

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.07.015

· 综述 ·

## 靶向PD-1/PD-L1通路的联合治疗策略在软骨肉瘤治疗中研究和应用进展

### Advances in the research and application of combination therapy strategies targeting the PD-1/PD-L1 pathway in chondrosarcoma treatment

徐邦哲 综述;王策 审阅(海军军医大学第二附属医院 骨科脊柱畸形病区,上海 200003)

**[摘要]** 软骨肉瘤是一种较为常见的恶性骨肿瘤,起源于软骨细胞,其典型病理特征为肿瘤组织的内源性软骨骨化。目前,软骨肉瘤的治疗主要采用根治性手术切除联合化疗的综合治疗方案,但临床疗效欠佳,且患者普遍存在化疗抵抗现象,亟须探索针对软骨肉瘤等骨肉瘤的新型治疗策略。近年来,免疫治疗尤其是免疫检查点抑制剂(ICI)在多种恶性肿瘤的治疗中取得了突破性进展。肿瘤免疫监视逃逸是恶性肿瘤进展的关键机制之一,而免疫检查点在调控抗肿瘤免疫应答中发挥着至关重要的作用。因此,靶向免疫检查点已成为肿瘤治疗的有效手段。程序性死亡蛋白-1(PD-1)是关键免疫检查点受体之一,其与程序性死亡配体-1(PD-L1)在肿瘤进展中的相互作用已被广泛研究,并显示出作为ICI的巨大治疗潜力。

**[关键词]** 软骨肉瘤;免疫治疗;免疫检查点抑制剂;PD-1;PD-L1

**[中图分类号]** R738.1;R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)07-0777-07

软骨肉瘤是一种常见的恶性骨肿瘤,具有高度异质性<sup>[1]</sup>,其在原发骨恶性肿瘤中占比约20%~30%,发病率仅次于骨肉瘤<sup>[2]</sup>。就患者预后而言,低级别、高级别和去分化型软骨肉瘤的5年生存率分别为83%、53%和7%~24%<sup>[3]</sup>。对于晚期软骨肉瘤患者,现有的治疗手段极为有限。在新型疗法中,靶向程序性死亡蛋白1及其配体1(PD-1/PD-L1)信号通路的免疫治疗已被证明具有治疗潜力<sup>[4]</sup>。本文综述目前软骨肉瘤治疗方案和靶向PD-1/PD-L1信号通路免疫治疗的最新研究进展,系统论述免疫检查点抑制剂(immun checkpoint inhibitor, ICI)的联合治疗策略及其在软骨肉瘤临床治疗中的应用、作用机制、疗效及安全性,为发掘靶向PD-1/PD-L1信号通路的软骨肉瘤联合治疗策略提供参考依据。

#### 1 软骨肉瘤的传统治疗方案及其局限性

软骨肉瘤的临床治疗方案仍面临选择有限且疗效欠佳的双重挑战。目前的主要传统治疗方案包括手术切除、放射治疗(放疗)、化学治疗(化疗)三大干预策略<sup>[5-6]</sup>。

外科手术是软骨肉瘤的首选干预策略,其核心目标在于实现肿瘤的完整切除<sup>[7]</sup>。因刮除术等保肢术式局部复发风险较高,目前的临床指南仍推荐采用广泛切除术作为标准治疗方案<sup>[8]</sup>。放疗在软骨肉瘤中的应用存在显著的生物学限制,其放疗抵抗机制主要涉及以下病理特征:肿瘤组织内致密软骨基质形成的物理屏障、低氧微环境诱导的肿瘤细胞适应性改变、肿瘤干细胞去分化现象导致的治疗抵抗表型增强<sup>[9-10]</sup>,且放射线引起的细胞毒性也限制

了其治疗效果<sup>[11-12]</sup>。此外,目前尚缺乏一级循证医学证据支持放疗作为标准治疗方案<sup>[13]</sup>。通常情况下,治疗经典型软骨肉瘤时化疗是一种疗效欠佳的治疗方案<sup>[14]</sup>,且对于晚期软骨肉瘤,辅助化疗尚未证实能带来明确的疗效<sup>[3]</sup>。软骨肉瘤的化疗耐药机制涉及多重因素:P-糖蛋白过度表达、多药耐药基因1激活、Bcl-2家族蛋白高表达<sup>[15]</sup>、肿瘤细胞低增殖活性<sup>[16]</sup>、血管生成不足,以及致密细胞外基质的物理屏障作用<sup>[17]</sup>,这些因素共同导致抗肿瘤药物递送效率低下。此外,目前使用的多种化疗方案仍缺乏足够III期临床试验的证据<sup>[18]</sup>。

综上所述,根治性手术切除联合化疗作为软骨肉瘤治疗的最常用传统方案,其临床疗效常不显著,因此亟须探索软骨肉瘤的非传统治疗方案。目前,针对软骨肉瘤的主要非传统治疗方案包括:免疫治疗、肿瘤微环境调节、表观遗传干预、分子靶向治疗、抗血管生成治疗、联合治疗方案等<sup>[10]</sup>。随着分子靶向疗法的开发,已有多个创新治疗靶点被识别并进入临床试验阶段<sup>[19-25]</sup>。此外,靶向PD-1/PD-L1信号通路的ICI的临床研究已显示出积极的疗效。

#### 2 靶向PD-1/PD-L1通路治疗软骨肉瘤的关键作用

免疫治疗研究,尤其是针对ICI的探索,已在多种类型肿瘤中展开。多项免疫组织化学研究<sup>[26]</sup>证实,

**[基金项目]** 上海市2024年度“科技创新行动计划”自然科学基金(No. 24ZR1480500)

**[作者简介]** 徐邦哲(2000—),男,硕士生,主要从事脊髓损伤、骨代谢及骨肿瘤的基础研究

**[通信作者]** 王策(扫码获取作者联系方式)



软骨肉瘤存在免疫调控现象。此外,相关研究<sup>[5]</sup>报道了一例转移性软骨肉瘤患者,该患者在多种系统治疗失败后,经免疫治疗获得了显著且持续的病情缓解。与正常骨组织相比,软骨肉瘤组织中PD-1呈高表达<sup>[27]</sup>。对经典型、间叶型、透明细胞型和去分化型软骨肉瘤的PD-L1蛋白表达分析发现,41%的去分化型病例存在PD-L1表达上调,且与肿瘤浸润淋巴细胞数量及人类白细胞抗原 I 类分子表达显著相关<sup>[28]</sup>。另一项研究<sup>[29]</sup>显示,软骨肉瘤患者PD-L1与PD-L2阳性表达率分别为68%和42%,PD-L1高表达与患者低龄、较大肿瘤体积、较高组织学分级及肿瘤复发存在显著相关性。

PD-1/PD-L1信号通路在肿瘤免疫逃逸中起关键作用,其相互作用可通过抑制T细胞介导的免疫应答促进肿瘤进展<sup>[29]</sup>,研究<sup>[30]</sup>证实,阻断该通路相互作用可显著增强抗肿瘤免疫效应。目前,抗PD-1/PD-L1单抗的临床应用已推动实体瘤治疗模式革新,其中肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)与PD-L1表达水平的相关性已被证实与患者临床获益密切相关<sup>[31]</sup>。值得注意的是,肉瘤通常具有基因组稳定性高、TMB低的生物学特征,一项涵盖167种肿瘤类型、超过10万例样本的综合基因组分析显示,软骨肉瘤的TMB水平处于所有肿瘤中最低的10%区间,肉瘤组织中PD-L1表达水平也普遍较低<sup>[32]</sup>。总之,靶向PD-1/PD-L1通路在软骨肉瘤免疫治疗中具有重要的研究意义,其通过调节肿瘤微环境和增强免疫反应,为软骨肉瘤的治疗提供了新的策略和方向。

### 2.1 靶向PD-1/PD-L1通路治疗软骨肉瘤的机制

免疫系统通过免疫监视机制识别并清除恶性细胞以抑制肿瘤生长,PD-1/PD-L1轴作为研究最为深入的负向调节性免疫检查点通路,在此过程中发挥了关键作用<sup>[33]</sup>。

具体来说,在T细胞激活过程中,肿瘤细胞来源PD-L1与T细胞表面PD-1结合后引发受体构象改变,导致PD-1胞内结构域的免疫受体酪氨酸抑制基序和免疫受体酪氨酸转换基序发生磷酸化。这一过程募集,含Src同源2结构域的磷酸酶-2(Src homology 2 domain-containing phosphatase-2, SHP-2),通过抑制PI3K/Akt和RAS/丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶(extracellular-signal-regulated kinase, ERK)信号通路,进而抑制T细胞的活化、增殖、存活及效应功能。其中,SHP-2在T细胞受体(T-cell receptor, TCR)附近的定位会削弱TCR介导的关键信号事件,包括由Lck激酶调控的ZAP70磷酸化抑制等<sup>[34]</sup>。此外,PD-1信号还可通过调控PTEN/PI3K/Akt与RAS/MEK/ERK两条主要通路,以及影响

VAV癌蛋白(VAV onco-protein)、磷脂酶C $\gamma$ 等下游信号分子,实现对T细胞功能的全面调控<sup>[35]</sup>。

鉴于ICI通过阻断PD-1/PD-L1相互作用可有效恢复T细胞活性、增强抗肿瘤免疫应答并诱导肿瘤消退,靶向该信号通路已成为肿瘤免疫治疗的重要策略。

### 2.2 PD-1/PD-L1抑制剂作用机制及其在软骨肉瘤中的应用

当CD8<sup>+</sup>T细胞识别肿瘤细胞MHC I类分子提呈的抗原后发生活化,分泌IFN- $\gamma$ ,通过结合IFN- $\gamma$ 受体诱导肿瘤细胞PD-L1表达上调,同时促使T细胞表面PD-1表达增加,最终引发PD-L1与PD-1结合并激活PD-1/PD-L1通路的免疫抑制效应。阻断PD-1/PD-L1相互作用可解除CD8<sup>+</sup>T细胞的功能抑制,从而恢复其抗肿瘤活性<sup>[36]</sup>。目前研究重点聚焦于PD-1/PD-L1抑制剂的开发,主要包括单克隆抗体、多肽/非肽类抑制剂两大类。此外,通过结构修饰可构建具有特定理化性质的小分子化合物,相较于单克隆抗体,小分子抑制剂具有独特优势<sup>[37]</sup>。下文将系统阐述PD-1/PD-L1抑制剂的分类及其在软骨肉瘤中的应用。

#### 2.2.1 抗体类PD-1/PD-L1抑制剂

PD-1/PD-L1抑制剂可通过阻断PD-1/PD-L1通路显著抑制多种晚期肿瘤进展。文献[32]中已报道了数种针对软骨肉瘤的抗体疗法:SARC028临床试验评估帕博利珠单抗对5例软骨肉瘤患者的疗效,仅1例实现部分缓解;另一项研究<sup>[38]</sup>显示,去分化型软骨肉瘤患者接受6周期纳武利尤单抗治疗后应答有限,而间叶型软骨肉瘤患者经4周期治疗后疾病高度稳定。目前,临床试验<sup>[39]</sup>正探索联合治疗方案,包括抗CTLA-4单抗或mTOR抑制剂用于不可切除肉瘤及其他晚期肿瘤。

#### 2.2.2 适配体-药物偶联物类抑制剂

研究证实,此类复合物在免疫调控与抗肿瘤治疗中展现出应用前景。目前已开发的MP7、AptPSL1等DNA适配体可特异性阻断PD-1/PD-L1相互作用<sup>[40]</sup>,尽管适配体-药物偶联物作为PD-1/PD-L1抑制剂在多种类型肿瘤治疗中显示疗效,但针对软骨肉瘤的基础研究数据仍较为匮乏。

#### 2.2.3 肽类抑制剂

首个肽类抑制剂AUNP-12于2014年被报道<sup>[41]</sup>。此后,陆续发现多种新型肽类抑制剂,包括某小分子肽与环状肽衍生物,动物实验证实其可刺激脾细胞增殖并抑制肺转移形成<sup>[42]</sup>。PD-1肽类免疫调节剂在疫苗研发与抗感染治疗领域展现出独特优势<sup>[43]</sup>,但需指出,目前针对软骨肉瘤的肽类ICI研究仍处于探索

阶段, 亟须开展系统性基础与转化研究。

#### 2.2.4 非肽类小分子抑制剂

磺胺甲氧嗪与磺胺甲咪唑等抗生素类非肽小分子抑制剂具有低细胞毒性特征, 可有效调控PD-1/PD-L1信号通路, BMS-8与BMS-202是抑制PD-1活化的典型小分子抑制剂代表<sup>[42]</sup>, 尽管此类抑制剂较单克隆抗体具有独特优势, 且已在多种类型肿瘤治疗中成功应用, 但其在软骨肉瘤中的具体疗效仍需深入探索。

#### 2.3 靶向PD-1/PD-L1通路治疗软骨肉瘤时面临的主要问题

近年来, 肿瘤免疫治疗领域取得了突破性进展, 其中ICI通过精准调控免疫应答展现出显著疗效提升。PD-1与CTLA-4作为关键免疫抑制性检查点, 其阻断治疗可有效解除T细胞功能抑制, 增强肿瘤细胞清除能力<sup>[44]</sup>。大量相关研究<sup>[45]</sup>证明, 靶向PD-1/PD-L1通路的免疫治疗方案的临床应用价值, 其主要治疗方案包括: PD-1/PD-L1单克隆抗体应用、联合治疗方案、生物标志物导向的个体化治疗、新型抗体工程改造、疫苗与过继细胞疗法联用, 以及耐药机制探索等创新治疗方式。在目前软骨肉瘤的免疫治疗方案中, 主要采用PD-1/PD-L1单克隆抗体进行治疗。

目前, 临床应用的PD-1/PD-L1阻断性单克隆抗体主要分为两类: 一是针对T细胞PD-1受体的抑制剂, 主要包括纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、西米普利单抗、多塔利单抗及瑞替凡利单抗; 二是与靶向肿瘤细胞PD-L1的抗体, 主要包括阿替利珠单抗、阿维鲁单抗和度伐利尤单抗<sup>[46]</sup>。已有临床研究评估了PD-1/PD-L1通路抑制剂在骨肉瘤中的疗效。例如, 在SARC028试验<sup>[32]</sup>中, 帕博利珠单抗用于治疗晚期骨与软组织肉瘤, 其中5例软骨肉瘤患者中有1例观察到部分缓解。另一项研究<sup>[47]</sup>发现, 多柔比星联合帕博利珠单抗方案耐受性良好, 8例软骨肉瘤患者中有3例肿瘤体积减小。

尽管目前多项针对软骨肉瘤靶向PD-1/PD-L1通路的临床试验正在进行中, 但该免疫治疗方案仍面临着诸多亟待解决的问题。多数软骨肉瘤表现为低T细胞浸润、低肿瘤相关抗原表达、高免疫抑制细胞及细胞外基质屏障, 导致PD-1/PD-L1抑制剂难以激活有效免疫应答<sup>[48]</sup>。此外, T细胞耗竭、其他免疫检查点(如CTLA-4、LAG-3)激活或代谢异常相关常导致PD-1/PD-L1抑制剂耐药现象<sup>[49]</sup>。因此, 为提高抗肿瘤免疫应答, 临床常采用联合治疗策略, 通过多途径协同作用以增强治疗效果。研究<sup>[50-51]</sup>发现, 深入解析耐药机制并开发联合治疗方案, 可显著提升PD-1/

PD-L1抑制剂的治疗效率。

### 3 靶向PD-1/PD-L1通路与其他治疗方法的联合治疗策略

目前, 常见靶向PD-1/PD-L1通路的联合治疗研究主要采用以下策略: 联用其他ICI、联合分子靶向治疗、联合化放疗等。下文将系统阐述软骨肉瘤中靶向PD-1/PD-L1通路的联合治疗策略研究进展及其机制。

#### 3.1 PD-1/PD-L1通路抑制剂联用其他ICI

ICI治疗为晚期肿瘤患者提供了全新治疗策略, 其核心机制在于通过调控免疫系统实现精准干预。PD-1/PD-L1通路抑制剂已广泛应用于多种类型肿瘤的临床治疗。然而, 研究<sup>[52]</sup>发现, 单纯阻断PD-1/PD-L1通路并不能确保治疗效果, 其主要原因在于肿瘤可通过激活多种平行免疫检查点通路形成治疗耐受, 从而削弱单一靶点阻断的临床获益。因此, 联合应用不同免疫检查点通路抑制剂已成为提升治疗敏感性的重要探索方向。在临床前动物模型的研究中, 联合靶向两个免疫检查点的单克隆抗体可显著增强抗肿瘤应答。目前联合治疗研究涵盖以下ICI: CTLA-4抑制剂、TIM-3抑制剂、LAG-3抑制剂、吡咯胺2,3-双加氧酶抑制剂、TIGIT抑制剂及B7-H3单克隆抗体等<sup>[53]</sup>, 不同ICI的联合应用已成为提升晚期肿瘤治疗敏感性、改善临床预后的潜在策略<sup>[52]</sup>。在软骨肉瘤相关研究中, 一项评估纳武利尤单抗单药或联合伊匹木单抗的II期试验结果<sup>[44]</sup>显示, 骨肉瘤的总体缓解率分别为5%和16%, 为进一步推进软骨肉瘤联合治疗策略的开发提供了依据。

目前, 正在进行的临床试验持续推进着联合ICI在不同类型肿瘤中的疗效验证, 通过创新性联合策略应用ICI具有重要临床转化价值, 这些新型联合免疫治疗方案在改善黑色素瘤、非小细胞肺癌、尿路上皮癌、肾细胞癌、头颈部鳞状细胞癌及霍奇金淋巴瘤等多种实体瘤预后方面取得显著进展<sup>[55]</sup>。本文聚焦于软骨肉瘤治疗策略的探索, 尽管免疫治疗在部分肿瘤中成效显著, 但鉴于该领域研究数据匮乏, ICI联合治疗在软骨肉瘤中的临床应用价值仍需深入探索。

#### 3.2 PD-1/PD-L1通路抑制剂联合分子靶向治疗

在晚期肿瘤治疗中, 免疫治疗与分子靶向药物展现出独特优势, 目前研究已经发现软骨肉瘤的多个创新分子靶点并进入临床研究阶段。例如, 细胞周期依赖性激酶4/6抑制剂帕博西利通过上调MHC I表达促进抗原提呈, 在临床前模型中与PD-1抑制剂联用可显著抑制肿瘤生长<sup>[56]</sup>。在II期临床试验<sup>[54]</sup>

中,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗在晚期肉瘤中的总体缓解率达16%,其中部分软骨肉瘤患者的疾病得到控制并趋于稳定。另有研究<sup>[57]</sup>表明,针对多靶点的小分子靶向药物安罗替尼和PD-1/PD-L1抑制剂的联合应用已经在肺癌等实体瘤中显示出一定的前景。在软组织肿瘤领域,已有基于中国人群的相关研究予以证明。从机制来看,安罗替尼具有抗血管生成的作用,可与PD-1/PD-L1抑制剂起到协同抗肿瘤的效果,而抗血管生成治疗联合免疫治疗也是治疗软骨肉瘤积极探索的一种治疗方案<sup>[58]</sup>。

研究<sup>[59]</sup>发现,异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)1/IDH2基因突变在大约50%的常规软骨肉瘤中存在,其催化产生的致癌代谢物D-2-羟基戊二酸可以通过表观遗传修饰抑制抗肿瘤免疫,这一机制在胶质瘤中的研究已被证实,IDH突变可通过改变DNA甲基化模式抑制T细胞浸润<sup>[60]</sup>。因此,抑制突变型IDH是一种很有前途的治疗策略<sup>[61]</sup>。IDH1突变抑制剂奥鲁他尼布对局部晚期软骨肉瘤与转移性软骨肉瘤患者生存有积极作用<sup>[62]</sup>。此外,目前正在进行IDH1突变抑制剂艾伏尼布治疗经典型软骨肉瘤的临床研究已取得了积极疗效<sup>[63]</sup>。尽管其分子靶点在软骨肉瘤中的临床作用已有验证,但IDH1/IDH2突变抑制剂与PD-1/PD-L1通路抑制剂联合的相关临床研究暂未开展,分子靶向治疗与PD-1/PD-L1通路抑制剂的联合治疗策略仍需进一步探索。

### 3.3 PD-1/PD-L1通路抑制剂联合放疗

放疗可诱导免疫原性细胞死亡,释放肿瘤抗原并加强T细胞浸润,因此,其与PD-1/PD-L1通路抑制剂的协同效应也正处于探索阶段。研究<sup>[64]</sup>表明,立体定向体部放疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)诱导的免疫原性细胞死亡可增强全身抗肿瘤免疫应答。在一项回顾性研究<sup>[65]</sup>中,SBRT联合帕博利珠单抗在转移性肉瘤中局部控制率提升至65%。

化疗也有诱导免疫原性细胞死亡的疗效<sup>[66]</sup>。蒽环类化疗药物联合安罗替尼可增加软组织肉瘤的疗效。一项单臂、开放、多中心探索性II期临床研究<sup>[67]</sup>显示,与安慰剂组相比,一线蒽环类药物化疗后使用安罗替尼维持治疗可延长对多种肉瘤亚型患者的无进展生存期,而与其PD-1/PD-L1通路抑制剂联合的研究仍缺乏<sup>[68]</sup>。需要指出,放化疗联合PD-1/PD-L1通路抑制剂相关基础与临床研究较为匮乏,亟须开展系统的基础与临床转化研究。

### 3.4 PD-1/PD-L1通路抑制剂联合其他疗法

近期体外研究与临床前实验揭示了软骨肉瘤的潜在新疗法,并且基于新分子靶点的发现,研究者提

出了许多其他联合治疗策略以突破单药疗效瓶颈。例如,表观遗传调节剂如恩替诺特可通过抑制组蛋白去乙酰化酶上调PD-L1表达并招募肿瘤浸润T淋巴细胞,其与帕博利珠单抗联用在治疗乳腺癌的成果为软骨肉瘤提供了借鉴<sup>[69]</sup>。此外,针对免疫抑制性肿瘤微环境,目前主要采用嵌合抗原受体基因修饰T淋巴细胞(CAR-T细胞)疗法来克服,靶向IL-11R $\alpha$ 的CAR-T细胞疗法在临床前模型中显示出对软骨肉瘤的特异性杀伤,而PD-1抑制剂可延缓CAR-T细胞耗竭,相关临床试验已进入I期阶段<sup>[70]</sup>。

研究<sup>[71]</sup>显示,基于PD-1/PD-L1通路抑制剂的联合治疗策略在转移性黑色素瘤、肾细胞癌、肺癌及乳腺癌等多种实体瘤中取得显著临床疗效<sup>[72]</sup>,PD-1/PD-L1通路阻断治疗作为目前肿瘤治疗领域的重要突破,其成功经验正推动该疗法在骨肉瘤(包括软骨肉瘤)中的转化研究,使肉瘤研究已从基础研究扩展至临床试验阶段,其研究成果有望于不久的将来公布。PD-1/PD-L1通路阻断治疗在软骨肉瘤中展现出独特的治疗潜力,值得进一步关注。然而,其有效性仍需通过更多的临床研究加以确证。

## 4 结 语

软骨肉瘤作为恶性骨肿瘤,其临床治疗仍面临诸多挑战,因普遍存在标准抗肿瘤药物抵抗,治疗选择极为有限,目前主要治疗手段仍局限于根治性手术切除与辅助放疗。因此,亟须开发包括免疫疗法在内的新型干预方案与联合治疗策略。近年来,靶向PD-1/PD-L1通路的免疫治疗为软骨肉瘤治疗提供了新方向,且基于PD-1/PD-L1通路抑制剂的联合治疗策略展现出协同增效潜力。但是当前研究仍存在显著挑战,软骨肉瘤因其低T细胞浸润、低肿瘤相关抗原表达的特点导致其耐药机制复杂,限制了ICI的单药治疗效果,且PD-1/PD-L1抑制剂及其联合治疗策略应用于软骨肉瘤治疗的临床证据不足。未来相关研究应聚焦于开发基于PD-1/PD-L1通路抑制剂的新型联合治疗策略,并发掘新治疗靶点;临床试验应聚焦于评估免疫单药或联合方案在软骨肉瘤中的疗效特征,并系统深入分析免疫相关不良事件;此外,应加强转化研究,推动靶向PD-1/PD-L1通路的联合治疗策略相关基础研究成果向临床应用快速转化。

## [参 考 文 献]

- [1] TLEMSANI C, LAROUSSERIE F, DE PERCIN S, *et al.* Biology and management of high-grade chondrosarcoma: an update on targets and treatment options[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2):

- 1361[2025-03-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36674874/>. DOI:10.3390/ijms24021361.
- [2] GAZENDAM A, POPOVIC S, PARASU N, *et al.* Chondrosarcoma: a clinical review[J/OL]. *J Clin Med*, 2023, 12(7): 2506[2025-03-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37048590/>. DOI: 10.3390/jcm12072506.
- [3] MIWA S, YAMAMOTO N, HAYASHI K, *et al.* Therapeutic targets and emerging treatments in advanced chondrosarcoma[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1096[2025-03-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35163019/>. DOI:10.3390/ijms23031096.
- [4] TANG Q, CHEN Y, LI X J, *et al.* The role of PD-1/PD-L1 and application of immune-checkpoint inhibitors in human cancers[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 964442[2025-03-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36177034/>. DOI:10.3389/fimmu.2022.964442.
- [5] COHEN-NOWAK A J, DRESSLER D B, ROCK A, *et al.* Role of immunotherapy in chondrosarcoma: a case report and review of the literature[J/OL]. *Ther Adv Med Oncol*, 2023, 15: 17588359231199877 [2025-03-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37745839/>. DOI: 10.1177/17588359231199877.
- [6] AGARWAL S, RATHI A K, SINGH K, *et al.* Extracorporeal irradiation in malignant bone tumors: Single institution experience and review of literature[J]. *J Cancer Res Ther*, 2023, 19 (Supplement): S1-S5. DOI:10.4103/jcr.tjrt\_1316\_21.
- [7] VAN DER GEEST I M, DE VALK M H, DE ROOY J J, *et al.* Oncological and functional results of cryosurgical therapy of enchondromas and chondrosarcomas grade 1[J]. *J Surg Oncol*, 2008, 98(6): 421-426. DOI:10.1002/jso.21122.
- [8] SHARMA V, VERMA L, CHANDER B, *et al.* Chondrosarcoma third metacarpal: Diagnosis and management options[J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(3): 719-721. DOI:10.4103/0973-1482.175429.
- [9] GILBERT A, TUDOR M, MONTANARI J, *et al.* Chondrosarcoma resistance to radiation therapy: origins and potential therapeutic solutions[J/OL]. *Cancers*, 2023, 15(7): 1962[2025-03-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37046623/>. DOI:10.3390/cancers15071962.
- [10] MACDONALD I J, LIN C Y, KUO S J, *et al.* An update on current and future treatment options for chondrosarcoma[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2019, 19(9): 773-786. DOI:10.1080/14737140.2019.1659731.
- [11] POTTER G M, SIRIPURAPU R, HERWADKAR A, *et al.* Skull base chordoma and chondrosarcoma: neuroradiologist's guide to diagnosis, surgical management, and proton beam therapy[J/OL]. *Radiographics*, 2024, 44(10): e240036[2025-03-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39298353/>. DOI:10.1148/rg.240036.
- [12] SHERRY A D, MAROONGROGE S, DE B, *et al.* Management of chordoma and chondrosarcoma with definitive dose-escalated single-fraction spine stereotactic radiosurgery[J]. *J Neurooncol*, 2023, 164(2): 377-386. DOI:10.1007/s11060-023-04432-1.
- [13] LEMAEVA A A, GULIDOV I A. Radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: evaluation of the effectiveness of treatment methods (review)[J]. *Sovrem Tekhnologii Med*, 2023, 15(5): 44-52. DOI:10.17691/stm2023.15.5.05.
- [14] JEYS L M, THORKILDSEN J, KURISUNKAL V, *et al.* Controversies in orthopaedic oncology[J]. *Bone Joint J*, 2024, 106-B(5): 425-429. DOI:10.1302/0301-620X.106B5.BJJ-2023-1381.
- [15] DANTONELLO T M, INT-VEEN C, LEUSCHNER I, *et al.* Mesenchymal chondrosarcoma of soft tissues and bone in children, adolescents, and young adults: experiences of the CWS and COSS study groups[J]. *Cancer*, 2008, 112(11): 2424-2431. DOI: 10.1002/cncr.23457.
- [16] MITCHELL A D, AYOUB K, MANGHAM D C, *et al.* Experience in the treatment of dedifferentiated chondrosarcoma[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2000, 82(1): 55-61. DOI:10.1302/0301-620x.82b1.9020.
- [17] JEYS L M, MORRIS G V, KURISUNKAL V J, *et al.* Identifying consensus and areas for future research in chondrosarcoma: a report from the Birmingham Orthopaedic Oncology Meeting[J]. *Bone Joint J*, 2025, 107-B(2): 246-252. DOI:10.1302/0301-620X.107B2.BJJ-2024-0643.R1.
- [18] FREZZA A M, CESARI M, BAUMHOER D, *et al.* Mesenchymal chondrosarcoma: prognostic factors and outcome in 113 patients. A European Musculoskeletal Oncology Society study[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(3): 374-381. DOI:10.1016/j.ejca.2014.11.007.
- [19] MOVVA S, SEIER K, AVUTU V, *et al.* Histology-specific clinical trial of lenvatinib and pembrolizumab in patients with sarcoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(24): 5612-5619. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-2519.
- [20] OUYANG Z X, WANG S S, ZENG M, *et al.* Therapeutic effect of palbociclib in chondrosarcoma: implication of cyclin-dependent kinase 4 as a potential target[J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17 (1): 17[2025-03-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30808351/>. DOI:10.1186/s12964-019-0327-5.
- [21] JONES R L, KATZ D, LOGGERS E T, *et al.* Clinical benefit of antiangiogenic therapy in advanced and metastatic chondrosarcoma [J/OL]. *Med Oncol*, 2017, 34(10): 167[2025-03-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28852958/>. DOI:10.1007/s12032-017-1030-2.
- [22] HANNA A, SHEVDE L A. Hedgehog signaling: modulation of cancer properties and tumor microenvironment[J]. *Mol Cancer*, 2016, 15: 24. DOI:10.1186/s12943-016-0509-3.
- [23] WU M H, HUANG P H, HSIEH M, *et al.* Endothelin-1 promotes epithelial-mesenchymal transition in human chondrosarcoma cells by repressing miR-300[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(43): 70232-70246. DOI:10.18632/oncotarget.11835.
- [24] TSAI C H, YANG D Y, LIN C Y, *et al.* Sphingosine-1-phosphate suppresses chondrosarcoma metastasis by upregulation of tissue inhibitor of metalloproteinase 3 through suppressing miR-101 expression[J]. *Mol Oncol*, 2017, 11(10): 1380-1398. DOI: 10.1002/1878-0261.12106.
- [25] LIN C Y, WANG S W, CHEN Y L, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor promotes VEGF-C-dependent lymphangiogenesis by suppressing miR-624-3p in human chondrosarcoma cells[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8): e2964[2025-03-22]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5596545/>. DOI:10.1038/cddis.2017.354.
- [26] YANG X, ZHU G X, YANG Z J, *et al.* Expression of PD-L1/PD-L2 is associated with high proliferation index of Ki-67 but not with TP53 overexpression in chondrosarcoma[J]. *Int J Biol Markers*, 2018, 33(4): 507-513. DOI:10.1177/1724600818774464.
- [27] BORUAH M, GADDAM P, AGARWAL S, *et al.* PD-L1 expression in rare and aggressive thyroid cancers: a preliminary investigation for a role of immunotherapy[J]. *J Cancer Res Ther*, 2023, 19(2): 312-320. DOI:10.4103/jcr.tjrt\_1471\_22.
- [28] KOSTINE M, CLEVEN A H, DE MIRANDA N F C C, *et al.* Analysis of PD-L1, T-cell infiltrate and HLA expression in

- chondrosarcoma indicates potential for response to immunotherapy specifically in the dedifferentiated subtype[J]. *Mod Pathol*, 2016, 29(9): 1028-1037. DOI:10.1038/modpathol.2016.108.
- [29] CHEN Y H, GUO Y J, LIU Z G, *et al.* An overview of current advances of PD-L1 targeting immuno-imaging in cancers[J]. *J Cancer Res Ther*, 2023, 19(4): 866-875. DOI:10.4103/jcrt.jcrt\_88\_23.
- [30] POLYCHRONIDOU G, KARAVASILIS V, POLLACK S M, *et al.* Novel therapeutic approaches in chondrosarcoma[J]. *Future Oncol*, 2017, 13(7): 637-648. DOI:10.2217/fon-2016-0226.
- [31] CARBONE D P, RECK M, PAZ-ARES L, *et al.* First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(25): 2415-2426. DOI:10.1056/NEJMoa1613493.
- [32] TAWBI H A, 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. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30624-1.
- [33] WU Q, JIANG L, LI S C, *et al.* Small molecule inhibitors targeting the PD-1/PD-L1 signaling pathway[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(1): 1-9. DOI:10.1038/s41401-020-0366-x.
- [34] SHEPPARD K A, FITZ L J, LEE J M, *et al.* PD-1 inhibits T-cell receptor induced phosphorylation of the ZAP70/CD3zeta signalosome and downstream signaling to PKCtheta[J]. *FEBS Lett*, 2004, 574(1/2/3): 37-41. DOI:10.1016/j.febslet.2004.07.083.
- [35] PATSOUKIS N, BROWN J, PETKOVA V, *et al.* Selective effects of PD-1 on Akt and Ras pathways regulate molecular components of the cell cycle and inhibit T cell proliferation[J/OL]. *Sci Signal*, 2012, 5(230): ra46[2025-03-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22740686/>. DOI:10.1126/scisignal.2002796.
- [36] LEI Q Y, WANG D, SUN K, *et al.* Resistance mechanisms of anti-PD1/PDL1 therapy in solid tumors[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 672 [2025-03-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32793604/>. DOI:10.3389/fcell.2020.00672.
- [37] ZHANG S L, BAI X L, SHAN F P. The progress and confusion of anti-PD1/PD-L1 immunotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106247[2025-03-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007710/>. DOI:10.1016/j.intimp.2020.106247.
- [38] PAOLUZZI L, CACAVIO A, GHESANI M, *et al.* Response to anti-PD1 therapy with nivolumab in metastatic sarcomas[J/OL]. *Clin Sarcoma Res*, 2016, 6: 24[2025-03-22]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5200964/>. DOI:10.1186/s13569-016-0064-0.
- [39] TRAYLOR J I, PERNIK M N, PLITT A R, *et al.* Immunotherapy for chordoma and chondrosarcoma: current evidence[J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(10): 2408[2025-03-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34067530/>. DOI:10.3390/cancers13102408.
- [40] KEEFE A D, PAI S, ELLINGTON A. Aptamers as therapeutics[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(7): 537-550. DOI:10.1038/nrd3141.
- [41] SASIKUMAR P G, RAMACHANDRA R K, ADURTHI S, *et al.* A rationally designed peptide antagonist of the PD-1 signaling pathway as an immunomodulatory agent for cancer therapy[J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(6): 1081-1091. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-18-0737.
- [42] LIU J H, CHEN Z C, LI Y Q, *et al.* PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in tumor immunotherapy[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 731798 [2025-03-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34539412/>. DOI:10.3389/fphar.2021.731798.
- [43] KOTRAIAH V, PHARES T W, BROWNE C D, *et al.* Novel peptide-based PD1 immunomodulators demonstrate efficacy in infectious disease vaccines and therapeutics[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 264[2025-03-22]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7068811/>. DOI:10.3389/fimmu.2020.00264.
- [44] LJUNGGREN H G, JONSSON R, HÖGLUND P. Seminal immunologic discoveries with direct clinical implications: The 2018 Nobel Prize in Physiology or Medicine honours discoveries in cancer immunotherapy[J/OL]. *Scand J Immunol*, 2018, 88(6): e12731[2025-03-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30485497/>. DOI:10.1111/sji.12731.
- [45] HAN Y Y, LIU D D, LI L H. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(3): 727-742.
- [46] GHOSH C, LUONG G, SUN Y. A snapshot of the PD-1/PD-L1 pathway [J]. *J Cancer*, 2021, 12(9): 2735-2746. DOI:10.7150/jca.57334.
- [47] POLLACK S M, REDMAN M W, BAKER K K, *et al.* Assessment of doxorubicin and pembrolizumab in patients with advanced anthracycline-naive sarcoma: a phase 1/2 nonrandomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(11): 1778-1782. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.3689.
- [48] LI K H C, GULIA A, DUFFAUD F, *et al.* Advancing systemic therapy in chondrosarcoma: new horizons[J]. *Oncol Ther*, 2025, 13(1): 1-9. DOI:10.1007/s40487-024-00317-z.
- [49] EL BEAINO M, HODA S T, ELDEIB A J, *et al.* Dedifferentiated chondrosarcoma: diagnostic controversies and emerging therapeutic targets[J]. *Curr Oncol Rep*, 2023, 25(10): 1117-1126. DOI:10.1007/s11912-023-01441-1.
- [50] YI M, ZHENG X L, NIU M K, *et al.* Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions[J/OL]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 28[2025-03-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35062949/>. DOI:10.1186/s12943-021-01489-2.
- [51] KUMAR S, CHATTERJEE M, GHOSH P, *et al.* Targeting PD-1/PD-L1 in cancer immunotherapy: an effective strategy for treatment of triple-negative breast cancer (TNBC) patients[J]. *Genes Dis*, 2022, 10(4): 1318-1350. DOI:10.1016/j.gendis.2022.07.024.
- [52] LI Z T, SUN G Q, SUN G S, *et al.* Various uses of PD1/PD-L1 inhibitor in oncology: opportunities and challenges[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 771335[2025-03-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34869005/>. DOI:10.3389/fonc.2021.771335.
- [53] MEFTAHPOUR V, AGHEBATI-MALEKI A, FOTOUHI A, *et al.* Prognostic significance and therapeutic potentials of immune checkpoints in osteosarcoma[J]. *EXCLI J*, 2022, 21: 250-268. DOI:10.17179/excli2021-4094.
- [54] D'ANGELO S P, MAHONEY M R, VAN TINE B A, *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. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30006-8.
- [55] WOJTUKIEWICZ M Z, REK M M, KARPOWICZ K, *et al.* Inhibitors of immune checkpoints-PD-1, PD-L1, CTLA-4-new opportunities for cancer patients and a new challenge for internists and general practitioners[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2021, 40(3): 949-982. DOI:10.1007/s10555-021-09976-0.

- [56] GOEL S, DECRISTO M J, WATT A C, *et al.* CDK4/6 inhibition triggers anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2017, 548(7668): 471-475. DOI:10.1038/nature23465.
- [57] LI Y, LIU Y H, QU Y C, *et al.* Case report: two cases of soft-tissue sarcomas: high TMB as a potential predictive biomarker for anlotinib combined with toripalimab therapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 832593[2025-03-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35603147/>. DOI:10.3389/fimmu.2022.832593.
- [58] TANG L N, NIU X H, WANG Z, *et al.* Anlotinib for recurrent or metastatic primary malignant bone tumor: a multicenter, single-arm trial [J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 811687[2025-03-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35692789/>. DOI:10.3389/fonc.2022.811687.
- [59] BUI N, DIETZ H, FARAG S, *et al.* A retrospective multi-institutional cohort analysis of clinical characteristics and outcomes in dedifferentiated chondrosarcoma[J/OL]. *Cancers*, 2023, 15(9): 2617[2025-03-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37174084/>. DOI:10.3390/cancers15092617.
- [60] TURCAN S, ROHLE D, GOENKA A, *et al.* IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype[J]. *Nature*, 2012, 483(7390): 479-483. DOI:10.1038/nature10866.
- [61] IVANOV S, NANO O, HANA C, *et al.* Molecular targeting of the isocitrate dehydrogenase pathway and the implications for cancer therapy[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(13): 7337[2025-03-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39000443/>. DOI:10.3390/ijms25137337.
- [62] WEBER V, ARNAUD L, DUKIC-STEFANOVIC S, *et al.* Novel radioiodinated and radiofluorinated analogues of FT-2102 for SPECT or PET imaging of mIDH1 mutant tumours[J/OL]. *Molecules*, 2022, 27(12): 3766[2025-03-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35744895/>. DOI:10.3390/molecules27123766.
- [63] TAP W D, COTE G M, BURRIS H, *et al.* Phase I study of the mutant IDH1 inhibitor ivosidenib: long-term safety and clinical activity in patients with conventional chondrosarcoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2025, 31(11): 2108-2114. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-24-4128.
- [64] VICTOR C T, RECH A J, MAITY A, *et al.* Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer[J]. *Nature*, 2015, 520(7547): 373-377. DOI: 10.1038/nature14292.
- [65] KORPICS M C, POLLEY M Y, BHAVE S R, *et al.* A validated T cell radiomics score is associated with clinical outcomes following multisite SBRT and pembrolizumab[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 108(1): 189-195. DOI:10.1016/j.ijrobp.2020.06.026.
- [66] NGUYEN B T, LIN C Y, CHANG T K, *et al.* Melatonin inhibits chondrosarcoma cell proliferation and metastasis by enhancing miR-520f-3p production and suppressing MMP7 expression[J/OL]. *J Pineal Res*, 2023, 75(1): e12872[2025-03-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37057370/>. DOI:10.1111/jpi.12872.
- [67] XU B S, PAN Q Z, PAN H, *et al.* Anlotinib as a maintenance treatment for advanced soft tissue sarcoma after first-line chemotherapy (ALTER-S006): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial[J/OL]. *EclinicalMedicine*, 2023, 64: 102240[2025-03-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37767191/>. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102240.
- [68] YIN J W, REN P. New advances in the treatment of chondrosarcoma under the PD-1/PD-L1 pathway[J]. *J Cancer Res Ther*, 2024, 20(2): 522-530. DOI:10.4103/jcrt.jcrt\_2269\_23.
- [69] HICKS K C, FANTINI M, DONAHUE R N, *et al.* Epigenetic priming of both tumor and NK cells augments antibody-dependent cellular cytotoxicity elicited by the anti-PD-L1 antibody avelumab against multiple carcinoma cell types[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(11): e1466018[2025-03-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30377559/>. DOI:10.1080/2162402X.2018.1466018.
- [70] STEFFIN D, GHATWAI N, MONTALBANO A, *et al.* Interleukin-15-armoured GPC3 CAR T cells for patients with solid cancers[J]. *Nature*, 2025, 637(8047): 940-946. DOI:10.1038/s41586-024-08261-8.
- [71] INGANGI V, DE CHIARA A, FERRARA G, *et al.* Emerging treatments targeting the tumor microenvironment for advanced chondrosarcoma[J/OL]. *Cells*, 2024, 13(11): 977[2025-03-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38891109/>. DOI: 10.3390/cells13110977.
- [72] 吕青芳, 张鹏, 李桂香, 等. PD-1单抗联合化疗对非小细胞肺癌患者淋巴细胞亚群的影响及疗效和预后的相关分析[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2025, 32(1): 73-78. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.01.010.

[收稿日期] 2025-03-23

[修回日期] 2025-05-26

[本文编辑] 党瑞山