

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2026.03.0199

专家述评

软组织肉瘤的免疫治疗:临床突破与诊疗前景

张超,杨吉龙

(天津医科大学肿瘤医院骨与软组织肿瘤科,恶性肿瘤国家临床医学研究中心,药物成药性评价与系统转化全国重点实验室,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,天津 300060)

摘要 软组织肉瘤(STS)是一类高度异质性的罕见间叶源性恶性肿瘤。由于其复杂的基因组特征与高度免疫抑制的肿瘤微环境(TME),绝大部分 STS 表现为典型的免疫“冷肿瘤”,传统治疗遭遇生存期瓶颈。近年来,随着对 STS 免疫微环境异质性及免疫逃逸机制(如异常血管生成、巨噬细胞促瘤极化及 T 细胞耗竭)的深入解析,免疫治疗在特定亚型中取得了前所未有的临床突破。本文系统回顾了近年来免疫检查点抑制剂(ICIs)联合抗血管生成药物、双重免疫阻断、免疫联合放化疗的临床进展,特别是免疫治疗向围手术期新辅助阶段的前移。同时,重点探讨了中国学者原创的“表观遗传调控联合免疫”在克服难治性亚型耐药中的卓越成效以及过继性细胞疗法、溶瘤病毒和双特异性抗体等新型干预手段的探索现状。标志性临床试验证实了基于病理亚型及生物标志物[如三级淋巴结构(TLS)]精准筛选的巨大潜力。未来,多模式协同的联合策略结合空间多组学技术,有望彻底跨越微环境壁垒,重塑 STS 的精准诊疗新格局。

关键词 软组织肿瘤;肉瘤;免疫疗法;肿瘤微环境;免疫检查点抑制剂;综合疗法

中图分类号 R738.6;R730.58

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2026)03-0199-05

Immunotherapy for soft tissue sarcoma: clinical breakthroughs and therapeutic prospects

ZHANG Chao, YANG Jilong

(Department of Bone and Soft Tissue Tumor, Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, State Key Laboratory of Drugability Evaluation and Systematic Translational Medicine, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Treatment, Tianjin Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China)

软组织肉瘤(STS)是一类起源于间叶组织的罕见且高度异质性的恶性肿瘤,约占成人恶性肿瘤的1%和儿童恶性肿瘤的7%~15%^[1]。由于 STS 复杂的基因组图谱及代偿性耐药机制,STS 患者目前出现了生存期突破的停滞,迫切要求跳出传统杀伤性治疗的框架,探索具有长效抗肿瘤活性的新型干预手段。

过去 10 年间,以免疫检查点抑制剂(ICIs)和过继性细胞疗法为代表的肿瘤免疫治疗,彻底重塑了黑色素瘤、非小细胞肺癌等多种实体瘤的治疗方式。早期认为,STS 由于大多具有较低的肿瘤突变负荷(TMB)和缺乏显著的效应 T 细胞浸润,属于典型的免疫“冷肿瘤”,导致免疫疗法在肉瘤领域的初期探索相对受限。然而,随着空间多组学技术的发展与对肿瘤微环境(TME)解析的深入,这一传统认知已被逐步推翻^[2]。近年来的多项标志性临床试验证实,免疫疗法的疗效在 STS 中呈现出显著的“亚型特异性”,其在未分化多形性肉瘤和腺泡状 STS 等特定亚型中,展现出了令人瞩目的持久应答与生存

获益^[3-4]。中国学者的原创研究逐渐在国际舞台上崭露头角,为全球 STS 治疗格局的重塑贡献了关键力量。基于此,本文旨在系统回顾近年来免疫疗法在 STS 中的核心临床突破。

1 STS 的 TME 与免疫逃逸机制

随着单细胞测序与空间多组学技术的应用,研究者逐渐认识到 STS 的难治性并非仅源于肿瘤细胞本身的内在耐药基因突变,更深层的原因在于其高度复杂且呈高度免疫抑制状态的 TME^[5]。深入解析 STS 的 TME 特征及免疫逃逸途径,是从根本上理解其免疫治疗异质性、指导临床干预靶点选择的核心前提。

1.1 “冷肿瘤”与“热肿瘤”的特征差异 STS 的免疫微环境并非千篇一律,不同病理亚型乃至同一亚型的不同患者之间,其 TME 中的细胞组分与空间分布呈现出显著的异质性。基于肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)的丰度及分布模式,STS 的免疫微环境可大致划分为“冷肿瘤”与“热肿瘤”两大类,这一分型直接决定了其对 ICIs 的先天性应答能力。

基金项目 国家自然科学基金面上项目(82473477);天津医科大学肿瘤医院“临床-基础”Co-PI 项目(20250204)

作者简介 张超(1985-),男,副研究员,博士,研究方向:骨与软组织肿瘤;通信作者:杨吉龙,E-mail: yangjilong@tjmuch.com。

热肿瘤(免疫炎症型)有以下特点:肿瘤实质内存在高密度的 CD3⁺、CD8⁺ T 细胞浸润;存在炎症性 TME 如伴有干扰素(IFN)- α 、 β 、 γ 信号通路活化特征;免疫检查点分子过表达如肿瘤细胞及浸润免疫细胞表面程序性死亡受体配体 1(PD-L1)表达上调;存在 T 细胞耗竭,浸润 T 细胞高表达共抑制分子,呈现功能耗竭表型;存在趋化因子 CXC 配体 9(CXCL9)、趋化因子 CXC 配体 10(CXCL10)等 T 细胞趋化因子的高表达。

冷肿瘤(免疫沙漠型/免疫排斥型)的特征主要体现在:T 细胞缺失,TME 中 CD8⁺ T 细胞浸润缺失或数量极少;T 细胞被限制在肿瘤间质或血管周围,无法接触肿瘤实质;低 TMB,导致新抗原生成减少,免疫原性低下;异常信号通路激活:伴随 WNT/ β -catenin 信号通路异常激活,抑制树突状细胞招募;免疫抑制细胞富集如肿瘤相关巨噬细胞(TAMs,多呈 M2 型极化)、髓源性抑制细胞(MDSCs)及调节性 T 细胞(Tregs)比例升高;致密的肿瘤相关基质(如癌症相关成纤维细胞)构成物理屏障,阻碍淋巴细胞浸润等。

1.2 异常的肿瘤血管生成参与免疫抑制形成的关键环节 STS 通常具有丰富的血供,但其肿瘤血管网络往往结构畸形且功能不全。缺氧微环境不仅促进了血管内皮生长因子(VEGF)的过度分泌,更引发了一系列级联免疫抑制效应。高浓度的 VEGF 能够直接抑制树突状细胞的成熟,阻碍抗原递呈;同时,异常的血管内皮屏障下调了细胞间黏附分子的表达,从物理和化学双重层面限制了效应 T 细胞向肿瘤床的趋化与浸润^[6]。这种促血管生成与免疫抑制的深度绑定,为临床上采用抗血管生成靶向药联合 ICI 的策略提供了坚实的理论依据。

1.3 巨噬细胞的浸润与转化 在 STS 的髓系细胞浸润中,TAMs 占据了绝对的主导地位。既往多中心队列研究证实,在大多数 STS 中,浸润的巨噬细胞多呈现出促肿瘤的“M2 型”极化表型(CD163⁺/CD68⁺)。M2 型 TAMs 通过大量分泌转化生长因子- β (TGF- β)、白细胞介素-10(IL-10)及精氨酸酶 1(ARG1),直接抑制 T 细胞的增殖与活化^[7]。

1.4 多因素导致免疫检查点分子异常表达及 T 细胞耗竭 持续的肿瘤抗原暴露及缺氧、酸性的微环境,驱动了 STS 局部浸润 T 细胞走向“耗竭”。在进展期 STS 中,浸润的 CD8⁺ T 细胞常表现出效应因子分泌能力丧失,并代偿性上调多个共抑制受体。尽管部分 STS 亚型表达 PD-L1,但单靶点阻断程序性死亡受体(PD)-1/PD-L1 通路往往由于其他代偿性

检查点的上调而迅速产生继发性耐药。因此,STS 的免疫逃逸并非单一通路的异常,而是由细胞耗竭与抑制性微环境共同编织的复杂网络^[8]。

2 免疫疗法在 STS 中获得突破性进展

面对 STS 高度异质性的微环境壁垒,单一的细胞毒性杀伤已难以带来长期的生存获益。近年来,通过多治疗策略联合应用、阻断免疫抑制信号、回输特异性修饰的免疫细胞以及重塑局部微环境,免疫治疗在特定 STS 亚型中展现出了前所未有的临床活性,逐步重塑了 STS 的治疗逻辑。

2.1 ICI 的探索与革新

2.1.1 ICI 联合抗血管生成靶向药 鉴于 VEGF 通路在 STS 血管异常与免疫抑制中的双重作用,ICI 联合抗血管生成靶向药成为目前最具潜力的破局策略。多项 II 期临床研究表明,抗血管生成靶向药可通过促进肿瘤血管正常化、下调 TAMs 和 MDSCs 的抑制活性,为 T 细胞浸润打开通道。此联合模式的应用可改善晚期 STS 患者的生存质量及无进展生存期^[9]。

2.1.2 双免疫联合在特殊亚型 STS 中应用 细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(CTLA-4)抑制剂能够在其抗原递呈阶段促进 T 细胞的早期活化与增殖,与 PD-1 单克隆抗体(单抗)形成机制互补。Alliance A091401 随机 II 期试验共纳入 85 例 STS 患者,受试者被分为纳武利尤单抗单药组($n=43$)和纳武利尤单抗联合伊匹木单抗组($n=42$),结果证实,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗相较于纳武利尤单抗单药,不仅将客观缓解率(ORR)从 16%提升至 29%,其中位总生存期亦从 10.7 个月延长至 14.3 个月,确立了双免疫联合在特定高危亚型 STS 中的临床地位^[10]。

2.1.3 免疫联合放疗:从姑息治疗到新辅助治疗 免疫联合放疗的模式正在从晚期姑息治疗向新辅助治疗前移,并取得了一系列重要发现。2025 年欧洲肿瘤医学会议(ESMO)中报道,对于可切除的 III 期肢体/躯干 STS 患者,同步接受 LAG-3 激动剂、帕博利珠单抗联合放疗,随后进行手术,中位肿瘤玻璃样变/纤维化比例高达 51.5%,中位残余活性肿瘤细胞仅为 12.5%。尽管影像学 ORR 仅为 13.2%,但显著的病理学缓解提示该方案可诱导深度肿瘤消退,为后续器官保留和手术降期提供了新策略^[10]。

SU2C-SARC032 研究证实,围手术期免疫治疗可改善可切除 STS 患者的生存结局。高危肢体 STS [主要为未分化多形性肉瘤(UPS)、去分化脂肪肉瘤(DDLPS)、未分化脂肪肉瘤(多形性 LPS)]患者接受

新辅助放疗+手术+辅助帕博利珠单抗的 2 年无病生存率(DFS)绝对提高了 15%(67% vs. 52%),风险比(HR)为 0.61($P=0.029$),这一显著的生存获益将改变临床实践,推动免疫治疗向早期可切除患者前移^[11]。

2.1.4 中国原创联合方案:表观遗传调控+免疫检查点阻断 近年来,中国学者在表观遗传调控联合免疫治疗领域取得了突破性进展。2025 年 ESMO 大会公布的一项 II 期临床试验^[12]评估了组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂西达本胺联合特瑞普利单抗(PD-1 抗体)在晚期肉瘤中的疗效。核心数据显示,在总人群中,ORR 达到 30.4%,疾病控制率为 73.9%,中位无进展生存期(PFS)为 7.1 个月。在组织学亚型方面,尤为引人注目的是在高分化/去分化脂肪肉瘤(DLPS)中,ORR 高达 62.5%,中位 PFS 达到 17.1 个月,显著优于其他亚型(3.6 个月, $P<0.001$)。这是迄今为止在脂肪肉瘤免疫治疗中取得的最佳疗效数据。该研究首次在临床层面证实,通过 HDAC 抑制进行表观遗传调控,可以有效将“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”,为克服脂肪肉瘤等难治性亚型的免疫耐药开辟了全新路径。

2.1.5 化疗联合双免疫检查点阻断 一项评估多柔比星联合扎利雷利单抗(抗 CTLA-4)和巴斯蒂单抗(抗 PD-1)治疗晚期 STS 的 II 期研究(NCT04028063)也提供了重要参考。尽管该研究未达到主要终点[6 个月 PFS 率 46.4%,对照 43.4%],但 ORR 达到了 33.3%,疾病控制率(DCR)为 80.0%,包括对多柔比星或免疫单药均不敏感的亚型也观察到了缓解,中位 PFS 为 25.3 周,且中位缓解持续时间为 38.7 周。这一高缓解率提示,化疗联合双免疫在特定亚型中仍具有潜力,未来需要通过生物标志物进行更精准的筛选,以优化患者选择^[12]。

2.2 过继性细胞疗法 对于缺乏内源性 T 细胞浸润或对 ICI 高度耐药的 STS 亚型,通过体外基因工程改造的过继性细胞疗法开辟了全新的精准干预途径。

2.2.1 嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)疗法与肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)的应用 近年来,针对肿瘤相关抗原的 CAR-T 疗法在血液系统肿瘤中取得了突破性进展,并逐渐被探索应用于实体瘤,包括 STS。已有研究针对人表皮生长因子受体 2(HER2)等在部分肉瘤中表达的表面抗原开展了早期临床研究。例如,一项 I 期临床试验评估了 HER2 特异性 CAR-T 治疗晚期肉瘤患者的安全性和初步疗效,结果显示,该治疗总体耐受性良好,部分患者可获得

疾病稳定或肿瘤缩小,提示 CAR-T 疗法在肉瘤中的潜在可行性^[13]。

然而,与血液系统肿瘤相比,CAR-T 在实体瘤中的疗效仍面临多重生物学障碍。首先,STS 的 TME 中常存在致密的细胞外基质和癌症相关成纤维细胞(CAFs),形成物理屏障,限制 CAR-T 向肿瘤内部的浸润与归巢。其次,肉瘤细胞表面抗原表达往往具有显著的异质性,不同肿瘤细胞之间抗原表达水平差异较大,容易导致抗原逃逸,从而降低 CAR-T 的持续杀伤效果^[14]。

因此,如何改善 CAR-T 在 TME 中的浸润能力、克服抗原异质性以及增强其持久性,是当前 CAR-T 治疗 STS 研究的关键方向。近年来,针对多靶点 CAR-T、联合 ICIs 或基质重塑策略的研究正在开展,旨在提高 CAR-T 在实体瘤中的治疗效果。

2.2.2 受体酪氨酸激酶样孤儿受体 1(receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1, ROR1)等新型抗体靶点 除了细胞疗法,针对新型肿瘤相关表面抗原的抗体药物也逐渐成为 STS 免疫治疗的重要研究方向。其中,ROR1 是一种在胚胎发育阶段高表达,在正常成人组织中几乎不表达的肿瘤相关抗原,在多种实体瘤中被发现异常再表达,因此被认为是具有较高特异性的潜在治疗靶点。

一项针对 ROR1 抗体 PBA-0405 的首次人体微剂量研究显示,在 ROR1 阳性的 STS 患者中,药物经瘤内注射后可在局部 TME 中诱导明显的免疫激活反应。研究者在治疗后的肿瘤组织中观察到干扰素信号通路相关基因(如 CXCL10、ISG15)的表达显著上调,同时伴随肿瘤细胞凋亡标志物(如 cleaved caspase-3)的增加,提示 ROR1 靶向抗体不仅能够直接诱导肿瘤细胞死亡,还可能通过激活局部免疫反应,增强抗肿瘤效应^[15]。

2.3 肿瘤疫苗与新型免疫调节剂 在细胞疗法与检查点阻断之外,旨在主动激发内源性免疫系统的新颖调节剂正处于早期但活跃的探索阶段。

2.3.1 溶瘤病毒与 mRNA 疫苗 溶瘤病毒是一类能够选择性复制并裂解肿瘤细胞的工程化病毒,其抗肿瘤作用不仅来源于直接的细胞裂解效应,还可通过诱导肿瘤抗原释放与免疫原性细胞死亡,激活机体抗肿瘤免疫反应。以表达粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的溶瘤单纯疱疹病毒为代表的溶瘤病毒治疗,在多种实体瘤中已显示出良好的免疫激活潜力。研究表明,溶瘤病毒经瘤内注射后,可在局部诱导炎症并释放多种趋化因子(如 CXCL9、CXCL10),从而促进 CD8⁺ T 细胞和树突状细胞向 TME 募集,

增强抗肿瘤免疫应答^[16]。

2.3.2 双特异性抗体及多靶点融合蛋白 针对 STS 微环境中复杂的抑制网络,同时阻断 PD-1/PD-L1 轴与 TGF- β 通路的双功能融合蛋白已在临床前模型中显示出解除基质抑制、促进免疫细胞浸润的双重疗效,有望成为未来攻克耐药 STS 的新兴手段^[17]。

2.3.3 LAG-3 靶向治疗的探索 LAG-3 作为新一代免疫检查点备受关注。CONgRAIS 研究在三级淋巴结(TLS)阳性的晚期 STS 患者中,随机对比了纳武利尤单抗单药与联合瑞拉利单抗(抗 LAG-3)的疗效。令人意外的是,联合 LAG-3 阻断并未改善疗效:联合组 *vs.* 单药组的 6 个月无进展率为 26.7% *vs.* 39.4%,中位 PFS 为 3.7 *vs.* 5.2 个月,中位总生存期(mOS)为 12.6 *vs.* 29.0 个月。该研究的重要价值在于,一方面再次验证了 TLS 阳性人群接受 PD-1 单药治疗的卓越疗效(mOS 达 29.0 个月,显著超越历史对照);另一方面也提示,在 TLS 富集的人群中,一线联合 LAG-3 阻断可能并非必要的增效手段,为未来联合治疗策略的选择提供了关键的循证依据^[18-19]。

3 基于病理亚型的精准治疗与标志性临床试验

3.1 里程碑式临床试验全景回顾 近 10 年来,多项前瞻性临床试验彻底改写了晚期 STS 的治疗格局。其中,SARC028 作为首个评估帕博利珠单抗在晚期肉瘤中疗效的多中心 II 期试验,具有不可替代的破冰意义。该研究不仅证实了帕博利珠单抗在 UPS 和去分化脂肪肉瘤中的单药活性,更在随后的 UPS 扩增队列中取得了高达 40% 的 ORR,奠定了 ICI 在特定亚型中的治疗地位^[3]。

在联合治疗领域,PEMBROSARC 试验创新性地探索了低剂量环磷酰胺联合帕博利珠单抗的节拍化疗模式,并在后续更新的 TLS 阳性的富集队列中,观察到了极高的肿瘤退缩比例(ORR 达 30%),首次在临床层面验证了 TLS 作为预测生物标志物的巨大潜力^[20]。

发表于《Lancet》的 SU2C-SARC032 研究是首个证实围手术期免疫治疗可改善可切除 STS 患者生存结局的随机对照试验,具有里程碑意义。该研究中帕博利珠单抗组 2 年 DFS 提高了 15% (67% *vs.* 52%),HR 为 0.61 ($P=0.029$)。尽管 ≥ 3 级不良事件发生率在免疫组更高(56% *vs.* 31%),但这一显著的生存获益无疑将改变临床实践,推动免疫治疗向早期可切除患者的前移^[11]。

3.2 特定亚型的免疫治疗敏感性差异 上述试验数据的分化,本质上反映了 STS 不同病理亚型在基因组学与 TME 上的异质性。临床上已根据应答率

将其初步划分为免疫优势亚型与难治亚型,但并不确定。比如 SU2C-SARC032 研究通过多组学分析,揭示了两种不同的 TME 与免疫联合放疗获益的相关性,即 SIC E(免疫热):以 B 细胞、TLS、活化 CD8⁺ T 细胞富集为特征,接受帕博利珠单抗+放疗后 DFS 显著优于单纯放疗($HR=0.37$);SE1(免疫冷):免疫荒漠表型,同样从联合治疗中获益($HR=0.39$),表现为 CD4⁺和 CD8⁺效应记忆 T 细胞增加 Grade 3 且 SIC E/SE1 患者获益最显著($HR=0.26$)。将这些分子分型作为后续研究的探索性分层因素,可用于后续精准人群筛选。

目前临床上认为对 PD-1 治疗最有效的 STS 亚型包括腺泡状 STS 和未分化多形性肉瘤。此外伴有错配修复缺陷(dMMR)/微卫星高度不稳定(MSI-H)的肉瘤(特别是多形性横纹肌肉瘤)也是明确的敏感人群。对于 DDLPS 等传统意义上的“冷肿瘤”,虽然单药效果不佳,但通过联合用药(如 HDAC 抑制剂)将“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”的策略也显示出突破性疗效。

4 未来展望与面临的挑战

如何克服肉瘤高度免疫抑制的微环境壁垒,是下一代免疫干预策略的核心挑战。研究表明,HDAC 抑制剂及 DNA 甲基转移酶抑制剂可通过上调肿瘤细胞内源性逆转录病毒的表达,诱发“病毒模拟”效应,进而激活干扰素通路并促进趋化因子的分泌,极大改善 CD8⁺ T 细胞的瘤内浸润^[21]。这一策略的临床可行性已由中国学者的西达本胺联合研究得到初步证实,为后续更大规模的验证性研究奠定了坚实基础^[23]。

中国学者正在积极探索更为前沿的多模式协同方案。复旦大学附属肿瘤医院发起的 NCT06126276 研究,旨在评估 PD-1/CTLA-4 双特异性抗体(QL1706)联合艾日布林、安罗替尼及大分割放疗治疗经治晚期 STS 的疗效与安全性。这种“免疫+抗血管+化疗+放疗”的 4 药联合模式,代表了未来攻克复杂耐药机制的探索方向之一,其结果值得期待。在过去 10 余年中,STS 的系统性治疗终于打破了以细胞毒性化疗为主导的单一格局。进入 2025 年,围手术期免疫治疗的里程碑进展(SU2C-SARC032)、中国原创的表观遗传联合方案的突破以及对新型靶点和耐药机制的深入解析,正在以前所未有的深度和广度重塑 STS 的治疗版图^[21]。

从 ICI 在特定亚型中的破冰,到细胞疗法在肉瘤中的惊艳突围,再到 TLS 等生物标志物的颠覆性发现,一条重塑 STS 治疗格局的清晰路径已然显

现。有充分的理由坚信,随着单细胞空间多组学分辨率的不断提升、新一代基因工程细胞疗法的迭代、人工智能数字孪生技术的发展以及表观遗传联合调控策略的成熟,横亘在“冷肿瘤”与“热肿瘤”之间的微环境鸿沟必将被彻底跨越。

参考文献:

- [1] DOSSA F, ELNEKAVE E, MIAH A B, et al. Diagnosis and treatment of primary soft tissue sarcomas: comprehensive review[J]. *BJS OPEN*, 2025, 10(2):zraf177.
- [2] LIAO Z, TENG J, LI T, et al. Evaluation of the efficacy and safety of immunotherapy in sarcoma: a two-center study[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1292325.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] LI Z, ZHENG H, LIU L, et al. A novel inflammatory signature for evaluating immune microenvironment status in soft tissue sarcoma [J]. *Front Oncol*, 2022, 12:990670.
- [6] XIAO Q, LI X, LI Y, et al. Biological drug and drug delivery-mediated immunotherapy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(4):941-960.
- [7] MEDINA-CEBALLOS E, GINER F, MACHADO I, et al. The prognostic impact of the tumor immune microenvironment in synovial sarcoma: an immunohistochemical analysis using digital pathology and conventional interpretation[J]. *J Pers Med*, 2025, 15(5):169.
- [8] IBE O E, ULASOV I, SAMOYLOVA S, et al. Microsatellite instability and PD-L1 expression in sarcomas: current evidence and clinical perspectives[J]. *Med Oncol*, 2025, 42(11):477.
- [9] PENEL N, PAUTIER P, BLAY J. Maintenance after first-line treatment for advanced soft tissue sarcoma[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2025, 216: 104959.
- [10] EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY. Immunotherapy combinations enhance radiotherapy response in resectable sarcoma[EB/OL]. (2025-10-19)[2026-03-19].<https://dailyreporter.esmo.org/esmo-congress-2025/rare-cancers/immunotherapy-combinations-enhance-radiotherapy-response-in-resectable-sarcoma>.
- [11] ZHANG X. A phase II clinical trial of chidamide combined with toripalimab for advanced soft tissue sarcoma[EB/OL]. (2025-10-17)[2026-03-19]. https://oncologypro.esmo.org/congress-resources/esmo-congress-2025/presentation=invited_discussant_925af58.
- [12] WILKY B A, JULIAN K A, MALEDDU A, et al. A single-arm phase 2 trial of doxorubicin plus zalifrelimab (anti-CTLA-4 antibody) and balstilimab (anti-PD-1 antibody) in advanced/metastatic soft tissue sarcomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2025, 31(14):2945-2956.
- [13] HEGDE M, NAVAI S, DERENZO C, et al. Autologous HER2-specific CAR T cells after lymphodepletion for advanced sarcoma: a phase 1 trial[J]. *Nat Cancer*, 2024, 5(6):880-894.
- [14] AVALLONE G, BRIGANDI E, TUGNOLI C, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes vary in different canine soft tissue sarcoma histological types[J]. *Vet Pathol*, 2025, 62(3):276-283.
- [15] GUNDLE K, PANG J, HOULTON J, et al. 501 A first in human phase 0 microdose study with the novel anti-ROR1 antibody (PBA-0405) in patients with solid tumors of soft tissue sarcoma and head and neck cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2025, 13(Suppl 2): A568.
- [16] KELLY C M, ANTONESCU C R, BOWLER T, et al. Objective response rate among patients with locally advanced or metastatic sarcoma treated with talimogene laherparepvec in combination with pembrolizumab: a phase 2 clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(3):402-408.
- [17] XIE L, LIANG X, XU J, et al. Exploratory study of an anti-PD-L1/TGF- β antibody, TQB2858, in patients with refractory or recurrent osteosarcoma and alveolar soft part sarcoma: a report from Chinese sarcoma study group (TQB2858-Ib-02)[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1):868.
- [18] SPALATO-CERUSO M, GHAZZI N E, ITALIANO A. New strategies in soft tissue sarcoma treatment[J]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1):76.
- [19] PEYRAUD F. CONgRAtS: a randomized phase II study of nivolumab±relatlimab in patients with TLS-positive soft-tissue sarcomas [EB/OL]. (2025-10-17)[2026-03-19]. https://oncologypro.esmo.org/congress-resources/esmo-congress-2025/presentation=invited_discussant_6801463.
- [20] ITALIANO A, BESSEDE A, PULIDO M, et al. Pembrolizumab in soft-tissue sarcomas with tertiary lymphoid structures: a phase 2 PEMBROSARC trial cohort[J]. *Nat Med*, 2022, 28(6):1199-1206.
- [21] MOWERY Y M, BALLMAN K V, HONG A M, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab, radiation therapy, and surgery versus radiation therapy and surgery for stage III soft tissue sarcoma of the extremity (SU2C-SARC032): an open-label, randomised clinical trial[J]. *Lancet*, 2024, 404(10467):2053-2064.
- [22] GOYAL A, BAUER J, HEY J, et al. DNMT and HDAC inhibition induces immunogenic neoantigens from human endogenous retroviral element-derived transcripts[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6731.
- [23] QUE Y, ZHANG X, LIU Z, et al. Frequent amplification of HDAC genes and efficacy of HDAC inhibitor chidamide and PD-1 blockade combination in soft tissue sarcoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(2):e1696.

(2026-03-15 收稿)