



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

软组织肉瘤

版本 2.2020 — 2020 年 5 月 28 日

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients®

继续



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

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

Robert S. Benjamin, MD †
The University of Texas
MD Anderson 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

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

Vicki Keedy, MD †
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

Mary Anne Bergman
Giby V. George, MD
Hema Sundar, PhD

NCCN Guidelines 专家组公开信息

ξ 骨髓移植	¥ 患者权益代表
‡ 血液科 / 血液肿瘤科	€ 肿瘤儿科
‡ 内科	§ 放射治疗 / 放射肿瘤科
† 肿瘤内科	¶ 外科 / 肿瘤外科
† 整形外科 / 骨肿瘤科	* 编委会成员
≠ 病理科	

继续



[NCCN 软组织肉瘤专家组成员](#) [指南更新概要](#)

软组织肉瘤

- [肢体 / 体壁、头部 / 颈部 \(EXTSARC-1\)](#)
- [腹膜后 / 腹腔内 \(RETSARC-1\)](#)
- [胃肠道间质瘤 \(GIST-1\)](#)
 - ▶ [GIST 的活检原则和风险分层 \(GIST-A\)](#)
 - ▶ [突变检测原则 \(GIST-B\)](#)
 - ▶ [GIST 外科手术的一般原则 \(GIST-C\)](#)
 - ▶ [无法切除或转移性 GIST 的全身性治疗药物和方案 \(GIST-D\)](#)
- [硬纤维瘤 \(侵袭性纤维瘤\) \(DESM-1\)](#)
- [横纹肌肉瘤 \(RMS-1\)](#)

[影像学原则 \(SARC-A\)](#)

[肉瘤标本病理评估原则 \(SARC-B\)](#)

[肉瘤诊断中采用辅助技术的原则 \(SARC-C\)](#)

[外科手术原则 \(SARC-D\)](#)

[软组织肉瘤的放射治疗原则 \(SARC-E\)](#)

[软组织肉瘤的活性全身性治疗药物和治疗方案 \(SARC-F\)](#)

[分期 \(ST-1\)](#)

骨肉瘤 - 请参阅 [NCCN Guidelines: 骨肉瘤](#)

子宫肉瘤 - 请参阅 [NCCN Guidelines: 子宫肉瘤](#)

隆突性皮肤纤维肉瘤 - 请参阅 [NCCN Guidelines: 隆突性皮肤纤维肉瘤](#)和 [NCCN Guidelines: 软组织肉瘤](#)
(肢体 / 体壁、头部 / 颈部, [EXTSARC-1](#) 和 [EXTSARC-5](#))

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

欲在线查找 NCCN 成员机构进行的临床试验, [请单击: nccn.org/clinical_trials/member_institutions.aspx](#)。

NCCN 对证据和共识的分类: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

请参阅 [NCCN 对证据和共识的分类](#)。

NCCN 首选分类: 所有建议均视为合理。

请参阅 [NCCN 首选分类](#)。

本 NCCN Guidelines® 是作者依据他们对当前所认可治疗方法的观点, 对证据和共识所作的陈述。如需参考或应用 NCCN Guidelines, 临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断, 以确定患者所需的护理和治疗。The National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 对于指南内容、使用或应用不做任何表述或担保, 对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。本 NCCN Guidelines 的版权归 National Comprehensive Cancer Network® 所有。保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可, 不得以任何形式对 NCCN Guidelines 及其插图进行复制。©2020。



NCCN Guidelines: 软组织肉瘤 2020 年第 2 版较 2020 年第 1 版的更新内容包括:

[GIST-D \(1/2\)](#)

- 新增瑞普替尼作为无法切除或转移性 GIST 患者的四线治疗方案（在接受伊马替尼、舒尼替尼和瑞戈菲尼后出现进展）以及相应的参考文献: von Mehren M, Serrano C, Bauer S, et al: INVICTUS: A phase III, interventional, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of ripretinib as fourth-line therapy in advanced GIST. 2019 ESMO Congress. Abstract LBA87.

NCCN Guidelines: 软组织肉瘤 2020 年第 1 版较 2019 年第 6 版的更新内容包括:

总体更改:

- NCCN 首选分类被应用于所有全身性治疗方案。
- 由于产品停售，干扰素 α -2b 和聚乙二醇干扰素 α -2b 从治疗路线中删除。

胃肠道间质瘤 (GIST) 和硬纤维瘤:

- 对这两个部分经过了广泛修改、重新组织、重新排版和精简。

[EXTSARC-1](#)

- 修改了页面标题: 肢体 / 体壁、躯干浅表, 头部 / 颈部 (也适用于肢体部分的所有页面)。

诊断检查基本项目

- 第 1 条, 修改: 开始治疗前, 强烈建议所有患者由具有肉瘤专业知识和经验的多学科团队进行评估和管理请参见 NCCN Guidelines: 青少年和青年 (AYA) 肿瘤学
- 新增了第 7 条: 以下疾病与肉瘤和其他癌症的发病率增加有关:
 - ▶ 遗传性非息肉性结直肠癌 (HNPCC 或 Lynch 综合征) 患者应考虑进一步评估。
[请参见遗传 / 家族性高风险评估 NCCN Guidelines: 乳房癌、卵巢癌和胰腺癌](#)
 - ▶ 1 型神经纤维瘤病患者罹患恶性外周神经鞘瘤 (MPNST) 和胃肠道间质瘤 (GIST) 的风险增加。除了对治疗后的指示肉瘤进行常规癌症监测外, 还应考虑监测策略 (如全身 MRI), 以评估第二原发性肉瘤的发展。

脚注

- "a", 新增: 这些指南旨在用于成人治疗。对于青少年和青年患者, [请参见 NCCN Guidelines: 青少年和青年 \(AYA\) 肿瘤学](#)。
- "b", 仅针对本页修改如下: 影像学研究应包括横断面成像 (有或无造影的 MRI +/- CT 造影), 以提供有关肿瘤大小以及与邻近内脏结构和神经血管标志物邻接的详细信息。在选择性情形下, 可能需要进行其他影像学研究, 例如血管造影和 X 线平片检查。
- "i", 修改: 具有纤维肉瘤样变化和 / 或恶性转化的 DFSP 患者应 可以按照该路线进行治疗。对于无纤维肉瘤样成分的 DFSP, 请参见 [NCCN Guidelines: 隆突性皮肤纤维肉瘤](#) 中的治疗方法。

[EXTSARC-2](#)

主要治疗

- ▶ 第 3 列, 下侧路线: 对于 R2 切除术, 在开始治疗前需要再次进行影像学检查。

随访

- 第 4 条, 修改: 考虑获得术后基线 MRI

脚注

- "j", 修改: 请参见美国癌症联合委员会 (AJCC) 分期系统, 第 8 版 (ST-2 和 [St-3](#)) (还有 EXTSARC-3、EXTSARC-5)
- "n", 删除: 一项随机研究结果显示, 与术后放疗相比, 术前放疗降低晚期毒性 (纤维化、水肿和关节僵硬) 的趋势并不显著, 并且这些毒性与增加治疗射野大小之间存在显著相关性。由于术后照射野通常比术前照射野大, 因此专家组普遍倾向于术前放疗, 尤其是在治疗区较大时。[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(4):48-53 and Nielsen OS, Gummings 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(6):1595-1599.] 请参见放射治疗原则 (SARG-E)。对应于第 4 列, 第 3 条, "考虑 RT"。

[EXTSARC-3](#)

主要治疗

- 第 2 列, 底部路线: IIIA 期、III B 期修改为 III 期
- 综合治疗的关键是该页新增内容。(也适用于 EXTSARC-5)
- 术前放疗 (1 类) 及 / 或术前放化疗 (2B 类) 及 / 或术前化疗
- 整个页面中所有的 2B 类现在改为 2A 类。
- 术前化疗 + 放疗, 为新增内容。

随访

- 第 1 条, 修改: 康复评估 (OT/PT) (也适用于 EXTSARC-5)

脚注

- "s", 修改: 一项前瞻性研究表明, 在精心挑选的小于 5 cm 高级别肿瘤患者中, 单纯手术的局部复发率较低 (*Ann Surg* 2007;246(4):675-81)。对于直径 <5 cm 且切缘较宽的肿瘤, 可考虑不进行放疗, 如果复发, 可以进行再切除, 实现较低的发病率。对于切缘较宽的小肿瘤, 可以选择只进行手术。



NCCN Guidelines: 软组织肉瘤 2020 年第 1 版较 2019 年第 6 版的更新内容包括:

EXTSARC-4

第 3 列, 底部路线, 修改: 考虑辅助化疗, 是针对截肢的新增内容。

脚注

- "z", 修改: 根治性放疗要求提供与已知正常组织耐受性相适应的最大局部剂量, 通常在 70-80 Gy 范围内, 在这种情况下采用精密的治疗计划技术是十分必要的。进行早期评估以确定患者是否可以切除。

EXTSARC-5

- 第 2 列, 修改: 单器官 (主要是肺部) 和适合局部治疗的有限肿瘤体积

主要治疗

- 根据 EXTSARC-3 进行原发肿瘤管理, 并考虑以下转移选项:
 - ▶ 考虑对所有患者进行化疗, 这是该页新增内容。
 - ▶ 转移灶切除 ± 术前或术后化疗 ± 放疗
 - ▶ 肺转移、切除 (首选) 或 SBRT
 - ▶ 立体定向放疗 (SBRT) ± 化疗
 - ▶ 消融术 (例如, RFA 或 CRYO) (也适用于 EXTSARC-6)
 - ▶ 栓塞术 (非肺部)

姑息治疗方案

脚注

- 第 2 条修改: H&P..., 然后每年, 如果没有疾病复发

脚注

- "aa", 修改: 淋巴结受累 (包括孤立的局部淋巴结转移性疾病) 患者应在原发肿瘤切除之时行区域淋巴结清扫术 ± 放疗。
- "bb", 修改: 转移灶切除术是寡转移性疾病 (主要是肺部疾病) 患者的标准治疗方法, 如果可行, 可优先考虑; 局部控制方式的选择可能取决于多种因素, 例如体力状态、患者偏好、病灶位置 / 可及性、保持正常组织功能的能力以及治疗方式的预期发病率等。

EXTSARC-6

- 将 EXTSARC-4 从局部复发的诊断检查中删除
- 添加 "±" 手术至隔离肢体灌注 / 灌洗

RETSARC-1

诊断检查

- 第 2 列, 底部路线: 无法切除或 IV 期 / 转移性疾病

脚注

- "b", 是该页新增内容: 腹膜后 / 腹腔内肉瘤活检应尽量避免腹腔内的游离间隙。请参阅外科手术原则 (SARC-D)。

RETSARC-2

- 从第 2 列的活检中删除执行

主要治疗

- 第 3 列, 中部通路, 修改: 其他肉瘤
- 通过手术获得肿瘤学上合适的切缘 ± IORT
- 术前治疗由 2B 类改为 (2A 类)
- 删除底部路线

脚注

- "e", 修改: 需要活检如果考虑术前治疗, 则需要活检, 包括内镜超声引导下的疑似 GIST 病变活检。
- "f" 是该页新增内容: 如果诊断影像与 WD-LPS 一致, 则可能不需要活检。
 - ▶ 如果冷冻切片的病理学可以确信地显示非-GIST/非硬纤维组织, 则可以考虑 IORT。
- "g", 修改: 对于其他软组织肉瘤, 例如尤因肉瘤, 请参阅 NCCN Guidelines: 骨肿瘤; 对于 RMS, 请参阅 RMS-1; 对于硬纤维肉瘤 (侵袭性纤维瘤), 请参阅 DESM-1。
- "i", 修改: 如果预期行术前放疗, 则首选 IMRT, 以优化附近重要结构的保留。

RETSARC-3

术后治疗

- 对转移性疾病的高危组织考虑术后化疗, 这是该页新增内容, 针对 R0、R1 和 R2。

复发性疾病的治疗

- IV 期转移性疾病

脚注

- "l", 是该页新增内容: 低级别肿瘤不推荐化疗。

RETSARC-4

- 第 1 列: 无法切除或 IV 期疾病
- 尝试降期和 不降期, 针对无法切除或 IV 期疾病仅进行姑息治疗, 已删除。

主要治疗

- 修改如下:
 - ▶ 若无症状则行观察
 - ▶ 全身性治疗 和 / 或放疗
 - ▶ 症状控制手术
- 第 6 列, 删除姑息治疗方案



NCCN Guidelines: 软组织肉瘤 2020 年第 1 版较 2019 年第 6 版的更新内容包括:

[SARC-ASARC-A \(1 至 3\)](#)

影像学原则

- 这部分经过了广泛修改、重新组织、重新排版和精简。

[SARC-C \(1/3\)](#)

肉瘤诊断中采用辅助技术的原则

- 未分化圆形细胞肉瘤 以及下列畸变、基因和参考文献是该页新增内容:
 - ▶ $t(4;19)(q35;q13)$ 或 $t(10;19)(q26;q13)$ / 基因: *CIC-DUX4*
 - ▶ $inv(X),(p11.4p11.22)$ / Gene(s):*BCOR-CCNB3*
 - ◇ Yoshimoto 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.
 - ◇ Kao 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 Pathol* 2018;42(5):604-615.

参考文献

- 从参考文献 2 (畸变和基因) 中删除了以下句子, 并移至治疗路线中:
 - ▶ *CIC-DUX4* 融合存在于原发性圆形或短梭形细胞肉瘤中, 由 $t(4;19)(q35;q13)$ 或 $t(10;19)(q26;q13)$ 易位引起。尚不清楚这是一种全新的肉瘤亚型还是尤文肉瘤的新亚型。*BCOR-CCNB3* 融合被认为是尤因样肉瘤。(请参阅 [SARC-C 1/3](#))
 - ▶ MPNST 与 *SUZ12/EED* 的缺失以及 *NF1* 和 *CDKN2A* 的突变有关。检测前, 应咨询在肉瘤诊断和分子诊断技术方面有专长的病理学家。(请参阅 [SARC-C 3/3](#))。

[SARC-C \(2/3\)](#)

- 在高级别子宫内间质肉瘤部分新增了以下畸变
 - ▶ $t(10;17)(q22;p13)$ / 基因: *YWHAE-NUTM2 FAM22A/B*
 - ▶ $t(x;11)(q22;p11.23)$ / 基因: *ZC3H7B-BCOR*
 - ◇ Lewis 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.
 - ◇ Yamamoto H, Yoshida A, Taguchi K, et al. *ALK, ROS1 and NTRK3 gene rearrangements in inflammatory myofibroblastic tumours. 组织病理学* 2016;69:72-83 对应于 [SARC-C \(2/3\)](#) 中的 *NTRK3* 和 [SARC-C \(3/3\)](#) 中的 *ALK*。

[SARC-C \(3/3\)](#)

- 已修改间质性软骨肉瘤, 包括:
 - ▶ $t(8;8)(q13;q21)$
- 已修改孤立性纤维瘤, 包括:
 - $inv(12)(q13q13)$ [SARC-D \(1 至 2\)](#)

手术原则

- 这部分经过了广泛修改、重新组织、重新排版和精简。

[SARC-E \(1/4\)](#)

软组织肉瘤的放疗原则

- 第 1 条, 最后的子子条, 修改为: 远端转移的存在会妨碍行非治愈性手术。
- 第 3 条, 第 2 子条: 术前 50 Gy EBRT 和手术后, 为获得阳性切缘, 应在选定情况下考虑观察或加量放疗
- 第 4 子子条: 删除了 "IORT (术中放疗) "

[SARC-E \(2/4\)](#)

- 第 3 条, 第 1 子条: 删除了 "加量 EBRT"
- 第 4 子条: 删除了 "IORT (10-16Gy) + EBRT (50 GY)"

[SARC-E \(3/4\)](#)

- 第 1 子子条, 修改: 考虑在手术时针对已知或疑似阳性切缘行加量 IORT

[SARC-E \(4/4\)](#)

参考文献

- Li XA, et al. *Pract Radiat Oncol* 2016 Jul-Aug;6(4):e135-40.
- Wang D, et al. *RTOG-0630 Trial J Clin Oncol.* 2015 Jul 10;33(20):2231-8.
- Bahig H, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013 Jun 1;86(2):298-303.
- Wang D, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Nov 15;81(4):e525-8.
- Baldini EH, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015 Jul 1;92(3):602-12.
- Baldini EH, et al. *Ann Surg Oncol* 2015 Sep;22(9):2846-52.

[SARC-F \(3/9\)](#)

软组织肉瘤的活性全身性治疗药物和治疗方案

- 孤立性纤维瘤 + 血管外皮细胞瘤

[SARC-F \(4/9\)](#)

- 肺泡样软组织肉瘤 (ASPS)
 - ▶ 舒尼替尼和派姆单抗现已列入 2A 类推荐药物。
- 未分化多形性肉瘤 (UPS)
 - ▶ 派姆单抗现已列入 2A 类推荐药物。

[SARC-F \(6/9\)](#)

- 与 GIST 和硬纤维瘤所列治疗方案相对应的脚注和参考文献现在分别列于 GIST-D 和 DESM-5A 中。

检查

基本项目：

- 开始治疗前，强烈建议 所有患者由具有肉瘤专业知识和经验的多学科团队进行评估和管理^a
- 问诊和体检
- 对有合理机会进展为恶性的所有病灶，提示对原发肿瘤^b进行充分的影像学检查
- 充分影像学检查后，精心计划粗针穿刺 [首选] 或切口活检 ([请参阅 SARC-D](#))^c
 - ▶ 沿将来的切除轴线进行活检，尽量减小切口，并小心止血
 - ▶ 活检应确定级别和组织学亚型^d
 - ▶ 酌情使用辅助诊断方法^e
- 胸部成像^b

某些情况下有助于诊断检查：^f

- 按指示进行其他成像； [请参阅影像学检查原则 \(SARC-A\)](#)
- 以下疾病与肉瘤和其他癌症的发病率增加有关：
 - ▶ 有 Li-Fraumeni 综合征个人 / 家族史的患者应考虑进行进一步的遗传学评估。 [请参阅遗传 / 家族性高风险评估 NCCN Guidelines: 乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#)
 - ▶ 遗传性非息肉性结直肠癌 (HNPCC 或 Lynch 综合征) 患者应考虑进一步评估。 [请参阅 NCCN Guidelines: 遗传 / 家族性高风险评估 Colorectal](#)
 - ▶ 1 型神经纤维瘤病^g 患者罹患恶性外周神经鞘瘤 (MPNST) 和胃肠道间质瘤 (GIST) 的风险增加。

独特组织学特征的特殊注意事项^h

- 胃肠道间质瘤 (GIST) | [请参阅 \(GIST-1\)](#)
- 硬纤维瘤 (侵袭性纤维瘤) | [请参阅 DESM-1](#)
- 尤因肉瘤 | [请参阅 NCCN Guidelines: 骨肿瘤](#)
- 横纹肌肉瘤 (RMS) | [请参阅 RMS-1](#)

肢体 / 体壁、头部 / 颈部的其他软组织肉瘤ⁱ

- I 期 | [请参阅主要治疗 \(EXTSARC-2\)](#)
- II、III 期可切除且功能结局可接受的疾病 | [请参阅主要治疗 \(EXTSARC-3\)](#)
- II、III 期可切除且有不良功能结局的疾病，或无法切除的原发性疾病 | [请参阅主要 \(EXTSARC-4\)](#)
- IV 期同步疾病 | [请参阅主要治疗 \(EXTSARC-5\)](#)
- 复发性疾病 | [请参阅主要治疗 \(EXTSARC-6\)](#)

[请参阅 EXTSARC-1A 的脚注](#)

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



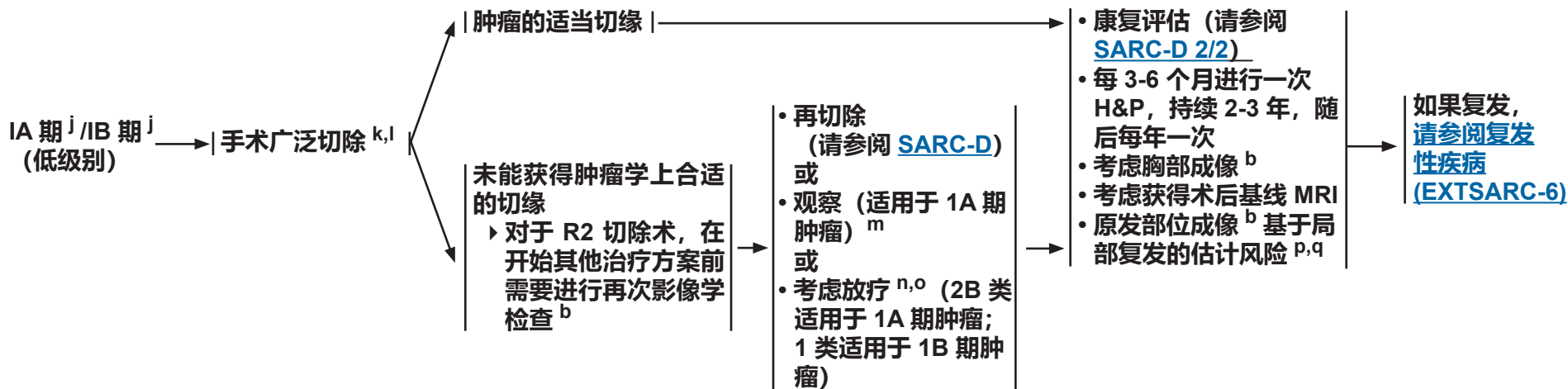
脚注

- ^a 这些指南旨在用于成人治疗。对于青少年和青年患者，[请参阅 NCCN Guidelines: 青少年和青年 \(AYA\) 肿瘤学](#)。
- ^b 影像学研究应包括横断面成像（有或无造影的 MRI +/- CT 造影），以提供有关肿瘤大小以及与邻近内脏结构和神经血管标志物邻接的详细信息。在选择性情形下，可能需要进行其他影像学研究，例如血管造影和 X 线平片检查。[请参阅影像学检查原则 \(SARC-A\)](#)。
- ^c 在选定的具有临床和病理专业知识的机构，细针穿刺活检 (FNAB) 可以接受。
- ^d [请参阅肉瘤标本的病理评估原则 \(SARC-B\)](#)。
- ^e [请参阅肉瘤诊断中采用辅助技术的原则 \(SARC-C\)](#)。
- ^f 不同亚型具有播散到不同位置的不同倾向。
- ^g 神经纤维瘤病患者在不同部位具有多发性肉瘤的风险，其评估和随访应有所不同。(Reilly KM, et al. J Natl Cancer Inst 2017;109(8).
- ^h 影响整体治疗计划的诊断。有关独特组织学特征的特殊注意事项，[请参阅 SARC-F](#)。
- ⁱ 具有纤维肉瘤样变化和 / 或恶性转化的 DFSP 患者应根据该路线进行治疗。对于无纤维肉瘤样成分的 DFSP，[请参阅 NCCN Guidelines: 隆突性皮肤纤维肉瘤](#)中的治疗方法。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

主要治疗

随访



^b 请参阅影像学检查原则 (SARC-A)。

^j 请参阅美国癌症联合委员会 (AJCC) 分期系统, 第 8 版 (ST-2 和 ST-3)。

^k 请参阅手术原则 (SARC-D)。

^l 对于非典型脂肪瘤 / 高分化脂肪肉瘤 (ALT/WDLs) 患者, 应量身定制切除方案, 以最大程度地降低手术发病率。切缘阴性的整块切除通常足以获得长期局部控制。

^m 包括补救手术和观察在内的治疗方案应提交给有经验的多学科肉瘤肿瘤委员会, 以确定此类决定的利弊。

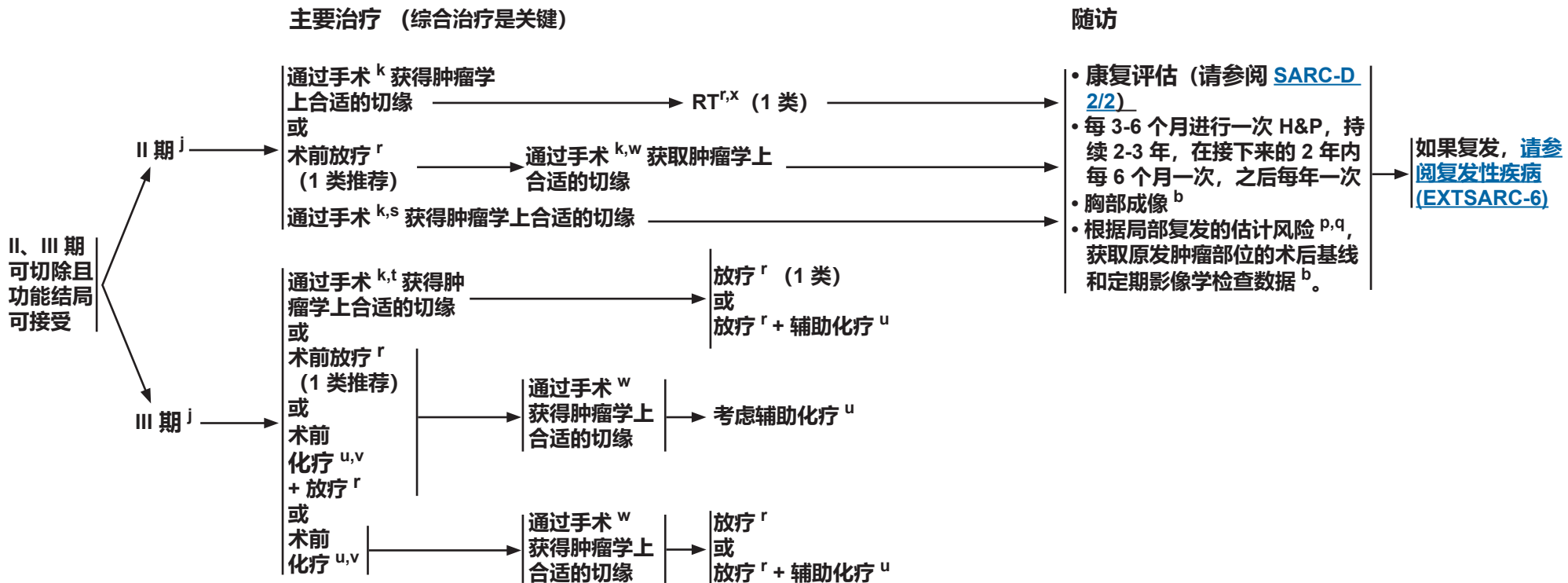
ⁿ 随机临床试验数据基于无病生存期 (尽管不是总生存期) 的改善, 支持在适当选择性患者中采用放疗作为手术的辅助手段。 (Yang J, et al. J Clin Oncol 1998;16:197-203)。请参阅放疗原则 (SARC-E)。

^o 对于 ALT/WDLs 患者, 如果再切除不会导致过度恶化, 建议对局部切缘阳性患者进行观察。对于患有复发性或深度浸润性原发灶且有局部复发风险的选择性患者, 可保留放疗方案, 具体取决于肿瘤位置和患者年龄。

^p 在容易进行身体检查的部位, 可能不需要影像学检查。

^q 10 年后, 复发的可能性很小, 随访应因人而异。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



^b 请参阅影像学检查原则 (SARC-A)。

^j 请参阅美国癌症联合委员会 (AJCC) 分期系统, 第 8 版 (ST-2 和 ST-3)。

^k 请参阅手术原则 (SARC-D)。

^p 在容易进行身体检查的部位, 可能不需要影像学检查。

^q 10 年后, 复发的可能性很小, 随访应因人而异。

^r 一项随机研究结果显示, 与术后放疗相比, 术前放疗降低晚期毒性 (纤维化、水肿和关节僵硬) 的趋势并不显著, 并且这些毒性与增加治疗野大小之间存在显著相关性。由于术后照射野通常比术前照射野大, 因此专家组普遍倾向于术前放疗, 尤其是在治疗区较大时。[Davis AM, et al. Radiother Oncol 2005;75(1):48-53 and Nielsen OS, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21(6):1595-1599.] 请参阅放疗原则 (SARC-E)。

^s 一项前瞻性研究表明, 在精心挑选的直径小于 5 cm 高级别肿瘤患者中, 单纯手术的局部复发率较低 (Pisters PW, Ann Surg 2007;246(4):675-81)。对于直径 <5 cm 且切缘较宽的肿瘤, 可考虑不进行放疗, 如果复发, 可以进行再切除, 实现较低的发病率。

^t 在某些切缘状态不确定的情况下, 建议咨询放射肿瘤科医生。如果可行, 可能需要再切除, 以使边缘 >1.0 cm。

^u 请参阅软组织肉瘤的活性全身性治疗药物和治疗方案 (SARC-F)。

^v PET/CT 可能有助于确定对化疗的反应 (Schuetze SM, et al. Cancer 2005;103:339-348)。

^w 采用有或无造影的 MRI (肢体成像的首选) 或 CT 造影进行再次的影像学检查, 以评估原发性肿瘤并排除转移性疾病。请参阅影像学检查原则 (SARC-A)。

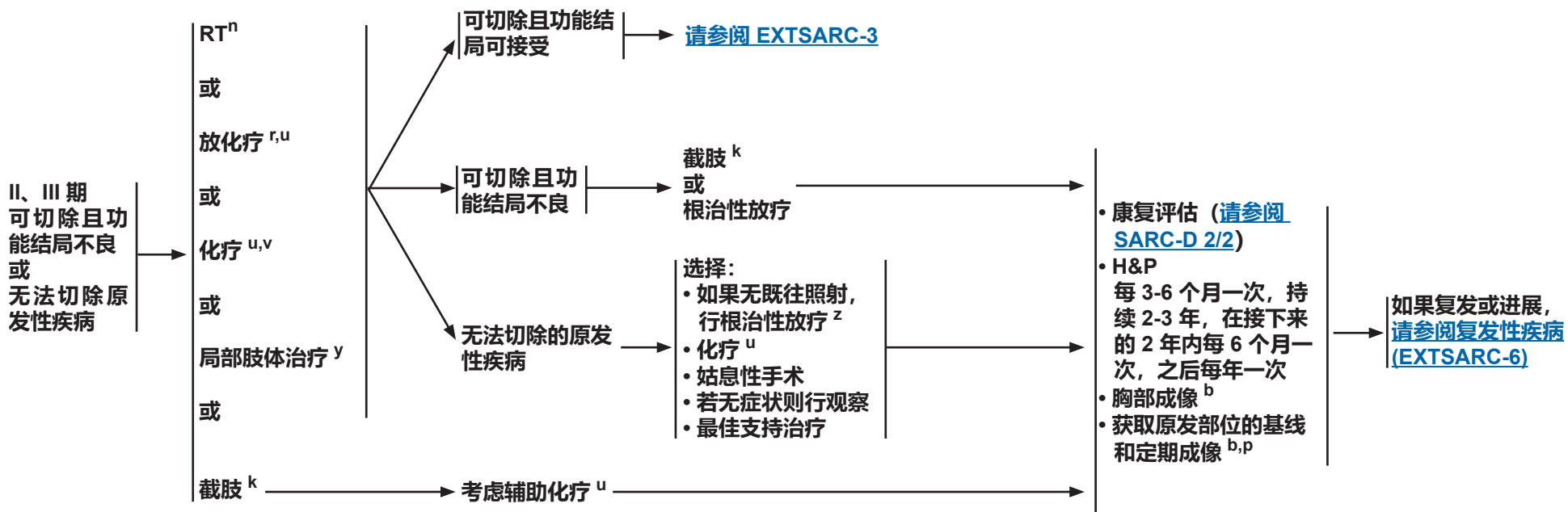
^x 放疗可用于选定情形, 例如再切除不可行或出于功能考虑时的闭合切缘或阳性切缘。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



主要治疗

随访



^b 请参阅影像学检查原则 (SARC-A)。

^k 请参阅手术原则 (SARC-D)。

^p 在容易进行身体检查的部位, 可能不需要影像学检查。

^r 一项随机研究结果显示, 与术后放疗相比, 术前放疗降低晚期毒性 (纤维化、水肿和关节僵硬) 的趋势并不显著, 并且这些毒性与增加治疗射野大小之间存在显著相关性。由于术后照射野通常比术前照射野大, 因此专家组普遍倾向于术前放疗, 尤其是在治疗区较大时。[Davis AM, et al. Radiother Oncol 2005;75(1):48-53 and Nielsen OS, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21(6):1595-1599.] 请参阅放疗原则 (SARC-E)。

^u 请参阅软组织肉瘤的活性全身性治疗药物和治疗方案 (SARC-F)。

^v PET/CT 可能有助于确定对化疗的反应。(Schuetze SM, et al. Cancer 2005;103:339-348)。

^y 须在具有局部肢体治疗经验的机构进行。

^z 根治性放疗要求提供与已知正常组织耐受性相适应的最大局部剂量, 通常在 70-80 Gy 范围内, 在这种情况下采用精密的治疗计划技术是必要的。进行早期评估以确定病灶是否可以切除。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

复发性疾病

治疗

局部复发

随访，然后选择合适的主要治疗^{ee}途径
([EXTSARC-2](#)、[EXTSARC-3](#)、[EXTSARC-4](#))

适合局部治疗的单个器官和有限肿瘤体积^{aa}

- 选择：
- 转移灶切除^{aa,bb} ± 术前或术后化疗^u ± 放疗
 - SBRT^{cc} ± 化疗^u
 - 消融术
 - 栓塞术
 - 观察

转移性疾病

播散性转移

- 姑息方案
- 化疗^u
 - 放疗^{dd}/SBRT
 - 手术
 - 若无症状则行观察
 - 支持疗法
 - 消融术
 - 栓塞术

孤立区域性疾病或淋巴结

- 选择：
- 对受累淋巴结行区域淋巴结清扫 ± 放疗 ± 化疗^u
 - 转移灶切除^{aa,bb} ± 术前或术后化疗^u ± 放疗
 - SBRT
 - 隔离肢体灌注 / 灌洗^{ff} ± 手术

请参阅 [EXTSARC-6A](#) 上的脚注

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



脚注

^u [请参阅软组织肉瘤的活性全身性治疗药物和治疗方案 \(SARC-F\)](#)。

^{aa} 淋巴结受累患者（包括孤立的局部淋巴结转移性疾病）应行区域淋巴结清扫术 ± 放疗。

^{bb} 转移灶切除术是寡转移性疾病（主要是肺部）患者的标准治疗方法，如果可行，可优先考虑；局部控制方式的选择可能取决于多种因素，例如体力状态、患者偏好、病灶位置 / 可及性、保持正常组织功能的能力以及治疗方式的预期发病率等。

^{cc} 在回顾性研究中，报告了多种 SBRT 给药方案可有效治疗肉瘤转移。剂量和分次应由经验丰富的放射肿瘤科医师根据正常组织的限制条件确定。[Dhakal S, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82(2):940-945 and Navarra P, et al. Eur J Cancer 2015;51(5):668-674].

^{dd} 姑息性放疗需要平衡权宜治疗与足够的预期剂量，以阻止肿瘤生长或使肿瘤消退。必须考虑有关生长速度、全身性疾病状态以及采用化疗的诸多临床问题。仅推荐用于同步 IV 期或复发性疾病伴播散性转移的姑息性治疗。

^{ee} 如果局部复发可以切除，则需要根据具体情况决定是否需要再次照射。一些病例表明再次照射有益 (Catton C, et al. Radiother Oncol 1996;41:209-214)，而其他一些病例则没有 (Torres MA, et al. Management of locally recurrent soft-tissue sarcoma after prior surgery and radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67:1124, 2007)，这可能反映了选择接受手术和放疗或仅接受手术治疗的患者的差异。通常情况下，再照射是通过术后辅助近距放射治疗完成的，但现在可以将近距放射治疗与 IMRT 结合使用，以降低再照射的发病率风险。

^{ff} 须在具有局部肢体治疗经验的机构进行。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



检查

- 开始治疗前，所有患者都应由一支在肉瘤方面具有丰富专业知识和经验的多学科团队进行评估和管理。
- 问诊和体检
- 影像学检查^a
- 如果正在接受术前治疗或疑似恶性肿瘤而非肉瘤，应进行影像引导的粗针穿刺活检^b。
- 高分化脂肪肉瘤不一定需要在切除前活检。
- 有 Li-Fraumeni 综合征个人 / 家族史的患者应考虑进行进一步的遗传学评估。请参见 [NCCN Guidelines: 遗传 / 家族性高风险评估: 乳房癌、卵巢癌和胰腺癌](#)
- 对于神经纤维瘤病患者，^c 请参见 [NCCN Guidelines: 中枢神经系统肿瘤 \(PSCT-3\)](#)

可切除

[请参阅主要治疗 \(RETSARC-2\)](#)

无法切除或
IV 期疾病

[请参阅主要治疗 \(RETSARC-4\)](#)

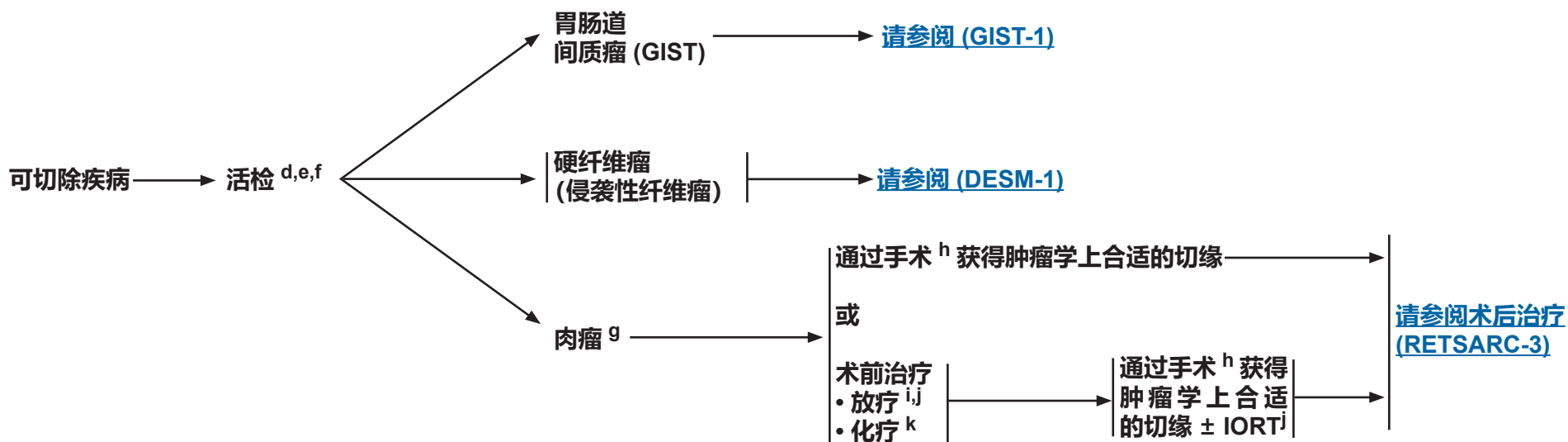
^a 见 [影像学检查原则 \(SARC-A\)](#)。

^b 腹膜后 / 腹腔内肉瘤活检应尽量避免腹腔内游离间隙。请参见 [手术原则 \(SARC-D\)](#)。

^c 神经纤维瘤病患者在不同部位具有多发性肉瘤的风险，其评估和随访应有所不同。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

主要治疗



^d 请参阅肉瘤标本的病理评估原则 (SARC-B)。

^e 如果考虑术前治疗，则需要进行活检，包括内镜超声引导下的疑似 GIST 病变活检。

^f 如果诊断影像与 WD-LPS 一致，则可能不需要活检。

^g 对于其他软组织肉瘤，例如尤因肉瘤，请参阅 [NCCN Guidelines: 骨肿瘤](#)；对于 RMS，请参阅 [RMS-1](#)。

^h 请参阅手术原则 (SARC-D)。

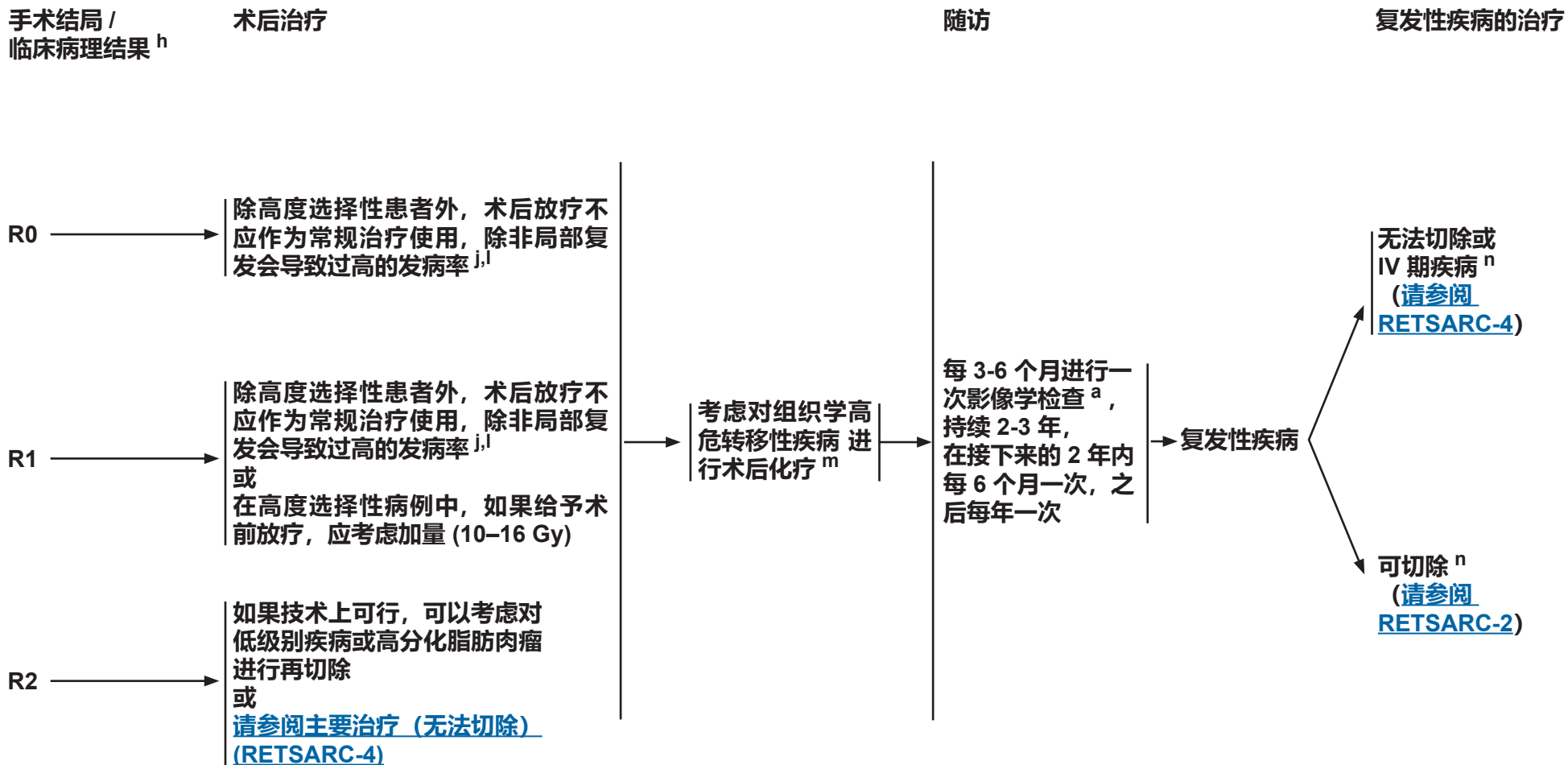
ⁱ 如果预期行术前放疗，则首选 IMRT，以优化附近重要结构的保留。

^j 请参阅放疗原则 (SARC-E)。

^k 请参阅软组织肉瘤的活性全身性治疗药物和治疗方案 (SARC-F)。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

^a 请参阅影像学检查原则 (SARC-A)。^h 请参阅手术原则 (SARC-D)。^j 请参阅放疗原则 (SARC-E)。^l 例如，复发会导致发病的重要解剖面。^m 低级别肿瘤不推荐化疗。ⁿ 如果无既往给药，请考虑术前放疗和 / 或化疗。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

主要治疗



^a 请参阅影像学检查原则 (SARC-A)。

^d 请参阅肉瘤标本的病理评估原则 (SARC-B)。

^j 请参阅放疗原则 (SARC-E)。

^k 请参阅软组织肉瘤的活性全身性治疗药物和治疗方案 (SARC-F)。

^o 平衡治疗风险、患者可切除的可能性、以及患者体力状态、潜在临床获益。列出的方案可以单独使用、顺序使用或组合使用。

^p 姑息性放疗需要平衡权宜治疗与足够的预期剂量，以阻止肿瘤生长或使肿瘤消退。必须考虑有关生长速度、全身性疾病状态以及采用化疗的诸多临床问题。建议仅用于无法切除或病情进展的患者。

^q 在缓解率方面，在未经选择的患者人群中最有效的化疗方案是 AIM（阿霉素 / 异环磷酰胺 / 美司钠）。Judson I, et al. Lancet Oncol 2014;15(4):415-23.

^r 如果原发肿瘤能得到控制，则应始终考虑切除可切除的转移性疾病。

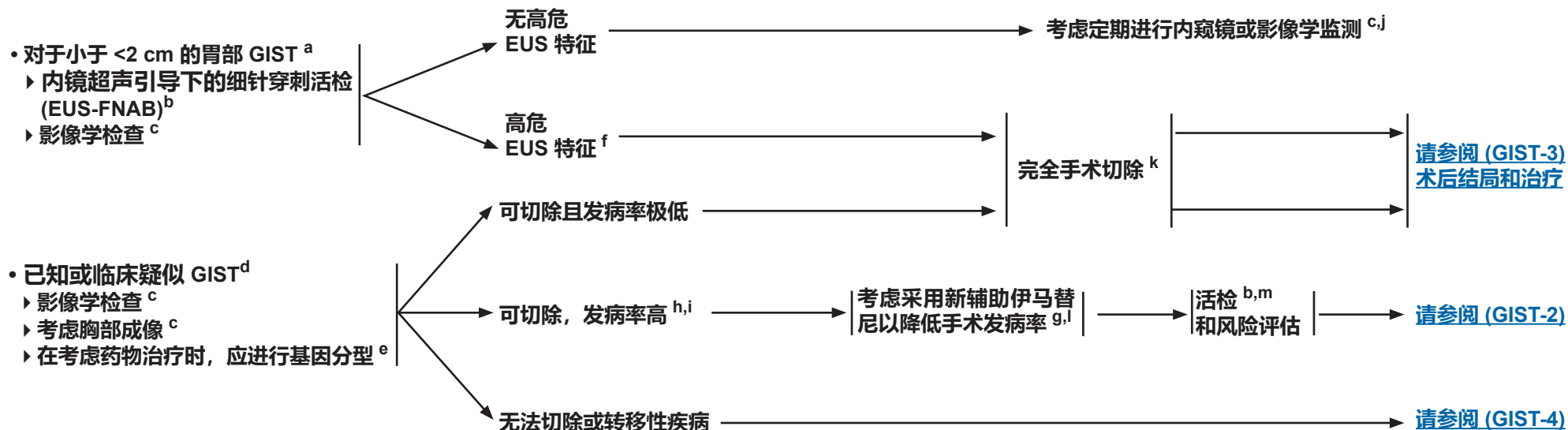
注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



初次发病时的诊断检查

- 所有患者都应由一支在 GIST/ 肉瘤方面具有丰富专业知识和经验的多学科团队进行评估



^a Sepe PS, Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009;6:363-371.

^b 病理报告应包括解剖部位、大小以及在肿瘤最大增生区测得的有丝分裂率的准确评估 (请参阅 [GIST-A](#))。

^c 请参阅影像学检查原则 (SARC-A)。

^d 请参阅美国癌症联合委员会 (AJCC) 分期系统，第 8 版 (ST-5/GIST)。

^e 突变分析可以预测酪氨酸激酶抑制剂治疗的反应 (TKI) (请参阅 [GIST-B](#))。

^f 可能的高危 EUS 特征包括不规则边缘、囊状间隙、溃疡、回声灶和异质性。

^g 患者可能会很快转变为无法切除；密切监测至关重要。

^h 对于伴有多灶性疾病的 SDH- 缺陷型 GIST，一般不建议采用与严重发病率相关的大手术 (即全胃切除术以减少胃部复发风险)。

ⁱ 对于某些解剖部位 (例如，直肠、食管、食管胃交界处和十二指肠) 的局部晚期 GIST，或者如果需要进行多脏器切除以切除所有大体肿瘤，应考虑采用新辅助治疗。

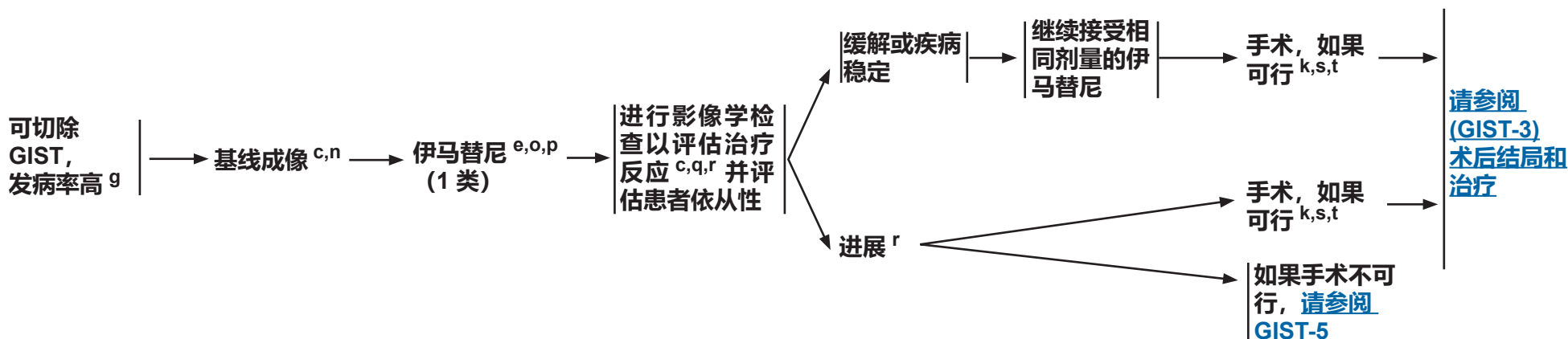
^j 只有在与患者就风险和获益进行充分讨论后，才可以考虑内窥镜超声监测。Evans J, et al. Gastrointest Endosc 2015;82(1):1-8.

^k 请参阅 [GIST 手术原则 \(GIST-C\)](#)。

^l 伊马替尼新辅助治疗可能会妨碍对肿瘤切除后复发风险的准确评估。仅在通过术前缩小肿瘤可以降低手术发病率的情况下，才考虑采用伊马替尼新辅助治疗。出现最大缓解可能需要 6 个月或更长时间的治疗。建议在开始术前伊马替尼前对肿瘤进行突变检测，以确保肿瘤有可能对治疗有反应的基因型。

^m 请参阅 [RETSARC-1](#)，如果病理结果显示是胃肠道来源的肉瘤，而不是 GIST。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**主要表现****主要治疗****后续治疗**

^c 请参阅影像学检查原则 (SARC-A)。

^e 突变分析可以预测 TKI 治疗的反应 (请参阅 GIST-B)。

^g 患者可能会很快转变为无法切除; 密切监测至关重要。

^k 请参阅 GIST 手术原则 (GIST-C)。

ⁿ 如果随访期间使用 PET/CT, 请考虑基线 PET/CT。PET/CT 不能替代 CT。

^o 如果伊马替尼出现危及生命的副作用, 而且无法通过最大限度的支持治疗进行管理, 则可以考虑舒尼替尼。

^p 药物治疗是常规治疗方法。然而, 如果出现出血或症状性肿瘤或治疗耐受性差, 患者可以进行手术。

^q 如果需要快速读出活性, 则 PET/CT 可在治疗 2-4 周后给出伊马替尼疗效的指征。指示每 8-12 周进行一次诊断性腹部 / 骨盆 CT 或 MRI 造影检查; 很少需要常规长期的 PET/CT 随访。如果患者对治疗有反应, 则可降低反应评估成像的频率。

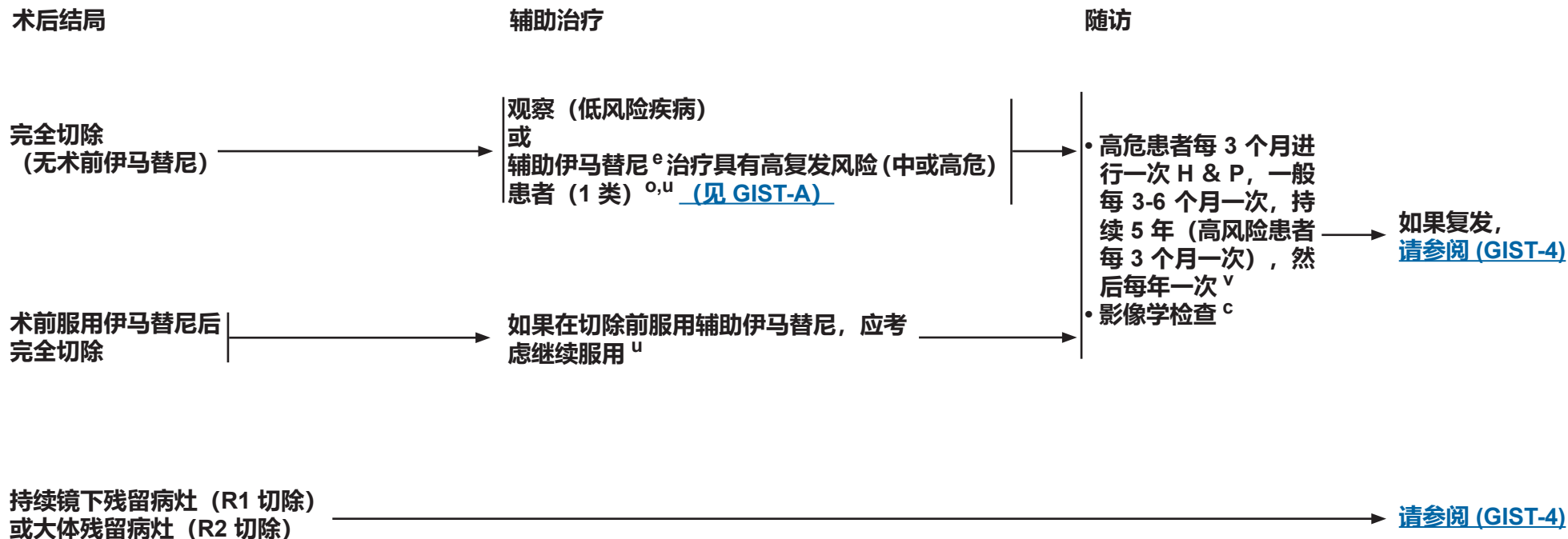
^r 可通过腹部 / 骨盆 CT 或 MRI 造影结合临床解释来确定进展; 在肿瘤密度降低的情况下, 肿瘤大小的增加与药物疗效或获益相一致。PET/CT 扫描可用于澄清 CT 或 MRI 是否有歧义。

^s 内科肿瘤医师和外科医生之间的合作对于确定重大缓解或病情稳定后手术的适当性和时机是必要的。出现最大缓解可能需要 6 个月或更长时间的治疗。

^t 伊马替尼可在手术前即刻停用, 并在患者能够耐受口服药物后立即重新开始。如果使用舒尼替尼, 则应在手术前至少一周停止治疗, 并可以根据手术康复的临床判断重新开始。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

^c [请参阅影像学检查原则 \(SARC-A\)](#)。^e 突变分析可以预测 TKI 治疗的反应 ([请参阅 GIST-B](#))。^o 如果伊马替尼出现危及生命的副作用, 而且无法通过最大限度的支持治疗进行管理, 则可以考虑舒尼替尼。^u PERSIST 研究表明, 对伊马替尼敏感的 GIST 患者进行 5 年期伊马替尼辅助治疗是可行的, 没有复发证据 [Raut CP, et al. JAMA Oncol 2018;4(12):e184060]。^v 对于非常小的肿瘤 (<2 cm), 不太频繁的监测可以接受, 除非它们与高有丝分裂率相关。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

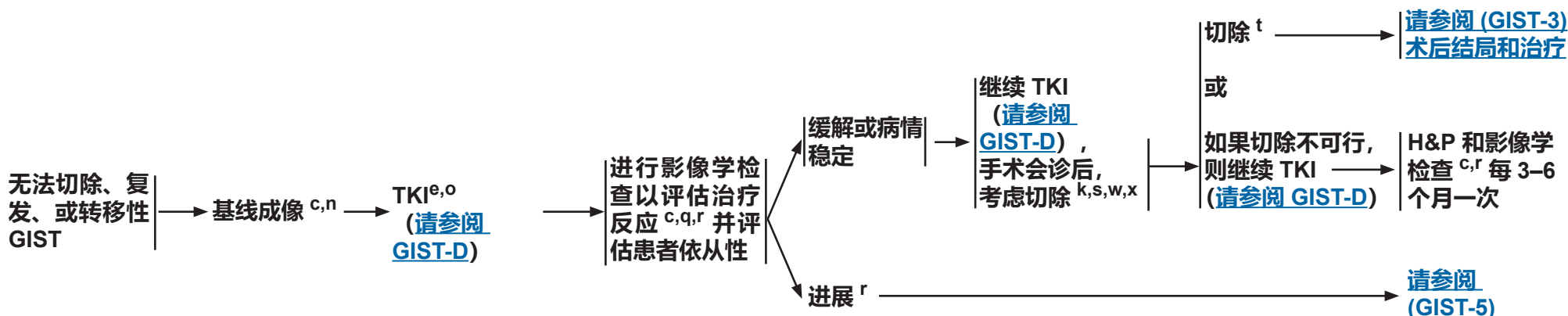
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



主要表现

主要治疗

后续治疗

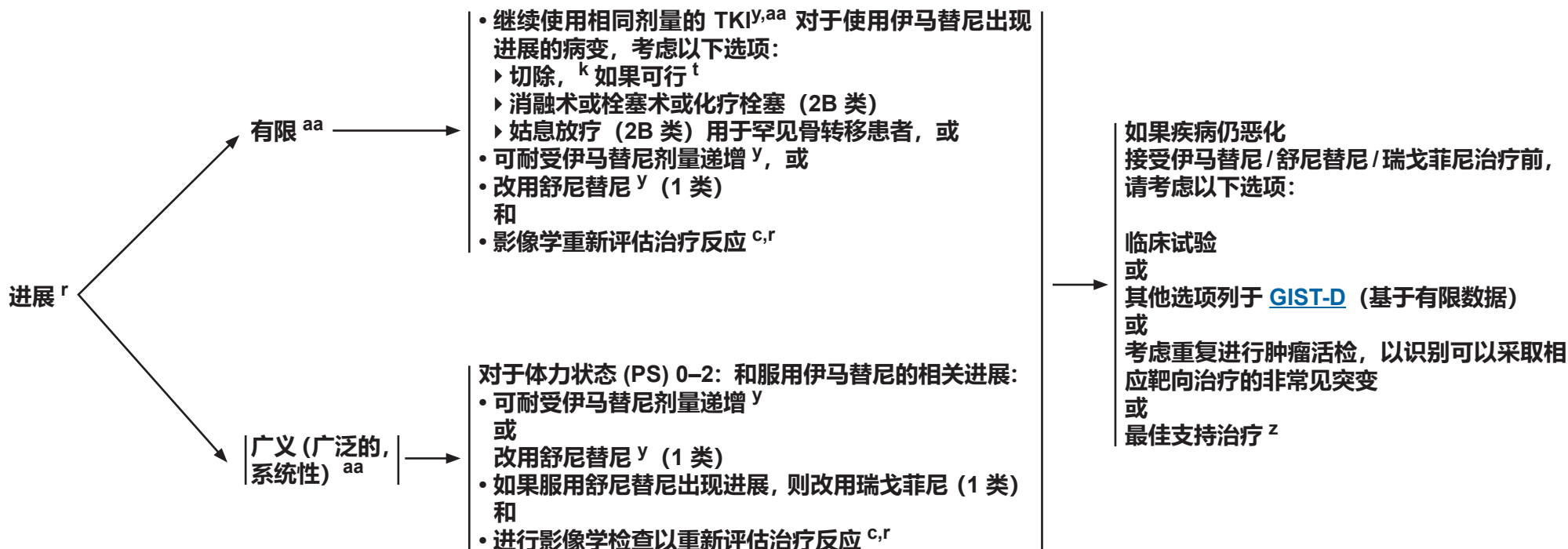
^c 请参阅影像学检查原则 (SARC-A)。^e 突变分析可以预测 TKI 治疗的反应 (请参阅 [GIST-B](#))。^k 请参阅 [GIST 手术原则 \(GIST-C\)](#)。ⁿ 如果随访期间使用 PET/CT，可考虑基线 PET/CT。PET/CT 不能替代 CT。^o 如果伊马替尼出现危及生命的副作用，而无法通过最大限度的支持治疗进行管理，则可以考虑舒尼替尼。^q 如果需要快速读出活性，则 PET/CT 可在治疗 2-4 周后给出伊马替尼疗效的指征。指示每 8-12 周进行一次诊断性腹部 / 骨盆 CT 或 MRI 造影检查；很少需要常规长期的 PET/CT 随访。如果患者对治疗有反应，则可降低反应评估成像的频率。^r 可通过腹部 / 骨盆 CT 或 MRI 造影结合临床解释来确定进展；在肿瘤密度降低的情况下，肿瘤大小的增加与药物疗效或获益相一致。PET/CT 扫描可用于澄清 CT 或 MRI 是否有歧义。^s 内科肿瘤医师和外科医生之间的合作对于确定重大缓解或病情稳定后手术的适当性和时机是必要的。出现最大缓解可能需要 6 个月或更长时间的治疗。^t 伊马替尼可在手术前即刻停用，并在患者能够耐受口服药物后立即重新开始服用。如果使用其他 TKI，例如舒尼替尼或阿泊替尼，则应在手术前至少一周停用，并可以根据临床判断或术后恢复情况重新开始服用。^w 考虑对肝转移性疾病进行切除或消融 / 肝导向治疗。^x 转移性疾病的切除，尤其是如果能够实现完全切除，则可以改善接受伊马替尼或舒尼替尼治疗且有影像学反应或有限疾病进展患者的预后。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



疾病进展的治疗

^c 请参阅影像学检查原则 (SARC-A)。^k 请参阅 GIST 手术原则 (GIST-C)。^r 可通过腹部 / 骨盆 CT 或 MRI 造影结合临床解释来确定进展; 在肿瘤密度降低的情况下, 肿瘤大小的增加与药物疗效或获益相一致。PET/CT 扫描可用于澄清 CT 或 MRI 是否有歧义。^t 伊马替尼可在手术前即刻停用, 并在患者能够耐受口服药物后立即重新开始服用。如果使用其他 TKI, 例如舒尼替尼或阿泊替尼, 则应在手术前至少一周停用, 并可以根据临床判断或术后恢复情况重新开始服用。^y 临床经验表明, 在疾病进展的情况下, 即使停止 TKI 治疗也可能加速疾病进展的速度并使症状恶化。^z 可以考虑重新引入既往耐受且有效的 TKI 以缓解症状。作为最佳支持治疗的一部分, 考虑终身接受 TKI 治疗以缓解症状。^{aa} 可以继续接受阿泊替尼治疗, 以限制进展。对于对服用阿泊替尼后出现进展的 GIST, 并无其他合适的治疗方案。推荐参加临床试验。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



GIST 的活检原则和风险分层

- 如果肿瘤在腹膜播散的风险较低，则内窥镜下经壁活检优于经皮经腹腔活检。然而，经皮影像引导活检可能适合确认局部晚期或转移性疾病。活检的考虑应基于疑似肿瘤的类型和疾病程度。在开始术前治疗前，必须进行活检以确诊原发性 GIST。
- 基于组织切片显微镜检查的形态学评估诊断是 GIST 诊断的标准做法。推荐几种辅助技术以支持 GIST 诊断，包括针对 CD117、DOG1 和 CD34 的免疫组织化学 (IHC)，和针对 *KIT* 和 *PDGFRA* 突变的分子遗传学检测。
- 基于病理评估原则进行诊断 ([请参阅 SARC-B](#))；对于具有复杂或异常组织病理学特征的病例，建议将患者转介到在 GIST/ 肉瘤的诊断和治疗方面具有专业知识和经验的医疗中心。
- 风险分层：
 - ▶ 肿瘤大小和有丝分裂率可用于预测 GIST 的恶性潜能，尽管仅凭病理特征难以预测 GIST 的生物学行为；因此，制定了根据肿瘤部位进行风险分层的指南。
 - ▶ 大多数胃部 GIST 表现为无痛，尤其在小于 2 cm 时。请参阅表 1：胃部 GIST：评估恶性潜能的拟议指南 ([GIST-A 2/3](#))。
 - ▶ 小肠 GIST 往往比胃部 GIST 更具侵袭性。请参阅表 2：非胃部 GIST：评估恶性潜能的拟议指南 ([GIST-A 3/3](#))。
 - ▶ 结肠 GIST 最常见于直肠；结直肠 GIST 倾向于具有侵袭性的生物学行为，具有有丝分裂活性的肿瘤即使小到 <2 cm，仍会复发和转移。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**GIST 生物学行为的预测变量****表 1: 胃部 GIST: 评估恶性潜能的拟议指南¹**

肿瘤大小	有丝分裂率 ²	预测生物行为
≤ 2 cm	≤ 5 个有丝分裂 / 50 HPF	转移率: 0%
	>5 个有丝分裂 / 50 HPF	转移率: 0%*
>2 cm 至 ≤ 5 cm	≤ 5 个有丝分裂 / 50 HPF	转移率: 1.9%
	>5 个有丝分裂 / 50 HPF	转移率: 16%
>5 cm 至 ≤ 10 cm	≤ 5 个有丝分裂 / 50 HPF	转移率: 3.6%
	>5 个有丝分裂 / 50 HPF	转移率: 55%
>10cm	≤ 5 个有丝分裂 / 50 HPF	转移率: 12%
	>5 个有丝分裂 / 50 HPF	转移率: 86%

GIST: 胃肠道间质瘤; HPF: 高倍视野; * 基于非常小数量的肿瘤类别的预测率

¹Data from Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Sem Diag Path 2006;23:70-83.

²应在肿瘤最大增生区测量有丝分裂率, 并报告为每 50 HPF 组织中的有丝分裂数。50 HPF 相当于 5 mm²。对于大多数现代显微镜, 20-25 HPF 40 倍透镜 / 视野包含 5 mm²。Laurini JA, Blanke CD, Cooper K, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). Version 4.0.1.0, June 2017. 可访问以下网址获取: <https://cap.objects.frb.io/protocols/cp-gisoftissue-gist-17protocol-4010.pdf>.

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

待续

**GIST 生物学行为的预测变量****表 2: 非胃部 GIST: 评估恶性潜能的拟议指南¹**

肿瘤大小	有丝分裂率 ²	预测生物行为
≤ 2 cm	≤ 5 个有丝分裂 / 50 HPF	转移率: 0%
	≤ 5 个有丝分裂 / 50 HPF	转移率: 50%-54%
>2 cm 至 ≤ 5 cm	≤ 5 个有丝分裂 / 50 HPF	转移率: 1.9%-8.5%
	≤ 5 个有丝分裂 / 50 HPF	转移率: 50%-73%
>5 cm 至 ≤ 10 cm	≤ 5 个有丝分裂 / 50 HPF	转移率: 24%
	≤ 5 个有丝分裂 / 50 HPF	转移率: 85%
>10cm	≤ 5 个有丝分裂 / 50 HPF	转移率: 34%-52%
	≤ 5 个有丝分裂 / 50 HPF	转移率: 71%-90%

GIST: 胃肠道间质瘤; HPF: 高倍视野¹Data from Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Sem Diag Path 2006;23:70-83.²应在肿瘤最大增生区测量有丝分裂率, 并报告为每 50 HPF 组织中的有丝分裂数。50 HPF 相当于 5 mm²。对于大多数现代显微镜, 20-25 HPF 40 倍透镜 / 视野包含 5 mm²。Laurini JA, Blanke CD, Cooper K, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). Version 4.0.1.0, June 2017. 可访问以下网址获取: <https://cap.objects.frb.io/protocols/cp-gisoftissue-gist-17protocol-4010.pdf>.

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



突变检测原则

- 大约 80% 的 GIST 在编码 *KIT* 受体酪氨酸激酶的基因中有突变；另外有 5% -10% 的 GIST 在编码相关 *PDGFRA* 受体酪氨酸激酶的基因中有突变。*KIT* 和 *PDGFRA* 突变的存在和类型与预后之间没有紧密的相关性
- GIST 中 *KIT* 和 *PDGFRA* 的突变导致具有组成型酪氨酸激酶活性的突变蛋白表达。如果将 TKI 视为治疗计划的一部分，则强烈建议检测 *KIT* 和 *PDGFRA* 突变，因为在 *KIT* 和 *PDGFRA* 基因特定区域中的突变（或无突变）与特定于 TKI 的反应（或无反应）相关。
- *KIT* 或 *PDGFRA* 中的特定突变显示出与肿瘤表型的一定相关性，但突变与单个肿瘤的生物学潜能没有明显的相关性。累积数据表明，*KIT* 突变在高级别肿瘤中并不优先存在，也见于偶发性小肿瘤以及病程缓慢的肿瘤。同样，*PDGFRA* 的突变分析不能用于预测单个肿瘤的行为。
- 根据肿瘤突变状态，GIST 肿瘤对伊马替尼的反应率不同：使用伊马替尼 400 mg BID 后，90% 的肿瘤携带 *KIT* 外显子 11 突变，50% 的肿瘤携带 *KIT* 外显子 9 突变，反应的可能性提高。除 D842V 外，大多数 *PDGFRA* 突变都与对伊马替尼的反应有关，除阿泊替尼外，它不太可能对伊马替尼和大多数批准用于 GIST 的 TKI 产生反应。
- 具有获得性耐药性的转移性疾病通常是 *KIT* 或 *PDGFRA* 中继发于伊马替尼耐药性突变的结果。舒尼替尼治疗适用于伊马替尼耐药肿瘤或伊马替尼不耐受的患者。瑞戈菲尼适用于接受伊马替尼和舒尼替尼出现疾病进展的患者。强烈建议对伊马替尼、舒尼替尼、瑞戈菲尼和阿泊替尼耐药的突变患者转介至临床试验。
- 大约 10%–15% 的 GIST 在 *KIT* 或 *PDGFRA* 中没有突变。这些 GIST 中的绝大多数具有琥珀酸脱氢酶 (SDH) 复合物的功能失活，这可以通过在 IHC 上缺乏 SDHB 的表达来检测。SDH 复合物的失活可能源于突变或表观遗传沉默。少数保留 SDH 表达的 GIST 具有替代驱动突变。
- 对于 *KIT* 或 *PDGFRA* 突变为阴性的肿瘤，需要检测替代驱动突变。检测包括通过 IHC 对胃肿瘤进行 SDHB 缺乏评估，以及通过 IHC 对 SDHB 缺乏肿瘤进行 *SDH* 突变检测。此外，对于非胃肿瘤或 SDHB 阳性肿瘤，应进行下一代测序 (NGS)，以检测其他驱动突变（例如 *BRAF*、*NF1*、*NTRK*、和 *FGFR* 融合）。
- 具有 *SDH* 突变的 GIST 通常会出现在年轻个体的胃部，经常转移，可能累及淋巴结，并且通常生长缓慢。它们通常对伊马替尼具有抗性。在缺乏 *KIT* 和 *PDGFRA* 突变的情况下，仅部分晚期 GIST 患者受益于伊马替尼，尽管已知 *SDH* 缺陷或具有替代驱动因素（例如 *NF1*、*BRAF*）的肿瘤不太可能从伊马替尼中获益。*SDH* 缺陷型肿瘤可能受益于舒尼替尼或瑞戈菲尼的治疗。对于所有 *SDH* 缺陷型 GIST 患者和携带 *NF1* 或 *SDH* 突变的 GIST 患者，建议转介给遗传咨询师进行种系检测评估。*SDH* 突变患者存在副神经节瘤的风险；建议术前进行 24 小时尿液检测（[请参阅 GIST-C](#)）。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



GIST 外科手术的一般原则

原发性 (可切除) GIST

所进行的外科手术应旨在切除组织学阴性切缘的肿瘤。

- 鉴于壁内延伸受限，很少需要进行扩展性解剖切除（例如全胃切除）。分段或楔形切除以获得阴性切缘通常是适当的。
- 鉴于淋巴结转移的发生率较低，通常不需要行淋巴结切除术，然而对于 SDH- 缺陷型 GIST 患者，应考虑切除病理性增大的淋巴结。
- 由于 GIST 往往非常脆弱，应尽量避免破坏肿瘤的假包膜（即避免肿瘤破裂 – 在术前或术中发生的任何肿瘤溢出或断裂、肿瘤包膜撕裂、有或没有宏观溢出、零星切除和切口活检）。
- 对于最终病理学镜下阳性边缘，通常不建议再切除。

切除应以最小的发病率完成，一般应避免复杂的多脏器切除。如果外科医生认为可能需要进行多脏器切除，则需要就伊马替尼的术前疗程进行多学科咨询。同样，直肠 GIST 应通过保留括约肌的方法进行。如果腹会阴联合切除术 (APR) 是获得阴性切缘所必需的切除，则应考虑术前伊马替尼。

对位于有利解剖位置（有较大曲率或前壁的胃、空肠和回肠）的选择性 GIST，具有适当腹腔镜经验的外科医生可以考虑采用腹腔镜方法。

- 但仍必须遵循 GIST 切除的所有肿瘤学原则，包括保留假包膜和避免肿瘤溢出。
- 切除标本应用塑料袋从腹部取出，以防止溢出或播撒到操作孔位点。

无法切除或转移性 GIST

伊马替尼是转移性 GIST 的主要疗法。外科手术可能适用于：

- 伊马替尼难治性有限疾病进展。
- 对全身伊马替尼治疗产生良好反应后的局部晚期或既往无法切除肿瘤或小体积 IV 期疾病。
- 症状性出血或障碍的治疗。

术前注意事项

- 伊马替尼可在手术前即刻停用，并在患者能够耐受口服药物后立即重新开始。如果使用其他 TKI，例如舒尼替尼、瑞格非尼或阿泊替尼，则应在手术前至少一周停用，并可以根据临床判断或术后恢复情况重新开始用药。
- SDH 突变患者存在副神经节瘤的风险，因此在术前应考虑进行血清 / 尿儿茶酚胺 / 肾上腺素检测。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



无法切除或转移性 GIST 的全身性治疗药物和方案

	首选方案	其他推荐方案	某些情况下有助于诊断的检查
无法切除的复发性或转移性疾病的一线治疗	<ul style="list-style-type: none"> 伊马替尼^{a,1,2} (1类) 阿泊替尼^{a,b,3} (用于携带 <i>PDGFRA</i> 外显子 18 突变的 GIST, 包括 <i>PDGFRA</i> D842V 突变) 		
无法切除或转移性疾病 (接受伊马替尼后出现疾病进展) 的二线治疗	<ul style="list-style-type: none"> 舒尼替尼^{a,4} (1类) 		
无法切除或转移性疾病 (接受伊马替尼和舒尼替尼后出现疾病进展) 的三线治疗	<ul style="list-style-type: none"> 瑞戈菲尼^{a,5} (1类) 		
无法切除或转移性疾病 (接受伊马替尼、舒尼替尼和瑞戈菲尼后出现疾病进展) 的四线治疗	<ul style="list-style-type: none"> 瑞普替尼^{a,6} 		<ul style="list-style-type: none"> 索拉非尼⁷⁻⁹ 尼罗替尼¹⁰⁻¹¹ 达沙替尼¹² (用于携带 <i>PDGFRA</i> D842V 突变的患者) 帕唑帕尼¹³ 依维莫司 + TKI^{c,14} 阿泊替尼^{a,b,3}

^a FDA 批准用于治疗 GIST 的 TKI。

^b 指定用于携带 *PDGFRA* 外显子 18 突变的 GIST, 包括 *PDGFRA* D842V 突变。

^c 考虑与依维莫司联合使用的 TKI 包括伊马替尼、舒尼替尼或瑞戈菲尼。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

[见 GIST-D \(2/2\) 上的参考文献](#)



无法切除或转移性 GIST 的全身性治疗药物和方案

参考文献

- ¹Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347:472-480.
- ²Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomized trial. *Lancet* 2004;364(9440):1127-1134.
- ³Heinrich M, Jones RL, von Mehren M, et al. Clinical response to avapritinib by RECIST and Choi Criteria in ≥4th line and PDGFRA exon 18 gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Connective Tissue Oncology Society Annual Meeting, Tokyo, Japan, November 15, 2019.*
- ⁴Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1329-1338.
- ⁵Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:295-302.
- ⁶von Mehren M, Serrano C, Bauer S, et al. INVICTUS: A phase III, interventional, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of ripretinib as fourth-line therapy in advanced GIST. 2019 ESMO Congress. Abstract LBA87.
- ⁷Montemurro M, Gelderblom H, Bitz U, et al. Sorafenib as third- or fourth-line treatment of advanced gastrointestinal stromal tumour and pretreatment including both imatinib and sunitinib, and nilotinib: A retrospective analysis. *Eur J Cancer* 2013;49:1027-1031.
- ⁸Kindler HL, Campbell NP, Wroblewski K, et al. Sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): Final results of a University of Chicago Phase II Consortium trial. *J Clin Oncol* 2011;29:Abstract 10009.
- ⁹Park SH, Ryu MH, Ryoo BY, et al. Sorafenib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors who failed two or more prior tyrosine kinase inhibitors: a phase II study of Korean gastrointestinal stromal tumors study group. *Invest New Drugs* 2012;30:2377-2383.
- ¹⁰Montemurro M, Schoffski P, Reichardt P, et al. Nilotinib in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to both imatinib and sunitinib. *Eur J Cancer* 2009;45:2293-2297.
- ¹¹Sawaki A, Nishida T, Doi T, et al. Phase 2 study of nilotinib as third-line therapy for patients with gastrointestinal stromal tumor. *Cancer* 2011;117:4633-4641.
- ¹²Trent JC, Wathen K, von Mehren M, et al. A phase II study of dasatinib for patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol* 2011;29:Abstract 10006.
- ¹³Ganjoo KN, Villalobos VM, Kamaya A., et al. A multicenter phase II study of pazopanib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) following failure of at least imatinib and sunitinib. *Ann Oncol* 2014;25(1):236-40.
- ¹⁴choffski P, Reichardt P, Blay JY, et al. A phase I-II study of everolimus (RAD001) in combination with imatinib in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Ann Oncol* 2010;21(10):1990-1998.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



检查

- 开始治疗前，所有患者都应由一支在肉瘤方面具有丰富专业知识和经验的多学科团队进行评估和管理
- 问诊和体检
- 如果活检可诊断为硬纤维瘤，应考虑对加德纳综合征^{a/}家族性腺瘤性息肉病 (FAP) 进行评估（[请参阅 NCCN Guidelines: 结直肠癌筛查](#)）
- 根据临床需要对原发部位进行适当的影像学检查^b

活检^c

出现进展不会发病的
解剖部位

[DESM-2](#)

出现进展可能会发病
的解剖部位

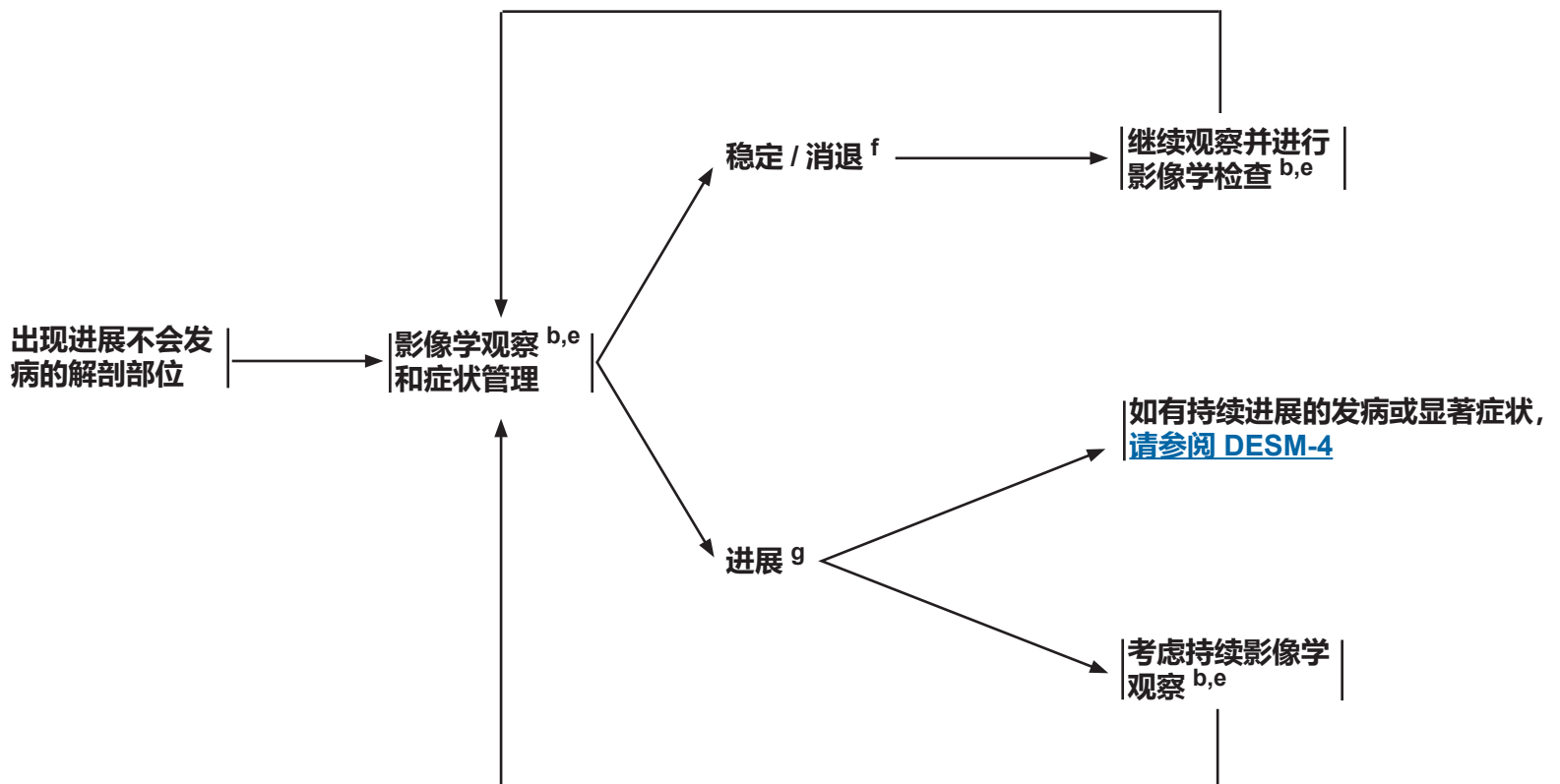
[DESM-3](#)

^a 加德纳综合征是一种常染色体显性遗传疾病，以结肠息肉病、骨瘤和软组织肿瘤的三联症为特征。(Traill Z, et al. AJR Am J Roentgenol 1995;165:1460-1461).

^b [请参阅影像学检查原则 \(SARC-A\)](#)。

^c [请参阅肉瘤标本的病理评估原则 \(SARC-B\)](#)。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

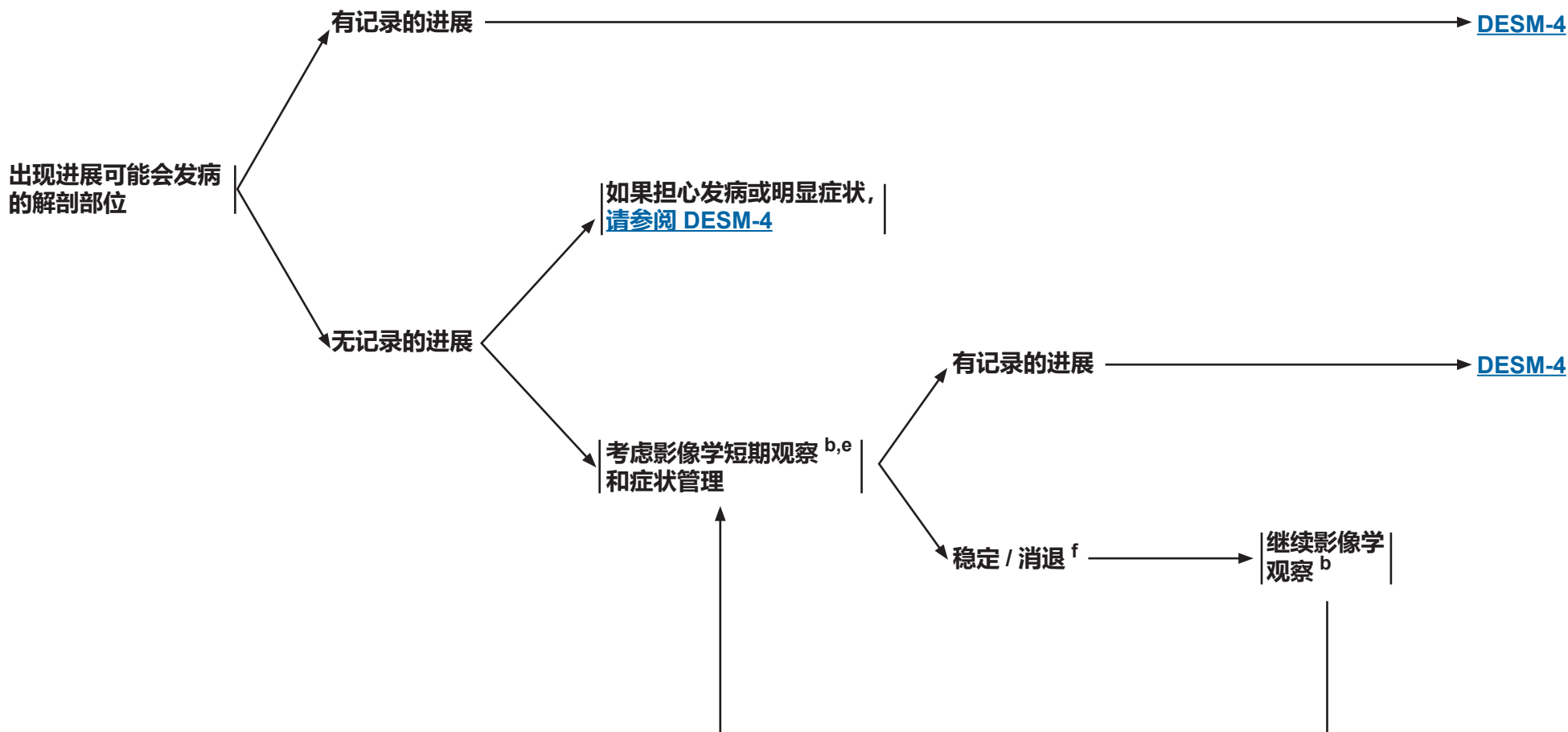
**主要治疗^d**^b [请参阅影像学检查原则 \(SARC-A\)](#)。^d 对于有症状、功能受损或威胁的肿瘤，应根据肿瘤位置和治疗方案的潜在发病率为患者提供治疗。^e 成像的最佳频率取决于肿瘤的解剖位置、进展风险和疾病进展的症状。建议每 3 个月进行一次影像学检查。有症状患者可能需要更频繁的影像学检查。^f 据报告有 20% 的患者自发消退，这支持了新诊断硬纤维瘤患者的初始观察期 (Gounder et al. N Engl J Med 2018;379:2417-2428)。^g 如果患者症状轻微且肿瘤解剖位置并不重要，则即使对于疾病进展的患者，持续进行观察也是一种合适的选择。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



主要治疗^d



^b 请参阅影像学检查原则 (SARC-A)。

^d 对于有症状、功能受损或威胁的肿瘤，应根据肿瘤位置和治疗方案的潜在发病率为患者提供治疗。

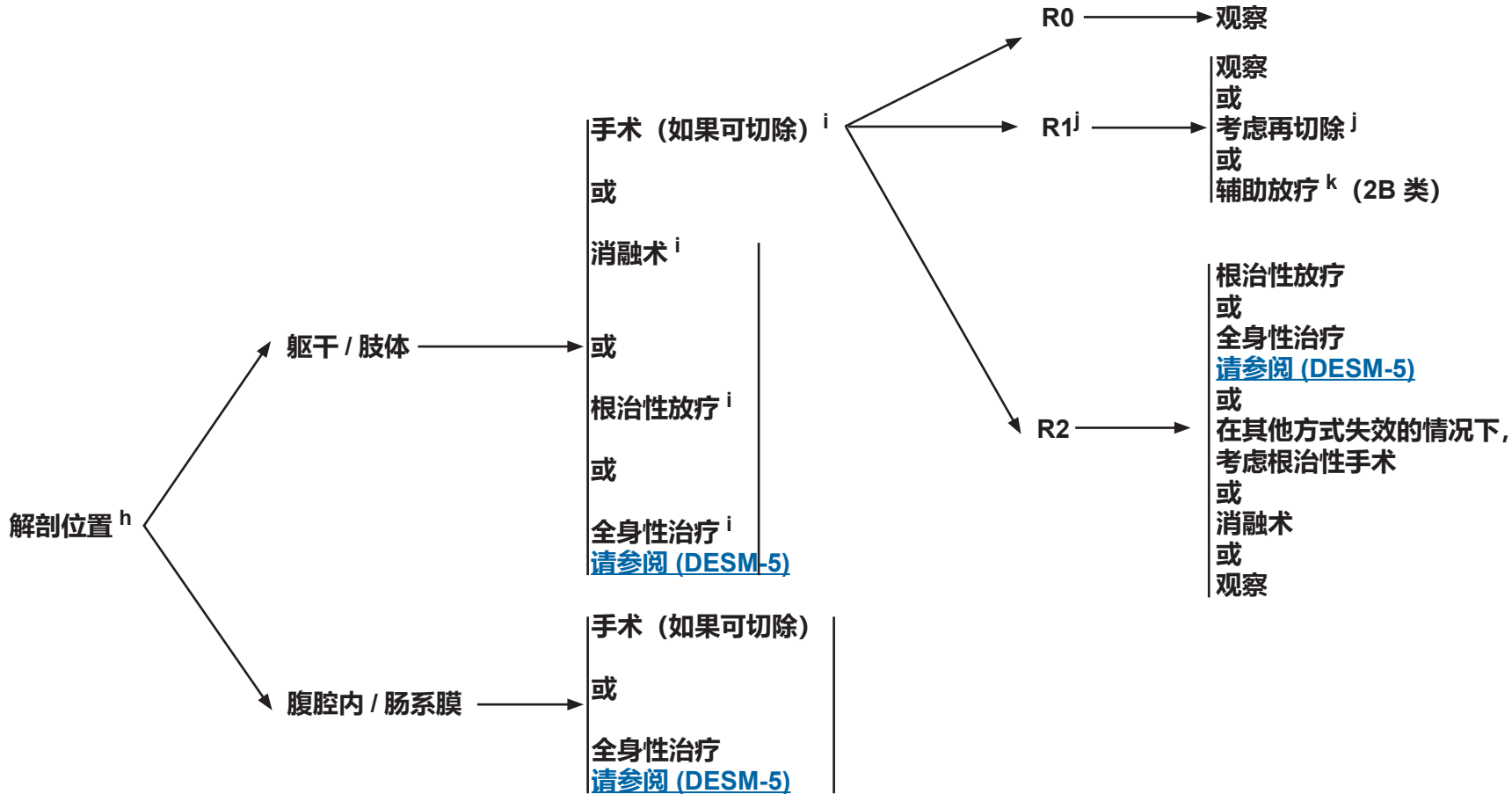
^e 成像的最佳频率取决于肿瘤的解剖位置、进展风险和疾病进展的症状。建议每 3 个月进行一次影像学检查。有症状患者可能需要更频繁的影像学检查。

^f 据报告有 20% 的患者自发消退，这支持了新诊断硬纤维瘤患者的初始观察期 (Gounder et al. N Engl J Med 2018;379:2417-2428)。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
 临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



主要治疗



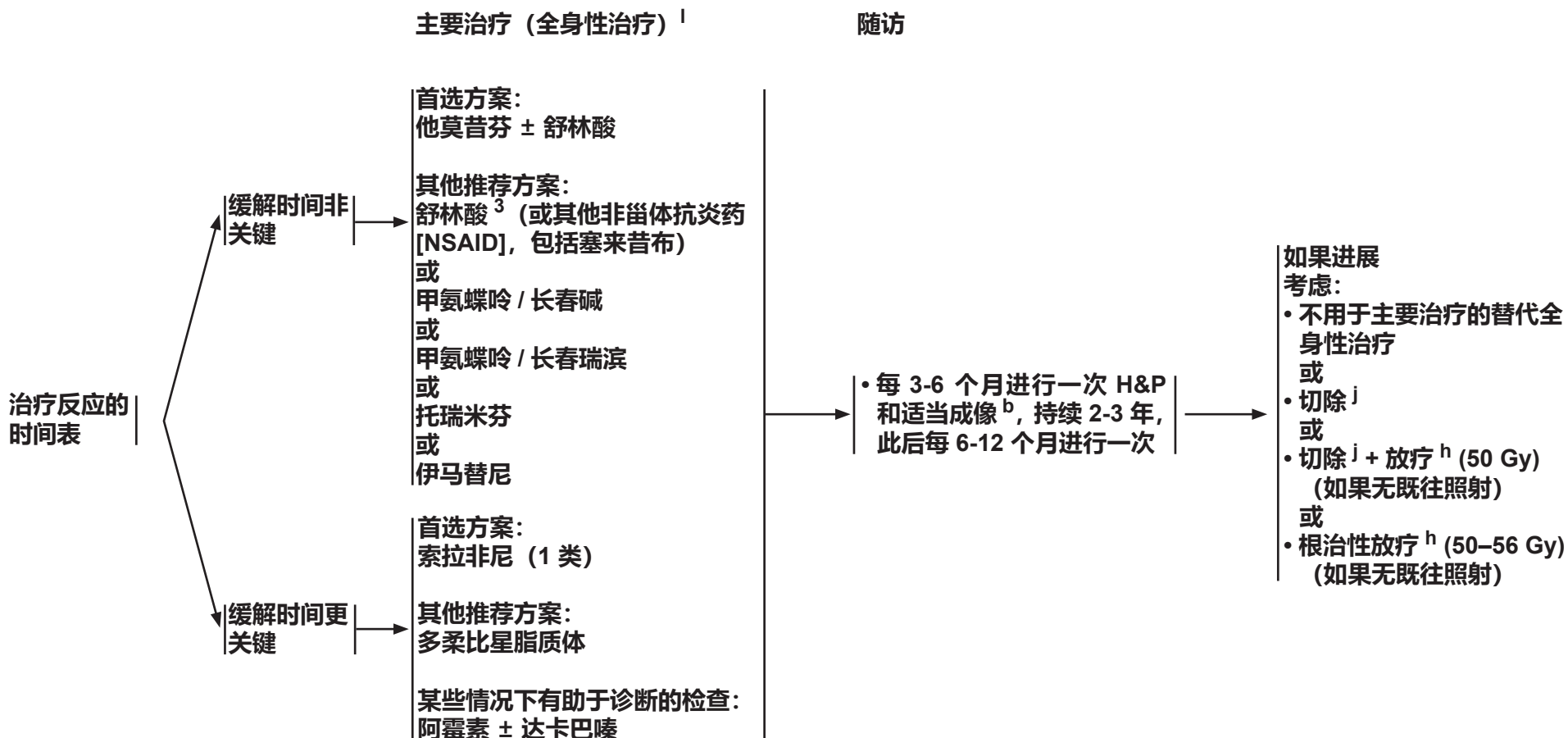
^h 对于腹膜后 / 腹腔内硬纤维瘤，一般不建议放疗。放疗通常仅推荐用于肢体、躯干浅表或头颈部硬纤维瘤。

ⁱ 根据具体情况，这些治疗方案中的任何一种都可以用作一线或二线治疗。

^j 如果 R0 切缘会产生过高的发病率，则 R1 切缘可以接受。[Cates JM, et al. Am J Surg Pathol 2014;38(12):1707-1714; Crago AM, et al. Ann Surg 2013; 258(2):347-353; and Salas S, et al. J Clin Oncol 2011;29(26):3553-3558.]

^k 如果复发病灶在技术上很难切除，并且会导致严重发病率，则考虑放疗。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

^b 请参阅影像学检查原则 (SARC-A)。^h 对于腹膜后 / 腹腔内硬纤维瘤，一般不建议放疗。放疗通常仅推荐用于肢体、躯干浅表或头颈部硬纤维瘤。^j 如果 R0 切缘会产生过高的发病率，则 R1 切缘可以接受。[Cates JM, et al. Am J Surg Pathol 2014;38(12):1707-1714; Crago AM, et al. Ann Surg 2013;258(2):347-353; and Salas S, et al. J Clin Oncol 2011;26:3553-3558;¹ 有关治疗方案的参考文献，请参阅 DESM-5A。

请参阅参考文献，DESM-5A

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
 临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



参考文献

他莫昔芬 ± 舒林酸

Chao AS, Lai CH, Hsueh S, et al. Successful treatment of recurrent pelvic desmoid tumor with tamoxifen: case report. Hum Reprod 2000;15:311-313.
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.

舒林酸

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

甲氨蝶呤 + 长春碱

Azzarelli A, Gronchi A, Bertulli R, et al. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. Cancer 2001;92(5):1259-1264.

甲氨蝶呤 + 长春瑞滨

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

托瑞米芬

Benson JR MK, Baum M. Management of desmoid tumours including a case report of toremifene. Ann Oncol 1994;5:173-177.

伊马替尼

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.

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.

索拉非尼

Gounder MM, Lefkowitz RA, Keohan ML, et al. Activity of sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis. Clin Cancer Res 2011;17:4082-4090.

多柔比星脂质体

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.

阿霉素 ± 达卡巴嗪

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

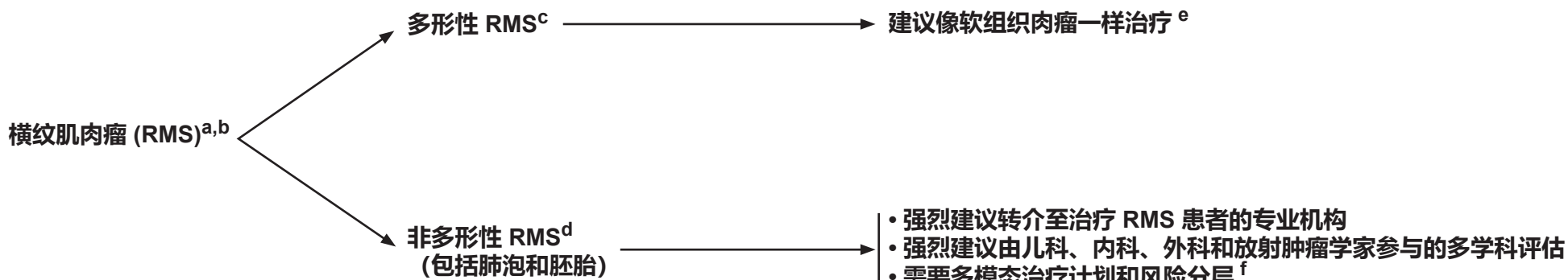
Patel SR, Evans HL, Benjamin RS. Combination chemotherapy in adult desmoid tumors. Cancer 1993;72:3244-3247.

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.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



诊断	组织学	治疗
----	-----	----



^a 在另一种组织学中识别的 RMS 应视为原始组织学。这一途径是指经全片复查后诊断为单纯 RMS 的患者。

^b 由于成年患者可能发生淋巴结转移和出现初始转移性疾病的异常部位，因此 PET 或 PET/CT 扫描可能对初始分期有用。

^c 不要与儿童的未分化变异相混淆。

^d 在年轻患者中，高达 13% 的 RMS 可能具有未分化特征，不应与成人多形性 RMS 中所见的高级别肿瘤相混淆。

^e 多形性 RMS 通常不包括在 RMS 和软组织肉瘤的随机临床试验中。根据软组织肉瘤考虑治疗可能是合理的，包括选择全身性治疗。[请参阅软组织肉瘤的活性全身性治疗药物和治疗方案 \(SARC-F\)](#)。

^f RMS 的系统性化疗方案可能不同于其他软组织肉瘤组织学使用的方案。[请参阅软组织肉瘤的活性全身性治疗药物和治疗方案 \(SARC-F\)](#)。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



影像学原则

总则

- 本指南始终推荐进行 CT 和 MRI 造影，除非有禁忌或另有说明。
- 如果有禁忌（如，由于染料过敏），可酌情采用腹部 / 骨盆 CT 来代替腹部 / 骨盆 MRI 造影。
- 如果获得了腹部 / 骨盆 CT，则可以进行无造影胸部 CT，除非需要同时进行腹部 / 骨盆 CT 增强造影。
- 除非纵隔成像需要造影，否则首选无造影胸部成像。
- 如果疾病复发，请遵循影像学建议进行诊断检查，然后根据适当的主要治疗途径使用随访建议。
- PET/CT 扫描可能有助于分期、预后、分级和确定对新辅助治疗的反应。
- 除以下建议外，还应根据组织学亚型，作为诊断检查和随访的一部分考虑其他影像学检查，如下所示：
 - ▶ 粘液样 / 圆细胞脂肪肉瘤、上皮样肉瘤、血管肉瘤和平滑肌肉瘤的腹部 / 盆腔 CT
 - ▶ 粘液样 / 圆细胞脂肪肉瘤的全脊柱 MRI
 - ▶ 采用 MRI（如果禁忌 MRI，则采用 CT）的 CNS 成像用于肺泡样软组织肉瘤和血管肉瘤以及左侧心脏肉瘤
 - ▶ 骨盆 CT 成像用于下肢高分化脂肪肉瘤

肢体 / 体壁、头部 / 颈部
检查

- 建议采用有或无造影的 MRI ± CT 造影进行原发性肿瘤的影像学检查。
 - ▶ 在某种情形下，可能需要进行其他影像学检查，例如血管造影和 X 线平片检查。
- 胸部成像
 - ▶ X 射线或无造影 CT（首选）
- 随访
 - 随访中评估原发性肿瘤部位的一般注意事项
 - ▶ 新辅助治疗后，根据估计的局部复发风险，术后并定期获取原发部位的成像。
 - ▶ 建议采用有或无造影的 MRI 和 / 或 CT 造影。
 - ▶ 对于没有放射影像学疾病证据的患者，建议在 2-3 年内每 3-6 个月对原发部位、胸部及其他有转移性疾病风险的部位进行一次影像学检查，在接下来的 2 年内每 6 个月进行一次，然后每年一次。
 - ▶ 对于有已知放射影像学疾病证据的患者，建议每 2-3 个月对已知转移性病灶部位进行一次影像学检查。
 - ▶ 对于表浅小病灶，应考虑超声检查。超声检查应由在肌肉骨骼疾病方面有经验的超声波医生进行。¹
 - 对于低风险远端复发
 - ▶ 考虑每 6-12 个月进行一次胸部成像。首选 X 射线或 CT。如果还需要对腹部 / 骨盆成像，可以使用造影剂。
 - 对于中 / 高危远端复发
 - ▶ 建议每 3-6 个月使用 X 射线或 CT 进行一次胸部成像，持续 2-3 年，在接下来的 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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

待续



影像学原则

**腹膜后 / 腹腔内
检查**

- 建议采用胸部 / 腹部 / 骨盆 CT ± 腹部 / 盆腔 MRI 进行原发性肿瘤的影像学检查。^a

随访

- 进行胸部成像、X 射线、或 CT (首选) 检查。^a
- 新辅助治疗后, 根据估计的局部复发风险, 术后并定期获取原发部位的成像。
- 对于没有放射影像学疾病证据的患者, 建议在 2-3 年内每 3-6 个月对原发部位、胸部及其他有转移性疾病风险的部位进行一次影像学检查, 在接下来的 2 年内每 6 个月进行一次, 然后每年一次。
- 对于有已知放射影像学疾病证据的患者, 建议每 2-3 个月对已知转移性病灶部位进行一次影像学检查。
- 成像可以包括胸部 / 腹部 / 骨盆 CT 或无造影胸部 CT 和腹部 / 骨盆 MRI 造影。

GIST**检查**

- 对于 <2 cm 的 GIST: 行腹部 / 骨盆 CT 造影和 / 或腹部 / 骨盆 MRI 造影。
- 对于所有其他 GIST:
 - ▶ 腹部 / 骨盆 CT 造影和 / 或腹部 / 骨盆 MRI 造影
 - ▶ 采用 X 射线或 CT 进行胸部成像

疗效评估**可切除且发病率高的疾病**

- 获取基线腹部 / 骨盆 CT 和 / 或 MRI。
- 考虑 PET/CT
 - ▶ 如果随访中使用 PET/CT, 则获取基线 PET/CT; PET 不能替代 CT。

反应评估 (续)

- 进行影像学检查, 以评估对术前 TKI 的反应
 - ▶ 每 8-12 周进行一次腹部 / 骨盆 CT 或 MRI 检查
 - ▶ 如果需要快速读出活性, PET 可能会在治疗 2-4 周后给出 TKI 活性的指示
- 可以通过腹部 / 骨盆 CT 或 MRI 结合临床解释来确定进展; PET/CT 可用于澄清 CT 或 MRI 是否不明确。
- 对于 R2 切除或发现转移性疾病, 应每 8-12 周使用腹部 / 骨盆 CT 或 MRI 评估术后 TKI 的反应。

确定无法切除、复发或转移性疾病

- 获取基线腹部 / 骨盆 CT 和 / 或 MRI
- 考虑间歇性胸部成像
- 考虑 PET/CT
 - ▶ 如果随访中使用 PET/CT, 则获取基线 PET/CT; PET 不能替代 CT。
- 进行影像学检查, 以评估对术前 TKI 的反应
- 开始治疗后每 8-12 周进行一次腹部 / 骨盆 CT 或 MRI 检查; 在某些患者中, 在开始治疗后的 3 个月内成像可能是合适的。
- 可以通过腹部 / 骨盆 CT 或 MRI 结合临床解释来确定进展; PET/CT 可用于澄清 CT 或 MRI 是否不明确。

随访

- 对于完全切除的原发性病灶, 3-5 年内每 3-6 个月进行一次腹部 / 骨盆 CT, 然后每年一次。
 - ▶ 对于低风险或非常小的肿瘤 (<2 cm), 频率较低的影像学监测可以接受。
 - ▶ 停止 TKI 治疗的高危疾病患者可能需要更频繁的影像学监测。
- 对于未完全切除的病灶或手术中发现的转移性疾病, 每 3-6 个月进行一次腹部 / 骨盆 CT 检查。

^a 高分化脂肪肉瘤不需要胸部成像。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

待续

SARC-A
2/3



影像学原则

随访 (续)

- 可以通过 CT 或 MRI 结合临床解释来确定进展；PET/CT 可用于澄清 CT 或 MRI 是否不明确。
- 进展性疾病治疗后，应采用腹部 / 盆腔 CT 或 MRI 重新评估治疗效果。
 - ▶ 仅当 CT 结果不明确时才需要考虑 PET/CT。

硬纤维瘤 (侵袭性纤维瘤)

检查

- 根据指征对原发部位进行 CT 或 MRI 成像

随访

- 应每 3-6 个月进行一次 CT 或 MRI 成像，持续 2-3 年，然后每 6-12 个月一次
- 对于长期随访，可以考虑在选定部位（如腹壁）使用超声检查。超声检查应由在肌肉骨骼疾病方面有经验的超声波医生进行。¹

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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



肉瘤标本病理评估原则

- 活检应确定恶性程度，在可能情况下提供特异性诊断，并在适当或可行的情况下提供分级，要认识到有限的活检组织可能会低估分级。
- 对于因样本量有限而在初次活检后未能确诊的患者，应考虑行重复影像引导下的粗针穿刺活检进行诊断。
- 活检和切除标本的病理学评估应由经验丰富的肉瘤病理学家进行。
- 基于组织切片显微镜检查的形态学诊断仍然是肉瘤诊断的黄金标准。然而，由于多种辅助技术可用于支持形态学诊断（包括 IHC、经典细胞遗传学和分子遗传学检测），因此肉瘤诊断应由能够使用这些辅助方法的病理学家进行。¹
- 病理评估应包括对以下特征的评估，所有这些特征都应在病理报告中予以具体说明：

▶ 器官、部位和手术程序

▶ 初步诊断（使用标准化命名法，例如 WHO 的软组织和骨肿瘤分类²）

▶ 肿瘤深度

◊ 浅表（肿瘤不涉及浅筋膜）

◊ 深度

▶ 肿瘤大小

▶ 组织学分级（如果适用，至少应指定低级别或高级别）；理想情况下，采用法国联邦国家癌症中心肉瘤组 (FNCLCC)、NCI 系统或适当的特定诊断分级系统（如果适用）进行分级

▶ 坏死

◊ 存在或不存在

◊ 镜下或宏观

◊ 大致范围（百分比）

▶ 切缘状态

◊ 未受累

◊ 受累（边缘状态）

◊ 闭合（边缘状态和所测距离）

▶ 淋巴结状态

◊ 部位

◊ 查到的数量

◊ 阳性数量

▶ 辅助研究结果¹

◊ 检测类型（例如，电子显微镜、IHC、分子遗传学分析）

◊ 操作位置

▶ 具有潜在临床价值的其他肿瘤特征

◊ 有丝分裂率

◊ 是否存在血管浸润

◊ 肿瘤边缘特征（界限分明或浸润性）

◊ 炎性浸润（类型和程度）

▶ TNM 分期（[请参阅 ST-2 至 ST-6](#)）¹ 请参阅[肉瘤诊断辅助技术原理 \(SARC-C\)](#)。² Fletcher 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.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



肉瘤诊断中采用辅助技术的原则 (PRINCIPLES OF ANCILLARY TECHNIQUES USEFUL IN THE DIAGNOSIS OF SARCOMAS)

基于组织切片显微镜检查的形态学诊断仍然是肉瘤诊断的黄金标准。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、电子显微镜和分子遗传学检测。分子遗传学检测已成为一种特别强大的辅助检测方法，因为许多类型的肉瘤都与特征性基因畸变相关，包括单碱基对取代、缺失、扩增和易位。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) 的方法和基于下一代测序 (NGS) 的方法。¹ 肉瘤中复发的遗传畸变² 如下所列：

肿瘤	异常	受累基因
恶性圆细胞瘤		
肺泡样 RMS	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14) t(9;2)(q13;q35):	<i>PAX3-FOXO1</i> <i>PAX7-FOXO1</i> <i>PAX3-AFX</i>
促纤维增生性小圆细胞肿瘤	t(11;22)(p13;q12)	<i>EWSR1-WT1</i>
胚胎型 RMS	复杂突变	多发性 <i>MYOD1</i> 突变
尤因肉瘤 / 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)	<i>EWSR1-FLI1</i> <i>EWSR1-ERG</i> <i>EWSR1-FEV</i> <i>EWSR1-ETV1</i> <i>EWSR1-E1AF</i> <i>EWSR1-ZSG</i> <i>FUS-ERG</i>
未分化圆形细胞肉瘤	t(4;19)(q35;q13) or t(10;19)(q26;q13) inv(X)(p11.4p11.22)	<i>CIC-DUX4</i> ³ <i>BCOR-CCNB3</i> ⁴

¹ 分子遗传学分析涉及高度复杂的检测方法。没有一种方法是绝对敏感的，或能够提供绝对特异性结果；检测结果必须始终根据病例的临床和病理特征进行解释。因此，应由具有肉瘤诊断和分子诊断技术专长的病理学家进行检测。

² 该表对于具有特征性遗传变化或相关基因的肉瘤并不详尽。例如，可以在肺泡样 RMS 中发现其他遗传畸变，包括 *PAX3-NCOA1*、*PAX3-NCOA2* 和 *PAX3-INO80D*。已在梭形细胞 RMS 中鉴定出 *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 *IRAS/PIK3CA* 畸变。最近在血管球瘤中发现了 *MIR143-NOTCH* 融合。已在 PEComa 中确定了 *TSC1* (9q34) 或 *TSC2* (16p13.3) (mTOR 途径) 缺失或 *TFE3* 基因 (小眼症相关转录因子家族) 的基因融合。

³ Yoshimoto 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.

⁴ Kao 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.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

待续

**PRINCIPLES OF ANCILLARY TECHNIQUES USEFUL IN THE DIAGNOSIS OF SARCOMAS**

肿瘤	异常	受累基因
脂肪组织肿瘤		
非典型脂肪瘤 / 高分化脂肪肉瘤 (ALT/WDLS)	多余环状染色体; 巨型标记染色体	区域 12q14-15 的扩增, 包括 <i>MDM2</i> 、 <i>CDK4</i> 、 <i>HMGA2</i> 、 <i>SAS</i> 、 <i>GLI</i>
去分化脂肪肉瘤	与 ALT/WDLS 相同	与 ALT/WDLS 相同
粘液样 / 圆形细胞脂肪肉瘤	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12)	<i>FUS-DDIT3</i> <i>EWSR1-DDIT3</i>
多形性脂肪肉瘤	复杂突变	未知
其他肉瘤		
肺泡样软组织肉瘤	der(17)t(X;17)(p11;q25)	<i>ASPL-TFE3</i>
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)	<i>EWSR1-ATF1</i> <i>EWSR1-CREB1</i> <i>FUS-ATF1</i>
透明细胞肉瘤	t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q33;q12)	<i>EWSR1-ATF1</i> <i>EWSR1-CREB1</i>
先天性 / 婴儿型纤维肉瘤	t(12;15)(p13;q25)	<i>ETV6-NTRK3</i> ⁵
隆突性皮肤纤维肉瘤	t(17;22)(q21;q13) 和衍生环状染色体	<i>COL1A1-PDGFB</i>
韧带样纤维瘤病	三体性 8 或 20; 5q21 缺失	<i>CTNNB1</i> 或 <i>APC</i> 突变
高级别子宫内膜间质肉瘤	t(10;17)(q22;p13) t(x;22)(p11;q13)	<i>YWHAE-NUTM2</i> <i>ZC3H7B-BCOR</i> ⁶
上皮样血管内皮细胞瘤	t(1;13)(p36;q25) t(9;11)(q22;p11.23):	<i>WWTR1-CAMTA1</i> <i>YAP1 - TFE3</i>

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: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。
 临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

待续



PRINCIPLES OF ANCILLARY TECHNIQUES USEFUL IN THE DIAGNOSIS OF SARCOMAS

肿瘤	异常	受累基因
其他肉瘤 - 续		
上皮样肉瘤	<i>INI1 (SMARCB-1)</i> 的失活、缺失或突变	<i>INI1 (SMARCB-1)</i>
肾外横纹肌样瘤	<i>INI1 (SMARCB-1)</i> 的失活	<i>INI1 (SMARCB-1)</i>
骨外粘液样软骨肉瘤	t(9;22)(q22;q12) t(9;17)(q22;q11) t(9;15)(q22;q21) t(3;9)(q11;q22)	<i>EWSR1-NR4A3</i> <i>TAF2N-NR4A3</i> <i>TCF12-NR4A3</i> <i>TFG-NR4A3</i>
播散性和家族性 GIST Carney-Stratakis 综合征 (胃部 GIST 和副神经节瘤)	激活激酶突变 克雷布斯循环突变	<i>KIT</i> 或 <i>PDGFRA</i> 胚系 <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-ALK</i> ⁵ <i>TPM4-ALK</i> ⁵ <i>CLTC-ALK</i> ⁵ <i>RANBP2-ALK</i> ⁵ <i>CARS-ALK</i> ⁵ <i>ATIC-ALK</i> ⁵
平滑肌肉瘤	复杂突变	未知
低级别纤维粘液样肉瘤	t(7;16)(q33;p11) t(11;16)(p11;p11)	<i>FUS-CREB3L2</i> <i>FUS-CREB3L1</i>
恶性外周神经鞘瘤		<i>NF1</i> 、 <i>CDKN2A</i> 和 <i>EED</i> 或 <i>SUZ12</i>
间质性软骨肉瘤	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(9;18)(p11;q11): t(9;18)(p11;q11): t(9;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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



手术原则

建议进行多学科团队管理，包括整形、重建和血管外科医生。

活检

- 通过治疗前活检对肉瘤进行诊断和分级是非常可取的。活检应由经验丰富的外科医生（或放射科医生）进行，并通过开放切口或针刺技术进行。芯针活检是首选方法；然而，经验丰富的外科医生可能会考虑开放式切口活检。影像引导下的穿刺活检可用于肢体 / 躯干肉瘤。

手术

- 对有肿瘤学上适当切缘的肿瘤，应采用必要的手术进行切除。为了保护重要的神经血管结构、骨骼、关节等，切缘闭合是必要的。
- 术前康复评估（请参阅 [SARC-D 2/2](#)）
- 理想情况下，活检部位应与确定的手术标本一起整块切除。应通过未被肿瘤污染的大致正常的组织平面进行解剖。如果肿瘤靠近或取代了主要血管或神经，如果动脉外膜或神经束膜已切除，且潜在神经血管结构不涉及大体肿瘤，则无需切除这些血管或神经。
- 根治性切除 / 整个解剖性切除通常是不必要的。
- 应放置手术夹以标记手术区域和其他相关结构的外围，以帮助指导潜在的未来放疗。如果采用闭式引流，引流管应在手术切口边缘附近经皮引出（以备需要再次切除或放疗）。

切缘

- 应由外科医生和评估切除标本的病理学家记录手术切缘。
- 如果手术切缘对最终病理结果呈阳性（骨、神经或主要血管除外），如果再次切除不会对功能产生显著影响，则强烈建议考虑再次切除以获得阴性切缘。
- 对于软组织切缘闭合或骨骼、主要血管或神经上的镜下切缘阳性，应考虑辅助放疗。
- ALT/WDLS：大多数情况下不指示放疗。
- 在某些切缘状态不确定的情况下，建议咨询放射肿瘤科医生。
 - ▶ R0 切除 - 无镜下残留病灶
 - ▶ R1 切除 - 镜下残留病灶
 - ▶ R2 切除 - 大体残留病灶
- 应特别考虑浸润性组织学，例如粘液纤维肉瘤、隆突性皮肤纤维肉瘤 (DFSP) 和血管肉瘤。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



手术原则

建议进行多学科团队管理，包括整形、重建和血管外科医生。

肢体保留手术

- 对于肢体肉瘤，如果可能，手术目标应该是在适当肿瘤切除范围内保留肢体功能。

截肢

- 在考虑截肢前，患者应该由在软组织肉瘤治疗方面具有专业知识的外科医生进行评估。
- 应根据患者偏好考虑截肢治疗，或如果肿瘤的完全切除预计会使肢体失去功能，则应考虑截肢。

康复

建议在术前、术后和门诊进行康复评估，以优化功能结局和生活质量。

在截肢或保肢手术前，应提供康复物理医学和康复 (PM&R) 医生咨询，以提供有关计划手术功能结局的教育，设定术后目标并建立纵向随访护理。

在术后即刻，患者应接受功能评估，通常由理疗师进行，以确保他们能够安全出院回家。如果需要进一步康复，PM & R 和职业治疗师也应对患者进行评估。

肿瘤康复 (PM & R、物理 / 职业治疗) 团队和矫形 / 外科肿瘤团队应协调一致，以优化患者护理。这包括在开始治疗之前沟通康复 / 外科手术的^{限制、注意事项和康复方案。}

在可能情况下，应由 PM & R 医师监督护理康复计划，他们可以开药、订购和解释诊断测试，以及开处方 / 监督治疗。该计划应考虑与肿瘤治疗相关的副作用和并发症，例如淋巴水肿、化疗诱发的神经病和疲劳、放射纤维化以及可能影响治疗的骨愈合不良。

疼痛管理应纳入康复计划，以优化结局。幻肢疼痛应及早治疗。干预措施可能包括镜像疗法、运动想象、按摩、口服和局部镇痛药、应对策略以及患者教育。

在进行保肢手术 (即，肿瘤性肱骨近端置换，胫骨近端置换，内半骨盆切除) 的康复干预时，应予特别考虑，这些手术需要足够的疤痕组织形成，对功能性关节恢复至关重要。

康复计划必须解决与手术相关的任何心理困扰，并在必要时转介给适当的心理健康服务提供者。所有患者应与同伴支持小组建立联系。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



软组织肉瘤的放疗原则

肢体 / 体壁 / 头颈部软组织肉瘤的放疗指南^{1,2,3}

- 术前放疗的潜在益处：
 - ▶ 降低总辐射剂量
 - ▶ 疗程较短
 - ▶ 治疗射野大小通常较小
 - ◇ 晚期辐射毒性较低，可改善肢体功能
 - ▶ 原发性肉瘤是放射治疗计划的明确目标
 - ▶ 治疗实施不受伤口愈合问题的影响
 - ▶ 可切除肢体肉瘤边缘的潜在降期，以提供保肢的可能
 - ▶ 能够在术前放疗后但在广泛切除前对患者进行再治疗
 - ◇ 远端转移的存在将妨碍行非治愈性手术
- 基于术前放疗与术后放疗的利弊，专家组表达了对术前放疗的普遍偏爱。
- 术前放疗^{4,5,6,7}
 - ▶ 50 Gy 体外照射放疗 (EBRT)⁸ (术后放置手术夹)
 - ▶ 术前 50 Gy EBRT 和手术后，为获得阳性切缘，应在选定情况下考虑观察或加量放疗⁹
 - ▶ 如果采用加量放疗，请考虑：^{9,10}
 - ◇ EBRT：
 - 镜下残留病灶为 16–18 Gy^{11,12}
 - 大体残留病灶为 20–26 Gy¹¹
 - ◇ 近距离放射疗法（低剂量率）：
 - 镜下残留病灶为 16-18 Gy
 - 大体病灶为 20–26 Gy
 - ◇ 近距离放射疗法（高剂量率）：
 - 镜下残留病灶为 14–16 Gy，大约 3–4 Gy BID
 - 大体残留病灶为 18-24 Gy

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



软组织肉瘤的放疗原则

肢体 / 体壁 / 头颈部软组织肉瘤的放疗指南 ^{1,2,3}

- 术前放疗的潜在益处：
 - ▶ 如果没有明确的术前放射指征，则可以进行明确的病理学评估，包括切缘状态。
 - ▶ 术后伤口愈合并发症的发生率较低，尤其是在下肢。
- 基于术前放疗与术后放疗的利弊，专家组表达了对术前放疗的普遍偏爱。
- 放置手术夹后的术后放疗 ¹¹
 - ▶ EBRT (50 Gy)^{8,10}
 - ◇ 加量剂量：
 - 阴性切缘：10–16 Gy
 - 镜下阳性切缘 16–18 Gy^{11,12}
 - 大体残留病灶：20–26 Gy¹¹
 - ▶ 近距离放射治疗 ± EBRT
 - ◇ 阳性切缘：¹¹
 - 低剂量率 (16–20 Gy) 或等量高剂量率 (14–16 Gy) 近距离放射治疗 + 50 Gy EBRT¹⁰
 - ◇ 阴性切缘：¹¹
 - 45 Gy 的低剂量率或等量高剂量率 (即 36 Gy, 3.6 Gy BID, 在 5 天内分 10 次) ¹⁰ 近距离放射治疗

[请参阅 SARC-E 4/4 上的参考文献](#)

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



软组织肉瘤的放疗原则

腹膜后 / 腹腔内肉瘤的放疗指南 ^{13,14}

- **术前放疗（术后放置手术夹）** ^{15,16}
 - ▶ 50 Gy EBRT^{8,16}

- ◇ **考虑在手术时针对已知或疑似阳性切缘行加量 IORT**

- 镜下阳性病灶为 10-12.5 Gy
- 大体病灶为 15 Gy

- ◇ **不鼓励术后加量 EBRT。如果认为在高选择性病例中有必要，可考虑以下剂量：**

- 镜下病灶为 16–18 Gy^{11,12}
- 大体残留病灶为 20–26 Gy¹¹ 如果保留正常组织（可能需要用网膜或其他生物或合成组织间隔物进行组织移位）

或

- ◇ **仅在经验丰富的中心 – 整个 CTV 的剂量勾画为 45–50 Gy，剂量分割为 25–28 次，至高危腹膜后切缘的 25 次同时加量照射 (SIB) 的总剂量达到 57.5 Gy，由外科医生和放射肿瘤学家共同确定（无术后加量）** ^{17,18}

[请参阅 SARC-E 4/4 上的参考文献](#)

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



软组织肉瘤的放疗原则

- ¹ 如果预期进行 R1 或 R2 切除，则鼓励在复发性高危部位放置手术夹。当采用 EBRT 时，可以使用带有 IMRT 和 / 或质子疗法的复杂治疗计划来提高治疗率。
- ▶ 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, high-grade, 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 这些指南旨在用于治疗成年人。对于青少年和青年患者，请参考 [NCCN Guidelines: 青少年和青年 \(AYA\) 肿瘤学](#)。
- 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，每次 1.8 至 2.0 Gy。
- ⁹ 有数据表明，一些术前放疗后切缘阳性的患者，例如低级别、高分化脂肪肉瘤以及在解剖学固定的关键结构上有局灶性、“计划性”阳性切缘的患者，在没有加量的情况下可能会表现良好。(Gerrand CH, et al. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83:1149-1155). 也有数据表明，对阳性切缘的加量照射治疗并不能改善局部控制。由于术后加量并不能明显增加获益，因此，是否加量应视个体需要而定，并应认真考虑潜在毒性。(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 总剂量应始终由正常组织耐受性决定。
- ¹¹ [请参阅手术原则中的切除边缘 \(SARC-D\)](#)。
- ¹² 放疗不能替代具有阴性切缘的根治性手术；可能需要再次切除。
- ¹³ 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.
- ¹⁴ 不建议对腹膜后 / 腹腔内肉瘤进行术后放疗。如果在手术切除前未进行放疗，则应考虑在局部复发时进行随访，如有可能，应进行术前 EBRT。请参阅 [\(SARC-D\)](#)。在考虑术后加量 EBRT 的高选择性病例中，鼓励在复发或预期切除 R1/R2 的高危部位放置手术夹。在这些罕见情况下采用 EBRT 时，可以使用带有 IMRT、IGRT 和 / 或质子疗法的复杂治疗计划来提高治疗率。
- ▶ Trans-Atlantic RPS Working Group. Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group.
 - ▶ Musat E, Kantor G, Caron J, et al. Comparison of intensity-modulated postoperative radiotherapy with conventional postoperative radiotherapy for retroperitoneal sarcoma. *Cancer Radiother* 2004;8:255-261.
 - ▶ 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 Aug 1;83(5):1549-57.
- 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 Jul 1;92(3):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 Data are still limited on the use of HDR brachytherapy for sarcomas. Until more data are available, HDR fraction sizes are recommended to be limited to 3–4 Gy Nag S, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1033-1043.
- ¹⁸ 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.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



软组织肉瘤亚型的活性全身性治疗药物和方案 a,b,c

具有非特定组织学特征的软组织肉瘤亚型

(适用于一般 STS 的方案; d,e 请参阅其他章节, 了解组织学特定建议)

	首选方案	其他推荐方案	某些情况下有助于诊断的检查
新辅助 / 辅助治疗	<ul style="list-style-type: none"> • AIM (阿霉素、异环磷酰胺、美司钠) ¹⁻⁴ • 异环磷酰胺、表阿霉素、美司钠 ⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> • AD (阿霉素、达卡巴嗪) ^{1,2,6,7} • 如果认为异环磷酰胺不合适 • 阿霉素 ^{1,2,8} • 吉西他滨和多西紫杉醇 ^{9,10} 	<ul style="list-style-type: none"> • 异环磷酰胺 ^{5,8,9-13}
晚期 / 转移性肿瘤的一线治疗	<ul style="list-style-type: none"> • 基于蒽环类药物的方案: <ul style="list-style-type: none"> ▶ 阿霉素 ^{1,2,8} ▶ 表阿霉素 ¹⁴ ▶ 阿霉素脂质体 ¹⁵ • AD (阿霉素、达卡巴嗪) ^{1,2,6,7} • AIM (阿霉素、异环磷酰胺、美司钠) ¹⁻⁴ • MAID (美司钠、阿霉素、异环磷酰胺、达卡巴嗪) ^{1,2,16,17} • 异环磷酰胺、表阿霉素、美司钠 ⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> • 基于吉西他滨的方案: <ul style="list-style-type: none"> ▶ 吉西他滨 ▶ 吉西他滨和多西紫杉醇 ^{9,10} ▶ 吉西他滨和长春瑞滨 ¹¹ ▶ 吉西他滨和达卡巴嗪 ¹² 	<ul style="list-style-type: none"> • 帕唑帕尼 ¹⁸ (不符合经静脉化疗条件的患者) • 拉罗替尼 ^{j,19} (用于 <i>NTRK</i> 基因融合肉瘤) • 恩曲替尼 ^{k,20} (用于 <i>NTRK</i> 基因融合肉瘤)
晚期 / 转移性疾病的后续线治疗	<ul style="list-style-type: none"> • 艾日布林 ^{f,g,21} (脂肪肉瘤的 1 类推荐, 其他亚型的 2A 类推荐) • 帕唑帕尼 ^{f,18} (用于非脂肪细胞肉瘤) • 曲贝替定 ^{f,h, 22-24} (建议用于 1 类脂肪肉瘤和平滑肌肉瘤) 	<ul style="list-style-type: none"> • 达卡巴嗪 • 异环磷酰胺 ^{5,8,9-13} • 替莫唑胺 ^{f,25} • 长春瑞滨 ^{f,26} • 瑞戈菲尼 ^{i,27} 	

脚注请参阅 SARC-F, 5/9

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。
 临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



软组织肉瘤亚型的活性全身性治疗药物和方案

非多形性横纹肌肉瘤

首选方案	其他推荐方案	某些情况下有助于诊断的检查
<ul style="list-style-type: none"> • 长春新碱、更生霉素、环磷酰胺²⁸ • 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使用²⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> • 长春新碱、阿霉素、环磷酰胺³⁰ • 长春新碱、阿霉素、异环磷酰胺³¹ • 环磷酰胺和拓扑替康^{32,33} • 异环磷酰胺和阿霉素³⁴ • 异环磷酰胺和依托泊苷³⁵ • 伊立替康和长春新碱^{36,37} • 长春新碱和更生霉素³⁸ • 卡铂和依托泊苷³⁹ • 长春瑞滨和低剂量环磷酰胺^{f,40} • 长春新碱、伊立替康、替莫唑胺⁴¹ • 阿霉素⁴² • 伊立替康^{33,43} • 拓扑替康⁴⁴ • 长春瑞滨^{f,45} • 高剂量甲氨蝶呤^{l,46} • 曲贝替定^{f,22-24} 	

[脚注请参阅 SARC-F, 5/9](#)

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
 临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



软组织肉瘤亚型的活性全身性治疗药物和方案

血管肉瘤

首选方案	其他推荐方案	某些情况下有助于诊断的检查
<ul style="list-style-type: none"> 紫杉醇^{45,47,48} 推荐基于蒽环类或吉西他滨的治疗方案用于具有非特异性组织特征的软组织肉瘤亚型 (请参阅 SARC-F, 1/9)。 	<ul style="list-style-type: none"> 多西他赛⁴⁹ 长春瑞滨^f 索拉非尼⁵⁰ 舒尼替尼⁵¹ 贝伐单抗⁵² 帕唑帕尼 推荐所有其他全身性治疗方案用于具有非特异性组织特征的软组织肉瘤亚型 (请参阅 SARC-F, 1/9) 	

孤立性纤维瘤

首选方案	其他推荐方案	某些情况下有助于诊断的检查
<ul style="list-style-type: none"> 贝伐单抗和替莫唑胺⁵³ 舒尼替尼^{51,54} 索拉非尼⁵⁵ 帕唑帕尼⁵⁴ 	推荐所有其他全身性治疗方案用于非特异性组织的软组织肉瘤亚型 (请参阅 SARC-F, 1/9)	

[脚注请参阅 SARC-F, 5/9](#)

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
 临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**软组织肉瘤亚型的活性全身性治疗药物和方案****腱鞘巨细胞瘤 / 色素沉着绒毛结节性滑膜炎**

首选方案	其他推荐方案	某些情况下有助于诊断的检查
<ul style="list-style-type: none"> 培西达替尼 (1 类)⁵⁷ 伊马替尼⁵⁸ 		

肺泡样软组织肉瘤 (ASPS)

首选方案	其他推荐方案	某些情况下有助于诊断的检查
<ul style="list-style-type: none"> 舒尼替尼^{59,60} 帕唑帕尼⁶¹ 派姆单抗⁶² 		

PEComa、复发性血管平滑肌脂肪瘤、淋巴管平滑肌瘤

首选方案	其他推荐方案	某些情况下有助于诊断的检查
<ul style="list-style-type: none"> 西罗莫司⁶³⁻⁶⁶ 依维莫司⁶⁷ 替西罗莫司^{68,69} 		

间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 易位的炎性肌纤维母细胞瘤 (IMT)

首选方案	其他推荐方案	某些情况下有助于诊断的检查
<ul style="list-style-type: none"> ALK 抑制剂 <ul style="list-style-type: none"> 克唑替尼⁷⁰ 塞瑞替尼⁷¹ 		

[脚注请参阅 SARC-F, 5/9](#)

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
 临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**软组织肉瘤亚型的活性全身性治疗药物和方案****腹膜后肉瘤的高分化 / 去分化脂肪肉瘤 (WD-DDLS)**

首选方案	其他推荐方案	某些情况下有助于诊断的检查
		• 帕博西尼 ^{m,72-73}

未分化多形性肉瘤 (UPS)

首选方案	其他推荐方案	某些情况下有助于诊断的检查
推荐所有其他全身性治疗方案用于具有非特异性组织特征的软组织肉瘤亚型 (请参阅 SARC-F, 1/9)	• 派姆单抗 ^{n,74-75}	

上皮样肉瘤

首选方案	其他推荐方案	某些情况下有助于诊断的检查
他泽司他 ^{o,76}		

脚注

^a 开始治疗前，所有患者都应由一支在肉瘤方面具有丰富专业知识和经验的多学科团队进行评估和管理。

^b 对于子宫肉瘤，[请参阅 NCCN Guidelines: 子宫肿瘤](#)。

^c 肺泡软组织肉瘤 (ASPS)、ALT/WDLS 和透明细胞肉瘤通常对细胞毒性化疗不敏感。

^d 在新辅助和辅助治疗环境中，首选基于蒽环类的方案。

^e 适用于多形性横纹肌肉瘤的治疗方案。

^f 仅推荐用于姑息治疗。

^g 脂肪肉瘤的 1 类推荐，其他亚型的 2A 类推荐。

^h 脂肪肉瘤和平滑肌肉瘤 (L 型) 的 1 类推荐。

ⁱ 用于非脂肪细胞肉瘤。

^j 并非用于非转移性疾病的术前或辅助治疗。不推荐用于血管肉瘤或多形性横纹肌肉瘤。

^k 不适用于非转移性疾病的辅助治疗。

^l 放疗不可行时，大剂量甲氨蝶呤可能对某些 CNS 或软脑膜受累的患者有用。

^m 单药治疗无法切除的高分化 / 去分化脂肪肉瘤 (WD-DDLS)。

ⁿ 单药治疗转移性未分化多形性肉瘤。

^o 单药治疗不适合完全切除的转移性或局部晚期上皮样肉瘤。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



软组织肉瘤的活性全身性治疗药物和方案^{a,c}

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.
- ³Grobmyer 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.
- ⁸Mack 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.
- ⁹Hensley 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.
- ¹⁰Maki 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.
- ¹¹Dileo 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.
- ¹²Garcia-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.
- ¹³Antman KH, Elias A. Dana-Farber Cancer Institute studies in advanced sarcoma. *Semin Oncol* 1990;1(Suppl 2):7-15.
- ¹⁴Petrioli 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.
- ¹⁵Judson 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.
- ¹⁶Elias 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.
- ¹⁷Kraybill 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.
- ¹⁸van 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.
- ¹⁹Drilon 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.
- ²⁰Demetri 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.
- ²¹Schöffski 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.
- ²²Demetri 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.
- ²³Kawai 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.

待续

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

软组织肉瘤的活性全身性治疗药物和方案
参考文献

- ²⁴Samuels 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.
- ²⁵Talbot 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.
- ²⁶Kuttesch 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.
- ²⁷Berry 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.
- ²⁸Arndt 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.
- ²⁹Arndt 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.
- ³⁰Little DJ, Ballo MT, Zagars GK, et al. Adult rhabdomyosarcoma: outcome following multimodality treatment. *Cancer* 2002;95:377-388.
- ³¹Ogilvie CM, Crawford EA, Slotcavage RL, et al. Treatment of adult rhabdomyosarcoma. *Am J Clin Oncol* 2010;33:128-131.
- ³²Saylor 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.
- ³³Walterhouse 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.
- ³⁴Sandler E, Lyden E, Ruyman 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.
- ³⁵Breitfeld 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.
- ³⁶Pappo 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.
- ³⁷Mascarenhas 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.
- ³⁸Raney 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.
- ³⁹Klingebiel 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.
- ⁴⁰Casanova 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.
- ⁴¹McNall-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.
- ⁴²Bergeron C, Thiesse P, Rey A, et al. Revisiting the role of doxorubicin in the treatment of rhabdomyosarcoma: An up-front window study in newly diagnosed children with high-risk metastatic disease. *Eur J Cancer* 2008; 44:427-431.
- ⁴³Vassal 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.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

待续

SARC-F
7/9

软组织肉瘤的活性全身性治疗药物和方案
参考文献

- ⁴⁴Pappo 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.
- ⁴⁵Casanova M, Ferrari A, Spreafico F, et al. Vinorelbine in previously treated advanced childhood sarcomas: evidence of activity in rhabdomyosarcoma. *Cancer* 2002;94:3263-3268.
- ⁴⁶Pappo AS, Bowman LC, Furman WL, et al. A phase II trial of high-dose methotrexate in previously untreated children and adolescents with high-risk unresectable or metastatic rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:438-442.
- ⁴⁷Penel 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.
- ⁴⁸Schlemmer 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.
- ⁴⁹Van 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.
- ⁵⁰Maki 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.
- ⁵¹George 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.
- ⁵²Agulnik 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.
- ⁵³Park 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.
- ⁵⁴Stacchiotti S, Negri T, Libertini M, et al. Sunitinib malate in solitary fibrous tumor (SFT). *Ann Oncol* 2012;23:3171-3179.
- ⁵⁵Valentin 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.
- ⁵⁶Ebata T, Shimoi T, Bun S, et al. Efficacy and safety of pazopanib for recurrent or metastatic solitary fibrous tumor. *Oncology* 2018;94:340-344.
- ⁵⁷Tap WD, Gelderblom H, Palmerini E, et al. Pexidartinib versus placebo for advanced tenosynovial giant cell tumor (ENLIVEN): a randomized phase 3 trial. *Lancet* 2019 Aug 10;394:478-487.
- ⁵⁸Cassier 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.
- ⁵⁹Stacchiotti 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.
- ⁶⁰Stacchiotti S, Tamborini E, Marrari A, et al. Response to sunitinib malate in advanced alveolar soft part sarcoma. *Clin Cancer Res* 2009;15:1096-1104.
- ⁶¹Stacchiotti S, Mir O, Le Cesne A, et al. Activity of pazopanib and trabectedin in advanced alveolar soft part sarcoma. *Oncologist* 2018; 23(1):62-70.
- ⁶²Groisberg 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(1):100.
- ⁶³Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358:140-151.
- ⁶⁴Davies 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.
- ⁶⁵Wagner 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.
- ⁶⁶McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011;364:1595-1606.
- ⁶⁷Gennatas 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.
- ⁶⁸Benson 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.
- ⁶⁹Italiano 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.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

待续

SARC-F
8/9



软组织肉瘤的活性全身性治疗药物和方案 参考文献

⁷⁰Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL, et al. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N Engl J Med* 2010;363:1727-1733.

⁷¹Shaw 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.

⁷²Dickson 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.

⁷³Dickson MA, Tap WD, Keohan ML, et al. Phase II trial of the CDK4 inhibitor PD0332991 in patients with advanced CDK4-amplified liposarcoma. *J Clin Oncol* 2013;27:31(15) (May 20 Supplement) Abstract 10512.

⁷⁴Burgess 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).

⁷⁵Burgess 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).

⁷⁶Stacchiotti 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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



表 1

组织病理学分型

根据 2013 年世界卫生组织的肿瘤分类，软组织类别的肿瘤如下所列：

脂肪细胞肿瘤

- 非典型脂肪瘤
- 高分化脂肪肉瘤
- 脂肪肉瘤，非特殊类型 (NOS)
- 去分化脂肪肉瘤
- 粘液样 / 圆形细胞脂肪肉瘤
- 多形性脂肪肉瘤

成纤维细胞 / 肌纤维母细胞瘤

- 隆突性皮肤纤维肉瘤
- 纤维肉瘤样隆突性皮肤纤维肉瘤
- 色素性隆突性皮肤纤维肉瘤
- 恶性孤立性纤维瘤
- 炎性肌纤维母细胞瘤
- 低级别肌纤维母细胞瘤
- 成人纤维肉瘤
- 粘液纤维肉瘤（以前为粘液样恶性纤维组织细胞瘤
[粘液样 MFH]）
- 低级别纤维粘液样肉瘤
- 硬化性上皮样纤维肉瘤
- 所谓的纤维组织细胞肿瘤
- 软组织巨细胞瘤

平滑肌肿瘤

- 平滑肌肉瘤（皮肤除外）

细胞周（血管周）肿瘤

- 恶性血管球瘤

骨骼肌肿瘤

- 胚胎型横纹肌肉瘤（包括葡萄状、间变性）
- 肺泡样横纹肌肉瘤（包括实体性、间变性）
- 多形性横纹肌肉瘤
- 梭形细胞 / 硬化性横纹肌肉瘤

血管肿瘤

- 网状血管内皮瘤
- 假肌源性（类上皮肉瘤样）血管内皮瘤
- 上皮样血管内皮细胞瘤
- 软组织血管肉瘤

软骨骨肿瘤

- 骨外骨肉瘤

胃肠道间质瘤

- 恶性胃肠道间质瘤

神经鞘膜瘤

- 恶性外周神经鞘瘤
- 上皮样恶性外周神经鞘瘤
- 恶性蛛网膜瘤
- 恶性颗粒细胞瘤

分化不确定肿瘤

- 恶性骨化纤维粘液样瘤
- 间质肉瘤，非特殊类型
- 肌上皮癌
- 恶性磷脂性间质瘤
- 滑膜肉瘤（非特殊类型，梭形细胞，双相性）
- 上皮样肉瘤
- 肺泡样软组织肉瘤
- 软组织透明细胞肉瘤
- 骨外粘液样软骨肉瘤
- 骨外尤因肉瘤
- 促纤维增生性小圆细胞肿瘤
- 肾外横纹肌样瘤
- 血管周上皮样细胞瘤 (PEComa)，非特殊类型
- 内膜肉瘤

未分化 / 未分类肉瘤

- 未分化（梭形细胞肉瘤、多形性肉瘤、
圆形细胞肉瘤、上皮样肉瘤，非特殊类型）

经许可使用，Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F, eds. World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Fourth Edition. Lyon: IARC;2013.



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	原发肿瘤无法评估
T1	肿瘤 ≤ 2 cm
T2	肿瘤 >2 cm 至 ≤ 4 cm
T3	肿瘤 >4 cm
T4	浸润邻近结构的肿瘤
T4a	肿瘤浸润眼眶、浸润颅底 / 硬脑膜、浸润中央分隔脏器、浸润面骨或浸润翼肌
T4b	脑实质浸润、颈动脉包膜、椎前肌浸润或通过神经周围扩散累及中枢神经系统的肿瘤

N 区域淋巴结

N0	无局部淋巴结转移或未知淋巴结状态
N1	局部淋巴结转移

M 远端转移

M0	无远处转移
M1	远处转移

G 分级的定义**FNCLCC 组织学分级 - 见组织学分级 (G)**

GX	分级无法评估
G1	总分化、有丝分裂计数和坏死评分为 2 或 3 分
G2	总分化、有丝分裂计数和坏死评分为 4 或 5 分
G3	总分化、有丝分裂计数和坏死评分为 6、7 或 8 分

解剖阶段 / 预后组

这是一种新分类，需要在确定头颈部肉瘤的分期分组前收集数据

组织学分级 (G)

FNCLCC 等级由三个参数确定：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)、有丝分裂活性 (1-3) 和坏死 (0-2)。评分相加确定分级

肿瘤分化

- 1 与正常成人间充质组织相似的肉瘤 (例如，低级别平滑肌肉瘤)
- 2 明确组织学类型的肉瘤 (例如，粘液样 / 圆形细胞脂肪肉瘤)
- 3 胚胎和未分化肉瘤、可疑型肉瘤、滑膜肉瘤、软组织骨肉瘤、尤因肉瘤 / 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 个连续高倍视野 (HPF；400 倍放大率下的 HPF = 0.1734 mm²)。

- 1 0-9 个有丝分裂 / 10 HPF
- 2 10-19 个有丝分裂 / 10 HPF
- 3 ≥ 20 个有丝分裂 / 10 HPF

肿瘤坏死

通过大体检查进行评估，并用组织切片进行验证。

- 0 无坏死
- 1 肿瘤坏死 <50%
- 2 肿瘤坏死 ≥ 50%

组织病理学分型

请参阅世界卫生组织肿瘤分类 ([ST-1](#))



美国癌症联合委员会 (AJCC) 躯干和肢体软组织肉瘤分期系统 (2017 年第 8 版)

表 3. T、N、M 的定义

	T	N	M	G
T 原发性肿瘤				
II 期	T1	N0	M0	G2, G3
TX 原发肿瘤无法评估				
IIIA 期	T2	N0	M0	G2, G3
T0 无原发肿瘤证据				
IIIB 期	T3	N0	M0	G2, G3
T1 肿瘤最大直径不超过 5 cm				
T2 肿瘤最大直径大于 5 cm, 但不超过 10 cm				
T3 肿瘤最大直径大于 10 cm, 但不超过 15 cm				
T4 肿瘤最大直径大于 15 cm				
IV 期	任何 T	N1	M0	任何 G
	任何 T	任何 N	M1	任何 G

N 区域淋巴结

N0 无局部淋巴结转移或未知淋巴结状态

N1 局部淋巴结转移

M 远端转移

M0 无远处转移

M1 远处转移

G 分级的定义

FNCLCC 组织学分级 - 见组织学分级 (G)

GX 分级无法评估

G1 总分化、有丝分裂计数和坏死评分为 2 或 3 分

G2 总分化、有丝分裂计数和坏死评分为 4 或 5 分

G3 总分化、有丝分裂计数和坏死评分为 6、7 或 8 分

表 4. AJCC 解剖分期 / 预后组

	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

组织学分级 (G)

FNCLCC 等级由三个参数确定：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)、有丝分裂活性 (1-3) 和坏死 (0-2)。评分相加确定分级

肿瘤分化

- 1 与正常成人间充质组织相似的肉瘤（例如，低级别平滑肌肉瘤）
- 2 明确组织学类型的肉瘤（例如，粘液样 / 圆形细胞脂肪肉瘤）
- 3 胚胎和未分化肉瘤、可疑型肉瘤、滑膜肉瘤、软组织骨肉瘤、尤因肉瘤 / 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 个连续高倍视野 (HPF; 400 倍放大率下的 HPF = 0.1734 mm²)。

- 1 0-9 个有丝分裂 / 10 HPF
- 2 10-19 个有丝分裂 / 10 HPF
- 3 ≥ 20 个有丝分裂 / 10 HPF

肿瘤坏死

通过大体检查进行评估，并用组织切片进行验证。

- 0 无坏死
- 1 肿瘤坏死 < 50%
- 2 肿瘤坏死 ≥ 50%

**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	原发肿瘤无法评估
T1	受限于器官
T2	肿瘤延伸到器官以外的组织
T2a	累及浆膜或内脏腹膜
T2b	延伸至浆膜外 (肠系膜)
T3	累及另一个器官
T4	多灶性受累
T4a	多灶性 (2 个部位)
T4b	多灶性 (3-5 个部位)
T4c	多灶性 (>5 个部位)
N	区域淋巴结
N0	无局部淋巴结受累或未知淋巴结状态
N1	显露淋巴结受累症状
M	远端转移
M0	无转移
M1	显露转移症状
G	分级的定义
	FNCLCC 组织学分级 - 见组织学分级 (G)
GX	分级无法评估
G1	总分化、有丝分裂计数和坏死评分为 2 或 3 分
G2	总分化、有丝分裂计数和坏死评分为 4 或 5 分
G3	总分化、有丝分裂计数和坏死评分为 6、7 或 8 分

解剖阶段 / 预后组

目前没有推荐的预后分期分组。

组织学分级 (G)

FNCLCC 分级由三个参数确定：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)、有丝分裂活性 (1-3) 和坏死 (0-2)。评分相加确定分级

肿瘤分化

- 1 与正常成人间充质组织相似的肉瘤 (例如, 低级别平滑肌肉瘤)
- 2 明确组织学类型的肉瘤 (例如, 粘液样 / 圆形细胞脂肪肉瘤)
- 3 胚胎和未分化肉瘤、可疑型肉瘤、滑膜肉瘤、软组织骨肉瘤、尤因肉瘤 / 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 个连续高倍视野 (HPF; 400 倍放大率下的 HPF = 0.1734 mm²) 。

- 1 0-9 个有丝分裂 / 10 HPF
- 2 10-19 个有丝分裂 / 10 HPF
- 3 ≥ 20 个有丝分裂 / 10 HPF

肿瘤坏死

通过大体检查进行评估, 并用组织切片进行验证。

- 0 无坏死
- 1 肿瘤坏死 < 50%
- 2 肿瘤坏死 ≥ 50%

**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	原发肿瘤无法评估
T0	无原发肿瘤证据
T1	肿瘤小于或等于 2 cm
T2	肿瘤大于 2 cm 但不超过 5 cm
T3	肿瘤大于 5 cm 但不超过 10 cm
T4	肿瘤最大直径大于 10 cm
N	区域淋巴结
N0	无局部淋巴结转移或未知淋巴结状态
N1	局部淋巴结转移
M	远端转移
M0	无远处转移
M1	远处转移

GIST 的分级取决于有丝分裂率**低危** 每 5 mm² 或每 50 HPF 有 5 个或 5 个以下的有丝分裂**高危** 每 5 mm² 或每 50 HPF 有超过 5 个有丝分裂**表 7. AJCC 解剖分期 / 预后组**
胃部 GIST*

	T	N	M	有丝分裂率
IA 期	T1 或 T2	N0	M0	低
IB 期	T3	N0	M0	低
II 期	T1	N0	M0	高
	T2	N0	M0	高
	T4	N0	M0	低
IIIA 期	T3	N0	M0	高
IIIB 期	T4	N0	M0	高
IV 期	任何 T	N1	M0	任何率
	任何 T	任何 N	M1	任何率

小肠 GIST**

	T	N	M	有丝分裂率
I 期	T1 或 T2	N0	M0	低
II 期	T3	N0	M0	低
IIIA 期	T1	N0	M0	高
	T4	N0	M0	低
IIIB 期	T2	N0	M0	高
	T3	N0	M0	高
	T4	N0	M0	高
IV 期	任何 T	N1	M0	任何率
	任何 T	任何 N	M1	任何率

* 注：也可用于网膜。

** 注：也可用于食道、结直肠、肠系膜和腹膜。

**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	原发肿瘤无法评估
T0	无原发肿瘤证据
T1	肿瘤最大直径不超过 5 cm
T2	肿瘤最大直径大于 5 cm 及小于或等于 10 cm
T3	肿瘤最大直径大于 10 cm 及小于或等于 15 cm
T4	肿瘤最大直径大于 15 cm
N	区域淋巴结
N0	无局部淋巴结转移或未知淋巴结状态
N1	局部淋巴结转移
M	远端转移
M0	无远处转移
M1	远处转移
G	分级的定义
	FNCLCC 组织学分级 - 见组织学分级 (G)
GX	分级无法评估
G1	总分化、有丝分裂计数和坏死评分为 2 或 3 分
G2	总分化、有丝分裂计数和坏死评分为 4 或 5 分
G3	总分化、有丝分裂计数和坏死评分为 6、7 或 8 分

表 9. AJCC 解剖分期 / 预后组

	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)

FNCLCC 分级由三个参数确定：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)、有丝分裂活性 (1-3) 和坏死 (0-2)。评分相加确定分级

肿瘤分化

- 1 与正常成人间充质组织相似的肉瘤（例如，低级别平滑肌肉瘤）
- 2 明确组织学类型的肉瘤（例如，粘液样 / 圆形细胞脂肪肉瘤）
- 3 胚胎和未分化肉瘤、可疑型肉瘤、滑膜肉瘤、软组织骨肉瘤、尤因肉瘤 / 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 个连续高倍视野 (HPF; 400 倍放大率下的 HPF = 0.1734 mm²)。

- 1 0-9 个有丝分裂 / 10 HPF
- 2 10-19 个有丝分裂 / 10 HPF
- 3 ≥ 20 个有丝分裂 / 10 HPF

肿瘤坏死

通过大体检查进行评估，并用组织切片进行验证。

- 0 无坏死
- 1 肿瘤坏死 < 50%
- 2 肿瘤坏死 ≥ 50%

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册，第八版 (2017)。



NCCN 对证据和共识的分类	
1 类	基于高水平证据，NCCN 一致认为此项治疗合理。
2A 类	基于低水平证据，NCCN 一致认为此项治疗合理。
2B 类	基于低水平证据，NCCN 基本认为此项治疗合理。
3 类	基于任何水平证据，NCCN 对此项治疗是否合理存在重大分歧。

所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

NCCN 优先使用分类	
首选干预方法	若合适、可负担，则基于疗效、安全性和证据更优的干预方法。
推荐的其他干预方法	其他干预方法可能疗效较低、毒性更多，或依据的数据不太成熟；或者具有相似疗效，但费用明显较高。
某些情况下有助于诊断的检查	其他干预方法可能会用于选定的患者人群（根据推荐类型定义）。

所有建议均视为合理。



NCCN Guidelines 2020 版本 2

软组织肉瘤

讨论

本讨论对应 NCCN Guidelines: 软组织肉瘤。最近一次更新于 2018 年 03 月 27 日。

NCCN 对证据和共识的分类

- 1 类:** 基于高水平证据, NCCN 一致认为此项治疗合理。
 - 2A 类:** 基于低水平证据, NCCN 一致认为此项治疗合理。
 - 2B 类:** 基于低水平证据, NCCN 基本认为此项治疗合理。
 - 3 类:** 基于任何水平证据, NCCN 对此项治疗是否合理存在重大分歧。
- 所有推荐均为 **2A 类**, 除非另有说明。

- 腹膜后/腹腔-内软组织肉瘤MS-17
- 胃肠道间质瘤MS-20
- 硬纤维瘤 (侵袭性纤维瘤)MS-31
- 横纹肌肉瘤MS-34
- 参考文献MS-36

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癌症综合征MS-2
- 软组织肉瘤病理学MS-4
- 分期MS-5
- 手术MS-5
- 放射疗法MS-5
- 化疗/放化疗MS-6
- 靶向治疗MS-9
- 肢体、躯干浅表或头颈部的软组织肉瘤MS-9

讨论结果
尚在更新

概述

肉瘤是一种间充质细胞原发性罕见实体瘤的异质性群体，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、血管和其他结缔组织）；和
- 骨肉瘤。

肉瘤总计约占所有成人恶性肿瘤的 1%，占儿童恶性肿瘤的 15%。据估计，2018 年，美国有 13,040 人被诊断为软组织肉瘤 (STS)，约有 5150 人死亡。¹ STS 的真实发病率被低估，特别是由于在 2001 年之前，大部分胃肠道间质瘤 (GIST) 患者可能未被纳入肿瘤登记数据库中。最近的一项 SEER 数据库研究计算出，2011 年美国 GIST 的年发病率为 0.78/100,000。² 对患病部位的既往放疗 (RT) 是 STS 进展的危险因素。³⁻⁵ 已鉴定出超过 50 种不同的 STS 组织学亚型。STS 的常见亚型包括未分化多形性肉瘤 (UPS)、GIST、脂肪肉瘤 (LPS) 和平滑肌肉肉瘤 (LMS)。⁶ 原发性疾病的解剖部位是影响治疗和结局的一个重要变量。肢体 (43%)、躯干 (10%)、内脏 (19%)、腹膜后腔 (15%) 或头颈部 (9%) 是最常见的主要部位。⁷ STS 最常转移到肺部；发生在腹腔内的肿瘤通常转移到肝脏和腹膜。横纹肌肉瘤 (RMS) 是儿童和青少年最常见的 STS，成人较少见。

NCCN Guidelines® 的“软组织肉瘤”部分从以下疾病亚型角度探讨了成年患者的 STS 治疗：

- 肢体、浅表/躯干或头颈部的 STS
- 腹膜后或腹腔-内 STS
- GIST
- 硬纤维瘤（侵袭性纤维瘤）
- RMS

开始治疗前，所有患者均应由一支在 STS 治疗方面具有丰富专业知识和经验的多学科团队进行评估和治疗。⁸ 由于 STS 罕见且通常很复杂，因此坚持循证建议尤为重要。美国国家癌症数据库 (NCDB) 中 15,957 例 STS 患者的数据分析表明，遵循 NCCN Guidelines 治疗与改善生存结局相关。⁹

文献检索标准和指南更新方法

在更新此版本关于软组织肉瘤的 NCCN Guidelines 前，使用以下检索词对 PubMed 数据库进行了电子检索，以获取 STS 中的关键文献：软组织肉瘤、或胃肠道间质瘤、或硬纤维瘤、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，是因为它一直都是应用最广泛的医学文献资源，而且仅索引同行评审的生物医学文献。

通过选择以英文发表的人体研究缩小检索结果范围。结果被限制为以下文章类型：临床研究；临床试验；指南；随机对照试验；荟萃分析；系统综述；以及验证研究。

PubMed 检索获得 50 条引文，并检查其潜在的相关性。来自核心 PubMed 文献以及视作与本指南相关并经过专家组讨论的其他来源文献数据，均已纳入本版的“讨论”章节（例如：印刷前的电子出版、会议摘要）。对于缺乏高水平证据的内容，其推荐基于专家组对低水平证据和专家意见的审核。

NCCN Guidelines 编写和更新的全部详情请浏览 www.NCCN.org。

易患软组织肉瘤的遗传性癌症综合征

由多种不同基因的胚系突变引起的遗传性癌症综合征也与 STS 进展的遗传易感性有关。^{4,10-14}

Li-Fraumeni 综合征（由 TP53 肿瘤抑制基因的胚系突变引起）的特征是 45 岁前患多种原发性恶性肿瘤的风险增加，主要有 STS、骨肉瘤、乳腺癌、

白血病、脑肿瘤和肾上腺皮质癌。^{10,15-17} *TP53* 胚系突变个体的 STS 发生率介于 12% 至 21% 之间。¹⁸⁻²⁰ 通常，与 Li-Fraumeni 综合征相关的 STS 的诊断年龄显著小于散发性 STS。然而，诊断时的平均年龄因组织学亚型而异。在一项对 91 个具有 *TP53* 胚系突变家族的 475 例肿瘤进行的分析中，Kleihues 及其同事报告了分别在 55%、13% 和 10% 的患者中确定的 RMS、纤维肉瘤和 UPS 最常见的组织学亚型。¹⁸ RMS 的诊断平均年龄小于 6 岁，UPS 的诊断平均年龄大于 50 岁。

家族性腺瘤性息肉病 (FAP) 是一种遗传性常染色体-显性结直肠癌综合征，由 5q21 染色体上的结肠腺瘤性息肉病 [*APC*] 基因的胚系突变所致。^{11,13} FAP 的特征是腺瘤性结肠直肠息肉在 35 至 40 岁时进展为结直肠癌。加德纳综合征被认为是 FAP 的一种变体，具有结肠外表现，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）。²¹ 据报道，FAP 患者中有 7.5% 至 16% 的人发生硬纤维瘤，而 FAP 患者进展为硬纤维瘤的相对风险远高于一般人群。²²⁻²⁵ 在一项涉及 2260 例 FAP 患者的荷兰国际队列研究中，硬纤维瘤家族史阳性、腹部手术和 *APC* 突变位点被确定为硬纤维瘤进展的重要危险因素。²⁵ 诊断时的中位年龄为 31 岁，大多数硬纤维瘤发生在腹腔-内和腹壁部位（分别为 53% 和 24%）。

Carney-Stratakis 综合征是一种常染色体-显性家族性综合征，其特征是易感 GIST 和副神经节瘤。²⁶ 琥珀酸脱氢酶 (*SDH*) 基因亚基 (*SDHB*、*SDHC* 和 *SDHD*) 内的胚系功能-缺失突变已在患有 Carney-Stratakis 综合征相关的 GIST 个体中得到确认。²⁷ 在一项对来自 9 个家族的 11 例伴与 Carney-Stratakis 综合征相关的 GIST 和副神经节瘤患者进行的分析中，Pasini 及其同事在 8 例 GIST 患者（来自 7 个未经治家族）中发现了 *SDHB*、*SDHC* 或 *SDHD* 基因的胚系突变。²⁷ 这些肿瘤还缺乏与散发性 GIST 相关的激活 *KIT* 或血小板-衍生生长因子受体 α (*PDGFRA*) 突变。据报道，与具有 *KIT* 或 *PDGFRA* 突变的 GIST 或散发性 GIST 相反，与 Carney-

Stratakis 综合征相关的 GIST 在免疫组化法 (IHC) 检测中的 *SDHB* 蛋白表达呈阴性。^{28,29}

由视网膜母细胞瘤抑制基因 (*RB1*) 胚系突变引起的遗传性视网膜母细胞瘤也与 STS 进展的风险增加有关。^{12,30} LMS 是最常见的 STS 亚型（78% 的 LMS 在视网膜母细胞瘤确诊后 30 年或更长时间后才被诊断出）。尽管患有视网膜母细胞瘤的 RT 患者罹患 STS 的风险显著增加，但未-接受放疗的患者发生 STS 的风险也有所增加，这表明遗传性视网膜母细胞瘤患者的 STS 遗传易感性与 RT 无关。¹²

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*) 突变引起的遗传性疾病。³¹ 约有 5% 的神经纤维瘤病患者被认为会进展为 STS。最常见的神经纤维瘤病是恶性外周神经鞘瘤 (MPNST)，这是一种由既往良性神经纤维瘤所引起的肉瘤。³² 有关 MPNST 治疗的信息，请参阅 www.NCCN.org 上的 NCCN Guidelines: 中枢神经系统癌症。

NCCN 胚系突变患者基因检测和会诊建议

- 根据 NCCN Guidelines 对遗传/家族高危评估中所述，应考虑对有 Li-Fraumeni 综合征个人和/或家族史的患者（及其家族）进行进一步遗传学评估：乳腺癌和卵巢癌。
- 对于缺乏 *KIT* 或 *PDGFRA* 突变的 GIST 患者，应考虑进行 *SDH* 基因突变分析来鉴定 *SDH* 基因亚基中的胚系突变。通过 IHC 检测 *SDHB* 蛋白表达缺失是一种有用的筛查方法，可用于鉴定适合进行胚系突变测试的患者，但其无法诊断胚系突变。
- 建议对诊断为硬纤维瘤（侵袭性纤维瘤）的患者进行 FAP 或加德纳综合征家族史评估。

软组织肉瘤病理学

活检

预处理活检是 STS 诊断和分级的首选方法。活检应由经验丰富的外科或放射科医生进行，沿未来的切除轴放置，尽量减少解剖，并注意止血。活检的目的是确定恶性程度，在可能情况下提供特异性诊断，并在适当或可行的情况下提供分级，同时认识到有限的活检组织可能会低估分级。这可通过开放式切口或芯针技术来完成。芯针活检是首选方法；然而，经验丰富的外科医生可能会考虑开放式切口活检。对于在初次活检后因样本量有限而未能确诊的患者，应考虑重复进行影像-引导的芯针活检以作出诊断。尽管细-针抽吸 (FNA) 是一种方便的技术，但由于样本量小，可能难以仅凭 FNA 做出准确的初步诊断，因此不建议使用。³³ 在具有临床和病理学专业知识的选择机构中，可采用 FNA 方法。内窥镜或穿刺活检可能适用于深胸、腹部或骨盆 STS。

病理学评估原则

具有 STS 专业知识的病理学医生应审查活检和切除标本的病理学评估，特别是初始组织病理学分类。必须对这些样本边缘进行全面评估。基于组织切片显微镜检查的形态学评估仍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变（例如原发性或转移性癌、黑色素瘤或淋巴瘤）、硬纤维瘤和良性病变（例如脂瘤、淋巴管瘤、平滑肌瘤和神经瘤）。然而，由于肉瘤的组织病理学类型鉴定通常难以完成，因此使用了若干辅助技术作为形态学诊断的辅助手段。这些技术包括常规细胞遗传学、IHC、电子显微镜和分子遗传学检测。病理学医生应能够使用最佳的细胞遗传学和分子诊断技术。病理学报告中应包括用作形态学诊断辅助确定因素的适当辅助研究结果。

病理学报告应包括初步诊断的具体细节（根据 WHO 的 STS 肿瘤分类使用标准化术语）；肉瘤器官和部位；肿瘤深度、大小和组织学分级；有无坏

死；切缘和淋巴结状态；肿瘤、淋巴结和转移 (TNM) 阶段；以及其他特征，例如有丝分裂率、是否存在血管浸润以及炎性浸润的类型和程度。

软组织肉瘤的分子诊断

分子遗传学检测已成为一种特别有用的辅助技术，因为许多 STS 亚型都与特征性基因畸变相关，包括单碱基对取代、缺失、扩增和易位。STS 可以分为两个主要遗传群体：1) 具有特定遗传变异（例如染色体易位或点突变）且通常为简单核型的肉瘤；和 2) 具有非-特异性遗传变异和复杂不平衡核型的肉瘤。³⁴

具有复发性染色体易位的 STS 可以根据融合基因转录本的存在分为不同的亚型（例如，透明细胞肉瘤中的 *EWSR1-ATF1*、粘液样或圆形细胞 LPS 中的 *TLS-CHOP* [也称为 *FUS-DDIT3*]、滑膜肉瘤中的 *SS18-SSX* [*SS18-SSX1* 或 *SS18-SSX2*] 以及肺泡 RMS 中的 *PAX-FOXO1* [*PAX3-FOXO1* 或 *PAX7-FOXO1*]）。染色体易位产生的融合基因可以提供有用的诊断和预后信息。有关与其他亚型相关的复发性基因畸变列表，请参阅本指南中的“肉瘤诊断实用辅助技术原理”。

常规细胞遗传学分析、荧光原位杂交 (FISH) 和聚合酶链反应 (PCR) 是 STS 分子诊断中最常用的技术。³⁵ 在一项前瞻性研究中，Hill 及其同事得出结论，基于-PCR 的分子分析比常规细胞遗传学分析具有更高灵敏度，是诊断融合基因对出现变异的肺泡 RMS、滑膜肉瘤和粘液样 LPS 的有用辅助手段。³⁶ 在一项招募了 395 例组织学诊断为各种肉瘤亚型患者的前瞻性多中心研究 (GENSARC) 中，对这些患者进行了分子遗传学检测分析。³⁷ 采用 FISH、比较基因组杂交和 PCR 对 53 例患者样本进行分子分类，以便对这些患者进行诊断修正。据报道，修正后的分子诊断改变了其中 45 例患者的预后和主要治疗方法。

已建议将融合基因转录本的分子异质性用于预测某些肉瘤亚型的预后。在出现转移性疾病的肺泡 RMS 患者中，与 *PAX3-FOXO1* 相比，

PAX7-FOXO1 与预后良好相关。³⁸ 在滑膜肉瘤患者中，由于两项大型研究显示出相互矛盾的结果，*SS18-SSX1* 或 *SS18-SSX2* 对预后的影响尚不明确。^{39,40} 在粘液样 LPS 中，融合基因转录本的变异性不会对临床结果产生影响。⁴¹

尽管分子遗传学检测似乎很有前景，但其涉及高度复杂的技术，并且这些方法并非具有绝对灵敏度，或者可能无法提供特异性结果。分子检测应在使用分子诊断技术诊断 STS 方面具有专业知识的病理学医生进行。此外，与分子检测相关的技术局限性表明，分子评估应仅视为一种辅助技术。因此，分子检测结果只能在肉瘤的临床和病理特征背景下进行解释。³⁵

分期

2018 年 1 月生效的修订版《AJCC 癌症分期手册》第八版（2017 年）是基于 TNM 和肿瘤分级。AJCC 依据法国癌症中心联合会肉瘤学组 (FNCLCC) 的分级系统要求，这是一个基于肿瘤细胞分化、有丝分裂活性和坏死程度的 3-级系统。⁴² 专家组建议使用 FNCLCC 或 AJCC/美国国家癌症研究所 (NCI) 系统或适当的诊断特异性分级系统（如适用）确定组织学分级。

手术

尽管切缘闭合可能是保护未受累的重要神经血管结构的必要手段，但对于大多数 STS 患者，手术切除（适当的负切缘）是标准的主要治疗方法。由于在手术床上失败的风险很高，因此许多中心在手术前通常会采用放疗和/或化疗（针对化学敏感组织）来降低大型高级别肿瘤的分期，以便能够进行有效的手术切除。切除术后切缘靠近软组织 (<1 cm) 或骨骼、主要血管或神经上的镜下切缘阳性，则应考虑术后 RT。在某些切缘状态不确定的情况下，建议咨询放射肿瘤科医生。

活检部位应与确定的手术标本一起整块切除。应通过未被肿瘤污染的大致正常的组织平面进行解剖。如果肿瘤靠近或取代了主要血管或神经，如果动脉外膜或神经束膜已切除，且潜在神经血管结构不涉及大体肿瘤，则无需切除这些血管或神经。根治性切除或整个解剖室切除通常是不必要的。如果预期切除术后会出现镜下阳性或大体阳性切缘，则手术夹应留在原位，以识别复发的高-危部位，尤其是腹膜后或腹腔-内肉瘤的复发部位，以帮助指导未来 RT。如果采用闭式引流，则引流管应在手术切口边缘附近经皮引出（如需再-切除或 RT）。

在评价切除标本时，外科医生和病理学医生均应记录手术切缘。肿瘤完全切除是局部复发 (LR) 的主要预后因素。如果手术切缘对最终病理结果呈阳性，如果再-切除不会对功能产生显著影响，则应强烈考虑采用再切除以获得阴性切缘。^{43,44} 在对连续 666 例接受表观肉眼全瘤切除术治疗局部 STS 的患者进行的分析中，发现 46% 的患者有残留肿瘤，其中 28% 的患者为宏观肿瘤。共有 295 例患者接受了肿瘤床再切除。接受再切除的患者在 5 年、10 年和 15 年的局部控制率分别为 85%、85% 和 82%，而未接受再切除患者的局部控制率分别为 78%、73% 和 73% ($P=0.03$)。肿瘤边缘分类系统的最新研究为 LR 风险评估提供了见解，并可能有助于指导手术计划和关于再次切除的决定。^{45,46}

最近根据来自 NCDB 中的 2993 例切除 STS 患者（淋巴结转移率为 5.9%）数据对淋巴结评价意义进行了研究。⁴⁷ 淋巴结评估的遗漏与死亡风险相关，淋巴结疾病的病理鉴定与组织学亚型的中位 OS 较低相关，例如上皮样细胞瘤和透明细胞肉瘤。

放射疗法

RT 可作为主要、术前或术后治疗方法。总 RT 剂量始终根据组织耐受性进行确定。近距放射治疗、术中 RT (IORT) 和调-强 RT (IMRT) 等新一代 RT 技术已改善了 STS 患者的治疗结局。近距放射治疗包括通过手术中放置的



导管将放射性粒子直接应用到肿瘤床上。方案包括低剂量率 (LDR) 近距离放射治疗、高剂量率分次 (HDR) 近距离放射治疗或术中 HDR 近距离放射治疗。⁴⁸ LDR 和 HDR 近距离放射治疗与类似的局部控制率相关。⁴⁹ 有人提出, HDR 近距离放射治疗可能与严重毒性的发生率较低有关; 然而, 这尚未在随机临床试验中得到证实。⁴⁹ IMRT 的主要优点是它能够更接近高-剂量辐射区的轮廓, 从而最大程度地减少了高-剂量辐射区对周围正常组织的影响。⁵⁰ 另外, 图像引导技术可以减少靶区, 从而进一步降低毒性。^{51,52} IORT 是在手术过程中进行放射治疗, 可以采用不同技术, 例如电子束 RT 或近距离放射治疗。⁵³

最近的一项系统评价和荟萃分析检查了体外 RT (EBRT) (vs. 非 EBRT) 对 LR 和 OS 的影响, 并比较了 STS 的术前和术后方法。⁵⁴ 16 项研究 (n = 3958) 的数据分析表明, EBRT 降低了腹膜后 STS 的 LR 和改善了 OS, 并降低了肢体、头颈部或躯干壁 STS 的 LR (OR, 0.49; 95% CI, 0.31 - 0.77; $P=0.002$)。基于 11 项研究亚组, 对于腹膜后 STS (OR, 0.03; $P=0.02$) 和其他肿瘤位置 (OR, 0.67; $P=0.01$), 术前放疗的 LR 率低于术后 RT。一项随机研究结果显示, 与术后放疗相比, 术前放疗降低晚期毒性 (纤维化、水肿和关节僵硬) 的趋势并不显著, 并且这些毒性与增加治疗射野大小之间存在显著相关性。由于术后照射野通常比术前照射野大, 因此专家组普遍倾向于术前放疗, 尤其是在治疗区较大时。^{55,56}

术前 RT 可减少肿瘤外科手术操作过程中的扩散。术前 RT 可能会使肿瘤消退, 也可能不会消退, 但假包膜可能会增厚, 并变为脱细胞状态, 以便于切除并降低复发风险。⁵⁷⁻⁵⁹ 大多数机构将整个手术床包括在 RT 照射野范围内。然而, 术前 RT 的主要缺点是其对伤口愈合的影响。^{60,61} 肉瘤患者的伤口并发症多与术前和术后 RT 相关。⁵⁴ 在进行术前 RT 后, 切除前必须间隔 3- 至 6-周, 以使急性反应消退并降低伤口并发症的风险。⁶² 当考虑术前 RT 时, 为减少伤口并发症, 必须有整形外科医生参与手术。

术后 RT 与长-期治疗-相关的副作用发生率较高相关。在一项回顾性分析中, 尽管没有证据表明术前或术后 RT 会导致疾病结局的差异, 但术后 RT 的晚期治疗-相关副作用略有增加, 这主要是由于使用了较高剂量。⁶³ 手术切缘阳性与较高的 LR 发生率相关。⁶⁴ 术后 RT 已显示出可改善手术切缘阳性患者的局部控制。⁶⁵ 在切缘阳性患者中, 放疗剂量 > 64 Gy、镜下切缘阳性、浅表位置和肢体部位与局部控制改善相关。

伤口愈合后, 在手术切缘阳性患者中进行 16 Gy 术后 RT 加量照射治疗。然而, 一项回顾性分析结果表明, 在某些手术切缘阳性患者 (例如低级别、高度分化 LPS [WDLS] 和在解剖学固定的关键结构上有重点“计划”阳性切缘的患者) 中, 术后 RT 加量照射治疗在预防 LR 方面无任何优势。⁶⁶ 类似地, 另一项回顾性分析的相应肢体 STS 患者队列在评估 LR、远端转移和死亡率时未发现术后 RT 加量照射治疗的额外获益。⁶⁷

术后 RT 加量照射治疗的优势尚未在随机临床试验中进行评价。由于晚期纤维化进展和恶性细胞增殖, 因此手术切除和术后放疗间期建议不应超过 8 周。在决定是否采用术后放疗前, 应评估 LR 与术后放疗毒性之间的风险。

化疗/放化疗

可切除疾病

术前治疗

已在单中心和多中心研究中对高级别肿瘤患者的术前化疗⁶⁸⁻⁷² 或放化疗⁷³⁻⁸² 进行了评价。

评价在术前化疗后进行手术的研究报告了不一致的研究结果。一项随机研究比较了 134 例可评估高危肿瘤患者 (任何级别的肿瘤 ≥ 8 cm、II/III 级肿瘤 < 8 cm、II/III 级局部复发肿瘤或手术不充分的肿瘤) 单纯手术 vs. 术前化疗再手术的结果, 接受术前化疗的患者并未显示出重大生存获益。⁶⁹ 在 7.3 年的中位随访中, 无化疗组的 5-年无病生存率 (DFS) 估计为 52%, 化疗组

为 56% ($P = 0.3548$)。两组相应的 5-年总生存率 (OS) 分别为 64% 和 65% ($P = 0.2204$)。一项对 674 例在单一机构接受治疗的 III 期肢体 STS 患者的队列分析显示, 与术前或术后基于-阿霉素化疗相关的临床获益并未持续超过一年。⁷⁰ 在另一项回顾性研究中, 术前化疗获益仅见于大于 10 cm 的高-级别肢体肿瘤患者中, 而未见于在 5-10 cm 的肿瘤患者中。⁷¹

在一项涉及 48 例高-级别肢体 STS (8 cm 或以上) 患者的单-机构研究中, 术前接受 MAID (美司钠、阿霉素、异环磷酰胺和达卡巴嗪) 方案放化疗, 术后接受相同方案放化疗的患者结局优于历史对照组。⁷⁵ MAID 组和对照组的 5-年精算局部控制、无远端转移、DFS 和 OS 发生率分别为 92% 和 86% ($P = 0.1155$)、75% 和 44% ($P = 0.0016$)、70% 和 42% ($P = 0.0002$) 以及 87% 和 58% ($P = 0.0003$)。⁷⁵ 在随后的 RTOG 9514 研究中, 对 66 例患有大型 (8 cm 或以上)、高-级别 (II 或 III 期; 在 3-级分级系统中为 2 级或 3 级)、肢体或躯干原发性或局部复发性 STS 患者就相同方案进行了评估。^{77,78} 局部功能衰竭 (包括截肢) 和远端转移的 5-年发生率分别为 22% 和 28%, 中位随访时间为 7.7 年。估计的 5-年 DFS、远端 DFS 和 OS 率分别为 56%、64% 和 71%。⁷⁸ 这些研究的长-期随访数据证实, 术前放化疗后切除和基于-阿霉素的术后化疗方案可改善肢体和体壁高-级别 STS 患者的局部控制以及 OS 和 DFS 率; 然而, 术前放化疗与显著的短-期毒性相关。^{78,79}

术后治疗

荟萃-分析⁸³⁻⁸⁷ 和随机临床试验⁸⁸⁻⁹³ 的现有证据表明, 术后化疗可改善肢体 STS 患者的无-复发生存率 (RFS)。但是, 有关 OS 优势的数据存在冲突。

肉瘤荟萃-分析协作组织 (SMAC) 对 14 项随机研究 (1568 例患者) 进行了荟萃-分析, 比较了术后化疗与随访, 以及在某些情况下各种肉瘤的术后放疗情况。⁸⁴ 荟萃-分析结果表明, 基于-阿霉素的化疗可延长成人肢体局部可

切除 STS 的局部和远处复发以及总体 RFS, 并与复发率降低相关。尽管存在倾向于术后化疗的趋势, 但 OS 优势并不明显。

一项最新的荟萃-分析也证实了局部 STS 患者 ($n = 1953$) 术后化疗在局部、远处、总体复发以及 OS 方面的边缘疗效 (与 SMAC 荟萃-分析报告的结果相反)。⁸⁶ 最近一项基于-队列的大型分析 (中位随访时间为 9 年) 表明, 在 FNCLCC 3 级 STS 患者中, 术后化疗可能与显著改善的 5-年无-转移生存率 (58% vs. 49%, $P = 0.01$) 和 5-年 OS (58% vs. 45%, $P = 0.0002$) 相关, 而在 FNCLCC 2 级 STS 患者中, 两者无显著性差异 (5-年无-转移生存率: 76% vs. 73%, $P = 0.27$; 5-年 OS: 75% vs. 65%, $P = 0.15$)。⁸⁷

在一项意大利的随机合作研究 ($n = 104$) 中, 将高-级别或复发性肢体肉瘤患者随机分为接受表阿霉素和异环磷酰胺的术后化疗组或单独观察组, 在中位随访 59 个月后, 治疗组的中位 DFS (48 vs. 16 个月) 和中位 OS (75 vs. 46 个月) 显著改善; 接受化疗患者的 OS 绝对获益在 2 年时为 13%, 在 4 年时增加至 19%。⁸⁹ 中位随访 90 个月后, 治疗组和对照组的 5-年 OS 率估计值分别为 66% 和 46% ($P = 0.04$); 然而, 这种差异在意向-性-治疗分析中无统计学意义。⁹⁴

在另一项 III 期随机研究 (EORTC-62931) 中, 将 351 例经宏观切除、无转移的 II-III 级肿瘤患者随机分为观察组以及异环磷酰胺和阿霉素联合来格司亭的术后化疗组。⁹¹ 这项研究的计划中期分析显示, 在切除的高-级别 STS 患者中, 术后化疗并无生存优势。术后化疗组和观察组患者的估计 5-年 RFS 均为 52%, 相应的 OS 率分别为 64% 和 69%。这些结果与 Bramwell 及其同事在早期 EORTC 研究中报告的结果一致。⁸⁸ 在这项研究中, 使用 CYVADIC (环磷酰胺、长春新碱、阿霉素和达卡巴嗪) 进行的术后化疗与较高的 RFS 率 (56% vs. 对照组的 43%; $P = 0.007$) 和明显较低的 LR 率 (17% vs. 对照组的 31%; $P = 0.004$) 相关。然而, 两组在远端转移

(CYVADIC 和对照组分别为 32% 和 36%； $P = 0.42$) 和 OS 率 (CYVADIC 和对照组分别为 63% 和 56%； $P = 0.64$) 之间无差异。

最近一项对这两项随机 EORTC 研究的汇总分析 (汇总 $n = 819$) 对这些试验中基于阿霉素的辅助化疗是否对任何特定的 STS 切除患者亚组提供生存获益进行了评价。⁹³ 在男性患者和 40 岁以上的患者中, 接受基于阿霉素的术后化疗与 RFS 改善相关, 而在女性患者和 40 岁以下的患者中, 接受辅助化疗的 OS 略差。然而, 与未接受辅助化疗的患者相比, 接受辅助化疗的 R1 切除患者的 RFS 和 OS 显著改善。

另一项前瞻性随机研究的长-期随-访结果也表明, 每 14 天给予 IFADIC (异环磷酰胺、达卡巴嗪和阿霉素) 进行生长因子支持的术后化疗, 对 2 级或 3 级 STS 患者的 RFS (IFADIC 为 39%, 对照组为 44%； $P = 0.87$) 和 OS ($P = 0.99$) 无显著获益。⁹²

晚期、无法切除或转移性疾病

单一药物 (达卡巴嗪、阿霉素、表阿霉素或异环磷酰胺) 的化疗或基于-蒽环类的联合方案 (阿霉素或表阿霉素与异环磷酰胺和/或达卡巴嗪) 已广泛用于晚期、无法切除或转移性疾病患者⁹⁵⁻¹⁰⁷ 临床试验中还对其他化疗药物, 例如吉西他滨、多西紫杉醇、长春瑞滨, 聚乙二醇化脂质体阿霉素和替莫唑胺进行了评价。最近发表的 METASARC 观察性在 2225 例转移性 STS 患者中探索了“现实世界”结局, 发现 OS 与一线联合化疗、LMS 组织学和转移瘤局部治疗之间存在正相关。然而, 除了 LMS, 二线治疗以外的全身性治疗获益非常有限。¹⁰⁸

研究表明, 吉西他滨联合多西紫杉醇、长春瑞滨或达卡巴嗪对各种组织学亚型的无法切除或转移性 STS 患者中有效。¹⁰⁹⁻¹¹³ 在一项随机 II 期研究中, 与单独接受吉西他滨相比, 吉西他滨和多西紫杉醇联合治疗对转移性 STS 患者可获得更佳的无进展生存期 (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)。¹¹⁰ 在另一项 II 期研究中, 吉西他滨

联合长春瑞滨还与晚期 STS 患者具有临床意义的疾病控制率相关。¹¹¹ 在 25% 患者中观察到临床获益 (完全缓解 [CR]、部分缓解 [PR] 以及 4 个月或 4 个月以上病情稳定)。与既往接受达卡巴嗪单药治疗的晚期 STS 患者相比, 吉西他滨联合达卡巴嗪产生了更佳的 PFS (4.2 个月 vs. 2 个月; $P = 0.005$)、OS (16.8 个月 vs. 8.2 个月; $P = 0.014$) 和客观缓解率 (49% vs. 25%; $P = 0.009$)。¹¹²

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。在既往未接受治疗的晚期或转移性疾病患者 ($n = 257$) 中, 吉西他滨和多西他赛联合治疗与阿霉素相比, 并未产生更好的 PFS (23.7 周 vs. 23.3 周, $P = 0.06$)。¹¹³

替莫唑胺、¹¹⁴⁻¹¹⁶ 聚乙二醇化脂质体阿霉素¹¹⁷ 和长春瑞滨^{118,119} 在晚期、转移性、复发性或难治性疾病患者中也显示出作为单一药物的活性。在西班牙肉瘤研究小组的 II 期研究中, 替莫唑胺对治疗前晚期 STS 患者的总缓解率为 15.5%, 中位 OS 为 8 个月。¹¹⁶ 3 个月和 6 个月的 PFS 率分别为 39.5% 和 26%。在一项前瞻性随机 II 期研究中, 与阿霉素相比, 聚乙二醇化脂质体阿霉素具有同等活性和改善的毒性特征; 在晚期或转移性 STS 患者中, 阿霉素和聚乙二醇化脂质体阿霉素的缓解率分别为 9% 和 10%。¹¹⁷ 在一项对治疗前转移性 STS 患者进行的回顾性研究中, 长春瑞滨在 6% 患者中诱发了总体缓解, 而 26% 的患者病情稳定。¹¹⁸

曲贝替定是一种新型 DNA-结合剂, 已在晚期 STS 患者的 II 期和 III 期研究中显示出客观缓解。¹²⁰⁻¹²⁸ 一项随机、多中心试验的近期 III 期数据显示, 与达卡巴嗪相比, 基于蒽环类药物治疗后进展的转移性 LPS 或 LMS 患者可获得 2.7 个月的 PFS 获益; 这项研究正在进行中, 以确定 OS。¹²⁶ 最近的另一项研究为曲贝替定在易位相关肉瘤中的疗效提供了支持。¹²⁸ 一项比较曲贝替定和基于阿霉素的化疗的 III 期试验显示, 两组均未显示 PFS 和 OS 优势; 然而, 这项试验的检验力不足。¹²⁹ 随机 III 期 T-SAR 试验的初步结

果显示，在“L型”（LPS和LMS）和非L型治疗前晚期肉瘤中，曲贝替定在PFS方面的获益优于最佳支持治疗。¹³⁰然而，在一项针对晚期STS患者的随机II期研究中，曲贝替定联合阿霉素并未显示出优于单药阿霉素。¹³¹曲贝替定作为LPS和LMS（L型）的1类推荐药物和非L型肉瘤的2A类推荐药物被纳入姑息疗法。

艾日布林是一种新型微管抑制剂，已被评价作为STS的一种单药疗法，包括LMS、脂肪肉瘤、滑膜肉瘤和其他肿瘤类型。¹³²一项III期试验的最新数据在452例晚期LMS或LPS患者中比较了艾日布林和达卡巴嗪的生存获益，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; $P = 0.017$ ）。¹³³艾日布林作为LPS的1类推荐药物被纳入姑息疗法。

靶向治疗

最近，一些靶向疗法在患有某些组织学类型的晚期或转移性STS患者中显示出令人鼓舞的结果。

帕唑帕尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂（TKI），已证明对LPS以外的晚期STS亚型患者具有单-药活性。¹³⁵⁻¹³⁸在一项III期研究（EORTC 62072）中，将对至少一种基于-蒽环类的化疗方案无效的369例转移性非-脂肪生成STS患者随机分为帕唑帕尼组或安慰剂组。¹³⁷尽管不具有统计学意义，但帕唑帕尼显著延长了中位PFS（4.6个月 vs. 安慰剂 1.6个月; $P < 0.0001$ ），并且还有OS改善的趋势（分别为12.5个月和11个月; $P = 0.25$ ）。与健康有关的生活质量指标并未因PFS获益而改善或下降。¹³⁹在II期和III期试验中接受帕唑帕尼的个体（ $n = 344$ ）的汇总数据显示，长期婚介者/幸存者亚组在基线时体力状态良好，有低/中级原发性肿瘤，血红蛋白水平正常。¹⁴⁰本指南已将帕唑帕尼作为进展性、无法切除或转移性非-脂肪生成STS患者姑息疗法的一种选择。。

伊马替尼¹⁴¹和舒尼替尼^{142,143}在GIST以外的晚期和/或转移性STS患者中也显示出疗效。索拉非尼似乎对一小队列孤立性纤维瘤患者有效。¹⁴⁴克唑替尼是一种间变性淋巴瘤激酶（ALK）抑制剂，对ALK易位的炎性肌纤维母细胞瘤（IMT）有效。¹⁴⁵更新指南还包括色瑞替尼，一种已成功治疗ALK重排非小细胞肺癌的下一代ALK抑制剂。¹⁴⁶

mTOR抑制剂，例如西罗莫司、替西罗莫司和依维莫司，在转移性血管周上皮样细胞瘤（PEComas）患者和复发性淋巴管平滑肌瘤病或血管平滑肌脂肪瘤患者中也显示出令人鼓舞的结果。¹⁴⁷⁻¹⁵³此外，索拉非尼可能对除GIST以外的某些晚期和/或转移性STS亚型中有效（例如，LMS、硬纤维瘤）。^{154,155}

贝伐单抗单药或与联合替莫唑胺对转移性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瘤患者均具有良好的耐受性和有效性。^{156,157}

帕博西尼是一种细胞周期素依赖性激酶（CDK）4和6的抑制剂，在CDK-4扩增、分化良好型或去分化型脂肪肉瘤（WD/DDLS）患者中，诱导了56%至66%的客观肿瘤反应和良好PFS。^{158,159}

一项随机、II期REGOSARC试验在晚期LPS、LMS、滑膜肉瘤和其他非GIST STS亚型患者队列中检验了瑞戈菲尼（一种批准用于治疗GIST的药物）的疗效（REGOSARC, $n = 182$ ）。^{160,161}与安慰剂相比，除LPS队列外，瑞戈菲尼显著延长了PFS。在非脂肪细胞性STS患者中，接受瑞戈菲尼和安慰剂治疗患者的总PFS为4个月 vs. 1个月（HR 0.36, $P < 0.0001$ ）。

肢体、躯干浅表或头颈部的软组织肉瘤

评价和诊断检查

肢体STS的鉴别诊断包括排除硬纤维瘤（侵袭性纤维瘤）以及其他恶性和良性病变。诊断检查的基本要素包括病史和体格（H&P）检查、原发性肿瘤和远端转移影像以及详细计划活检（芯针或切口活检）。优-质全面的影像

学研究对患者的良好临床管理而言至关重要，因为转移性疾病的存在可能会改变原发病灶的管理以及患者疾病管理的总体方法。不同部位扩散的倾向因肉瘤亚型而异。因此，影像学应根据肉瘤亚型进行个体化。实验室检测作用有限。

影像学应包含横断面成像，以提供有关肿瘤大小以及附近内脏结构和神经血管标志的详细信息。专家组建议进行 MRI 造影，伴或不伴 CT 造影。在选择性情形下，可能需要进行其他影像学检查，例如 CT 血管造影和 X 线平片检查。鉴于从高-级别肉瘤扩散到肺部的血源性播散风险，胸部成像（无造影 CT 扫描 [首选] 或 X 线检查）对于准确分期至关重要。对于血管肉瘤、LMS、粘液样/圆形细胞 LPS 或上皮样肉瘤以及最终切除前无明确病理的 STS，应考虑腹部/盆腔 CT。对于粘液样/圆形细胞 LPS，应考虑对整个脊柱进行 MRI 检查，因为与其他 STS 相比，脊柱转移的风险较高。¹⁶²⁻¹⁶⁴ 肺泡样软组织肉瘤转移至脑的倾向相对增加，尤其是在存在肺转移的 IV 期疾病患者中。¹⁶⁵ 肺泡样软组织肉瘤和血管肉瘤患者应考虑中枢神经系统 MRI（如果 MRI 是禁忌症，则应考虑 CT）。

PET 扫描可能有助于分期、预后、分级和确定对化疗的组织病理学反应。¹⁶⁶⁻¹⁷¹ F18-脱氧葡萄糖的最大标准摄取值 (SUVmax) 已证明与肿瘤分级和预后相关。^{172,173} 在一项回顾性研究中，PET 确定的肿瘤 SUVmax 是生存和疾病进展的独立预测变量。¹⁶⁶ Schuetze 及其同事报告称，治疗前 SUVmax 和术前化疗后 SUVmax 的变化能够单独识别出复发风险高的患者。¹⁶⁷ 化疗后 SUVmax 变化达 40% 或以上的患者，在完全切除和术后放疗后复发和死亡的风险显著降低；这组患者的预计 5-年 RFS 率为 80%，相比之下，对于 SUVmax 降低不到 40% 的患者，该比例为 40%。¹⁶⁷ PET 在术前化疗反应的早期评估中非常有用，并且在术前化疗的组织病理学反应评估中也明显比 RECIST 标准更准确。^{169,170} 在一项针对 50 例可切除高-级别 STS 患者的前瞻性研究中，第一化疗周期后 SUV 降低 35% 是组

织病理学反应的敏感预测变量。¹⁷⁰ 一项正在进行的大型前瞻性研究正在接受术前化疗的 STS 患者中评估 PET/CT 联合预测 DFS 的价值。

在初步检查的基础上，将患者分为以下类别之一：

- I 期
- II-III 期
- 无法切除的疾病
- IV 期（同步转移性疾病）
- 复发性疾病

治疗的一般原则

手术

手术切缘阳性是肢体 STS 患者 LR 的重要预测变量。¹⁷⁴⁻¹⁷⁹ 镜下切缘阳性与肢体肉瘤患者的 LR 率较高和 DFS 率较低相关。^{174,175,177} 在一项大型队列研究（1668 例患者）中，检查了肢体和躯干 STS 患者中 LR 的主要预测变量的临床意义，对于手术切缘阳性患者，其 LR 的 10-年累积可能性显著更高（23.9 vs 切缘阴性 9.2； $P < 0.001$ ）。¹⁷⁸ 在最近一项对 2000 年至 2006 年间接接受治疗的 278 例肢体 STS 患者进行评价的回顾性研究中，切缘阳性患者进展为 LR 的可能性是切缘阴性患者的 3.76 倍（如果切缘为阳性，则 6 年后 LR 的风险为 38%，如果切缘为阴性，则风险为 12%）。¹⁷⁹ 由经验丰富的肉瘤外科团队制定详细的术前计划能够实现预期计划的阳性边缘，以保留关键结构，并且不会导致更差的肿瘤结局。⁴⁴

截肢术曾被认为是实现肢体肉瘤患者局部控制的标准治疗方法。¹⁸⁰ 重建性外科手术的技术进步，多模式疗法的实施以及辅助治疗患者选择的改善，将原本可能需要截肢患者的功能缺陷减至最小。1982 年，一项对 43 例患者进行的随机对照研究表明，伴 RT 的肢体-保留手术是一种对肢体高-级别 STS 患者的有效治疗方法，LR 率为 15%，且与截肢相比，OS 和 DFS 无

任何差异。¹⁸¹ 在另一组 77 例接受伴 RT 的肢体保留手术患者中，LR 率仅为 7%，而切缘状态是 LR 的重要预测变量。¹⁸² 当切缘小于或等于 1 cm 时，LR 率为 13%，而当切缘大于或等于 1 cm 时，LR 率为 0%。在一项对 115 例手或足 STS 患者的回顾性研究中，作为初始治疗的根治性截肢并未降低局部转移的可能性，亦未改善疾病特异性生存率。¹⁸³

总体而言，这些数据表明，伴或不伴术后放疗的肢体-保留手术是肢体 STS 的有效治疗选择，截肢仅适用于在不牺牲功能结局的情况下无法切除或没有足够的切缘进行再切除的情况。本指南建议，在可能的情况下，肢体 STS 患者的手术目标应该是在适当肿瘤切除术范围内保留肢体功能。建议对大多数肢体 STS 患者行肢体-保留手术，以实现局部肿瘤控制和最低发病率。截肢可以改善可能不适合行肢体保留手术患者的局部控制，应根据患者偏好进行考虑，或者如果预期完全手术切除肿瘤会导致肢体失去功能，则应考虑截肢。¹⁸⁴⁻¹⁸⁷ 在考虑截肢前，应由在治疗 STS 方面具有专业知识的外科医生对患者进行评估。建议对所有肢体肉瘤患者进行术后康复评估。如有指征，应继续进行康复治疗，直至达到最大功能。

放射疗法

来自随机研究^{64,188,189}和回顾性分析^{60,190-193}的数据支持在具有适当选择性的患者中使用术前或术后 EBRT。近距离放射治疗（单独或联合 EBRT）^{190,194,195}和 IMRT^{196,197}也已被评估为外科手术的辅助手段。

术前 vs. 术后 EBRT

许多研究已对术前和术后放疗治疗肢体、头颈部或躯干浅表 STS 的获益和风险进行了检验。

最近，对 NCDB 中 27,969 例肢体 STS 患者数据进行的检查表明，术前和术后放疗都是 OS 增加的相关因素。¹⁹³ 然而，这些数据表明术前放疗可预测 R0 切除。¹⁹³ 在加拿大肉瘤小组进行的一项 III 期随机研究中，局部原发性或复发性疾病患者接受术前或术后放疗的局部控制率和 PFS 率相

似。^{189,198} 然而，术前放疗与急性伤口并发症发生率较高相关（35% vs. 术后放疗的 17%），尤其是在下肢肿瘤中（43% vs. 上肢肿瘤的 5%）。与后期治疗相关的副作用更常见于接受术后放疗的患者中，这被认为与较高的放疗剂量（66 Gy vs. 术前放疗的 50 Gy）和较大的治疗区有关。^{55,189}

一项前瞻性随机研究证实了肢体-保留手术后的术后 EBRT 的疗效（91 例高级别病变患者和 51 例低级别病变患者）。^{188,199} 术后放疗显著降低了高级别病变患者的 10-年 LR 率（接受手术加放疗患者的无 RT vs. 仅接受手术患者的 22%； $P = 0.0028$ ）。在低级别病变患者中，相应的复发率分别为 5% 和 32%。¹⁸⁸ 在接受 EBRT 治疗的患者中，低级别病变患者降低 LR 率的概率并不显著，这表明肢体-保留手术后的术后放疗对这一组患者可能不是必需的。20 年的随访结局有利于接受 EBRT 治疗的患者，但差异无统计学意义。仅接受手术的患者组与手术加 EBRT 的患者组的十年 OS 分别为 82% 和 77%，两组的 20 年 OS 则分别为 71% 和 64% ($P = 0.22$)。¹⁹⁹

法国肉瘤研究小组最近报告了来自 Conticabase 数据库的 283 例患有肢体或躯干浅表可切除非典型脂肪瘤 (ALT)/WDLS 的患者情况。在这些患者中，术后放疗显著改善了 5 年局部 RFS（在伴或不伴辅助 RT 的情况下分别为 98.3% 和 80.3%； $P < 0.001$ ）。²⁰⁰ 与 RT 一样，肿瘤部位和切缘状态是 LR 发生时间的预测变量，但未观察到 OS 有任何差异。

纪念斯隆-凯特琳癌症中心 (MSKCC) 的一份报告对 200 例接受肢体-保留手术患者的长期结局进行质量回顾，在中位随访时间为 82 个月时，病理阴性无放疗再-切除与 9% 的 5-年总 LR 率有关。²⁰¹ 老龄和/或 III 期疾病与较高的 LR 发生率相关。因此，关于使用术后放疗的治疗决策应因人而异，而不应仅基于切缘阴性再-切除的结果。

近距离放疗

在一项前瞻性随机研究中，164 例完全切除肢体或躯干浅表 STS 的患者在术中随机接受了近距离放射治疗或未接受近距离放射治疗。¹⁹⁴ 当中位随访时间

为 76 个月时，近距离放射治疗组和无近距离放射治疗组的 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患者相比，接受近距离放射治疗的高-级别病变患者的局部控制率更高（分别为 89% 和 66%）。然而，近距离放射治疗不会对低-级别病变患者的局部控制产生影响。两组的 5-年-无-远处-复发率分别为 83% 和 76%。在一项对 202 例原发性高-级别肢体 STS 成人患者进行的回顾性分析中，分析结果表明肢体-保留手术后的近距离放射治疗能够降低伤口并发症的发生率，并且有利于改善 5-年局部控制率和远端 RFS 和 OS 率（分别为 84%、63% 和 70%）。¹⁹⁵

IMRT

在一项对 41 例接受肢体-保留手术治疗的肢体 STS 患者进行的回顾性分析中，分析结果表明，在具有高危特征的选定患者中，术后 IMRT 导致阴性、阳性或切缘闭合患者的 5-年局部控制率为 94%。¹⁹⁶ 与常规 RT 相比，水肿和关节僵硬等并发症的风险也有所改善。在最近的一项 II 期研究中，O'Sullivan 及其同事报告称，术前 IMRT 可使高-级别病变患者的伤口并发症发生率降低（30.5% vs. 早期采用传统 EBRT 的研究中报告的 43%）。²⁰² 在对接受 IMRT 和近距离放射治疗的高-级别、原发性、非转移性肢体 STS 患者进行的非随机比较中，尽管 IMRT 的不良特征发生率更高，但其局部控制明显优于近距离放射治疗（5-年局部控制率分别为 92% 和 81%； $P = 0.04$ ）。¹⁹⁷

IORT

一项回顾性研究的最新报告表明，IORT 可为肢体 STS 提供优异的局部控制。^{203,204} Call 及其同事最近报告了接受 EBRT、手术和 IORT 治疗的上肢 STS 患者的长期预后。10-年局部控制率和 OS 率分别为 88% 和 58%。²⁰⁴ 切缘-阴性 (R0) 和切缘-阳性 (R1 和 R2) 切除后的 10-年局部控制率分别为 89% 和 86%。还在西班牙 3 家机构接受手术、IORT 和 EBRT 的躯干浅表或肢体 STS 患者的队列中回顾性检查了 IORT。^{205,206} 肢体和躯干壁 STS 的五年 IORT 野内控制率分别为 86% 和 70%。然而，肢体 STS 队列

中的 5 年 DFS 为 62%，躯干壁 STS 队列中为 45%。不完全切除对两个队列患者的野内控制有显著影响，较高的 IORT 剂量与肢体 STS 的野内疾病控制呈正相关。

尽管 IMRT 和 IORT 的使用已产生优异的临床结局，但其疗效仍需要在大型患者队列中进行更长时间的随访来证实。此外，影像引导可能会继续改善肢体 STS 患者的 RT 结局。在最近的一项 II 期临床试验 (RTOG-0630; $n = 86$) 中，采用术前影像 RT 放疗来减小靶区可显著降低晚期毒性，且无任何边缘射野复发。⁵² 还需要进行更多的研究。

专家组建议

当采用 EBRT 时，可以使用带有 IMRT、断层扫描和/或质子疗法的复杂治疗计划来改善治疗效果。放疗不能替代阴性切缘的根治性手术切除，应首选阴性切缘再切除。

术前 RT 的常规剂量为 50 Gy，每次 1.8-2.0 Gy。如果患者既往未接受过 RT，如果再-切除不可行，则可以尝试通过术后 RT 控制镜下残留病灶。如果获得广泛切缘，则可能无需进行术后 RT。对于术前 RT 后接受手术治疗的肢体 STS 患者，本指南建议，除术后 RT 加量照射治疗外，还应考虑对切缘阳性患者进行观察。有数据表明，对阳性切缘的加量照射治疗并不能改善局部控制。^{66,207} 鉴于没有明确的证据表明增加获益，专家组建议，应通过仔细考虑潜在毒性来提供个性化加量照射治疗的决定。

对于镜下残留病灶，推荐的 EBRT 加量照射剂量为 16-18 Gy，对于宏观残留病灶，建议为 20-26 Gy。加量近距离放射治疗应在术后几天通过手术中放置的导管来进行，根据边缘状态，LDR 近距离放射治疗的剂量应为 16-26 Gy，HDR 近距离放射治疗的剂量应为 14-24 Gy。或者，IORT（镜下残留病灶为 10 - 12.5 Gy，大体残留病灶为 15 Gy）可在切除后立即输送至有风险部位，以避免未受累器官。²⁰³

对于未接受术前 RT 的患者，术后选择包括 EBRT（50 Gy，不考虑手术切缘，每次 1.8-2.0 Gy）、IORT（10-16 Gy，然后是 50 Gy EBRT）或近距离放射治疗。本指南建议，切缘阴性患者应进行 45 Gy LDR 近距离放射治疗或等效 HDR。对于切缘阳性患者，建议执行 LDR 近距离放射治疗（16 - 20 Gy）或等效 HDR 治疗，随后执行 EBRT。在手术完全愈合（3-8 周）后，IORT 或近距离放射治疗后的 EBRT 将以 50 Gy 的总剂量照射靶区。

对于接受术后 EBRT 治疗的患者，本指南建议根据切缘状态（阴性切缘为 10 - 16 Gy；镜下残留病灶为 16 - 18 Gy；大体阳性切缘为 20 - 26 Gy），对原始肿瘤床进行额外的 EBRT 加量照射治疗（除非有既往 IORT）。然而，基于术前放疗为 50 Gy 且切缘阴性时局部控制率接近 95%，许多机构在术前放疗后不再给予广泛切缘阴性患者加量照射治疗。专家组还强调，放疗不能代替不理想的手术切除，而对于手术切缘阳性患者，首选再-切除。

分期治疗指南

I 期

手术广泛切除（旨在获得阴性切缘）是 IA 期（T1、N0、M0、低级别）和 IB 期（T2-4、N0、M0、低级别）肿瘤的主要治疗方法，如果切缘大于 1 cm 或筋膜平面完整，则认为是根治性的。^{208,209} 如果手术切缘小于或等于 1.0 cm 且没有完整的筋膜平面，则可能需要再切除。²⁰¹ 包括修补手术和观察在内的治疗方案均应提交给有经验的多学科肉瘤肿瘤委员会，以确定此类决定的利弊。

前瞻性研究数据为在基于改善 DFS 而非 OS 适当选择的患者中使用 RT 作为手术的辅助手段提供了支持。^{175,177,194} 对于最终手术切缘为 1.0 cm 或以下且没有完整筋膜平面的患者（IA 期肿瘤为 2B 类，IB 期患者为 1 类），建议进行术后 RT。对于较小的低级别病灶（5 cm 或以下）患者，可能无需进行 RT，因为这些肿瘤很少与 LR 相关。¹⁸⁸ 因此，对于最终手术切缘为 1.0 cm 或以下且筋膜平面完整的 IA 期疾病患者，可对其进行观察。

对于 ALT/WDLS 患者，切缘阴性的整块切除通常足以获得长-期局部控制；大多数情况下不需要进行 RT。^{210,211} 在一份对 91 例肢体和躯干 ALT/WDLS 患者的回顾研究报告中，手术切缘阳性与局部 RFS 减少相关，表明对于具有选择性的手术切缘阳性患者，可以考虑在可能的情况下行保留-功能的再-切除或辅助放疗。²¹² 对于患有复发性疾病或具有 LR 风险的深度浸润性原发病灶的选定患者，RT 也可能是合适的治疗方案，具体取决于肿瘤位置和患者年龄。²¹³

II-III 期

治疗方案应由在 STS 患者治疗方面具有丰富经验的多学科团队根据患者的年龄、体力状态、合并症、肿瘤的位置和组织学亚型来决定。

尽管必须考虑急性反应，但术前放化疗已证明能够改善肢体和躯干高级别 STS 患者的 OS、DFS 和局部控制率。^{78,79} 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。⁶⁹ 在最近一项针对高危 STS 患者的国际 RCT (n = 287; ISG-STIS 1001) 中对组织型特异性新辅助化疗进行了检验。⁷² 该试验比较了标准新辅助化疗（表阿霉素/异环磷酰胺）与粘液样 LPS（曲贝替定）、LMS（吉西他滨/达卡巴嗪）、滑膜肉瘤（高剂量异环磷酰胺）、MPNST（依托泊苷/异环磷酰胺）和 UPS（吉西他滨/多西紫杉醇）的组织型特异性治疗方案。46 个月时，标准化疗的 DFS 为 62%，而组织型定制方案则为 38% (HR, 2.00; 95% CI, 1.22 - 3.26; P = 0.006)。试验注册由于无效而关闭。

最近的一项 III 期随机研究 (EORTC 62961) 结果表明，局部热疗 (RHT) 可提高局部高危 STS 患者术前化疗的获益。²¹⁴ 在这项研究中，将 341 例患者随机分成接受依托泊苷、异环磷酰胺和阿霉素 (EIA) 单药组或联合 RHT (EIA 加 RHT) 术前化疗组。中位随访 34 个月后，在 149 例肢体 STS 患者中，接受 EIA 加 RHT 治疗患者的 2-年 DFS 率和局部 PFS 率分别为 70% 和 92%。接受 EIA 单药治疗患者的相应生存率分别为 57% 和 80%。然而，



这些结果需要在大型队列研究中予以证实，并且本指南不建议在进行术前化疗的同时使用 RHT。

尽管检验力不足，但现有证据表明，基于-蒽环类的术后化疗（目前最常用的是阿霉素和异环磷酰胺或表阿霉素和异环磷酰胺）可以改善具有高复发风险且体力状态良好的选定患者的 DFS。⁸⁸⁻⁹² 术前或术后 EBRT 已证明可改善高级别病灶患者的局部控制。^{54,188,190}

对于 LR 和转移风险较高的大型 II 期或 III 期高级别可切除肿瘤（大于 8-10 cm），应考虑术前和术后治疗。然而，有数据支持，在选择性高级别病灶患者中，单纯手术是一种适当的治疗选择。一项前瞻性研究的长期结果表明，可以通过单纯手术（R0 切除）治疗具有高级别 T1 病灶的选定患者，具有可接受的局部控制和极好的长期生存率。²¹⁵ 在单纯手术组中，接受 R0 切除患者的 5 年和 10 年 LR 累积发生率分别为 7.9% 和 10.6%，5 年和 10 年的肉瘤特异性死亡率为 3.2%。在一项对 242 例接受肢体-保留手术治疗躯干和肢体局部 STS 患者进行的分析中，切缘小于 1 cm 患者的 10 年局部控制率为 87% 至 93%，而切缘大于或等于 1 cm 的患者为 100% ($P = 0.04$)。¹⁸² Al-Refaie 及其同事还报告，增加放疗并没有导致早期肢体 STS 患者的 OS 或肉瘤特异性生存率有任何显著差异。²¹⁶

对于具有可接受功能结局（1 类术前或术后放疗）的可切除 II 期肿瘤（T1、N0、M0、G2-3）患者，建议行术前或手术后放疗。^{188,189,198} 对于可通过更广泛手术切缘切除的小肿瘤患者，单纯手术可能是一种方案。

对于 IIIA 期（T2、N0、M0、G2-3）或 IIIB 期（T3-4、N0、M0、G2-3）肿瘤可切除且具有可接受功能结局的换恶化，伴或不伴术后化疗的术后 RT（1 类）是主要治疗方法。对 SEER 队列中 2606 例 III 期肢体软组织肉瘤患者的 RT 影响进行了分析。与小型前瞻性研究和综述相似，放疗与显著的 5 年生存获益相关（65% vs. 60%， $P = 0.002$ ）。然而，RT 的时机（即术前与术后）并非影响生存率的重要因素。²¹⁷ 由于关于 II 期或 III 期患者术后化疗

潜在获益的数据有限且相互矛盾，因此将术后化疗列为 2B 类推荐类别。⁸⁸⁻⁹² 术前放疗（1 类）、术前化疗（2B 类）或放化疗（2B 类）也是这组患者的选择。

根治性淋巴结切除术可为孤立性淋巴结受累患者提供长-期生存获益。在一项检查 STS 患者淋巴结转移自然病程的研究中，未接受根治性淋巴结切除术患者的中位生存期为 4.3 个月，而接受根治性淋巴结切除术患者的中位生存期为 16.3 个月。²¹⁸ 后一组患者的 5 年生存率为 46%。本指南建议，对于 III 期肿瘤伴淋巴结受累患者，在初次手术时进行局部淋巴结切除术。

具有不良功能结局的可切除 II 期或 III 期肿瘤患者，应按以下无法切除病灶所述进行治疗。

无法切除的疾病

患有无法切除肿瘤的患者可以主要接受放疗、放化疗、化疗或局部肢体治疗。初次治疗后可切除并具有可接受功能结局的肿瘤可通过手术后进行伴或不伴术后化疗的 RT（如果无既往放疗）进行治疗。由于关于术后化疗潜在获益的数据有限且相互矛盾，因此将术后化疗列为 2B 类推荐类别。对于肿瘤可切除并具有不良功能结局或经初步治疗后无法切除的患者，后续需要区分为无症状患者和有症状患者。对于无症状患者而言，观察是一种方案。对于有症状患者，治疗方案包括化疗、姑息手术、截肢或最佳支持治疗。

一项检验强化阿霉素加异环磷酰胺与阿霉素单药疗效的随机 III 期临床试验发现，联合治疗对无法切除、晚期或转移性 STS 患者无 OS 获益（14.3 个月 vs. 12.8 个月； $P = 0.076$ ）。然而，与阿霉素单药相比，阿霉素/异环磷酰胺的缓解率和 PFS 有所改善（26% vs. 14%， $P = 0.0006$ ；7.4 个月 vs. 4.6 个月， $P = 0.003$ ）。²¹⁹ 然而，亚组分析（ $n = 310$ ）表明了阿霉素/异环磷酰胺与阿霉素单药在 UPS 患者中的 OS 获益比较。²²⁰

对于初次治疗后无法切除肿瘤的选定患者，可以考虑进行根治性放疗 (70 - 80 Gy)。在一项单-机构研究 (112 例患者，肢体 STS 占 43%) 中，肿瘤大小和放疗剂量影响了无法切除 STS 患者的局部控制和生存。²²¹ 小于 5 cm 肿瘤的局部控制率为 51%，大于 10 cm 肿瘤的局部控制率为 9%。与接受少于 63 Gy 的患者 (分别为 22%、10% 和 14%) 相比，接受 63 Gy 或以上的患者具有更佳的 5-年局部控制、DFS 和 OS 率 (分别为 60%、36% 和 52%)。对于 5 cm 或以下病灶，接受超过 63 Gy 患者的局部控制率为 72%，5-10 cm 病灶的局部控制率为 42%，10 cm 以上病灶的局部控制率为 25%。

已将局部肢体疗法 (隔离肢体灌注 [ILP] 和隔离肢体灌洗 [ILI]) 评价为无法切除中或高级别肢体 STS 的肢体-保留治疗。ILP 需要在化疗的同时使用肿瘤坏死因子- α (TNF- α)，这种方法尚未在美国获得批准。对于无法切除的肢体 STS 患者，ILI 是 ILP 的低创替代方案，可在无 TNF- α 的情况下使用。临床试验数据表明，采用美法仑或阿霉素联合 TNF- α ²²²⁻²²⁵ 的 ILP，或采用阿霉素或美法仑联合更生霉素²²⁶⁻²³⁰ 的 ILI 均可有效治疗无法切除的肢体 STS 患者。²³¹ 需要进一步的前瞻性临床试验，以更好地确定 ILP 或 ILI 在无法切除的肢体 STS 患者治疗中的作用。²³¹ 专家组建议，对孤立性局部或淋巴结疾病进行 ILP 的同时伴手术切除。复发性疾病 ILP 应仅在具有局部肢体治疗经验的机构进行。

IV 期 (同步转移性疾病)

患有 IV 期转移性疾病 (任何 T、N1、M0、任何 G；或任何 T、任何 N、M1、任何 G) 的患者预后不良，且没有无病间期。^{232,233} 关于转移灶切除术的潜在生存获益，存在相互矛盾的数据。在一项对 48 例同步转移患者的回顾性研究中，与无法切除病灶的患者相比，接受转移灶切除术患者的 OS 没有改善。²³² 在最近的一项涉及 112 例患者的回顾性研究中，将发病时存在转移性疾病、转移性病灶切除、4 处以下肺转移以及存在淋巴结转移与肺转移确定为改善 OS 的统计学显著变量。存在淋巴结转移和肺转移患者

的 5-年生存率分别为 59% 和 8%。²³³ 在对 66 例肉瘤患者的回顾性分析中，肺转移灶切除术的中位 OS 为 25.5 个月；然而，复发性转移与预后不良有关。²³⁴ 尽管初次转移灶切除术后复发很常见，但一项前瞻性综述 (n = 539) 的数据表明，在具有适当选择性的患者中，重复行肺转移灶切除术具有潜在生存获益。²³⁵

由于没有数据支持转移性疾病患者的最佳治疗，因此本指南对这组患者的治疗方案无特定意见。建议转诊至在 STS 治疗方面具有丰富经验的内科肿瘤学家。治疗方案应基于许多因素，包括体力状态、患者偏好、转移引起的特定临床问题以及治疗的有效性。此外，临床试验是转移性疾病患者的首选治疗选择。

有限转移

局限于单个器官且适合局部治疗的肿瘤体积有限患者应接受 II 期或 III 期肿瘤所述的原发性肿瘤治疗。另一种方案是考虑在伴或不伴化疗以及伴或不伴 RT 的情况下进行转移灶切除术。本指南未明确规定转移灶切除术的规则，这仍然存在争议。^{232,234,235} 包括肿瘤可切除性、转移灶的数量和位置以及体力状态等几个变量会影响采用转移灶切除术的决定。²³³ 另外，患者还可以接受立体定向放疗 (SBRT) 或化疗，作为控制转移性病灶的替代方法。最近若干项综述和病例系列为在选定患者中使用 SBRT 进行局部控制，以获得潜在生存获益提供了支持。²³⁶⁻²³⁸

播散性转移

对于出现播散性疾病的患者，需要随后区分为无症状患者和有症状患者。对于无症状患者，采用“观察等待”策略进行观察是一种合理的治疗方案，尤其是当患者的转移负担极小时 (例如，亚-厘米肺结节)。有症状患者可以接受姑息性 RT、手术或化疗。姑息性放疗涉及足够剂量的权宜治疗，以阻止肿瘤生长或引起肿瘤消退。这种方法的结局取决于生长速度和全身性

疾病的状态。此外，本指南还纳入了消融术（例如射频消融 [RFA] 或冷冻疗法）或 SBRT 以作为有症状患者的治疗方案。

监测

研究认为，监测对发现仍有可能治愈的复发很重要。然而，文献中关于有效监测策略的数据非常有限。²³⁹⁻²⁴² 由于患者的风险永远不会归零，因此需要进行长期随访，包括考虑 MRI 或 CT 扫描。²⁴³ 尚无研究证明，在常规监测中使用更灵敏的 CT 扫描可以改善临床结局。根据 MD 安德森癌症中心的报告，当肺转移风险较低时，常规使用胸部 CT 不会增加临床获益。²⁴⁴ 然而，在某些由于解剖学原因（例如，瘢痕、肺气肿）而难以解释胸片的患者亚群中，可能需要进行胸部 CT 检查。一项回顾性研究对 94 例接受根治性切除和 RT 的中高级别局限性肢体/躯干 STS 患者的监测影像进行检验。²⁴² 中位随访 60 个月后，有 30 例患者（占 32%）复发（局部 5 例，远端 26 例）。监测成像导致 5 例中有 2 例检测到 LR，26 例中有 22 例检测到远处复发（肺）。作者总结道，监测胸部成像可能对检测无症状远处复发（即在肺部）最为有用，而原发部位成像仅对高危 LR 患者有用。

超声波已被用于检测早期 LR 和直径小于 0.5 cm 的微结节。²⁴⁵⁻²⁴⁷ 在一项对 21 例肢体 STS 患者 MRI 和超声对术后 LR 的检测价值进行评价的回顾性分析中，结果表明超声敏感性略高于 MRI (100% vs. 83%)，特异性为略低于 MRI (79% vs. 93%)。²⁴⁵ 然而，这种差异无统计学意义，这表明 MRI 和超声在手术后 LR 检测中同样有用。在随后的报告中，Arya 及其同事还报告了超声在 STS 患者的早期 LR 检测方面具有很高的敏感性和特异性（分别为 92% 和 94%）。²⁴⁶ 这些结果证实，超声可用于检测 LR。然而，正如 Choi 及其同事所报告的，在术后早期，超声检查可能比 MRI 更难解释。²⁴⁵ 因此，如果超声结果不确定，则应采用 MRI。

本指南概述了按疾病分期分列的谨慎随访时间表，以避免过度检测。级别越高，肿瘤越大，扩散的风险越高；因此，对这些肿瘤患者的监测建议更

加严格，尤其是在切除后的前 3 年。10 年后，复发的可能性很小，随访应根据个人情况而定。

I 期肿瘤通常每 3-6 个月进行一次 H&P 随访，随访时间为 2-3 年，然后每年随访一次。建议每 6-12 个月通过 CT [首选] 或 X 射线进行胸部成像。根据局部复发的估计风险，建议对原发肿瘤部位进行术后基线和定期影像学检查。推荐使用或不使用造影使用剂的 MRI 和/或造影剂的 CT；超声可考虑用于较小、浅表病灶患者的 LR 检测，应由具有肌肉骨骼疾病经验的超声医师进行。^{245,246} 然而，在容易进行身体检查的部位，可能不需要成像。²⁴⁸

对于 II/III 期和同步 IV 期疾病，术后应采用有或没有造影剂的 MRI（首选）或有造影剂的 CT 进行再成像，以评估原发肿瘤部位并排除转移性疾病。建议根据局部复发风险对原发部位进行基线和定期影像学检查；超声可考虑用于较小的浅表病灶。应每 2-6 个月进行一次 H&P 和胸部及其他已知转移性疾病的影像学检查，持续 2-3 年，然后在接下来的 2 年内每 6 个月进行一次，然后每年一次。

复发性疾病

复发性疾病的治疗涵盖了异质性患者群体和临床方案。在回顾性研究中，头颈部和躯干深部以外的部位出现孤立 LR、复发和转移性疾病的可切除性、无-病间期和转移数量被确定为长-期生存的重要预测因素。²⁴⁹⁻²⁵¹

对于出现 LR 的患者，应采用与具有新原发灶患者相同的算法做出治疗决定。²⁵² 在 LR 患者中，一些病例系列表明，与单纯局部切除术-相比，保守性手术结合再放疗可提供更好的-局部控制。²⁵³ 然而，其他研究者报告称，单纯保守性手术即可使少数出现局部复发性疾病的患者在既往切除和 EBRT 后中获得局部控制，²⁵⁴ 这可能反映了患者选择手术和 RT 或单纯手术的差异。因此，本指南建议如果 LR 可切除，则需要根据具-体-情况做出是否采用再-放疗的决定。传统上，再-放疗是通过术后近距放射治疗完成的，但现在可以将近距放射治疗与 IMRT 结合使用，以降低再-放疗的发病率风险。

对于具有转移性复发灶的患者，本指南区分了局限于单器官的有限转移、播散性转移和淋巴结受累的孤立区域性疾病。局限于单个器官的有限转移或播散性转移患者的治疗方案与发病时的 IV 期疾病相似。对于孤立区域性疾病或淋巴结受累患者，治疗方案包括：1) 伴或不伴放疗或化疗的区域淋巴结清扫术；2) 伴或不伴术前或术后化疗和/或 RT 的转移灶切除术；3) SBRT；或 4) 伴手术的 ILP/ILI。有关接受转移灶切除术患者采用化疗的可用数据有限。最近的一项回顾性分析结果表明，化疗对接受肺转移灶切除术的转移性肢体 STS 患者的生存影响极小。²⁵⁵

腹膜后/腹腔-内软组织肉瘤

一般原则

手术

局限性肿瘤手术切除后切缘阴性仍然是腹膜后/腹腔-内 STS 患者的标准、潜在治愈方法。术后切缘状态是影响长-期 DFS 的最重要因素。²⁵⁶⁻²⁶⁰ 在一项涉及 500 例患者组成的大型单机构研究中，接受完全切除且切缘大体阴性患者的中位生存期为 103 个月，而接受不完全切除患者的中位生存期为 18 个月。²⁵⁹

最近的两项回顾性分析报告对原发性腹膜后肉瘤患者采用了更积极的手术方法，例如在大-型中心进行完全间室切除和更自由的内脏整块切除，改善了局部控制。^{261,262} 虽然结果令人鼓舞，但这项技术需要在前瞻性临床试验中进行研究。

放射疗法

RT 可以作为可切除疾病患者的术前治疗方法，也可以作为不可切除疾病患者的主要治疗方法。专家组不鼓励进行术后 RT，除非是高选择性病例或在 LR 会导致过度发病率的情况下。专家组强调，RT 不能替代具有适当肿瘤切缘的根治性手术切除，可能需要进行再-切除。如果再-切除不可行，则可

以对尚未接受术前放疗的高选定患者考虑行术后放疗，以尝试控制镜下残留病灶；然而，这种方法尚未在随机试验中进行验证。

NCDB 最近的一项病例对照、倾向性评分匹配研究在腹膜后 STS 患者中对术前放疗 (n = 563) 和术后放疗 (n = 2215) 与无放疗/单纯手术 (n = 6290) 进行了比较。²⁶³ 与单纯手术相比，术前和术后放疗均与 OS 相关（术前放疗：HR, 0.70; 95% CI, 0.59 - 0.82; $P < 0.0001$ ；术后放疗：HR, 0.78; 95% CI, 0.71 - 0.85; $P < 0.0001$ ）；然而，没有直接比较术前和术后方法。²⁶³

使用质子或光子的 IMRT 和三维适形放疗等新一代 RT 技术可能会在正常组织剂量限制范围内对邻近风险器官提供肿瘤靶区覆盖和可接受的临床结局。^{192,264-267} 当采用 EBRT 时，可以使用带有 IMRT、断层扫描和/或质子疗法的复杂治疗计划来改善治疗效果。但是，辅助 RT 技术的安全性和有效性仍有待在多中心随机对照研究中进行评价。

术前放疗

通常首选术前 RT，因为它能够降低手术时肿瘤扩散的风险，并可能使肿瘤更易于切除。^{54,268,269} 两项前瞻性研究的长-期结果显示，接受术前放疗的中或高级别腹膜后 STS 患者在 R0 或 R1 切除后的 5-年局部 RFS (60%)、DFS (46%) 和 OS 率 (61%) 良好。²⁷⁰ 在最近的一项系统综述和荟萃分析中，对 11 项腹膜后 STS 研究的数据进行了分析，结果表明术前 RT 的 LR 发生率低于术后 RT (OR, 0.03; $P = 0.02$)。⁵⁴ 术前放疗的常规剂量为 50 Gy。在一项单-机构研究中，Tzeng 及其同事证明了采用选择性剂量递增的术前放疗（分割为 25 次的 45 Gy 剂量至整个肿瘤加切缘，57.5 Gy 的加量剂量至腹膜后肿瘤切缘后部，由外科医生和放射肿瘤科医生确定为最高风险）具有耐受性，并且允许对判定为局部肿瘤复发风险最高的高-危临床靶区（高危 CTV）使用更高的放疗剂量。²⁷¹ 这项研究包括 16 例经活检-证实的

腹膜后 STS 患者，其中 14 例 (88%) 接受了宏观切除。中位随访时间为 28 个月，仅有 2 例出现 LR，精算 2-年局部控制率为 80%。

NCCN 建议进行 50 Gy 术前 RT（每次 1.8 – 2 Gy），然后进行夹闭手术，并考虑 IORT 加量照射，以确保切缘阳性。在这种情况下，不建议进行术后 EBRT 加量照射治疗。仅在经验丰富的中心才考虑采取的替代方法是，在 45-50 Gy 至整个剂量-勾画的 CTV 期间，分 25 次同时加量照射，使总剂量达到 57.5 Gy。^{271,272} 由于此方法已在许多 NCCN 会员机构中使用，因此本指南中已包含此给药时间表，并建议由外科医生和放射肿瘤科医生共同确定较高-风险的腹膜后切缘，术后不要给予任何加量照射。一项正在进行的 III 期、随机、多中心 EORTC 试验正在评估既往未经治疗的非转移性腹膜后 STS 的术前放疗 (NCT01344018)。

术后放疗

有关术后放疗生存获益的数据相互矛盾。在回顾性非随机研究中，术后放疗与 RFS 改善相关，而 OS 无改善。^{258,273,274} 在最近的一项回顾性研究中，与单纯手术相比，术后适形放疗结合侵入性手术切除具有降低 LR 率和改善 RFS 的趋势。²⁷⁴ 在 5-年随访中，RFS 率分别为 60% 和 47% ($P = 0.02$)；然而，两组之间的 OS 无显著性差异。在一项研究中，术前 RT 联合术后近距离放疗显著改善了低-级别肿瘤患者的 DFS 和 OS。²⁷⁵

专家组不鼓励为腹膜后/腹腔内肉瘤提供术后加量 EBRT。如果在手术切除前未进行放疗，则应考虑在局部复发时进行随访，如有可能，应进行术前 EBRT。如果认为高选择性病例必需进行术后 RT，则外科医生和放射肿瘤科医生应协调努力，用网膜或其他组织置器物将肠从肿瘤床置换出来，以降低 RT-相关的肠毒性风险。

术中放射治疗

在腹膜后 STS 患者中使用 IORT 能够获得令人鼓舞的结果。²⁷⁶⁻²⁸³ 腹膜后 STS 患者在单机构中接受前瞻性治疗，方案包括最大肿瘤切除、HDR IORT 和术后 EBRT，整个组的总体 5-年局部控制率为 62%；原发性肿瘤患者的局部控制率优于复发性肿瘤患者 (74% vs. 54%； $P = 0.40$)。²⁷⁷ 总体 5-年远端无-转移生存率为 82%（低-级别肿瘤患者为 100%，高-级别肿瘤患者为 70%； $P = 0.05$ ）。5 年 DFS 和 OS 率分别为 55% 和 45%。伴或不伴 EBRT 的 IORT 在原发性和复发性腹膜后 STS 患者的局部控制和生存率方面均有效。^{278-280,282} 在一项评估术前放疗、手术切除和 IORT 伴术中电子束放疗 (IOERT) 治疗腹膜后 STS 患者的长期预后研究中，接受完全手术切除和 IOERT 患者的 OS（分别为 74% 和 30%）和局部控制（83% 和 61%）优于仅接受完全手术切除的患者。²⁷⁸ 一项正在进行的研究 (NCT01566123) 正在检验在高危腹膜后肉瘤患者中进行术前 RT 后进行手术伴 IORT 的疗效。初步结果显示具有前景的局部控制和 OS 率。²⁸⁴

评价和诊断检查

腹膜后腹部 STS 的初步评估和检查与肢体肉瘤相似。这项检查涉及全面 H & P 和适当的影像学检查，包括胸部、腹部和骨盆 CT 造影，有或无腹部/骨盆 MRI。应进行胸部成像，尤其是对于肿瘤需要进行术前或术后化疗的患者。如有可能，应由多学科肉瘤专家组对患者进行审查。注意，在分期中，所有腹膜后病灶均被认为是深部病灶。

腹膜后腹部软组织肿块的鉴别诊断包括恶性病变（例如其他肉瘤、GIST、淋巴瘤或生殖细胞肿瘤）、硬纤维瘤和良性病变。在接受术前化疗或放疗前，必需通过活检证明组织学亚型。如果疑似存在除 STS 以外的其他恶性肿瘤，则应考虑进行活检。影像引导（CT 或超声）核芯针穿刺活检优于开放式手术活检。这种策略的目的是避免对另一种肿瘤进行不适当的大体切除，例如腹腔内淋巴瘤或生殖细胞肿瘤。如果由于其他原因在行剖腹手术

时意外遇到腹膜后 STS，则应进行核芯针穿刺活检，以确定诊断以及肿瘤的组织病理学类型和级别。然后，可以执行最佳的后续切除。

可切除/分期治疗指南

可切除疾病

伴或不伴 IORT 的手术（以获得肿瘤学上合适的切缘）是大多数可切除疾病患者的主要治疗方法。然而，由于患者的原发性肿瘤靠近重要结构，只有不到 70% 的患者中实现了完全或宏观手术切除。LR 和疾病进展仍然是大多数患者发病的重要原因。²⁸⁵⁻²⁸⁷ 由于不能获得阴性手术切缘和高 LR 率，综合治疗（伴放疗和/或化疗的手术）因此而受到青睐。²⁸⁸

如果预期进行放疗，则首选采用 IMRT 方法进行术前放疗，以优化关键结构的保留，因为这样可以降低手术时肿瘤扩散的风险，并使肿瘤更易于切除。²⁶⁸

对来自 NCDB 的 8653 例腹膜后 STS 切除患者的分析显示，与仅接受手术队列相比，接受化疗的手术切除队列的 OS 更差（40 个月 vs. 52 个月， $P = 0.002$ ）。²⁸⁹ 术前化疗可能优于术后化疗。然而，术前化疗与术后化疗的作用尚未在随机临床试验中进行评估。²⁹⁰ 采用放疗联合化疗的可用数据很少。关于术后或术前化疗或 RT 的决定留待临床判断。²⁹¹⁻²⁹³ 本指南中列出的方案是基于对肢体 STS 临床试验数据的外推，其中包括了少数腹膜后 STS 患者。²⁹⁴

在 III 期随机研究 (EORTC 62961) 中，在 EIA 术前化疗中加入 RHT 与显著的生存益处相关。²¹⁴ 在接受 5-年随访的 149 例非肢体 STS 患者中，与接受 EIA 单药的患者相比，接受 EIA 加 RHT 治疗的患者具有更佳的 DFS (34% vs. 27%， $P = 0.040$) 和局部 PFS (56% vs. 5 年后的 45%， $P = 0.044$)。²⁹⁵ 与肢体 STS 的情况一样，这些结果需要在大型队列研究中得到证实，并且在腹膜后或腹部 STS 患者的治疗指南中不建议在术前化疗中使用 RHT。

对于经活检确诊的患者，可以考虑在手术前进行术前 RT 或化疗。对于接受术前 EBRT (50 Gy) 并随后接受手术治疗的患者，如果可以在邻近正常组织的限制范围内进行，本指南建议对切缘阳性患者考虑术后 RT 加量照射治疗。本指南建议，对于镜下残留病灶，EBRT 加量照射治疗应为 16-18 Gy，对于大体阳性切缘，应为 20-26 Gy。此外，IORT（镜下残留病灶为 10 - 12.5 Gy，大体残留病灶为 15 Gy）可在切除后立即放置在风险部位，以避免未受累器官。

术后治疗方案取决于手术预后和术后临床或病理结果。由于存在发病风险，术后放疗不应常规用于切缘阴性（R0 切除）或镜下切缘阳性（R1 切除）患者。术后放疗的高选择性候选者可能包括病理学结果为高级别疾病、巨大肿瘤、手术切缘狭窄或复发风险高的患者。对于高选择性 R1 切除患者，可以考虑加量放疗 (10 - 16 Gy)。如果可行，对于宏观切缘阳性患者应考虑再-切除（R2 切除）。或者，此类患者也可以按照下述方法治疗无法切除疾病。术后放疗的选择包括 EBRT (50 Gy，不考虑手术切缘) 或 IORT (10-16 Gy，随后行 EBRT)。对于接受术后 EBRT 治疗的患者，本指南建议根据切缘状态对原发肿瘤床进行术后 RT 加量照射治疗（如果可以通过用网膜或其他生物或合成垫片进行组织移位而充分保留正常组织，则阴性手术切缘的加量剂量应为 10-16 Gy；镜下残留病灶为 16 - 18 Gy；大体残留病灶为 20 - 26 Gy）。上述推荐剂量必须进行平衡，且应考虑邻近正常组织对放疗的耐受性。

无法切除或 IV 期疾病

无法切除肿瘤定义为涉及重要结构或切除后会导致不可接受发病率的肿瘤。医学上无法切除的患者（即在医学上不能耐受主要腹膜后 STS 切除的患者）也包括在此类别中。

对于具有无法切除或转移性疾病的患者，建议在进行任何治疗前进行活检。无法切除或 IV 期疾病患者可以接受化疗、放疗或放疗治疗，以降低肿瘤

分期。对于接受根治性高-剂量放疗的患者，已有文献报道了使用组织移位垫片将肠保持在高-剂量放疗区域之外的良好经验。²⁹⁶ 在缓解率方面，非选定患者人群中最有效的化疗方案是 AIM（阿霉素/异环磷酰胺/美司钠）。²¹⁹

对于无法切除或 IV 期疾病，建议进行随访成像以评估治疗反应。方案包括胸部/腹部/骨盆 CT 或无造影胸部 CT 和腹部/骨盆 MRI 造影。初次治疗后肿瘤可切除的患者应按上述可切除疾病的方法进行治疗。如果肿瘤仍然无法切除或在初次治疗后仍存在疾病进展，则治疗决策取决于患者有无症状。无症状患者可以进行观察，而有症状患者可以通过姑息治疗（化疗、放疗或手术）以控制症状或提供最佳支持治疗。对于 IV 期疾病患者，应始终考虑切除可切除的转移性疾病。姑息性放疗涉及足够剂量的权宜治疗，以阻止肿瘤生长或引起肿瘤消退。这种方法的结局取决于生长速度和全身性疾病的状态。

监测

患者应每 3-6 个月进行一次随-访体检和影像学体检（胸部/腹部/骨盆 CT 或 MRI），持续 2-3 年，然后在接下来的 2 年内每 6 个月进行一次，然后每年一次。

复发性疾病

对于可切除、不可切除或播散性复发患者，本指南建议活检后采用与原发疾病概述中相同的治疗方法。²⁹⁷ 对于复发性疾病，如果既往未进行过术前 RT 和/或化疗，则应考虑进行。症状控制（RT、化疗或手术）的姑息治疗和最佳支持治疗是肿瘤科医生应与有症状患者讨论的潜在治疗方案。应首选参与临床试验，如果有合适的试验，应予以考虑。

胃肠道间质瘤

GIST 是最常见的胃肠 (GI) 道 STS，最常见的是由 *KIT* 或 *PDGFRA* 激活突变引起的。²⁹⁸ GIST 可以发生在胃肠道的任何地方，但胃 (60%) 和小肠 (30%) 是最常见的原发部位。²⁹⁹ 十二指肠 (4% - 5%) 和直肠 (4%) 是较不

常见的原发部位，仅报告了食道 (<1%) 和结肠及阑尾 (1% - 2%) 的少数病例。²⁹⁹ 疑似 GIST 患者可能会出现多种症状，包括早期饱腹感、疼痛或肿胀引起的腹部不适、腹腔内出血、胃肠道出血或贫血相关疲劳。一些患者可能出现急腹症（由于肿瘤破裂、胃肠道梗阻或阑尾炎-样疼痛），需要立即就医。³⁰⁰ 肝转移和/或腹腔内播散是恶性肿瘤最常见的临床表现。淋巴结转移极为罕见。仅在晚期病例中观察到肺和其他腹部-外部位的转移。

一般原则

活检和病理评估

GIST 是柔软脆弱的肿瘤。进行活检的决定应基于疑似肿瘤的类型和疾病程度。在开始术前治疗前，必须进行活检以确诊是否为原发性 GIST。³⁰⁰ 最近的报告表明，GIST 的确诊需要通过内窥镜超声 (EUS)-引导的 FNA 进行组织采集。³⁰¹ 由于存在肿瘤出血和腹腔内-肿瘤扩散的风险，因此 EUS-引导的 FNA (EUS-FNA) 原发部位活检优于经皮活检。经皮影像-引导活检可能适合确认转移性疾病。

基于对足够肿瘤组织进行仔细的显微镜检查的形态学诊断是确诊 GIST 的必要条件。病理报告应包括解剖位置、大小以及在肿瘤最大增生区域测量并应报告为 50 倍高倍-视野 (HPF)（相当于 5 mm² 组织）下的有丝分裂数的有丝分裂率准确评估。GIST 的鉴别诊断应考虑任何胃肠道肉瘤以及任何其他腹腔内-肉瘤。对于具有复杂或异常组织病理学特征的病例，专家建议转诊至具有肉瘤专业知识的中心。

大多数 GIST (95%) 表达 *KIT* (CD117)。约 80% 的 GIST 在编码 *KIT* 受体酪氨酸激酶的基因中具有突变；另外有 5% 至 10% 的 GIST 在编码相关 *PDGFRA* 受体酪氨酸激酶的基因中具有突变。³⁰²⁻³⁰⁴ 约 10% 至 15% 的 GIST 无可检测的 *KIT* 或 *PDGFRA* 突变（野生型 GIST）。其他通常表达的标记物包括 CD34 抗原 (70%)、平滑肌肌动蛋白 (25%) 和肌间线蛋白（小于 5%）。³⁰⁵

大多数 *KIT* 突变发生在 *KIT* 外显子 11 编码的近膜结构域中，部分突变是在外显子 9 编码的胞外结构域中检测到。³⁰⁶ 尽管非常罕见，但在酪氨酸激酶结构域（外显子 13 和外显子 17）中也发现了 *KIT* 突变。³⁰⁷ 大多数 *PDGFRA* 突变会影响酪氨酸激酶结构域 2 中的外显子 18。³⁰⁶ 尽管比较罕见，但少数突变也发生在外显子 12（近膜结构域）和外显子 14（酪氨酸激酶结构域 1）中。³⁰⁸ *KIT* 外显子 11 突变最常见于所有位点的 GIST 中，但 *KIT* 外显子 9 突变对肠道 GIST 具有特异性，因此 *PDGFRA* 外显子 18 突变常见于胃 GIST 中。³⁰⁶

CD117、DOG1 和/或 CD34 的免疫组织化学染色以及鉴定 *KIT* 和/或 *PDGFRA* 突变的分子遗传学检测有助于诊断 GIST。然而，仅 *KIT* 阳性可能不足以确诊，相反，缺少 *KIT* 和/或 *PDGFRA* 突变并不排除对 GIST 的诊断。在携带 *PDGFRA* 突变的 GIST 中，对 *PDGFRA* 进行免疫染色已被证明有助于鉴别 *KIT*-阴性 GIST 和其他 GI 间充质病变。

SDH 基因亚基功能-缺失突变或 IHC 导致的 *SDHB* 蛋白表达缺失已在大多数缺乏 *KIT* 和 *PDGFRA* 突变的野生-型 GIST 中得到确定；这些发现促使使用了“*SDH*-缺陷型 GIST”这一术语，对于此 GIST 亚组，该术语优于旧术语“野生-型 GIST”。³⁰⁹⁻³¹³ *SDHB* IHC 可用于诊断“*SDH*-缺陷型 GIST”。在缺乏 *KIT/PDGFRA* 突变的肠道高危 GIST 患者的小亚组中也报道了 *BRAF* 外显子 15 突变 (V600E)。^{314,315} *DOG1* 是一种钙依赖性受体激活的氯离子通道蛋白，其在 GIST 中表达，与突变类型无关。*DOG1* 表达在 *KIT/PDGFRA* 突变体或野生型 GIST 之间无差异，但在携带 *PDGFRA* 和 *KIT* 突变的肿瘤之间存在明显区别。携带 *PDGFRA* 突变的 GIST 具有低 *KIT* 表达和高 *DOG1* 表达，可用于诊断 *KIT*-阴性肿瘤。³¹⁶ 对基于 CD117 免疫染色和 *KIT* 和 *PDGFRA* 突变检测无法归类为 GIST 的病例，*DOG1* 免疫染色可能有用。*DOG1* 和 *KIT* 可一并用于出现意外 *KIT* 阴性或阳性的困难病例中。³⁰⁰

缺乏 *KIT* 和 *PDGFRA* 突变的肿瘤应考虑进一步评价，例如 *SDHB* 免疫染色。如果肿瘤为 *SDH*-缺陷，则需要进行 *SDH* 突变的胚系检测。失活 *NF1* 突变或激活 *BRAF* 突变存在于少数缺乏 *KIT* 和 *PDGFRA* 突变但保留 *SDH* 表达的肿瘤中。

预后因素

肿瘤大小和有丝分裂率是 GIST 风险分层最广泛使用的病理特征。但是，仅根据这些特征很难预测 GIST 的恶性潜能。在对 1765 名胃 GIST 患者的长期随访中，Miettinen 及其同事报告称，肿瘤 > 10 cm，有丝分裂指数 > 5 个有丝分裂/50 HPF 的转移率为 86%，而有丝分裂指数 < 5 个有丝分裂/50 HPF 的相同大小肿瘤的转移率相对较低，只有 11%。³¹⁷ 在随后涉及 906 例小肠 GIST 患者的报告中，肿瘤 > 10 cm，有丝分裂指数 ≤ 5 个有丝分裂/50 HPF 的转移率为 50%，这与报告的具有相似肿瘤参数的胃 GIST 形成对比。³¹⁸ 因此，除了肿瘤大小和有丝分裂率外，还将肿瘤部位纳入到由 Miettinen 及其同事针对原发性 GIST 的风险分层制定的指南中。²⁹⁹ 根据这些指南，胃 GIST 总体表现为无痛性，≤2cm 的胃 GIST（不考虑有丝分裂指数）本质上属于良性，而小肠 GIST 则通常更具侵袭性。直肠 GIST 也非常具有侵袭性，有丝分裂指数 > 5 个有丝分裂/50 HPF 的 <2 cm 肿瘤具有更高的复发风险和恶性潜能。

突变可在高-级别肿瘤以及小型偶发 GIST 和具有良性病程的肿瘤中发现。因此，*KIT* 突变状态不能用于确定原发性 GIST 的恶性潜能。基于对 ConticaGIST 数据库中 1056 例局部 GIST 患者的回顾，已证明肿瘤基因型是一个独立预后因素。与 DFS 较差相关的因素包括 *KIT* 外显子 9 重复、*KIT* 外显子 11 缺失、非胃部位、肿瘤较大和有丝分裂指数高，而 *PDGFRA* 外显子 18 突变与较好的预后相关。³¹⁹ 法国肉瘤组织对 BFR14 试验进行的长期随访（中位数为 73 个月）发现，在接受标准剂量伊马替尼治疗的患者中，女性是较高 PFS 和 OS 的独立预后因素。³²⁰

KIT 或 *PDGFRA* 突变状态的存在和类型可预测晚期或转移性 GIST 患者对 TKI 治疗的反应。携带 *SDH* 突变的 GIST 对 TKI 的敏感性也较低。其通常发生于胃中，见于年轻个体，经常发生转移，可表现为淋巴结受累，且通常生长缓慢。请参见本讨论中的突变状态对晚期或转移性 GIST 患者对伊马替尼或舒尼替尼反应的影响。

影像学检查

对于 GIST 患者，影像学可用于诊断、初始分期、再分期、监测对治疗的反应以及对可能的复发进行随访监测。增强-造影 CT 是表征腹部肿块以及在经活检-证实的 GIST 的初步分期检查中评估其范围以及是否存在转移的首选影像方法。PET 有助于区分活动性肿瘤与坏死或不活动瘢痕组织、恶性肿瘤与良性组织以及复发性肿瘤与无特征良性改变。PET 为标准 CT 图像提供了重要价值，因为肿瘤代谢活动的变化通常先于 CT 的解剖变化。然而，PET 不能替代 CT。PET/CT 可以用于阐述 CT 或 MRI 上的不明确结果，或评估正在考虑手术患者的复杂转移性疾病。即使在这种临床情况下，亦无明确证据表明 PET 可提供增强-静脉输注造影 CT 无法获得的重要信息。PET 可能对静脉输注造影剂过敏的患者有益，尤其是对于腹膜疾病；无论是否有造影剂，MRI 通常都能对肝转移瘤作出很好的解剖学定义。³⁰⁰ 如果临床医生考虑使用 PET 监测治疗，则应在治疗开始前获得基线 PET。

疗效评估

为评估对 TKI 治疗的反应，应每 8-12 周进行一次腹部/骨盆 CT 或 MRI 检查。如需快速读数，PET 可以在 2-4 周后给出伊马替尼活性指数。³²¹ 已对 GIST 患者的各种 CT 反应标准进行研究和比较，包括 RECIST、Choi 和 WHO 标准迭代。^{242,322-327}

专家主张，Choi 提出的 CT 反应标准评估 GIST 对 TKI 治疗反应远优于 RECIST 标准。Choi 标准已在一个中心对既往未接受 TKI 治疗的 GIST 患者进行了验证。³²² 然而，这些标准尚未被普遍接受，它们还没有经过接受

过多种靶向治疗患者的验证，并且在专业中心之外的易用性尚不清楚。最近的一些研究支持在伊马替尼治疗进展后将 RECIST，WHO 或体积标准用于舒尼替尼或瑞戈菲尼反应评估。³²⁴⁻³²⁶

EORTC 为使用 PET 评估的肿瘤制定了代谢反应标准，为完全代谢反应、部分代谢反应、稳定的代谢疾病或疾病代谢进程提供了定义。³²⁸ 然而，由于来自常规增强-造影 CT 和 PET/CT 的信息之间有 95% 的相关性，因此静脉输注造影 CT 是接受 TKI 治疗的 GIST 患者的首选常规成像方式。

手术

手术是局部或潜在可切除 GIST 病灶患者的主要治疗选择。可以考虑采用术前伊马替尼治疗，以降低手术发病率。如果术后仍存在持续性转移或残留肿瘤，则应在患者能够耐受口服摄入时继续使用伊马替尼。

GIST 很脆弱，应小心处理以避免肿瘤破裂。目标是在保留完整假包膜的情况下，完全切除肿瘤。排除任何疑似 GIST 后，术后病理评估对确诊至关重要。分段或楔形切除以获得阴性切缘通常是适当的。鉴于淋巴结转移的发生率较低，通常不需要行淋巴结切除术，但对于 *SDH*-缺陷型 GIST 患者，应考虑切除病理性增大的淋巴结。切除应以最小的发病率完成，并应避免复杂的多脏器切除。对于最终病理学镜下阳性边缘，通常不建议再-切除。如果必需进行腹会阴联合切除术以获得阴性切缘，则应考虑术前伊马替尼。如果外科医生认为需要复杂的手术程序，则建议就术前伊马替尼的使用进行多学科会诊。

直肠和胃食管交界处的 GIST 应分别考虑括约肌保留手术和食道-保留手术。若干例病例报告表明，术前使用伊马替尼可以使直肠 GIST 患者能够进行保留器官手术，并改善手术结局。³⁰⁰

腹腔镜在 GIST 切除中的作用继续扩展。尽管缺乏前瞻性研究，但基于一小部分患者的文献报道和回顾性分析表明，不仅可以进行腹腔镜或辅助-腹

腹腔镜切除术，而且还与低复发率、短住院时间和低发病率有关。³⁰⁰对 19 项研究（n = 1060 例 GIST 病例）的荟萃分析显示，经剖腹术和腹腔镜手术进行 GIST 切除的长期结局没有差异，但腹腔镜手术与失血量少、并发症发生率低和住院时间短有关。³²⁹

对位于胃前壁、空肠、回肠等有利解剖位置的选择性 GIST，可以考虑采用腹腔镜手术。腹腔镜手术应遵循完全宏观切除术的相同手术原则，包括保留假包膜和避免肿瘤破裂。切除标本应用塑料袋从腹部取出，以避免溢出或播撒到操作孔位点。可在其他解剖部位进行腹腔镜手术，例如较小的直肠 GIST。然而，在其他部位采用腹腔镜手术切除 GIST 的数据有限。

靶向治疗

此前已有文献证明 GIST 对常规化疗具有耐药性。由于在大多数 GIST 病例中都发生了 KIT 激活，因此，KIT 抑制已成为与外科手术一起治疗 GIST 的主要治疗方式。

伊马替尼

伊马替尼是 KIT 蛋白酪氨酸激酶的选择性抑制剂，已在大多数 GIST 患者中产生了持久的临床获益和客观缓解。在 II 期和 III 期研究中，伊马替尼在无法切除和/或转移性 GIST 患者中产生了较高的总体缓解率和极好的 PFS，并在 50% 以上的患者中诱导了客观缓解。³³⁰⁻³³⁴在 2002 年 2 月，FDA 批准使用伊马替尼治疗无法切除和/或转移性恶性 GIST 的 KIT-阳性患者。B2222 研究（n = 147，随机分配每天接受 400 或 600 mg 伊马替尼）的长-期随-访结果证实伊马替尼可诱导晚期 GIST 患者的持久疾病控制。³³⁵所有患者的估计 9-年 OS 率为 35%，CR 或 PR 患者为 38%，病情稳定患者为 49%。基线时肿瘤体积小预计可延长 TTP 并改善 OS。

两项单独 III 期研究（研究 EORTC 62005 和研究 S0033/CALGB 150105）已对以两种初始剂量水平伊马替尼治疗转移性或无法切除 GIST 患者（每日 400 mg vs. 每日 800 mg，每日两次，每次 400 mg）的疗效进行

评估。^{331,332,334}两项研究均显示了两种剂量水平下的等效缓解率和 OS。在两项研究中，较高剂量的伊马替尼组副作用多余较低剂量组。尽管 EORTC 62005 研究的初步结果（n = 946）表明，每天接受 400 mg 药物患者的 TTP 较早，³³¹中位随访时间为 10.9 年，但基于伊马替尼剂量水平，未观察到显著的生存率差异。³³⁶在每天 400 mg 和每天 800 mg 队列中，10-年 PFS 率为 9.5% 对 9.2%（HR, 0.91; 95% CI, 0.79 - 1.04; P = 0.18），10-年 OS 率分别为 19.4% 和 21.5%（HR, 0.93; 95% CI, 0.80 - 1.07; P = 0.31）。同样，S0033/CALGB 150105 研究（n = 746）报告了中位随访 4.5 年时的相同缓解率（分别为 40% vs. 42%），PFS（低剂量组 18 个月 vs. 高剂量组 40 个月）和中位 OS（分别为 55 个月和 51 个月）无统计学差异。³³⁴随着每天 400 mg 的持续，33% 交叉转至高剂量治疗的患者达到了目标缓解率和病情稳定。在 EORTC 62005 研究中，病情进展后交叉转至每日 800 mg 剂量患者（n = 196，47%）的中位 PFS 为 2.76 个月。³³⁶

现有数据证实了以 400 mg/d 伊马替尼作为初始标准剂量能够实现诱导反应的安全性和有效性。^{331,334}对于进展至 400 mg/d 的患者，剂量递增至 800 mg/d 应为合理的治疗方案。³³²

术前伊马替尼

ROG 0132/ACRIN 6665 是第一项评估术前伊马替尼（600 mg/d）在潜在可切除原发性疾病（30 例患者）或潜在可切除复发性或转移性疾病（22 例患者）中的疗效的前瞻性研究。³³⁷在原发性 GIST 患者中，分别在 7% 和 83% 的患者中观察到 PR 和病情稳定。在复发性或转移性 GIST 患者中，分别有 4.5% 和 91% 的患者观察到 PR 和病情稳定。原发性 GIST 和复发性或转移性 GIST 患者的估计 2-年 OS 率分别为 93% 和 91%。预计的 2-年 PFS 率分别为 83% 和 77%。

在 MD 安德森癌症中心进行的一项研究中，将 19 例因原发性 GIST（有或无转移）或复发性疾病（局部或转移性）而接受手术切除的患者随机分为

接受 3、5 或 7 天的术前伊马替尼治疗（每日 600 mg）组。³³⁸ 通过 FDG-PET 和动态 CT 评估的缓解率分别为 69% 和 71%。接受手术和伊马替尼治疗患者的中位 DFS 为 46 个月。接受术后伊马替尼后，肿瘤大小是复发的预测变量。然而，在这项研究中，在术前伊马替尼治疗的 3-7 天内均未观察到细胞减少的组织学证据。

在另一项前瞻性研究中，Fiore 及其同事报告称，术前伊马替尼改善了无法切除或可通过重大手术切除，但手术发病率较高的原发性 GIST 患者的可切除性，并降低了手术发病率。中位肿瘤大小减少率为 34%，估计的 3-年 PFS 率为 77%。³³⁹ 所有患者术后继续服用伊马替尼 2 年。

在前瞻性 BFR14 III 期研究中，对接受伊马替尼治疗的非-转移性、局部晚期、原发性 GIST 患者进行了亚组分析，术前伊马替尼的 PR 率为 60%（25 例患者中的 15 例），36%（25 例患者中的 9 例）的患者接受中位 7.3 个月的伊马替尼治疗后接受了原发性肿瘤手术切除。³⁴⁰ 所有接受切除的患者均接受了术后伊马替尼治疗。接受切除手术患者的 3-年 PFS 和 OS 率分别为 67% 和 89%。所有接受切除的患者均接受了术后伊马替尼治疗。

尽管这些前瞻性研究的结果证明了术前伊马替尼在接受手术切除患者中的安全性和有效性，但由于其中 3 项研究中的所有患者均在术后接受了 2 年伊马替尼治疗，因此无法确定生存获益。^{337,338,340} 最大缓解可能需要 6 个月以上的治疗。术前伊马替尼可能会妨碍对复发风险的准确评估，并且只有在术前降低肿瘤分期可以降低手术发病率的情况下，才应考虑使用伊马替尼。目前，对于可切除原发性或局部晚期或复发性 GIST 患者，是否采用术前伊马替尼的决定应根据个体情况做出。

术后伊马替尼

外科手术通常不能治愈 GIST。约 85% 的原发性肿瘤患者可以完全切除。这些患者中至少有 50% 在完全切除后会复发或转移，其 5-年生存率约为

50%。³⁴¹⁻³⁴³ 原发性高危 GIST 切除后的中位复发时间约为 2 年。一项对 506 例完全切除 GIST 患者的回顾性综述揭示了低估复发风险的可能性，特别是在中等大小、中级有丝分裂计数和非胃肿瘤的情况下。³⁴⁴ 数据表明，至少 3 年的辅助治疗与高危疾病患者较高的 RFS 相关。多项随机研究已经探讨了 GIST 切除后辅助治疗的最佳持续时间。

在了一项三期双-盲研究 (ACOSOG Z9001) 探讨了伊马替尼疗法，将原发性局部 GIST（大小 ≥ 3 cm）患者随机分为在完全切除后接受一年术后伊马替尼 400 mg（317 例）治疗组或安慰剂（328 例）组。³⁴⁵ 在 74 个月的中位随访中，伊马替尼组的 RFS 率显著高于安慰剂组（HR, 0.6; 95% CI, 0.43-0.75; Cox 模型调整后 $P < 0.001$ ）。伊马替尼组与安慰剂组之间的 OS 无显著差异。³⁴⁶ 进一步分析表明，伊马替尼治疗与 KIT 外显子 11 缺失（但并非 KIT 外显子 11 插入或点突变、KIT 外显子 9 突变、PDGFRA 突变或野生型肿瘤）患者的 RFS 较高有关。安慰剂组的肿瘤基因型与 RFS 无关。

一项组间随机试验 (EORTC-62024: [NCT00103168](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00103168)) 比较了 908 例局部、中度或高危 GIST 患者在接受 R0/R1 切除后进行 2 年伊马替尼辅助治疗的观察结果。³⁴⁷ 伊马替尼组相对于观察组的 RFS 在 3 年时为 84% vs 66%，在 5 年时为 69% vs 63% ($P < 0.001$)。然而，5-年伊马替尼无失败生存率 (IFFS) 的终点分别为 87% vs 84%，差异无显著性 (HR, 0.79; 98.5% CI, 0.50 - 1.25; $P = 0.21$)。

在斯堪的纳维亚肉瘤组 (SSG XVIII/AIO) 进行的另一项随机 III 期研究结果表明，术后长时间使用伊马替尼可改善术后预计复发风险高的患者的 RFS 和 OS。^{348,349} 在这项研究中，将术后 GIST 复发风险高的患者随机分为接受术后伊马替尼 12 个月 ($n = 200$) 或 36 个月 ($n = 200$)。中位随访 90 个月，36-个月组的 RFS 和 OS 明显长于 12-个月组（5-年 RFS：分别为 71.1% 和 52.3%； $P < 0.001$ ；5-年 OS：分别为 91.9% 和 85.3%； $P =$

0.036)。在非胃 GIST 和有丝分裂计数高的肿瘤患者中观察到最高的复发风险。³⁵⁰

毒性管理

伊马替尼最常见的副作用包括体液潴留、腹泻、恶心、疲乏、肌肉痉挛、腹痛和皮疹。随着治疗时间的延长，副作用可能会改善。³⁵¹ 很少报告出现严重副作用（例如肝功能检查 [LFT] 异常、肺毒性、低血细胞计数和胃肠道出血），并且通常在停用伊马替尼后会得到改善。在少于 5% 的患者中发现 LFT 异常。白细胞减少症非常罕见，且伊马替尼很少与中性粒细胞减少性发热相关。在对 219 例连续接受伊马替尼治疗患者进行的回顾性分析中，8.2% 的患者发生了 3 级或 4 级心脏毒性，这些患者可通过药物治疗进行治疗，很少需要减少剂量或停用伊马替尼。³⁵² 副作用可能会随着治疗时间延长而改善，并且可以通过适当的支持治疗措施进行控制。如果伊马替尼出现危及生命的副作用，且无法通过最大限度的支持治疗予以解决，则应在停用伊马替尼后考虑使用舒尼替尼。

舒尼替尼

舒尼替尼是一种多靶点 TKI，可在出现伊马替尼-耐药的 GIST 患者中诱导客观缓解并控制疾病进展。SDH-缺陷型 GIST 可能对舒尼替尼具有更高的缓解概率。

在一项随机、III 期、安慰剂-对照研究中，舒尼替尼在对伊马替尼-耐药或出现伊马替尼-不耐受 GIST 的患者中产生了显著、持续的临床获益。³⁵³ 在出现伊马替尼-耐药 GIST 的患者中，舒尼替尼显著改善了进展中位时间（27.3 vs. 6.4 周），并显著提高估计 OS。舒尼替尼治疗诱发了 14 例患者（6.8%）出现 PR 和 36 例患者（17.4%）病情稳定（≥22 周），而安慰剂组则未出现 PR，2 例患者（1.9%）出现病情稳定。在伊马替尼-不耐受组中，随机分配接受舒尼替尼治疗的 9 例患者中有 4 例达到 PR，一例患者出现疾病进展。相反，在分析时，随机分配接受安慰剂的 4 例患者中有 3 例出现

疾病进展，未观察到 PR。舒尼替尼一般耐受性良好。2006 年 1 月，舒尼替尼获得了 FDA 批准以用于治疗接受伊马替尼后出现疾病进展或不耐受的 GIST。

在一项开放-标签、多中心 II 期随机研究中，对伊马替尼治疗失效后的晚期 GIST 患者接受舒尼替尼 33.7 mg 每日连续给药的安全性和有效性进行评价。³⁵⁴ 患者随机 (1:1) 在每日早晨或晚上连续接受舒尼替尼 (37.5 mg/d) 治疗 28 天（一个周期）。主要终点是临床获益率 (CBR)，定义为根据 RECIST 标准，达到 CR、PR 或病情稳定 24 周或 24 周以上的患者所占的百分比。总体 CBR 为 53%（13% 的患者 PR，40% 病情稳定）。中位 PFS 和 OS 分别为 34 周和 107 周。最常报告的治疗-相关不良事件（腹泻、疲劳和恶心）与已知舒尼替尼间歇给药相关不良事件一致。治疗-相关高血压和甲状腺功能减退（分别有 28% 和 12% 的患者出现）在采用适当支持治疗措施后成功治愈。这两种不良事件也均与舒尼替尼间歇给药的长期使用有关。这项研究结果表明，对于伊马替尼-耐药/不耐受的 GIST 患者，每日连续给药似乎是一种有效的替代给药策略，具有可接受的安全性。

最近的一项国际研究报告了舒尼替尼在对伊马替尼耐药/不耐受的晚期 GIST 患者 (n = 1124) 中的安全性和有效性结果。³⁵⁵ 中位 PFS 为 8.3 个月（95%CI, 8.0-9.4 个月），中位 OS 为 16.6 个月（95%CI, 14.9-18.0 个月）；安全性结果与既往研究一致。在对该试验人群的一个亚组 (n = 230) 的随访回顾性分析中，KIT 外显子 9 原发突变患者的 PFS 明显优于外显子 11 原发突变患者（12.3 个月 vs. 7 个月；HR, 0.59; 95%CI, 0.39-0.89; P = 0.011）。³⁵⁶

毒性管理

舒尼替尼-相关的毒性反应通常可通过中断或降低剂量来控制。在临床试验中，疲劳、恶心和呕吐是舒尼替尼的剂量-限制毒性。其他常见毒性包括血液学毒性（即贫血、中性粒细胞减少症）、腹泻、腹痛、粘膜炎、厌食症



和皮肤变色。舒尼替尼与发生手-足皮肤反应 (HFSR) 的重大风险相关。³⁵⁷ 在舒尼替尼治疗期间, HFSR 的早期发现和正确处理至关重要。日常应用润肤乳液可预防 HFSR。如果非常严重, 则需中断治疗; 如果比较严重, 应考虑减少剂量。

由于舒尼替尼靶向血管内皮生长因子受体 (VEGFR), 因此高血压是临床试验中报告的常见副作用。然而, 与非-RCC 患者相比, 肾细胞癌 (RCC) 患者的风险更高。³⁵⁸ 最近的报告表明, 舒尼替尼也与心脏毒性和甲状腺功能减退有关。^{359,360} 在一项对 I-II 期研究数据的回顾性分析中, 有 11% 的患者发生了心血管不良事件, 其中 8% 的患者出现 CHF, 而 28% 患者的左心室射血分数 (LVEF) 出现绝对降低。³⁵⁹ 在一项前瞻性观察队列研究中, 62% 的患者记录了血清促-甲状腺激素 (TSH) 浓度异常, 并且甲状腺功能减退的风险随着治疗时间的延长而增加。³⁶⁰

必须密切监测接受舒尼替尼患者的高血压和 LVEF, 尤其是有心脏病史或存在心脏危险因素的患者。需要对 TSH 进行常规监测 (每 3-6 个月一次)。如果提示甲状腺功能减退, 患者应接受甲状腺激素替代治疗。应密切监测患者血压, 血压升高的患者应接受降压药治疗。³⁰⁰

突变状态对晚期或转移性 GIST 患者对伊马替尼或舒尼替尼反应的影响

已确定 *KIT* 或 *PDGFRA* 突变的存在和类型是对伊马替尼反应的预测因子。在随机临床试验中, 与 *KIT* 外显子 9 突变或野生型 GIST 相比, *KIT* 外显子 11 突变的存在与更佳缓解率、PFS 和 OS 相关。^{320,361-364}

法国肉瘤组织进行的一项前瞻性、多中心、随机 III 期 BFR14 试验的长期随访 (中位时间 73 个月) 表明, 与野生型 GIST 或 *KIT* 外显子 9 突变患者相比, *KIT* 外显子 11 突变是接受标准剂量伊马替尼治疗患者的 PFS 和 OS 更高的独立预后因素。³²⁰

在 US-Finnish B2222 II 期研究中, 携带 *KIT* 外显子 11 突变患者的 PR 率、无事件-生存率 (EFS) 和 OS 率均优于携带 *KIT* 外显子 9 突变患者或未检测到激酶突变的患者。³⁶¹ 有 *KIT* 外显子 11 突变、*KIT* 外显子 9 突变或未检测到激酶突变患者的 PR 率分别为 83.5%、48% 和无缓解。*KIT* 外显子 11 突变的存在是死亡风险降低 95% 以上的最强预后因素。

在一项随机 EORTC 62005 研究中, *KIT* 外显子 9 突变的存在是疾病进展和死亡风险的最强不良预后因素。³⁶² 在这项试验中, 高-剂量伊马替尼 (800 mg/d) 治疗可显著改善 PFS, 且肿瘤表达 *KIT* 外显子 9 突变患者的相对风险降低 61% ($P = 0.0013$)。³⁶³ 此外, 从每日 400 mg 交叉转至每日两次 400 mg 伊马替尼后, 携带 *KIT* 外显子 9 突变患者的缓解率 (57%) 远高于携带 *KIT* 外显子 11 突变患者 (7%)。

北美组间 III 期试验 (SWOG S0033/CALGB 150105) 也证实了 B2222 和 EORTC 62005 研究的结果。与接受 400 mg 伊马替尼治疗的患者相比, 接受 800 mg 伊马替尼治疗的 *KIT* 外显子 9 突变患者的缓解率有所提高 (分别为 67% vs. 17%)。³⁶⁴ 然而, 在 EORTC 62005 研究中观察到的接受高-剂量伊马替尼治疗的 *KIT* 外显子 9 突变患者的 PFS 优势在 S0033/CALGB 150105 研究中未得到证实。北美组间 III 期临床试验的结果还显示, 与 CD117-阳性 GIST 患者相比, CD117-阴性 GIST 患者的肿瘤进展时间相似, 但 OS 较差, 这表明 CD117-阴性 GIST 患者可能会受益于伊马替尼治疗。³⁶⁴ 因此, 应为 *KIT*-阴性 GIST 患者提供伊马替尼的治疗性试验并进行密切评估和随访。

一项对将 1640 例晚期 GIST 患者随机-分为标准-剂量伊马替尼 (每天 400 mg) 组或高-剂量伊马替尼 (每天 800 mg) 组的 EORTC 62005 和 SWOG S0033/CALGB 150105 III 期试验进行的荟萃分析显示, 接受 800 mg 伊马替尼治疗组的 *KIT* 外显子 9 突变患者的 PFS 有获益。³⁶⁵ 在最近一项报道 *PDGFRA* 突变 GIST 患者结局的国际调查中, 其中 31 例可评估



D842V 突变患者均无缓解，而 31 例中的 21 例 (68%) 出现疾病进展。³⁶⁶ **D842V** 替代患者的中位 PFS 为 2.8 个月，其他 **PDGFRA** 突变患者为 28.5 个月。在 46 个月的随访后，**D842V** 替代患者的中位 OS 为 14.7 个月，其他 **PDGFRA** 突变患者未达到中位 OS。

斯基的纳维亚肉瘤组 (SSG XVIII/AIO) 进行的随机 III 期研究的随访分析显示，时间接受伊马替尼的 **KIT** 外显子 11 缺失 **GIST** 患者获益似乎最大，3 年伊马替尼组的 RFS 高于 1 年伊马替尼组。³⁶⁷ 对于携带其他突变的 **GIST**，未观察到与治疗持续时间相关的类似模式。

Heinrich 及其同事报告称，舒尼替尼在原发 **KIT** 外显子 9 突变患者中诱导的缓解率均高于 **KIT** 外显子 11 突变患者（分别为 58% 和 34%）。³⁶⁸ 与携带 **KIT** 外显子 11 突变的患者相比，携带 **KIT** 外显子 9 突变或野生型 **GIST** 患者的 PFS 和 OS 明显更长。仅 4 例患者携带 **PDGFRA** 突变；其中 2 例为原发性 **D842V** 突变，1 例为继发性 **D842V** 突变，均对治疗无缓解。在携带 **KIT** 外显子 11 突变的患者中，与继发性外显子 13 或 14 突变患者的 PFS 和 OS 比外显子 17 或 18 突变患者长。需要进一步研究来证实这些结果。与无法切除、复发或转移性 **GIST** 患者相比，与伊马替尼相比，**SDH**-缺陷型 **GIST** 对舒尼替尼有更高的反应概率。

伊马替尼和舒尼替尼的耐药性

尽管伊马替尼使大多数晚期 **GIST** 患者受益，但有些患者会对这种药物产生耐药性。伊马替尼原发性耐药定义为伊马替尼治疗前 6 个月内临床进展的证据，这种耐药性最常见于接受每天 400 mg 伊马替尼治疗的 **KIT** 外显子 9 突变、**PDGFRA** 外显子 18 **D842V** 突变的患者，以及在 **KIT** 或 **PDGFRA** 中缺乏可识别激活突变的肿瘤患者，其中大多数为 **SDH**-缺陷型 **GIST**。^{361,362,364,368} 继发性耐药可见于接受伊马替尼治疗 6 个月以上且在最初缓解或疾病稳定后出现进展的患者中，最常见的原因是 **KIT** 中有继发性突变的肿瘤克隆生长。³⁶⁹⁻³⁷² 对于接受 400 mg/d 伊马替尼治疗出现进展的

患者，应将剂量递增至 800 mg/d 或改用舒尼替尼作为合理的治疗方案。^{332,353,354}

研究舒尼替尼耐药机制的全面分子研究由于少数患者在其疾病对两种不同 TKI 疗法无效后而作为手术候选人而受到限制。然而，现有证据（临床和临床前）均表明，尽管舒尼替尼对赋予伊马替尼耐药性的三磷酸腺苷 (ATP)-结合口袋的突变非常敏感，但其对 **KIT** 激活环中的其他伊马替尼-耐药突变几乎没有活性。³⁷³⁻³⁷⁵

伊马替尼和舒尼替尼的耐药性管理

瑞戈菲尼是一种具有抗 **KIT**、**PDGFR** 和 **VEGFR** 活性的多激酶抑制剂，已获得 FDA 批准用于治疗既往接受过伊马替尼和舒尼替尼治疗的局部晚期、无法切除或转移性 **GIST** 患者。在 III 期随机 GRID 试验中，将 199 例既往接受伊马替尼和舒尼替尼治疗出现进展的转移性和/或无法切除 **GIST** 患者随机分为瑞戈菲尼组 (n = 133) 或安慰剂组 (n = 66)。³⁷⁶ 与安慰剂组相比，瑞戈菲尼组的中位 PFS (4.8 个月 vs. 0.9 个月; $P < 0.0001$) 和疾病控制率 (DCR; 53% vs. 9%) 显著更高。瑞戈菲尼的 3 个月和 6 个月 PFS 率分别为 60% 和 38%，而安慰剂组分别为 11% 和 0%。OS 的 HR 为 0.77，由于疾病进展，安慰剂组中有 85% 的患者而转至瑞戈菲尼治疗组。最常见的治疗-相关不良事件 (3 级或更高) 是高血压 (23%)、HFSR (20%) 和腹泻 (5%)。一项将瑞戈菲尼用于无法切除或转移性 **GIST** 的单独 II 期研究 (n = 33) 的长期随访 (中位时间 41 个月) 表明，**KIT** 外显子 11 突变或 **SDH**-缺陷型 **GIST** 的患者的 PFS 获益大于 **KIT/PDGFRA** 野生型、非-**SDH**-缺陷型肿瘤患者。³⁷⁷

索拉非尼³⁷⁸⁻³⁸¹、尼罗替尼³⁸²⁻³⁸⁶、达沙替尼^{387,388} 和帕唑帕尼^{389,390} 在对伊马替尼和舒尼替尼耐药的 **GIST** 患者中也显示出活性。这些 TKI 的大部分数据来自 II 期研究并涉及少数患者的回顾性分析。

在一项对 38 例接受伊马替尼和舒尼替尼后出现进展的无法切除的 KIT-阳性 GIST 患者进行的前瞻性、多中心 II 期研究中，索拉非尼产生的 DCR 为 68%（55% 的患者病情稳定，13% 的患者出现 PR）。³⁷⁸ 中位 PFS 和 OS 分别为 5.2 年和 11.6 年；1-年和 2-年生存率分别为 50% 和 29%。在一项对 124 例对伊马替尼和舒尼替尼耐药的转移性 GIST 患者进行的回顾性分析中，索拉非尼也显示出活性，产生的中位 PFS 和 OS 分别为 6.4 个月和 13.5 个月。³⁸⁰ 值得注意的是，入组这项研究的患者未接受过瑞戈菲尼治疗，并且对于对伊马替尼和舒尼替尼耐药的转移性 GIST 患者，尚未索拉非尼的疗效进行研究。

在一项对 52 例对伊马替尼和舒尼替尼耐药的晚期 GIST 患者进行的回顾性分析中，尼罗替尼的缓解率为 10%，DCR 为 37%。³⁸³ 中位 PFS 和 OS 分别为 12 周和 34 周。在一项对对伊马替尼和舒尼替尼耐药或不耐受的 GIST 患者（248 例）中将尼洛替尼作为三线治疗和最佳支持治疗（联合或部联合 TKI）的随机 III 期研究中，尼洛替尼的 PFS 并不优于最佳支持治疗（109 天 vs. 111 天； $P = 0.56$ ）。³⁸⁵ 在一项事后亚组分析中，与最佳支持治疗相比，接受伊马替尼和舒尼替尼后出现进展且未接受任何其他治疗的患者在接受尼洛替尼治疗后 OS 得到改善（> 4 个月）（405 vs. 280 天； $P = 0.02$ ）。与尼罗替尼相关的临床获益可能对既往接受伊马替尼和舒尼替尼治疗的 KIT 外显子 17 突变患者的亚群具有特异性。³⁸⁶ 此外，最近的一项 III 期研究探讨了将尼罗替尼作为伊马替尼的替代性一线药物用于治疗无法切除或转移性 GIST，由于无效，这项研究提前终止。³⁹¹

达沙替尼已被证明对 PDGFRA D842V 突变具有活性，这种活性赋予了对伊马替尼的最高耐药性，对于这组对伊马替尼耐药的 GIST 患者而言，它可能是一种有效的治疗方案。³⁸⁷ 在对 50 例对伊马替尼耐药的晚期 GIST 患者进行的 II 期研究中，根据 Choi 标准进行反应评估，达沙替尼的中位 PFS 和 OS 分别为 2 和 19 个月。³⁸⁸ 野生型 GIST 患者的中位 PFS 为 8.4 个月。

帕唑帕尼在接受过度预治疗的非选定晚期 GIST 患者中也显示出适度的活性。^{389,390} 在最近一项在对伊马替尼和舒尼替尼耐药的 GIST 患者（ $n = 81$ ）中比较帕唑帕尼与最佳支持治疗的 II 期随机试验中，中位 PFS 分别为 3.4 个月和 2.3 个月（HR, 0.59; 95% CI, 0.37 - 0.96; $P = 0.03$ ）。³⁹⁰

依维莫司联合 TKI（即伊马替尼、舒尼替尼、瑞戈菲尼）也可能对伊马替尼耐药的 GIST 具有活性。^{390,392}

初步评价与诊断检查

所有患者均应由具有肉瘤专业的多学科团队进行管理。诊断检查的基本要素包括 H&P、主要部位和胸部成像、选定患者的 EUS、指示的内窥镜镜检查（如既往未进行过）以及手术评估。建议对预期进行药物治疗的病例进行基因分型。对于非常小的 GIST (<2 cm)，进行腹部/骨盆 CT 和/或 MRI 即可。对于所有其他 GIST，诊断检查包括基线腹部/骨盆 CT 和/或腹部/骨盆 MRI，以及采用 CT 或 X 射线进行的胸部成像。可以考虑进行 PET/CT。如果随访期间使用 PET/CT，则应进行基线 PET/CT 检查。

治疗指南

可切除疾病

主要/术前治疗

外科手术是所有可切除且无明显发病风险的 GIST（2 cm 或更大）患者的主要治疗方法。将术前伊马替尼作为具有可切除阴性切缘但有显著发病风险的 GIST 患者的主要治疗方法可能会使患者获益。^{337,339} 然而，术前使用伊马替尼可能会妨碍对复发风险的准确评估。仅在通过切除前降低肿瘤分期可以降低手术发病率的情况下，才应考虑采用术前伊马替尼。必需进行密切监测，因为某些患者的肿瘤可能会很快变得无法切除。在前瞻性研究中，术前伊马替尼的每日剂量为 400 mg^{339,340} 或 600 mg。^{337,338} 本指南建议采用每天 400 mg 的初始剂量。在可耐受的情况下，有 KIT 外显子 9 突变

记录的患者可从每日剂量递增至每日 800 mg（每日两次，每次 400 mg）中获益。

建议在术前伊马替尼开始前进行基线影像学检查。为评估对 TKI 治疗的反应，应每 8-12 周进行一次腹部/骨盆 CT 或 MRI 检查。如需快速读数，PET 可以在 2-4 周后给出伊马替尼活性指数。由于术前治疗的最佳持续时间尚不清楚，因此对于病灶对治疗有反应的患者，应继续使用伊马替尼治疗直至达到最大反应（定义为两次连续 CT 扫描间无进一步改善，这可能需长达 6-12 个月的时间）。然而，并不总是需要等待最大反应才能进行手术。如果出现出血和/或症状，建议进行手术。对于病灶对治疗有反应的患者，无需过于频繁进行反应评估成像。可以通过腹部/骨盆 CT 或 MRI 结合临床解释来确定病情进展，并根据需要依靠 PET/CT 来澄清不明确的结果。在确定治疗无效前评估药物依从性。如果没有进展，建议继续使用相同剂量的伊马替尼，如有可能，应考虑进行切除。如果有进展，建议停用伊马替尼后进行手术。在接受术前伊马替尼治疗的患者中，无论手术切缘如何，均可在术前立即停止给药，并在患者术后能够耐受口服药物时立即恢复给药。内科肿瘤医师和外科医生之间的合作对于确定是否在重大缓解或病情稳定后进行手术而言是必不可少的。

然而，对于小于 2cm 的偶发小肿瘤的治疗方案仍存有争议。³⁰⁰ 目前，尚无足够数据来指导内窥镜检查中偶然发现的非常小的 GIST（小于 2 cm）的管理，且常规 EUS 监测的有效性尚未得到证实。对于有症状患者，完全手术切除是主要治疗方法。对于具有非常小的胃 GIST（小于 2 cm）且无高危 EUS 特征（即不规则腔-外边界、非均质回声模式、存在囊性间隙，回声灶）的患者亚组，可以考虑定期进行内窥镜或影像学监测。^{301,393}

术后治疗

根据 ACOSOG Z9001 研究和随机 III 期研究 SSGXVIII/AIO ([NCT00116935](#)) 的结果，本指南建议对中度或高复发风险患者（1 类）在原发 GIST 完全切

除后使用术后伊马替尼，而不使用术前伊马替尼。^{345,348} 专家组建议，对于高危 GIST 患者，应考虑使用术后伊马替尼至少 36 个月。^{348,349}

复发风险的评估对于选择完全切除后可从术后治疗中获益的患者而言十分重要。在 ACOSOG Z9001 研究中，仅基于 3 cm 或 3 cm 以上 GIST 患者的肿瘤大小和术后伊马替尼改善的 RFS 进行风险分层；然而，在中度（6 cm 或 6 cm 以上 10 cm 以下）和高复发风险（10 cm 以上）患者中，这种分层具有统计学意义。^{345,346} 在 SSGXVIII/AIO 研究中，基于肿瘤大小、部位、有丝分裂计数和破裂进行风险分层；在高复发风险患者（有丝分裂指数 >5 mitoses/50 HPF，大小 > 5 cm，非-胃部位置和肿瘤破裂）中观察到生存获益。³⁴⁸ 手术切除后的风险分层应基于肿瘤的有丝分裂率、大小和位置。³⁹⁴ Gold 及其同事已经开发出了诺模图，该图考虑了肿瘤大小、部位和有丝分裂指数，以预测局部原发性 GIST 切除后的 RFS。³⁹⁵ 该诺模图可准确预测局部原发性 GIST 切除后的 RFS，可能有助于患者护理、研究结果解释和术后伊马替尼治疗的患者选择。

对于术前接受伊马替尼后完全切除的患者，专家组一致认为继续使用伊马替尼（以诱导客观缓解的相同剂量）是有保证的。专家组确认，尽管单中心和多中心研究数据为在术后 2 年内继续使用术后伊马替尼提供了支持，但这组患者术后伊马替尼的确切持续时间尚未进行随机研究。³³⁷⁻³⁴⁰ RTOG 0132 研究的长期分析表明，术后 2 年伊马替尼治疗停药后，有很高比例的患者出现进展。³⁹⁶

对未接受术前伊马替尼治疗的病灶完全切除患者，建议将术后伊马替尼用于中或高危疾病患者（1 类）。对完全切除的低风险疾病，可以考虑进行观察。

对于接受术前伊马替尼手术切除（R2 切除）后患有持续性严重疾病的患者，可以考虑进行再切除以清除残留病灶。再-切除后，无论手术切缘如何，均

应继续进行伊马替尼治疗，直至出现病情进展。如果患者既往未接受伊马替尼治疗，则应在切除后开始术后伊马替尼治疗。

无法切除、转移性或复发性疾病

建议在开始治疗前进行基线成像。伊马替尼（1类）是晚期、无法切除或转移性 GIST 患者的主要治疗方法。对于有无法切除 GIST 记录的患者，或切除可能带来严重术后功能障碍风险的患者，已证明伊马替尼可改善其可切除性，并降低手术发病率。^{339,340} 若干项回顾性研究表明，对于术前伊马替尼有反应的晚期或转移性 GIST 患者，术前伊马替尼治疗后行细胞减灭术具有生存获益。³⁹⁷⁻⁴⁰⁴ 对于可切除的转移性 GIST 患者，除 TKI 治疗外，尚无确切数据证明手术切除能否改善临床结局。III 期前瞻性研究正在进行中，以评估切除能否改变对 TKI 治疗有反应的无法切除的转移性 GIST 患者的结局。

如果可对原发性转移性病灶进行完全切除，则提供者应考虑进行切除。为评估对 TKI 治疗的反应，应每 8-12 周进行一次腹部/骨盆 CT 或 MRI 检查。如需快速读数，PET 可以在 2-4 周后给出伊马替尼活性指数。如果未出现疾病进展，则可以在外科会诊后考虑切除。如果切除不可行，则应继续接受伊马替尼治疗。此时，建议持续使用伊马替尼治疗转移性 GIST，直至出现病情进展。患者应维持相同剂量，如果患者病情没有客观进展且保持稳定，则不应增加伊马替尼的剂量。伊马替尼难治性 GIST 患者在终止伊马替尼治疗后会出现复燃现象，这反过来表明，即使在接受伊马替尼治疗后出现疾病进展的患者中，伊马替尼对某些肿瘤细胞仍然有效。⁴⁰⁵

完全切除后的复发应按照无法切除或转移性疾病的描述进行管理，因为复发性疾病代表恶性肿瘤的局部转移或浸润性扩散，总体上与远端转移具有基本相同的预后。

疾病进展

将进展定义为出现新病灶或肿瘤大小增加，其可通过腹部/骨盆 CT 或 MRI 结合临床解释来确定，并根据需要使用 PET/CT 来阐述不明确的结果。在确定治疗无效前应评估药物依从性。

对于接受标准-剂量伊马替尼治疗出现疾病进展（体力状态良好的病灶有限或广泛全身性病灶患者）患者，在可耐受情况下，可将伊马替尼剂量递增至每天 800 mg（每日两次，每次 400 mg）或改用舒尼替尼（1类）作为治疗方案。^{332,353,354} 在伊马替尼剂量递增或改用舒尼替尼前，应对所有临床和放射学数据进行评估，包括 CT 上的病灶密度和患者对标准-剂量伊马替尼的治疗依从性。

对于接受标准-剂量伊马替尼出现有限疾病进展的患者，仅当大多数病灶不再受伊马替尼控制时，才应开始舒尼替尼的二-线治疗；必需考虑对进展性病灶采取其他治疗干预措施。对于谨慎选定的出现有限疾病进展且可能容易切除的患者，应考虑进行手术切除。^{397,402,406} 然而，通常采用不完全切除，但并发症发生率高。本指南包括，仅对出现有限疾病进展的患者采用相同的初始剂量继续使用伊马替尼，而对于罕见的骨转移患者则采用切除、RFA、化疗栓塞（2B类）或姑息性放疗（2B类）来治疗进展性病灶。³⁰⁰

建议将瑞戈菲尼（1类）用于接受伊马替尼和舒尼替尼治疗后出现疾病进展的患者。³⁷⁶ 基于有限数据，^{378-390,392} 本指南还包括索拉非尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕唑帕尼和依维莫司加 TKI，作为不再从伊马替尼、舒尼替尼或瑞戈菲尼获得临床受益患者的其他选择，尽管有关这些药物潜在获益的许多数据是在瑞戈菲尼之前的时代收集的。

对于不再从当前 TKI 治疗中受益的出现疾病进展的患者，可以考虑重新-引入先前耐受且有效的 TKI 治疗以缓解症状。^{407,408} 最近的一项随机研究结果表明，在伊马替尼和舒尼替尼治疗其中一项失败后，伊马替尼再激发可显



著改善晚期 GIST 患者的 PFS 和 DCR。⁴⁰⁸ 然而，由于 TKI-抗性克隆的持续发展，生存获益的持续时间很短。

如果有合适的临床试验可供参加，则无论表现如何，任何在既往治疗后仍出现疾病进展或复发的患者均应考虑参加此类临床试验。

持续 TKI 治疗

对于有反应或疾病稳定的患者，TKI 治疗的最佳持续时间尚不清楚。一项前瞻性、多中心、随机 III 期研究 (BFR14) 的结果表明，对伊马替尼治疗稳定或有反应的晚期疾病患者中，当中断伊马替尼治疗时，疾病进展率显著增加。^{409,410} 这项研究的最新报告证实，中断伊马替尼治疗后疾病进展迅速的患者预后较差。⁴¹¹ 更重要的是，重新引入伊马替尼治疗后的缓解质量未达到随机分组时观察到的肿瘤状态。

专家组强烈建议，只要患者获得临床获益（有反应或病情稳定），则应继续以规定的每日剂量进行 TKI 治疗。专家组还认为，终生-持续使用 TKI 治疗缓解症状应该是最佳支持治疗的重要组成部分。然而，在医学必要的情况下，短暂中断一到两周并未显示出对疾病控制或其他结果产生负面影响。

监测

完全切除、不完全切除或转移性 GIST 患者应每 3-6 个月进行一次彻底的 H & P；腹部/骨盆 CT 扫描应每 3-6 个月进行一次，持续 3-5 年，然后每年进行一次。对于低风险或非常小的肿瘤 (<2 cm)，可进行低频率监测。可以通过 CT 或 MRI 结合临床解释来确定病情进展；可以考虑使用 PET/CT 来阐述不明确的结果。

硬纤维瘤（侵袭性纤维瘤）

硬纤维瘤，也称为侵袭性纤维瘤，是一种独特的间质肿瘤，通常被认为是局部恶性但非转移性肿瘤。具体而言，这些肿瘤是边界-分明、局部浸润和分化型纤维组织的侵袭性成纤维细胞增殖。硬纤维瘤可引起功能性发病，

通常为局部侵袭性，但很少发生转移。硬纤维瘤的位置和表现各不相同，从年轻孕妇的腹壁到腹腔-内肠系膜肿块，以及老年男性和女性的大肢体肿块。

由于最佳控制所需的手术范围、高复发率和长时间的自然病程，硬纤维瘤通常给患者带来困难的决定。尽管硬纤维瘤并未表现出可将其分类为肉瘤的组织病理学特征，但由于切除后局部复发的趋势很高，因此通常将硬纤维瘤归类为低-级别肉瘤。

据报道，FAP 患者中有 7.5% 至 16% 的人发生硬纤维瘤，而 FAP 患者进展为硬纤维瘤的相对风险远高于一般人群。²²⁻²⁵ 腹部硬纤维瘤可能是 FAP 的组成部分，在易感患者中，也可能由于选择性手术干预（例如结肠切除术）而引起。^{22,412,413} 在接受预防性结肠切除术治疗的患者中，硬纤维瘤现已成为了比结肠癌更常见的重要发病原因。⁴¹⁴

尽管已在散发性硬纤维瘤中确定了编码 β-连环蛋白途径的 *CTNNB1* 基因突变，但 *CTNNB1* 突变状态与临床结局之间的相关性尚未确定。⁴¹⁵⁻⁴¹⁹ Lazar 及其同事在 85% 的硬纤维瘤患者中发现了 *CTNNB1* 基因突变。⁴¹⁵ 分别在 59%、33% 和 8% 的病例中鉴别出 41A、45F 和 45P 三种不同的突变。突变 45F 与高复发风险有关；携带 45F 突变患者的 5-年 RFS 率为 23%，相比之下，携带 41A 的患者为 57%，无突变患者为 68%。⁴¹⁵ 在一项对腹腔-外硬纤维瘤患者进行的回顾性研究中，Domont 及其同事报告了 87% 的患者存在 *CTNNB1* 突变，与野生-型肿瘤相比，无论其基因型如何，携带 β-连环蛋白突变患者的 5-年 RFS 率明显更差（分别为 49% vs. 75%）。⁴¹⁶ Columbo 及其同事还报告称，在原发性、完全切除的散发性硬纤维瘤患者中，45F 突变与 LR 率较高相关，与其他部位相比，45F 突变在腹腔-外硬纤维瘤中更为普遍。⁴¹⁸ 与这些发现相反，Mullen 及其同事报告称，在 115 例接受宏观完整手术切除的硬纤维瘤患者亚组中，*CTNNB1* 突变状态或特异性 *CTNNB1* 突变与复发风险无任何统计学显著差异。⁴¹⁹ 在中位

随访 31 个月时，*CTNNB1* 突变患者和野生型肿瘤患者的 5-年 RFS 率分别为 58% 和 74%。还需要进行其他前瞻性研究，以确认 *CTNNB1* 的基因分型是否可以提供有关复发风险和患者选择辅助治疗选项的重要信息。

评价和诊断检查

硬纤维瘤的诊断检查包括 H&P（对加德纳综合征/FAP 进行评估），并根据临床需要对原发部位进行适当的 CT 或 MRI 成像。所有患者均应由多学科团队进行管理。应对可疑肿块进行活检以确认诊断，如果计划完全切除，则无需进行活检。硬纤维瘤的鉴别诊断取决于其位置；包括其他肉瘤、其他恶性肿瘤和良性病变。很难将乳腺类硬纤维瘤与癌区分开，因为它们在临床和放射学特征均与癌相似。⁴²⁰⁻⁴²³

治疗指南

可切除的肿瘤

手术是可切除硬纤维瘤患者的主要治疗方法。⁴²⁴⁻⁴²⁸ 已将肿瘤位置和大小、患者年龄和切缘状态确定为与切除后复发相关的因素。腹腔-外肿瘤的复发风险高于腹腔内肿瘤。在一项对 203 例接受手术治疗的硬纤维瘤患者进行的分析中，Gronchi 及其同事报告称，腹壁肿瘤患者的 DFS 率明显高于肢体肿瘤患者。10-年 DFS 率分别为 88% 和 62% ($P < 0.01$)。⁴²⁹ 在最近的一份对 211 例接受手术治疗的硬纤维瘤患者进行的报告中，Peng 及其同事也报告了类似结果。⁴³⁰ 腹壁或腹腔-内肿瘤患者切除后未达到中位 RFS，而腹腔-外肿瘤患者的中位 RFS 为 29.4 个月 ($P < 0.001$)。

阳性切缘对局部控制和复发风险的影响仍然存在争议。⁴³¹ 一些研究报告切缘状态是复发的独立预后因素。^{430,432-435} 其他研究未能证明切缘与复发风险之间有任何明确的关联。^{429,436} 最新数据表明，经过仔细观察，R0 或 R1 切缘患者的结局无任何差异。⁴³⁷⁻⁴³⁹ 因此，如果达到 R0 切缘会产生高发病率，则 R1 切缘可以接受。然而，最近一项对包括 1295 例患者数据的 16 项研

究进行的荟萃分析发现，R1 切除的复发风险高出将近 2 倍（风险比，1.78；95%CI，1.40 - 2.26）。⁴³⁵

若干项回顾性系列研究报告，与单纯手术相比，术后 RT 显著改善了局部控制和 PFS，表明对高 LR 风险患者可以考虑术后放疗。^{435,436,440-445} 然而，在另一系列胸壁硬纤维瘤患者中，术后放疗并未降低复发的风险。⁴²⁸

最近的回顾性分析结果表明，对于可切除肿瘤的选定患者（体积小、无症状且肿瘤位于体积增加不会改变手术结果或导致功能限制的部位），观察可能是一种适当方法。^{446,447} 在 Fiore 及其同事报告的对 142 例韧带样硬纤维瘤患者（74 例原发肿瘤，68 例复发肿瘤）进行的回顾性分析中，接受“观望”方法（无手术或 RT）治疗的原发性肿瘤患者的 5-年 PFS 率为 47%，接受药物治疗（化疗或激素疗法； $P = 0.70$ ）的患者为 54%。⁴⁴⁷ 复发患者的相应生存率分别为 54% 和 61% ($P = 0.48$)。大肿瘤（大小大于 10 cm）和位于躯干上的肿瘤与高复发风险相关。

根据这些结果，专家组得出结论，如果肿瘤无症状且不位于肿瘤增大时可能导致功能受限的部位，则硬纤维瘤患者可以通过仔细的“观望”方法进行适当治疗。本指南将观察作为选择性可切除肿瘤患者的一种选择。稳定的肿瘤可以通过 H&P 检查和适当的影像学继续观察。如果出现疾病进展，患者可以接受手术和/或 RT 和/或全身性治疗。

对于有症状的大肿瘤导致发病、疼痛或功能受限的患者，治疗选择应基于肿瘤位置 and 治疗的潜在发病率。方案包括手术和/或 RT 和/或全身性治疗。如可行，可切除肿瘤患者应进行完全手术切除。如果达到阴性切缘会产生过高的发病率，则镜下阳性切缘可以接受。如果切除（R0 切除）后切缘为阴性或有完全的放射学反应，则患者仅需要观察。对于镜下阳性切缘或微小残留病灶（R1 切除），可考虑进行观察或再切除。术后 RT 可降低切缘阳性患者的复发风险，只有在后续复发可能导致发病率增加时才应给予考

虑。有宏观手术切缘（R2 切除）的患者按以下所述方法治疗无法切除的病灶。

对于出现疾病进展或复发性硬纤维瘤的治疗，方案如下：全身性治疗；切除；切除加放疗（50 Gy，如果未接受过既往照射）；或单纯放疗（50-56 Gy，如果未接受过既往照射）。

无法切除的肿瘤

对于无法切除的硬纤维瘤，几乎不应考虑截肢。功能结局很重要，对于无法切除的硬纤维瘤患者而言，截肢的替代方法可能适用。^{429,448} 对于无法切除肿瘤患者，放疗是一种合理的治疗选择，具体取决于治疗的可能发病率。^{436,449-452}

在一项对接受放疗治疗无法切除大体残留病灶的 23 例肠系膜外-硬纤维瘤患者进行的回顾性分析中，其中 7 例患者出现持续 LR，5-年精算局部控制率为 69%。在另一项包括 13 例仅接受放疗作为最终局部治疗的无法切除肿瘤患者的回顾性分析中，3-年精算无-复发-率为 92.3%。⁴³⁶ 在一项对 44 例接受放疗（56 Gy，28 次）治疗无法手术的躯干和肢体硬纤维瘤患者进行的多中心、前瞻性 II 期研究中，Keus 及其同事报告的 3-年局部控制率为 81.5%，中位随访时间为 4.8 年。⁴⁵² 在前 3 年内，分别有 13.6%、36.4% 和 40.9% 的患者观察到 CR、PR 和病情稳定。RT 缓解缓慢，甚至在 3 年后仍观察到持续消退。⁴⁵²

对于无法切除肿瘤患者，可以选择根治性放疗（仅针对肢体、头颈部或躯干浅表硬纤维瘤，在没有任何既往放疗的情况下为 50 - 56 Gy）、全身性治疗和观察。仅在其他治疗方式失效的情况下，才应该考虑根治性手术。一般不建议对腹膜后/腹腔-内硬纤维瘤放疗。

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纤维瘤患者中显示出令人鼓舞的结果。^{453,454} 在一项前瞻性研究中，他

莫昔芬联合舒林酸可使术后出现疾病进展或复发性肿瘤患者的病情稳定。⁴⁵⁵ 一项回顾性、非-随机研究的结果表明，伴或不伴维甲酸的干扰素 α 可有效延长腹-腔外硬纤维瘤患者病灶内或切缘手术后的无-病间期。⁴⁵⁶ 在病例报告中，托瑞米芬在术后病情稳定方面有效。⁴⁵⁷⁻⁴⁶⁰ 基于-阿霉素的化疗对复发性或无法切除肿瘤患者有效。⁴⁶¹⁻⁴⁶⁴ 甲氨蝶呤联合长春瑞滨或长春碱也与无法切除或复发性肿瘤患者的长期病情稳定有关。^{463,465-467}

已在无法切除、疾病进展或复发性侵袭性纤维瘤患者中对伊马替尼和索拉非尼进行了评价。^{155,468-470} 在一项 II 期多中心研究中，伊马替尼导致无法切除肿瘤患者的客观缓解率为 6%，1-年 PFS 率为 66%。⁴⁶⁹ 法国肉瘤小组 II 期研究的长-期随-访结果还显示，伊马替尼可导致大部分复发性或进展性侵袭性纤维瘤患者的客观缓解和病情稳定。⁴⁷⁰ 在 34 个月的中位随-访中，2-年 PFS 和 OS 率分别为 55% 和 95%。3、6 和 12 个月时的无-进展率分别为 91%、80% 和 67%。在一项针对 26 例患者的研究中（11 例患者接受索拉非尼作为一线治疗，其余 15 例患者均接受 2 种既往全身性治疗），索拉非尼在 25% 的患者中诱导了 PR，70% 的患者病情稳定，中位数随访时间为 6 个月。¹⁵⁵

本指南将 NSAID（舒林酸或塞来昔布）、激素或生物制剂（他莫昔芬、托瑞米芬或低-剂量干扰素）、化疗（甲氨蝶呤和长春碱、基于-阿霉素的治疗方案）和 TKI（伊马替尼和索拉非尼）纳入作为晚期或无法切除硬纤维瘤患者的全身性治疗方案。接受塞来昔布的患者发生心血管事件的风险可能会增加，患有心血管疾病或有心血管疾病危险因素的患者可能面临更大的风险。处方塞来昔布的医师在权衡个体患者的获益和风险时应考虑这些信息。

监测

每位患者应每 3-6 个月进行一次 CT 或 MRI 的 H&P，持续 2-3 年，然后每 6-12 个月进行一次。疾病进展或复发应按照可切除或无法切除疾病的主要治疗方法进行管理。

横纹肌肉瘤

RMS 更常见于儿童和青少年中，但在成人中较为少见，占有 STS 的 2% 至 5%。⁴⁷¹ RMS 具有三种组织学亚型：胚胎性（包括葡萄状和梭形细胞变体）、肺泡型（包括实体变体）和多形性组织学。^{472,473} 胚胎型和肺泡型变异主要发生在儿童和青少年中。尽管多形性 RMS 主要发生在成人中，但胚胎型和肺泡型变异也有很好的代表性。^{471,473-478}

多形性 RMS 的发生率随年龄增长而增加，成人 RMS 的总体预后较差。⁴⁷⁹ 在一项对 39 例在单机构接受治疗的成年患者进行的研究中，多形性 RMS 的发病率随年龄增长而增加（16-19 岁、20-49 岁和 50 岁或以上的患者分别为 0%、27% 和 60%），诊断后的中位生存期为 2.25 年。⁴⁷⁹ 肢体、躯干壁和泌尿生殖器官是成人多形性 RMS 最常见的主要部位。⁴⁸⁰⁻⁴⁸² 在最近对 1071 例患有 RMS 的成人（19 岁以上）进行的 SEER 数据库分析中，最常见的主要部位包括肢体 (26%) 和躯干 (23%)，其次是泌尿生殖道 (17%) 和头颈部 (9%)。⁴⁷⁷ 多形性组织学 (19% vs. 儿童中的 1%; $P < 0.0001$) 和不良位点 (65% vs. 儿童中的 55%; $P < 0.0001$) 在成人中更为常见；估计的成人 5-年 OS 率为 27%，儿童患者为 63%。⁴⁷⁷

考虑到临床情况的罕见性，关于成人 RMS 管理的数据非常有限（大部分来自单-机构回顾性研究）。所有这些研究均采用了多模式治疗（手术、RT 和化疗）。在对 180 例确诊为 RMS 的患者（18 岁或以上；143 例为未明确说明的胚胎型、肺泡型或 RMS 患者；37 例为多形性组织学患者）进行评价的最大型单-机构回顾性研究中，Ferrari 及其同事报告的 5-年 EFS 和 OS 发生率分别为 28% 和 40%。⁴⁷¹ 根据儿童治疗方案，接受化疗的胚胎型

和肺泡型 RMS 患者的总缓解率为 85%。手术是多形性 RMS 患者的主要治疗方法（74% 相比非-多形性组织学的 34%），接受完全切除患者的 EFS 率为 37%，而无法切除肿瘤患者为 0%。⁴⁷¹

来自 MD 安德森癌症中心（82 例成人）和 Dana Farber 癌症研究所（39 例患者）的其他回顾性研究也报告了对化疗的高总体缓解率（分别为 75% 和 82%）。^{475,483} 对化疗有反应患者的生存期明显优于无反应的患者。在 MD 安德森癌症中心的研究中，对化疗有反应患者的 10-年无-转移生存率为 72%，而对化疗无反应的患者为 19%。⁴⁷⁵

在 Dana Farber 癌症研究所的系列研究中，转移性疾病和对化疗的不良反应是预后不良的独立预测因素；接受化疗后出现 CR 患者的 5-年生存率为 57%，而反应不佳患者仅为 7%。⁴⁸³ 在这项研究中，接受完全切除患者的 5-年生存率也高于未接受完全切除的患者（63% vs. 未接受切除的 29% 和接受不完全切除的 46%）。⁴⁸³ Hawkins 及其同事还报告称，切除后的切缘状态可预测成年患者的疾病-特异性生存率（完全切除患者为 105 个月，阳性切缘患者为 9 个月）。⁴⁷⁴

成人 RMS 采用的化疗方案通常来自国际合作组织针对 RMS 的儿童临床试验。⁴⁸⁴ 长春新碱、更生霉素和环磷酰胺 (VAC) 已成为儿童非转移性 RMS（中或高危）的标准化疗方案。⁴⁸⁵ 在儿童肿瘤组 (COG) 的一项随机研究 (D9803) 中，在标准 VAC 方案基础上加入拓扑替康对中度-风险 RMS 儿童无明显生存获益。在这项研究的 4.3 年中位随访中，接受 VAC 和 VAC 与长春新碱、拓扑替康和环磷酰胺交替治疗患者的 4-年无-失败-生存率 (FFS) 分别为 73% 和 68% ($P = 0.30$)。⁴⁸⁵ 放疗对化疗开始前接受原发性肿瘤切除的肺泡型 RMS 患者产生了良好的局部控制。⁴⁸⁶

组间 RMS 研究 (D9602) 的结果表明，与接受长春新碱、更生霉素和环磷酰胺治疗的患者相比，接受长春新碱和更生霉素治疗的新诊断低-风险 RMS 患者的 5-年 FFS 率相似（分别为 89% 和 85%），这表明长春新碱

和更生霉素可能是新诊断低-风险 RMS 患者的适当治疗方案。⁴⁸⁷ 研究发现, 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使用 (VAC-IE) 对中度-风险 RMS 患者有效。⁴⁸⁸ COG 最近对主要患有转移性 RMS 的儿童患者进行的一项研究探讨了强化多药放射治疗, 其中包括长春新碱/伊立替康的阻断、VAC-IE 的间期压缩以及长春新碱/更生霉素/环磷酰胺。对于 Oberlin 危险系数为零至一的患者, 与历史对照组相比, 其 3 年 EFS 得到改善, 为 69% (95% CI, 52% - 82%), 而高危疾病的 3 年 EFS 为 20% (95% CI, 11% - 30%)。⁴⁸⁹

新型药物, 例如卡铂、⁴⁹⁰ 伊立替康、⁴⁹¹⁻⁴⁹⁴ 拓扑替康、⁴⁹⁵⁻⁴⁹⁷ 和长春瑞滨^{498,499}, 在治疗儿童转移性、复发性或难治性 RMS 方面也显示出活性。最近的一项 II 期研究为 RT 联合伊立替康/卡铂治疗中或高危 RMS 患者的疗效和耐受性提供了初步证据。⁵⁰⁰

对 RMS 成人进行的回顾性研究使用了多种多药化疗方案, 包括环磷酰胺或异环磷酰胺、阿霉素和/或含或不含长春新碱的更生霉素, 或其他药物, 例如顺铂、卡铂和依托泊苷。^{471,475,479,483,501} 在 MD 安德森癌症中心的研究中, 成年患者在接受长春新碱和环磷酰胺联合更生霉素或阿霉素的化疗方案后, 其 10-年总体生存率、无-病生存率和无-转移生存率分别为 47%、45% 和 59%。⁴⁷⁵ Esnaola 及其同事报告称, 接受长春新碱、阿霉素和环磷酰胺或其他基于-阿霉素的化疗方案治疗的 RMS 成人的总缓解率为 82%, CR 率为 45%。⁴⁸³ Ogilvie 及其同事还报告了在 11 例多形性 RMS 成年患者中采用长春新碱、阿霉素和异环磷酰胺进行的化疗产生的总缓解率为 86%; 2-年 OS 和 DFS 率分别为 55% 和 64%。⁵⁰¹ 最近的一项综述表明, 长春新碱、伊立替康和替莫唑胺结合局部治疗可在一定程度上控制复发性 RMS。⁵⁰²

本指南强烈建议, 应将所有患者转诊至专业治疗 RMS 患者的机构。强烈建议由儿科、内科、外科和放射肿瘤科医生组成的多学科团队进行评价。所

有患者都需要进行多模式治疗 (手术、RT 和化疗) 规划和风险分层。⁴⁸⁴ 由于成年患者可能发生淋巴结转移和出现异常的初始转移性疾病部位, 因此 PET 成像可能有助于初始分期。⁵⁰³

RMS 的系统性化疗方案可能与其他 STS 组织学使用的方案不同。多形性 RMS 通常不包括在 RMS 随机临床试验中。应根据 STS 指南考虑对这组患者进行治疗的方案。在缺乏前瞻性临床试验数据的情况下, 针对成人的 RMS 治疗尚无明确的最佳方案。有关推荐用于治疗成人 RMS 的化疗方案列表, 请参见算法中的“*软组织肉瘤中具有活性的全身治疗药物和方案*”。

讨论结果
正在更新

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. Ma GL, Murphy JD, Martinez ME, Sicklick JK. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in the era of histology codes: results of a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:298-302. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25277795>.
3. 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>.
4. 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>.
5. 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>.
6. Cancer Facts & Figures 2018. Atlanta: American Cancer Society; 2018. Available at: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2018.html>
7. 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.
8. 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>.
9. 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>.
10. 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>.
11. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:385-398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16454848>.
12. 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>.
13. 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>.
14. 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>.
15. 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>.
16. 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>.



17. 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>.
18. 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>.
19. 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>.
20. 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>.
21. 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>.
22. 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>.
23. 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>.
24. 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>.
25. 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>.
26. 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>.
27. 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>.
28. 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>.
29. 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>.
30. 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>.
31. Korf BR. Neurofibromatosis. *Handb Clin Neurol* 2013;111:333-340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23622184>.
32. 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>.

33. 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>.
34. 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>.
35. 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>.
36. 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>.
37. 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>.
38. 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>.
39. 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>.
40. 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>.
41. 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>.
42. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edition. New York: Springer; 2017.
43. 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>.
44. 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>.
45. Gundle 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>.
46. 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>.
47. 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>.

48. 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>.
49. 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>.
50. 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>.
51. 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>.
52. 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>.
53. 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>.
54. 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>.
55. 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>.
56. 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>.
57. 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>.
58. 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>.
59. 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>.
60. 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>.
61. 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>.

62. 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>.

63. 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>.

64. 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>.

65. 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>.

66. 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>.

67. 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>.

68. 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>.

69. 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>.

70. 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>.

71. 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>.

72. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-ST5 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>.

73. 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>.

74. 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>.

75. 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>.

76. 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>.
77. 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>.
78. 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>.
79. 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>.
80. 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>.
81. 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>.
82. 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>.
83. 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>.
84. 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>.
85. 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>.
86. 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>.
87. 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>.
88. 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>.



89. 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>.
90. 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>.
91. 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.
92. 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>.
93. 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>.
94. 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>.
95. 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>.
96. 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>.
97. 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>
98. 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>.
99. 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>.
100. 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>.
101. 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>.
102. 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>.

103. 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>.

104. 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>.

105. 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>.

106. 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>.

107. 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>.

108. 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>.

109. 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>.

110. 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>.

111. 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>.

112. 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>.

113. 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>.

114. 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>.

115. 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>.

116. 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>.
117. 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>.
118. 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>.
119. Kuttesch 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>.
120. 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>.
121. 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>.
122. 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>.
123. 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>.
124. 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>.
125. 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>.
126. 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* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371143>.
127. 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>.
128. 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>.

129. 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>.
130. 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.
131. 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>.
132. 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>.
133. 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>.
134. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet* 2016;388:488-497. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27291997>.
135. 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>.
136. 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>.
137. 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>.
138. 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>.
139. 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>.
140. 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>.
141. 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>.

142. 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>.

143. 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>.

144. 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>.

145. 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>.

146. 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>.

147. 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>.

148. 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>.

149. 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>.

150. 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>.

151. 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>.

152. 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>.

153. 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>.

154. 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>.

155. 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>.



156. 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>.

157. 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>.

158. 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>.

159. 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.

160. 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>.

161. 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>.

162. 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>.

163. 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>.

164. 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>.

165. 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>.

166. 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>.

167. 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>.

168. 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>.

169. 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>.

170. 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>.

171. Quak E, van de Luijngaarden 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>.

172. 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>.

173. 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>.

174. 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>.

175. 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>.

176. 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>.

177. 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>.

178. 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>.

179. 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>.

180. 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>.

181. 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>.

182. 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>.

183. 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>.

184. 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>.

185. 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>.

186. 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>.

187. 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>.

188. 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>.

189. 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>.

190. 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>.

191. 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>.

192. 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>.

193. 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>.

194. 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>.

195. 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>.

196. 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>.

197. 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>.

198. 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.

199. 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>.

200. 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>.

201. 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>.

202. 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>.

203. 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>.

204. 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>.

205. 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>.

206. 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>.

207. 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>.

208. 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>.

209. 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>.

210. 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>.

211. 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>.

212. 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>.

213. 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>.

214. 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>.

215. 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>.

216. 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>.

217. 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>.

218. 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>.

219. 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>.

220. 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>.

221. 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>.

222. 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>.

223. 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>.

224. 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>.

225. Bhanu 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>.

226. 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>.

227. 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>.

228. 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>.

229. 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>.

230. 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>.

231. 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>.

232. 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>.

233. 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>.

234. 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>.

235. 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>.

236. 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>.

237. 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>.

238. Navarra 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>.

239. 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>.

240. 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>.

241. 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>.

242. 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>.

243. 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>.

244. 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>.

245. 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>.

246. 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>.

247. 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>.

248. 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>.

249. 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>.

250. 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>.

251. 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>.

252. 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>.

253. 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>.

254. 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>.

255. 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>.

256. 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>.

257. 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>.

258. 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>.

259. 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>.

260. 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>.

261. 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>.

262. 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>.

263. 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>.

264. 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>.

265. 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>.

266. 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>.

267. 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>.

268. 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>.

269. 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>.

270. 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>.

271. 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>.

272. 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>.

273. 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>.

274. Le Pécoux 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>.

275. 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>.

276. 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>.

277. 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>.

278. 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>.

279. 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>.

280. 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>.

281. 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>.

282. 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>.

283. 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>.

284. 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>.

285. 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>.

286. 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>.

287. 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>.

288. 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>.

289. 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>.

290. 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>.

291. 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>.

292. Windham TC, Pisters PWT. Retroperitoneal sarcomas. *Cancer Control* 2005;12:36-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668651>.

293. 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>.

294. 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>.

295. 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>.

296. 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>.

297. 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>.

298. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577-580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9438854>.

299. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:70-83. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17193820>.

300. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8 Suppl 2:S1-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20457867>.

301. Sepe PS, Moparty B, Pitman MB, et al. EUS-guided FNA for the diagnosis of GI stromal cell tumors: sensitivity and cytologic yield. *Gastrointest Endosc* 2009;70:254-261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19482280>.

302. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12094370>.

303. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003;299:708-710. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12522257>.

304. Hirota S, Ohashi A, Nishida T, et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* 2003;125:660-667. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12949711>.

305. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1466-1478. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17090188>.

306. Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology* 2008;53:245-266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18312355>.

307. Lasota J, Corless CL, Heinrich MC, et al. Clinicopathologic profile of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with primary KIT exon 13 or exon 17 mutations: a multicenter study on 54 cases. *Mod Pathol* 2008;21:476-484. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18246046>.

308. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol* 2005;23:5357-5364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928335>.

309. Janeway KA, Kim SY, Lodish M, et al. Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:314-318. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21173220>.

310. Italiano A, Chen CL, Sung YS, et al. SDHA loss of function mutations in a subset of young adult wild-type gastrointestinal stromal tumors. *BMC Cancer* 2012;12:408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22974104>.

311. Oudijk L, Gaal J, Korpershoek E, et al. SDHA mutations in adult and pediatric wild-type gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol* 2013;26:456-463. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23174939>.

312. Pantaleo MA, Astolfi A, Urbini M, et al. Analysis of all subunits, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, of the succinate dehydrogenase complex in KIT/PDGFRA wild-type GIST. *Eur J Hum Genet* 2014;22:32-39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23612575>.

313. Doyle LA, Nelson D, Heinrich MC, et al. Loss of succinate dehydrogenase subunit B (SDHB) expression is limited to a distinctive subset of gastric wild-type gastrointestinal stromal tumours: a comprehensive genotype-phenotype correlation study. *Histopathology* 2012;61:801-809. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22804613>.

314. Agaram NP, Wong GC, Guo T, et al. Novel V600E BRAF mutations in imatinib-naive and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2008;47:853-859. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18615679>.

315. Agaimy A, Terracciano LM, Dirnhofer S, et al. V600E BRAF mutations are alternative early molecular events in a subset of KIT/PDGFR wild-type gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol* 2009;62:613-616. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19561230>.

316. Miettinen M, Wang ZF, Lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1401-1408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19606013>.

317. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005;29:52-68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15613856>.

318. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2006;30:477-489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625094>.

319. Wozniak A, Rutkowski P, Schoffski P, et al. Tumor genotype is an independent prognostic factor in primary gastrointestinal stromal tumors of gastric origin: a european multicenter analysis based on ConticaGIST. *Clin Cancer Res* 2014;20:6105-6116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25294914>.

320. Patrikidou A, Domont J, Chabaud S, et al. Long-term outcome of molecular subgroups of GIST patients treated with standard-dose imatinib in the BFR14 trial of the French Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2016;52:173-180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26687836>.

321. Prior JO, Montemurro M, Orcurto MV, et al. Early prediction of response to sunitinib after imatinib failure by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2009;27:439-445. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064982>.

322. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007;25:1753-1759. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470865>.

323. Dudeck O, Zeile M, Reichardt P, Pink D. Comparison of RECIST and Choi criteria for computed tomographic response evaluation in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib. *Ann Oncol* 2011;22:1828-1833. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21289369>.

324. Schramm N, Enghart E, Schlemmer M, et al. Tumor response and clinical outcome in metastatic gastrointestinal stromal tumors under sunitinib therapy: comparison of RECIST, Choi and volumetric criteria. *Eur J Radiol* 2013;82:951-958. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23518148>.

325. Shinagare AB, Barysaukas CM, Braschi-Amirfarzan M, et al. Comparison of performance of various tumor response criteria in assessment of sunitinib activity in advanced gastrointestinal stromal tumors. *Clin Imaging* 2016;40:880-884. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27179958>.

326. Shinagare AB, Jagannathan JP, Kurra V, et al. Comparison of performance of various tumour response criteria in assessment of regorafenib activity in advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib. *Eur J Cancer* 2014;50:981-986. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24388774>.

327. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol* 2007;25:1760-1764. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470866>.
328. Young H, Baum R, Cremerius U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group *Eur J Cancer* 1999;35:1773-1782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10673991>.
329. Chen K, Zhou YC, Mou YP, et al. Systematic review and meta-analysis of safety and efficacy of laparoscopic resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Surg Endosc* 2015;29:355-367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25005014>.
330. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347:472-480. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12181401>.
331. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004;364:1127-1134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15451219>.
332. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005;41:1751-1757. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16098458>.
333. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008;26:620-625. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18235121>.
334. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008;26:626-632. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18235122>.
335. von Mehren M, Heinrich MC, Joensuu H, et al. Follow-up results after 9 years (yrs) of the ongoing, phase II B2222 trial of imatinib mesylate (IM) in patients (pts) with metastatic or unresectable KIT+ gastrointestinal stromal tumors (GIST) [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29(15_Suppl):Abstract 10016. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/10016.
336. Casali PG, Zalcberg J, Le Cesne A, et al. Ten-Year Progression-Free and Overall Survival in Patients With Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumors: Long-Term Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Italian Sarcoma Group, and Australasian Gastrointestinal Trials Group Intergroup Phase III Randomized Trial on Imatinib at Two Dose Levels. *J Clin Oncol* 2017;35:1713-1720. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28362562>.
337. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol* 2009;99:42-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18942073>.
338. McAuliffe JC, Hunt KK, Lazar AJF, et al. A randomized, phase II study of preoperative plus postoperative imatinib in GIST: evidence of rapid radiographic response and temporal induction of tumor cell apoptosis. *Ann Surg Oncol* 2009;16:910-919. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18953611>.
339. Fiore M, Palassini E, Fumagalli E, et al. Preoperative imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Eur J Surg Oncol* 2009;35:739-745. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19110398>.



340. Blesius A, Cassier PA, Bertucci F, et al. Neoadjuvant imatinib in patients with locally advanced non metastatic GIST in the prospective BFR14 trial. *BMC Cancer* 2011;11:72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324142>.

341. Eisenberg BL, Judson I. Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2004;11:465-475. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15123459>.

342. Gold JS, Dematteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* 2006;244:176-184. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16858179>.

343. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51-58. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10636102>.

344. Guerin A, Sasane M, Keir CH, et al. Physician Underestimation of the Risk of Gastrointestinal Stromal Tumor Recurrence After Resection. *JAMA Oncol* 2015;1:797-805. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26204106>.

345. Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1563-1570. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24638003>.

346. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:1097-1104. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19303137>.

347. Casali PG, Le Cesne A, Poveda Velasco A, et al. Time to Definitive Failure to the First Tyrosine Kinase Inhibitor in Localized GI Stromal Tumors Treated With Imatinib As an Adjuvant: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Intergroup Randomized Trial in Collaboration With the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, UNICANCER, French Sarcoma Group, Italian Sarcoma Group, and Spanish Group for Research on Sarcomas. *J Clin Oncol* 2015;33:4276-4283. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26573069>.

348. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA* 2012;307:1265-1272. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22453568>.

349. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. Adjuvant Imatinib for High-Risk GI Stromal Tumor: Analysis of a Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:244-250. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26527782>.

350. Joensuu H, Eriksson M, Hall KS, et al. Risk factors for gastrointestinal stromal tumor recurrence in patients treated with adjuvant imatinib. *Cancer* 2014;120:2325-2333. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24737415>.

351. Guilhot F. Indications for imatinib mesylate therapy and clinical management. *Oncologist* 2004;9:271-281. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15169982>.

352. Trent JC, Patel SS, Zhang J, et al. Rare incidence of congestive heart failure in gastrointestinal stromal tumor and other sarcoma patients receiving imatinib mesylate. *Cancer* 2010;116:184-192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19885836>.

353. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1329-1338. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17046465>.

354. George S, Blay JY, Casali PG, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer* 2009;45:1959-1968. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19282169>.

355. Reichardt P, Kang YK, Rutkowski P, et al. Clinical outcomes of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: safety and efficacy in a worldwide treatment-use trial of sunitinib. *Cancer* 2015;121:1405-1413. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25641662>.

356. Reichardt P, Demetri GD, Gelderblom H, et al. Correlation of KIT and PDGFRA mutational status with clinical benefit in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib in a worldwide treatment-use trial. *BMC Cancer* 2016;16:22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26772734>.

357. Chu D, Lacouture ME, Weiner E, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with the multitargeted kinase inhibitor sunitinib in patients with renal cell and non-renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2009;7:11-19. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19213662>.

358. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2009;48:9-17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18752081>.

359. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;370:2011-2019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18083403>.

360. Torino F, Corsello SM, Longo R, et al. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6:219-228. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19333228>.

361. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003;21:4342-4349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14645423>.

362. Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I, et al. Use of c-KIT/PDGFRα mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2004;40:689-695. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15010069>.

363. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:1093-1103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16624552>.

364. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26:5360-5367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18955451>.

365. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol* 2010;28:1247-1253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124181>.

366. Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P, et al. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. *Clin Cancer Res* 2012;18:4458-4464. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22718859>.



NCCN Guidelines 2020 版本 2

软组织肉瘤

367. Joensuu H, Wardelmann E, Sihto H, et al. Effect of KIT and PDGFRA Mutations on Survival in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors Treated With Adjuvant Imatinib: An Exploratory Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017;3:602-609. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28334365>.

368. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2008;26:5352-5359. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18955458>.

369. Antonescu CR, Besmer P, Guo T, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res* 2005;11:4182-4190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15930355>.

370. Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2006;24:4764-4774. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16954519>.

371. Wardelmann E, Merkelbach-Bruse S, Pauls K, et al. Polyclonal evolution of multiple secondary KIT mutations in gastrointestinal stromal tumors under treatment with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 2006;12:1743-1749. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16551858>.

372. Desai J, Shankar S, Heinrich MC, et al. Clonal evolution of resistance to imatinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13:5398-5405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17875769>.

373. Gajiwala KS, Wu JC, Christensen J, et al. KIT kinase mutants show unique mechanisms of drug resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:1542-1547. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19164557>.

374. Guo T, Hajdu M, Agaram NP, et al. Mechanisms of sunitinib resistance in gastrointestinal stromal tumors harboring KITAY502-3ins mutation: an in vitro mutagenesis screen for drug resistance. *Clin Cancer Res* 2009;15:6862-6870. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19861442>.

375. Nishida T, Takahashi T, Nishitani A, et al. Sunitinib-resistant gastrointestinal stromal tumors harbor cis-mutations in the activation loop of the KIT gene. *Int J Clin Oncol* 2009;14:143-149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19390946>.

376. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:295-302. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23177515>.

377. Ben-Ami E, Barysaukas CM, von Mehren M, et al. Long-term follow-up results of the multicenter phase II trial of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of standard tyrosine kinase inhibitor therapy. *Ann Oncol* 2016;27:1794-1799. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27371698>.

378. Kindler HL, Campbell NP, Wroblewski K, et al. Sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): Final results of a University of Chicago Phase II Consortium trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29(15_Suppl):Abstract 10009. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/10009.

379. Park SH, Ryu MH, Ryoo BY, et al. Sorafenib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors who failed two or more prior tyrosine kinase inhibitors: a phase II study of Korean gastrointestinal stromal tumors study group. *Invest New Drugs* 2012;30:2377-2383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22270258>.

380. Montemurro M, Gelderblom H, Bitz U, et al. Sorafenib as third- or fourth-line treatment of advanced gastrointestinal stromal tumour and pretreatment including both imatinib and sunitinib, and nilotinib: A retrospective analysis. *Eur J Cancer* 2013;49:1027-1031. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23140824>.

381. Kefeli U, Benekli M, Sevinc A, et al. Efficacy of sorafenib in patients with gastrointestinal stromal tumors in the third- or fourth-line treatment: A retrospective multicenter experience. *Oncol Lett* 2013;6:605-611. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24137379>.

382. Demetri GD, Casali PG, Blay JY, et al. A phase I study of single-agent nilotinib or in combination with imatinib in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15:5910-5916. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19723647>.

383. Montemurro M, Schoffski P, Reichardt P, et al. Nilotinib in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to both imatinib and sunitinib. *Eur J Cancer* 2009;45:2293-2297. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19467857>.

384. Sawaki A, Nishida T, Doi T, et al. Phase 2 study of nilotinib as third-line therapy for patients with gastrointestinal stromal tumor. *Cancer* 2011;117:4633-4641. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21456006>.

385. Reichardt P, Blay JY, Gelderblom H, et al. Phase III study of nilotinib versus best supportive care with or without a TKI in patients with gastrointestinal stromal tumors resistant to or intolerant of imatinib and sunitinib. *Ann Oncol* 2012;23:1680-1687. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22357255>.

386. Cauchi C, Somaiah N, Engstrom PF, et al. Evaluation of nilotinib in advanced GIST previously treated with imatinib and sunitinib. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69:977-982. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22119758>.

387. Dewaele B, Wasag B, Cools J, et al. Activity of dasatinib, a dual SRC/ABL kinase inhibitor, and IPI-504, a heat shock protein 90 inhibitor, against gastrointestinal stromal tumor-associated PDGFRAD842V mutation. *Clin Cancer Res* 2008;14:5749-5758. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794084>.

388. Trent JC, Wathen K, von Mehren M, et al. A phase II study of dasatinib for patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST) [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29(15_Suppl):Abstract 10006. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/10006.

389. Ganjoo KN, Villalobos VM, Kamaya A, et al. A multicenter phase II study of pazopanib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) following failure of at least imatinib and sunitinib. *Ann Oncol* 2014;25:236-240. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>.

390. Mir O, Cropet C, Toulmonde M, et al. Pazopanib plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to imatinib and sunitinib (PAZOGIST): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:632-641. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27068858>.

391. Blay JY, Shen L, Kang YK, et al. Nilotinib versus imatinib as first-line therapy for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours (ENESTg1): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:550-560. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25882987>.

392. Schoffski P, Reichardt P, Blay JY, et al. A phase I-II study of everolimus (RAD001) in combination with imatinib in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Ann Oncol* 2010;21:1990-1998. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20507881>.



393. Committee ASoP, Evans JA, Chandrasekhara V, et al. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach. *Gastrointest Endosc* 2015;82:1-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25935705>.
394. DeMatteo RP, Gold JS, Saran L, et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer* 2008;112:608-615. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18076015>.
395. Gold JS, Gonen M, Gutierrez A, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:1045-1052. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19793678>.
396. Wang D, Zhang Q, Blanke CD, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up results of Radiation Therapy Oncology Group 0132. *Ann Surg Oncol* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22203182>.
397. Raut CP, Posner M, Desai J, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006;24:2325-2331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16710031>.
398. Rutkowski P, Nowecki Z, Nyckowski P, et al. Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate. *J Surg Oncol* 2006;93:304-311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16496358>.
399. Andtbacka RH, Ng CS, Scaife CL, et al. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol* 2007;14:14-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17072676>.
400. DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, et al. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg* 2007;245:347-352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17435539>.
401. Gronchi A, Fiore M, Miselli F, et al. Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann Surg* 2007;245:341-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17435538>.
402. Sym SJ, Ryu M-H, Lee J-L, et al. Surgical intervention following imatinib treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *J Surg Oncol* 2008;98:27-33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18452195>.
403. Mussi C, Ronellenfitsch U, Jakob J, et al. Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients? *Ann Oncol* 2010;21:403-408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19628568>.
404. Yeh C-N, Chen T-W, Tseng J-H, et al. Surgical management in metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients after imatinib mesylate treatment. *J Surg Oncol* 2010;102:599-603. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20976730>.
405. Van Den Abbeele AD, Badawi RD, Manola J, et al. Effects of cessation of imatinib mesylate (IM) therapy in patients (pts) with IM-refractory gastrointestinal stromal tumors (GIST) as visualized by FDG-PET scanning [abstract]. *J Clin Oncol* 2004;22(14_Suppl):Abstract 3012. Available at: http://meeting.jco.org/cgi/content/abstract/22/14_suppl/3012.
406. Raut CP, Wang Q, Manola J, et al. Cytoreductive surgery in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib malate. *Ann Surg Oncol* 2010;17:407-415. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19898902>.

407. Fumagalli E, Coco P, Morosi C, et al. Rechallenge with Imatinib in GIST patients resistant to second or third line therapy [abstract]. Connective Tissue Oncology Society (CTOS) 15th Annual Meeting; 2009:Abstract 39404. Available at: <http://www.ctos.org/meeting/2009/program.asp>.

408. Kang YK, Ryu MH, Yoo C, et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1175-1182. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24140183>.

409. Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1107-1113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17369574>.

410. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN, et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:942-949. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20864406>.

411. Patrikidou A, Chabaud S, Ray-Coquard I, et al. Influence of imatinib interruption and rechallenge on the residual disease in patients with advanced GIST: results of the BFR14 prospective French Sarcoma Group randomised, phase III trial. *Annals of Oncology* 2013;24:1087-1093. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23175622>.

412. 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>.

413. 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>.

414. 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>.

415. 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>.

416. 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>.

417. Le Guellec S, Soubeyran I, Rochemaix 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>.

418. 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>.

419. 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>.

420. 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>.
421. 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>.
422. 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>.
423. 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>.
424. 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>.
425. 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>.
426. 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>.
427. 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>.
428. 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>.
429. 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>.
430. 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>.
431. 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>.
432. 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>.
433. 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>.
434. 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>.

435. 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>.
436. 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>.
437. 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>.
438. 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>.
439. 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>.
440. 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>.
441. 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>.
442. 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>.
443. 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>.
444. 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>.
445. 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>.
446. 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>.
447. 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>.
448. 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>.
449. 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>.

450. 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>.

451. 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>.

452. 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>.

453. 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>.

454. 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>.

455. 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>.

456. 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>.

457. 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>.

458. 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>.

459. 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>.

460. 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>.

461. 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>.

462. 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>.

463. 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>.

464. 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>.

465. 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>.

466. 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>.

467. 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>.

468. 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>.

469. 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>.

470. 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>.

471. 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>.

472. 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>.

473. 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>.

474. 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>.

475. 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>.

476. 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>.

477. 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>.

478. 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>.

479. 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>.

480. 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>.

481. 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>.

482. 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>.

483. 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>.

484. 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>.

485. 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>.

486. 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>.

487. 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>.

488. 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>.

489. 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>.

490. 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>.

491. 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>.

492. 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>.

493. 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>.

494. 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>.

495. 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>.

496. 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>.

497. 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>.

498. 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>.

499. 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>.

500. 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>.

501. 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>.

502. 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>.

503. 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>.