

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.04.011

· 临床研究 ·

放疗作为原位疫苗的联合治疗模式在晚期软组织肉瘤中的应用

谭思怡, 王晓露, 王琴, 杜诗尧, 尹方韬, 杨艺琦, 孙武, 刘娟, 周霞, 刘宝瑞, 李茹恬(南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心, 江苏 南京 210008)

[摘要] **目的:** 评估放疗作为原位疫苗的联合治疗模式在晚期软组织肉瘤(STS)患者中的有效性和安全性。**方法:** 回顾性分析2020年12月至2024年9月期间在南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心接受联合治疗模式的12例晚期STS患者的临床资料。12例患者均接受了联合治疗。放疗主要以大分割为主。靶向治疗: 安罗替尼10例、阿帕替尼2例。免疫治疗以PD-1抗体为主。主要研究终点为疾病控制率(DCR), 次要研究终点为客观有效率(ORR)及安全性。**结果:** 接受联合治疗的12例STS患者中有0例CR, 4例PR, 7例SD, 1例PD。ORR为33%, DCR为91.7%, 其中靶病灶的DCR为100%。12例患者中, 9例出现I~II级不良反应。最常发生的血液学不良反应是贫血(6例)、肝功能检查结果异常(3例)。最常发生的非血液学不良反应是尿蛋白(5例)、高血压(4例)、甲状腺功能异常(3例)、厌食(3例)、恶心呕吐(2例); 仅2例发生III级血液毒性, 有1例发生III级气胸。**结论:** 放疗作为原位疫苗的联合治疗模式在晚期STS患者中展现出较高的DCR, 且未出现严重不良反应。该联合治疗模式具有良好的有效性与安全性。

[关键词] 放疗; 原位疫苗; 免疫治疗; 靶向治疗

[中图分类号] R944; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)04-0418-07

Exploration of radiotherapy as a combined treatment modality with *in situ* vaccines in the treatment of advanced soft tissue sarcomas

TAN Siyi, WANG Xiaolu, WANG Qin, DU Shiyao, YIN Fangtao, YANG Yiqi, SUN Wu, LIU Juan, ZHOU Xia, LIU Baorui, LI Rutian (Tumor Center, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of radiotherapy as a combined mode with *in-situ* vaccine for patients with advanced soft tissue sarcoma (STS). **Methods:** The clinical data of 12 patients with advanced STS who received combination therapy mode at the Cancer Center of Gulou Hospital Affiliated to the School of Medicine of Nanjing University between December 2020 and September 2024 were retrospectively analyzed. All 12 patients received combined therapy. The main radiotherapeutic approach was hypofractionated radiotherapy. The targeted therapy mainly involved Anlotinib (in 10 cases) or Apatinib (in 2 cases). Immunotherapy mainly involved PD-1 antibodies. The primary endpoint was disease control rate (DCR), and the secondary endpoints were objective response rate (ORR) and safety. **Results:** Among the 12 STS patients who received combined treatment, 0 cases achieved CR, 4 cases achieved PR; 7 cases had SD, and 1 case had PD. The ORR was 33%, and the DCR was 91.7%, among which the DCR of the target lesions was 100%. Among the 12 patients, 9 patients experienced grade I to grade II adverse reactions. The most frequently occurring hematological adverse reactions were anemia (6 cases) and abnormal results of liver function tests (3 cases). The most frequently occurring non-hematological adverse reactions were proteinuria (5 cases), hypertension (4 cases), abnormal thyroid function (3 cases), anorexia (3 cases), and nausea and vomiting (2 cases). Only 2 cases had grade III hematological toxicity, and 1 case had grade III pneumothorax. **Conclusion:** Radiotherapy as a combined therapy mode with *in situ* vaccine can achieve a higher DCR in advanced soft tissue sarcomas without serious adverse reactions. This combined treatment modality demonstrates good efficacy and safety.

[Key words] radiotherapy; *in situ* vaccine; immunotherapy; targeted therapy

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(4): 418-424. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.04.011]

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 82272852); 江苏省杰出青年学者基金(No. BK20240017); 南京鼓楼医院临床研究专项资金培育项目(No. 2022-LCYJ-PY-21); 南京鼓楼医院临床研究专项资金(No. 2022-LCYJ-MS-09)

[作者简介] 谭思怡(1992—), 女, 硕士, 住院医师, 主要从事肿瘤免疫治疗及个体化综合抗肿瘤治疗

[通信作者] 李茹恬(扫码获取作者联系方式)



软组织肉瘤(soft tissue sarcoma, STS)是一种罕见且高异质性的恶性肿瘤,起源于结缔组织,包括纤维、脂肪、血管和淋巴管等,约占成人恶性肿瘤的1%; STS主要发生在躯干、四肢和腹膜后,大约有100多种不同的组织学亚型和分子亚型,每种亚型都表现出不同的临床生物学行为,这给治疗带来巨大挑战,基于此,多学科讨论和个体化抗肿瘤治疗显得尤为重要^[1-3]。早期STS虽可行根治性手术治疗,但复发率高达40%^[4]。STS患者5年总生存期(OS)率约为60%~80%,但晚期患者5年OS率仅为20%左右^[5]。晚期STS及复发性STS治疗十分棘手,目前治疗手段主要以全身治疗为主,辅以姑息手术、放疗等。一线治疗常以蒽环类为基础的单药或联合化疗,然而化疗客观缓解率(ORR)仅有14%~26%,OS约1年左右^[6],二线尚无标准方案^[7]。随着肿瘤免疫治疗和靶向治疗迅速发展,以及放疗技术理念的革新,以安罗替尼、阿帕替尼为代表的分子靶向治疗^[8]和以PD-1单抗为代表的免疫治疗在晚期STS的治疗中逐渐崭露头角^[9]。针对晚期或复发转移性STS患者,放疗可以作为局部治疗的替代方法,患者可获得良好的局部控制和较小毒副作用,还可以促进肿瘤抗原的释放^[10]。原位疫苗是免疫治疗中备受瞩目的一种肿瘤疫苗技术。放疗可通过多种机制促进肿瘤抗原释放和抗原交叉提呈,调节免疫微环境,从而引发“原位疫苗接

种效应”^[11]。因此,对体力状况尚可的STS患者采用放疗作为原位疫苗的联合治疗模式(简称联合治疗)是值得探索的。本研究回顾性分析联合治疗在晚期和复发难治性STS的临床疗效及不良反应,初步探索该联合治疗在晚期STS患者中的二线及以上治疗的临床应用价值。

1 材料与方法

1.1 临床资料

本研究回顾性分析2020年12月至2024年9月南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心接联合治疗的12例晚期STS患者的临床资料。所有患者均具备完整的组织病理、实验室检查和影像检查资料,且有≥1个可测量病灶。接受联合治疗的患者预计生存时间≥3个月。

1.2 临床治疗

12例患者均为复发难治性晚期STS。其中3线及以上治疗占50%。12例患者均接受了联合治疗。放疗主要以大分割为主,单次放疗剂量为5~8 Gy,放疗次数为3~5 f(表1)。免疫治疗主要以PD-1抗体为主,仅有1例十二指肠平滑肌肉瘤术后复发患者使用卡度尼利双特异性抗体免疫治疗。靶向治疗:安罗替尼10例、阿帕替尼2例。

表1 12例晚期STS患者治疗方案及疗效

序号	年 龄	性 别	病理亚型及TNM分期	治疗方案	放疗方案
1	26	男	左大腿纤维肉瘤 T2N0M1	信迪利单抗+安罗替尼+LRT	肝PTV:8 Gy×3 f
2	59	女	腹部脂肪肉瘤 T2N0M1	信迪利单抗+安罗替尼+LRT	腹腔病灶:PTV:5 Gy×5 f PGTV:8 Gy×5 f
3	62	女	子宫平滑肌肉瘤 T2N0M1	信迪利单抗+安罗替尼+LRT	右前血管旁病灶:5 Gy×5 f
4	72	男	胸部上皮样肉瘤 T2N0M1	信迪利单抗+安罗替尼+LRT	甲状腺旁软组织病灶,颈、胸椎及胸骨多发病灶放疗:3 Gy×10 f
5	45	女	左腹股沟区上皮样肉瘤 T1N0M1	纳武利尤单抗+安罗替尼+LRT	心包软组织:PTV:8 Gy×3 f PGTV:5 Gy×3 f
6	70	男	右大腿纤维肉瘤 T2N0M1	信迪利单抗+安罗替尼+LRT	右大腿PTV:5 Gy×3 f,PGTV:8 Gy×3 f
7	70	女	右大腿黏液纤维肉瘤 T2N0M1	信迪利单抗+阿帕替尼+LRT	右下肢PTV:5 Gy×3 f;PGTV:8 Gy×3 f
8	26	男	左股骨 ASPST1N0M1	信迪利单抗+阿帕替尼+LRT	右臀部PTV:5 Gy×3 f,PGTV:8 Gy×3 f
9	67	男	盆腔孤立性纤维肿瘤 T2N0M1	信迪利单抗+安罗替尼+LRT	肝+腹腔:PTV:5 Gy×3 f,PGTV:8 Gy×3 f
10	59	女	十二指肠平滑肌肉瘤 T2N0M1	卡度尼利单抗+安罗替尼+LRT	腹腔病灶:PTV:5 Gy×3 f,PGTV:8 Gy×3 f
11	70	女	左大腿肌纤维母细胞肉瘤 T2N0M1	派安普利单抗+安罗替尼+LRT	靶区:左侧肩部占位,PTV:5 Gy×3 f,PGTV:8 Gy×3 f
12	32	女	乳腺梭形细胞肿瘤 T2N0M1	帕博利珠单抗+安罗替尼+LRT	右胸部包块局部放疗,PTV:8 Gy×2 f,骶骨病灶局部放疗,PTV:3 Gy×10 f,PGTV:5 Gy×10 f,后予右下颈+右肩部+纵隔局部放疗,PTV:2 Gy×10 f,PGTV:3 Gy×10 f,右乳腺包块+右胸壁病灶局部放疗,PTV:3 Gy×10 f

LRT:局部放射治疗(local radiotherapy);PTV:处方剂量计划靶区(planning target volume);PGTV:计划肿瘤体积(planning gross tumor volume)。

1.3 随访

对所有患者行定期随访,随访包括复诊和电话随访。每个治疗周期行实验室检查(包括血常规、肝肾功能、电解质、尿常规、凝血和甲状腺功能),每治疗2个周期进行影像学检查1次(包括胸部+全腹部CT平扫加增强,肢体MRI平扫+增强或全身PET-CT)。中位随访时间为14(3~41)个月。

1.4 疗效及不良反应评价

参照实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST)进行肿瘤治疗疗效评估,其分为:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。计算ORR及疾病控制率(DCR),ORR为CR与PR百分比之和,DCR为CR+PR+SD百分比之和。参照RECIST标准计算肿瘤缓解深度(deepness of response, DpR),记录患者的疾病无进展生存时间(PFS)及OS。治疗相关不良反应参照常见不良事件评价标准5.0(Common Terminology Criteria for Adverse Events version, CTCAE)进行评估。

1.5 统计学处理

采用Prism7.0软件进行统计学分析。计数资料采用频数(百分比)表示。

2 结果

2.1 STS患者的基本临床特征

12例患者中,男性5例,女性7例;年龄26~72岁,中位年龄60.5岁,≤50岁4例,>50岁8例;原发部位:肢体5例、腹膜后1例、盆腔3例、其他3例;转移部位:单个器官或局部复发1例、多发转移11例;治疗线数:二线6例、三线5例、4线1例。

2.2 联合治疗的疗效评价

12例患者接受联合治疗后,0例CR,4例PR,7例SD,1例PD,ORR为33%,DCR为91.7%(表2)。靶病灶的DCR为100%。4例PR患者为左腹股沟区上皮样肉瘤、左股骨腺泡状软组织肉瘤(alveolar soft-part sarcoma, ASPS)、乳腺梭形细胞肿瘤及左大腿肌纤维母细胞肉瘤。10例观察到肿瘤缩小,在3例PR患者中平均肿瘤退缩率达53%,1例患者肿瘤退缩率≥70%,达到最佳疗效时肿瘤直径之和的变化见图1。被判定PD的十二指肠平滑肌肉瘤术后复发转移的患者,其放疗的靶病灶亦缩小,疗效评价亦为SD,说明原位疫苗效应对靶病灶的影响仍在继续。

12例患者中位PFS及OS尚不成熟。6例患者因PD死亡,1例患者因新冠肺炎死亡,1例患者PD后目前前后线治疗中,4例患者仍在使用安罗替尼+PD-1抗体维持治疗,均未达到最终统计PFS时间。其中,1例

盆腔孤立性纤维肿瘤患者PFS长达24个月,1例左大腿纤维母细胞肉瘤PFS长达16个月,1例股骨ASPS的PFS长达14个月。

表2 不同病理亚型STS患者的疗效评价(n)

病例亚型	PR	SD	PD	ORR/%	DCR/%
总数	4	7	1	33	92
脂肪肉瘤 (n=1)	0	1	0	0	100
平滑肌肉瘤 (n=2)	0	1	1	0	50
上皮样肉瘤 (n=2)	1	1	0	50	100
孤立性纤维肿瘤 (n=1)	0	1	0	0	100
纤维肉瘤 (n=3)	0	3	0	0	100
腺泡状软组织肉瘤 (n=1)	1	0	0	100	100
乳腺梭形细胞肿瘤 (n=1)	1	0	0	100	100
肌纤维母细胞肉瘤 (n=1)	1	0	0	100	100

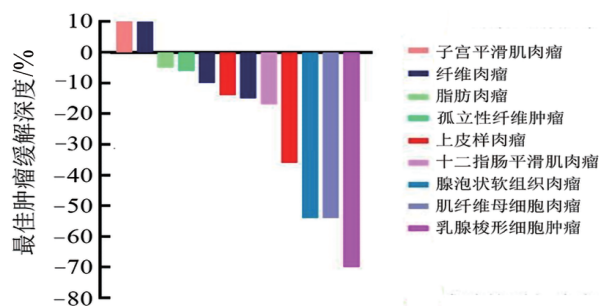


图1 12例晚期STS患者联合治疗达到最佳疗效时靶病灶较基线变化

2.3 联合治疗STS的安全可行

总体来看,联合治疗模式在STS患者中是安全可行的。12例STS患者中多数为I~II级不良反应总体可以耐受,仅2例发生III度血液毒性。最常发生的血液学不良反应是贫血6例、肝功能异常4例。最常发生的非血液学不良反应是尿蛋白5例、高血压4例、甲状腺功能异常3例、厌食3例、恶心呕吐2例;有1例III级非血液毒性为气胸,予以胸腔闭式引流后好转。

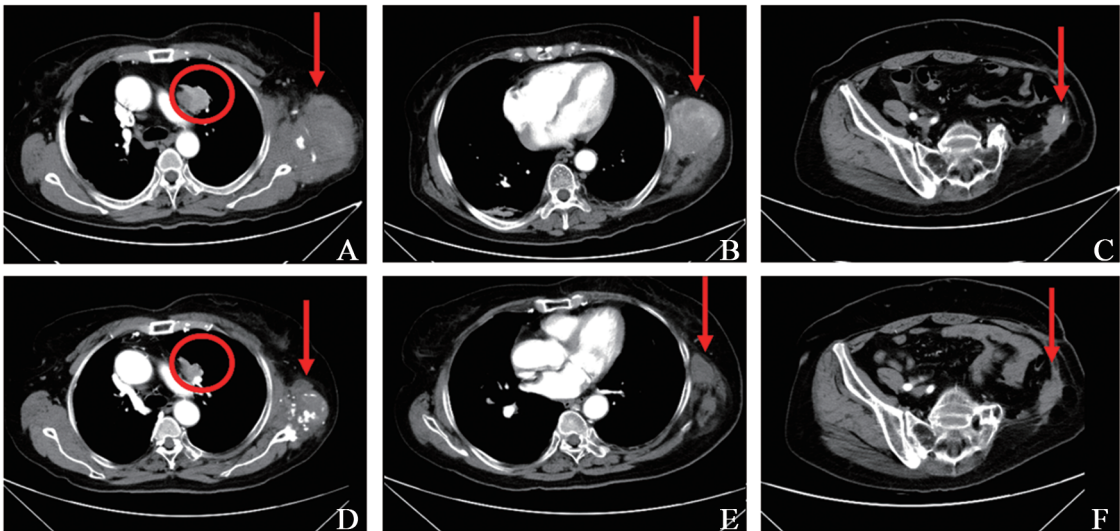
2.4 联合治疗模式的典型病例

2.4.1 病例1

患者女,70岁,左大腿肌纤维母细胞肉瘤术后复发,既往已行4次手术治疗,并行CTX+EPI+DTIC方案化疗。2022-03复查影像提示,左肩胛骨旁占位,

累及左侧肩胛骨,两肺多发结节、左侧盆壁团块软组织,考虑复发转移。遂更换方案为联合治疗模式,靶区:左侧肩部占位,处方剂量PTV:5 Gy×3 f,PGTV:8 Gy×3 f,且联合派安普利单抗免疫治疗及安罗替尼靶向治疗。治疗期间患者出现Ⅲ级气胸,予闭式胸腔引流后好转。因治疗期间因反复气胸,

故治疗期间间断以安罗替尼维持治疗。放疗部位肿瘤退缩率达54%,PFS长达16个月,且目前以派安普利维持及联合安罗替尼间断靶向治疗中。放射治疗前后影像变化如图2,放射野内病灶PR,放射野外病灶SD。该患者反复中断安罗替尼靶向治疗,说明以放疗作为原位疫苗联合免疫的持久效应。



A~C:联合治疗前;D~F:联合治疗后。A、B图中箭头为放疗野病灶;A图圆圈、C图箭头为放疗野外病灶;D、E图中箭头为放疗野病灶明显缩小,D图圆圈为放疗野外病灶明显缩小;F图箭头为放疗野外病灶稳定。

图2 联合治疗前后放疗野病灶CT影像比较

2.4.2 病例2

患者女,31岁,右侧乳腺梭形细胞肿瘤术后行辅助放疗。2023年9月复查PE-CT提示,复发转移至骨、纵隔、乳腺、颈部和右胸背部,考虑病情明显进展。因肿瘤创面长期渗血及感染,且因患者饮食方式,患者长期处于肿瘤创面渗血、中度贫血、低蛋白血症和菌血症,ECOG评分为3分,患者难以耐受常规化疗,故予抗感染、输血、营养支持等对症治疗后,给予联合治疗模式。初始治疗时,患者右胸部包块疼痛且渗血,骶骨疼痛难忍,疼痛数字评定量表(numerical rating scale, NRS)评分为4分。2024-02-04给予右胸部包块(加补偿胶)局部放疗,处方剂量PTV:8 Gy×2 f,骶骨病灶局部放疗,PTV:3 Gy×10 f,PGTV:5 Gy×10 f,治疗后患者右胸部渗血和骶骨疼痛有所好转,体力状况有所改善,但肩部疼痛仍无法耐受,考虑患者肿瘤负荷大,且疼痛症状明显,为提高局部控制率及改善临床症状,于2024-02-26给予右下颈+右肩部+纵隔局部放疗,处方剂量PTV:2 Gy×10 f,PGTV:3 Gy×10 f。2024-06-14右乳腺包块+右胸壁病灶局部放疗,处方剂量PTV:3 Gy×10 f,期间给予帕博利珠免疫治疗及安罗替尼靶向治疗,治疗期间患者有Ⅱ度恶心、呕吐等消化道反应,

病灶缩小率达70%,肿瘤创面渗血明显好转,从而获得良好的生活质量,PFS长达7个月。联合治疗前后影像如图3所示,放射野内外病灶均明显缩小且代谢减低。为控制患者临床症状,对其进行了多次多部位姑息及免疫性放疗。由于放疗方案较其他患者不同,该联合治疗在局部控制方面更加突出,直接疗效或许超过了免疫效应。



箭头所指为右乳腺、纵隔、右侧锁骨、右肩胛骨、骶骨病灶。左图为放射治疗前图像;右图为放射治疗后图像,放射野内外病灶明显缩小且代谢减低。

图3 放射治疗前后放射野内外病灶PE-CT影像比较

3 讨论

近年来,肿瘤治疗技术飞速发展,其中肿瘤疫苗作为新兴的治疗手段,成为备受瞩目的研究方向之一。肿瘤疫苗可分为新抗原疫苗及原位疫苗,后者可通过放疗及瘤内免疫注射实现^[12]。放疗通过改变肿瘤局部的免疫抑制性微环境,并增强肿瘤的抗原性和佐剂性,从而显著提升抗肿瘤免疫反应的效能。目前相关机制研究尚不深入,已知放疗可直接损伤DNA诱发免疫原性细胞死亡,释放肿瘤相关抗原,进而促进T淋巴细胞的增殖与活化^[13-14]。放疗激活环磷酸鸟苷-腺苷合成酶-干扰素基因刺激蛋白通路引发I型干扰素表达,上调炎症因子,从而激活T细胞免疫应答^[15]。放疗增强肿瘤细胞MHC-I表达,增加CD8⁺及CD4⁺T细胞浸润及其对肿瘤细胞的抗原识别^[16]。放疗亦可刺激肿瘤细胞与基质细胞释放多种炎症因子,如CXCL9、CXCL10、CXCL16等多种趋化因子表达上调,重塑肿瘤免疫微环境^[17];实现放疗作为“原位疫苗”的功能;放疗可上调肿瘤细胞表面免疫检查点及死亡受体等的表达,增强放疗联合免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)治疗的协同作用^[18]。免疫治疗联合靶向治疗或放疗的综合治疗模式有可能改善肿瘤微环境,提高抗肿瘤疗效^[19-21]。一项应用立体定向体部放疗(SBRT)大分割放疗联合ICI治疗晚期肉瘤患者的前瞻性研究,共纳入5例晚期STS患者,4例患者在SBRT治疗靶病灶保持稳定或缩小,有1例患者无病生存期长达18个月^[22]。本研究中,12例患者靶病灶均稳定或缩小。一项单臂、非随机、II期试验(NCT03104439)中放疗联合伊匹木单抗和纳武利尤单抗治疗转移性结直肠癌(colorectal cancer, CRC)($n = 40$)和胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)($n = 25$)患者,CRC的DCR为25%(10/40例),PDAC的DCR为20%(5/25例)。在接受放射治疗中,CRC患者的DCR为37%(10/27例),PDAC患者的DCR为29%(5/17例),该项研究显示在免疫治疗耐药的肿瘤中放射激活原位肿瘤疫苗效应,增强了免疫疗效^[23]。本研究亦提示,放疗作为原位疫苗的联合治疗模式可获得较高的ORR和DCR。然而,放疗是一把双刃剑,放疗亦有负向免疫抑制效应,例如放疗可诱导I型干扰素和干扰素刺激基因的表达,上调肿瘤表面的PD-L1和IDO表达,增强抑制性免疫细胞的功能,引起淋巴细胞减少和免疫效应细胞的耗竭^[13-14]。因此,在实际应用中,仍需进一步探索。首先,需要确定最佳的治疗顺序,是先进放疗,还是先进行免疫治疗,或者两者同时进行。其次,放疗的剂量和方式也需要根

据患者的具体情况来调整,以确保放疗作为原位疫苗发挥最大的效应。

近年来,ICI为代表的免疫疗法在多种恶性肿瘤中取得了显著疗效^[24-26]。由于STS的体细胞突变频率比较低,肿瘤浸润淋巴细胞较少,通常被认为是免疫“沙漠”肿瘤^[27]。然后,也有免疫治疗相对敏感的亚型。例如,未分化多形性肉瘤是一种高度突变的STS亚型,其抗原提呈和T细胞浸润相关基因的表达显著升高,同时PD-L1和PD-1的表达水平也较高^[28]。SARC028是第一个针对晚期STS和骨肉瘤患者ICI的前瞻性多中心开放II期临床研究,帕博利珠单抗单药在40例STS患者中ORR为18%(7/40),包括10例未分化多形性肉瘤患者中有4例,10例脂肪肉瘤患者中有2例,10例滑膜肉瘤患者中有1例^[29]。在SARC028的扩展研究^[30]中,帕博利珠单抗在未分化多形性肉瘤中的ORR为23%,中位PFS为12周。基于此研究,2019年NCCN指南将帕博利珠单抗作为未分化多形性肉瘤的2B类证据药。一项多中心的单臂II期临床试验(NCT03141684)^[31]显示,PD-L1抑制剂阿替珠单抗在晚期ASPS患者中的整体ORR为37.2%(16/43),1例患者达到CR,15例患者达到PR,25例患者达到SD,肿瘤活检提示该亚型肿瘤有较多的杀伤性T细胞,基线时的肿瘤微环境不那么具有抑制性(如较低的Treg细胞比例),治疗期间PD-L1表达由阴性转为阳性。该研究结果也是美国FDA在2022年12月批准阿替珠单抗用于2岁以上ASPS患者治疗的基础。同样,本研究中1例股骨ASPS的PFS长达14个月,目前仍在维持治疗中。因此,ASPS患者为免疫治疗优势人群。免疫治疗仅在部分亚型中表现出一定疗效,仍需筛选出免疫治疗的优势人群,或积极探索免疫联合其他方案的综合抗肿瘤治疗模式。采用原位疫苗技术,可以促进肿瘤“冷—热”转化,最大限度地发挥免疫治疗的疗效。

抗血管生成药物能够促进肿瘤血管正常化,改善肿瘤组织的缺氧状况,而与免疫药物的联合治疗能够改善肿瘤的免疫微环境,通过调节免疫细胞的构成和细胞因子水平逆转免疫抑制状态,从而达到协同增效的作用^[32-35]。ALTER0203研究^[36]纳入了233例既往接受过化疗的STS患者,结果表明,安罗替尼显著延长了中位PFS(6.27 vs 1.47个月),PD的风险降低了67%。亚组分析显示,安罗替尼显著延长了平滑肌肉瘤患者的中位PFS(5.83 vs 1.43个月, $P < 0.0001$),ASPS患者的中位PFS延长了18.23个月,与安慰剂组相比显著延长了15.23个月($P < 0.0001$)。目前,安罗替尼被批准为经过一线蒽环类化疗失败之后STS的二线标准用药。一项临床研究结果^[37]显示,安罗替尼联合PD-L1抑制剂治疗

(12例ASPS和18例非ASPS)总体ORR和DCR分别为36.67%和76.67%,中位PFS为7.85个月。其中,ASPS组患者的ORR和DCR分别为75%和100%,中位PFS为23.06个月;非ASPS组患者的ORR和DCR分别为11.11%和61.11%。然而,本研究中总体DCR为91%(11/12),其接近上述研究中免疫敏感型ASPS组的DCR。本研究中非ASPS(11/12)中,ORR和DCR分别为27.3%和90.9%,其远优于上述研究中非ASPS患者。因此,笔者认为放疗作为原位疫苗的联合治疗模式在晚期STS患者中的疗效值得期待。

近年来肿瘤疫苗技术越来越受到关注,让肿瘤本身“提供”抗原,从而促进机体产生肿瘤特异性免疫反应的“原位疫苗”技术,在临床转化应用方面具有鲜明的优势^[38]。STS亚型众多且异质性强,这使得大规模临床研究变得困难且复杂,治疗进展缓慢。晚期STS预后差,且部分亚型对化疗不敏感,因此放疗作为原位疫苗的联合治疗策略可成为研究的热点。

在既往研究的基础上,本研究尝试了在晚期及复发难治性STS临床治疗中采取放疗作为原位疫苗的联合治疗模式,发现联合治疗具有一定的疗效。相较于单纯化疗、免疫和靶向治疗,联合治疗模式具有更长的中位PFS和较高的DCR。有10例患者出现靶病灶缩小,1例患者PFS超过2年,2例患者PFS超过1年,且目前仍在维持治疗中,未出现严重不良反应。因此,相信在未来的临床实践中,通过更大样本量的验证,放疗作为原位疫苗的联合治疗模式有望为晚期及复发难治性STS患者的后线治疗提供新的思路。然而,本研究方案还存在一定的改善空间。例如,本研究为单臂回顾性研究,样本量小可能导致统计效力不足,无法对比联合治疗模式与单纯放疗、靶向治疗和免疫治疗等不同治疗组间的差异。未来需要更大规模的前瞻性研究来验证该治疗模式的疗效。此外,对于患者治疗前后肿瘤免疫微环境的变化,如PD-L1表达水平、肿瘤突变负荷以及淋巴细胞浸润情况等,亦需进行更细致的检测与分析,以探索有效生物标志物,筛选联合治疗的优势人群。相信这些新的抗肿瘤治疗模式的不断发展与完善,必将更好地造福患者,为他们带来更多希望。

[参考文献]

- [1] GAMBOA A C, GRONCHI A, CARDONA K. Soft-tissue sarcoma in adults: an update on the current state of histiotype-specific management in an era of personalized medicine[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(3): 200-229. DOI:10.3322/caac.21605.
- [2] DEN HOLLANDER D, VAN DER GRAAF W T A, FIORE M, *et al*. Unravelling the heterogeneity of soft tissue and bone sarcoma patients' health-related quality of life: a systematic literature review with focus on tumour location[J/OL]. *ESMO Open*, 2020, 5(5): e000914[2025-01-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33082266/>. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-000914.
- [3] CROMBÉ A, KIND M, FADLI D, *et al*. Soft-tissue sarcoma in adults: imaging appearances, pitfalls and diagnostic algorithms[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2023, 104(5): 207-220. DOI:10.1016/j.diii.2022.12.001.
- [4] SPALATO-CERUSO M, GHAZZI N E, ITALIANO A. New strategies in soft tissue sarcoma treatment[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 76[2025-01-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39218932/>. DOI:10.1186/s13045-024-01580-3.
- [5] GRÜNEWALD T G, ALONSO M, AVNET S, *et al*. Sarcoma treatment in the era of molecular medicine[J/OL]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12(11): e11131[2025-01-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33047515/>. DOI:10.15252/emmm.201911131.
- [6] JUDSON I, VERWEIJ J, GELDERBLUM H, *et al*. Doxorubicin alone *versus* intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(4): 415-423. DOI:10.1016/s1470-2045(14)70063-4.
- [7] ERIKSSON M. Histology-driven chemotherapy of soft-tissue sarcoma[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(Suppl 7): vii270-vii276. DOI: 10.1093/annonc/mdq285.
- [8] YUAN J, LI X Y, YU S J. Molecular targeted therapy for advanced or metastatic soft tissue sarcoma[J/OL]. *Cancer Contr*, 2021, 28: 10732748211038424[2025-01-16]. <https://doi.org/10.1177/10732748211038424>. DOI:10.1177/10732748211038424.
- [9] PANAGI M, PILAVAKI P, CONSTANTINIDOU A, *et al*. Immunotherapy in soft tissue and bone sarcoma: unraveling the barriers to effectiveness[J]. *Theranostics*, 2022, 12(14): 6106-6129. DOI:10.7150/thno.72800.
- [10] FENG X Y, LI J, LI A M, *et al*. Stereotactic body radiotherapy for recurrent and oligometastatic soft tissue sarcoma[J/OL]. *World J Surg Oncol*, 2022, 20(1): 322[2025-01-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36171617/>. DOI:10.1186/s12957-022-02781-1.
- [11] WANG Y, LI Y, YANG Y, *et al*. *In situ* vaccination caused by diverse irradiation-driven cell death programs[J]. *Theranostics*, 2024, 14(3): 1147-1167. DOI:10.7150/thno.86004.
- [12] GOLDEN E B, MARCISCANO A E, FORMENTI S C. Radiation therapy and the *in situ* vaccination approach[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 108(4): 891-898. DOI:10.1016/j.ijrobp.2020.08.023.
- [13] DONLON N E, POWER R, HAYES C, *et al*. Radiotherapy, immunotherapy, and the tumour microenvironment: turning an immunosuppressive milieu into a therapeutic opportunity[J]. *Cancer Lett*, 2021, 502: 84-96. DOI:10.1016/j.canlet.2020.12.045.
- [14] FUCIKOVA J, KEPP O, KASIKOVA L, *et al*. Detection of immunogenic cell death and its relevance for cancer therapy[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(11): 1013[2025-01-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33243969/>. DOI:10.1038/s41419-020-03221-2.
- [15] GARLAND K M, SHEEHY T L, WILSON J T. Chemical and biomolecular strategies for STING pathway activation in cancer immunotherapy[J]. *Chem Rev*, 2022, 122(6): 5977-6039. DOI: 10.1021/acs.chemrev.1c00750.
- [16] JIN W J, ZANGL L M, HYUN M, *et al*. ATM inhibition augments type I interferon response and antitumor T-cell immunity when combined with radiation therapy in murine tumor models[J/OL]. *J Immunother*

- Cancer, 2023, 11(9): e007474[2025-01-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37730275/>. DOI:10.1136/jitc-2023-007474.
- [17] WANG Y F, LIU Z G, YUAN H F, *et al.* The reciprocity between radiotherapy and cancer immunotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(6): 1709-1717. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-18-2581.
- [18] WU Y, SONG Y Q, WANG R Z, *et al.* Molecular mechanisms of tumor resistance to radiotherapy[J/OL]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 96 [2025-01-16]. <http://dx.doi.org/10.1186/s12943-023-01801-2>. DOI: 10.1186/s12943-023-01801-2.
- [19] CHIANG C L, CHIU K W H, CHAN K S K, *et al.* Sequential transarterial chemoembolisation and stereotactic body radiotherapy followed by immunotherapy as conversion therapy for patients with locally advanced, unresectable hepatocellular carcinoma (START-FIT): a single-arm, phase 2 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2023, 8(2): 169-178. DOI:10.1016/s2468-1253(22)00339-9.
- [20] TURCHAN W T, PITRODA S P, WEICHSELBAUM R R. Radiotherapy and immunotherapy combinations in the treatment of patients with metastatic disease: current status and future focus[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(19): 5188-5194. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-21-0145.
- [21] WU Y, YI M, NIU M, *et al.* Beyond success: unveiling the hidden potential of radiotherapy and immunotherapy in solid tumors[J]. Cancer Commun (Lond), 2024, 44(7): 739-760. DOI:10.1002/cac2.12576.
- [22] CALLAGHAN C M, SEYEDIN S N, MOHIUDDIN I H, *et al.* The effect of concurrent stereotactic body radiation and anti-PD-1 therapy for recurrent metastatic sarcoma[J]. Radiat Res, 2020, 194 (2): 124-132. DOI:10.1667/rade-20-00017.
- [23] PARIKH A R, SZABOLCS A, ALLEN J N, *et al.* Radiation therapy enhances immunotherapy response in microsatellite stable colorectal and pancreatic adenocarcinoma in a phase II trial[J]. Nat Cancer, 2021, 2(11): 1124-1135. DOI:10.1038/s43018-021-00269-7.
- [24] PLIMACK E R, BELLMUNT J, GUPTA S, *et al.* Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(2): 212-220. DOI:10.1016/s1470-2045(17)30007-4.
- [25] HUSSAINI S, CHEHADE R, BOLDT R G, *et al.* Association between immune-related side effects and efficacy and benefit of immune checkpoint inhibitors - A systematic review and meta-analysis[J/OL]. Cancer Treat Rev, 2021, 92: 102134[2025-01-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33302134/>. DOI:10.1016/j.ctrv.2020.102134.
- [26] CARLINO M S, LARKIN J, LONG G V. Immune checkpoint inhibitors in melanoma[J]. Lancet, 2021, 398(10304): 1002-1014. DOI:10.1016/s0140-6736(21)01206-x.
- [27] PETITPREZ F, DE REYNIÈS A, KEUNG E Z, *et al.* B cells are associated with survival and immunotherapy response in sarcoma[J]. Nature, 2020, 577(7791): 556-560. DOI:10.1038/s41586-019-1906-8.
- [28] POLLACK S M, HE Q, 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]. Cancer, 2017, 123(17): 3291-3304. DOI: 10.1002/cncr.30726.
- [29] 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.
- [30] BURGESS M A, BOLEJACK V, SCHUETZE S, *et al.* Clinical activity of pembrolizumab (P) in undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS) and dedifferentiated/pleomorphic liposarcoma (LPS): Final results of SARC028 expansion cohorts[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15_suppl): 11015. DOI:10.1200/jco.2019.37.15_suppl.11015.
- [31] CHEN A P, SHARON E, O' SULLIVAN-COYNE G, *et al.* Atezolizumab for advanced alveolar soft part sarcoma[J]. N Engl J Med, 2023, 389(10): 911-921. DOI:10.1056/nejmoa2303383.
- [32] FUKUMURA D, KLOEPPER J, AMOOZGAR Z, *et al.* Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(5): 325-340. DOI: 10.1038/nrclinonc.2018.29.
- [33] BEJARANO L, JORDÃO M J C, JOYCE J A. Therapeutic targeting of the tumor microenvironment[J]. Cancer Discov, 2021, 11(4): 933-959. DOI:10.1158/2159-8290.cd-20-1808.
- [34] HUINEN Z R, HUIJBERS E J M, VAN BEIJNUM J R, *et al.* Anti-angiogenic agents - overcoming tumour endothelial cell anergy and improving immunotherapy outcomes[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(8): 527-540. DOI:10.1038/s41571-021-00496-y.
- [35] PADDAS K, RECKAMP K L. Combination of immunotherapy and antiangiogenic therapy in cancer-a rational approach[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(2): 178-182. DOI:10.1016/j.jtho.2020.11.007.
- [36] CHI Y, YAO Y, WANG S S, *et al.* Anlotinib for metastasis soft tissue sarcoma: a randomized, double-blind, placebo-controlled and multi-centered clinical trial[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(15_suppl): 11503. DOI:10.1200/jco.2018.36.15_suppl.11503.
- [37] LIU J, GAO T, TAN Z, *et al.* Phase II study of TQB2450, a novel PD-L1 antibody, in combination with anlotinib in patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(16): 3473-3479. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-22-0871.
- [38] 朱军梦, 刘宝瑞. 原位疫苗: 肿瘤免疫治疗的新思路[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2020, 27(3): 213-220. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2020.03.001.

[收稿日期] 2025-01-17

[修回日期] 2025-04-02

[本文编辑] 党瑞山