

## 指南解读

DOI: 10.19538/j.fk.2018090115

# NCCN《软组织肉瘤临床实践指南》 (2018年第2版)解读

凌小婷, 林仲秋

关键词: 软组织肉瘤; 美国国立综合癌症网络; 指南; 解读

Keywords: soft tissue sarcoma; NCCN; guideline; interpretation

中图分类号: R737.3 文献标志码: C



扫一扫下载指南原文

2018年5月,美国国立综合癌症网络(NCCN)发布了《软组织肉瘤临床实践指南》2018年第2版。该指南围绕成人软组织肉瘤(STS)提出了相关诊治推荐,包括:(1)肢体、体表(躯干)或头颈STS。(2)腹膜后或腹腔STS。(3)胃肠道间质肿瘤(GISTs)。(4)硬纤维瘤(侵袭性纤维瘤病)。(5)横纹肌肉瘤(RMS)等。

NCCN没有专门的女性生殖道肉瘤诊治指南,只有在子宫肿瘤指南中简单介绍了子宫肉瘤的相关推荐。鉴于全身STS的诊治具有相关性,且STS罕见、病情复杂,美国国家癌症资料库(NCDB)分析了15 957例STS患者,发现遵从NCCN指南对患者进行治疗能改善生存率。因此,本文把该指南介绍给妇科肿瘤从业者,以供参考。

《软组织肉瘤临床实践指南》包括以下几个部分:(1)不同STS临床诊疗流程(分类介绍临床诊疗路径)。(2)临床诊疗原则(包括影像学检查原则、辅助诊断技术原则、病理学评估原则及外科手术原则)。(3)讨论部分结合了最新循证医学证据,阐述STS临床诊疗规范。

本文介绍STS诊治规范,并对腹膜后或腹腔STS、硬纤维瘤和RMS的相关内容简要解读。

肉瘤为罕见的异质性实体肿瘤,起源于间叶细胞,具有多种临床病理特征。肉瘤占成人恶性肿瘤的1%、儿童恶性肿瘤的15%。2018年,美国估计新发肉瘤13 040例,死亡约5150例。肉瘤通常分成两大类:(1)STS(包括脂肪、肌肉、神经和神经鞘、血管、其他结缔组织)。(2)骨肉瘤。

肉瘤病因并不明确,病变范围的既往放疗史是发病的危险因素。STS有超过50种不同病理亚型,常见亚型包括未分化多形性肉瘤(UPS)、胃肠道间质肿瘤、脂肪肉瘤(LPS)和平滑肌肉瘤(LMS)。肉瘤的解剖位置与治疗 and 预后密切相关。肉瘤常见发生部位为肢体(43%)、躯干(10%)、内脏(19%)、腹膜后(15%)和头颈(9%)。最常见的转移部位是肺;腹腔来源肿瘤最常转移到肝脏和腹膜。RMS是儿童和青少年最常见的STS,成人较少见。

## 1 具有STS易感性的基因癌症综合征(genetic cancer syndromes)

基因癌症综合征由不同基因的胚系突变引起,跟遗传易感性有关。Li-Fraumeni综合征(TP53抑癌基因发生胚系突变)12%~21%发生STS。家族性腺瘤息肉病(FAP)可变异为Gardner's综合征,7.5%~16%的FAP有硬纤维瘤。Carney-Stratakis综合征是具有GISTs和副神经瘤易感性的常染色体显性家族性综合征,存在琥珀酸脱氢酶(SDH)基因亚单位(SDHB、SDHC、SDHD)的胚系功能缺失突变,亦缺乏激活KIT或血小板衍生生长因子受体alpha(PDGFRα)突变,免疫组化(IHC)琥珀酸脱氢酶复合体B亚基(SDHB)蛋白表达阴性。其余相关疾病包括遗传性视网膜母细胞瘤和神经纤维瘤。

NCCN推荐胚系突变患者进行遗传测试和咨询,包括:(1)患者如有Li-Fraumeni综合征或家族史,行基因评估。(2)缺乏KIT或PDGFRα突变的患者应进行SDH基因突变分析。IHC评估SDHB蛋白可用于筛查,不可作为诊断依据。(3)推荐硬纤维瘤(侵袭性纤维瘤病)患者评估FAP或Gardner's

作者单位:中山大学孙逸仙纪念医院妇科,广东 广州 510120

通讯作者:林仲秋,电子信箱:lin-zhongqiu@163.com

综合征家族史。

## 2 软组织肉瘤的病理取材方法

推荐在实施治疗前进行活检,明确诊断和病理分级。活检可经开放性手术或粗针穿刺活检,推荐采用粗针穿刺。不推荐细针穿刺(FNA),因为样本小、难以获得明确初始诊断;但在有临床病理学专家的机构可考虑使用FNA。内镜或针穿刺活检可用于深部的纵隔、腹腔或盆腔STS。

## 3 软组织肉瘤的分期

基于TNM和肿瘤分级的修正版《AJCC癌症分期手册》自2018年1月起生效。AJCC采用FN-CLCC的分级系统,是基于肿瘤细胞分化、分裂程度和坏死程度的三层系统。NCCN推荐使用FN-CLCC或AJCC/NCI系统或合适诊断分级系统来分级。

## 4 软组织肉瘤的手术原则

手术切除是大部分STS患者的标准初始治疗方法,必须具有合适的阴性切缘;有时为了保留重要神经血管结构,不得不靠近肿瘤切缘切除肿瘤。为了降低手术失败率,许多机构采用术前放疗和(或)化疗(化疗敏感病理类型)来缩小巨大的高级别肿瘤。若病灶靠近切缘( $<1\text{cm}$ )或镜检切缘阳性(骨、大血管及神经),可术后辅助放疗。切缘状态不明的病例,推荐咨询放疗肿瘤学家。

如果肿瘤靠近或压迫了大血管、神经,可仅切除至血管鞘和(或)腹膜。没有必要常规进行广泛性切除或完整解剖间隙切除。如果切除后镜检阳性或肉眼阳性(特别是腹膜后或腹腔肿瘤),术中应放置钛夹标记高危复发区域,以指导术后放疗。

手术医生和病理学家评估切除标本时,应记录手术切缘。完整肿瘤切除是避免局部复发的主要预后因素。如果最终病理提示切缘阳性,应在不严重影响功能的前提下再次手术切除。手术切缘分为R0、R1和R2;R0切除为无镜检残留病灶,R1切除为镜检残留病灶,R2切除为肉眼残留病灶。

值得注意的是,不典型性脂肪瘤样肿瘤和分化好的LPS(ALT/WDLs)大部分不适合放疗,组织学类型为黏液纤维肉瘤、隆凸性皮肤纤维肉瘤与血管肉瘤需考虑特殊方案。

## 5 软组织肉瘤的放疗原则

放射治疗(RT)可作为初始、术前或术后治疗。总放疗剂量取决于组织耐受性。新的放疗技术如近距离照射、术中放疗(IORT)、调强放疗(IMRT)可改善STS的治疗预后。近距离照射可在术中通过导管放置放射性粒源到瘤床。

NCCN专家组推荐术前放疗,因为术后放疗区域大于术前区域,特别是巨大肿物。研究表明,术前放疗的局部复发率低于术后放疗,特别是腹膜后STS。术前放疗可能减少迟发毒性(纤维化、水肿和关节僵直)及术中肿瘤种植;还可能使肿瘤退化,假包膜变厚、无细胞,降低切除难度,降低复发风险。大部分机构的放疗区域包括全部术野。术前放疗的主要缺点是影响伤口愈合。术前放疗完成后距手术时间,手术需间隔3~6周,以等待让急性反应消退,降低伤口并发症风险。对于接受术前放疗的患者,其治疗团队应加入整形科医生。

术后放疗的远期治疗相关不良反应发生率高。切缘阳性患者中,术后放疗可提高局部控制率。切缘阳性患者伤口愈合后,可应用术后放疗增量16Gy。但研究表明,因病灶邻近重要解剖结构、导致局灶切缘阳性的低级别LPS患者中,术后放疗增量不改善生存。因为迟发纤维形成、肿瘤细胞的增生,放疗时间不宜超过术后8周。决定术后放疗前应评估肿瘤局部复发风险和术后放疗毒性。

## 6 腹膜后及腹腔内肉瘤放疗诊疗流程

放疗有2种方案:(1)术前50Gy外照射治疗。然后手术、放置钛夹。估计切缘阳性者可进行术中放疗,R1者剂量10~12.5Gy,R2者剂量15Gy。不推荐术后外照射增量,如果有必要,可在经高度选择患者中进行术后放疗,将正常组织保护起来(组织置换,如大网膜或其他生物合成置换物),R1者术后增量16~18Gy,R2者增量20~26Gy。(2)在有经验的机构,术前对全部临床靶区(clinical target volume)采用45~50Gy/25~28次,同时使用剂量描绘同步集成增量到57.5Gy、共25次放疗,范围覆盖到手术医生和放射肿瘤学家共同制定的高危腹膜后边缘区域,然后手术。此类患者不加术后放疗。

## 7 软组织肉瘤的化疗及放化疗

7.1 可切除疾病 已有单中心或多中心研究评估

了高级别肿瘤的术前化疗或放化疗。评价术前化疗效果的研究结果并不一致。研究表明,术前化疗获益仅存在于直径超过10cm的高级别肢体肿瘤,直径5~10cm的肿瘤不获益。多个研究提示,在巨大(直径8cm或更大)、高级别、肢体或躯干STS中,术前化疗+手术+多柔比星为基础的术后化疗可提高局部控制率和总体生存率(OS)、无病生存率(DFS),但术前化疗近期反应毒性大。

术后化疗可提高肢体STS的无复发生存率(RFS),但OS获益有争议。术后化疗常用多柔比星为基础的化疗方案,如表柔比星+异环磷酰胺、多柔比星+异环磷酰胺、IFADIC(异环磷酰胺、达卡巴嗪、多柔比星)、CYVADIC(环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、达卡巴嗪)等。

**7.2 晚期、不可切除或转移疾病 单药化疗(达卡巴嗪、多柔比星、表柔比星或异环磷酰胺)或蒽环类药物为基础的联合化疗方案[多柔比星或表柔比星+异环磷酰胺和(或)达卡巴嗪]已广泛用于晚期、不可切除或转移的患者。其他化疗药如吉西他滨、多西他赛、长春瑞滨、脂质体阿霉素、替莫唑胺也被用于临床研究。研究表明,采用一线联合化疗方案、病理亚型为LMS和对转移灶进行局部治疗的患者总生存期更长;除了LMS,超过二线治疗的系统治疗不能明显获益。**

吉西他滨结合多西他赛、长春瑞滨或达卡巴嗪是有效的,并优于吉西他滨、达卡巴嗪单药方案。然而,吉西他滨联合化疗并不优于多柔比星单药。曲贝替定有一定效果,研究表明,在对蒽环类药物为基础的化疗后出现进展的转移LPS或LMS患者中,曲贝替定比达卡巴嗪的无进展生存期(PFS)延长2.7个月;但曲贝替定+多柔比星并不优于多柔比星单药。曲贝替定作为姑息治疗,I类推荐于L型(即LPS和LMS)肉瘤,2A类推荐于非L型(即非LPS和LMS)肉瘤。艾瑞布林是一种新型微管抑制药物,作为单药方案用于LMS、脂肪细胞肉瘤、滑膜肉瘤和其他肿瘤类型STS中。目前艾瑞布林作为姑息治疗的I类推荐用于LPS患者。

## 8 软组织肉瘤的靶向治疗

在特定病理类型的晚期或转移STS患者中,靶向治疗研究获得了有前景的结果。

礼来单抗是阻断PDGFR- $\alpha$ 的新型单抗药物。指南推荐,STS患者若使用蒽环类方案,可联合应

用多柔比星和礼来单抗。帕唑帕尼是多靶点酪氨酸酶抑制剂(TKI),指南推荐对于晚期、不可切除或转移的非脂肪STS患者,帕唑帕尼可作为姑息治疗的选择之一。

伊马替尼和苏尼替尼在晚期和(或)转移STS患者(GISTs除外)中有效。小队列研究提示,索拉非尼在硬纤维瘤中有效。克唑替尼是间变性淋巴瘤激酶(ALK)抑制剂,在存在ALK转位的炎症性肌纤维母细胞瘤(IMT)中有效。指南还新纳入新一代ALK抑制剂赛立替尼,该药可有效治疗ALK重排的非小细胞肺癌。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂,如西罗莫司、坦罗莫司和依维莫司在转移性血管周上皮样细胞肿瘤(PEComas)及复发淋巴管平滑肌增多症、血管肌脂瘤中有良好结果。另外,索拉非尼可能在经选择的晚期和(或)转移性STS亚型(GISTs除外)GISTs中有效,如LMS和硬纤维瘤。贝伐单抗在转移或局部晚期或复发上皮样血管外皮细胞瘤和恶性硬纤维瘤中,单药应用或结合替莫唑胺方案均有效且耐受性好。帕博西尼是细胞周期蛋白依赖性激酶(CDKs)-4和CDKs-6抑制剂,在CDK-4-增强、分化好或去分化的LPS(WD/DDLS)患者中引起客观肿瘤应答,PFS升高为56%~66%。瑞格非尼被批准用于治疗GISTs。II期随机试验REGOSARC纳入晚期LPS、LMS、滑膜肉瘤和其他非GISTs STS亚型患者,结果表明,瑞格非尼可延长除LPS组外的PFS;在非脂肪STS患者中,治疗组及安慰剂组的总PFS为4个月和1个月。

## 9 软组织肉瘤有效的系统治疗药物及方案

不同病理类型的STS适用于不同的系统治疗药物及方案。非特异性STS(包括多形性横纹肌肉瘤)联合方案为AD(多柔比星+达卡巴嗪)、AIM(多柔比星+异环磷酰胺+美司钠)、MAID(美司钠+多柔比星+异环磷酰胺+达卡巴嗪)、异环磷酰胺+表柔比星+美司钠、吉西他滨+多西他赛、吉西他滨+长春瑞滨、吉西他滨+达卡巴嗪、多柔比星+礼来单抗;单药方案为多柔比星、异环磷酰胺、表柔比星、吉西他滨、达卡巴嗪、脂质体多柔比星、替莫唑胺、长春瑞滨、艾日布林、曲贝替定、帕唑帕尼。胃肠道间质肿瘤首选伊马替尼、舒尼替尼、瑞格非尼;如用药后出现进展,可使用索拉非尼、尼罗替尼、达沙替尼(D842V突变)、帕唑帕尼、依维莫司+

TKI。硬纤维瘤可用舒林酸或其他NSAIDs(包括塞来昔布)、他莫昔芬±舒林酸、托瑞米芬、甲氨蝶呤+长春碱、低剂量干扰素、多柔比星为基础的方案及伊马替尼、索拉非尼、甲氨蝶呤+长春瑞滨、脂质体阿霉素。

非多形性横纹肌肉瘤联合方案为长春新碱+放线菌素+环磷酰胺、长春新碱+多柔比星+环磷酰胺、长春新碱+多柔比星+环磷酰胺,交替异环磷酰胺+依托泊苷、长春新碱+多柔比星+异环磷酰胺、环磷酰胺+拓扑替康、异环磷酰胺+多柔比星;单药方案为多柔比星、伊力替康、拓扑替康、长春瑞滨、高剂量甲氨蝶呤、曲贝替定。

色素沉着绒毛结节性滑膜炎(PVNS)或肌腱、腱鞘滑膜巨细胞瘤(TGCT)推荐使用伊马替尼。恶性血管内皮细胞瘤可使用紫杉醇、多西他赛、长春瑞滨、索拉非尼、苏尼替尼、贝伐单抗及其他非特异STS亚型用药方案。单发性纤维瘤、血管周边细胞瘤可用贝伐单抗+替莫唑胺、苏尼替尼、索拉非尼。腺泡软组织肉瘤(ASPS)可用苏尼替尼(2B类推荐)。PEComas、复发性血管平滑肌脂肪瘤、淋巴管肌瘤病推荐使用西罗莫司、依维莫司、坦罗莫司。IMT伴ALK转位推荐使用克唑替尼、赛立替尼。腹膜后分化好或未分化的脂肪肉瘤(WD-DDLS)推荐使用帕博西尼。

如果没有特别提示,以上方案均为II A类推荐。ASPS、分化好的LPS、非典型脂肪肿瘤、透明细胞肉瘤对细胞毒性化疗不敏感。蒽环类药物为基础的方案推荐用于新辅助和辅助治疗。吉西他滨+长春瑞滨、替莫唑胺、长春瑞滨、艾日布林、曲贝替定、帕唑帕尼、长春瑞滨+低剂量环磷酰胺仅推荐用于姑息治疗。LPS I类推荐艾日布林,LPS和LMS I类推荐曲贝替定。帕唑帕尼不应用于脂肪来源的肉瘤。伊马替尼、舒尼替尼、瑞格非尼被FDA批准用于治疗GISTs。TKI与依维莫司结合使用,也包括伊马替尼、舒尼替尼、瑞格非尼。高剂量甲氨蝶呤可用于经选择的肉瘤累及中枢神经系统或软脑膜患者,不适合放疗。

## 10 腹膜后肉瘤的治疗

对于大部分可切除腹膜后肿瘤的患者,初始治疗为获得足够切缘的手术切除,伴或不伴IORT。若能完整切除局部肿瘤,切缘阴性,有望治愈。因为肿瘤邻近重要组织,仅70%原发患者可

实施完全或肉眼无残留的手术切除。大部分患者会出现局部复发、疾病进展。对于难以获得阴性手术切缘、局部复发率高的患者,推荐使用序贯治疗(放疗+手术伴或不伴化疗)。NCCN专家组强调,对于可手术切除、有足够阴性切缘的患者,不能用放疗替代手术,必要时可再次切除。如不合适再次手术,术后放疗可用于经选择的、术前未接受放疗的患者,从而控制镜检残留病灶。NCCN专家组不推荐常规对腹膜后和腹腔内肉瘤术后补充外照射放疗。术前未接受放疗者发生局部复发时,可考虑应用外照射放疗。腹膜后肿瘤患者使用IORT效果好,可改善局部控制和OS。如果预期该患者需要放疗,推荐IMRT术前放疗。目前仍不推荐使用区域热疗+术前化疗。

10.1 术前评估 手术前不采用辅助放疗或化疗者不一定需要活检。需要术前放疗、化疗,或考虑是非肉瘤的其他恶性肿瘤,则需要活检,如怀疑GISTs则行内镜活检,避免将不需要手术或手术范围不同的其他肿瘤进行了不恰当切除,比如腹内淋巴瘤或生殖细胞肿瘤。所有腹膜后病灶均为深部病灶。GISTs、硬纤维瘤有本身相应的诊治流程。有Li-Fraumeni综合征个人史或家族史者,应进行进一步基因检查。

10.2 可切除疾病 经活检诊断的患者可直接手术或术前治疗后手术。可选择:(1)手术(合适肿瘤切缘)±IORT。(2)术前放疗或化疗(2B类推荐)后手术(合适肿瘤切缘)±IORT。如未活检或活检未能明确诊断,则选择手术(合适肿瘤切缘)±IORT。术后根据手术切缘决定下一步治疗,R0切除和R1切除不常规术后放疗。除非是经高度选择、若局部复发会引起严重并发症的患者,已接受术前放疗者可考虑术后放射增量(10~16Gy)。R2切除者考虑再次切除或按不可切除肿瘤处理。术后随访为前2~3年每3~6个月随访1次,其后2年每6个月随访1次,然后每年随访1次。如复发,按不可切除或IV期、转移性疾病处理。如果可以切除,按可切除疾病处理。

10.3 不可切除或IV期患者 需经活检明确诊断。可选择:(1)尝试降级肿瘤:通过制定治疗方案、评估治疗风险、肿瘤变得可切除的概率、患者潜在的临床获益,采用单独、序贯或联合化疗、放疗和放化疗等方法,采用应答率最有效的化疗方案如AIM(多柔比星+异环磷酰胺+美司钠)进行

治疗。治疗后,通过影像学评估肿瘤的反应,如果变得可切除,则手术切除原发肿瘤;转移病灶可切除者,也应考虑同时切除。治疗后仍不可切除或疾病进展,选择姑息治疗。(2)不降级肿瘤,直接使用姑息治疗。

10.4 姑息治疗 包括化疗、放疗、姑息性手术、支持治疗等。如果没有症状,可选择观察。姑息性放疗仅推荐用于不可切除或进展的患者。姑息放疗需采用足量的应急治疗,暂停肿瘤生长或缩小肿瘤。

## 11 硬纤维瘤的治疗

硬纤维肿瘤难以确定临床决策,因为复发率高、自然病史长,手术要求做到满意切除。硬纤维瘤尽管没有肉瘤的病理特征,但是切除后容易局部复发,通常归类于低级别肉瘤。肿瘤的位置和大小、年龄和切缘状态与复发相关。腹腔外肿瘤比腹腔内肿瘤更容易复发。肿瘤可切除者,初始治疗为手术。术后切缘阳性对局部控制和复发的影响依然有争议,NCCN指南将观察作为经选择的不可切除患者的选项。为了保护机体功能,在不可切除疾病中,尽量避免截肢,应考虑替代方案如放疗等。该类肿瘤对放疗延迟反应时间较长,甚至3年后肿瘤仍在持续退化。值得注意的是,腹膜后或腹腔硬纤维瘤不推荐放疗。指南推荐可选择NSAIDs(舒林酸片或塞来考昔)、激素或生物制剂(他莫昔芬、托瑞米芬,或低剂量的干扰素)、化疗(甲氨蝶呤和长春瑞滨、多柔比星为基础的)方案和TKIs(伊马替尼、索拉非尼)等作为晚期或不可切除的硬纤维瘤全身治疗药物。

11.1 术前评估 需评估Gardner's综合征和FAP。

11.2 可切除疾病 患者可选择观察或治疗。选择观察者,如肿瘤稳定则持续观察,使用合适的影像学随访;肿瘤进展者,开始治疗。如果肿瘤有症状、损害或威胁机体功能,也应采取治疗,充分评估肿瘤位置和潜在的治疗并发症。可选择的治疗方法有:(1)手术,尽可能达R0。如果估计R0切除会发生严重并发症,可仅R1切除。术后根据切缘确定后续治疗:R0者可观察;R1者可观察或考虑再次手术后观察。R2者可补充根治性放疗、系统性治疗、根治性手术(如果其他方法都失败)或者观察。(2)放疗和(或)系统性治疗:未手术患者如既往无放疗,根治性放疗剂量为50~56Gy。值得注

意的是,放疗通常不推荐用于腹膜后或腹腔内的硬纤维瘤。放疗仅推荐用于肢体、躯干或头颈部位置的硬纤维瘤。

11.3 不可切除或手术可能导致严重并发症疾病 可选择根治性放疗、系统治疗、根治性手术(如果其他方法都失败)或者观察。

11.4 随访和复发 随访需关注肿瘤进展相关症状,同时进行康复治疗[作业治疗(OT),物理治疗(PT)]直到获得最佳功能。使用合适的影像学检查进行随访,前2~3年每3~6个月随访1次,其后2年每6个月随访1次,然后每6~12个月随访1次。可切除患者如果复发,参考初始治疗推荐方案。不可切除患者如进展或复发,则考虑系统治疗、手术或手术+放疗(未放疗者剂量为50Gy)或单独放疗(未放疗者剂量50~56Gy),同时参考初始治疗推荐方案。

## 12 横纹肌肉瘤的治疗

RMS常见于儿童和青少年,成人少见,占有STs的2%~5%。RMS分3种亚型:胚胎型(葡萄状、纺锤体细胞亚型)、腺泡型(包括实体亚型)和多形性。胚胎型和腺泡型主要发生在儿童和青少年;多形性主要发生在成人,成人也可发生其他两种亚型。多形性RMS发病率随着年龄增加,成人预后很差。研究表明,多形性RMS和生长在不良部位更常见于成人,成人的预期5年OS为27%,儿童为63%。肿瘤生长良好部位为头颈(非脑膜外)、泌尿生殖道(非膀胱和前列腺)、胆管区域,其他为不良部位。因临床病例少,数据有限(大部分来自单中心回顾性研究),治疗方式多种,包括手术、放疗、化疗等。

PET或PET-CT可用于初始分期,因为成人患者可能出现淋巴结转移,或初始转移即转移到罕见部位。如果在其他肿瘤组织的病理检查发现含有RMS成分,应按照其原发疾病来处理。该诊疗流程仅用于完全RMS患者。

对于多形性RMS,可根据肿瘤的发生部位,按STs推荐的手术、放疗或系统治疗方案进行治疗。非多形性患者包括腺泡型和胚胎型,需转院到有经验的专业机构。需多学科评估,包括儿科、药学、手术和放射肿瘤学家。需多学科制定治疗计划,风险分层。系统化疗方案不同于其他STs。13%的年轻RMS患者会有退化性特征,应避免与

成人高级别肿瘤如多形性RMS混淆。

### 13 妇科肿瘤医生面临的挑战及“逸仙”推荐

概括起来,妇科肿瘤医生遇到的肉瘤大致分3种情况:(1)外阴和阴道肉瘤。(2)子宫和卵巢输卵管肉瘤。(3)生殖器外(包括腹膜后)肉瘤。

由于解剖部位靠近体表,外阴和阴道肉瘤可参照肢体STS的处理方法。生殖器外肉瘤特别是腹膜外肉瘤常常是因为盆腔包括术前误诊为生殖道肿瘤,术中探查才发现生殖道本身无异常,肿瘤位于骶前或骨盆侧壁而措手不及,因为术前准备不充分,如没有预插输尿管支架、没有充分的肠道准备、足够的备血及相关科室的会诊。而这类手术常常容易有损伤邻近器官并出现术中大出血及止血困难等风险。若妇科科医生能掌握STS相关知识,当能减少术前误诊,在穿刺活检明确诊断后,按本指南推荐的腹膜后肿瘤治疗程序,使用先放疗或化疗等术前处理方法,降级肿瘤后再手术,应能提高手术的安全性。

卵巢或输卵管肉瘤极罕见,一般参照卵巢癌的处理方法。子宫肉瘤是妇瘤科医生最常遇到的肉瘤组织类型。最近,在手术、化疗和靶向治疗等方面出现了一些新进展或新观点,在此做一简要介绍。

子宫肉瘤最主要的组织类型为子宫平滑肌肉瘤,占63%。其次为子宫间质肉瘤,占21%,包括低级别子宫间质肉瘤、高级别子宫间质肉瘤和未分化子宫间质肉瘤。其他类型肉瘤占16%,如子宫腺肉瘤、子宫癌肉瘤等。

子宫平滑肌肉瘤初始治疗可分3种情况:术前或术中诊断、全子宫切除后诊断或剔除“肌瘤”术后诊断的肉瘤。对于术前或术中已诊断者,基本术式为经腹全子宫切除术,病变累及子宫外者行减瘤术,保留卵巢和是否切除腹膜后淋巴结有争议,“逸仙”(中山大学孙逸仙纪念医院)推荐:符合早期、绝经前、雌孕激素受体阴性者可保留卵巢,因淋巴结转移率为6.6%~11%，“逸仙”推荐切除盆腔淋巴结。

全子宫切除后诊断者需根据病变是否累及子宫外、卵巢是否切除、是否绝经和雌孕激素受体是否阳性选择再次手术、放疗或化疗。剔除“肌瘤”术后诊断者,再次手术按“术前或术中诊断”原则

处理;曾行碎瘤者,可尝试腹腔热灌注化疗加化疗或放疗。子宫平滑肌肉瘤的术后处理需根据FIGO分期:I期术后可观察或考虑化疗(2B类证据)。II、III期术后考虑化疗和(或)考虑盆腔外照射放疗。IV A期术后化疗和(或)盆腔外照射放疗。IV B期采用化疗±姑息性放疗。子宫平滑肌肉瘤的一线化疗方案有:吉西他滨/多西他赛(±贝伐单抗)、多柔比星单药、多柔比星+异环磷酰胺、礼来单抗+多柔比星。其他化疗方案有:紫杉醇+异环磷酰胺、顺铂+异环磷酰胺、多柔比星+异环磷酰胺、吉西他滨+达卡巴嗪、达卡巴嗪单药、帕唑帕尼、曲贝替定等。术后放疗可减少局部复发,但不能提高总生存率。雌孕激素受体阳性者可去雌激素治疗,包括来曲唑、甲地孕酮、甲羟孕酮、促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)等。PD-1和PD-L1等免疫治疗作用有限。

全子宫双附件切除术是低级别子宫间质肉瘤的主要治疗手段。肿瘤对激素通常敏感,保留卵巢者复发率可达100%。淋巴结切除可能并无必要。术后可用辅助性放疗、孕激素、芳香化酶抑制剂等激素治疗,不推荐激素替代治疗(HRT)。I期术后可观察(特别是绝经后和已切除双附件患者)或去雌激素治疗(2B类证据)。II、III、IV A期术后去雌激素治疗,加或不加盆腔外照射放疗(放疗为2B级证据)。IV B期去雌激素治疗±姑息性放疗。高级别子宫间质肉瘤的手术方式为全子宫双附件切除或减瘤术,激素治疗对晚期和复发患者无效,术后常补充化疗和(或)放疗。可选择的化疗方案有:异环磷酰胺+多柔比星、卡铂+紫杉醇、多柔比星+顺铂+异环磷酰胺、多柔比星+长春新碱+环磷酰胺和长期口服依托泊苷。未分化子宫间质肉瘤主要治疗方法为全子宫双附件切除,术后辅助放疗和(或)化疗。

子宫腺肉瘤治疗方法是全子宫双附件切除,术后可随访。早期子宫癌肉瘤参照子宫间质肉瘤的治疗方法,首次手术包括全子宫双附件+盆腔淋巴结切除术;也有学者提倡切除大网膜,晚期行减灭术。术后化疗比放疗复发率更低,放疗仅能控制盆腔病变。推荐化疗方案有:紫杉醇+异环磷酰胺(1类证据)、顺铂+异环磷酰胺(2类证据)。

(2018-08-16收稿)