

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.11.009

· 临床研究 ·

白蛋白结合型紫杉醇联合 PD-1 抑制剂在一线治疗失败的骨与软组织肉瘤中的疗效与安全性分析

黄真, 刘巍峰, 李远, 徐海荣, 张清, 郝林, 牛晓辉(首都医科大学附属北京积水潭医院 骨肿瘤科, 北京 100035)

[摘要] **目的:**探讨白蛋白结合型紫杉醇联合 PD-1 抑制剂用于治疗一线化疗失败的骨与软组织肉瘤的疗效及安全性。**方法:**回顾性分析北京积水潭医院骨肿瘤科2017年8月至2020年8月收治的一线化疗失败的晚期骨与软组织肉瘤患者。患者接受白蛋白结合型紫杉醇(125~140 mg/m², 第1天和第8天)与PD-1抑制剂(信迪利单抗或特瑞普利单抗, 每21 d一次)联合治疗。每2个治疗周期评估1次疗效, 按RECIST 1.1标准评估肿瘤疗效, 按NCI-CTCAE5.0标准评估不良反应。**结果:**共20名患者纳入研究, 完成1至8个治疗周期, 中位治疗周期数为3个。所有患者均可评估疗效, 完全缓解4例(20%), 部分缓解0例, 稳定9例(45%), 疾病进展7例(35%)。客观缓解率(ORR)为20%, 疾病控制率(DCR)为65%。中位无进展生存期(PFS)为3.0个月。治疗期间主要不良反应包括2级白细胞减少(40%)、1-2级神经毒性反应(20%), 以及2级甲状腺功能减退(10%)。**结论:**白蛋白结合型紫杉醇联合PD-1抑制剂治疗为一线化疗失败的晚期骨与软组织肉瘤患者提供了一种潜在的治疗选择, 其不良反应可控, 值得开展更大样本的前瞻性研究进一步验证其疗效。

[关键词] 一线化疗失败; 白蛋白结合型紫杉醇; PD-1 抑制剂; 骨与软组织肉瘤

[中图分类号] R738.1; R730.51; R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 11-1169-06

Efficacy and safety of albumin-binding paclitaxel combined with PD-1 inhibitors in the treatment of bone and soft tissue sarcoma after first-line therapy failure

HUANG Zhen, LIU Weifeng, LI Yuan, XU Hairong, ZHANG Qing, HAO Lin, NIU Xiaohui (Department of Orthopedic Oncology, Beijing Jishuitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100035, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the efficacy and safety of albumin-binding paclitaxel combined with PD-1 inhibitor in the treatment of bone and soft tissue sarcomas after first-line chemotherapy failure. **Methods:** This retrospective study analyzed patients with advanced bone and soft tissue sarcomas who failed first-line chemotherapy and were treated at the Department of Orthopedic Oncology of Beijing Jishuitan Hospital between August 2017 and August 2020. Patients received combined treatment with albumin-binding paclitaxel (125-140 mg/m² on days 1 and 8) and anti-PD-1 therapy (sintilimab or toripalimab, every 21 days). Efficacy was evaluated every two treatment cycles according to the RECIST 1.1 criteria and adverse reactions were assessed using the NCI-CTC5.0 criteria. **Results:** A total of 20 patients who completed between 1 to 8 cycles of treatment with a median of 3 cycles were included in the study. All patients were evaluable for responses: 4 patients (20%) achieved complete remission; no partial remissions were observed; 9 patients (45%) had stable disease, and 7 patients (35%) had disease progression. The overall response rate (ORR) was 20%, and the disease control rate (DCR) was 65%. The median progression-free survival (PFS) was 3.0 months. The main adverse reactions during treatment included Grade 2 leukopenia (40%), Grade 1-2 neurotoxicity (20%), and Grade 2 hypothyroidism (10.0%). **Conclusion:** The combination therapy of albumin-binding paclitaxel and PD-1 inhibitor offers a potential treatment option for patients with advanced bone and soft tissue sarcomas who have failed first-line chemotherapy. The adverse reactions are manageable, and this regimen merits prospective studies with larger samples to further verify its efficacy.

[Key words] first-line treatment failure; albumin-bound paclitaxel; PD-1 inhibitor; bone and soft tissue sarcoma

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(11): 1169-1174. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.11.009]

骨与软组织肉瘤是主要起源于间叶组织的恶性肿瘤, 主要包括两大类: 第一类为发生于骨骼或其附属组织的肿瘤, 如骨肉瘤、尤文肉瘤、软骨肉瘤、脊索瘤、恶性纤维组织细胞瘤等; 第二类为起源于脂肪、肌肉、血管、纤维、黏液、淋巴管等间叶组织并且位于软组织部

位(内脏器官除外)的肿瘤。骨肉瘤化疗以MAP(高剂

[基金项目] 北京积水潭医院“学科新星”(No. XKXX2018013)

[作者简介] 黄真(1981—), 女, 博士, 主治医师, 主要从事骨与软组织肉瘤的内科治疗相关研究

[通信作者] 牛晓辉(扫码获取作者通信方式)



量甲氨蝶呤-顺铂-多柔比星)方案为主,软组织肉瘤以多柔比星和异环磷酰胺为主^[1]。目前骨肉瘤无标准的二线治疗方案^[2],软组织肉瘤已获批的二线治疗方案仅有安罗替尼^[3]。对于一线化疗失败或无法耐受的晚期骨肉瘤和软组织肉瘤患者,他们面临的治疗选项极其有限,预后通常不佳^[4-5]。白蛋白结合型紫杉醇是一种紫杉类药物,以纳米微粒形式将紫杉醇与白蛋白结合,通过稳定微管抑制肿瘤细胞的有丝分裂。最新动物实验研究表明,其对骨肉瘤表现出显著的抑制效果^[6]。此外,本课题组前期研究^[7]发现,单药白蛋白结合型紫杉醇对一线化疗后进展的骨肉瘤肺转移患者表现出一定疗效,且具有良好的安全性。在其他瘤种中化疗联合免疫治疗已被证实有协同作用^[8-10]。因此在标准治疗失败后的晚期骨与软组织肉瘤患者中,探索白蛋白结合型紫杉醇与PD-1抑制剂联合治疗的疗效和安全性具有临床意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2017年8月至2020年8月在首都医科大学附属北京积水潭医院骨肿瘤科治疗的20例一线化疗进展的晚期骨与软组织肉瘤患者,所有患者均在一线化疗进展后接受了白蛋白结合型紫杉醇联合PD-1抑制剂的治疗。

病例纳入标准:(1)于本院就诊并接受过外科治疗的患者,经病理学检查证实为骨与软组织肉瘤;(2)局部晚期不可切除或晚期存在转移灶,有可测量病灶;(3)一线化疗后病灶进展;(4)预计生存期>3个月;(5)ECOG评分≤2分;(6)血常规、肝肾功能,治疗前血常规WBC>4×10⁹/L,HGB>80 g/L,PLT>100×10⁹/L,生化ALT/AST<2.5倍正常值,肌酐在正常值范围内;(7)临床、血液学检测结果、影像学资料和随访较完整。

排除标准:(1)合并有其他恶性肿瘤的病史;(2)治疗前血常规WBC<4×10⁹/L或HGB<80 g/L或PLT<100×10⁹/L或生化ALT/AST>2.5倍正常值或肌酐高于正常值范围;(3)严重感染使用抗生素及长期使用激素类药物者;(4)临床及实验室检查、影像学资料不完整者。本项研究已得到所在医院伦理委员会的正式批准(批准文号:积伦[K2024]第[363]号-00)。

1.2 治疗方法

所有研究对象均接受白蛋白结合型紫杉醇和PD-1抑制剂的联合治疗。治疗方案具体如下:首先将50 mg的白蛋白结合型紫杉醇用10 mL的生理盐水复溶,轻轻振摇形成均匀混悬液,然后以125~140 mg/m²的剂量进行30 min的静脉滴注,第1天和第8天,每21天

为1个治疗周期。PD-1抑制剂治疗选用信迪利单抗(200 mg)或特瑞普利单抗(240 mg),静脉注射,每21天注射1次。具体药物的选择基于临床可用性及医保政策。

在化疗前,所有患者均接受经外周静脉穿刺中心静脉置管(peripherally inserted central venous catheter, PICC),其尖端位于上腔静脉。采用5-HT₃受体拮抗剂预防胃肠道不良反应,不需要进行抗过敏预处理。

2个治疗周期后,每位患者都进行CT扫描以评估治疗效果。对于达到疾病控制的患者,包括完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)或疾病稳定(stable disease, SD),继续执行原治疗方案;对于发生疾病进展(progressive disease, PD)的患者,则调整治疗方案。在治疗期间,每2个周期对患者的疗效和不良反应进行评估。在整个治疗期间,密切监测并记录所有可能的不良事件,重点关注血液学毒性、肝肾功能、神经系统以及胃肠道反应等。当白细胞降至正常值以下时,给予粒细胞集落刺激因子(G-CSF)注射治疗。出现严重不良反应时,将减量或停止治疗。

1.3 评价标准

治疗效果的评价遵循实体瘤疗效评价标准1.1版(response evaluation criteria in solid tumors version 1.1, RECIST 1.1),分类为CR、PR、SD和PD。客观缓解率(objective response rate, ORR)根据CR和PR计算,疾病控制率(disease control rate, DCR)则包括CR、PR和SD。不良反应的评价依据美国国立癌症研究所常见不良事件评价标准第5.0版(national cancer institute common terminology criteria for adverse events version 5.0, NCI-CTCAE v5.0),分为0至4级。

1.4 随访情况

截至2023年5月23日,中位随访时间为17.2个月(3.6~41.9个月)。所有患者均完成随访,无失访,随访率达到100%。无进展生存期(progression-free survival, PFS)定义为从本研究方案(白蛋白结合型紫杉醇联合PD-1抑制剂)开始治疗之日起至首次观察到疾病进展或任何原因导致死亡的时间。

1.5 统计学处理

采用SPSS 16.0软件对研究数据进行统计学分析,采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线并计算中位无进展生存期,组间比较采用Log-rank检验。以P<0.05或P<0.01表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 病例特点

整组患者的临床资料见表1,共20例患者,13例(65%)为男性、7例(35%)为女性,中位年龄17岁(8~34

岁)。75%为骨肉瘤患者,其余为上皮样肉瘤、软骨肉瘤、骨尤因肉瘤、滑膜肉瘤患者。骨源性肉瘤中原发病灶部位包括股骨、胫骨、肱骨、肋骨、骨盆等;软组织肉瘤原发部位主要位于前臂、腘窝及大腿。整组人群中16例(80%)患者发生孤立性肺转移。

表1 患者临床病理特征(N=20)

临床病理特征	n(%)
性别	
男	13(65%)
女	7(35%)
病理诊断	
骨肉瘤	15(75%)
上皮样肉瘤	2(10%)
软骨肉瘤	1(5%)
尤因肉瘤	1(5%)
滑膜肉瘤	1(5%)
原发肿瘤位置	
骨	
股骨	6(30%)
腓骨	5(25%)
肱骨	2(10%)
肋骨	1(5%)
骨盆	1(5%)
多中心	1(5%)
软组织	
前臂	1(5%)
腘窝	1(5%)
大腿	1(5%)
转移状态	
初诊转移	5(25%)
治疗后出现转移	15(75%)
转移部位	
仅有肺转移	16(80%)
肺转移合并软组织转移	3(15%)
肺转移合并骨转移	1(5%)
治疗线数	
二线	17(85%)
≥三线	3(15%)
初诊肿瘤分期(Enneking分期)	
III期	5(25%)
II B期	15(75%)
新辅助化疗的肿瘤坏死率	
≥90%	2(10%)
<90%	11(55%)
未检测	7(35%)
外科手术方式	
保肢	17(85%)
截肢	3(15%)
是否进行NGS检测	
是	6(30%)
否	14(70%)
原发肿瘤大小	
>5 cm	14(70%)
≤5 cm	6(30%)

2.2 近期疗效

共有20例患者参与,治疗周期数为1~8个,中位数为3个。疗效评估结果显示,4例(20%)患者达到CR(包括2例上皮样肉瘤、1例骨肉瘤、1例尤因肉瘤);9例(45%)患者达到SD(包括1例软骨肉瘤、1例滑膜肉瘤、7例骨肉瘤);7例(35%)患者评估为PD(均为骨肉瘤)。总体ORR为20%,而DCR为65%。

2.3 远期疗效

截至末次随访时间,共有12例(60%)患者死亡。患者的中位PFS为3.0个月[95%CI(1.37, 13.53)图1];中位OS为18.43个月[95%CI(11.56-25.31)图2]。3个月PFS率为55%,6和12个月PFS率均为50%。

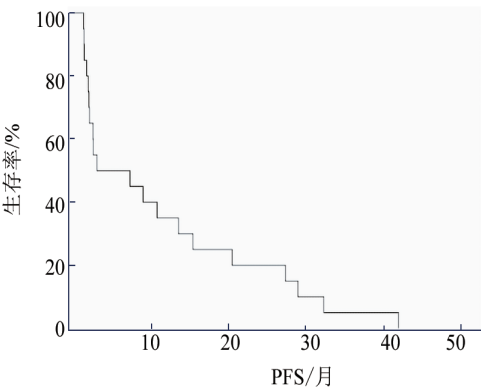


图1 PFS的Kaplan-Meier曲线

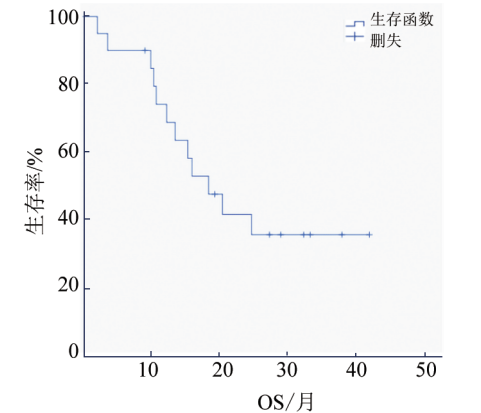


图2 OS的Kaplan-Meier曲线

2.4 不良反应

在化疗期间,8例(40%)患者发生白细胞减少,均为2级;4例(20%)患者出现了1-2级神经毒性反应;2例(10%)患者出现了2级甲状腺功能减退;1例(5%)患者出现了2级皮疹。未观察到3-4级的严重不良反应,也未因不良反应而停止化疗或降低化疗剂量。观察到的不良反应类型与两种药物的已知毒性特征相符:白细胞减少和神经毒性是紫杉类药物的常见不良反应;甲状腺功能减退和皮疹则是PD-1抑制剂的常见免疫相关不良事件。对于出现相关症

状的患者,经对症处理(补充甲状腺素、外用激素类药物及口服抗组胺药物)后,症状均得到控制或好转。

2.5 生物标志物分析

全组 20 例患者中,仅 6 例接受了二代测序(NGS)检测(表 2),未检测的主要原因有当时基因检测尚未普及,以及晚期患者经济上无法承受。检测样本为福尔马林固定石蜡包埋的肿瘤组织标本及匹配的外周血标本。

基因检测方法^[11]:使用 TIANamp 基因组 DNA 试剂盒(购自天根生化科技有限公司)提取基因组 DNA,并使用 SeqCap EZ MedExome 靶富集试剂盒(购自罗氏诊断产品有限公司)进行外显子组捕获。捕获的 DNA 片段使用 Illumina Novaseq(购自 Illumina 公司)作为具有 500 倍平均覆盖率的配对末端

150 bp 读数进行测序。使用 Burrows-Wheeler Aligner(BWA,版本 0.5.9)软件将读数与人类基因组的 hg19 版本进行比对,并使用 Picard 中的 MarkDuplicates 工具(版本 2.1.0)检测 PCR 重复。

(1)PD-L1 表达情况:有 2 例为 PD-L1 表达阳性($\geq 1\%$),应用此方案分别获得 CR 和 SD 的疗效;PD-L1 表达阴性($< 1\%$)的有 4 例,疗效分别为 1 例 CR,2 例 SD,1 例 PD。PD-L1 表达水平与 ORR 及 DCR 均无显著相关性($P > 0.05$)。

(2)TMB 水平:所有患者均为 TMB-L,TMB 的均值为 7.15(3.68~9.73)。

(3)MSI 状态:6 例患者均为 MSI 稳定状态(MSS),未见 MSI-H 患者。

(4)其他基因表达情况:2 例 CR 患者中均发现了 RAD51D(RAD51 paralog D)基因突变。

表 2 接受 NGS 检测的 6 例患者生物标志物特征与临床结局

患者序号	PD-L1 (TPS/%)	TMB	MSI	潜在致病性变异	临床疗效	PFS/月	OS/月
No.1	< 1	8.1	MSS	RAD51D\MYC\IGFN1\AKT3\CDKN1B	CR	41.93	41.9
No.2	3	3.7	MSS	DDR1\SETD2\FAT3\RAD51	CR	8.97	37.9
No.3	< 1	4.1	MSS	NF1	PD	1.87	2.2
No.4	< 1%	9.2	MSS	TP53	SD	10.77	10.8
No.5	< 1	9.7	MSS	CTNNB1 突变	SD	3.00	33.3
No.6	5	8.2	MSS	MLH1\NF1\PTEN\ATRX\DDR\JAK2	SD	2.50	10.0

PD-L1:细胞程序性死亡-配体 1(programmed cell death ligand1);TMB:肿瘤基因突变负荷(tumor mutational burden);MSI:微卫星不稳定性(microsatellite instability);MSS:微卫星稳定(microsatellite stable);PFS:无进展生存期(progression-free-survival);OS:总生存期(overall survival)。

3 讨论

随着辅助和新辅助化疗的规范使用,在骨和软组织肉瘤患者中,5 年生存率已显著提升至 60% 以上^[1,12]。然而,约 20% 至 40% 的患者最终还是会发生远处转移,其长期生存率较低,预后较差^[13],一线化疗失败的患者迫切需要探索新的治疗策略。

在体外和体内实验中,白蛋白结合型紫杉醇已被证实能够将骨肉瘤细胞周期阻滞于 G2/M 期,19 例小样本临床观察研究^[14]提示,单药白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期骨肉瘤肺转移患者获得了 5.3% 的客观缓解率和 31.6% 的疾病控制率,但疗效依旧有待提高。因此,探索联合用药成为进一步提升疗效的潜在策略。免疫治疗与化疗结合是肿瘤联合治疗的一个重要方向。以 PD-1/PD-L1 抑制剂为代表的免疫疗法,已在多种晚期实体瘤治疗中取得显著疗效^[15-17]。有研究认为,骨肉瘤的高基因组不稳定性及部分肿瘤

的 PD-L1 表达,表明其可能对抗 PD-1/PD-L1 轴治疗有一定敏感性^[18]。目前,骨肉瘤和软组织肉瘤在免疫治疗方面的临床研究仍在进行^[13],但单药免疫治疗的效果有限(ORR 约 5%)^[19]。

已有研究表明,白蛋白结合型药物能显著提升免疫检查点抑制剂对肺癌的治疗效果^[20-21],并且 PD-1 抗体联合使用可有效延长生存期,抑制肿瘤进展^[22,23],例如,在一项针对转移性非小细胞肺癌患者的 III 期临床试验中,12 个月生存率在联合使用帕博利珠单抗和化疗组的疗效较化疗组由 49.4% 提高到 69.2%^[8],且无论 PD-L1 肿瘤表达如何,在所有组中都观察到 OS 增加。而在小细胞肺癌和三阴性乳腺癌的几项 III 期临床试验中也观察到了类似的结果^[9,24]。最近的 TORCHLIGHT III 期研究^[25]中特瑞普利单抗与安慰剂联合白蛋白结合型紫杉醇治疗转移性或复发性局部晚期三阴性乳腺癌(TNBC)患者,在 PD-L1 阳性人群中,治疗组的中位无进展生存期(mPFS)延

长了2.8个月,疾病进展或死亡风险降低了35%。以上大样本临床研究均为白蛋白结合型紫杉醇联合PD-1治疗方案提供了成功经验。

目前在骨肉瘤中并无标准的二线治疗方案,一项随机II期临床试验提示,瑞戈非尼与安慰剂组对比治疗转移性骨肉瘤显著延缓了疾病的进展^[20]:42例骨肉瘤患者,瑞戈非尼组的中位无进展生存期(PFS)为3.6个月,较安慰剂组的1.7个月有所延长,基于此瑞戈非尼被推荐为骨肉瘤二线治疗方案,但国内瑞戈非尼并无骨与软组织肉瘤适应证。本研究回顾性分析了单药白蛋白结合型紫杉醇联合PD-1免疫治疗的疗效,虽然样本量小,但观察到了20%的客观缓解率和65%的疾病控制率,中位无进展生存期(PFS)达到了3.0个月,且部分患者在治疗12个月后仍获益,12个月PFS率达到50%。这表明该治疗方案在一线化疗失败的骨肉瘤和软组织肉瘤患者中展现出一定的疗效。更为重要的是,白蛋白结合型紫杉醇不含有机溶剂,不易引起过敏反应,对正常组织和器官的毒性较小,展现出良好的安全性。在本研究的化疗过程中,未发生3至4级的严重不良反应,仅8例患者出现了2级白细胞减少,4例患者出现了1-2级神经毒性反应,2例患者出现了2级甲状腺功能减退,1例患者出现了2级皮疹。这些结果也显示了该治疗方案的安全性和患者的良好耐受性。

对于肉瘤的免疫治疗以及疗效预测的研究非常多,但均无法获得行之有效的预测标记物。本组患者中仅有少部分患者探索性进行了NGS检测:(1)肿瘤突变负荷TMB在骨与软组织肉瘤中整体较低;(2)2例达到CR的患者均检出RAD51D基因突变。RAD51D基因编码蛋白属于RAD51蛋白家族,与细菌RecA和酿酒酵母Rad51具有高度相似性,参与同源重组和DNA修复。该蛋白可与RAD51家族其他几种蛋白(RAD51L1,RAD51L2,XRCC2)共同形成复合物,催化单链和双链DNA直接的同源配对,在DNA重组修复的早期阶段发挥作用,在本组CR患者中出现,值得后续进一步探索。

综上所述,本研究初步表明,白蛋白结合型紫杉醇与PD-1抑制剂联合治疗在一线治疗失败的晚期骨与软组织肉瘤患者中展现出潜在的应用前景和可控的安全性,该方案值得通过样本量更大的前瞻性临床研究进行进一步验证。

利益冲突声明

本文无影响其科学性与可信度的经济利益冲突。

[参考文献]

- [1] COLE S, MATTHEW GIANFERANTE D, ZHU B, *et al.* Osteosarcoma: a surveillance, epidemiology, and end results program-based analysis from 1975 to 2017[J]. *Cancer*, 2022, 128(11): 2107-2118. DOI:10.1002/cncr.34163.
- [2] LI S Z, ZHANG H, LIU J X, *et al.* Targeted therapy for osteosarcoma: a review[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(9): 6785-6797. DOI:10.1007/s00432-023-04614-4.
- [3] CHI Y, FANG Z W, HONG X N, *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): 5233-5238. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-17-3766.
- [4] HARRISON D J, GELLER D S, GILL J D, *et al.* Current and future therapeutic approaches for osteosarcoma[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018, 18(1): 39-50. DOI:10.1080/14737140.2018.1413939.
- [5] SMELAND S, BIELACK S S, WHELAN J, *et al.* Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American osteosarcoma study) cohort[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 109: 36-50. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.11.027.
- [6] YANG Y K, NIU X H, ZHANG Q, *et al.* The efficacy of abraxane on osteosarcoma xenografts in nude mice and expression of secreted protein, acidic and rich in cysteine[J]. *Am J Med Sci*, 2012, 344(3): 199-205. DOI:10.1097/MAJ.0b013e31823e62e5.
- [7] 牛晓辉,杨勇昆,黄真,等[J]白蛋白结合型紫杉醇二线治疗骨肉瘤肺转移的临床观察.临床肿瘤学杂志.2013,2(18):114-116.
- [8] PAZ-ARES L, LUFT A, VICENTE D, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(21): 2040-2051. DOI:10.1056/NEJMoa1810865.
- [9] PAZ-ARES L, DVORKIN M, CHEN Y B, *et al.* Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10212): 1929-1939. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32222-6.
- [10] ADKINS D R, HADDAD R I. Clinical trial data of anti-PD-1/PD-L1 therapy for recurrent or metastatic nasopharyngeal Carcinoma: a review [J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 109: 102428 [2025-05-25]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102428>. DOI:10.1016/j.ctrv.2022.102428.
- [11] LIU W F, WANG R X, ZHANG Y R, *et al.* Whole-exome sequencing in osteosarcoma with distinct prognosis reveals disparate genetic heterogeneity[J]. *Cancer Genet*, 2021, 256/257: 149-157. DOI:10.1016/j.cancergen.2021.05.013.
- [12] KYRIAZOGLU A, GKARALEA L E, KOTSANTIS I, *et al.* Tyrosine kinase inhibitors in sarcoma treatment[J/OL]. *Oncol Lett*, 2022, 23(6): 183 [2025-05-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35527786/>. DOI:10.3892/ol.2022.13303.
- [13] YU S N, YAO X D. Advances on immunotherapy for osteosarcoma [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 192 [2025-05-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39245737/>. DOI:10.1186/s12943-024-02105-9.
- [14] UMEDA K, KATO I, SAIDA S, *et al.* Pazopanib for second recurrence of osteosarcoma in pediatric patients[J]. *Pediatr Int*, 2017, 59(8): 937-938. DOI:10.1111/ped.13307.
- [15] CERCEK A, LUMISH M, SINOPOLI J, *et al.* PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer[J]. *N Engl*

- J Med, 2022, 386(25): 2363-2376. DOI:10.1056/NEJMoa2201445.
- [16] CHEN G, JIN Y, GUAN W L, *et al.* Neoadjuvant PD-1 blockade with sintilimab in mismatch-repair deficient, locally advanced rectal cancer: an open-label, single-centre phase 2 study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(5): 422-431. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00439-3.
- [17] SPREAFICO A, WINQUIST E, HO C, *et al.* A Canadian perspective on systemic therapy for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma[J/OL]. *Curr Oncol*, 2025, 32(1): 48 [2025-05-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39851964/>. DOI: 10.3390/curroncol32010048.
- [18] WEDEKIND M F, WAGNER L M, CRIPE T P. Immunotherapy for osteosarcoma: where do we go from here? [J/OL]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(9): e27227[2025-05-25]. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.27227>. DOI:10.1002/pbc.27227.
- [19] 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.
- [20] GOLDBERG M S. Improving cancer immunotherapy through nanotechnology[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19: 587-602. DOI: 10.1038/s41568-019-0186-9.
- [21] ZHANG X, WANG X M, HOU L J, *et al.* Nanoparticles overcome adaptive immune resistance and enhance immunotherapy via targeting tumor microenvironment in lung cancer[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1130937 [2025-05-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37033636/>. DOI:10.3389/fphar.2023.1130937.
- [22] YANG Q M, SHI G, CHEN X L, *et al.* Nanomicelle protects the immune activation effects of Paclitaxel and sensitizes tumors to anti-PD-1 Immunotherapy[J]. *Theranostics*, 2020, 10(18): 8382-8399. DOI:10.7150/thno.45391.
- [23] 侯西栋, 张宁, 付小娜. 信迪利单抗联合白蛋白结合型紫杉醇和顺铂治疗 EGFR 突变阴性非小细胞肺癌的效果[J]. *河南医学研究*, 2024, 33(7): 1302-1305.
- [24] SCHMID P, ADAMS S, RUGO H S, *et al.* Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22): 2108-2121. DOI:10.1056/NEJMoa1809615.
- [25] JIANG Z F, OUYANG Q C, SUN T, *et al.* Toripalimab plus nab-paclitaxel in metastatic or recurrent triple-negative breast cancer: a randomized phase 3 trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30(1): 249-256. DOI: 10.1038/s41591-023-02677-x.
- [26] 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. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30742-3.
- [收稿日期] 2025-05-10 [修回日期] 2025-10-08
[本文编辑] 黄静怡