

NCCN 肿瘤临床实践指南（NCCN 指南）®

软组织肉瘤

版本 2.2020—2020 年 5 月 28 日

NCCN.org

继续

工作

基本信息:

- 在治疗前, 强烈建议由具有肉瘤专业知识和经验的多学科综合治疗组对所有患者进行评价和管理^a

• H&P

- 原发性肿瘤的充分成像^b 适用于以下情况的所有病变合理的恶性几率

- 仔细计划的针芯 [首选] 或切除活检后充分成像 (参见 [SARC-D](#))^c

- ▶ 将活检标本沿未来的切除轴放置, 分离最小, 小心止血

- ▶ 活检应确定分级和组织学亚型^d

- ▶ 适当时, 使用辅助诊断方法^e

- 胸部影像^b

在特定情况下使用: ^f

- 根据指征进行额外成像; 见 [成像原理 \(SARC-A\)](#)

- 下列疾病与肉瘤和其他癌症的发生率增加相关:

- ▶ 个人/家族史提示

Li-Fraumeni 综合征应考虑做进一步的遗传学评估。见 [NCCN 遗传/家族性高风险指南 评估: 乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#)

- ▶ 应考虑对遗传性非息肉病性结直肠癌 (HNPCC 或 Lynch 综合征) 患者进行进一步评估 [参见 NCCN 遗传/家族高风险评估指南:](#)

结直肠

- ▶ 神经纤维瘤病患者^g

1 型糖尿病的风险增加

同时发生恶性外周神经鞘膜瘤 (MPNSTs) 和胃肠道间质瘤 (GIST)。

特殊考虑

仅适用于

组织学

h

胃肠道间质瘤 (GIST)

参见 [\(GIST-1\)](#)

硬纤维瘤 (侵袭性纤维瘤病)

见 [DESM-1](#)

尤文肉瘤

参见 [NCCN 指南 骨癌](#)

横纹肌肉瘤 (RMS)

参见 [RMS-1](#)

四肢/体壁、头部/颈部其他软组织肉瘤ⁱ

I 期

参见主要部分 [\(EXTSARC-2\)](#)

可切除的 II、III 期

参见主要部分 [\(EXTSARC-3\)](#)

功能结局可接受的疾病

II、III 期可切除疾病有不良功能结局或不可切除的原发疾病

参见主要部分 [\(EXTSARC-4\)](#)

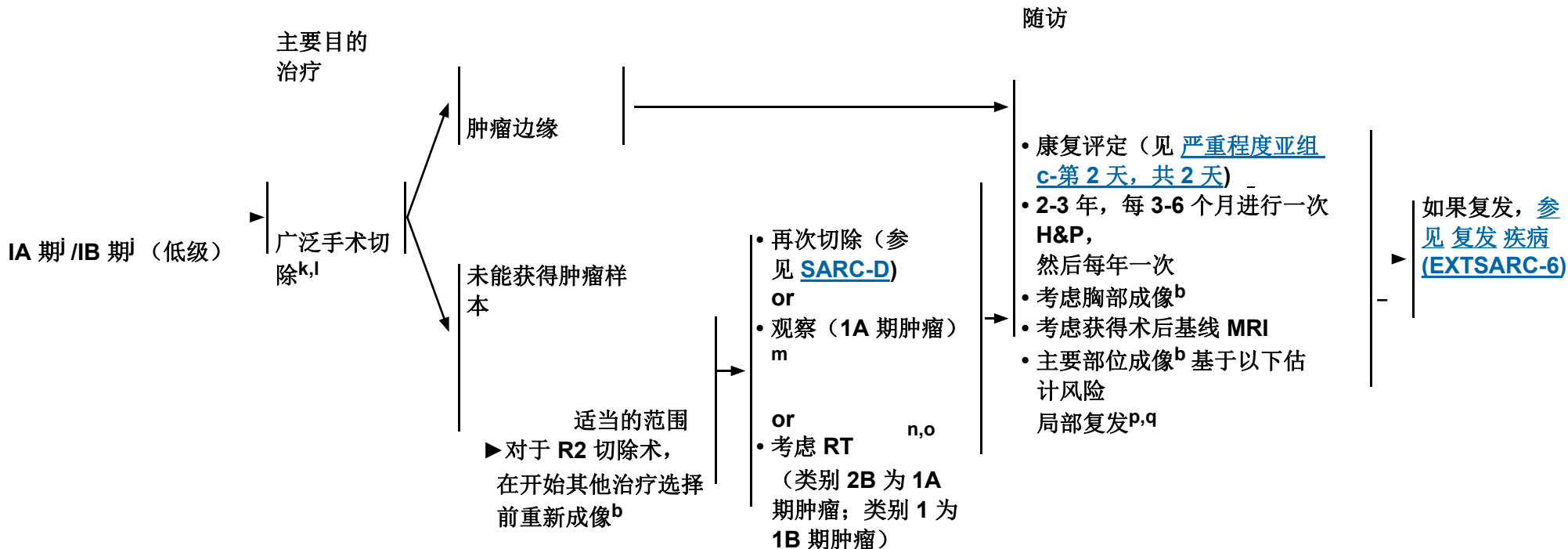
IV 期

参见主要部分 [\(EXTSARC-5\)](#)

同步疾病

复发性疾病

参见主要部分 [\(EXTSARC-6\)](#)



^b见成像原理 ([SARC-A](#)).

^l见美国癌症联合委员会 (AJCC) 分期, 第 8 版 ([ST-2](#) 和 [ST-3](#)).

^k见手术原理 ([SARC-D](#)).

^l对于非典型脂肪瘤肿瘤/高分化脂肪肉瘤 (ALT/WDLs) 患者, 应量身定制切除手术, 以尽量减少手术发病率。切缘阴性的整块切除通常足以获得长期局部控制。

^m应在经验丰富的多学科肉瘤肿瘤委员会介绍治疗方案, 包括翻修手术与观察, 以确定决策的优点和缺点。

ⁿ随机化临床试验数据支持在适当选择的基于无病生存改善的患者中使用放疗作为手术的辅助治疗

生存期 (虽然不是总生存期)。(Yang J, et al. 临床肿瘤学杂志 1998; 16:197-203)。见放射治疗原则 ([SARC-E](#)).

^o对于 ALT/WDLS 患者，如果再次切除，在复发的情况下不会过度病态，建议观察局部阳性边缘。RT 为根据肿瘤的位置和患者的年龄，预留给特定的有局部复发风险的复发或深浸润原发病灶患者。

^p如果随后进行体格检查时该部位很容易，可能不需要影像学检查。

^q10 年后，复发的可能性较小，应进行个体化随访。

主要治疗（多模态治疗很关键）

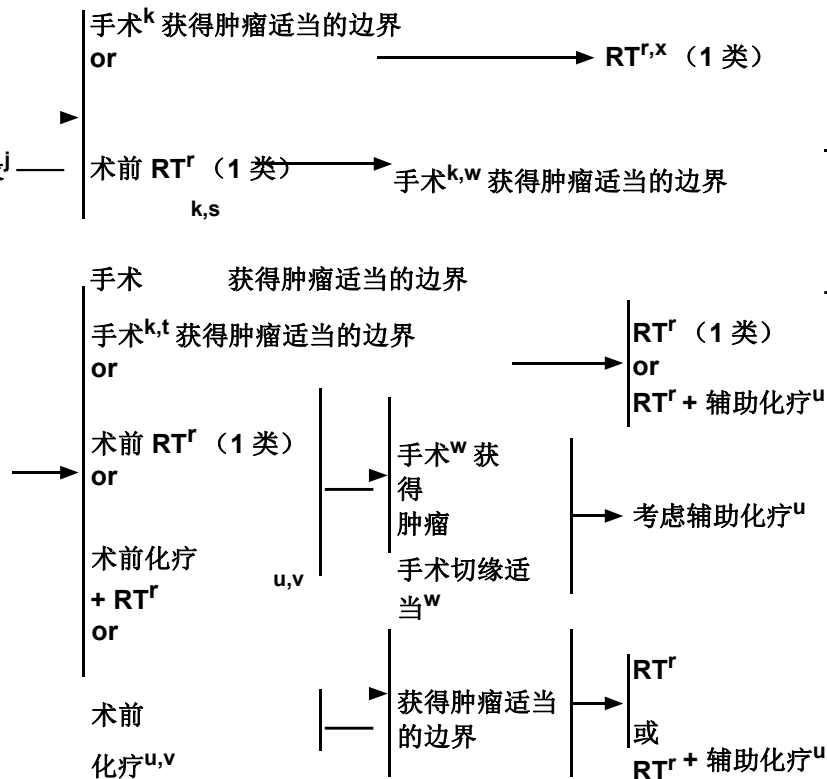
随访

II、III 期

可切除
可接受的功
能结局

第二阶段^j

III 期



- 康复评定（见 [SARC-D 第 2/2 页](#)）
- 2-3 年，每 3-6 个月进行一次 H&P，之后每 6 个月一次 2 年，然后每年一次
- 胸部影像^b
- 获取术后基线值并定期主要部位成像^b 基于估计的局部复发风险^{p,q}

如果复发，
参见 [复发疾病](#)

[\(EXTSARC-6\)](#)

^b见 [成像原理 \(SARC-A\)](#).

^j见美国癌症联合委员会 (AJCC) 分期，第 8 版 ([ST-2](#) 和 [ST-3](#)).

^k见 [手术原理 \(SARC-D\)](#).

^p在体格检查后该部位容易出现变化的情况下，可能无法进行影像学检查要求。

^q10 年后，复发的可能性较小，应进行随访个体化。

^r一项随机研究的结果显示，与术后放疗相比，术前放疗的晚期毒性（纤维化、水肿和关节僵硬）有减少的非显著性趋势，这些毒性和增加的治疗区域大小之间有显著相关性。由于术后

放射野通常大于术前放射野，专家组表达了对术前放疗的普遍偏好，尤其是当治疗体积较大时。[Davis AM, et al. *Radiother Oncol* 2005; 75 (1):48-53 和 Nielsen OS, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21 (6):1595-1599.] [参见原理 放射治疗 \(SARC-E\)](#).

^s—一项前瞻性研究表明，在谨慎选择的小于 5 cm 的高级别肿瘤患者中，单独手术的局部复发率较低 (Pisters PW,Ann Surg 2007; 246 (4) :675-81)。对于切除的 < 5 cm 且边缘较宽的肿瘤，考虑不进行 RT；如果复发，重复切除是可行的，发病率较低。

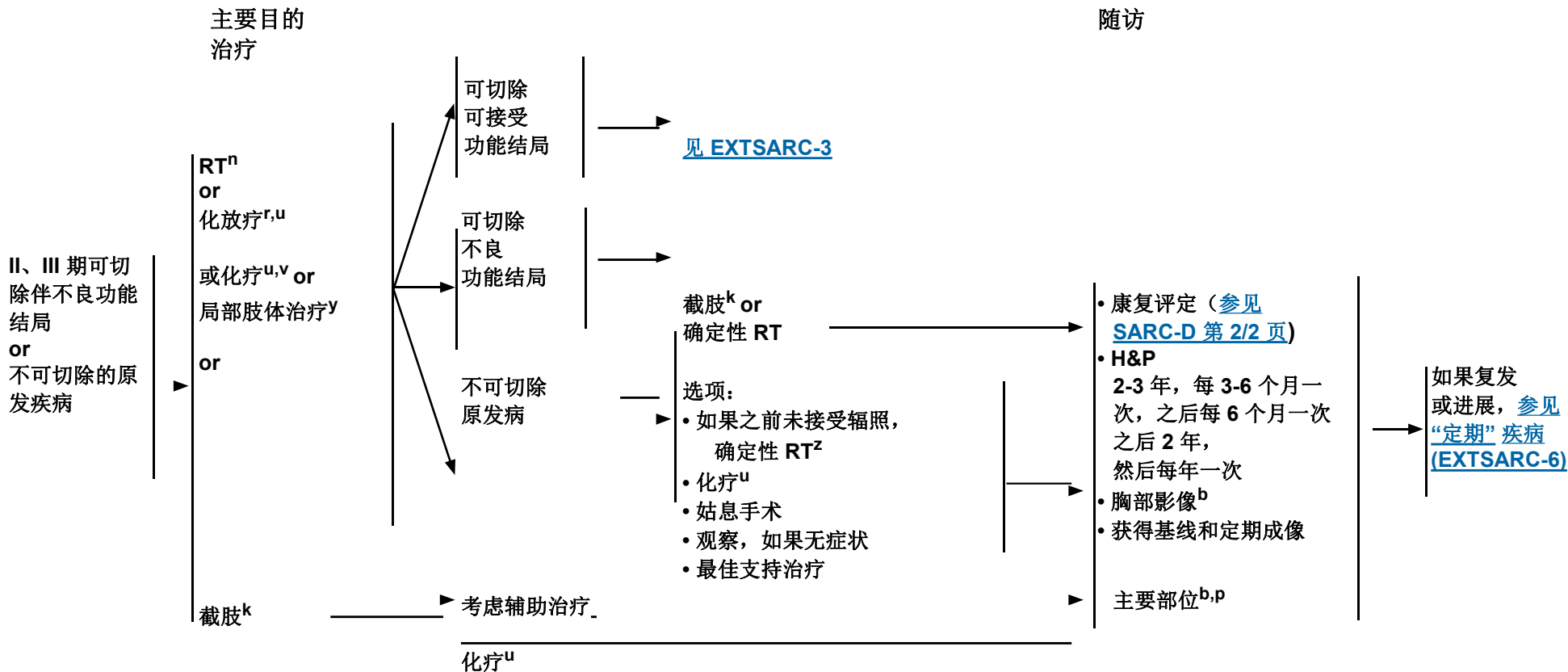
^t在边缘状态不确定的选定病例中，应咨询放射肿瘤学家推荐。如果可行，可能需要再次切除，以使边缘 > 1.0 cm。

^u见[对软组织肉瘤有活性的全身治疗药物和治疗方案 \(SARC-F\)](#)。

^vPET/CT 可用于确定化疗反应 (Schuetze SM,et al. Cancer 2005;103:339-348)。

^w使用有和无造影剂的 MRI (首选肢体成像) 或有造影剂的 CT 再次成像，以评估原发性肿瘤并排除转移性疾病。见[成像原理 \(SARC-A\)](#)。

^xRT 可用于特定情况，如重新-切除不可行或出于功能考虑。



^b见成像原理 (SARC-A).

^k见手术原理 (SARC-D).

^p如果随后进行体格检查时该部位很容易, 可能不需要影像学检查。

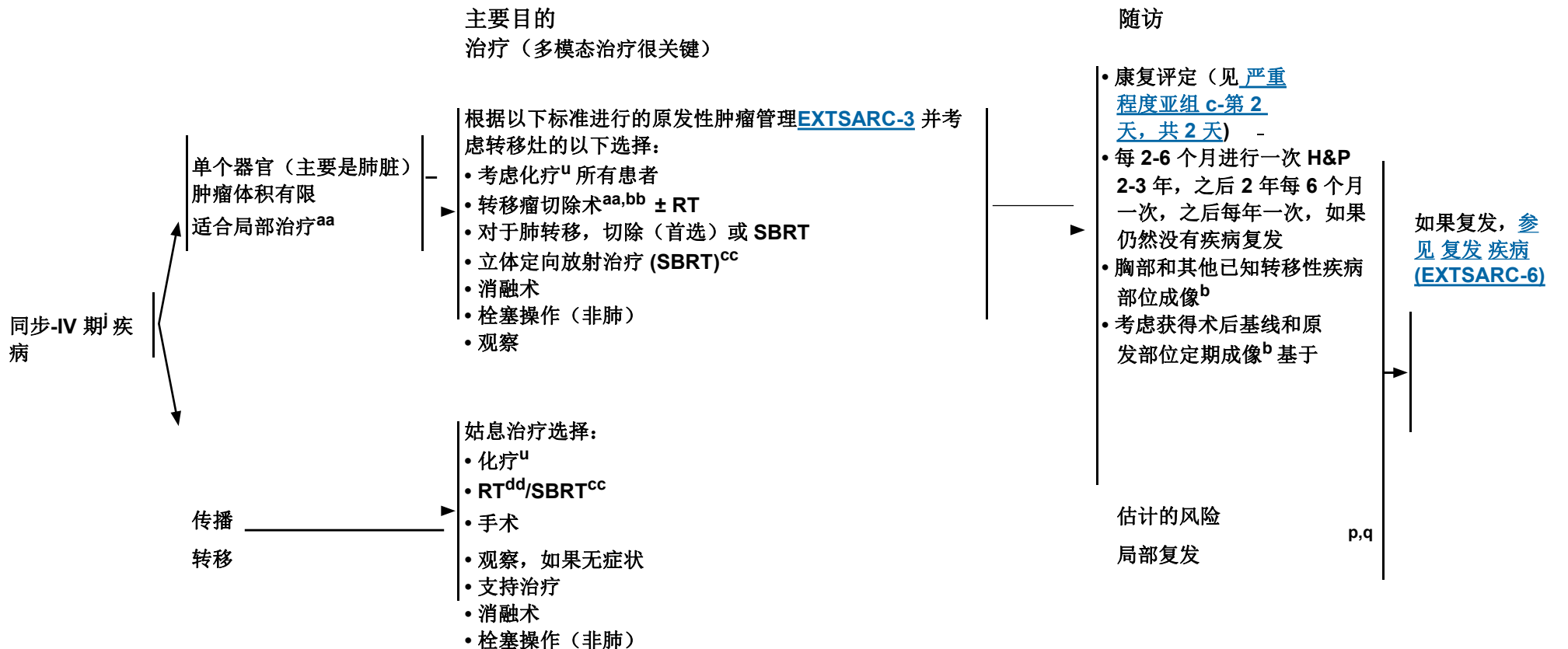
^r一项随机研究的结果显示, 与术后放疗相比, 术前放疗的晚期毒性(纤维化、水肿和关节僵硬)有减少的非显著性趋势, 这些毒性和增加的治疗区域大小之间有显著相关性。由于术后放射野通常大于术前放射野, 专家组表达了对术前放疗的普遍偏好, 尤其是当治疗体积较大时。[Davis AM, et al. Radiother Oncol 2005; 75 (1) :48-53 和 Nielsen OS, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21 (6) :1595-1599.]见放射治疗原则 (SARC-E).

^u参见在软组织肉瘤 (SARC-F) 中有活性的全身治疗药物和治疗方案。

^vPET/CT 可用于确定化疗反应。(Schuetze SM, et al. Cancer 2005; 103:339-348)。

γ应仅在具有局部肢体治疗经验的机构进行。

z明确的 RT 需要提供与已知正常组织耐受性相容的最大局部剂量，通常在 70-80 Gy 的范围内，在这种情况下有必要采用复杂的治疗计划技术。进行早期评估，确定疾病是否可以切除。



^b见[成像原理 \(SARC-A\)](#)。

ⁱ见美国癌症联合委员会 (AJCC) 分期，第 8 版 ([ST-2](#) 和 [ST-3](#))。

^p如果随后进行体格检查时该部位很容易，可能不需要影像学检查。^q10 年后，复发的可能性较小，应进行个体化随访。^u参见[在软组织肉瘤 \(SARC-F\) 中有活性的全身治疗药物和治疗方案](#)。

^{aa}累及淋巴结的患者（包括孤立的局部淋巴结转移性病变）应接受局部淋巴结清扫术±RT。

^{bb}转移瘤切除术是寡转移性疾病（主要是肺）患者的历史标准，如果可行，应优先选择；局部控制方法的选择可能取决于多种因素，例如体能状态、患者偏好、病变位置/可及性、保留正常组织功能的能力和治疗方法预期发病率。

^{cc}在回顾性研究中，已报告各种 SBRT 剂量方案可有效治疗肉瘤转移。剂量和分割应由有经验的放射肿瘤学家根据正常组织限制确定。[Dhokal S 等人。《国际放射学肿瘤学与生物学杂志》2012；82 (2) :940-945 和 Navarria P, et al. Eur J Cancer 2015;51 (5) :668-674] .

dd 姑息性 RT 需要权衡足够剂量的权衡治疗，预期可阻止肿瘤生长或导致肿瘤消退。必须考虑快速生长、全身性疾病状态和化疗使用方面的许多临床问题。仅推荐用于伴播散性转移的同步 IV 期或复发性疾病患者的姑息治疗。

复发性疾病

治疗

当地

复发

单个器官和
有限肿瘤块
适合
局部治疗^{aa}

随访检查，然后进行适当的初级治疗^{ee} 通路 ([EXTSARC-2](#), [EXTSARC-3](#), [EXTSARC-4](#))

选项:

- 转移瘤切除术^{aa,bb} ±术前或术后化疗^u ± RT
- **SBRT** 治疗^{cc} ±化疗^u
- 消融术
- 栓塞操作
- 观察

转移性疾病

传播
转移

姑息治疗选择:

- 化疗^u
- **RT^{dd}/SBRT**
- 手术
- 观察, 如果无症状
- 支持治疗
- 消融术
- 栓塞操作

孤立的区域性
疾病或淋巴结

选项:

- 淋巴结累及区域淋巴结清扫术±RT±化疗^u
- 转移瘤切除术^{aa,bb} ±术前或术后化疗^u ± RT
- **SBRT** 治疗
- 隔离肢体灌注/输注^{ff} ±手术

脚注

^u[参见在软组织肉瘤 \(SARC-F\) 中有活性的全身治疗药物和治疗方案.](#)

^{aa}累及淋巴结的患者（包括孤立的局部淋巴结转移性病变）应接受局部淋巴结清扫术±RT.

^{bb}转移瘤切除术是寡转移性疾病（主要是肺）患者的历史标准，如果可行，应优先选择；局部控制方法的选择可能取决于多种因素，例如体能状态、患者偏好、病变位置/可及性、保留正常组织功能的能力和治疗方法预期发病率。

^{cc}在回顾性研究中，已报告各种 SBRT 剂量方案可有效治疗肉瘤转移。剂量和分割应由有经验的放射肿瘤学家根据正常组织限制确定。[Dhakar S 等人。《国际放射学肿瘤学与生物学杂志》2012； 82 (2) :940-945 和 Navarria P,et al.Eur J Cancer 2015;51 (5) :668-674] .

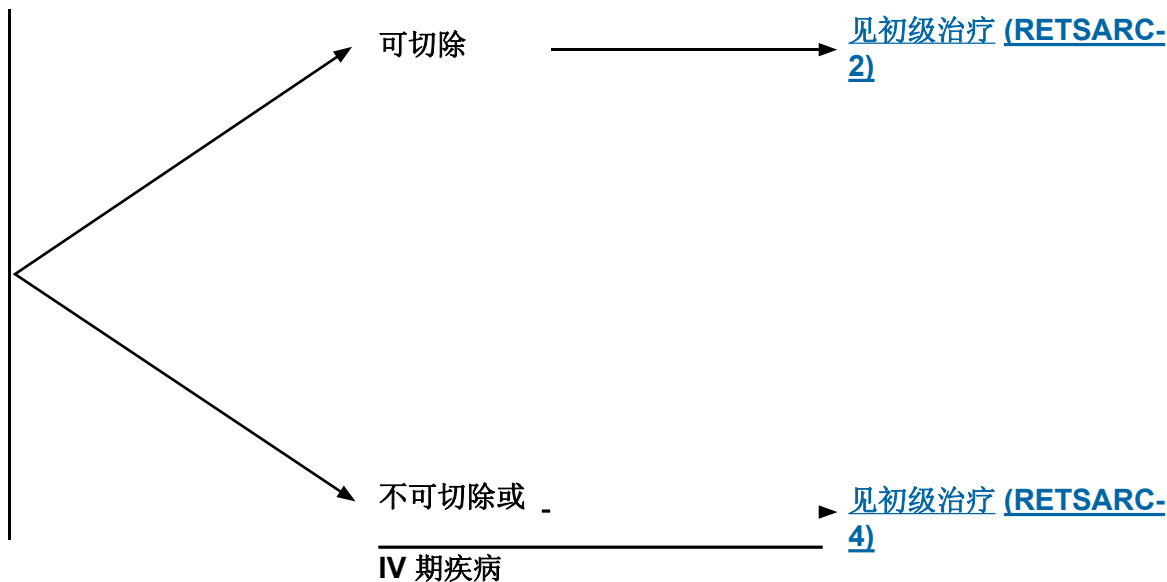
^{dd}姑息性 RT 需要权衡足够剂量的权衡治疗，预期可阻止肿瘤生长或导致肿瘤消退。必须考虑快速生长、全身性疾病状态和化疗使用方面的许多临床问题。仅推荐用于伴播散性转移的同步 IV 期或复发性疾病患者的姑息治疗。

^{ee}如果可以切除局部复发，需要根据具体情况决定是否可以再次放疗。一些病例系列表明再照射有益（Catton C,et al.Radiother Oncol 1996； 41:209-214），而其他研究则没有（Torres MA,et al.既往手术和放疗后局部复发性软组织肉瘤的管理。国际放射肿瘤学生物物理杂志 67:1124， 2007），可能反映了手术和放疗或单独手术治疗患者选择的差异。传统上，再放疗是通过术后辅助近距离放疗完成的，但现在可以通过近距离放疗和调强放疗的联合完成，以降低再放疗的发病风险。

^{ff}应仅在具有局部肢体治疗经验的机构进行。

工作

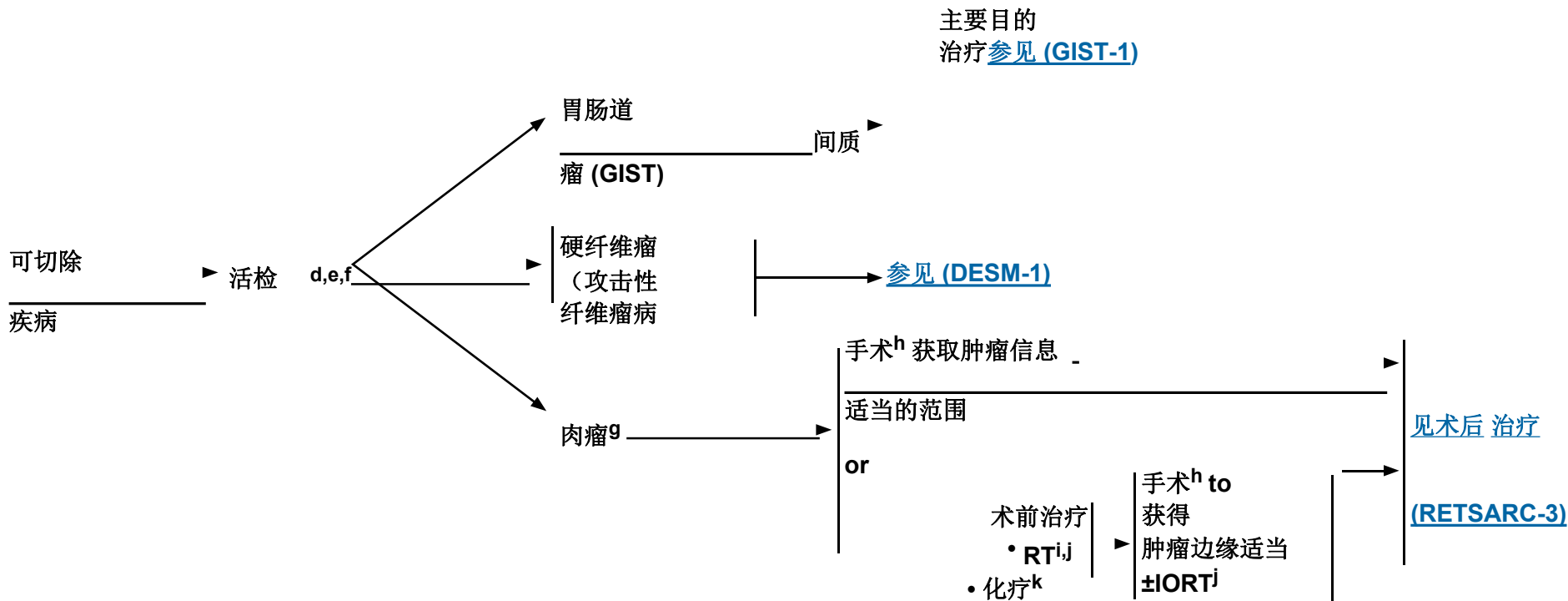
- 在开始治疗前，所有患者均应由具有肉瘤专业知识和经验的多学科综合治疗组进行评价和管理。
- **H&P**
- 影像学^a
- 图像引导针芯活检^b 如果正在进行术前治疗或疑似除肉瘤以外的恶性肿瘤，则应进行。
- 健康不一定需要切除前活检
分化型脂肪肉瘤。
- 有个人/家族史提示 **Li-Fraumeni** 综合征的患者应考虑进一步进行遗传学评估。 [见 NCCN 指南遗传/家族高风险评估：
乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#)
- 对于神经纤维瘤病患者，^c [见 NCCN 中枢神经系统癌症指南 \(PSCT-3\)](#)



^a见[成像原理 \(SARC-A\)](#).

^b腹膜后/腹腔内肉瘤的活检应尽量避免腹腔内游离空间。 [见手术原理 \(SARC-D\)](#).

^c神经纤维瘤病患者有发生不同部位多发性肉瘤的风险，其评估和随访应有所不同。



^d见[肉瘤标本病理学评估原则 \(SARC-B\)](#).

^e如果考虑术前治疗，需要进行活检，包括内镜检查疑似 GIST 病灶的超声引导活检。

^f如果诊断性成像与 WD-LPS 一致，可能不需要活检。

^g对于其他软组织肉瘤，如尤文肉瘤，见[NCCN 指南治疗骨癌](#)；对于 RMS，见[RMS-1](#)。

^h见[手术原理 \(SARC-D\)](#)。

ⁱ如果预期进行术前 RT，将首选调强放射治疗 (IMRT) 以优化邻近关键结构的保留。

^j见[放射治疗原则 \(SARC-E\)](#)。

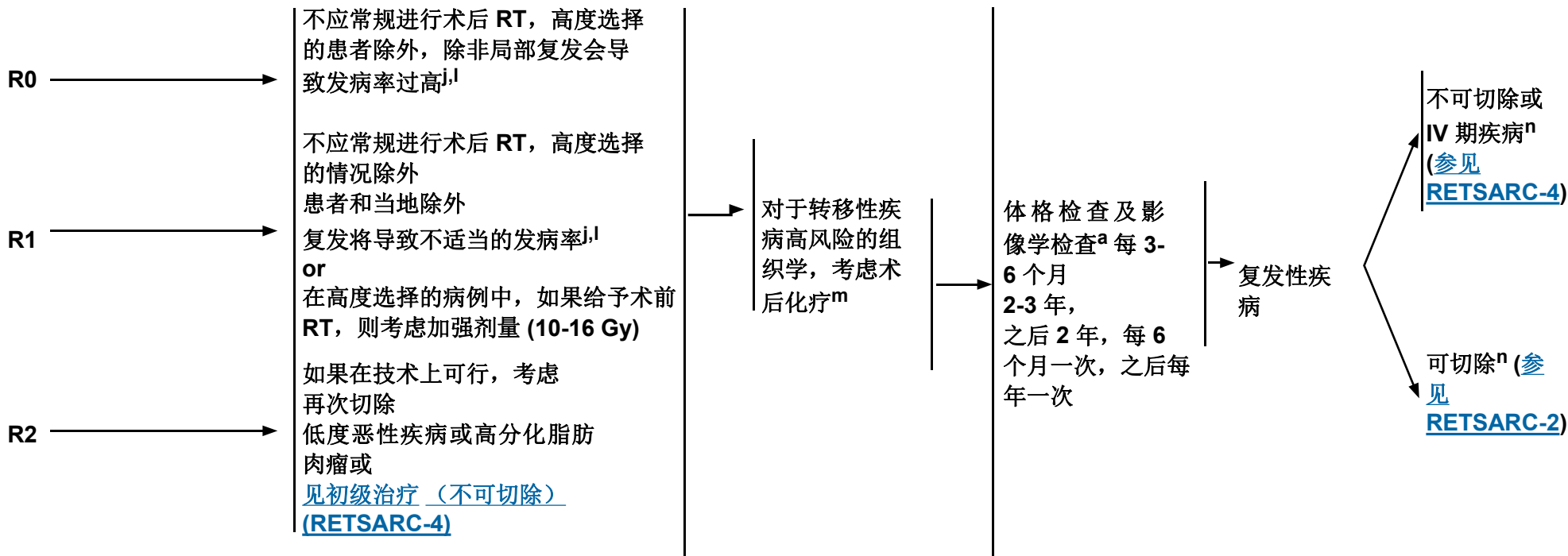
^k见[对软组织肉瘤有活性的全身治疗药物和治疗方案 \(SARC-F\)](#)。

手术
结局/临床病理学
结果^h

术后治疗

随访

治疗
复发性疾病



^a见成像原理 (SARC-A).

^h见手术原理 (SARC-D).

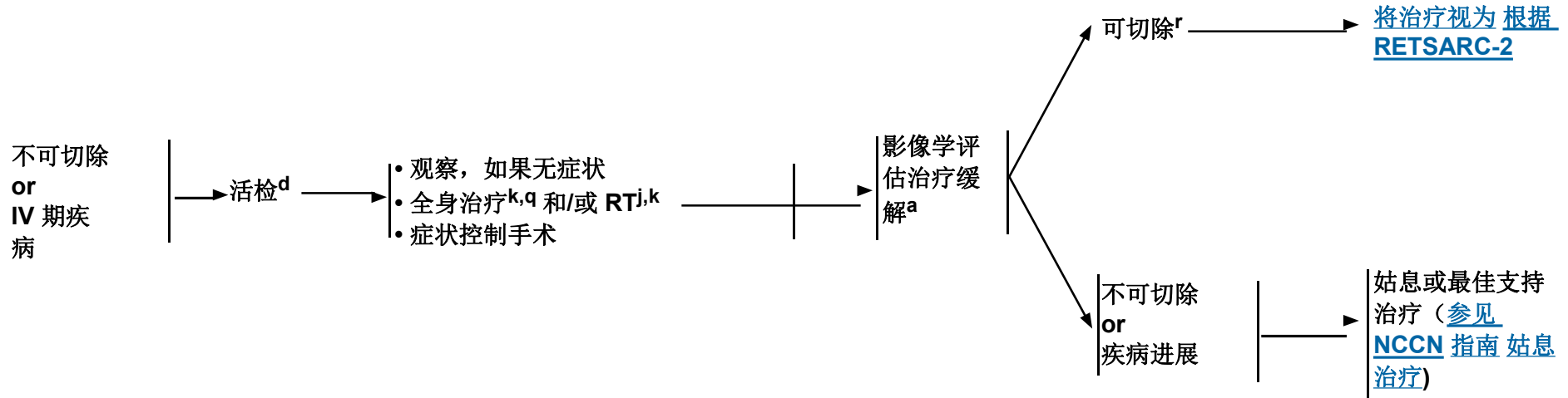
^j见放射治疗原则 (SARC-E).

^l例如，复发可能导致发病的关键解剖表面。

^m低分级肿瘤不推荐化疗。

ⁿ如果之前未给药，考虑术前 RT 和/或化疗。

主要治疗



^a见成像原理 (SARC-A).

^d见肉瘤标本病理学评估原则 (SARC-B).

^j见放射治疗原则 (SARC-E).

^k参见在软组织肉瘤 (SARC-F) 中有活性的全身治疗药物和治疗方案.

^o平衡治疗风险、使患者具有可切除性的可能性和具有潜在临床获益的患者体力状态。所列选项可以单独、序贯或联合使用。

^p姑息性 RT 需要权衡足够剂量的权衡治疗，预期可阻止肿瘤生长或导致肿瘤消退。必须考虑快速生长、全身性疾病状态和化疗使用方面的许多临床问题。仅推荐用于不可切除或疾病进展的患者。

^q在缓解率方面，在未选择的患者人群中最有效的化疗方案是 AIM（多柔比星/异环磷酰胺/美司钠）。Judson I 等人采血笔肿瘤学 2014； 15 (4) :415-23。

^r如果原发肿瘤可以控制，应始终考虑可切除的转移性疾病切除。

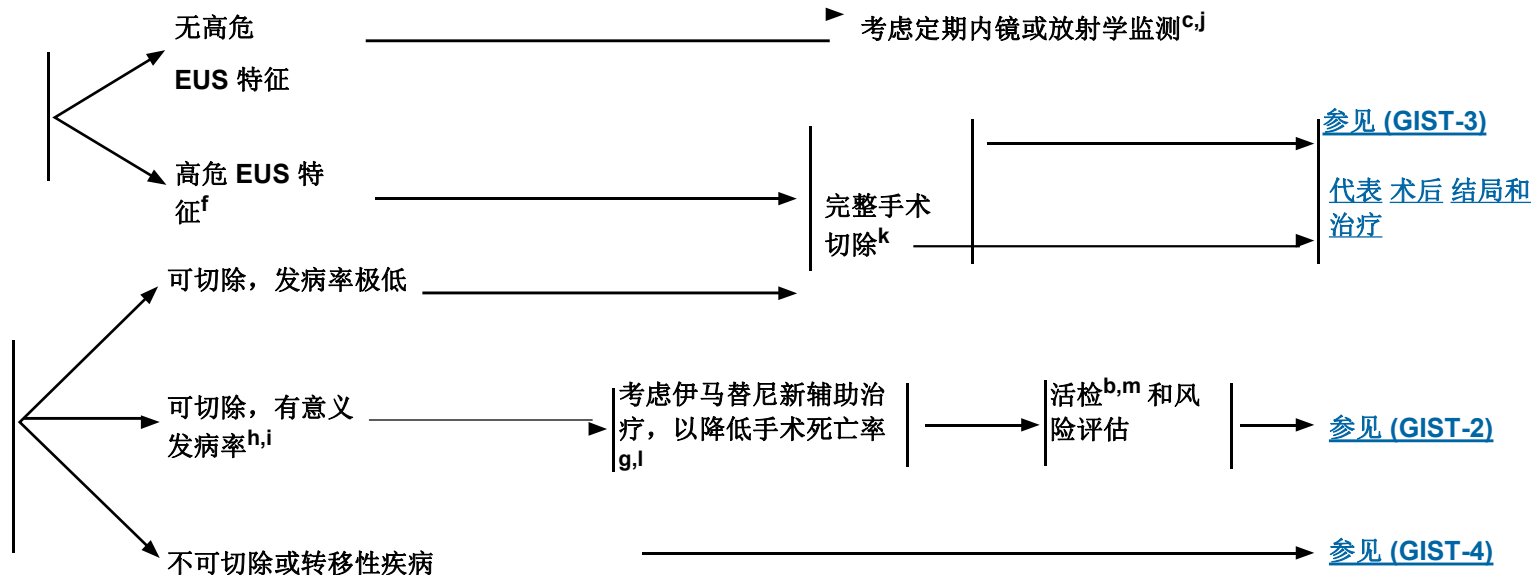
主要演示文稿中的工作

- 所有患者均应由多学科专家进行评估和管理
具有专业知识和经验的团队
GIST/肉瘤

- 对于 < 2 cm 的极小胃 GIST^a
 - ▶ 超声内镜引导
细针抽吸活检
(EUS-FNAB)^b
 - ▶ 影像学^c

- 已知或临床上存在肿块
疑似 GIST^d
 - ▶ 影像学^c
 - ▶ 考虑胸部成像^c
 - ▶ 考虑药物治疗时，应进行基因分型^e

基于初始诊断评估结果的管理



(即，全胃切除术，以降低胃复发风险)。

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

^b病理学报告应包括解剖部位、大小和以下方面的准确评估
在肿瘤最增生区域测量的有丝分裂率 (见 GIST-A).

^c见成像原理 (SARC-A).

^d见美国癌症联合委员会 (AJCC) 分期，第 8 版 (ST-5/GIST).

^e突变分析可能预测酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 的治疗反应 (见 GIST-B).

^f可能的高危 EUS 特征包括边界不规则、囊性空腔、溃疡、
回声灶，异质性。

^g一些患者可能迅速无法切除；密切监测至关重要。

^h对于伴有多灶性疾病的 SDH 缺陷型 GIST，通常不建议进行与显著发病率相关的广泛手术

ⁱ对于某些解剖位置（例如直肠、食管和食管胃连接部以及十二指肠）的局部晚期 GIST，或者如果需要多脏器切除术才能切除所有肉眼可见的肿瘤，则应考虑新辅助治疗。

^j只有在彻底治疗后才考虑进行超声内镜监测

与患者讨论风险和获益。Evans J 等人胃肠道检查内窥镜 2015; 82 (1) :1-8。

^k见 [GIST 手术原则 \(GIST-C\)](#)。

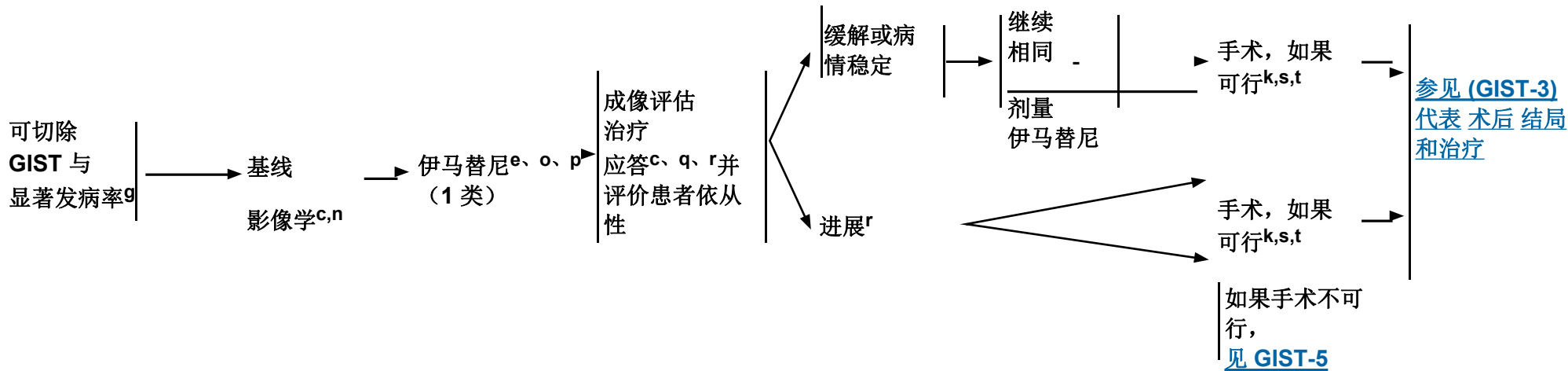
^l伊马替尼新辅助治疗可能无法准确评估切除术后的复发风险。仅当手术死亡率可能降低时，才考虑伊马替尼新辅助治疗 术前缩小肿瘤体积。最大缓解可能需要治疗 6 次达到数月或更长时间。建议在开始术前伊马替尼治疗前检查肿瘤的突变情况，以确保肿瘤的基因型可能对治疗有应答。

^m参见 [RETSARC-1](#) 如果病理学结果表明胃肠道肉瘤而不是 GIST。

PRIMARY PRESENTATION

PRIMARY TREATMENT

FOLLOW-UP THERAPY



^c见成像原理 (SARC-A).

^e突变分析可能预测 TKI 治疗的反应 (见 GIST-B). ^g一些患者可能迅速无法切除; 密切监测至关重要。 ^k见 GIST 手术原则 (GIST-C).

ⁿ如果在随访期间使用 PET/CT, 则考虑基线 PET/CT。PET/CT 不能替代 CT。

^o如果使用伊马替尼时出现危及生命的副作用, 而未采取最大支持治疗, 则考虑使用舒尼替尼。

^p药物治疗是通常的疗程。但是, 如果出血或有症状的肿瘤或治疗耐受性差, 患者可进行手术。

^q治疗 2-4 周后, 如果需要快速读出活性, PET/CT 可显示伊马替尼的疗效。每 8-12 周进行一次诊断性腹部/盆腔 CT 或增强 MRI; 很少需要常规长期 PET/CT 随访。如果患者治疗有效, 则缓解评估成像的频率可能会降低。

^r与临床解读相比, 可通过腹部/盆腔 CT 或 MRI 确定进展; 在肿瘤密度降低的情况下肿瘤大小增加与药物疗效或获益一致。PET/CT 扫描可用于澄清 CT 或 MRI 是否模棱两可。

^s肿瘤内科医生和外科医生的合作是确定主要缓解或持续手术的适当性和手术时间的必要条件。疾病稳定。达到最大缓解可能需要治疗 6 个月或以上。

^t可在术前立即停用伊马替尼, 并在患者能够耐受口服药物后尽快重新开始给药。如果正在使用舒尼替尼, 应在手术前至少一周停止治疗, 并可根据手术恢复的临床判断重新开始治疗。

POSTOPERATIVE OUTCOMES

ADJUVANT TREATMENT

FOLLOW-UP

完全切除
(术前未服用伊马替尼)

术前伊马替尼治疗后
完全切除

显微镜下持续残留
疾病 (R1 切除) 或严重
残留病灶 (R2 切除术)

观察 (低危疾病)
or
伊马替尼辅助治疗以下患者
显著复发风险 (中等
或高风险) (1 类)^{o,u} ([见 GIST-A](#))^e

考虑继续辅助治疗
伊马替尼 (如果在切除前服用)^u

• 每 3 个月进行一次 H&P
对于高风险, 每
3-6 个月, 5 年
(每 3 个月

如为高风险), 则每年一次^v
• 影像学^c

如果复发, [参见 \(GIST-4\)](#)

[参见 \(GIST-4\)](#)

^c见成像原理 ([SARC-A](#))。

^e突变分析可能预测 TKI 治疗的反应 ([见 GIST-B](#))。

^o如果使用伊马替尼时出现危及生命的副作用, 而未采取最大支持治疗, 则考虑使用舒尼替尼。

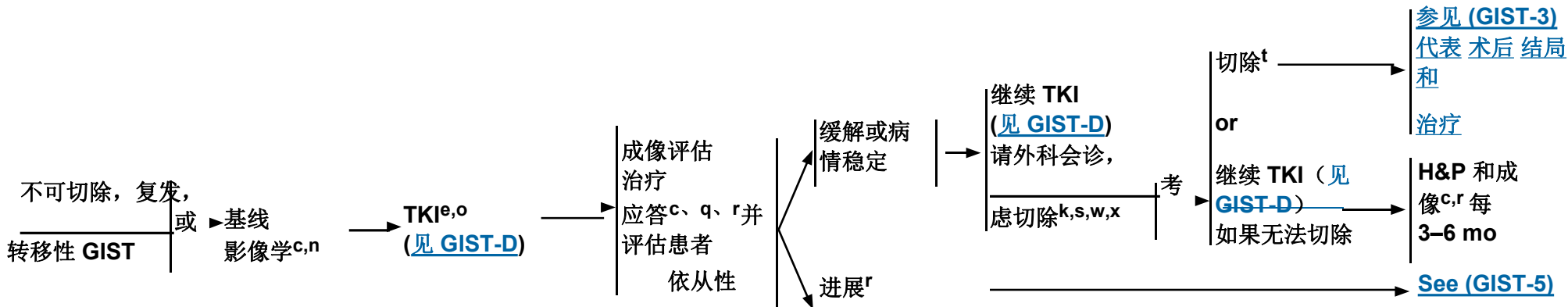
^uPERSIST 研究表明伊马替尼辅助治疗伊马替尼敏感 GIST 患者 5 年的可行性, 且无复发证据 [Raut CP, et al. JAMA Oncol 2018;4 (12) :e184060] .

^v对于非常小的肿瘤 (< 2 cm), 可接受不频繁的监测, 除非它们伴有高有丝分裂率。

主要目的 介绍

主要治疗

随访治疗



^c见成像原理 (SARC-A).

^e突变分析可能预测 TKI 治疗的反应 (见 GIST-B).

^k见 GIST 手术原则 (GIST-C).

ⁿ如果在随访期间使用 PET/CT, 则考虑基线 PET/CT。PET/CT 不是替代 CT。

^o如果使用伊马替尼时出现危及生命的副作用, 而未采取最大支持治疗, 则考虑使用舒尼替尼。

^q治疗 2-4 周后, 如果需要快速读出活性, PET/CT 可显示伊马替尼的疗效。每 8-12 周进行一次诊断性腹部/盆腔 CT 或增强 MRI; 很少需要常规长期 PET/CT 随访。如果患者治疗有效, 则缓解评估成像的频率可能会降低。

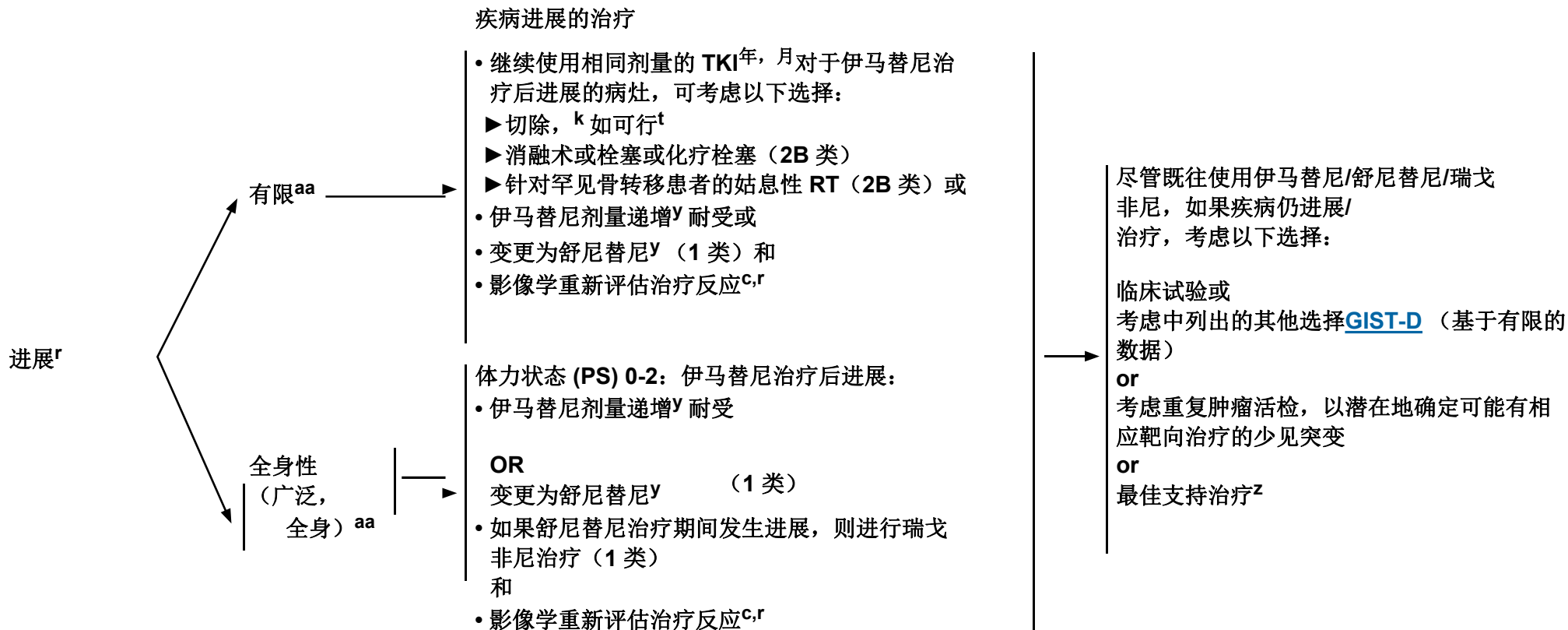
^r与临床解读相比, 可通过腹部/盆腔 CT 或 MRI 确定进展; 在肿瘤密度降低的情况下肿瘤大小增加与药物疗效或获益一致。PET/CT 扫描可用于澄清 CT 或 MRI 是否模棱两可。

^s肿瘤内科医生和外科医生的合作是确定主要缓解或持续病情稳定后手术的适当性和时间的必要条件。达到最大缓解可能需要治疗 6 个月或以上。

^t可在术前立即停用伊马替尼, 并在患者能够耐受口服药物后尽快重新开始给药。如果正在使用其他 TKI, 如舒尼替尼或阿伐替尼, 应在手术前至少一周停止治疗, 并可根据临床判断或手术恢复情况重新开始治疗。

^w对于肝转移疾病, 考虑切除或消融/肝靶向治疗。

^x对于接受伊马替尼或舒尼替尼治疗且有影像学缓解证据或疾病进展有限的患者, 转移性疾病切除, 尤其是能够完全切除的患者, 结局改善。



^c见成像原理 (SARC-A).

^k见 GIST 手术原则 (GIST-C).

^r与临床解读相比, 可通过腹部/盆腔 CT 或 MRI 确定进展; 在肿瘤密度降低的情况下肿瘤大小增加与药物疗效或获益一致。PET/CT 扫描可用于澄清 CT 或 MRI 是否模棱两可。

^t可在术前立即停用伊马替尼, 并在患者能够耐受口服药物后尽快重新开始给药。如果正在使用其他 TKI, 例如舒尼替尼或 avapritinib, 应在手术前至少一周停止治疗, 并可根据临床判断或手术恢复情况重新开始治疗。

^y临床经验表明, 即使在疾病进展的情况下, 停止 TKI 治疗也可能加快疾病进展的速度, 并使症状恶化。

^z可以考虑重新使用既往耐受和有效的 TKI 缓解症状。考虑继续终生 TKI 治疗以缓解症状, 作为最佳支持治疗的一部分。

^{aa}对于有限的进展, 可继续进行 avapritinib 治疗。对于 avapritinib 治疗进展的 GIST, 没有其他合适的治疗选择。建议进行临床试验。

活检原则和 GIST 风险分层

- 如果肿瘤导致腹膜种植的风险较低，内镜透壁活检优于经皮腹膜活检。然而，经皮影像引导活检可能适合证实局部晚期或转移性疾病。应根据疑似肿瘤类型和疾病程度考虑活检。在开始术前治疗之前，必须进行活检以确诊原发性 GIST。
- 基于组织切片镜检的形态学诊断是 GIST 诊断的标准。推荐几种辅助技术支持 GIST 诊断，包括 CD117、DOG1 和 CD34 的免疫组织化学 (IHC) 和分子遗传学检测 试剂盒和 PDGFRA 突变。
- 诊断基于病理学评估原则（[参见 SARC-B](#)）；对于具有复杂或异常组织病理学特征的病例，建议转诊至具有 GIST/肉瘤诊断和管理经验的中心。
- 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，但众所周知，仅根据病理学特征难以预测 GIST 的生物学行为；因此，制定了按肿瘤部位进行风险分层的指南。
 - ▶ 大多数胃 GIST 表现为惰性，尤其是小于 2 cm 时。见表 1：胃 GIST：评估恶性肿瘤潜能的拟定指南（[GIST-A 2/3](#)）。
 - ▶ 小肠 GIST 的侵袭性往往高于其胃对应结构。见表 2：非胃 GIST：评估恶性肿瘤潜能的拟定指南（[GIST-A 3/3](#)）。
 - ▶ 结肠 GIST 最常见于直肠；结直肠 GIST 倾向于具有侵袭性生物学行为，肿瘤与尽管尺寸较小 (< 2 cm)，但有丝分裂活性可能复发和转移。

PREDICTORS OF GIST BIOLOGIC BEHAVIOR

表 1: 胃 GIST: 评估恶性肿瘤潜能的拟定指南¹

肿瘤大小	有丝分裂率 ²	预测的生物学行为
≤2 cm	≤5 有丝分裂/50 HPF	转移率: 0%
	> 5 次有丝分裂/50 份 HPF	转移率: 0%*
> 2 cm 至≤5 cm	≤5 有丝分裂/50 HPF	转移率: 1.9%
	> 5 次有丝分裂/50 份 HPF	转移率: 16%
> 5 cm 至≤10 cm	≤5 有丝分裂/50 HPF	转移率: 3.6%
	> 5 次有丝分裂/50 份 HPF	转移率: 55%
>10 cm	≤5 有丝分裂/50 HPF	转移率: 12%
	> 5 次有丝分裂/50 份 HPF	转移率: 86%

GIST: 胃肠道间质瘤; **HPF:** 高倍视野; * 基于数量极少的肿瘤类别的预测比率

¹来自 Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors 的数据: 不同部位的病理学和预后. Sem Diag Path 2006;23:70-83.

²有丝分裂率应在肿瘤最增生的区域测量, 报告为每 50 HPF 组织的有丝分裂数·每 50 HPF 总计

5mm²。对于大多数现代显微镜, 20 至 25 HPF 40 x 透镜/视野包括 5 mm²。Laurini JA, Blanke CD, Cooper K, et al. 胃肠道间质瘤 (GIST) 患者标本检查方案。版本 4.0.1.0, 2017 年 6 月。

可访问: <https://cap.objects.frb.io/protocols/cp-gisoftissue-gist-17protocol-4010.pdf>.

PREDICTORS OF GIST BIOLOGIC BEHAVIOR

表 2: 非胃 GIST: 评估恶性肿瘤潜能的拟定指南¹

肿瘤大小	有丝分裂率 ²	预测的生物学行为
≤2 cm	≤5 有丝分裂/50 HPF	转移率: 0%
	> 5 次有丝分裂/50 份 HPF	转移率: 50%–54%
> 2 cm 至≤5 cm	≤5 有丝分裂/50 HPF	转移率: 1.9%–8.5%
	> 5 次有丝分裂/50 份 HPF	转移率: 50%–73%
> 5 cm 至≤10 cm	≤5 有丝分裂/50 HPF	转移率: 24%
	> 5 次有丝分裂/50 份 HPF	转移率: 85%
>10 cm	≤5 有丝分裂/50 HPF	转移率: 34%–52%
	> 5 次有丝分裂/50 份 HPF	转移率: 71%–90%

GIST: 胃肠道间质瘤; HPF: 高倍视野

¹来自 Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors 的数据: 不同部位的病理学和预后。Sem Diag Path 2006;23:70-83.

²有丝分裂率应在肿瘤最增生的区域测量, 报告为每 50 HPF 组织的有丝分裂数·每 50 HPF 总计

5mm²。对于大多数现代显微镜, 20 至 25 HPF 40 x 透镜/视野包括 5 mm²。Laurini JA, Blanke CD, Cooper K, et al. 胃肠道间质瘤 (GIST) 患者标本检查方案。版本 4.0.1.0, 2017 年 6 月。

可访问: <https://cap.objects.frb.io/protocols/cp-gisoftissue-gist-17protocol-4010.pdf>.

PRINCIPLES OF MUTATION TESTING

- 大约 80% 的 GIST 都有编码基因的突变 *试剂盒*受体酪氨酸激酶；另外 5%-10% 的 GIST 的相关编码基因发生突变 *PDGFRA*受体酪氨酸激酶。存在和类型 *试剂盒*和 *PDGFRA*突变与预后无强相关性。
- 中的突变 *试剂盒*和 *PDGFRA*在 GIST 中，导致组成性酪氨酸激酶活性的突变蛋白表达。检测 *试剂盒*和 *PDGFRA*如果 TKI 被认为是治疗计划的一部分，强烈建议使用突变，因为特定区域存在突变（或无突变）*试剂盒*和 *PDGFRA*基因与特定 TKI 的反应（或缺乏反应）相关。
- 特定突变 *试剂盒*or *PDGFRA*显示与肿瘤表型有一定相关性，但突变与个体肿瘤的生物学潜能无强相关性。累积数据显示 *试剂盒*突变并非优先出现在高级别肿瘤中，也可见于小的偶发肿瘤以及惰性病程的肿瘤。相似性，突变分析 *PDGFRA*不能用于预测个体肿瘤的行为。
- 根据肿瘤的突变状态，GIST 肿瘤对伊马替尼的缓解率不同：90% 的肿瘤具有 *试剂盒*外显子 11 突变，50% 对于具有以下特征的肿瘤 *试剂盒*使用伊马替尼 400 mg BID 可改善外显子 9 突变和缓解的可能性。大部分 *PDGFRA*突变与伊马替尼应答相关，D842V 除外，D842V 不太可能对伊马替尼和大多数其他获批的 TKI（除阿伐替尼外）治疗 GIST 产生应答。
- 获得性耐药的转移性疾病通常是继发伊马替尼耐药突变的结果 *试剂盒*or *PDGFRA*。舒尼替尼适用于伊马替尼耐药肿瘤或伊马替尼不耐受的患者。瑞戈非尼适用于伊马替尼和舒尼替尼治疗期间发生疾病进展的患者。对于伊马替尼、舒尼替尼、瑞戈非尼和阿伐替尼耐药突变的患者，强烈建议转至临床试验。
- 约 10%-15% 的 GIST 在 *试剂盒*or *PDGFRA*。这些 GIST 绝大多数具有琥珀酸脱氢酶 (SDH) 复合物的功能失活，可通过 IHC 上 SDHB 的表达缺失进行检测。SDH 复合体的失活可能是由突变或表观遗传沉默所致。少数保留 SDH 表达的 GIST 有替代驱动突变。
- 替代驱动突变检测适用于对以下肿瘤呈阴性 *试剂盒*or *PDGFRA*突变。检测包括通过 IHC 评估胃肿瘤的 SDHB 缺陷，以及 SDHIHC 检测 SDHB-缺陷型肿瘤的突变。此外，新一代测序 (NGS) 检测替代的驱动突变（例如，*BRAF*, *NF1*, *空腹*和 *FGFR*融合）应在非胃肿瘤或 SDHB-阳性肿瘤中进行。
- GIST 与 *SDH*突变通常发生在年轻个体的胃部，经常转移，可能累及淋巴结，通常生长缓慢。它们通常对伊马替尼耐药。不存在 *试剂盒*和 *PDGFRA*突变，仅晚期 GIST 患者的一个亚组从伊马替尼治疗中获益，尽管已知肿瘤存在 *SDH* 缺陷或有替代驱动因素（例如，*NF1*、*BRAF*）不太可能从伊马替尼治疗中获益。SDH 缺陷肿瘤可能从舒尼替尼或瑞戈非尼治疗中获益。建议所有 *SDH* 缺陷型 GIST 患者和以下 GIST 患者转诊至遗传咨询师进行生殖系检测评估 *NF1* 或 *SDH*突变。SDH 突变的患者有副神经节瘤的风险；建议在手术前进行 24 小时尿检（[见 GIST-C](#)）。

GENERAL PRINCIPLES OF SURGERY FOR GIST

原发性（可切除的）GIST

进行的手术程序应旨在切除组织学边缘阴性的肿瘤。

- 由于壁内延伸受限，扩大解剖切除（如全胃切除术）的指征罕见。节段性或楔形为获得阴性切缘的切除通常是适当的。
- 由于淋巴结转移的发生率较低，通常不需要进行淋巴结切除术；但是，对病理性肿大的淋巴结进行切除术在 **SDH 缺陷型 GIST** 患者中应考虑。
- 由于 **GIST** 往往非常脆弱，应尽力避免侵犯肿瘤的假包膜（即避免肿瘤破裂-任何肿瘤溢出或破裂、肿瘤包膜撕裂伴或不伴肉眼可见的溢出、分块切除和手术前或手术时发生的切开活检）。
- 在最终病理上，显微镜下切缘阳性通常不需要再次切除。

应以最小的发病率完成切除，通常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术，则需要多学科会诊有关术前伊马替尼的一个疗程。相似地，直肠 **GIST** 应采用保留括约肌的方法进行处理。如果必须进行腹会阴联合切除术 (**APR**) 才能获得阴性切缘，则应考虑术前使用伊马替尼。

对于解剖位置良好（胃大弯或胃前壁）的 **GIST**，可考虑腹腔镜方法。

胃、空肠和回肠）。

- 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。
- 应使用塑料袋从腹部取出切除标本，以防止标本溢出或端口部位接种。

不可切除或转移性 GIST

伊马替尼是转移性 **GIST** 的主要治疗药物。手术可用于：

- 伊马替尼难治性有限疾病进展。
- 全身伊马替尼治疗获得良好缓解后的局部晚期或既往不可切除肿瘤或低体积 **IV** 期疾病。
- 症状性出血或梗阻的管理。

术前注意事项

- 可在术前立即停用伊马替尼，并在患者能够耐受口服药物后尽快重新开始给药。如果正在使用其他 **TKI**，例如舒尼替尼、瑞戈非尼或 **avapritinib**，应在手术前至少一周停止治疗，并可根据临床判断或手术恢复情况重新开始治疗。
- 有 **SDH** 突变的患者有副神经节瘤的风险，因此在手术前应考虑进行血清/尿液儿茶酚胺/肾上腺素检查。

针对不可切除或转移瘤的全身治疗药物和方案

	首选方案	其他推荐方案	在特定情况下有用
不可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) Avapritinib^{a,b,3} (适用于GIST和PDGFRA外显子18突变, 包括PDGFRAD842V突变) 		
不可切除或转移性疾病的二线治疗 (伊马替尼治疗后疾病进展)	<ul style="list-style-type: none"> 舒尼替尼^{a,4} (1类) 		
不可切除或转移性疾病的三线治疗 (伊马替尼和舒尼替尼治疗后疾病进展)	<ul style="list-style-type: none"> 瑞格非尼^{a,5} (1类) 		
不可切除或转移性疾病的四线治疗 (伊马替尼、舒尼替尼和瑞戈非尼治疗后疾病进展)	<ul style="list-style-type: none"> 利普替尼^{a,6} 		<ul style="list-style-type: none"> 索拉非尼⁷⁻⁹ 尼洛替尼¹⁰⁻¹¹ 达沙替尼¹² (对于以下患者PDGFRAD842V突变) 帕唑帕尼¹³ 依维莫司 + TKI^{c,14} Avapritinib^{a,b,3}

^aFDA 批准用于治疗 GIST 的 TKI。

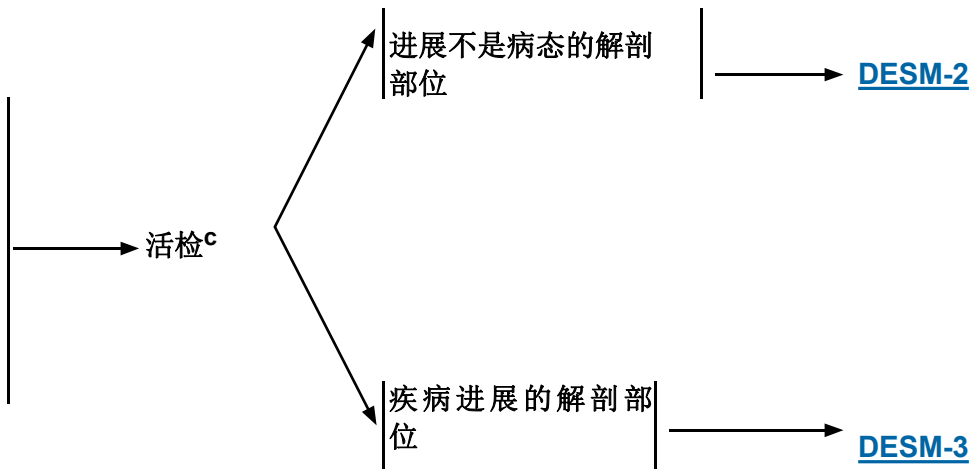
^b适用于 GIST 和PDGFRA外显子 18 突变, 包括PDGFRAD842V 突变。

^c考虑与依维莫司联合使用的 TKI 包括伊马替尼、舒尼替尼或瑞戈非尼。

[见参考文献, GIST-D \(2/2\)](#)

工作

- 在开始治疗前，所有患者均应由具有肉瘤专业知识和经验的多学科综合治疗组进行评价和管理
- **H&P**
- 考虑评价 **Gardner 综合征^a**/家族性腺瘤性息肉病 (**FAP**)，如果活检诊断为硬纤维瘤 ([见 NCCN 结直肠癌筛查指南](#))
- 适当的成像^b 临床指征时的主要部位

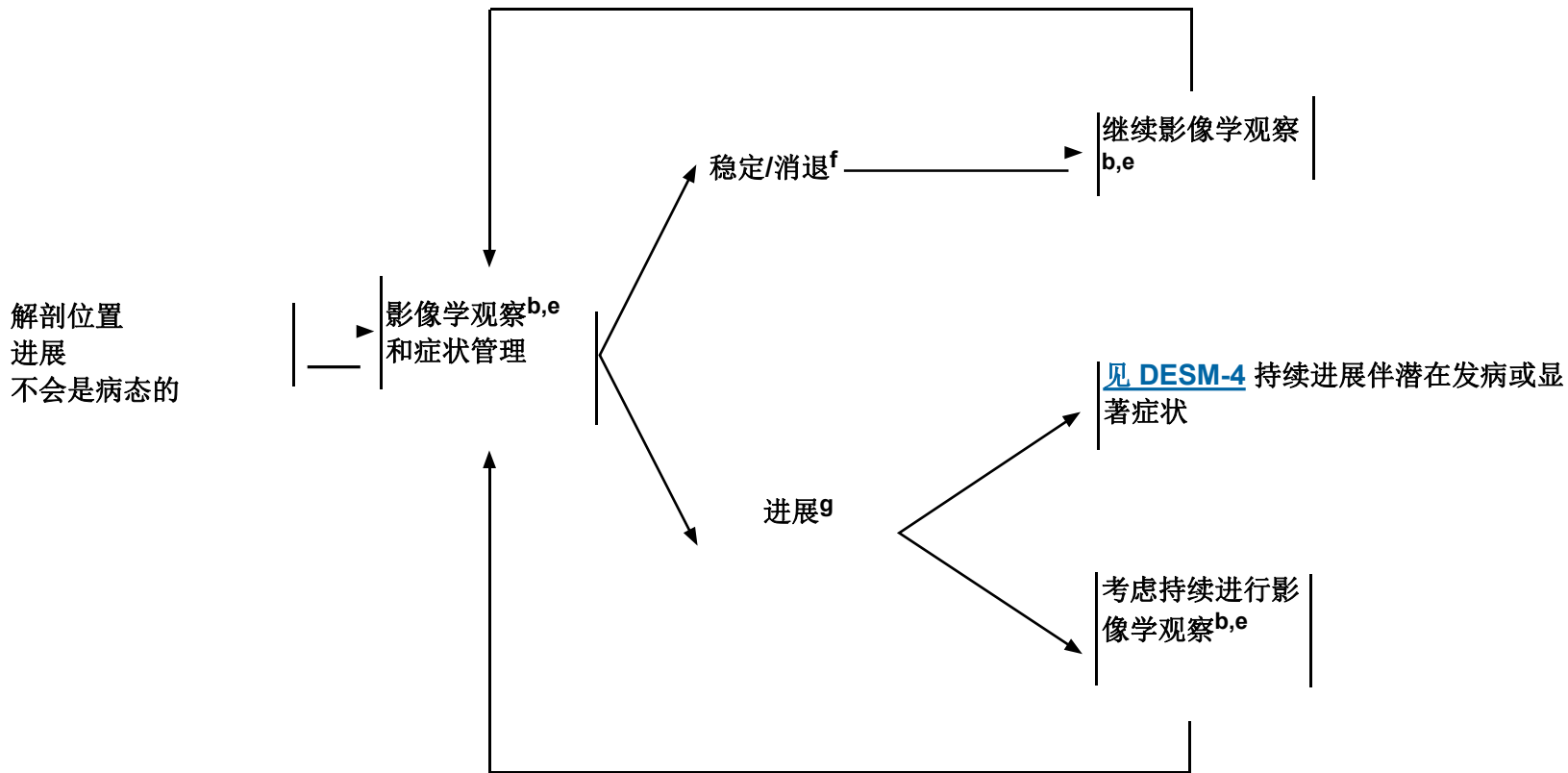


^aGardner 综合征是一种常染色体显性遗传病，表现为结肠息肉病、骨瘤和软组织肿瘤三联征。（Traill Z, et al. 美国风湿病学会 伦琴 1995; 165:1460-1461）。

^b见成像原理 (SARC-A).

^c见肉瘤标本病理学评估原则 (SARC-B).

PRIMARY TREATMENT^d



^b见成像原理 (SARC-A).

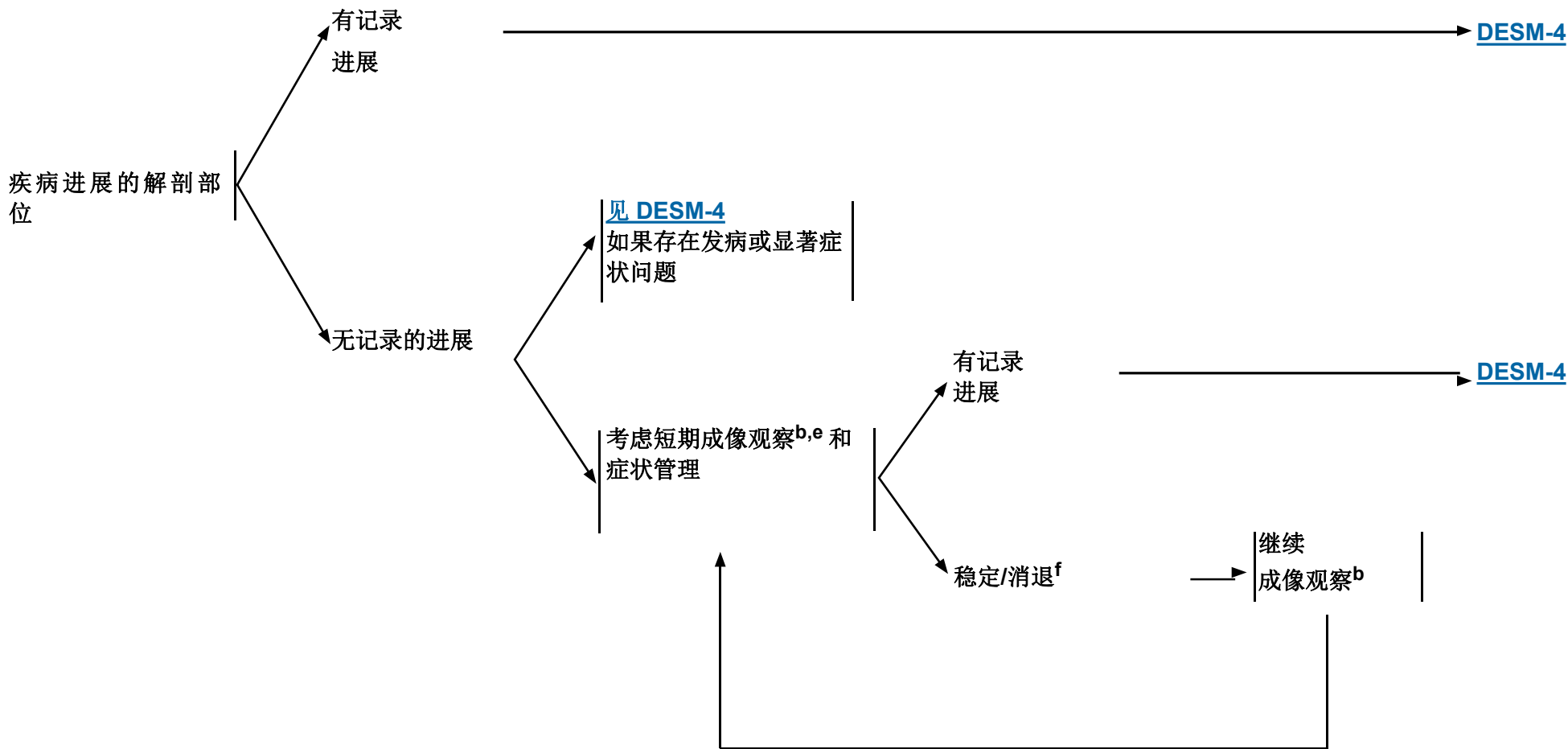
^d对于有症状、损害或危及功能的肿瘤，应根据肿瘤部位和治疗选择的潜在发病率决定患者是否接受治疗。

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

^f20% 的患者报告了自发性消退，支持对新诊断的硬纤维瘤患者进行初始观察（Gounder et al. *N Engl J Med* 2018;379:2417-2428）。

^g如果患者症状轻微且肿瘤的解剖位置并不重要，持续观察的过程是一种适当的选择，即使是疾病进展患者。

PRIMARY TREATMENT^d



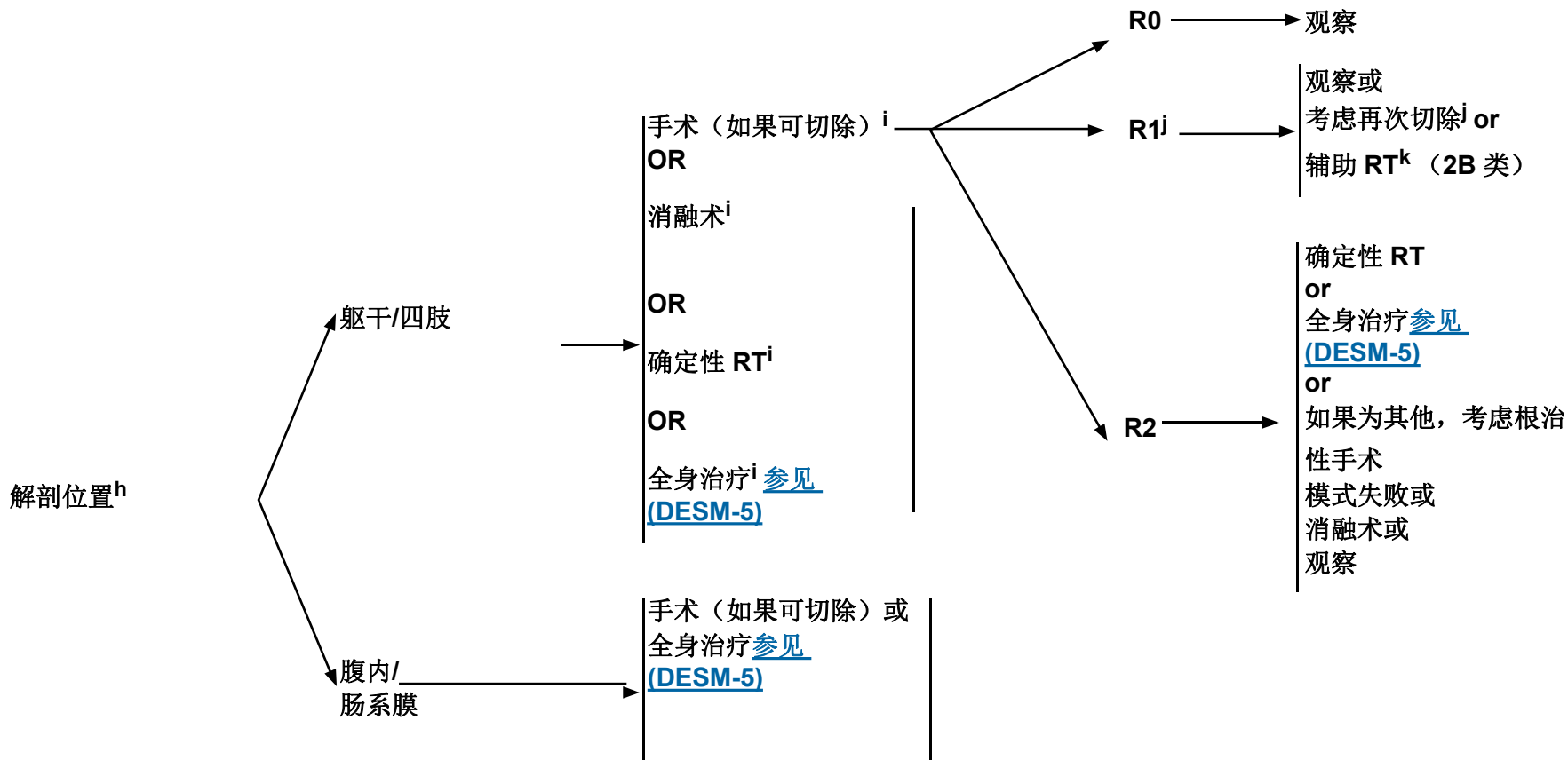
^b见[成像原理 \(SARC-A\)](#)。

^d对于有症状、损害或危及功能的肿瘤，应根据肿瘤部位和治疗选择的潜在发病率决定患者是否接受治疗。

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

^f20% 的患者报告了自发性消退，支持对新诊断的硬纤维瘤患者进行初始观察（Gounder et al. *N Engl J Med* 2018;379:2417-2428）。

主要治疗

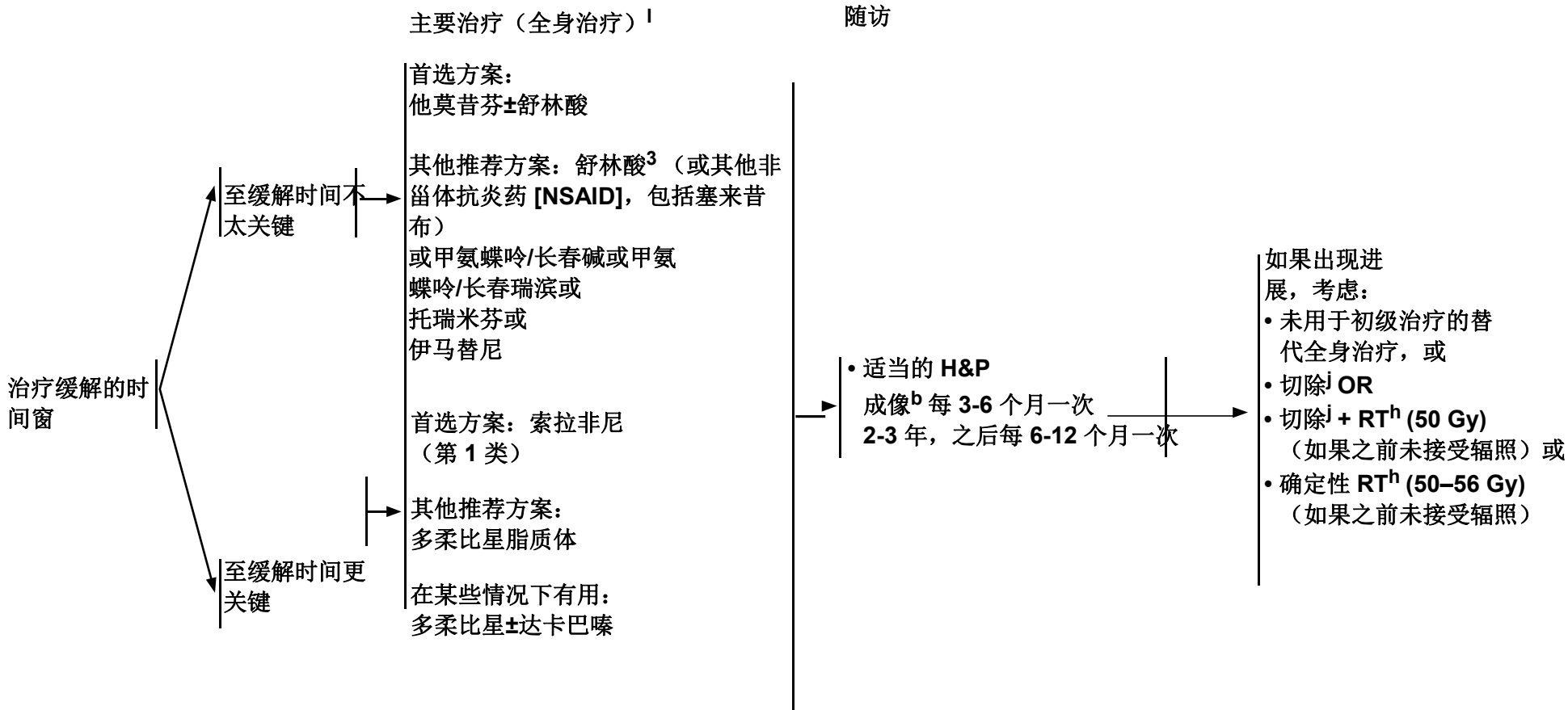


^h腹膜后/腹腔内的硬纤维瘤一般不推荐 RT。RT 通常仅推荐用于四肢、躯干浅表或头颈部的硬纤维瘤。

ⁱ基于这种情况，任何这些治疗选择都可能是一线或二线治疗。

^j如果达到 R0 边界将导致发病率过高，则 R1 边界是可接受的。[Cates JM, et al. Am JSurg 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对于在技术上难以切除且可能导致显著发病率的病灶，考虑采用 RT。



^b见成像原理 (SARC-A).

^h腹膜后/腹腔内的硬纤维瘤一般不推荐 RT。RT 通常仅推荐用于四肢、躯干浅表或头颈部的硬纤维瘤。

^j如果达到 R0 边界将导致发病率过高, 则 R1 边界是可接受的。[Cates JM 等人。Am JSurg Pathol 2014; 38 (12):1707-1714; Crago Am, et al.

Ann Surg 2013;258 (2):347-353;and Salas S, et al.临床肿瘤学杂志 2011; 29 (26):3553-3558)。

¹方案参考见 DESM-5A.

PRINCIPLES OF IMAGING

总则

- 除非有禁忌症或另有说明，在整个指南中推荐使用造影剂进行 **CT** 和 **MRI**。
- 如有禁忌（即，由于染料过敏），可酌情用造影的腹部/盆腔 **MRI** 替代腹部/盆腔 **CT**。
- 如果获得腹部/盆腔 **CT**，可在无造影剂的情况下进行胸部 **CT**，除非同时获得造影剂增强的腹部/盆腔 **CT**。
- 首选无造影剂的胸部成像，除非纵隔成像需要造影剂。
- 如果疾病复发，遵循影像学建议进行检查，然后根据适当的初级治疗途径采用随访建议。
- **PET/CT** 扫描可用于分期、预后、分级和确定对新辅助治疗的反应。
- 除以下建议外，基于组织学亚型，作为检查和随访的一部分，额外考虑的成像研究如下所示：
 - ▶ 黏液样/圆细胞脂肪肉瘤的腹部/盆腔 **CT**，
上皮样肉瘤、血管肉瘤和平滑肌肉瘤
 - ▶ 黏液样/圆细胞脂肪肉瘤的全脊柱 **MRI**
 - ▶ 对腺泡状软组织肉瘤和血管肉瘤以及左侧心脏肉瘤进行 **MRI**（或在 **MRI** 禁忌时进行 **CT**）的 **CNS** 成像
 - ▶ 针对下肢高分化的骨盆 **CT** 成像
脂肪肉瘤

四肢/身体壁，头部/颈部

检查

- 使用有和无造影剂的 **MRI±CT** 进行原发性肿瘤成像

建议使用造影剂。

- ▶ 在某些情况下，可能需要进行其他影像学检查，如血管造影和 **x** 线平片。
- 胸部影像
 - ▶ 无造影剂的 **X** 线或 **CT**（首选）随访
- 随访中评估原发肿瘤部位的一般考虑
 - ▶ 新辅助治疗后，获取原发部位的影像学检查结果，术后根据局部复发风险估计值定期进行影像学检查。
 - ▶ 建议使用有和无造影剂的 **MRI** 和/或有造影剂的 **CT**。
 - ▶ 在无疾病影像学证据的患者中，推荐在 **2-3** 年内每 **3-6** 个月一次，在接下来的 **2** 年内每 **6** 个月一次，然后每年一次对原发部位、胸部和存在转移性疾病风险的其他部位进行影像学检查。
 - ▶ 对于已知存在疾病放射学证据的患者，推荐每 **2-3** 个月对已知转移性疾病部位进行一次影像学检查。
 - ▶ 对于浅表的小病灶，考虑超声检查。超声检查应由有肌肉骨骼疾病经验的超声医师进行。**1** 次
- 远处复发风险低
 - ▶ 考虑每 **6-12** 个月进行一次胸部影像学检查。**X** 光或 **CT** 是首选。也可以使用造影剂进行腹部/骨盆成像。
- 中/高远处复发风险
 - ▶ 建议 **2-3** 年内每 **3-6** 个月使用 **x** 线或 **CT** 进行一次胸部成像，随后 **2** 年内每 **6** 个月一次，之后每年一次。

¹Choi H、Varma DGK、Fornage BD 等。软组织肉瘤：MR 成像与超声检查检测术后局部复发。AJR Am JRoentgenol 1991;157:353-358.

腹膜后/腹腔内 检查

- 推荐采用胸部/腹部/盆腔 CT±腹部/盆腔 MRI 原发性肿瘤成像。^a
- 随访
- 获得胸部影像、x 光检查或 CT（首选）。^a
- 新辅助治疗后，获取原发部位的影像学检查结果，术后根据局部复发风险估计值定期进行影像学检查。
- 在无疾病影像学证据的患者中，推荐在 2-3 年内每 3-6 个月一次，在接下来的 2 年内每 6 个月一次，然后每年一次对原发部位、胸部和存在转移性疾病风险的其他部位进行影像学检查。
- 对于已知存在疾病放射学证据的患者，推荐每 2-3 个月对已知转移性疾病部位进行一次影像学检查。
- 影像学检查可能包括胸部/腹部/盆腔 CT 或无造影剂的胸部 CT 和有造影剂的腹部/盆腔 MRI。

胃肠道 检查

- 对于 < 2 cm 的极小 GIST：进行腹部/盆腔 CT 造影和/或腹部/盆腔 MRI 造影。
- 对于所有其他 GIST：
 - ▶ 腹部/盆腔造影 CT 和/或腹部/盆腔造影 MRI
 - ▶ 使用 x 线或 CT 进行胸部成像

缓解评估

可切除疾病，伴显著发病率

- 获得基线腹部/盆腔 CT 和/或 MRI。
- 考虑 PET/CT
 - ▶ 如果在随访期间使用 PET/CT，则获得基线 PET/CT；PET 不能替代 CT。

缓解评估（续）

- 影像学评估对术前 TKI 的反应
 - ▶ 每 8-12 周进行一次腹部/盆腔 CT 或 MRI
 - ▶ 治疗 2-4 周后，如果需要快速读取活性值，PET 可以显示 TKI 的活性
- 可通过腹部/盆腔 CT 或 MRI 结合临床判断确定进展；PET/CT 可用于阐明 CT 或 MRI 是否不明确。
- 对于 R2 切除术或发现的转移性疾病，每 8-12 周采用腹部/盆腔 CT 或 MRI 评估术后 TKI 的疗效。

明确不可切除、复发或转移性疾病

- 获得基线腹部/盆腔 CT 和/或 MRI
- 考虑间歇性胸部成像
- 考虑 PET/CT
 - ▶ 如果在随访期间使用 PET/CT，则获得基线 PET/CT；PET 不能替代 CT。
- 影像学评估 TKI 疗效
- 在开始治疗后每 8-12 周进行一次腹部/盆腔 CT 或 MRI；对于某些患者，在 3 个月前进行影像学检查可能是适当的。
- 可通过腹部/盆腔 CT 或 MRI 结合临床判断确定进展；PET/CT 可用于阐明 CT 或 MRI 是否不明确。

随访

- 对于完全切除的原发病，行腹/盆腔
 - 每 3-6 个月进行一次 CT，共 3-5 年，然后每年进行一次。
 - ▶ 对于低风险，可以接受不太频繁的影像学监测或非常小的肿瘤 (< 2 cm)。
 - ▶ 对于中止 TKI 治疗的高危疾病患者，可能需要更频繁的影像学监测。
- 对于未完全切除的疾病或在手术中发现转移性病变，每 3-6 个月进行一次腹部/盆腔 CT。

^a高分化脂肪肉瘤不需要胸部影像学检查。

随访（续）

- 可通过 **CT** 或 **MRI** 结合临床解释确定进展；**PET/CT** 可用于阐明 **CT** 或 **MRI** 是否不明确。
- 疾病进展治疗后，通过腹部/盆腔 **CT** 或 **MRI** 重新评估治疗反应。
 - ▶ 如果 **CT** 结果不明确，则考虑 **PET/CT**。

脱屑瘤（侵袭性纤维瘤病）检查

- 随访时采用 **CT** 或 **MRI** 的主要部位成像
- **2-3** 年内，每 **3-6** 个月一次 **CT** 或 **MRI** 成像，此后每 **6-12** 个月一次
- 对于选定位置（即腹壁）的长期随访，可考虑超声检查。超声检查应由超声医师有肌肉骨骼疾病经验。¹

¹Choi H、Varma DGK、Fornage BD 等。软组织肉瘤：MR 成像与超声检查检测术后局部复发。AJR Am JRoentgenol 1991;157:353-358.

肉瘤标本的病理学评估原则

- 活检应确定恶性肿瘤，尽可能提供特异性诊断，适当或可行时提供分级，认识到有限的活检材料可能低估分级。
- 在由于样本量有限导致初次活检后未确诊的患者中，重复影像引导空芯针活检应考虑做出诊断。
- 活检和切除标本的病理学评估应由有经验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金标准。然而，由于一些辅助技术可用于支持形态学诊断（包括 IHC、经典细胞遗传学和分子遗传学检测），肉瘤诊断应由有这些辅助方法的病理学家进行。¹
- 病理学评估应包括以下特征的评估，所有这些均应在病理报告：

▶ 器官、部位和手术操作

▶ 初步诊断（采用标准化命名法，如软组织和骨肿瘤的 WHO 分类²）

▶ 肿瘤深度

- ◇ 浅表（肿瘤不累及浅筋膜）
- ◇ 深层

▶ 肿瘤大小

▶ 组织学分级（至少，如适用，请说明低级或高级）；理想情况下，采用法国癌症中心协会肉瘤组 (FNCLCC)、NCI 系统或适当的诊断特异性分级系统（如适用）进行分级

▶ 坏死

- ◇ 有或无
- ◇ 显微镜或肉眼
- ◇ 近似程度（百分比）

▶ 切除边缘状态

- ◇ 未受累
- ◇ 涉及（说明哪些页边距）
- ◇ 关闭（说明边距和测量距离）

▶ 淋巴结情况

- ◇ 研究中心
- ◇ 检查数量
- ◇ 阳性数量

▶ 辅助研究的结果¹

- ◇ 检测类型（即电子显微镜、IHC、分子遗传学分析）
- ◇ 实施地点

▶ 具有潜在临床价值的其他肿瘤特征

- ◇ 有丝分裂率
- ◇ 是否存在血管侵犯
- ◇ 肿瘤边缘特征（边界清楚或浸润性）
- ◇ 炎性浸润（类型和程度）

▶ TNM 分期（见 [ST-2](#) 至 [ST-6](#)）

¹参见在肉瘤 (SARC-C) 诊断中有用的辅助技术原则.

²Fletcher CDM、Bridge JA、Hogendoorn P、Mertens F. 世界卫生组织肿瘤分类。软组织和骨肿瘤的病理学和遗传学，第 4 版。IARC,Lyon,2013.

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金标准。然而，一些辅助技术可用于支持形态学诊断，包括 IHC、经典细胞遗传学、电子显微镜检查和分子遗传学检测。分子遗传学检测已成为一种特别有效的辅助检测方法，因为许多肉瘤类型具有特征性的基因畸变，包括单个碱基对替换、缺失和扩增以及易位。

大多数分子检测采用荧光原位杂交 (FISH) 方法或基于聚合酶链反应 (PCR) 的方法和基于新一代测序 (NGS) 的方法。¹ 肉瘤中的复发性基因畸变² 如下所

示：

肿瘤	畸变	涉及的基因
恶性圆细胞肿瘤		
肺泡 RMS	t (2; 13) (q35; q14) t (1;13) (p36;q14) t (X;2) (q13;q35)	<i>PAX3-FOXO1</i> <i>PAX 7-</i> <i>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 RMS	复杂变异	多个, <i>肌酸磷酸激酶 1</i> 突变
尤文肉瘤/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>
未分化圆细胞肉瘤 (q26; q13)	t (4; 19) (q35; q13) 或 t (10; 19) 相关度 (X) (p11.4p11.22)	<i>CIC-DUX4</i> ³ <i>BCOR-CCNB3</i> ⁴

PRINCIPLES OF ANCILLARY TECHNIQUES USEFUL IN THE DIAGNOSIS OF SARCOMAS

¹分子遗传学分析涉及高度复杂的检测方法。这些方法都不是绝对敏感的，也不能提供绝对特异性的结果；必须始终结合病例的临床和病理学特征解读检查结果。因此，检测应由具有肉瘤诊断和分子诊断技术经验的病理学家进行。

²对于具有特征性遗传改变的肉瘤或涉及的基因，该表并不详尽。例如，在肺泡 RMS 中可以发现额外的基因畸变，包括 *PAX3-NCOA1*、*PAX3-NCOA2* 和 *PAX3-INO80D*。 *NCOA2* 基因重排和 *MLL* 在纺锤体细胞 RMS 中发现了突变。受体酪氨酸激酶/*RAS*/ *PIK3CA* 在 93% 的 RMS 病例中发现了畸变。*MIR143*-*切口* 最近在血管球瘤中发现了融合。损失 *TSC1*(9q34) 或 *TSC2*(16p13.3) (mTOR 通路) 或 *TFE3* 在 PEComa 中发现了基因 (小眼畸形相关转录因子家族)。

³Yoshimoto T, Tanaka M, Homme M, et al. *CIC-DUX4* 诱发与尤文肉瘤不同的小圆细胞肉瘤。《癌症研究》2017; 77 (11) :2927-2937。

⁴Kao YC、Owosho AA、Sung YS 等人 BCOR-CCNB3-融合阳性肉瘤 36 例临床病理及分子分析与形态学谱分析其他圆形细胞肉瘤的临床表现。Am JSurg Path 2018;42 (5) :604-615.

续

PRINCIPLES OF ANCILLARY TECHNIQUES USEFUL IN THE DIAGNOSIS OF SARCOMAS

肿瘤	畸变	涉及的基因
脂肪瘤性肿瘤		
非典型脂肪瘤性肿瘤/健康分化型脂肪肉瘤 (ALT/WDLS)	多余的环形染色体; 巨大的标记染色体	12q14-15 区域扩增, 包括MDM2、CDK4、HMGA2、SAS、GLI
去分化型脂肪肉瘤	与 ALT/WDLS 相同	与 ALT/WDLS 相同
黏液样/圆细胞脂肪肉瘤	t (12; 16) (q13; p11) t (12; 22) (q13; q12)	FUS-DDIT3 EWSR1-DDIT3
多形性脂肪肉瘤	复杂变异	不详其他
肉瘤		
腺泡状软组织肉瘤	der (17) t (X;17) (p11;q25)	ASPL-TFE3
血管瘤样纤维组织细胞瘤 (q12)	t (12; 22) (q13; q12) t (2;22) (q33;q12) t (12; 16) (q13; p11)	EWSR1-ATF1 EWSR1-CREB1 FUS-ATF1 EWSR1-ATF1 EWSR1-CREB1
透明细胞肉瘤	t (12;22) (q13;q12) t (2;22) (q33;q12)	
先天性/婴儿纤维肉瘤	t (12;15) (p13;q25)	ETV6-NTRK3⁵
隆突性皮肤纤维肉瘤	t (17;22) (q21;q13) 和衍生物环染色体	COL1A1-PDGFB
硬纤维瘤病	8 或 20 三体; 5q21 缺失	CTNNB1or APC突变
高级别子宫内膜间质肉瘤	t (10;17) (q22;p13) t (x;22) (p11;q13)	YWHAE-NUTM2 ZC3H7B-BCOR⁶
上皮样血管内皮瘤	t (1;13) (p36;q25) t (X; 11) (q22; p11.23)	WWTR1-CAMTA1 YAP1-TFE3

PRINCIPLES OF ANCILLARY TECHNIQUES USEFUL IN THE DIAGNOSIS OF SARCOMAS

⁵Yamamoto H、Yoshida A、Taguchi K 等。炎性肌纤维母细胞瘤中的 ALK、ROS1 和 NTRK3 基因重排。组织病理学 2016; 69:72-83。

⁶Lewis N、Soslow RA、Delair DF 等ZC3H7B-BCOR 高级别子宫内膜间质肉瘤：17 例新定义实体病例报告。Mod Pathol 2018;31:674-684.

续

PRINCIPLES OF ANCILLARY TECHNIQUES USEFUL IN THE DIAGNOSIS OF SARCOMAS

肿瘤	畸变	涉及的基因
其他肉瘤-续		
上皮样肉瘤	灭活、删除或突变 <i>INI1 (SMARCB-1)</i>	<i>INI1 (SMARCB-1)</i>
肾外横纹肌样瘤	灭活 <i>INI1 (SMARCB-1)</i>	<i>INI1 (SMARCB-1)</i>
骨外黏液样软骨肉瘤	<i>t (9;22) (q22;q12)</i> <i>t (9;17) (q22;q11)</i> <i>t (9;15) (q22;q21)</i> <i>t (3; 9) (q11; q22)</i>	<i>EWSR1-NR4A3</i> <i>TAF2N-NR4A3</i> <i>TCF12-NR4A3</i> <i>TFG-NR4A3</i>
散发性和家族性 GIST Carney-Stratakis 综合征 (胃 GIST 和副神经节瘤)	活化激酶突变 Krebs 循环突变	试剂盒or <i>PDGFRA</i> 生殖系 <i>SDH</i> 亚基突变
炎性肌纤维母细胞瘤 (IMT)	<i>t (1; 2) (q22; p23)</i> <i>t (2;19) (p23;p13)</i> <i>t (2;17) (p23;q23)</i> <i>t (2;2) (p23;q13)</i> <i>t (2;11) (p23;p15)</i> <i>inv (2) (p23; q35)</i>	<i>TPM3-ALK⁵</i> <i>TPM4-ALK⁵</i> <i>CLTC-ALK⁵</i> <i>RANBP2-ALK⁵</i> <i>CARS-ALK⁵</i> <i>ATIC-ALK⁵</i>
平滑肌肉瘤	复杂变异	不详
低度恶性纤维黏液样肉瘤	<i>t (7;16) (q33;p11)</i> <i>t (11;16) (p11;p11)</i>	<i>FUS-CREB3L2</i> <i>FUS-CREB3L1</i>
恶性外周神经鞘膜瘤		<i>NF1, CDKN2A</i> 和 编辑or <i>SUZ12</i>
间叶性软骨肉瘤	<i>t (8;8) (q13;q21)</i>	<i>HEY1-NCOA2</i>
孤立性纤维性肿瘤	<i>inv (12) (q13q13)</i>	<i>NAB2-STAT6</i>
滑膜肉瘤	<i>t (X;18) (p11;q11) t (X;18) (p11;q11)</i> <i>t (X;18) (p11;q11)</i>	<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)

CSF1

⁵Yamamoto H、Yoshida A、Taguchi K 等。炎性肌纤维母细胞瘤中的 ALK、ROS1 和 NTRK3 基因重排。组织病理学 2016； 69:72-83。

PRINCIPLES OF SURGERY

推荐多学科综合治疗，包括整形外科、血管外科。

活检

- 诊断和分级肉瘤的治疗前活检是非常首选的。活检应由经验丰富的外科医生（或放射科医生）进行，并可通过开放切口或针头技术完成。针芯活检为首选方法；然而，有经验的外科医生可考虑开放式切口活检。影像引导穿刺活检可能适用于肢体/躯干肉瘤。

手术

- 应使用切除肿瘤边缘适当的外科手术。为了保留重要的神经血管结构、骨、关节等，可能需要关闭边缘。
- 术前评估康复情况（参见 [SARC-D 第 2/2 页](#)）
- 理想情况下，应使用确定的手术标本整块切除活检部位。解剖应通过大体正常的组织面，不受肿瘤污染。如果肿瘤接近或取代大血管或神经，切除外膜或神经束膜，且肿瘤未累及其下方的神经血管结构，则无需切除。
- 根治性切除/整个解剖间室切除不是常规必要。
- 应放置手术夹以标记手术边缘区域和其他相关结构，以帮助指导潜在的未来 RT。

如果使用封闭式抽吸引流，引流管应离开皮肤接近手术切口边缘（如有再次切除或放疗的指征）。

切除边界

- 手术切缘应由评估切除标本的外科医生和病理学家记录。
- 如果最终病理上手术切缘为阳性（骨、神经或大血管除外），如果对功能无显著影响，则应强烈考虑手术再切除以获得阴性切缘。
- 应考虑在邻近软组织边缘或骨、主要血管或主要神经的显微镜下阳性边缘进行辅助 RT。
- **ALT/WDLs: RT** 在大多数情况下不适用。
- 在边缘状态不确定的选定病例中，建议咨询放射肿瘤学家。
 - ▶ **R0** 切除-无残留的显微镜下病变
 - ▶ **R1** 切除-显微镜下残留病变
 - ▶ **R2** 切除-严重残留病灶
- 应特别考虑浸润性组织学，如黏液纤维肉瘤、隆突性皮肤纤维肉瘤 (DFSP) 和血管肉瘤。

PRINCIPLES OF SURGERY

推荐多学科综合治疗，包括整形外科、血管外科。

保肢手术

- 对于肢体肉瘤，手术的目的应该是保留功能性肢体，如果可能，在适当的肿瘤切除范围内。

截肢

- 在考虑截肢前，应由 **a** 具有软组织肉瘤治疗经验的外科医生。
- 应根据患者偏好考虑截肢治疗肢体，或如果肿瘤的整体切除预期会导致肢体无功能。

康复治疗

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。

在截肢或保留肢体手术之前，应提供康复物理医学和康复 (**PM&R**) 医生咨询，提供计划手术功能结局相关教育，设定术后目标，并确立纵向随访的护理。

术后早期，患者应接受功能评估，通常由物理治疗师进行，以确保患者能够安全出院回家。如果需要进一步康复治疗，**PM&R** 和职业治疗师也应应对患者进行评估。

肿瘤康复治疗 (**PM&R**，物理/职业治疗) 团队和整形外科肿瘤团队应良好协调，以优化患者治疗。这包括在开始治疗前沟通康复/手术限制、注意事项和康复方案。

如果可能，应该由 **PM&R** 医生监督护理康复计划，他可以开药、开具和解释诊断试验以及开药/监督治疗。计划应考虑肿瘤治疗相关副作用以及可能影响治疗的合并症，如淋巴水肿、化疗诱发的神经病变和疲乏、放射纤维化和骨愈合受损。

应将疼痛管理整合到康复计划中，以优化结局。幻觉肢体疼痛应早期治疗。干预措施可能包括镜像治疗、运动想象、按摩、口服和局部镇痛药、应对策略和患者教育。

进行保肢手术（即肿瘤肱骨近端置换术、胫骨近端置换术、内部半骨盆切除术）的康复干预时，应特别注意，这些手术需要形成足够的瘢痕组织，这对关节功能恢复至关重要。

康复计划必须解决与手术相关的任何心理压力，并在必要时转诊至适当的心理卫生提供者。所有患者应与同行支持小组联系。

Radiation Therapy Guidelines for Soft Tissue Sarcoma of Extremity/Body Wall/Head and Neck^{1,2,3}

- 术前放射治疗的潜在获益：
 - ▶ 总辐射剂量降低
 - ▶ 缩短疗程
 - ▶ 治疗野通常较小
 - ◇ 伴有较少的晚期放射毒性和改善肢体功能
 - ▶ 原发性肉瘤是放射治疗计划中确定的靶病灶
 - ▶ 治疗实施不受术后伤口愈合问题的影响
 - ▶ 可用于可能的肢体挽救治疗的临界可切除肢体肉瘤的潜在分期降低
 - ▶ 在术前放疗后但在广泛切除前对患者进行再分期的能力
 - ◇ 存在远处转移将妨碍非治愈性手术的进行
- 基于术前与术后放疗的利弊，专家组表达了对术前放疗的普遍偏好辐射。
- 术前 RT^{4,5,6,7}
 - ▶ **50 Gy 外线束 RT (EBRT)⁸**（用夹子进行手术以跟进）
 - ▶ 术前 **50 Gy EBRT** 和手术后，对于阳性边缘，在特定情况下考虑观察或 RT 增强⁹
 - ▶ 如果采用 RT，考虑增强剂量：^{9,10}
 - ◇ **EBRT：**
 - 显微镜下残余病变的剂量为 **16-18 Gy^{11,12}**
 - 大体残留病变的剂量为 **20-26 Gy¹¹**
 - ◇ 近距离放疗（低剂量率）：
 - 显微镜下残余病变的剂量为 **16-18 Gy**
 - 大体疾病为 **20-26 Gy**
 - ◇ 近距离放疗（高剂量率）：
 - 对于显微镜下残余病变，**14-16 Gy**，约 **3-4 Gy BID**
 - 大体残留病变的剂量为 **18-24 Gy**

Radiation Therapy Guidelines for Soft Tissue Sarcoma of Extremity/Body Wall/Head and Neck^{1,2,3}

- 术后放射治疗的潜在获益：
 - ▶ 允许进行明确的病理学评估，包括切缘状态，其中没有术前放疗的明确指征。
 - ▶ 术后伤口愈合并发症发生率较低，尤其是下肢。

- 基于术前与术后放疗的利弊，专家组表达了对术前放疗的普遍偏好辐射。

- 术后 RT¹¹ 带夹子
 - ▶ **EBRT (50 Gy)^{8,10}**
 - ◇ 增加剂量：
 - 阴性边缘: **10-16 Gy**
 - 显微镜下切缘阳性: **16–18 Gy^{11,12}**
 - 严重残留病灶: **20-26 Gy¹¹**

 - ▶ 近距离放疗±EBRT
 - ◇ 阳性边缘: ¹¹
 - 低剂量率 (**16–20 Gy**) 或高剂量率当量 (**14–16 Gy**) 近距离放疗 + **50 Gy EBRT¹⁰**
 - ◇ 阴性边缘: ¹¹
 - **45 Gy** 低剂量率或高剂量率当量 (即, **36 Gy, 3.6 Gy BID, 5 天内 10 个治疗分次**) ¹⁰ 近距离放疗

腹膜后/腹腔内肉瘤的放射治疗指南^{13,14}

- 术前 RT（随后使用夹子进行手术）^{15,16}

- ▶ **50 Gy EBRT**^{8,16}

- ◇ 对于手术时已知或疑似阳性边缘，考虑 IORT 增强

- **10-12.5 Gy**，显微镜检查阳性疾病
- 大体疾病为 **15 Gy**

- ◇ 不鼓励进行术后 **EBRT** 增强。如果高度选择的病例认为有必要，考虑以下剂量：

- 显微镜下病变：**16-18 Gy**^{11,12}
- 大体残留病变为 **20-26 Gy**，¹¹ 如果保留了正常组织（可能需要网膜或其他生物或合成组织垫片移位）

OR

- ◇ 仅在有经验的中心，对于由外科医生和放射肿瘤科医生共同确定的高风险腹膜后切缘（术后无增强），**25-28** 次对整个 **CTV** 给予 **45-50 Gy** 的剂量，**25** 次总剂量为 **57.5 Gy**^{17,18}

具有非特异性组织学的软组织肉瘤亚型

(适用于一般 STS 的方案; ^{d,e} 组织学特异性建议见其他章节)

	首选方案	其他推荐方案	在特定情况下有用
新辅助/辅助治疗	<ul style="list-style-type: none"> • AIM (多柔比星、异环磷酰胺、美司钠) ¹⁻⁴ • 异环磷酰胺、表柔比星、美司钠⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> • AD (多柔比星、达卡巴嗪) ^{1,2,6,7}-如果认为异环磷酰胺不适用 • 多柔比星^{1,2,8} • 吉西他滨和多西他赛^{9,10} 	<ul style="list-style-type: none"> • 异环磷酰胺^{5,8,9-13}
晚期/转移性一线治疗	<ul style="list-style-type: none"> • 以蒽环类药物为基础的治疗方案: <ul style="list-style-type: none"> ▶ 多柔比星^{1,2,8} ▶ 表柔比星¹⁴ ▶ 多柔比星脂质体¹⁵ ▶ AD (多柔比星、达卡巴嗪) ^{1,2,6,7} ▶ AIM (多柔比星、异环磷酰胺、美司钠) ¹⁻⁴ ▶ MAID (美司钠、多柔比星、异环磷酰胺、达卡巴嗪) ^{1,2,16,17} ▶ 异环磷酰胺、表柔比星、美司钠⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> • 基于吉西他滨的治疗方案: <ul style="list-style-type: none"> ▶ 吉西他滨 ▶ 吉西他滨 和 多西他赛^{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 (不适合 IV 化疗的患者) • larotrectinibi^{j,19} (用于空腹基因融合肉瘤) • entrectinib^{k,20} (用于空腹基因融合肉瘤)
晚期/转移性疾病的后续治疗线	<ul style="list-style-type: none"> • 艾日布林^{f,g,21} (1 类推荐用于脂肪肉瘤, 2A 类推荐用于其他亚型) • 帕唑帕尼^{f,18} (非脂肪细胞肉瘤) • 曲贝替定^{f,h, 22-24} (脂肪肉瘤和平滑肌肉瘤的 1 类推荐) 	<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} • 瑞格非尼^{i,27} 	

SYSTEMIC THERAPY AGENTS AND REGIMENS WITH ACTIVITY IN SOFT TISSUE SARCOMA SUBTYPES

非多形性横纹肌肉瘤

首选方案	其他推荐方案	在特定情况下有用
<ul style="list-style-type: none"> • 长春新碱、放线菌素、环磷酰胺²⁸ • 长春新碱、多柔比星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、多柔比星、环磷酰胺³⁰ • 长春新碱、多柔比星、异环磷酰胺³¹ • 环磷酰胺和托泊替康^{32,33} • 异环磷酰胺和多柔比星³⁴ • 异环磷酰胺和依托泊苷³⁵ • 伊立替康和长春新碱^{36,37} • 长春新碱和放线菌素³⁸ • 卡铂和依托泊苷³⁹ • 长春瑞滨联合小剂量环磷酰胺^{f,40} • 长春新碱、伊立替康、替莫唑胺⁴¹ • 多柔比星⁴² • 伊立替康^{33,43} • 托泊替康⁴⁴ • 长春瑞滨^{f,45} • 高剂量甲氨蝶呤^{l,46} • 曲贝替定^{f,22-24} 	

SYSTEMIC THERAPY AGENTS AND REGIMENS WITH ACTIVITY IN SOFT TISSUE SARCOMA SUBTYPES

血管肉瘤

首选方案	其他推荐方案	在特定情况下有用
<ul style="list-style-type: none"> • 紫杉醇^{45,47,48} • 推荐用于非特异性组织学软组织肉瘤亚型的蒽环类或吉西他滨为基础的治疗方案 (见 SARC-F, 第 1 页, 共 9 页). 	<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 • 贝伐珠单抗⁵² • 帕唑帕尼 • 推荐用于非特异性组织学软组织肉瘤亚型的所有其他全身治疗选择 (见 SARC-F, 第 1 页, 共 9 页) 	

孤立性纤维瘤

首选方案	其他推荐方案	在特定情况下有用
<ul style="list-style-type: none"> • 贝伐珠单抗和替莫唑胺⁵³ • 舒尼替尼^{51,54} • 索拉非尼⁵⁵ • 帕唑帕尼⁵⁴ 	<p>推荐用于非特异性组织学软组织肉瘤亚型的所有其他全身治疗选择 (见 SARC-F, 第 1 页, 共 9 页)</p>	

SYSTEMIC THERAPY AGENTS AND REGIMENS WITH ACTIVITY IN SOFT TISSUE SARCOMA SUBTYPES

腱鞘巨细胞瘤/色素绒毛结节性滑膜炎

首选方案	其他推荐方案	在特定情况下有用
<ul style="list-style-type: none"> • Pexidartinib (1类)⁵⁷ • 伊马替尼⁵⁸ 		

肺泡软组织肉瘤 (ASPS)

首选方案	其他推荐方案	在特定情况下有用
<ul style="list-style-type: none"> • 舒尼替尼^{59,60} • 帕唑帕尼⁶¹ • 帕博利珠单抗⁶² 		

PEComa, 复发性血管平滑肌脂肪瘤, 淋巴管平滑肌瘤病

首选方案	其他推荐方案	在特定情况下有用
<ul style="list-style-type: none"> • 西罗莫司⁶³⁻⁶⁶ • 依维莫司⁶⁷ • 替西罗莫司^{68,69} 		

炎性肌纤维母细胞瘤 (IMT) 伴间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 易位

首选方案	其他推荐方案	在特定情况下有用
<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 		

SYSTEMIC THERAPY AGENTS AND REGIMENS WITH ACTIVITY IN SOFT TISSUE SARCOMA SUBTYPES

治疗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	在特定情况下有用
		• 帕博昔单抗 ^{m,72-73}

未分化多形性肉瘤 (UPS)

首选方案	其他推荐方案	在特定情况下有用
推荐用于非特异性组织学软组织肉瘤亚型的所有其他全身治疗选择（见 SARC-F, 第 1 页, 共 9 页 ）	• 帕博利珠单抗 ^{n,74-75}	

上皮样肉瘤

首选方案	其他推荐方案	在特定情况下有用
他唑美他 ^{o,76}		

脚注

^a在开始治疗前，所有患者均应由具有肉瘤专业知识和经验的多学科综合治疗组进行评价和管理。

^b对于子宫肉瘤，见 [NCCN 子宫肿瘤指南](#)。

^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以蒽环类药物为基础的治疗方案是新辅助和辅助治疗的首选方案。

^e适合多形性横纹肌肉瘤的治疗方案。

^f仅推荐用于姑息治疗。

^g1 类推荐用于脂肪肉瘤，2A 类推荐用于其他亚型。^h脂肪肉瘤和平滑肌肉瘤（L 型）的 1 类推荐。ⁱ非脂肪细胞肉瘤。

^j不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不用于非转移性疾病的辅助治疗。

^l当 RT 不可行时，高剂量甲氨蝶呤可能对选定的 CNS 或软脑膜受累患者有用。^m单药治疗不可切除的高分化/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由于药物治疗转移性或局部晚期上皮样肉瘤不适合完全切除。

表 1

组织病理学类型

根据 2013 年世界卫生组织的肿瘤分类，软组织分类中包括的肿瘤如下：

脂肪细胞肿瘤

- 非典型脂肪瘤性肿瘤
- 高分化脂肪肉瘤脂肪肉瘤 NOS 脱
- 分化脂肪肉瘤黏液样/圆细胞脂肪
- 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隆突性

- 纤维肉瘤隆突性皮肤纤维肉瘤色素性皮肤纤维肉瘤隆
- 突性孤立性纤维肿瘤，恶性
- 炎性肌纤维母细胞瘤低度恶性肌纤
- 维母细胞肉瘤成人纤维肉瘤
- 粘液纤维肉瘤（以前称为粘液样恶性纤维组织细胞瘤 [粘液样
- MFH]）
- 低度恶性纤维粘液样肉瘤硬化性上

皮样纤维肉瘤

所谓的纤维组织细胞瘤

- 平滑肌肿瘤平滑肌肉瘤（不包括皮
- 肤）

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）肺泡横纹肌肉瘤
- （包括实体型、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

- 消退型血管内皮瘤
- 假性肌源性（上皮样肉瘤样）血管内皮瘤
- 软组织上皮样血管内皮瘤血管肉瘤

骨外骨肉瘤软骨-骨肿瘤

胃肠道间质瘤胃肠道间质瘤，恶性

神经鞘膜瘤

- 恶性外周神经鞘膜瘤
- 上皮样恶性外周神经鞘膜瘤恶性 triton 瘤
- 恶性颗粒细胞瘤

不确定分化的骨化性纤维黏液样瘤、恶性间

质肉瘤 NOS

肌上皮癌

- 磷酸尿性间叶瘤，恶性滑膜肉瘤（NOS，梭形
- 细胞，双相）上皮样肉瘤
- 腺泡状软组织肉瘤软组织透明细
- 胞肉瘤

骨外黏液样软骨肉瘤骨外尤文肉瘤骨外

增生性小圆细胞肿瘤肾外横纹肌样瘤

血管周上皮样细胞肿瘤 (PEComa)，NOS

内膜肉瘤

未分化/未分类的肉瘤

- 未分化（梭形细胞肉瘤、多形性肉瘤、圆细胞肉瘤、上皮样肉瘤、
- NOS）

经许可使用，Fletcher CDM、Bridge JA、Hogendoorn P、Mertens F、eds。世界卫生组织软组织和骨肿瘤分类。第 4 版。Lyon: IARC; 2013。

表 2.T、N、M 的定义

T	原发性肿瘤
TX	原发肿瘤不能评估
T1	肿瘤 ≤ 2 cm
T2	肿瘤 > 2 cm 至 ≤ 4 cm
T3	肿瘤 > 4 cm
T4	肿瘤侵袭邻近结构
T4a	肿瘤侵犯眼眶、颅底/硬脑膜、侵犯中央室内脏、累及面部骨骼或侵犯翼肌
T4b	肿瘤伴脑实质侵犯、颈动脉包绕、椎前肌侵犯或通过神经周围扩散累及中枢神经系统

N 局部淋巴结

N0	无局部淋巴结转移或淋巴结状态未知
N1	局部淋巴结转移

M 远处转移 M0 无远

处转移 **M1 远处转移**

G 分级定义

FNCLCC 组织学分级-见组织学分级 (G)

GX 等级无法评估

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

解剖学分期/预后分组

这是一个新的分类，需要在定义阶段之前收集数据

头颈部肉瘤分组

组织学分级 (G)

通过三个参数确定 FNCLCC 分级：分化、有丝分裂活性和坏死程度。每个参数的评分如下：分化 (1-3)、有丝分裂活性 (1-3) 和坏死 (0-2)。添加评分以确定分级

肿瘤分化

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

有丝分裂计数

在肉瘤最具有丝分裂活性的区域，连续 10 个高倍视野（HPF；400× 放大倍数下 1 个 HPF = 0.1734 mm²）使用 40× 物镜进行评估。

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

肿瘤坏死

通过大体检查进行评价，并通过组织学切片进行验证。

- 0 无坏死
- 1 < 50% 肿瘤坏死
- 2 ≥ 50% 肿瘤坏死

组织病理学类型

请参见 WHO 肿瘤分类 ([ST-1](#))

美国躯干和四肢软组织肉瘤癌症联合委员会 (AJCC) 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	第二阶段	T1	N0	M0	G2, G3
TX 原发肿瘤不能评估	IIIA 期	T2	N0	M0	G2、
T0 无原发肿瘤的证据	IIIB 期	T3	N0	M0	G3、 G2 和 G3
T1 肿瘤最大直径 ≤ 5 cm		T4	N0	M0	G2, G3
T2 肿瘤直径 > 5 cm 且 ≤ 10 cm 最大尺寸	IV 期	任何 T	N1	M0	任何 G
T3 肿瘤 > 10 cm 且 ≤ 15 cm 最大尺寸		任何 T	任何 N	M1	任何 G
T4 肿瘤最大直径超过 15 cm					
N 局部淋巴结					
N0 无局部淋巴结转移或淋巴结状态未知					
N1 局部淋巴结转移					
M 远处转移					
M0 无远处转移					
M1 远处转移					

G 分级定义

FNCLCC 组织学分级-见组织学分级 (G)

GX 等级无法评估

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

表 4.AJCC 解剖分期/预后组

	T	N	M	G
IA 期	T1	N0	M0	1 级, GX
IB 期	T2	N0	M0	1 级, GX

组织学分级 (G)

通过三个参数确定 FNCLCC 分级：分化、有丝分裂活性和坏死程度。每个参数的评分如下：分化 (1-3)、有丝分裂活性 (1-3) 和坏死 (0-2)。添加评分以确定分级

肿瘤分化

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

有丝分裂计数

在肉瘤最具有丝分裂活性的区域，连续 10 个高倍视野 (HPF; 400× 放大倍数下 1 个 HPF = 0.1734 mm) ²) 使用 40× 物镜进行评估。

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

肿瘤坏死

通过大体检查进行评价，并通过组织学切片进行验证。

- 0 无坏死

- 1 < 50% 肿瘤坏死
- 2 ≥50% 肿瘤坏死

表 5.T、N、M 的定义

T	原发性肿瘤
TX	原发肿瘤不能评估
T1	器官受限
T2	肿瘤延伸至器官以外的组织 T2a 侵犯浆膜或脏层腹膜 T2b 延伸超过浆膜 (肠系膜)
T3	侵犯其他器官
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 局部淋巴结

N0	无局部淋巴结受累或淋巴结状态未知
N1	存在淋巴结受累

M 远处转移 M0 无转移

M1	存在转移
-----------	------

G 分级定义

FNCLCC 组织学分级-见组织学分级 (G)

GX 等级无法评估

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

解剖学期/预后分组

目前没有推荐的预后分期分组。

组织学分级 (G)

通过三个参数确定 FNCLCC 分级：分化、有丝分裂活性和坏死程度。每个参数的评分如下：分化 (1-3)、有丝分裂活性 (1-3) 和坏死 (0-2)。添加评分以确定分级

肿瘤分化

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

有丝分裂计数

在肉瘤最具有丝分裂活性的区域, 连续 10 个高倍视野 (HPF; 400× 放大倍数下 1 个 HPF = 0.1734 mm²) 使用 40× 物镜进行评估。

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

肿瘤坏死

通过大体检查进行评价, 并通过组织学切片进行验证。

- 0 无坏死
- 1 < 50% 肿瘤坏死
- 2 ≥50% 肿瘤坏死

表 6.T、N、M 的定义

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

GIST 的分级取决于有丝分裂率低 5 个或更少的有丝分裂/5 mm²或每 50 HPF
高 超过 5 次有丝分裂/5 mm²或每 50 HPF

表 7.AJCC 解剖分期/预后组
胃 GIST*

	T	N	M	有丝分裂率
IA 期	T1 或 T2	N0	M0	低
IB 期	T3	N0	M0	低
第二阶段	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	任何频率
	任何 T	任何 N	M1	任何频率

小肠 GIST**

	T	N	M	有丝分裂率
I 期	T1 或 T2	N0	M0	低
第二阶段	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	任何频率

任何 T 任何 M1 率
 N 任何频
 率

*注：也可用于网膜。

**注：也可用于食管、结直肠、肠系膜和腹膜。

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

表 8.T、N、M 的定义

T	原发性肿瘤
TX	原发肿瘤不能评估
T0	无原发性肿瘤证据
T1	肿瘤最大直径 ≤ 5 cm
T2	肿瘤最大直径大于 5 cm 且小于或等于 10 cm
T3	肿瘤 > 10 cm 且 ≤ 最大 15 cm
T4	肿瘤最大直径超过 15 cm
N	局部淋巴结
N0	无局部淋巴结转移或淋巴结状态未知
N1	局部淋巴结转移
M	远处转移
M0	无远处转移
M1	远处转移
G	分级定义
	FNCLCC 组织学分级-见组织学分级 (G)
GX	等级无法评估
G1	总分化、有丝分裂计数和坏死评分为 2 或 3 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

表 9.AJCC 解剖分期/预后组

T N M G

	T	N	M	G
第二阶段	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

组织学分级 (G)

通过三个参数确定 FNCLCC 分级：分化、有丝分裂活性和坏死程度。每个参数的评分如下：分化 (1-3)、有丝分裂活性 (1-3) 和坏死 (0-2)。添加评分以确定分级。

肿瘤分化

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

有丝分裂计数

在肉瘤最具有有丝分裂活性的区域，连续 10 个高倍视野（HPF；400× 放大倍数下 1 个 HPF = 0.1734 mm²）使用 40× 物镜进行评估。

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

肿瘤坏死

通过大体检查进行评价，并通过组织学切片进行验证。

IA 期	T1	N0	M0	1 级, GX	0	无坏死
IB 期	T2	N0	M0	1 级, GX	1	< 50% 肿瘤坏死
	T3	N0	M0	1 级, GX	2	≥50% 肿瘤坏死
	T4	N0	M0	1 级, GX		

在美国外科医生学会（伊利诺伊州芝加哥）许可下使用。本信息的原始来源是 **AJCC 癌症分期手册，第 8 版** (2017) Springer International Publishing 出版。

NCCN 证据和共识分类	
1 类	基于高水平证据，NCCN 一致认为干预是适当的。
2A 类	基于低水平证据，NCCN 一致认为干预是适当的。
2B 类	基于低水平证据，NCCN 一致认为干预是适当的。
类别 3	基于任何证据水平，NCCN 对干预是否适当存在重大分歧。

除非另有说明，否则所有建议均为 **2A 类**。

NCCN 偏好分类	
首选干预	基于优越的疗效、安全性和证据；以及适当时，可购性的干预措施。
其他推荐干预措施	其他干预措施可能在一定程度上疗效较差、毒性较大，或基于不太成熟的数据；或相似结局显著负担不起。
在某些情况下有用	可能用于特定患者人群的其他干预措施（根据建议确定）。

认为所有建议均适当。

概述

肉瘤是一组罕见的间质细胞来源的异质性实体瘤，具有不同的临床和病理学特征；通常分为两大类：

- 软组织肉瘤（包括脂肪、肌肉、神经和神经鞘、血管及其他结缔组织）；和
- 骨肉瘤。

肉瘤共占有所有成人恶性肿瘤的约 1%，儿童恶性肿瘤的 15%。在 2018 年，估计美国有 13,040 人将被诊断为软组织肉瘤 (STS)，其中约 5150 人死亡。¹ STS 的真实发生率被低估，特别是因为很大比例的胃肠道间质瘤 (GIST) 患者可能在 2001 年之前未被纳入肿瘤登记数据库。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 受累区域既往放射治疗 (RT) 是 STS 发生的风险因素。³⁻⁵ 已发现超过 50 种不同组织学亚型的 STS。STS 的常见亚型包括未分化多形性肉瘤 (UPS)、GIST、脂肪肉瘤 (LPS) 和平滑肌肉瘤 (LMS)。⁶ 原发疾病的解剖部位是影响治疗和结局的重要变量。四肢 (43%)、躯干 (10%)、内脏 (19%)、腹膜后 (15%) 或头颈部 (9%) 是最常见的原发部位。⁷ STS 最常转移至肺；发生于腹腔的肿瘤更常转移至肝脏和腹膜。横纹肌肉瘤 (RMS) 是儿童和青少年最常见的 STS，在成人中较少见。

NCCN 软组织肉瘤指南® 从以下疾病亚型的角度阐述了成人患者的 STS 管理：

- 四肢、浅表/躯干或头颈部 STS
- 腹膜后或腹腔内 STS
- GIST
- 硬纤维瘤（侵袭性纤维瘤病）
- 均方根

在开始治疗之前，所有患者均应由具有广泛 STS 治疗专业知识和经验的多学科综合治疗组进行评价和管理。⁸ 由于 STS 是罕见的，并且通常是复杂的，因此遵守循证建议尤为重要。对国家癌症数据库 (NCDB) 中 15,957 例 STS 患者的数据分析显示，NCCN 指南依从性治疗与生存结局改善相关。⁹

文献检索标准和指南更新方法

在更新本版 NCCN 软组织肉瘤指南之前，使用以下检索术语对 PubMed 数据库进行电子检索以获得 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。选择 PubMed 数据库的原因是它仍然是最广泛使用的医学文献资源，并且仅检索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了检索结果范围。结果局限于以下文章类型：临床研究；临床试验；指南；随机对照试验；荟萃分析；系统综述；和验证研究。

PubMed 检索得到了 50 篇引文，并对其潜在相关性进行了检验。来自关键 PubMed 文章的数据以及被专家组认为与这些指南相关的其他来源的文章，已被纳入本版本的讨论部分。

（例如，打印前的电子出版物、会议摘要）。缺乏高级别证据的建议是基于专家组对低水平证据和专家意见的审查。

NCCN 指南的开发和更新的完整详情见www.NCCN.org。

易患软组织肉瘤的遗传癌症综合征

许多不同基因的生殖系突变引起的遗传癌症综合征也与遗传易感性有关。STS 的开发。^{4,10-14}

Li-Fraumeni 综合征（由 *TP53* 肿瘤抑制基因）的特征是发生多原发恶性肿瘤的风险增加，主要是 45 岁前的 STS、骨肉瘤、乳腺癌、白血病、脑肿瘤和肾上腺皮质癌。^{10,15-17} STS 的发生率在以下个体中为 12%-21% *TP53* 胚系突变。¹⁸⁻²⁰ 一般而言，与散发性 STS 相比，诊断与 Li-Fraumeni 综合征相关的 STS 的年龄显著更小。然而，诊断时的平均年龄因组织学亚型而异。对 91 个家族中的 475 例肿瘤进行分析 *TP53* Kleihues 及其同事报告，胚系突变分别是在 55%、13% 和 10% 患者中发现的最常见组织学亚型 RMS、纤维肉瘤和 UPS。¹⁸ RMS 诊断时的平均年龄小于 6 岁，UPS 诊断时的平均年龄大于 50 岁。

家族性腺瘤性息肉病 (FAP) 是一种遗传性常染色体显性遗传性结直肠癌综合征，由结肠腺瘤性息肉病种系突变 [*APC*] 染色体 5q21 上的基因。^{11,13} FAP 以 35~40 岁时进展为结直肠癌的腺瘤性结直肠息肉为特征。Gardner 综合征是

考虑为 FAP 的变异型，伴有结肠外表现，如骨瘤、皮肤囊肿、视网膜色素上皮先天性肥大和硬纤维瘤（侵袭性纤维瘤病）。²¹ 据报告，7.5% 至 16% 的 FAP 患者会发生硬纤维瘤，FAP 患者发生硬纤维瘤的相对风险远高于一般人群。²²⁻²⁵ 在一项国际荷兰队列研究中，包括 2260 名 FAP 患者，硬纤维瘤阳性家族史，腹部手术，和 *APC* 突变位点被确定为发生硬纤维瘤的显著风险因素。²⁵ 诊断时的中位年龄为 31 岁，大多数硬纤维瘤发生在腹内和腹壁位置（分别为 53% 和 24%）。

Carney-Stratakis 综合征是一种常染色体显性遗传的家族性综合征，特征为易患 GIST 和副神经节瘤。²⁶ 琥珀酸脱氢酶 (*SDH*) 基因亚单位 (*SDHB*, *SDHC*, 和 *SDHD*) 已在与 Carney-Stratakis 综合征相关的 GIST 患者中发现。²⁷ 在对 9 个表现为 GIST 和与 Carney-Stratakis 综合征相关的副神经节瘤的家庭中的 11 例患者进行的分析中，Pasini 及其同事确定了 *SDHB*, *SDHC*, 或 *SDHD* 8 例 GIST 患者（来自 7 个未经治疗的家族）的基因。²⁷ 肿瘤也没有活化 *试剂盒* 或血小板衍生生长因子受体 α (*PDGFRA*) 突变与散发性 GIST 相关。据报告，与 GIST 相比，与 Carney-Stratakis 综合征相关的 GIST 的免疫组化 (IHC) 结果也显示 *SDHB* 蛋白表达阴性。*试剂盒* 或 *PDGFRA* 突变或散发性 GIST。^{28,29}

遗传性视网膜母细胞瘤由视网膜母细胞瘤抑制基因胚系突变引起 (*RB1*) 也与 STS 的发生风险增加相关。^{12,30} LMS 是最常见的 STS 亚型（78% 的 LMS 在术后 30 年或更长时间才被诊断出患有该疾病）。

视网膜母细胞瘤的诊断)。尽管视网膜母细胞瘤 RT 患者发生 STS 的风险显著增加，但在未接受放疗的患者中也增加了发生 STS 的风险，表明在遗传性视网膜母细胞瘤患者中 STS 的遗传易感性独立于 RT。¹²

神经纤维瘤病是由神经纤维蛋白 1 基因 (NF1) 或神经纤维蛋白 2 基因 (NF2) 突变引起的遗传性疾病。³¹ 约 5% 的神经纤维瘤病患者发生 STS。最常发生的是恶性外周神经鞘膜瘤 (MPNSTs)，这是一种肉瘤，可能来自既往良性神经纤维瘤。³² 关于 MPNSTs 治疗的信息，请参阅 NCCN 中枢神经系统癌症指南，网址为 www.NCCN.org。

NCCN 关于生殖系突变患者基因检测和咨询的建议

- 根据 NCCN 遗传/家族高风险评估指南：乳腺癌和卵巢癌中的概述，有个人和/或家族史提示 Li-Fraumeni 综合征的患者（及其家庭）应考虑进一步进行遗传学评估。
- **SDH** 基因变异分析用于鉴定 **SDH** 对于缺乏 KIT 或 PDGFRA 突变的 GIST 患者，应考虑基因亚基。通过 IHC 检测 **SDHB** 蛋白表达缺失是识别适合生殖系突变检测患者的有用筛选，但其不能诊断生殖系突变。
- 建议对诊断为硬纤维瘤（侵袭性纤维瘤病）的患者进行 FAP 或 Gardner 综合征家族史评估。

软组织肉瘤病理学

活检

STS 的诊断和分级首选治疗前活检。应由经验丰富的外科医生或放射科医生进行活检，沿未来的切除轴放置，解剖极少，并小心注意止血。活检的目的是确定恶性肿瘤，尽可能提供特异性诊断，并在适当或可行时提供分级，同时认识到有限的活检材料可能低估分级。这可以通过开放切口或空心针技术完成。针芯活检为首选方法；然而，有经验的外科医生可考虑开放式切口活检。由于样本量有限，在初次活检后未确诊的患者中，应考虑重复影像引导空心针活检来进行诊断。尽管细针抽吸 (FNA) 是一种方便的技术，但由于标本较小，单独使用 FNA 可能难以做出准确的初步诊断，因此不鼓励使用。³³ FNA 在具有临床和病理学经验的选定机构中可接受。内镜或穿刺活检可能适用于深部胸部、腹部或盆腔 STS。

病理学评估原则

具有 STS 经验的病理学家应审查活检和切除标本的病理学评估，尤其是初始组织病理学分类。这些标本的边缘必须彻底评估。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（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（如脂肪瘤、淋巴管瘤、平滑肌瘤和神经瘤）。然而，由于通常很难确定肉瘤的组织病理学类型，

一些辅助技术已被用作形态学诊断的辅助手段。这些技术包括常规细胞遗传学、IHC、电子显微镜检查和分子遗传学检测。病理学家应能获得最佳细胞遗传学和分子诊断技术。适当的辅助研究结果作为形态学诊断的辅助，应纳入病理报告。

病理报告应包括有关初步诊断的具体细节（使用根据 WHO STS 肿瘤分类的标准化命名法）；肉瘤的器官和部位；肿瘤的深度、大小和组织学分级；是否存在坏死；切除边缘和淋巴结的状态；肿瘤、淋巴结和转移 (TNM) 分期；以及其他特征，如有丝分裂率、是否存在血管浸润以及炎症浸润的类型和程度。

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 STS 的许多亚型与特征性的基因畸变相关，包括单个碱基对置换、缺失、扩增和易位。

STS 可分为两个主要的遗传组：1) 肉瘤伴特异性遗传改变（例如染色体易位或点突变），通常为简单的核型；2) 肉瘤伴非特异性遗传改变和复杂的不平衡核型。³⁴

根据是否存在融合基因转录本（例如，*EWSR1-ATF1*透明细胞肉瘤，*TLS-CHOP* 也称为 *FUS-DDIT3* 在黏液样或圆形细胞 LPS 中，*SS18-SSX*[*SS18-SSX1* 或 *SS18-SSX2*] 的滑膜肉瘤患者，以及 *PAX-FOXO1*[*PAX3-FOXO1* 或 *PAX7-FOXO1*]。染色体易位产生的融合基因可提供有用的诊断和预后

信息。参见用于肉瘤诊断的辅助技术原理指南中列出了与其他亚型相关的复发性基因畸变。

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 的分子分析比传统的细胞遗传学更敏感，是诊断肺泡 RMS、滑膜肉瘤和在融合基因伴侣中存在变异的粘液样 LPS 的有用辅助手段。³⁶ 在一项前瞻性、多中心研究 (GENSARC) 中分析了分子遗传学检测，该研究入组了 395 例组织学诊断为各种肉瘤亚型的患者。³⁷ 使用 FISH、比较基因组杂交和 PCR 对这些患者的样本进行分子分类，得到 53 例修正诊断。据报告，这些病例中 45 例的改良分子诊断改变了预后和初级治疗。

已表明融合基因转录本的分子异质性可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，*PAX7-FOXO1* 与安慰剂相比，尼达尼布治疗的预后良好 *PAX3-FOXO1*。³⁸ 在滑膜肉瘤患者中，*SS18-SSX1* 或 *SS18-SSX2* 不太清楚的是，两项大型研究显示了矛盾的结果。^{39,40} 在黏液型 LPS 中，融合基因转录本的变异性对临床结局无影响。⁴¹

虽然分子基因检测看起来很有前景，但其涉及高度复杂的技术，方法不是绝对敏感或不能提供特异性结果。应由具有分子诊断技术使用经验的病理学家进行分子检测

STS 诊断。此外，与以下方面相关的技术限制

分子检测表明，分子评估仅应作为辅助技术。因此，仅在肉瘤的临床和病理学特征背景下解释分子检测结果。³⁵

分期

基于 TNM 和肿瘤分级，修订后的 AJCC 癌症分期手册（2017 年第 8 版）于 2018 年 1 月生效。AJCC 遵循法国癌症中心联盟肉瘤组 (FNCLCC) 的分级系统，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/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

手术切除（切缘适当阴性）是大多数 STS 患者的标准主要治疗方法，尽管可能需要关闭切缘以保留未受累的重要神经血管结构。在许多中心，术前经常使用 RT 和/或化疗（在化学敏感性组织学的情况下）对大的高级别肿瘤进行降期，以便能够进行有效的手术切除，因为手术床失败的风险可能很高。在切除后软组织边缘紧密 (< 1 cm) 或骨、主要血管或神经的显微镜下边缘阳性的情况下，应考虑术后 RT。在边缘状态不确定的选定病例中，建议咨询放射肿瘤学家。

应使用确定的手术标本整体切除活检部位。解剖应通过大体正常的组织面，不受肿瘤污染。如果肿瘤接近或取代大血管或神经，外膜或

去除神经束膜，其下面的神经血管结构不涉及大体肿瘤。根治性切除或整个解剖间室切除并非常规必要。如果预计切除标本的显微镜下边缘阳性或大体检查边缘阳性，应将手术夹留在原处以确定复发的高风险区域，特别是腹膜后或腹腔内肉瘤，以帮助指导将来的 RT。如果使用闭合抽吸引流，引流管应离开皮肤接近手术切口边缘（如果有再次切除或 RT 的指征）。

外科医生和病理学家在评估切除样本时均应记录手术切缘。肿瘤完全切除是局部复发 (LR) 的主要预后因素。如果最终病理上手术切缘为阳性，如果不会对功能产生显著影响，应强烈考虑再次切除以获得阴性切缘。^{43,44} 对 666 例连续局限性 STS 患者进行分析，患者接受了明显的肉眼肿瘤全切除，发现 46% 的患者存在残留肿瘤，包括 28% 的肉眼肿瘤。共有 295 例患者接受了瘤床再切除。接受再切除的患者在 5、10 和 15 年时的局部控制率分别为 85%、85% 和 82%，而接受再切除的患者分别为 78%、73% 和 73% ($P = 0.03$)。最近的肿瘤边缘分类系统研究提供了对 LR 风险评估的洞察力，可能有助于指导手术计划和关于再次切除的决策。^{45,46}

根据 2993 例 NCDB 切除 STS 的患者数据（淋巴结转移率 5.9%），近期检查了淋巴结评价的意义。⁴⁷ 淋巴结评估的遗漏与死亡风险相关，淋巴结病变的病理学确认与上皮样和透明细胞肉瘤等组织学亚型中较低的中位 OS 相关。

放射治疗

RT 可作为主要、术前或术后治疗。总 RT 剂量通常根据组织耐受性确定。较新的 RT 技术如近距离放疗、术中 RT (IORT) 和调强 RT (IMRT) 使 STS 患者的治疗效果得到改善。近距离放疗是通过术中放置的导管将放射性粒子直接应用于瘤床。选项包括低剂量率 (LDR) 近距离放疗、分次高剂量率 (HDR) 近距离放疗或术中 HDR 近距离放疗。⁴⁸ LDR 和 HDR 近距离放疗的局部控制率相似。⁴⁹ 有人提出, HDR 近距离放疗可能与严重毒性的较低发生率相关; 但是, 尚未在随机临床试验中得到证实。⁴⁹ 调强放射治疗的主要优势是能够更紧密地勾画靶区轮廓从而最大限度地减少周围正常组织的高剂量放射体积。⁵⁰ 此外, 影像引导技术可能允许减少靶区, 进一步最小化毒性。^{51,52} IORT 是在手术过程中输送放射线, 可以使用不同的技术进行, 例如电子束 RT 或近距离放疗。⁵³

最近的一项系统综述和荟萃分析检查了外线束 RT (EBRT) (对比无 EBRT) 对 LR 和 OS 的影响, 还比较了 STS 的术前与术后方法。⁵⁴ 16 项研究 (n = 3958) 的数据分析表明, EBRT 减少了腹膜后 STS 的 LR 并改善了 OS, 减少了四肢、头颈部或躯干壁 STS 的 LR (OR, 0.49; 95%CI, 0.31–0.77; $P = .002$)。基于 11 项研究的子集, 腹膜后 STS 术前 RT 的 LR 率低于术后 RT (OR, 0.03; $P = .02$) 和其他肿瘤部位 (OR, 0.67; $P = .01$)。一项随机研究的结果显示, 与术后放疗相比, 术前放疗有降低晚期毒性 (纤维化、水肿和关节僵硬) 的非显著性趋势, 并且

这些毒性与增加治疗野大小之间存在显著相关性。由于术后放射野通常大于术前放射野, 专家组表达了对术前放射的普遍偏好, 尤其是当治疗体积较大时。^{55,56}

术前 RT 可减少肿瘤手术操作过程中的种植。术前 RT 可使肿瘤消退或不消退, 但假包膜可增厚, 变为无细胞, 从而使切除容易, 降低复发风险。⁵⁷⁻⁵⁹ 大多数机构将整个手术床纳入 RT 场内。然而, 术前 RT 的主要缺点是其对伤口愈合的影响。^{60,61} 肉瘤患者中的伤口并发症更常与术前 RT 相关, 而不是术后 RT。⁵⁴ 术前 RT 后, 切除前有必要间隔 3-6 周, 以使急性反应消退并降低伤口并发症的风险。⁶² 在计划进行术前 RT 时, 为了减少伤口并发症, 整形外科医生必须参加团队。

术后 RT 与较高的长期治疗相关副作用发生率相关。在一项回顾性分析中, 尽管无证据表明与术前或术后 RT 的使用相关的疾病结局存在差异, 但术后 RT 的晚期治疗相关副作用略有增加, 主要是由于使用了较高的剂量。⁶³ 手术切缘阳性与 LR 率较高有关。⁶⁴ 已证实术后 RT 可改善手术切缘阳性患者的局部控制。⁶⁵ 在边缘阳性的患者中, RT 剂量 > 64 Gy、显微镜下边缘阳性、浅表部位和四肢部位与局部控制改善相关。

术后 RT 在阳性患者中采用 16 Gy 的增强剂量伤口愈合后的手术切缘。然而, 一项回顾性分析的结果显示, 术后 RT 增强未提供

在一些手术切缘阳性的患者中预防 LR 的任何优势（例如低分级、高分化 LPS [WDLS] 和解剖学固定的关键结构上局灶性“计划”阳性切缘的患者）。⁶⁶ 同样，另一个回顾性匹配的肢体 STS 患者队列在评价 LR、远处转移和死亡率时，未发现术后 RT 加强的额外获益。⁶⁷

增加术后 RT 加强的优势尚未在随机化临床试验中进行评价。由于晚期纤维化的发生和恶性细胞的增殖，不建议切除和术后 RT 之间间隔超过 8 周。在决定是否使用术后 RT 之前，应对 LR 的风险与术后 RT 的毒性进行评估。

化疗/放化疗

可切除病灶

术前治疗

术前化疗⁶⁸⁻⁷²或放化疗⁷³⁻⁸²已在高级别肿瘤患者的单中心和多中心研究进行了评价。

评估术前化疗后手术的研究报告了不一致的结果。在 134 例可评价的高危肿瘤患者（任何等级肿瘤 ≥ 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）中比较了单独手术与术前化疗后手术的随机化研究的结果未显示接受化疗患者的主要生存获益。⁶⁹ 中位数随访 7.3 年，无化疗组的估计 5 年无病生存率 (DFS) 为 52%，化疗组为 56% ($P = .3548$)。两组相应的 5 年总生存率 (OS) 分别为 64% 和 65% ($P = .2204$)。674 例 III 期下肢 STS 患者的队列分析

单个机构发现，与术前或术后多柔比星化疗相关的临床获益不能持续超过一年。⁷⁰ 在另一项回顾性研究中，术前化疗的获益仅见于肿瘤直径大于 10 cm 的高级别四肢肿瘤患者，而在肿瘤直径为 5-10 cm 的患者中未见获益。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，在术前放化疗中采用 MAID（美司钠、多柔比星、异环磷酰胺和达卡巴嗪）方案，然后手术治疗，术后采用相同方案化疗的患者的结局优于历史对照。⁷⁵ 5 年局部控制、无远处转移、DFS 和 OS 率分别为 92% 和 86% ($P = .1155$)、75% 和 44% ($P = .0016$)、70% 和 42% ($P = .0002$) 以及 87% 和 58% ($P = 0.0003$)。⁷⁵ 随后在 66 例大（8 cm 或以上）、高级别（II 或 III 期；3 级分级系统中为 2 或 3 级）、原发性或局部复发性四肢或躯干 STS 患者的 RTOG 9514 研究中评价了相同的方案。^{77,78} 局部失败（包括截肢）和远处转移的 5 年发生率分别为 22% 和 28%，中位随访期为 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，在肢体和体壁的高级别 STS 患者中，术前放化疗后切除和术后多柔比星方案化疗可改善局部控制以及 OS 和 DFS 率；但是，术前放化疗与显著的短期毒性相关。^{78,79}

术后治疗

荟萃分析的现有证据⁸³⁻⁸⁷和随机临床试验⁸⁸⁻⁹³提示术后化疗提高了无复发

四肢 STS 患者的生存率 (RFS)。然而，有关 OS 优势的数据相互矛盾。

肉瘤荟萃分析协作组 (SMAC) 进行了一项对 14 项随机研究 (1568 例患者) 的荟萃分析，比较了术后化疗与随访，以及在一些病例中手术后 RT 与各种肉瘤。⁸⁴ 荟萃分析的结果显示，在四肢局限性、可切除的 STS 成人患者中，基于多柔比星的化疗可延长局部和远端复发以及总 RFS，且与复发率降低相关。OS 优势不显著，但有有利于术后化疗的趋势。

一项更新的荟萃分析还证实了局部 STS 患者 (n = 1953) 术后化疗在局部、远处和总体复发以及 OS 方面的边际疗效 (这与 SMAC 荟萃分析报告的结果相反)。⁸⁶ 最近一项大型、基于队列的分析 (中位随访时间为 9 年) 表明，术后化疗可能与 5 年无转移生存率显著改善相关 (58% 对比 49%， $P = 0.01$) 和 5 年 OS (58% 对比 45%， $P = 0.0002$)，而在 FNCLCC 2 级 STS 患者中无显著差异 (5 年无转移生存率: 76% vs. 73%， $P = .27$; 5 年 OS: 75% 对比 65%， $P = .15$)。⁸⁷

在意大利随机合作研究 (n = 104) 中，将高级别或复发性肢体肉瘤患者随机分配至术后接受多柔比星联合异环磷酰胺化疗组或单独观察组，中位随访 59 个月后，治疗组的中位 DFS (48 个月对比 16 个月) 和中位 OS (75 个月对比 46 个月) 显著更优；2 年时化疗对 OS 的绝对获益为 13%，4 年时增加至 19%。

接受化疗的患者。⁸⁹ 中位随访 90 个月后，

估计的 5 年 OS 率分别为 66% 和 46% ($P = .04$)，对于治疗组和对照组；但是，在意向治疗分析中该差异无统计学差异。⁹⁴

在另一项 III 期随机研究 (EORTC-62931) 中，351 例无转移的肉眼可见切除 II-III 级肿瘤患者被随机分配至观察组或术后接受异环磷酰胺和多柔比星与来格司亭化疗。⁹¹ 本研究计划的中期分析显示，在切除的高级别 STS 患者中，术后化疗没有生存优势。对于分配至术后化疗组和观察组的患者，两组的 5 年 RFS 估计值均为 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 在该研究中，术后 CYVADIC (环磷酰胺、长春新碱、多柔比星和达卡巴嗪) 化疗与较高的 RFS 率相关 (56% 对比对照组的 43%； $P = .007$)，LR 率显著降低 (17% 对比对照组的 31%； $P = 0.004$)。然而，远处转移没有差异 (CYVADIC 和对照组分别为 32% 和 36%； $P = .42$) 和 OS 率 (CYVADIC 和对照组分别为 63% 和 56%； $P = .64$)。

最近这两个随机 EORTC 研究的汇总分析 (汇总 n = 819) 评估了在这些试验中任何特定的 STS 切除患者亚组中，多柔比星辅助化疗是否能提供生存获益。⁹³ 术后多柔比星化疗与男性患者和年龄 > 40 岁患者的 RFS 改善相关，尽管女性患者和年龄 < 40 岁接受辅助化疗的患者的 OS 略更差。但是，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显示，在生长因子支持下，IFADIC（异环磷酰胺、达卡巴嗪和多柔比星）每 14 天一次术后化疗在 RFS 方面未产生显著获益（IFADIC 组为 39%，对照组为 44%； $P = .87$ ）以及 OS（ $P = .99$ ）。⁹²

晚期、不可切除或转移性疾病

单药化疗（达卡巴嗪、多柔比星、表柔比星或异环磷酰胺）或以蒽环类药物为基础的联合方案（多柔比星或表柔比星与异环磷酰胺和/或达卡巴嗪）已广泛用于晚期、不可切除或转移性疾病患者。⁹⁵⁻¹⁰⁷ 还在临床试验中评价了其他化疗药物，例如吉西他滨、多西他赛、长春瑞滨、聚乙二醇多柔比星脂质体和替莫唑胺。最近发表的 METASARC 观察性研究探索了 2225 例转移性 STS 患者的“真实”结局，发现 OS 与一线联合化疗、LMS 组织学和转移灶局部治疗呈正相关。但是，除 LMS 外，二线背景以外的全身治疗获益非常有限。¹⁰⁸

已证实吉西他滨联合多西他赛、长春瑞滨或达卡巴嗪对患有无法切除性或转移性 STS 的各种组织学亚型患者有效。¹⁰⁹⁻¹¹³ 在一项随机 II 期研究中，吉西他滨联合多西他赛治疗转移性 STS 患者的无进展生存期 (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）优于吉西他滨单药。¹¹⁰ 在另一项 II 期研究中，吉西他滨联合长春瑞滨也与晚期 STS 患者有临床意义的疾病控制率相关。¹¹¹ 临床获益（完全缓解 [CR]、部分缓解 [PR] 或 4 个月或以上病情稳定）见于

25% 的患者。吉西他滨联合达卡巴嗪的 PFS（4.2 个月对比 2 个月； $P = 0.005$ ）、OS（16.8 个月对比 8.2 个月； $P = .014$ ）和客观缓解率（49% vs. 25%； $P = 0.009$ ），在既往接受过治疗的晚期 STS 患者中与单用达卡巴嗪进行比较。¹¹²

然而，在随机 III 期 GeDDiS 试验中，吉西他滨联合治疗并不优于多柔比星单药治疗。在既往未经治疗的晚期或转移性疾病患者中（ $n = 257$ ），吉西他滨和多西他赛联合治疗没有产生比多柔比星更优的 PFS（23.7 周对比 23.3 周， $P = .06$ ）。¹¹³

替莫唑胺，¹¹⁴⁻¹¹⁶ 聚乙二醇多柔比星脂质体，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了单药活性。在西班牙肉瘤研究小组的一项 II 期研究中，替莫唑胺导致晚期预治疗 STS 患者的总缓解率为 15.5%，中位 OS 为 8 个月。¹¹⁶ 3 个月和 6 个月时的 PFS 率分别为 39.5% 和 26%。在一项前瞻性随机 II 期研究中，聚乙二醇多柔比星脂质体与多柔比星相比活性相当且毒性特征改善；在晚期或转移性 STS 患者中，多柔比星和聚乙二醇多柔比星脂质体的缓解率分别为 9% 和 10%。¹¹⁷ 在一项既往接受过治疗的转移性 STS 患者的回顾性研究中，长春瑞滨在 6% 的患者中诱导了总体缓解，26% 的患者达到疾病稳定。¹¹⁸

曲贝替定是一种新型的 DNA 结合药物，在晚期 STS 患者的 II 期和 III 期研究中显示出客观缓解。¹²⁰⁻¹²⁸ 一项随机化、多中心试验的近期 III 期数据显示，在以蒽环类药物为基础的治疗后进展的转移性 LPS 或 LMS 中，与达卡巴嗪相比，PFS 获益为 2.7 个月；该研究正在进行测定 OS。¹²⁶ 最近的另一项研究支持

trabectedin 在易位相关肉瘤中的作用。¹²⁸ 一项比较 trabectedin 和多柔比星化疗的 III 期试验显示，两组在 PFS 和 OS 方面均未显示出优效性；然而，该试验效力不足。¹²⁹ 随机化 III 期 T-SAR 试验的初步结果显示，在“L 型”（LPS 和 LMS）和非 L 型预处理晚期肉瘤中，trabectedin 的 PFS 获益均优于最佳支持治疗。¹³⁰ 但是，在晚期 STS 患者的随机 II 期研究中，trabectedin 联合多柔比星未能显示优于多柔比星单药。¹³¹ 曲贝替定作为 LPS 和 LMS（L 型）的 1 类推荐用于姑息治疗，作为非 L 型肉瘤的 2A 类推荐用于姑息治疗。

艾日布林是一种新型微管抑制剂，已被评价为 STS（包括 LMS、脂肪细胞肉瘤、滑膜肉瘤和其他类型肿瘤）的单药治疗。¹³² 最近一项 III 期试验的数据比较了艾日布林和达卡巴嗪在 452 例晚期 LMS 或 LPS 患者中的生存获益，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; $P = .017$ ）。¹³³ 艾日布林作为 LPS 的 1 类推荐被纳入姑息治疗。

靶向疗法

最近，许多靶向疗法在某些组织学类型的晚期或转移性 STS 患者中显示了有前景的结果。

帕唑帕尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂 (TKI)，已证实在除 LPS 以外的晚期 STS 亚型患者中具有单药活性。¹³⁵⁻¹³⁸ 在一项 III 期研究 (EORTC 62072) 中，369 例至少一种以蒽环类药物为基础的化疗方案失败的转移性非脂源性 STS 患者被随机分配至帕唑帕尼组或安慰剂组。¹³⁷ 帕唑帕尼显著延长中位 PFS

(4.6 个月 vs. 1.6 个月，安慰剂; $P < 0.0001$)，OS 也有改善的趋势（分别为 12.5 个月和 11 个月; $P = .25$ ），但无统计学意义。健康相关生活质量指标未随着 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的汇总数据 ($n = 344$) 显示了一个长期缓解者/存活者亚组，基线时体能状态良好，低/中分级原发性肿瘤，血红蛋白水平正常。¹⁴⁰ 指南已纳入帕唑帕尼作为进行性、不可切除或转移性非脂源性 STS 患者的姑息治疗选择。

伊马替尼¹⁴¹ 和舒尼替尼^{142,143} 还显示了在 GIST 以外的晚期和/或转移性 STS 患者中的疗效。索拉非尼似乎对一小部分孤立性纤维性肿瘤患者有效。¹⁴⁴ 克唑替尼是一种间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 抑制剂，在伴有 ALK 易位的炎性肌纤维母细胞瘤 (IMT) 中具有活性。¹⁴⁵ 更新后的指南还包括 ceritinib，这是一种新一代 ALK 抑制剂，已成功用于治疗 ALK 重排的非小细胞肺癌。¹⁴⁶

mTOR 抑制剂（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肿瘤 (PEComas) 患者和复发性淋巴管平滑肌瘤病或血管肌脂瘤患者中也显示了颇具前景的结果。¹⁴⁷⁻¹⁵³ 此外，索拉非尼可能对 GIST 以外的晚期和/或转移性 STS 的特定亚型（例如，LMS、硬纤维瘤）有效。^{154,155}

贝伐珠单抗单药或联合替莫唑胺在转移性或局部晚期或复发性上皮样血管外皮瘤和恶性孤立性纤维性肿瘤。^{156,157}

在 CDK-4 扩增的高分化或去分化脂肪肉瘤 (WD/DDLS) 患者中, 细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 4 和 6 抑制剂 Palbociclib 可诱导客观肿瘤缓解, 有利的 PFS 为 56%-66%。^{158,159}

随机、II 期 REGOSARC 试验在晚期 LPS、LMS、滑膜肉瘤和其他非 GIST STS 亚型患者队列中研究了瑞戈非尼 (一种获批用于治疗 GIST 的药物) (REGOSARC, n = 182)。^{160,161} 与安慰剂相比, 除 LPS 队列外, 瑞戈非尼显著延长了所有队列的 PFS。在非脂肪细胞性 STS 患者中, 瑞戈非尼和安慰剂治疗患者的总体 PFS 为 4 个月 vs. 1 个月 (HR 0.36, $P < .0001$)。

四肢、浅躯干或头颈部软组织肉瘤

评价和检查

四肢 STS 的鉴别诊断包括排除硬纤维瘤 (侵袭性纤维瘤病) 以及其他恶性和良性病变。检查的基本要素是病史和体格检查 (H&P)、原发性肿瘤和远端转移瘤成像以及仔细计划的活检 (粗针或切开活检)。充分和高质量的影像学检查对患者的良好临床管理至关重要, 因为转移性疾病的存在可能会改变原发病灶的管理和患者疾病管理的整体方法。肉瘤亚型之间扩散至不同位置的倾向不同。

因此, 影像学应根据肉瘤的亚型进行个体化。实验室检查的作用有限。

影像学检查应包括横断面成像, 以提供肿瘤大小以及邻近内脏结构和神经血管标志的连续情况。专家小组建议使用造影剂进行 MRI,

或不使用造影剂的 CT。在特定情况下可能需要进行其他影像学检查, 如 CT 血管造影和 x 线平片。考虑到从高级别肉瘤血行播散至肺部的风险, 胸部成像 (无造影剂的 CT [首选] 或 x 线) 对准确分期至关重要。对于血管肉瘤、LMS、黏液样/圆细胞 LPS 或上皮样肉瘤以及在最终切除前无明确病理学的 STS, 应考虑腹部/盆腔 CT。由于与其他 STS 相比, 脊柱转移的风险更高, 应考虑对所有脊椎进行 MRI 检查黏液样/圆细胞 LPS。¹⁶²⁻¹⁶⁴ 肺泡软组织肉瘤的脑转移倾向相对增加, 尤其是 IV 期患者出现肺转移时。¹⁶⁵ 伴有腺泡状软组织肉瘤和血管肉瘤的患者应考虑中枢神经系统 MRI (或在 MRI 禁忌时考虑 CT)。

PET 扫描可用于分期、预后、分级和确定化疗的组织病理学反应。¹⁶⁶⁻¹⁷¹ 已证明 F18-脱氧葡萄糖的最大标准化摄取值 (SUVmax) 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因素。¹⁶⁶ Schuetze 及其同事报告, 治疗前 SUVmax 和术前化疗后 SUVmax 的变化可独立识别高复发风险患者。¹⁶⁷ 化疗后 SUVmax 变化 $\geq 40\%$ 的患者在完全切除和术后 RT 后的复发和死亡风险显著降低; 预计该组患者的 5 年 RFS 率为 80%, 而 SUVmax 降低 $< 40\%$ 的患者则为 40%。¹⁶⁷ PET 在术前化疗反应的早期评估中是有用的, 在术前化疗组织病理学反应的评估中也明显比 RECIST 标准更准确。^{169,170} 在一项 50 名患者的前瞻性研究中

伴有可切除的高级别 STS 的患者在首个化疗周期后 SUV 降低 35% 是组织病理学缓解的敏感预测因素。¹⁷⁰ 一项正在进行的大型前瞻性研究评价了联合 PET/CT 在预测 STS 术前化疗患者的 DFS 中的价值。

根据初始检查，将患者分配至以下类别之一：

- I 期
- II-III 期
- 不可切除疾病
- IV 期（同步转移性疾病）
- 复发性疾病

一般治疗原则

手术

手术切缘阳性是肢体 STS 患者 LR 的强预测因素。¹⁷⁴⁻¹⁷⁹ 镜下切缘阳性与肢体肉瘤患者 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，检查了四肢和躯干 STS 患者中 LR 主要预测因素的临床意义，手术切缘阳性患者 LR 的 10 年累积可能性显著更高（23.9 vs. 9.2，切缘阴性患者； $P < .001$ ）。¹⁷⁸ 最近一项回顾性研究评价了 2000 年至 2006 年治疗的 278 例四肢 STS 患者，边缘阳性患者发生 LR 的概率是边缘阴性患者的 3.76 倍（如果边缘阳性，6 年后 LR 的风险是 38%，而边缘阴性患者是 12%）。¹⁷⁹ 经验丰富的肉瘤手术团队仔细的术前计划可能使计划成为可能

积极的利润，以挽救关键结构，同时不提供较差的肿瘤结局。⁴⁴

截肢曾被认为是实现肢体肉瘤患者局部控制的标准治疗。¹⁸⁰ 整形外科手术技术的进步、多模式治疗的实施以及辅助治疗患者选择的改善使可能需要截肢的患者的功能缺陷降至最低。1982 年，一项纳入 43 例患者的随机对照研究显示，保留肢体的手术联合 RT 是四肢高分级 STS 患者的有效治疗方法，LR 率为 15%，与截肢相比，OS 和 DFS 无差异。¹⁸¹ 在另一个 77 例患者的系列中，患者接受保留肢体的手术而未接受放疗，LR 率仅为 7%，切缘状态是 LR 的显著预测因素。¹⁸² 当切缘 ≤ 1 cm 时 LR 率为 13%，而当切缘 ≥ 1 cm 时为 0%。在 115 例手足 STS 患者的回顾性研究中，根治性截肢作为初始治疗未降低局部转移的概率，也未改善疾病特异性生存期。¹⁸³

总体而言，数据表明，保留肢体的手术联合或不联合术后 RT 是肢体 STS 的有效治疗选择，只有在切除或重新切除边缘适当而不牺牲功能结局的情况下，截肢术才应该保留。指南建议，肢体 STS 患者的手术目标应是功能保留肢体，如果可能，在适当的肿瘤切除范围内。建议大多数四肢 STS 患者进行保留肢体的手术，以实现局部肿瘤控制，同时将发病率降至最低。对于不适合保留肢体手术的患者，截肢可改善局部控制，应考虑截肢

患者偏好，或者肿瘤的整体切除预期会导致肢体无功能。¹⁸⁴⁻¹⁸⁷ 在考虑截肢之前，应由具有 STS 治疗经验的外科医生对患者进行评价。建议所有肢体肉瘤患者进行术后康复评定。如有指征，应继续康复治疗直至达到最大功能。

放射治疗

随机研究数据^{64,188,189} 和回顾性分析^{60,190-193} 支持在适当选择的患者中使用术前或术后 EBRT。近距离放疗（单药或联合 EBRT）^{190,194,195} 和调强放射治疗^{196,197} 还被评价为手术的辅助治疗。

术前与术后 EBRT

各种研究检查了治疗四肢、头颈部或躯干浅表 STS 的术前和术后 RT 方法的获益和风险。

最近，检查了 NCDB 中 27,969 例肢体 STS 患者的数据，发现术前和术后 RT 均为 OS 增加的相关因素。¹⁹³ 然而，数据显示术前 RT 可预测实现 R0 切除。¹⁹³ 在加拿大肉瘤组进行的一项 III 期随机研究中，接受术前或术后 RT 治疗的局部原发性或复发性疾病患者的局部控制和 PFS 率相似。^{189,198} 然而，术前 RT 与急性伤口并发症的发生率更高相关（术后 RT 分别为 35% 和 17%），尤其是下肢肿瘤（上肢肿瘤分别为 43% 和 5%）。在接受术后 RT 的患者中，晚期治疗相关副作用更常见，被认为与较高的 RT 剂量（术前 RT 为 66 Gy vs. 50 Gy）和较大的治疗体积。^{55,189}

在一项前瞻性随机研究（91 例高级别病变患者和 51 例低级别病变患者）中证实了保肢手术后 EBRT 的有效性。^{188,199} 术后放疗显著降低了高级别病变患者的 10 年 LR 率（手术联合放疗患者无 LR，而单独手术患者为 22%； $P =$

.0028）。在低分级病变患者中，相应的复发率分别为 5% 和 32%。¹⁸⁸ 低级别病变患者接受 EBRT 后 LR 率降低的概率不显著，提示术后 RT 这组患者可能不需要保留肢体的手术。20 年随访的结局支持接受 EBRT 的患者，但差异无统计学意义。接受单纯手术与手术联合 EBRT 治疗的患者的 10 年 OS 分别为 82% 和 77%，20 年 OS 分别为 71% 和 64%（ $P =$.22）。¹⁹⁹

法国肉瘤组最近报告了 Conticabase 数据库中 283 例四肢或躯干浅表的可切除非典型脂肪瘤样肿瘤 (ALT)/WDLS 患者队列。在这些患者中，术后 RT 显著改善了 5 年局部 RFS (98.3% vs. 80.3%，有和无辅助 RT； $P < .001$)。²⁰⁰ 伴随 RT，肿瘤部位和切缘状态是至 LR 时间的预测因素，但未观察到 OS 差异。

在来自 Memorial Sloan Kettering 癌症中心 (MSKCC) 的一份报告中，回顾了 200 名接受以下治疗的患者的长期结局。在 82 个月的中位随访期内，保留肢体的手术、病理结果为阴性的再次切除（未行 RT）与 5 年总 LR 率 9% 相关。²⁰¹ 老年和/或 III 期疾病与 LR 率较高相关。因此，关于使用以下药物的治疗决策

术后 RT 应个体化，而不应仅基于前瞻性阴性再切除的结果。

近距离放疗

在一项前瞻性随机研究中，164 例完全切除四肢或躯干表面 STS 的患者在术中随机接受近距离放疗或不接受近距离放疗。¹⁹⁴ 中位随访时间为 76 个月，近距离放疗组和未接受近距离放疗组的 5 年局部控制率分别为 82% 和 69%。

接受近距离放疗的高级别病变患者的局部控制率高于未接受近距离放疗的患者（分别为 89% 和 66%）。但是，近距离放疗对患有低分级病变的患者的局部控制没有影响。5 年

两组的无远端复发率分别为 83% 和 76%。在 202 例原发性肢体高级别 STS 成人患者的回顾性分析中，近距离放疗后保留肢体手术的伤口并发症发生率较低，5 年局部控制良好，远端 RFS 和 OS 率（分别为 84%、63% 和 70%）。¹⁹⁵

调强放射治疗

在一项对 41 例采用保留肢体手术治疗的肢体 STS 患者的回顾性分析中，在选定的具有高危特征的患者中，术后调强放疗使边缘阴性、阳性或接近边缘的患者的 5 年局部控制率达到 94%。¹⁹⁶ 与常规 RT 相比，并发症如水肿和关节僵硬的风险也是有利的。在最近的一项 II 期研究中，O'Sullivan 及其同事报告，术前调强放疗在高级别病变患者中产生的伤口并发症发生率较低（30.5% 对比早期使用常规 EBRT 研究中报告的 43%）。²⁰² 在高级别、原发性、非转移性四肢 STS 患者的调强放射治疗和近距离放射治疗的非随机比较中，局部控制显著

调强放射治疗优于近距离放射治疗（5 年局部控制率分别为 92% 和 81%； $P = .04$ ）尽管调强放射治疗的不良特征发生率较高。¹⁹⁷

眼内压

一项回顾性研究的近期报告表明，IORT 可为四肢 STS 提供极佳的局部控制。^{203,204} Call 及其同事最近报告了采用 EBRT、手术和 IORT 治疗上肢 STS 患者的长期结局。10 年局部控制和 OS 率分别为 88% 和 58%。²⁰⁴ 在阴式 (R0) 和阴式 (R1 和 R2) 切除术后，10 年局部控制率分别为 89% 和 86%。还在 3 家西班牙机构接受手术、IORT 和 EBRT 的躯干或四肢 STS 患者队列中回顾性检查了 IORT。^{205,206} 四肢和躯干壁 STS 的 5 年 IORT 现场控制分别为 86% 和 70%。但是，末端 STS 队列的 5 年 DFS 为 62%，躯干壁 STS 的 5 年 DFS 为 45%。不完全切除显著影响两个队列的术野控制，较高的 IORT 剂量与肢体 STS 的术野疾病控制正相关。

虽然使用调强放射治疗和 IORT 产生了极好的临床结局，但其疗效还需要在更大的随访时间更长的患者队列中进行确认。此外，影像引导可继续改善肢体 STS 患者的 RT 结局。在最近的一项 II 期试验 (RTOG-0630; $n = 86$) 中，使用术前影像引导 RT 减少靶区，显著减少晚期毒性，无任何边缘区域复发。⁵² 需要进行其他研究。

专家组建议

当使用 EBRT 时，可采用复杂的调强放射治疗 (IMRT)、断层放射治疗 (tomotherapy) 和/或质子治疗计划以改善治疗效果。RT 不能替代切缘阳性的根治性手术切除，最好再切除至切缘阴性。

术前 RT 的常用剂量为 50 Gy，每次 1.8 至 2.0 Gy。如果患者之前未接受 RT，如果再次切除不可行，可以尝试通过术后 RT 控制显微镜下残留病变。如果获得较宽的切缘，可能无需术后 RT。对于先接受术前 RT 再接受手术的患者，指南建议，对于切缘阳性的患者，除了术后加强 RT 外，还应考虑观察。有数据表明，阳性边缘的增强不会改善局部控制。^{66,207} 由于没有明确的证据表明会增加获益，小组建议在慎重考虑潜在毒性的情况下，进行个体化的促进治疗决策。

对于显微镜下残留病灶，推荐的 EBRT 加强剂量为 16-18 Gy，对于肉眼眼下残留病灶，推荐的 EBRT 加强剂量为 20-26 Gy。近距离放疗应在手术后几天通过手术时放置的导管进行，根据边缘状态，LDR 近距离放疗的剂量为 16 至 26 Gy，HDR 近距离放疗的剂量为 14 至 24 Gy。或者，在切除风险区域后，可以立即给予 IORT（显微镜下残留病灶给予 10-12.5 Gy，肉眼残留病灶给予 15 Gy），避开未受累的器官。²⁰³

对于未接受术前 RT 的患者，术后选择包括 EBRT（50 Gy，无论手术切缘如何，每次 1.8–2.0 Gy）、IORT（10–16 Gy，随后为 50 Gy EBRT）或近距离放疗。指南推荐采用 45 Gy LDR 近距离放疗或边缘阴性患者的 HDR 相当。低剂量率近距离放疗

对于边缘阳性患者，建议采用 (16-20 Gy) 或 HDR 当量，然后进行 EBRT。在手术愈合完成后（3-8 周），IORT 或近距离放疗后的 EBRT 被输送至靶区，总剂量为 50 Gy。

对于接受术后 EBRT 治疗的患者，指南建议根据切缘状态（阴性手术切缘为 10-16 Gy；显微镜下残余病变为 16-18 Gy；大体阳性切缘为 20-26 Gy）对原始肿瘤床进行额外 EBRT 加强（除非既往 IORT）。然而，许多机构在术前 RT 后不再对广泛阴性切缘的患者给予加强，局部控制率接近 95%，术前 RT 为 50 Gy，切缘为阴性。专家组还强调，RT 不能替代次优手术切除，手术切缘阳性的患者首选再次切除。

按分期列出的治疗指南

I 期

手术广泛切除（旨在获得阴性切缘）是 IA 期（T1、N0、M0、低分级）和 IB 期（T2-4、N0、M0、低分级）肿瘤的主要治疗方法，如果切缘大于 1 cm 或筋膜平面完整，则认为是确定性的。^{208,209} 如果手术切缘 ≤1.0 cm 且没有完整的筋膜平面，可能需要再次切除。²⁰¹ 应在经验丰富的多学科肉瘤肿瘤委员会介绍治疗方案，包括翻修手术与观察，以确定决策的优点和缺点。

前瞻性研究的数据支持在适当选择的患者中，根据 DFS 改善情况（虽然不是 OS），采用 RT 作为手术的辅助治疗。^{175,177,194} 对于最终手术切缘 ≤1.0 cm 和没有完整切缘的患者，推荐术后 RT

筋膜平面（IA 期肿瘤为 2B 类，IB 期为 1 类）。小的低分级病变（5 cm 或以下）患者可能不需要 RT，因为这些肿瘤很少与 LR 相关。¹⁸⁸ 因此，对于最终手术切缘≤1.0 cm 且筋膜平面完整的 IA 期疾病患者，可选择观察。

在 ALT/WDLs 患者中，边缘阴性的整块切除通常足以获得长期局部控制；在大多数情况下，不适合采用 RT。^{210,211} 在一份审查 91 例四肢和躯干 ALT/WDLs 患者的报告中，手术切缘阳性与局部 RFS 减少相关，表明功能保留对于手术切缘阳性的选定患者，可以考虑再次切除（如可能）或辅助 RT。²¹² RT 也可能是适当的。具有 LR 风险的选定复发性疾病或深部浸润性原发性病变患者的治疗选择，取决于肿瘤部位和患者年龄。²¹³

II-III 期

治疗选择应由在 STS 患者治疗方面具有丰富经验的多学科综合治疗组根据患者的年龄、体能状态、合并症、部位和肿瘤的组织学亚型来决定。

在四肢和躯干的高分级 STS 患者中，尽管必须考虑急性反应，但已证实术前放疗可改善 OS、DFS 和局部控制率。^{78,79} 早期的一项随机研究表明，术前化疗与高级别肿瘤患者的主要生存获益无关。⁶⁹ 在一项最近针对高危 STS 患者的国际 RCT (n = 287; ISG-STs 1001) 中检查了组织分型特异性新辅助化疗。⁷² 标准新辅助化疗（表柔比星/异环磷酰胺）与黏液样 LPS (trabectedin) 的组织分型特异性方案，LMS

（吉西他滨/达卡巴嗪）、滑膜肉瘤（大剂量异环磷酰胺）、MPNST（依托泊苷/异环磷酰胺）和 UPS（吉西他滨/多西他赛）。第 46 个月时，标准化疗的 DFS 为 62%，而组织分型个体化方案的 DFS 为 38%

（HR,2.00;95%CI,1.22-3.26;P = .006）。由于无效，试验招募已关闭。

最近的一项 III 期随机研究 (EORTC 62961) 结果显示，局部高热 (RHT) 可增加局部高危 STS 患者术前化疗的获益。²¹⁴ 在本研究中，341 例患者随机接受依托泊苷、异环磷酰胺和多柔比星 (EIA) 单药术前化疗或联合 RHT (EIA + RHT)。中位随访 34 个月后，在 149 例四肢 STS 患者中，接受 EIA 联合 RHT 治疗的患者的 2 年 DFS 和局部 PFS 率分别为 70% 和 92%。单独使用 EIA 的患者相应的生存率分别是 57% 和 80%。但是，这些结果需要在大型队列研究中证实，指南不推荐 RHT 联合术前化疗。

尽管把握度不足，现有证据提示以蒽环类药物为基础的术后化疗（目前最常给予的是多柔比星和异环磷酰胺或表柔比星和异环磷酰胺）将改善具有高复发风险的体能状态良好的选定患者的 DFS。⁸⁸⁻⁹² 已证实术前或术后 EBRT 可改善高级别病变患者的局部控制。^{54,188,190}

对于 LR 和转移瘤高风险的大型 II 期或 III 期高级别肢体可切除肿瘤（大于 8-10 cm），应考虑术前和术后治疗。但是，有数据支持在选定的高级别病变患者中，单独手术是适当的治疗选择。前瞻性研究的长期结果证实，选定的高级别 T1 期患者病灶可单独手术治疗（R0 切除），可以接受

局部控制和良好的长期生存率。²¹⁵ 在单纯手术组中，接受 R0 切除的患者第 5 年和第 10 年 LR 的累积发生率分别为 7.9% 和 10.6%，且 5 年和 10 年肉瘤特异性死亡率为 3.2%。在 242 例采用保留肢体手术治疗的躯干和四肢局限性 STS 患者分析中，切缘小于 1 cm 的患者的 10 年局部控制率为 87%-93%，而切缘 \geq 1 cm 的患者的 10 年局部控制率为 100% ($P = .04$)。¹⁸² Al-Refaie 及其同事还报告，RT 的加入未导致早期肢体 STS 患者的 OS 或肉瘤特异性生存率存在任何显著差异。²¹⁶

对于可切除但功能结局可接受的 II 期肿瘤 (T1、N0、M0、G2-3) 患者（术前或术后 RT 为 1 类），建议在 RT 之前或之后进行手术。^{188,189,198} 对于手术切缘更宽的小肿瘤可以切除的患者，单独手术可能是一种选择。

手术后 RT（第 1 类）联合或不联合术后化疗是可切除但功能结局可接受的 IIIA 期 (T2、N0、M0、G2-3) 或 IIIB 期 (T3-4、N0、M0、G2-3) 肿瘤患者的主要治疗。在 2606 例 III 期软组织肢体肉瘤患者的 SEER 队列中分析了 RT 的影响。与较小的前瞻性研究和综述相似，RT 与 5 年生存获益显著相关 (65%vs. 60%， $P = .002$)。

然而，RT 的时机（即，术前与术后）不是生存的显著因素。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，因此术后化疗作为 2B 类推荐纳入。⁸⁸⁻⁹² 还包括术前 RT（1 类）、术前化疗（2B 类）或放化疗（2B 类）作为该组患者的选择。

根治性淋巴结切除术可为孤立淋巴结受累的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史的研究中，未接受根治性淋巴结切除术的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的患者为 16.3 个月。²¹⁸ 后一组患者的 5 年生存率为 46%。指南推荐 III 期肿瘤伴有淋巴结受累者在初次手术时行区域淋巴结清扫。

可切除但伴有不良功能性结局的 II 期或 III 期肿瘤患者应按照以下不可切除疾病的描述进行管理。

不可切除疾病

肿瘤无法切除的患者可采用 RT、化放疗、化疗或局部肢体治疗。对于经初步治疗后可切除且功能结局可接受的肿瘤，可先手术治疗，然后 RT（如果之前未接受放疗），可联合或不联合术后化疗。由于关于术后化疗潜在获益的数据有限且相互矛盾，因此将其纳入 2B 类推荐中。对于原发治疗后肿瘤仍可切除但伴有不良功能性结局或不可切除的患者，随后应区分无症状和有症状患者。无症状患者可选择观察。对于有症状的患者，治疗选择包括化疗、姑息手术、截肢或最佳支持治疗。

一项检验强化多柔比星加异环磷酰胺对比多柔比星单药治疗的随机化 III 期试验未发现联合治疗在不可切除、晚期或转移性 STS（14.3 个月对比 12.8 个月； $P = .076$ ）。然而，

与多柔比星单药治疗相比，多柔比星/异环磷酰胺治疗的缓解率和 PFS 改善 (26% 与 14%， $P = .0006$ ；7.4 个月 vs.

4.6 个月， $P = .003$)。²¹⁹ 然而，子集分析 ($n = 310$) 表明多柔比星/异环磷酰胺与多柔比星单药治疗 UPS 患者的 OS 获益。²²⁰

对于经过初步治疗的选定的不可切除肿瘤患者，可考虑采用确定性 RT (70–80 Gy)。在一项单机构研究中 (112 例患者，43% 的肢体 STS)，肿瘤尺寸和 RT 剂量影响患有不可切除 STS 的患者的局部控制和生存率。²²¹ 小于 5 cm 的肿瘤的局部控制率为 51%，大于 10 cm 的肿瘤的局部控制率为 9%。与接受低于 63 Gy 的患者 (分别为 22%、10% 和 14%) 相比，接受 63 Gy 或以上的患者的 5 年局部控制、DFS 和 OS 率 (分别为 60%、36% 和 52%) 更佳。接受 63 Gy 以上剂量的患者中，≤5 cm 病灶的局部控制率为 72%，5-10 cm 病灶的局部控制率为 42%，> 10 cm 病灶的局部控制率为 25%。

评价了局部肢体治疗 (隔离肢体灌注 [ILP] 和隔离肢体灌注 [ILI]) 作为无法切除的中度或高度肢体 STS 的保留肢体治疗。ILP 需要使用肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 联合化疗，尚未在美国获批。对于肢体无法切除的 STS 患者，ILI 是 ILP 的微创替代方案，可以无 TNF- α 的情况下使用。临床试验数据表明，ILP 与美法仑或多柔比星联合 TNF- α 或 ILI 联合多柔比星或美法仑和放线菌素²²⁶⁻²³⁰ 可能有效治疗无法切除的肢体 STS 患者。²³¹ 还需要进一步的前瞻性临床试验来更好地确定 ILP 或 ILI 在治疗无法切除的四肢 STS 患者中的作用。²³¹ 专家小组建议，孤立的局部或淋巴结病变的 ILP 应为

伴随手术切除。复发性疾病的 ILP 应在有区域肢体治疗经验的机构进行。

IV 期 (同步转移性疾病)

转移性 IV 期疾病患者 (任何 T、N1、M0、任何 G；或任何 T、任何 N、M1、任何 G) 的预后较差，无疾病间期。^{232,233} 关于转移瘤切除术的潜在生存获益存在矛盾的数据。在一项 48 名同步转移患者的回顾性研究中，与不可切除疾病的患者相比，转移灶切除术患者的 OS 没有改善。²³² 在最近的一项回顾性研究中，112 名就诊时患有转移性疾病的患者接受了转移性疾病切除术，少于 4 处肺转移灶和存在淋巴结转移 vs. 肺转移灶被确定为 OS 改善的统计学显著变量。出现淋巴结转移和肺转移的患者的 5 年生存率分别为 59% 和 8%。²³³ 肺转移瘤切除术导致中位 OS 为 66 例肉瘤患者的回顾性分析中为 25.5 个月；然而，复发转移与预后不良相关。²³⁴ 虽然初次转移灶切除术后复发很常见，但是一项前瞻性综述 ($n = 539$) 的数据提示，在适当选择的患者中，重复肺转移灶切除术有潜在的生存获益。²³⁵

由于没有数据支持转移性疾病患者的最佳治疗方案，指南故意不具体说明这组患者的治疗选择。建议转诊至在 STS 治疗方面具有丰富经验的肿瘤内科医生。治疗选择应基于许多因素，包括体能状态、患者偏好、转移灶的具体临床问题和治疗可用性。此外，临床试验是转移性疾病患者的首选治疗。

有限转移

局限于单个器官的有限转移和适合局部治疗的有限肿瘤块的患者应该按照 II 期或 III 期肿瘤的描述接受原发性肿瘤治疗。另一种选择是考虑转移灶切除术联合或不联合化疗联合或不联合放疗，指南没有具体说明转移灶切除术的规则，这仍有争议。^{232,234,235} 几个变量，包括肿瘤的可切除性、转移灶的数量和位置以及体能状态影响采用转移灶切除术的决定。²³³ 此外，患者还可以接受立体定向体部 RT (SBRT) 或化疗作为控制转移病灶的替代方法。

近期的几项综述和病例系列研究支持使用 SBRT 进行局部控制，在选定的患者中具有潜在的生存获益。²³⁶⁻²³⁸

播散转移

对于表现为播散性疾病的患者，随后应区分无症状和有症状患者。“观察等待”策略是无症状患者的合理治疗选择，尤其是如果患者仅有极小的转移负荷（例如，亚厘米肺结节）。有症状的患者可接受姑息性 RT、手术或化疗。姑息性 RT 涉及充分剂量的权衡治疗，以阻止肿瘤生长或引起肿瘤消退。这种方法的结果取决于生长的速度和全身性疾病的状态。此外，指南还将消融术（例如，射频消融 [RFA] 或冷冻疗法）或 SBRT 作为有症状患者的治疗选择。

监测

监测对于发现可能仍然可以治愈的复发很重要。然而，文献中有效监测策略的可用数据非常有限。²³⁹⁻²⁴² 由于患者风险

从未恢复到零，表明需要长期随访，包括考虑 MRI 或 CT 扫描。²⁴³ 尚无研究证实常规监测中使用更敏感的 CT 扫描可改善临床结局。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 的临床获益很少。²⁴⁴ 然而，在某些患者亚组中，由于解剖学因素（例如，瘢痕、肺气肿），很难解读胸片，可能需要进行胸部 CT 检查。一项回顾性审查检查了 94 例接受根治性切除术和 RT 的中度或高度局部肢体/躯干 STS 患者的监测成像。²⁴² 中位随访 60 个月后 30 例患者 (32%) 复发（5 例局部复发，26 例远处复发）。监视成像导致 5 个病例中的 2 个检出 LR，26 个病例中的 22 个检出远处复发（肺）。作者得出结论，监测胸部成像可能最有益于检测无症状性远处复发（即在肺部），而主要部位成像可能仅有益于 LR 高风险患者。

超声已用于检测早期 LR 和检测直径小于 0.5 cm 的微结节。²⁴⁵⁻²⁴⁷ 在一项回顾性分析中，评价了 MRI 和超声对 21 例四肢 STS 患者术后 LR 的检测价值，超声的敏感性略高于 MRI (100%vs. 83%)，特异性略低于 MRI (79%vs.93%)。²⁴⁵ 但差异无统计学意义，提示 MRI 和超声对术后 LR 的检测同样有用。在随后的报告中，Arya 及其同事还报告，超声检测 STS 患者早期 LR 的敏感性和特异性较高（分别为 92% 和 94%）。²⁴⁶ 这些结果证实超声可用于检测 LR。然而，如 Choi 及其同事报告，在早期阶段，超声可能比 MRI 更难判读

术后阶段。²⁴⁵ 因此，如果超声结果不确定，应使用 MRI。

该指南概述了按疾病分期的谨慎随访时间表，避免了过度检测。更高分级和更大的肿瘤具有更高的播散风险；因此，对这些肿瘤患者的监测建议在一定程度上更强化，尤其是切除后的前 3 年。10 年后，复发的可能性较小，应进行个体化随访。

I 期肿瘤常规随访 H&P，每 3-6 个月一次，随访 2-3 年，之后每年一次。建议通过 CT [首选] 或 x 线检查每 6-12 个月进行一次胸部影像学检查。根据估计的局部复发风险，建议术后基线和定期对原发肿瘤部位进行影像学检查。推荐使用有和无造影剂的 MRI 和/或有造影剂的 CT；对于较小的浅表病灶患者，可以考虑使用超声检测 LR，并且应该由有肌肉骨骼疾病经验的超声医师进行。^{245,246} 但是，在体格检查后该区域容易出现的情况下，可能不需要影像学检查。²⁴⁸

对于 II/III 期和同步 IV 期疾病，应使用有和无造影剂的 MRI（首选）或有造影剂的 CT 进行术后重新成像，以评估原发肿瘤部位并排除转移性疾病。根据局部复发风险，建议基线和定期进行原发部位成像；小的浅表病灶可以考虑超声检查。胸部和其他已知的转移性疾病部位的 H&P 和影像学检查应在 2-3 年内每 2-6 个月进行一次，在接下来的 2 年内每 6 个月进行一次，然后每年进行一次。

复发性疾病

复发性疾病的管理包括异质性患者组和临床情况。在回顾性研究中，头颈部和躯干深部以外部位的孤立 LR、复发和转移性疾病的可切除性、无病间期和转移灶数量被确定为长期生存的重要预测因素。²⁴⁹⁻²⁵¹

对于有 LR 的患者，治疗决策应使用与新原发病变患者相同的算法。²⁵² 在 LR 患者中，一些病例系列表明，与局部治疗相比，保守手术联合再次放疗提供了更好的局部控制

仅再次切除。²⁵³ 然而，也有人报告，对于少数既往切除和 EBRT 后局部复发的患者，单纯保守性手术可获得局部控制，²⁵⁴ 可能反映了手术和 RT 或单独手术患者选择的差异。

因此，指南建议，如果可以切除 LR，需要根据具体情况决定是否重新放疗。传统上，再照射是通过术后近距离放疗完成的，但是现在近距离放疗可以与调强放射治疗联合使用，以降低再照射的发病风险。

对于有转移复发的患者，指南区分局限于单一器官的有限转移、播散性转移和孤立的淋巴结受累区域病变。局限于单个器官的局限性转移或播散性转移患者的治疗选择与就诊时描述的 IV 期疾病的治疗选择相似。对于孤立局部病变或淋巴结受累的患者，选择包括：1) 局部淋巴结清扫术，伴随或不伴随 RT 或化疗；2) 转移灶切除术，伴随或不伴随术前或术后化疗和/或 RT；3) SBRT；或 4) 手术治疗 ILP/ILI。关于患者使用化疗的可用数据有限

接受转移瘤切除术。最近的一项回顾性分析结果表明，化疗对接受肺转移瘤切除术的转移性肢体 STS 患者的生存期影响极小。²⁵⁵

腹膜后/腹腔内软组织肉瘤

一般原则

手术

手术切除边缘阴性的局部肿瘤仍然是腹膜后/腹腔内 STS 患者的标准、可能的治愈性治疗。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 名患者的大型单机构系列研究中，接受完全切除的患者的中位生存期为 103 个月，而接受不完全切除的患者为 18 个月。²⁵⁹

最近的两项回顾性分析报告，在高容量中心采用更积极的方法（如完全隔室切除和更自由的内脏整块切除）手术的原发性腹膜后肉瘤患者中，局部控制改善。^{261,262} 虽然结果令人鼓舞，但该技术需要在前瞻性临床试验中进行研究。

放射治疗

RT 既可以作为可手术切除患者的术前治疗，也可以作为不可切除患者的初级治疗。除了高度选择的病例或 LR 是否会导致不适当的发病率之外，小组不鼓励术后 RT。专家组强调，RT 不能替代根治性手术切除。肿瘤边缘适当，可能需要再次切除。如果再次切除不可行，对于高度选择的尚未接受过放疗的患者，可考虑术后 RT

术前 RT，试图控制显微镜下残留病变；然而，这种方法尚未在随机试验中得到验证。

最近的一项 NCDB 病例对照、倾向得分匹配研究检查了腹膜后 STS 中术前 RT (n = 563) 和术后 RT (n = 2215) 与无 RT/单独手术 (n = 6290)。²⁶³ 与单纯手术相比，术前和术后 RT 均与 OS 相关（术前 RT: HR, 0.70; 95%CI, 0.59-0.82; $P < 0.0001$; 术后 RT: HR, 0.78; 95%CI, 0.71-0.85; $P < 0.0001$ ）；然而，未对术前和术后方法进行直接比较。²⁶³

较新的 RT 技术，如使用质子或光子的调强放射治疗 (IMRT) 和三维适形放射治疗 (3D conformal RT) 可以在邻近危及器官的正常组织剂量限制内实现肿瘤靶区覆盖和可接受的临床结局。^{192,264-267} 当使用 EBRT 时，可采用复杂的调强放射治疗 (IMRT)、断层放射治疗 (tomotherapy) 和/或质子治疗计划以改善治疗效果。然而，辅助 RT 技术的安全性和有效性尚未在多中心随机对照研究中进行评估。

术前 RT

通常首选术前 RT，因为其降低了手术时肿瘤种植的风险，并可能使肿瘤更适合切除。^{54,268,269} 两项前瞻性研究的长期结果显示，在中度或高度腹膜后 STS 患者中，术前 RT 后 R0 或 R1 切除后，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 研究的数据分析表明，术前 RT 的 LR 率低于术后 RT (OR, 0.03; $P = .02$)。⁵⁴ 术前 RT 的常用剂量为 50 Gy。在一项单机构研究中，Tzeng 及其同事证实选择性剂量递增的术前 RT (45 Gy, 分 25 次至

由外科医生和放射肿瘤学家确定的整个肿瘤 + 切缘和 57.5 Gy 的后腹膜后肿瘤切缘加强剂量) 是可耐受的, 允许对判断为局部肿瘤复发风险最高的高风险临床靶区 (高风险 CTV) 使用更高的 RT 剂量。²⁷¹ 在该研究中, 16 例活检证实腹膜后 STS 的患者, 14 例患者 (88%) 接受了肉眼切除。中位随访 28 个月, 仅有 2 次 LR, 精算 2 年局部控制率为 80%。

NCCN 建议术前放疗 50 Gy (每次 1.8–2 Gy), 然后使用夹子进行手术, 并考虑对阳性边缘增加 IORT。在这种情况下, 不鼓励进行术后 EBRT 加强治疗。仅在有经验的中心考虑的另一种方法是对整个 CTV 给予 45 至 50 Gy, 并在 25 个治疗分次中采用剂量涂抹的同时综合增强至总剂量 57.5 Gy。^{271,272} 由于该方法在许多 NCCN 成员机构中使用, 指南中已纳入该给药方案, 并建议由外科医生和放射肿瘤学家共同确定较高风险的腹膜后切缘, 术后不给予促进。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 (NCT01344018)。

术后 RT

关于术后 RT 生存获益的数据存在矛盾。在回顾性非随机研究中, 术后 RT 与 RFS 改善相关, OS 没有改善。^{258,273,274} 在最近的一项回顾性研究中, 与单独手术相比, 使用适形术后 RT 和积极的手术切除与 LR 率降低和 RFS 改善的趋势相关。²⁷⁴ 在 5 年随访时, RFS 率分别为 60% 和 47% ($P = .02$); 然而, OS 无显著差异

两组之间。在一项研究中, 联合使用术前 RT 和术后近距离放疗显著改善了低分级肿瘤患者的 DFS 和 OS。²⁷⁵

专家组不鼓励对腹膜后/腹腔内肉瘤进行术后 EBRT 加强。如果在手术切除前未给予 RT, 考虑在局部复发时进行可能的术前 EBRT 随访。如果在高度选择的病例中认为有必要进行术后 RT, 则建议外科医生和放射肿瘤学家协调努力, 用网膜或其他组织替代物将肠从肿瘤床中置换出来, 以降低 RT 相关肠毒性的风险。

术中放射治疗

在腹膜后 STS 患者中, IORT 的使用提供了令人鼓舞的结果。²⁷⁶⁻²⁸³ 在单个机构前瞻性治疗的腹膜后 STS 患者中, 采用包括最大肿瘤切除、HDR IORT 和术后 EBRT 的方案, 全组的总体 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%; $P = .40$)。²⁷⁷ 总体 5 年远期

无转移生存率为 82% (100%, 低分级肿瘤; 70%, 高级别肿瘤; $P = 0.05$)。5 年 DFS 和 OS 率分别为 55% 和 45%。在原发性和复发性腹膜后 STS 患者中, 伴或不伴 EBRT 的 IORT 在局部控制和生存期方面有效。^{278-280,282} 在一项评估术前 RT、切除术和术中电子束 RT (IOERT) IORT 治疗腹膜后 STS 患者的长期结局的研究中, 与仅行总体切除的患者相比, 行总体切除和 IOERT 的患者的 OS (分别为 74% 和 30%) 和局部控制 (分别为 83% 和 61%) 更好。²⁷⁸ 一项正在进行的研究 (NCT01566123) 正在检查

术前 RT，随后在高危腹膜后肉瘤患者中进行 IORT 手术。初步结果表明有前景的局部控制和 OS 率。²⁸⁴

评价和检查

腹膜后腹部 STS 的初步评价和检查与肢体肉瘤相似。该检查包括彻底的 H&P 和适当的影像学检查，包括胸部、腹部和盆腔 CT 造影加或不加腹部/盆腔 MRI。应进行胸部影像学检查，特别是肿瘤需要术前或术后化疗的患者。如果可能，多学科肉瘤专家组应审查该患者。请注意，对于分期，所有腹膜后病变均视为深部病变。

腹膜后腹部软组织肿块的鉴别诊断包括恶性病变（如其他肉瘤、GIST、淋巴瘤或生殖细胞肿瘤）、纤维组织瘤和良性病变。对于术前化疗或放疗的患者，活检证实组织学亚型是必要的。如果怀疑有 STS 以外的恶性肿瘤，应考虑活检。影像引导（CT 或超声）针芯活检优于开放手术活检。这种策略的目标是避免不适当地大范围切除另一种肿瘤，例如腹腔内淋巴瘤或生殖细胞肿瘤。如果由于其他原因进行剖腹手术时意外遇到腹膜后 STS，应进行针芯活检以确定诊断以及肿瘤的组织病理学类型和分级。然后，可以进行最佳的后续切除术。

按可切除性/分期列出的治疗指南

可切除病灶

伴或不伴 IORT 的手术（获得肿瘤适当的切缘）是大多数可切除疾病患者的主要治疗。

然而，由于原发肿瘤非常接近重要结构，在不到 70% 的患者中实现了完全或肉眼手术切除。LR 和疾病进展与大多数患者的显著发病原因持续相关。²⁸⁵⁻²⁸⁷ 由于无法获得阴性手术切缘和高 LR 率，因此倾向于多模式治疗（RT 和/或化疗的手术）。²⁸⁸

如果预期要行 RT，首选术前采用调强放疗方法以优化关键结构的保留，因为它降低了手术时肿瘤种植的风险，并可能使肿瘤更适合切除。²⁶⁸

对 8653 例 NCDB 切除的腹膜后 STS 患者的分析显示，接受化疗的手术切除队列的 OS 比仅接受手术的患者更差（40 个月 vs. 52 个月， $P = .002$ ）。²⁸⁹ 与术后化疗相比，术前化疗可能具有优势。然而，尚未在随机临床试验中评价术前化疗与术后化疗的作用。²⁹⁰ 关于 RT 联合化疗的可用数据很少。术后或术前化疗或放疗的决定由临床判断。²⁹¹⁻²⁹³ 指南中列出的方案是基于从肢体 STS 临床试验中推导出的数据外推，这些临床试验纳入了少量腹膜后 STS 患者。²⁹⁴

在 III 期随机研究 (EORTC 62961) 中，在术前 EIA 化疗的基础上加上 RHT 与显著的生存获益相关。²¹⁴ 5 年随访时，149 例患者中非肢体 STS，EIA 联合 RHT 治疗的患者的 DFS 更优（34% 对比 27%， $P = .040$ ）和局部 PFS（5 年后 56% 对比 45%， $P = 0.044$ ）。²⁹⁵ 与 STS 的情况相同

四肢，这些结果需要在大型队列研究中证实

在伴有腹膜后或腹部 STS 的患者的治疗指南中，不推荐 RHT 联合术前化疗。

对于活检确诊的患者，可以考虑术前 RT 或化疗。对于接受术前 EBRT (50 Gy) 然后手术的患者，指南建议，如果可以在邻近正常组织的限制内进行，则可考虑对切缘阳性患者进行术后 RT 加强。指南建议对显微镜下残余病变给予 16~18 Gy 的 EBRT 加强，对肉眼可见的阳性边缘给予 20~26 Gy。或者，在切除风险区域后，可以立即给予 IORT（显微镜下残留病灶给予 10-12.5 Gy，肉眼残留病灶给予 15 Gy），避开未受累的器官。

术后治疗选择取决于手术结局以及术后的临床或病理学结果。由于存在发病风险，切缘阴性切除 (R0) 或显微镜下切缘阳性 (R1 切除) 的患者不应常规进行术后 RT。高度选择的术后 RT 候选者可能包括病理学结果为高级别病变、肿瘤极大、手术切缘接近或复发风险高的患者。对于高度选择的 R1 切除患者，可考虑 RT 增强 (10-16 Gy)。如果可行，对肉眼观察边缘阳性的患者应考虑再次切除 (R2 切除)。或者，这些患者也可以按照以下不可切除疾病的描述进行管理。术后 RT 的选择包括 EBRT (50 Gy，不考虑手术切缘) 或 IORT (10-16 Gy，随后为 EBRT)。对于接受术后 EBRT 治疗的患者，指南建议根据切缘状态对原始瘤床进行术后 RT 加强（如果正常组织可以，阴性手术切缘剂量为 10-16 Gy

用网膜或其他生物或合成垫片充分地避免了组织移位；显微镜下残余病变为 16-18 Gy；肉眼残余病变为 20-26 Gy）。上述剂量建议必须在邻近正常组织对 RT 耐受的背景下进行平衡和考虑。

不可切除或 IV 期疾病

不可切除的肿瘤定义为累及重要结构或切除会导致不可接受发病率的肿瘤。在医学上不可切除的患者（即在医学上不适合耐受较大的腹膜后 STS 切除术）也包括在该类别中。

对于不可切除或转移性疾病患者，建议在任何治疗前进行活检。不可切除或 IV 期疾病患者可接受化疗、放化疗或 RT 治疗试图使肿瘤降期。对于接受确定性高剂量 RT 的患者，文献中报告了使用组织位移垫片保持肠道处于高剂量 RT 体积之外的良好经验。²⁹⁶ 在缓解率方面，在未选择患者人群中最有效的化疗方案为 AIM（多柔比星/异环磷酰胺/美司钠）。²¹⁹

对于不可切除或 IV 期病变，建议采用随访影像学评估治疗缓解。可选方案包括无造影剂的胸部/腹部/盆腔 CT 或胸部 CT 和有造影剂的腹部/盆腔 MRI。

对于初次治疗后肿瘤变为可切除的患者，应按照上述可切除疾病的方法进行处理。如果肿瘤仍不可切除或初步治疗后出现疾病进展，治疗决策取决于患者是否有症状。可观察无症状患者，而有症状患者可采用姑息治疗（化疗、RT 或手术）控制症状或给予最佳支持治疗护理。在 IV 期患者中，应始终切除

考虑可切除的转移性疾病。姑息性 RT 涉及充分剂量的权衡治疗，以阻止肿瘤生长或引起肿瘤消退。这种方法的结果取决于生长的速度和全身性疾病的状态。

监测

患者应在 2-3 年内每 3-6 个月接受一次影像学（胸部/腹部/盆腔 CT 或 MRI）随访体格检查，随后 2 年内每 6 个月一次，此后每年一次。

复发性疾病

对于可切除、不可切除或播散性复发的患者，指南推荐在活检后采用与原发疾病相同的处理方法。²⁹⁷ 如果之前未进行治疗，疾病复发时应考虑术前 RT 和/或化疗。症状控制的姑息治疗（RT、化疗或手术）和最佳支持治疗是肿瘤学家应与有症状患者讨论的潜在选择。首选入组临床试验，如果有合适的试验，应考虑入组。

胃肠道间质瘤

GIST 是胃肠道 (GI) 最常见的 STS，最常见的原因是 *试剂盒* 或 *PDGFRA* 激活突变。²⁹⁸ GIST 可发生于胃肠道的任何部位，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%) 是较少见的原发部位，仅少量病例报告发生在食管 (< 1%) 以及结肠和阑尾 (1%-2%)。²⁹⁹ 疑似 GIST 患者可能出现多种症状，其中可能包括早饱、疼痛或肿胀引起的腹部不适、腹膜内出血、GI 出血或贫血相关疲劳。有些患者可能出现急腹症（肿瘤破裂、胃肠道梗阻的结果），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转移和其他腹外转移。

一般原则

活检和病理学评估

GIST 是一种柔软脆弱的肿瘤。应根据疑似肿瘤类型和疾病程度决定是否进行活检。在开始术前治疗之前，必须进行活检以确诊原发性 GIST。³⁰⁰ 近期报告表明，GIST 的确诊需要通过内镜超声 (EUS) 引导下 FNA 获取组织。³⁰¹ 由于存在肿瘤出血和腹内肿瘤播散的风险，原发部位的 EUS 引导 FNA (EUS-FNA) 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。

基于对足够的肿瘤组织进行仔细显微镜检查的形态学诊断对于确诊 GIST 至关重要。病理学报告应包括解剖位置、大小，以及在肿瘤最增生区域测量的有丝分裂率的准确评估，报告为 50 个高倍视野 (HPF)（相当于 5 mm）中的有丝分裂数² 组织）。应考虑任何 GI 肉瘤以及任何其他 GIST 的鉴别诊断

腹腔内肉瘤。对于具有复杂或异常组织病理学特征的病例，小组建议转诊至具有肉瘤专业知识的中心。

大多数 GIST (95%) 表达 *试剂盒* (CD117)。大约 80% 的 GIST 都有编码基因的突变 *试剂盒* 受体酪氨酸激酶；另外 5% 至 10% 的 GIST 的编码基因发生突变。

相关PDGFRA受体酪氨酸激酶。³⁰²⁻³⁰⁴约 10%-15% 的 GIST 未检出试剂盒或 PDGFRA 突变（野生型 GIST）。其他常见的表达标记物包括 CD34 抗原 (70%)、平滑肌肌动蛋白 (25%) 和结蛋白（小于 5%）。³⁰⁵

大部分试剂盒突变发生在 KIT 外显子 11 编码的近膜结构域，部分在外显子 9 编码的胞外域检测到。³⁰⁶在酪氨酸激酶结构域（外显子 13 和外显子 17）也发现了 KIT 突变，但它们非常罕见。³⁰⁷大多数 PDGFRA 突变影响酪氨酸激酶结构域 2 的外显子 18。³⁰⁶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），尽管它们罕见。³⁰⁸试剂盒外显子 11 突变在所有部位的 GIST 中最常见，而试剂盒外显子 9 突变是肠道 GIST 和 PDGFRA 外显子 18 突变在胃 GIST 中常见。³⁰⁶

CD117、DOG1 和/或 CD34 免疫组织化学染色和分子遗传学检测，以识别试剂盒和/或 PDGFRA 突变有助于 GIST 的诊断。然而，试剂盒仅阳性可能不足以确诊，反之，不存在试剂盒和/或德国突变不能排除 GIST 的诊断。在 GIST 中与 PDGFRA 突变，免疫染色 PDGFRA 已证明有助于区分试剂盒-阴性 GIST 和其他 GI 间充质病变。

功能丧失性突变 SDH 在大多数野生型 GIST 中发现了基因亚单位或 IHC 发现的 SDHB 蛋白表达缺失试剂盒和 PDGFRA 突变；这些发现导致在该 GIST 子集使用术语 SDH 缺陷型 GIST，而不是更旧的术语野生型 GIST。³⁰⁹⁻³¹³ SDHB IHC 可用于诊断 SDH-GIST 缺陷。BRAF 在少数亚组患者中也报告了外显子 15 突变 (V600E) 缺乏肠道高危 GIST 试剂盒/PDGFRA 突变。^{314,315} DOG1 是一种

钙依赖性受体活化氯离子通道蛋白，它在 GIST 中表达，与突变类型无关。DOG1 表达没有差异。试剂盒/PDGFRA 突变型或野生型 GIST，但有明显区别的是 PDGFRA 和试剂盒突变。GIST 与 PDGFRA 突变较低试剂盒 DOG1 表达和高表达，可用于诊断

试剂盒-阴性肿瘤。³¹⁶根据 CD117 免疫染色和突变检测，DOG1 免疫染色可能对无法归类为 GIST 的病例有用试剂盒和 PDGFRA。DOG1 和试剂盒可在表现出非预期困难情况下一起使用试剂盒阴性或阳性。³⁰⁰

缺乏肿瘤试剂盒和 PDGFRA 如 SDHB 免疫染色，应考虑对突变进行进一步评估。如果肿瘤是 SDH-生殖系缺陷检测 SDH 将指示突变。失活 NF1 突变或激活 BRAF 突变存在于少数缺乏试剂盒和 PDGFRA 突变但保留 SDH 表达。

预后因素

肿瘤大小和有丝分裂率是 GIST 危险分层最广泛使用的病理学特征。然而，仅根据这些特征很难预测 GIST 的恶性潜能。在 a 中 Miettinen 及其同事对 1765 例胃 GIST 患者的长期随访报告，有丝分裂指数 > 5 的 10 cm 肿瘤/50 HPF 的转移率为 86%，而有丝分裂指数 < 5 的相同大小肿瘤/50 HPF 的转移率相对较低，为 11%。³¹⁷在随后涉及 906 例小肠 GIST 患者的报告中，有丝分裂指数 ≤ 5 个核分裂/50 HPF 的肿瘤 > 10 cm 的转移率为 50%，这与具有相似肿瘤参数的胃 GIST 的报告相反。³¹⁸因此，除肿瘤大小和有丝分裂率外，肿瘤部位也一直

纳入 Miettinen 及其同事制定的原发性 GIST 风险分层指南。²⁹⁹ 根据这些指南，胃 GIST 具有总体惰性行为， ≤ 2 cm（不考虑有丝分裂指数）的 GIST 基本上是良性的，而小肠 GIST 倾向于更具侵袭性。直肠 GIST 也具有很高的侵袭性，有丝分裂指数 > 5 个有丝分裂/50hpf 的 < 2 cm 的肿瘤具有较高的复发风险和恶性潜能。

突变可见于高级别肿瘤以及小的偶发性 GIST 和良性病程的肿瘤。因此，*试剂盒*突变状态不用于确定原发性 GIST 的恶性潜能。基于对 ConticaGIST 数据库中 1056 例局限性 GIST 患者的回顾，已证实肿瘤基因型是独立的预后因素。DFS 较差的相关因素为 *试剂盒*外显子 9 重复，*试剂盒*外显子 11 缺失、非胃部位、肿瘤体积较大、有丝分裂指数较高，而 *PDGFRA*外显子 18 突变与更好的预后相关。³¹⁹ 法国肉瘤组对 BFR14 试验的长期随访（中位 73 个月）发现，女性是接受标准剂量伊马替尼治疗患者 PFS 和 OS 更高的独立预后因素。³²⁰

存在和类型 *试剂盒*或 *PDGFRA*突变状态可预测晚期或转移性 GIST 患者对 TKI 治疗的反应。GIST 与 *SDH*突变也对 TKI 不太敏感。它们通常发生在胃部，见于年轻患者，经常转移，可能以淋巴结受累为特征，并且倾向于缓慢生长。参见 *突变状态对缓解的影响 伊马替尼或舒尼替尼治疗晚期或转移性 GIST 患者* 在本讨论中。

影像学

在 GIST 患者中，使用影像学检查进行诊断、初始分期、再分期、监测治疗反应和进行随访

监测可能的复发。在活检证实的 GIST 初始分期检查中，对比增强 CT 是描述腹部肿块特征以及评价其范围和是否存在转移的首选影像学方法。

PET 有助于区分活动性肿瘤与坏死或非活性瘢痕组织、恶性与良性组织，以及复发性肿瘤与未描述的良性变化。PET 可为标准 CT 图像提供重要价值，因为肿瘤代谢活性的变化通常早于 CT 的解剖学变化。然而，PET 并不能替代 CT。PET/CT 可用于澄清 CT 或 MRI 中观察到的不明确结果，或用于评估考虑手术患者的复杂转移性疾病。即使在这种临床情况下，也没有明确的证据表明 PET 可提供 IV 造影剂增强 CT 无法获得的重要信息。PET 可能对 IV 造影剂过敏的患者有益，尤其是对于腹膜疾病；无论是否使用造影剂的 MRI 通常对肝转移瘤具有极佳的解剖学定义。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。

缓解评估

为了评估对 TKI 治疗的反应，每 8-12 周进行一次腹部/盆腔 CT 或 MRI。如果需要快速读数，PET 可在 2-4 周后显示伊马替尼的活性。³²¹ 在 GIST 患者中研究并比较了各种 CT 缓解标准，包括 RECIST、Choi 和 WHO 标准的迭代。^{242,322-327}

专家们提倡 Choi 提出的 CT 缓解标准比 RECIST 标准更适合评估 GIST 对 TKI 治疗的反应。Choi 标准已在一家中心的既往未接受过 TKI 治疗的 GIST 患者中进行了验证。³²² 然而，这些标准并未被普遍接受，它们尚未在接受过多种靶向治疗的患者中得到验证，并且易于

在专科中心外使用尚不清楚。最近的一些研究支持在伊马替尼治疗进展后使用 RECIST、WHO 或舒尼替尼或瑞戈非尼疗效评估的体积标准。³²⁴⁻³²⁶

EORTC 制定了 PET 评估的肿瘤代谢缓解标准，为完全代谢缓解、部分代谢缓解、稳定代谢疾病或疾病代谢进展提供了定义。³²⁸ 然而，由于常规造影剂增强 CT 和 PET/CT 的信息之间有 95% 的相关性，因此 IV 造影剂增强 CT 是接受 TKI 治疗的 GIST 患者的首选常规成像方法。

手术

手术是局限性或潜在可切除 GIST 病变患者的主要治疗选择。术前应用伊马替尼可降低手术死亡率。如果术后仍存在持续转移或残留肿瘤，则应在患者能够耐受口服给药后尽快继续使用伊马替尼。

GIST 易碎，应小心处理，以避免肿瘤破裂。目标是实现完整的肿瘤肉眼切除和完整的假包膜。在切除任何可疑的 GIST 后，术后病理评估对确诊至关重要。分段或楔形切除术通常适合获得阴性边缘。

由于淋巴结转移的发生率较低，通常不需要进行淋巴结切除术，但对于有下列情况的患者，应考虑切除病理性肿大的淋巴结 SDH-GIST 缺陷。应以最小的发病率完成切除，并应避免复杂的多脏器切除。在最终病理上，显微镜下切缘阳性通常不需要再次切除。如果必须进行腹会阴联合切除术以获得阴性切缘，则应考虑术前使用伊马替尼。如果外科医生觉得

需要进行复杂的外科手术，然后推荐多学科会诊使用术前伊马替尼。

直肠和胃食管连接部 GIST 应分别考虑括约肌保留手术和食管保留手术。一些病例报告已证实，术前使用伊马替尼能够使直肠 GIST 患者的器官保留手术成为可能，并改善手术结局。³⁰⁰

腹腔镜在 GIST 切除中的作用不断扩大。尽管缺乏前瞻性研究，但基于小系列患者和回顾性分析的文献报告已证实，腹腔镜或腹腔镜辅助切除术不仅可行，而且复发率低、住院时间短、发病率低。³⁰⁰ 19 项研究 (n = 1060 GIST 病例) 的荟萃分析显示，采用开腹手术和腹腔镜手术切除 GIST 的长期结局无差异，但腹腔镜方法的失血量更少、并发症发生率更低、住院时间更短。³²⁹

对于解剖位置有利的选定 GIST 可考虑腹腔镜方法，如胃前壁、空肠和回肠。腹腔镜手术应遵循同样的肉眼完整切除的手术原则，包括保留假包膜和避免肿瘤破裂。应使用塑料袋从腹部取出切除标本，以避免标本溢出或端口部位接种。腹腔镜手术在其他解剖部位也可行，如较小的直肠 GIST。然而，有关腹腔镜切除其他部位 GIST 的数据有限。

靶向疗法

既往已证实 GIST 对常规化疗耐药。开始 试剂盒激活发生在以下大多数情况下

GIST, KIT 抑制已成为治疗 GIST 的主要治疗方式以及手术。

伊马替尼

伊马替尼是一种 KIT 蛋白酪氨酸激酶选择性抑制剂，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，伊马替尼在不可切除和/或转移性 GIST 患者中产生了较高的总缓解率和异常良好的 PFS，在超过 50% 的患者中诱导了客观缓解。³³⁰⁻³³⁴ 2002 年 2 月，FDA 批准使用伊马替尼治疗以下患者：试剂盒-阳性不可切除和/或转移性恶性 GIST。B2222 研究的长期随访结果 (n = 147, 随机分配接受伊马替尼每日 400 或 600 mg) 证实，伊马替尼可使晚期 GIST 患者获得持久的疾病控制。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%。基线时肿瘤体积较小预示 TTP 更长和 OS 改善。

两项独立的 III 期研究 (EORTC 62005 研究和 S0033/CALGB 150105 研究) 评估了伊马替尼两个初始剂量水平 (400 mg 每日一次 vs. 800 mg 每日一次, 400 mg 每日两次) 在转移性或不可切除的 GIST 患者中的疗效。^{331,332,334} 两项研究均显示两种剂量水平的缓解率和 OS 相当。

在两项研究中，伊马替尼较高剂量的副作用多于较低剂量。虽然 EORTC 62005 研究 (n = 946) 的初步结果表明，接受 400 mg 每日一次给药的患者 TTP 更早，³³¹ 在中位随访 10.9 年时，未观察到基于伊马替尼剂量水平的生存期显著差异。³³⁶ 在每日 400 mg vs 每日 800 mg 队列中，10 年 PFS 率分别为 9.5% vs 9.2% (HR, 0.91; 95%CI, 0.79-1.04; P = .18) 和 10 年 OS 率为 19.4%

分别为 21.5% (HR, 0.93; 95%CI, 0.80-1.07; P = .31)。同样，S0033/CALGB 150105 研究 (n = 746) 报告了相同的反应

中位随访 4.5 年的比率 (分别为 40% 对比 42%)，PFS (低剂量组 18 个月对比高剂量组 40 个月) 和中位 OS (分别为 55 个月和 51 个月) 无统计学差异。³³⁴ 在接受 400 mg 每日一次治疗时疾病进展后，33% 交叉至较高剂量治疗的患者达到客观缓解率和病情稳定。在 EORTC 62005 研究进展后交叉至每日 800 mg 剂量的患者中 (n = 196, 47%)，中位 PFS 为 2.76 个月。³³⁶

现有数据证实伊马替尼 400 mg/日作为初始标准剂量实现缓解诱导的安全性和疗效。^{331,334} 对于 400 mg/日剂量进展的患者，剂量递增至 800 mg/日是合理的选择。³³²

术前伊马替尼

RTOG 0132/ACRIN 6665 是首项前瞻性研究，评估了术前伊马替尼 (600 mg/日) 在具有潜在可切除的原发性疾病 (30 名患者) 或潜在可切除的复发性或转移性疾病 (22 名患者) 患者中的疗效。³³⁷ 在原发性 GIST 患者中，分别有 7% 和 83% 的患者观察到 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 患者和复发性或转移性 GIST 患者的估计 2 年 OS 率分别为 93% 和 91%。估计的 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，19 例接受手术切除治疗的原发性 GIST (有或无转移) 或复发性疾病 (局部或转移性) 患者随机接受 3、5 或 7 天术前伊马替尼 (每日 600 mg) 治疗。³³⁸ FDG-PET 和动态 CT 评估的缓解率分别为 69% 和 71%。手术联合伊马替尼治疗患者的中位 DFS

为 46 个月。肿瘤大小是术后伊马替尼治疗后复发的预测因素。然而，在本研究中，在术前伊马替尼治疗的 3-7 天内无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，术前伊马替尼可改善原发性 GIST 患者的可切除性并降低手术发病率，这些患者通过重大手术操作无法切除或可切除，并伴有显著的手术发病率。中位尺寸缩小 34%，估计 3 年 PFS 率为 77%。³³⁹ 所有患者术后继续伊马替尼治疗 2 年。

在前瞻性 BFR14 III 期研究中接受伊马替尼治疗的非转移性、局部晚期、原发性 GIST 患者的亚组分析中，术前伊马替尼治疗与 PR 率 60%（25 例患者中的 15 例）相关，伊马替尼治疗中位 7.3 个月后，36%（25 例患者中的 9 例）的患者接受了原发性肿瘤手术切除。³⁴⁰ 所有接受切除术的患者术后均接受伊马替尼治疗。接受切除术的患者的 3 年 PFS 和 OS 率分别为 67% 和 89%。所有接受切除术的患者术后均接受伊马替尼治疗。

虽然这些前瞻性研究的结果已证实了术前伊马替尼在手术切除患者中的安全性和疗效，但由于这些研究中 3 项研究纳入的所有患者也在术后接受伊马替尼治疗 2 年，因此无法确定生存获益。^{337,338,340} 最大缓解可能需要治疗 ≥6 个月。术前伊马替尼可能无法准确评估复发风险，只有在通过术前肿瘤分期降低手术发病率的情况下，才应考虑使用。目前，对于可切除的原发性或局部晚期或复发性 GIST 患者，应根据个体情况决定是否使用术前伊马替尼。

术后伊马替尼

手术并不能常规治愈 GIST。约 85% 的原发性肿瘤患者可完全切除。这些患者中至少有 50% 会在完全切除后出现复发或转移，5 年生存率约为 50%。³⁴¹⁻³⁴³ 原发性高危 GIST 切除后中位复发时间约 2 年。对 506 例完全切除的 GIST 患者进行的回顾性审查显示，存在低估复发风险的可能性，尤其是中等大小、中等水平有丝分裂计数和非胃肿瘤的情况。³⁴⁴ 数据表明，对于高风险疾病患者，至少 3 年的辅助治疗与较高的 RFS 相关。多项随机研究探讨了 GIST 切除后辅助治疗的最佳持续时间。

在一项 III 期双盲研究 (ACOSOG Z9001) 中研究了伊马替尼治疗，该研究将原发性局部 GIST（尺寸 ≥3 cm）患者完全切除后随机分配至术后伊马替尼 400 mg 组（317 例患者）或安慰剂组（328 例患者）治疗一年。³⁴⁵ 中位数随访 74 个月，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 $P < .001$ ）。伊马替尼组和安慰剂组的 OS 无显著差异。³⁴⁶ 进一步分析表明，伊马替尼治疗与以下患者的 RFS 更高相关：*试剂盒外显子 11 缺失*（但不是 *试剂盒外显子 11 插入或点突变*，*试剂盒外显子 9 突变*，*PDGFRA 突变*，或野生型肿瘤）。安慰剂组中肿瘤基因型与 RFS 无关。

一项组间随机化试验 (EORTC-62024: [NCT00103168](#)) 在 908 例局限性、中间型或高危 GIST 患者中比较了 R0/R1 切除术后伊马替尼辅助治疗 2 年的观察结果。³⁴⁷ 3 年时伊马替尼相对于观察结果的 RFS 分别为 84% 和 66%，5 年时分别为 69% 和 63% ($P < .001$)。但是，5 年终点

伊马替尼无失败生存期 (IFFS) 未达到显著性, 分别为 87% 和 84% (HR, 0.79; 98.5%CI, 0.50–1.25; $P = .21$)。

斯堪的纳维亚肉瘤组的另一项随机 III 期研究 (SSG XVIII/AIO) 结果表明, 对于术后复发风险估计较高的患者, 术后伊马替尼较长的持续时间可改善 RFS 和 OS。^{348,349} 在本研究中, GIST 术后复发风险高的患者随机接受术后伊马替尼治疗 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 显著长于 12 个月组 (5 年 RFS: 分别为 71.1% 与 52.3%; $P < .001$; 5 年 OS: 分别为 91.9% 与 85.3%; $P = 0.036$)。非胃 GIST 患者和有丝分裂计数高的肿瘤患者的复发风险最高。³⁵⁰

毒性管理

伊马替尼最常见的副作用包括液体潴留、腹泻、恶心、疲乏、肌肉痉挛、腹痛和皮疹。长期治疗的副作用特征可能会改善。³⁵¹ 严重副作用 (如肝功能检查 [LFT] 异常、肺毒性、血细胞计数降低和 GI 出血) 很少报告, 且通常在伊马替尼停药后改善。LFT 异常见于不到 5% 的患者。白细胞减少症非常罕见, 伊马替尼很少与中性粒细胞减少性发热相关。在一项 219 名连续接受伊马替尼治疗患者的回顾性分析中, 8.2% 的可通过药物治疗管理且不常需要降低伊马替尼剂量或停药的患者发生了 3 级或 4 级心脏毒性。³⁵² 长期治疗可能改善副作用特征, 可通过适当的支持治疗措施进行管理。如果伊马替尼出现危及生命的副作用, 且不能通过最大剂量进行管理

支持治疗, 则在停用伊马替尼后应考虑舒尼替尼治疗。

舒尼替尼

舒尼替尼是一种多靶点 TKI, 可诱导伊马替尼耐药性 GIST 患者出现客观缓解并控制疾病进展。SDH 缺陷型 GIST 对舒尼替尼的应答概率可能更高。

在一项随机、III 期、安慰剂对照研究中, 舒尼替尼在伊马替尼耐药或伊马替尼不耐受 GIST 患者中产生显著、持续的临床获益。³⁵³ 在伊马替尼耐药的 GIST 患者中, 舒尼替尼可显著改善中位至进展时间 (27.3 vs. 6.4 周), 并显著延长估计的 OS。舒尼替尼治疗可在 14 例患者 (6.8%) 中诱导 PR, 在 36 例患者 (17.4%) 中诱导病情稳定 (≥ 22 周), 而在安慰剂组中则为 2 例患者 (1.9%)。在伊马替尼不耐受组, 9 例随机分配至舒尼替尼组的患者中有 4 例获得 PR, 1 例患者出现疾病进展。相反, 随机分配至安慰剂组的 3/4 例患者在分析时发生疾病进展, 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 FDA 批准, 用于伊马替尼治疗后疾病进展或不耐受的 GIST 治疗。

在伊马替尼治疗失败的晚期 GIST 患者中开展的一项开放标签、多中心、随机 II 期研究中, 评价了 37.5 mg 舒尼替尼连续每日给药方案的安全性和有效性。³⁵⁴ 患者随机 (1:1) 接受连续每日舒尼替尼 (37.5 mg/日), 早晨或晚上给药, 共 28 天 (一个周期)。主要终点为临床获益率 (CBR), 定义为根据 RECIST 标准有 CR、PR 或病情稳定 ≥ 24 周的患者百分比。总体 CBR 为 53% (13% 的患者达到 PR, 40% 达到疾病稳定)。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、疲乏和恶心）与已知与舒尼替尼间歇性给药相关的事件一致。治疗相关高血压和甲状腺功能减退症（分别有 28% 和 12% 的患者发生）通过适当的支持治疗措施得到成功控制。这些不良事件也与长期使用舒尼替尼间歇性给药相关。本研究的结果表明，连续每日给药似乎是一种有效的替代给药策略，在下列患者中的安全性可接受
伊马替尼耐药/不耐受 GIST。

最近报告了一项在伊马替尼耐药/不耐受晚期 GIST 患者中开展的舒尼替尼安全性和疗效国际研究的结果 (n = 1124)。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。在该试验人群子集 (n = 230) 的随访回顾性分析中，原发性突变患者的 PFS 显著更优 试剂盒外显子 9 与外显子 11 原发性突变的患者相比 (12.3 个月 vs. 7 个月；HR, 0.59; 95%CI, 0.39-0.89; P = .011)。³⁵⁶

毒性管理

通常可以通过中断给药或减量来管理舒尼替尼相关毒性。疲劳、恶心和呕吐是舒尼替尼临床试验中的剂量限制性毒性。其他常见毒性包括血液学毒性（即贫血、中性粒细胞减少）、腹泻、腹痛、粘膜炎、厌食和皮肤变色。舒尼替尼与发生手足皮肤反应 (HFSR) 的显著风险相关。³⁵⁷ 在舒尼替尼治疗期间，早期检测和适当管理 HFSR 至关重要。可通过常规使用润肤乳液预防 HFSR。如果是

显著，需要中断治疗；如果严重，应考虑减少剂量。

高血压是临床试验中报告的常见副作用，因为舒尼替尼靶向作用于血管内皮生长因子受体 (VEGFR)。然而，与非肾细胞癌 (RCC) 患者相比，肾细胞癌 (RCC) 患者的风险更高。³⁵⁸ 近期报道显示舒尼替尼也与心脏毒性和甲状腺功能减退有关。^{359,360} 在对 I-II 期研究数据的回顾性分析中，11% 的患者发生心血管不良事件，包括 8% 的患者发生 CHF，28% 的患者发生左心室射血分数 (LVEF) 绝对下降。³⁵⁹ 在一项前瞻性、观察性队列研究中，62% 的患者记录到血清促甲状腺激素 (TSH) 浓度异常，并且甲状腺功能减退的风险随治疗持续时间的延长而增加。³⁶⁰

密切监测接受舒尼替尼治疗患者的高血压和 LVEF 至关重要，尤其是有心脏病史或心脏风险因素的患者。需要常规监测 TSH（每 3-6 个月）。如果提示甲状腺功能减退，应进行甲状腺激素替代治疗。患者应密切监测其血压，出现血压升高的患者应接受抗高血压药物治疗。³⁰⁰

突变状态对伊马替尼或舒尼替尼治疗晚期或转移性 GIST 患者疗效的影响 存在和类型 试剂盒 or PDGFRA 突变已确定为伊马替尼缓解的预测因素。在随机临床试验中，存在 试剂盒 与安慰剂相比，外显子 11 突变与更好的缓解率、PFS 和 OS 相关 试剂盒 外显子 9 突变或野生型胃肠道^{320,361-364}

法国肉瘤组确定的前瞻性、多中心、随机、III 期 BFR14 试验的长期随访（中位数 73 个月）试剂盒外显子 11 突变是标准剂量伊马替尼治疗患者与野生型 GIST 患者相比 PFS 和 OS 更高的独立预后因素，或试剂盒外显子 9 突变。³²⁰

在美国-芬兰 B2222 II 期研究中，以下患者的 PR 率、无事件生存期 (EFS) 和 OS 率更佳 试剂盒第 11 外显子突变超过 试剂盒外显子 9 突变或未检测到激酶突变。³⁶¹ 以下患者的 PR 率 试剂盒外显子 11 突变， 试剂盒外显子 9 突变或未检测到激酶突变分别为 83.5%、48% 和无反应。存在 试剂盒外显子 11 突变是死亡风险降低 95% 以上的最强预后因素。

在一项随机 EORTC 62005 研究中，存在 试剂盒外显子 9 突变是进展和死亡风险最强的不良预后因素。³⁶² 在该试验中，高剂量伊马替尼（800 mg/日）治疗产生显著更优的 PFS，相对风险降低 61% ($P = 0.0013$)。 试剂盒外显子 9 突变。³⁶³ 此外，伊马替尼从 400 mg 每日 1 次交叉至 400 mg 每日 2 次后，缓解率在以下患者中显著更高 试剂盒外显子 9 突变 (57%) 多于以下患者 试剂盒外显子 11 突变 (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。发生以下情况的患者 试剂盒 800 mg 伊马替尼治疗的外显子 9 突变与 400 mg 伊马替尼治疗相比缓解率改善（分别为 67% 和 17%）。³⁶⁴ 然而，在 EORTC 62005 研究中观察到的 PFS 优势 试剂盒外显子 9 突变 在 S0033/CALGB 中未证实接受高剂量伊马替尼治疗

150105 研究。北美 Intergroup III 期试验结果也显示，CD117 阴性 GIST 患者与 CD117 阳性 GIST 患者相比，肿瘤进展时间相似，但 OS 较差，提示 CD117 阴性 GIST 患者可能从伊马替尼治疗中获益。³⁶⁴ 因此，提供 试剂盒-阴性 GIST 患者一项伊马替尼治疗试验，并进行密切评估和随访。

将 1640 例晚期 GIST 患者随机分配至标准剂量伊马替尼组（每日 400 mg）或高剂量伊马替尼组（每日 800 mg）的 EORTC 62005 和 SWOG S0033/CALGB 150105 III 期试验的荟萃分析显示，下列患者的 PFS 获益： 试剂盒 800 mg 伊马替尼治疗外显子 9 突变。³⁶⁵ 在最近的一项国际调查中，报告了 GIST 患者的 PDGFRA 突变，31 例可评价患者中无 D842V 突变有缓解，而 31 例中 21 例 (68%) 发生疾病进展。³⁶⁶ D842V 替代治疗患者的中位 PFS 为 2.8 个月，其他治疗患者的中位 PFS 为 28.5 个月 PDGFRA 突变。随访 46 个月时，D842V 置换患者的中位 OS 为 14.7 个月，其他患者未达到 PDGFRA 突变。

斯堪的纳维亚肉瘤组 (SSG XVIII/AIO) 随机 III 期研究的随访分析显示，GIST 患者携带一种 试剂盒外显子 11 缺失似乎从伊马替尼长期治疗中获益最大，显示分配至 3 年组的 RFS 高于伊马替尼 1 年组。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 及其同事报告舒尼替尼在原发性 试剂盒外显子 9 突变较有 试剂盒外显子 11 突变（分别为 58% 和 34%）。³⁶⁸ 以下患者的 PFS 和 OS 显著更长 试剂盒外显子 9 突变或伴 与野生型 GIST 相比 试剂盒外显子 11 突变。有 仅 4 例患者 PDGFRA 突变；其中 2 例有原发性

1 例有继发性 *D842V* 突变且对治疗无应答。在以下患者中 试剂盒与外显子 17 或 18 突变相比，继发性外显子 13 或 14 突变患者的外显子 11 突变、PFS 和 OS 更长。还需要其他研究来证实这些结果。在不可切除、复发性或转移性 GIST 患者中，与伊马替尼相比，SDH 缺陷型 GIST 对舒尼替尼的缓解概率可能更高。

伊马替尼和舒尼替尼耐药

尽管伊马替尼使大多数晚期 GIST 患者获益，但一些患者对药物产生耐药性。原发性伊马替尼耐药定义为伊马替尼治疗前 6 个月出现临床进展的证据，最常见于以下患者 试剂盒伊马替尼 400 mg 每日一次治疗外显子 9 突变，*PDGFRA* 外显子 18*D842V* 突变，或肿瘤中缺乏可识别的活化突变 试剂盒或 *PDGFRA*，其中大部分为 *SDH*-GIST 缺陷。^{361,362,364,368} 继发性耐药见于伊马替尼治疗 6 个月以上，初始缓解或病情稳定后进展的患者，最常见的原因是出现继发性突变的肿瘤克隆生长 试剂盒。³⁶⁹⁻³⁷² 对于伊马替尼 400 mg/日治疗进展的患者，剂量递增至 800 mg/日或转换为舒尼替尼是一种合理的选择。^{332,353,354}

由于 2 种不同的 TKI 治疗对舒尼替尼耐药后仍为手术候选者的患者数量较少，因此研究舒尼替尼耐药机制的全面分子学研究受到限制。然而，现有证据（临床和临床前）表明，虽然舒尼替尼对产生伊马替尼耐药性的三磷酸腺苷 (ATP) 结合口袋突变非常敏感，但其对伊马替尼耐药突变中的其他伊马替尼耐药突变几乎没有活性。试剂盒激活环。³⁷³⁻³⁷⁵

伊马替尼和舒尼替尼耐药的管理

瑞戈非尼，一种具有抗肿瘤活性的多激酶抑制剂 试剂盒,PDGFR, 和 VEGFR, 被 FDA 批准用于既往接受过伊马替尼和舒尼替尼治疗的局部晚期、不可切除或转移性 GIST 患者的治疗。在 III 期随机 GRID 试验中，199 例既往接受伊马替尼和舒尼替尼治疗后进展的转移性和/或不可切除 GIST 患者随机接受瑞戈非尼 (n = 133) 或安慰剂 (n = 66)。³⁷⁶ 中位 PFS (4.8 个月对比 0.9 个月; $P < 0001$)，瑞戈非尼的疾病控制率 (DCR; 53% 对比 9%) 显著高于安慰剂。PFS 率 瑞戈非尼组第 3 个月和第 6 个月时分别为 60% 和 38%，而安慰剂组分别为 11% 和 0%。OS 的 HR 为 0.77，85% 的安慰剂组患者由于疾病进展交叉至瑞戈非尼。最常见治疗相关不良事件 (≥ 3 级) 为高血压 (23%)、HFSR (20%) 和腹泻 (5%)。长期随访 (中位 41 个月) 在不可切除或转移性 GIST 中进行单独的瑞戈非尼 II 期研究 (n = 33) 表明，试剂盒外显子 11 突变或 *SDH*-缺陷 GIST 患者的 PFS 获益可能大于以下患者 试剂盒/*PDGFRA* 野生型，非 *SDH*-缺陷肿瘤。³⁷⁷

索拉非尼，³⁷⁸⁻³⁸¹ 尼洛替尼，³⁸²⁻³⁸⁶ 达沙替尼，^{387,388} 和帕唑帕尼^{389,390} 在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 期研究和涉及少数患者的回顾性分析。

在一项前瞻性、多中心、II 期研究中，38 例伊马替尼和舒尼替尼治疗后进展的不可切除、KIT 阳性 GIST 患者接受索拉非尼治疗后，DCR 为 68% (55% 的患者病情稳定，13% 的患者 PR)。³⁷⁸ 中位 PFS 和 OS 分别为 5.2 个月和 11.6 个月；1 年和 2 年生存率分别为 50% 和 29%。在对 124 例患者的回顾性分析中

对伊马替尼和舒尼替尼耐药的转移性 GIST 患者，索拉非尼也表现出活性，导致中位 PFS 和 OS 分别为 6.4 个月和 13.5 个月。³⁸⁰ 应注意，本研究纳入的患者未接受过瑞戈非尼治疗，瑞戈非尼治疗后索拉非尼在伊马替尼和舒尼替尼耐药的转移性 GIST 患者中的疗效尚未研究。

在 52 例伊马替尼和舒尼替尼耐药的晚期 GIST 患者回顾性分析中，尼洛替尼组的缓解率为 10%，DCR 为 37%。³⁸³ 中位 PFS 和 OS 分别为 12 周和 34 周。在伊马替尼和舒尼替尼耐药或不耐受的 GIST 患者（248 名患者）中进行的尼罗替尼三线治疗和最佳支持治疗（加或不加 TKI）的随机 III 期研究中，未发现尼罗替尼的 PFS 优于最佳支持治疗（109 天 vs. 111 天； $P = .56$ ）。³⁸⁵ 在事后亚组分析中，伊马替尼和舒尼替尼治疗进展且未接受任何其他治疗的患者的 OS 改善（> 4 个月），且 尼洛替尼与最佳支持治疗相比（405 天 vs. 280 天； $P = .02$ ）。尼洛替尼相关的临床获益可能在以下患者亚组中具有特异性：*试剂盒*既往接受过伊马替尼和舒尼替尼治疗的外显子 17 突变。³⁸⁶ 此外，最近的一项 III 期研究 由于无效，研究尼洛替尼作为伊马替尼替代一线药物治疗不可切除或转移性 GIST 的研究提前终止。³⁹¹

已证明达沙替尼具有抗 *PDGFRAD842V* 突变导致伊马替尼耐药性最高，可能是这组伊马替尼耐药性 GIST 患者的有效治疗选择。³⁸⁷ 在 50 例晚期 GIST 患者的 II 期研究中 伊马替尼耐药，达沙替尼与中位 PFS 和 OS 分别为 2 个月和 19 个月，根据 Choi 标准进行缓解评估。³⁸⁸ 野生型 GIST 患者的中位 PFS 为 8.4 个月。

帕唑帕尼在未经选择、既往接受过大量治疗的晚期 GIST 患者中也显示出中度活性。^{389,390} 在最近的一项随机化、II 期试验中，在患者中比较了帕唑帕尼与最佳支持治疗 伊马替尼和舒尼替尼耐药 GIST 患者 ($n = 81$)，中位 PFS 分别为 3.4 个月和 2.3 个月 (HR, 0.59; 95%CI, 0.37-0.96; $P = .03$)。³⁹⁰

依维莫司联合 TKI（即伊马替尼、舒尼替尼、瑞戈非尼）也可能对伊马替尼耐药性 GIST 有效。^{390,392}

初步评价和检查

所有患者应由具有肉瘤专业知识的多学科综合治疗组进行管理。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、有指征的内镜检查（如果之前未进行）和手术评估。对于预期接受药物治疗的病例，建议进行基因分型。对于非常小的 GIST (< 2 cm)，腹部/盆腔 CT 和/或 MRI 就足够了。对于所有其他 GIST，病情检查包括基线腹部/盆腔 CT 和/或腹部/盆腔 MRI，以及使用 CT 或 x 线的胸部成像。可考虑 PET/CT。如果在随访期间使用 PET/CT，应进行基线 PET/CT。

治疗指南

可切除病灶

主要/术前治疗

手术是所有可切除且无显著发病风险 GIST（2 cm 或 2 cm 以上）患者的主要治疗方法。

术前应用伊马替尼可能对 GIST 患者有益，GIST 可以手术切除，切缘阴性，但有显著的发病风险。^{337,339} 然而，术前使用伊马替尼可能妨碍对复发风险的准确评估。术前伊马替尼只有当手术发病率可以通过以下方式降低时，才应考虑

切除前对肿瘤进行分期。密切监测很重要，因为一些患者可能迅速无法切除。在前瞻性研究中，已对术前伊马替尼 400 mg 或每日剂量进行了检测^{339,340} 或 600 mg。^{337,338} 指南推荐初始剂量为每日 400 mg。记录的患者 *试剂盒外* 显子 9 突变可从剂量递增至每日 800 mg (400 mg 每日两次给药) 中获益，如耐受。

建议在开始术前伊马替尼治疗前进行基线影像学检查。为了评估对 TKI 治疗的反应，每 8-12 周进行一次腹部/盆腔 CT 或 MRI。如果需要快速读数，PET 可在 2-4 周后显示伊马替尼的活性。由于尚不清楚术前治疗的最佳持续时间，因此治疗有效的患者应继续接受伊马替尼治疗直至达到最大缓解（定义为连续 2 次 CT 扫描之间无进一步改善，可能长达 6-12 个月）。然而，并不总是需要等到最大反应后再进行手术。如果出现出血和/或症状，建议进行手术。对于治疗有效的患者，疗效评估影像学检查的频率可以降低。

可通过腹部/盆腔 CT 或 MRI 结合临床判断确定进展，必要时依靠 PET/CT 来阐明模糊结果。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，如果可能，应该考虑切除。如果出现进展，建议在停用伊马替尼后进行手术。对于术前服用伊马替尼的患者，可以在术前立即停止给药，并在患者能够耐受术后口服药物后尽快恢复给药，无论手术切缘如何。肿瘤内科医生和外科医生的合作是确定主要缓解或病情稳定后手术是否适当的必要条件。

但是，对意外发现的小于 2 cm 的小 GIST 的处理仍有争议。³⁰⁰ 目前，尚无足够的证据来指导对内镜检查中偶然发现的非常小的 GIST (小于 2 cm) 的管理，常规 EUS 监测的有用性尚未确立。完全手术切除是有症状患者的主要治疗方法。对于具有极小胃 GIST (小于 2 cm) 且无高危 EUS 特征（即，腔外边界不规则、回声模式不均匀、存在囊性空腔、回声灶）的患者子集，可考虑定期内镜或放射学监测。^{301,393}

术后治疗

基于 ACOSOG Z9001 研究和随机 III 期研究 SSGXVIII/AIO

([NCT00116935](#))，指南推荐对于复发风险中等或高的患者（第 1 类），术前未接受伊马替尼治疗的原发性 GIST 完全切除后接受术后伊马替尼治疗。^{345,348} 专家组建议，对于以下患者，应考虑术后伊马替尼治疗至少 36 个月
高风险 GIST。^{348,349}

在选择完全切除后可从术后治疗中获益的患者时，估计复发风险很重要。在 ACOSOG Z9001 研究中，仅根据肿瘤大小进行风险分层，术后伊马替尼改善 GIST 3 cm 或以上患者的 RFS；但是，在中等（6 cm 或以上和小于 10 cm）和高复发风险（大于 10 cm）患者中具有统计学显著性。^{345,346} 在 SSGXVIII/AIO 研究中，风险分层基于肿瘤大小、部位、有丝分裂计数和破裂；在复发高风险患者中观察到生存获益（有丝分裂指数 > 5 个有丝分裂/50 HPF、大小 > 5 cm、非胃部位和肿瘤破裂）。³⁴⁸ 手术切除后的风险分层应基于肿瘤有丝分裂率、大小和部位。³⁹⁴ Gold 及其同事绘制了一个列线图，考虑到

考虑肿瘤大小、部位和有丝分裂指数，预测局限性原发性 GIST 切除后的 RFS。³⁹⁵ 该列线图可准确预测局部原发性 GIST 切除术后的 RFS，可能有助于患者护理、研究结果解释和选择术后伊马替尼治疗的患者。

对于术前伊马替尼治疗后完全切除的患者，专家组一致认为有必要继续伊马替尼治疗（采用诱导客观缓解的相同剂量）。专家组承认，虽然单中心和多中心研究的数据支持术后继续使用伊马替尼 2 年，但尚未在随机研究中研究术后使用伊马替尼在这组患者中的确切持续时间。³³⁷⁻³⁴⁰ RTOG 0132 研究的长期分析表明，在中止术后 2 年伊马替尼治疗后出现进展的患者百分比比较高。³⁹⁶

对于术前未接受伊马替尼治疗的完全切除疾病的患者，中危或高危疾病（1 类）患者推荐术后使用伊马替尼。对于完全切除的低危疾病可考虑观察。

在接受术前伊马替尼的切除（R2 切除）后持续性肉眼病变的患者中，可考虑额外切除以去除残留病变。无论手术切缘如何，再次切除后应继续伊马替尼治疗，直至疾病进展。如果患者之前未接受伊马替尼治疗，应在切除术后开始术后伊马替尼治疗。

不可切除、转移性或复发性疾病

建议在开始治疗前进行基线影像学检查。伊马替尼（1 类）是晚期、不能切除或转移性 GIST 患者的主要治疗药物。已证实伊马替尼可改善有记录患者的可切除性并降低手术发病率

不可切除的 GIST 或切除的患者存在术后重度功能缺陷的风险。^{339,340} 几项回顾性研究已证实，术前伊马替尼治疗对术前伊马替尼有反应的晚期或转移性 GIST 患者在术前伊马替尼治疗后行减瘤手术的生存获益。³⁹⁷⁻⁴⁰⁴ 对于可切除的转移性 GIST 患者而言，尚无确切的数据证实手术切除是否能改善 TKI 治疗以外的临床结局。正在进行前瞻性 III 期研究，以评估切除是否会改变对 TKI 治疗有应答的不可切除转移性 GIST 患者的结局。

如果原发转移性疾病可以完全切除，提供者应考虑切除。为了评估对 TKI 治疗的反应，每 8-12 周进行一次腹部/盆腔 CT 或 MRI。如果需要快速读数，PET 可在 2-4 周后显示伊马替尼的活性。如无进展，可在外科会诊后考虑切除。如果无法切除，应继续伊马替尼治疗。此时，推荐持续使用伊马替尼治疗转移性 GIST，直至疾病进展。患者应维持相同的剂量，如果患者病情稳定且疾病未客观进展，则不应增加伊马替尼的剂量。已证明伊马替尼难治性 GIST 患者终止伊马替尼治疗会导致耀斑现象，这反过来表明，即使在伊马替尼治疗期间出现疾病进展的患者中，也有一些肿瘤细胞的伊马替尼可能仍然有效。⁴⁰⁵

完全切除后的复发应按照不可切除或转移性疾病的描述进行处理，因为复发性疾病代表局部转移或恶性肿瘤的浸润性扩散，且预后与总体远端转移基本相同。

疾病进展

进展定义为出现新病灶或肿瘤体积增大，可通过腹部/盆腔 CT 或 MRI 结合临床判断来确定，必要时可使用 PET/CT 来阐明模棱两可的结果。在确定治疗无效前，应评估药物依从性。

伊马替尼剂量递增至 800 mg/天（400 mg，每日两次）（如果能耐受）或转换为舒尼替尼（第 1 类）包括作为接受标准剂量伊马替尼治疗的疾病进展（有限的疾病或体能状态良好的患者中广泛的全身性疾病）患者的选择。^{332,353,354} 所有临床和放射学数据，包括 CT 上的病灶密度和患者的治疗依从性标准剂量伊马替尼，应在伊马替尼剂量递增或转换为舒尼替尼前进行评估。

对于标准剂量伊马替尼治疗后有限进展的患者，使用以下二线疗法 仅在以下情况下才应启动舒尼替尼治疗 大多数疾病不再受伊马替尼控制；需要考虑对进展性病变进行其他治疗干预。在谨慎选择的潜在容易切除的有限进展性疾病患者中，应考虑手术切除。^{397,402,406} 但是，不完全切除的并发症发生率较高。指南仅包括，对于疾病进展有限的患者，以相同的初始剂量继续使用伊马替尼，对于伴有骨转移的罕见患者，通过切除、RFA、化疗栓塞（2B 类）或姑息性 RT（2B 类）治疗进展性病变。³⁰⁰

对于伊马替尼和舒尼替尼治疗期间疾病进展的患者，建议使用瑞戈非尼（第 1 类）。³⁷⁶ 基于有限的证据，^{378-390,392} 指南还将索拉非尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕唑帕尼和依维莫司加 TKI 作为无以下疾病患者的额外选择

从伊马替尼、舒尼替尼或瑞戈非尼获得临床获益的时间更长，但这些药物的潜在获益的大部分数据是在瑞戈非尼治疗前阶段收集的。

对于从当前 TKI 治疗中不再获益的疾病进展患者，可考虑重新引入既往耐受和有效的 TKI 治疗以缓解症状。^{407,408} 最近的一项随机研究结果表明，伊马替尼再激发治疗显著改善了至少伊马替尼和舒尼替尼治疗失败的晚期 GIST 患者的 PFS 和 DCR。⁴⁰⁸ 然而，由于 TKI 耐药克隆持续进展，生存获益持续时间很短。

任何既往治疗后出现疾病进展的患者，或者复发的患者（无论临床表现如何），如果适合的试验可用，都应该考虑参加临床试验。

继续 TKI 治疗

疾病缓解或稳定的患者中 TKI 治疗的最佳持续时间未知。一项前瞻性、多中心、随机 III 期研究 (BFR14) 的结果显示，当伊马替尼治疗稳定或对伊马替尼治疗有反应的晚期疾病患者中断伊马替尼治疗时，疾病进展率显著增加。^{409,410} 本研究的近期报告证实，伊马替尼治疗中断后疾病快速进展的患者预后较差。⁴¹¹ 更重要的是，重新开始伊马替尼治疗后的缓解质量未达到随机化时观察到的肿瘤状态。

专家小组强烈建议，只要患者获得临床获益（缓解或病情稳定），应继续按处方的每日剂量进行 TKI 治疗。专家组还认为，持续终生 TKI 治疗以缓解症状应该是

最佳支持治疗的重要组成部分。然而，如有医学需要，1-2周的短期中断治疗未显示对疾病控制或其他结局产生不良影响。

监测

完全切除、未完全切除或转移性 GIST 患者应每 3~6 个月进行一次全面的 H&P；每 3~6 个月进行一次腹部/盆腔 CT 扫描，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)，可接受不频繁的监测。可通过 CT 或 MRI 结合临床解释确定进展；PET/CT 可被视为澄清不明确的 CT 结果。

硬纤维瘤（侵袭性纤维瘤病）

硬纤维瘤也称为侵袭性纤维瘤病，是一种独特的间叶组织肿瘤，通常认为是局部恶性但非转移性肿瘤。具体而言，这些肿瘤是边界清楚、局部侵袭和分化的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，通常具有局部侵袭性，但很少转移。硬纤维瘤的部位和表现各不相同，从年轻妊娠女性的腹壁到腹腔内肠系膜肿块，以及老年男性和女性的下肢肿块。

由于最佳控制所需的手术范围、其高复发率和较长的自然病程，硬纤维瘤通常给患者带来困难。尽管硬纤维瘤未表现出将其归类为肉瘤的组织病理学特征，但由于切除后局部复发倾向较高，通常将其归类为低分级肉瘤。

据报告，7.5% 至 16% 的 FAP 患者会发生硬纤维瘤，发生硬纤维瘤的相对风险很高

FAP 患者高于一般人群。²²⁻²⁵ 腹部硬纤维瘤可能是 FAP 的一个组成部分，也可能在易感患者中通过选择性手术干预（例如结肠切除术）产生。^{22,412,413} 在接受预防性结肠切除术的患者中，与结肠癌相比，硬纤维瘤现在是更显著的发病原因。⁴¹⁴

突变 *CTNNB1* 在散发性硬纤维瘤中已经确定了 β -catenin 通路的编码基因，尽管 *CTNNB1* 突变状态和临床结局仍不确定。⁴¹⁵⁻⁴¹⁹ Lazar 及其同事在 *CTNNB185%* 的硬纤维瘤患者携带该基因。⁴¹⁵ 在 59%、33% 和 8% 的病例中分别发现了 41A、45F 和 45P 三种不同的突变。45F 突变与高复发风险相关；45F 突变患者的 5 年 RFS 率为 23%，41A 突变患者为 57%，无突变患者为 68%。⁴¹⁵ 在一项对腹外硬纤维瘤患者进行的回顾性研究中，Domont 及其同事报告 *CTNNB187%* 的患者出现突变，与野生型肿瘤相比，无论基因型如何， β -catenin 突变患者的 5 年 RFS 率均显著更差（分别为 49% vs. 75%）。⁴¹⁶ Columbo 及其同事还报告，在原发性、完全切除的散发性硬纤维瘤患者中，突变 45F 与 LR 的高发生率相关，与其他部位相比，突变 45F 在腹外硬纤维瘤中更常见。⁴¹⁸ 与这些发现相反，Mullen 及其同事报告称 *CTNNB1* 突变状态或特定 *CTNNB1* 在 115 例接受肉眼完全手术切除的硬纤维瘤患者亚组中，突变与任何统计学显著的复发风险差异无关。⁴¹⁹ 在 31 个月的中位随访期，下列患者的 5 年 RFS 率分别为 58% 和 74% *CTNNB1* 突变和野生型肿瘤。还需要其他前瞻性研究来证实基因分型

of *CTNNB1*可提供关于复发风险和辅助治疗选择患者的重要信息。

评价和检查

硬纤维瘤的检查包括 H&P（评估 Gardner 综合征/FAP）以及根据临床指征采用 CT 或 MRI 对原发部位进行适当成像。所有患者均应由多学科综合治疗组进行管理。对可疑肿块应进行活检以明确诊断，如果计划完整切除，可能没有必要。硬纤维瘤的鉴别诊断取决于位置；包括其他肉瘤、其他恶性肿瘤和良性病变。乳腺硬纤维瘤与癌很难鉴别，因为它们在临床和影像学上类似于癌。⁴²⁰⁻⁴²³

治疗指南

可切除肿瘤

手术是可切除的硬纤维瘤患者的主要治疗方法。⁴²⁴⁻⁴²⁸ 肿瘤的位置和大小、患者的年龄和边缘状态已被确定为与切除后复发相关的因素。腹外肿瘤的复发风险高于腹部肿瘤。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 及其同事报告腹壁肿瘤患者的 DFS 率显著高于四肢肿瘤患者。10 年 DFS 率分别为 88% 和 62% ($P < .01$)。⁴²⁹ 在最近的一份涉及 211 例接受手术治疗的硬纤维瘤患者的报告中，Peng 及其同事也报告了相似的结果。⁴³⁰ 对于腹壁或腹内肿瘤患者，切除后未达到中位 RFS，而对于腹外肿瘤患者，中位 RFS 为 29.4 个月 ($P < .001$)。

阳性切缘对局部控制和复发风险的影响仍有争议。⁴³¹ 一些研究报告切缘状态是复发的独立预后因素。^{430,432-435} 其他研究未能证实切缘与复发风险之间的明确相关性。^{429,436} 近期数据表明，R0 或 R1 切缘患者接受仔细观察的结局无差异。⁴³⁷⁻⁴³⁹ 因此，如果达到 R0 边界将导致发病率过高，则 R1 边界是可接受的。然而，最近对 16 项研究（包括 1295 名患者的数据）进行的荟萃分析发现，R1 切除与几乎 2 倍的复发风险相关（风险比，1.78；95%CI，1.40–2.26）。⁴³⁵

几项回顾性系列研究报告，与单独手术相比，术后 RT 显著改善局部控制和 PFS，表明对于 LR 高危患者可以考虑术后 RT。^{435,436,440-445} 然而，在另一系列胸壁硬纤维瘤患者中，术后 RT 并未降低复发风险。⁴²⁸

近期回顾性分析的结果表明，观察可能适用于选择性的可切除肿瘤患者（体积小、无症状、肿瘤位于体积增大不会改变手术结局或导致功能受限的部位）。^{446,447} 在一项由 Fiore 及其同事报告的 142 例硬纤维瘤病患者（74 例原发肿瘤和 68 例复发）的回顾性分析中，采用“等待观察”方法（无手术或 RT）治疗的原发肿瘤患者的 5 年 PFS 率为 47%，接受药物治疗（化疗或激素治疗； $P = .70$)⁴⁴⁷ 相应的生存率分别为 54% 和 61% ($P = .48$)。大肿瘤（大于 10 cm）和位于躯干的肿瘤复发风险高。

基于这些结果，专家组得出结论，如果患者的肿瘤无症状且不位于肿瘤体积增大可能导致功能受限的区域，则可通过仔细“观察”方法对硬纤维瘤病患者进行适当治疗。指南将观察作为选择性的可切除肿瘤患者的一个选择。稳定的肿瘤可以通过 H&P 检查及适当的成像继续观察。如果出现疾病进展，患者可接受手术和/或 RT 和/或全身治疗。

对于有症状的大肿瘤患者，如果引起发病、疼痛或功能受限，应根据肿瘤的位置和治疗的潜在发病率来选择治疗。选择包括手术和/或 RT 和/或全身治疗。肿瘤可切除的患者可行时应完全手术切除。如果获得阴性切缘将导致发病率过高，则显微镜下阳性切缘可以接受。如果切除（R0 切除）后手术切缘阴性或如果有完全的放射学缓解，仅可对患者进行观察。对于显微镜下切缘阳性或微小残留病变（R1 切除），可考虑观察或再次切除。术后 RT 降低了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考虑。对于肉眼可见手术切缘（R2 切除）的患者，按照以下描述治疗不可切除疾病。

对于进展性或复发性硬纤维瘤，治疗选择包括：全身治疗；切除术；切除 + RT（50 Gy，如果之前未接受放疗）；或单独 RT（50–56 Gy，如果之前未接受放疗）。

不可切除肿瘤

在无法切除的硬纤维瘤的情况下，几乎不应考虑截肢。功能结局很重要，还有替代方案

对于无法切除的硬纤维瘤患者，截肢可能是开放性的。^{429,448} RT 是不可切除肿瘤患者的合理治疗选择，取决于以下患者的可能发病率治疗。

436,449-452

在一项回顾性分析中，23 例肠系膜外硬纤维瘤患者接受 RT 治疗肉眼残留不可切除疾病，7 例患者持续 LR，产生的 5 年实际局部控制率为 69%。在另一项回顾性分析中，包括 13 名不可切除肿瘤患者，单独使用 RT 作为确定性局部治疗，精算 3 年无复发生存率为 92.3%。⁴³⁶ 在一项多中心、前瞻性 II 期研究中，44 名接受 RT（56 Gy，分 28 次）治疗的无法手术的躯干和四肢硬纤维瘤患者中，Keus 及其同事报告在 4.8 年中位随访期内，3 年局部控制率为 81.5%。⁴⁵² 前 3 年期间，分别在 13.6%、36.4% 和 40.9% 的患者中观察到 CR、PR 和病情稳定。RT 反应缓慢，3 年后仍可见持续消退。⁴⁵²

决定性 RT（50–56 Gy，无任何既往 RT，仅适用于四肢头颈部或躯干浅表的硬纤维瘤）、全身治疗和观察是不可切除肿瘤患者的一些选择。只有在其他治疗方式失败的情况下，才应考虑根治性手术。通常不推荐 RT 用于腹膜后/腹腔内硬纤维瘤。

在硬纤维瘤患者中使用非甾体抗炎药 (NSAID)、激素或生物制剂或细胞毒性药物进行全身治疗已显示出有前景的结果。^{453,454} 在一项前瞻性研究中，他莫昔芬联合舒林酸使术后肿瘤进展或复发患者的疾病稳定。⁴⁵⁵ 一项回顾性、非随机研究结果显示，干扰素阿法替尼联合或不联合维 a 酸可能有效延长

腹外硬纤维瘤患者病灶内或边缘手术后的无病生存期。⁴⁵⁶在病例报告中，托瑞米芬可有效稳定术后疾病。⁴⁵⁷⁻⁴⁶⁰以多柔比星为基础的化疗对复发或不能切除的肿瘤患者有效。⁴⁶¹⁻⁴⁶⁴在不可切除或复发性肿瘤患者中，甲氨蝶呤与长春瑞滨或长春碱联合给药也与疾病稳定时间延长相关。^{463,465-467}

伊马替尼和索拉非尼也在不可切除、进展性或复发性侵袭性纤维瘤病患者中进行了评估。^{155,468-470}在一项 II 期多中心研究中，伊马替尼在不可切除肿瘤患者中产生的客观缓解率为 6%，1 年 PFS 率为 66%。⁴⁶⁹法国肉瘤组 II 期研究的长期随访结果也显示，伊马替尼在很大比例的复发性或进展性侵袭性纤维瘤病患者中产生了客观缓解和病情稳定。⁴⁷⁰中位随访 34 个月时，2 年 PFS 和 OS 率分别为 55% 和 95%。

第 3、6 和 12 个月的无进展率分别为 91%、80% 和 67%。在一项有 26 例患者参加的研究中（11 例患者接受索拉非尼作为一线治疗，其余 15 例患者接受过中位 2 种既往全身治疗），索拉非尼在 25% 的患者中诱导 PR，70% 的患者达到病情稳定，中位随访时间为 6 个月。¹⁵⁵

指南包括 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，基于多柔比星的方案）和 TKI（伊马替尼和索拉非尼）作为晚期或不可切除的硬纤维瘤患者全身治疗的选择。接受塞来昔布的患者心血管事件的风险可能增加，有心血管疾病或心血管疾病风险因素的患者可能风险更大。医生开具处方

塞来昔布在权衡个体患者的获益与风险时应考虑这一信息。

监测

每例患者应接受一次 H&P，CT 或 MRI，每 3-6 个月一次，共 2-3 年，此后每 6-12 个月一次。应按照可切除或不可切除疾病的主要治疗描述管理疾病进展或复发。

横纹肌肉瘤

RMS 在儿童和青少年中更常见，但在成人中较少见，占有 STS 的 2%-5%。⁴⁷¹ RMS 有 3 种组织学亚型：胚胎型（包括葡萄状和梭形细胞变型）、肺泡型（包括实体变型）和多形性组织学。^{472,473} 胚胎和肺泡变异主要发生于儿童和青少年。虽然多形性 RMS 主要发生在成人中，但胚胎性和肺泡变型也很常见。^{471,473-478}

多形性 RMS 的发生率随年龄增加而增加，成人 RMS 的总体预后较差。⁴⁷⁹ 在一项纳入 39 例在单个机构接受治疗的成人患者的研究中，多形性 RMS 的发生率随年龄增长而增加（16-19 岁、20-49 岁和 50 岁或以上分别为 0%、27% 和 60%），诊断后中位生存期为 2.25 年。⁴⁷⁹ 肢体、躯干壁和泌尿生殖器官是成人多形性 RMS 最常见的原发部位。⁴⁸⁰⁻⁴⁸² 在近期对 1071 例 RMS 成人（> 19 岁）进行的 SEER 数据库分析中，最常见的原发部位包括四肢（26%）和躯干（23%），其次为泌尿生殖道（17%）和头颈部（9%）。⁴⁷⁷ 多形性组织学（19%vs. 1%，儿童； $P < 0.0001$ ）和不良部位（65%vs. 55%，儿童； $P < 0.0001$ ）在成人中更常见；成人中估计 5 年 OS 率为 27%，而儿童患者为 63%。⁴⁷⁷

鉴于临床情况的罕见性，关于成人 RMS 管理的可用数据非常有限（主要来自单机构回顾性研究）。所有这些研究均采用了综合治疗（手术、RT 和化疗）。在评价 180 名诊断为 RMS 患者（18 岁或以上；143 名胚胎性、肺泡性或 RMS 未另行说明；37 名多形性组织学患者）的最大回顾性单机构研究中，Ferrari 及其同事报告 5 年 EFS 和 OS 率分别为 28% 和 40%。⁴⁷¹ 根据儿科方案，采用化疗治疗胚胎性和肺泡 RMS 患者的总缓解率是 85%。手术是多形性 RMS 患者的主要治疗方法（74%，非多形性组织型患者为 34%），完全切除患者的 EFS 率为 37%，而肿瘤不可切除患者为 0%。⁴⁷¹

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化疗的总体缓解率高（分别为 75% 和 82%）。^{475,483} 对化疗有反应的患者的生存率显著优于无反应的患者。在 MD 安德森癌症中心研究中，对化疗有反应的患者的 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，就诊时的转移性疾病和对化疗反应差是预后不良的独立预测因素；化疗达到 CR 的患者 5 年生存率为 57%，而反应差的患者 5 年生存率仅为 7%。⁴⁸³ 在本研究中，接受完全切除的患者的 5 年生存率也高于未接受完全切除的患者（63% vs. 29%，接受部分切除或部分切除的患者为 46%）。

不完全切除）。⁴⁸³ Hawkins 及其同事还报告，切除后的边缘状态可预测成人患者的疾病特异性生存期（完全切除患者为 105 个月，而切缘阳性患者为 9 个月）。⁴⁷⁴

成人 RMS 的化疗方案通常来自国际协作组开展的儿科 RMS 临床试验。⁴⁸⁴ 长春新碱、放线菌素和环磷酰胺 (VAC) 一直是儿童非转移性 RMS（中危或高危）的标准化疗。⁴⁸⁵ 在一项来自儿童肿瘤协作组 (COG) 的随机研究 (D9803) 中，在中危 RMS 患儿的标准 VAC 方案中添加托泊替康无显著生存获益。在本研究中，在中位随访 4.3 年时，接受 VAC 和 VAC 交替使用长春新碱、托泊替康和环磷酰胺治疗的患者中，4 年无失败生存 (FFS) 率分别为 73% 和 68% ($P = .30$)。⁴⁸⁵ 对于在化疗开始前接受原发性肿瘤切除的肺泡 RMS 患者，RT 产生了良好的局部控制。⁴⁸⁶

组间 RMS 研究 (D9602) 的结果显示，接受长春新碱和放线菌素治疗的新诊断的低危 RMS 患者的 5 年 FFS 率与接受长春新碱、放线菌素和环磷酰胺治疗的患者相似（分别为 89% 和 85%），表明长春新碱和放线菌素可作为新诊断的低危 RMS 患者的适当选择。⁴⁸⁷ 发现长春新碱、多柔比星和环磷酰胺与异环磷酰胺和依托泊苷交替 (VAC-IE) 对中危 RMS 患者有效。⁴⁸⁸ COG 近期在主要为转移性 RMS 儿科患者中实施的一项研究对强化多药放疗进行了研究，包括长春新碱/伊立替康阻断、VAC-IE 间歇压迫，以及

长春新碱/放线菌素/环磷酰胺。对于具有 0-1 个 Oberlin 风险因素的患者，与历史对照相比，3 年 EFS 为 69% (95%CI, 52%-82%) 得到改善，而高风险疾病的 3 年 EFS 为 20% (95%CI, 11%-30%)。⁴⁸⁹

新型药物如卡铂，⁴⁹⁰ 伊立替康，⁴⁹¹⁻⁴⁹⁴ 托泊替康，⁴⁹⁵⁻⁴⁹⁷ 和长春瑞滨^{498,499} 还显示了治疗转移性、复发性或难治性 RMS 儿科患者的活性。最近的一项 II 期研究提供了联合伊立替康/卡铂方案 RT 治疗中期或高危 RMS 患者的疗效和耐受性的初步证据。⁵⁰⁰

在成人 RMS 中实施的回顾性研究采用了多种多药化疗方案，包括环磷酰胺或异环磷酰胺、多柔比星和/或放线菌素伴或不伴长春新碱或其他药物（如顺铂、卡铂和依托泊苷）。^{471,475,479,483,501} 在 MD 安德森癌症中心研究中，接受含长春新碱和环磷酰胺与放线菌素或多柔比星化疗方案治疗的成人患者的 10 年总生存率、无病生存率和无转移生存率分别为 47%、45% 和 59%。⁴⁷⁵ Esnaola 及其同事报告在接受长春新碱、多柔比星和环磷酰胺或其他基于多柔比星的化疗方案治疗的 RMS 成人中总缓解率为 82%，CR 率为 45%。⁴⁸³ Ogilvie 及其同事还报告，在 11 例多形性 RMS 成人患者中，长春新碱、多柔比星和异环磷酰胺化疗产生的总缓解率为 86%；2 年 OS 和 DFS 率分别为 55% 和 64%。⁵⁰¹ 此外，一项近期审查表明长春新碱、伊立替康和替莫唑胺联合局部治疗可在一定程度上控制复发性 RMS 的疾病。⁵⁰²

这些指南强烈建议所有患者转诊至具有 RMS 治疗经验的机构。评价 a

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综合治疗组。需要对所有患者进行综合治疗（手术、RT 和化疗）计划和风险分层。⁴⁸⁴ PET 成像可用于初始分期，因为成人患者可能存在淋巴结转移，且初始转移病变部位不常见。⁵⁰³

RMS 的全身化疗方案可能与其他 STS 组织学不同。多形性 RMS 通常从 RMS 随机临床试验中排除。这组患者可能需要考虑根据 STS 指南进行治疗。在缺乏前瞻性临床试验的数据的情况下，尚无确定性的最佳方案用于治疗成人 RMS。参见 *对软组织肉瘤有活性的全身性治疗药物和治疗方案推荐用于成人 RMS 管理的化疗方案列表算法*。