



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN 肿瘤临床实践指南 (NCCN Guidelines®)

软组织肉瘤

2021年第2版—2021年4月28日

NCCN.org

获取**NCCN**患者指南，可登录www.nccn.org/patients

继续

本指南由邱立新医生团队编译。

仅供个人学习使用，严禁用于商业，请于下载后24小时删除。

版权归©2021 National Comprehensive Cancer Network, Inc公司所有。



扫描或长按识别下方二维码或添加复旦肿瘤邱立新医生微信号

qiuyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生

即可免费参与/获得

万份肿瘤PPT库

事半功倍的思维导图版各种最新指南

最新版本各大种类指南（如NCCN中文版）、专家共识

pd1免疫治疗不良反应处理技巧

各种病历和知情同意书模版

机器人智能化派发权威资料或回复问题

万名肿瘤专业医生互帮互助

全国各地顶级专家网络多学科会诊

协作开展临床试验和真实世界研究

培训SCI论文和科普文章写作

基因检测综合解读和协助制定治疗方案

患者双向转诊或方便就医或全程管理

协助医生个人品牌运营和患者全程管理

事半功倍地批量管理患者

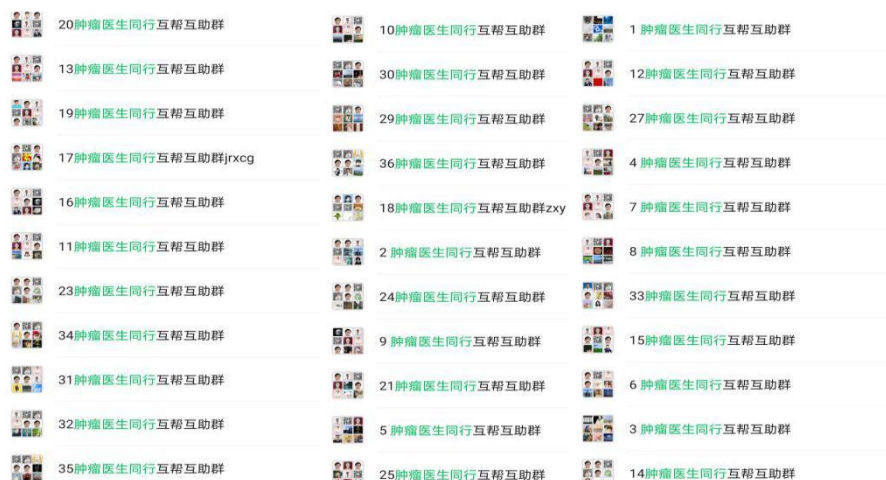
.....

火焰高，欢迎更多的同行朋友加入我们！
以及其他海量肿瘤资料库更新，众人拾柴
家一起有奖挑错、参与指南编译和更新，
为了让资料库越来越好，永远热烈欢迎大



肿瘤治疗新技术新方法日新月异，瞬间手里的资料已被更新或再版。“单打独斗”的时代已经过去，靠个人去收集最新资料，着实困难。为了给广大医生同行节约宝贵时间。我们几位医生为大家搜集了众多肿瘤相关资料，合成“肿瘤资料库”。资料库涵盖了2021各大版本指南及最新解读、最新各大瘤种专家共识、规范、PD1免疫治疗相关最新资料及不良反应处理共识、NCCN指南（中英文）、ASCO、ESMO精品幻灯、众多优秀专家讲课的精品幻灯等，并且在陆续更新中。希望能帮助到大家。大家一起学习，掌握新知识、新方案，更好的为肿瘤患者服务。“独乐乐，不如众乐乐”，也请大家帮转发给更多需要这些资料的同行朋友。“众人拾柴火焰高”，也希望更多的医生朋友加入我们，分享新资料，努力保持资料库更新。做到在这里总能找到你需要的资料。

肿瘤医生同行互帮互助群



群内医生同行50000+

欢迎各位医生同道扫码入群和大家一起讨论肿瘤相关问题！



167群

肿瘤医生同行互帮互助群内利用AI技术，24小时在线自动派发指南共识，最新NCCN指南（中英文版）、各版本指南思维导图版、万份肿瘤PPT库等。



扫描或长按识别下方二维码或添加**复旦肿瘤邱立新医生**微信号**qiuyisheng222**或**13918529955**申请入群或免费咨询



复旦肿瘤邱立新医生



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021

软组织肉瘤

***Margaret von Mehren, MD/Chair †**
Fox Chase Cancer Center

***John M. Kane, III, MD/Vice-Chair ¶**
Roswell Park Comprehensive
Cancer Center

Marilyn M. Bui, MD, PhD ≠
Moffitt Cancer Center

Edwin Choy, MD, PhD †
Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Mary Connelly, LSW ✕
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Sarah Dry, MD ≠
UCLA Jonsson Comprehensive
Cancer Center

Kristen N. Ganjoo, MD †
Stanford Cancer Institute

Suzanne George, MD †
Dana-Farber/Brigham and
Women's Cancer Center

Ricardo J. Gonzalez, MD ¶
Moffitt Cancer Center

Martin J. Heslin, MD ¶
O'Neal Comprehensive
Cancer Center at UAB

NCCN
Mary Anne Bergman
Giby V. George, MD

Jade Homsy, MD †
UT Southwestern Simmons Comprehensive
Cancer Center

Vicki Keedy, MD, MSCI †
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Ciara M. Kelly, MD †
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Edward Kim MD §
Fred Hutchinson Cancer Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

David Liebner, MD † †
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Martin McCarter, MD ¶
University of Colorado Cancer Center

Sean V. McGarry, MD ¶ †
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Christian Meyer, MD, PhD †
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Alberto S. Pappo, MD €
St. Jude Children's Research Hospital/
University of Tennessee Health Science Center

Amanda M. Parkes, MD ‡ †
University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

I. Benjamin Paz, MD ¶
City of Hope National Medical Center

Ivy A. Petersen, MD §
Mayo Clinic Cancer Center

Matthew Poppe, MD §
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Richard F. Riedel, MD †
Duke Cancer Institute

Brian Rubin, MD, PhD ≠
Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer Center
and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Scott Schuetze, MD, PhD †
University of Michigan
Rogel Cancer Center

Jacob Shabason, MD §
Abramson Cancer Center
at the University of Pennsylvania

Jason K. Sicklick, MD ¶
UC San Diego Moores Cancer Center

Matthew B. Spraker, MD, PhD §
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Melissa Zimel, MD † ¶
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

[NCCN指南委员会披露](#)

继续



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021

软组织肉瘤



NCCN软组织肉瘤委员会成员

指南升版概述

软组织肉瘤

- 肢体/躯干，头/颈部软组织肉瘤(EXTSARC-1)
- 腹膜后/腹膜内(RETSARC-1)
- 硬纤维瘤（侵袭性纤维瘤病）(DESM-1)
- 横纹肌肉瘤(RMS-1)

影像学检查原则(SARC-A)

肉瘤标本的病理评估原则(SARC-B)肉瘤诊断中辅助性技术的应用原则(SARC-C)手术原则(SARC-D)

软组织放疗原则(SARC-E)

软组织肉瘤有效的全身治疗药物和方案(SARC-F)分期(ST-1)

骨肉瘤-参见NCCN骨癌指南

胃肠道间质瘤-参见NCCN胃肠道间质瘤指南

子宫肉瘤-参见NCCN子宫肿瘤指南

隆突性皮肤纤维肉瘤-参见隆突性皮肤纤维肉瘤指南及

NCCN软组织肉瘤指南(肢体/躯干壁，头/颈部,EXTSARC-1和EXTSARC-5)

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

选择免费的最先进的靶向治疗或免疫治疗临床试验项目利器，全国在线查找临床试验，请单击此处：

<http://www.lcsyxn.cn/RCTS>。

或扫码下方二维码：



NCCN证据和共识类别：除非特别说明，所有建议均为**2A**类。

见NCCN证据和共识分类。

NCCN推荐类别：所有推荐方案都认为是合适的。

NCCN®指南是作者对当前疗方法的认可，对证据和共识的总结。任何应用或参考NCCN指南的临床医生，均应根据患者具体临床情况，使用独立的医学判断，来确定患者的护理或治疗方案。国家综合癌症网络®（NCCN）对其内容、使用或应用不作任何形式的声明或保证，并对其以任何方式的应用或使用不承担任何责任。NCCN指南®版权归国家综合癌症网络所有。未经NCCN明确书面许可，不得以任何形式复制NCCN指南和本指南中的插图。2021。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021

软组织肉瘤



从1.2021版到2.2021版的软组织肉瘤NCCN指南更新包括:

[SARC-F\(3of9\)](#)

添加脚注“k”:FDA批准的生物仿制药是贝伐单抗的合适替代品。(同样对于[SARC-F,4/9](#))。

从2.2020版到1.2021版的软组织肉瘤NCCN指南更新包括:全球变化:“化疗”转变为“系统治疗”

[EXTSARC-1](#)

基本检查

- 在某些情况下有用:

修改并移至第4点:对于有其他癌症易感综合征的个人/家族史的患者,考虑进一步的遗传学评估

独特组织学的特殊考虑:

- 链接到胃肠道间质瘤NCCN指南(胃肠道间质瘤)

这部分的指南已经从软组织中移除:四肢/躯干、头部/颈部其他软组织肉瘤:对于II、III期可切除疾病,添加选择性IV期(任意T、N1、M0)。

[EXTSARC-2](#)

脚注

- 新增“m”:在难以获得宽手术边缘的情况下,新辅助放疗可能是一种选择。
- 新增“n”:对于R2切除,再切除前应考虑放疗。

[EXTSARC-3](#)

对于III期可切除疾病,添加选择性IV期(任意T,N1,M0)。EXTSARC-4。初始治疗

添加或观察到放疗与下列脚注:“u”:一项前瞻性研究表明,在精心挑选的小于<5cm的高级别肿瘤患者中,单纯手术局部复发率低(PistersPW,AnnSurg2007;246:675-81)。如再切除局部复发率

低,可考虑对<5cm的宽手术切缘肿瘤不放疗。

“z”:如果辐射风险不可接受,阴性切缘可考虑仅观察。

对于II期,删除以下路径:“手术获得合适的边缘。”

[EXTSARC-4](#)

- “截肢”后加“根治性切除”。

脚注

“bb”修改:对于非计划手术患者,如果最终计划进行放疗,应接受初始较大体积的放疗,类似于术前放疗,然后在更有限的边缘对整个肿瘤进行增强。初始体积的剂量应为50戈瑞,至少增加至63戈瑞,也可根据正常结构的耐受性限制考虑70-80戈瑞范围内的更高剂量。(KepkaL,etal.IntJRadiatOncolBiolPhys2005;63:852-859)。

[继续](#)

[更新](#)



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version

2.2021软组织肉瘤

从2.2020版到1.2021版的软组织肉瘤NCCN指南更新包括:

EXTSARC-5

脚注

- 新增“cc”:对于N1M0患者, 请参考EXTSARC-3或EXTSARC-4。
- “ee”修改:转移切除术是低转移性疾病(主要是肺)患者的历史标准,如可行,首选;局部控制方式的最终选择...SARC-6A

EXTSARC-6

增加栓塞术(非肺)

EXTSARC-6A

脚注

- “hh”, 修改:传统上,再照射与术后辅助近距离放疗一起进行,但现在可以将近距离放疗和调强放疗相结合,以降低再照射的发病率。
- 近距离放疗、调强放疗和/或质子治疗可用于降低再照射的发病率。

RETSARC-1

检查

- 修改了以下四个点:
- 对于神经纤维瘤病患者,参见中枢神经系统恶性肿瘤NCCN指南(PSCT-3)
- 对于Li-Fraumeni综合征, 参见NCCN遗传/家族性高危评估指南:乳腺、卵巢和胰腺。
- 遗传性非息肉病结直肠癌(HNPCC或Lynch综合征), 参见NCCN遗传/家族性高危评估指南:乳腺、卵巢和胰腺

对于有其他癌症易感综合征的个人/家族史的患者,考虑进一步的遗传学评估。

RETSARC-2

脚注

- 新增脚注“j”:对于转移性疾病高风险和/或局部复发高风险的组织学类型,考虑术后全身治疗。对于低级别肿瘤不推荐系统治疗。

RETSARC-3

术后治疗

R1/R2合并修改:如果肿瘤的生物学性质(分级, 浸润性), 考虑再次切除;基于术者对手术技术(可实现R0切除)和患者的合并症进行安全干预;对于低级别疾病或分化良好的脂肪肉瘤, 如果技术可行, 考虑再次切除

RETSARC-5

脚注

- 腹膜后/腹腔内本页有新增:
- 新增脚注“s”:如果复发性疾病在临床上不能确诊, 可以考虑活检。
- 新增脚注“t”:如果之前没有放疗治疗原发性肉瘤。

DESM-1至DESM-5

纤维瘤(侵袭性纤维瘤病):修改, 重排, 重新格式化和压缩。

RMS-1

- 非多形性臂已修改:...梭形细胞/硬化[VGGL2相关融合或MYOD1突变]
- 新增脚注“c”:推荐到在儿科癌症管理方面有专业知识的中心。

SARC-A(1of3)

影像学检查原则

- 第4点是全新的:横切面成像应该包含其整个起源间室。除了以上建议, 这些额外的影像学检查也应该被纳入考虑, 作为检查和随访的一部分, 基于特定的组织学亚型, 基于复发/转移疾病的独特模式:提示如下:下肢高分化脂肪肉瘤的盆腔CT成像;SARC-A(1of3) (续)

影像学检查原则

对于某些有淋巴结转移倾向的组织学, 分期和随访期间应行区域淋巴结池的影像学评估。

[继续](#)

[更新](#)



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version

2.2021软组织肉瘤

从2.2020版到1.2021版的软组织肉瘤NCCN指南更新包括:

[SARC-A\(3of3\)](#)

影像学检查原则

- 第二点是全新的:考虑将PET/CT作为一种帮助区分高分化和去分化脂肪肉瘤并确定活检部位的工具。Parkesa,UrquiolaE,BhosaleP, 等。PET/CT成像作为鉴别高分化脂肪肉瘤与去分化脂肪肉瘤的诊断工具。Hindawi肉瘤2020;文章ID8363986。

[SARC-B](#)

肉瘤标本的病理评估原则

- 第7点, 第3点已被删除:边缘切除的类型和状态
- 新增第8点:边缘质量(更有限的筋膜边缘可能相当于更宽的软组织边缘)
- 第11点, 第1点修改:每10HPF增加有丝分裂率

[SARC-C\(1of3\)](#)

辅助技术在肉瘤诊断中的应用原则

- 第三句修改为:分子基因检测已经作为一种特别强大的辅助测试方法出现... 以下基因被添加到胚胎RMS中: MYOD1, KRAS, HRAS, TP53, NF1, NRAS, PIK3CA, FBXW7, FGFR4, BCOR

[SARC-D](#)

手术原则

- 对于某些有淋巴结转移倾向的组织学类型, 可以考虑前哨淋巴结活检, 特别是当隐匿性淋巴结转移疾病的存在会改变多种治疗方案时。

[SARC-E\(1of4\)](#)

软组织肉瘤放疗原则

- 在术前放疗50Gy体外放疗后移除“术中标记”
- 以下子项是新增内容:添加了参考文献:如果考虑选择额外剂量14-20Gy进行分段EBRT或近距离放射治疗在阳性边缘后使用推量放疗是有争议的

[SARC-E\(1of4\)](#) (续)

(DelaneyTF,KepkaL,GoldbergSI, et al. Radiation therapy for control of soft-tissue sarcomas resected with positive margins. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:1460-1469。)

- 以下脚注已删除:关于HDR近距离放疗用于肉瘤的数据仍然有限。在获得更多数据之前, 建议HDR分数大小限制在3-4Gy。NagS等。

IntJRadiatOncolBiolPhys2001;49:1033-1043。

如果使用调强放疗, 请考虑:

体外放疗:

- 镜下残留疾病使用16-18Gy
- 肉眼残留疾病使用20-26Gy
- 近距离放射疗法(低剂量率):
- 镜下残留疾病使用16-18Gy
- 严重疾病使用20-26Gy
- 近距离放射治疗(高剂量率):
- 14-16Gy, 对镜下残留病灶进行3-

4Gybid照射肉眼残留疾病使用18-24Gy

[SARC-E2of4](#)

- 术中标记术后放疗

对体积更大的进行EBRT(50Gy), 然后根据瘤床手术边缘情况进行10-20Gy推量

以下文字已删除:调强剂量:

- 切除后阴性切缘建议不调强
- 阴性切缘: 10-16Gy
- 镜下阳性切缘: 16-18Gy
- 肉眼残留疾病: 20-26Gy

对于非计划手术患者, 如果最终计划进行放疗, 应接受初始较大体积的放疗, 类似于术前放疗, 然后在更有限的边缘扩大肿瘤。初始体积的剂量应为50戈瑞, 至少增加至63戈瑞, 也可根据正常结构的耐受性限制考虑70-80戈瑞范围内的更高剂量。

(KepkaL等。IntJRadiatOncolBiolPhys2005;63:852-859)。

[SARC-E3of4](#)

- 第一点修改: 术前放疗(手术并防止夹子)

第一点修改:50Gy体外放射治疗(EBRT)

继续

更新



NCCN Guidelines Version 2.2021软组织肉瘤



从2.2020版到1.2021版的软组织肉瘤NCCN指南更新包括:

SARC-F(1of9)

对软组织肉瘤有活性的全身治疗药物和方案

- 非多形性横纹肌肉瘤
- 在本节中，参考文献已被广泛修订和重新排版。
- 新辅助/辅助治疗在某些情况下有用:
 - 新增:曲贝替定(用于粘液样脂肪肉瘤)
- 晚期/转移性/部分情况下有用的一线治疗:
 - MAID(美司钠, 阿霉素, 异环磷酰胺, 达卡巴嗪)从首选方案中移除**
- 晚期/转移性疾病的后续治疗:
 - 首选治疗方案:
 - ◇ 新增了曲贝替定用于其他亚型的2A类证据
 - 在部分情况下有用:

派姆单抗(用于黏液纤维肉瘤、未分化多形性肉瘤、皮肤血管肉瘤和未分化肉瘤)。

SARC-F(2of9)

- 骨外骨肉瘤是本页新增。
 - 以下情况通常作为软组织肉瘤治疗
 - ◇ 异环磷酰胺或以铂类为基础的治疗(顺铂/阿霉素)
 - ◇ 纤维瘤(侵袭性纤维瘤病)
 - 首选方案/反应时间不那么关键:
- 删除:他莫昔芬±舒林达克
 - ◇ 删除:托瑞米芬
- 首选方案/反应时间更关键:
 - ◇ 新增帕唑帕尼。

在部分情况下有用:
舒林达克或其他非甾体抗炎药(NSAIDs), 包括塞来昔布(用于疼痛)从其他推荐方案中移除。

SARC-F(3of9)

首选治疗方案:

- ◇ 长春新碱、放线菌素、环磷酰胺(VAC)
- ◇ 长春新碱、放线菌素、异环磷酰胺(VAI-欧洲方案)

对于中度风险疾病患者, 考虑使用长春瑞滨和环磷酰胺维持治疗6个月, 一对应于长春新碱、放线菌素、环磷酰胺和长春新碱、阿霉素和环磷酰胺交替使用异环磷酰胺和依托泊苷

其他建议方案:

- ◇ 修改:长春新碱、阿霉素、环磷酰胺与异环磷酰胺和依托泊苷交替使用
- ◇ 长春新碱和放线菌素
- ◇ 阿霉素
- ◇ 大剂量甲氨蝶呤

—脚注“1”:当无法放疗时, 大剂量甲氨蝶呤可能对选定的CNS或软脑膜受累患者有用。

- ◇ 曲贝替定

- 血管肉瘤

紫杉醇中删除以下脚注:Casanova M, Ferrari A, Spreafico F, et al. Vinorelbine in previously treated advanced childhood sarcomas: evidence of activity in rhabdomyosarcoma. Cancer 2002;94:3263-3268.

- SARC-F(4of9)

- 孤立性纤维瘤

帕唑帕尼中删除以下脚注:Stacchiotti S, Negri T, Libertini M, et al. 苹果酸舒尼替尼在孤立性纤维性肿瘤中的作用. Ann Oncol 2012;23:3171-3179.

- 炎性肌纤维母细胞瘤(IMT)伴间变淋巴瘤激酶(ALK)易位

首选治疗方案:

- ◇ 新增布加替尼。

SARC-F(5of9)

- 未分化多形性肉瘤(UPS)已删除。

在部分情况下有用

移至SARC-F ()

ST-1

更新反映世卫组织肿瘤分类第五版的页面。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021 肢体/躯干，头/颈部



检查

重点:

- 治疗开始前，强烈建议所有患者均应接受在肉瘤方面具有专业知识和经验的多学科团队的评估和诊疗^a
- 病史询问&体格
- 检查对原发肿瘤行充分的影像学检查，适用于所有可能存在恶变的病灶在充分的影像学检查后
- 仔细规划穿刺活检[首选]或切切开活检（参见SARC-D）^c
 - ▶沿着将来切除的入路通过最少的切除量进行活检，并严格止血
 - ▶活检应明确肿瘤分级和组织学亚型^d
 - ▶合适使用辅助性诊断学手段^e
- 胸部影像^b

特定情形下应用^f:

- 如有指征，行其它影像学检查。参见“影像学检查”（SARC-A）
- 以下情况与肉瘤和其他癌症的发病率增加有关：
 - ▶神经纤维瘤病。参见《NCCN中枢神经系统肿瘤指南》（PSCT-3）
 - ▶Li-Fraumeni综合征，请参阅NCCN遗传/家族性高危评估指南:乳腺、卵巢和胰腺
 - ▶对于遗传性非息肉性结直肠癌(HNPCC或Lynch综合征)，参见NCCN遗传/家族性高危指南
 - ▶对于有提示其他癌症易感综合征个人史/家族史的患者，考虑行进一步的遗传学评估

独特组织类型要
特殊考虑

胃肠道间质瘤

硬纤维瘤（侵袭
性纤维瘤病）

尤文肉瘤

横纹肌肉瘤

参见NCCN胃肠间质
瘤指南

见DESM-1

见骨癌NCCN指南

见RMS-1

其他肢体/躯干、
头部/颈部软组织
肉瘤

I期

II期、III期和部分IV期（任何T，
N1,M0）的可切除病变，术后功
能可接受

II期、III期和部分IV期（任何T，
N1,M0）.原发病灶不可切除或术后
功能预后不良的病变

IV期病变

复发病变

见(EXTSARC-2)

见(EXTSARC-3)

见(EXTSARC-4)

见(EXTSARC-5)

见(EXTSARC-6)

见EXTSARC-1A的脚注

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

EXTSARC-1



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021 肢体/躯干，头/颈部



脚注

- a, 这些指南旨在用于指导治疗成年患者。对于青少年和年轻成人患者，请参见《NCCN青少年和年轻成人（AYA）肿瘤学指南》。
- b, 影像学检查应包括横断面成像（MR（平扫加或不加增强扫描±CT平扫加增强扫描），以提供关于肿瘤大小、临近内脏结构和神经血管界限标志的详细信息。其它影像学检查（如血管造影和平片）视情况而选择。见影像学检查原则(SARC-A)。
- c, 在符合要求的具有丰富肉瘤临床和病理经验的医疗机构进行穿刺活检是令人满意的。
- d, 参见肉瘤标本的病理评估原则(SARC-B)
- e, 参见肉瘤辅助诊断技术的运用原则(SARC-C)。不同的亚型具有转移到不同的位置倾向。神经纤维瘤病患者有在不同部位发生多发性肉瘤的风险，其评估和随访应有所不同 (ReillyKM,KimA,Blakely」， etal.NeurofibromatosisType1-AssociatedMPNSTStateOfScience:OutliningaResearchAgendafortheFuture.」 NatlCancerInst2017; 109（8））h·诊断将影响整体治疗计划。参见独特组织学亚型的特别注意事项(SARC-F)。具有纤维肉瘤改变和/或恶性转化的转化型隆凸性皮肤纤维肉瘤（DFSP）患者应根据该流程进行治疗。对于没有纤维肉瘤成分的DFSP,请参见《NCCN隆凸性皮肤纤维肉瘤的指南》《NCCN隆突性皮肤纤维肉瘤的指南》中的治疗。

EXTSARC-1A

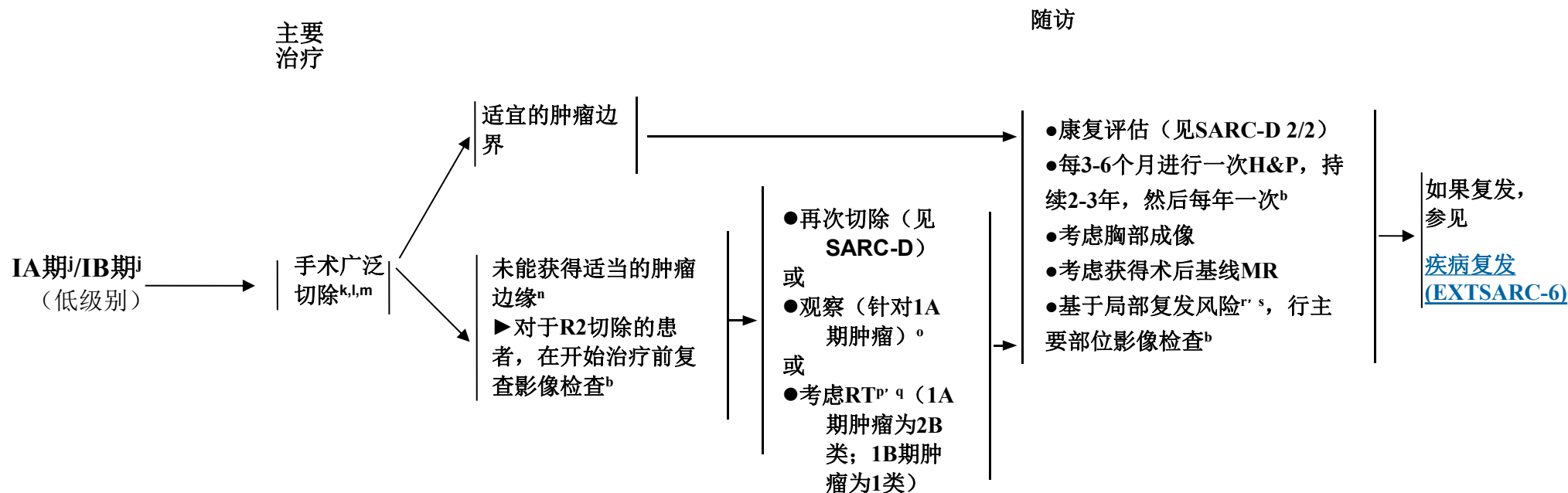
注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021 肢体/躯干，头/颈部



b, 见影像学检查原则(SARC-A)。

j, 参见美国癌症联合委员会(AJCC)分期，第8版(ST-5和ST-6)。

k, 见手术原则(SARC-D)。

l, 以上对于非典型脂肪肿瘤/高分化脂肪肉瘤(ALT/WDLS)患者，应尽可能减少手术并发症确定手术切除范围。切缘阴性的整块切除通常足以获得长期的局部控制。

m, 在手术难以取得广泛手术边界或可能出现并发症的情况下，新辅助放疗可能是一个选择。

n, 对于R2切除，在切除之前可考虑放疗。

o, 应由有经验的多学科肉瘤专家委员会根据不同选择的优缺点来决定选择翻修手术或观察。

术或观察。

p, 随机临床试验数据支持在部分患者中，基于无病生存率的改善（尽管不是总生存率），使用放射治疗作为外科手术的辅助手段。见放疗原则(SARC-E)。

q, 对于ALT(非典型脂肪瘤)/WDLS（高分化脂肪肉瘤）患者，如果复发后再切除的切缘局灶阳性，推荐观察，其不会导致过多的并发症。根据肿瘤的部位和患者的年龄，放疗可用于部分复发或存在局部复发风险的原发灶深度浸润的患者。

r, 在易于通过体格检查对病变部位进行随访的情况中，无需影像学检查。

s, 10年后，复发的可能性很小，应进行个体化的随访。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

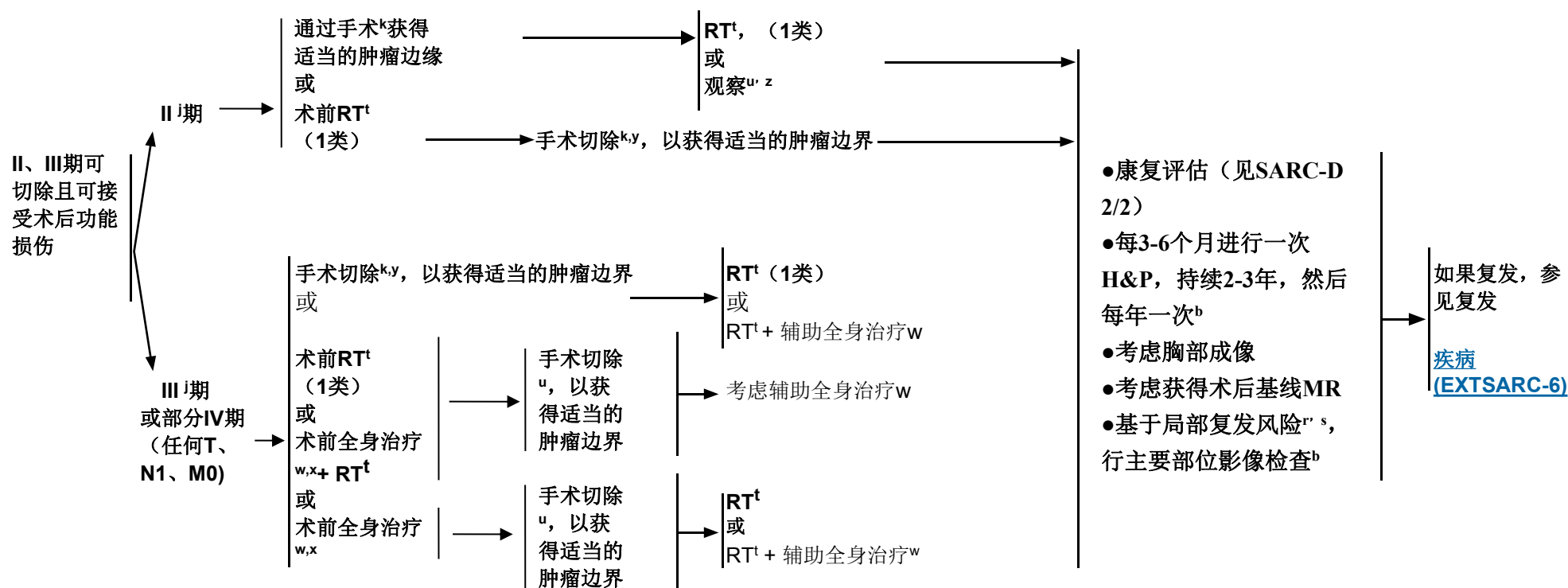


National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021 肢体/躯干，头/颈部

主要治疗（多模式治疗至关重要）

随访



b.见影像学检查原则（SARC-A）。

j.参见美国癌症联合委员会（AJCC）分期，第8版（ST-2和ST-3）。

k.见手术原则（SARC-D）。

r.在易于通过体格检查对病变部位进行随访的情况中，无需影像学检查。

s.10年后，出现复发的可能性小，随访应个体化。

t.一项随机化研究的结果显示术前放疗比术后放疗减少远期毒性（纤维化、水肿和关节强直）的趋势不明显，并且这类毒性与扩大治疗野范围之间具有显著的相关性。由于术后放疗野通常比术前更大，专家组推荐首选术前放疗，尤其是当治疗野较大时。参见放疗原则（SARC-E）。

u.一项前瞻性研究表明，在<5cm的高级别肿瘤患者中，单纯进行手术治疗的局部复发率低

（PistersPW,AnnSurg2007;246(4):675-81）。对于<5cm的肿瘤，进行广泛切除后可不放疗；对于复发的病例，可再切除，且并发症发生率低。

v.对一些切缘不清楚的病例，建议请放射肿瘤科医生会诊。如果可以再次切除，可能需要使边距>1.0cm。

w.见对软组织肉瘤有效的系统性治疗药物和方案（SARC-F）。

x.PET/CT可用于判断肿瘤对化疗的反应(SchuetzeSM,etal.Cancer2005;103:339-348)。

y.复查影像（MRI平扫加增强扫描[肢体成像首选]或CT平扫加增强扫描）评估原发肿瘤并排除转移性疾病。见影像学检查原则（SARC-A）。

z.对于切除后获得广泛阴性切缘的患者，如果放疗的风险不可接受，可以单纯进行观察。

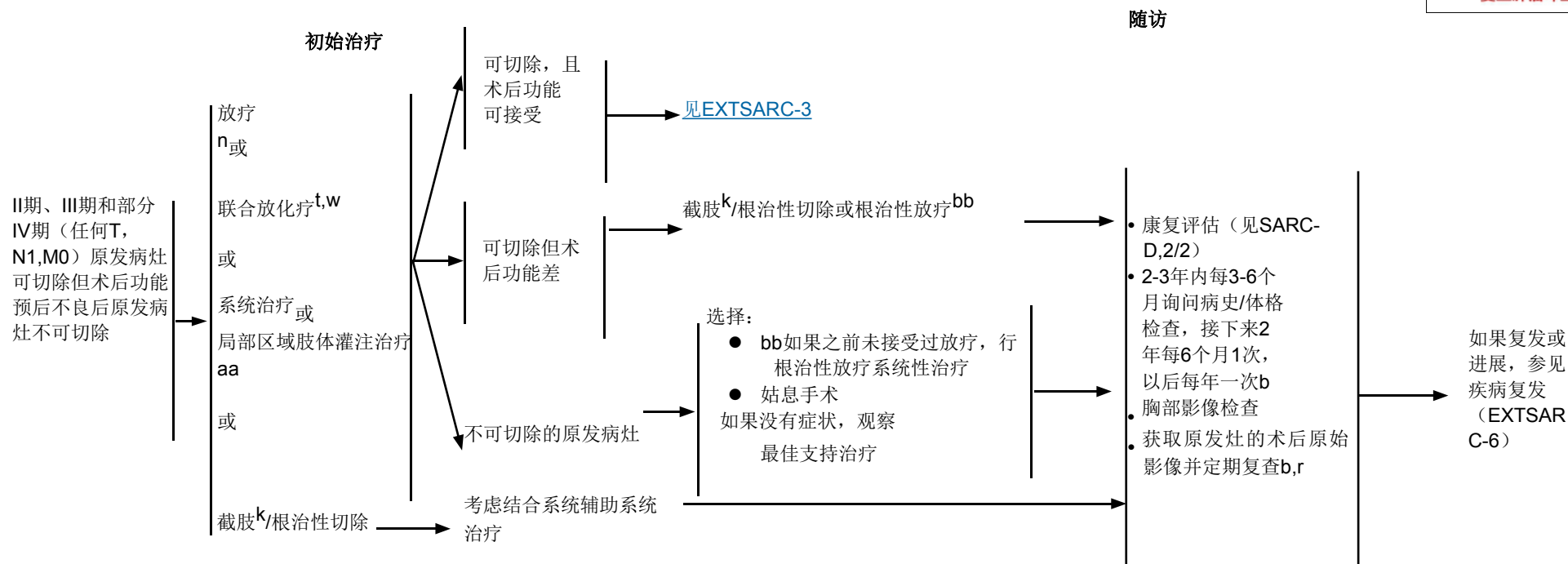
注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021 肢体/躯干，头/颈部



d. 见影像学检查原则（SARC-A）。

k. 见手术原则（SARC-D）。

n. 随机临床试验数据支持在部分患者中，基于无病生存率的改善（尽管不是总生存率），使用放射治疗作为外科手术的辅助手段。见放疗原则(SARC-E)。

r. 在易于通过体格检查对病变部位进行随访的情况中，无需影像学检查。

t. 一项随机化研究的结果显示术前放疗比术后放疗减少远期毒性（纤维化、水肿和关节强直）的趋势不明显，并且这类毒性与扩大治疗野范围之间具有显著的相关性。由于术后放疗野通常比术前更大，专家组推荐首选术前放疗，尤其是当治疗野较大时。参见放疗原则（SARC-E）。

w. 见对软组织肉瘤有效的系统性治疗药物和方案（SARC-F）。x. PET/CT可能有助于确定全身治疗的疗效。

aa. 应仅在在有肢体隔离热灌注术经验的医疗机构进行。

bb. 对于需要接受根治性放疗的不适宜手术的患者，应接受初始较高剂量的放疗，类似于术前放疗，随后对肿瘤进行较局限的刺激。初始放疗的剂量应为50Gy，之后增加到至少63Gy，但可考虑70-80Gy范围内的更高剂量，这受到正常组织耐受性的限制。

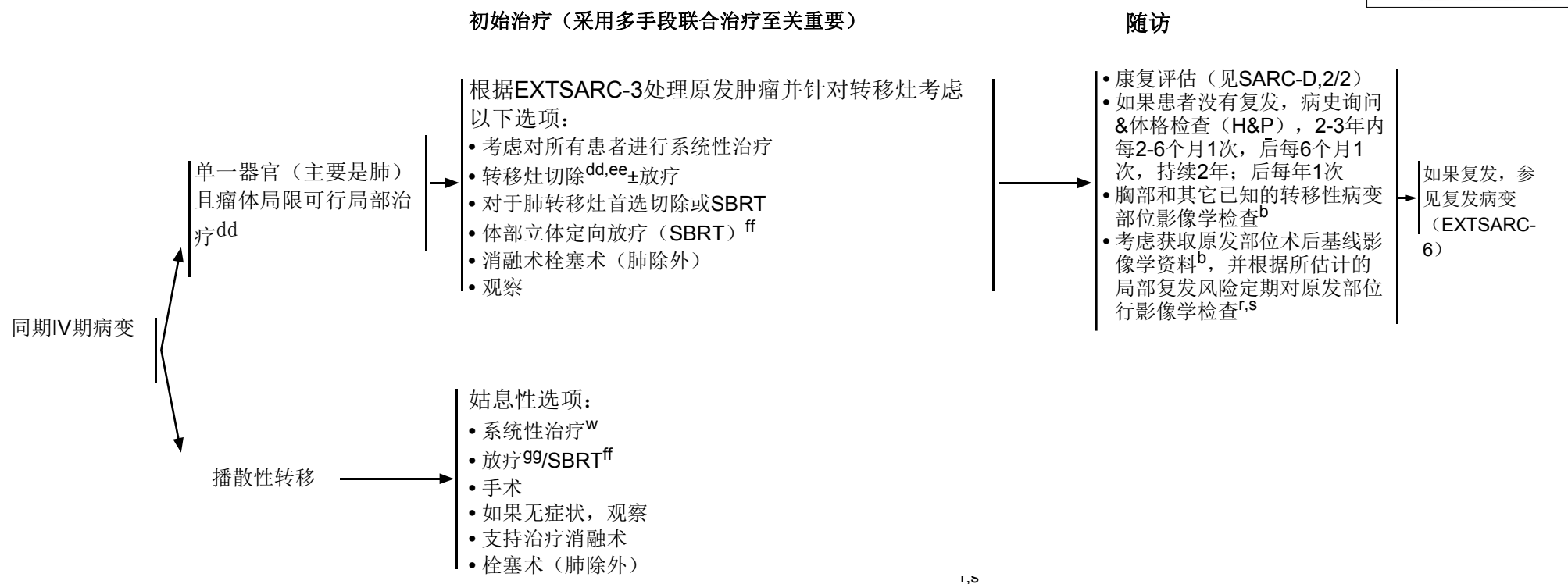
注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021 肢体/躯干，头/颈部



^b参见影像学检查原则(SARC-A)。

j.参见美国癌症联合委员会（AJCC）分期，第8版（ST-2和ST-3）。

r.在易于通过体格检查对病变部位进行随访的情况下，无需影像学检查。

s.10年后，出现复发的可能性小，随访应个体化。

w.见对软组织肉瘤有效的系统性治疗药物和方案（SARC-F）。

cc.对于N1M0期患者，请参见EXTSARC-3或EXTSARC-4。

dd.淋巴结受累的患者（包括孤立区域性淋巴结转移的肿瘤）在原发肿瘤切除时应进行区域淋巴结清扫±放疗。

ee.转移瘤切除术是寡转移患者（肺原发）治疗的金标准；局部控制方式的选择取决于全身功能状况、患者的偏好、病变的位置/可及性、保留正常组织功能的能力以及所选治疗方式的预期并发症等因素。

ff.在回顾性研究中，有报道称多个SBRT剂量方案对肉瘤转移的治疗均有效。剂量和分次应由一名有经验的肿瘤放疗医师根据正常组织耐受情况决定。

gg.姑息性放疗需要在权宜性治疗和能够停止肿瘤生长或导致肿瘤消退的足够剂量之间进行平衡。关于生长速率、全身疾病状态和化疗应用等数个临床问题必须予以考虑。姑息性治疗仅推荐用于多中心同期IV期疾病或伴有播散性转移的复发疾病。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

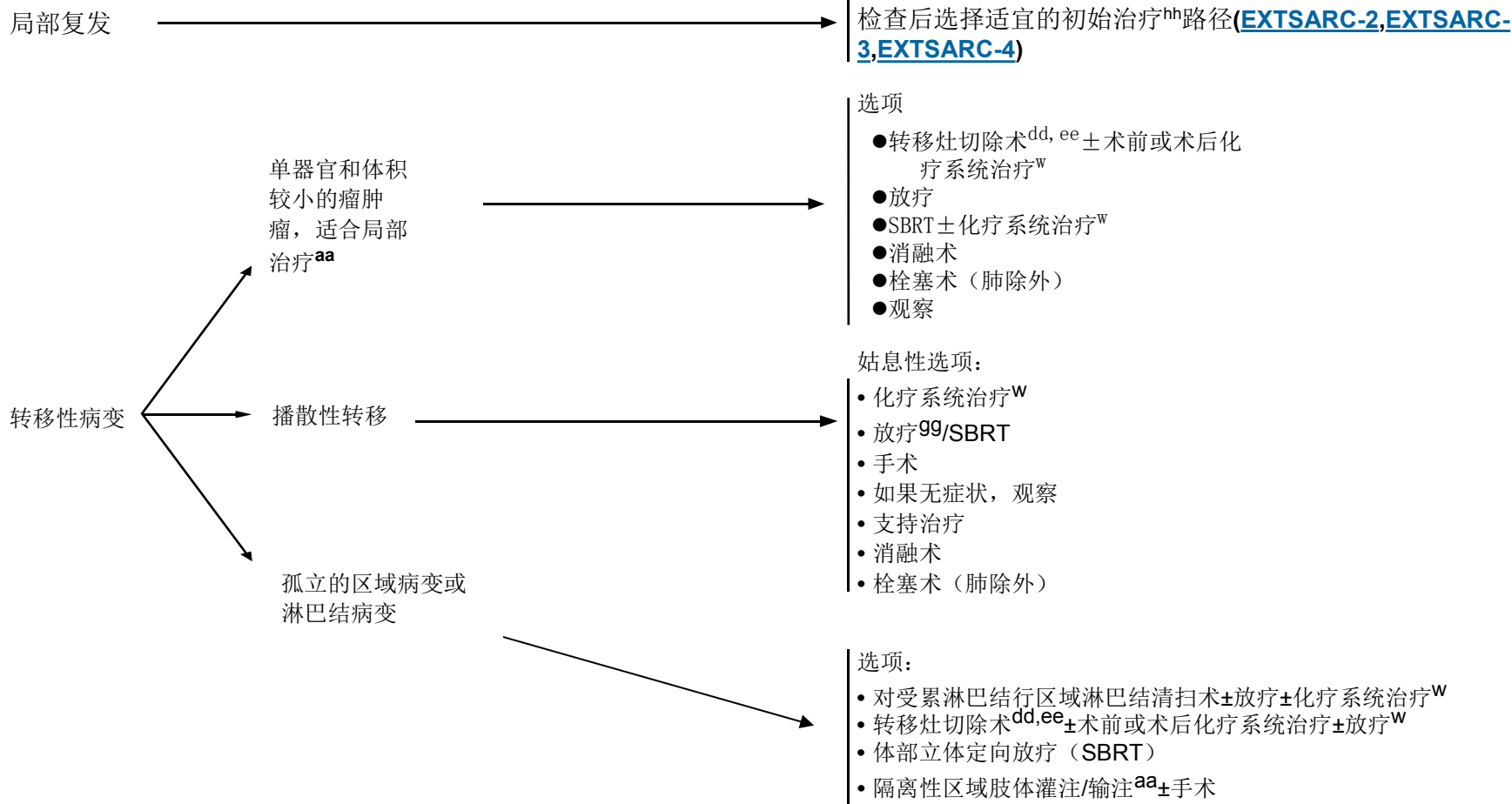
NCCN Guidelines Version 2.2021 肢体/躯干，头/颈部



复且肿瘤邱立新医生

复发性病变

治疗



参见[EXTSARC-6A](#)页的

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN Guidelines Version 2.2021 肢体/躯干，头/颈部



脚注

w. 见对软组织肉瘤有效的系统性治疗药物和方案（SARC-F）。

dd. 淋巴结受累的患者（包括孤立区域性淋巴结转移的肿瘤）在原发肿瘤切除时应进行区域淋巴结清扫±放疗。

ee. 转移瘤切除术是寡转移患者（肺原发）治疗的金标准；局部控制方式的选择取决于全身功能状况、患者的偏好、病变的位置/可及性、保留正常组织功能的能力以及所选治疗方式的预期并发症等因素。

ff. 在回顾性研究中，有报道称多个SBRT剂量方案对肉瘤转移的治疗均有效。剂量和分次应由一名有经验的肿瘤放疗医师根据正常组织耐受情况决定。

gg. 姑息性放疗需要在权宜性治疗和能够停止肿瘤生长或导致肿瘤消退的足够剂量之间进行平衡。关于生长速率、全身疾病状态和化疗应用等数个临床问题必须予以考虑。姑息性治疗仅推荐用于多中心同期IV期疾病或伴有播散性转移的复发疾病。

hh. 如果局部复发可切除，则需要在个体化基础上确定再放疗是否可行。一些病例队列研究提示再放疗有益[Catton C, Davis A, Bell R, et al. Soft tissue sarcoma of the extremity. Limb sparing after failure of combined conservative therapy. Radiother Oncol 41:209, 1996]而另一些则相反[Torres MA, Ballo MT, Butler CE, et al. Management of locally recurrent soft-tissue sarcoma after prior surgery and radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67:1124, 2007]，可能反映了在手术和放疗或单纯手术治疗方面患者选择的差异性。通常，再放疗通过术后辅助近距离放疗来完成，但目前可联合近距离放疗和调强放疗（IMRT）来完成以降低再放疗并发症的发生风险。

ii. 应仅在具有肢体隔离热灌注术经验的医疗机构进行。

EXTSARC-6A

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

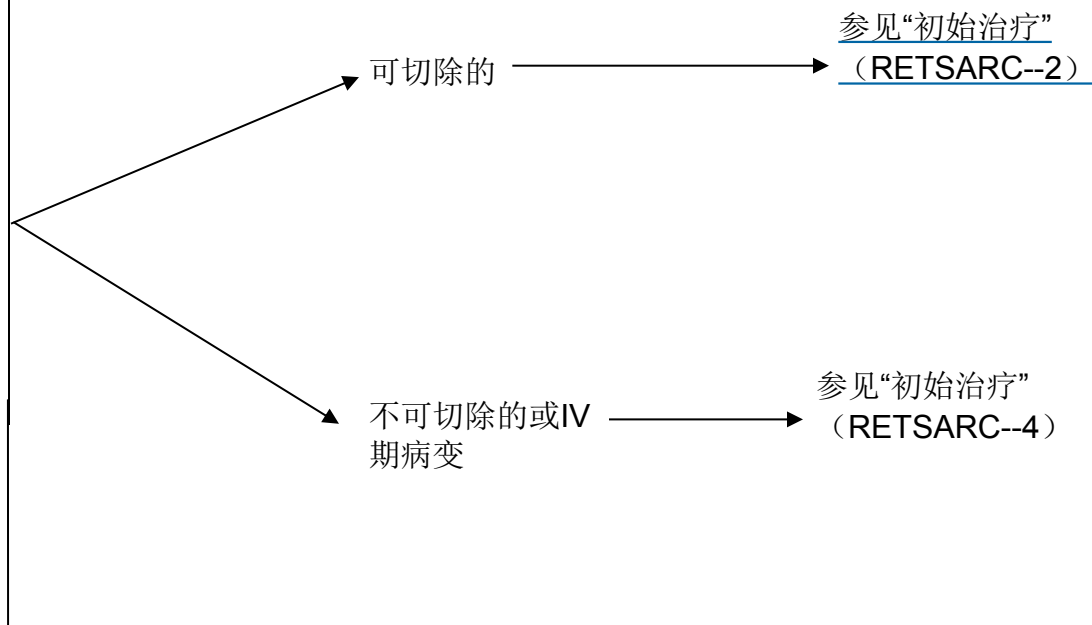


NCCN Guidelines Version

2.2021腹膜后/腹膜内的软组织肉瘤

诊疗

- 治疗开始前，所有患者均应接受在肉瘤方面具有专业知识和特长的多学科团队的评估和诊疗^a
- 体格检查
- 影像学检查^b
- 如果正在术前化疗或怀疑是非肉瘤的其他恶性病变，则应进行影像引导下的穿刺活检^c。
- 分化良好的脂肪肉瘤术前穿刺活检不是必要的。
- 对于神经纤维瘤病患者^d，参见NCCN中枢神经系统肿瘤指南(PSCT-3)
- 对于Li-Fraumeni综合征，参见NCCN乳腺、卵巢和胰腺基因/家族高风险评估指南。
- 对于HNPCC或Lynch综合征，参见NCCN乳腺、卵巢和胰腺遗传/家族性高危评估指南。
- 对于个人/家族病史提示有其他肿瘤易感综合征的患者，考虑进一步的基因检测。



^a这些指南适用于成年人。对于少年和青壮年患者，请参见少年和青壮年患者肿瘤指南。

^b参见影像学原则(SARC-A)。

^c腹膜后和腹膜内肉瘤的活检应尽量避免穿过腹腔腔隙。见手术学原则(SARC-D)。

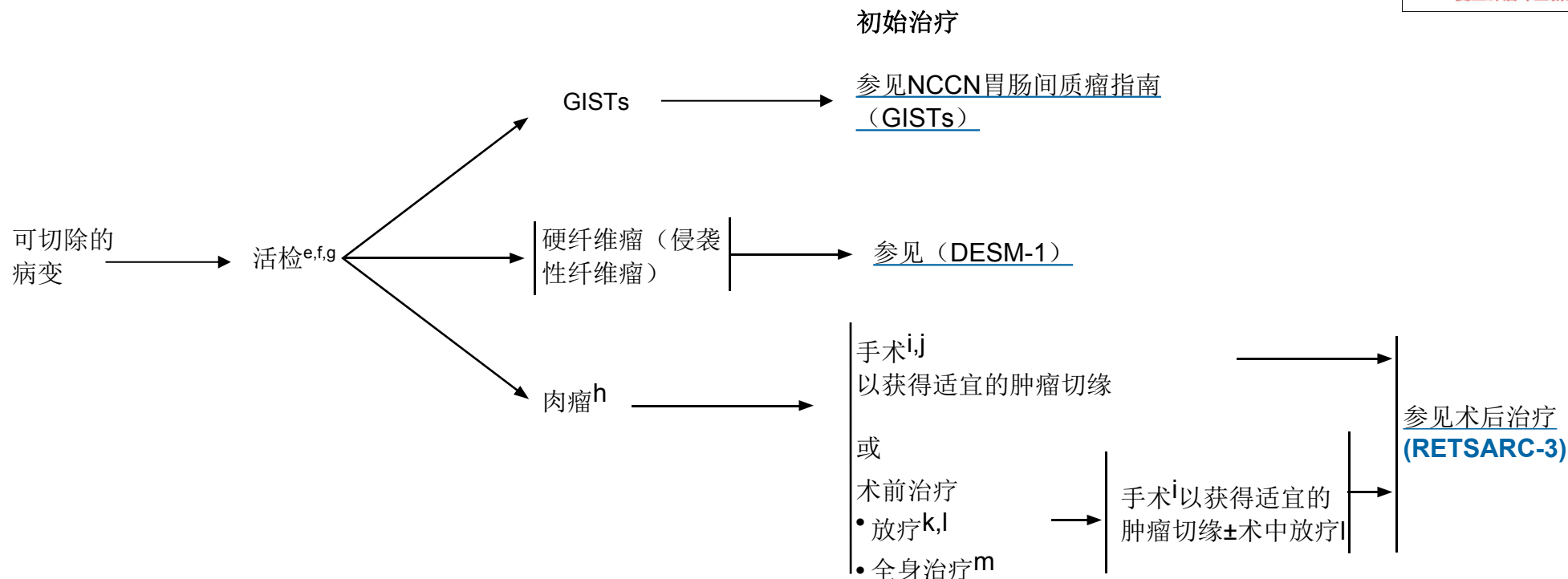
^d神经纤维瘤病有全身多部位多发肉瘤的风险，他们的评估和随访应有所不同。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

NCCN Guidelines Version

2.2021腹膜后/腹膜内的软组织肉瘤



^e参考肉瘤标本病理评估原则(SARC-B)。

^{ff}如果考虑术前治疗，需要活检，包括对疑似胃肠道间质瘤病变进行内镜超声引导下活检。

^g如果影像诊断与高分化脂肪肉瘤(WD-LPS)一致，可能不需要活检。

^h其他软组织肉瘤如尤文肉瘤，见NCCN骨肿瘤指南；RMS参考RMS-1。

ⁱ参见《手术原则》(SARC-D)。

^j对于转移性疾病和/或局部复发风险高的组织，考虑术后系统治疗。对于低级别肿瘤不推荐系统治疗。

^k如果考虑术前放疗，调强放疗（IMRT）是保护邻近重要结构的最佳方法。

^l参见放射治疗原则(SARC-E)。

^m参见软组织肉瘤亚型(SARC-F)有效的全身药物治疗和方案。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version

2.2021腹膜后/腹膜内的软组织肉瘤

手术/临床病理结果ⁱ

术后治疗

随访

疾病复发后的治疗

R0

R1/R2

术后放疗不作为常规应用，除非针对严格选择的患者，以及局部复发会导致严重并发症的情形^{l,n}

术后放疗不作为常规应用，除非针对严格选择的患者以及局部复发会导致严重并发症^{l,n}或

对于严格选择的病例，如果给予术前放疗，应考虑推量(10–16Gy)；如果肿瘤的生物学(分级，侵袭性)、手术的条件允许(可达到R0切除)、以及患者的合并症允许手术干预，应考虑再次切除。

或参见初始治疗
(不可切除)(RETSARC-4)

^o对于高风险转移性疾病，考虑术后系统治疗

^b体格检查及影像学检查，每 3-6 个月 1 次，持续 2-3 年，后每 6 个月 1 次，持续 2 年，后每年 1 次

复发病变

不可切除或IV期P，参见([RETSARC-4](#))

可切除的P，参见([RETSARC-5](#))

^b参见影像学检查原则(SARC-A).

ⁱ参见手术原则(SARC-D).

^l参见放射治疗原则(SARC-E).

^m参见软组织肉瘤有效的全身药物治疗和方案(SARC-F).

ⁿ例如,重要结构表面如果复发可能致残。

^o对于低级别肉瘤，不推荐系统治疗。

^p如果之前没有使用，考虑术前放疗和/或系统治疗。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

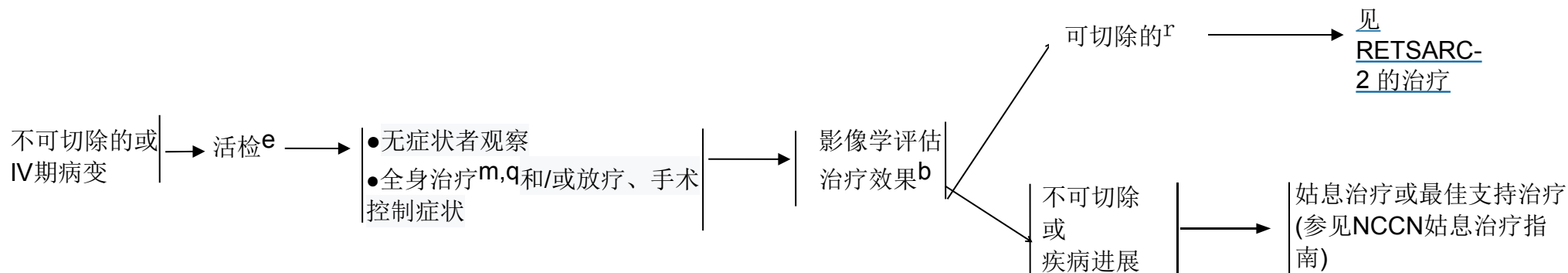


NCCN Guidelines Version

2.2021腹膜后/腹膜内的软组织肉瘤



初始治疗



^b参见影像学检查原则(SARC-A)

^e参见肉瘤标本病理评估原则(SARC-B)

^l参见放疗原则(SARC-E)

^m参见软组织肉瘤有效的全身药物治疗和方案(SARC-F)

^q在非选择性患者群体中，最有效的全身治疗方案是AIM(阿霉素/异环磷酰胺/美司钠)。Judsonl,etal.Lancet Oncol2014;15(4):415-23.

^r如果原发肿瘤可被控制，应考虑对可切除病变进行切除。

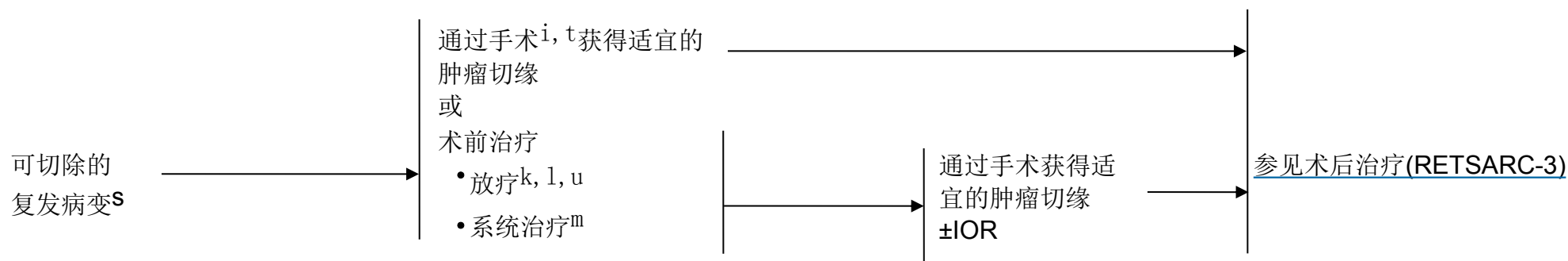
注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN Guidelines Version 2.2021腹膜后/腹膜内的软组织肉瘤

初始治疗



ⁱ参见手术原则(SARC-D)参见软组织肉瘤的有效全身药物治疗和方案(SARC-F)

^S如果复发性病变临床诊断不明确，可以考虑活检。

^t对于组织学有高转移风险或有多处复发病史且有再次局部复发高风险患者，给予术后系统治疗。

^u如果原发性肉瘤术前无放疗。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

RET-SARC-5



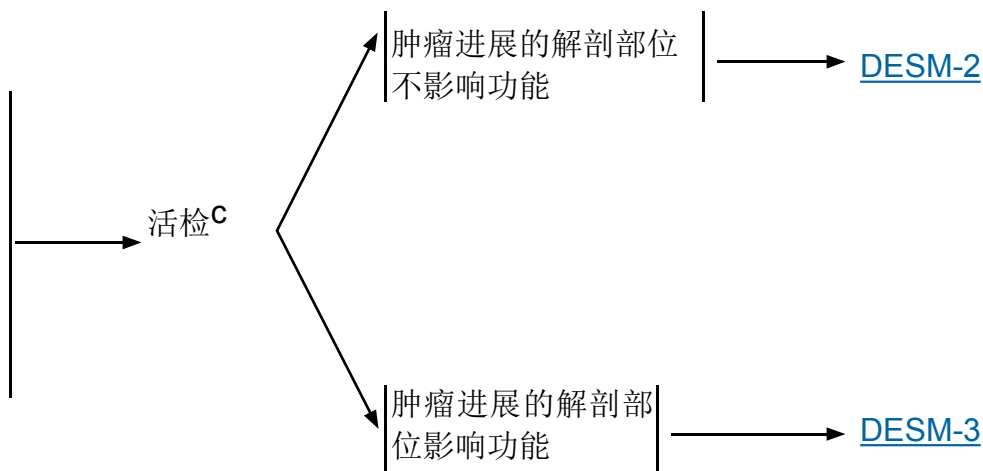
National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021

硬纤维瘤（侵袭性纤维瘤病）

检查

- 初始治疗前，所有病人均由有经验的肉瘤MDT专家团队进行评估
- 病史和体格检查
如果活检明确诊断硬纤维瘤，需评估Gardner-s综合征/家族性腺瘤息肉病风险（参见NCCN结直肠癌筛查）
- ^b根据临床提示的原发部位进行精准影像学检查



^a Gardner's syndrome is an autosomal dominant disorder characterized by a triad of colonic polyposis, osteoma, and soft tissue tumors. (Traill Z, et al. AJR Am J Roentgenol 1995;165:1460-1461)

^b见影像学原则（SARC-A）

^c见肉瘤标本病理评估原则（SARC-B）。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

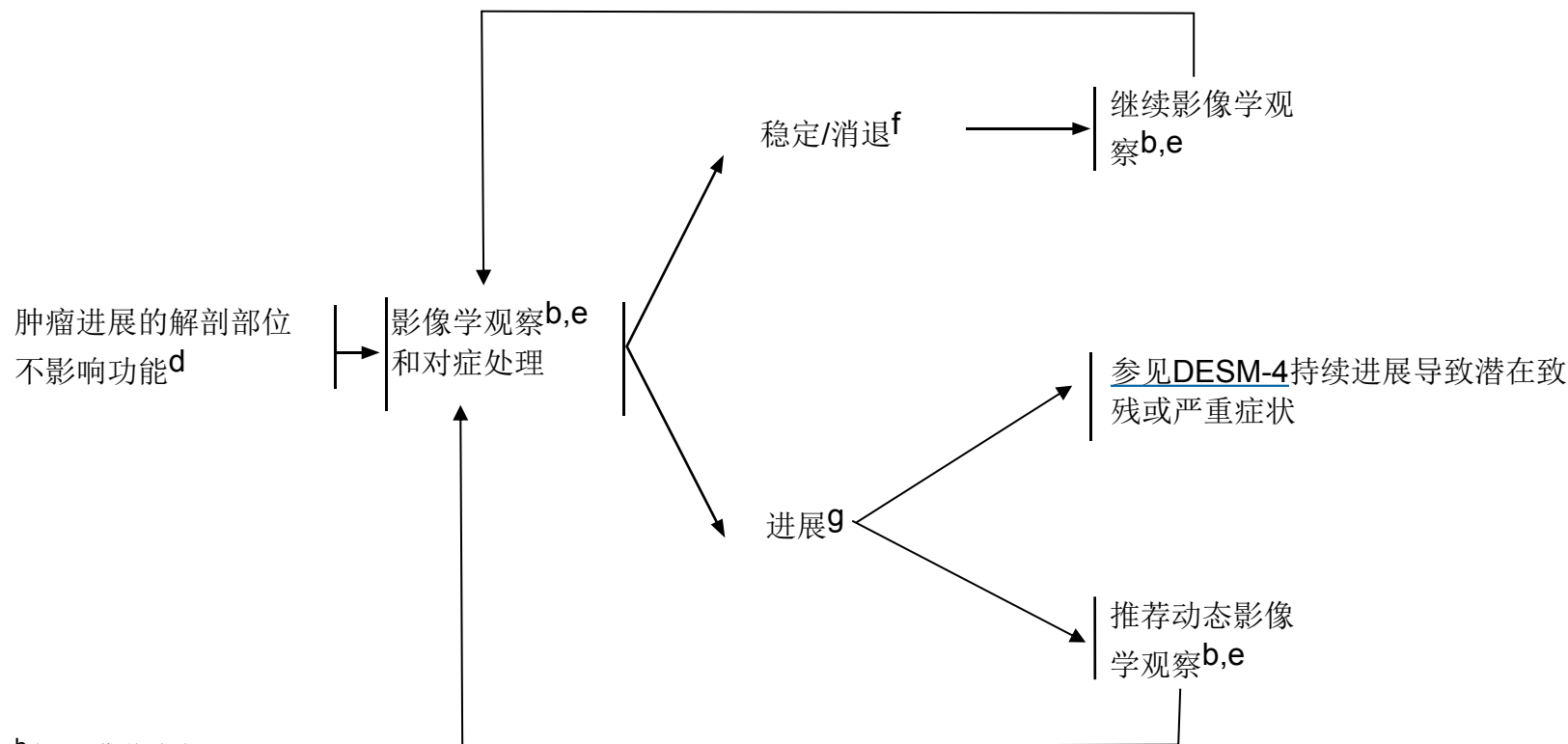
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021

硬纤维瘤（侵袭性纤维瘤病）



^b参见影像学原则（SARC-A）

^d对于有症状，损害或威胁到机体功能的肿瘤，应该考虑肿瘤的位置和选择的治疗方案的潜在并发症，为患者提供治疗决策。

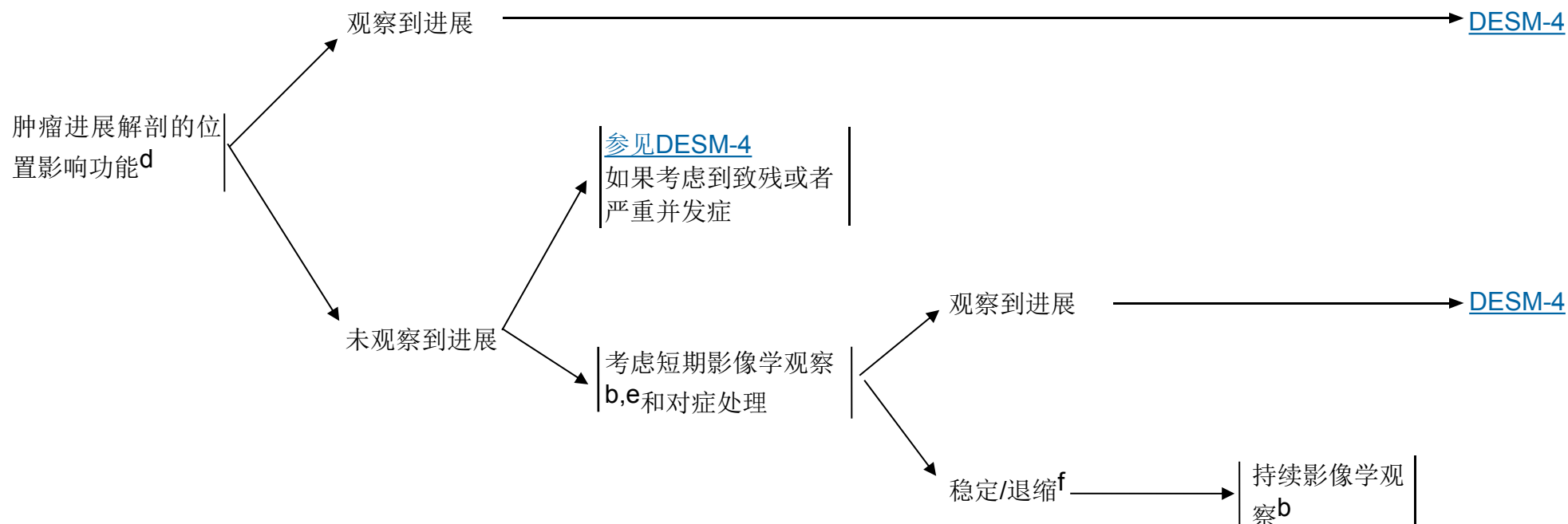
^e依据肿瘤的解剖位置，疾病进展的风险及症状，进行合理的定期影像学检查。推荐每3个月检查一次，对于有症状的患者则建议更频繁检查。

^f有文献报道，20%患者的肿瘤可自然退缩，这为新诊断硬纤维瘤病患者进行早期观察随访提供了依据。(Gounder MM,etal.NEnglJMed2018;379:2417-2428).

^g如果患者症状轻微或病变解剖部位不重要，即使疾病在进展，动态观察也是一个合适的选择。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



^b参见影像学原则(SARC-A).

^d对于有症状，损害或威胁到机体功能的肿瘤，应该考虑肿瘤的位置和选择的治疗方案的潜在并发症，为患者提供治疗决策。

^e依据肿瘤的解剖位置，疾病进展的风险及症状，进行合理的定期影像学检查。推荐每3个月检查一次，对于有症状的患者则建议更频繁检查。

^f文献报道，20%患者的肿瘤可自然退缩，这为新诊断硬纤维瘤病患者进行早期观察随访提供了依据。(Gounder MM, et al. N Engl J Med 2018;379:2417-2428).

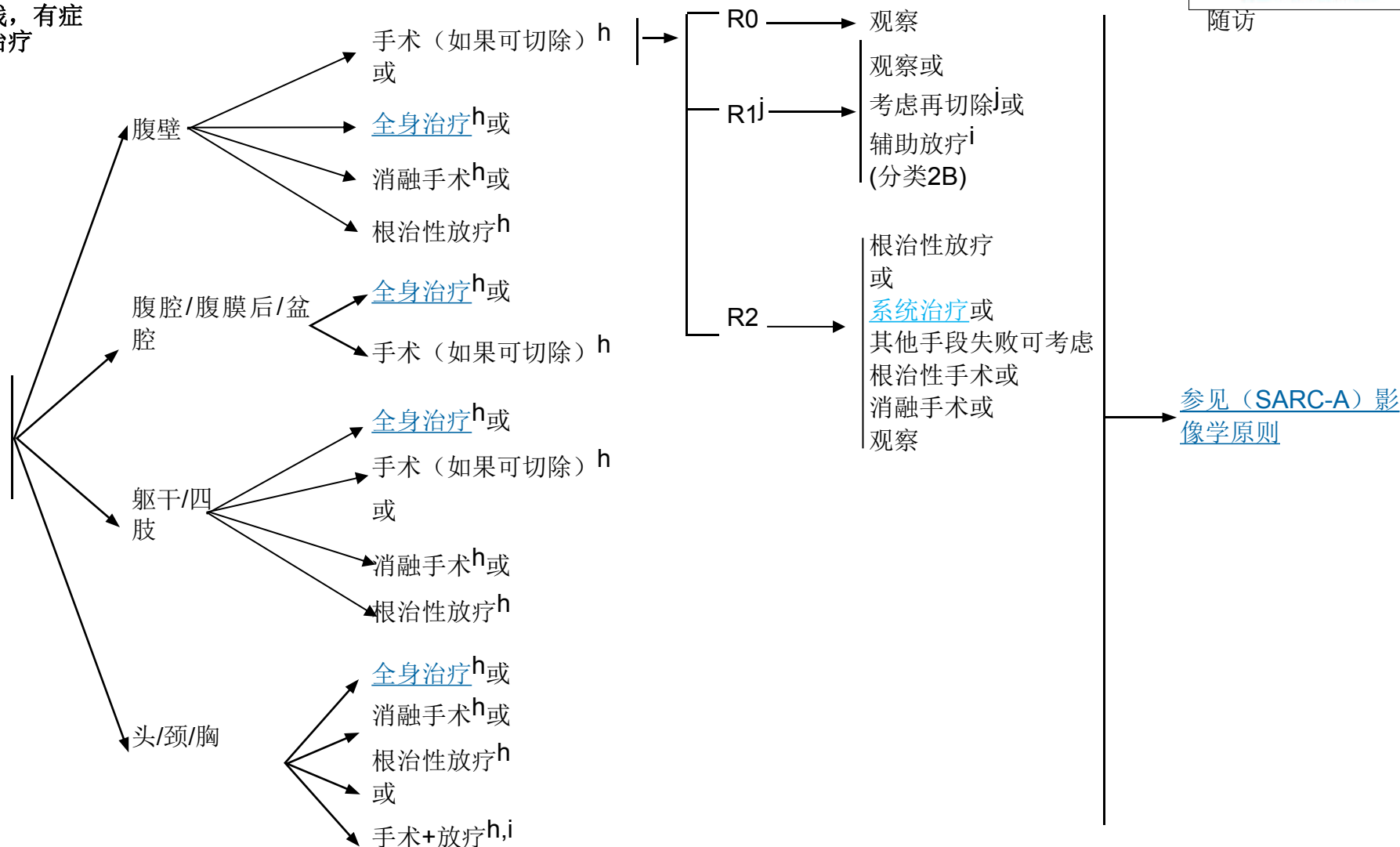
注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



对于进展，致残，有症状的疾病有效治疗

对于进展，致残，有症状的疾病有效治疗



^h根据患者状况，任何治疗选择可能是潜在的一线或者二线治疗方案。

ⁱ对于复发性病例手术切除技术上是有很大的挑战，手术可能导致死亡的患者考虑放疗。

^j如果R0切缘手术会致残，R1切除是可以接受的。(Cates JM, et al. Am J Surg Pathol 2014;38:1707-1714; Crago AM, et al. Ann Surg 2013; 258:347-353; and Salas S, et al. J Clin Oncol 2011;29:3553-3558).

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

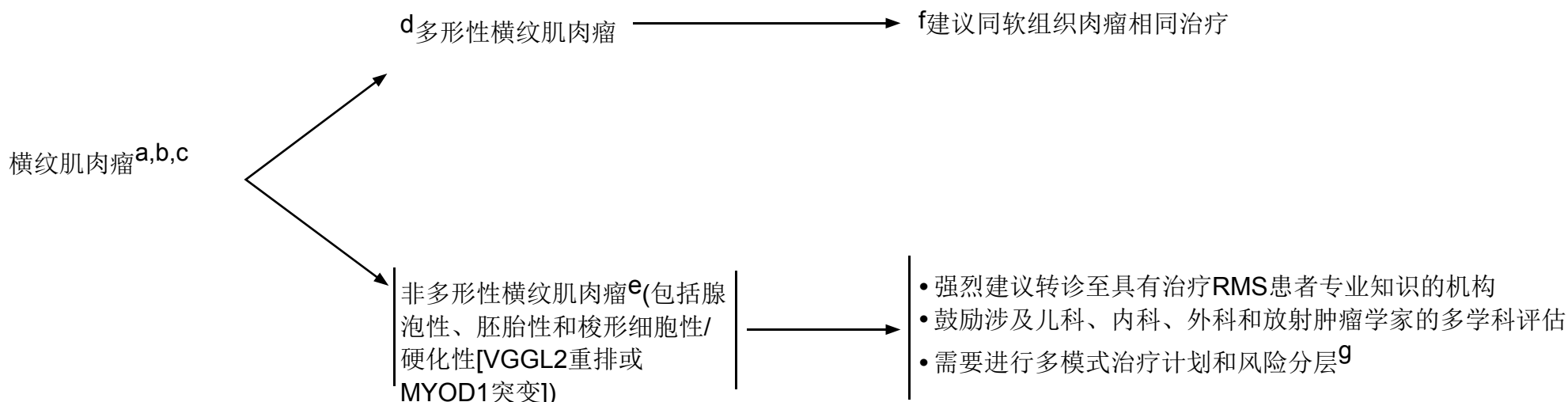
NCCN Guidelines Version 2.2021 横纹肌肉瘤^a



诊断

组织学

治疗



a. 在另一个组织中发现的RMS应视为原始组织。该途径是指经过全切片审查后诊断为单纯RMS的患者。

b. PET或PET/CT扫描可用于初始分期，因为成年患者可能出现淋巴结转移，且初始转移部位病灶不常见。

c. 建议转诊至具有儿科癌症管理专业知识的中心。

d. 不要与儿童的间变性变体混淆。在年轻患者中高达13%的RMS可能具有间变性特征，不应与成人中被指定为多形性的高级别肿瘤混淆有效值。

f. 多形性RMS通常被排除在RMS和软组织肉瘤随机临床试验之外。根据软组织肉瘤考虑进行治疗可能是合理的，包括全身治疗的选择。请参阅在软组织肉瘤亚型(SARC-F)中具有活性的全身治疗药物和方案。

g. RMS的全身治疗方案可能与用于其他软组织肉瘤组织学的治疗方案不同。请参阅在软组织肉瘤亚型(SARC-F)中具有活性的全身治疗药物和方案。

RMS-1

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

影像学原则

总则

- 除非有相关的禁忌症或其他情况，本指南推荐行**CT**和**MRI**增强检查。
- 如有禁忌(如，造影剂过敏)，可考虑用腹部/盆腔**MRI**增强代替腹部/盆腔**CT**。
- 如需行腹部/盆腔**CT**，胸部**CT**可不增强，除非同时进行腹部/盆腔**CT**增强检查。
- 横断面成像应涵盖病灶所侵犯所有腔室。首选普通的胸部成像，除非需行纵隔造影。
- 如疾病复发，遵循影像学推荐进行检查，然后根据适合的初级治疗途径采用随访建议。
- **PET/CT**扫描可用于评估疾病的分期、预后、分级，以及新辅助治疗的疗效。
- 除上述建议外，根据疾病的特定组织学亚型的复发/转移特点，这些额外的影像学检查也应该作为检查和随访的一部分：
 - 粘液样/圆形细胞脂肪肉瘤、上皮样肉瘤、血管肉瘤和平滑肌肉瘤行腹部/盆腔**CT**检查。
 - 黏液样/圆形细胞脂肪肉瘤行全脊柱**MRI**检查。
 - 腺泡状软组织肉瘤、血管肉瘤、左侧心脏肉瘤行中枢神经系统**MRI**检查(如有**MRI**禁忌症，可行**CT**检查)
 - 对某些组织学提示有淋巴结转移倾向的患者行盆腔局部淋巴结的影像学评估有助于判断分期和随访。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

[继续](#)

SARC-A
1/3



影像学原则

肢体/躯干、头部和颈部流程影像学原则

诊疗

- 原发肿瘤影响推荐使用**MRI**（平扫或增强）和**CT**增强。
 - 某些情况下，其他成像研究如血管造影和x线平片可能是必要的。
- 胸部影像
 - **X**线平片或**CT**平扫（更好）

随访

- 随访中评估原发肿瘤部位的原则
 - 根据局部复发风险预测，分别在新辅助治疗后、术后和定期对原发部位进行影像学检查。
 - 建议行**MRI**平扫或增强，和/或行**CT**增强检查。
 - 影像学检查提示无转移/复发的患者，建议原发部位、胸部和其他有转移风险的部位每**3-6**个月行一次影像学检查，随访**2-3**年后，再随访**2**年，之后每**6**个月进行一次影像学检查，然后每年行一次。影像学检查已有复发的患者，建议每**2-3**个月对已知转移病灶行影像学检查。
 - 可考虑用超声检查浅表的微小病灶。超声检查应由具肌肉骨骼疾病经验的超声医生进行。
- 低远处复发风险
 - 可考虑每**6-12**个月做一次胸部成像。优先考虑行**x**线或**CT**检查。如果是腹部/骨盆部位可行增强检查。
- 中/高风险远处复发
 - 建议**2-3**年内，每**3-6**个月行一次**x**线或**CT**胸部成像，随后的**2**年内每**6**个月一次，然后每年一次。

¹Choi H, Varma DGK, Fornage BD, et al. Soft-tissue sarcoma: MR imaging vs sonography for detection of local recurrence after surgery. AJR Am J Roentgenol 1991;157:353-358.

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

[继续](#)

SARC-A
2/3



影像学原则

腹膜后/腹腔内流程

诊疗

- 原发肿瘤影像推荐行胸部/腹部/盆腔CT检查±腹部/盆腔MRI检查^a。
- 可以将PET/CT用于鉴别分化良好和去分化脂肪肉瘤，并确定活检部位²。

随访

- 获得胸部x光片或CT(优先)的影像资料。
- 根据对疾病局部复发风险预测，在新辅助治疗后、术后和定期对原发部行影像学检查。
- 对于影像学提示无转移/复发的患者，建议每3-6个月对原发部位、胸部和其他有转移风险的部位进行一次影像学检查，随访2-3年；随后再随访2年，期间每6个月进行一次影像学检查，然后每年进行一次。
- 对于影像学证据提示已有转移/复发的患者，建议每2-3个月对已知转移病灶进行影像学检查。
- 影像学检查包括胸部/腹部/盆腔CT，或胸部CT平扫和腹部/盆腔MRI增强检查。

硬纤维瘤(侵袭性纤维瘤病)

诊疗

- 流程原发病灶的影像学检查包括CT或MRI

随访

- 建议2-3年内，每3-6个月进行一次CT或MRI检查，之后每6-12个月进行一次可考虑对局部位置(即腹壁)使用超声检查进行长期随访。
- 超声检查应由具备肌肉骨骼疾病经验的超声医生进行。¹

^a分化良好的脂肪肉瘤不需要胸部影像学检查。

1Choi H, Varma DGK, Fornage BD, et al. Soft-tissue sarcoma: MR imaging vs sonography for detection of local recurrence after surgery. AJR Am J Roentgenol 1991;157:353-358.

2Parkes A, Urquiola E, Bhosale P, et al. PET/CT imaging as a diagnostic tool in distinguishing well-differentiated versus dedifferentiated liposarcoma. Sarcoma 2020;8363986.

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

**SARC-
A3/3**



肉瘤标本病理评估原则

- 活检应可确诊为恶性肿瘤，在可能的情况下提供确切的诊断，并在适当或可行的情况下提供分级，但仍需认识到有限的活检标本可能会低估分级。
- 对于因取样量限制而首次活检未能确诊的患者，应考虑再次行影像学引导下的芯针活检以明确诊断活检和切除标本的病理评估应由有经验的肉瘤病理学家进行。
- 基于组织学切片镜检的形态学诊断仍然是诊断肉瘤的金标准。然而，一些辅助技术对于形态学诊断是有帮助的(包括免疫组化[IHC]、经典的细胞遗传学和分子遗传学检测)，对肉瘤的诊断应由可使用这些辅助方法的病理学家进行。¹
- 病理评估应包括以下特征的评估，所有这些都应在病理报告中有明确说明：

- 器官、部位和手术方法
- 初级诊断(使用标准化命名法，如WHO软组织和骨肿瘤分类²)
- 肿瘤的深度
 - 浅表(肿瘤未累及浅表筋膜)
 - 深部
- 肿瘤的尺寸
- 组织学分级(如适用，至少注明低级或高级)：理想情况下，使用法国癌症中心肉瘤联合会（FNCLCC）、NCI系统或其他适当的分级诊断系统
- 坏死
- 有或无
- 显微镜或肉眼
- 近似程度（百分比）
- 切除边缘
 - ◇ 情况未受累

- ◇ 涉及（说明哪些边缘）
- 关闭（说明哪些边缘和测量距离）
- 切缘质量(更有限的筋膜切缘可能相当于更宽的软组织切缘)
- 淋巴结情况
 - ◇ 部位
 - ◇ 数量评估
 - ◇ 阳性数量
- 辅助研究结果¹
 - 检测类型(电子显微镜，免疫组化，分子遗传分析)
 - ◇ 执行地点
- 具有潜在临床价值其他肿瘤特征
 - ◇ 有丝分裂率
 - ◇ 是否侵犯血管
 - ◇ 肿瘤边缘特征（边界清楚或浸润性）
 - ◇ 炎性浸润（类型和程度）
- TNM分级(参见ST-5至ST-9)

¹参见肉瘤诊断辅助技术的运用原则(SARC-C).

²Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone, Fourth Edition. IARC, Lyon, 2013.

SARC-B

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN Guidelines Version 2.2021软组织肉瘤



肉瘤诊断辅助技术的运用原则

基于组织学切片镜检的形态学诊断仍然是诊断肉瘤的金标准。然而，一些辅助技术可用于支持形态学诊断，包括IHC、经典细胞遗传学、电子显微镜检查和分子遗传学检测。分子遗传学已成为一种有效的辅助检测方法，因为许多肉瘤类型都具有特征性的遗传畸变，包括单碱基对替换、缺失和扩增、以及易位。大多数分子检测利用荧光原位杂交(FISH)方法或基于聚合酶链反应(PCR)的方法和基于新一代测序(NGS)的方法肉瘤中的复发性基因畸变如下图示：

肿瘤	畸变	GENE(S) INVOLVED
恶性圆细胞肿瘤		
肺泡RMS	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14) t(X;2)(q13;q35)	PAX3- FOXO1PAX7- FOXO1PAX3- AFX
促纤维增生性小圆细胞肿瘤	t(11;22)(p13;q12) 复杂变异	EWSR1-WT1 多元 MYOD1,KRAS,HRAS,TP53,NF1,NRAS,PIK 3CA,FBXW7,FGFR4,BCOR
尤因氏肉瘤/外周神经外胚层 肿瘤	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12) t(2;22)(q33;q12) t(7;22)(p22;q12) t(17;22)(q12;q12) inv(22)(q12q;12) t(16;21)(p11;q22)	EWSR1- FLI1EWSR1- ERGEWSR1- FEVEWSR1- ETV1EWSR1- E1AFEWSR1- ZSGFUS- ERG

¹分子遗传学分析涉及的检测方法非常复杂.这些方法都不是绝对敏感性或绝对特异性的结果检测结果的解读必须始终结合病例的临床和病理特征。检测结果的解读必须始终结合病例的临床和病理特征。

²这张表并不能详尽地描述具有特征性基因改变的肉瘤或涉及的相关基因例如,在肺泡RMS中可发现额外的基因畸变包括PAX3-NCOA1,PAX3-NCOA2,和PAX3-INO80D。在梭形细胞RMS中发现了NCOA2基因重排和MyoD突变。在93%的RMS病例中发现了受体酪氨酸激酶/RAS/PIK3CA畸变。在血管球瘤中发现了MIR143-NOTCH融合。在PEComa中发现了TSC1(9q34)缺失，或TSC2(16p13.3)(mTOR通路)，或TFE3基因融合(小眼症相关转录因子家族)

[继续](#)

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN Guidelines Version 2.2021软组织肉瘤



肉瘤诊断辅助技术的运用原则

肿瘤	畸变	涉及的基因
未分化圆细胞肉瘤	t(4;19)(q35;q13)ort(10;19)(q26;q13) inv(X)(p11.4p11.22)	CIC- DUX4 ³ BCOR- CCNB3 ⁴
<u>脂肪瘤性肿瘤</u>		
不典型脂肪瘤/高分化脂肪肉瘤(ALT/WDLS)	多余的环形染色体；巨大的标记染色体	12q14-15MDM2,CDK4,HMGA2,SAS,QLI
去分化脂肪肉瘤	与ALT/WDLS相同	与ALT/WDLS相同
黏液样/圆细胞脂肪肉瘤	t(12;16)(q13;p11)t(12;22)(q13;q12)	FUS-DDIT3EWSR1-DDIT3
多形性脂肪肉瘤	复杂变异	未知
<u>其他肉瘤</u>		
腺泡样软组织肉瘤	der(17)t(X;17)(p11;q25)	ASPL-TFE3
血管瘤样纤维组织细胞瘤	t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q33;q12) t(12;16)(q13;p11)	EWSR1- ATF1EWSR1- CREB1FUS- ATF1
透明细胞	t(12;22)(q13;q12)t (2;22)(q33;q12)	EWSR1- ATF1EWSR1- CREB1
先天性/婴儿纤维肉瘤	t(12;15)(p13;q25)	ETV6-NTRK3 ⁵
隆突性皮肤纤维肉瘤	t(17;22)(q21;q13)和衍生环形染色体chromosomes	COL1A1-PDGFB
硬纤维瘤	8或20三体;5q21缺失	CTNNB1或APC突变
高级别子宫内膜间质	t(10;17)(q22;p13) t(x;22)(p11;q13)	YWHAE- NUTM2ZC3H7B- BCOR ⁶

3Yoshimoto T, Tanaka M, Homme M, et al. CIC-DUX4 induces small round cell sarcomas distinct from Ewing sarcoma. Cancer Res 2017;77(11):2927-2937.

4Kao YC, Owosho AA, Sung YS, et al. BCOR-CCNB3-fusion positive sarcomas: A clinicopathologic and molecular analysis of 36 cases with comparison to morphologic spectrum and clinical behavior of other round cell sarcomas. Am J Surg Path 2018;42(5):604-615.

5Yamamoto H, Yoshida A, Taguchi K, et al. ALK, ROS1 and NTRK3 gene rearrangements in inflammatory myofibroblastic tumours. Histopathology 2016;69:72-83.

6Lewis N, Soslow RA, Delair DF, et al. ZC3H7B-BCOR high-grade endometrial stromal sarcomas: a report of 17 cases of a newly defined entity. Mod Pathol 2018;31:674-684.

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

[继续](#)

SARC-C
2/3



NCCN Guidelines Version 2.2021软组织肉瘤



肉瘤诊断辅助技术的运用原则

肿瘤	突变	涉及的基因
上皮样血管内皮瘤	t(1;13)(p36;q25) t(X;11)(q22;p11.23)	WWTR1- CAMTA1YAP1- TFE3
其他肉瘤续上皮样肉瘤	失活、删除、或突变 <i>INI1</i> (<i>SMARCB-1</i>)	<i>INI1</i> (<i>SMARCB-1</i>)
肾外横纹肌样瘤	失活 <i>INI1</i> (<i>SMARCB-1</i>)	<i>INI1</i> (<i>SMARCB-1</i>)
骨外黏液样软骨肉瘤	t(9;22)(q22;q12) t(9;17)(q22;q11) t(9;15)(q22;q21) t(3;9)(q11;q22)	<i>EWSR1</i> - <i>NR4A3TAF2N</i> - <i>NR4A3TCF12</i> - <i>NR4A3TFG</i> - <i>NR4A3</i>
散发性和家族性GISTCarney-Stratakis 综合征(胃GIST和副神经节瘤)	活化激酶突变Krebs循环突变	<i>KIT</i> 或 <i>PDGFRA</i> 生殖系 <i>SDH</i> 亚基突变
炎性肌纤维母细胞瘤(IMT)	t(1;2)(q22;p23) t(2;19)(p23;p13) t(2;17)(p23;q23) t(2;2)(p23;q13) t(2;11)(p23;p15) inv(2)(p23;q35)	<i>TPM3</i> - <i>ALK</i> ⁵ <i>TPM4</i> - <i>ALK</i> ⁵ <i>CLTC</i> - <i>ALK</i> ⁵ <i>RANBP2</i> - <i>ALK</i> ⁵ <i>CARS</i> - <i>ALK</i> ⁵ <i>ATIC</i> - <i>ALK</i> ⁵
平滑肌肉瘤	复杂变异	未知
低级别纤维黏液样肉瘤	t(7;16)(q33;p11)t(11;16)(p11;p11)	<i>FUS</i> - <i>CREB3L2FUS</i> - <i>CREB3L1</i>
恶性外周神经鞘膜瘤		<i>NF1</i> , <i>CDKN2A</i> 和 <i>EED</i> 或 <i>SUZ12</i>
间叶性软骨肉瘤	t(8;8)(q13;q21)	<i>HEY1-NCOA2</i>
孤立性纤维瘤	inv(12)(q13q13)	<i>NAB2-STAT6</i>
滑膜肉瘤	t(X;18)(p11;q11) t(X;18)(p11;q11) t(X;18)(p11;q11)	<i>SS18-SSX1</i> <i>SS18-SSX2</i> <i>SS18-SSX4</i>
腱鞘巨细胞瘤/色素沉着绒毛结节性滑膜炎(TGCT/PVNS)	t(1;2)(p13;q35)	<i>CSF1</i>

5Yamamoto H, Yoshida A, Taguchi K, et al. ALK, ROS1 and NTRK3 gene rearrangements in inflammatory myofibroblastic tumours. Histopathology 2016;69:72-83..

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



手术原则

推荐多学科综合治疗，包括整形外科、重建外科和血管外科。

活检

- 强烈建议治疗前进行活检以明确诊断和肉瘤的分级。
- 活检应由经验丰富的外科医生(或放射科医生)进行，可通过切开或针穿刺技术完成。首选髓针穿刺活检;但经验丰富的外科医生可考虑进行切开活检肢体/躯干的肉瘤可采用影像引导下针刺活检。
- 对于有淋巴结转移倾向的某些组织学类型，可以考虑前哨淋巴结活检，尤其是隐匿性淋巴结转移可能会改变多模式治疗计划者。

手术

- 应采取切除肿瘤适当边缘的外科手术。为了保留重要的神经血管结构、骨骼、关节等，可能需要更窄的边缘。
- 术前评估康复情况(参见SARC-D2/2)
- 理想情况下，活检部位应连同手术标本一并整块切除。分离肿瘤时应通过正常组织面进行，以免肿瘤污染。如果肿瘤邻近或挤压主要神经血管,切除血管外膜或神经束膜后肿瘤未累及其潜在的神经血管结构，则无需切除该神经血管。
- 根治性切除/整个解剖腔室切除不是常规必要的。

- 应放置手术夹以标记手术边界和其他相关结构，以便指导以后潜在的放射治疗。如果使用负压引流，引流管出口应接近手术切口边缘（以便需要再次切除或放疗）。

切除边界

- 外科边界应由评估切除标本的外科医生和的病理学家共同记录。
- 如果最终病理手术切缘为阳性(骨、神经或主要血管除外),若对功能无显著影响，则强烈考虑手术再切除以获得阴性切缘。
- 应考虑在邻近软组织边缘或骨、主要血管或主要神经存在阳性边缘是进行辅助放疗。
- ALT/WDLS:大多数情况下不适合放疗。
- 当边缘状态不确定时，建议咨询放射肿瘤学家
 - R0切除-镜下无残留病变
 - R1切除-镜下残留病变
 - R2切除-肉眼残留病变
- 黏液纤维肉瘤、隆突性皮肤纤维肉瘤（DFSP）和血管肉瘤等浸润性生长特性肿瘤的组织边界应特别重视。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



手术原则

推荐多学科综合治疗，包括整形外科、重建外科和血管外科。

保肢手术

对于肢体肉瘤，手术的目的是在肿瘤合理的边界切除后尽可能保留肢体功能。

截肢

- 在考虑截肢之前，患者应该由具有软组织肉瘤治疗经验的外科医生进行评估
- 应根据患者偏好考虑截肢治疗，或肿瘤完整切除后可能导致肢体丧失功能，可考虑截肢。

康复治疗

建议在术前、术后和门诊进行康复评估，以优化完善功能指标和生活质量。

在截肢或保肢手术前,应咨询康复物理医学(PM&R)医生有关术后功能结局的相关教育，设定术后目标，建立纵向随访。肿瘤康复治疗团队（PM&R,物理/职业治疗）团队和骨肿瘤/肿瘤外科团队应良好协调，以优化患者治疗。

这包括开始治疗前的康复方案的沟通/手术禁忌、注意事项，以及术后早期,患者应接受由物理治疗师进行的功能评估，以确保安全出院,如果需要进行进一步康复治疗,PM&R和职业治疗师也应对患者进行评估。

康复方案如果可能，应由PM&R医生监督护理康复计划，他可以开处方、开展和解释诊断实验，以及开药/监督治疗。

康复计划应考虑肿瘤治疗相关副作用和可能影响治疗的合并症，比如淋巴水肿、化疗诱发的神经病变和疲劳，放射纤维化和骨愈合受损。

应将疼痛管理整合到康复计划中，以优化结局指标。

幻肢痛应早期治疗。干预措施包括镜像治疗、运动想象、按摩、口服和局部止痛药、应对策略和患者宣教。进行保肢手术（如肿瘤型肱骨近端置换、胫骨近端置换、半骨盆切除术）术后的康复干预时，应特别注意，这些手术需要形成足够的瘢痕组织，这对关节功能的恢复至关重要。

康复计划必须解决任何与手术相关的心理困扰，并在必要时转诊至合适的心理卫生机构。所有患者应与每个治疗小组保持联系。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



软组织肉瘤放疗的基本原则

四肢/躯干/头颈部软组织肉瘤的放射治疗指南^{1,2,3}

- 术前放疗的潜在获益：
 - 相对较低放射剂量
 - 相对较短的治疗时间
 - 相对较小的放射治疗体积
 - 较少的晚期放射毒副反应和改善肢体功能
 - 放射治疗计划根据原发灶大小确定靶病灶治疗实施的时间
 - 不受术后伤口愈合的影响肢体肉瘤潜在降期
 - 更好的保留肢体功能
 - 术前放疗后但在广泛切除前对患者再分期
 - 远处转移阻碍非根治手术的进行
- 基于术前放疗和术后放疗优缺点不同，组委会普遍认同术前放疗
- 术前放疗^{4,5,6,7}
 - 体外放射治疗剂量**50Gy**⁸
 - 术前放疗剂量**50Gy**和手术后，如果切缘阳性，考虑观察或者局部加量⁹
 - 对切缘阳性的患者局部加量是有争议的，如果给与额外剂量**14-20Gy**可考虑分次放疗或近距离治疗¹⁰

参见[SARC-E4/4](#)

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



软组织肉瘤放射治疗原则

四肢/躯干/头颈部软组织肉瘤的放射治疗指南^{1,2,3}

术后放射治疗的潜在获益:明确病理状态，包括边界情况，术前放疗很难明确该情况。

- 术后伤口愈合并发症的发生率较低，尤其是在下肢.基于术前放疗和术后放疗优缺点不同，组委会普遍认同术前放疗.¹¹外科手术有夹子标记的术后放疗¹¹
 - 外照射**50Gy**后瘤床依据手术边缘加量**10-20Gy**^{8,12}
 - 近距离放射治疗±体外放射治疗
 - ◇ 切缘阳性:¹¹
 - 低剂量(**16–20Gy**)或者高剂量率当量(**14–16Gy**)近距离放射+**50Gy**体外放射治疗¹²
 - ◇ 切缘阴性:¹¹
 - 低剂量或高剂量率当量（如**36Gy**，**3.6Gy**，一天两次，共**10次**，**5天完成**）¹²近距离放疗
- 不可切除病灶予以放疗¹³

[参见SARC-E4/4](#)

¹³对于不适合手术的患者，如果计划进行根治性放疗，应接受初始较大体积的放疗，类似于术前放疗，随后对边缘更有限的大体肿瘤进行推量。初始体积的剂量应为50 Gy，推量至少为63 Gy；但是，可以考虑70-80 Gy范围内的较高剂量，受到正常结构耐受性的限制。（Kepka L, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:852-859）。。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



软组织肉瘤放射治疗的原则

腹膜后/腹腔内肉瘤的放射治疗指南^{14,15}

- 术前放疗¹⁶

体外放射治疗^{8,16}

- 如果手术边界为阳性或可疑阳性考虑局部推量显微镜下阳性的患者加量**10–12.5Gy**大体病灶加量**15Gy**术后体外放射治疗推量并不鼓励.如果高度选择的病例认为有必要，参考以下剂量:镜下残留病灶剂量为**16-18Gy^{11,17}**大体残留病灶剂量为**20-26Gy**，如果保留正常组织（如：需要用大网膜或其他生物或合成组织间隔器进行组织置换）或者
◇ 有经验中心，在外科医生和放疗科医师共同确定高风险腹膜后切缘(术后无增强)，对整个CTV予以**45–50Gy**，**25-28**次给与，同时局部增量至**57.5Gy/25次**。¹⁸

[SeereferencesonSARC-E4of4](#)

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



软组织肉瘤放射治疗原则

- 1 如果预期进行R1或R2切除，建议将夹子夹在复发高危区域。当使用EBRT时，可以使用IMRT和/或质子治疗的复杂治疗计划来提高治疗成功率：
 - ▶ Alektiar KM, Brennan MF, Healey JH, Singer S. Impact of intensity-modulated radiation therapy on local control in primary soft-tissue sarcoma of the extremity. J Clin Oncol 2008;26:3440-3444
 - ▶ Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, highgrade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. J Clin Oncol 2006;24:619-625.
- 2 Haas RL, DeLaney TF, O'Sullivan B, et al. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where? Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012; 84:572-580..
- 3 这些指导方针旨在治疗成人人群。对于青少年和青年患者，请参阅 [NCCN Guidelines for Adolescent and Young Adult \(AYA\) Oncology](#).
- 4 Li XA, Chen X, Zhang Q, et al. Margin reduction from image guided radiation therapy for soft tissue sarcoma: Secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group 0630 results. Pract Radiat Oncol 2016 Jul-Aug;6(4):e135-40.
- 5 Wang D, Zhang Q, Eisenberg BL, et al. Significant reduction of late toxicities in patients with extremity sarcoma treated with image-guided radiation therapy to a reduced target volume: Results of Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0630 Trial. J Clin Oncol 2015 Jul 10;33(20):2231-2238.
- 6 Bahig H, Roberge D, Bosch W, et al. Agreement among RTOG sarcoma radiation oncologists in contouring suspicious peritumoral edema for preoperative radiation therapy of soft tissue sarcoma of the extremity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013 Jun 1;86(2):298-303.
- 7 Wang D, Bosch W, Roberge D, et al. RTOG sarcoma radiation oncologists reach consensus on gross tumor volume and clinical target volume on computed tomographic images for preoperative radiotherapy of primary soft tissue sarcoma of extremity in Radiation Therapy Oncology Group studies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011 Nov 15;81(4):e525-e528.
- 8 EBRT in 1.8 to 2.0 Gy per fraction.
- 9 有数据表明，一些术前放疗后边缘阳性的患者，如低级别、高分化脂肪肉瘤和在解剖固定的关键结构上有局灶性的“计划”边缘阳性的患者，即使不进行刺激，也可能表现良好(Gerrand CH, et al. J Bone Joint Surg Br 2001;83:1149-1155).

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

也有数据显示，阳性边缘给予推量放疗并不会改善局控。由于给予术后推量并不能明显增加疗效，因此应根据具体情况作出决定，并仔细考虑其潜在的毒性。(Al Yami, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77:1191-1107; Pan, et al. J Surg Oncol 2014;110:817-822).

10 Delaney TF, Kepka L, Goldberg SI, et al. RT therapy for control of soft tissue sarcomas resected with positive margins. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:1460-1469.

11 [参见手术切缘原则\(SARC-D\)](#).

12 总剂量应始终由正常组织耐受性决定。

13 Kepka L, Delaney TF, Suit HD, et al. Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:852-859.

14 对于腹膜后/腹腔内软组织肉瘤，不建议术后放疗。如果在手术切除前未给予放疗，可考虑在局部复发时进行术前EBRT随访。参见(SARC-D)。在考虑术后EBRT推量的严格选择的病例中，推荐术中放置夹子在高风险的复发或预期的R1/R2切除区域。当在这些罕见情况下使用EBRT时，可以使用IMRT、IGRT和/或质子来制定复杂的治疗计划，以提高疗效。

15 Baldini EH, Wang D, Haas RL, et al. Treatment guidelines for preoperative radiation therapy for retroperitoneal sarcoma: Preliminary consensus of an international expert panel. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;92:602-612.

16 Baldini EH, Bosch W, Kane JM, et al. Retroperitoneal sarcoma (RPS) high risk gross tumor volume boost (HR GTV boost) contour delineation agreement among NRG sarcoma radiation and surgical oncologists. Ann Surg Oncol 2015 Sep;22(9):2846-2852..

17 Tzeng CW, Fiveash JB, Popple RA, et al. Preoperative radiation therapy with selective dose escalation to the margin at risk for retroperitoneal sarcoma. Cancer 2006;107:371-379.

18 放疗不能替代切缘阴性的决定性手术;可能需要再次切除。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021软组织肉瘤



软组织肉瘤各亚型药物治疗方案^{a,b,c}

软组织肉瘤亚型：非特指型（方案适合常规软组织肉瘤^{d,e}详见病理章节）

	首选治疗方案	其他推荐方案	在特定情况下
术前新辅助/辅助治疗	<ul style="list-style-type: none"> • AIM(多柔比星,异环磷酰胺,美司钠)¹⁻⁴, • 异环磷酰胺,表柔比星,美司钠⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> • AD(多柔比星、达卡巴嗪)^{1,2,6,7}-如果异环磷酰胺不适合 • 多柔比星^{1,2,9} • 吉西他滨和多西他赛^{10,11} 	<ul style="list-style-type: none"> • 异环磷酰胺^{5,9,10-14} • 曲贝替定（粘液性脂肪肉瘤）¹⁶
进展期/晚期一线治疗	<ul style="list-style-type: none"> • 阿霉素为主的方案： 多柔比星^{1,2,8,9} 表柔比星¹⁷ 脂质体多柔比星¹⁸ AD(多柔比星,达卡巴嗪)^{1,2,6,7} AIM(多柔比星,异环磷酰胺,美司钠)^{1-4,8} 异环磷酰胺,表柔比星,美司钠⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> • 吉西他滨为主的方案： 吉西他滨 吉西他滨和多西他赛^{10,11} 吉西他滨和长春瑞滨¹³ 吉西他滨和达卡巴嗪¹⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • 培唑帕尼²¹（患者不能接受静脉化疗） 拉罗替尼^{h,22}(NTRK基因融合的肉瘤) 恩曲替尼^{i,23}(NTRK基因融合的肉瘤) • MAID(美司钠,多柔比星,异环磷酰胺,达卡巴嗪)^{1,2,19,20}
进展期/晚期二线治疗	<ul style="list-style-type: none"> • 培唑帕尼^{f,g,21} • 曲贝替定^{f,25-27}（对于脂肪肉瘤和平滑肌肉瘤是1类推荐，其他肉瘤是2A类推荐） • 艾立布林^{f,24}(脂肪肉瘤是一类推荐，其他类型是2A类推荐) 	<ul style="list-style-type: none"> • 达卡巴嗪¹⁴ • 异环磷酰胺^{5,9,10-13,15} • 替莫唑胺^{f,28} • 长春瑞滨^{f,29} • 瑞戈非尼^{g,30} 	<ul style="list-style-type: none"> • 帕博丽珠单抗^{31,87} （对于粘液纤维肉瘤，多形性未分化肉瘤[UPS]，皮肤血管肉瘤和未分化肉瘤）

[脚注参见SARC-F,5/9](#)

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



软组织肉瘤各亚型药物治疗方案

骨外骨肉瘤

首选治疗方案

通常作为软组织肉瘤治疗，有以下几种：

异环磷酰胺或

铂类药物治疗(顺铂/阿霉素)³²

硬纤维瘤（侵袭性纤维瘤病）

	首选治疗方案	特定情况下
响应时间较慢	<ul style="list-style-type: none"> 甲氨蝶呤和长春瑞滨³³ 甲氨蝶呤和长春新碱³⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> 水杨酸⁴³或其它非甾体类抗炎(NSAIDs)，包括塞来昔布
响应时间较快	<ul style="list-style-type: none"> 索拉菲尼（1类推荐）³⁵ 伊马替尼³⁶⁻³⁷ 培唑帕尼³⁸ 脂质体多柔比星³⁹ 多柔比星±达卡巴嗪⁴⁰⁻⁴² 	

[脚注参见SARC-F,5/9](#)

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



软组织肉瘤各亚型药物治疗方案

非多形性横纹肌肉瘤^j

首选治疗方案	其他推荐方案
<ul style="list-style-type: none"> 长春新碱、放线菌素D、环磷酰胺(VAC)⁴⁴ 长春新碱、放线菌素D、异环磷酰胺(VAI-Europe) 	<ul style="list-style-type: none"> 长春新碱、多柔比星、环磷酰胺与异环磷酰胺和依托泊苷交替⁴⁵ 长春新碱、多柔比星、环磷酰胺⁴⁶ 长春新碱、多柔比星、异环磷酰胺⁴⁷ 环磷酰胺和拓扑替康⁴⁸ 异环磷酰胺和多柔比星⁴⁹ 异环磷酰胺和依托泊苷⁵⁰ 伊立替康和长春新碱^{51,52} 卡铂和依托泊苷⁵³ 长春瑞滨和低剂量环磷酰胺^{f,54} 长春新碱、伊立替康、替莫唑胺⁵⁵ 伊立替康^{51,52,56} 拓扑替康⁵⁷ 长春瑞滨^{f,58}

首选治疗方案	其他推荐方案
<ul style="list-style-type: none"> 紫杉醇^{59,60} 非特指性软组织肉瘤亚型推荐蒽环类或吉西他滨为基础的方 (SeeSARC-F,1of9) 	<ul style="list-style-type: none"> 多西他赛⁶¹ 长春瑞滨^f 索拉菲尼⁶² 舒尼替尼⁶³ 贝伐珠单抗^{k,64} 培唑帕尼 其他推荐的系统治疗方案详见非特指性软 组织肉瘤(SeeSARC-F,1of9)

[脚注参见SARC-F,5/9](#)

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



软组织肉瘤各亚型药物治疗方案

孤立性纤维瘤/血管外皮瘤

首选治疗方案	其他推荐方案
<ul style="list-style-type: none"> • 贝伐珠单抗^k和替莫唑胺⁶⁵ • 舒尼替尼^{63,66} • 索拉菲尼⁶⁷ • 培唑帕尼⁶⁸ 	其他系统治疗选择详见非特指型软组织肉瘤(SeeSARC-F,1of9)

腱鞘巨细胞瘤/色素绒毛结节性滑膜炎

首选治疗方案

培西达替尼(1类)⁶⁹
伊马替尼⁷⁰

腺泡状软组织肉瘤(ASPS)

首选治疗方案

舒尼替尼^{71,72}
帕唑帕尼⁷³
帕博利珠单抗⁷⁴

血管周上皮样细胞瘤复发肾血管平滑肌脂肪瘤， 淋巴管肌瘤病

首选治疗方案

西罗莫司⁷⁵⁻⁷⁸
依维莫司⁷⁹
坦罗莫司^{80,81}

注脚参见[SARC-F,5/9](#)

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021软组织肉瘤

软组织肉瘤各亚型药物治疗方案

炎性肌纤维母细胞瘤(IMT)合并ALK融合

首选治疗方案
ALK抑制剂 克唑替尼 ⁸² 色瑞替尼 ⁸³ 布格替尼 ^{84,85}
高分化/去分化脂肪肉瘤(WD-DDLS)腹膜后软组织肉瘤
某些情况下有效
哌柏西利 ^{l,86}
上皮样肉瘤
首选治疗方案
他泽司他 ^{m,88}

脚注

a治疗开始前，所有患者均应接受在肉瘤方面具有专业知识和特长的多学科团队的评估和诊疗。

b关于子宫肉瘤，参见《NCCN子宫肿瘤指南》。

c腺泡状软组织肉瘤(ASPS)分化好的脂肪肉瘤/非典型脂肪瘤性肿瘤，和透明细胞肉瘤一般对细胞毒性药物化疗不敏感。

d以蒽环类抗生素为基础的方案在新辅助和辅助治疗中为首选方案。

e适用于多形性横纹肌肉瘤。

f仅推荐用于姑息治疗。

g排除脂肪肉瘤。

h不适合术前或者辅助治疗的非转移疾病。不推荐使用在血管肉瘤和多形性横纹肌肉瘤。

i不适合辅助治疗的非转移性疾病。

j对于风险高的患者使用环类酰和长春瑞滨维持治疗6个月。

kFDA批准的生物仿制药也是贝伐珠单抗合适的替代品

l单药方案治疗不可切除的高分化/去分化脂肪肉瘤(WD-DDLS)。

m单药方案治疗对于无法完整切除或转移的上皮样肉瘤患者推荐单药方案。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN Guidelines Version

2.2021软组织肉瘤



软组织肉瘤各亚型药物治疗方案参考文献

1Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma of adults: Meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet 1997;350:1647-1654.

2Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. Cancer 2008;113:573-581.

3Groby SR, Maki RG, Demetri GD, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. Ann Oncol 2004;15:1667-1672.

4Edmonson J, Ryan L, Blum R, et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. J Clin Oncol 1993;11:1269-1275.

5Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant chemotherapy for soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. J Clin Oncol 2001;19:1238-1247.

6Zalupski M, Metch B, Balcerzak S, et al. Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus versus infusion in patients with soft-tissue sarcomas: A Southwest Oncology Group Study. J Natl Cancer Inst 1991;83:926-932.

7Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. J Clin Oncol 1993;11:1276-1285.

8Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15:415-423.

9Mack LA, Crowe PJ, Yang JL, et al. Preoperative chemoradiotherapy (modified Eilber protocol) provides maximum local control and minimal morbidity in patients with soft tissue sarcoma. Ann Surg Oncol 2005;12:646-653.

10Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. J Clin Oncol 2002;20:2824-2831.

11Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. J Clin Oncol 2007;25:2755-2763.

12Hensley ML, Wathen JK, Maki RG, et al. Adjuvant therapy for high-grade, uterus-limited leiomyosarcoma: results of a phase 2 trial (SARC 005). Cancer 2013;119:1555-1561.

13Dileo P, Morgan JA, Zahrieh D, et al. Gemcitabine and vinorelbine combination chemotherapy for patients with advanced soft tissue sarcomas: results of a phase II trial. Cancer 2007;109:1863-1869.

14Garcia-Del-Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel J, et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. J Clin Oncol 2011;29:2528-2533.

15Antman KH, Elias A. Dana-Farber Cancer Institute studies in advanced sarcoma. Semin Oncol 1990;1(Suppl 2):7-15.

16Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STSS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3 multicentre trial. Lancet Oncol 2017;18:812-822.

17Petrioli R, Coratti A, Correale P, et al. Adjuvant epirubicin with or without Ifosfamide for adult soft-tissue sarcoma. Am J Clin Oncol 2002;25:468-473.

18Judson I, Radford J, Harris M, et al. Randomized phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin 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; 37:870-877.

19Elias A, Ryan L, Sulkes A, et al. Response to mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine in 108 patients with metastatic or unresectable sarcoma and no prior chemotherapy. J Clin Oncol 1989;7:1208-1216.

20Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, et al. Long-term results of a phase 2 study of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. Cancer 2010;116:4613-4621.

21van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2012;379:1879-1886.

22Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adult and children. N Engl J Med 2018 378(8):731-739..

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

[继续](#)

SARC-F
6/9



NCCN Guidelines Version 2.2021软组织肉瘤



软组织肉瘤各亚型药物治疗方案参考文献

23Demetri GD, Paz-Ares L, Farago AF, et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumours: pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. Presented at the European Society for Medical Oncology Meeting in Munich, Germany; October 12-23, 2018. Oral Presentation.

24Schöffski P, Ray-Coquard IL, Cioffi A, et al. Activity of eribulin mesylate in patients with soft-tissue sarcoma: a phase 2 study in four independent histological subtypes. *Lancet Oncol* 2011;12(11):1045-1052.

25Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III randomized multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 2015;33:1-8.

26Kawai A, Araki N, Sugiura H, et al. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(4):406-416.

27Samuels BL, Chawla S, Patel S, et al. Clinical outcomes and safety with trabectedin therapy in patients with advanced soft tissue sarcomas following failure of prior chemotherapy: results of a worldwide expanded access program study. *Ann Oncol* 2013;24(6):1703-1709.

28Talbot SM, Keohan ML, Hesdorffer M, et al. A Phase II trial of temozolomide in patients with unresectable or metastatic soft tissue sarcoma. *Cancer* 2003;98:1942-1946.

29Kuttesch JF Jr, Krailo MD, Madden T, et al. Phase II evaluation of intravenous vinorelbine (Navelbine) in recurrent or refractory pediatric malignancies: a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:590-593.

30Berry V, Basson L, Bogart E, et al. REGOSARC: Regorafenib versus placebo in doxorubicin-refractory soft-tissue sarcoma-A quality-adjusted time without symptoms of progression or toxicity analysis. *Cancer* 2017;123:2294-2302.

31Burgess MA, Bolejack V, Van Tine BA, et al. Multicenter phase II study of pembrolizumab (P) in advanced soft tissue sarcoma (STS) and bone sarcomas (BS): Final results of SARC028 and biomarker analyses. *J Clin Oncol* 2017;35 (Supplement; Abstract 11008).

32Paludo J, Fritchie K, Haddox cL, et al. Extraskelatal Osteosarcoma: Outcomes and the Role of Chemotherapy. *Am J of Clin Oncol* 2018;41:832-837.

33Weiss AJ, Horowitz S, Lackman RD. Therapy of desmoid tumors and fibromatosis using vinorelbine. *Am J Clin Oncol* 1999;22:193-195.

34Azzarelli A, Gronchi A, Bertulli R, et al. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis.

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

Cancer 2001;92(5):1259-1264.

35Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA, et al. Sorafenib for advanced and refractory desmoid tumor. *N Engl J Med* 2018;379:2417-2428.

36Chugh R, Wathen JK, Patel SR, et al. Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: Results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial. *Clin Cancer Res* 2010;16:4884-4891.

37Penel N, Le Cesne A, Bui BN, et al. Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): an FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up. *Ann Oncol* 2011;22:452-457.

38Toulmonde M, Pulido M, Ray-Coquard I, et al. Pazopanib or methotrexate/vinblastine combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPAZ): a non-comparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019;20:1263-1272.

39Constantinidou A, Jones RL, Scurr M, et al. Pegylated liposomal doxorubicin, an effective, well-tolerated treatment for refractory aggressive fibromatosis. *Eur J Cancer* 2009;45:2930-2934.

40Seiter K, Kemeny N. Successful treatment of a desmoid tumor with doxorubicin. *Cancer* 1993;71:2242-2244.

41Patel SR, Evans HL, Benjamin RS. Combination chemotherapy in adult desmoid tumors. *Cancer* 1993;72:3244-3247.

42de Camargo VP, Keohan ML, D'Adamo DR, et al. Clinical outcomes of systemic therapy for patients with deep fibromatosis (desmoid tumor). *Cancer* 2010;116:2258-2265.

43Tsukada K, Church JM, Jagelman DJ, et al. Noncytotoxic therapy for intraabdominal desmoid tumor in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1992;35:29-33.

44Arndt CAS, Stoner JA, Hawkins DS, et al. Vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide compared with vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide alternating with vincristine, topotecan, and cyclophosphamide for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: children's oncology group study D9803. *J Clin Oncol* 2009;27:5182-5188.

45Arndt CAS, Hawkins DS, Meyer WH, et al. Comparison of results of a pilot study of alternating vincristine/doxorubicin/cyclophosphamide and etoposide/ifosfamide with IRS-IV in intermediate risk rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:33-36.

[继续](#)



NCCN Guidelines Version

2.2021软组织肉瘤



软组织肉瘤各亚型药物治疗方案参考文献

46Little DJ, Ballo MT, Zagars GK, et al. Adult rhabdomyosarcoma: outcome following multimodality treatment. *Cancer* 2002;95:377-388.

47Ogilvie CM, Crawford EA, Slotcavage RL, et al. Treatment of adult rhabdomyosarcoma. *Am J Clin Oncol* 2010;33:128-131.

48Saylors RL, Stine KC, Sullivan J, et al. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol* 2001;19:3463-3469.

49Sandler E, Lyden E, Ruymann F, et al. Efficacy of ifosfamide and doxorubicin given as a phase II “window” in children with newly diagnosed metastatic rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:442-448.

50Breitfeld PP, Lyden E, Raney RB, et al. Ifosfamide and etoposide are superior to vincristine and melphalan for pediatric metastatic rhabdomyosarcoma when administered with irradiation and combination chemotherapy: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:225-233.

51Pappo AS, Lyden E, Breitfeld P, et al. Two consecutive phase II window trials of irinotecan alone or in combination with vincristine for the treatment of metastatic rhabdomyosarcoma: the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:362-369.

52Mascarenhas L, Lyden ER, Breitfeld PP, et al. Randomized phase II window trial of two schedules of irinotecan with vincristine in patients with first relapse or progression of rhabdomyosarcoma: a report from the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol* 2010;28:4658-4663. Erratum in *J Clin Oncol* 2011;4629(4610):1394.

53Klingebiel T, Pertl U, Hess CF, et al. Treatment of children with relapsed soft tissue sarcoma: report of the German CESS/CWS REZ 91 trial. *Med Pediatr Oncol* 1998;30:269-275.

54Casanova M, Ferrari A, Bisogno G, et al. Vinorelbine and low-dose cyclophosphamide in the treatment of pediatric sarcomas: pilot study for the upcoming European Rhabdomyosarcoma Protocol. *Cancer* 2004;101:1664-1671.

55McNall-Knapp RY, Williams CN, Reeves EN, et al. Extended phase I evaluation of vincristine, irinotecan, temozolomide, and antibiotic in children with refractory solid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:909-915.

56Vassal G, Couanet D, Stockdale E, et al. Phase II trial of irinotecan in children with relapsed or refractory rhabdomyosarcoma: a joint study of the French Society of Pediatric Oncology and the United Kingdom Children’s Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:356-361.

57Pappo AS, Lyden E, Breneman J, et al. Up-front window trial of topotecan in previously untreated children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma: an intergroup rhabdomyosarcoma study. *J Clin Oncol* 2001;19:213-219.

58Casanova M, Ferrari A, Spreafico F, et al. Vinorelbine in previously treated advanced childhood sarcomas: evidence of activity in rhabdomyosarcoma. *Cancer* 2002;94:3263-3268.

59Penel N, Bui BN, Bay J-O, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol* 2008;26:5269-5274.

60Schlemmer M, Reichardt P, Verweij J, et al. Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Eur J Cancer* 2008;44:2433-2436.

61Van Hoesel QG, Verweij J, Catimel G, et al. Phase II study with docetaxel (Taxotere) in advanced soft tissue sarcomas of the adult. *EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Ann Oncol* 1994;5(6):539-542.

62Maki RG, D’Adamo DR, Keohan ML, et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol* 2009;27:3133-3140.

63George S, Merriam P, Maki RG, et al. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. *J Clin Oncol* 2009;27:3154-3160.

64Agulnik M, Yarber JL, Okuno SH, et al. An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangioendotheliomas. *Ann Oncol* 2013;24:257-263.

65Park MS, Patel SR, Ludwig JA, et al. Activity of temozolomide and bevacizumab in the treatment of locally advanced, recurrent, and metastatic hemangiopericytoma and malignant solitary fibrous tumor. *Cancer* 2011;117:4939-4947.

66Stacchiotti S, Negri T, Libertini M, et al. Sunitinib malate in solitary fibrous tumor (SFT). *Ann Oncol* 2012;23:3171-3179.

67Valentin T, Fournier C, Penel N, et al. Sorafenib in patients with progressive malignant solitary fibrous tumors: a subgroup analysis from a phase II study of the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Invest New Drugs* 2013;31(6):1626-1627.

68Ebata T, Shimoi T, Bun S, et al. Efficacy and safety of pazopanib for recurrent or metastatic solitary fibrous tumor. *Oncology* 2018;94:340-344.

69Tap WD, Gelderblom H, Palmerini E, et al. Pexidartinib versus placebo for advanced tenosynovial giant cell tumor (ENLIVEN): a randomized phase 3 trial

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

继续

SARC-F
8/9



NCCN Guidelines Version 2.2021软组织肉瘤



软组织肉瘤各亚型药物治疗方案参考文献

70Cassier PA, Gelderblom H, Stacchiotti S, et al. Efficacy of imatinib mesylate for the treatment of locally advanced and/or metastatic tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis. Cancer 2012;118:1649-1655.

71Stacchiotti S, Negri T, Zaffaroni N, et al. Sunitinib in advanced alveolar soft part sarcoma: evidence of a direct antitumor effect. Ann Oncol 2011;22:1682-1690.

72Stacchiotti S, Tamborini E, Marrari A, et al. Response to sunitinib malate in advanced alveolar soft part sarcoma. Clin Cancer Res 2009;15:1096-1104.

73Stacchiotti S, Mir O, Le Cesne A, et al. Activity of pazopanib and trabectedin in advanced alveolar soft part sarcoma. Oncologist 2018;23:62-70.

74Groisberg R, Hong DS, Behrang A, et al. Characteristics and outcomes of patients with advanced sarcoma enrolled in early phase immunotherapy trials. J Immunother Cancer 2017;5:100.

75Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. N Engl J Med 2008;358:140-151.

76Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR, et al. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangioleiomyomatosis: a phase 2 trial. Clin Cancer Res 2011;17:4071-4081.

77Wagner AJ, Malinowska-Kolodziej I, Morgan JA, et al. Clinical activity of mTOR inhibition with sirolimus in malignant perivascular epithelioid cell tumors: targeting the pathogenic activation of mTORC1 in tumors. J Clin Oncol 2010;28:835-840.

78McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. N Engl J Med 2011;364:1595-1606.

79Gennatas C, Michalaki V, Kairi PV, et al. Successful treatment with the mTOR inhibitor everolimus in a patient with perivascular epithelioid cell tumor. World J Surg Oncol 2012;10:181.

80Benson C, Vitfell-Rasmussen J, Maruzzo M, et al. A retrospective study of patients with malignant PEComa receiving treatment with sirolimus or temsirolimus: the Royal Marsden Hospital experience. Anticancer Res 2014 Jul;34(7):3663-3668.

81Italiano A, Delcambre C, Hostein I, et al. Treatment with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with malignant PEComa. Ann Oncol 2010;21(5):1135-1137.

82Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL, et al. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. N Engl J Med 2010;363:1727-1733.

83Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2014;370(13):1189-97.

84Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;379:2027-2039.

85Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, et al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol 2016;17(12):1683-1696.

86Dickson MA, Tap WD, Keohan ML, et al. Phase II trial of the CDK4 inhibitor PD0332991 in patients with advanced CDK4-amplified well differentiated or dedifferentiated liposarcoma. J Clin Oncol 2013;31(16):2024-2028.

87Burgess MA, Bolejack V, Van Tine BA, et al. Multicenter phase II study of pembrolizumab (P) in advanced soft tissue sarcoma (STS) and bone sarcomas (BS): Final results of SARC028 and biomarker analyses. J Clin Oncol 2017;35 (Supplement; Abstract 11008).

88Stacchiotti S, Schoffski P, Jones R, et al. Safety and efficacy of tazemetostat, a first-in-class EZH2 inhibitor, in patients with epithelioid sarcoma (NCT0261950). J Clin Oncol 2019;37:11003.

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

SARC-
F9/9



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021软组织肉瘤

表1组织病理学类型

根据2020年世界卫生组织肿瘤分类，软组织类肿瘤如下：

脂肪细胞肿瘤

良性

- 脂肪瘤（未特指）

肌内脂肪瘤

软骨脂肪瘤

- 脂肪增多症

弥漫性脂肪瘤病

多发性对称性脂肪瘤病

盆腔脂肪增多症

类固醇性脂肪瘤病

HIV脂肪代谢障碍

- 神经脂肪瘤病

脂肪母细胞瘤病

局部（脂肪母细胞瘤）

弥漫性（脂肪母细胞瘤病）

- 血管脂肪瘤（未特指）

细胞 血管脂肪瘤

- 肌脂肪瘤

- 软骨样脂肪瘤

- 梭形细胞脂肪瘤

- 非典型梭形细胞/多形性脂肪瘤样肿瘤

- 冬眠瘤

中度（局部侵袭性）

- 非典型脂肪瘤性肿瘤

恶性

- 脂肪肉瘤，高分化，NOS

脂肪瘤样脂肪肉瘤

炎性脂肪肉瘤

硬化性脂肪肉瘤

- 去分化脂肪肉瘤

- 粘液型脂肪肉瘤

- 多形性脂肪肉瘤

上皮样脂肪肉瘤

- 粘液型多形性脂肪肉瘤

成纤维细胞/肌纤维母细胞瘤

良性

- 结节性筋膜炎

血管内筋膜炎

颅筋膜炎

- 增生性筋膜炎

- 增生性肌炎

- 骨化性肌炎和趾纤维骨性假瘤

- 缺血性筋膜炎

- 弹性纤维瘤

- 婴儿期纤维性错构瘤

- 结肠纤维瘤病

- 幼年型透明纤维瘤病

- 包涵体纤维瘤病

- 腱鞘纤维瘤

- 促纤维增生性成纤维细胞瘤

- 肌纤维母细胞瘤

- 钙化性腱膜纤维瘤

- EWSR1-SMAD3阳性成纤维细胞瘤（新发）

- 血管肌纤维母细胞瘤

- 细胞性血管纤维瘤

- 血管纤维瘤（未特指）

- 颈项纤维瘤

- 肢端纤维粘液瘤

- 加德纳纤维瘤

中度（局部侵袭性）

- 良性孤立性纤维性肿瘤

- 掌/跖型纤维瘤病

- 韧带样型纤维瘤病

腹外硬纤维瘤

腹部纤维瘤病

脂肪纤维瘤病

巨细胞成纤维细胞瘤

Used with permission, Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F, eds. World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone.Fifth Edition. Lyon: IARC;2020.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021软组织肉瘤

表1组织病理学类型

根据2020年世界卫生组织肿瘤分类，软组织类肿瘤如下：

成纤维细胞/肌纤维母细胞肿瘤（续）

中度（很少转移）

- 隆突性皮肤纤维肉瘤（未特指）
 - 色素性隆突性皮肤纤维肉瘤
 - 隆突性皮肤纤维肉瘤，纤维肉瘤
 - 粘液样隆突性皮肤纤维肉瘤
 - ◇ 伴肌样分化的隆突性皮肤纤维肉瘤
 - 斑块状隆突性皮肤纤维肉瘤
- 孤立性纤维性肿瘤，NOS
 - 脂肪形成（脂肪瘤）孤立性纤维性肿瘤
 - 富含巨细胞的孤立性纤维性肿瘤
- 炎性肌纤维母细胞瘤
 - 上皮样炎性肌纤维母细胞肉瘤
- 肌纤维母细胞肉瘤
- 浅表CD34阳性成纤维细胞瘤
- 粘液炎性成纤维细胞肉瘤
- 婴儿纤维肉瘤
- 恶性
- 恶性孤立性纤维性肿瘤
- 纤维肉瘤（未特指）
- 粘液纤维肉瘤
 - 上皮样粘液纤维肉瘤
- 低度恶性纤维粘液样肉瘤
- 硬化性上皮样纤维肉瘤所谓的纤维
- 组织细胞良性肿瘤
- 腱鞘巨细胞瘤（未特指）
 - 弥漫性腱鞘巨细胞瘤
- 深部良性纤维组织细胞瘤
- 中度（很少转移）
- 丛状纤维组织细胞瘤
- 软组织巨细胞瘤（未特指）
- 恶性

- 恶性腱鞘巨细胞瘤
- 血管肿瘤
- 良性
- 血管瘤NOS
- 肌内血管瘤
- 动静脉血管瘤
- 静脉血管瘤
- 上皮样血管瘤
 - 细胞 上皮样的 血管瘤
 - 非典型 上皮样的 血管瘤
- 淋巴管瘤（未特指）
 - 淋巴管瘤病
- 囊性淋巴管瘤
- 获得性簇状血管瘤
- 中度（局部侵袭性）
- 卡波西样血管内皮瘤
- 中度（很少转移）
- 网状血管内皮瘤
- 乳头状淋巴管内血管内皮瘤
- 复合性血管内皮瘤
 - 神经内分泌复合血管内皮瘤
- 卡波西肉瘤
 - 典型惰性卡波西肉瘤
 - 非洲卡波西肉瘤地方性流行
 - 艾滋病相关卡波西肉瘤
 - Latrogenic Kaposi肉瘤
- 假肌源性（上皮样肉瘤样）
 - 血管内皮瘤
- 恶性
- 上皮样血管内皮瘤（未特指）
 - 上皮样血管内皮瘤伴WWTR1-CAMTA1融合
- YAP1-TFE3融合的上皮样血管内皮瘤
- 血管肉瘤

Used with permission, Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F, eds. World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone.Fifth Edition. Lyon: IARC;2020.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021软组织肉瘤

表1组织病理学类型

根据2020年世界卫生组织肿瘤分类，软组织类肿瘤如下：

血管周肿瘤

良性和中度

- 血管球瘤（未特指）

血管球瘤

血管球肌瘤

血管球瘤病

恶性潜能不确定的血管球瘤

- 肌外皮细胞瘤

肌纤维瘤病

肌纤维瘤

良性和中度

婴儿肌纤维瘤病

- 血管平滑肌瘤

恶性

- 血管球瘤、恶性平滑肌肿瘤良性和中间型

- 平滑肌瘤（未特指）

- 恶性潜能不确定的平滑肌肿瘤

恶性

- 平滑肌肉瘤（未特指）良性骨骼肌肿瘤

- 横纹肌瘤（未特指）

胎儿横纹肌瘤

成人横纹肌瘤

生殖器横纹肌瘤

恶性

- 胚胎横纹肌肉瘤（未特指）

多形性胚胎性横纹肌肉瘤

肺泡横纹肌肉瘤

多形性横纹肌肉瘤（未特指）

梭形细胞横纹肌肉瘤

先天性梭形细胞横纹肌肉瘤伴VGLL2/NCOA2/CITED2

重排

MYOD1突变梭形细胞/硬化性横纹肌肉瘤

骨内梭形细胞横纹肌肉瘤伴TFCP2/NCOA2骨内梭形细胞横纹肌肉瘤伴

TFCP2/NCOA2重排

- 良性软骨骨肿瘤

- 软骨瘤NOS

软骨母细胞瘤样软组织软骨瘤

恶性

- 骨肉瘤、骨外周围神经鞘

膜瘤良性

- 神经鞘瘤（未特指）

古代神经鞘瘤

细胞 神经鞘瘤

丛状神经鞘瘤

上皮样神经鞘瘤

微囊/网状神经鞘瘤

- 神经纤维瘤（未特指）

古代 神经纤维瘤

细胞 神经纤维瘤

非典型 神经纤维瘤

丛状神经纤维瘤

- 神经束膜瘤（未特指）

网状神经束膜瘤

硬化性神经束膜瘤

- 颗粒细胞瘤（未特指）

- 神经鞘粘液瘤

- 孤立性局限性神经瘤

丛状孤立局限性神经瘤

网状神经束膜瘤

硬化性神经束膜瘤

Used with permission, Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F, eds. World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone.Fifth Edition. Lyon: IARC;2020.



表1组织病理学类型

根据2020年世界卫生组织肿瘤分类，软组织类肿瘤如下：

周围神经鞘膜瘤（续）

- 颗粒细胞瘤（未特指）
- 神经鞘粘液瘤

- 孤立性局限性神经瘤

丛状孤立局限性神经瘤

- 脑膜瘤（未特指）

- 良性triton瘤/神经肌肉脉络膜瘤

- 混合性神经鞘膜瘤

神经束膜瘤/神经鞘瘤

神经鞘瘤/神经纤维瘤

神经周围瘤/神经纤维瘤

恶性

- 恶性外周神经鞘膜瘤（未特指）

恶性外周神经鞘膜瘤，上皮样

- 黑色素恶性外周性恶性triton瘤

- 恶性颗粒细胞瘤

- 恶性神经束膜瘤

分化不确定的肿瘤

良性

- 粘液瘤（未特指）

细胞粘液瘤

- 侵袭性血管粘液瘤

分化不确定的肿瘤

- 侵袭性血管粘液瘤

- 多形性玻璃样血管扩张性肿瘤

- 磷酸尿间质性肿瘤（未特指）

- 血管周围上皮样良性肿瘤

- 血管平滑肌脂肪瘤

分化不确定的肿瘤（续）

中度（局部侵袭性）

- 含铁血黄素纤维脂肪瘤性肿瘤

- 血管平滑肌脂肪瘤，上皮介导（很少转移）

- 非典型纤维黄色瘤

- 血管瘤样纤维组织细胞瘤

- 骨化性纤维粘液样瘤，NOS

- 混合瘤（未特指）

- 混合性恶性肿瘤（未特指）

- 肌上皮瘤（未特指）

恶性

- 恶性磷尿性间叶瘤

- NTRK重排梭形细胞肿瘤（新发）

- 滑膜肉瘤（未特指）

滑膜肉瘤，梭形细胞

滑膜肉瘤，双相型

低分化滑膜肉瘤

- 上皮样肉瘤

近端或大细胞上皮样肉瘤

- 典型上皮样肉瘤腺泡状软组织肉瘤

- 透明细胞肉瘤（未特指）

- 骨外粘液样软骨肉瘤

- 促纤维增生性小圆细胞肿瘤

- 横纹肌样瘤（未特指）

- 血管周围上皮样恶性肿瘤

- 内膜肉瘤

- 恶性骨化性纤维黏液样瘤

- 肌上皮癌

- 未分化肉瘤

- 未分化梭形细胞肉瘤

- 未分化多形性肉瘤

- 未分化圆形细胞肉瘤

Used with permission, Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F, eds. World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone.Fifth Edition. Lyon: IARC;2020.



美国癌症联合委员会(AJCC)头颈部软组织肉瘤分期系统（2017年第8版）

表2.T、N、M的定义

T 原发性肿瘤

TX 原发肿瘤不能评估

T1 肿瘤≤2cm

T2 肿瘤>2cm且≤4cm

T3 肿瘤>4cm

T4 肿瘤侵袭邻近结构

T4a 肿瘤侵犯眶内、颅底/硬脑膜、侵犯中央室内脏、累及面部骨骼或侵犯翼肌

T4b 肿瘤伴有脑实质浸润、颈动脉包裹、椎前肌浸润或通过神经周围扩散累及中枢神经系统

N 局部淋巴结

N0 无局部淋巴结转移或淋巴结状态未知

N1 局部淋巴结转移

M 远处转移

M0 无远处转移

M1 远处转移

G 分级定义**FNCLCC**组织学分级—参见组织学分级(G)

GX 等级无法评估

G1 总分化、有丝分裂计数和坏死评分为2或3

G2 总分化、有丝分裂计数和坏死评分为4或5

G3 总分化、有丝分裂计数和坏死评分为6、7或8

解剖学期/预后分组

这是一个新的分类，需要在定义阶段之前收集数据头颈部肉瘤分组。

组织学分级(G)

通过三个参数决定**FNCLCC**等级：分化、有丝分裂活性和坏死程度。

每个参数的评分如下：分化(1-3)、有丝分裂活动(1-3)和坏死(0-2)。

分数相加以确定等级

肿瘤分化

1- 与正常成人间充质组织非常相似的肉瘤（例如，低级别平滑肌肉瘤）

2-组织学分型确定的肉瘤（例如粘液样/圆细胞脂肪肉瘤）

3-胚胎和未分化肉瘤、可疑型肉瘤、滑膜肉瘤、软组织骨肉瘤、尤文肉瘤/软组织原始神经外胚层肿瘤（PNET）

有丝分裂计数

在肉瘤最活跃的有丝分裂区域，使用40倍物镜评估10个连续的高倍视野（HPF：一个HPF放大400倍=0.1734mm²）。

1 每10HPF有丝分裂0-9次

2 每10HPF有丝分裂10-19次

3 每10HPF有丝分裂≥20次

肿瘤坏死

通过大体检查进行评估，并通过组织切片进行验证。

0无坏死

1<50%肿瘤坏死

2≥50%肿瘤坏死

组织病理学类型

请参阅WHO肿瘤分类([ST-1](#))

Used with permission, Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F, eds. World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone.Fifth Edition. Lyon: IARC;2020

[继续](#)



美国癌症联合委员会(AJCC)躯干和四肢软组织肉瘤分期系统

(2017年第8版)

表3.T、N、M的定义

T	原发性肿瘤
TX	原发肿瘤不能评估
T0	无原发肿瘤的证据
T1	肿瘤最大直径≤5cm
T2	肿瘤最大直径>5cm且≤10cm
T3	肿瘤最大直径>10cm且≤15cm
T4	肿瘤最大直径>15cm

N局部淋巴结

N0	无局部淋巴结转移或淋巴结状态未知
N1	局部淋巴结转移

M 远处转移

M0 无远处转移

M1 远处转移

G 分级定义FNCLCC组织学分级参见组织学分级 (G)

GX 等级无法评估

G1 总分化、有丝分裂计数和坏死评分为2或3

G2 总分化、有丝分裂计数和坏死评分为4或5

G3 总分化、有丝分裂计数和坏死评分为6、7或8

表4.AJCC解剖学分期/预后分组

	T	N	M	G
IA期	T1	N0	M0	G1,GX
IB期	T2	N0	M0	G1,GX
	T3	N0	M0	G1,GX
	T4	N0	M0	G1,GX

	T	N	M	G
II期	T1	N0	M0	G2,G3
IIIA期	T2	N0	M0	G2,G3
IIIB期	T3	N0	M0	G2,G3
	T4	N0	M0	G2,G3
IV期	AnyT	N1	M0	AnyG
	AnyT	AnyN	M1	AnyG

组织学分级 (G)

通过三个参数决定FNCLCC等级：分化、有丝分裂活性和坏死程度每个参数的评分如下：分化(1-3)、有丝分裂活动(1-3)和坏死(0-2)分数相加以确定等级

肿瘤分化

- 1 与正常成人间充质组织非常相似的肉瘤（例如，低级别平滑肌肉瘤）
- 2 组织学分型确定的肉瘤（例如粘液样/圆细胞脂肪肉瘤）
- 3 胚胎和未分化肉瘤、可疑型肉瘤、滑膜肉瘤、软组织骨肉瘤、尤文肉瘤/软组织原始神经外胚层肿瘤（PNET）

有丝分裂计数

在肉瘤最活跃的有丝分裂区域，使用40倍物镜评估10个连续的高倍视野（HPF：一个HPF放大400倍=0.1734mm²）

- 1 每10HPF有丝分裂0-9次
- 2 每10HPF有丝分裂10-19次
- 3 每10HPF有丝分裂≥20次

肿瘤坏死

通过大体检查进行评估，并通过组织切片进行验证。

- 0 无坏死
- 1 <50%肿瘤坏死
- 2 ≥50%肿瘤坏死

Used with permission, Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F, eds. World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone.Fifth Edition. Lyon: IARC;2020

[继续](#)



美国癌症联合委员会(AJCC)腹部和胸腔脏器软组织肉瘤分期系统（2017年第8版）

表5.T、N、M的定义

T	原发性肿瘤
TX	原发肿瘤不能评估
T1	器官受限
T2	肿瘤扩展到器官以外的组织侵犯浆膜或脏层腹膜延伸超过浆膜（肠系膜）
T3	侵犯其他组织
T4	多灶性受累
T4a	多灶性受累(2个部位)
T4b	多灶性受累(3-5个部位)
T4c	多灶性受累(>5个部位)
N	局部淋巴结
N0	无局部淋巴结转移或淋巴结状态未知
N1	存在淋巴结受累
M	远处转移
M0	无远处转

M1 存在转移

G 分级定义FNCLCC组织学分级参见组织学分级（G）

GX等级无法评估

G1总分化、有丝分裂计数和坏死评分为2或3

G2总分化、有丝分裂计数和坏死评分为4或5

G3总分化、有丝分裂计数和坏死评分为6、7或8

解剖学分期/预后分组

目前没有推荐的预后分期分组。

组织学分级（G）

通过三个参数决定FNCLCC等级：分化、有丝分裂活性和坏死程度每个参数的评分如下：分化(1-3)、有丝分裂活动(1-3)和坏死(0-2)分数相加以确定等级

肿瘤分化

- 1 与正常成人间充质组织非常相似的肉瘤（例如，低级别平滑肌肉瘤）
- 2 组织学分型确定的肉瘤（例如粘液样/圆细胞脂肪肉瘤）
- 3 胚胎和未分化肉瘤、可疑型肉瘤、滑膜肉瘤、软组织骨肉瘤、尤文肉瘤/软组织原始神经外胚层肿瘤（PNET）

有丝分裂计数

在肉瘤最活跃的有丝分裂区域，使用40倍物镜评估10个连续的高倍视野（HPF：一个HPF放大400倍=0.1734mm²）。

- 1 每10HPF有丝分裂0-9次
- 2 每10HPF有丝分裂10-19次
- 3 每10HPF有丝分裂≥20次

肿瘤坏死

通过大体检查进行评估，并通过组织切片进行验证。

- 0 无坏死
- 1 <50%肿瘤坏死
- 2 ≥50%肿瘤坏死

Used with permission, Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F, eds. World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone.Fifth Edition. Lyon: IARC;2020

[继续](#)



美国癌症联合委员会(AJCC)胃肠道间质瘤分期系统（2017年第8版

表6.T、N、M的定义

T	原发性肿瘤
TX	原发肿瘤不能评估
T0	无原发肿瘤的证据
T1	肿瘤≤2cm
T2	肿瘤>2cm且≤5cm
T3	肿瘤>5cm且≤10cm
T4	肿瘤最大直径>15cm
N	局部淋巴结
N0	无局部淋巴结转移或淋巴结状态未知
N1	局部淋巴结转移
M	远处转移
M0	无远处转移
M1	远处转移

GIST的分级取决于有丝分裂率

低级每5mm²或每50HPF有5个或更少有丝分裂

高级每5mm²或每50HPF超过5个有丝分裂

表7.解剖学分期/预后分组（GastricGIST*）

	T	N	M	有丝分裂速度
IA期	T1orT2	N0	M0	Low
IB期	T3	N0	M0	Low
II期	T1	N0	M0	High
	T2	N0	M0	High
	T4	N0	M0	Low
IIIA期	T3	N0	M0	High
IIIB期	T4	N0	M0	High
IV期	AnyT	N1	M0	Anyrate
	AnyT	AnyN	M1	Anyrate

小肠胃肠道间质瘤

	T	N	M	丝分裂速度
I期	T1orT2	N0	M0	Low
II期	T3	N0	M0	Low
IIIA期	T1	N0	M0	High
	T4	N0	M0	Low
IIIB期	T2	N0	M0	High
	T3	N0	M0	High
	T4	N0	M0	High
IV期	AnyT	N1	M0	Anyrate
	AnyT	AnyN	M1	Anyrate

注解：也可用以网膜

注解：也可用于食道、结肠直肠、肠系膜和腹膜

Used with permission, Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F, eds. World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone.Fifth Edition. Lyon: IARC;2020

[继续](#)



美国癌症联合委员会(AJCC)腹膜后软组织肉瘤分期系统 (2017年第8版)

表8.T、N、M的定义

T	原发性肿瘤
TX	原发肿瘤不能评估
T0	无原发肿瘤的证据
T1	肿瘤最大直径≤5cm
T2	肿瘤最大直径>5cm且≤10cm
T3	肿瘤最大直径>10cm且≤15cm

T4 肿瘤最大直径>15cm

N 局部淋巴结

N0 无局部淋巴结转移或淋巴结状态未知

N1 局部淋巴结转移

M 远处转移**M0** 无远

处转移**M1** 远处转移

G 分级定义

FNCLCC组织学分级-参见组织学分级(G)

GX等级无法评估

G1 总分化、有丝分裂计数和坏死评分为2或**3G2** 总分化、有丝分裂计数和坏死评分为4或**5G3** 总分化、有丝分裂计数和坏死评分为6、7或8

Table9.AJCC解剖学分期/预后分组

	T	N	M	G
IA期	T1	N0	M0	G1,GX
IB期	T2	N0	M0	G1,GX
	T3	N0	M0	G1,GX
	T4	N0	M0	G1,GX

	T	N	M	G
II期	T1	N0	M0	G2,G3
IIIA期	T2	N0	M0	G2,G3
IIIB期	T3	N0	M0	G2,G3
	T4	N0	M0	G2,G3
	任何T	N1	M0	任何G
IV期	任何T	任何N	M1	任何G

组织学分级(G)

通过三个参数决定FNCLCC等级：分化、有丝分裂活性和坏死程度.每个参数的评分如下：分化(1-3)、有丝分裂活动(1-3)和坏死(0-2).分数相加以确定等级。

肿瘤分化

- 1 与正常成人间充质组织非常相似的肉瘤（例如，低级别平滑肌肉瘤）
- 2 组织学分型确定的肉瘤（例如粘液样/圆细胞脂肪肉瘤）
- 3 胚胎和未分化肉瘤、可疑型肉瘤、滑膜肉瘤、软组织骨肉瘤、尤文肉瘤/软组织原始神经外胚层肿瘤（PNET）

有丝分裂计数

在肉瘤最活跃的有丝分裂区域，使用40倍物镜评估10个连续的高倍视野（HPF：一个HPF放大400倍=0.1734mm²）。

- 1 每10HPF有丝分裂0-9次
- 2 每10HPF有丝分裂10-19次
- 3 每10HPF有丝分裂≥20次

肿瘤坏死

通过大体检查进行评估，并通过组织切片进行验证。

- 0 无坏死
- 1 <50%肿瘤坏死
- 2 ≥50%肿瘤坏死

Used with permission, Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F, eds. World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone.Fifth Edition. Lyon: IARC;2020.



NCCN证据分类和共识	
1类	基于高水平证据，NCCN一致认为干预是适当的。
2A类	基于较低水平的证据，NCCN一致认为干预是适当的。
2B类	基于较低水平的证据，NCCN多数认为干预是适当的。
3类	基于任何证据等级，存在重大NCCN不同意干预是适当的。

除非另有说明，否则所有建议均为**2A类**。

NCCN推荐分类	
首选	基于卓越的疗效、安全性和证据；以及适当的，经济可承受的干预措施。
其他推荐的干预措施	其他干预措施可能疗效欠佳、毒性更大或基于不太成熟数据的推荐；或具有类似结果，但增加了花费成本。
在某些情况下有用	可用于选定（特定）患者群体的其他干预措施（根据建议定义）。

认为所有建议均适当。



讨论

本讨论与软组织肉瘤的NCCN指南一致。最后更新:2018年3月27日

目录

概述.....	MS-2
文献检索标准和指南更新方法.....	MS-2
易患软组织肉瘤的遗传性肿瘤综合征.....	MS-3
软组织肉瘤的病理学.....	MS-4
分期.....	MS-6
手术.....	MS-6
放疗.....	MS-7
化疗/化放疗.....	MS-8
靶向治疗.....	MS-11
肢体、躯干浅表、头颈部软组织肉瘤.....	MS-12
腹膜后/腹膜内软组织肉瘤.....	MS-22
硬纤维瘤（侵袭性纤维瘤）.....	MS-26
横纹肌肉瘤.....	MS-29
参考文献.....	MS-32



概述

肉瘤是一组种类繁多的来源于间叶细胞的罕见实体肿瘤，具有独特的临床和病理特征;它们通常分为两大类:

- 软组织肉瘤包括脂肪、肌肉、神经和神经鞘膜、血管和其他结缔组织);和
- 骨肉瘤

肉瘤约占所有成人恶性肿瘤的1%，儿童恶性肿瘤的15%。2018年,全美约有13040人被诊断为软组织肉瘤(STS)，其中大约5150人死亡。¹软组织肉瘤的真实发病率被低估了，特别是因为在2001年之前大部分胃肠道间质瘤(GISTs)患者可能未被纳入肿瘤登记数据库.术前对受累区域放疗（RT）是软组织肉瘤发病的一个危险因素。²⁻⁴已有超过50种不同的组织学亚型的软组织肉瘤被确认最常见的软组织肉瘤亚型是未分化多形性肉瘤(UPS),GIST,脂肪肉瘤(LPS),和平滑肌肉瘤(LMS)。⁵原发病变的解剖部位是影响治疗和预后的一个重要因素.肢体(43%),躯干(10%),内脏(19%),腹膜后(15%),或头颈部(9%)是最常见的原发部位。⁶软组织肉瘤最常见转移至肺;发生在腹腔者更多见转移至肝脏和腹膜.横纹肌肉瘤(RMS)是儿童和青少年中最常见的软组织肉瘤，较少见于成人。

《NCCN软组织肉瘤指南》从下列亚型病变的角度表述了成人患者中软组织肉瘤的处理:

- 肢体，浅表/躯干，或头颈部软组织肉瘤

- 腹膜后或腹膜内软组织肉瘤
- 硬纤维瘤(侵袭性纤维瘤)
- 横纹肌肉瘤

开始治疗之前，所有患者都应接受在软组织肉瘤治疗方面具有丰富专业知识和临床经验的多学科团队进行评估和诊疗。⁷由于软组织肉瘤罕见且复杂，因此，坚持基于证据的建议尤为重要.对国家癌症数据库(NCDB)中15957例软组织肉瘤患者的数据分析表明，坚持NCCN指南的治疗与生存率的改善相关。⁸

文献检索标准和指南更新方法

在更新此版本的《NCCN软组织肉瘤指南》之前，我们对PubMed数据库进行了电子搜索，以获取软组织肉瘤的关键文献，使用以下搜索词:软组织肉瘤或纤维瘤样或侵袭性纤维瘤病或横纹肌肉瘤或肉瘤。之所以选择PubMed数据库，是因为它仍然是最广泛使用的医学文献资源，而且仅索引同行评审的生物医学文献。

通过选择以英文出版的研究以缩小搜索结果.研究结果仅限于以下文章类型:临床研究;临床试验I;指南;随机对照试验;Meta分析;系统回顾;以及验证研究



对PubMed搜索获得的50篇引文进行了潜在的相关性检查.对于被视作与本指南相关的，来自核心PubMed文献以及其他来源的文献数据，已经过专家组讨论后纳入本版本的讨论章节(例如：印刷前的电子出版物、会议摘要)。对于缺乏高水平证据的内容，相关建议来源于低水平证据和专家意见。

《NCCN指南》制定和更新的完整详细信息可在www.NCCN.org获取。

易患软组织肉瘤的遗传性肿瘤综合征

遗传性肿瘤综合征由许多不同基因突变导致，同时与软组织肉瘤发病的遗传易感性相关。^{3,9-13}

Li-Fraumeni综合征(由TP53抑癌基因突变所致)表现为在45岁之前，以多发性原发性恶性肿瘤为特征，主要为软组织肉瘤、骨肉瘤、乳腺癌、白血病、脑瘤和肾上腺皮质肿瘤的发病风险增高。^{9,14-16}在发生TP53突变的个体中，软组织肉瘤的发病率为12%~21%。¹⁷⁻¹⁹总体而言, Li-Fraumeni综合征相关的软组织肉瘤的诊断年龄明显早于散发性软组织肉瘤。但诊断的中位年龄因组织学亚型不同而变化.在对有TP53突变的475例肿瘤91个家庭的研究中，**Kleihues**等人报告称横纹肌肉瘤、纤维肉瘤和未分化多形性肉瘤是最常见的组织学亚型，其发生率分别为55%,13%,和10%。¹⁷横纹肌肉瘤的诊断中位年龄低于6岁，未分化多形性肉瘤的诊断中位年龄高于50岁。

家族性腺瘤性息肉病(FAP)是常染色体显性遗传的结直肠癌综合征，由位于染色体5q21上的腺瘤性结肠息肉病[APC]基因发生突变导致。^{10,12}FAP的特征是腺瘤性结肠息肉在35~40岁时发展为结直肠癌。**Gardner综合征**被认为是FAP的一种变异，具有明显的结肠外表现，例如骨瘤、皮肤囊肿、先天性视网膜色素上皮肥大和硬纤维瘤(侵袭性纤维瘤病)。²⁰据报道，在7.5%至16%的FAP患者中患有硬纤维瘤，其发生风险显著高于一般人群。²¹⁻²⁴在一项囊括2260例FAP患者的国际性荷兰队列研究中,硬纤维瘤家族史阳性、腹部手术、APC突变位点被确定为硬纤维瘤发病的重要危险因素。²⁴诊断的中位年龄为31岁，大部分硬纤维瘤发生于腹膜内和腹壁（分别为53%和24%）。

Carney-Stratakis综合征是一种家族性常染色体显性遗传，易患有胃肠道间质瘤和副神经节瘤为特点的一种综合征。²⁵在Carney-Stratakis综合征相关胃肠道间质瘤的个体中发现琥珀酸脱氢酶（SDH）基因亚单位（SDHB,SDHC,和SDHD）的种系功能缺失性突变。²⁶在对来自9个家庭，患有Carney-Stratakis综合征相关胃肠道间质瘤和副神经节瘤的11名患者的一项分析中,Pasini等人发现其中8名患者（来自7个未治疗过的家庭）发生了SDHB,SDHC,或SDHD基因突变。²⁶这些肿瘤也缺乏散发性胃肠道间质瘤相关的激活的KIT或血小板源性生长因子α(PDGFRα)突变.也有报道称，与KIT或PDGFRα突变的胃肠道间质瘤或散发性胃肠道间质瘤相比，Carney-Stratakis综合征相关的胃肠道间质瘤的SDHB蛋白表达在免疫组化（IHC）检测呈阴性。^{27,28}

视网膜母细胞瘤抑癌基因（RB1）突变导致的遗传性视网膜母细胞瘤也与软组织肉瘤的发病风险增高有关。^{11,29}



软组织肉瘤的病理学

活检

对于软组织肉瘤的诊断和分级，首选进行治疗前活检，活检应由一位经验丰富的外科医师或病理医师操作。活检应确定良恶性，并在可能的情况下提供特异性诊断，在适宜且可行时进行分级，应认识到有限的活检检材可能不足以评估分级。活检可通过切开或核心针技术进行。首选核心针活检；但是，有经验的外科医师可考虑切开活检。初始活检后由于取材量有限而无法明确诊断的患者应考虑再次接受影像学检查引导的核心针活检以确诊。虽然细针抽吸穿刺（FNA）是一项方便实用的技术，但因为检材过少，难以单纯通过FNA做出准确的初始诊断，因此不推荐采用。³²在拥有临床和病理专业的部分机构中，FNA可被接受采用。内镜下或细针穿刺活检可适用于深部胸腔、腹腔或盆腔的软组织肉瘤。

病理评估原则

具有肉瘤方面专业技能的病理医师应核查活检的病理学评估和切除的标本，尤其是在初次组织病理学分类时。这类标本的切缘应被彻底地评估。基于组织切片镜下检查的形态学评估依然是肉瘤诊断的金标准。

软组织肿块的鉴别诊断包括恶性病灶（诸如原发或转移癌、黑素瘤或淋巴瘤）、硬纤维瘤和其它良性病变（诸如脂肪瘤、淋巴血管瘤、平滑肌瘤和神经瘤）。,不过，因为识别肉瘤的组织病理类型通常是困难的，

平滑肌肉瘤是最常见的软组织肉瘤亚型(78%的曾经被诊断为视网膜母细胞瘤，经过30年或更久之后确诊为平滑肌肉瘤)，无论视网膜母细胞瘤是否接受放疗，患者发生软组织肉瘤的风险均增高,这表明在遗传性视网膜母细胞瘤患者中，软组织肉瘤的遗传易感性与放疗无关。¹¹

神经纤维瘤病是由神经纤维瘤蛋白1基因(NF1)或神经纤维瘤蛋白2基因(NF2)突变所致。³⁰大约5%的神经纤维瘤病患者会发展为软组织肉瘤.最常见的类型是恶性周围神经鞘膜瘤(MPNSTs),这是一种源自良性神经纤维瘤的肉瘤。³¹关于恶性周围神经鞘膜瘤的治疗信息，请参见www.NCCN.org的《NCCN中枢神经系统肿瘤指南》。

NCCN对种系突变患者的遗传学检测和咨询推荐

- 有Li-Fraumeni综合征个人和/或家族史的患者(及其家人)应考虑按照《NCCN遗传/家族性高危评估指南:乳腺和卵巢》所列内容进行进一步的遗传学评估。
- 对于无KIT或PDGFRA突变的胃肠道间质瘤患者，应考虑进行SDH基因突变分析以鉴定SDH基因亚单位的种系突变。通过免疫组化检测SDHB蛋白表达缺失有助于筛选适合基因突变检测的患者，但不能诊断种系突变。
- 对于诊断为硬纤维瘤(侵袭性纤维瘤)的患者，推荐行FAP或Gardner综合征家族史评估



NCCN Guidelines Version 2.2021

软组织肉瘤

故一些辅助性技术已被用于协助形态学诊断。这类技术包括常规细胞遗传学检查、免疫组化法（IHC）、电子显微镜和分子遗传学检测。病理医师应掌握最佳的细胞遗传学和分子诊断技术。被用来协助形态学诊断的适宜的辅助性检查的结果应被包括在病理报告中。

病理报告应包括具体细节信息，涉及到初始诊断（根据WHO软组织肿瘤分类进行标准化命名）；肉瘤的器官和部位；肿瘤的深度、大小和组织学分级；坏死的有无；切缘和淋巴结状态；肿瘤、淋巴结和转移（TNM）分期；及其它诸如有丝分裂率、有无脉管浸润和炎性浸润的类型和程度的特征信息。

软组织肉瘤的分子诊断

因为许多软组织肉瘤亚型都有相关的特征性遗传变异，包括碱基对替换、缺失、扩增和易位，故分子遗传学检测已成为一种十分有效的辅助性技术。

软组织肉瘤可被分为两大遗传性类型：1）含有特异性基因改变（例如，染色体易位或点突变）的肉瘤，通常核型单一；2）非特异性基因改变的肉瘤，具有复杂不平衡的核型。³³

存在染色体易位重排的软组织肉瘤可根据基因转录本融合的情况被分为多个亚型（例如，透明细胞肉瘤中的*EWSR1-ATF1*、黏液或圆形细胞脂肪肉瘤中的*TLS-CHOP* [也称作*FUS-DDIT3*]、滑膜肉瘤中的*SS18-SSX* [*SS18-SSX1*或*SS18-SSX2*]，以及腺泡型横纹肌肉瘤中的*PAX-FOXO1* [*PAX3-FOXO1*或*PAX7-FOXO1*]）染色体易位形成的融合基因可提供有用的诊断和预后信息。关于其它亚型相关的多发性基因变异列表，请参见指南中的“*肉瘤诊断中辅助性技术的应用原则*”。

传统的细胞遗传学分析、荧光原位杂交（FISH）和聚合酶链反应（PCR）是最常用的软组织肉瘤分子诊断技术。³⁴在一项前瞻性研究中，Hill等人结论认为，对于具有多种融合基因伴侣类型的腺泡型横纹肌肉瘤、滑膜肉瘤和黏液样脂肪肉瘤的诊断，以PCR为基础的分子诊断方法比传统的细胞遗传学方法更加敏感，是一种有效的补充诊断手段。^{35,6}分子遗传学检测方法在一项纳入了395名拥有各种肉瘤亚型的组织学诊断的患者的前瞻性、多中心研究（GENSARC）中接受了检验。³⁶使用FISH、比较基因组杂交和PCR技术对来自这些患者的样本进行分子类型测定，结果有53例诊断发生修改。据报道，这些病例中，45人的预后和初始治疗因修改后的分子诊断而发生改变。

融合基因转录本的分子异质性分析方法已经被建议用来预测特定肉瘤亚型的预后情况。在表现为转移性病变的腺泡型横纹肌肉瘤患者中，拥有*PAX7-FOXO1*者比拥有*PAX3-FOXO1*者具有更好的预后情况。³⁷在滑膜肉瘤患者中，*SS18-SSX1*或*SS18-SSX2*对预后的影响尚不明确，两项大规模研究显示的结果有冲突。^{38,39}在黏液样脂肪肉瘤中，融合基因转录本的类型对临床结局没有影响。⁴⁰



虽然分子遗传学检测似乎前途光明，但其需要高度复杂的技术条件且方法并非绝对敏感或无法提供特异性诊断。分子检测应由在软组织肉瘤分子诊断技术方面富有经验的病理医师操作。此外，分子检测相关的技术性限制表明分子学评估仅在作为一种辅助性技术使用时才予以考虑。因此，分子检测结果仅用于在某种肉瘤的临床和病理特征方面给予解释。³⁴

分期

基于TNM和肿瘤分级的修订后的AJCC癌症分期手册（2017年第八版）于2018年1月生效。AJCC遵循法国癌症中心肉瘤组(FNCLCC)的分级系统，这是一种基于肿瘤细胞分化、有丝分裂活动和坏死程度的三层系统。⁴¹专家组建议使用FNCLCC系统或AJCC/美国国家癌症研究(NCI)系统或适当的诊断特定分级系统确定组织学分级。

手术

手术切除(获得适当的阴性切缘)是大多数软组织肉瘤患者的标准初始治疗手段，但也有必要通过较窄的切缘保留未受累的神血管结构。由于手术治疗失败风险可能很高，在许多医疗中心，通常在手术前使用放疗和/或化疗(对于那些对化疗敏感的病理类型)，以实现大的高级别肿瘤达到降期，使得手术切除有效。如果软组织切缘过窄(<1cm)或显微镜下骨、大血管或神经切缘阳性者，切除术后应考虑行放疗。对于切缘状态不确定的部分病例，推荐请肿瘤放疗医生会诊。

活检部位应连同明确的手术标本一起整体切除。切除应沿着肉眼未下未被肿瘤侵犯的正常组织平面进行。如果肿瘤靠近或压迫大血管、神经，而血管外膜、神经束膜切除后，其下的神经血管结构未受累，则无需切除这些结构。无需常规行根治性切除或解剖间室整体切除。如果预期切缘镜下阳性或大体标本阳性，则应保留手术夹以标示复发的高危区域，尤其对于腹膜后或腹腔内肉瘤，以帮助指导后期的放疗。如果要使用闭式引流，引流管应从靠近手术切缘的皮肤处穿出(以便需要再次切除或放疗)。

外科医生和病理学家都应该在评估标本时记录手术切缘。肿瘤完全切除与否是局部复发(LR)的主要预后因素。如果术后病理提示切缘阳性，在对身体功能不产生重大影响的前提下，强烈推荐再次切除以获得阴性切缘。^{42,43}在一项对666名接受持续治疗的局限性软组织肉瘤患者的分析中，46%的患者被发现肿瘤残留，包括28%的肉眼残留。共有295名患者接受了瘤床的再次切除。5年、10年和15年的局部控制率分别为85%、85%和82%，对于未接受再切除术的患者，对应的局部控制率分别为78%、73%和73%($P=.03$)。近期的肿瘤边缘分类系统着眼于局部复发风险评估的研究，有助于指导手术计划和再次切除的决策。^{44,45}

最近，一项对NCDB中2993例接受软组织肉瘤切除患者的分析，探讨淋巴结评估的意义(5.9%淋巴转移率)。⁴⁶研究表明，遗漏淋巴结评估增加死亡风险，在上皮样和透明细胞肉瘤等亚型患者中，淋巴结病理为阳性者中位OS较低。



放射治疗

放射治疗可作为主要、术前、术后的治疗方式。放射治疗总的剂量通常由组织耐受性决定。新的放射治疗技术，如近距离放疗、术中放疗（IORT）以及调强放疗都能提高软组织肉瘤患者的治疗疗效。近距离放疗通过术中放置导管将放射性物质直接作用于瘤床上。

包括低剂量率近距离放疗，分次高剂量率近距离放疗或术中高剂量率近距离放疗⁴⁷。低剂量率和高剂量率近距离放疗的局部控制率相似。⁴⁸有人认为HDR近距离放疗的严重毒副反应发生率稍低；但是，没有相关随机临床试验证实。⁴⁸调强放疗的最主要优点就是能够更精确地勾画靶区轮廓从而减少周围正常组织的高剂量放射体积⁴⁹

另外，影像引导技术能够允许减少靶体积，进一步减少毒副反应。^{50,51}是在手术过程中予以放射线，可以使用不同的技术，例如：电子束放射技术或近距离放疗。⁵²

最近一项系统综述和荟萃分析发现体外放射治疗(EBRT)(对比无EBRT)对局部复发(LR)和总生存期(OS)的影响，还比较了软组织肉瘤术前放疗和术后放疗的影响。⁵³16项研究(n=3958)的数据分析认为：EBRT减少腹膜后软组织肉瘤的LR，提高了OS；减少了四肢、头颈部和躯干软组织肉瘤的LR(OR,0.49;95%CI,0.31–0.77;P=.002)。基于11项研究的子集分析，腹膜后软组织肉瘤的术前放疗的LR率低于术后放疗(OR,0.03;P=.02)，其他部位软组织肉瘤术前放疗效果类似(OR,0.67;P=.01)。

一项随机研究的结果显示，与术后放疗相比，术前放疗降低晚期毒性反应（纤维化、水肿和关节僵硬）无显著性优势并且这些毒性和照射野的体积大小存在显著相关。因为术后放疗照射野明显大于术前放疗照射野，专家组倾向于术前放疗，特别是治疗体积较大时^{54,55}

术前放疗可减少手术操作过程中的种植。虽然术前放疗可消退或者不消退肿瘤，但是假性包膜增厚，变为无活细胞，从而使切除更容易，降低了复发风险。^{56–58}大部分机构将整个手术区域包含在放疗野。但是，术前放疗主要的缺点是影响伤口的愈合。^{59,60}术前放疗与术后放疗相比，肉瘤患者的伤口并发症更多。⁵³术前放疗后，间隔3-6周后行手术，有利于急性放疗反应消退并降低伤口并发症的风险。⁶¹在进行术前放疗计划时，为减少伤口并发症，整型外科医生必须参加。

术后放疗与较高的长期治疗相关副作用发生率相关。一项回顾性分析中，尽管无证据表明术前放疗与术后放疗在疾病结局存在差异，但是术后放疗的晚期放疗副反应有所增加，主要是由于给与较高的剂量⁶²。手术切缘阳性与LR率高有关。⁶³已证实术后放疗可改善手术切缘阳性的患者的局部控制。⁶⁴切缘阳性的患者，放疗剂量>64Gy，显微镜下阳性边缘，位置表浅，四肢部位均与局部控制改善相关。手术切缘阳性的患者伤口愈合后，可采用术后放疗加量16Gy。



但是，回顾性分析结果发现术后放疗增量对部分切缘阳性的患者并未提供优势（如：低分级、高分化脂肪肉瘤和解剖学固定的关键结构上局灶性“计划”阳性切缘的患者）。⁶⁵同样，另一个肢端软组织肉瘤的回顾性匹配队列研究发现，术后加量放疗对LR，远处转移和死亡率并不带来获益。⁶⁶

术后加量放疗的优势尚未进行随机临床试验。由于晚期纤维化的发生和恶性细胞增殖，切除术后和术后放疗间隔的时间不超过8周。术后放疗计划制定时，应该充分评估复发的风险与术后放疗的毒副反应。

化疗/化放疗

可切除病变

术前治疗

术前治疗⁶⁷⁻⁷¹或化放疗⁷²⁻⁸¹以在单中心和多中心针对高级别肿瘤患者治疗研究中评估。

一些研究已经评估了术前化疗后手术的治疗效果，据报道结果不一致。一项对134例可评估的高危肿瘤患者(肿瘤≥8cm,II/III级肿瘤<8cm,II/III级局部复发肿瘤，或手术不充分的肿瘤)接受单纯手术或接受术前化疗后手术的效果进行随机化研究，结果显示对接受化疗的患者没有显示出明显优势。⁶⁸经历了7.3年的中位随访后，无化疗组的5年无病生存率（DFS）约为52%，化疗组为56%（ $P=0.358$ ）。两组相对应的5年总生存率（OS）为64%和65%（ $p=0.2204$ ）。一项在单中心对674名III期肢体软组织肉瘤患者接受治疗的情况进行的队列分析发现无论是术前还是术后阿霉素为基础的化疗带来的临床获益均未维持超过1年。⁶⁹在另一项回顾性研究中，术前化疗的获益仅见于大小超过10cm的高级别肢体肿瘤患者，而未见于肿瘤大小介于5至10cm之间的患者。⁷⁰

在一项纳入了48名高级别肢体软组织肉瘤（8cm或更大）患者的单中心研究中，患者先接受术前MAID（美司钠、阿霉素、异环磷酰胺和达卡巴嗪）化疗后手术，并接受相同方案的术后化疗，其结局优于历史控制情况。⁷⁴MAID组和对照组的5年局部控制率、无远处转移率、DFS和OS分别为92%和86%（ $P=0.1155$ ）、75%和44%（ $P=0.0016$ ）、70%和42%（ $P=0.0002$ ）、87%和58%（ $P=0.0003$ ）。⁷⁴随后RTOG9514研究对同一方案进行了评估，该研究纳入了66名存在较大的（≥8cm）、高级别（II级或III级；2级或3级[3重分级系统]）、原发的或局部复发的肢体或躯干软组织肉瘤的患者。^{76,77}在中位随访时间7.7年后，5年局部治疗失败（包括截肢术）率和远处转移率分别为22%和28%。估计的5年DFS、远期DFS和OS分别为56%、64%和71%。⁷⁷这些研究的长期随访数据证实，通过使用以阿霉素为基础的方案，术前化疗后行手术切除及术后化疗的方法改善了高级别肢体和体壁软组织肉瘤患者的局部控制情况和OS及DFS；但是，术前化放疗会产生明显的短期毒性。^{77,78}

术后治疗来自META分析⁸²⁻⁸⁶和随机临床试验⁸⁷⁻⁹²

的有效资料表明，术后化疗改善了肢体软组织肉瘤患者的无复发生存率（RFS）。但是，关于OS的改善是有争议的。



肉瘤荟萃分析协作组（SMAC）对14项随机化研究（1568名患者）做了一个荟萃分析，这些研究比较了术后化疗和随访的结局，其中一些病例中，某些肉瘤类型在术后接受了放疗⁸³该荟萃分析的结果表明，在局部可切除肢软组织肉瘤成人患者的治疗中，以阿霉素为基础的化疗延迟了局部和远处复发并延长了总RFS，并降低了复发率。虽然存在着更乐于使用术后化疗的趋势，但OS并未获得显著优势。

一项更新的荟萃分析也证实，对于局限性软组织肉瘤患者（n=1953），在局部、远处和总复发以及OS（该项情况与SMAC荟萃分析中报道相冲突）方面，术后化疗存在边际效应。

.⁸⁵经过了9年的中位随访时间，近期一项大规模、以队列为基础的分析表明术后化疗可能显著改善了FNCLCC3级软组织肉瘤患

者的5年无转移生存率（58%对比49%， $P=0.01$ ）和5年OS（58%对比45%， $P=0.0002$ ），然而这与其对FNCLCC2级软组织肉瘤患者的改善情况（5年无转移生存率：76%对比73%， $P=0.27$ ；5年OS：75%对比65%， $P=0.15$ ）并无明显差异。⁸⁶

一项意大利随机化合作研究（n=104）中，将高级别或复发的肢体肉瘤患者随机分配接受含表阿霉素和异环磷酰胺的术后化疗，或是单纯观察。在中位随访时间59个月后，治疗组的中位DFS（48个月对比16个月）和中位OS（75个月对比46个月）明显更优；接受化疗的患者2年时有13%的人存在绝对的化疗OS获益，4年时相关比例增加至19%。⁸⁸

在90个月的中位随访时间后，对于治疗组和对照组，5年OS分别约为66%和46%（ $P=0.04$ ）；但是，在意向治疗分析中，该差异并无统计学意义。⁹³

在另一项III期随机化研究（EORTC-62931）中，351名肉眼下切除了II-III期肿瘤且没有转移的患者被随机分配接受观察或是异环磷酰胺和阿霉素及来格司亭的术后化疗。⁹⁰对该研究的一项计划中的中期分析表明术后化疗对于高级别软组织肉瘤已切除的患者无生存优势。对于分配接受术后化疗和观察的患者，两组的5年RFS分别约为52%，对应的OS分别为64%和69%。这些结果与Bramwell等人实施的一项较早前的EORTC研究报道的结果一致。⁸⁷在那项研究中，CYVADIC（环磷酰胺、长春新碱、阿霉素和达卡巴嗪）术后化疗相关的RFS更高（56%对比对照组的43%； $P=0.007$ ），局部复发率显著更低（17%对比对照组的31%； $P=0.004$ ）。但是，在远处转移率（CYVADIC组和对照组分别为32%和36%； $P=0.42$ ）和OS（CYVADIC组和对照组分别为63%和56%； $P=0.64$ ）方面，两组并无差异。

近期，针对这两项EORTC研究（纳入n=819）的一个汇集分析研究了对于任何特定亚型的软组织肉瘤已切除的患者，辅助以阿霉素为基础的化疗是否能提供生存获益。⁹²

术后给予阿霉素为基础的化疗能改善男性患者和年龄>40岁的患者的RFS，但女性患者和年龄<40岁的患者，接受了辅助化疗后，OS轻微变差。但是，在R1切除的患者中，与未接受辅助化疗的人相比，接受辅助化疗的人的RFS和OS明显改善。



另一项前瞻性随机化研究的长期随访结果也显示，对于2级或3级软组织肉瘤患者，每14天给予IFADIC方案（异环磷酰胺、达卡巴嗪和阿霉素）并生长因子支持的术后化疗未能在RFS（IFADIC组为39%，对照组为44%； $P=0.87$ ）和OS（ $P=0.99$ ）方面带来明显获益。⁹¹

晚期、无法切除或转移性病变

单药（达卡巴嗪、阿霉素、表阿霉素或异环磷酰胺）或蒽环类抗生素为基础的联合方案（阿霉素或表阿霉素联合异环磷酰胺和/或达卡巴嗪）化疗已被广泛用于晚期、无法切除或转移性病变的患者。⁹⁴⁻¹⁰⁶诸如吉西他滨、多西他赛、长春瑞滨、聚乙二醇脂质体阿霉素和替莫唑胺等其它药物也已在临床试验中接受了评估。最近发表的METASARC观察研究，探索了2225例转移性STS患者的“真实世界”结果，发现OS与一线联合化疗、LMS组织学和转移灶局部治疗呈正相关。然而，除了LMS之外，二线治疗之外的全身治疗的好处非常有限。¹⁰⁷

吉西他滨联合多西他赛、长春瑞滨或达卡巴嗪的化疗已经显示对多种组织学亚型的无法切除或转移性软组织肉瘤患者有效。¹⁰⁸⁻¹¹²在一项随机化II期研究中，对于转移性软组织肉瘤患者，与单纯吉西他滨治疗相比，吉西他滨和多西他赛联合化疗的PFS（分别为6.2个月和3.0个月）和OS（分别为17.9个月和11.5个月）更优。¹⁰⁹在另一项II期研究中，吉西他滨和长春瑞滨联合化疗也在晚期软组织肉瘤患者中获得了具有临床意义的疾病控制率。¹¹⁰在25%的患者中可见临床获益（4个月后更久时出现完全缓解[CR]、部分缓解[PR]或疾病稳定）。

最近，在一项随机化研究中，对于既往治疗过的晚期软组织肉瘤患者，吉西他滨和达卡巴嗪联合化疗比单纯达卡巴嗪化疗获得了更好的无进展生存率

（PFS；4.2个月对比2个月； $P=0.005$ ）、OS（16.8个月对比8.2个月； $P=0.014$ ）和客观缓解率（49%对比25%； $P=0.009$ ）。¹¹¹

然而，在随机III期GeDDiS试验中，吉西他滨联合治疗并不优于单药阿霉素。在既往未治疗的晚期或转移性疾病患者中($n=257$)，与阿霉素相比，吉西他滨和多西紫杉醇联合治疗的无进展生存率(23.7周vs.23.3周， $P=0.06$)。¹¹²

替莫唑胺¹¹³⁻¹¹⁵、聚乙二醇脂质体阿霉素、¹¹⁶和长春瑞滨^{117,118}也已经在晚期、转移性、复发或难治性病变患者的治疗中显示有效。

在西班牙肉瘤研究组的一项II期研究中，替莫唑胺治疗晚期预防治疗过的软组织肉瘤患者的总缓解

率为15.5%，中位OS为8个月。¹¹⁵3个月和6个月的PFS分别为39.5%和26%。在一项前瞻性随机化II期研究中，与阿霉素相比，聚乙二醇脂质体阿霉素具有相当的功效，但改善了毒性情况；对于晚期或转移性软组织肉瘤患

者，阿霉素和聚乙二醇脂质体阿霉素治疗的缓解率分别为9%和10%。¹¹⁶在一项对预防治疗过的转移性软组织肉瘤患者的回顾性研究中，长春瑞滨在6%的患者中实现了完全缓解，使26%的患者病变稳定。¹¹⁷

曲贝替定（Trabectedin）是一种已经在II期和III期研究中显示出对晚期软组织肉瘤患者具有客观缓解作用的新型DNA结合药物。¹¹⁹⁻¹²⁷近期来自

一项随机化、多中心试验的III期数据发现在蒽环类抗生素为基础的治疗实施后疾病进展的转移性脂肪肉瘤或平滑肌肉瘤的治疗中，其比达卡巴嗪获得了2.7个月的PFS获益；该研究正在确定OS的情况。¹²⁵



另一项研究支持曲贝替定在染色体易位相关肉瘤治疗中的功效。¹²⁷一项比较曲贝替定和阿霉素为基础的化疗的治疗情况的III期试验发现任何一组均未显示出PFS和OS的优势；但是，该试验效力不足。¹²⁸来自随机化III期T-SAR试验的先期结果表明在对“L型”（脂肪肉瘤和平滑肌肉瘤）和非“L型”已接受预治疗的晚期肉瘤的治疗中，曲贝替定均较最佳支持治疗获得了PFS的受益。¹²⁹然而，在一项对晚期STS患者的随机II期研究中，曲贝替定联合阿霉素未能证明其优于单用阿霉素。¹³⁰曲贝替定作为1类推荐被纳入脂肪肉瘤和平滑肌肉瘤的姑息性治疗，作为2A类推荐被纳入非“L型”肉瘤的姑息性治疗。

艾日布林是一种新型的微管抑制剂，已经以单药形式在软组织肉瘤，包括平滑肌肉瘤、脂肪细胞肉瘤、滑膜肉瘤和其它类型等的治疗中接受了评估。¹³¹近期来自一项III期试验（该试验对艾日布林和达卡巴嗪在452名晚期平滑肌肉瘤或脂肪肉瘤患者的治疗中产生的生存获益情况进行了比较）的数据显示中位OS分别为13.5个月和11.5个月（HR, 0.77; 95%CI, 0.62-0.95; $P=0.017$ ）。

¹³²艾日布林作为1类推荐被纳入“L型”肉瘤的姑息性治疗中。

靶向治疗

就在最近，许多靶向治疗方法已经在某些组织学类型的晚期或转移性软组织肉瘤患者的治疗中显现出前景光明的结果。

Pazopanib（帕唑帕尼）是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂(TKI)，在除LPS外的晚期STS亚型患者中显示了单药应用的疗效。¹³³⁻¹³⁶在一项III期研究（EORTC 62072）中，369名转移性非脂肪源性软组织肉瘤患者，他们至少经历了一次蒽环类抗生素为基础方案化疗后治疗失败，被随机分配接受帕唑帕尼或安慰剂治疗。¹³⁵

帕唑帕尼显著延长了中位PFS（4.6个月对比安慰剂组1.6个月； $P<0.0001$ ），且存在OS改善（分别为12.5个月和11个月； $P=0.25$ ）的趋势，但该趋势无统计学意义。健康相关生活质量测量值并未因PFS获益而改善或降低。¹³⁷来自II期和III期试验中接受帕唑帕尼治疗的成人患者（ $n=344$ ）的汇集数据发现一部分长期治疗缓解者/生存者表现为在基线时呈现良好功能状态，低/中级别原发肿瘤及正常血红蛋白水平。¹³⁸指南将帕唑帕尼纳入作为进展、无法切除或转移性非脂肪源性软组织肉瘤患者姑息治疗的一个选择。

伊马替尼¹³⁹和舒尼替尼^{140,141}除了在GIST的治疗中，也在晚期和/或转移性软组织肉瘤患者的治疗中显现出疗效。索拉非尼在一小群孤立性纤维肿瘤患者中表现活跃。¹⁴²克唑替尼是一种间变性淋巴瘤激酶(ALK)抑制剂，在伴有ALK易位的炎性肌纤维母细胞瘤(IMT)中具有活性。¹⁴³更新的指南还包括色瑞替尼，新一代ALK抑制剂，已成功治疗ALK重排的非小细胞肺癌。

¹⁴⁴

mTOR抑制剂，诸如西罗莫司（Sirolimus）、坦罗莫司（Temozolimus）和依维莫司（Everolimus）也已经在转移性血管周上皮样细胞肿瘤（PEComas）患者和复发性淋巴管肌瘤病或血管平滑肌脂肪瘤患者的治疗中显示出鼓舞人心的结果。

¹⁴⁵⁻¹⁵¹此外，除了在GIST的治疗中，索拉非尼（Sorafenib）在部分晚期和/或转移性软组织肉瘤亚型（例如，平滑肌肉瘤、硬纤维瘤）的治疗中或许有效。^{152,153}

贝伐单抗单独或联合替莫唑胺使用，对转移或局部晚期或复发性上皮样血管外皮细胞瘤和恶性孤立性纤维肿瘤患者的治疗中耐受性和有效性良好。^{154,155}



Palbociclib（哌柏西利）是一种周期蛋白依赖性激酶(CDKs)4和6的抑制剂，在cdk-4扩增、高分化或去分化脂肪肉瘤(WD/DDLS)患者中可诱导客观的肿瘤应答和良好的无进展生存率(PFS)，为56%至66%。^{156,157}

一项针对晚期LPS、LMS、滑膜肉瘤和其他非GISTSTS亚型患者队列的随机、II期REGOSARC试验检查了瑞格拉非尼的疗效，一种批准用于治疗GIST的药物(REGOSARC,n=182)。^{158,159}与安慰剂相比，除LPS队列外，瑞格拉非尼显著延长了所有患者的无进展生存期。在非脂肪细胞性STS患者中，瑞格拉非尼和安慰剂治疗患者的总PFS为4个月vs.1个月(HR0.36,P<.0001)。

肢体、躯干浅表，或头颈部软组织肉瘤

评估和检查

肢体软组织肉瘤的鉴别诊断需排除硬纤维瘤（侵袭性纤维瘤病）和其它恶性和良性病灶。必要的检查有病史询问和体格检查（H&P）、原发肿瘤和远处转移的影像学检查、周密计划的活检（穿刺或切开活检）充分和高质量的影像学检查对患者接受良好的临床诊疗是非常重要的，因为转移性病变的存在可能改变原发病灶的管理和患者疾病处理的整体方法。不同肉瘤亚型向各个部位扩散的趋势不同

因此，应根据肉瘤的亚型进行个体化影像检查。实验室检验作用有限。影像学检查应包括横断面成像以提供关于肿瘤大小的细节和肿瘤与邻近内脏和神经血管的位置关系。

专家组推荐增强MRI，增强CT可不做。诸如血管造影CT成像和平片等其它影像学检查可选择在某些特殊情况使用。考虑到高级别肉瘤血行扩散至肺的风险，胸部成像（平扫CT[首选]或X线检查）是精准分期所必须的。腹部/盆腔CT应考虑用在对血管肉瘤、平滑肌肉瘤、黏液样/圆形细胞脂肪肉瘤或上皮样肉瘤以及无明确病理类型肉瘤做最终切除前的检查。全脊髓MRI应考虑用作黏液样/圆形细胞脂肪肉瘤的检查，因为与其它软组织肉瘤相比相比，其转移至脊髓的风险较高。有腺泡样软组织成分的肉瘤相对易于转移转移至脑，在IV期病变存在肺转移的患者中尤其明显。应考虑对有腺泡样软组织成分的肉瘤和血管肉瘤的患者行中枢神经系统MRI检查（或者，如果有MRI检查禁忌，行CT检查）。

PET扫描有助于对病灶进行分期、预后评价、分级，并确定病灶对化疗的组织病理学应答情况。F18-脱氧葡萄糖最大标准化摄取值（SUVmax）与肿瘤级别级别和预后相关。在一项回顾性研究中，PET测定的肿瘤SUVmaxF18-脱氧葡萄糖最大标准化摄取值是生存和疾病进展的一个独立预测因素。0Schuetze及其同事报道称治疗前的SUVmaxF18-脱氧葡萄糖最大标准化摄取值和术前化疗后SUVmaxF18-脱氧葡萄糖最大标准化摄取值的变化量可独立地鉴别出高复发风险的患者。化疗后缓解的患者的SUVmaxF18-脱氧葡萄糖最大标准化摄取值变化≥40%，则完全切除和术后放疗后复发和死亡的风险明显更低；该类患者的预期5年无复发生存率（RFS）为80%，相较而言，SUVmaxF18-脱氧葡萄糖最大标准化摄取值下降小于40%的患者的预期5年无复发生存率（RFS）为40%。1PET可用于术前化疗应答情况

的早期评价，在评价术前化疗的组织病理学应答情况方面，也比RECIST标准明显更加精确。



在一项涉及**50**名可切除、高级别软组织肉瘤患者的前瞻性研究中，第一轮化疗后**SUV**下降**35%**是一个预测组织病理学应答情况的敏感指标。一项进行中的大型前瞻性研究正正在评价联合**PET/CT**在预测软组织肉瘤患者接受术前化疗后的**DFS**无病生存期方面的价值。

根据初始检查，患者可划分至下列某一类型：

- **I**期
- **II-III**期
- 无法切除的病变不可切除的病变
- **IV**期（同期转移性病变）
- 复发性病变

一般治疗原则

手术

手术切缘阳性是四肢**STS**患者局部复发的一个强预测因素。¹⁷²⁻¹⁷⁷镜下切缘阳性会与肢体肉瘤患者较高的局部复发率和较低的**DFS**无病生存期相关。在一项研究肢体和躯干软组织肉瘤患者局部复发因素的大型队列研究中，切缘阳性患者的**10**年累积复发率明显更高（**23.9**对比切缘阴性者的**9.2**；**P**<**0.001**）最近，在一项对**278**名**2000**年至**2006**年间接受治疗的肢体软组织肉瘤患者的回顾性研究中，切缘阳性患者发生局部复发的风险是切缘阴性者的**3.76**倍之多（切缘阳性者**6**年后局部复发风险为**38%**，而切缘阴性者为**12%**）。

由有经验的肉瘤手术小组进行进行仔细的术前规划可能可在避免更坏的肿瘤学预后更好的情况下能实，实现期待的计划中的阴性阳性切缘以保留关键解剖结构。⁴³

截肢术曾被作为实现肢体肉瘤患者局部控制的标准疗法¹⁷⁸近些年随着重建手术术式的进步、综合治疗模式的发展，以及辅助治疗等技术的进步已经使不得不行截肢术的患者的功能损害降到最低。在**1982**年，一项包含**43**名患者的随机化对照研究显示，保肢手术合并放疗是高级别肢体软组织肉瘤患者的一种有效治疗手段，局部复发率为**15%**，与截肢术相比在**OS**总生存期和**DFS**无病生存期方面并无差异¹⁷⁹在另一项包含**77**名接受保肢手术而未放疗的患者的研究中，局部复发率仅为**7%**，切缘状态是局部复发的一种有意义的预测因素。¹⁸⁰当切缘距离**≤1cm**时，局部复发率为**13%**，切缘距离**≥1cm**时，局部复发率为**0%**。在一项包括**115**名手足部软组织肉瘤患者的回顾性研究中，使用根治性截肢术作为初始治疗并未降低区域转移的可能性，也没有改善疾病生存率。¹⁸¹

这些结果表明保肢手术联合或不联合术后放疗是肢体软组织肉瘤治疗的一个有效选择，截肢手术仅适用于进行广泛的切除或再切除后无法保留肢体功能的情况。指南建议，肢体软组织肉瘤患者的手术目标应该是在尽可能保证手术切除范围的情况下保留肢体功能。大多数肢体软组织肉瘤患者建议行保肢手术，以实现局部肿瘤控制和最低死亡率。



对于不适合行保肢手术的患者，截肢可以改善局部控制，当完全切除肿瘤可能导致肢体功能障碍时可以选择进行截肢手术，并且需要考虑患者的意愿。¹⁸²⁻¹⁸⁵考虑行截肢技术之前，患者应接受在软组织肉瘤治疗方面有经验的手术医师的评估。术后康复评估推荐用于所有肢体肉瘤患者。如有指征，康复治疗应持续到功能恢复至最大化最理想为止。

放射治疗

来自随机研究^{58,164,165}和回顾性分析^{54,166-168}的数据支持对部分患者使用术前或术后体外照射放疗（EBRT）。近距离放疗（单用或联合EBRT体外照射放疗）^{166,169,170}和调强放疗（IMRT）^{171,172}也作为一种手术辅助治疗手段进行了评估。

术前与术后EBRT

体外照射放疗比较各种研究已经评估了术前和术后采用RT治疗肢体、头颈部或躯干软组织肉瘤的获益和风险。

最近，NCDB（美国国家癌症数据库）对27,969例肢体软组织肉瘤患者的数据进行了分析，确定术前和术后放疗都是与OS总生存期增加相关的因素。然而，这些数据表明术前RT放疗有望于实现R0切除。在一项由加拿大肉瘤组进行的III期随机研究中，局限性原发软组织肉瘤患者与软组织肉瘤复发病灶的患者接受术前或术后放疗后，局部控制率和PFS率均相似。^{187,196}然而，术前放疗的患者急性伤口并发症的发生率更高(35%vs.术后放疗为17%)，尤其是下肢肿瘤(43%vs.5%)。术后放疗患者更容易出现晚期治疗相关的副作用，这与放疗剂量较高(术前放疗66Gyvs.50Gy)和放疗范围较大有关^{54,187}

保肢术后行EBRT的效果出现在一项前瞻性随机研究揭示了保肢术后行体外照射放疗的疗效（91名高级别级别病灶患者和51名低级别病灶患者）中。^{186,197}术后放疗显著降低了高级别病变患者的10年局部复发率（对比仅接受手术的患者22%的局部复发率，接受了手术联合放疗的患者的局部复发率为0； $P=0.0028$ ）在低级别病灶患者中，对应的复发率分别为5%和32%¹⁸⁶低级别病灶患者中，接受EBRT体外照射放疗的局部复发率降低的可能性不高，提示保肢手术后局部放疗可能对此类患者并非必要。在经历20年的随访后，接受EBRT体外照射放疗的患者结局更好，但差异不具有统计学意义。单纯手术的患者与手术联合EBRT体外照射放疗的患者的10年OS总生存期分别为82%和77%，20年OS总生存期分别为70%和64%（ $P=0.22$ ）¹⁹⁷

法国肉瘤研究组最近报道了一项有283名来自Conticabase数据库的肢体和躯干浅表可切除的非典型脂肪性肿瘤（ALT）/高级别脂肪肉瘤（WDLs）患者参与的队列研究结果在这些患者中，术后放疗显著改善了5年局部RFS无复发生存率（伴或不伴辅助放疗者分别为98.3%对比vs80.3%； $P<0.001$ ）¹⁹⁸同放疗一样，肿瘤部位和切缘状态都是局部复发时间的预测因素，但OS总生存期未见差异。

一份来自纪念斯隆-凯特琳癌症中心（MSKCC）的报告回顾了200名接受保肢手术治疗的患者的长期预后情况，在中位随访期82个月时，病理学阴性的再切除后未行放疗的5年总复发率为9%¹⁹⁹老年和/或III期病变有更高的局部复发率。



因此，关于术后放疗应用的治疗决策应个体化，不应单纯根据切缘阴性再切除的结果确定。

近距离放疗

在一项前瞻性随机队列研究中，164名肢体或躯干浅表软组织肉瘤被完全切除的患者术中被随机分配接受或不接受近距离放疗¹⁹²中位随访76个月后，术中近距离放疗组和无近距离放疗组的5年局部控制率分别为82%和69%。

与未接受近距离放射治疗的高级别病变患者相比，接受近距离放射治疗的局部控制率更高(分别为89%和66%)但是，近距离放疗对低级别病灶患者的局部控制并无影响。两组的5年无远处复发率分别为83%和76%。在202名肢体原发高级别软组织肉瘤的成人患者参与的回顾性分析中，保肢手术后近距离放疗获得获得了更低的切口并发症发生率，更好的5年局部控制率和远处无复发生存率及总生存率（分别为84%、63%和70%）¹⁹³

调强放疗

在一项涉及41名接受过保肢手术治疗的肢体软组织肉瘤患者的回顾性分析中，在部分具有高危特征的患者中，无论切缘为阴性还是阳性或过窄，术后IMRT调强放疗带来的5年局部控制率均为94%¹⁹⁴与传统放疗相比，诸如水肿和关节僵硬等并发症的风险也减低。在最近的一项II期研究中，O'sullivan及其同事报道，术前调强放疗降低了高级别病变患者的伤口并发症发生率(30.5%vs43%，早期使用传统EBRT体外照射放疗的研究报道)²⁰⁰

在一项对高级别、原发性、非转移性肢体软组织肉瘤患者接受IMRT调强放疗和近距离放疗效果进行研究的非随机化对照试验中，接受IMRT调强放疗者的局部控制情况明显优于近距离放疗（5年局部控制率分别为92%和81%；P=0.04），但IMRT调强放疗的不良事件发生率更高。¹⁹⁵

术中放疗

近期来自一项回顾性研究的报告提示术中放疗（IORT术中放疗）为肢体软组织肉瘤的治疗提供了极好的局部控制效果^{201,202}Call及其同事等人报道了上肢软组织肉瘤患者接受EBRT体外照射放疗、手术和IORT术中放疗后长期结果。10年局部控制率和OS总生存期分别为88%和58%切缘阴性（R0）和切缘阳性（R1和R2）的10年局部控制率分别为89%和86%。在3家西班牙机构中接受手术、IORT术中放疗和EBRT体外照射放疗的浅表躯干或肢体STS患者队列中也进行了关于术中放疗的回顾性研究。^{203,204}对于肢体和躯干软组织肉瘤，5年IORT术中放疗放疗野控制率分别为86%和70%但是，肢体软组织肉瘤队列的5年DFS无病生存期为62%，躯干软组织肉瘤为45%。不完全切除对两组放疗野控制情况产生明显影响，更高的IORT术中放疗剂量与肢体软组织肉瘤放疗野控制情况呈正相关。

虽然IMRT调强放疗和IORT术中放疗的应用获得了极好的临床效果，但它们的功效需要在更大规模、更长随访时间的队列研究中进行验证。此外，影像引导放疗可能会继续改善肢体软组织肉瘤患者的放疗预后情况。最近，在一项II期试验（RTOG0630；n=86）中，放疗区域缩小的术前影像引导放疗的应用明显减少了远期毒性反应，且没有任何放疗野边缘复发的情况。⁵¹不过，还需要更多的研究验证。



专家组推荐

当使用EBRT体外照射放疗结合IMRT调强放疗、断层放疗（tomotherapy）和/或质子治疗等进行治疗时，能够改善治疗效果。放疗不能替代精准的切缘阴性的手术切除，而实现阴性切缘的再切除是首选疗法。

术前放疗的常用剂量为50Gy，每次1.8至2.0Gy。如果患者之前没有接受过放疗，如果不能再次切除，可以尝试用术后放疗来控制镜下残留的病灶。如果实现广泛切除，术后可能不需要放疗。对于术前放疗后进行手术治疗的患者，指南建议对于切缘阳性的患者，除了术后加强放疗外，还应考虑观察。有资料提示对阳性切缘者行推量放疗并未改善局部控制情况^{65,205}考虑到无明确证据表明存在额外的获益，专家组建议应个体化提供推量放疗，并仔细考虑潜在的毒性。

对于镜下残留病灶，推荐的EBRT体外照射放疗推量剂量为16至18Gy，对于肉眼残留病灶，为20至26Gy。手术数天后应通过术中置入的导管给予推量近距离放疗，根据切缘状态，对于LDR（低剂量率）近距离放疗，剂量为16至26Gy；对于HDR（分割高剂量率）近距离放疗，剂量为14至24Gy。另外，在术后可以立即对风险区域行IORT术中放疗（对于镜下残留病灶为10-12.5Gy，对于肉眼残留病灶为15Gy），避开未受累的器官。²⁰¹

对于未接受过术前放疗的患者，术后治疗选择包括EBRT体外照射放疗（无论切缘状态如何，总剂量为50Gy，每次1.8-2.0Gy）、IORT术中放疗（先10-16Gy，后跟后续50Gy的EBRT体外照射放疗），或近距离放疗。指南推荐45GyLDR45Gy低剂量率近距离放疗或等效HDR分割高剂量率放疗治疗阴性边缘切缘患者

对于切缘阳性患者，在EBRT后，推荐行剂量为16-20GyLDR近距离放疗或者的等效剂量HDR分割高剂量率放疗。手术愈合后(3-8周)，在术中放疗或近距离放疗后，应施加给靶区总剂量为50Gy的EBRT体外照射放疗。

对于接受过术后EBRT体外照射放疗的患者，指南推荐根据切缘状态，对原始瘤床追加EBRT体外照射放疗剂量（阴性切缘时为10-16Gy；镜下残留病变时为16-18Gy；肉眼阳性切缘切缘时为20-26Gy）。然而，许多医疗中心不再对接受术前放疗后的宽的阴性切缘患者追加放疗，依据是在50Gy的术前放疗且切缘阴性的情况下，局部控制率达到95%。专家组也强调，放疗不能代替不甚理想的手术切除，且再次手术切除为切缘阳性患者的首选治疗。

分期治疗指南

I期

手术广泛切除（目的是获得阴性切缘）是IA(T1,N0,M0,低级别)和IB(T2-4,N0,M0,低级别)肿瘤的初始治疗方案，如果阴性切缘超过1cm或切除筋膜面完整，则可认为手术是根治性的^{206,207}如果阴性切缘≤1.0cm且没有完整的筋膜面，就需要再次切除。¹⁹⁹包括再次手术和观察在内的治疗方案应由有经验的多学科肉瘤团队来衡量决策的优缺点。

前瞻性研究的数据支持在选择合适的患者行辅助放疗，应基于DFS无病生存期的改善，而非OS总生存期的改善^{173,175,192}



术后放疗推荐用于最终切缘 $\leq 1.0\text{cm}$ 且没有完整的包膜的患者（对于T1a-1b肿瘤为2B类证据，对于T2a-2b肿瘤为1类证据）放疗对于低级别小病灶（5cm或更小）的患者可能是不必要的，因为这类肿瘤很少会局部复发。¹⁸⁶因此，对于最终切缘 $\geq 1.0\text{cm}$ 且具有完整的筋膜面的T1a-1b肿瘤患者而言，观察可作为一种治疗选项。

整块切除并获得阴性切缘对于非典型脂肪性肿瘤（ALT）/高级别脂肪肉瘤（WDLS）患者获得长期局部控制通常是足够的；大多数病例不需要放疗^{208,20}在一份关于91名肢体和躯干非典型脂肪性肿瘤（ALT）/高级别脂肪肉瘤（WDLS）患者的回顾性报告中，阳性切缘与局部RFS无复发生存率降低有关，提示对于部分切缘阳性的患者，应尽可能保留功能再切除或辅助放疗²¹⁰根据肿瘤部位和患者年龄，对于部分有复发性病变或存在局部复发风险的深度深部浸润的原发病灶的患者，放疗也可能成为一种合适的治疗选择²¹¹

II-III期

治疗选择应由在软组织肉瘤患者治疗方面具有丰富经验的多学科团队根据患者年龄、功能状态、并发症、肿瘤部位和组织学亚型等制定。

已有证据表明术前放化疗能改善肢体和躯干高级别软组织肉瘤患者的OS、DFS总生存期、无病生存期和局部控制率，但必须考虑急性并发症的问题^{77,78}一项较早的随机研究表明，术前化疗与高级别肿瘤患者的主要生存获益无关。在最近的一项国际随机对照试验中，对高危STS患者进行了组织特异性新辅助化疗的研究(n=287;ISG-ST1001)。⁷¹

标准新辅助化疗(阿霉素/异环磷酰胺)与组织型特异性治疗LPS(脂肪肉瘤(曲贝替定)、LMS平滑肌肉瘤(吉西他滨/达卡巴嗪)、滑膜肉瘤(高剂量异环磷酰胺)、MPNST恶性周围神经鞘膜瘤(依托泊苷/异环磷酰胺)和UPS未分化多形性肉瘤(吉西他滨/多西他赛)进行了比较。46个月时，标准化疗组DFS无病生存期为62%，而组织特异性方案组DFS无病生存期为38%(HR,2.00;95%置信区间,1.22--3.26;P=.006)。试验登记因无效而关闭。

最近一项III期随机研究(EORTC62961)的结果显示，局部热疗(RHT)增加了局部高危STS患者术前化疗的获益²¹在该研究中，341名患者被随机分配接受含依托泊苷、异环磷酰胺和阿霉素（EIA）的单纯术前化疗，或联合RHT局部热疗的化疗（EIA+RHT局部热疗）在经历中位随访时间34个月，在149名肢体软组织肉瘤患者中，接受EIA+RHT局部热疗治疗患者的2年DFS无病生存期和局部PFS分别为70%和92%。单独使用环磷酰胺治疗的患者生存率分别为57%和80%。然而，这些结果需要在大型队列研究中得到证实，并且在指南中不推荐在术前化疗中使用RHT局部热疗。

尽管存在证据效力不足，但可用的证据表明以蒽环类药物为基础的术后化疗（目前最常用阿霉素+异环磷酰胺或是表阿霉素+异环磷酰胺）可改善部分存在高复发风险的身体状况良好的患者的DFS无病生存期。⁸⁷⁻⁹¹有证据表明术后EBRT体外照射放疗能改善高级别病灶患者的局部控制情况^{53,186,188}

体积较大的局部复发和转移风险较高的II期或III期高级别肢体可切除肿瘤（ $> 8\text{-}10\text{cm}$ ）应考虑接受术前和术后治疗。但是，有证据支持单纯手术对于部分特定高级别病灶患者是合适的选择。



一项前瞻性研究的长期结果表明部分高级别T1病灶的患者可通过单纯手术（R0切除）获得令人满意的局部控制局部控制效果和极好的长期生存。²¹³在单纯手术组中，实现R0切除的患者的5年和10年累积局部复发率分别为7.9%和10.6%，而5年和10年肉瘤特异性死亡率均为3.2%。在一项涉及242名接受了保肢手术的局限性躯干和肢体软组织肉瘤患者的分析中，10年局部控制率为87%，其中对于切缘距离<1cm患者，该率为93%；对于切缘距离≥1cm患者，该率为100%（P=0.04）¹⁸⁰最近，Al-Refaie等也报道称联合放疗未能对早期肢体软组织肉瘤患者的OS总生存期或肉瘤特异性生存带来任何显著的改变。²¹⁴

对于II期肿瘤(T1,N0,M0,G2-3)病灶可切除且术后功能可接受的患者(第1类为术前或术后放疗)，建议行术前术后放疗。^{186,187,196}单纯手术可作为较宽切缘切除的小肿瘤患者的一个选择。

对于IIIA期(T2,N0,M0,G2-3)或IIIB期(T3-4,N0,M0,G2-3)肿瘤病灶可切除且术后功能可接受的患者，联合或不联合术后化疗的手术后放疗是主要治疗方法。一项涉及2606名III期肢体软组织肉瘤患者的SEER队列研究分析了放疗的效果。与更小规模的前瞻性研究和回顾性分析类似，放疗带来了明显的5年生存获益（65%对比vs60%，P=0.002）

但是，放疗的时机（例如术前还是术后）并非影响生存率重要因素²¹⁵由于II期或III期患者术后化疗的潜在益处的数据有限且相互矛盾，因此术后化疗被列为2B类推荐。⁸⁷⁻⁹¹术前放疗(1类)、术前化疗(2B类)或放化疗(2B类)也可作为这组患者的选择。

根治性淋巴结清扫术可能会给孤立性淋巴结转移患者带来长期生存获益。一项研究探究了软组织肉瘤患者淋巴结转移进展的情况，未接受根治性淋巴结清扫术根治性淋巴结清扫术的患者的中位生存期为4.3个月，而接受根治性淋巴结清扫的患者为16.3个月。²¹⁶后一组患者的5年生存率为46%。指南推荐在伴有淋巴结转移的II期肿瘤患者的初次手术中实施区域淋巴结清扫术。

肿瘤可切除但功能不良的II期或III期患者应按照下文关于无法切除不可切除的病变所述内容处置。

无法不可切除的病变无法不可切除的肿瘤患者的主要治疗手段包括放疗、放疗放化疗、化疗或区域肢体灌注治疗。初始治疗后，肿瘤变得可切除且术后功能预后可接受，则可实施手术及术后放疗（既往无放疗），可联合或不联合术后化疗。由于术后化疗潜在获益的数据数量有限且自相矛盾，故术后化疗被列为2B类推荐。对于初始治疗后，肿瘤可切除但功能差，或是肿瘤无法不可切除的患者，随后治疗的取决于是否有症状观察是无症状者的治疗选项。对于有症状者，治疗选项包括化疗、姑息性手术、截肢术或最佳支持治疗。

一项随机化III期试验研究了阿霉素加异环磷酰胺强化化疗与单用阿霉素化疗的比较情况，对于无法不可切除的、晚期或转移性软组织肉瘤患者，未发现联合化疗使OS总生存期获益（14.3个月对比vs12.8个月；P=0.076）。



与单用阿霉素相比，阿霉素/异环磷酰胺的缓解率和PFS均有所改善(26%vs.14%， $P=0.0006$;7.4个月vs.4个月。6个月， $P=0.003$)²¹⁷然而亚群分析($n=310$)表明，在UPS患者中，阿霉素/异环磷酰胺与单药阿霉素相比，OS总生存期有改善。²¹⁸

根治性放疗(70-80Gy)可考虑用于部分经历了初始治疗的无法不可切除的肿瘤患者。在一项单中心研究(112名患者，43%的人患肢体软组织肉瘤)中，肿瘤大小和放疗剂量影响着不可切除的软组织肉瘤患者的局部控制和生存情况。²¹⁹肿瘤<5cm者的局部控制率为51%，肿瘤>10cm者为9%。对于5年局部控制率、DFS无病生存期和OS总生存期等，接受照射剂量≥63Gy的患者(分别为60%，36%和52%)比接受照射剂量<63Gy的患者(分别为22%，10%和14%)有更好的结局。在接受照射剂量>63Gy的患者中，病灶≤5cm者的局部控制率为72%，病灶大小介于5至10cm者为42%，病灶>10cm者为25%。

区域肢体治疗(隔离性肢体灌注[ILP]和隔离性肢体输注[ILI])已经作为一种针对无法不可切除的中高级别肢体软组织肉瘤的保肢疗法接受了评估。ILP需要隔离肢体灌注需要联合肿瘤坏死因子- α (TNF- α)，化疗，该因子尚未在美国批准应用。ILI隔离肢体输注对于无法不可切除的肢体软组织肉瘤患者，隔离肢体输注是ILP隔离肢体灌注的一种微创替代手段，可不使用肿瘤坏死因子- α 。来自临床试验的初步数据提示ILP隔离肢体灌注联合马法兰或阿霉素联合TNF- α 211-214或ILI隔离肢体输注联合阿霉素或马法兰和放线菌素D均可在无法不可切除的肢体软组织肉瘤患者治疗中获益。需要进一步的前瞻性临床试验来更好的明确ILP隔离肢体灌注或ILI隔离肢体输注在无法不可切除的肢体软组织肉瘤患者处理中的作用。专家组建议对于局限性病灶或淋巴结转移可以使用ILP隔离肢体灌注联合手术治疗。

指南已将区域肢体治疗纳入作为无法不可切除肿瘤患者的一种主要治疗选择。

IV期(同期转移性病变)

转移性IV期病变患者(任何T,N1,M0，任何G;或任何T，任何N,M1，任何G)，没有无病间隙期且预后不良^{230,231}转移瘤切除术的潜在生存获益不明确。在一项针对48名多中心同期转移患者的回顾性研究中，与有无法不可切除的病变的患者相比，接受转移灶切除术的患者的OS总生存期无任何改善。²³⁰随后，在一项纳入112名有转移性病变表现的患者的回顾性研究中，转移性病变的切除、肺部转移灶少于4个，以及淋巴结转移对比肺转移的存在情况均显示OS总生存期改善的具有统计学意义的变量；淋巴结转移和肺转移的患者的5年生存率分别为59%和8%²³¹在一项对66名肉瘤患者的回顾性分析中，肺转移切除术的中位OS总生存期为25.5个月；但是，复发性转移的预后较差。

虽然复发在初次转移病灶切除术后常见，一项前瞻性研究($n=539$)的数据表明，部分患者中，多次肺转移切除术有潜在的生存获益。

因为尚无证据提供转移性病变患者的最佳处理方式，指南对这类患者的治疗选择不作具体说明。推荐向在肉瘤治疗方面有丰富经验的肿瘤内科医师咨询。

治疗选项应基于多种因素，包括身体状态、病人选择、因转移而发生的特异性临床问题和治疗可行性。此外，临床试验是转移性病变患者的首选治疗。



局限性转移局限性转移定义为单器官受累，肿瘤体积有限，可通过局部治疗处理。这类患者应接受针对II期或III期肿瘤所述的内容进行初步治疗。

其它选项包括考虑行转移灶切除术，可加联合或不加联合化疗，加联合或不加联合放疗。指南并未给予指导转移灶切除术的特异性规范，因为这一内容尚存争议，其它一些因素，包括肿瘤是否可切除、转移灶的数目和部位，以及身体状态，均影响是否应用转移灶切除术。此外，患者也可以接受立体定向体部放疗（SBRT）

近期的一些综述和病例报道支持使用SBRT进行局部控制，对部分患者有潜在的生存获益。

弥漫性转移

对于表现为弥散性病变的患者，无症状和有症状患者的后续处理存在差别。秉承“观察等待”策略是一种针对无症状患者的合理的治疗方法，尤其是患者转移瘤较小的情况（例如，小于1cm的肺部结节）。有症状的患者可接受姑息性放疗、手术或化疗。姑息性放疗是应急性治疗，使用使用充足的照射剂量来阻断肿瘤生长或使肿瘤消退。该疗法的结局情况取决于肿瘤的生长速度和全身疾病状态。此外，指南也包括了消融术（例如，射频消融[RFA]或冰冻消融）或SBRT，作为有症状患者的治疗选择。

监测

监测对于发现可能治愈的复发灶非常重要但文献中关于有效的监测策略的参考数据非常有限。

因为患者复发的风险绝险不可能为零，故有必要行长期随访，包括MRI或CT扫描等方法²⁴¹尚无研究能证明将更敏感的CT扫描用于常规监测能改善临床预后。根据来自MDAnderson癌症中心的报告，当肺转移的风险很低时，常规行胸部CT检查难以增加临床获益。但是，在部分特定的患者中，由于解剖原因（例如，疤痕、肺气肿）等导致胸部摄片难以判读，需要行胸部CT检查。一项回顾性分析研究了94名中或高级别局限性肢体/躯干软组织肉瘤患者接受根治性切除术和放射治疗后的影像学资料。中位随访期60个月30名患者复发（32%）（5例局部复发，26例远处复发）。影像学监测在5例局部复发患者中发现2例，在26例远处复发（肺）中发现22例。作者的结论是胸部影像学监测对无症状的远处复发（如肺）最有效有用，尽管原发部位成像可能仅对局部复发高危患者有效有用。

超声已被用于检测早期复发灶并检测直径<0.5cm的微结节

一项回顾性分析评估了MRI和超声对21名肢体软组织肉瘤患者术后局部复发的情况检测的作用。超声的敏感性略高于MRI（100%对比vs83%），而特异性略低于MRI（79%对比vs93%）。但是，差异不具有统计学意义，提示MRI和超声在检测术后局部复发方面效果相当。在随后的一份报告中，Arya等称超声在检测软组织肉瘤患者早期局部复发方面具有较高的敏感性和特异性（分别为92%和94%）。



这些结果证实了超声可有效用于检测局部复发情况。但是，如Choi，等报道在术后早期阶段，超声可能比MRI更难以研判。因此，如果超声无法得出结论，应考虑使用MRI。

指南列出了一份基于疾病分期的严谨的随访计划表单以避免过度的检查检查。高级别和体积较大的肿瘤具有更高的扩散风险；因此，针对这类肿瘤患者的监测建议略微频繁一些，尤其是在切除术后前三年内。10年之后，复发的可能性很小，随访应个体化制定。

病史询问和体格检查I期肿瘤的常规随访为在前2-3年内，每3至6个月进行病史询问和体格检查（H&P病史询问和体格检查），后每年进行1次。每6至12个月行CT（首选）或X线的胸部影像学检查。推荐根据原发部位术后基线影像学资料，估计的局部复发风险并定期对原发部位行影像学检查。推荐行MRI平扫或增强检查和/或增强CT检查；超声可考虑用于探查病灶较小且表浅的患者的局部复发情况，应由一位在处理肌肉和骨骼病变方面富有经验的超声医师操作。不过，如果检查部位能较为容易地通过体格检查探及，可无需影像学检查

对于II/III期和同期IV期病变，术后应使用平扫或增强MRI（首选）或增强CT再次行影像学检查以评估原发肿瘤部位并排除转移性病变。基于原发部位术后基线影像学资料，并根据所估计的局部复发风险定期对原发部位行影像学检查；同时用超声检查微小的浅表病变。H&P病史询问和体格检查以及胸部影像学检查和其它已知有转移病变的部位的影像学检查在开始的2-3年内应每3至6个月进行1次，之后每6个月进行1次，持续2年，之后每年进行1次。

复发性病变

复发性病变的处理涉及应基于患者的不同类型和临床情况拟定。在一项回顾性研究中，除了头颈部和躯干深部之外部位的孤立性局部复发、复发和转移性病变的是否可切除、无病间隔时间和转移灶的数目均是长期生存的重要预测因素。

对于有局部复发的患者，制定治疗策略与新原发灶患者相同。在局部复发患者中，一些病例表明姑息手术联合再次放疗与单纯局部再次切除相比，获得了更优的局部控制。但是，有报道称在既往切除并行EBRT体外照射放疗治疗后，单纯保守性手术使少数局部复发病变患者获得了局部控制，这可能反映了手术联合放疗或单纯手术在患者选择方面存在的差异

因此，指南的建议是如果局部复发可切除，再次放疗的决策需要个体化个体化制定。通常，术后近距离放疗后再次放疗，目前近距离放疗可与IMRT调强放疗一起使用以降低再次放疗的并发症风险。

对于转移性复发患者，指南区分了局限于单器官的局限转移、弥散性转移和孤立性区域病变伴淋巴结转移。对于局限于单器官的有限转移或弥散性转移的患者，治疗选项与IV期病变所述相同。对于孤立性区域病变伴淋巴结转移的患者，治疗选项包括：1）区域淋巴结清扫联合或不联合放疗或化疗；2）转移灶切除术联合或不联合术前或术后化疗和/或放疗；3）SBRT；或4）ILP/ILI。隔离肢体灌注/隔离肢体输注。



关于化疗在接受转移灶切除术的患者中应用的参考数据缺乏。最近一项回顾性分析的结果表明，化疗对于接受了肺部转移灶切除术的转移性肢体软组织肉瘤患者的生存影响甚微。

腹膜后/腹膜内软组织肉瘤

基本原则

手术

手术切除局限性肿瘤并获得阴性切缘依然是针对腹膜后/腹膜内软组织肉瘤患者的标准治疗，且具有潜在治愈性

术后切缘状态是影响长期无瘤生存率最为重要的因素。²⁵⁴⁻²⁵⁸。在纳入500名患者的大规模、单中心系列研究中，接受了全切术且肉眼切缘阴性的患者的中位生存期达103个月，相较之下，未完全切除肿瘤的患者只有18个月。²⁵⁷

近期两项回顾性分析报道称，在大型医疗中心采用更加激进的手术方式（诸如全间室切除和更广泛的脏器完整切除）改善了原发性腹膜后肉瘤患者的局部控制情况。^{259,260}虽然结果令人鼓舞，但该技术仍需要前瞻性临床研究证实。

放疗

放疗用于可切除病变患者的术前或术后治疗，或不可切除病变的初始治疗。

专家组不鼓励术后放疗，除非严格筛选的病例或局部复发致残者。专家组强调，如果手术能获得明确的肿瘤学边界，不能以放疗替代再次手术切除。

如果不可再次切除，术后放疗可考虑用于严格选择的患者，这些患者未接受术前放疗，以控制镜下残留病变的目的，但该方法未得到随机试验证实。

最近NCDB的一项病例对照、倾向评分匹配研究腹膜后软组织肉瘤中术前放疗(n=563)和术后放疗(n=2215)，对比不放疗/单纯手术(n=6290)。²⁶¹术前和术后放疗与单纯手术相比，总生存率有显著差异(术前放疗:HR,0.70;95%CI,0.59–0.82; $P<.0001$;术后放疗:HR,0.78;95%CI,0.71–0.85; $P<.0001$);该研究并没有直接比较术前和术后的放疗方案。²⁶¹在向邻近风险器官施加常规剂量的情况下，一些更新的放疗技术，诸如调强放疗（IMRT）和使用质子或光子照射的3D适形放疗，可实现肿瘤靶区的覆盖，并得到可接受的临床效果。^{190,262-}

²⁶⁵当使用外放疗（EBRT）时，使用调强放疗（IMRT）、断层放疗，和/或质子刀等方法的精细的治疗计划能改善治疗效果。但是，辅助放疗技术的安全性和功效尚未在多中心随机对照研究中获得评估。

术前放疗

推荐术前放疗，可降低术中肿瘤种植风险，并使肿瘤更易于切除。^{53,266,267}两项前瞻性研究的长期随访结果表明，中或高级别腹膜后软组织肉瘤患者术前放疗后接受了R0或R1切除，并获得了很好的5年局部无复发生存率

（60%）、无瘤生存率（46%）和总生存率（61%）。²⁶⁸在最近的一项综合了11组腹膜后软组织肉瘤研究数据的系统回顾和meta分析表明，与术后放疗相比，术前放疗的局部复发率更低(OR,0.03; $P=.02$)。⁵³术前放疗的常用剂量为50Gy。



在一项单中心研究中，Tzeng等人发现使用某种递增剂量的术前放疗（对于肿瘤整体和边缘给予**45Gy**，分**25次**实施；并对由术者和放疗医师共同确定的具有最高肿瘤风险的腹膜后肿瘤后切缘给予推量**57.5Gy**的照射）是可耐受的，并能够实现对判断为局部肿瘤复发最大风险的高危临床靶区（高危CTV）使用更高的放疗剂量。²⁶⁹该研究纳入了**16名**经活检证实为腹膜后软组织肉瘤的患者，**14名**患者（**88%**）接受了开放切除术。中位随访**28月**，仅有**2例**局部复发，**2年**局部控制率为**80%**。NCCN指南推荐**50Gy**的术前放疗（每次**1.8-2Gy**），后接受手术，放置手术夹，并考虑对阳性切缘行术中推量放疗。这是一种仅在有经验的医疗中心才考虑的替代性疗法，通过给予整个CTV**45至50Gy**，并实施剂量修饰同步补量放疗总剂量**57.5Gy**，分割为**25次**。^{269,270}由于该疗法在许多NCCN成员机构中使用，指南已经把这种剂量计划表收录并推荐在更高风险的腹膜后切缘中，该切缘应该由术者和放疗医师共同确定，术后不给予推量放疗。一项正在进行的III期、随机、多中心EORTC试验正在评估术前放疗在既往未治疗过、非转移性腹膜后软组织肉瘤治疗中的使用效果（NCT01344018）。

术后放疗

术后放疗的疗效是有争议的。已有回顾性非随机研究表明术后放疗可改善无复发生存率，但未能改善总生存率。^{256,271,272}在近期一项回顾性研究中，与单纯手术相比，积极的手术切除后适形放疗可明显降低局部复发率并改善无瘤生存率。²⁷²

经过**5年**随访，无复发生存率分别为**60%**和**47%**（**P=0.02**）；但是，两组间总生存率无显著差异。

在一项研究中，术前放疗和术后近距离放疗联合使用可显著改善低级别肉瘤患者的无瘤生存率和总生存率。²⁷³

专家组不鼓励对腹膜后/腹膜内肉瘤进行术后外推量放疗。

如果在手术切除前未给予放疗，可考虑在局部复发时进行术前外放疗。如果术后放疗确有必要，推荐在术者和放疗医师协同下，通过使用网膜或其它组织隔离物，将肠管与瘤床分离，以减少放疗相关肠道毒性的风险。

术中放疗

术中放疗的使用为腹膜后软组织肉瘤患者带来了良好的效果。²⁷⁴⁻²⁸¹

腹膜后软组织肉瘤患者预先在单中心接受了包括最大程度的肿瘤切除、高剂量术中放疗和术后外放疗在内的方案的治疗，所有患者的**5年**局部控制率为**62%**；原发肿瘤患者的局部控制率优于肿瘤复发患者（**74%对比54%**；**P=0.40**）。²⁷⁵**5年**总无远处转移生存率为**82%**（低级别肉瘤为**100%VS**高级别肉瘤为**70%**；**P=0.05**）。**5年**无瘤生存率和总生存率分别为**55%**和**45%**。

对于原发和复发性腹膜后软组织肉瘤患者，术中放疗联合或不联合外放疗有效改善了局部控制和生存情况。^{276-278,280}一项研究评估了腹膜后软组织肉瘤患者接受术前放疗、切除术和术中电子束放疗（IOERT）后长期预后情况，接受大体肿瘤全切术加术中电子束放疗（IOERT）的患者比仅接受大体肿瘤全切术的患者获得了更好的总生存率（分别为**74%**和**30%**）和局部控制率（分别为**83%**和**61%**）。²⁷⁶



正在进行的一项研究（NCT01566123）正评估术前放疗并术中放疗在高危腹膜后软组织肉瘤患者治疗中的效果。初步结果获得了很有前景的局部控制率和总生存率。²⁸²

评估与检查

腹膜后/腹膜内软组织肉瘤的初始评估和检查与肢体肉瘤者相似。

检查包括彻底详细的病史询问和体格检查和合适的影像学检查，包括胸部、腹部和盆腔增强CT检查，腹部/盆腔MRI非必要。应行胸部影像学检查，尤其是对于需要行术前或术后化疗的肉瘤患者。尽可能由多学科肉瘤专家组检视患者。对于分期而言，所有腹膜后病灶均被视为深部病灶。腹膜后/腹膜内软组织肿块的鉴别诊断包括病变（诸如其它肉瘤、间质瘤、淋巴瘤或生殖细胞肿瘤）、硬纤维瘤和良性病变。

患者在接受术前化疗或放疗前必须通过活检获得组织学证据。如果怀疑为非软组织肉瘤的恶性病变，应考虑活检。

优先选择影像学检查引导（CT或超声）穿刺活检而不是切开活检。这一策略的目标是避免对诸如腹膜内淋巴瘤或生殖细胞肿瘤等其它肿瘤行不恰当的切除术。如果在以其它一些原因所进行的剖腹手术中意外发现了腹膜后软组织肉瘤的话，应进行活检以诊断并确定分型和分期。之后再进行最佳方式的切除。

根据可切除性/分期治疗指南

可切除病变

手术（要获得肿瘤学适宜的切缘）加或不加术中放疗（IORT）是大多数可切除病变患者的初始治疗。

但是，只有不到70%的原发性肿瘤患者能够实现完全或肉眼肿瘤完全切除，原因是肿瘤与重要结构距离过近。²⁸³⁻²⁸⁵基于无法获得阴性切缘且局部复发率高，因此，优先选择综合治疗（手术联合放疗和/或化疗）。²⁸⁶

如果预计要放疗，首选使用术前调强放疗来使重要组织实现最大程度的保留，因为这一做法减少了术中肿瘤种植的风险并可以使肿瘤更易于切除。

²⁸⁶

对来自国家癌症数据库的8653名腹膜后软组织肉瘤已切除的患者的分析发现，相比单纯手术者，手术联合化疗具有更差的总生存期（40个月VS52个月，P=0.002）。²⁸⁷术前化疗可能比术后化疗更具优势。不过，术前化疗相对术后化疗的意义尚未经受随机临床试验的评价。²⁸⁸

关于放疗和化疗联合应用的数据几乎没有。对于术后或术前化疗或放疗的决策依赖于临床判断。²⁸⁹⁻²⁹¹指南所列的方案是基于针对四肢软组织肉瘤的临床试验产生的数据的推演，这些试验纳入一部分腹膜后软组织肉瘤患者。²⁹²

在III期随机研究（EORTC62961）中，在术前化疗（EIA方案）时加用局部热疗（RHT）会带来显著的生存获益。²¹²随访5年后，149名非肢体软组织肉瘤患者中，与仅接受EIA治疗者相比，接受了EIA联合局部热疗的患者获得了更佳的无瘤生存率（34%VS27%，P=0.040）和局部无进展生存率（5年后，56%VS45%，P=0.044）。²⁹³



如同针对肢体软组织肉瘤的情形一样，这类结果需要在大型队列研究中进行验证，故指南不推荐将RHT联合术前化疗的方法用于治疗腹膜后或腹膜内软组织肉瘤患者。

通过活检确诊的患者可考虑术前放疗或化疗。

对于术前外放疗（**50Gy**）后并行手术治疗的患者，如果术后推量放疗能在邻近正常组织的限制范围内实施的话，指南推荐对切缘阳性者使用。指南建议对残留病变给予**16至18Gy**的推量EBRT，对大体阳性切缘给予**20至26Gy**。或者，术后可立即给予风险区域IORT（针对镜下残留病变为**10-12.5Gy**，针对大体残留病变为**15Gy**），以避免未受累的器官。

术后治疗选择取决于手术情况和术后临床或病理结果。

由于存在并发症的风险，术后放疗不应常规给予切缘阴性切除（**R0**）或镜下切缘阳性（**R1**切除）的患者。可行术后放疗的患者包括病理结果为高级别病变、肿瘤体积巨大、切缘过近或复发风险高的患者。对于**R1**切除的患者，可考虑推量放疗（**10-16Gy**）。对于肉眼切缘阳性（**R2**切除）的患者，可考虑行再次切除。或者，这类患者也可以按照下文针对无法切除的病变的疗法处理。术后放疗的选项包括外放疗（无论切缘状态如何，给予**50Gy**）或术中放疗（**10Gy**，术后行外放疗）。

对于接受了术后EBRT的患者，指南推荐对原始瘤床部位根据切缘状态给予术后推量放疗（如果正常组织可以借助网膜或其它生物性或人造隔离物等组织替代物实现充分的保护，可给予阴性切缘**10Gy**；给予镜下残留病变**16-18Gy**；给予大体残留病变**20-26Gy**）。上文的推荐剂量必需结合邻近正常组织对放疗的耐受情况予以平衡考虑。

不可切除的或IV期病变不可切除的肿瘤定义为肿瘤累及重要结构或切除肿瘤会导致不可接受的并发症的肿瘤。医学上不可切除（例如，身体条件不适合或无法耐受大的腹膜后软组织肉瘤切除术）的患者也被纳入该类型。对于有不可切除的或转移性病变的患者，任何治疗之前推荐活检。

患有不可切除的或IV期病变的患者可接受化疗、化放疗或放疗，以使肿瘤降期。对于接受了根治性大剂量放疗的患者，文献报道的良好经验是应用组织占位器将肠管隔离在高剂量放疗野之外。²⁹⁴

对于接受了根治性大剂量放疗的患者，文献报道的良好经验是应用组织占位器将肠管隔离在高剂量放疗野之外。对于非选择性患者群最有效的化疗方案是AIM（阿霉素/异环磷酰胺/美司钠）。²¹⁷对于不可切除的或IV期病变，推荐通过影像学检查随访以评估疗效。选择包括胸部/腹部/盆腔CT或胸部平扫CT以及腹部/盆腔增强MRI。初始治疗后肿瘤转化为可切除者应按照上文的针对可切除病变的叙述内容处理。如果肿瘤依然不可切除或初始治疗后疾病继续进展，根据患者有无症状制定诊疗方案。无症状患者可予观察，而有症状患者可接受姑息治疗（化疗、放疗或手术）以控制症状，或最佳支持治疗。



对于IV期病变患者，存在可切除转移性病变的话，常应考虑切除。姑息性放疗是一种权宜之计，通过充足的剂量阻止肿瘤生长或使肿瘤消退。该方法的结局取决于肿瘤生长的速度和全身病变的状况。

监测

患者应接受随访，每3至6个月进行1次体格检查和影像学检查（胸部/腹部/盆腔CT或MRI），持续2至3年，后每6个月进行1次，持续2年，而后每年进行1次。胸部影像学检查首选CT而不是常规胸片。

复发性病变

对于患有可切除、不可切除或弥散性复发病变的患者，指南推荐在活检后，按照针对原发病变所列相同的方法处置。对于复发病变，如果之前未使用过放疗，应考虑使用术前放疗和/或化疗。为了控制症状的姑息性治疗（放疗、化疗或手术）和最佳支持治疗均为潜在的治疗选择，肿瘤医师应同有症状的患者讨论方可采用。如有可以加入的试验，首选推荐加入临床试验。

硬纤维瘤（侵袭性纤维瘤病）

硬纤维瘤，也称为侵袭性纤维瘤病，是独特的间质肿瘤，通常被认为是局部恶性但非转移性肿瘤。这类肿瘤是一种边界清晰，局部浸润且分化好的纤维组织侵袭性成纤维性增生。这肿瘤可引起功能性并发症和局部侵袭，但很少转移。硬纤维瘤的位置和临床表现各异，从年轻怀孕女性的腹壁，到腹腔肠系膜内的肿块，以及老年男性和女性肢体的巨大肿物。

由于治疗需要平衡近期手术控制范围，高复发率以及肿瘤的自然病史，对患者来说这是一个困难的决定。

虽然它们没有表现出肉瘤的组织病理学特征，但由于切除后局部复发，所以通常被归类为低级别肉瘤。

据报道，7.5%~16%的FAP合并有硬纤维瘤，FAP患者发生硬纤维瘤的相对风险远高于普通人群。²¹⁻²⁴腹部硬纤维瘤可能是FAP的一个组成部分，也可能由易感患者的手术干预（如结肠切除术）产生。^{21,296,297}在接受预防性结肠切除术治疗的患者中，相较于癌变，硬纤维瘤是导致并发症更重要的原因。²⁹⁸

尽管CTNNB1突变状态与临床结果的相关性仍不确定，但是在散发性硬纤维瘤中，编码β-catenin通路的CTNNB1基因存在突变。²⁹⁹⁻³⁰³Lazar及其同事在85%的硬纤维瘤患者中发现了CTNNB1基因的突变。²⁹⁹分别有59%、33%和8%的病例发现了3种不同的突变，分别是41A、45F和45P。45F突变与复发的高风险相关；45F突变患者的5年RFS率为23%，而41A患者为57%，无突变患者为68%。²⁹⁹在一项对腹部外硬纤维瘤患者的回顾性研究中，Domont及其同事报道了87%的患者的CTNNB1突变，无论基因型如何，β-catenin突变患者的5年RFS率明显低于野生型肿瘤（分别为49%和75%）。³⁰⁰Columbo等也报道，对于原发性，完全切除，散发的病例，45F突变与更高的局部复发率有关，以及45F突变在腹部外的硬纤维瘤更常见。³⁰²



与这些研究相反，Mullen和同事报道，在115例接受肉眼完全手术切除的硬纤维瘤患者中，并未发现CTNNB1突变状态或某种特异性CTNNB1突变与复发风险的相关。³⁰³在中位31个月的随访中，CTNNB1突变患者和野生型肿瘤患者的5年RFS率分别为58%和74%。

总之，需要更多的前瞻性研究来证实CTNNB1的基因分型是否可以提供关于复发风险和辅助治疗选择的重要信息。

评估和诊断

硬肿瘤的检查包括病史和查体(Gardner's综合征/FAP评估)以及根据临床指示使用CT或MRI对原发部位进行影像学检查。所有患者均应由多学科团队进行管理。对可疑肿块应进行活检以确诊，如果计划完全切除，那活检不是必须进行。硬纤维瘤的鉴别诊断取决于位置；其鉴别诊断包括其他肉瘤、恶性肿瘤和良性病变。硬纤维瘤很难与癌区分，因为它们在临床和放射学上与癌症相似。³⁰⁴⁻³⁰⁷

治疗指南

可切除肿瘤

手术是可切除的硬纤维瘤患者的主要治疗方法。³⁰⁸⁻³¹²肿瘤的位置和大小、患者的年龄和切缘状况与切除后复发的相关。腹壁外硬纤维瘤的复发风险高于腹壁硬纤维瘤。在一项对203例接受手术治疗的硬纤维瘤患者的分析中，Gronchi及其同事报告腹壁硬纤维瘤患者的DFS率明显高于肢体硬患者。10年DFS率分别为88%和62%($P<.01$)。³¹³在最近一份涉及211例硬纤维瘤患者的报告中，Peng和同事也报告了类似的发现。³¹⁴腹壁或腹腔内肿瘤患者切除后的中位RFS均未达标，而腹外肿瘤患者的中位RFS为29.4个月($P<.001$)。

阳性切缘对局部控制和复发风险的影响仍存在争议。³¹⁵一些研究报道了切缘状态作为复发的独立预后因素。^{314,316-319}其他研究未能证明切除切缘与复发风险之间有任何明显的关联。^{313,320}最近的数据表明，经过仔细观察的R0或R1切缘患者之间的预后没有差异。³²¹⁻³²³因此，如果达到R0切缘会导致过高的并发症，R1切缘是可以接受的。然而，最近一项对16项研究的荟萃分析，包括来自1295名患者的数据，发现R1切除复发风险高近2倍(风险比，1.78；95%CI，1.40–2.26)。³¹⁹

一些回顾性系列报道，与单独手术相比，术后放疗显著改善了局部控制和PFS，提示局部复发高危患者可考虑术后放疗。^{319,320,324-329}然而，在另一系列胸壁硬纤维瘤患者中，术后放疗并没有降低复发的风险。³¹²

最近的回顾性分析的结果表明，观察可能适合适合可切除肿瘤(小，无症状，肿瘤部位的特点是肿瘤进展不会改变手术的结果或导致功能受限)。

330,331



Fiore和同事报道，在回顾性分析的142例硬纤维瘤患者（74例原发肿瘤和68例复发），原发肿瘤患者的5年PFS率为47%。接受了“主动观察”的治疗（无手术或放疗）和接受药物治疗（化疗或激素治疗； $P=.07$ ）的患者5年PFS为54%。³³¹复发患者的相应生存率分别为54%和61%（ $P=.48$ ）。大肿瘤（大小大于10厘米）和位于躯干的肿瘤与有较高的复发风险。

基于这些结果，该研究小组得出结论，如果肿瘤无症状，并且不位于肿瘤进展可能导致功能受限的区域，则可以通过谨慎的“主动观察”方法进行最恰当的管理。该指南将主动观察作为选定的可切除肿瘤患者的一种治疗选择。稳定的肿瘤可以继续使用病史和查体和合适的影像学检查进行观察。如果有进展，患者可以接受手术和/或放疗和/或系统治疗。

对于导致并发症、疼痛或功能限制的较大的症状性肿瘤患者，治疗选择应基于肿瘤的位置和治疗的潜在并发症。治疗选择包括手术和/或放疗和/或系统治疗。如果可行，可切除肿瘤的患者应进行完整手术切除。如果达到阴性边缘会产生严重并发症，显微镜下的阳性边缘也是可以接受的。如果切除(R0切除)后手术切缘为阴性，或有影像学的CR，后续只需要随访。对于镜下阳性切缘或微小残留(R1切除)，可以考虑观察或再切除。术后放疗可降低切缘阳性患者的复发风险，只有在随后的复发可能导致并发症增加时才应考虑。

肉眼手术边缘阳性(R2切除)的患者按不可切除的疾病进行治疗。对于进展性或复发性硬纤维瘤，治疗选择包括：系统治疗、切除、切除加放疗（如果既往未放疗给予50Gy）或单独放疗（如果以前未放疗，予以50-56Gy）

不可切除肿瘤

对于不可切除的硬纤维瘤，截肢是不应该考虑的治疗选择。功能保留是重要的，对于不可切除的硬纤维瘤患者需要告知截肢的替代方案。对于不可切除的肿瘤患者，考虑可能的治疗并发症，放疗可能是一种合理的治疗选择。^{320,333-336}

在一项对23例肠系膜外硬纤维瘤患者的回顾性分析中，7例患者反复复发，5年局部控制率为69%。在另一项回顾性分析中，包括13例不可切除的肿瘤患者，单独使用放疗作为直接的局部治疗，3年无复发率为92.3%。³²⁰在一项多中心前瞻性II期研究中，44例躯干和四肢手术无法治愈的硬纤维瘤患者接受放疗（56Gy，28个部位），Keus和同事报告了3年局部控制率为81.5%，中位随访时间为4.8年。³³⁶在前3年中，分别有13.6%、36.4%和40.9%的患者出现CR、PR和SD。对放疗的反应缓慢和持续的，甚至在3年后仍会持续消退。³³⁶

根治性放疗（50-56Gy，仅针对头颈部或躯干无放疗史的硬纤维瘤），系统治疗和主动观察是不可切除肿瘤患者的一些选择。只有在其他治疗方式失败时，才应考虑根治性手术。腹膜后/腹腔内硬纤维瘤一般不推荐放疗。



使用非甾体抗炎药（NSAID）、激素或生物制剂或细胞毒性药物的系统治疗在硬肿瘤患者中显示出良好的结果。^{337,338}在一项前瞻性研究中，他莫昔芬联合舒林酸可使术后进展性或复发性肿瘤患者的疾病稳定。³³⁹一项回顾性、非随机研究的结果显示，**a**干扰素联合或不联合维甲酸可能有效延长腹部外硬纤维瘤患者病灶内切除或紧贴肿瘤缘手术后的无病间隔期。³⁴⁰在病例报告中，托雷米芬在术后疾病稳定方面持续有效。³⁴¹⁻³⁴⁴以阿霉素为基础的化疗对复发性或不可切除的肿瘤患者有效。³⁴⁵⁻³⁴⁸甲氨蝶呤和长春瑞滨或长春碱的联合使用也与不可切除或复发性肿瘤患者的长期稳定相关。^{347,349-351}

伊马替尼和索拉非尼也在不可切除、进行性或复发性侵袭性纤维瘤病患者中进行了评估。^{153,352-354}在一项II期多中心研究中，伊马替尼对不可切除肿瘤患者的客观应答率为**6%**，**1年PFS**应答率为**66%**。³⁵³法国肉瘤研究组的II期研究的长期随访结果也显示，伊马替尼治疗在大部分复发性或进展性侵袭性纤维瘤病患者中实现了客观缓解和疾病稳定。³⁵⁴在**34个月**的中位随访中，**2年**的PFS和OS率分别为**55%**和**95%**。

3个月、6个月和12个月时的非进展率分别为**91%、80%和67%**。在一项对**26例**患者（**11例**患者接受了索拉非尼作为一线治疗，其余**15例**患者接受了平均**2种**系统治疗）的研究中，中位随访**6个月**，索拉非尼诱导**25%**的患者实现了PR，**70%**的患者实现了疾病稳定。¹⁵³

该指南包括非甾体抗炎药（舒林酸或塞来昔布）、激素或生物药物（他莫昔芬、托雷米芬或低剂量干扰素）、化疗（甲氨蝶呤和长春碱、阿霉素方案）和TKIs（伊马替尼和索拉非尼）作为晚期或不可切除硬纤维瘤患者系统治疗的选择。接受塞来昔布治疗的患者发生心血管事件的风险可能会增加，患有心血管疾病或心血管疾病危险因素的患者可能风险更大。开塞来昔布处方的医生在权衡个别患者的益处和风险时应该将这些信息纳入考虑。

监测

每位患者应每**3至6个月**进行一次CT或MRI检查，持续**2至3年**，之后每**6至12个月**进行一次。对于疾病进展和复发，应按照可切除或不可切除疾病的初次治疗进行管理。

横纹肌肉瘤

横纹肌肉瘤（RMS）是起源于横纹肌细胞或向横纹肌细胞分化的间叶细胞的一种恶性肿瘤，常见于儿童及青少年，但少见成人，占有软组织肉瘤的**2%至5%**。³⁵⁵横纹肌肉瘤具有三种组织学亚型：胚胎型（包括葡萄型和梭形细胞型）、腺泡型（包括实体瘤型）、和多形型。^{356,357}胚胎型和腺泡型主要发生于儿童和青少年。虽然成人的横纹肌肉瘤主要为多形型，但胚胎型和腺泡型也很常见。^{355,357-362}

多形型横纹肌肉瘤的发生率随着年龄的增长而增加，且成人横纹肌肉瘤的预后总体很差。³⁶³在一项对**39名**在同一机构中接受治疗的成人患者所做的研究中，多形型横纹肌肉瘤的发病率随着年龄的增长而增高（**16-19岁、20-49岁和50岁及以上者**分别增高**0%、27%和60%**），诊断后的中位生存期为**2.25年**。³⁶³



肢体、躯干体壁和泌尿生殖系统器官是成人多形型横纹肌肉瘤最常见的原

³⁶⁴⁻³⁶⁶最近在一项涉及1071名横纹肌肉瘤成人患者(>19岁)的SEER数据库分析中，最常见的原发部位包括肢体(26%)和躯干(23%)，其次是泌尿生殖道(17%)和头颈部(9%)。³⁶¹多形型(19%对比儿童的1%; $P<0.0001$)和少发部位(65%对比儿童的55%; $P<0.0001$)的特征在成人中更常见;成人患者的5年生存率大约为27%，相比较，儿童患者为63%。³⁶¹

鉴于临床上病例罕有的情况，关于横纹肌肉瘤成人诊疗的有效数据极为有限（主要来自单中心回顾性研究）。在所有此类研究中，均使用的是综合治疗（手术、放疗和化疗）。在对180名诊断为横纹肌肉瘤的患者（≥18岁;143名患者为胚胎型、腺泡型或其它未明确的类型;37名患者为多形型)所做的最大规模的回顾性单中心研究中,Ferrari及其同事报道称5年无事件生存(EFS)和生存率分别为28%和40%。³⁵⁵经过儿科方案化疗的胚胎型和腺泡型横纹肌肉瘤患者的总缓解率为85%。手术是多形型横纹肌肉瘤患者的主要治疗手段(74%对比非多形型的34%)，而接受完全切除治疗的患者的EFS率为37%，相比较，肿瘤无法切除的患者为0%。³⁵⁵

来自MDAnderson癌症中心(82名成人患者)和Dana Farber癌症研究院(39名患者)的回顾性研究也报道称化疗的总生存率较高（分别为75%和82%）。^{359,367}化疗对疾病有效的患者的生存显著优于无效的患者。

发部位。

在MDAnderson癌症中心的研究中，化疗对疾病有效的患者的10年无转移生存率为72%，相比较，那些没有反应的患者生存率为19%。³⁵⁹

在DanaFarber癌症研究院的系列研究中,转移性疾病和化疗反应不佳均为预后差的独立性预测因素;化疗实现CR的患者的5年生存率为57%，相比较，化疗反应不佳的患者生存率仅为7%。³⁶⁷在这一研究中，接受了完全切除手术的患者5年生存率也比未接受完全切除的患者更高(63%;而接受保守疗法和不完全切除手术的数据分别为29%和46%)。³⁶⁷Hawkins及其同事也报道称切除后的切缘状态对成人患者的疾病特异性生存率具有预测作用(接受完全切除手术的患者为105个月，切缘阳性者为9个月)。³⁵⁸

成人横纹肌肉瘤患者使用的化疗方案通常来自于国际合作团体实施的关于横纹肌肉瘤的儿科临床试验。³⁶⁸长春新碱、放线菌素D和环磷酰胺(VAC)方案已经成为儿科非转移性横纹肌肉瘤(中危或高危)的标准化疗方案。³⁶⁹在一项来自儿童肿瘤学组织(COG)的随机化研究(D9803)中，在中危横纹肌肉瘤儿童的标准VAC治疗方案中加入拓扑替康并未获得明显的生存获益。在该研究中，中位随访4.3年时，接受VAC方案和VAC与长春新碱、拓扑替康和环磷酰胺交替方案治疗的患者的4年无治疗失败生存率(FFS)分别为73%和68%($P=0.30$)。³⁶⁹在开始化疗前，放疗带给接受了初始肿瘤切除的腺泡型横纹肌肉瘤患者良好的肿瘤控制。³⁷⁰



组间横纹肌肉瘤研究（D9602）的结果表明新近诊断的低危横纹肌肉瘤患者通过接受长春新碱和放线菌素D治疗获得了与接受长春新碱、放线菌素D和环磷酰胺治疗的患者相似的5年FFS率(分别为89%和85%)，提示长春新碱和放线菌素D方案对于新近诊断的低危横纹肌肉瘤患者可能是合理的选择。

³⁷¹发现长春新碱、阿霉素和环磷酰胺与异环磷酰胺和依托泊苷交替方案(VAC-IE)对中危横纹肌肉瘤患者有效。³⁷²最近一项COG在患有转移性横纹肌肉瘤的原发儿童患者中所做的研究对包括中断长春新碱/伊立替康治疗、VAC-IE治疗间隔缩短以及长春新碱/放线菌素D/环磷酰胺在内的强化多药治疗加放疗进行了探讨。对于有0到1个0berlin风险因素的患者，与既往历史控制情况相比，3年EFS率获得了改善，为69%(95%CI, 52%-82%)，而高危病变的3年EFS率为20%(95%CI, 11%-30%)。³⁷³

较新的制剂例如卡铂、³⁷⁴伊立替康、³⁷⁵⁻³⁷⁸拓扑替康、³⁷⁹⁻³⁸¹和长春瑞滨^{382,383}也对转移性、复发或难治性横纹肌肉瘤儿童患者的治疗中显示出活性。此外，新近一项II期研究为放疗联合同步伊立替康/卡铂方案用于中危或高危横纹肌肉瘤患者的有效性和耐受性提供了初步证据。³⁸⁴

针对横纹肌肉瘤成人患者的回顾性研究已经使用了各种多药化疗方案，包括环磷酰胺或异环磷酰胺、阿霉素和（或）放线菌素D加或不加长春新碱或其它诸如顺铂、卡铂和依托泊苷在内的药物。^{355,359,363,367,385}在

MDAnderson癌症中心的研究中，接受包括长春新碱和环磷酰胺加放线菌素D或阿霉素在内的化疗方案治疗的成人患者的10年总生存率、无病生存率和无转移生存率分别为47%、45%和59%。³⁵⁹Esnaola及其同事报告称接受了长春新碱、阿霉素和环磷酰胺或其它以阿霉素为基础化疗方案治疗的横纹肌肉瘤成人患者的总缓解率为82%，CR率为45%。³⁶⁷

Ogilvie及其同事也报道称长春新碱、阿霉素和异环磷酰胺化疗在11名多形型横纹肌肉瘤成人患者的治疗中获得的总缓解率为86%;2年OS率和DFS率分别为55%和64%。³⁸⁵此外，最近的一项综述表明，长春新碱、伊立替康和替莫唑胺联合局部治疗可能为复发性横纹肌提供一定程度的疾病控制。

³⁸⁶

指南强烈推荐所有患者应转至专业治疗横纹肌肉瘤患者的机构。积极鼓励进行包括儿科、内科、外科和肿瘤放疗科在内的多学科团队的评估。

³⁶⁸PET成像可能对初始分期有用，因为在成年患者中可能出现淋巴结转移和不常见的初始转移部位。³⁸⁷

横纹肌肉瘤的全身化疗方案可能不同于其它软组织肉瘤类型。多形型横纹肌肉瘤通常被排除在横纹肌肉瘤随机化临床试验之外。对于此类患者可能需要考虑按照软组织肉瘤指南进行治疗。在缺乏前瞻性临床试验数据的情况下，尚无针对横纹肌肉瘤成人患者处置的最佳化疗方案。推荐用于横纹肌肉瘤成人患者诊疗的其它化疗方案,请参见指南中的“软组织肉瘤的有效全身治疗药物和方案”章节。



参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018;68:7-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29313949>.
2. Brady MS, Gaynor JJ, Brennan MF. Radiation-associated sarcoma of bone and soft tissue. Arch Surg 1992;127:1379-1385. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1365680>.
3. Zahm S, Fraumeni JJ. The epidemiology of soft tissue sarcoma. Semin Oncol 1997;24:504-514. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9344316>.
4. Penel N, Grosjean J, Robin YM, et al. Frequency of certain established risk factors in soft tissue sarcomas in adults: a prospective descriptive study of 658 cases. Sarcoma 2008;2008:459386. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18497869>.
5. Cancer Facts & Figures 2018. Atlanta: American Cancer Society; 2018. Available at:
6. Pisters PWT, Weiss M, Maki R. Soft-Tissue Sarcomas In: Haller DG, Wagman LD, Camphausen C, Hoskins WJ, eds. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach Medical, Surgical, & Radiation Oncology (ed 14): UBM Medica LLC; 2011.
7. Clasby R, Tilling K, Smith MA, Fletcher CD. Variable management of soft tissue sarcoma: regional audit with implications for specialist care. Br J Surg 1997;84:1692-1696. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9448617>.
8. Voss RK, Chiang YJ, Torres KE, et al. Adherence to National Comprehensive Cancer Network Guidelines is Associated with Improved Survival for Patients with Stage 2A and Stages 2B and 3 Extremity and Superficial Trunk Soft Tissue Sarcoma. Ann Surg Oncol 2017;24:3271-3278. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28741122>.
9. Li FP, Fraumeni JF, Jr., Mulvihill JJ, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. Cancer Res 1988;48:5358-5362. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3409256>.
10. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. Am J Gastroenterol 2006;101:385-398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16454848>.
11. Kleinerman RA, Tucker MA, Abramson DH, et al. Risk of soft tissue sarcomas by individual subtype in survivors of hereditary retinoblastoma. J Natl Cancer Inst 2007;99:24-31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17202110>.
12. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. Orphanet J Rare Dis 2009;4:22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822006>.
13. Postow MA, Robson ME. Inherited gastrointestinal stromal tumor syndromes: mutations, clinical features, and therapeutic implications. Clin Sarcoma Res 2012;2:16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23036227>.
14. Malkin D, Li FP, Strong LC, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. Science 1990;250:1233-1238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1978757>.
15. Nichols KE, Malkin D, Garber JE, et al. Germ-line p53 mutations predispose to a wide spectrum of early-onset cancers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001;10:83-87. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11219776>.
16. Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann TL, Hainaut P. Sarcomas in TP53 germline mutation carriers. Cancer 2012;118:1387-1396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21837677>.
17. Kleihues P, Schauble B, zur Hausen A, et al. Tumors associated with p53 germline mutations: a synopsis of 91 families. Am J Pathol



- 1997;150:1-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9006316>.
18. Olivier M, Goldgar DE, Sodha N, et al. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. *Cancer Res* 2003;63:6643-6650. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14583457>.
19. Mitchell G, Ballinger ML, Wong S, et al. High frequency of germline TP53 mutations in a prospective adult-onset sarcoma cohort. *PLoS One* 2013;8:e69026. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23894400>.
20. Bisgaard ML, Bulow S. Familial adenomatous polyposis (FAP): genotype correlation to FAP phenotype with osteomas and sebaceous cysts. *Am J Med Genet A* 2006;140:200-204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16411234>.
21. Gurbuz AK, Giardiello FM, Petersen GM, et al. Desmoid tumours in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1994;35:377-381. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8150351>.
22. Fallen T, Wilson M, Morlan B, Lindor NM. Desmoid tumors -- a characterization of patients seen at Mayo Clinic 1976-1999. *Fam Cancer* 2006;5:191-194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16736290>.
23. Nieuwenhuis MH, Casparie M, Mathus-Vliegen LM, et al. A nationwide study comparing sporadic and familial adenomatous polyposis-related desmoid-type fibromatoses. *Int J Cancer* 2011;129:256-261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20830713>.
24. Nieuwenhuis MH, Lefevre JH, Bulow S, et al. Family history, surgery, and APC mutation are risk factors for desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: an international cohort study. *Dis Colon Rectum* 2011;54:1229-1234. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21904137>.
25. Carney JA, Stratakis CA. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad. *Am J Med Genet* 2002;108:132-139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11857563>.
26. Pasini B, McWhinney SR, Bei T, et al. Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD. *Eur J Hum Genet* 2008;16:79-88. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17667967>.
27. Gill AJ, Chou A, Vilain R, et al. Immunohistochemistry for SDHB divides gastrointestinal stromal tumors (GISTs) into 2 distinct types. *Am J Surg Pathol* 2010;34:636-644. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20305538>.
28. Gaal J, Stratakis CA, Carney JA, et al. SDHB immunohistochemistry: a useful tool in the diagnosis of Carney-Stratakis and Carney triad gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol* 2011;24:147-151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20890271>.
29. Kleinerman RA, Schonfeld SJ, Tucker MA. Sarcomas in hereditary retinoblastoma. *Clin Sarcoma Res* 2012;2:15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23036192>.
30. Korf BR. Neurofibromatosis. *Handb Clin Neurol* 2013;111:333-340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23622184>.
31. Brems H, Beert E, de Ravel T, Legius E. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol* 2009;10:508-515. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19410195>.
32. Domanski HA. Fine-needle aspiration cytology of soft tissue lesions: diagnostic challenges. *Diagn Cytopathol* 2007;35:768-773. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18008345>.



33. Antonescu CR. The role of genetic testing in soft tissue sarcoma. *Histopathology* 2006;48:13-21. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16359533>.
34. Pfeifer JD, Hill DA, O'Sullivan MJ, Dehner LP. Diagnostic gold standard for soft tissue tumours: morphology or molecular genetics? *Histopathology* 2000;37:485-500. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11122430>.
35. Hill DA, O'Sullivan MJ, Zhu X, et al. Practical application of molecular genetic testing as an aid to the surgical pathologic diagnosis of sarcomas: a prospective study. *Am J Surg Pathol* 2002;26:965-977. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12170083>.
36. Italiano A, Di Mauro I, Rapp J, et al. Clinical effect of molecular methods in sarcoma diagnosis (GENSARC): a prospective, multicentre, observational study. *Lancet Oncol* 2016;17:532-538. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26970672>.
37. Sorensen PHB, Lynch JC, Qualman SJ, et al. PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2002;20:2672-2679. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12039929>.
38. Guillou L, Benhattar J, Bonichon F, et al. Histologic grade, but not SYT-SSX fusion type, is an important prognostic factor in patients with synovial sarcoma: a multicenter, retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:4040-4050. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15364967>.
39. Ladanyi M, Antonescu CR, Leung DH, 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;62:135-140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11782370>.
40. Antonescu CR, Tschernyavsky SJ, Decuseara R, et al. Prognostic impact of P53 status, TLS-CHOP fusion transcript structure, and histological grade in myxoid liposarcoma: a molecular and clinicopathologic study of 82 cases. *Clin Cancer Res* 2001;7:3977-3987. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11751490>.
41. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edition. New York: Springer; 2017.
42. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT, et al. Surgical margins and resection in the management of patients with soft tissue sarcoma using conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 2003;97:2544-2553. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12733154>.
43. O'Donnell PW, Griffin AM, Eward WC, et al. The effect of the setting of a positive surgical margin in soft tissue sarcoma. *Cancer* 2014;120:2866-2875. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24894656>.
44. Gundel KR, Kafchinski L, Gupta S, et al. Analysis of Margin Classification Systems for Assessing the Risk of Local Recurrence After Soft Tissue Sarcoma Resection. *J Clin Oncol* 2018;36:704-709. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29346043>.
45. Kainhofer V, Smolle MA, Szkandera J, et al. The width of resection margins influences local recurrence in soft tissue sarcoma patients. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:899-906. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27107792>.
46. Ecker BL, Peters MG, McMillan MT, et al. Implications of Lymph Node Evaluation in the Management of Resectable Soft Tissue Sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2017;24:425-433. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27785659>.
47. Naghavi AO, Fernandez DC, Mesko N, et al. American Brachytherapy Society consensus statement for soft tissue sarcoma brachytherapy. *Brachytherapy* 2017;16:466-489. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28342738>.
48. Pohar S, Haq R, Liu L, et al. Adjuvant high-dose-rate and low-dose-rate brachytherapy with external beam radiation in soft tissue sarcoma: a comparison of outcomes. *Brachytherapy* 2007;6:53-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17284387>.



49. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, et al. Intensity-modulated radiotherapy. *Cancer J* 2002;8:164-176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12004802>.
50. Li XA, Chen X, Zhang Q, et al. Margin reduction from image guided radiation therapy for soft tissue sarcoma: Secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group 0630 results. *Pract Radiat Oncol* 2016;6:e135-140. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26852173>.
51. Wang D, Zhang Q, Eisenberg BL, et al. Significant reduction of late toxicities in patients with extremity sarcoma treated with image-guided radiation therapy to a reduced target volume: Results of Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0630 Trial. *J Clin Oncol* 2015;33:2231-2238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667281>.
52. Tran PT, Hara W, Su Z, et al. Intraoperative radiation therapy for locally advanced and recurrent soft-tissue sarcomas in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1146-1153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18394818>.
53. Albertsmeier M, Rauch A, Roeder F, et al. External Beam Radiation Therapy for Resectable Soft Tissue Sarcoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 2018;25:754-767. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28895107>.
54. Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, et al. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 2005;75:48-53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15948265>.
55. Nielsen OS, Cummings B, O'Sullivan B, et al. Preoperative and postoperative irradiation of soft tissue sarcomas: effect of radiation field size. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1595-1599. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1938569>.
56. Kuklo TR, Temple HT, Owens BD, et al. Preoperative versus postoperative radiation therapy for soft-tissue sarcomas. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2005;34:75-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15789525>.
57. Al-Absi E, Farrokhyar F, Sharma R, et al. A systematic review and meta-analysis of oncologic outcomes of pre- versus postoperative radiation in localized resectable soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1367-1374. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20217260>.
58. Sampath S, Schultheiss TE, Hitchcock YJ, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma: multi-institutional analysis of 821 patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2011;81:498-505. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888702>.
59. Cheng EY, Dusenbery KE, Winters MR, Thompson RC. Soft tissue sarcomas: preoperative versus postoperative radiotherapy. *J Surg Oncol* 1996;61:90-99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8606553>.
60. Davis AM, O'Sullivan B, Bell RS, et al. Function and health status outcomes in a randomized trial comparing preoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2002;20:4472-4477. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12431971>.
61. Griffin AM, Dickie CI, Catton CN, et al. The influence of time interval between preoperative radiation and surgical resection on the development of wound healing complications in extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2824-2830. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26018726>.
62. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT, et al. Preoperative vs. postoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma: a retrospective comparative evaluation of disease outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:482-488. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12738324>.
63. Wilson AN, Davis A, Bell RS, et al. Local control of soft tissue sarcoma of the extremity: the experience of a multidisciplinary sarcoma group with definitive surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer* 1994;30A:746-751. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7917531>.



64. Delaney TF, Kepka L, Goldberg SI, et al. Radiation therapy for control of soft-tissue sarcomas resected with positive margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1460-1469. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17394945>.

65. Al Yami A, Griffin AM, Ferguson PC, et al. Positive surgical margins in soft tissue sarcoma treated with preoperative radiation: is a postoperative boost necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1191-1197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20056340>.

66. Alamanda VK, Song Y, Shinohara E, et al. Postoperative radiation boost does not improve local recurrence rates in extremity soft tissue sarcomas. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2014;58:633-640. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24821569>.

67. Pisters PW, Patel SR, Varma DG, et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIB extremity soft tissue sarcoma: long-term results from a single institution. *J Clin Oncol* 1997;15:3481-3487. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9396401>.

68. Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J, et al. A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2001;37:1096-1103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11378339>.

69. Cormier JN, Huang X, Xing Y, et al. Cohort analysis of patients with localized, high-risk, extremity soft tissue sarcoma treated at two cancer centers: chemotherapy-associated outcomes. *J Clin Oncol* 2004;22:4567-4574. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15542808>.

70. Grobmyer SR, Maki RG, Demetri GD, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. *Ann Oncol* 2004;15:1667-1672. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520069>.

71. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STIS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol*

2017;18:812-822. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28499583>.

72. Edmonson JH, Petersen IA, Shives TC, et al. Chemotherapy, irradiation, and surgery for function-preserving therapy of primary extremity soft tissue sarcomas: initial treatment with ifosfamide, mitomycin, doxorubicin, and cisplatin plus granulocyte macrophage-colony-stimulating factor. *Cancer* 2002;94:786-792. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11857314>.

73. Pisters PWT, Ballo MT, Patel SR. Preoperative chemoradiation treatment strategies for localized sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:535-542. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12095968>.

74. DeLaney TF, Spiro IJ, Suit HD, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1117-1127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829150>.

75. Mack LA, Crowe PJ, Yang JL, et al. Preoperative chemoradiotherapy (modified Eilber protocol) provides maximum local control and minimal morbidity in patients with soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2005;12:646-653. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15965732>.

76. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *J Clin Oncol* 2006;24:619-625. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446334>.

77. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, et al. Long-term results of a phase 2 study of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *Cancer* 2010;116:4613-4621. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20572040>.



78. Mullen JT, Kobayashi W, Wang JJ, et al. Long-term follow-up of patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large, extremity soft tissue sarcomas. *Cancer* 2012;118:3758-3765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22180344>.

79. Look Hong NJ, Hornicek FJ, Harmon DC, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for patients with high-risk extremity and truncal sarcomas: a 10-year single institution retrospective study. *Eur J Cancer* 2013;49:875-883. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23092789>.

80. Tseng WW, Zhou S, To CA, et al. Phase 1 adaptive dose-finding study of neoadjuvant gemcitabine combined with radiation therapy for patients with high-risk extremity and trunk soft tissue sarcoma. *Cancer* 2015;121:3659-3667. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26177983>.

81. Davis EJ, Chugh R, Zhao L, et al. A randomised, open-label, phase II study of neo/adjuvant doxorubicin and ifosfamide versus gemcitabine and docetaxel in patients with localised, high-risk, soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2015;51:1794-1802. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26066736>.

82. Tierney JF, Mosseri V, Stewart LA, et al. Adjuvant chemotherapy for soft-tissue sarcoma: review and meta-analysis of the published results of randomised clinical trials. *Br J Cancer* 1995;72:469-475. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7640234>.

83. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet* 1997;350:1647-1654. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400508>

84. Maki RG. Role of chemotherapy in patients with soft tissue sarcomas. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004;4:229-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15056053>.

85. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for

localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008;113:573-581. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18521899>.

86. Italiano A, Delva F, Mathoulin-Pelissier S, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database. *Ann Oncol* 2010;21:2436-2441. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20439343>.

87. Bramwell V, Rouesse J, Steward W, 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;12:1137-1149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8201375>.

88. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli 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;19:1238-1247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11230464>.

89. Petrioli R, Coratti A, Correale P, et al. Adjuvant epirubicin with or without Ifosfamide for adult soft-tissue sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2002;25:468-473. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393986>.

90. Woll PJ, van Glabbeke M, Hohenberger P, et al. Adjuvant chemotherapy (CT) with doxorubicin and ifosfamide in resected soft tissue sarcoma (STS): Interim analysis of a randomised phase III trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25(18_Suppl):Abstract 10008. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/10008.

91. Fakhrai N, Ebm C, Kostler WJ, et al. Intensified adjuvant IFADIC chemotherapy in combination with radiotherapy versus radiotherapy alone for soft tissue sarcoma: long-term follow-up of a prospective randomized feasibility trial. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122:614-619. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20963638>.



92. Le Cesne A, Ouali M, Leahy MG, et al. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. *Ann Oncol* 2014;25:2425-2432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25294887>.

93. Frustaci S, De Paoli A, Bidoli E, et al. Ifosfamide in the adjuvant therapy of soft tissue sarcomas. *Oncology* 2003;65 Suppl 2:80-84. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14586155>.

94. Mouridsen HT, Bastholt L, Somers R, et al. Adriamycin versus epirubicin in advanced soft tissue sarcomas. A randomized phase II/phase III study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:1477-1483. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3479329>.

95. Elias A, Ryan L, Sulkes A, et al. Response to mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine in 108 patients with metastatic or unresectable sarcoma and no prior chemotherapy. *J Clin Oncol* 1989;7:1208-1216. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2504890>.

96. Antman KH, Elias A. Dana-Farber Cancer Institute studies in advanced sarcoma. *Semin Oncol*. 1990;1:7-15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2106162>.

97. Buesa JM, Mouridsen HT, van Oosterom AT, et al. High-dose DTIC in advanced soft-tissue sarcomas in the adult. A phase II study of the E.O.R.T.C. Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Ann Oncol* 1991;2:307-309. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1868027>.

98. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol* 1993;11:1276-1285. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8315425>.

99. Bramwell VHC, Anderson D, Charette ML. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally

advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12917960>.

100. Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH, et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1993;11:1269-1275. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8315424>.

101. Zalupski M, Metch B, Balcerzak S, et al. Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus versus infusion in patients with soft-tissue sarcomas: a Southwest Oncology Group study. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:926-932. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2067035>.

102. Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1995;13:1537-1545. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7602342>.

103. Reichardt P, Tilgner J, Hohenberger P, Dorken B. Dose-intensive chemotherapy with ifosfamide, epirubicin, and filgrastim for adult patients with metastatic or locally advanced soft tissue sarcoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 1998;16:1438-1443. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552049>.

104. Palumbo R, Neumaier C, Cosso M, et al. Dose-intensive first-line chemotherapy with epirubicin and continuous infusion ifosfamide in adult patients with advanced soft tissue sarcomas: a phase II study. *Eur J Cancer* 1999;35:66-72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10211090>.

105. Lorigan P, Verweij J, Papai Z, et al. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone



Sarcoma Group Study. J Clin Oncol 2007;25:3144-3150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634494>.

106. Young RJ, Natukunda A, Litiere S, et al. First-line anthracycline-based chemotherapy for angiosarcoma and other soft tissue sarcoma subtypes: pooled analysis of eleven European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group trials. Eur J Cancer 2014;50:3178-3186. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25459395>.

107. Savina M, Le Cesne A, Blay JY, et al. Patterns of care and outcomes of patients with METAstatic soft tissue SARComa in a real-life setting: the METASARC observational study. BMC Med 2017;15:78. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28391775>.

108. Bay JO, Ray-Coquard I, Fayette J, et al. Docetaxel and gemcitabine combination in 133 advanced soft-tissue sarcomas: A retrospective analysis. International Journal of Cancer 2006;119:706-711. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16496406>.

109. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. J Clin Oncol 2007;25:2755-2763. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602081>.

110. Dileo P, Morgan JA, Zahrieh D, et al. Gemcitabine and vinorelbine combination chemotherapy for patients with advanced soft tissue sarcomas: results of a phase II trial. Cancer 2007;109:1863-1869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17385194>.

111. Garcia-Del-Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel J, et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. J Clin Oncol 2011;29:2528-2533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606430>.

112. Seddon B, Strauss SJ, Whelan J, et al. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18:1397-1410. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28882536>.

113. Talbot SM, Keohan ML, Hesdorffer M, et al. A phase II trial of temozolomide in patients with unresectable or metastatic soft tissue sarcoma. Cancer 2003;98:1942-1946. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14584078>.

114. Trent JC, Beach J, Burgess MA, et al. A two-arm phase II study of temozolomide in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors and other soft tissue sarcomas. Cancer 2003;98:2693-2699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14669291>.

115. Garcia del Muro X, Lopez-Pousa A, Martin J, et al. A phase II trial of temozolomide as a 6-week, continuous, oral schedule in patients with advanced soft tissue sarcoma: a study by the Spanish Group for Research on Sarcomas. Cancer 2005;104:1706-1712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16134177>.

116. Judson I, Radford JA, Harris M, 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;37:870-877. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313175>.

117. Anderson SE, Keohan ML, D'Adamo DR, Maki RG. A retrospective analysis of vinorelbine chemotherapy for patients with previously treated soft-tissue sarcomas. Sarcoma 2006;2006:15947. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17496991>.

118. Kuttlesch JF, Jr., Krailo MD, Madden T, et al. Phase II evaluation of intravenous vinorelbine (Navelbine) in recurrent or refractory pediatric malignancies: a Children's Oncology Group study. Pediatr Blood Cancer 2009;53:590-593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19533657>.



119. Laverdiere C, Kolb EA, Supko JG, et al. Phase II study of ecteinascidin 743 in heavily pretreated patients with recurrent osteosarcoma. *Cancer* 2003;98:832-840. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12910529>.

120. Yovine A, Riofrio M, Blay JY, et al. Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol* 2004;22:890-899. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990645>.

121. Le Cesne A, Blay JY, Judson I, et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol* 2005;23:576-584. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15659504>.

122. Garcia-Carbonero R, Supko JG, Maki RG, et al. Ecteinascidin-743 (ET-743) for chemotherapy-naïve patients with advanced soft tissue sarcomas: multicenter phase II and pharmacokinetic study. *J Clin Oncol* 2005;23:5484-5492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16110008>.

123. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009;27:4188-4196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652065>.

124. Cesne AL, Judson I, Maki R, et al. Trabectedin is a feasible treatment for soft tissue sarcoma patients regardless of patient age: a retrospective pooled analysis of five phase II trials. *Br J Cancer* 2013;109:1717-1724. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24022187>.

125. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol*

2016;34:786-793. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371143>.

126. Le Cesne A, Blay JY, Domont J, et al. Interruption versus continuation of trabectedin in patients with soft-tissue sarcoma (T-DIS): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:312-319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25680558>.

127. Kawai A, Araki N, Sugiura H, et al. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:406-416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25795406>.

128. Blay JY, Leahy MG, Nguyen BB, et al. Randomised phase III trial of trabectedin versus doxorubicin-based chemotherapy as first-line therapy in translocation-related sarcomas. *Eur J Cancer* 2014;50:1137-1147. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24512981>.

129. Le Cesne A, JY B, Cupissol D, et al. Results of a prospective randomized phase III T-SAR trial comparing trabectedin vs best supportive care (BSC) in patients with pretreated advanced soft tissue sarcoma (ASTS) [abstract] [abstract]. Presented at the ESMO Congress; Copenhagen.

130. Martin-Broto J, Pousa AL, de Las Penas R, et al. Randomized Phase II Study of Trabectedin and Doxorubicin Compared With Doxorubicin Alone as First-Line Treatment in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcomas: A Spanish Group for Research on Sarcoma Study. *J Clin Oncol* 2016;34:2294-2302. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27185843>.

131. Schoffski P, Ray-Coquard IL, Cioffi A, et al. Activity of eribulin mesylate in patients with soft-tissue sarcoma: a phase 2 study in four independent histological subtypes. *Lancet Oncol* 2011;12:1045-1052. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21937277>.

132. Schoffski P, Chawla S, Maki RG, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma:



a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 2016;387:1629-1637. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26874885>.

133. Kollar A, Jones RL, Stacchiotti S, et al. Pazopanib in advanced vascular sarcomas: an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) retrospective analysis. Acta Oncol 2017;56:88-92. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27838944>.

134. Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). J Clin Oncol 2009;27:3126-3132. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451427>.

135. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2012;379:1879-1886. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22595799>.

136. Kawai A, Araki N, Hiraga H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of pazopanib in patients with soft tissue sarcoma: results from the Japanese subgroup. Jpn J Clin Oncol 2016;46:248-253. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26864131>.

137. Coens C, van der Graaf WT, Blay JY, et al. Health-related quality-of-life results from PALETTE: A randomized, double-blind, phase 3 trial of pazopanib versus placebo in patients with soft tissue sarcoma whose disease has progressed during or after prior chemotherapy-a European Organization for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group global network study (EORTC 62072). Cancer 2015;121:2933-2941. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26033286>.

138. Kasper B, Sleijfer S, Litiere S, et al. Long-term responders and survivors on pazopanib for advanced soft tissue sarcomas: subanalysis of two European Organisation for Research and Treatment of Cancer

(EORTC) clinical trials 62043 and 62072. Ann Oncol 2014. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24504442>.

139. Cassier PA, Gelderblom H, Stacchiotti S, et al. Efficacy of imatinib mesylate for the treatment of locally advanced and/or metastatic tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis. Cancer 2012;118:1649-1655. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21823110>.

140. Stacchiotti S, Negri T, Libertini M, et al. Sunitinib malate in solitary fibrous tumor (SFT). Ann Oncol 2012;23:3171-3179. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22711763>.

141. Stacchiotti S, Negri T, Zaffaroni N, et al. Sunitinib in advanced alveolar soft part sarcoma: evidence of a direct antitumor effect. Ann Oncol 2011;22:1682-1690. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21242589>.

142. Valentin T, Fournier C, Penel N, et al. Sorafenib in patients with progressive malignant solitary fibrous tumors: a subgroup analysis from a phase II study of the French Sarcoma Group (GSF/GETO). Invest New Drugs 2013;31:1626-1627. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24005614>.

143. Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL, et al. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. N Engl J Med 2010;363:1727-1733. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20979472>.

144. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2014;370:1189-1197. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24670165>.

145. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. N Engl J Med 2008;358:140-151. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18184959>.



146. Wagner AJ, Malinowska-Kolodziej I, Morgan JA, et al. Clinical activity of mTOR inhibition with sirolimus in malignant perivascular epithelioid cell tumors: targeting the pathogenic activation of mTORC1 in tumors. *J Clin Oncol* 2010;28:835-840. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20048174>.

147. Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR, et al. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangioleiomyomatosis: a phase 2 trial. *Clin Cancer Res* 2011;17:4071-4081. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21525172>.

148. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011;364:1595-1606. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21410393>.

149. Gennatas C, Michalaki V, Kairi PV, et al. Successful treatment with the mTOR inhibitor everolimus in a patient with perivascular epithelioid cell tumor. *World J Surg Oncol* 2012;10:181. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22943457>.

150. Benson C, Vitfell-Rasmussen J, Maruzzo M, et al. A retrospective study of patients with malignant PEComa receiving treatment with sirolimus or temsirolimus: the Royal Marsden Hospital experience. *Anticancer Res* 2014;34:3663-3668. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24982384>.

151. Italiano A, Delcambre C, Hostein I, et al. Treatment with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with malignant PEComa. *Ann Oncol* 2010;21:1135-1137. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20215136>.

152. Santoro A, Comandone A, Basso U, et al. Phase II prospective study with sorafenib in advanced soft tissue sarcomas after anthracycline-based therapy. *Ann Oncol* 2013;24:1093-1098. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23230134>.

153. Gounder MM, Lefkowitz RA, Keohan ML, et al. Activity of Sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis. *Clin Cancer Res* 2011;17:4082-4090. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21447727>.

154. Park MS, Patel SR, Ludwig JA, et al. Activity of temozolomide and bevacizumab in the treatment of locally advanced, recurrent, and metastatic hemangiopericytoma and malignant solitary fibrous tumor. *Cancer* 2011;117:4939-4947. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21480200>.

155. Agulnik M, Yarber JL, Okuno SH, et al. An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangioendotheliomas. *Ann Oncol* 2013;24:257-263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22910841>.

156. Dickson MA, Tap WD, Keohan ML, et al. Phase II trial of the CDK4 inhibitor PD0332991 in patients with advanced CDK4-amplified well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma. *J Clin Oncol* 2013;31:2024-2028. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569312>.

157. Dickson MA, Tap WD, Keohan ML, et al. Phase II trial of the CDK4 inhibitor PD0332991 in patients with advanced CDK4-amplified liposarcoma [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2013;31:10512. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/10512.

158. Berry V, Basson L, Bogart E, et al. REGOSARC: Regorafenib versus placebo in doxorubicin-refractory soft-tissue sarcoma-A quality-adjusted time without symptoms of progression or toxicity analysis. *Cancer* 2017;123:2294-2302. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28295221>.

159. Mir O, Brodowicz T, Italiano A, et al. Safety and efficacy of regorafenib in patients with advanced soft tissue sarcoma (REGOSARC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1732-1742. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27751846>.

160. Schwab JH, Boland P, Guo T, et al. Skeletal metastases in myxoid liposarcoma: an unusual pattern of distant spread. *Ann Surg Oncol*



2007;14:1507-1514. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17252290>.

161. Schwab JH, Boland PJ, Antonescu C, et al. Spinal metastases from myxoid liposarcoma warrant screening with magnetic resonance imaging. *Cancer* 2007;110:1815-1822. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17724681>.

162. Tateishi U, Hasegawa T, Beppu Y, et al. Prognostic significance of MRI findings in patients with myxoid-round cell liposarcoma. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:725-731. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14975976>.

163. Portera CA, Jr., Ho V, Patel SR, et al. Alveolar soft part sarcoma: clinical course and patterns of metastasis in 70 patients treated at a single institution. *Cancer* 2001;91:585-591. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11169942>.

164. Eary JF, O'Sullivan F, Powitan Y, et al. Sarcoma tumor FDG uptake measured by PET and patient outcome: a retrospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1149-1154. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12192559>.

165. Schuetze SM, Rubin BP, Vernon C, et al. Use of positron emission tomography in localized extremity soft tissue sarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2005;103:339-348. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15578712>.

166. Schuetze SM. Utility of positron emission tomography in sarcomas. *Curr Opin Oncol* 2006;18:369-373. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16721133>.

167. Evilevitch V, Weber WA, Tap WD, et al. Reduction of glucose metabolic activity is more accurate than change in size at predicting histopathologic response to neoadjuvant therapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res* 2008;14:715-720. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18245531>.

168. Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS, et al. FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res* 2009;15:2856-2863. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19351756>.

169. Quak E, van de Luitgaarden AC, de Geus-Oei LF, et al. Clinical applications of positron emission tomography in sarcoma management. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11:195-204. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21342039>.

170. Folpe AL, Lyles RH, Sprouse JT, et al. (F-18) fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a predictor of pathologic grade and other prognostic variables in bone and soft tissue sarcoma. *Clin Cancer Res* 2000;6:1279-1287. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10778952>.

171. Schwarzbach MH, Dimitrakopoulou-Strauss A, Willeke F, et al. Clinical value of [18-F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 2000;231:380-386. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10714631>.

172. 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 Clin Oncol* 1996;14:1679-1689. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8622088>.

173. Fleming JB, Berman RS, Cheng SC, et al. Long-term outcome of patients with American Joint Committee on Cancer stage IIB extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1999;17:2772-2780. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561352>.

174. Gerrand CH, Wunder JS, Kandel RA, 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;83:1149-1155. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11764430>.



175. McKee MD, Liu DF, Brooks JJ, et al. The prognostic significance of margin width for extremity and trunk sarcoma. J Surg Oncol 2004;85:68-76. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14755506>.

176. Biau DJ, Ferguson PC, Chung P, et al. Local recurrence of localized soft tissue sarcoma: a new look at old predictors. Cancer 2012;118:5867-5877. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22648518>.

177. Alamanda VK, Crosby SN, Archer KR, et al. Predictors and clinical significance of local recurrence in extremity soft tissue sarcoma. Acta Oncol 2013;52:793-802. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22877243>.

178. Clark MA, Thomas JM. Amputation for soft-tissue sarcoma. Lancet Oncol 2003;4:335-342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12788405>.

179. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. Ann Surg 1982;196:305-315. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7114936>.

180. Baldini EH, Goldberg J, Jenner C, et al. Long-term outcomes after function-sparing surgery without radiotherapy for soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. J Clin Oncol 1999;17:3252-3259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10506627>.

181. Lin PP, Guzel VB, Pisters PW, et al. Surgical management of soft tissue sarcomas of the hand and foot. Cancer 2002;95:852-861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209730>.

182. Williard WC, Hajdu SI, Casper ES, Brennan MF. Comparison of amputation with limb-sparing operations for adult soft tissue sarcoma of the extremity. Ann Surg 1992;215:269-275. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1543400>.

183. Stojadinovic A, Jaques DP, Leung DH, et al. Amputation for recurrent soft tissue sarcoma of the extremity: indications and outcome. Ann Surg

Oncol 2001;8:509-518. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11456050>.

184. Ghert MA, Abudu A, Driver N, et al. The indications for and the prognostic significance of amputation as the primary surgical procedure for localized soft tissue sarcoma of the extremity. Ann Surg Oncol 2005;12:10-17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15827772>.

185. Alamanda VK, Crosby SN, Archer KR, et al. Amputation for extremity soft tissue sarcoma does not increase overall survival: a retrospective cohort study. Eur J Surg Oncol 2012;38:1178-1183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22985713>.

186. Yang JC, Chang AE, Baker AR, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9440743>.

187. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. Lancet 2002;359:2235-2241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12103287>.

188. Alektiar KM, Velasco J, Zelefsky MJ, et al. Adjuvant radiotherapy for margin-positive high-grade soft tissue sarcoma of the extremity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:1051-1058. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11072162>.

189. Jebsen NL, Trovik CS, Bauer HC, et al. Radiotherapy to improve local control regardless of surgical margin and malignancy grade in extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: a Scandinavian sarcoma group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71:1196-1203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207661>.

190. Kim B, Chen YL, Kirsch DG, et al. An effective preoperative three-dimensional radiotherapy target volume for extremity soft tissue sarcoma and the effect of margin width on local control. Int J Radiat Oncol Biol



Phys 2010;77:843-850. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20005638>.

191. Gingrich AA, Bateni SB, Monjazebe AM, et al. Neoadjuvant Radiotherapy is Associated with R0 Resection and Improved Survival for Patients with Extremity Soft Tissue Sarcoma Undergoing Surgery: A National Cancer Database Analysis. Ann Surg Oncol 2017;24:3252-3263. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28741123>.

192. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. J Clin Oncol 1996;14:859-868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8622034>.

193. Alektiar KM, Leung D, Zelefsky MJ, et al. Adjuvant brachytherapy for primary high-grade soft tissue sarcoma of the extremity. Ann Surg Oncol 2002;9:48-56. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11829430>.

194. Alektiar KM, Brennan MF, Healey JH, Singer S. Impact of intensity-modulated radiation therapy on local control in primary soft-tissue sarcoma of the extremity. J Clin Oncol 2008;26:3440-3444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18612160>.

195. Alektiar KM, Brennan MF, Singer S. Local control comparison of adjuvant brachytherapy to intensity-modulated radiotherapy in primary high-grade sarcoma of the extremity. Cancer 2011;117:3229-3234. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21264834>.

196. O'Sullivan B, Davis A, Turcotte R, et al. Five-year results of a randomized phase III trial of pre-operative vs post-operative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma [abstract]. J Clin Oncol 2004;22(14_Suppl):Abstract 9007. Available at: http://meeting.jco.org/cgi/content/abstract/22/14_suppl/9007.

197. Beane JD, Yang JC, White D, et al. Efficacy of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremity: 20-year follow-up of a randomized prospective trial. Ann Surg Oncol

2014;21:2484-2489. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24756814>.

198. Cassier PA, Kantor G, Bonvalot S, et al. Adjuvant radiotherapy for extremity and trunk wall atypical lipomatous tumor/well-differentiated LPS (ALT/WD-LPS): a French Sarcoma Group (GSF-GETO) study. Ann Oncol 2014;25:1854-1860. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24914041>.

199. Cahlon O, Spierer M, Brennan MF, et al. Long-term outcomes in extremity soft tissue sarcoma after a pathologically negative re-resection and without radiotherapy. Cancer 2008;112:2774-2779. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18429001>.

200. O'Sullivan B, Griffin AM, Dickie CI, et al. Phase 2 study of preoperative image-guided intensity-modulated radiation therapy to reduce wound and combined modality morbidities in lower extremity soft tissue sarcoma. Cancer 2013;119:1878-1884. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23423841>.

201. Tran QNH, Kim AC, Gottschalk AR, et al. Clinical outcomes of intraoperative radiation therapy for extremity sarcomas. Sarcoma 2006;2006:91671-91671. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17040093>.

202. Call JA, Stafford SL, Petersen IA, Haddock MG. Use of intraoperative radiotherapy for upper-extremity soft-tissue sarcomas: analysis of disease outcomes and toxicity. Am J Clin Oncol 2014;37:81-85. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23111357>.

203. Calvo FA, Sole CV, Polo A, et al. Limb-sparing management with surgical resection, external-beam and intraoperative electron-beam radiation therapy boost for patients with primary soft tissue sarcoma of the extremity: a multicentric pooled analysis of long-term outcomes. Strahlenther Onkol 2014;190:891-898. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24715241>.

204. Sole CV, Calvo FA, Cambeiro M, et al. Intraoperative radiotherapy-containing multidisciplinary management of trunk-wall soft-tissue



sarcomas. Clin Transl Oncol 2014;16:834-842. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24481721>.

205. Pan E, Goldberg SI, Chen YL, et al. Role of post-operative radiation boost for soft tissue sarcomas with positive margins following pre-operative radiation and surgery. J Surg Oncol 2014;110:817-822. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25111884>.

206. Geer RJ, Woodruff J, Casper ES, Brennan MF. Management of small soft-tissue sarcoma of the extremity in adults. Arch Surg 1992;127:1285-1289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1444788>.

207. Karakousis CP, Emrich LJ, Rao U, Khalil M. Limb salvage in soft tissue sarcomas with selective combination of modalities. Eur J Surg Oncol 1991;17:71-80. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1995362>.

208. Billing V, Mertens F, Domanski HA, Rydholm A. Deep-seated ordinary and atypical lipomas: histopathology, cytogenetics, clinical features, and outcome in 215 tumours of the extremity and trunk wall. J Bone Joint Surg Br 2008;90:929-933. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18591605>.

209. Sommerville SMM, Patton JT, Luscombe JC, et al. Clinical outcomes of deep atypical lipomas (well-differentiated lipoma-like liposarcomas) of the extremities. ANZ J Surg 2005;75:803-806. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16173997>.

210. Kooby DA, Antonescu CR, Brennan MF, Singer S. Atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma of the extremity and trunk wall: importance of histological subtype with treatment recommendations. Ann Surg Oncol 2004;11:78-84. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14699038>.

211. Kang J, Botros M, Goldberg S, et al. The use of radiation therapy in the management of selected patients with atypical lipomas. Sarcoma 2013;2013:485483-485483. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401663>.

212. 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. Lancet Oncol 2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20434400>.

213. Pisters PW, Pollock RE, Lewis VO, et al. Long-term results of prospective trial of surgery alone with selective use of radiation for patients with T1 extremity and trunk soft tissue sarcomas. Ann Surg 2007;246:675-681; discussion 681-682. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17893504>.

214. Al-Refaie WB, Habermann EB, Jensen EH, et al. Surgery alone is adequate treatment for early stage soft tissue sarcoma of the extremity. Br J Surg 2010;97:707-713. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20235085>.

215. Kachare SD, Brinkley J, Vohra NA, et al. Radiotherapy associated with improved survival for high-grade sarcoma of the extremity. J Surg Oncol 2015;112:338-343. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26250782>.

216. Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, Brennan MF. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. Ann Surg 1993;217:72-77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8424704>.

217. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15:415-423. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24618336>.

218. Young RJ, Litiere S, Lia M, et al. Predictive and prognostic factors associated with soft tissue sarcoma response to chemotherapy: a subgroup analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 62012 study. Acta Oncol 2017;56:1013-1020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28431480>.



219. Kepka L, DeLaney TF, Suit HD, Goldberg SI. Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:852-859. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16199316>.

220. Grunhagen DJ, de Wilt JHW, Graveland WJ, et al. Outcome and prognostic factor analysis of 217 consecutive isolated limb perfusions with tumor necrosis factor-alpha and melphalan for limb-threatening soft tissue sarcoma. *Cancer* 2006;106:1776-1784. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16541435>.

221. Wray CJ, Benjamin RS, Hunt KK, et al. Isolated limb perfusion for unresectable extremity sarcoma: Results of 2 single-institution phase 2 trials. *Cancer* 2011;117:3235-3241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21246524>.

222. Deroose JP, Eggermont AMM, van Geel AN, et al. Long-term results of tumor necrosis factor alpha- and melphalan-based isolated limb perfusion in locally advanced extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2011;29:4036-4044. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21931039>.

223. Bhangu A, Broom L, Nepogodiev D, et al. Outcomes of isolated limb perfusion in the treatment of extremity soft tissue sarcoma: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:311-319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23351681>.

224. Hegazy MAF, Kotb SZ, Sakr H, et al. Preoperative isolated limb infusion of doxorubicin and external irradiation for limb-threatening soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 2007;14:568-576. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17094027>.

225. Moncrieff MD, Kroon HM, Kam PC, et al. Isolated limb infusion for advanced soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2749-2756. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18648882>.

226. Brady MS, Brown K, Patel A, et al. Isolated limb infusion with melphalan and dactinomycin for regional melanoma and soft-tissue

sarcoma of the extremity: final report of a phase II clinical trial. *Melanoma Res* 2009;19:106-111. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19282789>.

227. Turaga KK, Beasley GM, Kane JM, et al. Limb preservation with isolated limb infusion for locally advanced nonmelanoma cutaneous and soft-tissue malignant neoplasms. *Arch Surg* 2011;146:870-875. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768436>.

228. Mullinax JE, Kroon HM, Thompson JF, et al. Isolated Limb Infusion as a Limb Salvage Strategy for Locally Advanced Extremity Sarcoma. *J Am Coll Surg* 2017;224:635-642. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28214556>.

229. Neuwirth MG, Song Y, Sinnamon AJ, et al. Isolated Limb Perfusion and Infusion for Extremity Soft Tissue Sarcoma: A Contemporary Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 2017;24:3803-3810. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29022281>.

230. Kane JM, Finley JW, Driscoll D, et al. The treatment and outcome of patients with soft tissue sarcomas and synchronous metastases. *Sarcoma* 2002;6:69-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18521331>.

231. Ferguson PC, Deheshi BM, Chung P, et al. Soft tissue sarcoma presenting with metastatic disease: outcome with primary surgical resection. *Cancer* 2011;117:372-379. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20830769>.

232. Okiror L, Peleki A, Moffat D, et al. Survival following Pulmonary Metastasectomy for Sarcoma. *Thorac Cardiovasc Surg* 2016;64:146-149. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25742552>.

233. Chudgar NP, Brennan MF, Tan KS, et al. Is Repeat Pulmonary Metastasectomy Indicated for Soft Tissue Sarcoma? *Ann Thorac Surg* 2017;104:1837-1845. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29074153>.



234. Baumann BC, Nagda SN, Kolker JD, et al. Efficacy and safety of stereotactic body radiation therapy for the treatment of pulmonary metastases from sarcoma: A potential alternative to resection. J Surg Oncol 2016;114:65-69. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27111504>.

235. Dhakal S, Corbin KS, Milano MT, et al. Stereotactic body radiotherapy for pulmonary metastases from soft-tissue sarcomas: excellent local lesion control and improved patient survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:940-945. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277105>.

236. Navarria P, Ascolese AM, Cozzi L, et al. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases from soft tissue sarcoma. Eur J Cancer 2015;51:668-674. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25686482>.

237. Whooley BP, Mooney MM, Gibbs JF, Kraybill WG. Effective follow-up strategies in soft tissue sarcoma. Semin Surg Oncol 1999;17:83-87. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10402642>.

238. Whooley BP, Gibbs JF, Mooney MM, et al. Primary extremity sarcoma: what is the appropriate follow-up? Ann Surg Oncol 2000;7:9-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10674442>.

239. Kane JM, 3rd. Surveillance strategies for patients following surgical resection of soft tissue sarcomas. Curr Opin Oncol 2004;16:328-332. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15187887>.

240. Patel SA, Royce TJ, Barysaukas CM, et al. Surveillance Imaging Patterns and Outcomes Following Radiation Therapy and Radical Resection for Localized Extremity and Trunk Soft Tissue Sarcoma. Ann Surg Oncol 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28058559>.

241. Lewis JJ, Leung D, Casper ES, et al. Multifactorial analysis of long-term follow-up (more than 5 years) of primary extremity sarcoma. Arch Surg 1999;134:190-194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10025462>.

242. Fleming JB, Cantor SB, Varma DG, et al. Utility of chest computed tomography for staging in patients with T1 extremity soft tissue sarcomas. Cancer 2001;92:863-868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11550159>.

243. Choi H, Varma DG, Fornage BD, et al. Soft-tissue sarcoma: MR imaging vs sonography for detection of local recurrence after surgery. AJR Am J Roentgenol 1991;157:353-358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1853821>.

244. Arya S, Nagarkatti DG, Dudhat SB, et al. Soft tissue sarcomas: ultrasonographic evaluation of local recurrences. Clin Radiol 2000;55:193-197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10708612>.

245. Briccoli A, Galletti S, Salone M, et al. Ultrasonography is superior to computed tomography and magnetic resonance imaging in determining superficial resection margins of malignant chest wall tumors. J Ultrasound Med 2007;26:157-162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17255176>.

246. Cheney MD, Giraud C, Goldberg SI, et al. MRI surveillance following treatment of extremity soft tissue sarcoma. J Surg Oncol 2014;109:593-596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24374823>.

247. Billingsley KG, Burt ME, Jara E, et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. Ann Surg 1999;229:602-610. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235518>.

248. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT, et al. Prognostic factors for disease-specific survival after first relapse of soft-tissue sarcoma: analysis of 402 patients with disease relapse after initial conservative surgery and radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:739-747. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14529779>.

249. Kim S, Ott HC, Wright CD, et al. Pulmonary resection of metastatic sarcoma: prognostic factors associated with improved outcomes. Ann Thorac Surg 2011;92:1780-1786. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22051274>.



250. Singer S, Antman K, Corson JM, Eberlein TJ. Long-term salvageability for patients with locally recurrent soft-tissue sarcomas. Arch Surg 1992;127:548-553. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1575625>.

251. Catton C, Davis A, Bell R, et al. Soft tissue sarcoma of the extremity. Limb salvage after failure of combined conservative therapy. Radiother Oncol 1996;41:209-214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9027935>.

252. Torres MA, Ballo MT, Butler CE, et al. Management of locally recurrent soft-tissue sarcoma after prior surgery and radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:1124-1129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17208389>.

253. Canter RJ, Qin LX, Downey RJ, et al. Perioperative chemotherapy in patients undergoing pulmonary resection for metastatic soft-tissue sarcoma of the extremity : a retrospective analysis. Cancer 2007;110:2050-2060. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17828771>.

254. Anaya DA, Lev DC, Pollock RE. The role of surgical margin status in retroperitoneal sarcoma. J Surg Oncol 2008;98:607-610. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19072853>.

255. Bevilacqua RG, Rogatko A, Hajdu SI, Brennan MF. Prognostic factors in primary retroperitoneal soft-tissue sarcomas. Arch Surg 1991;126:328-334. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1998475>.

256. Heslin MJ, Lewis JJ, Nadler E, et al. Prognostic factors associated with long-term survival for retroperitoneal sarcoma: implications for management. J Clin Oncol 1997;15:2832-2839. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9256126>.

257. 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 1998;228:355-365. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742918>.

258. Bremjit PJ, Jones RL, Chai X, et al. A contemporary large single-institution evaluation of resected retroperitoneal sarcoma. Ann Surg Oncol 2014;21:2150-2158. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24615180>.

259. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, et al. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. J Clin Oncol 2009;27:31-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047280>.

260. 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 2009;27:24-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047283>.

261. Nussbaum DP, Rushing CN, Lane WO, et al. Preoperative or postoperative radiotherapy versus surgery alone for retroperitoneal sarcoma: a case-control, propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database. Lancet Oncol 2016;17:966-975. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27210906>.

262. Musat E, Kantor G, Caron J, et al. Comparison of intensity-modulated postoperative radiotherapy with conventional postoperative conformal radiotherapy for retroperitoneal sarcoma. Cancer Radiother 2004;8:255-261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15450519>.

263. Yoon SS, Chen YL, Kirsch DG, et al. Proton-beam, intensity-modulated, and/or intraoperative electron radiation therapy combined with aggressive anterior surgical resection for retroperitoneal sarcomas. Ann Surg Oncol 2010;17:1515-1529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20151216>.

264. Swanson EL, Indelicato DJ, Louis D, et al. Comparison of three-dimensional (3D) conformal proton radiotherapy (RT), 3D conformal photon RT, and intensity-modulated RT for retroperitoneal and intra-abdominal sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83:1549-1557. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22270176>.



265. Trans-Atlantic RPSWG. Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol* 2015;22:256-263. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25316486>.

266. 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* 2005;28:310-316. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15923806>.

267. Baldini EH, Wang D, Haas RL, et al. Treatment Guidelines for Preoperative Radiation Therapy for Retroperitoneal Sarcoma: Preliminary Consensus of an International Expert Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:602-612. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26068493>.

268. Pawlik TM, Pisters PWT, Mikula L, et al. Long-term results of two prospective trials of preoperative external beam radiotherapy for localized intermediate- or high-grade retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2006;13:508-517. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16491338>.

269. Tzeng CW, Fiveash JB, Popple RA, et al. Preoperative radiation therapy with selective dose escalation to the margin at risk for retroperitoneal sarcoma. *Cancer* 2006;107:371-379. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16752414>.

270. Baldini EH, Bosch W, Kane JM, 3rd, et al. Retroperitoneal sarcoma (RPS) high risk gross tumor volume boost (HR GTV boost) contour delineation agreement among NRG sarcoma radiation and surgical oncologists. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2846-2852. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26018727>.

271. Catton CN, O'Sullivan B, Kotwall C, et al. Outcome and prognosis in retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:1005-1010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8083069>.

272. Le Péchoux C, Musat E, Baey C, et al. Should adjuvant radiotherapy be administered in addition to front-line aggressive surgery (FAS) in patients with primary retroperitoneal sarcoma? *Annals of Oncology* 2013;24:832-837. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23123508>.

273. 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* 2002;9:346-354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11986186>.

274. Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW, et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized, clinical trial. *Arch Surg* 1993;128:402-410. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8457152>.

275. Alektiar KM, Hu K, Anderson L, et al. High-dose-rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) for retroperitoneal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:157-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10758318>.

276. 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* 2001;50:127-131. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11316555>.

277. 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* 2002;52:469-475. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11872294>.

278. 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* 2003;29:676-681. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14511617>.

279. Pisters PWT, Ballo MT, Fenstermacher MJ, et al. Phase I trial of preoperative concurrent doxorubicin and radiation therapy, surgical



resection, and intraoperative electron-beam radiation therapy for patients with localized retroperitoneal sarcoma. J Clin Oncol 2003;21:3092-3097. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915599>.

280. 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 2006;65:773-779. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682152>.

281. Stucky CC, Wasif N, Ashman JB, et al. Excellent local control with preoperative radiation therapy, surgical resection, and intra-operative electron radiation therapy for retroperitoneal sarcoma. J Surg Oncol 2014;109:798-803. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24862926>.

282. Roeder F, Ulrich A, Habl G, et al. Clinical phase I/II trial to investigate preoperative dose-escalated intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and intraoperative radiation therapy (IORT) in patients with retroperitoneal soft tissue sarcoma: interim analysis. BMC Cancer 2014;14:617. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25163595>.

283. 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 2007;67:158-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084545>.

284. Gronchi A, Casali PG, Fiore M, et al. Retroperitoneal soft tissue sarcomas: patterns of recurrence in 167 patients treated at a single institution. Cancer 2004;100:2448-2455. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15160351>.

285. 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 2001;92:359-368. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11466691>.

286. Raut CP, Pisters PWT. Retroperitoneal sarcomas: combined-modality treatment approaches. J Surg Oncol 2006;94:81-87. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16788949>.

287. Miura JT, Charlson J, Gamblin TC, et al. Impact of chemotherapy on survival in surgically resected retroperitoneal sarcoma. Eur J Surg Oncol 2015;41:1386-1392. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26251340>.

288. Thomas DM, O'Sullivan B, Gronchi A. Current concepts and future perspectives in retroperitoneal soft-tissue sarcoma management. Expert Rev Anticancer Ther 2009;9:1145-1157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671034>.

289. Mendenhall WM, Zlotecki RA, Hochwald SN, et al. Retroperitoneal soft tissue sarcoma. Cancer 2005;104:669-675. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16003776>.

290. Windham TC, Pisters PWT. Retroperitoneal sarcomas. Cancer Control 2005;12:36-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668651>.

291. Singer S, Corson JM, Demetri GD, et al. Prognostic factors predictive of survival for truncal and retroperitoneal soft-tissue sarcoma. Ann Surg 1995;221:185-195. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7857146>.

292. Mullinax JE, Zager JS, Gonzalez RJ. Current diagnosis and management of retroperitoneal sarcoma. Cancer Control 2011;18:177-187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21666580>.

293. Angele MK, Albertsmeier M, Prix NJ, et al. Effectiveness of regional hyperthermia with chemotherapy for high-risk retroperitoneal and abdominal soft-tissue sarcoma after complete surgical resection: a subgroup analysis of a randomized phase-III multicenter study. Ann Surg 2014;260:749-754; discussion 754-746. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25379845>.



294. Yoon SS, Chen Y-L, Kambadakone A, et al. Surgical placement of biologic mesh spacers prior to external beam radiation for retroperitoneal and pelvic tumors. *Practical Radiation Oncology* 2013;3:199-208.

Available at:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S187985001200118X?showall=true>.

295. MacNeill AJ, Miceli R, Strauss DC, et al. Post-relapse outcomes after primary extended resection of retroperitoneal sarcoma: A report from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Cancer* 2017;123:1971-1978.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28152173>.

296. Friedl W, Caspari R, Sengteller M, et al. Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families. *Gut* 2001;48:515-521. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11247896>.

297. Durno C, Monga N, Bapat B, et al. Does early colectomy increase desmoid risk in familial adenomatous polyposis? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1190-1194. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17916546>.

298. Nugent KP, Spigelman AD, Phillips RK. Life expectancy after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1993;36:1059-1062. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8223060>.

299. Lazar AJ, Tuvin D, Hajibashi S, et al. Specific mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) correlate with local recurrence in sporadic desmoid tumors. *Am J Pathol* 2008;173:1518-1527. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18832571>.

300. Domont J, Salas S, Lacroix L, et al. High frequency of beta-catenin heterozygous mutations in extra-abdominal fibromatosis: a potential molecular tool for disease management. *Br J Cancer* 2010;102:1032-1036. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20197769>.

301. Le Guellec S, Soubeyran I, Rochaix P, et al. CTNNB1 mutation analysis is a useful tool for the diagnosis of desmoid tumors: a study of

260 desmoid tumors and 191 potential morphologic mimics. *Mod Pathol* 2012;25:1551-1558. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22766794>.

302. Colombo C, Miceli R, Lazar AJ, et al. CTNNB1 45F mutation is a molecular prognosticator of increased postoperative primary desmoid tumor recurrence: An independent, multicenter validation study. *Cancer* 2013;119:3696-3702. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23913621>.

303. Mullen JT, DeLaney TF, Rosenberg AE, et al. beta-Catenin mutation status and outcomes in sporadic desmoid tumors. *Oncologist* 2013;18:1043-1049. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23960186>.

304. Godwin Y, McCulloch TA, Sully L. Extra-abdominal desmoid tumour of the breast: review of the primary management and the implications for breast reconstruction. *Br J Plast Surg* 2001;54:268-271. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11254428>.

305. Yamaguchi H, Sakakibara T, Hino M, et al. A case of fibromatosis of the breast. *Breast Cancer* 2002;9:175-178. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12016399>.

306. Kouriefs C, Leris ACA, Mokbel K, et al. Infiltrating fibromatosis of the breast: a potential pitfall. *Int J Clin Pract* 2002;56:401-402. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12137452>.

307. Neuman HB, Brogi E, Ebrahim A, et al. Desmoid tumors (fibromatoses) of the breast: a 25-year experience. *Ann Surg Oncol* 2008;15:274-280. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17896146>.

308. Lev D, Kotilingam D, Wei C, et al. Optimizing treatment of desmoid tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:1785-1791. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470870>.



309. Pritchard DJ, Nascimento AG, Petersen IA. Local control of extra-abdominal desmoid tumors. J Bone Joint Surg Am 1996;78:848-854. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8666602>.

310. Ballo MT, Zagars GK, Pollack A, et al. Desmoid tumor: prognostic factors and outcome after surgery, radiation therapy, or combined surgery and radiation therapy. J Clin Oncol 1999;17:158-167. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458229>.

311. Stojadinovic A, Hoos A, Karpoff HM, et al. Soft tissue tumors of the abdominal wall: analysis of disease patterns and treatment. Arch Surg 2001;136:70-79. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11146782>.

312. Ma D, Li S, Fu R, et al. Long-term outcomes of 47 patients with aggressive fibromatosis of the chest treated with surgery. Eur J Surg Oncol 2016;42:1693-1698. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27425579>.

313. Gronchi A, Casali PG, Mariani L, et al. Quality of surgery and outcome in extra-abdominal aggressive fibromatosis: a series of patients surgically treated at a single institution. J Clin Oncol 2003;21:1390-1397. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12663732>.

314. Peng PD, Hyder O, Mavros MN, et al. Management and recurrence patterns of desmoids tumors: a multi-institutional analysis of 211 patients. Ann Surg Oncol 2012;19:4036-4042. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972507>.

315. Melis M, Zager JS, Sondak VK. Multimodality management of desmoid tumors: how important is a negative surgical margin? J Surg Oncol 2008;98:594-602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19072851>.

316. Huang K, Fu H, Shi YQ, et al. Prognostic factors for extra-abdominal and abdominal wall desmoids: a 20-year experience at a single institution. J Surg Oncol 2009;100:563-569. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19722232>.

317. Stoeckle E, Coindre JM, Longy M, et al. A critical analysis of treatment strategies in desmoid tumours: a review of a series of 106 cases. Eur J Surg Oncol 2009;35:129-134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18760561>.

318. Mullen JT, Delaney TF, Kobayashi WK, et al. Desmoid tumor: analysis of prognostic factors and outcomes in a surgical series. Ann Surg Oncol 2012;19:4028-4035. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22965569>.

319. Janssen ML, van Broekhoven DL, Cates JM, et al. Meta-analysis of the influence of surgical margin and adjuvant radiotherapy on local recurrence after resection of sporadic desmoid-type fibromatosis. Br J Surg 2017;104:347-357. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28199014>.

320. Gluck I, Griffith KA, Biermann JS, et al. Role of radiotherapy in the management of desmoid tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;80:787-792. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20615622>.

321. Crago AM, Denton B, Salas S, et al. A prognostic nomogram for prediction of recurrence in desmoid fibromatosis. Ann Surg 2013;258:347-353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23532110>.

322. Salas S, Dufresne A, Bui B, et al. Prognostic factors influencing progression-free survival determined from a series of sporadic desmoid tumors: a wait-and-see policy according to tumor presentation. J Clin Oncol 2011;29:3553-3558. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844500>.

323. Cates JM, Stricker TP. Surgical resection margins in desmoid-type fibromatosis: a critical reassessment. Am J Surg Pathol 2014;38:1707-1714. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25392923>.

324. Goy BW, Lee SP, Eilber F, et al. The role of adjuvant radiotherapy in the treatment of resectable desmoid tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;39:659-665. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9336146>.



325. Jelinek JA, Stelzer KJ, Conrad E, et al. The efficacy of radiotherapy as postoperative treatment for desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:121-125. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11316554>.

326. Fontanesi J, Mott MP, Kraut MJ, et al. The role of postoperative irradiation in the treatment of locally recurrent incompletely resected extra-abdominal desmoid tumors. *Sarcoma* 2004;8:83-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18521399>.

327. Baumert BG, Spahr MO, Von Hochstetter A, et al. The impact of radiotherapy in the treatment of desmoid tumours. An international survey of 110 patients. A study of the Rare Cancer Network. *Radiat Oncol* 2007;2:12-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17343751>.

328. Guadagnolo BA, Zagars GK, Ballo MT. Long-term outcomes for desmoid tumors treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:441-447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18068311>.

329. Santti K, Beule A, Tuomikoski L, et al. Radiotherapy in desmoid tumors : Treatment response, local control, and analysis of local failures. *Strahlenther Onkol* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28044201>.

330. Bonvalot S, Eldweny H, Haddad V, et al. Extra-abdominal primary fibromatosis: Aggressive management could be avoided in a subgroup of patients. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:462-468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17709227>.

331. Fiore M, Rimareix F, Mariani L, et al. Desmoid-type fibromatosis: a front-line conservative approach to select patients for surgical treatment. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2587-2593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19568815>.

332. Lewis JJ, Boland PJ, Leung DH, et al. The enigma of desmoid tumors. *Ann Surg* 1999;229:866-872. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10363901>.

333. Kiel KD, Suit HD. Radiation therapy in the treatment of aggressive fibromatoses (desmoid tumors). *Cancer* 1984;54:2051-2055. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6488135>.

334. Ballo MT, Zagars GK, Pollack A. Radiation therapy in the management of desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1007-1014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9869223>.

335. Schulz-Ertner D, Zierhut D, Mende U, et al. The role of radiation therapy in the management of desmoid tumors. *Strahlenther Onkol* 2002;178:78-83. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11942041>.

336. Keus RB, Nout RA, Blay JY, et al. Results of a phase II pilot study of moderate dose radiotherapy for inoperable desmoid-type fibromatosis--an EORTC STBSG and ROG study (EORTC 62991-22998). *Ann Oncol* 2013;24:2672-2676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23868907>.

337. Janinis J, Patriki M, Vini L, et al. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. *Ann Oncol* 2003;14:181-190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12562642>.

338. de Camargo VP, Keohan ML, D'Adamo DR, et al. Clinical outcomes of systemic therapy for patients with deep fibromatosis (desmoid tumor). *Cancer* 2010;116:2258-2265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20187095>.

339. Hansmann A, Adolph C, Vogel T, et al. High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. *Cancer* 2004;100:612-620. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14745880>.

340. Leithner A, Schnack B, Katterschafka T, et al. Treatment of extra-abdominal desmoid tumors with interferon-alpha with or without tretinoin. *J Surg Oncol* 2000;73:21-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10649274>.



341. Benson JR, Mokbel K, Baum M. Management of desmoid tumours including a case report of toremifene. *Ann Oncol* 1994;5:173-177.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8186162>.

342. Bus PJ, Verspaget HW, van Krieken JH, et al. Treatment of mesenteric desmoid tumours with the anti-oestrogenic agent toremifene: case histories and an overview of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1179-1183. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10524651>.

343. Heidemann J, Ogawa H, Otterson MF, et al. Antiangiogenic treatment of mesenteric desmoid tumors with toremifene and interferon alfa-2b: report of two cases. *Dis Colon Rectum* 2004;47:118-122. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14719159>.

344. Maseelall P, Robins JC, Williams DB, Thomas MA. Stabilization and regression of a recurrent desmoid tumor with the antiestrogen toremifene. *Fertil Steril* 2005;84:509. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16086575>.

345. Patel SR, Evans HL, Benjamin RS. Combination chemotherapy in adult desmoid tumors. *Cancer* 1993;72:3244-3247. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8242548>.

346. Poritz LS, Blackstein M, Berk T, et al. Extended follow-up of patients treated with cytotoxic chemotherapy for intra-abdominal desmoid tumors. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1268-1273. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11584198>.

347. Garbay D, Le Cesne A, Penel N, et al. Chemotherapy in patients with desmoid tumors: a study from the French Sarcoma Group (FSG). *Ann Oncol* 2012;23:182-186. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444357>.

348. Constantinidou A, Jones RL, Scurr M, et al. Pegylated liposomal doxorubicin, an effective, well-tolerated treatment for refractory aggressive fibromatosis. *Eur J Cancer* 2009;45:2930-2934. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19767198>.

349. Weiss AJ, Horowitz S, Lackman RD. Therapy of desmoid tumors and fibromatosis using vinorelbine. *Am J Clin Oncol* 1999;22:193-195.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10199460>.

350. Azzarelli A, Gronchi A, Bertulli R, et al. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. *Cancer* 2001;92:1259-1264. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11571741>.

351. Park KH, Choi YJ, Kim KW, et al. Combination chemotherapy with methotrexate and vinblastine for surgically unresectable, aggressive fibromatosis. *Jpn J Clin Oncol* 2016;46:845-849. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27365524>.

352. Heinrich MC, McArthur GA, Demetri GD, et al. Clinical and molecular studies of the effect of imatinib on advanced aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *J Clin Oncol* 2006;24:1195-1203. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16505440>.

353. Chugh R, Wathen JK, Patel SR, et al. Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: Results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial. *Clin Cancer Res* 2010;16:4884-4891. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20724445>.

354. Penel N, Le Cesne A, Bui BN, et al. Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): an FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up. *Ann Oncol* 2011;22:452-457. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20622000>.

355. Ferrari A, Dileo P, Casanova M, et al. Rhabdomyosarcoma in adults. A retrospective analysis of 171 patients treated at a single institution. *Cancer* 2003;98:571-580. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12879475>.

356. Newton WA, Jr., Gehan EA, Webber BL, et al. Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas. Pathologic aspects and proposal for a new classification—an Intergroup Rhabdomyosarcoma



Study. Cancer 1995;76:1073-1085. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625211>.

357. Parham DM, Ellison DA. Rhabdomyosarcomas in adults and children: an update. Arch Pathol Lab Med 2006;130:1454-1465. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17090187>.

358. Hawkins WG, Hoos A, Antonescu CR, et al. Clinicopathologic analysis of patients with adult rhabdomyosarcoma. Cancer 2001;91:794-803. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11241248>.

359. Little DJ, Ballo MT, Zagars GK, et al. Adult rhabdomyosarcoma: outcome following multimodality treatment. Cancer 2002;95:377-388. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12124838>.

360. Nascimento AF, Fletcher CDM. Spindle cell rhabdomyosarcoma in adults. Am J Surg Pathol 2005;29:1106-1113. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16006807>.

361. Sultan I, Qaddoumi I, Yaser S, et al. Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the surveillance, epidemiology and end results program, 1973 to 2005: an analysis of 2,600 patients. J Clin Oncol 2009;27:3391-3397. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19398574>.

362. Yasuda T, Perry KD, Nelson M, et al. Alveolar rhabdomyosarcoma of the head and neck region in older adults: genetic characterization and a review of the literature. Hum Pathol 2009;40:341-348. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18973919>.

363. Simon JH, Paulino AC, Ritchie JM, et al. Presentation, prognostic factors and patterns of failure in adult rhabdomyosarcoma. Sarcoma 2003;7:1-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18521362>.

364. Gaffney EF, Dervan PA, Fletcher CD. Pleomorphic rhabdomyosarcoma in adulthood. Analysis of 11 cases with definition of diagnostic criteria. Am J Surg Pathol 1993;17:601-609. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8333559>.

365. Furlong MA, Mentzel T, Fanburg-Smith JC. Pleomorphic rhabdomyosarcoma in adults: a clinicopathologic study of 38 cases with emphasis on morphologic variants and recent skeletal muscle-specific markers. Mod Pathol 2001;14:595-603. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11406662>.

366. Stock N, Chibon F, Binh MBN, et al. Adult-type rhabdomyosarcoma: analysis of 57 cases with clinicopathologic description, identification of 3 morphologic patterns and prognosis. Am J Surg Pathol 2009;33:1850-1859. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19898221>.

367. Esnaola NF, Rubin BP, Baldini EH, et al. Response to chemotherapy and predictors of survival in adult rhabdomyosarcoma. Ann Surg 2001;234:215-223. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11505068>.

368. Sultan I, Ferrari A. Selecting multimodal therapy for rhabdomyosarcoma. Expert Rev Anticancer Ther 2010;10:1285-1301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20735314>.

369. Arndt CAS, Stoner JA, Hawkins DS, et al. Vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide compared with vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide alternating with vincristine, topotecan, and cyclophosphamide for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: children's oncology group study D9803. J Clin Oncol 2009;27:5182-5188. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19770373>.

370. Wolden SL, Lyden ER, Arndt CA, et al. Local Control for Intermediate-Risk Rhabdomyosarcoma: Results From D9803 According to Histology, Group, Site, and Size: A Report From the Children's Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;93:1071-1076. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26581144>.

371. Raney RB, Walterhouse DO, Meza JL, et al. Results of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group D9602 protocol, using vincristine and dactinomycin with or without cyclophosphamide and radiation therapy, for newly diagnosed patients with low-risk embryonal rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's



Oncology Group. J Clin Oncol 2011;29:1312-1318. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21357783>.

372. Arndt CAS, Hawkins DS, Meyer WH, et al. Comparison of results of a pilot study of alternating vincristine/doxorubicin/cyclophosphamide and etoposide/ifosfamide with IRS-IV in intermediate risk rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 2008;50:33-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17091486>.

373. Weigel BJ, Lyden E, Anderson JR, et al. Intensive Multiagent Therapy, Including Dose-Compressed Cycles of Ifosfamide/Etoposide and Vincristine/Doxorubicin/Cyclophosphamide, Irinotecan, and Radiation, in Patients With High-Risk Rhabdomyosarcoma: A Report From the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2016;34:117-122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26503200>.

374. Klingebiel T, Pertl U, Hess CF, et al. Treatment of children with relapsed soft tissue sarcoma: report of the German CESS/CWS REZ 91 trial. Med Pediatr Oncol 1998;30:269-275. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9544222>.

375. Pappo AS, Lyden E, Breitfeld P, et al. Two consecutive phase II window trials of irinotecan alone or in combination with vincristine for the treatment of metastatic rhabdomyosarcoma: the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2007;25:362-369. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17264331>.

376. Vassal G, Couanet D, Stockdale E, et al. Phase II trial of irinotecan in children with relapsed or refractory rhabdomyosarcoma: a joint study of the French Society of Pediatric Oncology and the United Kingdom Children's Cancer Study Group. J Clin Oncol 2007;25:356-361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17264330>.

377. Mascarenhas L, Lyden ER, Breitfeld PP, et al. Randomized phase II window trial of two schedules of irinotecan with vincristine in patients with first relapse or progression of rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2010;28:4658-4663. Erratum in J

Clin Oncol. 2011;4629(4610):1394. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20837952>.

378. McNall-Knapp RY, Williams CN, Reeves EN, et al. Extended phase I evaluation of vincristine, irinotecan, temozolomide, and antibiotic in children with refractory solid tumors. Pediatr Blood Cancer 2010;54:909-915. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20405511>.

379. Pappo AS, Lyden E, Breneman J, et al. Up-front window trial of topotecan in previously untreated children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma: an intergroup rhabdomyosarcoma study. J Clin Oncol 2001;19:213-219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11134215>.

380. Saylor RL, Stine KC, Sullivan J, et al. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. J Clin Oncol 2001;19:3463-3469. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11481351>.

381. Walterhouse DO, Lyden ER, Breitfeld PP, et al. Efficacy of topotecan and cyclophosphamide given in a phase II window trial in children with newly diagnosed metastatic rhabdomyosarcoma: a Children's Oncology Group study. J Clin Oncol 2004;22:1398-1403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15007087>.

382. Casanova M, Ferrari A, Bisogno G, et al. Vinorelbine and low-dose cyclophosphamide in the treatment of pediatric sarcomas: pilot study for the upcoming European Rhabdomyosarcoma Protocol. Cancer 2004;101:1664-1671. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15378498>.

383. Casanova M, Ferrari A, Spreafico F, et al. Vinorelbine in previously treated advanced childhood sarcomas: evidence of activity in rhabdomyosarcoma. Cancer 2002;94:3263-3268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12115359>.

384. Dharmarajan KV, Wexler LH, Wolden SL. Concurrent radiation with irinotecan and carboplatin in intermediate- and high-risk rhabdomyosarcoma: a report on toxicity and efficacy from a prospective



pilot phase II study. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:242-247. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22619050>.

385. Ogilvie CM, Crawford EA, Slotcavage RL, et al. Treatment of adult rhabdomyosarcoma. *Am J Clin Oncol* 2010;33:128-131. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19770626>.

386. Setty BA, Stanek JR, Mascarenhas L, et al. Vincristine, irinotecan, and temozolomide in children and adolescents with relapsed rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28748602>.

387. Tateishi U, Hosono A, Makimoto A, et al. Comparative study of FDG PET/CT and conventional imaging in the staging of rhabdomyosarcoma. *Ann Nucl Med* 2009;23:155-161. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19225939>.

Discussion
update in
progress