

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190576

## NCCN 软组织肉瘤临床实践指南腹膜后软组织肉瘤部分解读

阎晨涛<sup>1</sup>, 陆维祺<sup>2\*</sup>

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

**[摘要]** 软组织肉瘤是一类来源于结缔组织的少见恶性肿瘤。美国国立综合癌症网络(NCCN)持续更新并发布了关于软组织肉瘤的临床实践指南。本文对其中腹膜后软组织肉瘤(retroperitoneal sarcoma, RPS)部分进行解读, 主要涉及 RPS 治疗流程中多学科诊疗模式(MDT)的应用及其分级分期、活检原则、手术原则、放疗治疗原则等内容, 为其临床规范诊治提供参考。

**[关键词]** 软组织肉瘤; 腹膜后肉瘤; 美国国立综合癌症网络; 临床实践指南

**[中图分类号]** R 730.262 **[文献标志码]** A

## Interpretation of soft tissue sarcoma (retroperitoneal sarcoma) section in NCCN clinical practice guideline

LÜ Chen-tao<sup>1</sup>, LU Wei-qi<sup>2\*</sup>

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

**[Abstract]** Soft tissue sarcoma is a rare malignant tumor originated from soft tissue. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) has continually updated clinical practice guideline in soft tissue sarcoma. This article reviews the retroperitoneal soft tissue sarcoma section in the guideline, mainly involving the application of multi-discipline team (MDT) in the retroperitoneal sarcoma (RPS) treatment process, grading and staging, biopsy principles, surgical principles, radiotherapy principles, and other contents.

**[Key Words]** soft tissue sarcoma; retroperitoneal sarcoma; National Comprehensive Cancer Network; clinical practice guideline

软组织肉瘤(soft tissue sarcoma, STS)是一组来源于黏液、纤维、脂肪、平滑肌、滑膜、横纹肌、间皮、血管和淋巴管等结缔组织的恶性肿瘤。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)STS临床实践指南2018第2版中分别阐述了四肢、体表/躯干和头颈部的STS、腹膜后和腹腔STS、胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)、硬纤维瘤(侵袭性纤维瘤)和横纹肌肉瘤的临床诊疗规范。作为普通外科医师, 笔者所在团队多年来一直专注于腹膜后软组织肿瘤的治疗, 现从外科学角度对NCCN指南2018版中涉及腹膜后及腹腔STS的部分作初步解读, 供同行参考。

## 1 概述

腹膜后软组织肉瘤(retroperitoneal sarcoma,

RPS)占有STS的10%~15%, 年发病率在美国约为0.27/10万<sup>[1-2]</sup>, 目前无确切的关于中国RPS患者的流行病学数据。从解剖部位及来源来讲, RPS系指原发于腹膜后间隙的肿瘤, 不包括原发于腹膜后实质脏器如胰腺、肾上腺、肾脏及十二指肠的肿瘤, 也不包括腹膜后的转移性肿瘤; 从组织学类型来看, 成人RPS最常见的类型为脂肪肉瘤和平滑肌肉瘤, 其次为未分化肉瘤(包括多形性未分化肉瘤)。

## 2 临床试验

NCCN发布的每份肿瘤临床实践指南在第1页显著位置均提及临床试验的重要性。“NCCN确信对于任何癌症患者来说最佳治疗存在于临床试验之中, 特别鼓励患者参与临床试验”。目前, 针对RPS的临床试验相比其他肿瘤少, 在Clinicaltrials.gov以

**[收稿日期]** 2019-04-20 **[接受日期]** 2019-05-06

**[作者简介]** 阎晨涛, 硕士, 副主任医师. E-mail: surgeonlct@163.com

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: lu.weiqi@zs-hospital.sh.cn

“retroperitoneal sarcoma”为关键字搜索,只有13项结果,其中仅有3项与外科手术相关,其余多与药物治疗相关。RPS外科手术相关的RCT证据如此之少的原因在于其种类繁多、病理类型复杂、肿瘤异质性高,但发病率低,RCT研究的设计、病例募集、试验完成均有较大难度。但是已有数项评估术前或术中放疗联合手术对比单纯手术效果的临床研究正在进行中。相信一系列的在研项目和即将进行的临床试验必将为RPS外科治疗带来新的启示。

### 3 多学科诊疗模式(multi-discipline team, MDT)

NCCN指南强调,在开始治疗之前,所有患者的病情必须经由具有肉瘤诊治经验的专家组成的多学科团队进行评估<sup>[3]</sup>。NCCN建议每位患者都进入MDT讨论,而“软组织肉瘤诊治中国专家共识”(2015版)<sup>[4]</sup>建议“对于诊断疑难复杂或在治疗上各学科存在争议的STS患者,组织骨与STS外科、肿瘤内科、放疗科、影像科、病理科和介入治疗科等相关科室的专家进行讨论。但是对于已经获得R0切除、病理级别较低的Ⅰ级或部分Ⅱ级STS,术后予以定期随访或局部辅助放射治疗即可,无需所有病例均一成不变、刻板地进行多学科讨论”<sup>[4]</sup>。

作为国内首家腹部及腹膜后STS MDT团队,我们认为虽然RPS发病率低,但我国人口基数大,发病总人数明显多于欧美。从卫生经济学的角度,诊断明确、治疗方案明晰、患者病情相对简单的无需讨论,以节约医疗资源和患者时间及费用。从外科角度而言,对于可切除的RPS,当肿瘤解剖结构复杂,涉及重要器官、组织和血管,手术难度和风险很大时,常须经包括泌尿外科、血管外科在内的外科MDT联合讨论后手术。较以往普通外科独立手术,多科协作明显提高了肿瘤的完整切除率,延长了患者的生存期,提高了其生活质量。

虽然MDT治疗疗效显著,但也存在不少问题。MDT在整合各专科意见的同时,也会因为专科交织而出现争议。第一,MDT内虽然有各个专科的专家,但专家对某个病例的理解仍然多从各自专科角度考虑,对其他专家的意见或因为专业限制无法给出适当的支持或反驳意见,或因为病例与专科相关性不大而不加以重视。第二,根据MDT建立规则,每个MDT团队均有召集人或负责人,而该专家在团队内的地位相对较高,给出的意见相对受重视,可能影响其他专家的判断。笔者是复旦大学附属中山医院腹部和腹

膜后STS MDT的召集人和负责人,肿瘤内科教授是第二负责人,讨论的病例大多来自于普通外科和肿瘤内科,来源于其他参与科室(如泌尿外科、血管外科、心外科、妇科等)的病例较少。在无特别治疗方向的情况下,外科医师主导的MDT可能对病例的治疗更容易倾向手术,内科医师主导的MDT则可能首先考虑化疗。第三,MDT讨论以循证医学为主,肿瘤内科用药已有RCT证据支持,但外科手术相关的RCT证据几乎没有。循证医学证据对手术治疗支持不足,外科医师多凭经验考虑手术指征,特别是当放射科医师强调肿瘤与周围组织器官血管的联系紧密时,常影响外科医师的手术决心,从而可能降低了选择手术治疗患者的比例。因此,软组织肿瘤MDT必须在各科室、各专业、各专家之间寻求合理的平衡,从而为RPS患者提供更有利的围手术期处理。

### 4 活 检

NCCN高度推荐“在治疗前行肉瘤活检以助诊断和分级;活检必须由有经验的外科医师或放射科医师完成,活检穿刺道应包括在预计切除的范围之内”。但是,如果评估认为肿瘤可完整切除,活检并不一定需要;如果怀疑其他恶性肿瘤的可能性较肉瘤大,则需要实施活检。拟行新辅助治疗(放疗、化疗)的病例治疗前必须通过活检取得病理结果。相对于开腹活检,优先考虑影像引导的空心针活检,但必须考虑到有限的穿刺活检标本可能会低估分级。细针穿刺抽吸较空心针活检简便,但经常由于过少的标本量而无法获得准确的诊断,因此并不推荐<sup>[5]</sup>。空心针穿刺优于开腹活检,但若肿瘤深在或存在出血损伤等特殊情况,由具有经验的外科医师进行开腹活检仍然是十分必要的。

近期,NCCN发布了2019年第1版STS临床指南。其在活检部分将切除前免活检仅限于分化好的脂肪肉瘤,删除了“相对于开腹活检,优先考虑影像引导的空心针活检”,但讨论部分尚未更新,因此尚不明确NCCN(2019)作此修订的原因。

有医师担心空心针穿刺道种植转移。最近,一项RPS穿刺活检研究<sup>[6]</sup>显示,在255例中,只有5例(<2%)出现活检针道种植,这5例均未使用同轴技术,而是直接经腹穿刺,说明影像引导下同轴空心针穿刺活检安全性较高。笔者所在临床中心基本遵循NCCN推荐的活检原则,空心针活检多应用于评估不可切除的、病理分类不明的腹膜后肿瘤,

迄今无针道种植发生。对于部分位置不适宜进行穿刺活检的肿瘤,在完善准备的前提下行开腹或腹腔镜活检。

5 STS 分期

NCCN STS 临床实践指南 2018 第 2 版较之前的版本一个显著的变化是采用了美国癌症联合会(AJCC)第 8 版 STS 分期。AJCC 第 8 版 STS 分期较第 7 版有以下变化:(1)RPS 使用与修订后的四

肢与躯干肉瘤相同的肿瘤大小分期(T);(2)取消 T 分期标准中肿瘤浅表与深部位置的描述;(3)T 分期由 2 级分法改为 4 级分法;(4)T<sub>3</sub> 定义为肿瘤最大径大于 10 cm 且小于或等于 15 cm,T<sub>4</sub> 定义为肿瘤最大径大于 15 cm(图 1)。AJCC STS 分期较消化道肿瘤分期多了分级的判定,且采用法国国家癌症中心(FNCLCC)的分级评分标准,分级依据包括肿瘤分化、核分裂像和坏死程度。

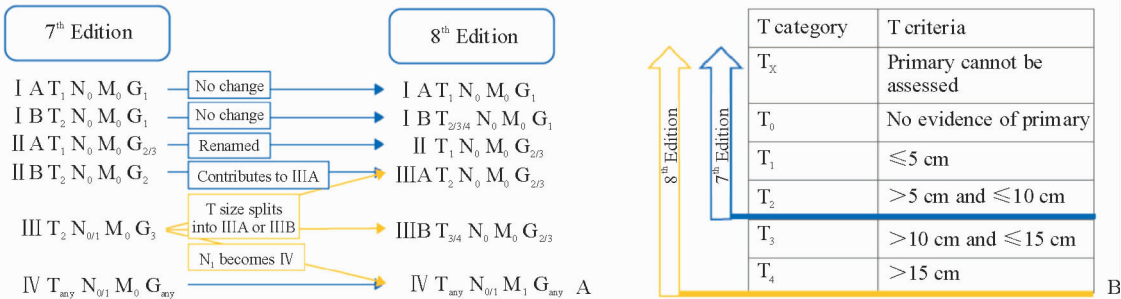


图 1 AJCC 第 8 版 RPS 分期与第 7 版的异同  
A:STS 肿瘤分期;B:T 分期

一种好的肿瘤分期标准必须满足以下条件:评价标准严谨;为肿瘤患者提供可追溯的分期参考;包含预后的评价手段。AJCC 分期经过多次修订后,第 8 版结合欧洲肉瘤组织学分级标准,较第 7 版进一步细化,但仍有可商榷之处。STS 分期标准制定困难的根本原因在于 STS 的异质性高,有 50 多种类型,难以作出适合所有亚型的分期标准。因此合适的分期应建立在分型的基础上。但是,如果 50 多种类型各有各的分期,就增加了分期的复杂性,不利于临床应用。因此,更精确的 STS 分期和预后分析值得进行更深入的研究。Gold 教授及其团队<sup>[7]</sup>研究了列线图对 GIST 和硬纤维瘤患者无进展生存期(PFS)的预测价值,提示列线图预测软组织肉瘤患者预后的效果较好。首先,列线图来源于临床大数据;其次,列线图直接给出了与预后正相关和负相关的指标,对临床有很好的指导意义。RPS 发病率低、异质性高,建立有价值的分期系统的任务任重道远,需要几代学者的不懈努力。

6 手术治疗

对局部肿瘤施以切缘阴性的完整手术切除是对腹膜后/腹腔软组织肉瘤(RP/A-STS)患者标准的根治性治疗措施。术后切缘状态是长期无疾病生存的重要影响因子<sup>[8]</sup>。NCCN 指南提及,有 2 项研究<sup>[9-10]</sup>

发现,在高通量中心对肿瘤予以扩大切除(间室切除或扩大脏器整块切除)有助于提高局部控制率。但 NCCN 表示虽然结果令人欣喜,但仍需要在前瞻性临床试验中进一步验证手术技术及要点。

此类手术争议较大。此策略的支持依据主要为:(1)回顾性研究<sup>[11]</sup>提示,扩大切除范围能降低镜下切缘阳性率,而局部复发率与切缘阳性率负相关;(2)腹膜后脂肪肉瘤如果手术不彻底,则更易导致局部复发和去分化风险;(3)邻近器官的镜下浸润时有发生,因此手术切缘必须超过肉眼浸润处;(4)目前缺乏能在术前、术中判定邻近组织是否被肿瘤浸润的方法(冰冻切片病理学检查仅在评估血管平滑肌肉瘤或神经切缘等情况下有辅助作用),而手术中直接切除肿瘤侵及范围以外的邻近组织是避免切缘阳性的唯一方法。此策略的反对依据主要为:(1)目前广泛多器官切除的理论依据来源于一项回顾性、单中心针对首发 RPS 的研究<sup>[11]</sup>,缺乏更多中心的研究数据支持,循证医学证据级别不够。(2)该项研究<sup>[11]</sup>中,邻近脏器切除后,40%患者病理检查未发现浸润,这种以盲目扩大切除范围来获得 R<sub>0</sub> 结局的手术方式欠规范。(3)组织学类型的差异导致有些肿瘤以远处转移为主(如血管平滑肌肉瘤),有些则以局部复发为主(如分化好的脂肪肉瘤)。去分化脂肪肉瘤远处转移较多,扩大局部

手术范围的优势尚不清楚。而无差别的扩大手术会给部分患者带来不必要的创伤。对于肿瘤生物学行为良好、潜在生存时间长、无转移而生存时间长、肿瘤生长慢或多灶性肿瘤患者,首次手术即扩大并不合适。(4)联合切除的组织多为对机体核心功能影响较小的肠管、肌肉等,并非有关联的均切除,这不是真正的“扩大手术”<sup>[12]</sup>。

比较双方的论点论据,可以发现一个有趣的现象:根据同一项研究,能得出相互对立的结论。导致该现象的主要原因可能为RPS的发病率太低,相关临床研究多为回顾性,且集中于几个大的中心。我们团队认为:对于以局部复发为主要进展模式的脂肪肉瘤等STS,已有证据<sup>[13]</sup>表明手术切缘是影响预后的独立因素,首次手术即可行肿瘤整体+邻近组织结构的同期切除,如果周围没有重要器官,可以适当扩大手术范围,以避免镜下切缘阳性。评估肾脏、十二指肠、肝脏、胰腺等脏器的切除与否,以及决定切除哪些血管神经结构时,应在肿瘤的局部控制及机体长期功能受损间进行权衡,并综合考虑患者个体情况。对于以远处转移为主要进展模式的平滑肌肉瘤等,扩大手术范围并不能降低远处复发率,不宜行扩大切除手术。希望能有新的诊断工具在术前、术中准确确定切缘。

由于此类肿瘤少见且复杂,腹膜后手术涉及多个重要器官及血管神经等结构,无论是否行扩大手术,手术的主要目标均为整块切除+阴性切缘。对STS的评估与治疗应在具备STS MDT的高流量专业STS诊治中心完成,高流量中心有必要作为区域性的转诊中心,以使此类肿瘤患者获得更专业的诊治。近期研究<sup>[14]</sup>提示,在高流量中心进行手术的安全性较高、并发症发生率较低,提示此类肿瘤应该转至专业中心治疗,以期在扩大手术范围和降低并发症之间获得最佳平衡。我们团队的RPS外科中心的经验表明,随着治疗患者的增加,手术切除率、并发症发生率、围手术期死亡率明显降低,已接近国际先进水平。部分基层临床外科医师认为首发的、包膜完整的、不累及重要器官的腹膜后脂肪肉瘤可以完整切除,达到R1甚至R0切除,不一定要到高流量中心就诊。但我们团队的经验表明,对RPS的手术治疗不是一个单纯切除的问题,须多个手术科室协作及麻醉科、重症监护室的配合,依赖病理科准确而及时完备的病理诊断和基因诊断,同时涉及到治疗的连续性和规范性。基层医院也许

可以做一次切除,但缺乏进行后续的病理检测、随访、治疗的能力。手术无法给患者带来持久获益时,建议交给更有经验的高通量中心,让患者接受更合适的治疗。

对于复发肿瘤是否可以再进行再切除,NCCN 2018年第3版指南指出:“如果技术上可行,可以考虑再次切除”,即技术可行性优于组织学指导。刚刚发布的2019第1版将此句修改为“对于低级别病变或分化好的脂肪肉瘤,如果技术上可行,可以考虑再次切除”。此处修改将再次手术指征进一步限制,可能是考虑到高级别病变再手术未必能给患者带来益处。我们团队的经验表明:再切除指征必须严格把握,再手术的评估必须建立在详实的既往治疗手术史、精准的病理诊断、准确的影像学资料 and 患者家属充分沟通的基础上,确定手术可获益方可进行;切忌为了满足患者的个人需求而盲目手术。

## 7 放疗

NCCN指南提及,放疗可作为可切除病例的术前治疗和不可切除病例的初始治疗手段,但强调放疗不可替代规范的手术切除。

术前放疗可减少术中肿瘤细胞的脱落。术前放疗后肿瘤可能缩小或不变,但假包膜会增厚且去细胞化,降低切除难度和复发风险。大多数中心照射整个手术区域,但放疗对切口愈合不利<sup>[15]</sup>。接受术前或术后放疗的患者易出现较多的切口并发症。我们团队的经验提示术前放疗有时可使原来不可切除的病灶缩小变为可切除,因此,对于预估无法完整切除或完整切除时累及器官较多或创伤巨大的病例,应交由MDT讨论,评估进行术前放疗的可行性。如果患者接受术前放疗,为避免肿瘤急性坏死和边缘正常组织照射后的炎症反应影响手术操作,以及降低切口并发症,建议手术安排在放疗后4周后。

近年来对术中放疗(intra-operative radiotherapy, IORT)的研究较多,部分得出了比较积极的结果。已有研究<sup>[16]</sup>证实,IORT伴或不伴术后放疗对于原发和复发RPS的局部控制和患者生存均有帮助。NCCN指南将IORT列入除GIST和硬纤维瘤(侵袭性纤维瘤)之外的可切除RPS的初始治疗措施之中,即达到肿瘤学切缘标准的手术±IORT,或术前放化疗后进行达到肿瘤学切缘标准的手术±IORT(2B级证据)。因为RPS的亚型众多,放疗的敏感性不同,应根据不同RPS亚型具体判断IORT的可行性,并根据患者术

中状况和医院条件进行治疗,不可不加选择地进行 IORT。

NCCN 指南不鼓励 RPS 患者术后进行体外放疗,但认为其可以应用于部分高度选择的病例,包括高级别病变、原发肿瘤巨大、阴性切缘距离不足、高复发风险等。对于术后镜下残余病灶,照射剂量可以为 16~18 Gy;对于大片残余病灶,如果正常组织与肿瘤组织已在术中被术者用大网膜或其他生物材料间隔开,照射剂量可以为 20~26 Gy。指南中的这段描述提示,在可能以 R2 切除为结局的手术中,外科医师可根据病变特性,在肿瘤组织和正常组织之间放置间隔物,以利于术后放疗<sup>[17]</sup>。我们在临床实践中已在合适病例的手术中放置生物补片以间隔肠管和瘤床。

## 8 小 结

NCCN 肉瘤临床实践指南给临床医师提供了针对不同亚型的 STS 诊断、分级、分期、治疗、随访的一整套来源于循证医学证据的指导性意见。随着对软组织肿瘤研究的深入,NCCN 指南更新的频率较前几年明显加快。在国内的临床工作中,应结合中国患者的特点,合理运用指南,特别是其中的外科相关部分,在完整切除(R0)和保留功能、降低创伤之间寻求平衡。建议将患者集中于高通量的区域诊疗中心进行治疗,借助 MDT 团队协作完成手术切除和后续随访治疗。将来有望借助大样本的数据分析,建立符合 RPS 特点的分期系统和预后模型,并选择合适的方向进行前瞻性、随机对照临床研究,将前沿科技与临床实践紧密结合,为 RPS 患者提供更加有益的诊疗服务。

## 参考文献

- [1] LAWRENCE W JR, DONEGAN W L, NATARAJAN N, et al. Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons[J]. *Ann Surg*, 1987, 205(4): 349-359.
- [2] RAUT C P, PISTERS P W. Retroperitoneal sarcomas; combined-modality treatment approaches[J]. *J Surg Oncol*, 2006, 94(1): 81-87.
- [3] CLASBY R, TILLING K, SMITH M A, et al. Variable management of soft tissue sarcoma; regional audit with implications for specialist care[J]. *Br J Surg*, 1997, 84(12): 1692-1696.
- [4] 中国抗癌协会肉瘤专业委员会, 中国临床肿瘤学会. 软组织肉瘤诊治中国专家共识(2015 年版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38(4):310-320.
- [5] DOMANSKI H A. Fine-needle aspiration cytology of soft tissue lesions; diagnostic challenges[J]. *Diagn Cytopathol*, 2007, 35(12):768-773.
- [6] VAN HOUTDT W J, SCHRIJVER A M, COHEN-HALLALEH R B, et al. Needle tract seeding following core biopsies in retroperitoneal sarcoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(9):1740-1745.
- [7] GOLD J S, GÖNEN M, GUTIÉRREZ A, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour; a retrospective analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(11): 1045-1052.
- [8] ANAYA D A, LEV D C, POLLOCK R E. The role of surgical margin status in retroperitoneal sarcoma[J]. *J Surg Oncol*, 2008, 98(8):607-610.
- [9] 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.
- [10] GRONCHI A, LO VULLO S, FIORE M, et al. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(1):24-30.
- [11] 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.
- [12] GRONCHI A, POLLOCK R. Surgery in retroperitoneal soft tissue sarcoma; a call for a consensus between Europe and North America[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(8): 2107-2110.
- [13] GRONCHI A, CASALI P G, FIORE M, et al. Retroperitoneal soft tissue sarcomas; patterns of recurrence in 167 patients treated at a single institution[J]. *Cancer*, 2004, 100(11):2448-2455.
- [14] BAGARIA S P, NEVILLE M, GRAY R J, et al. The volume-outcome relationship in retroperitoneal soft tissue sarcoma; evidence of improved short- and long-term outcomes at high-volume institutions[J]. *Sarcoma*, 2018, 2018:3056562.
- [15] ZLOTECKI R A, KATZ T S, MORRIS C G, et al. Adjuvant radiation therapy for resectable retroperitoneal soft tissue sarcoma; the University of Florida experience[J]. *Am J Clin Oncol*, 2005, 28(3):310-316.
- [16] STUCKY C C, WASIF N, ASHMAN J B, et al. Excellent local control with preoperative radiation therapy, surgical resection, and intra-operative electron radiation therapy for retroperitoneal sarcoma[J]. *J Surg Oncol*, 2014, 109(8): 798-803.
- [17] YOON S S, CHEN Y L, KAMBADAKONE A, et al. Surgical placement of biologic mesh spacers prior to external beam radiation for retroperitoneal and pelvic tumors[J]. *Pract Radiat Oncol*, 2013, 3(3):199-208.