

综述

抗血管生成药物联合免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌的作用机制及临床应用进展

邱鲁鹏¹, 孙卓雅¹, 赵 晓², 焦顺昌²

¹解放军医学院, 北京 100853; ²解放军总医院第一医学中心 肿瘤内科, 北京 100853

摘要:近年来, 免疫治疗的兴起改变了非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的治疗格局。抗血管生成药物使肿瘤局部血管正常化, 有助于免疫效应细胞浸润, 这一机制与免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 存在协同增效作用。本文将对抗血管生成药物与 ICI 联合治疗 NSCLC 的作用机制进行阐述, 并对相关临床研究进行汇总分析, 旨在为 NSCLC 患者提供更多的治疗选择。

关键词: 非小细胞肺癌; 抗血管生成治疗; 免疫检查点抑制剂; 总生存期; 安全性

中图分类号: R734.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2022)12-1288-06 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2022.12.016

网络出版时间: 2022-12-13 14:30

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.R.20221212.1507.001.html>

引用本文: 邱鲁鹏, 孙卓雅, 赵晓, 等. 抗血管生成药物联合免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌的作用机制及临床应用进展 [J]. 解放军医学院学报, 2022, 43 (12): 1288-1292, 1297.

Research advances in mechanism and clinical application of anti-angiogenesis therapy combined with immune checkpoint inhibitors for treatment of non-small cell lung cancer

QIU Lupeng¹, SUN Zhuoya¹, ZHAO Xiao², JIAO Shunchang²

¹Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; ²Department of Oncology, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: ZHAO Xiao. Email: dr.zx@163.com; JIAO Shunchang. Email: jiaosc@vip.sina.com

Abstract: The use of immunotherapy has revolutionized the treatment of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) in recent years. Anti-angiogenic agents can induce tumor vessel normalization and promote the infiltration of immune effector cells, which may synergize with immune checkpoint inhibitors (ICIs). In this paper, the mechanisms of anti-angiogenic agents combined with ICIs are illustrated, and relevant clinical studies are summarized and analyzed, in order to provide more treatment options for NSCLC patients.

Keywords: non-small cell lung cancer; anti-angiogenic therapy; immune checkpoint inhibitors; overall survival; safety

Cited as: Qiu LP, Sun ZHY, Zhao X, et al. Research advances in mechanism and clinical application of anti-angiogenesis therapy combined with immune checkpoint inhibitors for treatment of non-small cell lung cancer [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2022, 43 (12): 1288-1292, 1297.

肺癌是严重危害人类健康的疾病, 也是我国癌症死亡的重要原因^[1-2]。国际癌症研究所统计数据显示, 2020年新诊断癌症病例约1 930万人, 死亡病例约1 000万人。其中, 新诊断肺癌病例约220万人, 死亡病例约180万人^[3]。非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 病例占所有肺癌病例的80%~85%^[4-5], 大多数患者在确诊

时已丧失手术根治的机会, 总体预后较差^[6]。在过去, 含铂双药化疗是临床治疗晚期NSCLC的主要手段, 但化疗药物对患者生存预后的改善并不能让人满意^[7]。传统化疗方案的中位生存期仅为11~12个月, 并且过多周期化疗不但不能提高患者的生存时间, 反而会产生毒性积累效应, 威胁患者生命健康^[8]。近年来, 基因检测和靶向药物的逐步成熟和广泛应用, 显著延长了携有某些突变基因患者的生存时间, 但只有特定人群才能获益, 并且在治疗过程中也不可避免地会出现药物耐药^[9-10]。因此, 需要更理想的治疗手段来延长晚期NSCLC患者的生存时间。近年来, 以程序性死亡受体-1 (programmed death 1, PD-1)/程序性死亡受体-配体1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 抑制剂为代表

收稿日期: 2022-03-15

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81972681)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81972681)

作者简介: 邱鲁鹏, 男, 博士, 医师。研究方向: 肿瘤免疫治疗。Email: lpqiu0613@126.com

通信作者: 赵晓, 女, 博士, 副主任医师, 副教授。Email: dr.zx@163.com; 焦顺昌, 男, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师。Email: jiaosc@vip.sina.com

的免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 治疗 NSCLC 取得了突破性进展。部分研究发现抗血管生成药物与 ICI 联用可以发挥协同效应, 从而改善 NSCLC 患者的生存时间^[11]。基于此, 本文就抗血管生成药物联合 ICI 治疗 NSCLC 的作用机制和研究进展做一综述。

1 抗血管生成药物及 ICI 治疗 NSCLC 的现状

Folkman 博士在 1971 年提出了阻断肿瘤血管生成的抗肿瘤治疗策略, 其原理在于肿瘤的生长、浸润和转移都需要依赖血管这一介质^[12]。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是血管生成的主要调节因子, 主要通过 VEGFR-2 结合, 刺激促血管生成信号通路^[13-14]。另外, 血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 和成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 等也可参与血管生成的调节^[15]。抗血管生成类药物主要通过抑制上述靶点, 阻断肿瘤新生血管形成, 起到抗肿瘤治疗的作用。此外, 多项研究还发现抗血管生成类药物可以改善肿瘤免疫抑制微环境, 从而提高抗肿瘤疗效。2004 年, 贝伐珠单抗成为全球首个获批的抗血管生成药物, 它能够准确靶向 VEGF, 阻止肿瘤血管生成^[16]。而小分子酪氨酸激酶抑制剂可同时作用于 VEGFR、PDGFR 和 FGFR 等多个靶点及其下游信号通路, 进而阻断肿瘤血管生成。目前临床常用的小分子酪氨酸激酶抑制剂中, 安罗替尼和阿帕替尼在 NSCLC 治疗中表现出不俗的临床疗效^[17-18]。然而, 恶性肿瘤不可避免地会对抗血管生成药物产生耐药, 使其单独使用疗效不佳^[19]。

近年来免疫治疗的兴起, 改变了 NSCLC 的治疗格局^[20]。PD-1/PD-L1 抑制剂作用于 T 细胞的抑制性通路, 激活其对肿瘤细胞的免疫应答, 最大优势在于部分患者可以得到长期生存获益^[21-22]。在 CheckMate-017 和 CheckMate-057 研究中, 纳武利尤单抗组的总生存期 (overall survival, OS) 均优于多西他赛治疗组, 并且安全性更佳^[23]。另一项研究中, 纳武利尤单抗在以中国人群为主的患者中也同样展现出了良好的疗效, 整体结果与 CheckMate-017 和 CheckMate-057 研究一致^[24]。KEYNOTE-024 研究主要对比帕博利珠单抗与含铂化疗一线治疗晚期 NSCLC 的疗效, 所有入组患者 PD-L1 表达均 $\geq 50\%$, 结果示帕博利珠单抗组的 OS 明显优于化疗组 (30.0 个月 vs 14.2 个月, $P=0.002$)^[25]。根据上述研究结果, 这两种 PD-1 抑制剂获批用于治疗晚期 NSCLC, 开启了 NSCLC

免疫治疗的年代。

目前, 免疫治疗相关研究正如火如荼地开展着, 已经成为 NSCLC 治疗手段中不可缺少的一部分。特别是抗 PD-1/PD-L1 药物的应用取得了振奋人心的成果, 部分患者可得到长期生存获益, 因此很多研究认为晚期肺癌治疗已经进入了免疫治疗的年代^[26-27]。然而在实际临床应用中, 只有 20% ~ 30% 的患者可以从免疫单药治疗中获益, 因此联合治疗才是肿瘤治疗的未来趋势^[28-29]。

2 抗血管生成药物联合 ICI 抗肿瘤的作用机制

2.1 肿瘤局部血管异常形成免疫抑制微环境

血管生成与肿瘤的生长、浸润和转移密切相关^[30]。首先, 在促血管生成因子的作用下, 肿瘤局部血管弯曲、缠绕且渗透性增加, 间质压力升高, 这意味着 T 细胞需要克服更大的压力差才能浸润到肿瘤组织中。这种以缺氧、酸性及高间质压为特征的肿瘤微环境, 为恶性肿瘤的生长、转移及耐药提供了条件^[31-32]。其次, 组织缺氧会上调 PD-L1、白细胞介素-6、白细胞介素-10 等免疫应答抑制信号的表达, VEGF 还会使树突状细胞 (dendritic cell, DC) 向局部聚集, 但其抗原提呈能力却大幅下降^[33]。同时, 缺氧促进辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th cell) 向 Th2 型而非抗肿瘤疗效更强的 Th1 型转化, 肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 也向具有免疫抑制功能的 M2 表型分化^[34-35]。最后, 调节性 T 细胞 (regulatory cell, Treg) 细胞中 FLICE 样抑制蛋白高表达, 肿瘤内皮屏障上的 Fas 配体会选择性作用于效应 CD8⁺ T 细胞, 抑制免疫应答^[36]。总的来说, 血管生成以多种方式参与了肿瘤的生长和免疫逃逸。肿瘤血管的结构和功能异常会形成缺氧和酸性的肿瘤微环境, 阻碍免疫效应细胞浸润, 促进骨髓来源抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC) 和 Treg 聚集, 最终形成免疫抑制微环境。另外, 缺氧还可以诱导肿瘤细胞、DC 以及 TAM 细胞上调 PD-L1 等免疫抑制分子的表达, 从而抑制 T 细胞和其他免疫细胞的活性, 最终影响 ICI 发挥疗效。

2.2 抗血管生成药物促进淋巴细胞浸润, 改善免疫抑制微环境

肿瘤组织会分泌多种促血管生成因子, 如 VEGF、PDGF 及肝细胞生长因子等^[37-38]。目前认为 VEGF 是最关键的作用因子, 它通过与 VEGFR-2 结合转导信号^[39]。1) VEGF 与 VEGFR-2 结合, 可激活下游 PLC γ -PKC-Raf-MAPK 和 Grb2-Gab1-MAPK/PI3K-Akt 信号通路, 促进内皮细胞的增殖和迁移。2) VEGF 可上调肿瘤细胞

PD-L1 及 T 细胞中 PD-1 和免疫球蛋白黏蛋白分子 3 的表达, 影响肿瘤浸润 T 细胞发挥功能。3) VEGF 可以促进 Treg、MDSC 等免疫抑制细胞增殖, 加速 TAM 向免疫抑制 M2 表型分化, 抑制肿瘤局部免疫应答, 减弱抗肿瘤效果。4) 肿瘤组织 VEGF 表达升高, 导致局部高间质压力, 使得免疫效应细胞难以进入肿瘤内部, 从而减弱其杀伤效应^[40]。此外, VEGF 表达降低可以调节肿瘤血管密度并上调内皮黏附分子表达, 导致 T 细胞浸润增加, 从而提高免疫应答效应^[41]。总之, 抗血管生成药物可以使肿瘤血管“正常化”, 有助于免疫治疗药物及免疫效应细胞运输至肿瘤局部, 从而增强抗肿瘤效果。

2.3 免疫治疗改善肿瘤微环境, 增强抗血管生成药物的作用 Tian 等^[42]研究发现, PD-L1 抑制剂可以使肿瘤组织对抗血管生成药物敏感并增强其疗效。在一项细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 抑制剂和 PD-1 抑制剂联合治疗的研究中, 肿瘤的血管密度下降, 血管灌注得到改善, 而这些都是血管趋向正常化的标志^[43]。有研究发现, ICI 可以通过激活 CD4⁺ Th1 细胞促进肿瘤血管正常化^[44]。另一项研究发现, ICI 会激活 T 淋巴细胞聚集并分泌 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ), 诱导肿瘤血管正常化, 而正常化的肿瘤血管可以反过来促进免疫细胞浸润和发挥功能^[45]。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^[46]。VEGF 抑制剂使血管过度退化从而导致肿瘤缺氧, 诱导 M2 型 TAM 代偿性产生促血管生成因子来促进肿瘤血管生成。MDSC 也可以在 VEGF 信号通路被阻断的情况下直接促进肿瘤血管生成。上述研究表明免疫治疗在起到抗肿瘤疗效的同时, 也可以改善恶性肿瘤局部的血管环境。

综上所述, 抗血管生成治疗使肿瘤血管正常化, 有助于改善肿瘤免疫微环境。而 ICI 通过激活 T 淋巴细胞分泌 IFN- γ , 反过来减轻局部缺氧, 促进肿瘤血管正常化。这一机制很好地解释了 ICI 联合抗血管生成药物的协同增效作用, 为其联用治疗 NSCLC 提供了理论依据。

3 抗血管生成药物联合 ICI 治疗 NSCLC 的临床研究

目前临床上常用的抗血管生成药物有贝伐珠单抗、雷莫芦单抗、安罗替尼及阿帕替尼等, 常用的 ICI 有帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、阿替利珠单抗、卡瑞利珠单抗及信迪利单抗等。近期, 多项研究正在探索抗血管生成药物联合 ICI 治疗

NSCLC 的临床疗效及不良反应。本文就相关的临床研究进展进行总结分析。

3.1 贝伐珠单抗联合阿替利珠单抗 IMpower150 研究是一项在初治晚期非鳞 NSCLC 患者中进行的 III 期临床研究, 其主要研究目标是表皮生长因子受体/间变性淋巴瘤激酶突变阴性的意向治疗人群 (ITT-WT 人群)^[47]。在 ITT-WT 人群中, 356 例患者被分配至阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗 + 卡铂及紫杉醇组 (ABCP 组), 336 例患者被分配至贝伐珠单抗 + 卡铂及紫杉醇组 (BCP 组), 结果示 ABCP 组的中位无进展生存期 (median progression-free survival, mPFS) 更长 (8.3 个月 vs 6.8 个月, $HR=0.62$, 95% CI : 0.52 ~ 0.74, $P<0.001$)。随访截止时, 376 例 (54.0%) 患者已死亡, ABCP 组在 OS 上的获益也更明显 (19.2 个月 vs 14.7 个月, $HR=0.78$, 95% CI : 0.64 ~ 0.96, $P=0.020$)。此外, ITT-WT 人群中, ABCP 组在客观缓解率 (objective response rate, ORR) 和缓解持续时间 (duration of response, DoR) 上的表现也更优异 (ORR: 63.5% vs 48.0%; DoR: 9.0 个月 vs 5.7 个月)。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更高 (1 ~ 2 级不良反应: 35.9% vs 45.4%; 3 ~ 4 级不良反应: 55.7% vs 47.7%)。IMpower150 研究首次证实了贝伐珠单抗联合阿替利珠单抗及标准化疗可改善晚期非鳞 NSCLC 的 PFS 和 OS, 且不良反应相对可控。这说明抗血管生成药物与 ICI 存在协同作用, 为临床用药提供了新的选择。

3.2 贝伐珠单抗联合纳武利尤单抗 Rizvi 等^[48]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, 纳入了一线至少 4 周期含铂化疗后疾病稳定的 33 例患者。联合治疗组 12 例患者均为非鳞癌, 其 mPFS 为 37.1 周。而单药治疗组 13 例非鳞癌患者的 mPFS 为 21.4 周, 8 例鳞癌患者的 mPFS 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。该研究结果显示贝伐珠单抗联合纳武利尤单抗可以改善患者的生存时间, 但还需大样本的临床研究来进行验证。

3.3 雷莫芦单抗联合帕博利珠单抗 JVDF 研究 (NCT02443324) 是一项评估雷莫芦单抗联合帕博利珠单抗用于难治实体瘤的 I 期临床试验^[49]。该研究初步报道了 27 例 NSCLC 患者的一线治疗数据, 总体 ORR 为 42.3%, 疾病控制率 (disease control

rate, DCR) 为 84.6%。其中 PD-L1 表达 $\geq 50\%$ 的 16 例患者, ORR 达到 56.3%, DCR 达到 87.5%, 该研究结果提示雷莫芦单抗联合帕博利珠单抗能为 NSCLC 患者带来生存获益, 且安全性相对可控。

3.4 仑伐替尼联合帕博利珠单抗 在 KEYNOTE-146 研究中, 21 例晚期 NSCLC 患者接受了仑伐替尼联合帕博利珠单抗治疗, 总体 ORR 达 33.3%, mPFS 为 5.9 个月, 不良反应也相对可控^[50]。随后, LEAP-007 研究进一步探索 PD-L1 阳性 (TPS $\geq 1\%$) 晚期 NSCLC 患者一线接受仑伐替尼联合帕博利珠单抗或帕博利珠单抗单药治疗的临床结局^[51]。该研究共纳入 623 例晚期 NSCLC 患者, 其中联合治疗组和对照组的 mPFS 分别为 6.6 个月和 4.2 个月, 分析示仑伐替尼联合帕博利珠单抗降低疾病进展风险达 22%(HR=0.78; 95% CI: 0.64 ~ 0.95; P=0.006)。但随访截止时, 联合治疗组和对照组的 mOS 分别为 14.1 个月和 16.4 个月, 差异无统计学意义 (P=0.797)。此外, 联合治疗组 3~5 级治疗相关不良事件的发生率高于对照组 (57.9% vs 24.4%), 两组 5 级治疗相关不良事件的发生率分别为 5.2% 和 1.9%。上述结果显示, 尽管仑伐替尼联合帕博利珠单抗改善了患者的 ORR 和 PFS, 但这种获益却未能转化为肿瘤患者临床试验的金标准 OS。我们分析这一结果可能是因为联合用药后肿瘤过度压缩, 诱导肿瘤微环境产生代偿性变化, 从而影响了患者的生存预后, 但还需更深入的基础研究来进行验证。

3.5 阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗 在 Zhou 等^[52] 进行的研究中, 阿帕替尼 (250 ~ 500 mg) 联合卡瑞利珠单抗在晚期非鳞 NSCLC 的治疗中表现优异。其中 94 例患者完成了疗效评价, 总体 ORR 为 30.9%, mPFS 为 5.7 个月, mOS 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%)。总体来看, 这一联合治疗方案在晚期非鳞 NSCLC 中展现了良好的疗效。该研究仍在进行中, 更多数据有待进一步揭晓。

3.6 安罗替尼联合信迪利单抗 在 Chu 等^[53] 报道的一项 Ib 期临床研究中, 安罗替尼联合信迪利单抗在驱动基因野生型患者中表现良好。22 例 NSCLC 患者的总体 ORR 为 72.7%(95% CI: 49.8% ~ 89.3%), DCR 为 100.0%(95% CI: 84.6% ~ 100%), 并且在各亚组中均显示出生存获益。其中 7 例高肿瘤突变负荷患者的 ORR 达到了 85.7%(95% CI: 42.1% ~ 99.6%)。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)。值得注意的是, 本研究中 22 例患者治疗后 DCR 达到了 100%, 这也说明了安罗替尼联合信迪利单抗这个无化疗方案可以有效控制 NSCLC 的疾病进展。

综上所述, ICI 联合抗血管生成治疗为晚期 NSCLC 患者带来了生存改善, 且不良反应相对可控。这一方案为临床治疗晚期 NSCLC 提供了新的选择, 但仍需更多的数据积累来指导临床用药。

4 结语及展望

抗血管生成药物和 ICI 都可以改善肿瘤微环境, 两种药物存在着密切的协同作用机制。抗血管生成治疗使肿瘤血管“正常化”的同时, 抑制了 MDSC 及 Treg 的活性, 激活并促进 DC 成熟, 增强 T 细胞的浸润, 有利于 ICI 发挥疗效。而 ICI 激活 T 细胞分泌 IFN- γ , 反过来促进血管正常化, 这一正反馈机制为两者联合用药提供了理论依据。在临床研究中, 抗血管生成药物联合 ICI 治疗也取得了振奋人心的成果^[54]。以 IMpower150 研究为代表的临床实践进一步验证了 ICI 与抗血管生成治疗的联合作用, 为晚期 NSCLC 患者提供了新的选择。

肿瘤微环境的改变由肿瘤细胞、免疫细胞及成纤维细胞等共同参与, 其信号通路交错复杂, 作用机制至今仍未完全阐明。ICI 联合抗血管生成治疗也会发生药物耐药而导致治疗失败, 因此, 如何延缓耐药细胞的产生是目前急需解决的问题之一^[55]。肿瘤治疗领域如免疫治疗、放化疗及手术治疗等都取得了突飞猛进的发展, 如何为不同患者选择最恰当的治疗方案, 如何个体化精准化治疗肿瘤, 如何筛选能提示患者预后的生物标志物, 从而确定潜在的获益人群等, 仍是今后将面临的重大挑战。总之, 还需进行更深入的基础实验和临床研究来优化 ICI 联合抗血管生成治疗方案, 从而进一步延长晚期 NSCLC 患者的生存时间。

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 RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71 (3): 209-249.
- 4 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.

- 5 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.
- 6 Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer [J]. *Nature*, 2018, 553 (7689): 446-454.
- 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 Miller M, Hanna N. Advances in systemic therapy for non-small cell lung cancer [J]. *BMJ*, 2021, 375: n2363.
- 9 Imyanitov EN, Iyevleva AG, Levchenko EV. Molecular testing and targeted therapy for non-small cell lung cancer: current status and perspectives [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 157: 103194.
- 10 Shi RS, Li M, Raghavan V, et al. Targeting the CDK4/6-Rb pathway enhances response to PI3K inhibition in PIK3CA-mutant lung squamous cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24 (23): 5990-6000.
- 11 牛志成, 何东伟, 汪治宇. 抗血管生成药物联合免疫检查点抑制剂治疗恶性肿瘤的研究进展 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26 (9): 1012-1018.
- 12 Li TL, Kang GB, Wang TY, et al. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic gene therapy for cancer [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16 (1): 687-702.
- 13 Cheng K, Liu CF, Rao GW. Anti-angiogenic agents: a review on vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2) inhibitors [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28 (13): 2540-2564.
- 14 Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2018, 59 (2): 455-467.
- 15 Hosaka K, Yang YL, Seki T, et al. Therapeutic paradigm of dual targeting VEGF and PDGF for effectively treating FGF-2 off-target tumors [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 3704.
- 16 Gridelli C, de Castro Carpeno J, Dingemans AC, et al. Safety and efficacy of bevacizumab plus standard-of-care treatment beyond disease progression in patients with advanced non-small cell lung cancer: the AvaALL randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4 (12): e183486.
- 17 Han BH, Li K, Wang QM, et al. Effect of anlotinib as a third-line or further treatment on overall survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: the ALTER 0303 phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4 (11): 1569-1575.
- 18 Zhao S, Ren SX, Jiang T, et al. Low-dose apatinib optimizes tumor microenvironment and potentiates antitumor effect of PD-1/PD-L1 blockade in lung cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7 (4): 630-643.
- 19 Itatani Y, Kawada K, Yamamoto T, et al. Resistance to anti-angiogenic therapy in cancer-alterations to anti-VEGF pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (4): E1232.
- 20 Doroshow DB, Sanmamed MF, Hastings K, et al. Immunotherapy in non-small cell lung cancer: facts and hopes [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25 (15): 4592-4602.
- 21 Ai LY, Xu AT, Xu J. Roles of PD-1/PD-L1 pathway: signaling, cancer, and beyond [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1248: 33-59.
- 22 Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy [J]. *Blood*, 2018, 131 (1): 58-67.
- 23 Vokes EE, Ready N, Felip E, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29 (4): 959-965.
- 24 Wu YL, Lu S, Cheng Y, et al. Nivolumab versus docetaxel in a predominantly Chinese patient population with previously treated advanced NSCLC: CheckMate 078 randomized phase III clinical trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14 (5): 867-875.
- 25 Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 393 (10183): 1819-1830.
- 26 Xia LL, Liu YY, Wang Y. PD-1/PD-L1 blockade therapy in advanced non-small-cell lung cancer: current status and future directions [J]. *Oncologist*, 2019, 24 (Suppl 1): S31-S41.
- 27 Califano R, Gomes F, Ackermann CJ, et al. Immune checkpoint blockade for non-small cell lung cancer: what is the role in the special populations? [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 125: 1-11.
- 28 Yu YF, Zeng DQ, Ou QY, et al. Association of survival and immune-related biomarkers with immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis and individual patient-level analysis [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2 (7): e196879.
- 29 董苑梅, 焦顺昌. PD-1/PD-L1抑制剂疗效相关生物预测标记物的研究进展 [J]. *解放军医学院学报*, 2018, 39 (12): 1106-1109.
- 30 Jiang XJ, Wang J, Deng XY, et al. The role of microenvironment in tumor angiogenesis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39 (1): 204.
- 31 Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development [J]. *Cell*, 2019, 176 (6): 1248-1264.
- 32 Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77 (9): 1745-1770.
- 33 Liu M, Wang X, Wang L, et al. Targeting the IDO1 pathway in cancer: from bench to bedside [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11 (1): 100.
- 34 Jing XM, Yang FM, Shao CC, et al. Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18 (1): 157.
- 35 Jeong H, Kim S, Hong BJ, et al. Tumor-associated macrophages enhance tumor hypoxia and aerobic glycolysis [J]. *Cancer Res*, 2019, 79 (4): 795-806.
- 36 Song YX, Fu Y, Xie Q, et al. Anti-angiogenic agents in combination with immune checkpoint inhibitors: a promising strategy for cancer treatment [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1956.
- 37 Gao LM, Wang F, Zheng Y, et al. Roles of fibroblast activation protein and hepatocyte growth factor expressions in angiogenesis and metastasis of gastric cancer [J]. *Pathol Oncol Res*, 2019, 25 (1): 369-376.
- 38 Eguchi R, Wakabayashi I. HDGF enhances VEGF-dependent angiogenesis and FGF-2 is a VEGF-independent angiogenic factor in non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Rep*, 2020, 44 (1): 14-28.

- 26 Hasegawa H, Yasuda H, Hamamoto J, et al. Efficacy of afatinib or osimertinib plus cetuximab combination therapy for non-small-cell lung cancer with EGFR exon 20 insertion mutations [J]. *Lung Cancer*, 2019, 127: 146-152.
- 27 Le XN, Cornelissen R, Garassino M, et al. Poziotinib in non-small-cell lung cancer harboring HER2 exon 20 insertion mutations after prior therapies: ZENITH20-2 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (7) : 710-718.
- 28 Vyse S, Huang PH. Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2019, 4: 5.
- 29 Han H, Li S, Chen T, et al. Targeting HER2 exon 20 insertion-mutant lung adenocarcinoma with a novel tyrosine kinase inhibitor mobocertinib [J]. *Cancer Res*, 2021, 81 (20) : 5311-5324.
- 30 Vijayaraghavan S, Lipfert L, Chevalier K, et al. Amivantamab (JNJ-61186372), an fc enhanced EGFR/cMet bispecific antibody, induces receptor downmodulation and antitumor activity by monocyte/macrophage trogocytosis [J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19 (10) : 2044-2056.
- 31 Pacheco JM. Mobocertinib: a potential treatment for NSCLC with EGFR exon 20 insertions [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11 (7) : 1617-1619.
- 32 Amivantamab OK'd for EGFR-Mutant NSCLC. Amivantamab OK'd for EGFR-mutant NSCLC [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11 (7) : 1604.
- 33 Kumagai S, Koyama S, Nishikawa H. Antitumour immunity regulated by aberrant ERBB family signalling [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21 (3) : 181-197.
- 34 To KKW, Fong W, Cho WCS. Immunotherapy in treating EGFR-mutant lung cancer: current challenges and new strategies [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 635007.
- 35 Chen KY, Pan GQ, Cheng GP, et al. Immune microenvironment features and efficacy of PD-1/PD-L1 blockade in non-small cell lung cancer patients with EGFR or HER2 exon 20 insertions [J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12 (2) : 218-226.
- 36 Chen KY, Cheng GP, Zhang FR, et al. PD-L1 expression and T cells infiltration in patients with uncommon EGFR-mutant non-small cell lung cancer and the response to immunotherapy [J]. *Lung Cancer*, 2020, 142: 98-105.
- 37 Yamada T, Hirai S, Katayama Y, et al. Retrospective efficacy analysis of immune checkpoint inhibitors in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Med*, 2019, 8 (4) : 1521-1529.

(上接 1292 页)

- 39 Cho HD, Kim JH, Park JK, et al. Kochia scoparia seed extract suppresses VEGF-induced angiogenesis via modulating VEGF receptor 2 and PI3K/AKT/mTOR pathways [J]. *Pharm Biol*, 2019, 57 (1) : 684-693.
- 40 Vilanova G, Burés M, Colominas I, et al. Computational modelling suggests complex interactions between interstitial flow and tumour angiogenesis [J]. *J R Soc Interface*, 2018, 15 (146) : 20180415.
- 41 Chen DS, Hurwitz H. Combinations of bevacizumab with cancer immunotherapy [J]. *Cancer J*, 2018, 24 (4) : 193-204.
- 42 Tian L, Goldstein A, Wang H, et al. Mutual regulation of tumour vessel normalization and immunostimulatory reprogramming [J]. *Nature*, 2017, 544 (7649) : 250-254.
- 43 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.
- 44 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.
- 45 Zheng XC, Fang ZX, Liu XM, et al. Increased vessel perfusion predicts the efficacy of immune checkpoint blockade [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128 (5) : 2104-2115.
- 46 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.
- 47 Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (24) : 2288-2301.
- 48 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]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90 (5) : S32.
- 49 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.
- 50 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.
- 51 Yang JCH, Luft A, de la Mora Jiménez E, et al. 1200 Pembrolizumab (Pembro) with or without lenvatinib (Lenva) in first-line metastatic NSCLC with PD-L1 TPS $\geq 1\%$ (LEAP-007) : a phase III, randomized, double-blind study [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32: S1429-S1430.
- 52 Zhou CC, Wang YN, Zhao J, et al. Efficacy and biomarker analysis of camrelizumab in combination with apatinib in patients with advanced nonsquamous NSCLC previously treated with chemotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27 (5) : 1296-1304.
- 53 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.
- 54 Hack SP, Zhu AX, Wang YL. Augmenting anticancer immunity through combined targeting of angiogenic and PD-1/PD-L1 pathways: challenges and opportunities [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 598877.
- 55 Jászai J, Schmidt MHH. Trends and challenges in tumor anti-angiogenic therapies [J]. *Cells*, 2019, 8 (9) : E1102.