药或联合用药(阿霉素可静脉或动脉给药,异环磷酰胺应静脉给药),推荐剂量为:异环磷酰胺 12~15g/(m²·3w)[2.4~3g/(m²·d)连续 5 天,q3w],阿霉素 75~90mg/(m²·2w)[25~30mg/(m²·d)连续 5 天,q2w]。

近年来,随着对软组织肉瘤分子机制研究的深入,靶向药物越来越多的应用于进展期软组织肉瘤的治疗。特别是酪氨酸激酶抑制剂(TKI)靶向药物的发现,使得部分进展期软组织肉瘤患者预后得到了显著改善。2013 年 ASCO 会议报道了 1 项瑞戈非尼三线治疗进展期 GIST 的多中心、II 期临床研究的结果^[71],转移性或不可切除性 GIST 患者伊马替尼和舒尼替尼治疗失败后改用瑞戈非尼 160mg,结果显示,PR 2 例、SD 1 例,疾病控制率(disease control rate,DCR)为 54.5%。并且 KIT 基因外显子 11 和 9 突变的患者更加获益。近期美国国立卫生研究院 Kummer 博士等^[72]于 2013 年 4 月在 JCO 上发表了一项西地尼布治疗转移性腺泡状软组织肉瘤临床 II 期临床研究(NCT00942877)结果,该研究是目前腺泡状软组织肉瘤全身性治疗方面的最大规模的前瞻性临床试验,研究结果显示应用西地尼布后 ORR 可达 35%,在 24 周时的病情控制率为 84%,振奋人心。在软组织肉瘤的研究中诸如此类

的报导非常多,充分说明了靶向治疗是软组织肉瘤的未来发展趋势。因此在最新版的 NCCN STS 临床实践指南(V1.2014)对诸多靶向药物做以推荐用于进展期软组织肉瘤:索拉非尼、舒尼替尼和贝伐珠单抗推荐用于治疗血管肉瘤;将伊马替尼、索拉非尼推荐用于治疗硬纤维瘤和侵袭性纤维瘤病;将贝伐珠单抗联合替莫唑胺以及舒尼替尼单药推荐用于治疗孤立性纤维瘤和血管外皮瘤;将舒尼替尼单药推荐用于治疗腺泡状软组织肉瘤;将伊马替尼推荐用于治疗绒毛结节性滑膜炎和恶性腱鞘巨细胞瘤等等。根据以上,本共识推荐进展期软组织肉瘤首先考虑加入相关临床观察研究,如无可根据具体的病理类型选择合适的靶向药物单用或联合化疗,尤其推荐用于二、三线的软组织肉瘤患者。

6.5 放疗 放疗是软组织肉瘤除手术以外最有效的治疗方式之一,目前已有的几项随机临床试验均证实了放疗能显著降低局部复发率,尽管在改善总生存率方面的作用还不明确。随着放疗技术的改进,例如近距离照射、适形调强放疗和术中放疗,软组织肉瘤的治疗效果已经有了一定的提高^[73-76]。

术前放疗的目的是刺激形成致密的纤维组织区取代假包膜以及除去反应区内的卫星灶,因此经放疗后仅在纤维包壳之外切除就可以获得广泛的外科边界。虽然放疗也可以造成肿瘤的坏死,但放疗的目的在于刺激包膜形成,从而可以施行保肢手术。由于包膜形成是机体对放疗的反应而非放疗对肿瘤的效应,因此这种刺激包膜形成的效应不仅仅局限于那些对放疗敏感的病变^[73]。

术前放疗的主要并发症的发生率约为 20%。首要原因是组织血运减少,延迟或阻碍了伤口的愈合,继发感染。减少这些并发症的方法包括:(1)放疗结束后短期内(大约 2 周)施行手术,因为在经过照射的组织内,血管损伤在照射后 6 个月内逐渐加重且不恢复。(2)仔细地进行手术操作。(3)使用带血管蒂的皮瓣以增加伤口的愈合能力。(4)术后预防性使用高压氧疗法。第 2 个并发症是放疗显著减少了骨的强度,使之易于发生病理骨折。在放疗前或在手术时使用预防性内固定可以显著减少这一并发症。第 3 个并发症是迟发的水肿和/或纤维化,使活动受限,力量丧失。减少此并发症的方法包括:(1)仔细地计划照射野;(2)放疗期间及放疗后进行适量的物理治疗;(3)在合适的病例中植入放射源进行局部放疗^[77-79]。

术后放疗对软组织肉瘤的治疗起到辅助作用。对于高度恶性的深部软组织肉瘤、直径 $>5\text{cm}$, 广泛切除加放疗是标准的治疗方法。但是在一些特殊的病例, 即使为低度恶性、表浅, 但直径 $>5\text{cm}$, 或者虽为低度恶性、但深在, 即使直径 $<5\text{cm}$, 在手术后也可追加放疗^[80-81]。

对于 R_1 切除, 如果再次手术不会造成极大的功能障碍则应该进行再次手术; 对于 R_2 切除必须进行再次手术。对于切缘高风险的区域, 术中应放置银夹以指导术后放疗, 对切缘 $<1\text{cm}$ 或临近骨、重要血管神经的镜下切缘阳性者, 应该进行术后辅助放疗。

对于放疗, 目前的建议是: 对于低度恶性软组织肉瘤 (G_1 , I 期), 如果切缘 $>1\text{cm}$ 或包含有完整的深筋膜, 可以不进行术后放疗; 如果切缘 $\leq 1\text{cm}$, 应该进行术后放疗, 尤其是当肿瘤 $>5\text{cm}$ 时; 对于高度恶性软组织肉瘤 ($G_2\sim G_3$, II~IV 期), 除非肿瘤非常小, 能够做到大范围的广泛切除, 否则不论切缘状态如何均建议进行放疗。而术前放疗在软组织肉瘤治疗中的作用尚未获得共识, 其目前仅推荐多用于肿瘤较大、与血管神经关系密切、局部切除困难的病例, 其伤口并发症相对高。

7 随访与复查

由于存在复发、转移、化疗和放疗相关合并症的危险, 长期随访是必要的。长期生存患者还需要注意手术的潜在并发症以及放疗和化疗的潜在副作用, 如心脏毒性、不育、继发恶性肿瘤等。为了解患者生存状态, 应安排一个多学科小组进行随访。

治疗结束后即应开始随访。本共识推荐的随访时间间隔为: I 期肿瘤, 最初 2~3 年, 每 3~6 月 1 次, 之后每年 1 次至术后 10 年; II~IV 期肿瘤, 最初 2~3 年, 每 3~6 月 1 次, 以后 2 年, 每 6 月 1 次, 随后, 每年 1 次至术后 10 年。每次随访的内容包括: 全面体检、胸部 CT、局部 B 超、局部 MRI 或 CT 及功能评分。

对于复发的软组织肉瘤患者, 建议以手术治疗为主, 行广泛切除或截肢, 边缘阳性者应进行扩大切除手术或放疗, 化疗或靶向治疗或介入治疗, 建议可参加临床研究。

对于进展病变/远处转移软组织肉瘤患者, 以药物治疗为主, 建议进行姑息切除或截肢, 不能切除者应考虑进行放疗。即使有肿瘤远处移也应考

虑手术治疗。晚期患者可考虑对症、支持治疗, 建议靶向治疗或参加临床试验。

8 小结

软组织肉瘤的诊断与治疗强调多学科协作。对怀疑软组织肉瘤的患者应转诊至肿瘤专科医生就诊, 患者需要接受规范化的治疗, 对于外科手术, 应该进行术前计划, 术中需严格实施, 术后应进行外科边界评估。治疗结束后患者仍需长期随访。

当前我国软组织肉瘤治疗迫切需要解决的是规范化问题, 而国际上, 热点是如何在现有基础上进一步提高生存率, 提高患者生活质量。目前, 治疗软组织肉瘤的新药层出不穷, 尤其是靶向药物治疗方兴未艾。这些研究成果, 很多是得益于全球多中心合作及随机对照临床试验的开展。为了进一步提高我国软组织肉瘤的诊治水平, 非常有必要在我国开展软组织肉瘤多中心协作、随机对照临床试验。

参考文献

- [1] Weiss SW, Goldblum JR. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors[M]. 5th ed. New York: Mosby Elsevier, 2008.
- [2] Ahmedin Jemal DVM, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004[J]. CA Cancer J Clin, 2004, 54(1): 8-29.
- [3] Fletcher CD, Organization WH, Cancer IA/Ro. WHO classification of tumours of soft tissue and bone[M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2013.
- [4] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(6): 1471-1474.
- [5] Atean I, Pointreau Y, Rosset P, et al. Prognostic factors of extremity soft tissue sarcoma in adults. A single institutional analysis [J]. Cancer Radiother, 2012, 16(8): 661-666.
- [6] Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, et al. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities[J]. J Clin Oncol, 1996, 14(5): 1679-1689.
- [7] Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, et al. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy[J]. Cancer, 2003, 97(10): 2530-2543.
- [8] Ramanathan RC, AHern R, Fisher C, et al. Modified staging system for extremity soft tissue sarcomas [J]. Ann Surg Oncol, 1999, 6(1): 57-69.
- [9] Maurer HM, Ruymann FB, Pochedly CE. Rhabdomyosarcoma and related tumors in children and adolescents[M]. CRC Press, 1991: 472.

- [10] Brandts CH, Schulz C, Willich N, et al. Adjuvant therapy for resectable high-risk soft tissue sarcoma: feasibility and efficacy of a sandwich chemoradiotherapy strategy [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69(3): 613-620.
- [11] Sherman KL, Wayne JD, Bilimoria KY. Overcoming specialty bias: another important reason for multidisciplinary management of soft tissue sarcoma [J]. *JAMA surgery*, 2013, 148(7): 640-640.
- [12] O'Sullivan B, Griffin AM, Dickie CI, et al. Phase 2 study of pre-operative image-guided intensity-modulated radiation therapy to reduce wound and combined modality morbidities in lower extremity soft tissue sarcoma [J]. *Cancer*, 2013, 119(10): 1878-1884.
- [13] Yan J, Jones RL, Lewis DH, et al. Impact of 18F-FDG PET/CT imaging in therapeutic decisions for malignant solitary fibrous tumor of the pelvis [J]. *Clin Nucl Med*, 2013, 38(6): 453-455.
- [14] Group EESNW. Soft tissue and visceral sarcomas; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(Suppl 7): 92-99.
- [15] George A, Grimer R. Early symptoms of bone and soft tissue sarcomas: could they be diagnosed earlier? [J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2012, 94(4): 261-266.
- [16] Urakawa H, Tsukushi S, Arai E, et al. Association of short duration from initial symptoms to specialist consultation with poor survival in soft-tissue sarcomas [J]. *Am J Clin Oncol*, 2013.
- [17] Lord HK, Salter DM, MacDougall RH, et al. Is routine chest radiography a useful test in the follow up of all adult patients with soft tissue sarcoma? [J]. *Br J Radiol*, 2006, 79(946): 799-800.
- [18] Morel M, Tai S, Penel N, et al. Imaging of the most frequent superficial soft-tissue sarcomas [J]. *Skeletal Radiol*, 2011, 40(3): 271-284.
- [19] Stramare R, Gazzola M, Coran A, et al. Contrast-enhanced ultrasound findings in soft-tissue lesions: preliminary results [J]. *J Ultrasound*, 2013, 16(1): 21-27.
- [20] Cheney MD, Giraud C, Goldberg SI, et al. MRI surveillance following treatment of extremity soft tissue sarcoma [J]. *J Surg Oncol*, 2013, 109(6): 593-596.
- [21] Bhirud PS, Singh R, Bhirud P, et al. Thigh metastasis of renal cell carcinoma masquerading as soft tissue sarcoma: A role of MRI [J]. *Med J DY Patil Univ*, 2014, 7(2): 195.
- [22] Meyer JM, Perlewitz KS, Hayden JB, et al. Phase I trial of pre-operative chemoradiation plus sorafenib for high-risk extremity soft tissue sarcomas with dynamic contrast-enhanced MRI correlates [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(24): 6902-6911.
- [23] Bedi M, Kharofa J, Zambrano EV, et al. Tumor increase on MRI after neoadjuvant treatment is associated with greater pathologic necrosis and poor survival in patients with soft tissue sarcoma [J]. *J Integr Oncol*, 2013, 2(109): 2.
- [24] Gibson TN, Hanchard B, Waugh N, et al. A fifty-year review of soft tissue sarcomas in Jamaica: 1958-2007 [J]. *West Indian Med J*, 2012, 61(7): 692-697.
- [25] Yokouchi M, Terahara M, Nagano S, et al. Clinical implications of determination of safe surgical margins by using a combination of CT and 18FDG-positron emission tomography in soft tissue sarcoma [J]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2011, 12(1): 166.
- [26] Fuglø HM, Jørgensen SM, Loft A, Hovgaard D, Petersen MM. The diagnostic and prognostic value of 18F-FDG PET/CT in the initial assessment of high-grade bone and soft tissue sarcoma. A retrospective study of 89 patients [J]. *EJNMMI*, 2012, 39(9): 1416-1424.
- [27] Adams SC, Potter BK, Pitcher DJ, et al. Office-based core needle biopsy of bone and soft tissue malignancies: an accurate alternative to open biopsy with infrequent complications [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2010, 468(10): 2774-2780.
- [28] Binitie O, Tejiram S, Conway S, et al. Adult soft tissue sarcoma local recurrence after adjuvant treatment without resection of core needle biopsy tract [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2013, 471(3): 891-898.
- [29] Strauss DC, Qureshi YA, Hayes AJ, et al. The role of core needle biopsy in the diagnosis of suspected soft tissue tumours [J]. *J Surg Oncol*, 2010, 102(5): 523-529.
- [30] Pohlig F, Kirchhoff C, Lenze U, et al. Percutaneous core needle biopsy versus open biopsy in diagnostics of bone and soft tissue sarcoma: a retrospective study [J]. *Eur J Med Res*, 2012, 17(1): 29.
- [31] Casali PG, Blay JY. Soft tissue sarcomas; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(Suppl 5): 198-203.
- [32] Grimer R, Judson I, Peake D, et al. Guidelines for the management of soft tissue sarcomas [J]. *Sarcoma*, 2010, 2010: 506182.
- [33] Chibon F, Aurias A, Coindre JM, et al. Sarcomas Genetics; From Point Mutation to Complex Karyotype, from Diagnosis to Therapies [M]. Berlin; Springer Netherlands, 2013.
- [34] Bridge JA. The role of cytogenetics and molecular diagnostics in the diagnosis of soft-tissue tumors [J]. *Mod Pathol*, 2014, 27(Suppl 1): 80-97.
- [35] Torres-Mora J, Fritchie KJ, Robinson SI, et al. Molecular genetics of soft-tissue sarcomas: A brief overview for clinical oncologists [J]. *Cancer J*, 2014, 20(1): 73-79.
- [36] Wolf RE, Enneking WF. The staging and surgery of musculoskeletal neoplasms [J]. *The Orthop Clin North Am*, 1996, 27(3): 473-481.
- [37] Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours [M]. John Wiley & Sons, 2011.
- [38] Maki RG, Moraco N, Antonescu CR, et al. Toward better soft tissue sarcoma staging: building on American Joint Committee on Cancer staging systems versions 6 and 7 [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(11): 3377-3383.
- [39] Russell WO, Cohen J, Enzinger F, et al. A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas [J]. *Cancer*, 1977, 40(4): 1562-1570.
- [40] Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer

- Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma[J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(1):350-362.
- [41] Benesch M, von Bueren AO, Dantonello T, et al. Primary intracranial soft tissue sarcoma in children and adolescents: a cooperative analysis of the European CWS and HIT study groups[J]. *J Neurooncol*, 2013, 111(3):337-345.
- [42] Gronchi A, Vullo SL, Colombo C, et al. Extremity soft tissue sarcoma in a series of patients treated at a single institution: local control directly impacts survival[J]. *Ann Surg*, 2010, 251(3):506-511.
- [43] 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]. *J Surg Oncol*, 2010, 101(5):345-350.
- [44] Calvo FA, Sole CV, Cambeiro M, et al. Prognostic value of external beam radiation therapy in patients treated with surgical resection and intraoperative electron beam radiation therapy for locally recurrent soft tissue sarcoma: A multicentric long-term outcome analysis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 88(1):143-150.
- [45] Schreiber D, Rineer J, Katsoulakis E, et al. Impact of postoperative radiation on survival for high-grade soft tissue sarcoma of the extremities after limb sparing radical resection[J]. *Am J Clin Oncol*, 2012, 35(1):13-17.
- [46] Matsubara T, Kusuzaki K, Matsumine A, et al. Can a less radical surgery using photodynamic therapy with acridine orange be equal to a wide-margin resection? [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2013, 471(3):792-802.
- [47] Liu CY, Yen CC, Chen WM, et al. Soft tissue sarcoma of extremities: the prognostic significance of adequate surgical margins in primary operation and reoperation after recurrence [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(8):2102-2111.
- [48] Novais EN, Demiralp B, Alderete J, et al. Do surgical margin and local recurrence influence survival in soft tissue sarcomas? [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2010, 468(11):3003-3011.
- [49] Trovik CS, Skjeldal S, Bauer H, et al. Reliability of margin assessment after surgery for extremity soft tissue sarcoma: The SSG experience[J]. *Sarcoma*, 2012, 2012:290698.
- [50] 牛晓辉, 李 远, 刘文生. 臀部巨大软组织肉瘤的外科治疗[J]. *中国骨肿瘤骨病*, 2005, 4(4):217-220.
- [51] Deroose JP, Burger JW, van Geel AN, et al. Radiotherapy for soft tissue sarcomas after isolated limb perfusion and surgical resection: essential for local control in all patients? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(2):321-327.
- [52] Matull WR, Dhar DK, Ayaru L, et al. R0 but not R1/R2 resection is associated with better survival than palliative photodynamic therapy in biliary tract cancer[J]. *Liver Int*, 2011, 31(1):99-107.
- [53] Stucky CC, Wasif N, Ashman JB, et al. Excellent local control with preoperative radiation therapy, surgical resection, and intraoperative electron radiation therapy for retroperitoneal sarcoma [J]. *J Surg Oncol*, 2014, 109(8):798-803.
- [54] Jawad UM, Scully SP. Classifications in brief: Enneking classification: benign and malignant tumors of the musculoskeletal system[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2010, 468:2000-2002.
- [55] Evans HL. Low-grade fibromyxoid sarcoma: a clinicopathologic study of 33 cases with long-term follow-up [J]. *Am J Surg Pathol*, 2011, 35(10):1450-1462.
- [56] Issels RD, Lindner LH, Verweij J, et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(6):561-570.
- [57] Forsberg JA, Healey JH, Brennan MF. A probabilistic analysis of completely excised high-grade soft tissue sarcomas of the extremity: an application of a Bayesian belief network [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(9):2992-3001.
- [58] Felderhof JM, Creutzberg CL, Putter H, et al. Long-term clinical outcome of patients with soft tissue sarcomas treated with limb-sparing surgery and postoperative radiotherapy[J]. *Acta Oncologica*, 2013, 52(4):745-752.
- [59] 牛晓辉, 李 远. 肢体软组织肉瘤的外科治疗[J]. *中国实用外科杂志*, 2007, 27(4):322-325.
- [60] Rosen G, Marcove RC, Huvos AG, et al. Primary osteogenic sarcoma: eight-year experience with adjuvant chemotherapy [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1983, 106(1):55-67.
- [61] Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(10):1045-1054.
- [62] Pisters PW, Patel SR, Varma DG, et al. Preoperative chemotherapy for stage III B extremity soft tissue sarcoma: long-term results from a single institution [J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(12):3481-3487.
- [63] Casper ES, Gaynor JJ, Harrison LB, et al. Preoperative and postoperative adjuvant combination chemotherapy for adults with high grade soft tissue sarcoma [J]. *Cancer*, 1994, 73(6):1644-1651.
- [64] Meric F, Hess KR, Varma DG, et al. Radiographic response to neoadjuvant chemotherapy is a predictor of local control and survival in soft tissue sarcomas [J]. *Cancer*, 2002, 95(5):1120-1126.
- [65] DeLaney TF, Spiro IJ, Suit HD, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(4):1117-1127.
- [66] Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. Prospective randomized evaluation of adjuvant chemotherapy in adults with soft tissue sarcomas of the extremities [J]. *Cancer*, 1983, 52(3):424-434.
- [67] Alvegård TA, Sigurdsson H, Mouridsen H, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin in high-grade soft tissue sarcoma: a randomized trial of the Scandinavian Sarcoma Group [J]. *J Clin Oncol*, 1989, 7(10):1504-1513.
- [68] Tierney JF, Sylvester RJ. Adjuvant chemotherapy for localised re-