

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.22.007

文章编号: 1005-8982 (2025) 22-0040-08

综述

横纹肌肉瘤转移机制的研究进展及干预治疗策略*

陈伟明¹, 刘宇², 张炳¹, 方一凡¹

(1. 福建省儿童医院 普外科, 福建 福州 350014; 2. 上海交通大学医学院附属
上海儿童医学中心 儿科转化医学研究所, 上海 200127)

摘要: 横纹肌肉瘤(RMS)是儿童和青少年中最常见的软组织恶性肿瘤。尽管多学科治疗下取得了一定进展, 但转移性RMS患者的预后仍较差, 生存率极低。该文综述了RMS的转移机制, 重点探讨了相关信号通路、分子特征及肿瘤微环境的影响, 并关注了RMS的靶向干预和免疫治疗, 以期为临床治疗提供参考思路。

关键词: 横纹肌肉瘤; 转移机制; 信号通路; 肿瘤微环境

中图分类号: R738.7

文献标识码: A

Advances in metastatic mechanisms and therapeutic strategies for rhabdomyosarcoma*

Chen Wei-ming¹, Liu Yu², Zhang Bing¹, Fang Yi-fan¹

(1. Department of General Surgery, Fujian Children's Hospital, Fujian, Fuzhou 350014, China; 2. Pediatric Translational Medicine Institute, Shanghai Children's Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China)

Abstract: Rhabdomyosarcoma (RMS) is the most common soft tissue malignancy in children and adolescents. Despite advancements in multidisciplinary therapeutic strategies, the prognosis for patients with metastatic RMS remains poor, with survival rates still dismal. This review provides a comprehensive summary of the metastatic mechanisms of RMS, with a specific focus on the relevant signaling pathways, molecular characteristics, and the influence of the tumor microenvironment. It also highlights targeted interventions and immunotherapy in RMS, aiming to offer novel insights for clinical therapeutic strategies.

Keywords: rhabdomyosarcoma; metastatic mechanisms; signaling pathways; tumor microenvironment

横纹肌肉瘤(Rhabdomyosarcoma, RMS)是儿童和青少年中最常见的软组织恶性肿瘤。目前的观点认为, RMS主要起源于未成熟的间充质干细胞或骨骼肌祖细胞, 因基因突变[如配对盒基因(paired box, PAX) - 叉头框蛋白O1(forkhead box O1, FOXO1)融合基因]等导致肌源性分化异常而形成恶性肿瘤^[1-2]。根据其组织学特征, RMS主要分为胚胎型横纹肌肉瘤(embryonal rhabdomyosarcoma,

ERMS)和腺泡型横纹肌肉瘤(alveolar rhabdomyosarcoma, ARMS)2个亚型。ERMS多发于儿童群体, 临床预后相对较好; 而ARMS在青少年中更为常见, 约80%患者伴有PAX3/7-FOXO1融合基因, 该亚型通常表现出更强的侵袭性和转移倾向, 预后较差^[3]。单细胞测序研究揭示了RMS肿瘤内部的高度异质性, 可划分为5个主要细胞亚群(祖细胞、增殖细胞、分化细胞、凋亡细胞和基质

收稿日期: 2025-05-15

*基金项目: 福建省自然科学基金项目(No: 2023J011300)

[通信作者] 方一凡, E-mail: fjsetyfyf@163.com; Tel: 13705078937

细胞)。值得注意的是, PAX-FOXO1融合阴性RMS展现出类似胎儿肌肉发育特征的层级性干细胞结构, 其中治疗抵抗性祖细胞与双能骨骼间充质细胞具有转录组相似性。相比之下, 融合阳性RMS则表现出肿瘤特异性细胞状态(包括神经元样细胞状态), 这些特征在正常肌源性发育过程中并不存在^[4]。

约30% RMS患者在诊断时即出现转移, 常见的转移部位包括肺、骨髓、骨骼和淋巴结。尽管手术、放射治疗及传统化疗等治疗手段的应用提高了患者的生存率, 尤其是局部疾病患者的5年生存率>70%, 然而已经转移的患者的5年生存率<30%^[5]。这一显著的预后差异表明, 针对RMS的治疗策略亟需进一步的研究和优化。近年来, 随着对RMS分子机制的深入研究, 研究者逐渐揭示了与RMS发生、发展和转移相关的多种分子途径和调控因子。这些发现不仅增进了对RMS生物学特性的理解, 也为开发新的治疗策略提供了理论基础。本文将重点探讨RMS转移的分子机制, 旨在为RMS未来的治疗提供参考。

1 RMS转移相关基因及表观遗传改变

1.1 PAX-FOXO1融合基因

PAX-FOXO1融合基因是RMS中最常见的遗传异常之一, 由染色体易位[如t(2; 13)(q35; q14)和t(1; 13)(p36; q14)]形成, 产生PAX3-FOXO1或PAX7-FOXO1融合基因。这些融合基因可通过多种作用机制影响细胞增殖、迁移及凋亡, 从而促进RMS进展^[2]。尽管目前尚缺乏针对该融合蛋白的临床可用靶向药物, 但近期KIM等^[6]通过筛选62 643种化合物, 鉴定出P3FI-63/90能有效下调PAX3-FOXO1活性, 并在体外和体内模型中抑制融合阳性RMS的生长; 同时, SONG等^[7]证实多靶点酪氨酸激酶抑制剂安罗替尼可通过促进PAX3-FOXO1蛋白降解, 诱导RMS细胞凋亡并显著延缓肿瘤进展。这些发现为靶向PAX-FOXO1及其下游信号通路的药物开发提供了新思路, 有望改善转移性/复发性RMS患者的不良预后。

1.2 MicroRNA

MicroRNA(miRNA)是一类小的非编码RNA, 通过抑制靶基因的翻译或降解mRNA来调控基因表达。

研究表明, miRNA在RMS的发生、发展和转移中发挥了重要作用。例如, WANG等^[8]研究发现, 过表达miRNA-29家族可显著抑制鸟嘌呤核苷酸交换因子T表达, 从而抑制细胞的迁移与侵袭能力。类似的过表达miRNA-22也能够明显抑制RMS细胞的增殖和转移, 机制上可能是通过靶向抑制转化酸性卷曲螺旋蛋白1和大鼠肉瘤(rat sarcoma, RAS)相关蛋白5B表达发挥作用^[9]。因此, miRNA可能成为RMS治疗的新靶点。

1.3 DNA甲基化和组蛋白修饰

DNA甲基化和组蛋白修饰是癌症中常见的表观遗传改变。不同肿瘤亚型具有不同的甲基化特征, 有助于早期疾病检测和预后准确性。研究表明, DNA甲基化模式可以区分转移性和非转移性RMS; 原钙黏蛋白α4在转移性RMS中因高度甲基化而呈现低表达状态, 而原钙黏蛋白α4沉默的细胞具有更高的细胞增殖率和侵袭性^[10]。组蛋白修饰(包括甲基化、乙酰化、磷酸化和泛素化等)对基因表达和细胞功能具有重要影响。赖氨酸特异性去甲基化酶3A是一种组蛋白去甲基化酶, 在RMS细胞中过表达, 并显著促进细胞集落形成能力和跨内皮侵袭能力。进一步的敲低实验表明, 赖氨酸特异性去甲基化酶3A的缺失可以抑制肿瘤生长和转移^[11]。另有研究证实, 组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)在促进RMS的增殖、迁移和侵袭过程中发挥关键作用。而HDAC抑制剂的应用可有效抑制RMS细胞增殖并诱导其凋亡^[12]。多项临床研究(如NCT04299113、NCT04308330、NCT02780804)正在评估HDAC抑制剂治疗复发性/难治性儿童实体瘤(含RMS)的安全性和有效性。现有中期数据显示, 在>12岁RMS患者群体中, HDAC抑制剂莫替司他联合长春瑞滨方案展现出显著临床活性: 7例可评估患者中, 4例(57.1%)达到部分缓解, 2例(28.6%)实现疾病稳定, 整体临床获益率达85.7%(6/7)。该联合方案耐受性良好, 提示其具有进一步开发潜力^[13]。

2 RMS转移相关信号通路

2.1 RAS/丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶信号通路

RAS蛋白是许多肿瘤细胞中常见的突变靶点,

RAS/丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MEK) /细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 信号通路的激活对于调节细胞迁移至关重要。虽然尚不清楚 RAS/MEK/ERK 通路是否直接影响 RMS 的侵袭或转移能力。SAINI 等^[14]研究发现, 快速发育生长因子同源蛋白 2 抗体的耗竭会抑制 ERK 通路, 从而降低 RMS 细胞迁移, 并诱导分化。CODENOTTI 等^[15]研究发现, 小窝蛋白 1 可增强 RMS 细胞的转移潜能, 但其促转移效应可被 ERK 信号通路抑制剂所阻断, 提示靶向 RAS/MEK/ERK 通路可能为转移性 RMS 的治疗提供新方向。然而, 最新一项针对 1~21 岁复发/晚期实体瘤患者的Ⅱ期临床试验结果表明, 优立替尼 (ERK 特异性抑制剂) 单药治疗并未观察到客观缓解 (0/20), 且 6 个月无进展生存期率仅为 37%^[16]。

2.2 磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/雷帕霉素靶蛋白信号通路

蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) /雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 信号通路作为调控细胞增殖和转移的关键通路, 在 RMS 中常发生异常激活。该通路通过 Akt 蛋白的磷酸化级联反应, 显著促进肿瘤细胞的增殖、迁移及血管生成^[17]。在复发/难治性 RMS 的临床试验中, mTOR 抑制剂替西罗莫司表现出显著治疗优势。美国儿童肿瘤学组 (Children's Oncology Group, COG) 开展的随机Ⅱ期临床试验数据显示, 对于首次复发 RMS 患者, 替西罗莫司联合方案较贝伐单抗联合标准治疗展现出更优的疗效: 治疗组客观缓解率显著提高至 47% (对照组 28%), 6 个月无事件生存率提升至 69.1% (对照组 54.6%)^[18]。然而, COG 最新完成的随机Ⅲ期临床试验对 325 例中危 RMS 患者的研究结果 (中位随访 3.6 年) 显示, 常规化疗联合替西罗莫司组 (66.8%) 与单纯化疗组 (64.8%) 的 3 年无事件生存率比较, 差异统计学意义^[19]。这一结果提示: ①Akt/mTOR 通路抑制剂的疗效可能存在患者选择偏倚, 需建立更精准的生物标志物筛选体系; ②中危患者的肿瘤异质性可能导致治疗反应差异; ③药物的最佳使用时机和联合方案仍需优化。未来研究应着重开展基于分子分型的精准治疗探索, 以克服现有临床应用的

局限性。

2.3 Hedgehog 信号通路

异常激活的 Hedgehog 信号通路与 RMS 等恶性肿瘤的发生、发展及侵袭性表型显著相关^[20]。研究表明, Hedgehog 通路关键效应分子 (如胶质瘤相关癌基因同源物 1) 在 RMS 组织中表达显著上调, 且与化疗耐药性相关^[21]。临床前实验证实, Hedgehog 通路抑制剂 (如维莫德吉) 可有效抑制 RMS 细胞的侵袭迁移能力及体内成瘤性^[22]。然而, 目前针对 RMS 的 Hedgehog 通路靶向治疗临床试验数据有限且疗效欠佳。一项纳入成人进展或转移性 RMS 及其他肉瘤亚型的 I b/Ⅱ 期临床试验评估了维莫德吉联合 Notch 抑制剂 RO4929097 的疗效, 虽然联合方案表现出良好的安全性特征, 但与 RO4929097 单药治疗相比, 并未显著改善患者的临床预后^[23]。

2.4 Notch 信号通路

Notch 信号通路在 RMS 中呈现特征性激活状态。抑制 Notch 通路可显著降低 RMS 细胞的黏附、迁移及侵袭能力, 该发现提示 Notch 通路可能成为抑制 RMS 转移的潜在靶点^[24]。与此相印证, LI 等^[25]发现新型小分子二甲基氨基米托蒽醌可通过下调 Notch 信号通路关键配体表达抑制 RMS 生长。GOUNDER 等^[23]临床试验结果表明, RO4929097 单药治疗虽未达到完全缓解或部分缓解率, 但表现出疾病控制作用: 50.0% (17/34) 患者获得疾病稳定, 中位无进展生存时间为 8.9 周, 中位总生存期为 11.9 个月。因此, 仍需研发新型 Notch 抑制剂以提高靶向特异性。

2.5 无翅型 MMTV 整合位点家族信号通路

无翅型 MMTV 整合位点家族 (wingless-type MMTV integration site family, WNT) 信号通路的失调可以促进肿瘤的侵袭和转移, 是 RMS 进展的重要因素。研究显示, WNT/β-连环蛋白 (β-catenin) 信号通路的激活与肌源性分化密切相关, WNT 通路的下调则会导致肌源性分化障碍和细胞凋亡抵抗^[26]。近期的研究表明, 抑制 Dickkopf WNT 信号通路抑制因子 1 可以激活 WNT/β-catenin 信号通路, 促进肌肉特征标志物的表达, 并减弱 RMS 细胞的存活能力^[27]。这提示 WNT 通路中的关键因子可能作为 RMS 治疗策略的新靶点。

3 肿瘤微环境与转移

3.1 免疫微环境

免疫逃逸是 RMS 细胞成功转移并定植于远处器官的重要机制之一。研究表明, RMS 细胞可以通过多种方式逃避宿主免疫系统的识别和攻击。例如, 在接受细胞毒性药物治疗后, RMS 细胞中巨噬细胞迁移抑制因子的表达和分泌显著上升, 这一过程通过调节肿瘤细胞的迁移能力, 以及影响 T 细胞的增殖, 进而促进了肿瘤的转移和生

长^[28]。此外, RMS 细胞中趋化素的缺失能使相邻单核细胞极化为免疫抑制表型, 并增强一些抑制性分子[如程序性死亡受体配体-1 (programmed death-ligand 1, PD-L1)、PD-L2]的表达及促炎细胞因子的分泌, 进一步形成一个支持肿瘤生长的微环境^[29]。单细胞转录组学的进展也提供了全面了解 RMS 微环境的机会。有研究揭示了 RMS 的免疫抑制特征, 可能会为今后 RMS 的治疗策略提供新思路^[30]。表 1 系统梳理了近年来国内外已开展或完成的儿童 RMS 免疫治疗临床试验最新进展。

表 1 儿童 RMS 免疫治疗临床试验

免疫治疗方法	临床试验研究设计	受试人群	疗效指标	临床试验分期、编号或研究者
PD-L1 单抗: 度伐利尤单抗	单组; 度伐利尤单抗单药治疗	1~17岁复发/难治性实体瘤	共纳入 15 例, 含 1 例 RMS, 无客观反应	MASCARENHAS 等 ^[31]
PD-1 单抗: 普特利单抗	单组; 普特利单抗联合标准治疗	1~18岁初诊的中高危组 RMS	进行中, 暂无结果	I / II 期; NCT06456892
PD-L1 单抗: 阿替利珠单抗	单组; 阿替利珠单抗联合长春新碱、伊立替康和替莫唑胺; II 期试验中将单独设置 RMS 队列	6 个月~30 岁复发/难治性实体瘤	进行中, 暂无结果	I / II 期; NCT04796012
PD-1 单抗: 纳武单抗; CTLA-4 单抗: 伊匹木单抗	非随机; 纳武单抗联合或不联合纳武单抗联合伊匹木单抗	1~30 岁复发/难治性实体瘤和淋巴瘤	RMS 中单用纳武单抗客观缓解率(objective response rate, ORR) 为 0/11; 联合伊匹木单抗 ORR 为 1/16	DAVIS 等 ^[32]
PD-1 单抗: 纳武单抗; CTLA-4 单抗: 伊匹木单抗	单组; 纳武单抗+伊匹木单抗联合局部肿瘤冷冻消融治疗	1~39 岁复发/难治性实体瘤	已完成, 暂无结果	II 期; NCT05302921
GD2 单抗: 达妥昔单抗 β	单组; 达妥昔单抗 β+化疗	0~18 岁晚期/转移性 GD2 阳性 RMS、骨肉瘤、尤文肉瘤	进行中, 暂无结果	III 期; NCT06669013
B7-H3-CAR-T 细胞	单组; 淋巴细胞清除化疗(环磷酰胺和氟达拉滨)后进行自体 B7-H3-CAR-T 细胞输注	0~21 岁复发/难治性 B7-H3+ 实体瘤	进行中, 暂无结果	I 期; NCT04897321
B7-H3-CAR-T 细胞; B7-H3+CD19 CAR-T 细胞; PD-1 单抗: 帕博利珠单抗	非随机; 淋巴细胞清除化疗(环磷酰胺和氟达拉滨)后行免疫治疗; A 组: 自体 B7H3-CAR-T 细胞; B 组: 自体 B7H3+CD19 CAR-T 细胞; C 组: 自体 B7H3+CD19-CAR-T 细胞联合帕博利珠单抗	0~26 岁复发/难治性 B7-H3+ 实体瘤	进行中, 部分公开结果如下: A 组: 9 例(含 1 例 RMS)患者首次输注后均无客观缓解, 1 例未分化肉瘤接受二次输注后出现部分缓解	PINTO 等 ^[33]
EGFR-CAR-T 细胞; EGFR+CD19-CAR-T 细胞	非随机; 淋巴细胞清除化疗(环磷酰胺和氟达拉滨)后行免疫治疗; A 组: 自体 EGFR-CAR-T 细胞; B 组: 自体 EGFR+CD19-CAR-T 细胞	1~30 岁复发/难治性 EGFR 实体瘤	进行中, 中期结果如下: EGFR+CD19-CAR-T 细胞治疗 30% (3/10) 表现出抗肿瘤反应	ALBERT 等 ^[34]

续表1

免疫治疗方法	临床试验研究设计	受试人群	疗效指标	临床试验分期、编号或研究者
HER2 CAR-T细胞	非随机;A组:氟达拉滨+自体HER2 CAR-T细胞;B组:环磷酰胺和氟达拉滨+自体HER2 CAR-T细胞	复发/难治HER2阳性肉瘤	进行中,部分公开结果如下:共纳入14例(含4例RMS),完全缓解3例(含2例RMS),疾病稳定4例	HEGDE等 ^[35]
HER2 CAR-T细胞;PD-1单抗;帕博利珠单抗、纳武单抗	A组:淋巴细胞清除化疗+自体HER2 CAR-T细胞+帕博利珠单抗;B组:淋巴细胞清除化疗+自体HER2 CAR-T细胞+纳武单抗	1~25岁复发/难治HER2阳性肉瘤	进行中,暂无结果	I期; NCT04995003
GPC3-CAR-T细胞	单组;淋巴细胞清除化疗(环磷酰胺和氟达拉滨)后进行自体GPC3-CAR-T细胞输注	1~21岁复发/难治GPC3阳性实体瘤	安全性可,但未观察到客观的抗肿瘤反应	STEFFIN等 ^[36]
同时表达GPC3-CAR和白细胞介素15的T细胞(AGAR T细胞)	单组;淋巴细胞清除化疗(环磷酰胺和氟达拉滨)后进行自体AGAR T细胞输注	1~21岁GPC3阳性实体瘤	进行中,部分公开结果如下:33%(4/12)疾病稳定和33%(4/12)部分缓解	STEFFIN等 ^[36]
同时表达GPC3-CAR和IL15+白细胞介素21的T细胞(CARE-T细胞)	单组;淋巴细胞清除化疗(环磷酰胺和氟达拉滨)后进行自体CARE-T细胞输注	1~21岁GPC3阳性实体瘤	进行中,暂无结果	I期; NCT04715191
造血干细胞移植	单组;去除 α/β T细胞和CD19+ B细胞的异基因造血干细胞移植联合唑来膦酸	0~25岁复发/难治性实体瘤	进行中,暂无结果	I/II期; NCT06625190
造血干细胞移植 自然杀伤(natural killer, NK)细胞	单组;人类白细胞抗原单倍型相合造血干细胞移植+环磷酰胺和氟达拉滨+供体NK细胞	复发/难治性实体瘤,共纳入15例,其中4例RMS	6个月的疾病控制率为72%,1年总体生存率64%,1年无进展生存率29%	THAKAR等 ^[37]
肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TIL)	单组;自体TIL治疗:对每例患者切除的肿瘤样本进行体外培养和扩展,以获取自体TIL	6个月~21岁复发性/难治性RMS	进行中,暂无结果	I期; NCT06566092
肽疫苗	单组;对经治疗都达到完全缓解或部分缓解的病例进行肽疫苗接种	2~40岁转移性融合驱动RMS。	进行中,暂无结果	I/II期; NCT06094101

3.2 血管微环境

血管生成是肿瘤生长和转移的关键步骤。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)作为关键调节因子,通过促进内皮细胞增殖和迁移驱动新生血管形成,从而促进肿瘤转移^[38]。因此,对VEGF及其相关信号通路的进行干预,已成为目前研究的重点方向。然而,近期一项关于转移性RMS的II期临床试验结果显示,化疗联合贝伐单抗治疗转移性RMS在改善患者生存结局方面与常规化疗组差异并不明显^[39]。此外,锌指转录因子2(snail family transcriptional repressor 2,

SNAIL2)在血管生成方面也发挥着重要作用。研究发现,SNAIL2能促进了RMS的细胞增殖、转移及肿瘤血管生成拟态的形成,而泛素特异性蛋白酶7和三结构域蛋白21可以通过促进SNAIL2降解,抑制RMS血管生成拟态的形成^[40]。SNAIL2可能作为RMS治疗的潜在靶点,开发有效的SNAIL2抑制剂或能提供新的治疗选择。

3.3 骨髓微环境

C-X-C趋化因子受体(C-X-C chemokine receptor, CXCR)-基质细胞衍生因子1 α (stromal cell-derived factor 1 alpha, SDF1 α)轴是RMS细胞向

骨髓微环境迁移的关键信号通路。CXCR4 是 RMS 细胞表面的一种趋化因子受体, 而 SDF1 α 是由骨髓基质细胞分泌的趋化因子。SDF1 α 可吸引表达 CXCR4 的 RMS 细胞向骨髓迁移。CXCR4 的高表达水平与转移瘤的形成呈相关性, 抑制 CXCR4 或阻断 SDF1 α 可显著降低 RMS 细胞的迁移能力^[41]。普乐沙福是一种 CXCR4 抑制剂, 可阻断 CXCR4–SDF1 α 轴介导的 RMS 细胞迁移。使用 CXCR4–SDF1 α 轴拮抗剂与细胞毒性药物联合治疗可能是治疗复发性/转移性 RMS 有希望的替代方法^[42]。

3.4 细胞外基质

细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 为细胞提供物理支撑, 并参与调控细胞的生长、迁移和凋亡等生物学过程。赖氨酰氧化酶样蛋白 2 可通过催化 ECM 中胶原与弹性蛋白的交联改变其物理性质, 从而促进肿瘤细胞的增殖、迁移与侵袭^[43]。细胞黏附分子在细胞与细胞、细胞与细胞外基质之间的相互作用中起关键作用, 这些相互作用对细胞迁移、生长和分化至关重要。例如, 整合素 (如 $\alpha 9$) 的上调可增加肿瘤细胞与细胞外基质的结合, 进而促进肿瘤细胞转移^[44]。靶向这一途径的治疗策略可能会为抑制转移提供新的思路。

3.5 外泌体

外泌体是由细胞释放的微小囊泡, 包含多种生物活性分子, 在肿瘤微环境中的信号传播中发挥重要作用。外泌体可通过增加肿瘤细胞的侵袭性、促进血管生成、参与形成免疫抑制的微环境等途径促进肿瘤的转移^[45–46]。在 RMS 中, 外泌体通过旁分泌的信号传递机制显著增强了受体细胞的侵袭性与迁移能力。不同 RMS 亚型来源的外泌体在 miRNA 和蛋白质组分上存在较大差异, 这不仅影响了肿瘤微环境的重塑, 也为不同亚型在转移潜能上的差异提供了分子基础, 同时也为评估不同亚型的治疗效果提供了新选择^[47]。这使得抑制外泌体分泌和载药外泌体递送系统成为 RMS 的潜在治疗选择, 这也是当前肿瘤领域的研究热点。

4 总结与展望

深入理解 RMS 的转移机制为开发新型治疗策略提供了重要依据。近年来, 针对 PAX3–FOXO1 融合基因的小分子抑制剂、表观遗传调控药物和信

号通路抑制剂展现出良好前景, 如 P3Fl–63/90 能有效降解致癌融合蛋白, HDAC 抑制剂莫替司他和 mTOR 抑制剂替西罗莫司在复发/难治性 RMS 患者中显示出显著的临床疗效改善。同时, 免疫治疗和微环境调控药物也取得突破, 有少部分难治性患者接受 CAR-T 细胞疗法能实现完全缓解。然而, 这些治疗手段仍面临诸多挑战: 靶向药物易产生耐药性; 不同分子亚型对治疗反应差异显著; 儿童患者对药物的特殊毒性反应也限制了临床应用。要突破这些瓶颈, 需要开发更精准的治疗策略, 如基于多组学分析的个体化用药方案、新型双功能靶向药物, 以及优化联合治疗策略。通过基础研究与临床实践的紧密结合, 有望为 RMS 患者带来更有效的治疗选择。

参 考 文 献 :

- [1] WEI Y, QIN Q, YAN C, et al. Single-cell analysis and functional characterization uncover the stem cell hierarchies and developmental origins of rhabdomyosarcoma[J]. Nat Cancer, 2022, 3(8): 961–975.
- [2] POMELLA S, CASSANDRI M, D'ARCHIVIO L, et al. MYOD–SKP2 axis boosts tumorigenesis in fusion negative rhabdomyosarcoma by preventing differentiation through p57Kip2 targeting[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 8373.
- [3] CHEN S, KELSEY A M, RUDZINSKI E R. Rhabdomyosarcoma in children and young adults[J]. Virchows Arch, 2025, 486(1): 101–116.
- [4] DANIELLI S G, WEI Y, DYER M A, et al. Single cell transcriptomic profiling identifies tumor-acquired and therapy-resistant cell states in pediatric rhabdomyosarcoma[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 6307.
- [5] WEXLER L H. Metastatic rhabdomyosarcoma: still room for improvement[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(2): 105–106.
- [6] KIM Y Y, GRYDER B E, SINNIAH R, et al. KDM3B inhibitors disrupt the oncogenic activity of PAX3–FOXO1 in fusion-positive rhabdomyosarcoma[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 1703.
- [7] SONG Z A, GONG B C, QU T Y, et al. Anlotinib destabilizes PAX3–FOXO1 to induce rhabdomyosarcoma cell death via upregulating NEK2[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 177: 117126.
- [8] WANG Y, ZHANG L, PANG Y W, et al. MicroRNA-29 family inhibits rhabdomyosarcoma formation and progression by regulating GEFT function[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(3): 1136–1154.
- [9] BERSANI F, LINGUA M F, MORENA D, et al. Deep sequencing reveals a novel miR-22 regulatory network with therapeutic potential in rhabdomyosarcoma[J]. Cancer Res, 2016, 76(20): 6095–6106.

- [10] TOMBOLAN L, POLI E, MARTINI P, et al. Global DNA methylation profiling uncovers distinct methylation patterns of protocadherin alpha4 in metastatic and non-metastatic rhabdomyosarcoma[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 886.
- [11] SOBRAL L M, SECHLER M, PARRISH J K, et al. KDM3A/Ets1/MCAM axis promotes growth and metastatic properties in Rhabdomyosarcoma[J]. *Genes Cancer*, 2020, 11(1/2): 53-65.
- [12] PHAM T Q, ROBINSON K, XU L, et al. HDAC6 promotes growth, migration/invasion, and self-renewal of rhabdomyosarcoma[J]. *Oncogene*, 2021, 40(3): 578-591.
- [13] FEDERMAN N, CRANE J, GONZALES A M, et al. A phase I dose-escalation/expansion clinical trial of mocetinostat in combination with vinorelbine in adolescents and young adults with refractory and/or recurrent rhabdomyosarcoma: interim results[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 11553.
- [14] SAINI M, VERMA A, MATHEW S J. SPRY2 is a novel MET interactor that regulates metastatic potential and differentiation in rhabdomyosarcoma[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 237.
- [15] CODENOTTI S, FAGGI F, RONCA R, et al. Caveolin-1 enhances metastasis formation in a human model of embryonal rhabdomyosarcoma through Erk signaling cooperation[J]. *Cancer Lett*, 2019, 449: 135-144.
- [16] VO K T, SABNIS A J, WILLIAMS P M, et al. Phase II study of ulixertinib in children and young adults with tumors harboring activating mitogen-activated protein kinase pathway alterations: APEC1621J of the national cancer institute-children's oncology group pediatric MATCH trial[J]. *JCO Precis Oncol*, 2024, 8: e2400103.
- [17] VERSARI I, SALUCCI S, BAVELLONI A, et al. The emerging role and clinical significance of PI3K-Akt-mTOR in rhabdomyosarcoma[J]. *Biomolecules*, 2025, 15(3): 334.
- [18] MASCARENHAS L, CHI Y Y, HINGORANI P, et al. Randomized phase II trial of bevacizumab or temsirolimus in combination with chemotherapy for first relapse rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(31): 2866-2874.
- [19] GUPTA A A, XUE W, HARRISON D J, et al. Addition of temsirolimus to chemotherapy in children, adolescents, and young adults with intermediate-risk rhabdomyosarcoma (ARST1431): a randomised, open-label, phase 3 trial from the children's oncology group[J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(7): 912-921.
- [20] ZARZOSA P, GARCIA-GILABERT L, HLADUN R, et al. Targeting the hedgehog pathway in rhabdomyosarcoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(3): 727.
- [21] YOON J W, LAMM M, CHANDLER C, et al. Up-regulation of GLI1 in vincristine-resistant rhabdomyosarcoma and Ewing sarcoma[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 511.
- [22] ALMAZÁN-MOGA A, ZARZOSA P, MOLIST C, et al. Ligand-dependent hedgehog pathway activation in rhabdomyosarcoma: the oncogenic role of the ligands[J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(9): 1314-1325.
- [23] GOUNDER M M, ROSENBAUM E, WU N, et al. A phase Ib/II randomized study of RO4929097, a gamma-secretase or notch inhibitor with or without vismodegib, a hedgehog inhibitor, in advanced sarcoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(8): 1586-1594.
- [24] MASÍÀ A, ALMAZÁN-MOGA A, VELASCO P, et al. Notch-mediated induction of N-cadherin and α 9-integrin confers higher invasive phenotype on rhabdomyosarcoma cells[J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(8): 1374-1383.
- [25] LI Q, CHEN Y X, CHEN Y, et al. Novel small molecule DMAMCL induces differentiation in rhabdomyosarcoma by downregulating of DLL1[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 174: 116562.
- [26] KALITA B, SAHU S, BHARADWAJ A, et al. The Wnt-pathway corepressor TLE3 interacts with the histone methyltransferase KMT1A to inhibit differentiation in Rhabdomyosarcoma[J]. *Oncogene*, 2024, 43(7): 524-538.
- [27] GIRALT I, GALLO-OLLER G, NAVARRO N, et al. Dickkopf-1 inhibition reactivates Wnt/ β -catenin signaling in rhabdomyosarcoma, induces myogenic markers in vitro and impairs tumor cell survival in vivo[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 12921.
- [28] JOHLER S M, FUCHS J, SEITZ G, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is induced by cytotoxic drugs and is involved in immune escape and migration in childhood rhabdomyosarcoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2016, 65(12): 1465-1476.
- [29] SUN R, LIN J L, CHENG M S, et al. Loss of chemerin in rhabdomyosarcoma cells polarizes adjacent monocytes to an immunosuppressive phenotype[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(10): 2610.
- [30] DEMARTINO J, MEISTER M T, VISSER L L, et al. Single-cell transcriptomics reveals immune suppression and cell states predictive of patient outcomes in rhabdomyosarcoma[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3074.
- [31] MASCARENHAS L, LEVI A, MALVAR J, et al. Phase 1 clinical trial of durvalumab in children with solid and central nervous system tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 10029.
- [32] DAVIS K L, FOX E, MERCHANT M S, 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.
- [33] PINTO N, ALBERT C M, TAYLOR M R, et al. STRIV-E-02: A First-in-Human Phase I Study of Systemically Administered B7-H3 Chimeric Antigen Receptor T Cells for Patients With Relapsed/Refractory Solid Tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(35): 4163-4172.
- [34] ALBERT C, PINTO N, TAYLOR M, et al. STRIV-E-01: Phase I study of EGFR806 CAR T-cell immunotherapy for recurrent/

- refractory solid tumors in children and young adults[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 2541.
- [35] HEGDE M, NAVAI S, DERENZO C, et al. Autologous HER2-specific CAR T cells after lymphodepletion for advanced sarcoma: a phase 1 trial[J]. *Nat Cancer*, 2024, 5(6): 880-894.
- [36] STEFFIN D, GHATWAI N, MONTALBANO A, et al. Interleukin-15-armoured GPC3 CAR T cells for patients with solid cancers[J]. *Nature*, 2024, 637(8047): 940-946.
- [37] THAKAR M, BROWNING M, HARI P, et al. Phase II trial using haploidentical hematopoietic cell transplantation (HCT) followed by donor natural killer (NK) cell infusion and sirolimus maintenance for patients with high-risk solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): e23551.
- [38] PENNACCHIOLI E, TOSTI G, BARBERIS M, et al. Sarcoma spreads primarily through the vascular system: are there biomarkers associated with vascular spread? [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2012, 29(7): 757-773.
- [39] SCHOOT R A, CHISHOLM J C, CASANOVA M, et al. Metastatic rhabdomyosarcoma: results of the European Paediatric soft tissue sarcoma study group MTS 2008 study and pooled analysis with the concurrent BERNIE study[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(32): 3730-3740.
- [40] ZHANG R Y, ZHANG D D, HAN F G, et al. The deubiquitinase USP7 and E3 ligase TRIM21 regulate vasculogenic mimicry and malignant progression of RMS by balancing SNAI2 homeostasis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 135.
- [41] STRAHM B, DURBIN A D, SEXSMITH E, et al. The CXCR4-SDF1alpha axis is a critical mediator of rhabdomyosarcoma metastatic signaling induced by bone marrow stroma[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2008, 25(1): 1-10.
- [42] REGENBOGEN S, STAGNO M J, SCHLEICHER S, et al. Cytotoxic drugs in combination with the CXCR4 antagonist AMD3100 as a potential treatment option for pediatric rhabdomyosarcoma[J]. *Int J Oncol*, 2020, 57(1): 289-300.
- [43] ALMACELLAS-RABAIGET O, MONACO P, HUERTAS-MARTINEZ J, et al. LOXL2 promotes oncogenic progression in alveolar rhabdomyosarcoma independently of its catalytic activity[J]. *Cancer Lett*, 2020, 474: 1-14.
- [44] NAVARRO N, MOLIST C, SANSA-GIRONA J, et al. Integrin alpha9 emerges as a key therapeutic target to reduce metastasis in rhabdomyosarcoma and neuroblastoma[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(11): 546.
- [45] 张议中, 马文文, 韩明轩, 等. 外泌体用于卵巢癌诊断的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(23): 62-67.
- [46] TAN L Y, WANG Y T, HU X, et al. The roles of exosomes in metastasis of sarcoma: from biomarkers to therapeutic targets[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(3): 456.
- [47] FAHS A, HUSSEIN N, ZALZALI H, et al. CD147 promotes tumorigenesis via exosome-mediated signaling in rhabdomyosarcoma[J]. *Cells*, 2022, 11(15): 2267.

(李科 编辑)

本文引用格式: 陈伟明, 刘宇, 张炳, 等. 横纹肌肉瘤转移机制的研究进展及干预治疗策略[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(22): 40-47.

Cite this article as: CHEN W M, LIU Y, ZHANG B, et al. Advances in metastatic mechanisms and therapeutic strategies for rhabdomyosarcoma[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(22): 40-47.