

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190147

腹膜后软组织肉瘤预后因素及预测工具的研究进展

刘文帅¹, 徐 静², 王炯元², 杨 华¹, 童汉兴², 张 勇², 陆维祺², 周宇红^{3*}

1. 上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心, 复旦大学附属中山医院南院普通外科, 上海 200083

2. 复旦大学附属中山医院普通外科, 上海 200032

3. 复旦大学附属中山医院肿瘤内科, 上海 200032

[摘要] 腹膜后软组织肉瘤(retroperitoneal sarcoma, RPS)是一类少见的恶性肿瘤,但其病理类型复杂多样。随着对RPS认识的逐渐深入,临床发现组织学类型、TNM分期、手术范围、辅助治疗方式等均可不同程度地影响RPS患者预后。虽然目前有列线图能够预测部分RPS术后患者的总体生存(OS)及无病生存期(DFS),但价值有限且无法指导RPS患者术后治疗。因此,本文就RPS预后相关因素及预测工具作一述评。

[关键词] 腹膜后肉瘤;预后;预测工具

[中图分类号] R 730.262 **[文献标志码]** A

Research progress of prognostic factors and prediction tools for retroperitoneal soft tissue sarcomas

LIU Wen-shuai¹, XU Jing², WANG Jiong-yuan², YANG Hua¹, TONG Han-xing², ZHANG Yong², LU Wei-qi², ZHOU Yu-hong^{3*}

1. Department of General Surgery, Shanghai Public Health Clinical Center, Zhongshan Hospital (South Branch), Fudan University, Shanghai 200083, China

2. Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

3. Department of Medical Oncology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] Retroperitoneal sarcomas (RPS) are rare malignant tumors, and their pathological types are complex and varied. With the insight of RPS, the histological types, TNM stage, surgical extension, and adjuvant therapy all affect the prognosis of RPS patients to different degrees. The current nomograms can partially predict the overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) of RPS patients, but due to their limited value, they cannot guide the post-operative treatment of RPS patients. This review mainly focuses on the prognostic factors and prediction tools for RPS.

[Key Words] retroperitoneal sarcoma; prognosis; prediction tools

软组织肉瘤(soft tissue sarcoma, STS)是一组来源于间充质的罕见恶性肿瘤,发病率为(5~6)/10万,在所有成人恶性肿瘤中的占比<1%。STS可发生于任何解剖部位,最常见的是四肢(60%),也可发生在腹部和腹膜后(15%~20%)、躯干和头颈部^[1]。STS包括70多种组织学亚型,其中以脂肪肉瘤(liposarcoma, LPS)、平滑肌肉瘤 leiomyosarcoma, LMS)、未分化多形性肉瘤(undifferentiated pleomorphic sarcoma, UPS)、滑膜肉瘤(synovial sarcoma, SS)、孤立性纤维性肿瘤(solitary fibrous tumor, SFT)以及恶性外周神经鞘瘤(malignant peripheral nerve sheath tumors, MPNST)常见^[2-3]。不同组织学类型 STS 的自然病

程、复发方式、对治疗的反应及患者预后不同。

腹膜后肉瘤(retroperitoneal sarcoma, RPS)发病率仅占全部 STS 的 15%~20%,其预后远较肢体 STS 预后差^[1]。RPS 患者 5 年总体生存率(overall survival, OS)为 47%~70%,中位生存期为 45~60 个月^[4-5]。与肢体 STS 相比, RPS 具有较强的局部侵袭性及较高的局部复发(local recurrence, LR)率。肢体及体表 STS 患者常死于远处转移(尤其是肺转移),但 RPS 患者常死于局部疾病进展^[6]。Cheifetz 等研究^[7]发现,一半以上的 RPS 患者出现 LR。影响 RPS 预后的因素较多,本文就影响 RPS 预后的相关因素及预测预后的相关工具作一述评。

[收稿日期] 2019-01-31 **[接受日期]** 2019-06-15

[作者简介] 刘文帅,硕士,住院医师。E-mail:2008lwsh@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-37990333-6166, E-mail:13918286810@163.com

1 RPS 预后相关因素

1.1 年龄、性别 年龄、性别是最常见的临床参数。早期研究^[5, 8-10]发现,RPS 患者的 OS 与年龄、性别密切相关。一项入组 2 920 例 RPS 患者的研究^[11]中,年龄较大及男性患者的预后较差。但另一项入组 85 例 RPS 患者的研究^[12]中,年龄、性别与 RPS 患者术后复发及无病生存(disease-free survival,DFS)无明显相关,年龄小于 50 岁患者的 OS 可能较长,但差异无统计学意义。年轻 RPS 患者有较好的 OS 考虑可能与接受更多的治疗有关。但 RPS 患者年龄对其 LR 及 DFS 的影响尚不明确,需进一步研究。此外,女性患者 OS 优于男性患者的原因也待进一步研究。

1.2 病理学亚型 尽管 RPS 亚型多,但近 90% 的 RPS 为分化良好的 LPS (well-differentiated liposarcoma, WDLPS)、去分化 LPS (dedifferentiated liposarcoma, DDLPS)、LMS、SFT、MPNST^[13]。这 5 种主要的 RPS 亚型患者的预后差异较大。其中,WDLPS 及 SFT 的预后较好,其患者 7 年总体生存率均超过 80%,而 DDLPS、LMS 及 MPNST 是复发及转移的高风险组织学亚型^[13]。

LPS 是最常见的 RPS 亚型^[14]。根据 LPS 的形态学和细胞遗传学特点,将其分为 5 种类型^[15]: WDLPS、DDLPS、黏液样/圆细胞 LPS (myxoid/round cell liposarcoma, MLPS)、多形性 LPS (pleomorphic liposarcoma, PLPS) 及混合性 LPS。WDLPS 又分为 3 种亚型:脂肪瘤型、硬化型和炎性 LPS。WDLPS 和 DDLPS 是腹膜后最常见的 LPS。WDLPS 是一种缓慢生长的肿瘤,并常在局部复发,而转移潜能最小。DDLPS 可能是原发性的,也可能由 WDLPS 发展而来,通常与较高的生长率和转移率有关。MLPS 呈现明显的侵袭性及转移倾向,但发生在腹膜后罕见^[16]。PLPS 通常发生在老年人,易局部复发及转移(尤其是肺转移)^[17]。混合性 LPS 是其中最罕见的类型,患者预后通常不良^[14]。

LMS 占 RPS 的 20%,具有较强的侵袭性,患者病死率较高^[18]。LMS 的 5 年局部复发风险较低(10%),但转移风险高(50%)^[13, 19]。与四肢深部的 LMS 相比,腹膜后 LMS 的预后较差,可能与肿瘤的位置及深度有关^[20]。MPNST 在 RPS 中较少,但恶性程度高、侵袭性强、转移率高^[13]。MPNST 患者预后较差相关的因素包括肿瘤低分化、体积大、复

发性及 NF1 相关性^[21-22]。大多数单发 SFT 是良性的,但形态学上呈明显恶性行为 SFT 的预后较差^[17]。90% 以上的 SFT 可通过手术切除治愈,但有较少的侵袭性极高的 SFT 可能发生复发或转移,患者 7 年复发率为 10%^[13, 19, 23]。SS 患者的预后与法国癌症中心联合会(FNCLCC)分级和分期有关,年轻患者及肿瘤广泛钙化的患者预后较好^[24]。尤文肉瘤及“尤文样”肉瘤的预后与治疗密切相关,未接受化疗患者的预后较差,而接受化疗的患者中有一半能治愈^[25]。其他罕见类型的 RPS,如促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤、未分化/未分类肉瘤等都呈高侵袭性,预后较差^[17, 26]。

1.3 TNM 分期 近年来,美国癌症联合委员会/国际癌症控制联盟(AJCC/UICC)颁布的第 8 版肿瘤分期手册虽然较第 7 版分期有了较大的变化,但对患者预后的预测能力仍较弱。

第 7 版 AJCC 分期手册将所有 STS 按照肿瘤级别、肿瘤大小、淋巴结情况以及远处转移情况进行分期^[27]。该分期中,肿瘤大小也仅分为 2 类:大于 5 cm 和小于 5 cm。而 RPS 体积多较大,小于 5 cm 者较少。另外,即便是肿瘤体积较大的 RPS,淋巴结转移和远处转移发生率也较低。与 RPS 患者预后密切相关的因素是肿瘤级别和肿瘤大小,而肿瘤级别所起的作用可能更大。但第 7 版 AJCC 分期并未强调肿瘤级别对预后的影响。

第 8 版 AJCC 分期手册较第 7 版有了较大的变化^[27]:首先,根据肿瘤的解剖部位(躯干及四肢、腹膜后、头颈部、腹部和内脏器官)对 STS 也进行了分类;其次,将肿瘤 T 分级分为 4 类(小于 5 cm、5~10 cm、10~15 cm、15 cm 以上);此外,该分期系统还纳入了 FNCLCC 分级,而 FNCLCC II 级及 III 级 RPS 患者的 OS 及 DFS 明显差于 I 级患者($P < 0.001$)^[28];纳入的 Gronchi 列线图,有助于临床医师根据临床参数初步判断原发性 RPS 患者手术切除术后 7 年的 OS 及 DFS。然而,该分期系统参考四肢 STS 分期,腹膜后间隙的解剖远较四肢复杂,因此该分期对 RPS 指导价值有限。而且,新分期系统尚无法预测 RPS 患者术后是否需要辅助治疗、术前能否接受新辅助治疗。

1.4 手术范围及切缘

1.4.1 手术范围及切缘选择 STS 的原发部位也对患者预后具有重要影响,而 RPS 的预后较躯干及肢体 STS 差^[2]。RPS 初次完整手术切除患者 10 年总

体生存率约为46%^[2]。对于局限性RPS,肿瘤及周围受累脏器的整块切除仍是其标准治疗方法。肉眼可见的完整切除(R0/R1切除)可以提高局限性RPS患者的生存率,但易局部复发,若术中肿瘤破裂,则局部复发率进一步升高^[29-33]。由于RPS与重要结构毗邻,因此在达到肿瘤切除后局部控制同时,应重视重要脏器功能的保留。

目前,RPS的切除范围尚无定论,争议的焦点在于是否需要切除邻近组织及肉眼上未观察到受侵犯的脏器^[34-35]。早期,RPS切除的范围仅限于被肿瘤直接侵犯的器官^[36],患者术后5年复发率为42%~59%^[30-31]。为降低RPS术后复发率,意大利癌症中心及法国外科协会提出,将肿瘤大范围整块或完整间隔室切除未受侵犯脏器,以获得肿瘤周围足够的边缘或使其达正常组织^[37-39]。2009年,Bonvalot等^[39]报道了完全间隔室切除术的结果,该手术切除了邻近脏器及未受累的脏器,包括前方的结肠、肾脏及后方的腰大肌,3年局部复发率较单纯切除受累脏器切除术降低(10% vs 50%),但OS未见明显获益。同样地,Gronchi等^[37]尝试切除肿瘤周围1~2 cm的组织及器官,发现可降低粗略计算的局部复发率,但OS无明显改变。

另一方面,选择需要切除的邻近脏器也是一个挑战。结肠、肾脏及腰大肌常被切除,且相关并发症发生率较低,而其他脏器如神经、血管、胰腺、十二指肠等脏器切除后则并发症较高^[40]。由于缺乏标准化的术后病理取样的评估方法,肉瘤手术的切缘的评估仍然悬而未决。将切除范围扩大到邻近未侵犯的器官可以提高R0切除率。然而,将R1切除转化为R0切除的获益存在争议,目前更提倡避免R2切除。在肉瘤中心选择性地对某些组织学亚型(如高级别DDLPS)的RPS患者实施间隔室切除可能有益,但应评估改善局部复发与保持长期功能及减少并发症之间的平衡。

1.4.2 影响手术范围及切缘的因素 RPS的组织学亚型除能影响LR或远处转移方式,也能够影响局部脏器侵犯的可能性及手术切除的必要性。目前已证实RPS实际上能侵入邻近脏器^[36, 41-42],这有助于指导手术切除范围的确定。研究^[43]发现,组织学上器官的侵犯(histological organ invasion, HOI)是较差的5年OS的独立预测因子(34% vs 62%, $P=0.04$);不同组织学类型的RPS有不同的HOI,其中DDLPS、LMS、WDLPS患者的HOI率

分别为61%、56%、40%;肾脏是最常见的切除器官($n=57$, 48%),但仅9例肾脏显示HOI(16%),且患者均为DDLPS。这表明,在不损坏肿瘤包膜或肾脏及输尿管血供的前提下,对于LMS或WDLPS患者保留肾脏是合理的。结肠也常被切除,因为其代表腹膜后的前边界,在25%切除结肠标本中发现了HOI,其中60%为具有较低侵袭的WDLPS患者。然而,上述研究没有明确最佳切除范围,而是根据组织学类型确定肿瘤生物学特征,从而指导最小可能的切除范围。

对于复发性或转移性RPS患者,再次手术可能使其受益。在转移性的RPS患者中,再次手术后5年OS明显改善(34% vs 11%, $P=0.008$)^[44]。RPS局部复发的病理类型主要为LPS,而远处转移的病理类型主要为LMS。在复发性RPS患者中,与未接受手术者相比,接受再次手术的患者5年OS明显提高(43% vs 11%, $P<0.0001$)^[44]。在转移性RPS患者中,发生远处转移的时间及是否为LMS亚型($P<0.01$)是其重要独立预测因素;对于RPS局部复发患者,与其预后相关的独立预测因素包括首次复发的时间及是否获得再次完整切除($P<0.0001$)^[44]。

由于RPS的罕见性和复杂性,建议患者到有多学科团队的肉瘤诊治中心接受评估。与综合性医院相比,肉瘤诊治中心中患者的OS约提高20%^[13]。每个中心接受治疗的患者数量及由专业的肉瘤外科医师进行手术是高R0/R1切除率和低局部复发的重要预测因素^[39, 41]。研究^[45-46]证实,在肉瘤诊治中心行RPS手术患者的OS明显优于在社区癌症中心行手术的RPS患者,并能提高R0切除率、降低切缘阳性率、延长R1/R2患者的OS($P<0.05$)。

1.5 化疗 蒽环类药物是第1个被证实存在STS的全身化疗中明确有效的药物。目前,阿霉素仍是转移性STS患者标准一线治疗药物。一些随机对照试验(RCT)^[47]表明,尽管在一线化疗中增加异环磷酰胺可以提高反应率,但OS获益尚不确定。目前,没有I级证据支持对可切除的RPS常规使用新辅助或辅助化疗^[48-49]。美国国家癌症数据库(NCDB)也未发现任何辅助化疗对切除RPS患者的OS有益,而接受化疗者亦不足1/3^[49]。一项入组3892例患者的回顾性研究^[50]发现,在高级别(G_3)和(或)体积较大(直径 >10 cm)的RPS患者

中,辅助化疗也并没有延长其 OS。

当预测 RPS 对化疗有反应时,建议最好在手术前进行化疗,以便对微转移灶进行早期治疗,并评估反应^[51]。然而,在 STS 中应用最广泛的阿霉素仅在 15%~35% 的患者中能诱导应答^[52-53]。在临床实践中,新辅助化疗(包括或不包括放疗)一般应用于更大、更高级别的 RPS,特别是可能需行多脏器切除的 RPS 患者^[50],新辅助化疗也常与放疗联合^[52-53]。NCBD 数据中,新辅助化疗未能使 RPS 患者的 OS 延长,反而降低了 OS^[49],但这其中不乏选择性偏倚的因素。一项研究^[54]发现,术前新辅助化疗可以使 RPS 患者 7 年 OS 及 DFS 分别达 63.2% 及 46.6%,其中多数患者可以耐受术前新辅助化疗联合放疗带来的不良反应。然而,对诊断时可切除的肿瘤采用新辅助化疗可能会导致失去手术治疗机会。目前,新辅助治疗在 RPS 中的作用仍不确切,也迫切期待来自跨大西洋肉瘤协作组 (STRASS) 的 RCT 数据。

1.6 放 疗 放疗在肢体及躯干 STS 中的作用已得到共识:与单纯手术相比,放疗有助于降低其局部复发^[1]。降低局部复发对 RPS 来讲尤其重要,但考虑到放射性肠炎及放射性肾病等放疗相关不良反应,不宜将肢体 STS 辅助放疗经验直接应用于 RPS 中。

一些回顾性研究^[55-57]表明,经 35~50 Gy 辅助放疗后,RPS 局部复发率降低。FNCLCC 的一项回顾性研究^[58]表明,手术联合辅助放疗较单独手术提高了 RPS 患者的 5 年局部无复发生存率(55% vs 23%)。Catton 等^[59]一项回顾性研究得出类似的结果,但发现放疗后并发症较高。随着对 RPS 初次扩大手术的日益普及、对新辅助放疗优势的认识及对辅助放疗引起相关并发症的重视,术后放疗已逐渐被减少采用。

新辅助放疗相对于辅助放疗在理论上的优势在于:首先,新辅助放疗能准确地定位肿瘤,从而能降低对肿瘤周围邻近脏器的毒性作用;其次,能缩小肿瘤体积,并能使肿瘤假包膜增厚,提高 R0 切除率,降低局部复发或腹膜种植率^[60-61]。最早研究^[62]发现,新辅助放疗后再行手术能改善 RPS 患者的 LR 及 RFS。NCDB 数据表明,尽管新辅助放疗能够提高手术阴性切缘概率(77.5% vs 73.0%, $P=0.014$),但并未能提高患者的 5 年 OS^[63]。RPS 术中放疗亦有报道^[64-65]。术中放疗可使 RPS 患者获

得长期生存及较好的局部控制,但易引起不良反应。

最近,NCDB 的回顾性研究^[66]比较了新辅助放疗和手术对腹膜后 LPS 预后的影响,发现新辅助放疗能够改善患者的中位 OS(129.2 vs 84.3 个月; $P=0.046$),但该研究并未报道其他亚型对新辅助放疗的反应性。新辅助放疗在可切除 RPS 中的作用尚不清楚,而国际合作的 III 期临床试验(EORTC 62092-22092 STRASS)将会进一步明确其作用。预期该结果可能提示新辅助放疗有助于改善可切除 RPS 的局部复发率,同时有助于探索不同组织学类型及组织学分级 RPS 对放疗的影响。上述结果提示,放疗可能在 RPS 的治疗中发挥重要作用,但放疗时机及与手术结合应用尚需进一步探讨。

1.7 其他因素 除上述因素外,影响 RPS 预后的因素还包括人种、是否为多灶性、医师经验等。此外,随着基因组学、蛋白质组学、免疫学等相关学科的不断发展,以及对 RPS 认识的不断深入,目前亦发现部分基因或蛋白的表达与其某些病理类型的预后密切相关^[67-72]。

2 RPS 预后预测工具

列线图可用于以多指标联合诊断或预测疾病发病或发展,是目前中最常应用的 RPS 预后预测工具。使用列线图时,需定位预后参数,并画一条垂直的线到点轴,赋予该预后相关变量相应的分数,将每个变量的分数相加即为总分。在总分轴上找到相应位置,即可大体预测患者的预后情况,主要包括 OS、DFS、局部复发或远处转移的粗略累计发生率、无局部复发或远处转移的粗略累计发生率、无局部复发或远处转移的生存时间。列线图是一综合多变量的图例,其中每个变量对预后贡献的价值都被作为关键因素包括在内。在临床实践中,列线图应用的最重要的目的是预测特定事件在特定时间发生的概率。

Anaya 等^[73]及 Ardoino 等^[74]设计了预测 RPS 生存相关特异的列线图。入组的协变量包括组织类型、手术切除完整性及手术切缘、年龄、肿瘤大小、肿瘤的多灶性、原发、复发等。虽然这 2 个列线图不同程度地预测了 RPS 患者的生存及预后情况,但存在入组患者的病理学类型有限、未将年龄的变量性质进行分类、未将肿瘤大小与病理类型结合讨论等不足,且受限于病例数、病理类型的复杂性和治疗方式的多样化,未能通过外部有效性验证。

2013年,Gronchi等^[28]采用多变量Cox回归分析分别建立了RPS的7年OS、DFS预测列线图,均具有预测意义,并经外部验证有效。该列线图入组523例患者,由来自3个主要肉瘤诊治中心的数据组成,有效减少了选择性偏倚。OS列线图纳入的变量包括:年龄、FNCLCC分级、肿瘤大小(连续变量)、组织学类型(LMS、DDLPS、WDLPS、MPNST、SFT、UPS及其他病理类型)、多灶性、切除范围(完全切除或不完全切除)。而DFS列线图纳入的变量仅包括肿瘤大小、FNCLCC分级、组织学类型、多灶性等变量。列线图将年龄及肿瘤大小作为连续变量,患者数及组织学类型也较Anaya等^[73]及Ardoino等^[74]的列线图有所增加。这2个列线图也经过了3次外部验证(包括不同种族),均显示出很好的校正及鉴别能力。Gronchi列线图是目前唯一经过外部验证有效的RPS预测工具。根据该列线图,已开发出一款名为“Sarcuator”的软件,且该软件能在智能手机或平板电脑上应用。

然而,Gronchi列线图尚缺乏长期随访资料,不能预测10年及以上的OS及DFS,且对手术及术后辅助治疗的指导意义不大,尚需不断纳入并更新治疗及随访资料,数据也需及时更新。此外,受限于RPS的罕见性及病理复杂多样性,不论是Anaya等^[73]、Ardoino等^[74]、还是Gronchi等^[28]都没有设计出RPS亚型特异的列线图。

3 小结及展望

RPS病理类型繁多、发病率低,目前认识尚不够充分,因此对其预后预测参数及工具的完善就需要多中心合作。多中心合作不仅能提供足够的数据,也可以有效避免选择性偏倚。目前,STRASS正在进行一项“腹膜后肉瘤登记”的前瞻性观察研究,旨在建立RPS的高质量数据库,有望为RPS患者预后参数的选择及预后工具的建立提供有力支持。

RPS不同病理类型患者的预后差异巨大,同时同一病理类型不同病理亚型的治疗及预后亦有很大差别。因此,建立不同病理类型/亚型的RPS预后预测工具也是必要的。目前所设计的RPS预测参数及工具主要基于术后的相关临床参数,而对于初始不可切除或“临界”可切除的RPS患者尚缺乏相关数据。而且,RPS复发或转移后,患者常转诊至其他肉瘤诊治中心或更换治疗医师,导致随访中

断或数据丢失,因此目前仍缺复发/转移相关的预后预测工具。这提示今后应加强各数据库之间的共享及合作,以筛选与复发/转移高风险的相关预后因素,进而提前干预。随着基因组学、蛋白质组学、免疫学等相关学科的发展,相关基因或蛋白将不断被发现并纳入预测工具,进而提高其预测预后的能力。此外,随着对肉瘤认识的逐渐深入及新药物的研发,肉瘤患者的治疗日新月异,因此预测参数及工具需要不断更新。

此外,RPS患者个体及肿瘤情况差异较大,因此对于RPS患者,应通过多学科讨论,制定患者个体化的治疗策略。而个体化的预后参数及工具对指导患者咨询、制定治疗策略、规划患者随访等具有重要作用。

参考文献

- [1] ALMOND L M, GRONCHI A, STRAUSS D, et al. Neoadjuvant and adjuvant strategies in retroperitoneal sarcoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44(5):571-579.
- [2] PESTANA I A, CAMPBELL D, FEARMONTI R M, et al. "Supersize" panniculectomy: indications, technique, and results[J]. *Ann Plast Surg*, 2014, 73(4):416-421.
- [3] Trans-Atlantic RPS Working Group. Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(1):256-263.
- [4] SMITH M J, RIDGWAY P F, CATTON C N, et al. Combined management of retroperitoneal sarcoma with dose intensification radiotherapy and resection: long-term results of a prospective trial[J]. *Radiother Oncol*, 2014, 110(1):165-171.
- [5] EL-BARED N, TAUSKY D, MEHIRI S, et al. Preoperative intensity modulated radiation therapy for retroperitoneal sarcoma[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2014, 13(3):211-216.
- [6] BALLO M T, ZAGARS G K, POLLOCK R E, et al. Retroperitoneal soft tissue sarcoma: an analysis of radiation and surgical treatment[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(1):158-163.
- [7] CHEIFETZ R, CATTON C N, KANDEL R, et al. Recent progress in the management of retroperitoneal sarcoma[J]. *Sarcoma*, 2001, 5(1):17-26.
- [8] NATHAN H, RAUT C P, THORNTON K, et al. Predictors of survival after resection of retroperitoneal sarcoma: a population-based analysis and critical appraisal of the AJCC staging system[J]. *Ann Surg*, 2009, 250(6):970-976.
- [9] YOUSSEF E, FONTANESI J, MOTT M, et al. Long-term outcome of combined modality therapy in retroperitoneal and

- deep-trunk soft-tissue sarcoma: analysis of prognostic factors [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 54(2):514-519.
- [10] TSENG W H, MARTINEZ S R, DO L, et al. Lack of survival benefit following adjuvant radiation in patients with retroperitoneal sarcoma: a SEER analysis [J]. *J Surg Res*, 2011, 168(2):e173-e180.
- [11] GIULIANO K, NAGARAJAN N, CANNER J K, et al. Predictors of improved survival for patients with retroperitoneal sarcoma [J]. *Surgery*, 2016, 160(6):1628-1635.
- [12] NG D, TAN G, CHIA C S, et al. Tumor biology remains the main determinant of prognosis in retroperitoneal sarcomas: a 14-year single-center experience [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2017, 13(5):e458-e465.
- [13] GRONCHI A, STRAUSS D C, MICELI R, et al. Variability in patterns of recurrence after resection of primary retroperitoneal sarcoma (RPS): a report on 1 007 patients from the multi-institutional collaborative RPS working group [J]. *Ann Surg*, 2016, 263(5):1002-1009.
- [14] HERRERA-GÓMEZ A, ORTEGA-GUTIÉRREZ C, BETANCOURT A M, et al. Giant retroperitoneal liposarcoma [J]. *World J Surg Oncol*, 2008, 6:115.
- [15] HOSAKA A, MASAKI Y, YAMASAKI K, et al. Retroperitoneal mixed-type liposarcoma showing features of four different subtypes [J]. *Am Surg*, 2008, 74 (12): 1202-1205.
- [16] VIJAY A, RAM L. Retroperitoneal liposarcoma: a comprehensive review [J]. *Am J Clin Oncol*, 2015, 38(2):213-219.
- [17] RENNE S L, IWENOFU O H. Pathology of retroperitoneal sarcomas: A brief review [J]. *J Surg Oncol*, 2018, 117(1):12-24.
- [18] BROOKS J S, LEE S. Contemporary diagnostics: sarcoma pathology update [J]. *J Surg Oncol*, 2015, 111(5):513-519.
- [19] GRONCHI A, MICELI R, ALLARD M A, et al. Personalizing the approach to retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific patterns of failure and postrelapse outcome after primary extended resection [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(5):1447-1454.
- [20] MIYAJIMA K, ODA Y, OSHIRO Y, et al. Clinicopathological prognostic factors in soft tissue leiomyosarcoma: a multivariate analysis [J]. *Histopathology*, 2002, 40(4):353-359.
- [21] LE GUELLEC S, DECOUVELAERE A V, FILLERON T, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor is a challenging diagnosis: a systematic pathology review, immunohistochemistry, and molecular analysis in 160 patients from the French Sarcoma Group Database [J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(7):896-908.
- [22] VASCONCELOS R, COSCARELLI P G, ALVARENGA R P, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor with and without neurofibromatosis type 1 [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2017, 75(6):366-371.
- [23] PASQUALI S, GRONCHI A, STRAUSS D, et al. Resectable extra-pleural and extra-meningeal solitary fibrous tumours: A multi-centre prognostic study [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016, 42(7):1064-1070.
- [24] SOULE E H. Synovial sarcoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 1986, 10 Suppl 1:78-82.
- [25] ANTONESCU C R, OWOSHO A A, ZHANG L, et al. Sarcomas with CIC-rearrangements are a distinct pathologic entity with aggressive outcome: A clinicopathologic and molecular study of 115 cases [J]. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41 (7):941-949.
- [26] HAYES-JORDAN A, ANDERSON P M. The diagnosis and management of desmoplastic small round cell tumor: a review [J]. *Curr Opin Oncol*, 2011, 23(4):385-389.
- [27] TATTERSALL H L, CALLEGARO D, FORD S J, et al. Staging, nomograms and other predictive tools in retroperitoneal soft tissue sarcoma [J]. *Chin Clin Oncol*, 2018, 7(4):36.
- [28] GRONCHI A, MICELI R, SHURELL E, et al. Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific overall survival and disease-free survival nomograms built on major sarcoma center data sets [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(13):1649-1655.
- [29] KEUNG E Z, HORNICK J L, BERTAGNOLLI M M, et al. Predictors of outcomes in patients with primary retroperitoneal dedifferentiated liposarcoma undergoing surgery [J]. *J Am Coll Surg*, 2014, 218(2):206-217.
- [30] LEWIS J J, LEUNG D, WOODRUFF J M, et al. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution [J]. *Ann Surg*, 1998, 228(3):355-365.
- [31] RANDLE R W, BALENTINE C J, PITT S C, et al. Selective versus non-selective alpha-blockade prior to laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(1):244-250.
- [32] HESLIN M J, LEWIS J J, NADLER E, et al. Prognostic factors associated with long-term survival for retroperitoneal sarcoma: implications for management [J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(8):2832-2839.
- [33] STOJADINOVIC A, YEH A, BRENNAN M F. Completely resected recurrent soft tissue sarcoma: primary anatomic site governs outcomes [J]. *J Am Coll Surg*, 2002, 194 (4): 436-447.
- [34] PISTERS P W. Resection of some—but not all—clinically uninvolved adjacent viscera as part of surgery for retroperitoneal soft tissue sarcomas [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(1):6-8.
- [35] RAUT C P, SWALLOW C J. Are radical compartmental resections for retroperitoneal sarcomas justified? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(6):1481-1484.
- [36] RUSSO P, KIM Y, RAVINDRAN S, et al. Nephrectomy during operative management of retroperitoneal sarcoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 1997, 4(5):421-424.

- [37] GRONCHI A, LO V S, FIORE M, et al. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(1):24-30.
- [38] BONVALOT S, MICELI R, BERSELLI M, et al. Aggressive surgery in retroperitoneal soft tissue sarcoma carried out at high-volume centers is safe and is associated with improved local control[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(6):1507-1514.
- [39] BONVALOT S, RIVOIRE M, CASTAING M, et al. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(1):31-37.
- [40] FAIRWEATHER M, GONZALEZ R J, STRAUSS D, et al. Current principles of surgery for retroperitoneal sarcomas[J]. *J Surg Oncol*, 2018, 117(1):33-41.
- [41] TOULMONDE M, BONVALOT S, MÉEUS P, et al. Retroperitoneal sarcomas: patterns of care at diagnosis, prognostic factors and focus on main histological subtypes; a multicenter analysis of the French Sarcoma Group[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(3):735-742.
- [42] MUSSI C, COLOMBO P, BERTUZZI A, et al. Retroperitoneal sarcoma: is it time to change the surgical policy? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(8):2136-2142.
- [43] FAIRWEATHER M, WANG J, JO V Y, et al. Incidence and adverse prognostic implications of histopathologic organ invasion in primary retroperitoneal sarcoma[J]. *J Am Coll Surg*, 2017, 224(5):876-883.
- [44] MACNEILL A J, MICELI R, STRAUSS D C, et al. Post-relapse outcomes after primary extended resection of retroperitoneal sarcoma: A report from the Trans-Atlantic RPS Working Group[J]. *Cancer*, 2017, 123(11):1971-1978.
- [45] BONVALOT S, RAUT C P, POLLOCK R E, et al. Technical considerations in surgery for retroperitoneal sarcomas: position paper from E-Surge, a master class in sarcoma surgery, and EORTC-STBSG[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(9):2981-2991.
- [46] BERGER N G, SILVA J P, MOGAL H, et al. Overall survival after resection of retroperitoneal sarcoma at academic cancer centers versus community cancer centers; An analysis of the National Cancer Data Base[J]. *Surgery*, 2018, 163(2):318-323.
- [47] JUDSON I, VERWEIJ J, GELDERBLOM H, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(4):415-423.
- [48] CHOI A H, BARNHOLTZ-SLOAN J S, KIM J A. Effect of radiation therapy on survival in surgically resected retroperitoneal sarcoma: a propensity score-adjusted SEER analysis[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(9):2449-2457.
- [49] MIURA J T, CHARLSON J, GAMBLIN T C, et al. Impact of chemotherapy on survival in surgically resected retroperitoneal sarcoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(10):1386-1392.
- [50] DATTA J, ECKER B L, NEUWIRTH M G, et al. Contemporary reappraisal of the efficacy of adjuvant chemotherapy in resected retroperitoneal sarcoma: Evidence from a nationwide clinical oncology database and review of the literature[J]. *Surg Oncol*, 2017, 26(2):117-124.
- [51] ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25 Suppl 3: iii102-iii112.
- [52] PENEL N, ITALIANO A, RAY-COQUARD I, et al. Metastatic angiosarcomas: doxorubicin-based regimens, weekly paclitaxel and metastasectomy significantly improve the outcome[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(2):517-523.
- [53] SLEIJFER S, SEYNAEVE C, VERWEIJ J. Using single-agent therapy in adult patients with advanced soft tissue sarcoma can still be considered standard care[J]. *Oncologist*, 2005, 10(10):833-841.
- [54] DE SANCTIS R, GIORDANO L, COLOMBO C, et al. Long-term follow-up and post-relapse outcome of patients with localized retroperitoneal sarcoma treated in the Italian Sarcoma Group-Soft Tissue Sarcoma (ISG-STTS) Protocol 0303[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(13):3872-3879.
- [55] ALEKTIAR K M, HU K, ANDERSON L, et al. High-dose-rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) for retroperitoneal sarcomas[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47(1):157-163.
- [56] TZENG C W, FIVEASH J B, POPPLE R A, et al. Preoperative radiation therapy with selective dose escalation to the margin at risk for retroperitoneal sarcoma[J]. *Cancer*, 2006, 107(2):371-379.
- [57] KREMPIEN R, ROEDER F, OERTEL S, et al. Intraoperative electron-beam therapy for primary and recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65(3):773-779.
- [58] STOECKLE E, COINDRE J M, BONVALOT S, et al. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group[J]. *Cancer*, 2001, 92(2):359-368.
- [59] CATTON C N, O'SULLIVAN B, KOTWALL C, et al. Outcome and prognosis in retroperitoneal soft tissue sarcoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, 29(5):1005-1010.
- [60] MULLINAX J E, ZAGER J S, GONZALEZ R J. Current diagnosis and management of retroperitoneal sarcoma[J]. *Cancer Control*, 2011, 18(3):177-187.
- [61] THOMAS D M, O'SULLIVAN B, GRONCHI A. Current concepts and future perspectives in retroperitoneal soft-tissue sarcoma management[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009,

- 9(8):1145-1157.
- [62] JONES J J, CATTON C N, O'SULLIVAN B, et al. Initial results of a trial of preoperative external-beam radiation therapy and postoperative brachytherapy for retroperitoneal sarcoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2002, 9(4): 346-354.
- [63] NUSSBAUM D P, SPEICHER P J, GULACK B C, et al. Long-term oncologic outcomes after neoadjuvant radiation therapy for retroperitoneal sarcomas[J]. *Ann Surg*, 2015, 262(1): 163-170.
- [64] COELHO T M, FOGAROLI R C, PELLIZZON A C A, et al. Intraoperative radiation therapy for the treatment of recurrent retroperitoneal and pelvic tumors: a single-institution analysis[J]. *Radiat Oncol*, 2018, 13(1): 224.
- [65] GIESCHEN H L, SPIRO I J, SUIT H D, et al. Long-term results of intraoperative electron beam radiotherapy for primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 50(1): 127-131.
- [66] ECKER B L, PETERS M G, MCMILLAN M T, et al. Preoperative radiotherapy in the management of retroperitoneal liposarcoma[J]. *Br J Surg*, 2016, 103(13): 1839-1846.
- [67] XIE Y, HUANG J, WU M, et al. Expression of CD133 protein in osteosarcoma and its relationship with the clinicopathological features and prognosis[J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(4): 892-895.
- [68] SHE Y, LIANG J, CHEN L, et al. CREPT expression correlates with poor prognosis in patients with retroperitoneal leiomyosarcoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(10): 6596-6605.
- [69] JIANG K, LI S, LI L, et al. WNT6 is an effective marker for osteosarcoma diagnosis and prognosis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(46): e13011.
- [70] XU K, LOU Y, SUN R, et al. Establishment of a nomogram-based model for predicting the prognostic value of inflammatory biomarkers and preoperative D-dimer level in spinal Ewing's sarcoma family tumors: a retrospective study of 83 patients[J]. *World Neurosurg*, 2019, 121: e104-e112.
- [71] CHIBON F, LESLUYES T, VALENTIN T, et al. CINSARC signature as a prognostic marker for clinical outcome in sarcomas and beyond[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2019, 58(2): 124-129.
- [72] KATTAN M W, LEUNG D H, BRENNAN M F. Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(3): 791-796.
- [73] ANAYA D A, LAHAT G, WANG X, et al. Postoperative nomogram for survival of patients with retroperitoneal sarcoma treated with curative intent[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(2): 397-402.
- [74] ARDOINO I, MICELI R, BERSELLI M, et al. Histology-specific nomogram for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma[J]. *Cancer*, 2010, 116(10): 2429-2436.

[本文编辑] 姬静芳