

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

95例滑膜肉瘤的综合治疗及预后影响因素

陶芳, 王国文, 韩秀鑫, 马育林, 张超, 李丽丽

引用本文:

陶芳, 王国文, 韩秀鑫, 等. 95例滑膜肉瘤的综合治疗及预后影响因素[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(06): 519–525.

TAO Fang, WANG Guowen, HAN Xiuxin, et al. Prognostic Factors and Comprehensive Treatment of 95 Synovial Sarcoma Patients[J]. Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu, 2019, 46(06): 519–525.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1426>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

初诊Ⅳ期乳腺癌的临床病理特征及预后分析

Clinicopathologic Characteristics and Prognosis of De Novo Metastatic Breast Cancer Patients

肿瘤防治研究. 2019, 46(11): 998–1005 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0543>

三种方案治疗Ⅰb2、Ⅱa2期宫颈癌患者生存状况及术后并发症的比较

Comparison of Survival and Postoperative Complication of Stage I b2–II a2 Cervical Cancer Patients Among Three Kinds of Therapeutic Regimens

肿瘤防治研究. 2019, 46(09): 825–828 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.0605>

101例宫颈小细胞神经内分泌癌患者的临床治疗及预后分析

Clinical Treatment and Prognosis of 101 Patients with Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of Cervix

肿瘤防治研究. 2019, 46(08): 720–743 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0123>

术前血液学炎症反应标志物在胶质瘤患者预后中的价值

Predictive Value of Preoperative Hematologic Inflammatory Markers in Prognostic of Glioma Patients

肿瘤防治研究. 2019, 46(08): 714–719 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0163>

79例肺肉瘤样癌的临床特征及预后分析

Clinical Features and Prognosis of 79 Cases of Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma

肿瘤防治研究. 2018, 45(5): 295–299 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1144>



杂志官网



微信公众号

95例滑膜肉瘤的综合治疗及预后影响因素

陶芳, 王国文, 韩秀鑫, 马育林, 张超, 李丽丽

Prognostic Factors and Comprehensive Treatment of 95 Synovial Sarcoma Patients

TAO Fang, WANG Guowen, HAN Xiuxin, MA Yulin, ZHANG Chao, LI Lili

Department of Bone and Soft Tissue Tumors, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China

Corresponding Author: WANG Guowen, E-mail: wgw@tj163.com

Abstract: Objective To investigate prognostic factors and the efficacy of surgery-based comprehensive treatment for patients with synovial sarcoma. **Methods** We retrospectively analyzed the medical records of 95 synovial sarcoma patients. Factors associated with survival were identified with univariate analysis by log-rank test and multivariate analysis by Cox proportional hazard regression model. Kaplan-Meier method was applied to do the survival analysis. **Results** Patients were followed up for 8-296 months and the median follow-up time was 62 months. The median overall survival time of all patients was 76 months (95%CI: 67.9-84.1 months). The 5-year OS and PFS of this cohort were 70.7% and 22.5%, respectively. Multivariable analysis indicated that AJCC staging at diagnosis ($P<0.001$), primary tumor site ($P=0.027$), tumor size ($P=0.015$), time of adjuvant therapy ($P=0.004$), therapeutic regimen ($P=0.005$) and recurrence and metastasis ($P=0.016$) were independent prognostic factors of OS. Kaplan-Meier method showed that the median overall survival time of patients with more than 4 courses chemotherapy was 84 months, significantly better than 66 months of those patients with less than 4 courses ($P=0.007$). **Conclusion** Several clinical features could affect the prognosis of synovial sarcoma. Adjuvant chemotherapy, adjuvant radiotherapy and combining radiotherapy and chemotherapy are all effective for prolonging patients' survival time. After surgery, a sooner adjuvant therapy before disease progression could achieve better treatment effect. For patients accepting chemotherapy, 4 and above chemotherapy courses are favorable to obtain better therapeutic results.

Key words: Synovial sarcoma; Surgery; Chemotherapy; Radiotherapy; Prognostic factors

摘要: 目的 探讨滑膜肉瘤患者以手术为主综合治疗的临床疗效及生存预后影响因素。**方法** 回顾性分析95例滑膜肉瘤患者的病历资料, 统计分析患者治疗后复发、转移及生存情况, 并通过Log rank法和Cox比例风险回归模型分别进行生存预后相关影响因素分析。**结果** 患者随访时间为8~296月, 中位随访时间为62月。所有患者的中位总体生存期为76月(95%CI: 67.9~84.1), 5年生存率70.7%, 5年无进展生存率22.5%。多因素分析显示AJCC分期($P<0.001$)、肿瘤发病部位($P=0.027$)、肿瘤大小($P=0.015$)、辅助治疗时机($P=0.004$)、治疗方案($P=0.005$)和复发与转移($P=0.016$)均为滑膜肉瘤的独立生存预后因素。化疗周期数 ≥ 4 和 <4 的患者中位生存时间分别为84和66月($P=0.007$)。**结论** 多种因素能够影响滑膜肉瘤的生存预后情况; 术后辅助化疗、放疗、联合放化疗均能延长患者生存时间, 术后随即联合辅助治疗的效果更佳; 化疗患者接受4个及以上化疗周期治疗效果更佳。

关键词: 滑膜肉瘤; 手术; 化疗; 放疗; 预后因素

中图分类号: R738.5; R730.58

文献标识码: A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



收稿日期: 2018-09-28; 修回日期: 2019-03-08

基金项目: 国家自然科学基金(81702161, 81602363, 81872184)

作者单位: 300060 天津, 天津医科大学肿瘤医院骨与软组织肿瘤科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心

通信作者: 王国文, E-mail: wgw@tj163.com

作者简介: 陶芳(1990-), 女, 硕士在读, 主要从事骨与软组织肿瘤的临床研究

0 引言

滑膜肉瘤(synovial sarcoma, SS)是一种间叶组织来源的高度恶性软组织肿瘤(soft tissue sarcoma, STS), 占有STS的8%~10%, 95%以上的患者存在特征性染色体易位(X;18)(p11.2;q11.2)并形成SS18-SSX融合基因^[1]。该疾病具有较高的局部复发率和远处转移率, 文

献报道其转移率可达50%，5年无转移生存率为40%~68%^[2]。近年来，积极的手术治疗、放疗、化疗和不断完善的靶向治疗使患者的生存情况有了明显改善，5年总体生存率在20世纪90年代为38%~76%^[3]，近几年达到60%~80%^[4]。SS的首选治疗方式是手术完整切除肿瘤并达到切缘阴性，必要时联合放疗；对于局部复发或转移性SS，手术联合化疗可以改善部分患者的生存预后^[5]。临床研究结果显示SS对多种化疗药物较敏感，国内常用的SS化疗方案为阿霉素+异环磷酰胺（Adriamycin+Ifosfamide, AI）和异环磷酰胺+阿霉素+氮烯咪胺（Mesna+Adriamycin+Ifosfamide+Dacarbazine, MAID）方案，文献报道有效率在25%~60%之间^[6]。既往化疗研究多以STS为整体进行分析，缺乏SS的大样本随机试验的确凿证据，针对SS不同化疗方案疗效对比的研究较少，仍有必要对SS的化疗效果进行探讨。

本研究对本中心95例手术滑膜肉瘤患者的临床预后相关因素进行分析，评估各因素对生存预后的影响，并对化疗及其他辅助治疗的临床疗效进行分析，明确滑膜肉瘤各种治疗方式的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2012年1月—2014年12月在天津市肿瘤医院住院治疗并明确诊断为滑膜肉瘤的所有患者的病历资料。纳入标准：（1）患者年龄≥18岁；（2）病理（组织细胞学或免疫组织化学）检查或SS18-SSX染色体融合基因检测明确诊断为滑膜肉瘤；（3）在我院接受了滑膜肉瘤手术治疗；（4）如接受化疗，化疗方案为AI或者MAID方案中的一种。排除标准：（1）患者诊断SS之前或同时罹患其他肿瘤；（2）患者失访或随访资料不全；（3）初诊时已有远处器官转移。经筛选共有95例患者纳入本研究，记录患者的性别、年龄、原发部位、首诊肿瘤直径大小、初诊肿瘤AJCC临床分期、身体一般状态、治疗情况等。根据2010年第7版AJCC软组织肉瘤分期标准对患者初诊时的肿瘤进行临床分期，应用KPS系统评估患者的一般状态及日常生活能力。患者的疾病进展情况及生存状态通过患者后续复查资料及电话随访获得。

1.2 治疗方法

所有患者均接受外科手术治疗，根据肿瘤大

小、深度、毗邻及扩散情况制定个体化手术方案，术式包括：肿瘤局部切除术、肿瘤及瘤床广泛切除术、截肢手术（不具备保肢指征者）。为保证肿物切缘达到R0标准，尽量对肿物进行充分的广泛切除（切缘2.0~3.0 cm）。部分患者考虑手术无法取得满意切缘或不良预后风险较高时行局部放射治疗。放疗方式、剂量及周期视患者耐受程度以及肿瘤的反应而定。化疗方案主要包括AI方案和MAID方案，两种化疗方案基本用法，见表1，其中10例患者进行了术前新辅助化疗，方案与术后一致。

表1 AI和MAID两种化疗方案基本用法

Table1 Information of AI and MAID chemotherapy regimens

Regimes/Dose	Administration method	Administration time	Courses
AI			4-6
55-75mg/m ²	Intravenous drip	D1-2	
6-9g/m ²	Intravenous drip	D1-5	
MAID			4-6
55-75mg/m ²	Intravenous drip	D1-2	
6-9g/m ²	Intravenous drip	D1-5	
400mg/m ²	Intravenous drip	D1-5	

Notes: AI: Adriamycin+Ifosfamide; MAID: Mesna+Adriamycin+Ifosfamide+Dacarbazine

1.3 研究指标

研究指标包括总体生存期（overall survival, OS）、5年总体生存率、无进展生存期（progression-free survival, PFS）、局部无复发生存期（local recurrence-free survival, LRFS）、无远处转移生存期（distant metastasis-free survival, DMFS）等。各研究指标的起始时间为患者明确诊断时间或相应治疗开始时间；结束时间为观测事件的出现时间或患者死亡时间或随访结束时间。各指标的对应观测事件分别为：OS：患者因SS及其并发症或其他原因所导致的死亡；PFS：患者出现局部复发、远处转移或者其他形式的疾病进展；LRFS：原术区或原病灶出现局部复发；DMFS：出现远处器官转移。

1.4 统计学方法

运用SPSS24.0软件进行统计学分析，符合正态分布的连续性变量资料的统计描述用其平均值或中位数表示；计数型变量资料采用百分率（%）表示。采用Kaplan-Meier生存曲线和Log rank检验进行生存相关的单因素分析及复发、转移情况分析；Cox回归模型法进行多因素分析并得出生存预后相关独立因素。双侧统计检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般状态资料

本研究共纳入了95例患者，患者中位年龄为42岁（18~85岁）；其中男63例（66.3%）、女32例（33.7%）；患者平均KPS评分81分，其中50~70分11例（11.6%）、71~80分52例（54.7%）、81~100分32例（33.7%）。最常见的肿瘤原发部位为四肢，共64例患者（67.4%）、躯干浅表部位14例（14.7%）、头颈部8例（8.4%）、盆腹腔9例（9.5%）。患者初诊时肿瘤直径平均6.29 cm，其中34例（35.8%）患者小于5.0 cm，44例（46.3%）患者在5~10 cm之间，17例（17.9%）患者大于10 cm。患者初诊时的肿瘤临床分期：ⅡA期32例（33.7%），ⅡB期51例（53.7%），Ⅲ期12例（12.6%），部分患者在后期随访中疾病进展至Ⅳ期。所有患者均接受外科手术治疗，末次外科治疗为肿瘤局部切除的29例（30.5%），肿瘤扩大切除患者51例（53.7%），截肢15例（15.8%）。5例患者镜下切缘阳性，其中4例复发（80%），余90例镜下手术切缘阴性患者中复发21例（23.3%）。单纯手术治疗的仅8例，手术联合放疗的15例，手术联合化疗的43例，手术联合放化疗的29例；术后肿瘤复发前辅助治疗53例（55.8%），复发后辅助治疗42例（44.2%）；局部复发15例（15.8%），复发25例（26.3%），远处转移55例（57.9%）；至随访结束死亡54例（56.8%）。13例患者接受了免疫治疗或靶向药物治疗，其中DC瘤苗免疫治疗4例，靶向药物治疗9例。

2.2 临床转归分析

中位随访时间为62月（8~296月），所有患者的中位总体生存期为76.0月（95%CI: 67.9~84.1月），5年生存率为70.7%，见图1。患者的5年PFS、LRFS和DMFS分别为22.5%、33.7%和45.1%。95例中，43例患者接受了放疗，52例患者未行放疗，中位生存期分别为114月（95%CI: 41.7~186.3）和67月（95%CI: 56.7~77.3），5年生存率分别为72.0%和69.9%，差异有统计学意义（ $P=0.043$ ）。随访末复发患者25例。接受放疗与未接受放疗患者的平均LRFS分别为45.4月和44.3月，差异无统计学意义。最终55例患者出现远处器官转移，至随访结束39例死亡，16例健在。转移部位主要为肺，少数为骨骼或肝脏等。肺转移患者共38例，其中28例接受了治疗（19例接受了化疗，5例接受了化疗联合靶向治疗，4例接受了

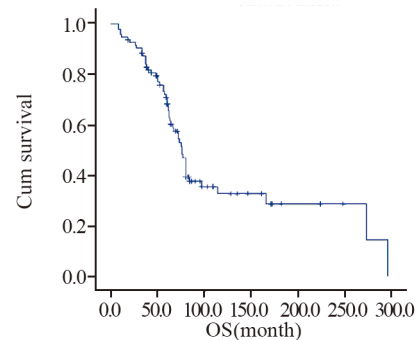


图1 95例滑膜肉瘤患者总生存分析

Figure1 Kaplan-Meier overall survival (OS) curve of 95 synovial sarcoma patients

单纯靶向治疗），至随访结束29例死亡，9例健在。截至随访结束，95例患者中有54例死亡，其中51例死于滑膜肉瘤终末期疾病消耗或其相关的肺、骨或其他脏器转移，1例死于车祸意外，1例死于严重心内膜炎，1例死于脑血管意外。

2.3 预后相关因素分析

单因素分析显示患者性别、年龄与生存预后无关（ $P>0.05$ ），而复发与转移、发病部位、初治时肿瘤直径大小、肿瘤AJCC临床分期、KPS评分、治疗方式、辅助治疗时机、手术术式均与滑膜肉瘤生存预后相关（ $P<0.05$ ）；将这些因素再纳入多因素分析，结果显示患者AJCC临床分期（ $P<0.001$ ）、肿瘤发生部位（ $P=0.027$ ）、肿瘤直径大小（ $P=0.015$ ）、辅助治疗时机（ $P=0.004$ ）、治疗方式（ $P=0.005$ ）、复发与转移（ $P=0.016$ ）与预后相关，均为滑膜肉瘤的独立预后因素，见图2、表2。

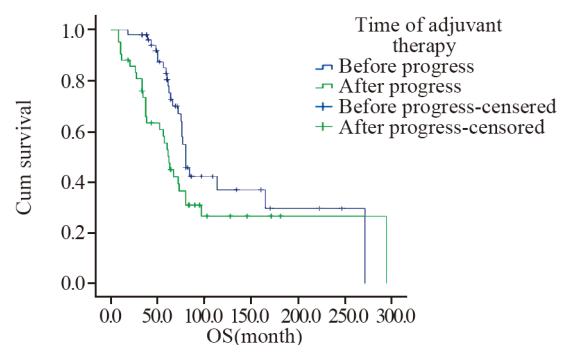


图2 滑膜肉瘤患者辅助治疗时机生存分析

Figure2 Kaplan-Meier OS curves of synovial sarcoma patients according to time of adjuvant therapy

2.4 化疗疗效

患者接受化疗时，处于ⅡA期14例，ⅡB期22例，Ⅲ期12例，Ⅳ期24例，其中位OS分别为273、76、72、63月（ $P=0.09$ ），5年生存率分别为92.9%、86.4%、58.3%、61.4%，差异无统计学意义。化

表2 生存预后相关的单因素和多因素分析

Table2 Prognostic factors in univariate and multivariate analyses

Variable	Survival			Univariate analysis		Multivariate analysis		
	Median OS (months)	95%CI	5-year OS (%)	χ^2	P	Hazard ratio	95%CI	P
AJCC staging at diagnosis				16.340	<0.001			
Phase II A	166.0	20.027-311.973	88.8			REF		
Phase II B	67.0	56.114-77.886	69.5			1.789	0.623-5.132	0.280
Phase III	27.0	3.037-50.963	30.0			11.831	3.147-44.476	<0.001
Primary tumor site				8.727	0.033			
Limbs	84.0	62.324-105.676	78.4			REF		
Trunk	61.0	54.097-67.903	62.9			3.676	1.534-8.809	0.001
Head and neck	61.0	0.000-122.590	57.1			1.648	0.514-5.291	0.407
Pelvis and abdomen	59.0	44.595-73.405	38.9			2.212	0.764-6.402	0.345
Tumor size(cm)				31.258	<0.001			
<5	166.0	50.251-281.749	91.0			REF		
5-10	73.0	49.931-96.069	65.5			1.746	0.494-3.741	0.264
>10	50.0	24.064-75.936	39.7			7.266	1.483-15.986	0.001
Treatment				8.152	0.043			
Surgery alone	59.0	51.621-66.379	45.0			REF		
Surgery combined with radiotherapy	61.0	51.406-70.594	56.3			0.602	0.145-2.493	0.484
Surgery combined with chemotherapy	73.0	59.903-86.097	76.5			0.320	0.074-1.379	0.126
Surgery combined with radiotherapy and chemotherapy	114.0	44.388-183.612	75.9			0.116	0.024-0.550	0.007
Time of adjuvant therapy				4.243	0.039			
Before progression	80.0	71.655-88.345	82.8			REF		
After progression	62.0	53.105-70.895	55.3			4.025	1.744-9.289	0.001
Disease outcome				6.999	0.030			
Local	NA	NA	90.9			REF		
Relapse	80.0	59.433-100.567	74.6			10.831	1.639-69.295	0.012
Distant metastasis	66.0	53.298-78.702	63.1			12.282	2.220-67.956	0.004
KPS scores				7.446	0.024			
50-70	72.0	18.923-125.077	54.5			REF		
71-80	72.0	58.881-85.119	68.9			0.561	0.225-1.398	0.214
81-100	166.0	22.958-309.042	80.3			0.299	0.106-0.841	0.022

Notes: NA: none available; REF: reference

疗周期数 ≥ 4 的患者56例， <4 的患者16例，两组的KPS评分均值分别为（82.50 $\pm$ 6.10）和（82.50 $\pm$ 6.19）（ $P=0.474$ ），其中位OS分别为84、66月，5年生存率分别为61.9%、79.8%，差异有统计学意义（ $P=0.007$ ），见图3。中位PFS分别为26、14月（ $P=0.082$ ）。共40例患者接受AI方案化疗（55.6%），其中位OS为84月，5年生存率为

74.6%，中位PFS为24月；32例患者接受MAID方案化疗（44.4%），其中位OS为76月，5年生存率77.4%，中位PFS为38月，差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表3。

3 讨论

3.1 主要研究成果

通过分析及随访发现，手术联合辅助治疗、术后肿瘤进展前随即辅助治疗有利于延长本中心患者的总体生存期；对患者的化疗情况分析显示，化疗周期数不同，患者的生存预后也会有显著差异。MAID和AI两种化疗方案对患者的OS和PFS并无显著影响。

3.2 生存预后情况

SS作为一种有明确基因突变背景的特殊STS，得到了学者更多的关注，其治疗策略、生存预后有了一定的改善。近年来文献报道SS患者的5年生存率为60%~80%^[4]。本研究95例SS患者的5年生存

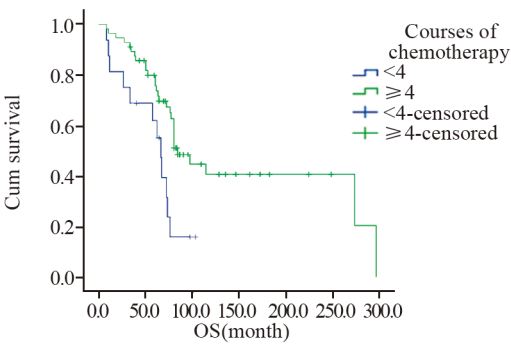


图3 滑膜肉瘤患者不同化疗周期数的生存分析
Figure3 Kaplan-Meier OS curves of synovial sarcoma patients according to courses of chemotherapy

表3 滑膜肉瘤患者化疗单因素分析结果

Table3 Univariate analysis of chemotherapy outcomes of synovial sarcoma patients

Variable	n	Relapse (n(%))	Distance metas-tasis (n(%))	Death (n(%))	Median OS (months)	5-year OS (%)	Median PFS (months)	Median LRFS (months)	Median DMFS (months)
Chemotherapy regimen					P=0.422		P=0.458	P=0.358	P=0.906
AI	40	10(25)	24(60)	22(55)	84	74.6	24	30	38
MAID	32	8(25)	21(65.6)	19(59.4)	76	77.4	38	51	44
Staging before chemotherapy					P=0.090		P=0.138	P<0.001	P=0.022
Phase II A	14	6(42.9)	2(14.3)	6(42.9)	273	92.9	26	47	NA
Phase II B	22	6(27.3)	9(40.9)	11(50.0)	76	86.4	38	67	74
Phase III	12	6(50.0)	10(83.3)	7(58.3)	72	58.3	20	26	35
Phase IV	24	NA	NA	17(70.8)	63	61.4	13	20	28
Courses of chemotherapy					P=0.007		P=0.082	P=0.084	P=0.071
<4	16	3(18.8)	12(75.0)	12(75.0)	66	61.9	14	38	37
≥4	56	15(26.8)	33(58.9)	29(51.8)	84	79.8	26	41	50

Notes: PFS: progression-free survival; LRFS: local recurrence-free survival; DMFS: distant metastasis-free survival

率为76%，与既往研究基本一致。患者预后的改善可能与以下几个方面相关：（1）新辅助化疗的应用。Wu等^[4]报道新辅助化疗是SS患者良好生存预后的独立相关因素，手术联合新辅助化疗的患者5年OS可达84.5%。Gronchi等^[7]进行的Ⅲ期随机临床试验证实大剂量AI方案的新辅助化疗能够改善高风险SS患者的预后。对于局灶性SS患者，若肿瘤毗邻重要的神经血管，手术广泛切除难度大，或肿瘤体积大、恶性程度等级高、病理分型差时，建议考虑行三周期以上的大剂量多柔比星联合异环磷酰胺方案（AI方案）的新辅助化疗^[8]。（2）相较以往以镜下组织病理学特征为标准的诊断方式，近年来以SS18-SSX融合基因检测为标准的诊断方式使SS的诊断结果更为可靠^[9]，易与SS混淆的、预后较差的其他类型的STS区分开来，最终表现为SS患者生存预后有所改善。（3）其他新兴药物的应用：靶向药物奥拉单抗（Olaratumab）于2016年10月获美国食品和药物管理局和欧洲药品管理局批准，可联合阿霉素用于治疗晚期STS，有研究显示其效果显著^[10]；曲贝替定（Trabectedin）已在欧洲和美国获批上市，用于治疗蒽环类耐药的晚期STS患者；此外，酪氨酸激酶抑制剂帕唑帕尼、安罗替尼和阿帕替尼以及mTOR抑制剂、NY-ESO-1C细胞疗法靶向等亦有一定疗效^[11-14]。

3.3 预后相关因素

为阐明肿瘤临床特征及治疗情况与滑膜肉瘤患者预后的相关性，本研究经单因素和多因素分析，发现患者AJCC临床分期、肿瘤发生部位、直径大小、辅助治疗时机、治疗方式、复发与转移的出现均与预后相关，是滑膜肉瘤生存预后的

独立相关因素。有研究^[15]也取得了相似的结果，提示早期治疗、系统综合治疗对于改善滑膜肉瘤患者预后具有重要临床意义。肿瘤临床分期、发生部位及直径大小等作为SS独立预后因素得到多数学者的认可，但各研究结论不完全一致^[16]。另外，多数研究指出年龄对患者生存预后有明显影响^[17]，但本研究中各年龄组患者的OS并无明显差异，考虑与本研究未纳入18岁以下的低龄患者有关，Wu等^[4]学者的研究亦未发现年龄对患者的预后有明显影响。

3.4 放疗

目前，手术切除肿瘤并联合放疗被广泛应用于滑膜肉瘤患者，显著延长了OS。NCCN指南建议将放疗作为SS术后的标准辅助疗法^[18]。Song等^[19]报道辅助放疗可以延长SS患者的疾病无进展生存期；Naing等^[20]对SEER数据库中SS患者的研究也发现围术期放疗能够延长患者生存期。本研究中放疗患者与未行放疗患者相比，中位生存期分别为114和67月，5年生存率分别为72.0%和69.9%（ $P=0.043$ ），放疗可延长患者的总体生存期，与上述其他研究结果一致。在局部复发控制方面，接受放疗与未接受放疗患者的平均LRFS分别为45.4月和44.3月，差异无统计学意义。本研究中放疗患者的肿瘤多位于屈窝部、腹膜后、四肢等部位，与神经血管关系密切，切除范围受限，但很难达到安全切缘^[21]，复发风险相对较高，术后予以补充放疗。未接受放疗病例外科切除充分，能够达到理想安全切缘，两组患者肿瘤局部情况及手术切除范围存在较大差异，因此不应否定放疗

对局部复发的积极控制作用。

3.5 化疗

本研究多因素分析发现手术联合化疗是良好生存预后的独立影响因素，72例化疗患者与23例未化疗患者相比，中位生存期分别为80和61月，5年生存率分别为75.8%和50.1% ($P=0.048$)，显示化疗能够显著改善患者的生存预后情况。另有Canter等^[22]的研究得出相似结论；Chen等^[23]报道化疗和未化疗的SS患者5年总体生存率分别为73%和31%；Eilber等^[24]报道化疗和未接受化疗的SS患者4年总体生存率分别为88%和67% ($P<0.005$)，均与本研究结果一致。但2018版软组织肉瘤NCCN治疗指南指出，包含SS在内的STS的首选治疗方式是外科手术治疗，必要时辅以放疗。辅助化疗（或新辅助化疗）对SS患者的治疗效果暂未明确，Italiano等^[25]回顾性分析237例滑膜肉瘤患者数据，发现新辅助化疗和（或）辅助化疗对OS、LRFS及DMFS均无显著影响。

3.5.1 化疗时肿瘤分期 鉴于目前辅助化疗对SS患者的疗效并未明确，其应用需综合考虑肿瘤分期、不良预后的风险程度以及患者的全身状态。本研究中，ⅡA期、ⅡB期、Ⅲ期、Ⅳ期化疗的患者的中位OS分别为273、76、72、63月，5年生存率分别为100%、86.4%、58.3%、61.4%，肿瘤分期早的患者化疗获益更明显，但差异并无统计学意义 ($P=0.09$)。另有研究指出ⅡB/Ⅲ期SS患者应用辅助化疗可能获益更多：Vining等^[5]报道称辅助化疗与Ⅲ期SS患者OS的延长相关，但对于早期SS患者无明显作用。Chen等^[23]也报道ⅡB/Ⅲ期滑膜肉瘤患者辅助化疗后生存率显著改善；本研究结果与其并不一致，考虑与本研究每个分期内的患者数目偏少、化疗周期数不一致、并且部分早期患者同时接受了辅助放疗有关。未来仍需大样本、同基线水平的研究来进一步明确辅助化疗的作用。

3.5.2 化疗周期 足够的化疗周期数能够保证患者接受有效剂量的治疗效果，但周期过长会带来更多的不良反应并加重患者的经济负担。目前SS患者化疗的最佳周期数尚待明确。本研究根据本中心的治疗经验，以4周期为界，将化疗患者分为两组分别分析其生存预后情况，结果显示患者的化疗周期数对生存预后后有显著影响。化疗周期数 ≥ 4 的患者与化疗周期数 < 4 的患者，其中位OS分别为84、66月 ($P=0.007$)，5年生存率分别为79.8%、61.9%，差异有统计学意义。Mullen^[8]、Wu等^[4]均对SS患者进行6周期的新辅助化疗，结果

发现周期数 ≥ 6 的患者与周期数 < 6 的患者的总体生存期、无进展生存期、局部控制及远处转移均无显著差异，结论与本研究并不一致。另有随机对照研究^[26]也分析了化疗周期数，结果发现与5周期的新辅助化疗相比，接受3周期新辅助化疗的STS患者的预后也不逊色。

3.5.3 化疗方案 多数研究表明SS的一线化疗方案包括蒽环类单药化疗或与异环磷酰胺联合应用，与单独使用蒽环类药物相比，含异环磷酰胺的方案疗效更佳^[27]。本中心在2012—2014年间，对SS患者的化疗方案主要有AI方案和MAID方案，故本研究对AI和MAID方案的疗效进行对比分析，结果显示AI和MAID方案下患者的中位OS分别为84、76月 ($P=0.422$)，5年生存率分别为74.6%和77.4%，差异无统计学意义。因MAID方案中应用的化疗药物种类更多，不良反应和经济负担可能更重，结合上述因素以及最新研究进展^[28]，本研究建议SS患者化疗首选AI方案。

3.6 局限性及展望

本研究局限性：（1）部分患者接受了新辅助化疗或靶向药物等其他辅助治疗，可能对研究结果具有一定的影响，但由于其人数较少，辅助治疗各异，文章未进行统计学分析；（2）由于本中心早期病理报告尚未提供对SS病理亚型的鉴别诊断，故文章未将病理分型纳入到生存预后相关因素的研究中，无法明确其对生存预后的影响；（3）本研究作为一项单中心回顾性研究，样本量相对较小，数据采集不够全面，局限于病历资料，无法获得患者主观感受信息等，故仍需要进一步的大样本前瞻性研究以明确结论。

3.7 结论

成年滑膜肉瘤患者术后辅助化疗、放疗、联合放化疗均能够延长患者的生存时间；术后随即联合辅助治疗的患者较术后肿瘤进展再行后续辅助治疗的患者效果更佳；对于接受化疗的患者，4个及4个以上化疗周期有利于取得更佳的治疗效果。建议成年滑膜肉瘤患者在完整切除肿瘤之后，给予足量的放疗、足疗程的化疗，辅助化疗建议首选AI方案。

参考文献：

- [1] Zöllner SK, Rössig C, Toretsky JA. Synovial sarcoma is a gateway to the role of chromatin remodeling in cancer[J]. Cancer Metastasis Rev, 2015, 34(3): 417-28.
- [2] Yaser S, Salah S, AL-Shatti M, *et al.* Prognostic factors that govern localized synovial sarcoma: a single institution retrospective study

- on 51 patients[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(6): 958.
- [3] Wang S, Song R, Sun T, *et al.* Survival changes in Patients with Synovial Sarcoma, 1983-2012[J]. *J Cancer*, 2017, 8(10): 1759-68.
- [4] Wu Y, Bi W, Han G, *et al.* Influence of neoadjuvant chemotherapy on prognosis of patients with synovial sarcoma[J]. *World J Surg Oncol*, 2017, 15(1): 101.
- [5] Vining CC, Sinnamon AJ, Ecker BL, *et al.* Adjuvant chemotherapy in resectable synovial sarcoma[J]. *J Surg Oncol*, 2017, 116(4): 550-8.
- [6] Noujaim J, Constantinidou A, Messiou C, *et al.* Successful ifosfamide rechallenge in soft-tissue sarcoma[J]. *Am J Clin Oncol*, 2018, 41(2): 147-51.
- [7] Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, *et al.* Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STs 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6): 812-22.
- [8] 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): 3758-65.
- [9] Kandel RA, Yao X, Dickson BC, *et al.* Molecular analyses in the diagnosis and prediction of prognosis in non-GIST soft tissue sarcomas: A systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 66: 74-81.
- [10] Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, *et al.* Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2016, 388(10043): 488-97.
- [11] Kotecki N, Le Cesne A, Tresch-Bruneel E, *et al.* Impact of Trabectedin Interruption and Subsequent Rechallenge on Progression in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcoma: Long-term Follow-up of the T-DIS trial[J]. *Ame J Clin Oncol*, 2018. [Epub ahead of print]
- [12] Sugitani A, Asai K, Kojima K, *et al.* Primary pleural synovial sarcoma treated with pazopanib[J]. *Intern Med*, 2015, 54(16): 2051-5.
- [13] Chi Y, Fang Z, Hong X, *et al.* Safety and Efficacy of Anlotinib, a Multikinase Angiogenesis Inhibitor, in Patients With Refractory Metastatic Soft Tissue Sarcoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(21): 5233-8.
- [14] Robbins PF, Morgan RA, Feldman SA, *et al.* Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(7): 917-24.
- [15] Pan M, Merchant M. Risk Factors Including Age, Stage and Anatomic Location that Impact the Outcomes of Patients with Synovial Sarcoma[J]. *Med Sci (Basel)*, 2018, 6(1). Pii: E21.
- [16] Bianchi G, Sambri A, Righi A, *et al.* Histology and grading are important prognostic factors in synovial sarcoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(9): 1733-9.
- [17] De Silva MV, McMahon AD, Reid R. Prognostic factors associated with local recurrence, metastases, and tumor-related death in patients with synovial sarcoma[J]. *Am J Clin Oncol*, 2004, 27(2): 113-21.
- [18] Von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, *et al.* Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(5): 536-63.
- [19] Song S, Park J, Kim HJ, *et al.* Effects of adjuvant radiotherapy in patients with synovial sarcoma[J]. *Am J Clin Oncol*, 2017, 40(3): 306-11.
- [20] Naing KW, Monjaze AM, Li CS, *et al.* Perioperative radiotherapy is associated with improved survival among patients with synovial sarcoma: a SEER analysis[J]. *J Surg Oncol*, 2015, 111(2): 158-64.
- [21] 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, 419: 165-72.
- [22] Canter RJ, Qin LX, Makl RG, *et al.* A synovial sarcoma-specific preoperative nomogram supports a survival benefit to ifosfamide-based chemotherapy and improves risk stratification for patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(24): 8191-7.
- [23] Chen Y, Yang Y, Wang C, *et al.* Adjuvant chemotherapy decreases and postpones distant metastasis in extremity stage IIB/III synovial sarcoma patients[J]. *J Surg Oncol*, 2012, 106(2): 162-8.
- [24] Eilber FC, Brennan MF, Eilber FR, *et al.* Chemotherapy is associated with improved survival in adult patients with primary extremity synovial sarcoma[J]. *Ann Surg*, 2007, 246(1): 105-13.
- [25] Italiano A, Penel N, Robin YM, *et al.* Neo/adjuvant chemotherapy does not improve outcome in resected primary synovial sarcoma: a study of the French Sarcoma Group[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(3): 425-30.
- [26] Gronchi A, Stacchiotti S, Verderio P, *et al.* Short, full-dose adjuvant chemotherapy (CT) in high-risk adult soft tissue sarcomas (STS): long-term follow-up of a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(12): 2283-8.
- [27] Vletterie M, Litière S, Rizzo E, *et al.* Outcome of chemotherapy in advanced synovial sarcoma patients: Review of 15 clinical trials from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; setting a new landmark for studies in this entity[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 58: 62-72.
- [28] Desai IM, Fleuren ED, Van der Graaf WTA. Systemic Treatment for Adults with Synovial Sarcoma[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2018, 19(2):13.

[编辑: 刘红武; 校对: 黄国玲]

作者贡献:

陶 芳: 文章撰写、资料采集、随访及统计学分析
 王国文、马育林: 文章审校
 韩秀鑫: 资料采集
 张 超: 资料随访
 李丽丽: 统计学分析