

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

肿瘤免疫治疗PD-1/PD-L1靶向核素分子探针的研究进展

王淑静, 徐晓霞, 周欣, 刘特立, 李囡, 朱华, 杨志

引用本文:

王淑静, 徐晓霞, 周欣, 等. 肿瘤免疫治疗PD-1/PD-L1靶向核素分子探针的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(01): 70-76.

WANG Shujing, XU Xiaoxia, ZHOU Xin, et al. Research Progress of PD-1/PD-L1 Targeted Radionuclide Molecular Probes in Tumor Immunotherapy[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2020, 47(01): 70-76.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.1123>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌治疗中面临的问题

Challenges of Immune Checkpoint Inhibitors in Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(6): 556-560 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1563>

干扰素对JAK2 V617F阳性骨髓增殖性肿瘤PD-1/PD-L1及Treg表达的影响

Effects of Interferon on PD-1/PD-L1 and Treg Expression in JAK2 V617F-positive Myeloproliferative Neoplasms

肿瘤防治研究. 2019, 46(1): 63-67 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.0937>

新型免疫检查点—恶性肿瘤免疫治疗研究进展

New Immune Checkpoint: Advances in Immunotherapy for Malignant Tumors

肿瘤防治研究. 2018, 45(12): 1027-1035 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0545>

分子影像引导肿瘤免疫治疗新进展

Progress of Molecular Imaging-guided Tumor Immunotherapy

肿瘤防治研究. 2018, 45(1): 47-51 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.0971>

PD1/PD-L1激活促进癌症发生、发展和转移的研究进展

Novel Findings on Activation of PD1/PD-L1 that Contributes to Cancer Development and Metastasis

肿瘤防治研究. 2017, 44(6): 423-427 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0087>



杂志官网



微信公众号

骨与软组织肿瘤的治疗进展

牛晓辉

Progress on Treatment of Bone and Soft Tissue Tumors

NIU Xiaohui

Department of Orthopaedic Oncology Surgery, Beijing Ji Shui Tan Hospital, Beijing 100035, China



牛晓辉 主任医师，教授、博士生导师，北京积水潭医院骨肿瘤科主任。中国临床肿瘤学会（CSCO）肉瘤专家委员会主任委员、中国抗癌协会（CACA）肉瘤专业委员会主任委员、国际保肢协会（ISOLS）常务理事（board member）、亚太骨与软组织肿瘤学会（APMSTS）常务理事、东亚骨与软组织肿瘤协作组（EAMOG）前主席、常务理事，中华医学会骨科分会骨肿瘤专业组副组长、中国医师协会骨科分会骨肿瘤专业组副组长。同时担任《中国骨与关节杂志》副总编辑、担任《肿瘤防治研究》、《中华外科杂志》、《中华骨科杂志》、《山东医药》等10余家期刊编委。承担了多项国家级科研基金项目。擅长原发骨与软组织肿瘤的诊断与治疗、转移癌的诊断与治疗，主持制定我国《CSCO经典型骨肉瘤诊疗指南》、《CSCO软组织肉瘤诊疗指南》。以第一作者或通讯作者身份

发表论文200余篇，其中SCI 30余篇。编写专著10余部，主编《骨肿瘤标准化手术》、《骨科专家病例解析丛书-骨肿瘤》、《积水潭骨与软组织肿瘤病例精粹：多学科综合讨论》等；主译《骨科临床病理学图谱》、《骨科注射治疗手册》和《骨肿瘤影像学诊断实用指南》等。在北京大学和清华大学骨与软组织肿瘤专业，共计培养博士生14名、硕士生4名。

Abstract: Bone and soft tissue tumor is a rare disease and its incidence is low. There are few studies on this kind of tumors in the world every year. Based on the research of bone and soft tissue tumor in recent years, this paper reviews the core contents of osteosarcoma, Ewing's sarcoma, soft tissue sarcoma, sarcomas follow-up, targeted therapy and immunotherapy. At the same time, we analyze the unsolved problems and put forward the solutions and suggestions to provide references for clinicians in this field.

Key words: Bone tumor; Soft tissue tumor; Malignant; Progress

摘要：骨与软组织肿瘤发病率低，属于罕见病范畴，每年针对该类肿瘤进行的研究，不管是国际还是国内，都屈指可数。本文以近年开展的骨与软组织肿瘤的研究为基础，对骨肉瘤、尤文肉瘤、软组织肉瘤、肉瘤随访、靶向治疗及免疫治疗这些核心内容进行述评，并分析我国该领域目前存在的问题，提出解决方案和建议，为该领域临床医师进行该类疾病的诊治过程中提供参考。

关键词：骨肿瘤；软组织肿瘤；恶性；进展

中图分类号：R738.1; R738.6

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

骨与软组织肉瘤是指发生在间叶系统的肿瘤，包括原发恶性骨肿瘤和软组织肉瘤两大类。原发恶性骨肿瘤和软组织肉瘤大约占成人恶性肿瘤的1%，占儿童恶性肿瘤的15%。骨肉瘤（35%）、软

骨肉瘤（30%）和尤文肉瘤（16%）是最常见的三种原发恶性骨肿瘤。而软组织肉瘤则病理类型复杂，亚型有50余种，其中最常见的是未分化多型性肉瘤、脂肪肉瘤及平滑肌肉瘤等。

当今中国的肿瘤防治领域，普遍倡导以循证医学证据为基础，参考发达国家临床实践指南（如美国NCCN指南），制订适合我国国情和患者特点的临床诊疗指南，以实现肿瘤诊疗的规范化、科学化和可持续化。本文旨在对国际和国内骨与软组织肉瘤研究进展进行更新和述评，以推

收稿日期：2019-10-08；修回日期：2019-11-04

作者单位：100035 北京，北京积水潭医院骨肿瘤科

作者简介：牛晓辉（1962-），男，本科，教授、主任医师，主要从事原发骨肿瘤的综合治疗、软组织肉瘤的综合治疗、转移癌的外科治疗及多学科联合治疗的研究

动肉瘤的学科建设, 更好的服务于临床。

1 国际、国内骨与软组织肉瘤研究现状与进展

1.1 骨肉瘤

骨肉瘤的MAP (甲氨蝶呤+多柔比星+顺铂) 化疗仍然是治疗的基石, 通常在手术后3周内开始, 研究表明延迟时间超过3周会增加复发风险, 特别是对于新辅助化疗后未达到高水平坏死率的患者。标准化疗方案应包括29周内多个MAP周期, 以达到标准化疗的总累积剂量^[1]: 甲氨蝶呤 144 g/m^2 , 多柔比星 450 mg/m^2 , 顺铂 480 mg/m^2 。为避免甲氨蝶呤的长期肾毒性作用, 有研究显示使用大剂量异环磷酰胺代替甲氨蝶呤得到了类似的预后^[2-3], 也有研究通过将右雷佐生作为心脏保护剂纳入多种方案, 以最大限度地减少阿霉素对骨肉瘤患者长期的心脏毒性作用^[4]。

一项欧洲和美国合作组联合进行的Euramos-1研究结果证明^[5], 对于新辅助化疗后组织学反应差的患者, 强化化疗方案并不能改善其预后, 并进一步强调了骨肉瘤转化研究的迫切需要, 包括对所有肿瘤样本进行广泛测序和免疫表型分析, 以确定新的治疗靶点。

有学者发现就诊时症状持续时间与年龄之间存在着显著的关系, 年龄每增加1岁对应的症状持续时间增加1.3周, 而症状持续时间与肿瘤大小并无显著关联性。尽管症状持续时间存在回忆偏差, 但该研究提出了一个观点, 即生物学等其他因素似乎比症状持续时间对预后的影响更为显著^[6]。

1.2 尤文肉瘤

在388例非转移性尤文肉瘤患者的治疗分析中, Albergo等^[7]发现辅助放疗显著降低了边缘切除肿瘤的局部复发风险 (5年局部无复发生存率放疗组为96%, 未放疗组为81%), 四肢发病组较中轴骨发病组差异更显著。放射治疗并未显著影响广泛切除患者的局部复发率。这项研究强调了广泛切除的价值, 同时也肯定了未实现广泛切缘时辅助放疗的价值。

Thévenin-Lemoine等^[8]比较化疗前后20例长骨尤文肉瘤的磁共振成像扫描结果和病理标本, 以判断其在描述肿瘤范围方面的准确性。化疗后MRI最准确, 与病理标本的中位数差异为 5.0 mm ($2.0\sim 13.0\text{ mm}$)。化疗前MRI与病理标本的中位数差异为 19.0 mm ($4.3\sim 38.2\text{ mm}$)。T1加权是最准确的磁共振序列, 加强序列并未提高准确性。笔者得出结论, 根据化疗后的T1 MRI序列, 给予 20 mm 的切除边界能获得大概率的阴性切缘。

1.3 软组织肉瘤

分析来自两个前瞻性试验的数据, Ferrari等^[9]分析了60例年龄小于21岁的低危滑膜肉瘤患者, 其中FNCLCC 3级滑膜肉瘤 $\leq 5\text{ cm}$ (8例), 2级滑膜肉瘤为任意大小 (52例); 其中仅8%的患者术前接受活检, 68%的患者在初次病理回报后接受了再次切除, 54%的再切除标本中残存有肿瘤, 所有患者的最终手术切缘为阴性, 中位随访5.2年, 患者生存率100%。8例患者有局部复发, 接受了再次手术治疗及辅助治疗。在此低风险人群中未发现转移病例。

在软组织肉瘤的检查中, 淋巴结转移并不常见。Jacobs等^[10]在美国国家癌症研究所监测、流行病学和SEER数据库中对15 525例软组织肉瘤患者进行了回顾, 结果显示5.3%的患者诊断为淋巴结转移。横纹肌肉瘤、透明细胞肉瘤、上皮样肉瘤和圆形细胞脂肪肉瘤最常发生淋巴结转移。以往滑膜肉瘤通常被认为属于淋巴结转移的高风险组。然而在这项分析中, 滑膜肉瘤 (885例患者) 的淋巴结受累风险不高于整个软组织肉瘤组。

1.4 肉瘤随访

对500例非转移性四肢肉瘤进行随机对照试验, 每隔3月或6月对肺部进行CT或胸片随访, 随访时间为60~118月。结果显示, 在辐射强度较低和随访间隔较长的情况下, 生存率并无显著降低。CT扫描发现转移性疾病明显早于胸片, 但提前发现微小病灶并未能显著改善患者的生存率, 这也是当前转移性肉瘤治疗面临的挑战^[11]。

1.5 靶向治疗

意大利肉瘤协作组报道了一项关于索拉非尼联合依维莫司治疗无法切除的骨肉瘤的Ⅱ期研究。在该研究中, 38名患者每天一次接受 800 mg 索拉非尼加 5 mg 依维莫司, 直至疾病进展或不可接受的毒性作用。该研究显示, 38名患者中有17名 (45%) 在6月时无进展^[12]。Gounder等^[13]应用索拉非尼治疗硬纤维瘤的Ⅲ期研究中, 索拉非尼治疗患者的无进展生存期显著改善。

瑞戈非尼 (Regorafenib) 是一种针对肿瘤细胞、血管系统、血管生成和肿瘤微环境的多激酶抑制剂, 通过阻断几种蛋白激酶的活性, 包括参与血管生成调节 (VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3和TIE2)、肿瘤发生 (KIT, RET, RAF-1, BRAF和BRAFV600E) 和肿瘤微环境 (PDGFR和FGFR) 发挥作用^[14]。在一项对转移性骨肉瘤患者的Ⅱ期研究中, 26名接受瑞戈非尼治疗的患者中, 有17名在

8周时无进展, 而安慰剂组则均出现进展^[15]。

Cabozantinib是多种酪氨酸激酶的小分子抑制剂, 包括MET、VEGF2、RET和AXL等。Cabozantinib于2012年被FDA批准用于转移性甲状腺癌和晚期肾细胞癌患者。一项包含有41例难治性或复发性实体瘤的Cabozantinib的I期研究中, 4例患者包括2例甲状腺髓样癌、1例Wilms肿瘤和1例透明细胞肉瘤达到部分缓解, 7例患者包括2例甲状腺髓样癌、1例尤文氏肉瘤、1例滑膜肉瘤、1例ASPS、1例副神经节瘤和1个室管膜瘤显示疾病稳定^[16]。

TRC105 (Carotuximab) 是内皮素的单克隆抗体, 内皮素是血管肉瘤中增殖内皮细胞和肿瘤细胞高度表达的重要血管生成靶点。TRC105在临床前模型中能够抑制血管生成、肿瘤生长和转移, 并补充多激酶VEGFR1的活性^[17-18]。目前, TRC105联合帕唑帕尼的疗效和安全性已在晚期血管肉瘤患者的III期研究中得到评估^[19]。

神经生长素原肌球蛋白受体激酶TRKs由神经生长受体酪氨酸激酶 (NTRK) 基因编码。TRK在神经生物学中起着不同的作用, 但也与一组涉及TRK基因融合的肿瘤发病机制有关。TRK融合在多种恶性肿瘤中都有报道^[20]。Larotrectinib是TRK的选择性抑制剂, 在TRK融合恶性肿瘤中具有显著活性^[21]。在TRK融合肉瘤患者Larotrectinib的I/II期研究中, 5名患者都有部分缓解^[22]。此外, 3名患者达到完全 (2名患者) 或接近完全 (1名患者) 的病理缓解。这些结果表明, Larotrectinib可能是目前针对TRK融合肉瘤患者的一种治疗方法, 其疗效和安全性需要进一步的临床研究来评估。

艾日布林 (Eribulin) 是一种软海藻素B的合成类似物, 它通过 β -微管蛋白上的特异性结合位点抑制微管聚合, 具有基于微管蛋白的抗有丝分裂作用, 并通过阻止细胞在G₂期和M期的生长而破坏有丝分裂纺锤体的形成^[23-24]。EORTC/STBSG对患有复发或转移性软组织肉瘤的患者进行了一项关于艾日布林的II期研究^[25], 该研究中, 平滑肌肉瘤患者12周时无进展生存率为32%, 脂肪肉瘤患者为47%, 滑膜肉瘤患者为21%, 其他肉瘤患者为19%。Kawai等也报道了一项关于艾日布林治疗晚期软组织肉瘤患者的II期研究^[26]。在这项研究中, 51名患者在第1天和第8天接受了甲磺酸艾日布林 (1.4 mg/m²) 静脉注射治疗, 每21天为1周期。脂肪肉瘤/平滑肌肉瘤患者无进展生存期为5.5月, 其他肉瘤患者为2.0月。与帕唑帕尼和曲贝替定相比, 只有艾日布林能显著提高晚期肉瘤患者的总生存

率。这些研究表明, 艾日布林是晚期肉瘤患者的治疗选择之一, 尤其是脂肪肉瘤和平滑肌肉瘤患者。然而, 需要进一步研究分析艾日布林在肉瘤各亚型中的作用^[24]。

1.6 免疫治疗

最近的基础和临床研究已经证实了免疫检查点与恶性肿瘤进展的关系, 以及免疫检查点抑制剂对各种恶性肿瘤的疗效^[27-29]。但免疫检查点抑制剂在肉瘤治疗中的应用仍需要基础和临床研究来证实。然而, 由于免疫检查点阻断激活免疫系统, 很可能发生免疫相关的不良事件^[28]。免疫相关不良事件, 包括免疫检查点抑制剂的炎症反应等不良反应, 可影响胃肠道、内分泌腺、皮肤、肝脏和中枢神经、心血管、肺、肌肉骨骼和血液系统。尽管大多数免疫相关的不良事件是可逆的, 但其中一部分事件可能是永久性的, 并可能导致死亡。

程序性细胞死亡1 (PD-1) 受体与程序性死亡配体1 (PD-L1) 的结合是免疫系统介导恶性肿瘤逃逸的关键机制。在一项荟萃分析研究中, PD-L1的表达与骨肉瘤 (骨肉瘤和软骨肉瘤) 患者的总生存率和骨软组织肉瘤患者的无事件生存率显著相关^[30]。在另一项荟萃分析研究中, PD-L1/PD-1的过度表达与骨肉瘤患者的转移显著相关, 但PD-1/PD-L1的表达与总生存率没有显著相关性^[31]。同样, 对于尤文肉瘤的一项研究表明, 转移性肿瘤的PD-L1表达较高, 但PD-L1表达与无进展生存率或总生存率之间也没有显著相关性^[32]。这些研究表明, 免疫检查点可以作为肉瘤的治疗靶点。

最近的一些临床研究报道了免疫检查点抑制剂用于肉瘤治疗的结果^[33-37]。2017年, Tawbi等报道了抗PD-1抗体Pembrolizumab的单臂II期研究^[36]。在这项研究中, Pembrolizumab的活性和安全性在80名晚期骨和软组织肉瘤患者中进行了评估: 在40例软组织肉瘤患者中, 7名患者 (18%) 表现出客观缓解, 分别为4例未分化多形性肉瘤、2例脂肪肉瘤和1例滑膜肉瘤; 在40例骨恶性肿瘤患者中, 1例骨肉瘤及1例软骨肉瘤表现出客观缓解。80例患者中有9例 (11%) 治疗后出现严重不良事件 (SAE), 其中观测到的免疫相关性SAE包括肾上腺皮质功能不全 (2%)、肺炎 (2%) 和肾炎 (1%)。2018年, Toulmonde等报道了一项针对晚期软组织肉瘤患者的Pembrolizumab II期研究^[37]。在这项研究中, 平滑肌肉瘤和未分化多形性肉瘤患者的6月无进展率为0, 其他肉瘤患者为14.3%。

尽管使用免疫检查点抑制剂的单药治疗在

之前的报告中显示效果有限,但联合治疗(如CTLA-4抑制剂和PD-1抑制剂)的研究表明联合治疗在黑色素瘤小鼠模型中具有协同作用^[38]。D'Angelo等报告了一项关于转移性肉瘤患者使用Nivolumab、联合或不联合Ipilimumab的Ⅱ期研究^[39]。在该研究中,85例转移性肉瘤患者接受了Nivolumab单药疗法(3 mg/kg)或Nivolumab和Ipilimumab(1 mg/kg)的联合治疗。Nivolumab单药治疗的患者有效率为5%(2/38),而Nivolumab和Ipilimumab联合治疗的患者有效率为16%(6/38)。该研究提示联合免疫检测点抑制是治疗肉瘤的一种有前途的方法,需要进一步的临床研究来评估其疗效和不良事件。此外,迫切需要寻找可以预测免疫治疗疗效的分子标志物^[40]。

2 存在的问题

近年来,我国骨与软组织肉瘤的整体治疗水平已有了明显提升,多项治疗技术已达到国际先进水平,我国学者也在逐步奠定我国在国际骨与软组织肉瘤治疗领域的学术地位。但是,与国际一流的骨与软组织肿瘤中心相比,仍然存在明显不足,在病因研究、系统诊疗、规范治疗和多学科合作诊治等方面还存在差距。

骨与软组织肉瘤的发病原因和发病机制至今尚未被完全阐明,细胞遗传学的相关研究表明,骨与软组织肉瘤细胞的染色体多发生突变,但是其突变模式以及部位多不固定。针对骨与软组织肉瘤预后不佳的问题,有研究者开始关注其基因分子水平的变化,尝试通过基因测序、化疗药物筛选等个体化诊疗手段来提高高危肉瘤患者治疗效果,但上述研究在国内尚属起步阶段,目前还没有充分的证据说明患者是获益的。

近30年来,骨肉瘤患者的生存率一直未能得到明显提升。目前,我国主要的骨肿瘤中心虽然在一线化疗药物的选择上趋于一致,但其用法用量以及所使用的疗程都存在较大的差异,没有形成统一的标准,这种单中心的经验化临床治疗干扰了化疗效果的整体评价。

此外,还有一些治疗方法正处于研究阶段,比如基因治疗、免疫治疗、干细胞治疗和光动力治疗等。然而,在国内,上述辅助治疗方法多以单中心临床试验为主,主要针对的是常规治疗效果不理想、已有复发或转移以及特殊部位难以手术切除的患者。这种患者治疗上的特殊性及其辅助方法的多样化严重影响了不同辅助治疗效果的评价。

3 解决方案与建议

在骨与软组织肿瘤领域,目前积极倡导MDT(多学科联合诊疗模式),发挥各学科优势、取长补短;积极鼓励和支持各学组开展学术交流,在适度控制数量、保证质量的前提下统筹管理、整合资源,鼓励和支持各学组自主或联合开展学术活动,切实使学术交流成为“百花齐放、百家争鸣”的学术平台;积极培养青年医师、复合型人才,为全国肉瘤事业补充新鲜血液,注入新的活力,不断推动肉瘤学科的持续发展;积极加强继续教育工作,发挥专委会资源优势,加强继续医学教育工作,以点带面推进骨与软组织肉瘤治疗临床路径或共识在全国医疗机构开展,使其更加规范化、合理化和制度化,制订适合我国国情和患者特点的临床诊疗指南。

此外,亟须探寻适合我国的骨与软组织肉瘤诊断与治疗的新途径,积极开展创新技术和方法的临床转化研究,但不能生搬硬套国外的经验和其他病种治疗经验,要针对骨与软组织肉瘤的特点认真组织讨论研究方案,确定新技术准入标准,力争开展多中心随机对照研究,在确保安全的前提下,提高治疗的有效性,同时不可随意增加患者的治疗成本。

随着骨与软组织肉瘤诊疗技术的提高,借助基因组学等方法对骨与软组织肉瘤发病机制的深入研究,今后我国在骨与软组织肉瘤治疗上必将呈现精细化和个体化治疗的特点。对化疗、放疗、手术、靶向和免疫治疗等各种治疗的精细化选择,必将使骨与软组织肉瘤患者获益。

参考文献:

- [1] Marina NM, Smeland S, Bielack SS, *et al.* Comparison of MAP1E versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(10): 1396-1408.
- [2] Daw NC, Neel MD, Rao BN, *et al.* Frontline treatment of localized osteosarcoma without methotrexate: results of the St. Jude Children's Research Hospital OS99 trial[J]. *Cancer*, 2011, 117(12): 2770-2778.
- [3] Harrison DJ, Geller DS, Gill JD, *et al.* Current and future therapeutic approaches for osteosarcoma[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018, 18(1): 39-50.
- [4] Schwartz CL, Wexler LH, Krailo MD, *et al.* Intensified Chemotherapy With Dexrazoxane Cardioprotection in Newly Diagnosed Nonmetastatic Osteosarcoma: A Report From the Children's Oncology Group[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63(1): 54-61.
- [5] Bielack SS, Smeland S, Whelan JS, *et al.* Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin (MAP) Plus Maintenance Pegylated Interferon Alfa-2b Versus MAP Alone in Patients With Resectable High-Grade Osteosarcoma and Good Histologic Response to

- Preoperative MAP: First Results of the EURAMOS-1 Good Response Randomized Controlled Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(20): 2279-2287.
- [6] Lawrenz JM, Styron JF, Parry M, *et al.* Longer duration of symptoms at the time of presentation is not associated with worse survival in primary bone sarcoma[J]. *Bone Joint J*, 2018, 100-B(5): 652-661.
 - [7] Albergo JJ, Gaston CLL, Parry MC, *et al.* Risk analysis factors for local recurrence in Ewing's sarcoma: when should adjuvant radiotherapy be administered?[J]. *Bone Joint J*, 2018, 100-B(2): 247-255.
 - [8] Thévenin-Lemoine C, Destombes L, Vial J, *et al.* Planning for Bone Excision in Ewing Sarcoma: Post-Chemotherapy MRI More Accurate Than Pre-Chemotherapy MRI Assessment[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2018, 100(1): 13-20.
 - [9] Ferrari A, Chi YY, De Salvo GL, *et al.* Surgery alone is sufficient therapy for children and adolescents with low-risk synovial sarcoma: A joint analysis from the European paediatric soft tissue sarcoma Study Group and the Children's Oncology Group[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 78: 1-6.
 - [10] Jacobs AJ, Morris CD, Levin AS. Synovial Sarcoma Is Not Associated With a Higher Risk of Lymph Node Metastasis Compared With Other Soft Tissue Sarcomas[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2018, 476(3): 589-598.
 - [11] Puri A, Ranganathan P, Gulia A, *et al.* Does a less intensive surveillance protocol affect the survival of patients after treatment of a sarcoma of the limb? updated results of the randomized TOSS study[J]. *Bone Joint J*, 2018, 100-B(2): 262-268.
 - [12] Grignani G, Palmerini E, Ferraresi V, *et al.* Sorafenib and everolimus for patients with unresectable high-grade osteosarcoma progressing after standard treatment: a non-randomised phase 2 clinical trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(1): 98-107.
 - [13] Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA, *et al.* Sorafenib for Advanced and Refractory Desmoid Tumors[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(25): 2417-2428.
 - [14] Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, *et al.* Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity[J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(1): 245-255.
 - [15] Duffaud F, Mir O, Boudou-Rouquette P, *et al.* Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): 120-133.
 - [16] Chuk MK, Widemann BC, Minard CG, *et al.* A phase 1 study of cabozantinib in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors, including CNS tumors: Trial ADVL1211, a report from the Children's Oncology Group[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(8): e27077.
 - [17] Duffy AG, Ma C, Ulahannan SV, *et al.* Phase I and Preliminary Phase II Study of TRC105 in Combination with Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(16): 4633-4641.
 - [18] Tian H, Huang JJ, Golzio C, *et al.* Endoglin interacts with VEGFR2 to promote angiogenesis[J]. *FASEB J*, 2018, 32(6): 2934-2949.
 - [19] Mehta CR, Liu L, Theuer C. An adaptive population enrichment phase III trial of TRC105 and pazopanib versus pazopanib alone in patients with advanced angiosarcoma (TAPPAS trial)[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(1): 103-108.
 - [20] Davis JL, Lockwood CM, Albert CM, *et al.* Infantile NTRK-associated Mesenchymal Tumors[J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2018, 21(1): 68-78.
 - [21] Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, *et al.* Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(8): 731-739.
 - [22] DuBois SG, Laetsch TW, Federman N, *et al.* The use of neoadjuvant larotrectinib in the management of children with locally advanced TRK fusion sarcomas[J]. *Cancer*, 2018, 124(21): 4241-4247.
 - [23] Kawano S, Asano M, Adachi Y, *et al.* Antimitotic and Non-mitotic Effects of Eribulin Mesilate in Soft Tissue Sarcoma[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(4): 1553-1561.
 - [24] Koliou P, Karavasilis V, Theochari M, *et al.* Advances in the treatment of soft tissue sarcoma: focus on eribulin[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 207-216.
 - [25] Schoffski P, Chawla S, Maki RG, *et al.* Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10028): 1629-1637.
 - [26] Kawai A, Araki N, Naito Y, *et al.* Phase 2 study of eribulin in patients with previously treated advanced or metastatic soft tissue sarcoma[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2017, 47(2): 137-144.
 - [27] Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 56-61.
 - [28] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 158-168.
 - [29] Motzer RJ, McHenry MB, Chen AC. Immune Checkpoint Blockade in Advanced Renal-Cell Carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1): 92-93.
 - [30] Zhu Z, Jin Z, Zhang M, *et al.* Prognostic value of programmed death-ligand 1 in sarcoma: a meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(35): 59570-59580.
 - [31] Huang X, Zhang W, Zhang Z, *et al.* Prognostic Value of Programmed Cell Death 1 Ligand-1 (PD-L1) or PD-1 Expression in Patients with Osteosarcoma: A Meta-Analysis[J]. *J Cancer*, 2018, 9(14): 2525-2531.
 - [32] Machado I, Lopez-Guerrero JA, Scotlandi K, *et al.* Immunohistochemical analysis and prognostic significance of PD-L1, PD-1, and CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes in Ewing's sarcoma family of tumors (ESFT)[J]. *Virchows Arch*, 2018, 472(5): 815-824.
 - [33] Merchant MS, Wright M, Baird K, *et al.* Phase I Clinical Trial of Ipilimumab in Pediatric Patients with Advanced Solid Tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(6): 1364-1370.
 - [34] D'Angelo SP, Shoushtari AN, Keohan ML, *et al.* Combined KIT and CTLA-4 Blockade in Patients with Refractory GIST and Other Advanced Sarcomas: A Phase Ib Study of Dasatinib plus Ipilimumab[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(12): 2972-2980.
 - [35] Ben-Ami E, Barysaukas CM, Solomon S, *et al.* Immunotherapy with single agent nivolumab for advanced leiomyosarcoma of the uterus: Results of a phase 2 study[J]. *Cancer*, 2017, 123(17): 3285-3290.
 - [36] Tawbi HA, Burgess M, Bolejack V, *et al.* Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(11): 1493-1501.
 - [37] Toulmonde M, Penel N, Adam J, *et al.* Use of PD-1 Targeting, Macrophage Infiltration, and IDO Pathway Activation in Sarcomas: A Phase 2 Clinical Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(1): 93-97.
 - [38] Curran MA, Montalvo W, Yagita H, *et al.* PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(9): 4275-4280.
 - [39] D'Angelo SP, Mahoney MR, Van Tine BA, *et al.* Nivolumab with or without ipilimumab treatment for metastatic sarcoma (Alliance A091401): two open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trials[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(3): 416-426.
 - [40] Miwa S, Yamamoto N, Hayashi K, *et al.* Therapeutic Targets for Bone and Soft-Tissue Sarcomas[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(1): pii: E170.

[编辑: 黄国玲; 校对: 刘红武]

作者贡献:
牛晓辉: 文献调研、整理及论文撰写