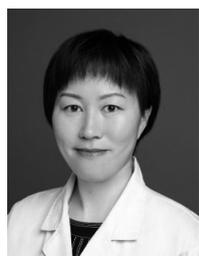


非小细胞肺癌的新曙光:抗血管生成治疗联合免疫治疗

周建娅 阮柯欣

【摘要】 肺癌是我国发病率和致死率最高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占 85%。在 NSCLC 中,肿瘤血管生成是一个复杂的病理过程,对维持肿瘤细胞的增殖生长、增强肿瘤细胞的侵袭力等起到重要作用。随着贝伐珠单抗成为 NSCLC 一线治疗药物,抗血管生成治疗在抗肿瘤治疗中的地位日益显著。但是因无法显著延长总生存期和维持长期有效性,抗血管生成治疗渐渐显露出局限性。近几年来,免疫检查点抑制剂在肿瘤治疗中取得了突破性进展,显著延长了部分晚期肺癌患者的生存时间。但是,目前仍有超过半数患者难以从中获益。然而,抗血管生成药物在抗肿瘤治疗的同时,还能逆转肿瘤微环境的免疫抑制状态,提高免疫检查点抑制剂的疗效,从而发挥增效作用。因此,抗血管生成治疗联合免疫治疗有望成为 NSCLC 治疗的新策略。

【关键词】 非小细胞肺癌 抗血管生成治疗 免疫治疗



周建娅,医学博士,博士生导师,主任医师。浙江大学医学院附属第一医院呼吸内科副主任。中华医学会呼吸分会烟草病学组委员,中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专委会委员,中华医学会医学伦理分会临床伦理学组委员,浙江省医学会呼吸分会委员,浙江省抗癌协会肺癌专委会青委,肿瘤标志物专委会委员,国家药监局总局新药核查专员,美国约翰霍普金斯医院 Sidney Kimmel 癌症中心访问学者。主持国家自然科学基金 3 项,以第一作者发表 SCI 论文 10 余篇,主参国际多中心临床试验多项。

近年来,肿瘤发病率和死亡率在全球范围内迅速增长,根据 GLOBOCAN2018 癌症报告,2018 年全球癌症新发病例约为 1 800 万例,死亡病例约 960 万例^[1]。肺癌年发病例约为 210 万例,年死亡病例约 180 万例,被称为肿瘤“第一杀手”,其中男性是肺癌发病率较高人群^[1]。肺癌包括小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),其中 SCLC 约占 15%,NSCLC 约占 85%。多数患者初次确诊时已属晚期,常因肿瘤转移而失去手术机会,而晚期肺

癌患者 5 年生存率仅为 4%^[2]。近年来肺癌精准治疗发展迅速,使得表皮生长因子受体(EGFR)、间变型淋巴瘤激酶(ALK)和 C-ROS 原癌基因 1 酪氨酸激酶(ROS1)等驱动基因异常的肺癌患者有了相应的酪氨酸激酶抑制剂(TKI)可供治疗选择,但这些药物仅能使部分人群获益^[3]。如 EGFR 基因突变在亚裔不吸烟女性患者中的比例约为 50%,而在高加索人群中仅 10%~20%的肺腺癌患者发生 EGFR 基因突变。免疫检查点抑制剂(以下简称免疫治疗)可通过选择性抑制程序性死亡受体 1(PD-1)/程序性死亡配体 1(PD-L1)通路,激活杀伤 T 淋巴细胞产生抗肿瘤活性。因其具有普适性及有效性,在肿瘤治疗领域迅速占据了重要地位,改变了多种恶性肿瘤的治疗模式,使部分晚期肿瘤患者获得了长期疗效。在 KEYNOTE024 临床研究中,采用帕博利珠单抗治疗晚期肺癌患者,其无进展生存期(PFS)为 10.3 个月,较传统化疗(6.0 个月)明显延长,死亡风险也降低了 40%,因此被美国食品药品监督管理局批准用于 PD-L1 高表达晚期 NSCLC 的一线治疗^[4]。但仍有半数以上的患者难以从免疫治疗中获益,尤其是 PD-L1 低表达的人群。

通过出芽方式形成新生血管是肿瘤的特征之一,抗血管生成药物可以通过阻断新生血管的形成起到抗肿瘤治疗的作用,也可以逆转肿瘤微环境的免疫抑制状态,为免疫治疗打好基础。使用抗血管生成药物可以使肿瘤内血管存在一段“正常化”的时间窗,期间可加强免疫治疗药物及免疫细胞的运输,提高免疫治疗的疗效,从而增强抗肿瘤效果。因此,抗血管生成治疗联合免疫治疗有望成为一种新的治疗选择。

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.23.2019-3490

作者单位:310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院呼吸内科

通信作者:周建娅, E-mail:zhoujy@zju.edu.cn

1 血管生成

血管生成是一个复杂的过程,受许多信号通路的调节,在胚胎的发育、成人的月经周期和病理性损伤后修复等活动中起着重要作用。虽然在生理过程中也存在血管生成,但是肿瘤的新生血管在功能和结构上与正常血管不同。

Folkman 提出的出芽式血管生成模型被认为是肿瘤血管生成的主要形式。在出芽式血管生成模型中,内皮细胞通过改变表型转化为具有不同结构和功能的尖端细胞和柄细胞。它们的增殖、迁移和融合形成了新生血管腔。血管周细胞紧贴于内皮细胞之外,起着保持微血管稳定、调节内皮细胞功能等作用。由于血管生成因子和抗血管生成因子的失衡,导致了内皮细胞的大量增殖和迁移,异常增多的内皮细胞和血管周细胞形成了高通透性的管状和囊状血管。在肿瘤血管中,血管周细胞的低覆盖率导致了血管的高通透性,使得肿瘤血管内维持渗透压的小分子持续流失,这种压力梯度的减低最终影响了血流和大分子物质的运输,造成肿瘤组织的缺氧,也影响了抗肿瘤药物的运输及其作用效果^[9]。因此,许多肿瘤通过影响血管生成机制来刺激肿瘤的生长,从而导致疾病进展。

血管内皮生长因子(VEGF)家族是调控血管生长的重要因子。在哺乳动物中,VEGF 家族中有 5 种异构体,分别为 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 及胎盘生长因子(PLGF)。这些蛋白对应 3 种酪氨酸激酶受体,即 VEGFR1、VEGFR2 和 VEGFR3。在血管生成的前端是 VEGF 浓度最高的地方,VEGF 结合内皮细胞上的 VEGFR2,促进尖端细胞和柄细胞表型转变,诱导尖端细胞迁移。VEGFR2 激活下游 ERK1/2 信号通路后,受体将迅速清除配体并重新接受信号刺激。受体的这种迅速更新,有利于感受高浓度的 VEGF 并决定新生血管的走向^[6]。

内皮细胞 TEK 酪氨酸激酶(Tie2)是一种在内皮细胞上高度表达的跨膜酪氨酸激酶受体,配体为血管生成素(Ang)1 和 Ang2。在内皮细胞中,Ang2 与 Tie2 特异性结合后能抑制下游的信号通路,从而引起血管结构不稳定和新生血管对血管生成信号敏感性增强。在缺乏 Ang1 的未成熟肿瘤血管中,Ang2 仍可通过激活 Tie2 上的整合素和下游信号通路促使尖端细胞的迁移^[7]。

肝细胞生长因子(HGF)通过激活内皮细胞表面的间质-上皮转化因子(c-MET)信号通路促进细胞的存活、扩增和上皮间质转化,加强细胞的运动和侵袭,促进血管生成,抑制内皮细胞凋亡^[8]。目前已在多种肿瘤中发

现,由于基因的正常扩增,转录的异常激活或缺氧等原因引起的 c-MET 及 HGF 过表达,且与不良预后相关^[9]。

血小板衍生生长因子(PDGF)是由 4 种单链(PDGF-A、PDGF-B、PDGF-C、PDGF-D)组成的二聚体,分别为 PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB、PDGF-CC、PDGF-DD。PDGF 可诱导血管平滑肌细胞、结缔组织成纤维细胞、血管周细胞等间充质细胞的有丝分裂和趋化。激活 PDGF/PDGFR 通路可直接影响肿瘤的增殖,血管内皮细胞的重构、活化和血管周细胞的募集等^[10]。

2 抗血管生成治疗

目前我国批准用于治疗晚期 NSCLC 的抗血管生成药物有贝伐珠单抗、重组人血管内皮抑制素和安罗替尼。

贝伐珠单抗是一种来自小鼠的人源化 VEGF 单克隆抗体,可特异性结合 VEGF-A 以阻断其与 VEGFR1 和 VEGFR2 间的相互作用。Reck 等^[11]一项关于贝伐珠单抗的Ⅲ期临床研究结果发现,虽然两组患者总生存期(OS)无明显差异,贝伐珠单抗剂量对疗效的影响也较小,但 15mg/kg 贝伐珠单抗联合吉西他滨/卡铂的高剂量组($HR=0.82, 95\% CI: 0.68\sim 0.98, P<0.05$)、7.5mg/kg 贝伐珠单抗联合吉西他滨/卡铂的低剂量组($HR=0.75, 95\% CI: 0.62\sim 0.91, P<0.01$)的中位 PFS 均优于吉西他滨/卡铂对照组;药物有效率也明显提高(30.4%、34.1%比 20.1%)。基于此研究,贝伐珠单抗被批准列入晚期 NSCLC 一线治疗。

重组人血管内皮抑制素是在人内皮抑素的 N 端加上 9 个氨基酸的衍生物,具有内皮抑素结合 VEGF 和 FGF2 阻断血管生成的作用,也能提高内皮抑素的稳定性,延长药物半衰期^[12-13]。在一项Ⅲ期临床试验中,使用重组人血管内皮抑制素联合卡铂/长春瑞滨治疗晚期 NSCLC 患者,无论是在缓解率、临床获益率还是中位 PFS 上均优于安慰剂+卡铂/长春瑞滨的患者^[14]。

安罗替尼是针对 VEGFR1-3、FGFR1-4、PDGFR、RET 和 c-Kit 等多个靶点的 TKI,具有显著的抗肿瘤效果^[15]。ALTER0303 是一项随机对照、双盲的Ⅲ期临床试验,结果显示接受安罗替尼为三线药物的晚期 NSCLC 患者可获得更长的中位 PFS 和 OS(均 $P<0.01$)^[16]。

目前仍有众多针对 NSCLC 的抗血管生成药物处于早期临床试验阶段,如阻断 HGF/c-MET 通路的奥那妥珠单抗^[17]、影响 ANG/TIE2 通路的 Trebananib 及多靶点的 TKI^[18]。但上述抗血管生成药物在短期有效后都会不可避免出现耐药,患者难以长期获益。因此,需要不断探索新的联合治疗策略,使患者获得长期受益。

3 免疫治疗

当机体识别外来抗原时,免疫系统会激活免疫反应对其进行清除。肿瘤细胞通过逃避抗原呈递细胞和常规 T 细胞对于肿瘤抗原的识别,从而抑制了毒性 T 细胞的激活。肿瘤通过募集调节 T 细胞等免疫检查点机制来逃避免疫系统对其的清除,从而在体内增殖扩散。许多研究证明,免疫检查点分子高表达的肿瘤患者往往预后不良。

PD-1 是表达在 NK 细胞、B 细胞、树突状细胞、单核巨噬细胞以及 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞表面的免疫检查点分子^[19]。PD-1 与表达在某些肿瘤细胞和免疫细胞上的配体 PD-L1 结合,可以抑制 T 细胞的激活、增殖,促进 T 细胞的凋亡^[19-20]。激活 PD-1/PD-L1 通路可以诱导 CD4⁺ T 细胞向调节性 T 细胞分化,调节性 T 细胞通过表达 Foxp3 转录因子等机制引起免疫抑制。PD-1/PD-L1 通路激活后,还可以诱导肿瘤细胞对 T 细胞介导的细胞毒性及其他抗肿瘤作用形成抵抗^[21],从而产生耐药。抑制 PD-1/PD-L1 通路,可提高免疫细胞对肿瘤抗原的识别,激活 CD8⁺ T 细胞对肿瘤细胞进行杀伤^[22]。目前,阻断 PD-1/PD-L1 通路的抗 PD-1 抗体(如帕博利珠单抗、纳武利尤单抗)和抗 PD-L1 抗体(如阿特珠单抗、德瓦鲁单抗)已作为免疫检查点抑制剂,成为临床治疗 NSCLC 的药物^[23]。

另一类免疫检查点分子表达在调节 T 淋巴细胞表面,以毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(CTLA-4)为代表。CTLA-4 通过与抗原呈递细胞表面的 CD80/CD86 受体竞争性结合,阻断 T 细胞表达的 CD28 对抗原呈递细胞的激活,从而抑制免疫反应。调节 T 细胞还可以通过分泌 IL-10 等趋化因子来诱导效应 T 细胞的凋亡^[24],从而形成免疫抑制。

免疫治疗的疗效在不同患者中的差异很大。目前研究发现肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)可能与之相关。TIL 是免疫治疗发挥抗肿瘤效应过程中不可或缺的参与者。肿瘤微环境的炎症状态大致可分为 3 类:大量的活性淋巴细胞浸润(热肿瘤)、淋巴细胞围绕在肿瘤边缘无法浸润到中心、没有淋巴细胞浸润(冷肿瘤)^[25]。在有炎症反应存在的微环境中,免疫治疗对肿瘤的杀伤性是最大的。因此,如何联合其他抗肿瘤治疗改变患者免疫表型,使其获益于免疫治疗是进一步探索的方向。

4 联合治疗的基础

抗血管生成治疗和免疫治疗的抗肿瘤效果与肿瘤所处的微环境息息相关^[26]。在如何提高免疫治疗效果的

探索上,许多联合治疗策略着重于提高淋巴细胞对肿瘤的浸润,进而改变肿瘤微环境的免疫抑制状态,而抗血管生成治疗就是其中之一^[27]。

4.1 VEGF 的免疫抑制 VEGF 是血管生成过程中的关键因子,同时具有免疫抑制作用,故使用 VEGF 相关抑制剂可以在抗血管生成层面上进行抗肿瘤治疗,也可以通过以下几个方面逆转肿瘤微环境的免疫抑制状态,为免疫治疗打好基础。

VEGF 作用于树突状细胞表面的 VEGFR2,通过抑制 NF- κ B 通路阻止树突状细胞的成熟,进而阻止肿瘤的抗原呈递,导致肿瘤潜在的免疫逃逸。在许多恶性肿瘤患者中,高浓度 VEGF 与树突状细胞的缺乏或成熟障碍有关。通过对比接受贝伐珠单抗治疗患者治疗前后的血液样本,发现治疗后外周血中树突状细胞数量明显增多^[28]。

VEGF 可以通过抑制胸腺中的造血干细胞向 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞分化而直接影响 T 细胞的功能。VEGF 结合于 T 细胞表面的 VEGFR2,不仅可以直接抑制 T 细胞的增殖和细胞毒性作用,还可以通过上调 PD-1、CTLA-4、TIM3 等免疫检查点分子来抑制 T 细胞活性^[29]。VEGF 与外周血中的调节 T 细胞相关,转移性肾透明细胞癌患者在使用舒尼替尼后,外周血中的调节 T 细胞数量较前明显减少,且获得了更长的 OS^[30]。VEGF 可诱导肿瘤血管表达 FAS 抗原配体(FASL),引起在肿瘤中浸润的 CD8⁺ T 细胞凋亡,从而为肿瘤的免疫逃逸提供条件^[31]。

血管内皮高表达的 ICAM-1、VCAM-1 和选择素 E 可以协助免疫细胞在血管内皮上的黏附,并从血管移出进入微环境发挥杀伤肿瘤的作用。VEGF 可通过下调内皮细胞的 ICAM-1 和 VCAM-1 或阻止它们在内皮细胞上聚集,从而抑制淋巴细胞在肿瘤中浸润^[32]。

4.2 Ang2 的免疫抑制 Ang2 募集表达 Tie2 的单核细胞并通过与 Tie2 结合,刺激单核细胞分泌 IL-10。IL-10 可诱导调节 T 细胞在肿瘤中的浸润,抑制 T 细胞活性。在胶质母细胞瘤的小鼠模型中,使用 Ang2 和 VEGF 的阻断剂可增加肿瘤组织中 T 细胞的浸润且减少肿瘤相关巨噬细胞的数量,逆转免疫抑制状态^[33]。Ang2 还可以诱导 M2 型巨噬细胞表达 PD-L1,从而抑制 CD8⁺ T 细胞的杀伤作用^[34]。

Ang2 能介导趋化因子 CCL2 的分泌,诱导巨噬细胞在肿瘤中的浸润,促进肿瘤的转移^[35]。在使用 Ang2 阻断剂后发现内皮细胞上 VCAM-1 表达增加,间接证明了 Ang2 诱导 VCAM-1 下调,以此来阻止免疫细胞的浸润^[36]。

4.3 HGF 的免疫抑制 HGF 作用于树突状细胞表面

的 c-MET, 可以抑制树突状细胞的抗原呈递功能, 还可以诱导 T 细胞分化为调节 T 细胞, 进而分泌 IL-10 抑制肿瘤的免疫反应。HGF 虽然能促进树突状细胞向淋巴结的迁移, 但诱导了 T 细胞上 CTLA-4 的表达, 从而抑制 CD8⁺T 细胞的激活^[37]。并且通过抑制 CD8⁺T 细胞分泌 IFN γ 、穿孔素 1 和颗粒酶 B 等, 进一步影响 CD8⁺T 细胞的杀伤作用^[38]。

HGF 可上调血管内皮细胞上稳定素 1 的表达, 优先介导调节 T 细胞的迁移。在使用封闭稳定素 1 的单克隆抗体后的黑色素瘤小鼠模型中观察到, 肿瘤组织中的调节 T 细胞、M2 型肿瘤相关性巨噬细胞等免疫抑制细胞明显减少, 并伴随着肿瘤生长受限和转移能力减弱^[39]。由此可推测 HGF 通路可能与免疫抑制细胞的选择和肿瘤转移有关。

4.4 PDGF 的免疫抑制 已有研究表明 PDGFAB 同样可抑制树突状细胞的成熟。PDGFAB 还可以上调未成熟树突状细胞表面表达的 CLEC2 受体, 该受体与 T 细胞表面配体结合后可诱导调节 T 细胞的生成^[40]。PDGFBB 被证实可促进肿瘤组织间充质干细胞的增殖^[41], 而间充质干细胞具有免疫抑制作用, 进一步促进肿瘤的生长和免疫逃逸。

4.5 免疫反应对血管生成的影响 肿瘤的血管生成可引起微环境的免疫抑制, 相应的肿瘤免疫对于肿瘤血管生成也有一定影响。在抗 VEGFR2 治疗耐药的胰腺癌和乳腺癌小鼠模型中, 发现肿瘤组织表达的 PD-L1 水平异常增高^[42]。进一步研究发现内皮细胞的 PD-L1 对于血管生成有一定的调节作用。在体外实验中, VEGFR2 表达的增加与 PD-L1 的减少有关。这表明血管生成可能受到血管生成因子以外的细胞因子调节, 同时这些细胞因子还可能与抗血管生成药物的耐药有关。

活化的 CD8⁺T 细胞分泌 IFN γ 作用于肿瘤基质中的受体 1 (IFN γ R1) 所引起的抗血管生成作用, 可能是 CD8⁺T 细胞介导肿瘤清除的机制之一。IFN γ 可以直接作用于内皮细胞, 也可引起肿瘤相关成纤维细胞分泌的 VEGF 减少, 从而导致血管的正常化或退化^[43]。

5 联合治疗的临床应用

免疫细胞分泌的 IFN γ 促进血管正常化, 正常化的血管又可在肿瘤中运输更多的免疫细胞和抗肿瘤药物, 由此可推测, 免疫治疗联合抗血管生成治疗在抗肿瘤治疗中具有增效作用。

关于抗血管生成治疗联合免疫治疗的临床应用探索越来越多。Reck 等^[44]一项随机、开放的 III 期临床试验

将 1 202 例转移性 NSCLC 患者按照 1:1:1 的比例分成 3 组, 分别为在卡铂/紫杉醇化疗的基础上联合阿特珠单抗 (ACP 组, 402 例)、贝伐珠单抗 (BCP 组, 400 例) 以及阿特珠单抗、贝伐珠单抗 (ABCP 组, 400 例), 比较 3 种治疗方案给患者带来的临床收益。结果显示在无 EGFR 突变的野生型患者中, 无论 PD-L1 是否高度表达, ABCP 组在中位 PFS (8.4 个月比 6.8 个月; $HR=0.59$, $95\%CI:0.50\sim0.69$) 和中位 OS (19.8 个月比 14.9 个月; $HR=0.76$, $95\%CI:0.63\sim0.93$) 上均优于 BCP 组, 而药物不良反应发生率比较差异无统计学意义; 在 EGFR 基因突变及肝转移的亚组中, ABCP 组中位生存时间仍明显优于 BCP 组。这项试验直接证明了免疫检查点抑制剂联合抗血管生成药物在转移性 NSCLC 中具有增效作用。

Rizvi 等^[45]选取了接受一线铂类化疗满 4 周期后 42d 内肿瘤无进展的 NSCLC 患者, 进一步研究纳武利尤单抗联合贝伐珠单抗、单用纳武利尤单抗作为后续治疗的临床效果。患者被随机分入接受纳武利尤单抗 (5mg/kg, 3 周/次) + 贝伐珠单抗 (15mg/kg, 3 周/次) 治疗组和单用纳武利尤单抗 (3mg/kg, 2 周/次) 治疗组, 直至疾病进展或患者发生不可耐受的不良反应。结果显示联合治疗组中位 PFS 为 37.1 周, 明显优于单药治疗组 (鳞癌患者 16 周, 非鳞癌患者 21.4 周)。虽然联合用药的药物不良反应发生率 (92%) 较单药治疗 (62%) 有所增高, 但均未发生 4 级及以上的严重不良反应。

目前, 抗血管生成药物联合免疫检查点抑制剂在 NSCLC 中的临床试验正在开展。以下为登记在 Clinical Trail 网站上的、近期针对该类药物所开展的部分临床试验, 见表 1。

6 展望

越来越多研究表明抗血管生成联合免疫治疗可以使 NSCLC 患者获得更好的临床受益, 但目前对其相关机制的认识仍是冰山一角。如何选择最佳的联合治疗药物方案, 如何选择联合治疗的时间和最佳药物剂量, 如何筛选可能获得最大受益的患者群体, 如何选择对预后有影响的评价指标和生物标志物等等, 都需要更多研究加以探讨。

7 参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Can-

表 1 近期针对抗血管生成药物联合免疫检查点抑制剂开展的部分临床试验

抗血管生成药物 + 免疫检查点抑制剂	癌种	研究阶段	研究状态	临床试验注册号
乐伐替尼 + 帕博利珠单抗	非鳞状 NSCLC	III	招募中	NCT03829319
多纳非尼 + 重组人源化抗 PD-1 单克隆抗体	NSCLC	I	招募中	NCT04059874
安罗替尼 + 帕博利珠单抗	NSCLC	II	招募中	NCT04164745
贝伐珠单抗 + 阿特珠单抗	NSCLC	II	招募中	NCT03836066
雷莫芦单抗 + 阿特珠单抗	NSCLC	II	招募中	NCT03689855
贝伐珠单抗 + 纳武利尤单抗	NSCLC	I	启动, 未招募	NCT01454102
重组人血管内皮抑制素 + 帕博利珠单抗	IV 期 NSCLC	II	未招募	NCT04094909
雷莫芦单抗 + 纳武利尤单抗	NSCLC	II	未招募	NCT03527108
Capmatinib + 帕博利珠单抗	NSCLC	II	未招募	NCT04139317

cer J Clin, 2016, 66(1):7-30.

- [3] Besse B, Adjei A, Baas P, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease[J]. Ann Oncol, 2014, 25(8):1475-1484. DOI:10.1093/annonc/mdu123.
- [4] Reck M, Rabe KF. Precision Diagnosis and Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 377(9):849-861. DOI:10.1056/NEJMra1703413.
- [5] Welen K, Jennbacken K, Tesan T, et al. Pericyte coverage decreases invasion of tumour cells into blood vessels in prostate cancer xenografts[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2009, 12(1):41-46. DOI:10.1038/pcan.2008.33.
- [6] Nakayama M, Nakayama A, van Lessen M, et al. Spatial regulation of VEGF receptor endocytosis in angiogenesis[J]. Nat Cell Biol, 2013, 15(3):249-260. DOI:10.1038/ncb2679.
- [7] Daly C, Eichten A, Castanaro C, et al. Angiopoietin-2 functions as a Tie2 agonist in tumor models, where it limits the effects of VEGF inhibition[J]. Cancer Res, 2013, 73(1):108-118. DOI:10.1158/0008-5472.
- [8] Okuma HS, Kondo S. Trends in the development of MET inhibitors for hepatocellular carcinoma[J]. Future Oncol, 2016, 12(10):1275-1286. DOI:10.2217/fon.16.3.
- [9] Szokol B, Gyulavari P, Kurko I, et al. Discovery and Biological Evaluation of Novel Dual EGFR/c-Met Inhibitors[J]. ACS Med Chem Lett, 2014, 5(4):298-303. DOI:10.1021/ml4003309.
- [10] Paulsson J, Ehnman M, Ostman A. PDGF receptors in tumor biology: prognostic and predictive potential[J]. Future Oncol, 2014, 10(9):1695-1708. DOI:10.2217/fon.14.83.
- [11] Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(8):1227-1234. DOI:10.1200/JCO.2007.14.5466.
- [12] Walia A, Yang JF, Huang YH, et al. Endostatin's emerging roles in angiogenesis, lymphangiogenesis, disease, and clinical applications[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1850(12):2422-2438. DOI:10.1016/j.bbagen.2015.09.007.
- [13] Limaverde-Sousa G, Sternberg C, Ferreira CG. Antiangiogenesis beyond VEGF inhibition: a journey from antiangiogenic single-target to broad-spectrum agents[J]. Cancer Treat Rev, 2014, 40(4):548-557. DOI:10.1016/j.ctrv.2013.11.009.
- [14] Cui C, Mao L, Chi Z, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of Endostar in patients with metastatic melanoma[J]. Mol Ther, 2013, 21(7):1456-1463. DOI:10.1038/mt.2013.79.
- [15] Taurin S, Yang CH, Reyes M, et al. Endometrial Cancers Harboring Mutated Fibroblast Growth Factor Receptor 2 Protein Are Successfully Treated With a New Small Tyrosine Kinase Inhibitor in an Orthotopic Mouse Model[J]. Int J Gynecol Cancer, 2018, 28(1):152-160. DOI:10.1097/IGC.0000000000001129.
- [16] Zhou M, Chen X, Zhang H, et al. China National Medical Products Administration approval summary: anlotinib for the treatment of advanced non-small cell lung cancer after two lines of chemotherapy[J]. Cancer Commun (Lond), 2019, 39(1):36. DOI:10.1186/s40880-019-0383-7.
- [17] Spigel DR, Edelman MJ, O'Byrne K, et al. Results From the Phase III Randomized Trial of Onartuzumab Plus Erlotinib Versus Erlotinib in Previously Treated Stage III B or IV Non-Small-Cell Lung Cancer: METLung[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(4):412-420.
- [18] Baggstrom MQ, Socinski MA, Wang XF, et al. Maintenance Sunitinib following Initial Platinum-Based Combination Chemotherapy in Advanced-Stage III B/IV Non-Small Cell Lung Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study-CALGB 30607 (Alliance)[J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(5):843-849. DOI:10.1016/j.jtho.2017.01.022.
- [19] Chen J, Jiang CC, Jin L, et al. Regulation of PD-L1: a novel role of pro-survival signalling in cancer[J]. Ann Oncol, 2016, 27(3):409-416. DOI:10.1093/annonc/mdv615.
- [20] Teng MW, Ngiew SF, Ribas A, et al. Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1[J]. Cancer Res, 2015, 75(11):2139-2145. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-15-0255.
- [21] Ishibashi M, Tamura H, Sunakawa M, et al. Myeloma Drug Resistance Induced by Binding of Myeloma B7-H1 (PD-L1) to PD-1 [J]. Cancer Immunol Res, 2016, 4(9):779-788. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-15-0296.
- [22] Balar AV, Weber JS. PD-1 and PD-L1 antibodies in cancer: current status and future directions[J]. Cancer Immunol Immunother, 2017, 66(5):551-564. DOI:10.1007/s00262-017-

- 1954-6.
- [23] Zeng T, Qin Q, Bian Z, et al. Clinical efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 treatments in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47 (1): 4194-4201. DOI:10.1080/21691401.2019.1687499.
- [24] Oleinika K, Nibbs RJ, Graham GJ, et al. Suppression, subversion and escape: the role of regulatory T cells in cancer progression [J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 171(1):36-45. DOI:10.1111/j.1365-2249.2012.04657.x.
- [25] Hegde PS, Karanikas V, Evers S. The Where, the When, and the How of Immune Monitoring for Cancer Immunotherapies in the Era of Checkpoint Inhibition[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(8): 1865-1874. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-1507.
- [26] De Palma M, Biziato D, Petrova TV. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(8):457-474.
- [27] Oelkrug C, Ramage JM. Enhancement of T cell recruitment and infiltration into tumours[J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 178(1):1-8. DOI:10.1111/cei.12382.
- [28] Osada T, Chong G, Tansik R, et al. The effect of anti-VEGF therapy on immature myeloid cell and dendritic cells in cancer patients[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2008, 57(8):1115-1124. DOI:10.1007/s00262-007-0441-x.
- [29] Voron T, Colussi O, Marcheteau E, et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8⁺ T cells in tumors[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(2):139-148. DOI:10.1084/jem.20140559.
- [30] Adotevi O, Pere H, Ravel P, et al. A decrease of regulatory T cells correlates with overall survival after sunitinib-based antiangiogenic therapy in metastatic renal cancer patients[J]. *J Immunother*, 2010, 33(9):991-998. DOI:10.1097/CJI.0b013e3181f4c208.
- [31] Motz GT, Santoro SP, Wang LP, et al. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors[J]. *Nat Med*, 2014, 20(6):607-615. DOI:10.1038/nm.3541.
- [32] Griffioen AW. Anti-angiogenesis: making the tumor vulnerable to the immune system[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2008, 57 (10):1553-1558. DOI:10.1007/s00262-008-0524-3.
- [33] Scholz A, Harter PN, Cremer S, et al. Endothelial cell-derived angiopoietin-2 is a therapeutic target in treatment-naive and bevacizumab-resistant glioblastoma[J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8(1):39-57. DOI:10.15252/emmm.201505505.
- [34] Wu X, Giobbie-Hurder A, Liao X, et al. Angiopoietin-2 as a Biomarker and Target for Immune Checkpoint Therapy[J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(1):17-28. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-16-0206.
- [35] Srivastava K, Hu J, Korn C, et al. Postsurgical adjuvant tumor therapy by combining anti-angiopoietin-2 and metronomic chemotherapy limits metastatic growth[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26 (6):880-895. DOI:10.1016/j.ccell.2014.11.005.
- [36] Schmittnaegel M, Rigamonti N, Kadioglu E, et al. Dual angiopoietin-2 and VEGFA inhibition elicits antitumor immunity that is enhanced by PD-1 checkpoint blockade[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(385):9670. DOI:10.1126/scitranslmed.aak9670.
- [37] Benkhoucha M, Molnarfi N, Schneiter G, et al. The neurotrophic hepatocyte growth factor attenuates CD8⁺ cytotoxic T-lymphocyte activity[J]. *J Neuroinflammation*, 2013, 10:154. DOI:10.1186/1742-2094-10-154.
- [38] Komarowska I, Coe D, Wang G, et al. Hepatocyte Growth Factor Receptor c-Met Instructs T Cell Cardiotropism and Promotes T Cell Migration to the Heart via Autocrine Chemokine Release[J]. *Immunity*, 2015, 42(6):1087-1099. DOI:10.1016/j.immuni.2015.05.014.
- [39] Karikoski M, Marttila-Ichihara F, Elima K, et al. Clever-1/stabilin-1 controls cancer growth and metastasis[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(24):6452-6464. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-1236.
- [40] Agrawal S, Ganguly S, Hajian P, et al. PDGF upregulates CLEC-2 to induce T regulatory cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30): 28621-28632. DOI:10.18632/oncotarget.5765.
- [41] Cheng J, Ye H, Liu Z, et al. Platelet-derived growth factor-BB accelerates prostate cancer growth by promoting the proliferation of mesenchymal stem cells[J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(7): 1510-1518. DOI:10.1002/jcb.24492.
- [42] Allen E, Jabouille A, Rivera LB, et al. Combined antiangiogenic and anti-PD-L1 therapy stimulates tumor immunity through HEV formation[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(385):9679. DOI:10.1126/scitranslmed.aak9679.
- [43] Kammertoens T, Friese C, Arina A, et al. Tumour ischaemia by interferon-gamma resembles physiological blood vessel regression[J]. *Nature*, 2017, 545(7652):98-102. DOI:10.1038/nature22311.
- [44] 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[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(5):387-401. DOI: 0.1016/S2213-2600(19)30084-0.
- [45] Rizvi NA, Antonia SJ, Shepherd FA, et al. Nivolumab (Anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) Maintenance as Monotherapy or in Combination With Bevacizumab (BEV) for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Chemotherapy [J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2014, 90(5):S32.

(收稿日期:2019-11-25)

(本文编辑:陈丹)