

Alveolárny sarkóm mäkkých tkanív u dieťaťa – opis prípadu

Alveolar soft part sarcoma in a child – a case report

Bartoš V.¹, Sejnová D.², Skálová A.^{3,4}, Béder I.⁵

¹ Martinské bioptické centrum, s.r.o., Martin, Slovenská republika

² Klinika detskej hematológie a onkológie, Národný ústav detských chorôb, Bratislava, Slovenská republika

³ Šiklův patologický ústav LF v Plzni UK a FN Plzeň, Česká republika

⁴ Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň, Česká republika

⁵ Klinika detskej chirurgie, Národný ústav detských chorôb, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Východiska: Alveolárny sarkóm mäkkých tkanív (alveolar soft part sarcoma – ASPS) je veľmi zriedkavá mezenchýmová malignita nejasného pôvodu. Väčšinou postihuje mladých ľudí, pričom približne štvrtina prípadov sa diagnostikuje v detskom veku. **Prípad:** Jedenástočné dievča pozorovalo nebolestivú podkožnú „hrčku“ v oblasti ľavého lakťa. Zobrazovacie vyšetrenia potvrdili solídnu mäkkotkanivovú intramuskulárnu rezistenciu suspektného vzhľadu. Vykonaná bola jej chirurgická excízia. Resekát pozostával z laločnatého nádoru rozmerov 35 × 20 × 12 mm. Histologicky bol tvorený organoidne rastúcou epitelioidnobunkovou populáciou s vyznačenou pseudoalveolárnou mikroarchitektonikou. Imunohistochemicky exprimoval TFE3 a geneticko-molekulová analýza preukázala fúziu génu *ASPCR1::TFE3*. Spektrum nálezov potvrdzovalo diagnózu ASPS. Následne bola vykonaná široká reexcízia jazvy bez mikroskopického dôkazu nádorových rezidií. Pacientka je v súčasnosti bez známk lokálnej recidívy či metastáz. **Záver:** ASPS sa považuje za agresívny a prognosticky nepriaznivý chemorezistentný nádor. U detí má lepšiu prognózu v porovnaní s dospelými. Z terapeutického hľadiska je kľúčové včasné rozpoznanie tumoru v lokalizovanom štádiu a jeho kompletné chirurgické odstránenie. Vzhľadom na tendenciu vzniku neskorých metastáz je nutný dlhodobý dôkladný follow-up pacienta.

Kľúčové slová

alveolárny sarkóm mäkkých tkanív – *ASPCR1::TFE3*

Summary

Background: Alveolar soft part sarcoma (ASPS) is a very rare mesenchymal malignancy of uncertain origin. It mostly affects young people, with about a quarter of cases being diagnosed in children. **Case:** An 11-year-old girl had a painless subcutaneous “lump” in the left elbow area. Imaging exams revealed a solid soft-tissue intramuscular mass of suspicious appearance. A surgical excision of lesion was performed. The biopsy consisted of a lobular tumor measuring 35 × 20 × 12 mm. Histology revealed an epithelioid-cell population arranged in organoid pseudoalveolar pattern. It immunohistochemically expressed TFE3 and harbored the *ASPCR1::TFE3* gene fusion. A diagnosis of ASPS was established. Subsequently, a wide re-excision of the scar was performed without microscopic residual tumor. The patient is currently without evidence of local recurrence or metastasis. **Conclusion:** ASPS is considered an aggressive and prognostically unfavorable chemoresistant neoplasm. Children have a better prognosis compared to adults. Early detection of tumor in a localized stage with complete surgical removal remains a mainstay therapeutic option. Due to its tendency to late metastases, a long-term thorough follow-up of the patient is necessary.

Key words

alveolar soft part sarcoma – *ASPCR1::TFE3*

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr., PhDr. Vladimír Bartoš, PhD., MPH

Martinské bioptické centrum, s.r.o.
Prieložtek 1
036 01 Martin
Slovenská republika
e-mail: vladim.bartos@gmail.com

Obdržané/Submitted: 5. 4. 2023

Prijaté/Accepted: 2. 6. 2023

doi: 10.48095/ccko2023396

Úvod

Sarkómy mäkkých tkanív (soft tissue sarcomas – STS) sú zriedkavé nádory, ktorých odhadovaná ročná incidencia sa pohybuje v rozpätí 3–4,5 pacientov na 100 000 obyvateľov [1,2]. V ČR predstavujú 0,78 % zo všetkých zhubných nádorov [2]. STS tvoria veľmi heterogénnu

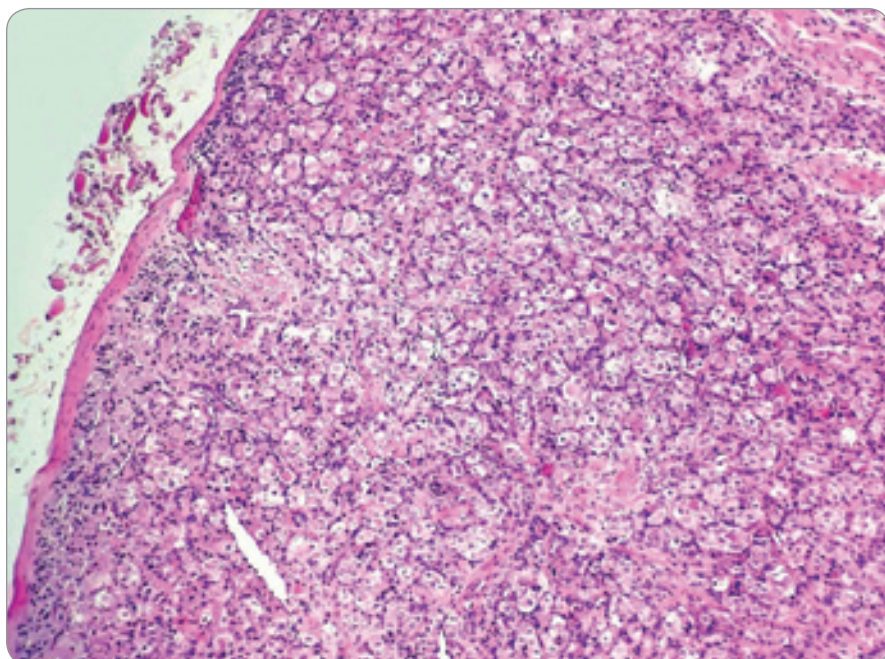
skupinu neoplázií mezenchýmového pôvodu zahrňujúcu > 80 histopatologických jednotiek, ktoré sa významne odlišujú vekovou distribúciou, miestom vzniku, biologickým správaním a prognózou [1,3]. V onkologickej praxi sú vždy vnímané ako ochorenia závažné, často sprevádzané diagnostickými a te-

rapeutickými rozpakmi [3]. Samostatnú a komplexnú problematiku predstavuje dedičná predispozícia k vzniku sarkómom [4].

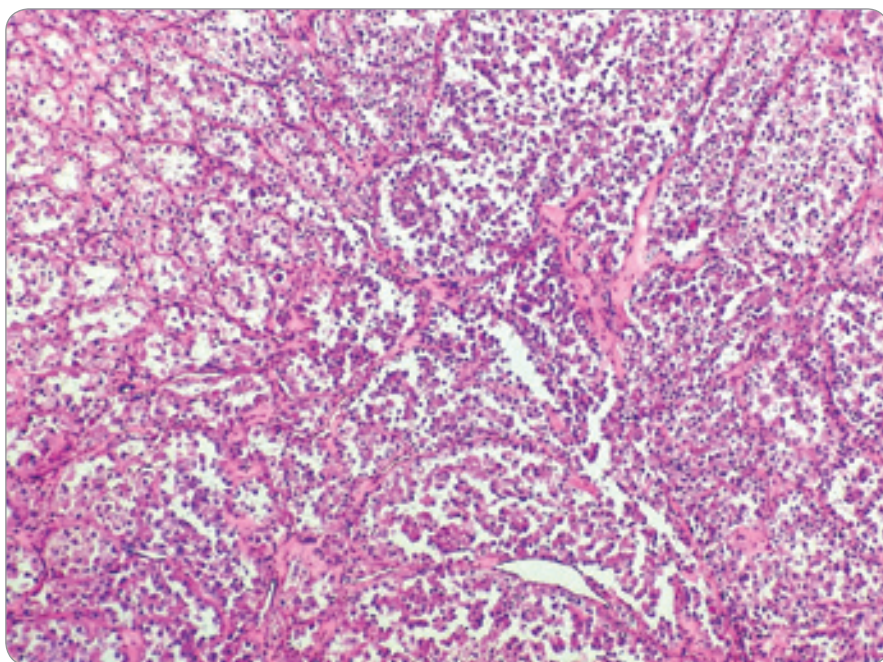
Alveolárny sarkóm mäkkých tkanív (alveolar soft part sarcoma – ASPS) je veľmi zriedkavý a z viacerých aspektov špecifický typ malígnej neoplázie, ktorá predstavuje < 1 % všetkých STS [5–8]. Charakteristický je chromozómovou translokáciou der(17)t(X:17)(p11;q25) zapríčínujúcu fúziu génu *ASPSCR1::TFE3* [5,6,8]. Väčšinou postihuje mladých ľudí medzi 15–35 rokom života (priemerný vek 25 rokov) s prevalenciou ženského pohlavia [5–7]. Približne štvrtina prípadov sa diagnostikuje v detskom veku [9]. U dospelých postihuje najmä hlboké mäkké tkanivové štruktúry dolných končatín a trupu, u detí má väčšiu predilekciu v oblasti hlavy a krku [5–7]. ASPS je nádor s agresívnym biologickým správaním a nepriaznivým klinickým priebehom [6–8]. V prezentovanom príspevku opisujeme prípad ASPS u dieťaťa, s ktorým sme sa stretli v našej praxi.

Opis prípadu

Jedenásťročná dievča bez významnejšej rodinnej a osobnej anamnézy (sledovaná u endokrinológa pre obezitu) odoslal pediater na konzílium na traumatologicko-chirurgickú ambulanciu v rajóne pre pretrvávajúcu podkožnú „hrčku“ v oblasti ľavého lakťa. Klinicky mala v danej lokalite hmatateľnú subkutánnu nebolestivú rezistenciu. Predchádzajúci úraz rodičia vylúčili. Nález imponoval ako lipóm. Ultrasonografické (USG) vyšetrenie zobrazilo pod kožou ohraničený solídny vaskularizovaný útvar rozmerov 25 × 19 × 34 mm suspektného vzhľadu. MR potvrdila na rozhraní m. flexor carpi ulnaris a m. flexor digitorum superficialis mäkkotkanivovú expanzívnu intramuskulárnu léziu rozmerov 24 × 42 × 21 mm. Diferenciálno-diagnosticky sa uvažovalo o synoviálnom sarkóme alebo atypickej myxoidnej nádorovej lézii. S týmto nálezom bola pacientka odoslaná na kliniku detskej chirurgie Národného ústavu detských chorôb na exstirpáciu. Predoperačné CT hrudníka zobrazilo pľúcny parenchým bez ložiskových zmien, bez metastáz, lymfatické uzliny v mediastíne, pľúc-



Obr. 1. Solídne rastúca epiteloidnobunková nádorová populácia, na periférii lemovaná tenkým väzivovým puzdrom (hematoxylín & eozín, zväčšenie 20x).

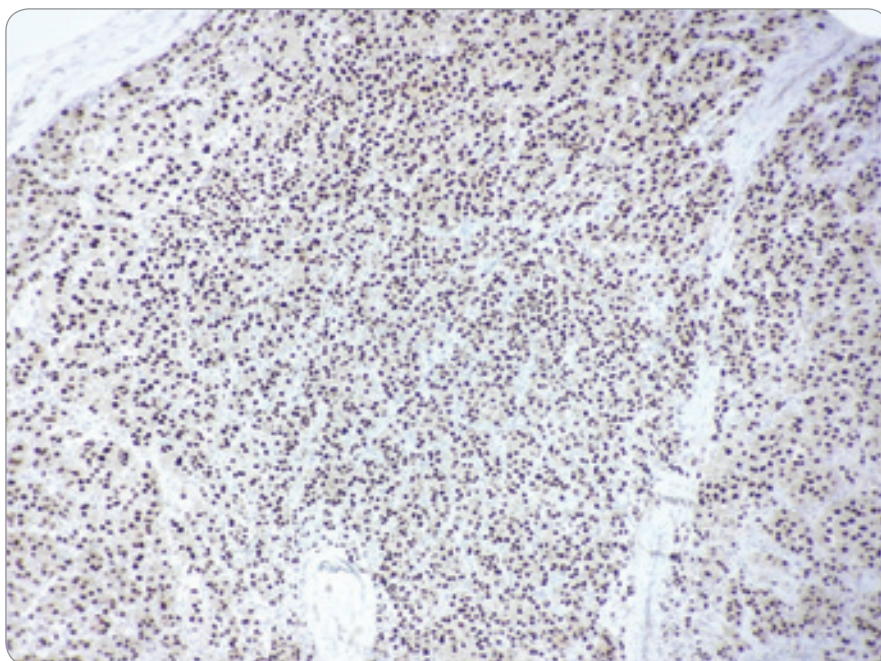


Obr. 2. Typická pseudoalveolárna mikroarchitektonika nádoru (hematoxylín & eozín, zväčšenie 20x).

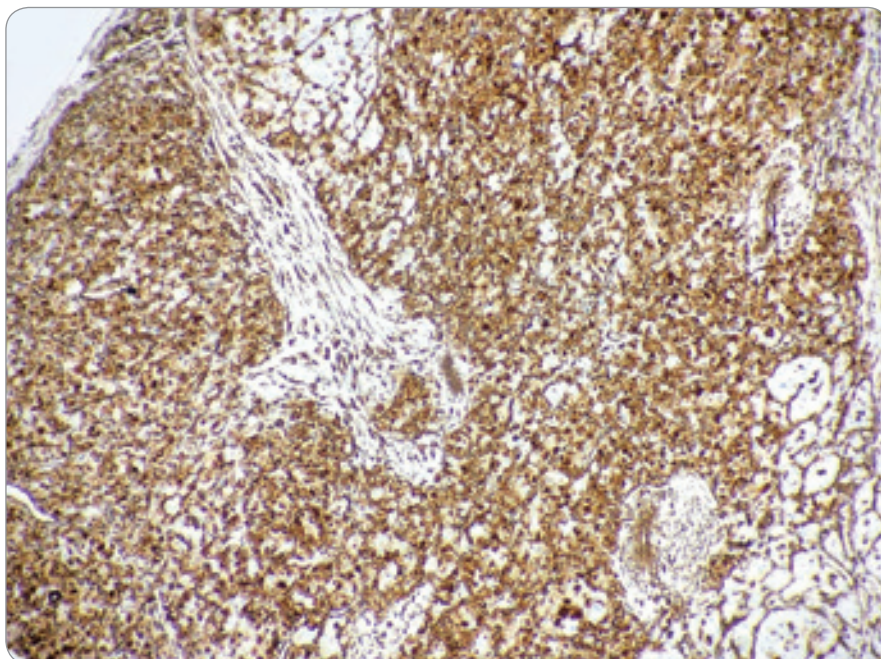
ných hiloch a obidvoch axilách neboli zväčšené. USG brušných orgánov a dostupnej časti retroperitonea taktiež bez dokázateľných ložiskových zmien, bez lymfadenopatie. V celkovej anestézii sa realizovala radikálna chirurgická excízia tumoru. Resekát pozostával z laločnatého nádorového tkaniva rozmerov 35 × 20 × 12 mm, hnedonažtlej farby, elastickej konzistencie. Histologicky pozostával z organoidne rastúcej epiteloïdno-bunkovej populácie s vyznačenou pseudoalveolárnou mikroarchitektúrou (obr. 1, 2). Relatívne uniformné bunky mali voluminóznú, prevažne eozinofilnú cytoplazmu, v ktorej sa vyskytoval jemne granulárny kryštaloidný materiál pozitívny pri farbení PAS (periodická kyselina a Shiffovo reagens) a PAS po natrávení diastázou. Centrálne jadrá buniek obsahovali prominujúce jadrička. Imunohistochemicky nádor vykazoval difúznú jadrovú pozitívnosť na TFE3 (obr. 3), bol nepravidelne pozitívny na α -hladkosvalový aktín a minoritne aj na vimentín a dezmin (obr. 4). Dôkaz ostatných markerov (polyklonálne cytokeratíny AE1/AE3, CD34, S100, myoD1, kalretinín, chromogranín A) bol negatívny. Proliferačná aktivita (Ki-67 index) fokálne dosahovala 15 %, mitózy sa vyskytovali len sporadicky. Geneticko-molekulová analýza realizovaná na špecializovanom konzultačnom pracovisku preukázala fúziu génu *ASPC1::TFE3*. Spektrum uvedených nálezov potvrdzovalo diagnózu ASPS. Na periférii resekátu bolo nádorové tkanivo zväčša lemované tenkým väzivovým puzdrom a miestami aj tenkou vrstvou tuku a kostrovej svaloviny, avšak v niektorých úsekoch puzdro absentovalo a nádorové štruktúry zasahovali do okrajov resekátu. Patológ preto považoval excíziu za nedostatočnú.

Po stanovení diagnózy boli u pacientky doplnené vyšetrenia v rámci stagingu: PET/CT vyšetrenie bez nálezu hypermetabolických rezidií v mieste extirpácie, v lymfatických uzlinách, skelete ani v parenchýmových orgánoch. MR mozgu nepreukázalo štruktúrne zmeny.

Kontrolné pooperačné MR vyšetrenie ľavého predlaktia zobrazilo v mieste pôvodnej expanzie plošné ložiskové signálové zmeny imponujúce ako reziduálne



Obr. 3. Imunohistochemická jadrová pozitívnosť nádorových buniek na TFE3 (zväčšenie 20×).



Obr. 4. Imunohistochemická cytoplazmatická pozitívnosť nádorových buniek na dezmin (zväčšenie 20×).

nádorové tkanivo v kombinácii s granulačným zápalovým tkanivom. Následne bola vykonaná široká reexcízia kože a podkožia v mieste jazvy, ktorej histologické vyšetrenie nepotvrdilo nádorové reziduá.

Vzhľadom na operačný výkon (bez mikroskopického reziduá) a staging (bez metastáz) bola pacientka zara-

dená do onkodispenzárnej starostlivosti s dôkladným follow-up v nasledovnej schéme: sledovanie minimálne 10 rokov s realizovanými zobrazovacími vyšetreniami každé 3 mesiace počas prvých 2 rokov, každé 4 mesiace tretí rok, každých 6 mesiacov počas 4. a 5. roku a následne 1× ročne po dobu 10 rokov. V čase

Tab. 1. Prehľad základných klinicko-patologických nálezov u pacientov s alveolárnym sarkómom mäkkých tkanív získaných z doteraz publikovaných väčších štúdií [8–21].

Literárny zdroj	Počet pacientov	Vekové rozpätie (roky)	Pomer ženy/muži	Metastázy v čase diagnózy	5-ročné prežítie
[9]	251	1–78	1,2 : 1	43 %	celkové 56 % < 18 rokov 87,8 % M0 82 % M1 27 %
[10]	102	2–71	1,5 : 1	22,5 %	celkové 62 %
[11]	74	3–68	1,05 : 1	65 %	M0 87 % M1 20 %
[12]	57	7–75	1,85 : 1	65 %	celkové 56 % M0 81 % M1 46 %
[13]	26	2–46	1,1 : 1	62 %	celkové 64 % M0 100 % M1 38 % ≤ 18 rokov 83 % > 18 rokov 57 %
[8]	69	1–30	1,7 : 1	55 %	celkové 72 % M0 87 % M1 61 % < 17 rokov 88 % > 17 rokov 57 %
[14]	11	2–16	1,2 : 1	18 %	celkové 90,9 %
[15]	19	4–18	2,1 : 1	21 %	celkové 80 %
[16]	20	6–24	1:01	35 %	celkové 83 %
[17]	51	2–21	1,3 : 1	27 %	celkové 87 %
[18]	22	2–17	3:01	9 %	celkové 100 %
[19]	56	1–12	1,8 : 1	14,2 %	žiadne úmrtie*
[20]	120	21–34	1,8 : 1	28 %	celkové 68 % M0 86 % M1 62 %
[21]	293	23–36	1:01	48,2 %	celkové 73 % ** M1 46 % **

* follow-up ani u jedného pacienta nedosahoval 5 rokov, ** zahrnutí iba pacienti s vykonanou primárnou resekcii nádoru, M0 – metastázy neprítomné, M1 – metastázy prítomné

spracovania tohto príspevku (10 mesiacov po operácii) bola pacientka bez známok lokálnej recidívy či metastáz.

Diskusia

ASPS je malígný mezenchýmový nádor nejaznej histogenézy, ktorý vzniká najmä u mladých ľudí a predominantne postihuje hlboké mäkké tkanivá končatín [6,9]. Klinicky sa zvyčajne prejavuje ako indolentná, pomaly rastúca alebo bolestivá tumorózna masa, v závislosti od lokalizácie

s rôznorodou symptomatológiou [5,6]. Histomorfologicky má veľmi zaujímavý obraz. Nádorovobunková populácia epiteloidného vzhľadu rastie v organoidných „hniezdovitých“ (angl. nested) formáciách separovaných delikátnymi zväzkami kolagénových vlákien so sínusoidami. V dôsledku centrálnych nekroz často vzniká pseudoalveolárny vzor, z čoho pochádza aj samotný názov tumoru [5,6]. Pri imunohistochemickom vyšetrení je dôležitým znakom nukleárna pozitivita na tran-

skripčný faktor TFE3 [5,6,8]. Okrem toho je nádor pozitívny na katepsín K a zvyčajne aspoň fokálne exprimuje dezmin a svalovo-špecifický aktín [5]. Detekcia fúzneho transkriptu *ASPC1::TFE3* metodikou polymerázovej reťazovej reakcie) alebo fluorescenčnej in situ hybridizácie je pre diagnózu významná, nie však úplne špecifická pre toto onkologické ochorenie [5,6,8].

ASPS sa tradične považuje za prognosticky nepriaznivú malígnu neoplá-

ziu [5,6]. V prehľadnej tab. 1 sú sumari- zované základné klinicko-patologické parametre ochorenia získané z dote- raz publikovaných súborných prác ana- lyzujúcich väčší počet pacientov [8–21]. V približne tretine prípadov sa vzdia- lené metastázy potvrdia už v čase prvot- nej diagnostiky ochorenia [8–21]. ASPS má zároveň tendenciu k vzniku nesko- rýchých metastáz do viscerálnych orgánov, najmä do pľúc, mozgu a kostí, a to aj bez predchádzajúcej lokoregionálnej reci- divy. V jednej staršej štúdií [10] zo 69 pa- cientov bez prítomných metastáz v čase iniciálnej diagnózy došlo k ich vzniku v 23 % prípadov v priebehu 2 rokov, v 40 % prípadov v priebehu 5 rokoch, v 62 % prí- padov v priebehu 10 rokoch a v 85 % prí- padov v priebehu 20 rokov. Zaujímavé je, že deti majú v porovnaní s dospel- ými lepšiu prognózu. Pokým v celko- vej populácii je priemerné 5-ročné pre- žívanie 63 % [9,10,12,13,20,21], u detí do 18 rokov je to takmer 90 % [8,9,13– 15,18]. Prognózu ovplyvňuje najmä kli- nické štádium ochorenia. Pri absencii vzdialených metastáz je priemerné 5-ročné prežítie 87 %, ale pri ge- neralizovanom štádiu ochorenia len 42 % [8,9,11–13,20,21]. Lepšia prognóza u detí a mladistvých môže súvisieť práve s tým, že sa u nich častejšie diagnostikuje ochorenie v lokalizovanom (resekabi- lnom) štádiu. Lieberman et al. [10] uvá- dzajú, že u pacientov do 19 rokov sa me- tastázy v čase diagnostiky vyskytovali v 17 %, ale vo veku \geq 30 rokov až v 32 % prípadov. Uvažuje sa aj o biologických rozdieloch nádorového tkaniva sprevá- dzaných indolentnejším rastom a nižším metastatickým potenciálom u detí v po- rovnaní s dospelou populáciou [15].

Základnou a najefektívnejšou tera- peutickou modalitou je kompletná chi- rurgická exstirpácia tumoru so širokými resekcijnými okrajmi [7]. Pri zasahovaní nádorových reziduí do resekcijných línií, nejednoznačných resekcijných okra- joch, príp. nemožnom kompletnom od- stránení lézie je vhodná lokálna rádio- terapia [7]. ASPS je nádor rezistentný na konvenčnú cytotoxickú chemoter- apiu, ktorá vo väčšine štúdií preukázala len minimálny alebo žiadny terapeu- tický efekt [7]. Celková miera odpovede je $<$ 10 % [6]. Z toho dôvodu sa ad-

juvantná chemoterapia bežne neod- porúča, s výnimkou špecifických prí- padov [7]. U pacientov s pokročilým štádiom ochorenia je perspektívou cie- lená liečba inhibítormi tyrozínkinázy a imunitných kontrolných bodov (anti PD-1/PDL-1, anti-CTLA4), vrátane ich kombinácie [7]. Recentné práce [22,23] preukázali klinický benefit kombinova- nej liečby zahrňujúcej axitinib + pem- brolizumab u 73 % pacientov a liečby an- lotinib + TQB2450 (nová protilátka proti PD-L1) u 75 % pacientov s ASPS. Podľa jednej štúdie [19] je u detí imunoterapia menej efektívna v porovnaní s dospel- ými (iba 16,7 % detí s ASPS benefitovalo z liečby PD-1 inhibítormi), potrebné je to však overiť na väčšom súbore pacien- tov. Aktuálne rastie potreba kompletizá- cie výsledkov zo systematických analýz a klinických štúdií, ktoré by sa stali zákla- dom pre zavedenie univerzálnych tera- peutických postupov pri tomto onkolo- gickom ochorení.

Záver

Alveolárny sarkóm mäkkých tkanív sa považuje za agresívny a prognosticky nepriaznivý chemorezistentný nádor po- stihujúci najmä mladých ľudí. Deti majú lepšiu prognózu v porovnaní s dospel- ými. Z terapeutického hľadiska je naj- dôležitejšie včasné rozpoznanie tumoru v lokalizovanom štádiu a jeho kom- pletná chirurgická exstirpácia. Vzhľadom na tendenciu vzniku neskorých me- tastáz je nutné dlhodobé dôkladné sle- dovanie pacienta.

Literatúra

1. Scepanovic D, Masarykova A, Pobjaková M et al. Multiple metachronous malignant fibrous histiocytomas of the upper limbs – a case report. *Klin Onkol* 2014; 27(6): 438–441.
2. Šimůnek R, Adámková-Krákorová D, Šefr R et al. Resekce sarkomu dutiny břišní, pánve a retroperitonea. *Klin Onkol* 2018; 31(3): 230–234. doi: 10.14735/amko2018230.
3. Žaloudík J, Talač R, Vagunda V et al. Sarkomy mäkkých tkání – prehľad novějších diagnostických a léčebných postupů. *Klin Onkol* 2000; 13(5): 143–150.
4. Houfková K, Hatina J. Novinky z genetiky, molekulární biologie a klinické onkologie sarkomů. *Klin Onkol* 2020; 33(1): 66–78. doi: 10.14735/amko2020066.
5. Jaber OI, Kirby PA. Alveolar soft part sarcoma. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139(11): 1459–1462. doi: 10.5858/arpa.2014-0385-RS.
6. Palouzzi L, Maki RG. Diagnosis, prognosis, and treatment of alveolar soft-part sarcoma: a review. *JAMA Oncol* 2019; 5(2): 254–260. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4490.
7. Chang X, Li Y, Xue X et al. The current management of alveolar soft part sarcomas. *Medicine (Baltimore)*

2021; 100(31): e26805. doi: 10.1097/MD.00000000000026805.

8. Flores RJ, Harrison DJ, Federman NC et al. Alveolar soft part sarcoma in children and young adults: a report of 69 cases. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65(5): e26953. doi: 10.1002/pbc.26953.
9. Wang H, Jacobson A, Harmon DC et al. Prognostic factors in alveolar soft part sarcoma: a SEER analysis. *J Surg Oncol* 2016; 113(5): 581–586. doi: 10.1002/jso.24183.
10. Lieberman PH, Brennan MF, Kimmel M et al. Alveolar soft-part sarcoma. A clinico-pathologic study of half a century. *Cancer* 1989; 63(1): 1–13. doi: 10.1002/1097-0142(19890101)63:1<1::aid-cnrc2820630102>3.0.co;2-e.
11. Portera CA Jr, Ho V, Patel SR et al. Alveolar soft part sarcoma: clinical course and patterns of metastasis in 70 patients treated at a single institution. *Cancer* 2001; 91(3): 585–591. doi: 10.1002/1097-0142(20010201)91:3<585::aid-cnrc1038>3.0.co;2-o.
12. Ogose A, Yazawa Y, Ueda T et al. Alveolar soft part sarcoma in Japan: multi-institutional study of 57 patients from the Japanese Musculoskeletal Oncology Group Oncology 2003; 65(1): 7–13. doi: 10.1159/000071199.
13. Ogura K, Beppu Y, Chuman H et al. Alveolar soft part sarcoma: a single-center 26-patient case series and review of the literature. *Sarcoma* 2012; 2012: 907179. doi: 10.1155/2012/907179.
14. Pappo AS, Parham DM, Cain A et al. Alveolar soft part sarcoma in children and adolescents: clinical features and outcome of 11 patients. *Med Pediatr Oncol* 1996; 26(2): 81–84. doi: 10.1002/(SICI)1096-911X(199602)26:2<81::AID-MPO2>3.0.CO;2-Q.
15. Casanova M, Ferrari A, Bisogno G et al. Alveolar soft part sarcoma in children and adolescents: a report from the Soft-Tissue Sarcoma Italian Cooperative Group. *Ann Oncol* 2000; 11(11): 1445–1449. doi: 10.1023/a:1026579623136.
16. Kayton ML, Meyers P, Wexler LH et al. Clinical presentation, treatment, and outcome of alveolar soft part sarcoma in children, adolescents, and young adults. *J Pediatr Surg* 2006; 41(1): 187–193. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2005.10.023.
17. Orbach D, Brennan B, Casanova M et al. Paediatric and adolescent alveolar soft part sarcoma: a joint series from European cooperative groups. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60(11): 1826–1832. doi: 10.1002/pbc.24683.
18. Brennan B, Zanetti I, Orbach D et al. Alveolar soft part sarcoma in children and adolescents: The European Paediatric Soft Tissue Sarcoma study group prospective trial (EpSSG NRSTS 2005). *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65(4). doi: 10.1002/pbc.26942.
19. Tan Z, Liu J, Xue X et al. Clinical features and therapeutic outcomes of alveolar soft part sarcoma in children: a single-center, retrospective study. *Front Oncol* 2022; 12: 1019911. doi: 10.3389/fonc.2022.1019911.
20. Fujiwara T, Nakata E, Kunisada T et al. Alveolar soft part sarcoma: progress toward improvement in survival? A population-based study. *BMC Cancer* 2022; 22(1): 891. doi: 10.1186/s12885-022-09968-5.
21. Hagerty BL, Aversa J, Diggins LP et al. Characterization of alveolar soft part sarcoma using a large national database. *Surgery* 2020; 168(5): 825–830. doi: 10.1016/j.surg.2020.06.007.
22. Wilky BA, Truccho MM, Subhawong TK et al. Axitinib plus pembrolizumab in patients with advanced sarcomas including alveolar soft-part sarcoma: a single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(6): 837–848. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30153-6.
23. 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. *Clin Cancer Res* 2022; 28(16): 3473–3479. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0871.