

软组织肉瘤外科治疗进展

贾东东,夏李明,金谷,吴昊,钱文康,邹瀚辉,李涛
(浙江省肿瘤医院,浙江 杭州 310022)

摘要:软组织肉瘤是发生于骨以外间叶组织的肿瘤,其亚型超过 50 种,可以发生在身体许多部位。软组织肉瘤的解剖位置非常重要,因为它与疾病的治疗及疗效相关。手术切除是软组织肉瘤的主要治疗方式。近几十年人们对不同亚型软组织肉瘤的自然进程有了更好的了解,软组织肉瘤的外科治疗也发生了重要的变化。全文旨在综述近年来四肢软组织肉瘤、腹膜后软组织肉瘤、胃肠间质瘤和其他软组织肉瘤的外科治疗进展。

关键词:软组织肉瘤;肢体软组织肉瘤;腹膜后软组织肉瘤;胃肠道间质瘤;外科治疗

中图分类号:R738.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2018)08-0823-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2018.08.B014

Progress in Surgical Management for Soft Tissue Sarcoma

JIA Dong-dong, XIA Li-ming, JIN Gu, WU Hao, QIAN Wen-kang, ZOU Han-hui, LI Tao
(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Soft tissue sarcoma (STS) is extraskeletal mesenchymal neoplasm, including more than 50 histological subtypes in a variety of body sites. The anatomic location of STS is important because it is associated with treatment and outcome. Surgical resection remains the mainstay of treatment for STS. The surgical management has undergone significant changes owing to an improved understanding of the natural history of different histologic subtypes in recent decades. This paper summarizes progress in surgical management for extremity sarcoma, retroperitoneal sarcoma, gastrointestinal stromal tumor, and other soft tissue sarcoma.

Subject words: soft tissue sarcoma; extremity sarcoma; retroperitoneal sarcoma; gastrointestinal stromal tumor; surgical management

软组织肉瘤(soft tissue sarcoma, STS)是一类相对少见的起源于间叶组织的恶性肿瘤,其亚型超过 50 种。软组织肉瘤占有成人恶性肿瘤的 1% 左右,在美国每年大约有 12 000 例新发病例,国内统计软组织肉瘤的发病率约为 2.4/10 万^[1,2]。软组织肉瘤最常见的症状是无痛的持续增大的肿块,有时会因肿块压迫到邻近的神经、血管或内脏产生一些非特异性的症状。术前诊断需要结合影像学、粗针穿刺活检和分子诊断进行。尽管非手术治疗越来越成为纤维瘤病的标准治疗方法,外科手术仍然是绝大多数软组织肉瘤的主要治疗方法^[3,4]。软组织肉瘤可发生于全身任何地方,但是最常见的部位是四肢、腹膜后和胃肠道。本文主要介绍近年来四肢软组织肉瘤(extremity sarcoma)、腹膜后软组织肉瘤(retroperi-

toneal sarcoma)、胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor)和其他软组织肉瘤的外科治疗及新辅助化疗进展。

1 四肢软组织肉瘤的外科治疗

1.1 四肢软组织肉瘤的切除范围

外科手术是四肢局限性软组织肉瘤的最主要治疗方式。标准术式是沿着肿瘤周围 1~2cm 的正常组织完整切除肿瘤,包括肌肉、皮下脂肪和皮肤等部分正常组织^[5,6]。显微镜下无肿瘤残留(R0 切除)对于患者的预后至关重要。

如果肿瘤邻近却没有直接侵犯骨的话,可以切除相邻部分骨膜作为切缘。大血管被肿瘤侵犯或包绕的发生率大约 5%。动脉切除和重建往往能够保证良好的局部肿瘤控制和肢体功能^[7]。但是静脉切除重建则因缺乏证据支持而受到争议。另外,血管

通讯作者:李涛,主任,主任医师,博士;浙江省肿瘤医院骨和软组织肿瘤外科,浙江省杭州市拱墅区半山东路 1 号(310022);
E-mail: litaozhaw@163.com

收稿日期:2017-03-04; **修回日期:**2017-12-13

重建可能会出现深静脉血栓和肢体水肿等并发症,甚至增加截肢风险^[8]。主要神经被肿瘤侵犯或包绕的发生率大约是 1.2%^[9]。切除四肢特别是下肢的主要外周神经往往不会引起难以接受的功能损失^[9-11]。下肢肿瘤切除手术的一个目标是保留或重建足底感觉,因为足底感觉丧失容易引起溃疡和外伤,进而导致感染甚至截肢^[11,12]。手术切除坐骨神经、胫神经、腓总神经及其分支可能引起术后疼痛、幻肢感觉、本体感觉减弱和足部溃疡等。所有切除坐骨神经和腓总神经的患者均需使用脚踝支架^[9,13]。股神经切除引起的膝关节伸肌力量减弱容易导致患者跌倒和骨折^[14]。上肢主要神经损伤后会导致一些重要的感觉缺失,但仍然会保留部分功能,也可能需要支具固定肢体。自体神经移植是神经重建的标准方式:如果缺损较小,一般用皮肤感觉神经作供体;如果缺损较大,可以采用腓肠神经^[11]。

对于四肢的高分化脂肪肉瘤,因其全身扩散的风险极小,所以更倾向于边缘切除以保留更多肢体功能^[15]。对于隆突性皮肤纤维肉瘤,可以选择扩大切除术和 Mohs 显微外科手术,手术切缘阴性被认为是最重要的预后因素^[16]。因为隆突性皮肤纤维肉瘤局部浸润的特征,扩大切除术一般采用瘤旁 2~3cm 的切缘宽度^[17]。Mohs 显微外科手术被认为比扩大切除术能获得更低的原位复发率和更小的手术切口^[18]。黏液纤维肉瘤因其极强的局部浸润能力而具有很高的术后局部复发率,特别是不能获得阴性切缘时^[19,20]。因此,黏液纤维肉瘤扩大切除术一般采用瘤旁 2~4cm 的切缘宽度。

部分手术切口的关闭对外科医生来说可能是一个挑战,特别是手术区域曾接受过放射治疗的患者。采用整形手术可以有效降低切口并发症的发生率,甚至可以改善预后。在一些特定手术中,也可以采用封闭负压引流技术(vacuum-assisted closure),以促进切口愈合。

1.2 复发性四肢软组织肉瘤的外科治疗

四肢软组织肉瘤局部复发最重要的预测因素是手术切缘阳性^[21]。如果可以完全切除,四肢软组织肉瘤的复发灶建议行扩大切除术,切除范围包括之前手术引流的位置和刀疤。因为边缘切除后高分化脂肪肉瘤局部复发率为 30%,复发灶也建议行广泛切除术^[22]。而黏液纤维肉瘤发生同一肢体的多处局部

复发后,最佳治疗方案可能就是截肢术^[19]。

1.3 转移性四肢软组织肉瘤的外科治疗

四肢软组织肉瘤的淋巴结转移并不常见(<5%),所以常规不进行淋巴结活检。淋巴结转移意味着预后很差,而根治性淋巴结清扫能显著延长生存期。四肢软组织肉瘤最常见的远处转移器官是肺,以血行转移为主。远处转移是四肢软组织肉瘤患者最重要的死因。一些回顾性分析证明,转移灶切除术能使患者获得更长的中位总生存期和更高的 5 年生存率^[23]。转移灶切除术需要满足的标准是:原发病灶已经控制或预期可以控制;转移灶预期可以完全切除;不存在多脏器转移;能够耐受外科手术^[24]。上次手术与复发间隔时间越长,提示本病预后越好。

2 腹膜后软组织肉瘤的外科治疗

2.1 腹膜后软组织肉瘤的切除范围

因为腹膜后解剖学的限制,通常很难对此区域的软组织肉瘤行广泛切除术,而只能行局限性切除术。因此导致局部复发率较其他部位高(20%~50%),这也解释了为什么腹膜后软组织肉瘤级别通常较低,预后却较差^[25,26]。因为对此区域肉瘤行 R2 切除的预后与不可切除的腹膜后软组织肉瘤相似,所以手术目标是行肉眼阴性切除^[27,28]。尽管腹膜后软组织肉瘤并没有侵犯邻近的器官,但是肿瘤通常已经粘附或者包绕它们,所以要将邻近器官一并切除,最常被切除的是肿瘤同侧的结肠和肾脏。当然,在行一侧肾脏切除术前需要评价对侧肾脏功能^[5,29]。如果对侧肾脏肾功能不全或者患者是孤立肾,可以考虑切除患侧肾包膜而保留肾实质,因为肾实质的侵犯是极为少见的^[30]。当肿瘤在腹膜后左侧高位时,胰尾或者脾脏可能需要切除,尽管没有明显的侵犯。但是当肿瘤在右侧,即便侵犯邻近器官,行胰十二指肠切除术或右肝切除术也要慎重考虑,因为可能会引起严重的术后并发症。在处理神经与血管结构时,要权衡肿瘤的局部控制和长期的功能紊乱。一般来说,行姑息性手术是没有意义的,因为其总生存率和仅行活检的患者是一样的^[31]。但是对生长缓慢的高分化脂肪肉瘤患者,部分切除后的生存时间远远长于仅行活检的患者,所以推荐不能完全切除肿瘤的高分化脂肪肉瘤患者接受姑息性手术^[27]。

2.2 复发性及转移性腹膜后软组织肉瘤的外科治疗

40%的腹膜后软组织肉瘤患者在首次手术5年后复发,局部复发是腹膜后软组织肉瘤患者最重要的死因,而最重要的预后因素是复发灶的可切除性^[32]。完全切除复发灶比原发灶难度更高,复发风险更大,术后无瘤间隔也更短。Park等^[33]报道,对腹膜后软组织肉瘤局部复发灶行完全切除术后5年生存率可达30%~46%。除高分化的脂肪肉瘤之外,对腹膜后软组织肉瘤复发灶进行不彻底的手术切除,其获益是非常有限的。姑息性手术对其他类型腹膜后软组织肉瘤复发的患者带来的获益极其有限,其症状缓解往往不超过90天^[33]。

腹膜后软组织肉瘤远处转移最常见的器官是肝(44%)、肺(38%),或两者兼有转移(18%)。如果远处转移灶是孤立的,可以考虑行转移灶切除术,因为术后可能获得长期生存。转移灶切除术需要满足的标准与四肢软组织肉瘤相同。

3 胃肠间质瘤的外科治疗

胃肠间质瘤是胃肠道最常见的间叶组织恶性肿瘤,占全部胃肠道恶性肿瘤的0.1%~3%^[34]。胃肠间质瘤最常见的发病部位是胃(60%)和小肠(30%),50%初次诊断的患者已经发生转移^[35,36]。手术是唯一可能根治局部胃肠间质瘤的治疗方式。一般来说,需要楔形切除或节段切除相关消化道,切缘要比腺癌的切缘再宽一点^[5]。淋巴结常规不需要清扫,除非临床上已经怀疑存在淋巴结转移。有时可能需要行更大范围的手术,比如对于一个近端的巨大的胃间质瘤,需要行全胃切除术;壶腹部周围的间质瘤可能需要行胰十二指肠切除术;低位的直肠间质瘤可能需要行腹会阴直肠联合切除术。腹腔镜手术被推荐使用,因为它相比开放手术能获得更低的术后复发率和更高的安全性。同时,腹腔镜标本袋的使用也可以有效降低复发率。

前瞻性实验证实R1切除(显微镜下肿瘤残留)与R0切除的术后复发风险没有明显差异,却都优于R2切除(肉眼肿瘤残留),所以最长径大于2cm的胃肠间质瘤建议行肉眼完整切除即可^[37]。然而,直肠间质瘤R1切除后局部复发和死亡的风险仍较R0切除高^[26]。对于最长径1~2cm的胃肠间质瘤,选

择继续观察或者手术切除都是可以的,至于风险则因人而异。内镜下切除术对一些较小的胃间质瘤也是一种选择,尽管其存在穿孔的风险。不论肿瘤大小,任何有症状和肿瘤进展的患者均需接受手术^[5]。

外科手术在肿瘤复发的治疗中应用非常有限。单发的转移灶可以给予肉眼完整手术切除,因为如果不能获得R1切除预后会更差^[38]。

4 其他软组织肉瘤的外科治疗

4.1 胸壁软组织肉瘤的外科治疗

其他部位如胸腹壁和头颈部软组织肉瘤相对少见,手术同样是最主要的治疗方法。胸壁软组织肉瘤如侵犯到肋骨,则需要切除相应节段的部分肋骨,同时还要切除附近的肋间肌肉。因为肋间肌肉并不提供胸廓的稳定性,所以建议尽量扩大切除肋间肌肉以获得阴性切缘。软组织肿瘤如侵犯胸骨,被侵犯的胸骨及与胸骨相连接的部分肋骨需要切除,胸骨切除以后可以使用重建胸廓。肺部有时可能被胸壁的软组织肿瘤侵犯,在切除肋骨后需要对累及的肺组织完整切除。

4.2 腹壁软组织肉瘤的外科治疗

腹壁上部软组织肉瘤切除术后导致的全层腹壁缺损可用聚丙烯网修补,其中一片聚丙烯网可能需要固定于最下位肋骨。而中下部的全层腹壁缺损则不建议用聚丙烯网修补,因为网孔和肠袢之间会粘连,而且有可能形成肠痿。当然,使用一块游离的腹膜固定于聚丙烯网上可以避免这种情况的发生^[39]。如果肿瘤累犯肠道,还需要做累犯肠道的肠切除和肠吻合手术。

4.3 头颈部软组织肉瘤的外科治疗

头颈部软组织肉瘤的治疗同样以手术为主。头颈部软组织肉瘤向邻近组织膨胀性生长,局部的炎症反应有助于由正常组织、炎症细胞和肿瘤细胞组成的假包膜的形成。肉瘤也倾向于沿筋膜平面生长。因此,外科切除头颈部软组织肉瘤需要广泛切除,包括筋膜和部分肿瘤未侵犯的组织。但是由于解剖上的限制,在头颈部获得充足的切缘是比较困难的。手术切除的范围取决于肿瘤的位置、大小、浸润深度和重建需要。微血管游离皮瓣的广泛应用使肿瘤扩大切除成为可能,改善了肿瘤的疗效和降低了术后功

能影响。因为头颈部软组织肉瘤淋巴结转移率低,选择性淋巴结清扫不推荐^[40]。但是如果区域淋巴结受累,仍然需要行淋巴结清扫术。

5 新辅助化疗

新辅助化疗在软组织肉瘤治疗中的效果未达成共识,现有的几个临床研究得出的结论也不尽相同。Gortzak 等^[41]认为单纯手术和新辅助化疗联合手术在高风险软组织肉瘤中的疗效并没有差异,单纯手术组和手术联合新辅助化疗组的 5 年生存率分别是 64% 和 65% ($P=0.22$)。另一个回顾性研究报道只有肿瘤直径大于 10cm 的高风险软组织肉瘤患者才能从新辅助化疗中获益^[42]。Delaney 等^[43]报道,MAID 新辅助化疗方案(美司钠、阿霉素、异环磷酰胺和达卡巴嗪)联合手术及辅助化疗可使高风险软组织肉瘤患者的 5 年生存率较单纯手术组得到明显改善(87% vs 58%, $P=0.0003$)。另外,新辅助化疗可能导致显著的短期不良反应^[44]。

6 总结与展望

软组织肉瘤病理分型多,累及身体范围广。外科手术是软组织肉瘤的主要治疗方式,获得足够手术切缘是其关键。在高风险的软组织肉瘤患者中,新辅助化疗可以选择性地使用,虽然是否获益并不明确。靶向治疗似乎是目前改善软组织肉瘤患者预后最有希望的途径。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1):5-29.
- [2] Ding Y, Niu XH, Yang FJ. Diagnosis and treatment of soft tissue sarcoma [J]. Chinese Journal of Surgery, 2011, 49(11):19-22. [丁易, 牛晓辉, 杨发军. 软组织肉瘤的诊断与治疗[J]. 中华外科杂志, 2011, 49(11):19-22.]
- [3] Colombo C, Miceli R, Le Pechoux C, et al. Sporadic extra abdominal wall desmoid-type fibromatosis; surgical resection can be safely limited to a minority of patients [J]. Eur J Cancer, 2015, 51(2):186-192.
- [4] Eastley N, Aujla R, Silk R, et al. Extra-abdominal desmoid fibromatosis—a sarcoma unit review of practice, long term recurrence rates and survival [J]. Eur J Surg Oncol, 2014, 40(9):1125-1130.
- [5] Gronchi A, Raut CP. Treatment of localized sarcomas [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2013, 27(5):921-938.
- [6] 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.
- [7] Lahon B, Mercier O, Fadel E, et al. Subclavian artery resection and reconstruction for thoracic inlet cancer: 25 years of experience [J]. Ann Thorac Surg, 2013, 96(3):983-988; discussion 988-989.
- [8] Ghert MA, Davis AM, Griffin AM, et al. The surgical and functional outcome of limb-salvage surgery with vascular reconstruction for soft tissue sarcoma of the extremity [J]. Ann Surg Oncol, 2005, 12(12):1102-1110.
- [9] Brooks AD, Gold JS, Graham D, et al. Resection of the sciatic, peroneal, or tibial nerves: assessment of functional status [J]. Ann Surg Oncol, 2002, 9(1):41-47.
- [10] Veth R, Van Hoesel R, Pruszczynski M, et al. Limb salvage in musculoskeletal oncology [J]. Lancet Oncol, 2003, 4(6):343-350.
- [11] Melendez M, Brandt K, Evans GR. Sciatic nerve reconstruction: limb preservation after sarcoma resection [J]. Ann Plast Surg, 2001, 46(4):375-381.
- [12] Ong YS, Levin LS. Lower limb salvage in trauma [J]. Plast Reconstr Surg, 2010, 125(2):582-588.
- [13] Bickels J, Wittig JC, Kollender Y, et al. Sciatic nerve resection: is that truly an indication for amputation? [J]. Clin Orthop Relat Res, 2002, 399:201-204.
- [14] Jones KB, Ferguson PC, Dehesi B, et al. Complete femoral nerve resection with soft tissue sarcoma: functional outcomes [J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(2):401-406.
- [15] Sommerville SM, Patton JT, Luscombe JC, et al. Clinical outcomes of deep atypical lipomas (well-differentiated lipoma-like liposarcomas) of the extremities [J]. ANZ J Surg, 2005, 75(9):803-806.
- [16] Roses DF, Valensi Q, Latrenta G, et al. Surgical treatment of dermatofibrosarcoma protuberans [J]. Surg Gynecol Obstet, 1986, 162(5):449-452.
- [17] Stojadinovic A, Karpoff HM, Antonescu CR, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck [J]. Ann Surg Oncol, 2000, 7(9):696-704.
- [18] Lowe GC, Onajin O, Baum CL, et al. A comparison of Mohs micrographic surgery and wide local excision for treatment of dermatofibrosarcoma protuberans with long-term follow-up: the Mayo clinic experience [J]. Dermatol

Surg, 2017, 43(1):98–106.

- [19] Haglund KE, Raut CP, Nascimento AF, et al. Recurrence patterns and survival for patients with intermediate- and high-grade myxofibrosarcoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(1):361–367.
- [20] Sanfilippo R, Miceli R, Grosso F, et al. Myxofibrosarcoma: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(3):720–725.
- [21] 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.
- [22] Dalal KM, Kattan MW, Antonescu CR, et al. Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk [J]. *Ann Surg*, 2006, 244(3):381–391.
- [23] Keung EZ, Fairweather M, Raut CP. Surgical management of metastatic disease[J]. *Surg Clin North Am*, 2016, 96(5):1175–1192.
- [24] Cardona K, Williams R, Movva S. Multimodality therapy for advanced or metastatic sarcoma[J]. *Curr Probl Cancer*, 2013, 37(2):74–86.
- [25] Canter RJ, Qin LX, Ferrone CR, et al. Why do patients with low-grade soft tissue sarcoma die?[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(12):3550–3560.
- [26] Gronchi A, Colombo C, Raut CP. Surgical management of localized soft tissue tumors [J]. *Cancer*, 2014, 120(17):2638–2648.
- [27] Shibata D, Lewis JJ, Leung DH, et al. Is there a role for incomplete resection in the management of retroperitoneal liposarcomas?[J]. *J Am Coll Surg*, 2001, 193(4):373–379.
- [28] Grobmyer SR, Wilson JP, Apel B, et al. Recurrent retroperitoneal sarcoma: impact of biology and therapy on outcomes [J]. *J Am Coll Surg*, 2010, 210(5):602–608, 608–610.
- [29] Bonvalot S, Raut CP, Pollock RE, 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.
- [30] Canter RJ. Surgical approach for soft tissue sarcoma: standard of care and future approaches [J]. *Curr Opin Oncol*, 2015, 27(4):343–348.
- [31] Chiappa A, Zbar AP, Bertani E, et al. Primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma: prognostic factors affecting survival[J]. *J Surg Oncol*, 2006, 93(6):456–463.
- [32] Heslin MJ, Lewis JJ, 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] Park JO, Qin LX, Prete FP, et al. Predicting outcome by growth rate of locally recurrent retroperitoneal liposarcoma: the one centimeter per month rule [J]. *Ann Surg*, 2009, 250(6):977–982.
- [34] Rosenberg AE. WHO classification of soft tissue and bone, fourth edition: summary and commentary [J]. *Curr Opin Oncol*, 2013, 25(5):571–573.
- [35] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2013, 42(2):399–415.
- [36] Dematteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival[J]. *Ann Surg*, 2000, 231(1):51–58.
- [37] Mccarter MD, Antonescu CR, Ballman KV, et al. Microscopically positive margins for primary gastrointestinal stromal tumors: analysis of risk factors and tumor recurrence[J]. *J Am Coll Surg*, 2012, 215(1):53–59; discussion 59–60.
- [38] Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P, et al. Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib—analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study)[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(4):412–419.
- [39] Karakousis CP, Volpe C, Tanski J, et al. Use of a mesh for musculoaponeurotic defects of the abdominal wall in cancer surgery and the risk of bowel fistulas [J]. *J Am Coll Surg*, 1995, 181(1):11–16.
- [40] Kraus DH. Sarcomas of the head and neck [J]. *Curr Oncol Rep*, 2002, 4(1):68–75.
- [41] Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J, et al. A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for ‘high-risk’ adult soft-tissue sarcoma [J]. *Eur J Cancer*, 2001, 37(9):1096–1103.
- [42] Grobmyer SR, Maki RG, Demetri GD, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma[J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(11):1667–1672.
- [43] Delaney TF, Spiro IJ, Suit HD, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(4):1117–1127.
- [44] 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.