

骨与软组织肿瘤二代测序中国专家共识（2021 年版）

中国抗癌协会肉瘤专业委员会

摘要 骨与软组织肿瘤临床罕见, 亚型众多, 且肉瘤性病变恶性程度高、预后差, 给临床诊治带来巨大挑战。近年来, 随着分子检测技术的发展, 二代基因测序 (next-generation sequencing, NGS) 已广泛应用于肿瘤的分子诊断、靶向基因筛选以及表观遗传学分析等领域, 使得骨与软组织肿瘤的诊治获得改善。目前, NGS 技术在骨与软组织肿瘤中的应用尚存疑问。基于相关循证医学证据和专家共识, 中国抗癌协会肉瘤专业委员会从 NGS 检测、临床应用及实验室质控角度制定了《骨与软组织肿瘤二代测序中国专家共识 (2021 年版)》, 旨在规范 NGS 检测在骨与软组织肿瘤领域内的应用, 更好地服务于临床诊治, 使患者受益。

关键词 骨与软组织肿瘤 高通量测序 分子标记物 专家共识

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2021.20211365

Chinese expert consensus on the application of next-generation sequencing for bone and soft tissue tumors (2021 version)

China Anti-Cancer Association Committee of Sarcoma

Correspondence to: Xiaohui Niu; E-mail: niuxiaohui@263.net

Abstract Bone and soft tissue tumors are a group of clinically rare malignancies with abundant subtypes. These tumors, particularly sarcomatous lesions, are challenging to diagnose and treatment because of their aggressiveness and poor prognosis. In recent years, next-generation sequencing (NGS) has been widely used for molecular diagnosis, targeted gene screening, and epigenetic analysis of tumors with the development of molecular detection technology, which improves the diagnosis and treatment of bone and soft tissue tumors to some extent. Currently, there are still many doubts about the application of NGS for bone and soft tissue tumors. Based on available medical evidence and expert opinions, the sarcoma committee of the China Anti-Cancer Association Committee of Sarcoma issued a consensus regarding the application of NGS for bone and soft tissues with respect to detection using NGS, clinical application, and laboratory quality control. The consensus aimed to standardize the utility of NGS in detecting bone and soft tissue tumors and facilitate clinical diagnosis and treatment of these tumors for the benefit of patients.

Keywords: bone and soft tissue tumors, high throughput sequencing, molecular biomarker, expert consensus

骨与软组织肿瘤属于罕见肿瘤, 恶性骨肿瘤仅占所有恶性肿瘤的 0.2%, 软组织肉瘤在成人恶性实体瘤中所占比例也不足 1%^[1-3]。由于该病亚型众多, 且肉瘤性病变恶性程度高、预后差, 给临床诊治带来巨大挑战^[4-6]。近年来, 骨与软组织肿瘤的分子遗传学发展十分迅速, 不仅在临床病理诊断中起着非常重要的作用, 而且在协助临床制定治疗策略和预测生物学行为等方面也具有重要价值^[6-7]。随着新的分子检测手段的开展和应用, 基于特定基因异常的新病种也在不断涌现, 以往一些分化不明或未分化的肿瘤经过分子检测也得到了重新认识, 骨与软组织肿瘤分类的基础正在从形态学分类转向分子分类。

二代基因测序(next-generation sequencing, NGS)能一次对几十万至几百万条 DNA 序列片段/读长进行测序分析, 从而识别基因变异, 目前已广泛应用于肿瘤的分子诊断、靶向基因筛选以及表观遗传学分析等

领域。近年来, 国内外已发表了多个 NGS 检测技术指南, 如《二代测序诊断指南》《基于二代测序的肿瘤 panels 验证指南》等, 但上述指南通常以检验科室的技术参数标准为主, 尚缺乏可指导 NGS 检测在骨与软组织肿瘤临床诊疗路径中的应用共识。因此, 由中国抗癌协会肉瘤专业委员会牵头, 组织行业内资深专家共同商讨并撰写了本共识, 旨在规范 NGS 检测在骨与软组织肿瘤领域内的应用, 更好地服务于临床诊治, 使患者受益。

1 骨与软组织肿瘤的诊断

骨与软组织肿瘤的病理诊断目前仍基于传统的形态学观察, 辅以免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)标记。近年来, 广泛开展的荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)和基因突变检测(一代测序)为骨与软组织肿瘤的病理诊断提供了极大帮助, 部分通过细胞和分子遗传学研究发现基因变异

也已成为广泛应用的分子诊断指标,如采用 FISH 检测滑膜肉瘤中的 *SS18* 基因易位、尤文肉瘤中的 *EWSR1* 基因易位以及高分化和去分化脂肪肉瘤中的 *MDM2*、*CDK4* 基因扩增等;采用一代测序检测胃肠道间质瘤中的 *KIT/PDGFR* 基因突变、侵袭性纤维瘤病中的 *CTNBN1* 基因突变、梭形细胞/硬化性横纹肌肉瘤中的 *MYOD1* 基因突变以及骨巨细胞瘤中的 *H3F3A* 基因突变等^[6,8-9]。随着分子检测技术的不断开展和推广,以 NGS 为代表的新型检测技术在骨与软组织肿瘤的诊治和预后判断中将会发挥越来越重要的作用^[10]。

共识 1: 推荐常规病理学检查不能明确诊断的骨与软组织肿瘤患者进行 NGS 检测

临床实践中,部分骨与软组织肿瘤难以通过 IHC、FISH 等常规病理检查确诊,此时需要借助 NGS 检测来鉴别是否存在分子遗传学异常,从而辅助病理诊断。如既往诊断的骨与软组织小圆细胞未分化肉瘤中

一些类型经 NGS 检测发现分别存在 *CIC* 基因重排、*BCOR-CCNB* 基因融合以及 *BCOR*-内部串联重复(internal tandem duplications, ITD)突变,根据相对特异性的分子遗传学改变,正式命名为 *CIC* 重排肉瘤和伴有 *BCOR* 遗传学改变肉瘤^[11-12]。一些共表达 CD34 和 S-100 蛋白的梭形细胞肿瘤,因形态和免疫表型有重叠,通过常规病理学手段难以做出十分明确的诊断,但通过 NGS 检测发现这些非常相似的肿瘤分别发生了 *NTRK1/2/3*、*BRAF*、*RAF1* 和 *RET* 等基因重排^[13],可采用基因名称进行命名诊断,如 *NTRK* 重排梭形细胞肿瘤、*BRAF* 重排梭形细胞肿瘤、*RAF1* 重排梭形细胞肿瘤或 *RET* 重排梭形细胞肿瘤等。此外,对于基因突变不明的病例,NGS 检测效率明显优于多个探针的 FISH 检测。推荐采用 NGS 检测辅助病理诊断的骨与软组织肿瘤类型见表 1,其中一些病变类型为新近报道的病种,如 *GLI1* 遗传学改变的恶性上皮样肿瘤^[14],有待更多的病例积累。

表 1 常规病理学手段难以明确诊断需要进行 NGS 检测的骨与软组织肿瘤

肿瘤类型	涉及的分子遗传学改变
<i>EWSR1-SMAD3</i> 阳性纤维母细胞性肿瘤	<i>EWSR1-SMAD3</i> *
<i>GAB1-ABL1</i> 阳性纤维母细胞性肿瘤	<i>GAB1-ABL1</i>
ALK阴性炎性肌纤维母细胞瘤	<i>TFG/YWHAE-ROS1</i> **、 <i>ETV6-NTRK3</i>
上皮样炎性肌纤维母细胞肉瘤	<i>RANBP2/RRBP-ALK</i>
少数隆突性皮纤维肉瘤	<i>COL6A3/EMILIN2-PDGFD</i>
<i>MUC4</i> 阴性硬化性上皮样纤维肉瘤	<i>YAPI-KMT2A</i>
上皮样纤维组织细胞瘤	<i>SQSTM1/VCL-ALK</i>
上皮样血管瘤	<i>MBNL1/VIM/lincRNA-FOS, ZFP36/WWTR1/ACTB-FOSB</i>
<i>TFE3</i> 重排上皮样血管内皮瘤	<i>YAPI-TFE3</i>
假肌源性血管内皮瘤	<i>SERPINE1/ACTB-FOSB</i>
网状和复合性血管内皮瘤	<i>YAPI-MAML2</i>
伴有神经内分泌分化复合性血管内皮瘤	<i>PTBP1-MAML2</i>
先天性梭形细胞横纹肌肉瘤	<i>SRF/TEAD1/VGLL2-NCOA2, VGLL2-CITED2</i>
梭形细胞/硬化性横纹肌肉瘤	<i>MYOD1(p.L122R)</i> 突变
骨上皮样和梭形细胞横纹肌肉瘤	<i>EWSR1/FUS-TFCP2, MEIS1-NCOA2</i>
<i>NTRK</i> 重排梭形细胞肿瘤	<i>LMNA/TPR/TPM3-NTRK1, SPECC1L/STRN-NTRK2, ETV6/EMAL4-NTRK3</i>
其他双表达CD34和S-100的梭形细胞肿瘤	<i>SEPT7/CUX1/CDC42SE2-BRAF, PDZRN3/SLMAP/TMF1/MTAP-RAF1, TFG/MYH10/NCOA4/VCL/CLIP2/KIAA121/KHDRBS1/SPECC1L/CCDC6-RET, PPP1CB-ALK</i>
<i>EWSR1</i> -非 <i>ETS</i> 融合肉瘤	<i>EWSR1/FUS-NFATC2, EWSR1-PATZ1/POU5F1/SP3/SMARCA5</i>
<i>BCOR</i> 重排肉瘤	<i>BCOR-CCNB3/MAML3, ZC3H7B-BCOR, YWHAE-NUTM2B</i>
<i>GLI1</i> 重排/扩增恶性上皮样肿瘤	<i>ACTB/MALAT1/PTCH1-GLI1, GLI1</i> 扩增
胃母细胞瘤/胃丛状纤维黏液瘤	<i>MALAT1-GLI1</i>
野生型胃肠道间质瘤	<i>SDHx/BRAF/NF1/KRAS</i> 突变, <i>FGFR1-HOOK3/TACC1, ETV6-NTRK3</i>
富于细胞性肌样肿瘤	<i>SRF-ICAIL</i>
肌上皮瘤样玻璃样变肿瘤	<i>OGT-FOXO3</i>
部分不能分类的圆细胞肉瘤	<i>EWSR1-CREB</i>
肾脏原始梭形细胞肉瘤	<i>MEIS1-NCOA2</i>

*: *EWSR1* 基因与 *SMAD3* 基因发生融合; **: *TFG/YWHAE* 两种不同的伴侣基因亚型分别与 *ROS1* 基因发生融合

需要说明的是,尽管 NGS 检测基本涵盖所有的分子改变,但并非所有的辅助病理诊断和适合靶向治

疗的骨与软组织肿瘤均需要进行 NGS 检测。一些肿瘤类型中的分子异常可通过常规的分子检测进行诊断,

如骨巨细胞瘤中的 *H3F3A* 基因突变、胃肠道间质瘤中的 *KIT*、*PDGFRA* 基因突变和侵袭性纤维瘤病中的 *CTNNA1* 基因突变等目前仍以一代测序为主;非典型性脂肪瘤样肿瘤/高分化脂肪肉瘤/去分化脂肪肉瘤中的 *MDM2*、*CDK4* 基因扩增和炎性肌纤维母细胞瘤中的 *ALK* 基因重排可通过 FISH 检测进行辅助诊断和指导靶向治疗。此外,对于一些通过常规光镜观察或 IHC 检测可确诊的肿瘤类型,虽涉及有靶标的分子改变,但无需再进行分子检测,如隆突性皮肤纤维肉瘤和腺泡状软组织肉瘤可通过常规病理确诊,无需进行 *PDGFB*、*TFE3* 基因重排加以验证;*TFE3* IHC 标记阴性(排除 *TFE3* 重排型)的血管周上皮样细胞肿瘤(perivascular epithelioid cell tumors, PEComa)无需进行 *TSC1/2* 基因突变检测;形态典型的上皮样肉瘤在 *INI1*(*SMARCB1*) IHC 标记获得确诊后无需进行 *SMARCB1* 基因突变或缺失检测。

共识 2: 推荐常规分子学检测结果为阴性的骨与

软组织肿瘤患者使用(DNA+RNA)NGS 技术或平台进行复检

传统基因检测方法因实用性高和单次检测成本较低而广泛应用于临床,但也存在一些技术缺陷和临床应用局限(表 2)^[15-16]。相比之下,NGS 检测在技术和临床诊疗中具有一定优势:1)可以同时涵盖数百个基因,检测范围更广;2)同时检测所有位点的多种变异类型,避免遗漏某些变异类型,可为初诊患者提供完整的精准分型及治疗策略指导;3)可以评估肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)和微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)等免疫治疗相关的分子标志物^[17-18];4)避免单基因检测带来的样本耗竭和时间延误,可以快速地为后续评估提供依据。因此,建议传统检测为阴性的样本使用 NGS 复检。当患者出现疾病进展时,可再次进行全面的基因检测,有助于发现潜在的耐药机制和新的靶靶,为下一步治疗方案的选择提供依据。

表2 临床检测技术的全面对比

检测技术	IHC	FISH	RT-PCR	NGS(DNA+RNA)	
检测层面	蛋白检测	DNA	RNA	DNA	RNA
融合基因	主基因	主基因	主基因+伴侣基因	主基因+伴侣基因	主基因+伴侣基因
优势	直接展现表达结果	灵敏度高、特异度高;空间定位准确,可同时分析多个细胞,并进行定量	单位点精准度非常高;结果判读简单	大规模,高通量;可检测点突变、小片段插入/缺失;大片段CNV等变异	大规模,高通量;可检测已知、未知融合基因;可以发现新融合基因
局限性	只能检测已知的融合蛋白,不能检测未知的融合蛋白;无法区分融合伴侣;假阴性率高	可检基因有限;需要多次检测;无法区分融合伴侣;距离<2兆的融合检出性能差;假阴性率较高	仅限于已知融合,不能发现新融合;无法识别未知和罕见的融合基因;存在假阴性	panel需要特殊设计;部分融合基因无法检测出,存在假阴性;对数据注释和报告解读要求高	样本质量要求高;对数据注释和报告解读要求高
应用场景	主要用于确定细胞分化来源;少量指标用于检测遗传学改变	对已知基因判断是否融合	融合验证	肿瘤分子全面检测	肿瘤分子全面检测

基因融合是骨与软组织肿瘤常见的变异形式。在目前报道的近 10 000 个基因融合中,约 90% 通过 NGS 方法鉴定,包括 DNA 测序(DNA-seq)和 RNA 测序(RNA-seq)。越来越多的研究表明,RNA-seq 是 DNA-seq 的补充,能检测到 DNA-seq 未检测到的融合^[19]。原因可能在于:1)基因内含子序列冗长和存在重复序列,DNA 探针难以全面覆盖;2)携带融合变异的肿瘤细胞占比低,低于检测 DNA 的灵敏度;3)复杂的转录或转录后的剪接加工过程可能会影响基因组融合/重排的真实性^[20-22]。因此,推荐使用 DNA-seq 联合 RNA-seq 的技术进行复检。

共识 3: 推荐常规分子学检测与 NGS 检测有差异的骨与软组织肿瘤患者,考虑第 3 种检测进行验证

在分子病理学诊断过程中,会出现常规分子学检测与 NGS 检测结果不一致的情况,如 FISH 检测某种基因重排阴性但经 NGS 检测发现有涉及该基因的融

合基因,或涉及其他少见的融合基因亚型;FISH 检测某基因重排阳性但 NGS 未检出相对应的融合基因,此时可采用逆转录聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)等第 3 种检测技术进行验证,或送至其他权威机构进行复检,比对检测结果,以达到精准诊断的目的。

2 骨与软组织肿瘤的治疗

2.1 靶向治疗

共识 4: 推荐考虑接受特异性靶向治疗的骨与软组织肿瘤患者,通过 NGS 技术或平台验证靶向药物相关的基因或潜在基因

恶性骨与软组织肿瘤化疗进展后治疗手段较局限,近年来靶向药物的疗效逐步在肉瘤的临床试验与实践中得到了验证,部分药物获批适应证,部分药物被指南推荐,部分药物仍在临床试验阶段。靶向治疗通常用于不可切除或晚期骨与软组织肿瘤的二线治疗,

但特定的靶向药物可以考虑用于特定类型不可切除或晚期骨与软组织肿瘤的一线治疗。目前,可以使进展期患者获益的靶向药物见表 3^[23-31]。

鉴于肉瘤病理的复杂性,临床在使用此类特异性的靶向药物之前有必要行 NGS 检测进行靶点基因验证,如 NTRK 抑制剂被批准应用于 *NTRK* 基因融合的

肉瘤^[23,32]; *EZH2* 抑制剂被批准应用于上皮样肉瘤,在其他 *INI1* 基因缺失的肉瘤临床试验中也取得一定疗效^[25,33]; *CDK4/6* 抑制剂在去分化脂肪肉瘤临床试验中取得了一定疗效^[26-27]; *ALK* 抑制剂可用于 *ALK* 融合阳性的炎性肌纤维母细胞瘤^[28]; *PDGFR* 抑制剂对隆突性皮肤纤维肉瘤有效^[34]。

表 3 靶向药物临床试验结果分析

靶向药物	临床试验	主要结局
NTRK抑制剂		
拉罗替尼(larotrectinib)	实体瘤1/2期临床试验 ^[23]	肉瘤RR 87%,其中软组织肉瘤88%和骨肉瘤50%
恩曲替尼(entrectinib)	实体瘤1/2期临床试验 ^[24]	肉瘤RR 46%
EZH2抑制剂		
他泽司他(tazemetostat)	上皮样肉瘤2期试验 ^[25]	ORR 15%,其中CR率1.6%,PR率13%;中位响应时间3.9个月, mPFS 5.5个月, mOS 19个月
CDK4/6抑制剂		
帕博西尼(palbociclib)	高分化或去分化脂肪肉瘤2期试验 ^[26]	12周时PFS率57.2%, mPFS 17.9周, CR率1.8%
阿贝西利(abemaciclib)	去分化脂肪肉瘤2期试验 ^[27]	12周时PFS率76%, mPFS 6.3个月, PR率3.4%
ALK抑制剂		
克唑替尼(crizotinib)	<i>ALK</i> 阳性炎性肌纤维母细胞瘤临床试验 ^[28]	ORR 86%, CR率36%, PR率50%
PDGFR抑制剂		
伊马替尼(imatinib)	中危或高危原发性胃肠道间质瘤临床试验 ^[29]	5年RFS 90%, OS率95%
帕唑帕尼(pazopanib)	转移性软组织肉瘤3期试验 ^[30]	帕唑帕尼组: mPFS 4.6个月, OS 12.5个月; 安慰剂组: mPFS 1.6个月, OS 10.7个月
瑞普替尼(ripretinib)	晚期胃肠道间质瘤3期试验 ^[31]	瑞普替尼组: mPFS 4.6个月, ORR 0%, 中位TTP 1.0个月, mOS 15.1个月; 安慰剂组: mPFS 1.0个月, ORR 9.4%, 中位TTP 6.4个月, mOS 6.6个月

RR: response rate, 总有效率; ORR: overall responses rate, 总客观缓解率; CR: complete response, 完全缓解; PR: partial response, 部分缓解; mPFS: median progression-free survival, 中位无疾病进展时间; mOS: median overall survival, 中位生存期; DOR: duration of response, 响应时间; DCR: disease control rate, 疾病控制率; RFS: relapse-free rate, 无疾病复发率; TTP: time to progression, 疾病进展时间

此外,抗血管多靶点类药物的靶点主要为血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)及其他酪氨酸激酶。在骨与软组织肿瘤中,如安罗替尼已获得中国国家药品监督管理局(NMPA)批准,帕唑帕尼获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准,瑞戈非尼用于非特异性组织学亚型软组织肉瘤(非脂肪肉瘤)获得《NCCN 软组织肉瘤临床实践指南》推荐^[6];重组人血管内皮抑制素获得《2018CSCO 经典型骨肉瘤诊疗指南》推荐。目前尚未有直接证据显示 VEGFR 等基因状态与治疗效果有明确的关系,故采用此类治疗方案可以不进行 NGS 检测。

对于无有效或者更好治疗手段的进展期肉瘤患者,可尝试通过 NGS 检测寻找潜在的药物靶点,在取得患者明确知情同意后,可以采用药品说明书中未明确但具有循证医学证据对靶点阳性的患者进行治疗。

2.2 免疫治疗

共识 5: 推荐进展期骨与软组织肿瘤患者,分别采

用 IHC 和 NGS 检测程序性死亡因子配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)、MSI、TMB 等免疫治疗相关分子标志物,根据结果辅助免疫治疗

随着免疫检查点抑制剂在多种肿瘤中被证实有效,免疫治疗在软组织肉瘤中的应用也日益得到重视。一项关于晚期骨与软组织肉瘤的亚型扩展试验发现,帕博利珠单抗治疗未分化多形性肉瘤和去分化脂肪肉瘤的 ORR 分别达到 23% 和 10%,提示帕博利珠单抗在未分化多形性肉瘤治疗方面具有一定临床疗效^[35]。纳武利尤单抗用于治疗转移性肉瘤的 ORR 仅为 5%,但联用伊匹单抗后 ORR 增至 16%,提示纳武利尤单抗联合伊匹单抗可能在某些肉瘤亚型治疗方面具有一定潜力^[36]。而寻找合适的分子标志物有助于指导分子亚型分类,筛选优势人群,从而使肉瘤免疫治疗更加精准。

目前,临床常用的免疫检查点抑制剂生物标志物包括 PD-L1 高表达、错配修复基因缺陷(mismatch repair-deficient, dMMR)/微卫星高度不稳定性(mic-

rosatellite instability-high, MSI-H)和高肿瘤突变负荷(tumor mutation burden-high, TMB-H)。PD-L1 仅在部分肿瘤适应证中作为使用特定药物的临床分子标志物,在 SARC-028 研究中,PD-L1 的表达与 PD-1 单抗治疗软组织肉瘤的疗效之间也没有明确的关系^[35,37]。dMMR/MSI-H、TMB-H 是获得 FDA 批准、不限组织学类型的免疫治疗生物标志物^[38-40],具有此类改变的患者将有可能从免疫治疗中获益。骨与软组织肿瘤中位 TMB 偏低(<5 mutations/mb)^[41],但仍有约 5% 肉瘤患者具有高 TMB($\text{TMB} \geq 10$ mutations/mb),且分布于多个亚型中^[42]。MSI-H 在肉瘤患者中的发生频率非常低(0.78%)^[43],对肉瘤免疫治疗的指导意义尚需大规模、前瞻性的研究证实。结合临床实际情况,对进展期骨与软组织肿瘤患者,可采用 NGS 大 panel(>300 基因)检测 MSI、TMB 等免疫治疗相关的分子标志物,部分患者可参考检测结果选择免疫治疗。难以获取即时标本的进展期患者,应慎重选择既往样本的检测结果作为参考。

2.3 临床试验

共识 6: 推荐既往治疗失败且无有效替代方案的骨与软组织肿瘤患者进行 NGS 检测,以寻找匹配的临床试验机会

目前,靶向或免疫治疗在骨与软组织肿瘤中的应用较为有限。除骨巨细胞瘤、胃肠道间质瘤和炎性肌纤维母细胞瘤等,其余多数肿瘤的靶向或免疫治疗仍处于临床试验阶段。对于无标准治疗的进展期肉瘤患者,可尝试通过 NGS 检测寻找潜在的药物靶点,靶点阳性但无相应药物适应证的患者可能获得参加临床试验的机会。目前,正在进行临床试验的药物包括 MDM2 抑制剂(milademetan)、CDK4/6 抑制剂(palbociclib、abemaciclib)、mTOR 抑制剂(silormycin)、PARP 抑制剂(olaparib、niraparib、talazoparib)、EZH2 抑制剂(tazemetostat)等。随着新的临床试验不断开展,患者可能得到更多的治疗机会。

3 NGS 检测样本类型和流程规范

共识 7: 骨与软组织肿瘤的 NGS 样本采集应符合规范要求

NGS 分析的样本类型可优选新鲜组织样本,也可选用甲醛固定-石蜡包埋(formalin-fixed paraffin-embedded, FFPE)样本等^[44]。

手术和活检的新鲜组织:手术采集的组织质量应 ≥ 50 mg,穿刺样本 ≥ 2 条,长度 ≥ 0.5 cm。新鲜样本理想保存方式为术后 30 min 内,迅速置于液氮中保存,或采用磷酸盐缓冲溶液或生理盐水清洗干净后,置于 -80°C 冰箱保存。也可组织离体后 30 min 内浸入足

量的 10% 中性福尔马林保存液中固定(组织与浸泡液体大小比例为 1 : 10),避免使用酸性及含有重金属离子的固定液,72 h 内寄送至检测实验室。可采用冷冻切片染色评估样本中的肿瘤细胞含量。送检新鲜组织必须确保足够病理诊断,应在明确需求下进行 NGS 检测。

FFPE 样本:按病理规范要求取材,NGS 检测前应先行苏木精-伊红染色,评估肿瘤细胞的含量。一般情况下,适合 NGS 检测的组织肿瘤细胞含量应 $>20\%$,坏死细胞含量 $<10\%$ 。组织样本量应满足 NGS 检测的基本需求,一般石蜡切检规格建议厚度 5 ~ 10 μm ,每片组织面积 >5 mm \times 5 mm,以保证获得足够的 DNA 或 RNA,但具体条件可依据不同检测项目而定。酸脱钙处理过的石蜡组织样本不建议进行 NGS 检测,如含骨组织制备的石蜡组织样本。骨肿瘤的过度酸处理会造成组织和细胞抗原成分的破坏和丢失,影响 IHC 染色效果^[45],同时对核酸总量及完整性造成不同程度的影响^[46]。建议该类样本脱钙处理前,采集周围不需要进行脱钙处理的疑似肿瘤组织;对需要进行脱钙处理的肿瘤组织,可分别采用常规脱钙(用于常规病理诊断)和乙二胺四乙酸(EDTA)处理(备用分子检测)两种手段同时进行。

样本质量对检测结果和分析至关重要,样本运送过程要确保各类样本运送安全、无污染、无降解^[47]。

共识 8: 骨与软组织肿瘤的 NGS 生物信息学分析应符合规范要求,配备完善的标准分析及质量控制流程

NGS 数据的生物信息分析应包括原始测序数据的质控(如涵盖 Q30 等 FASTQ 质量参数),数据过滤及质控(引物序列去除、接头序列去除、低质量序列去除等,重要参考指标包括过滤后数据 Q30),序列比对及质控(DNA、RNA 需分别选用合适的比对软件和参考基因组,质控指标包括比对至参考基因组的比例等),样本测序质控(DNA 应包含 panel 的覆盖深度、靶向区域覆盖度、插入片段长度等重要参数, RNA 应包含靶向区域测序 reads 总量等重要参数),以及变异的鉴定分析、注释和筛选。针对不同类型的变异,如 DNA 层面的碱基替换、插入/缺失、拷贝数变异、MSI、TMB 及 RNA 层面的基因融合、外显子跳读等,采用特定的生物信息学方法进行分析,并通过适量例数的标准品和临床样本进行能力验证,应符合国家卫生健康委临床检验中心的高通量测序检验生物信息学分析能力要求,保证分析流程的准确性和稳定性。送检样本及全部测序和分析报告流程应符合《临床分子病理实验室二代基因测序检测专家共识》《二代测序技术

在肿瘤精准医学诊疗中的应用专家共识》等共识的基本要求^[44,47-50]。

NGS 检测也存在一定局限性: 1) NGS 检测在某些特殊序列区域检出敏感性下降或存在假阳性的可能; 2) 在 DNA 层面拷贝数变异检出水平有限, 在 RNA 层面受 RNA 质量影响较大, 且扩增法测序容易污染等。此外, 临床工作中也应特别注意 NGS panel 的检测范围。

共识 9: 推荐有美国病理学家协会(CAP)/美国临床实验室改进法案修正案(CLIA)/中国合格评定国家认可委员会(CNAS)认证或认可的实验室进行 NGS 检测

NGS 实验室建设应符合《NGS 实验室建设标准与要求》的相关规定, 以“工作有序、互不干扰、防止污染、报告及时”为基本原则进行实验室分区^[44]。NGS 检测的实验室建议包括 8 大实验区域, 分别为试剂准备区、标本与文库制备区、DNA 打断区、杂交捕获区(扩增一区)、文库扩增区(扩增二区)、文库检测区、测序区、电泳区。实验室应做好分析前(标本采集、运送和保存、处理及病理质控)、分析中(室内质控)、分析后(结果报告解释及临床应用)全流程的质量控制。

推荐实验室获得 CAP、CLIA 或 CNAS 认证资质。NGS 临床实验室应每年参加由病理质控中心、国家卫生健康委临床检验中心、欧洲分子基因诊断质量联盟等权威机构组织的基因检测能力评估, 以证实实验室质量管理体系符合标准。

4 NGS 检测报告的临床解读

共识 10: 倡导各单位组建分子肿瘤专家委员会(molecular tumor boards, MTB), 依据国内外专家共识及解读流程, 正确解读 NGS 检测结果, 制定精准诊疗方案

1 份标准的肿瘤 NGS 基因检测报告分为 4 个部分内容: 1) 基本信息, 包含患者姓名、样本类型、病理

信息、临床信息、检测项目和日期等; 2) 基因检测结果, 清晰呈现本次检测结果, 便于阅读; 3) 变异注释和临床解读, 对变异形式进行致病性或功能影响分析, 说明其与病理诊断、预后判断和治疗的关系, 根据指南与共识列出可能的临床治疗方案与用药指导建议; 4) 附录, 包含质控信息、检测方法、检测范围、检测试剂、检测局限性、基因列表和参考文献等。

与传统检测技术相比, NGS 检测复杂性较高, 且报告信息庞杂, 给临床数据解读造成一定困难。应依据美国分子病理学会、美国临床肿瘤学会、CAP 共识 *Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer*、《临床分子病理实验室二代基因测序检测专家共识》以及美国医学遗传学和基因组学学院推荐的胚系突变解读流程^[51-52], 从体细胞变异分级注释及临床解读、胚系突变分级注释及临床解读、可报告范围和质量控制等方面梳理 NGS 报告的核心解读逻辑, 以提升临床专家 NGS 报告解读能力, 快速抓取关键信息, 使患者临床获益, 同时尽可能地避免过度解读对临床造成的潜在影响。

为更好地解决 NGS 检测结果难题, 可以组建由肿瘤、病理、分子生物、生物信息等多个领域专家组成的 MTB, 以讨论分子生物学相关证据, 优化患者的个体化诊疗方案, 从而建立基于分子标志物检测的临床治疗路径。骨与软组织肿瘤由于其复杂多样的类型、治疗的多样性以及患者对保留功能和生存质量的需求, 使得多学科综合治疗的需求更为迫切。骨与软组织肿瘤-MTB 应基于入组患者的病理学和基因突变信息、肿瘤标本的病理学特征、先前的治疗方案, 以及跟踪情况制定具体的治疗推荐和方案, 应包括与患者基因突变信息匹配的获批药物、跨适应证用药和相应临床研究等, 为患者带来临床生存获益。相信未来在 NGS 和 MTB 的普及下, 精准的检测和全面的临床讨论将为骨与软组织肿瘤患者带来新希望(表 4)。

表4 骨与软组织肿瘤二代测序中国专家共识要点

序号	推荐要点
诊断	
共识1	推荐常规病理学检查不能明确诊断的骨与软组织肿瘤患者进行NGS检测
共识2	推荐常规分子学检测结果为阴性的骨与软组织肿瘤患者使用(DNA+RNA)NGS技术或平台进行复检
共识3	推荐常规分子学检测与NGS检测有差异的骨与软组织肿瘤患者, 进行第3种检测进行验证
治疗	
共识4	推荐考虑接受特异性靶向治疗的骨与软组织肿瘤患者, 通过NGS技术或平台验证靶向药物相关的基因或潜在基因
共识5	推荐进展期骨与软组织肿瘤患者, 分别采用IHC和NGS检测PD-L1、MSI、TMB等免疫治疗相关的分子标志物, 根据结果辅助免疫治疗
共识6	推荐既往治疗失败且无有效替代方案的骨与软组织肿瘤患者通过NGS检测, 以寻找匹配的临床试验机会

表4 骨与软组织肿瘤二代测序中国专家共识要点 （续表 4）

序号	推荐要点
NGS检测样本类型和流程规范	
共识7	骨与软组织肿瘤的NGS样本采集应符合规范要求
共识8	骨与软组织肿瘤的NGS生物信息学分析应符合规范要求, 配备完善的标准分析及质量控制流程
共识9	推荐有CAP/CLIA/CNAS认证或认可的实验室进行NGS检测
NGS检测报告的临床解读	
共识10	倡导各单位组建分子肿瘤专家委员会(molecular tumor boards, MTB), 依据国内外专家共识及解读流程, 正确解读NGS检测结果, 制定精准诊疗方案

5 结语与展望

与其他实体肿瘤相比, 骨与软组织肿瘤的诊断和治疗更具挑战性, 且药物开发进展缓慢, 复发难治性骨与软组织肿瘤的药物选择更为有限, 大多数尚处于临床试验阶段。NGS 技术的规范应用将为骨与软组织肿瘤患者个体精准诊疗奠定基础。相信随着科学技术的进一步发展, 相关管理监督机制的日臻完善, NGS 的临床实践将会越来越规范化, 也将在骨与软组织肿瘤临床诊疗中发挥更加重要的作用。

专家共识委员会

指导专家组成员

- 蔡建强 中国医学科学院肿瘤医院
- 蔡郑东 上海市第一人民医院
- 郭 卫 北京大学人民医院
- 黎志宏 中南大学湘雅二医院
- 林建华 福建医科大学第一医院
- 李建民 山东大学齐鲁医院
- 牛晓辉 北京积水潭医院
- 沈靖南 中山大学附属第一医院
- 吴苏稼 东部战区总医院
- 肖建如 海军军医大学第二附属医院
- 叶招明 浙江大学医学院附属第二医院
- 张伟滨 上海交通大学医学院附属瑞金医院

执笔人

- 华莹奇 上海市第一人民医院
- 王 坚 复旦大学附属肿瘤医院
- 陈 静 华中科技大学同济医学院附属协和医院
- 刘巍峰 北京积水潭医院
- 周宇红 复旦大学附属中山医院
- 杨吉龙 天津医科大学肿瘤医院
- 徐海荣 北京积水潭医院
- 张红英 四川大学华西医院
- 张 星 中山大学肿瘤防治中心

共同制定专家组成员（按姓氏汉语拼音排序）

- 陈 勇 复旦大学附属肿瘤医院
- 胡 勇 安徽医科大学第一附属医院
- 黄 钢 湖南省肿瘤医院

- 江仁兵 新疆医科大学附属肿瘤医院
- 李茹恬 南京鼓楼医院
- 商冠宁 中国医科大学附属盛京医院
- 宋 超 转化医学与创新药物国家重点实验室
- 田 征 新疆医科大学第一附属医院
- 王 芬 中山大学附属第一医院
- 王守丰 南京鼓楼医院
- 王志才 江苏省肿瘤医院
- 韦永中 江苏省人民医院
- 吴勇军 湘潭市第一人民医院
- 严望军 复旦大学附属肿瘤医院
- 杨团民 西安市红会医院
- 喻 林 复旦大学附属肿瘤医院
- 岳 斌 青岛大学附属医院
- 张红梅 第四军医大学西京医院
- 张 鹏 河南省肿瘤医院
- 张晓晶 辽宁省肿瘤医院
- 周晓燕 复旦大学附属肿瘤医院
- 邹昌业 中山大学附属第一医院

审核小组

- 中国抗癌协会肉瘤专业委员会放化疗学组
- 中国抗癌协会肉瘤专业委员会病理学组
- 中国抗癌协会肉瘤专业委员会基础研究与转化学组

参考文献

[1] Burningham Z, Hashibe M, Spector L, et al. The epidemiology of sarcoma[J]. Clin Sarcoma Res, 2012, 2(1):14.

[2] Casali PG, Abecassis N, Aro HT, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2018, 29(Suppl 4):iv51-iv67.

[3] Chou AJ, Geller DS, Gorlick R. Therapy for osteosarcoma: where do we go from here[J]? Paediatr Drugs, 2008, 10(5):315-327.

[4] Ruggiero A. Bone and soft tissue sarcoma[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(9):2609

[5] Luetke A, Meyers PA, Lewis I, et al. Osteosarcoma treatment- where do we stand? A state of the art review[J]. Cancer Treat Rev, 2014, 40(4):523-532.

[6] von Mehren M, Kane JM, Bui MM, et al. NCCN guidelines insights: soft tissue sarcoma, version 1.2021[J]. J Natl Compr Canc Netw,

- 2020, 18(12):1604-1612.
- [7] WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours of soft tissue and bone (Fifth edition)[M]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2020.
- [8] 张红英,王坚.软组织和骨肿瘤分子病理学检测专家共识(2019年版)[J].中华病理学杂志,2019,48(7):505-509.
- [9] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.中国临床肿瘤学会(CSCO)软组织肉瘤诊疗指南2021[M].北京:人民卫生出版社,2021.
- [10] Szurian K, Kashofer K, Liegl-Atzwanger B. Role of next-generation sequencing as a diagnostic tool for the evaluation of bone and soft-tissue tumors[J]. *Pathobiology*, 2017, 84(6):323-338.
- [11] Machado I, Navarro S, Llombart-Bosch A. Ewing sarcoma and the new emerging Ewing-like sarcomas: (CIC and BCOR-rearranged-sarcomas). A systematic review[J]. *Histol Histopathol*, 2016, 31(11):1169-1181.
- [12] Wei S, Siegal GP. Small round cell tumors of soft tissue and bone[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2021. [Epub ahead of print].
- [13] Suurmeijer AJH, Dickson BC, Swanson D, et al. A novel group of spindle cell tumors defined by S100 and CD34 co-expression shows recurrent fusions involving RAF1, BRAF, and NTRK1/2 genes[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2018, 57(12):611-621.
- [14] Antonescu CR, Agaram NP, Sung YS, et al. A distinct malignant epithelioid neoplasm with GLI1 gene rearrangements, frequent S100 protein expression, and metastatic potential: expanding the spectrum of pathologic entities with ACTB/MALAT1/PTCH1-GLI1 fusions[J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(4):553-560.
- [15] Hamard C, Mignard X, Pecuchet N, et al. IHC, FISH, CISH, NGS in non-small cell lung cancer: What changes in the biomarker era[J]? *Rev Pneumol Clin*, 2018, 74(5):327-338.
- [16] Letovanec I, Finn S, Zygoura P, et al. Evaluation of NGS and RT-PCR methods for ALK Rearrangement in European NSCLC patients: results from the european thoracic oncology platform lungscape project[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(3):413-425.
- [17] Sha D, Jin Z, Budczies J, et al. Tumor mutational burden as a predictive biomarker in solid tumors[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(12):1808-1825.
- [18] Dudley JC, Lin MT, Le DT, et al. Microsatellite instability as a biomarker for PD-1 blockade[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(4):813-820.
- [19] Benayed R, Offin M, Mullaney K, et al. High yield of RNA sequencing for targetable kinase fusions in lung adenocarcinomas with no mitogenic driver alteration detected by DNA sequencing and low tumor mutation burden[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(15):4712-4722.
- [20] Davies KD, Aisner DL. Wake up and smell the fusions: single-modality molecular testing misses drivers[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(25):4586-4588.
- [21] Yun JW, Yang L, Park HY, et al. Dysregulation of cancer genes by recurrent intergenic fusions[J]. *Genome Biol*, 2020, 21(1):166.
- [22] Li W, Guo L, Liu Y, et al. Potential unreliability of uncommon ALK, ROS1, and RET genomic breakpoints in predicting the efficacy of targeted therapy in NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 16(3):404-418.
- [23] Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(5):705-714.
- [24] Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(2):271-282.
- [25] Gounder M, Schoffski P, Jones RL, et al. Tazemetostat in advanced epithelioid sarcoma with loss of INI1/SMARCB1: an international, open-label, phase 2 basket study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(11):1423-1432.
- [26] Dickson MA, Schwartz GK, Keohan ML, et al. Progression-free survival among patients with well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma treated with CDK4 inhibitor palbociclib: a phase 2 clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(7):937-940.
- [27] Dickson M, Koff A, D'Angelo S, et al. Phase 2 study of the CDK4 inhibitor abemaciclib in dedifferentiated liposarcoma[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_Suppl):11004.
- [28] Schoffski P, Suflarsky J, Gelderblom H, et al. Crizotinib in patients with advanced, inoperable inflammatory myofibroblastic tumours with and without anaplastic lymphoma kinase gene alterations (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 90101 CREATE): a multicentre, single-drug, prospective, non-randomised phase 2 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(6):431-441.
- [29] Raut CP, Espat NJ, Maki RG, et al. Efficacy and tolerability of 5-year adjuvant imatinib treatment for patients with resected intermediate- or high-risk primary gastrointestinal stromal tumor: the PER-SIST-5 Clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12):e184060.
- [30] van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, 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.
- [31] Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(7):923-934.
- [32] Marcus L, Donoghue M, Aungst S, et al. FDA approval summary: entrectinib for the treatment of NTRK gene fusion solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(4):928-932.
- [33] Schoffski P, Agulnik M, Stacchiotti S, et al. Phase 2 multicenter study of the EZH2 inhibitor tazemetostat in adults with synovial sarcoma (NCT02601950)[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15_suppl):11057.
- [34] Navarrete-Dechent C, Mori S, Barker CA, et al. Imatinib treatment for locally advanced or metastatic dermatofibrosarcoma protuberans: a systematic review[J]. *JAMA Dermatol*, 2019, 155(3):361-369.
- [35] 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.
- [36] D'Angelo SP, Mahoney MR, Van Tine BA, 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.
- [37] Davis AA, Patel VG. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker: an analysis of all US Food and Drug Administration (FDA) approvals of immune checkpoint inhibitors[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1):278.

- [38] Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, et al. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(13):3753-3758.
- [39] Subbiah V, Solit DB, Chan TA, et al. The FDA approval of pembrolizumab for adult and pediatric patients with tumor mutational burden (TMB) ≥ 10 : a decision centered on empowering patients and their physicians[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(9):1115-1118.
- [40] Prasad V, Kaestner V, Mailankody S. Cancer drugs approved based on biomarkers and not tumor type-FDA approval of pembrolizumab for mismatch repair-deficient solid cancers[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(2):157-158.
- [41] Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(25):2500-2501.
- [42] Gounder MM, Ali SM, Robinson V, et al. Impact of next-generation sequencing (NGS) on diagnostic and therapeutic options in soft-tissue and bone sarcoma[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15_suppl):11001.
- [43] Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, et al. Landscape of microsatellite instability across 39 cancer types[J]. *JCO Precis Oncol*, 2017, 2017:00073.
- [44] 《临床分子病理实验室二代基因测序检测专家共识》编写组. 临床分子病理实验室二代基因测序检测专家共识[J]. *中华病理学杂志*, 2017, 46(3):145-148.
- [45] Clark BZ, Yoest JM, Onisko A, et al. Effects of hydrochloric acid and formic acid decalcification on breast tumor biomarkers and HER2 fluorescence in situ hybridization[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2019, 27(3):223-230.
- [46] Singh VM, Salunga RC, Huang VJ, et al. Analysis of the effect of various decalcification agents on the quantity and quality of nucleic acid (DNA and RNA) recovered from bone biopsies[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2013, 17(4):322-326.
- [47] 曾秀凤, 许振朋, 黄辉, 等. 遗传病二代测序临床检测全流程规范化共识探讨(2)—样品采集处理及检测[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(3):339-344.
- [48] 中国临床肿瘤学会肿瘤标志物专家委员会, 中国肿瘤驱动基因分析联盟. 二代测序技术在肿瘤精准医学诊断中的应用专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(26):2057-2065.
- [49] Bean LJH, Funke B, Carlston CM, et al. Diagnostic gene sequencing panels: from design to report—a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)[J]. *Genet Med*, 2020, 22(3):453-461.
- [50] Roy S, Coldren C, Karunamurthy A, et al. Standards and guidelines for validating next-generation sequencing bioinformatics pipelines: a joint recommendation of the association for molecular pathology and the college of american pathologists[J]. *J Mol Diagn*, 2018, 20(1):4-27.
- [51] Li MM, Datto M, Duncavage EJ, et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint consensus recommendation of the association for molecular pathology, american society of clinical oncology, and college of american pathologists[J]. *J Mol Diagn*, 2017, 19(1):4-23.
- [52] 黄辉, 沈亦平, 顾卫红, 等. 遗传病二代测序临床检测全流程规范化共识探讨(4)—检测报告解读和遗传咨询[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(3):352-357.

(2021-09-02 收稿)

(编辑: 邢颖 校对: 孙喜佳)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肿瘤临床》文章推荐:

肿瘤源性 IL-35 促进肿瘤血管生成的研究进展

白细胞介素-35 (IL-35) 是 IL-12 家族中新发现的异二聚体细胞因子, 其与 TGF- β 、IL-10 被认为是 3 种最重要的免疫抑制因子。IL-35 广泛表达于多种免疫细胞及肿瘤细胞。近年来多项研究表明, IL-35 在恶性肿瘤中不仅发挥着免疫抑制作用, 同时在肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭迁移、血管生成等恶性行为中发挥重要作用。肿瘤血管生成是实体肿瘤发生发展中不可或缺的环节。2021 年第 48 卷第 16 期《中国肿瘤临床》专家论坛栏目刊发了天津医科大学肿瘤医院胰腺肿瘤科黄崇标教授撰写的《肿瘤源性 IL-35 促进肿瘤血管生成的研究进展》一文, 该文对 IL-35 在肿瘤血管生成中的作用进行分析总结, 以供临床和基础研究参考。

阅读本文请登录网站 www.cjco.cn 或关注本刊微信公众号 (扫描文章下方二维码) 查看。

