

PD-1/PD-L1 抑制剂在骨肉瘤治疗中的研究进展

刘俊良¹, 秦刚²

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530001; 2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530001)

摘要:骨肉瘤作为原发于骨细胞常见的恶性肿瘤,近几十年来疗效上没有本质上的提高。近年来 PD-1/PD-L1 抑制剂在多种恶性肿瘤中显现出了卓越的疗效,并在多个研究中显现出对骨肉瘤的抗肿瘤活性,有望进一步改善骨肉瘤,特别是转移及复发患者的治疗效果。全文综述总结近年 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗骨肉瘤的主要进展。

关键词:免疫治疗;骨肉瘤;PD-1/PD-L1;临床研究

中图分类号:R738.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2022)11-0922-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2022.11.B006

Advances of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Treatment of Osteosarcoma

LIU Jun-liang¹, QIN Gang²

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China; 2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China)

Abstract: Osteosarcoma is the most common malignant tumor originating from bone cells, and its efficacy has not been substantially improved in recent decades. In recent years, PD-1/PD-L1 inhibitors have shown excellent efficacy in a variety of malignant tumors, including osteosarcoma. The efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in treatment of osteosarcoma is expected to be further improved, especially in patients with metastasis and recurrence. This article reviews the main progress of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of osteosarcoma in recent years.

Subject words: immunotherapy; osteosarcoma; PD-1/PD-L1; clinical study

骨肉瘤是原发于骨细胞的恶性肿瘤,好发于膝关节周围如股骨远端、胫骨近端、腓骨近端,在 0~19 岁人群中的发病率为 0.5/10 万^[1],国内的发病年龄高峰在 11~20 岁^[2]。虽然在 20 世纪 80 年代后由于多种药物化疗的介入,骨肉瘤 5 年生存率从 20% 提高至约 70%^[3],骨肉瘤的标准疗法为术前新辅助化疗、手术切除肿瘤并重建肢体功能以及术后高剂量化疗。但近年来骨肉瘤治疗研究进展停滞,在标准治疗方案下,骨肉瘤的 5 年生存率(71%)几乎没有得到提升^[4],特别是对于复发和晚期转移性骨肉瘤,治疗手段十分有限,急需新的有效的治疗手段出现来改变这种窘境。

细胞程序性死亡受体-1 (programmed death receptor-1, PD-1)/程序性死亡配体 1 (programmed death receptor-1 ligand, PD-L1) 抑制剂是近年新兴的肿瘤免疫治疗方法之一,患者具有良好耐受性及对多种恶性肿瘤均有增强免疫识别及杀伤的作用,主

要的毒副反应有过敏性皮肤病、免疫性肺炎、肝炎和结肠炎等^[5]。该类药物对多种恶性肿瘤,如恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌、胃癌、肝癌、膀胱癌等有确切疗效,可明显提高患者的生存时间^[6-7]。研究表明 PD-1/PD-L1 抑制剂可能对骨肉瘤有治疗效果,有望进一步提高骨肉瘤患者的 5 年生存率。本文旨在总结 PD-1/PD-L1 免疫抑制剂治疗骨肉瘤的临床结果。

1 PD-1/PD-L1 抑制剂的作用

PD-1 是在 T 细胞、B 细胞、单核细胞、自然杀伤细胞表面诱导表达的共抑制受体,PD-1 两大配体分别为 PD-L1 (B7-H1) 和 PD-L2 (B7-DC),在 PD-1/PD 通路活化时起到免疫抑制作用。机体内的肿瘤微环境能诱导 T 细胞高表达 PD-1 分子,癌细胞自身高表达 PD-L1 和 PD-L2,导致肿瘤微环境中 PD-1/PD 通路持续激活,导致癌细胞的免疫逃逸,这是癌细胞免疫逃逸的重要途径之一。PD-1/PD-L1 抑制剂可以阻断该通路的激活使免疫系统重新获得对肿瘤细胞的识别及清除作用^[8-9]。

基金项目:国家自然科学基金项目(81860793);广西自然科学基金项目(2020JJJA140375)

通信作者:秦刚, E-mail: qingang2000311@163.com

收稿日期:2022-01-19; **修回日期:**2022-03-31

2 PD-1/PD-L1 在骨肉瘤细胞中的表达

多项研究显示,PD-1/PD-L1 在骨肉瘤肿瘤组织中高表达,并且 PD-1/PD-L1 表达程度与肿瘤预后相关。与肺癌、恶性黑色素瘤、胃癌等相比较,PD-L1 在骨肉瘤中的表达较低^[10-18],但这可能并不影响 PD-1/PD-L1 在骨肉瘤发挥抗肿瘤活性,因为 PD-L1 表达水平与其抗肿瘤活性可能并不相关^[13],其具体机制仍需进一步研究。一项荟萃分析研究显示,PD-1/PD-L1 过表达与骨肉瘤的不良预后相关^[14],413 例患者的研究被纳入荟萃分析,PD-L1/PD-1 过表达与骨肉瘤转移密切相关 (RR=1.54,95%CI:1.12~2.11)。此外,PD-L1/PD-1 过表达的骨肉瘤患者显示出更高的总死亡风险(RR=1.86,95%CI:1.09~3.17)。

回顾性研究证实 PD-L1 在部分骨肉瘤患者的肿瘤组织中表达为阳性^[15],该研究对 72 例骨肉瘤患者手术切除留取的石蜡标本进行免疫组化检测,结果显示,在 22 例(30.6%)患者的肿瘤组织中 PD-L1 表达超过 5%,PD-L1 表达与患者年龄、性别、肿瘤位置以及肿瘤大小无统计学意义相关性(P 均>0.05),PD-L1 阳性表达患者中位无进展生存期(progress free survival,PFS)(10.0 个月,95% CI:0~20.7 个月)和中位总生存期(28.0 个月,95%CI:11.1~45.0 个月)均短于 PD-L1 阴性患者(44.0 个月,95%CI:21.0~67.0 个月;52.0 个月,95%CI:31.4~72.6 个月)(P 均<0.05)。

Hashimoto 等^[16]回顾性研究中观察 CD4、CD8、PD-1、PD-L1 在骨肉瘤肿瘤组织中的表达,对 16 例骨肉瘤患者术前活检留取的标本进行免疫组化检测,PD-1 阳性 3 例(18.7%),PD-L1 阳性 10 例(62.5%),CD4 阳性 12 例(75%),CD8 阳性 12 例(75%),CD4 和 PD-L1 同时阳性 9 例(56.2%),CD8 和 PD-L1 同时阳性 8 例(50%)。研究认为 PD-1/PD-L1 表达与患者年龄、肿瘤大小、碱性磷酸酶水平、SUV_{max} 水平以及 3 年生存率无相关性,但该研究样本量偏小,结论可能存在偏差。

研究采用多种检测方法证实 PD-L1 在骨肉瘤肿瘤组织中表达阳性,采用免疫组化分别对 48 例患者的肿瘤组织进行检测,48 例患者的肿瘤切片标本中有 12 例(25.0%)患者的标本 PD-L1 表达阳性,阳性标准为被染色区域>1%^[17]。在研究中同时使用定

量实时 PCR(quantitative real time PCR,qRT-PCR)方法检测 21 个骨肉瘤肿瘤组织标本,结果发现,3/4 来源于患者细胞系和骨肉瘤标准细胞系(HOS,HOS-143b,SaOS 和 U2OS)中 PD-L1 表达阳性。在研究中还使用了蛋白质印迹法检测 10 例患者的肿瘤样本,3 例(30%)样本 PD-L1 表达阳性。

Kazushige 等^[18]回顾性研究发现骨肉瘤肿瘤组织中 PD-L1 表达程度与肿瘤转移时间相关。研究对 19 例未行化疗的骨肉瘤临床冷冻标本进行逆转录 PCR(reverse-transcriptase PCR,RT-PCR)评估肿瘤组织中 PD-L1 的表达,高表达 PD-L1 组的肿瘤转移时间明显早于低表达 PD-L1 组(P <0.05)。该研究同时对 T 细胞活化标志物 PRF、GZMB、IFN γ 进行评估分析,结果显示,PD-L1 表达与 IFN γ 、GZMB 和 PRF 表达呈正相关($r=0.668,0.855,0.680$; P 均<0.05),PD-1/PD-L 通路活化时 T 细胞免疫功能理论上会受到抑制,具体机制尚不明确,有待进一步研究验证。

Chen 等^[19]回顾性研究证实 PD-L1 在部分骨肉瘤患者的肿瘤组织中表达为阳性,且不同标本的表达程度不一样。研究对 15 例骨肉瘤患者样本中的 PD-1、PD-L1 和相关免疫标志物进行分析,PD-1 和 PD-L1 在活检标本中表达率分别为 47%和 53%,在切除标本中不表达,在转移灶中表达率分别为 40%和 47%,脱钙和非脱钙标本均显示 PD-1 和 PD-L1 表达。该结果表明,活检或转移标本可能对评估 PD-1 和 PD-L1 表达最有价值。

Kushlinskii 等^[20]回顾性研究证实,PD-L1 在骨肉瘤患者的血清中表达为阳性。研究分析 132 例原发性骨肿瘤患者(年龄 14~70 岁)血清中可溶性 PD-1 和 PD-L1 水平:骨肉瘤($n=39$)、软骨肉瘤($n=42$)、尤文肉瘤($n=9$)、脊索瘤($n=12$)、巨细胞骨肿瘤($n=16$)、良性肿瘤($n=14$)以及健康受试者($n=27$),所有骨肿瘤中的 sPD-L1 水平显著性高于对照组。血清 PD-1 和血清 PD-L1 浓度均与受累骨骼类型、疾病阶段、肿瘤组织学分级、患者年龄和性别无显著相关性。研究结果表明使用这些生物标志物可初步评估骨骼过程特征的可能性。

3 PD-1/PD-L1 在骨肉瘤中的作用研究

研究认为 PD-1/PD-L1 通路在骨肉瘤肿瘤组织

激活时可使肿瘤组织获得更高的免疫逃逸能力,肿瘤活性更强。刘晓强^[21]的研究结果显示 PD-1/PD-L1 通路在骨肉瘤肿瘤组织中激活了肿瘤细胞的活性,研究使用人 PD-L1 基因过表达慢病毒感染骨肉瘤的 K7M2 细胞系,获得 PD-L1 高表达的 K7M2-LV 细胞,使用空载慢病毒感染骨肉瘤的 K7M2 细胞系获得 K7M2-NC 细胞,将 K7M2-LV 细胞和 K7M2-NC 细胞分别与 CD4⁺ CD8⁺ PD-1⁺ 淋巴细胞培养,培养结果显示 K7M2-LV 细胞生长明显优于 K7M2-NC 细胞 ($P < 0.05$)。

Zhang 等^[22]的研究结果显示 PD-1/PD-L1 通路激活时通过增加粒酶 B 分泌诱导 NK 细胞提高骨肉瘤肿瘤细胞的杀伤作用。研究将 MG-63、HOS 和 U2OS 共 3 个肿瘤细胞系分别与 NK 细胞进行培养,实验组添加 PD-L1 抗体,对照组不添加 PD-L1 抗体,培养后用流式细胞仪检测细胞裂解数量。结果显示,3 个细胞系实验组的裂解数量均大于对照组 (P 均 < 0.05),并且使用酶联免疫吸附测定显示实验组的粒酶 B 检测值均大于对照组 (P 均 < 0.05)。

Zheng 等^[23]通过流式细胞术检测 56 例骨肉瘤病例和 42 例健康对照者的外周 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞上 PD-1 的表达,骨肉瘤患者的外周 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞上 PD-1 的百分比显著性上调 (P 均 < 0.001)。不同肿瘤位置的患者 PD-1 水平无明显变化。然而,有转移的患者 CD4⁺ T 细胞上 PD-1 水平显著性高于无转移患者 ($P < 0.001$)。此外,患有病理性骨折的患者在 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞上的 PD-1 升高。研究数据表明 PD-1 参与骨肉瘤的发病,尤其是疾病的进展。

Yoshida 等^[24]研究发现 IFN γ 增加骨肉瘤细胞系表面的 PD-L1 表达。在评估抗 PD-1 抗体与 Treg 之间的关系时发现,使用抗 PD-1 抗体可抑制肿瘤体积的增加,并延长总体存活时间。在肿瘤微环境中,抗 PD-1 抗体的使用降低肿瘤内 Treg 数量,并增加肿瘤浸润淋巴细胞。

Permata 等^[25]研究发现,高 LET 碳离子辐照后 PD-L1 表达的上调大于相同物理和相对生物有效性剂量下 X 射线诱导的表达上调,并且高 LET 碳离子辐照诱导的 PD-L1 表达上调主要依赖于共济失调毛细血管扩张和 Rad3 相关 (ATR) 激酶活性;而且,下游信号传导例如 STAT1 磷酸化和 IRF1 表达,在高 LET 碳离子照射后比 X 射线更上调,并且 IRF1 上调也依赖于 ATR。为了在 3D 中可视化细胞表面

的 PD-L1 分子,应用了基于免疫荧光的超分辨率成像。三维结构照明显微镜 (3D-SIM) 分析显示,与 X 射线辐照相比,高 LET 碳离子辐照后细胞表面呈现的 PD-L1 分子数量显著性增加。

4 PD-1/PD-L1 抑制剂在骨肉瘤中的临床研究

大量研究显示 PD-1/PD-L1 抑制剂对肿瘤有良好治疗效果,其在骨肉瘤中的治疗作用研究也得到了突破性的进展,在部分骨肉瘤患者显现出治疗阳性反应,单药应用后实现了瘤体的缩小。Tawbi 等^[26]研究观察到骨肉瘤患者对 Pembrolizumab 显现出阳性反应,该研究是一项队列、单臂、开放标签的 II 期研究,研究招募来自美国 12 个学术中心的软组织肉瘤或骨肉瘤患者,其中转移性或不能手术切除的局部晚期骨肉瘤是该研究的纳入条件之一,研究通过对患者每 3 周静脉注射 Pembrolizumab 200 mg 治疗实施研究干预,研究结果显示,22 例骨肉瘤患者中的 1 例 (5%) 对治疗有反应。该研究主要研究对象是晚期肿瘤患者,出现阳性反应患者可以认为是突破性的。

Davis 等^[27]的一项开放标签、单臂的 I ~ II 期临床试验结果显示,使用 Nivolumab 在骨肉瘤治疗中获益可能十分有限。研究招募了 13 例患有复发性或难治性骨肉瘤的患者,患者接受每 2 周静脉注射 Nivolumab 3 mg/kg 治疗,其中 11 例患者的反应可评估,11 例患者均未观察到阳性反应,试验中仅有 4 例 (36%) 患者观察到疾病稳定 (stable disease, SD),5 例患者疾病进展 (progressive disease, PD)。PD-1/PD-L1 抑制剂在临床试验中显示了较差的抗骨肉瘤药物活性,可能与肿瘤组织 PD-L1 表达低,并且浸润性 T 细胞少相关。

Paoluzzi 等^[28]回顾性研究中发现 PD-1/PD-L1 抑制剂在 1 例骨肉瘤治疗中出现阳性反应,共有 4 例骨肉瘤患者纳入该研究,患者接受每 2 周静脉注射 Nivolumab 3 mg/kg,其中 3 例患者的反应可评估,1 例部分缓解 (partial response, PR),1 例 SD,1 例 PD。该研究最值得关注的是 1 例 PR 患者,46 岁女性,左上颌骨肉瘤复发,PD-L1 $< 5\%$ 。单独使用 Nivolumab 2 个周期后出现阳性反应,单独使用 Nivolumab 4 个

周期后加入肿瘤靶向药物 Pazopanib, 联合治疗 1 个月, 患者面部病变明显消退, 最后该患者接受了手术治疗。切除时, 肿瘤显示广泛的坏死, 切缘阴性。通过 Nivolumab 联合 Pazopanib 治疗, 瘤体得到了明显缩小, 最后成功地切除复发的癌变组织。

一项开放标签的 II 期研究结果认为 PD-1/PD-L1 抑制剂在骨肉瘤中有抗肿瘤活性^[29]。研究纳入 17 例晚期骨肉瘤患者, 患者接受环磷酰胺 50 mg, 2 次/d 连续 1 周间隔 1 周联合 Pembrolizumab 200 mg 每 3 周 1 次的抗癌治疗方案。4 例患者出现肿瘤缩小, 1 例 (6.7%) PR。6 个月无进展生存率为 13.3% (95%CI: 1.7%~40.5%)。

5 展 望

抗 PD-1/PD-L 治疗并非对所有肿瘤细胞 PD-L1 表达阳性的患者都有效, 部分 PD-L1 阴性表达的患者也能从治疗中获益^[13], 在骨肉瘤的治疗中研究十分缺乏, 亟待进一步深入。目前尚无 PD-1/PD-L1 抑制剂应用于辅助骨肉瘤根治治疗的研究。随着对 PD-1/PD-L1 抑制剂的进一步了解以及其价格的进一步下降, PD-1/PD-L1 抑制剂的应用将越来越广泛, 其作用效果也会越来越清晰, 相信不久的将来也可以更多地应用在骨肉瘤的治疗当中。

从临床研究来看, PD-1/PD-L1 抑制剂对骨肉瘤的治疗效果并不理想, 阳性反应率较低。针对这一点, 已有研究通过 PD-1/PD-L1 抑制剂联合某些特殊治疗进一步加强了对骨肉瘤肿瘤的杀伤作用。Danielle 等实验观察到 α -CTLA-4 和 α -PD-L1mAb 联合治疗植入肺转移性骨肉瘤小鼠的生存率明显高于单独使用 α -PD-L1mAb 的治疗 ($P<0.05$)。此外, 与单独使用 α -CTLA-4mAb 相比, 联合治疗 α -CTLA-4/ α -PD-L1mAb 的存活率显著性不同 ($P<0.05$)^[31]。研究发现 PI3K δ/γ 抑制剂 SNA 和抗 PD-1 单抗联合治疗可增强 K7M2 荷瘤小鼠的肿瘤生长控制和存活率, 联合治疗延长小鼠生存时间, 中位生存天数从 37 d 增加到 50 d ($P<0.05$), 并且与单独两种治疗相比, 肿瘤生长减慢, 肿瘤重量减少了 60% ($P<0.05$)^[31]。Hennessy 等^[32]发现 PD-1 单抗联合 IL-2 通路激动剂 BEMPEG 可加强对 DLM8 肿瘤的生长抑制, 单独使用 PD-1 单抗与联合治疗的抑制肿瘤生长率分别为 57%、60%

($P<0.05$)。Helm 等^[33]研究发现碳离子疗法和免疫检查点抑制剂的联合使用可明显抑制肿瘤的生长。这些联合治疗方法更进一步提高 PD-1/PD-L1 抑制剂的抗肿瘤作用, 但其仅为动物实验, 需进一步探讨验证。

综上所述, PD-1/PD-L1 抑制剂在骨肉瘤的临床应用研究仍十分有限, 受限于临床研究样本量少。PD-1/PD-L1 抑制剂针对骨肉瘤的临床研究仍需继续开展多中心、大样本量研究。

参考文献:

- [1] Ottaviani G, Jaffe N. The epidemiology of osteosarcoma[J]. Cancer Treat Res, 2009, 152:3-13.
- [2] 王文剑, 于秀淳, 韩加, 等. 1593 例骨肉瘤流行病学及治疗的回顾性分析[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(18):1097-1107. Wang WJ, Yu XC, Han J, et al. Review and analysis of the treatment of polycentric osteosarcoma in China [J]. Chinese Journal of Orthopaedics, 2018, 38(18):1097-1107.
- [3] Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the surveillance, epidemiology, and end results program[J]. Cancer, 2009, 115(7):1531-1543.
- [4] Smeland S, Bielack SS, 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.
- [5] 赵涵, 黄伟, 曾越灿. PD-1/PD-L1 抑制剂免疫治疗相关不良反应研究现状[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(7):113-116. Zhao H, Huang W, Zeng YC. Research status of adverse reactions related to immunotherapy with PD-1/PD-L1 inhibitors [J]. Clinical Misdiagnosis & Mistherapy, 2020, 33(7):113-116.
- [6] 钱雯川, 王凡. PD-1/PD-L1 免疫治疗在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2020, 27(3):381-382. Qian WC, Wang F. Research progress of PD-1/PD-L1 immunotherapy in malignant tumors[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation, 2020, 27(3):381-382.
- [7] 杨晓岚, 田俊强. PD-1/PD-L1 抑制剂治疗膀胱癌的研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(17):3411-3416, 3421. Yang XL, Tian JQ. Advances in treatment of bladder cancer with programmed cell death-1/programmed cell death ligand-1 inhibitors[J]. Medical Recapitulate, 2019, 25(17):3411-3416, 3421.
- [8] 景楚瑜, 张博恒. 抗 PD-1/PD-L1 治疗在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 复旦学报(医学版), 2016, 43(6):710-716. Jin CY, Zhang BH. Research advancements of the anti-PD-1/PD-L1 therapy in oncology[J]. Fudan University Journal of Medical Sciences, 2016, 43(6):710-716.
- [9] 叶因涛, 王晨, 孙蓓. PD-1/PD-L1 抑制剂在肿瘤免疫治疗中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2015, (24):1178-1182. Ye YT, Wang C, Sun B. Research progress on PD-1/PD-L1

- inhibitors in tumor immuno-therapy[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2015, (24): 1178–1182.
- [10] 卢俊米, 冯娟, 郑红梅, 等. PD-L1 在非小细胞肺癌中表达的临床意义[J]. 中南大学学报(医学版), 2020, 45(10): 1149–1154.
- Lu JM, Feng J, Zheng HM, et al. Clinical significance of PD-L1 expression in patients with surgically resected non-small cell lung cancer[J]. Journal of Central South University (Medical Science), 2020, 45(10): 1149–1154.
- [11] Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma[J]. N Engl J Med, 2017, 377(19): 1824–1835.
- [12] 王鑫宇, 胡雅洁, 董坤, 等. 高度微卫星不稳定胃癌中 PD-L1 的表达水平及其预后价值 [J]. 中华病理学杂志, 2020, 49(11): 1114–1119.
- Wang XY, Hu YJ, Dong K, et al. Expression level and prognostic value of PD-L1 in microsatellite instability-high gastric cancer[J]. Chinese Journal of Pathology, 2020, 49(11): 1114–1119.
- [13] 闵慙, 吴霞. PD-1/PD-L1 阻断治疗及其疗效预测研究进展[J]. 现代免疫学, 2018, 38(3): 261–265.
- Min M, Wu X. Research progress of PD-1/PD-L1 blockade therapy and its efficacy prediction[J]. Current Immunology, 2018, 38(3): 261–265.
- [14] Huang X, Zhang W, Zhang Z, et al. Prognostic value of programmed cell death 1 ligand-1(PD-L1) or PD-1 expression in patients with osteosarcoma: a meta-analysis [J]. J Cancer, 2018, 9(14): 2525–2531.
- [15] 黄海峰, 朱华, 杨先腾, 等. 恶性骨肿瘤中程序性死亡蛋白 1 及其配体的临床研究进展[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(6): 410–414.
- Huang HF, Zhu H, Yang XT, et al. Progress in research on tumor immune PD-1/PD-L1 signaling pathway in malignant bone tumors[J]. Chinese Journal of Oncology, 2019, 41(6): 410–414.
- [16] Hashimoto K, Nishimura S, Akagi M. Characterization of PD-1/PD-L1 immune checkpoint expression in osteosarcoma[J]. Diagnostics (Basel), 2020, 10(8): 528.
- [17] Groisberg R, Hong DS, Behrang A, et al. Characteristics and outcomes of patients with advanced sarcoma enrolled in early phase immunotherapy trials[J]. J Immunother Cancer, 2017, 5(1): 100.
- [18] Kazushige Y, Okamoto M, Sasaki J, et al. Clinical outcome of osteosarcoma and its correlation with programmed death-ligand 1 and T cell activation markers[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 2513–2518.
- [19] Chen S, Guenther LM, Aronhalt A, et al. PD-1 and PD-L1 expression in osteosarcoma: which specimen to evaluate [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2020, 42(8): 482–487.
- [20] Kushlinskii NE, Alferov AA, Timofeev YS, et al. Key immune checkpoint PD-1/PD-L1 signaling pathway components in the blood serum from patients with bone tumors [J]. Bull Exp Biol Med, 2020, 170(1): 64–68.
- [21] 刘晓强. PD-1/PD-L1 信号通路在骨肉瘤中的作用及机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- Liu XQ. Role and mechanism of PD-1/PD-L1 signaling pathway in osteosarcoma [D]. Chongqing: Chongqian Medical University, 2019.
- [22] Zhang ML, Chen L, Li YJ, et al. PD-L1/PD-1 axis serves an important role in natural killer cell-induced cytotoxicity in osteosarcoma[J]. Oncol Rep, 2019, 42(5): 2049–2056.
- [23] Zheng W, Xiao H, Liu H, et al. Expression of programmed death 1 is correlated with progression of osteosarcoma[J]. APMIS, 2015, 123(2): 102–107.
- [24] Yoshida K, Okamoto M, Sasaki J, et al. Anti-PD-1 antibody decreases tumour-infiltrating regulatory T cells [J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 25.
- [25] Permata TBM, Sato H, Gu W, et al. High linear energy transfer carbon-ion irradiation upregulates PD-L1 expression more significantly than X-rays in human osteosarcoma U2OS cells[J]. J Radiat Res, 2021, 62(5): 773–781.
- [26] Tawbi HA, 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.
- [27] Davis KL, Fox E, Merchant MS, et al. Nivolumab in children and young adults with relapsed or refractory solid tumours or lymphoma (ADVL1412): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(4): 541–550.
- [28] Paoluzzi L, Cacavio A, Ghesani M, et al. Response to anti-PD1 therapy with nivolumab in metastatic sarcomas [J]. Clin Sarcoma Res, 2016, 6: 24.
- [29] Le Cesne A, Marec-Berard P, Blay JY, et al. Programmed cell death 1(PD-1) targeting in patients with advanced osteosarcomas: results from the PEMBROSARC study [J]. Eur J Cancer, 2019, 119: 151–157.
- [30] Lussier DM, Johnson JL, Hingorani P, et al. Combination immunotherapy with α -CTLA-4 and α -PD-L1 antibody blockade prevents immune escape and leads to complete control of metastatic osteosarcoma[J]. J Immunother Cancer, 2015, 3: 21.
- [31] Shi X, Li X, Wang H, et al. Specific inhibition of PI3K δ / γ enhances the efficacy of anti-PD1 against osteosarcoma cancer[J]. J Bone Oncol, 2018, 16: 100206.
- [32] Hennessy M, Wahba A, Felix K, et al. Bempegaldesleukin (BEMPEG; NKTR-214) efficacy as a single agent and in combination with checkpoint-inhibitor therapy in mouse models of osteosarcoma[J]. Int J Cancer, 2021, 148(8): 1928–1937.
- [33] Helm A, Tinganelli W, Simoniello P, et al. Reduction of lung metastases in a mouse osteosarcoma model treated with carbon ions and immune checkpoint inhibitors[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2021, 109(2): 594–602.