

# 抗血管靶向药联合免疫检查点抑制剂在晚期非小细胞肺癌中的研究进展

靳云泽

河北医科大学 河北石家庄 050000

**【摘要】**在中国,肺癌仍是夺取癌症病人生命的“第一杀手”,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)又是最为多见的亚型,且大部分患者确诊时已经无法通过手术根治。尤其对于EGFR阴性人群,传统的含铂双药化疗方案不仅毒性大,且对于预后的改善并不令人满意。免疫逃逸和血管生成是恶性肿瘤的两个重要特征,而免疫治疗和抗血管生成治疗分别通过激活机体的免疫应答功能和阻断肿瘤新生血管生成,从而发挥抗肿瘤效应。且大量研究表明,这两者之间具有潜在的协同效应。本文将就抗血管靶向药联合PD-1/PD-L1抑制剂在晚期NSCLC中的临床应用进行综述。

**【关键词】**晚期非小细胞肺癌;抗血管靶向药;免疫检查点抑制剂

肺癌不仅在世界范围内严重危害着人类健康,<sup>[1-2]</sup>同时也是我国癌症死亡的重要原因,2020年的GLOBOCAN癌症报告显示<sup>[3]</sup>,在全球范围内,肺癌新发病例数和死亡病例数分别为220.7万和179.6万,分别占11.4%和18.0%。而在中国,据统计2020年新发肺癌人数和肺癌死亡人数各为81.6万和71.5万,分别占17.9%和23.8%,无论发病人数还是死亡人数,都冠绝肿瘤领域,<sup>[4]</sup>5年生存率仅为5.8%。在这其中,非小细胞肺癌病例占所有肺癌病例的80%~85%<sup>[5-6]</sup>,大部分患者在确诊时已丧失手术根治的机会。长期以来,含铂双药化疗是晚期NSCLC的主要方案,但化疗药物对患者生存预后的改善却差强人意<sup>[7]</sup>(中位生存期11-12个月)。而化疗带来的毒性积累效应,却威胁着患者的生命健康。随着PD-1/PD-L1抑制剂以及CTLA-4抑制剂等相关药物进入临床应用,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)治疗晚期NSCLC取得了突破性进展<sup>[8]</sup>。但ICI单药治疗的ORR不理想,且如何增加免疫治疗敏感人群仍是目前急需解决的问题<sup>[9]</sup>。患者对免疫治疗的敏感度和肿瘤微环境(tumor micro environment, TME)的免疫浸润状态有关,而抗血管靶向药不仅参与TME中新生血管的形成,而且能促进抗原呈递,从而激活淋巴细胞浸润转移<sup>[10-11]</sup>;同时还能逆转血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)导致的TME的免疫抑制状态<sup>[12]</sup>。因此,本文将就抗血管靶向药联合ICI在治疗晚期NSCLC的作用机制和相关研究的最新进展做一综述。

## 1. 抗血管靶向药联合ICI治疗晚期NSCLC的理论基础

### 1.1 抗血管靶向药的抗肿瘤机制

早在1971年,Folkman博士首次提出了“肿瘤的生长和转移依赖于新生血管生成”的假说<sup>[13]</sup>,其原理在于:肿瘤在恶性增殖过程中会消耗大量氧气和营养,而TME的低氧状态则会通过缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factors, HIFs)通路促使肿瘤以及基质细胞分泌多种促血管生成因子(VEGF、EGF、TGF、FGF、TNF等),导致多个血管生成途径被激活,从而诱导病理性血管生成<sup>[14]</sup>。这些异常的新生血管,一方面导致肿瘤组织灌注不良,加重缺氧;另一方面阻止药物进入肿瘤组织和降低免疫细胞的活性<sup>[15]</sup>。而抗血管靶向药通过阻断这种信号通路来抑制肿瘤血管增生,解除TME的免疫抑制状态,进而达到抗肿瘤的目的。

### 1.2 ICI的抗肿瘤机制

众所周知,T细胞在机体免疫系统中发挥着至关重要的作用,而ICI是免疫负调控机制的重要部分,正常情况下,它可以防止T细胞过度激活,避免免疫系统过度应答,从而维持免疫稳态。而肿瘤细胞在持续分化过程中,利用免疫检查点的表达上调造成免疫逃逸<sup>[16]</sup>。目前已发现的免疫检查点有PD-1、PD-L1、CTLA-4、淋巴细胞活化基因3(Lymphocyte-activation Gene 3, LAG-3)、T细胞免疫球蛋白3(T-cell Immunoglobulin-3, TIM-3)、TIGIT等等,而我们了解较为深入的是PD-1/PD-L1和CTLA-4这两大类。

#### 1.2.1 PD-1/PD-L1抑制剂

PD-1广泛表达于T细胞、NK细胞、B细胞等免疫细胞表面;PD-L1是它的主要配体,表达于肿瘤细胞、巨噬细胞、上皮细胞等<sup>[17]</sup>。T细胞上的PD-1在肿瘤表面抗原的刺激下出现表达上调,同时相关基因激活和炎症因子刺激使肿瘤表面的PD-L1表达上调,它们相互结合,抑制T细胞的活化。<sup>[18-19]</sup>而PD-1/PD-L1抑制剂通过阻断该通路,解除T细胞的免疫抑制状态,增强其对肿瘤细胞的清除能力。

#### 1.2.2 CTLA-4抑制剂

抗原提呈细胞(antigen-presenting cells, APC),主要通过主要组织相容复合物(major histocompatibility complex, MHC)与T细胞上相应受体结合来活化T细胞。而该过程依赖于APC表面B7配体与T细胞表面共刺激分子CD28的结合。CTLA-4能竞争性结合B7配体,阻断CD28-B7信号通路,导致T细胞难以活化。<sup>[20]</sup>而CTLA-4抑制剂能有效阻止CTLA-4与B7分子的结合,恢复通路活性,解除T细胞的免疫抑制状态,增强T细胞对肿瘤相关抗原的免疫应答<sup>[21]</sup>。

## 1.3 抗血管靶向药联合ICI的抗肿瘤机制

### 1.3.1 肿瘤血管生成与免疫抑制的相互作用

TME由肿瘤细胞、成纤维细胞、免疫细胞和其分泌物(如细胞因子和趋化因子),以及细胞外基质构成<sup>[22]</sup>。异常新生血管的形成会构建新的营养代谢环境,来促进肿瘤恶性增殖:①新生的肿瘤血管形态结构各异、相邻内皮细胞间连接松散,导致渗透性增加,间质流体压力升高,形成物理屏障使免疫细胞难以浸润到肿瘤组织中<sup>[23]</sup>。②高水平的VEGF可以通过阻止黏附分子的聚集、上调FasL的表达、刺激ICI的表达、诱导免疫抑制细胞的增殖分化,从而减少TME中T细胞的数量和活性<sup>[24]</sup>。③组织缺氧会上调CTL表面的PD-1的表达,直接抑制T细胞活化;诱导CCL-2和CSF等多种趋化因子的上调来聚集MDSCs,间接抑制T细胞功能;在缺氧条件下,TME中的细胞会出现严重的代谢紊乱,其代谢产物会抑制免疫细胞增殖活化。④胎盘生长因子(placental growth factor, PIGF)和血管生成素2(Ang-2)也可促使肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-associated macrophages, TAMs)向M2型转化并招募M2样TAMs进入肿瘤,负性调节肿瘤免疫<sup>[25-30]</sup>。总的来说,血管生成以多种方式参与了肿瘤的免疫逃逸。

### 1.3.2 抗血管生成治疗与ICI治疗的协同作用

从上述分析我们可以得知,既然肿瘤免疫与血管生成之间是紧密联系、相互促进的,那么,通过协同应用抗血管生成治疗和免疫治疗,来重塑TME,以达到抑制肿瘤生长的目的,便是题中应有之义了。

一方面,抗血管靶向药可以通过以下途径强化免疫细胞浸润,<sup>[31-32]</sup>解除TME的免疫抑制状态:①合理的药物剂量和给药时间可以正常化肿瘤血管,从而直接促进T细胞的黏附、浸润<sup>[33]</sup>。②充分的血流灌注可以消除TME的缺氧状态,从而减少免疫抑制性细胞如MDSCs和Tregs的募集<sup>[34]</sup>、减少VEGF、TGF- $\beta$ 、IL-10等免疫抑制因子的分泌<sup>[35]</sup>、减少腺苷和乳酸等无氧代谢产物生成<sup>[36]</sup>、诱导TAMs极化为免疫支持的M1样表型<sup>[37]</sup>、降低细胞表面PD-L1、CTLA-4、TIM-3等免疫检查点分子的表达,进而

使免疫细胞重新活化并发挥其功能<sup>[38-39]</sup>。③抗血管靶向药还可以通过阻断 VEGF 和相关细胞表面的 VEGFR-2 结合,促进免疫细胞成熟和浸润<sup>[40-42]</sup>。

另一方面,免疫治疗能解除 T 细胞的免疫抑制,同时能促进肿瘤血管正常化。Tian 等<sup>[43]</sup>研究发现,PD-L1 抑制剂可以增加肿瘤组织对抗血管靶向药的敏感性。在一项 CTLA-4 抑制剂和 PD-1 抑制剂联合治疗的研究中发现<sup>[44]</sup>,肿瘤血管外周覆盖的细胞增多,通透性降低,使血流灌注得到改善。另一项研究发现,ICI 不仅可以通过激活 CD4<sup>+</sup> Th1 细胞直接使得肿瘤血管正常化<sup>[45]</sup>,而且能通过活化的 CD4<sup>+</sup> T 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞、Th1 细胞等<sup>[46-47]</sup>分泌 INF- $\gamma$ 、TNF 等抗肿瘤细胞因子,间接发挥抗肿瘤血管生成的作用。此外,多种免疫抑制细胞在抗血管生成治疗的耐药过程中发挥着重要作用<sup>[48]</sup>。上述研究表明免疫治疗在起到抗肿瘤作用的同时,也可以改善恶性肿瘤局部的血管环境。

## 2 抗血管靶向药联合 ICI 治疗晚期 NSCLC 的临床研究

### 2.1 贝伐珠单抗 (Bevacizumab) 联合 ICI

#### 2.1.1 贝伐珠单抗联合阿替利珠单抗

IMpower150 研究 (NCT02366143)<sup>[49-50]</sup>是第一个研究抗血管靶向药联合 ICI 一线治疗晚期 NSCLC 有无统计学获益的 III 期临床研究,其主要研究目标是 EGFR/ALK 突变阴性的意向治疗人群 (ITT-WT 人群)。患者被随机分配接受阿替利珠单抗+卡铂+紫杉醇治疗 (ACP 组),或阿替利珠单抗+贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇治疗 (ABCP 组),或贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇治疗 (BCP 组)<sup>[51]</sup>。结果显示,ABCP 组的中位 PFS、中位 OS 和客观缓解率 (Objective response rate, ORR) 显著优于 BCP 组 (中位 PFS: 8.3 个月 vs 6.8 个月,中位 OS: 19.2 个月 vs 14.7 个月),在亚组分析中,对各分层亚组,ABCP 组相对于 BCP 组也均有不同程度获益<sup>[52]</sup>。在不良反应上,两组总体上相似,ABCP 组皮疹、口腔炎及咯血的发生率略高 (1~2 级不良反应: 35.9% vs 45.4%; 3~4 级不良反应: 55.7% vs 47.7%)。基于这项研究结果,ABCP 方案已成为 NCCN 指南中晚期非鳞 NSCLC 的一线推荐,证明了抗血管靶向药联合 ICI 在晚期 NSCLC 中具有令人期待的前景。

#### 2.1.2 贝伐珠单抗联合纳武利尤单抗

Rizvi 等<sup>[53]</sup>进行了一项关于贝伐珠单抗联合纳武利尤单抗对比纳武利尤单抗单药一线维持治疗的 I 期临床试验 (NCT01454102; Checkmate012)<sup>[54]</sup>,纳入了至少 4 周期一线含铂化疗后疾病稳定的 33 例患者。联合治疗组 12 例患者的中位 PFS 为 37.1 周。而单药治疗组中,13 例非鳞癌患者的中位 PFS 为 21.4 周,8 例鳞癌患者的中位 PFS 为 16.0 周。此外,联合治疗组发生 4 例 3 级不良反应 (2 例肺炎,1 例咳嗽,1 例肾炎),单药治疗组发生 3 例 3 级不良反应 (2 例肺炎,1 例胸腔积液),安全性总体可耐受。综上,贝伐珠单抗联合纳武利尤单抗可以明显改善患者的 PFS,但是否能够提高 ORR,但还需更多的临床研究来进行验证。

#### 2.1.2 贝伐珠单抗联合帕博利珠单抗

KEYNOTE-021 是一项多个队列的 I/II 期临床研究<sup>[55]</sup>。该实验纳入 74 例初治且无驱动基因突变的晚期 NSCLC 患者,随机分为 3 个组别,分别为 A 组 (帕博利珠单抗+卡铂+紫杉醇) B 组 (帕博利珠单抗+卡铂+紫杉醇+贝伐珠单抗) 和 C 组 (帕博利珠单抗+卡铂+培美曲塞),结果表明,三个队列在任一帕博利珠单抗剂量下均未发生剂量限制性毒性;与治疗相关 3 级以上不良反应发生率基本相当,分别为 40%、42%、46%;ORR 分别为 48%、56%、75%<sup>[56]</sup>。综上,联合治疗与单药相比,在延长患者 PFS 和 OS 的同时,其毒性也大大降低。但由于生存率数据尚不成熟,并且数量少,该方案的实际效果还需通过更多的临床试验来确定<sup>[57]</sup>。

#### 2.2 雷莫芦单抗联合 ICI

雷莫芦单抗是一种人源化 IgG1 单克隆抗体,其通过阻断 VEGFR-2 和 VEGF 的结合,阻止下游信号传导来抑制新生血管形成。JVDF 研究 (NCT02443324)<sup>[58]</sup>是一项评估雷莫芦单抗联合帕博利珠单抗一线治疗晚期 NSCLC (81%的腺癌、15%的鳞状细胞癌) 的 I 期临床试验,共有 27 名患者被纳入治疗。(其中 PD-L1 高表达 61.5%、低表达 34.6%) 结果表明,总体 ORR 为 42.3%,DCR 为 84.6%,中位 PFS 为 9.3 个月,中位 OS 在随访 24.8 个月暂未达到。亚组分析显示在 PD-L1 高表达人群的疗效更佳。该研究结果提示雷莫芦单抗联合帕博利珠单抗能为晚期 NSCLC 患

者带来生存获益,且安全性可控。

### 2.3 多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 联合 ICI

#### 2.3.1 仑伐替尼联合 ICI

一项 Ib 期/II 期的临床试验 (NCT02501096) 纳入了 21 例晚期 NSCLC 患者,使用仑伐替尼联合帕博利珠单抗治疗,总体 ORR 达 33.3%,中位 PFS 为 5.9 个月,且不良反应总体可控<sup>[59]</sup>。基于以上数据,该方案进一步启动了 III 期临床试验 (NCT03829319),LEAP-006<sup>[60]</sup>第一部分研究数据显示在帕博利珠单抗联合化疗的基础上加用仑伐替尼,对于初治的晚期 NSCLC 患者疗效确切,13 例有效分析数据显示该联合模式的 ORR 达到 69.2%,DCR 为 92.3%,耐受性良好。随后,LEAP-007 研究进一步比较 PD-L1 阳性晚期 NSCLC 患者一线接受联合方案或单药治疗的结局<sup>[61]</sup>,共纳入 623 例患者,其中联合治疗组和单药组的中位 PFS 分别为 6.6 个月和 4.2 个月,中位 OS 分别为 14.1 个月和 16.4 个月。此外,联合治疗组 3~5 级不良事件发生率高于单药组 (57.9% vs 24.4%)。上述结果显示,尽管联合治疗改善了患者的 ORR 和 PFS,但这种获益却未能转化为 OS 的延长,具体原因还需更深入的基础研究来进行验证。

#### 2.3.2 安罗替尼联合 ICI

在 Chu 等<sup>[62]</sup>报道的一项 Ib 期临床研究 (NCT03628521) 中,信迪利单抗联合安罗替尼一线治疗晚期 NSCLC,共纳入 22 例驱动基因阴性患者。初步结果显示,总体 ORR 为 72.7% (95% CI: 49.8% ~ 89.3%),DCR 为 100.0% (95% CI: 84.6% ~ 100%)。对患者基线时的 PD-L1 表达和肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB) 进行亚组分析,结果显示联合治疗模式在各亚组中均具有不同程度的疗效获益。所有患者均发生了治疗相关不良反应,较常见的为出血 13 例 (59.1%)、甲状腺功能减退 11 例 (50.0%) 和尿酸增高 9 例 (40.9%),3 级及以上不良事件的发生率为 54.5% (12/22)。虽然截止目前的 PFS 数据尚不成熟,但该方案已经显示出优异的抗肿瘤活性。

#### 2.3.3 阿帕替尼联合 ICI

一项 II 期研究 (NCT04239443)<sup>[63]</sup>探索了阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗作为晚期 NSCLC 二线及后线治疗方案的疗效情况。其中 94 例患者完成了疗效评价,总体 ORR 为 30.9%,中位 PFS 为 5.7 个月,中位 OS 为 15.5 个月。此外,还发现携带 STK11/KEAP1 基因突变的患者从该治疗方案中获益更大 (ORR: 42.9% vs 28.1%; 1 年生存率: 85.1% vs 53.1%)。2020 年欧洲肿瘤年会上公布的数据<sup>[64]</sup>显示:在 25 例受试者中,ORR 为 32%,DCR 为 84%,中位 PFS 为 6.0 个月,中位 OS 为 12.8 个月,且 PD-L1 表达阳性患者获益更多。总体来看,这种治疗模式在晚期非鳞 NSCLC 中展现了良好的疗效。一项新的 III 期临床研究 (NCT04203485) 正在进行中,更多数据有待进一步揭晓。

### 3 挑战与展望

到目前为止,在已经开展的抗血管靶向药联合 ICI 治疗晚期 NSCLC 的临床研究中,相关数据显示,无论应用于一线还是后线,联合方案均具有令人欣喜的抗肿瘤活性,且总体安全性可控,但仍需进一步 III 期研究的开展来验证。随着新型抗血管靶向药与 ICI 类药物的研发,为此种治疗模式带来了新的希望。值得注意的是,除了抗血管靶向药联合 ICI,相当一部分研究方案还涉及与化疗联合,而这势必会增加不良反应的发生几率。“去化疗”的治疗模式是否能成为未来的目标和方向,仍需更多的临床数据支持。此外,在抗血管靶向药的选择上,大分子单抗与小分子的 TKI 各有优劣,根据目前结果尚不足以做出判断,急需对头的临床试验证实。同时,对于驱动基因阳性的 NSCLC 患者,抗血管生成药联合 ICI 是否能成为靶向耐药后的有效方案也值得进一步探索。最后,在晚期 NSCLC 人群中寻找对预测疗效有价值的肿瘤标志物及其机制,也是这种治疗模式下亟待解决的问题。

#### 参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72 (1): 7-33.
- [2] Wu FY, Wang L, Zhou CC. Lung cancer in China: current and prospect [J]. Curr Opin Oncol, 2021, 33 (1): 40-46.

- [3]Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2021, 71(3): 209-49.
- [4]杨佳, 张楠, 杜振华, 等. 2013-2018年山东省肥城市主要恶性肿瘤的早死概率和疾病负担分析 [J]. 中国肿瘤, 2020(9): 682-688.
- [5]Zeng Q, Vogtmann E, Jia MM, et al. Tobacco smoking and trends in histological subtypes of female lung cancer at the Cancer Hospital of the Chinese Academy of Medical Sciences over 13 years [J]. Thorac Cancer, 2019, 10(8): 1717-1724.
- [6]Ung MH, MacKenzie TA, Onega TL, et al. Statins associate with improved mortality among patients with certain histological subtypes of lung cancer [J]. Lung Cancer, 2018, 126: 89-96.
- [7]Griesinger F, Korol EE, Kayaniyl S, et al. Efficacy and safety of first-line carboplatin-versus cisplatin-based chemotherapy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. Lung Cancer, 2019, 135: 196-204.
- [8]Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Five-year survival and correlates among patients with advanced melanoma, renal cell carcinoma, or non-small cell lung cancer treated with nivolumab [J]. JAMA Oncol, 2019, 5(10): 1411-1420.
- [9]Remon J, Passiglia F, Ahn MJ, et al. Immune checkpoint inhibitors in thoracic malignancies: Review of the existing evidence by an IASLC expert panel and recommendations. J Thorac Oncol, 2020, 15(6): 914-947. doi: 10.1016/j.jtho.2020.03.006
- [10]Jinhua Long, Zuquan Hu, Hui Xue, et al. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Impairs the Motility and Immune Function of Human Mature Dendritic Cells through the VEGF Receptor 2-RhoA-cofilin1 Pathway [J]. Cancer Science, 2019; doi: 10.1111/cas.14091.
- [11]Voron T, Colussi O, Marcheteau E, et al. VEGF-A Modulates Expression of Inhibitory Checkpoints on CD8+T Cells in Tumors [J]. Journal of Experimental Medicine, 2015, 212(2): 139.
- [12]Laetitia M, Magali T, Eric T, et al. Control of the Adaptive Immune Response by Tumor Vasculature [J]. Frontiers in Oncology, 2014(4): 61.
- [13]Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. N Engl J Med, 1971, 285(21): 1182-1186. doi: 10.1056/nejm197111182852108
- [14]Chitto L, Semenza GL. Hypoxia-Inducible Factors: Master Regulators of Cancer Progression [J]. Trends Cancer, 2016, 2(12): 758-770.
- [15]Viallard C, Larrivé B. Tumor angiogenesis is a novel vascular normalization target: an alternative therapeutic target [J]. Angiogenesis, 2017, 20(4): 409-426.
- [16]Tsai HF, Hsu PN. Cancer immunotherapy by targeting immune checkpoints: mechanism of T cell dysfunction in cancer immunity and new therapeutic targets. J Biomed Sci, 2017, 24(1): 35. doi: 10.1186/s12929-017-0341-0
- [17]Scientific Background: Discovery of Cancer Therapy by Inhibition of Negative Immune Regulation [EB/OL]. (2018-10-01) [2021-03-25]. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/advanced-information/>.
- [18]Erfani N, Mehrbadi SM, Ghayumi MA, et al. Increase of regulatory T cells in metastatic stage and CTLA-4 over expression in lymphocytes of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer, 2012, 77(2): 306-311. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.04.011
- [19]Yi M, Jiao D, Xu H, et al. Biomarkers for predicting efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors. Mol Cancer, 2018, 17(1): 129. doi: 10.1186/s12943-018-0864-3
- [20]Wakamatsu E, Mathis D, Benoist C. Convergent and divergent effects of costimulatory molecules in conventional and regulatory CD4+ T cells. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(3): 1023-1028. doi: 10.1073/pnas.1220688110
- [21]Marin-Acevedo JA, Soyano AE, Dholaria B, et al. Cancer immunotherapy beyond immune checkpoint inhibitors. J Hematol Oncol, 2018, 11(1): 8. doi: 10.1186/s13045-017-0552-6
- [22]QIAN Xiangyun, GE Wei. Recent advances in the relationship between resistance to tumor anti-angiogenic strategies and tumor microenvironment [J]. China Medical Herald, 2016, 13(18): 33-36. (in Chinese) 钱祥云, 戈伟. 抗血管生成治疗耐药与肿瘤微环境关系的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2016, 13(18) 33-36
- [23]Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. Nature, 2000, 407(6801): 249-257. doi: 10.1038/35025220
- [24]Griffioen AW. Anti-angiogenesis: making the tumor vulnerable to the immune system. Cancer Immunol Immunother, 2008, 57(10): 1553-1558. doi: 10.1007/s00262-008-0524-3
- [25]Facciabene A, Motz GT, Coukos G. T-regulatory cells: key players in tumor immune escape and angiogenesis. Cancer Res, 2012, 72(9): 2162-2171. doi: 10.1158/0008-5472.Can-11-3687
- [26]Huber V, Camisaschi C, Berzi A, et al. Cancer acidity: an ultimate frontier of tumor immune escape and a novel target of immunomodulation. Semin Cancer Biol, 2017, 43: 74-89. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.03.001
- [27]Wang J, Li D, Cang H, et al. Crosstalk between cancer and immune cells: role of tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment. Cancer Med, 2019, 8(10): 4709-4721. doi: 10.1002/cam4.2327
- [28]Pircher A, Wolf D, Heidenreich A, et al. Synergies of targeting tumor angiogenesis and immune checkpoints in non-small cell lung cancer and renal cell cancer: from basic concepts to clinical reality. Int J Mol Sci, 2017, 18(11): 2291. doi: 10.3390/ijms18112291
- [29]Viallard C, Larrivé B. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets. Angiogenesis, 2017, 20(4): 409-426. doi: 10.1007/s10456-017-9562-9
- [30]Huang Y, Goel S, Duda DG, et al. Vascular normalization as an emerging strategy to enhance cancer immunotherapy. Cancer Res, 2013, 73(10): 2943-2948. doi: 10.1158/0008-5472.Can-12-4354
- [31]Huang Y, Goel S, Duda DG, et al. Vascular normalization as an emerging strategy to enhance cancer immunotherapy. Cancer Res, 2013, 73(10): 2943-2948. doi: 10.1158/0008-5472.Can-12-4354
- [32]Huang Y, Kim BYS, Chan CK, et al. Improving immune-vascular crosstalk for cancer immunotherapy. Nat Rev Immunol, 2018, 18(3): 195-203. doi: 10.1038/nri.2017.145
- [33]Huang Y, Yuan J, Righi E, et al. Vascular normalizing doses of antiangiogenic treatment reprogram the immunosuppressive tumor microenvironment and enhance immunotherapy. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(43): 17561-17566. doi: 10.1073/pnas.1215397109
- [34]Facciabene A, Motz GT, Coukos G. T-regulatory cells: key players in tumor immune escape and angiogenesis. Cancer Res, 2012, 72(9): 2162-2171. doi: 10.1158/0008-5472.Can-11-3687
- [35]Huang Y, Goel S, Duda DG, et al. Vascular normalization as an emerging strategy to enhance cancer immunotherapy. Cancer Res, 2013, 73(10): 2943-2948. doi: 10.1158/0008-5472.Can-12-4354

- [36]Huber V, Camisachi C, Berzi A, et al. Cancer acidity: an ultimate frontier of tumor immune escape and a novel target of immunomodulation. *Semin Cancer Biol*, 2017, 43: 74–89. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.03.001
- [37]Wang J, Li D, Cang H, et al. Crosstalk between cancer and immune cells: role of tumor-associated macrophages in the tumor micro environment. *Cancer Med*, 2019, 8(10): 4709–4721. doi: 10.1002/cam4.2327
- [38]Pircher A, Wolf D, Heidenreich A, et al. Synergies of targeting tumor angiogenesis and immune checkpoints in non-small cell lung cancer and renal cell cancer: from basic concepts to clinical reality. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11): 2291. doi: 10.3390/ijms18112291
- [39]Viallard C, Larrivé B. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets. *Angiogenesis*, 2017, 20(4): 409–426. doi: 10.1007/s10456-017-9562-9
- [40]Long J, Hu Z, Xue H, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) impairs the motility and immune function of human mature dendritic cells through the VEGF receptor 2-RhoA-cofilin1 pathway. *Cancer Sci*, 2019, 110(8): 2357–2367. doi: 10.1111/cas.14091
- [41]Palazon A, Tyrakis PA, Macias D, et al. An HIF-1 $\alpha$ /VEGF-A axis in cytotoxic T cells regulates tumor progression. *Cancer Cell*, 2017, 32(5): 669–683.e5. doi: 10.1016/j.ccell.2017.10.003
- [42]Voron T, Colussi O, Marcheteau E, et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8<sup>+</sup> T cells in tumors. *J Exp Med*, 2015, 212(2): 139–148. doi: 10.1084/jem.20140559
- [43]Tian L, Goldstein A, Wang H, et al. Mutual regulation of tumour vessel normalization and immunostimulatory reprogramming [J]. *Nature*, 2017, 544(7649): 250–254.
- [44]Georganaki M, van Hooren L, Dimberg A. Vascular targeting to increase the efficiency of immune checkpoint blockade in cancer [J]. *Front Immunol* 2018, 9: 3081.
- [45]Di Tacchio M, Macas J, Weissenberger J, et al. Tumor vessel normalization immunostimulatory reprogramming, and improved survival in glioblastoma with combined inhibition of PD-1, angiopoietin-2, and VEGF [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(12): 1910–1927.
- [46]Tian L, Goldstein A, Wang H, et al. Mutual regulation of tumour vessel normalization and immunostimulatory reprogramming. *Nature*, 2017, 544(7649): 250–254. doi: 10.1038/nature21724
- [47]Kammertoens T, Friese C, Arina A, et al. Tumour ischaemia by interferon- $\gamma$  resembles physiological blood vessel regression. *Nature*, 2017, 545(7652): 98–102. doi: 10.1038/nature22311
- [48]Lopes-Coelho F, Martins F, Pereira SA, et al. Anti-angiogenic therapy: current challenges and future perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3765.
- [49]Martin R, Mok Tony S K, Makoto N, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(5): 387–401. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30084-0
- [50]Reck M, Mok TSK, Nishio M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(5): 387–401. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30084-0
- [51]Socinski M A, Jotte R M, Federico C, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC[J]. *New England Journal of Medicine*, 2018, 378: doi: NEJMoa1716948.
- [52]Socinski M A, Jotte R M, Cappuzzo F, et al. Overall Survival (OS) Analysis of IMpower150, a Randomized Ph3 Study of Atezolizumab (Atezo) + Chemotherapy (Chemo)  $\pm$  Bevacizumab (Bev) vs Chemo + Bev in 1L Nonsquamous (NSQ) NSCLC[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2018, 36(15\_suppl): 9002–9002.
- [53]Herbst RS, Chau I, Petrylak DP, et al. Activity of ramucirumab (R) with pembrolizumab (P) by PD-L1 expression in advanced solid tumors: phase 1a/b study in later lines of therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15\_Suppl): 3059.
- [54]DING L Y, LIU K J, JIANG Z L, et al. The Efficacy and Safety of Pemetrexed Plus Bevacizumab in Previously Treated Patients with Advanced Non-squamous Non-small Cell lung Cancer (ns-NSCLC) [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(4): 2491–2499.
- [55]Gadgeel SM, Stevenson JP, Langer CJ, et al. Pembrolizumab and platinum - based chemotherapy as first - line therapy for advanced non - small - cell lung cancer: phase 1 cohorts from the keynote - 021 study [J]. *Lung Cancer*, 2018, 125: 273 - 281.
- [56]Zhansheng JIANG, Zhanyu PAN, Xiubao REN. Progress of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Non-small Cell Lung Cancer[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2017, 20(2): 138–142.
- [57]Hossein Borghaei, Corey J Langer, Shirish Gadgeel, et al. 24-Month Overall Survival From KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab As First-Line Therapy for Advanced Non squamous Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2018: doi: 10.1016/j.jtho.2018.08.004.
- [58]Herbst RS, Chau I, Petrylak DP, et al. Activity of ramucirumab (R) with pembrolizumab (P) by PD-L1 expression in advanced solid tumors: phase 1a/b study in later lines of therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15\_Suppl): 3059.
- [59]Taylor MH, Lee CH, Makker V, et al. Phase IB/II trial of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced renal cell carcinoma, endometrial cancer, and other selected advanced solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(11): 1154–1163.
- [60]Nishio M, Peled N, Zer A, et al. 1313P phase III LEAP-006 safety run-in (part 1): 1L pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) with lenvatinib (len) for metastatic NSCLC. *Ann Oncol*, 2020, 31: S848–S849. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.1627
- [61]Yang JCH, Luft A, de la Mora Jimenez E, et al. 1200 Pembrolizumab (Pembro) with or without lenvatinib (Lenva) in first-line metastatic NSCLC with PD-L1 TPS  $\geq$  1% (LEAP007): a phase III, randomized, double-blind study [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32: S1429–S1430.
- [62]Chu TQ, Zhong RB, Zhong H, et al. Phase 1b study of sintilimab plus anlotinib as first-line therapy in patients with advanced NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(4): 643–652.
- [63]Zhou C, Gao G, Wang YN, et al. Efficacy of PD-1 monoclonal antibody SHR-1210 plus apatinib in patients with advanced nonsquamous NSCLC with wild-type EGFR and ALK. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15\_suppl): 9112. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.9112
- [64]Gao G, Wang Y, Ren S, et al. 1267P Efficacy of camrelizumab (SHR-1210) plus apatinib as second-line treatment for advanced squamous NSCLC. *Ann Oncol*, 2020, 31: S819. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.1581