

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.12.017

## 软组织肉瘤的特异性免疫细胞治疗：困惑与希望

### The perplexity and hope of adoptive T-cell therapy for soft tissue sarcoma

王欣玥 综述; 刘宝瑞, 李茹恬 审阅(南京大学医学院附属鼓楼医院 肿瘤中心, 南京大学临床肿瘤研究所, 江苏南京 210008)

**[摘要]** 软组织肉瘤(soft tissue sarcoma, STS)是20岁以下人群恶性肿瘤死亡的5大原因之一, 传统的治疗方法疗效不佳且患者耐受性差, 而免疫治疗为攻克STS提供了新途径。STS细胞表面多种高免疫原性抗原可作为工程化T细胞的攻击靶点, 过继细胞疗法(adoptive T-cell therapy, ACT)在STS中具有较大的应用潜力。靶向HER2的CAR-T细胞疗法和靶向NY-ESO-1的TCR-T细胞疗法分别在临床试验中产生了临床获益, 但其疗效也受到肿瘤免疫微环境的影响。STS部分肿瘤抗原在正常组织也有表达, 可被CAR-T或TCR-T细胞错误攻击而引起严重的毒副作用。为进一步增强ACT治疗STS的有效性和安全性, 联合免疫检查点抑制剂的综合治疗、CAR-T设计中导入自杀基因等新治疗策略已进入STS的临床治疗。随着二代测序技术的进步, 对STS各亚型免疫学性质有了更深入的研究, 对免疫治疗在STS中的应用会更加“特异性”和“个体化”。

**[关键词]** 软组织肉瘤; 肿瘤免疫治疗; 过继细胞疗法(ACT); 嵌合抗原受体T(CAR-T)细胞; T细胞受体工程化T(TCR-T)细胞  
**[中图分类号]** R738.6; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)12-1416-07

肉瘤是起源于间叶组织的实体瘤, 分为骨肉瘤(osteosarcoma)和软组织肉瘤(soft tissue sarcoma, STS)<sup>[1]</sup>, 其组织学类型有50多种。中国STS的发病率为3.17/10万<sup>[2]</sup>, 各亚型的发病率与年龄显著相关<sup>[3]</sup>。局限性STS的传统治疗策略是完全手术切除加辅助或新辅助放射治疗。然而, 在过去的几十年中STS患者的预后并没有明显的改善, 患者的5年OS率为64.9%<sup>[4]</sup>, 复发率高达35%, 有转移的患者预后则更差<sup>[5]</sup>。尽管关于STS靶向治疗的研究越来越多, 但却未产生明显的临床获益<sup>[6-8]</sup>。目前非手术抗肿瘤治疗手段对STS疗效均不理想, 迫切需要新的治疗策略来改善STS患者的预后。过继细胞疗法(adoptive T-cell therapy, ACT)是肿瘤免疫治疗的重要组成部分, 包括肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)、嵌合型抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T cell)和T细胞受体工程化T细胞(T cell receptor-engineered T cell, TCR-T cell)。其中, CAR-T和TCR-T是近年来出现的使用基因编辑技术工程化的肿瘤特异性T细胞疗法, 对表达其靶点的肿瘤细胞有特异性的杀伤作用, 除了能像细胞毒性化疗和靶向治疗般快速杀灭肿瘤细胞外, 还避免了肿瘤疫苗和免疫检查点抑制剂的延迟效应<sup>[9]</sup>。考虑到STS表面有较多高免疫原性抗原可作为工程化T细胞的攻击靶点<sup>[10]</sup>, ACT在STS中具有较大的应用潜力, 但其安全性和有效性也面临着诸多挑战, 本文就近年来ACT在STS中的临床研究进展作一综述。

#### 1 STS免疫治疗研究概况

肿瘤的免疫治疗根据作用机制可分为3类: 主动免疫治疗(包括各类肿瘤疫苗)、被动免疫治疗(包含

单克隆抗体、ACT等)、非特异性免疫调节剂及免疫检查点抑制剂。STS异质性高, 表达大量免疫原性蛋白/抗原, 因而适用于肿瘤疫苗治疗。肿瘤疫苗通过特异性肿瘤表位刺激免疫应答, 增强免疫系统的抗肿瘤能力, 是目前在STS中应用最广泛的免疫疗法<sup>[11]</sup>。免疫检查点抑制剂在多种恶性肿瘤治疗中发挥了重要作用, 但除了某些特殊亚型外, 使用免疫检查点抑制剂治疗STS的临床试验尚未取得满意的结果<sup>[12]</sup>。STS通常被认为是对免疫治疗不敏感的“冷肿瘤”, 需要更有效的免疫治疗方法和联合治疗策略。随着基因组学技术的发展, 对STS的免疫学分型研究不断深入, 部分亚型的STS通过免疫治疗可以取得较好的疗效<sup>[13]</sup>。STS的免疫治疗, 还有很多未知去发现和探索。

在遗传学上STS通常可分为两类: 基因简单型和基因复杂型。基因简单型STS往往具有特异、稳定的致癌变异(如易位)和数量有限的突变新抗原<sup>[14-15]</sup>。滑膜肉瘤(synovial sarcoma, SS)和黏液样/圆形细胞脂肪肉瘤(myxoid/round cellular liposarcoma, MRCL)都是易位驱动的恶性肿瘤, 常表达高水平的自身抗原, 尤其是NY-ESO-1<sup>[16]</sup>, 初始对全身治疗敏感, 但晚

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 81672398, No. 81972192)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81672398, No. 81972192)

**[作者简介]** 王欣玥(1996-), 女, 博士生, 主要从事肿瘤免疫治疗的基础和临床研究, E-mail: 141230068@smail.nju.edu.cn

**[通信作者]** 李茹恬(LI Rutian, corresponding author), 博士, 主任医师, 博士生导师, 主要从事肿瘤的精准靶向与免疫治疗的研究, E-mail: rutianli@nju.edu.cn

期治疗却面临较大困难。MRCL 约占脂肪肉瘤的 20%~30%<sup>[17]</sup>; SS 在成人 STS 中占 2.92%, 在儿童 STS 中占 8.63%<sup>[18]</sup>, 5 年 OS 率为 64%~77%<sup>[14]</sup>。基因复杂型肉瘤, 如未分化多形性肉瘤(undifferentiated pleomorphic sarcoma, UPS)和平滑肌肉瘤(liomyosarcoma, LMS), 有大量的基因突变但没有明确的致癌因素。高分化/去分化(WD/DD)脂肪肉瘤具有较低的突变负荷, 并且是通过 MDM2 和 CDK4 的过度表达驱动的, 但去分化型脂肪肉瘤可以产生额外的突变, 最终成为高度突变肿瘤<sup>[19]</sup>。高度突变的肿瘤更具遗传异质性, 可能为 T 细胞提供多种高免疫原性突变蛋白靶点<sup>[20]</sup>。但是, 特异性免疫细胞疗法在治疗实体瘤时本就面临脱靶效应<sup>[21]</sup>、细胞耗竭<sup>[22]</sup>等问题, 而 STS 多样的生物学特性则使实际应用情况更为复杂。总体而言, 由于 STS 发病率低、病理分型和免疫特征各不相同, 使免疫治疗在肉瘤领域的发展不仅相对迟滞, 而且参差不齐, 面临着不可忽视的挑战; 同时, 由于肉瘤全身治疗的疗效不尽如人意, STS 的免疫治疗, 尤其是在部分亚型的治疗中显示出较好的应用前景, 值得深入探索。

## 2 STS 的 ACT

### 2.1 CAR-T 细胞疗法

CAR-T 细胞疗法在白血病研究中取得了重大突破, 为特定血液肿瘤患者带来了新的希望<sup>[23]</sup>。CAR-T 细胞与肿瘤细胞表面的肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA)结合后为 CAR-T 细胞提供活化信号引起 CAR-T 细胞活化, 表现为 CAR-T 细胞依赖的杀伤、增殖及细胞因子释放<sup>[24]</sup>。STS 细胞表面有多种抗原高表达, 其中可作为 CAR-T 细胞识别靶点的抗原包括人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、神经节苷酯 2 (ganglioside 2, GD2)、白细胞介素-11 受体 A (interleukin-11 receptor A, IL-11RA)、成纤维细胞激活蛋白 (fibroblast activation protein, FAP)、B7-H3、CD44v6、胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R) 和酪氨酸激酶样受体 1 (receptor tyrosine kinase orphan like 1, ROR1) 等<sup>[25]</sup>, 部分已进入临床试验阶段(表 1)。

表 1 CAR-T 细胞治疗 STS 的临床试验

靶点	试验登记号	临床阶段	设计	肉瘤	状态
HER2	NCT00902044 <sup>[31]</sup>	I / II 期	第 2 代	HER2 阳性肉瘤(包括骨肉瘤 16 例, 尤因肉瘤、原始神经外胚层肿瘤、增生性小圆细胞瘤各 1 例)	17 例可评估患者中 4 例 SD, 中位 OS 为 10.3 个月, 3 例进行肿瘤活检的患者中有 1 例肿瘤坏死率超过 90%
GD2	NCT02107963	I 期	第 3 代	肉瘤, 成神经细胞瘤, 黑色素瘤	正在进行
EGFR806	NCT03618381	I 期	第 2 代	儿童和成人复发难治性恶性肿瘤(骨肉瘤, STS)	正在进行
STS 特异性抗原(CD133、GD2、Muc1 和 CD117)	NCT03356782	I / II 期	第 4 代	肉瘤	正在进行

数据来源: <https://www.clinicaltrials.gov/>

2.1.1 HER2 HER2 在 STS 中高表达<sup>[26]</sup>, 且其表达水平与患者的临床特征相关<sup>[27-28]</sup>。但是, 靶向 HER2 的抗体曲妥珠单抗(trastuzumab)在 STS 的治疗中并未产生临床获益, 可能是肉瘤细胞表面 HER2 表达水平较低所致<sup>[29]</sup>。然而 CAR-T 细胞对靶点有强大的亲和力, 即使是低表达靶点抗原的细胞也可识别并攻击<sup>[30]</sup>, 所以靶向 HER2 的 CAR-T 细胞在 STS 治疗中仍具有研究价值。以 HER2 为靶点的 CAR-T 细胞治疗策略, 也被应用到 STS 的 I / II 期临床试验(NCT00902044)中。在 19 例 HER2 阳性 STS 患者中进行 HER2 特异性 CAR-T 细胞治疗, 17 例可评估疗效的患者中有 4 例疾病稳定(stable disease, SD), 中位 OS 为 10.3 个月, 3 例进行肿瘤活检的患者中有 1 例

肿瘤坏死率超过 90%; 在 9 例回输  $1 \times 10^6 / m^2$  的 HER2-CAR-T 细胞的患者中, 体内肿瘤维持时间超过 6 周<sup>[31]</sup>。虽然 HER2-CAR-T 细胞在 STS 的临床试验中未产生明显的毒副作用, 但 HER2 在正常组织中也有少量表达, 在其他实体瘤治疗中 HER2-CAR-T 细胞曾因脱靶效应产生严重的毒副作用<sup>[32]</sup>, 所以在临床推广时尤需注意其安全性。脱靶效应是指 CAR-T 细胞非特异的攻击低量表达靶抗原的正常组织, 有研究者<sup>[33]</sup>选择性地破坏过继转移的编码基因分子的自杀基因导入 CAR-T 细胞, 可以导致被修饰基因的 CAR-T 细胞在体内选择性消融, 防止 CAR-T 细胞脱靶效应对邻近细胞和/或组织的非特异性攻击, 有望控制实体瘤 CAR-T 细胞的毒副作用。目前有一项针

对患有 STS 的儿童和青年的 I 期临床试验 (NCT02107963) 正在进行, 在第 3 代 GD2-CAR-T 细胞中导入自杀基因半胱天冬酶二聚结构域 9 (ICD9), 以验证自杀基因修饰的 CAR-T 细胞能否在临床试验中降低毒副作用, 提高患者耐受性。

**2.1.2 GD2** GD2 是目前临床研究中疗效较好的 CAR-T 细胞实体瘤靶点。LOUIS 等<sup>[34]</sup>用 GD2-CAR-T 细胞治疗成神经细胞瘤, 客观缓解率 (objective remission rate, ORR) 达 21%, 完全缓解 (complete remission, CR) 的持续时间最长者超过 4 年, 除轻度疼痛外未见明显的副作用。在肉瘤治疗领域, 临床前实验证实第 3 代 GD2-CAR-T 细胞对 GD2 阳性肉瘤细胞有杀伤效果, 但大量浸润的单核细胞和髓源抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC) 影响了 CAR-T 细胞的功能<sup>[35]</sup>。在后续实验中, 将抑制 MDSC 的全反式维甲酸与 GD2-CAR-T 细胞联合应用, 进一步增强了抗肿瘤反应。但是, 除了文献<sup>[35]</sup>所述的 MDSC 等抑制性细胞外, 肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中前列腺素 E2 (PGE2)、腺苷等抑制因子使体外扩增的 CAR-T 细胞在体内不能持续存活与增殖, 影响 CAR-T 细胞疗法对 STS 的疗效<sup>[36]</sup>。而第 4 代 CAR-T 细胞应用编码 CAR 和/或 CAR 反应性启动子的载体构建 CAR-T 细胞, 在转基因产生的细胞因子作用下 CAR-T 细胞可持续产生有效的信号, 并可激活免疫系统使抗肿瘤免疫效应放大<sup>[37]</sup>, 目前可设计加入 CAR-T 细胞的细胞因子有 IL-12、IL-18 和 TNFRSF14 等。也有使用第 4 代 CAR-T 细胞治疗肉瘤的 I/II 期临床试验 (NCT03356782) 正在进行, 选择的靶点包括 CD133、GD2、Muc1 和 CD117 等。

## 2.2 TCR-T 细胞疗法

TCR-T 细胞是指将能特异性识别肿瘤抗原的 TCR 基因导入患者外周 T 细胞, 使其表达外源性

TCR, 从而具有抗肿瘤活性。与 CAR-T 细胞相比, TCR-T 细胞的靶点不限于肿瘤细胞表面, 而可识别经 MHC 分子提呈的癌-睾丸抗原 (cancer-testis antigen, CTA)<sup>[38]</sup>。CTA 通常仅限于睾丸等不表达 MHC 分子的生殖器官组织, 因而靶向 CTA 的 MHC 限制性 TCR-T 细胞产生脱靶效应的可能性较小<sup>[39]</sup>, 是 ACT 的理想靶点。

在 STS 中高表达的 CTA 包括 NY-ESO-1、MAGE、PRAME、TRAG-3/CSAGE 和 SSX<sup>[40]</sup>。其中 NY-ESO-1 在 70%~80% 的 SS 中高表达, 且已在黑色素瘤的免疫治疗中展现了良好的有效性和安全性, 是目前研究较为深入的靶点<sup>[41]</sup>。在一项 I 期临床试验 (NCI08-C-0121) 中, ROBBINS 等<sup>[42]</sup>用 NY-ESO-1 特异性 TCR-T 细胞治疗 6 例 HLA-A\*0201 的晚期 SS 患者, ORR 为 67% (4/6)。在该疗法的 II 期临床试验 (NCT00670748)<sup>[39]</sup>中, 11 例 NY-ESO-1 阳性滑膜细胞肉瘤患者中有 1 例 CR 维持 6 个月, 10 例部分缓解 (partial remission, PR) 平均时间为 55 个月, 3 年 OS 率为 38%, 5 年 OS 率为 14%。另一项临床试验 (NCT01343043)<sup>[43]</sup>显示, 使用靶向 NY-ESO-1 的 HLA-A2 限制性 TCR-T 细胞治疗转移性 SS 患者, ORR 为 50% (6/12), 包括 1 例 CR 和 5 例 PR, 平均维持时间 8 个月。起初 NY-ESO-1 特异性 TCR-T 细胞在体外扩增后表现为效应记忆 T 细胞 (effector memory T cell, TEM) 表型, 而回输 1 个月后主要由记忆性干细胞样 T 细胞 (stem cell memory T cell, TSCM)、中央记忆 T 细胞 (central memory T cell, TCM) 组成<sup>[43]</sup>, 这些 T 细胞亚群分化程度低、活力好且不易衰竭<sup>[44]</sup>, 在体内维持时间超过 6 个月。T 细胞不能产生持久的免疫应答是影响 TCR-T 细胞临床疗效的关键因素<sup>[45]</sup>, 低分化的 T 细胞在体内的抑瘤能力和持久性高于终末分化 T 细胞<sup>[46]</sup>, 将有利于提高 ACT 的疗效 (表 2)。

表 2 已发表的 TCR-T 细胞治疗 SS 的临床试验

靶点	试验登记号	试验阶段	结果
NY-ESO-1	NCI08-C-0121 <sup>[42]</sup>	I 期	6 例中有 4 例 PR
	NCT00670748 <sup>[39]</sup>	II 期	18 例中有 1 例 CR、10 例 PR
	NCT01343043 <sup>[43]</sup>	I/II 期	10 例中有 1 例 CR、5 例 PR
MAGE-A3	NCT01273181 <sup>[47]</sup>	I/II 期	1 例中有 1 例 PR
	NCT02111850 <sup>[48]</sup>	I/II 期	1 例中有 1 例 NR

除了有效性外, TCR-T 细胞疗法的安全性也需要关注。虽然, CTA 与 TAA 相比具有较好的组织特异性, 但是 TCR-T 细胞也有发生脱靶效应的可能, 主要是因为正常组织中可能表达与 TCR-T 靶点高度相似的抗原表位。在 MORGAN 等<sup>[47]</sup>以 MAGE-A3

(KVAELVHFL) 为靶点的 TCR-T 临床试验中, TCR-T 细胞同时识别神经系统的 MAGE-A12 (KMAELVHFL), 产生了严重的神经系统毒性, 导致 2 例死亡。MAGE-A3 特异性 TCR-T 细胞的临床试验中也有肉瘤患者入组<sup>[48]</sup>, 在 NCT01273181 中的 2 例 SS 患者中

有1例PR<sup>[47]</sup>, 暂未有严重毒副反应的报告。总而言之, TCR-T细胞的脱靶效应发生率虽然低于CAR-T细胞, 但在临床应用中却不容忽视。

### 2.3 联合治疗

由美国国家癌症研究所和国家人类基因组研究所发起的癌症基因组图集研究网络(Cancer Genome Atlas Research Network, CGARN)对206例STS的组织细胞进行全外显子组测序(WES)和MuSiC分析, 发现STS平均TMB为1.06/Mb, 识别出3种显著突变基因(significantly mutated gene, SMG): TP53、ATRX和RB1。TP53突变在LMS中最为普遍(80例中有40例), RB1突变多见于LMS、UPS和黏液纤维肉瘤(myxofibrosarcoma, MFS)<sup>[49]</sup>。TMB大于10/Mb的肿瘤如黑色素瘤, 产生新抗原的概率较高, 对PD-1/PD-L1抑制剂敏感; 而TMB小于1/Mb的肿瘤则几乎不可能产生新抗原, 如STS这种TMB处在1/Mb和10/Mb之间的肿瘤, 能够产生新抗原, 对PD-1/PD-L1抑制剂可能敏感, 有些需要联合治疗来刺激新抗原的产生<sup>[50]</sup>。ACT对肉瘤的联合治疗策略总结见表3。

**2.3.1 与化疗、放疗联用** 由于免疫治疗的效应机制复杂, 将ACT与其他疗法联合应用, 可通过提高STS的免疫原性增强疗效。T细胞的活化需要两个信号, 第一信号依赖于TCR对肿瘤细胞靶抗原的识别, 增加肿瘤细胞靶抗原的表达和暴露, 有利于增强ACT的疗效。CTA的表达主要通过表观遗传, 地西他滨等去甲基化剂可增加肉瘤细胞MHC和CTA表达<sup>[51-52]</sup>, 从而增强TCR-T细胞对肉瘤细胞的识别和杀伤作用。在另一种上调技术中, 放射治疗诱导肿瘤细胞凋亡和坏死, 释放肿瘤抗原进入血液, 促进免疫识别<sup>[53]</sup>。从STS患者放疗前后的成对肿瘤样本中获得CTA的表达, 显示放疗后CTA显著上调<sup>[54]</sup>。

**2.3.2 与肿瘤疫苗联用** 作为主动免疫疗法, 肿瘤疫苗通过特异性肿瘤表位刺激免疫应答, 增强肿瘤特异性T细胞的活化。有研究<sup>[55]</sup>证实, 将CAR-T细胞和负载其靶点的疫苗联合应用, 可刺激CAR-T细胞的扩增, 增强其抗肿瘤效果。另一方面, 虽然肿瘤疫苗是STS中应用最广泛的免疫疗法, 但其对肿瘤细胞的杀伤效果不如ACT直接和迅速, 将两者联合应用理论上具有相辅相成的效果。NOWICKI等<sup>[56]</sup>将靶向NY-ESO-1的TCR-T细胞疗法与NY-ESO-1特异性DC疫苗联合应用, 效果优于TCR-T细胞疗法和肿瘤疫苗单独使用(NCT01697527), 提示ACT和肿瘤疫苗的联合应用是STS免疫治疗具有潜力的发展方向。

**2.3.3 与免疫检查点抑制剂联用** 与免疫检查点抑制剂联用则有助于解决肿瘤免疫微环境对免疫细胞疗法的抑制作用。TME中血管内皮细胞、MDSC等可上调负性共刺激分子如PD-L1表达, 抑制已到达肿瘤局部的T细胞增殖、活化, 使其失去肿瘤反应性<sup>[57]</sup>。理论上CTLA-4、PD-1/PD-L1单抗等可通过减少IL-6、IL-10等途径来对抗肿瘤组织的免疫抑制作用<sup>[56]</sup>, FEHLINGS等<sup>[58]</sup>在临床前试验中使用CTLA-4抗体治疗STS, 发现新抗原特异性TIL数量增加并且表型发生变化, 外周血中的新抗原特异性T细胞则不受影响。但是在临床试验(NCT02070406)中, 将NY-ESO-1特异性TCR-T与CTLA-4抑制剂伊匹单抗(ipilimumab)联合应用在STS治疗中与NY-ESO-1特异性TCR-T细胞单独应用相比却没有明显优势<sup>[56]</sup>。考虑到免疫检查点抑制剂单独治疗未分型的肉瘤也未产生理想结果, 而仅在针对肺泡STS、脊索瘤(chordoma)和横纹肌样瘤(rhabdoid tumor)等亚型的治疗产生了临床获益<sup>[12]</sup>, 再次提示对STS的免疫治疗需建立在细化STS免疫分型的基础上。

表3 ACT对肉瘤的联合治疗策略

试验登记号	治疗策略	结果
NCT02319824	NY-ESO-1特异性TCR-T+放疗	2例中有1例SD、1例PD
NCT03450122	NY-ESO-1特异性TCR-T+肿瘤疫苗	正在进行
NCT01697527 <sup>[56]</sup>	NY-ESO-1特异性TCR-T+肿瘤疫苗	6例中有4例PR
NCT02070406 <sup>[56]</sup>	NY-ESO-1特异性TCR-T+CTLA-4抑制剂 ipilimumab	4例中有2例PR

## 3 结 语

ACT在应用于实体瘤时仍面临有效性和安全性两大考验, 其中一个关键问题是肿瘤免疫微环境的抑制作用。近年来不断有新的CAR-T、TCR-T结构设计和联合治疗策略致力于解决这一问题, 但其作用机制和治疗效果尚待进一步明确。STS组织表浅, 亚型多样, 具有独特多样的生物学特征, 被认为是研

究肿瘤免疫微环境的理想模型<sup>[59]</sup>。STS广泛表达的免疫原性蛋白/抗原也为ACT提供了攻击靶点, 因此在ACT机制探索和临床疗效评价中STS都具有较大的研究潜力。但是, 复杂又罕见的亚型导致STS的临床治疗往往一概而论, 影响了免疫治疗的临床效果。相信随着全蛋白质组学的发展和肿瘤基因组测序技术的应用和推广, 将鉴定出更多突变表位作为标志物用于细化STS的分型和判断免疫治疗的预后。根

据 STS 的不同亚型、不同分期选择合适的治疗手段, 将推动 STS 实现免疫治疗的“个体化”。

### [参考文献]

- [1] COLEY W B. The treatment of inoperable sarcoma by bacterial toxins (the mixed toxins of the *Streptococcus erysipelas* and the *Bacillus prodigiosus*) [J/OL]. Proc Royal Soc Med, 1910, 3 (Surg\_Sect): 1-48[2020-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.gov/pmc/articles/PMC1961042/>.
- [2] MALONE E R, LEWIN J H, AL-EZZI E M, et al. Phase 1b study of selinexor, a first-in-class selective inhibitor of nuclear export (SINE) compound, in combination with doxorubicin in patients (pts) with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma (STS) [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15\_suppl): 3123. DOI: 10.1200/jco.2019.37.15\_suppl.3123.
- [3] FERRARI A, SULTAN I, HUANG T T, et al. Soft tissue sarcoma across the age spectrum: a population-based study from the Surveillance Epidemiology and End Results database[J/OL]. Pediatr Blood Cancer, 2011, 57(6): 943-949[2020-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4261144/>. DOI: 10.1002/pbc.23252.
- [4] SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015[EB/OL]. <https://seer.cancer.gov/data/>. trial[J]. Eur J Cancer, 2019, 109: 51-60. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.12.009.
- [5] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30. DOI:10.3322/caac.21387.
- [6] 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.
- [7] SANTORO A, COMANDONE A, BASSO U, et al. Phase II prospective study with sorafenib in advanced soft tissue sarcomas after anthracycline-based therapy[J]. Ann Oncol, 2013, 24(4): 1093-1098. DOI:10.1093/annonc/mds607.
- [8] VAN DER GRAAF W T, BLAY J Y, CHAWLA S P, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. Lancet, 2012, 379 (9829): 1879-1886. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60651-5.
- [9] ROSENBERG S A, RESTIFO N P. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer[J]. Science, 2015, 348(6230): 62-68. DOI:10.1126/science.aaa4967.
- [10] MIWA S, YAMAMOTO N, HAYASHI K, et al. Therapeutic targets for bone and soft-tissue sarcomas[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(1): 170. DOI:10.3390/ijms20010170.
- [11] PENDER A, JONES R L, POLLACK S. Optimising cancer vaccine design in sarcoma[J/OL]. Cancers, 2018, 11(1): E1[2020-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6356514/>. DOI: 10.3390/cancers11010001.
- [12] DUFRESNE A, MEURGEY A, BRAHMI M. Immunotherapy of heterogenous sarcomas: questions and strategies[J]. Curr Opin Oncol, 2019, 31(4): 304-309. DOI:10.1097/CCO.0000000000000548.
- [13] ATHERTON M J, LENZ J A, MASON N J. Sarcomas—A barren immunological wasteland or field of opportunity for immunotherapy? [J]. Vet Comp Oncol, 2020, 2020: vco.12595. DOI:10.1111/vco.12595.
- [14] KAWAGUCHI S, TSUKAHARA T, IDA K, et al. SYT-SSX breakpoint peptide vaccines in patients with synovial sarcoma: a study from the Japanese Musculoskeletal Oncology Group[J]. Cancer Sci, 2012, 103(9): 1625-1630. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2012.02370.x.
- [15] BLOOM J E, MCNEEL D G, OLSON B M. Vaccination using peptides spanning the SYT-SSX tumor-specific translocation[J/OL]. Expert Rev Vaccines, 2012, 11(12): 1401-1404[2020-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3556272/>. DOI: 10.1586/erv.12.122.
- [16] POLLACK S M, JUNGBLUTH A A, HOCH B L, et al. NY-ESO-1 is a ubiquitous immunotherapeutic target antigen for patients with myxoid/round cell liposarcoma[J/OL]. Cancer, 2012, 118(18): 4564-4570[2020-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3361576/>. DOI:10.1002/cncr.27446.
- [17] MOREAU L C, TURCOTTE R, FERGUSON P, et al. Myxoid/round cell liposarcoma (MRCLS) revisited: an analysis of 418 primarily managed cases[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(4): 1081-1088. DOI: 10.1245/s10434-011-2127-z.
- [18] BOARD P P T E. Childhood soft tissue sarcoma treatment (PDQ®): Health Professional Version[EB/OL]. PDQ Cancer Information Summaries, Bethesda (MD), 2020[2020-04-05]. <https://www.cancer.gov/types/soft-tissue-sarcoma/hp/child-soft-tissue-treatment-pdq>.
- [19] KANOJIA D, NAGATA Y, GARG M, et al. Genomic landscape of liposarcoma[J]. Oncotarget, 2015, 6(40): 42429-42444. DOI: 10.18632/oncotarget.6464.
- [20] TRAN E, TURCOTTE S, GROS A, et al. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4<sup>+</sup> T cells in a patient with epithelial cancer[J]. Science, 2014, 344(6184): 641-645. DOI: 10.1126/science.1251102.
- [21] POOREBRAHIM M, SADEGHI S, FAKHR E, et al. Production of CAR T-cells by GMP-grade lentiviral vectors: latest advances and future prospects[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2019, 56(6): 393-419. DOI:10.1080/10408363.2019.1633512.
- [22] Next-generation CAR T cells counter exhaustion[J]. Cancer Discov, 2020, 10(2): 166-167. DOI:10.1158/2159-8290.CD-NB2019-146.
- [23] JOHNSON L A, JUNE C H. Driving gene-engineered T cell immunotherapy of cancer[J/OL]. Cell Res, 2017, 27(1): 38-58[2020-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5223234/>. DOI:10.1038/cr.2016.154.
- [24] KOSTI P, MAHER J, ARNOLD J N. Perspectives on chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy for solid tumors[J/OL]. Front Immunol, 2018, 9: 1104[2020-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5972325/>. DOI:10.3389/fimmu.2018.01104.
- [25] THANINDRATARN P, DEAN D C, NELSON S D, et al. Chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell immunotherapy for sarcomas: From mechanisms to potential clinical applications[J]. Cancer Treat Rev, 2020, 82: 101934. DOI:10.1016/j.ctrv.2019.101934.
- [26] IQBAL N, IQBAL N. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in cancers: overexpression and therapeutic implications[J]. Mol Biol Int, 2014, 2014: 852748. DOI:10.1155/2014/852748.
- [27] MARDANPOUR K, RAHBAR M, MARDANPOUR S. Coexistence of HER2, Ki67, and p53 in osteosarcoma: a strong prognostic factor[J]. N Am J Med Sci, 2016, 8(5): 210-214. DOI: 10.4103/1947-2714.183013.

- [28] SCOTLANDI K, MANARA M C, HATTINGER C M, et al. Prognostic and therapeutic relevance of HER2 expression in osteosarcoma and Ewing's sarcoma[J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41(9): 1349-1361. DOI:10.1016/j.ejca.2005.03.015.
- [29] EBB D, MEYERS P, GRIER H, et al. Phase II trial of trastuzumab in combination with cytotoxic chemotherapy for treatment of metastatic osteosarcoma with human epidermal growth factor receptor 2 overexpression: a report from the children's oncology group[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(20): 2545-2551[2020-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3397787/>. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.4546.
- [30] AHMED N, RATNAYAKE M, SAVOLDO B, et al. Regression of experimental medulloblastoma following transfer of HER2-specific T cells[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(12): 5957-5964. DOI: 10.1158/0008-5472.can-06-4309.
- [31] AHMED N, BRAWLEY V S, HEGDE M, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-specific chimeric antigen receptor-modified T cells for the immunotherapy of HER2-positive sarcoma [J/OL]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(15): 1688-1696[2020-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4429176/>. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.0225.
- [32] MORGAN R A, YANG J C, KITANO M, et al. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB<sub>2</sub>[J/OL]. *Mol Ther*, 2010, 18(4): 843-851[2020-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2862534/>. DOI: 10.1038/mt.2010.24.
- [33] 陈绍丰, 朱志朋, 吴艳峰. CAR-T细胞治疗肿瘤临床应用的挑战及对策[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(7): 802-809. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.07.014.
- [34] LOUIS C U, SAVOLDO B, DOTTI G, et al. Antitumor activity and long-term fate of chimeric antigen receptor-positive T cells in patients with neuroblastoma[J/OL]. *Blood*, 2011, 118(23): 6050-6056[2020-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3234664/>. DOI:10.1182/blood-2011-05-354449.
- [35] LONG A H, HIGHFILL S L, CUI Y Z, et al. Reduction of MDSCs with all-trans retinoic acid improves CAR therapy efficacy for sarcomas[J/OL]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(10): 869-880[2020-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5050151/>. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-15-0230.
- [36] TAUBE J M, GALON J, SHOLL L M, et al. Implications of the tumor immune microenvironment for staging and therapeutics[J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(2): 214-234. DOI:10.1038/modpathol.2017.156.
- [37] CHMIELEWSKI M, ABKEN H. TRUCKs: the fourth generation of CARs[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2015, 15(8): 1145-1154. DOI: 10.1517/14712598.2015.1046430.
- [38] HINRICHS C S, RESTIFO N P. Reassessing target antigens for adoptive T-cell therapy[J]. *Nat Biotechnol*, 2013, 31(11): 999-1008. DOI:10.1038/nbt.2725.
- [39] ROBBINS P F, KASSIM S H, TRAN T L, et al. A pilot trial using lymphocytes genetically engineered with an NY-ESO-1-reactive T-cell receptor: long-term follow-up and correlates with response[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(5): 1019-1027[2020-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4361810/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2708.
- [40] WEI R, DEAN D C, THANINDRATARN P, et al. Cancer testis antigens in sarcoma: Expression, function and immunotherapeutic application[J]. *Cancer Lett*, 2020, 479: 54-60. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.10.024.
- [41] RAPOPORT A P, STADTMAUER E A, BINDER-SCHOLL G K, et al. NY-ESO-1-specific TCR-engineered T cells mediate sustained antigen-specific antitumor effects in myeloma[J/OL]. *Nat Med*, 2015, 21(8): 914-921[2020-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4529359/>. DOI:10.1038/nm.3910.
- [42] ROBBINS P F, MORGAN R A, FELDMAN S A, et al. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(7): 917-924[2020-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3068063/>. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.2537.
- [43] DANGELO S P, MELCHIORI L, MERCHANT M S, et al. Antitumor activity associated with prolonged persistence of adoptively transferred NY-ESO-1c259T cells in synovial sarcoma [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(8): 944-957. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-1417.
- [44] KLEBANOFF C A, SCOTT C D, LEONARDI A J, et al. Memory T cell-driven differentiation of naive cells impairs adoptive immunotherapy[J/OL]. *J Clin Invest*, 2016, 126(1): 318-334[2020-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4701537/>. DOI:10.1172/JCI81217.
- [45] DUDLEY M E, WUNDERLICH J R, ROBBINS P F, et al. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes[J]. *Science*, 2002, 298(5594): 850-854. DOI:10.1126/science.1076514.
- [46] WANG X L, WONG C W, URAK R, et al. Comparison of naïve and central memory derived CD8<sup>+</sup> effector cell engraftment fitness and function following adoptive transfer[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(1): e1072671[2020-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4760301/>. DOI:10.1080/2162402X.2015.1072671.
- [47] MORGAN R A, CHINNASAMY N, ABATE-DAGA D, et al. Cancer regression and neurological toxicity following anti-MAGE-A3 TCR gene therapy[J/OL]. *J Immunother*, 2013, 36(2): 133-151[2020-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3581823/>. DOI: 10.1097/CJI.0b013e3182829903.
- [48] LU Y C, PARKER L L, LU T Y, et al. Treatment of patients with metastatic cancer using a major histocompatibility complex class II-restricted T-cell receptor targeting the cancer germline antigen MAGE-A3[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(29): 3322-3329[2020-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5652397/>. DOI:10.1200/JCO.2017.74.5463.
- [49] CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK. Comprehensive and integrated genomic characterization of adult soft tissue sarcomas[J/OL]. *Cell*, 2017, 171(4): 950-965. e28[2020-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5693358/>. DOI: 10.1016/j.cell.2017.10.014.
- [50] ROONEY M S, SHUKLA S A, WU C J, et al. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity[J/OL]. *Cell*, 2015, 160(1/2): 48-61[2020-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4856474/>. DOI: 10.1016/j.cell.2014.12.033.

- [51] CORAL S, PARISI G, NICOLAY H J, et al. Immunomodulatory activity of SGI-110, a 5-aza-2'-deoxycytidine-containing demethylating dinucleotide[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62(3): 605-614. DOI:10.1007/s00262-012-1365-7.
- [52] KRISHNADAS D K, BAO L, BAI F Q, et al. Decitabine facilitates immune recognition of sarcoma cells by upregulating CT antigens, MHC molecules, and ICAM-1[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(6): 5753-5762. DOI:10.1007/s13277-014-1764-9.
- [53] GOTO T. Radiation as an in situ auto-vaccination: current perspectives and challenges[J/OL]. *Vaccines*, 2019, 7(3): E100[2020-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6789649/>. DOI:10.3390/vaccines7030100.
- [54] SHARMA A, BODE B, STUDER G, et al. Radiotherapy of human sarcoma promotes an intratumoral immune effector signature[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(17): 4843-4853. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0352.
- [55] MA L Y, DICHWALKAR T, CHANG J Y H, et al. Enhanced CAR-T cell activity against solid tumors by vaccine boosting through the chimeric receptor[J/OL]. *Science*, 2019, 365(6449): 162-168[2020-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6800571/>. DOI:10.1126/science.aav8692.
- [56] NOWICKI T S, BERENT-MAOZ B, CHEUNG-LAU G, et al. A pilot trial of the combination of transgenic NY-ESO-1-reactive adoptive cellular therapy with dendritic cell vaccination with or without ipilimumab[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(7): 2096-2108. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-18-3496.
- [57] NOMAN M Z, DESANTIS G, JANJI B, et al. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 $\alpha$ , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation[J/OL]. *J Exp Med*, 2014, 211(5): 781-790[2020-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4010891/>. DOI:10.1084/jem.20131916.
- [58] FEHLINGS M, FEHLINGS M, SIMONI Y, et al. Checkpoint blockade immunotherapy reshapes the high-dimensional phenotypic heterogeneity of murine intratumoral neoantigen-specific CD8<sup>+</sup> T cells[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 562. DOI:10.1038/s41467-017-00627-z.
- [59] POLLACK S M, HE Q C, YEARLEY J H, et al. T-cell infiltration and clonality correlate with programmed cell death protein 1 and programmed death-ligand 1 expression in patients with soft tissue sarcomas[J/OL]. *Cancer*, 2017, 123(17): 3291-3304[2020-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5568958/>. DOI: 10.1002/encr.30726.

[收稿日期] 2020-04-06

[修回日期] 2020-10-18

[本文编辑] 党瑞山