

• 软组织肉瘤诊断与治疗 •

专 辑 导 语

软组织肉瘤的发病率较低,病理上分为 50 多个亚型,恶性程度不一,很难形成一致的规范化临床治疗方案。临床医师对手术方式、放化疗和靶向药物治疗的认识还存在一些误区,部分医院病理诊断不够准确,这些问题影响了对软组织肉瘤患者的治疗效果。目前国内在软组织肉瘤治疗中主要存在如下问题:有些无术前详细诊断,把恶性肿瘤当良性切除;部分患者在门诊进行手术,肿瘤切除后未送病理检查,复发后才知道是恶性,导致再次治疗的效果差;术前未做详细影像学检查,手术切除估计不足,达不到安全切缘或未完全切除肿瘤;术后综合治疗不充分,未及时化疗及放疗;治疗方法错误,比如采用按摩、理疗、偏方等治疗。因此贻误了对疾病治疗的最佳时间,影响了患者的预后。

此期专栏汇聚国内对软组织肉瘤诊治开展较早、经验丰富的团队及专业医师,结合临床实践经验和最新文献,从手术、放疗、化疗、靶向药物、病理诊断、基础研究等方面对此类肿瘤的诊治进行了阐述。希望借此专栏,能够加深肿瘤学专业医师对软组织肉瘤的认识,对其从事实践活动有所帮助。

——方志伟 教授

北京大学肿瘤医院骨与软组织肿瘤科



方志伟,教授,主任医师,博士生导师。曾任北京大学肿瘤医院骨与软组织肿瘤科科长。现任北京抗癌协会理事,北京抗癌协会骨与软组织肿瘤专业委员会主任委员,北京医学会骨科学分会常委,北京医学会骨科学分会骨肿瘤学、骨感染、骨结核学组副组长,北京医师协会骨科医师分会委员,国际骨髓瘤基金会中国多发性骨髓瘤工作组外科专家委员会委员,中华医学会《中华临床医师杂志(电子版)》专家委员会委员,北京市科学技术奖外科学专业评审委员会专家。主持及参与多项国家 863 课题、国家自然科学基金课题研究,发表骨与软组织肿瘤相关论文 100 余篇,主编、主译、参编出版专著 21 部。

• 专家论坛 •

肢体软组织肉瘤外科切缘的研究现状及进展

刘佳勇 方志伟

摘要 综合模式下的保肢手术是肢体软组织肉瘤治疗的发展趋势。切缘状态决定了外科治疗的质量,还将影响辅助治疗的决策。随着肿瘤治疗理念的改变和辅助治疗手段的发展,软组织肉瘤手术范围逐渐缩小。切缘阴性是软组织肉瘤外科治疗的基本目标,但对安全切缘并无统一的标准。若肿瘤邻近重要的血管、神经或骨骼,为保留肢体的功能,可以考虑边缘切除联合辅助治疗,尤其是术前放疗。在制定术前计划时,需要综合考虑肿瘤的病理学类型、肿瘤的部位、屏障结构的影响以及肿瘤对辅助治疗的反应。

关键词 软组织肉瘤 保肢手术 切缘 屏障

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2017.01.065

Present perceptions and trends of surgical margin in soft tissue sarcoma in limbs and trunk

Jiayong LIU, Zhiwei FANG

Correspondence to: Zhiwei FANG; E-mail: fzw66@aliyun.com

Department of Orthopedic Oncology, Peking University Cancer Hospital & Institute, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Beijing 100142, China

Abstract Limb salvage surgery with comprehensive treatment is the standard care for soft tissue sarcoma in the limbs and trunk. Marginal status is a key factor in determining the quality of surgical treatment, as well as in guiding the selection of adjuvant therapies. The goal of surgery is to obtain an appropriately negative margin, although no consensus exists regarding the adequate thickness of normal tissue cuff. With the development of auxiliary treatments, surgery for soft tissue sarcoma is becoming less extensive. Marginal resection combined with adjuvant therapies may be necessary to preserve limb functions when the tumor is close to critical vessels, nerves, or bones. When preparing the preoperative plans, additional considerations should include histologic type, location, presence of barriers, and response to adjuvant therapies.

Keywords: soft tissue sarcoma, limb salvage surgery, surgical margin, barrier

外科治疗是肢体软组织肉瘤的主要治疗手段,但对于软组织肉瘤的切缘问题长期以来一直存在争论。由于软组织肉瘤在病理学类型、发病部位和生物学行为等方面都存在多样性,很难对其切缘形成统一的要求。在临床实践中,并非所有的医院和医生都对手术范围进行准确描述和评价。Hoang 等^[1]对 1980 年至 2013 年间发表的关于软组织肉瘤外科治疗及预后的文献做过统计,发现 1/3 以上的文献未注明切缘的状态。实际上,切缘状态是决定外科治疗质量的一个关键因素,不仅影响软组织肉瘤患者的预后,而且还可能影响后续的治疗决策^[2-8]。本文拟对肢体软组织肉瘤外科切缘的研究现状和进展进行综述,供同行们参考。

1 软组织肉瘤手术方式的历史沿革

在 20 世纪 80 年代以前,截肢几乎是四肢软组织肉

瘤的标准治疗。随着治疗理念的进步和辅助治疗手段的改进,手术范围逐渐缩小,目前 90% 以上的患者可以通过一定的外科手段和辅助治疗获得保肢治疗^[9]。1982 年一项随机对照试验结果表明,截肢技术和保肢联合放疗在无复发生存时间和总生存时间方面无显著性差异^[10]。保肢治疗也从此取代截肢手术,被美国国立卫生研究院(National Institute of Health, NIH)等组织推荐用于软组织肉瘤的规范治疗^[12]。在保肢手术中,应用最广泛的包括间室切除和广泛切除。Simon 等^[11]首先提出四肢肉瘤间室切除的概念:将一些由骨皮质、关节囊、深筋膜等屏障组织包绕形成的互不相通的结构,称之为间室;当肿瘤局限于某一间室时,需将这些结构连同肿瘤整块切除。随着解剖学的发展和外科治疗理念的变化,间室切除的概念也在不断改进,间室切除逐渐演变为改良的功能性间室切除,即在不影响局部复发

和生存的前提下,保留适当的间室内肌肉和神经,以维持肢体的功能。

1981 年,Enneking 等^[12]提出肌肉骨骼肿瘤的外科分期系统,奠定了骨与软组织肿瘤现代外科治疗理念的基础。该系统引入了间室、外科切缘等肿瘤外科概念,根据肿瘤假包膜(反应区)和外科切缘的关系,将手术方式分为四个级别:瘤内切除,手术经过肿瘤实质;边缘切除,手术经过肿瘤的假包膜;广泛切除,外科切缘位于假包膜外、间室内;根治性切除,外科切缘在间室外。对具有手术指征的原发性良性肿瘤,可以采用囊内切除或边缘切除;对侵袭性生长的良性肿瘤与Ⅰ、Ⅱ期恶性肿瘤,应尽可能采用边缘切除或广泛切除;而对于高度恶性的Ⅲ期肿瘤,则应该施行广泛切除或根治性切除。目前,这个分类方法已经在肢体骨与软组织肿瘤的临床应用中取得显著的成效,成为普遍接受的外科治疗准则。

2 外科切缘的评价方法

2.1 切缘定性

切缘评价方法应该具备简单、可重复、能准确反映预后和指导治疗这几个特点。最常用的描述切缘状态的方法是根据切缘的受累情况直接分为阳性或者阴性。对于如何界定切缘阳性和阴性,目前还没有统一的标准,使用比较广泛的切缘阳性的定义是:病理检查发现切除标本的边缘存在肿瘤细胞^[13-14]。大量回顾性研究表明切缘阳性提示预后不良^[3,5-8]。Kandel 等^[15]对 33 篇有关切缘的文章进行 Meta 分析,结果发现,其中 21 篇表明阳性切缘与局部复发呈正相关,6 篇表明阳性切缘与远处转移呈正相关。国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)的残留肿瘤分级标准将手术边界分为三类^[16]:R0 切除,显微镜下无肿瘤残留;R1 切除,显微镜下肿瘤残留;R2 切除,肉眼肿瘤残留。虽然 R1 和 R2 都属于切缘阳性,但是两者在预后方面存在一定的区别。不管是否接受辅助治疗,R2 切除者都具有很高的局部复发率;而 R1 切除者辅助放疗后的局部复发率则会显著降低^[17-19]。

2.2 切缘距离

另一种描述切缘状态的方法是记录切缘和肿瘤之间正常组织的厚度。可以通过显微镜或者直接对大体标本测量获得。因为组织的结构和致密度不同,所以单纯厚度并不能准确地反应阴性切缘的质量^[14]。日本的川口智义建立了一套比较精细的切缘评价方法,通过结合切缘的宽度和肿瘤表面正常组织的质量来综合判断切缘状态^[20]。他们将一些具备肿瘤屏障功能的结构分为不同的级别。例如,完整的关节软骨等同于 5 cm 厚的正常组织,而薄的筋膜

则等同于 2 cm 的正常组织。同一方向上的厚度叠加之后得出的最小切缘即为最终切缘。通过这样的评级系统,将手术分为 5 个不同的级别:瘤内切除、边缘切除、不充足的广泛切除(切缘 1 cm)、充足的广泛切除(切缘 2~4 cm)和根治性切除(切缘 ≥ 5 cm)。对于软组织肉瘤,建议采用充足的广泛切除(切缘 ≥ 2 cm)。因为对屏障结构的分级缺乏依据,而且操作过程相对复杂,所以这个方法并未得到广泛的认可,目前的应用主要集中在日本。近年来,国内的一些医院和医生也开始尝试用这种方法评价手术切缘^[21]。

2.3 对标本的要求

对于切缘的评定是多维的,所以在标本送检前,必须由手术医生标记好方向。可以通过颜料或者缝线进行标记,通常至少需要标记六个方向:上、下、内、外、深、浅;另外还应该标记需要特殊关注的部位^[15]。一般通过石蜡包埋切片,在涉及到可能改变手术方式的切缘时,可以考虑做术中冰冻切片。对于低度恶性或者经过术前治疗的肉瘤,因为很难在冰冻切片下直接判断非典型梭形细胞的性质,故不推荐使用冰冻病理^[22-24]。

3 软组织肉瘤的安全切缘

对于软组织肉瘤的安全切缘,长期以来都存在争议。21 世纪以后,随着辅助治疗手段的改进,对切缘的要求继续呈现缩小的趋势(表 1)。最近的一项研究^[8]发现,阴性切缘 >1 mm 的局部复发率为 10%,而 ≤ 1 mm 者为 26%,两者间存在显著性差异;因此作者建议 >1 mm 的切缘。欧洲肿瘤内科学会(European Society For Medical Oncology, ESMO)推荐 R0 切除,即显微镜下切缘阴性;美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐的是保留适当的阴性切缘。尽管这两个机构都强调阴性切缘,但是对于安全切缘并未给出明确的数值,而且他们都认为,阳性切缘在一定情况下也可被接受。当肿瘤临近重要的血管、神经或骨骼时,如果这些结构没有被侵犯,可行边缘切除以保留肢体的功能,前提是需要接受辅助治疗,尤其是术前放化疗^[25]。

4 决定外科切缘时应考虑的因素

软组织肉瘤的切缘问题之所以争议较多,主要原因在于其生物学行为和发病部位的多样性。软组织肉瘤有 50 余种类型,不同类型在侵袭性、转移潜能及对治疗的反应等方面都存在显著差异。可以发生于身体的任何部位,不同的解剖结构都会影响安全切缘的获取。在软组织肉瘤的外科治疗中应为求达到切缘个体化^[26],外科医生在做术前计划和手术操作时,需要综合考虑多个方面的因素,才能做出合适的切缘设计和评价。

表 1 2000 年以来关于软组织肉瘤切缘距离的研究

Table 1 Studies on surgical margins of soft tissue sarcoma since 2000

Author	Number of cases	Margin categories	Local recurrence rate in 5 years	Conclusion/suggestion
Stojadinovic ^[4]	2 084	+	0.350	Positive margin was a risk factor for local recurrence
		-	0.180	
Zagars ^[3]	1 225	+	0.360	Positive margin was a risk factor for local recurrence
		-	0.120	
Kawaguchi ^[20]	837	+	0.790	≥2 cm margin was suggested
		<1 cm	0.400	
		1-4 cm	0.110	
		>4 cm	0.100	
McKee ^[42]	111	+	0.420	≥10 mm margin was suggested
		1-2 mm	0.380	
		3-9 mm	0.310	
		>10 mm	0.160	
Sampo ^[32]	270	<1 cm+ radiotherapy	0.833	Local recurrence rate has no significant difference
		1-2 cm+ radiotherapy	0.859	
		2-5 cm	0.892	
Kim ^[43]	150	+ or <10 mm	0.245	Local recurrence rate has no significant difference
		>10 mm	0.214	
Novais ^[44]	248	+ and ≤2 mm	0.116	>2 mm margin was suggested
		> 2mm	0.024	
		>2 cm	0	
Gronchi ^[8]	997	+		>1 mm margin was suggested
		≤1 mm	0.260	
		>1 mm	0.100	
King ^[18]	117	<1 mm	0.044	Local recurrence rate has no significant difference
		1-5 mm	0.026	
		>5 mm	0.038	

4.1 肿瘤侵袭性

肉瘤的侵袭性与组织学分级密切相关,通常组织学分级越高,侵袭性越强。因此对于高级别的肉瘤,例如多形性未分化肉瘤、滑膜肉瘤、恶性外周神经鞘瘤、上皮样肉瘤等,一般都建议更加广泛的切除,至少应该包括肿瘤周围 1 cm 的正常组织或相当厚度的筋膜组织。而对于高分化脂肪肉瘤,则可以采用较小的阴性切缘,因为即使是边缘切除,也可以获得很好的局部控制。一些特殊类型的软组织肿瘤虽然病理分级比较低,但有较高的局部复发风险,所以对切缘也有特殊的要求。例如皮肤隆突性纤维肉瘤,虽然是一种低级别的肉瘤,但是在显微镜下可以看到一些“伪足”样的结构,所以存在很高的复发风险。最新版的 NCCN 指南推荐的是 2~4 cm 的切缘,而且如果可能,应尽量包含筋膜^[27,28]。黏液性纤维肉瘤容易沿筋膜延伸,也很高的局部复发风险,所以也推荐 2~4 cm 的切缘。即使这样,中度或高度恶性的黏液性纤维肉瘤仍很难做到局部控制,一旦复

发通常需要截肢^[29]。侵袭性纤维瘤是一类特殊的软组织肿瘤,好发于腹壁、臀部和下肢,青少年居多,往往呈侵袭性生长,具有很高的局部复发率。最近几个肉瘤中心报道认为阳性切缘并不会增加局部复发风险,也就是说,侵袭性纤维瘤的局部复发可能与切缘状态无关^[22]。有学者认为,外科手术只要达到了大体上完整切除即可^[23]。

4.2 肿瘤部位

很多软组织肉瘤都紧邻重要的血管、神经或者骨骼。在这种情况下,如果这些重要结构未被侵犯,应当尽量保留这些结构,在此基础上追加放疗等辅助治疗。O'Donnell 等^[19]研究则表明,对于肉瘤紧邻重要结构的患者,切缘阳性和阴性者在 5 年无复发生存率(85% vs. 91%)和肿瘤特异性生存(59% vs. 64%)方面均没有显著性差异。因此,为了保留肢体的功能,有计划的边缘切除甚至阳性切缘都是可以接受的。

4.3 屏障结构

软组织肉瘤的局部生长具有容易向低张力方向

延伸的特性,临床表现、影像学、组织学和循证医学的证据都表明,致密的结缔组织对肉瘤的屏障作用确实是存在的^[20,30]。这些组织包括皮质骨、骨膜、软骨、儿童骺线、韧带、关节囊、肌腱、肌膜、筋膜、血管神经外膜等。屏障结构的存在使得肉瘤在肢体不同方向上的侵袭速度不一致,因此在肉瘤的手术中,也没有必要在各个方向上都达到等距离的切缘。连同这些结构在内的整块切除不仅具有很高的切缘阴性率,而且可以获得良好的局部控制^[21]。NCCN指南也认为,在血管神经主干没有被侵犯的情况下,可以在切除血管外膜或神经束膜后保留这些结构。

5 切缘阳性或不足时的辅助治疗

切缘阳性或不足在临床实践中很常见,尤其是对于复发的患者。如果切缘阳性或不足,在不影响肢体主要功能的前提下,还是应该尽量再次手术广泛切除。但是受周围组织结构的限制,多数情况下可能并不适合再次手术。为了增强局部控制,可以考虑采用一些辅助治疗的方法。

5.1 放疗

放疗是最常用的辅助治疗手段。前瞻性研究的结果表明,相对于单纯手术,联合放疗能增加局部控制率,尽管在改善总生存方面的作用不明显^[31]。而且对于切缘阳性的患者,无论是高级别还是低级别肉瘤,辅助放疗都可以获得良好的局部控制率^[32,33]。根据治疗的时机,放疗方式可以分为术前放疗、术中放疗和术后放疗。随机对照研究结果表明,术前放疗较术后放疗在总生存方面有轻微的改善^[34]。因此,如果术前评估认为难以达到充足的切缘,一般首选术前放疗。推荐剂量50~50.4 Gy,术后再根据情况补充16~20 Gy^[35]。如果术中明确或者预计切缘阳性,应该在高复发风险的部位放置银夹,以指导术后放疗。如果有条件,也可以考虑术中放疗或者近距离放疗^[31,36]。

5.2 其他方法

一项随机对照试验的meta分析显示,对于高级别的软组织肉瘤,辅助化疗不仅能够延长总生存时间,而且能够降低局部复发风险^[37]。如果术前评估认为难以达到充足的切缘,推荐进行术前化疗,采用以蒽环类为主的化疗方案^[38]。另外,有文献证明,联合肿瘤坏死因子 α 的肢体隔离热灌注化疗具有很高的肿瘤反应率,可能给局部不可切除的肿瘤带来保肢机会^[39]。也有学者在术中采用一些化学措施,例如无水乙醇、双氧水灭活^[40]等,以期降低局部复发风险。日本的松本诚一还建立了一套系统的方法,来规范术中化学药物的使用,在保留血管神经束的同时,降低肿瘤细胞的污染和瘤床种植^[41]。

6 小结

综合治疗模式下的保肢治疗是肢体软组织肉瘤的发展趋势。目前虽然对于切缘问题尚无统一的结论,但是必须遵循一个基本原则:保留适当的阴性切缘。外科医生在做术前计划时,应该对肿瘤的生物特性、影像学解剖结构以及对辅助治疗的反应进行全面的考量,制定出相对合理的切缘范围,在手术以及术前、术后治疗时做到有的放矢。另外,还必须规范手术操作,详细并且真实地记录切缘的状态和评价方法,为综合治疗的开展提供准确依据。

参考文献

- [1] Hoang K, Gao Y, Miller BJ. The Variability in Surgical Margin Reporting in Limb Salvage Surgery for Sarcoma[J]. Iowa Orthop J, 2015, 35(2):181-186.
- [2] Trovik CS, Bauer HC, Alvegård TA, et al. Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically-treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register[J]. Eur J Cancer, 2000, 36(6):710-716.
- [3] Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, et al. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients[J]. Cancer, 2003, 97(10):2530-2543.
- [4] Stojadinovic A, Leung DH, Hoos A, et al. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas[J]. Ann Surg, 2002, 235(3):424-434.
- [5] Stojadinovic A. Primary adult soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(21):4344-4352.
- [6] Gronchi A, Casali PG, Mariani L, et al. Status of surgical margins and prognosis in adult soft tissue sarcomas of the extremities: a series of patients treated at a single institution[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(1):96-104.
- [7] Stoeckle E, Gardet H, Coindre JM, et al. Prospective evaluation of quality of surgery in soft tissue sarcoma[J]. Eur J Surg Oncol, 2006, 32(10):1242-1248.
- [8] Gronchi A, Lo Vullo S, Colombo C, et al. Extremity soft tissue sarcoma in a series of patients treated at a single institution: local control directly impacts survival[J]. Ann Surg, 2010, 251(3):506-511.
- [9] Karakousis CP, Proimakis C, Walsh DL. Primary soft tissue sarcoma of the extremities in adults[J]. Br J Surg, 1995, 82(9):1208-1212.
- [10] Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy[J]. Ann Surg, 1982, 196(3):305-315.
- [11] Simon MA, Enneking WF. The management of soft tissue sarcomas of the extremities[J]. J Bone Joint Surg Am, 1976, 58(3):317-327.
- [12] Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma[J]. Clin Orthop Relat Res, 1980, 11(153):106-120.
- [13] Al Yami A, Griffin AM, Ferguson PC, et al. Positive surgical margins in soft tissue sarcoma treated with preoperative radiation: is a post-

- operative boost necessary[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 77(4): 1191-1197.
- [14] Trovik CS, Skjeldal S, Bauer H, et al. Reliability of Margin Assessment after Surgery for Extremity Soft Tissue Sarcoma: The SSG Experience[J]. *Sarcoma*, 2012, 2012:290698.
- [15] Kandel R, Coakley N, Werier J, et al. Surgical margins and handling of soft-tissue sarcoma in extremities: a clinical practice guideline [J]. *Curr Oncol*, 2013, 20(3):e247-254.
- [16] Casali PG, Blay JY. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21 (Suppl 5):v198-203.
- [17] Dagan R, Indelicato DJ, McGee L, et al. The significance of a marginal excision after preoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma of the extremity[J]. *Cancer*, 2012, 118(12):3199-3207.
- [18] King DM, Hackbarth DA, Kirkpatrick A. Extremity soft tissue sarcoma resections: how wide do you need to be[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2012, 470(3):692-699.
- [19] O'Donnell PW, Griffin AM, Eward WC, et al. The effect of the setting of a positive surgical margin in soft tissue sarcoma[J]. *Cancer*, 2014, 120 (18):2866-2875.
- [20] Kawaguchi N, Ahmed AR, Matsumoto S, et al. The concept of curative margin in surgery for bone and soft tissue sarcoma[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2004, 2(419):165-172.
- [21] Zhang RM. Barrier resection in the treatment of soft tissue sarcoma [J]. *China Oncology*, 2012, 22(9):641-645.[张如明.屏障切除手术治疗软组织肉瘤[J].中国癌症杂志,2012,22(9):641-645.]
- [22] Hohenberger P, Wysocki WM. Neoadjuvant treatment of locally advanced soft tissue sarcoma of the limbs: which treatment to choose [J]. *Oncologist*, 2008, 13(2):175-186.
- [23] Byerly S, Chopra S, Nassif NA, et al. The role of margins in extremity soft tissue sarcoma[J]. *J Surg Oncol*, 2016, 113(3):333-338.
- [24] Ortiz MV, Magnan H, Slotkin EK, et al. Interacardiac low grade sarcoma[J]. *J Peiatr Hematol Oncol*, 2011, doi: 10.10921MPH.000000000 000754.
- [25] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma, 2016.
- [26] Gronchi A, Colombo C, Raut CP. Surgical management of localized soft tissue tumors[J]. *Cancer*, 2014, 120(17):2638-2648.
- [27] National comprehensive cancer network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Dermatofibrosarcoma Protuberans, 2016.
- [29] Fan ZF, Na J, Li S, et al. Clinicopathological characteristics and surgical outcomes of pediatric dermatofibrosarcoma protuberans: a study of single-institutional series[J]. *Chinese J Pediatric Surgery*, 2016, 3(37):190-196.[樊征夫,那加,李舒,等.儿童隆突性皮肤纤维肉瘤临床病理特点与外科治疗结果单中心研究[J].中华小儿外科杂志,2016,3(37):190-196.]
- [30] Gronchi A, Olmi P, Casali PG. Combined modalities approach for localized adult extremity soft tissue sarcoma[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2007, 7(8):1135-1144.
- [31] Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma[J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14(3):859-868.
- [32] Sampo M, Tarkkanen M, Huuhtanen R, et al. Impact of the smallest surgical margin on local control in soft tissue sarcoma[J]. *Br J Surg*, 2008, 95(2):237-243.
- [33] Zhang L, Fang ZW, Fan ZF, et al. A retrospective clinical study of the efficacy of chemotherapy combined with adjuvant radiation therapy in the treatment of AJCC stage II or stage III soft tissue sarcoma of the extremity after wide excision[J]. *Chin J Orthop*, 2015, 35(2): 158-164.[张路,方志伟,樊征夫,等.广泛切除手术联合放、化疗治疗Ⅱ、Ⅲ期肢体软组织肉瘤的疗效分析[J].中华骨科杂志,2015, 35(2):158-164.]
- [34] O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial[J]. *Lancet*, 2002, 359(9325):2235-2241.
- [35] Haas RL, Miah AB, LePechoux C, et al. Preoperative radiotherapy for extremity soft tissue sarcoma; past, present and future perspectives on dose fractionation regimens and combined modality strategies[J]. *Radiother Oncol*, 2016, 119(1):14-21.
- [36] Tinkle CL, Weinberg V, Braunstein SE, et al. Intraoperative Radiotherapy in the Management of Locally Recurrent Extremity Soft Tissue Sarcoma[J]. *Sarcoma*, 2015, 913(565):1-8.
- [37] Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma[J]. *Cancer*, 2008, 113(3): 573-581.
- [38] Mullen JT, Kobayashi W, Wang JJ, et al. Long-term follow-up of patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large, extremity soft tissue sarcomas[J]. *Cancer*, 2012, 118(15): 3758-3765.
- [39] Bhangu A, Broom L, Nepogodiev D, et al. Outcomes of isolated limb perfusion in the treatment of extremity soft tissue sarcoma: a systematic review[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2013, 39(4):311-319.
- [40] Wooldridge AN, Kolovich GP, Crist MK, et al. Predictors of local recurrence in high-grade soft tissue sarcomas: hydrogen peroxide as a local adjuvant[J]. *Orthopedics*, 2013, 36(2):207-215.
- [41] Matsumoto S, Kawaguchi N, Manabe J, et al. "In situ preparation": new surgical procedure indicated for soft-tissue sarcoma of a lower limb in close proximity to major neurovascular structures[J]. *Int J Clin Oncol*, 2002, 7(1):52-56.
- [42] McKee MD, Liu DF, Brooks JJ, et al. The prognostic significance of margin width for extremity and trunk sarcoma[J]. *J Surg Oncol*, 2004, 85(2):68-76.
- [43] Kim YB, Shin KH, Seong J, et al. Clinical significance of margin status in postoperative radiotherapy for extremity and truncal soft-tissue sarcoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70(1):139-144.
- [44] Novais EN, Demiralp B, Alderete J, et al. Do surgical margin and local recurrence influence survival in soft tissue sarcomas[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2010, 468(11):3003-3011.

(2016-09-16 收稿)

(2016-11-02 修回)

(编辑:郑莉 校对:杨红欣)

作者简介

刘佳勇 专业方向为骨与软组织肿瘤的诊断和治疗。

E-mail: liujiayong@aliyun.com

