

肿瘤药学专题

• 临床实践与进展 •

抗血管生成治疗影响肿瘤免疫治疗的研究进展*

陈焕樑, 徐一清, 刘勇[△]

201620 上海, 上海交通大学附属第一人民医院 肿瘤放疗科

[摘要] 免疫治疗已经被证实是一种有效的肿瘤治疗手段,但应答率一直不理想。研究发现免疫治疗有多种影响因素,其中异常的肿瘤微环境会导致免疫抑制,减弱免疫治疗效果。抗血管生成治疗是一种通过拮抗促血管生成因子来调节肿瘤血管的治疗方式,可以改变肿瘤微环境进而加强自身的免疫刺激作用。临床上已证实抗血管生成治疗联合免疫治疗这一新型联合免疫治疗策略可以有效提高肿瘤治疗水平。本文就抗血管生成治疗对免疫治疗影响的机制展开综述。

[关键词] 抗血管治疗;免疫治疗;肿瘤

[中图分类号] R730.56;R735.2 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.10.011

引文格式:Chen HL, Xu YQ, Liu Y. Advances in effects of anti-angiogenesis therapy on immunotherapy for tumors[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(10): 948-954. [陈焕樑, 徐一清, 刘勇. 抗血管生成治疗影响肿瘤免疫治疗的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(10): 948-954.]

Advances in Effects of Anti-angiogenesis Therapy on Immunotherapy for Tumors

Chen Huanliang, Xu Yiqing, Liu Yong

Department of Radiation Oncology, Shanghai General Hospital, Shanghai 201620, China

Corresponding author: Liu Yong, E-mail: drliuyrt@163.com

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81872547), and by grants from Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (No. 19411950903).

[Abstract] Immunotherapy is a treatment for tumor, which has been proven to be effective, but the response rate of immunotherapy is unsatisfied. There are many factors that have influence on immunotherapy. Tumor microenvironment is one of the factors affecting immunotherapy, and abnormal tumor microenvironment will lead to immunosuppression and weaken the effect of immunotherapy. Anti-angiogenesis therapy is a treatment that regulates tumor blood vessels by antagonizing pro-angiogenic factors. It can change the tumor microenvironment, thus improves tumor immunotherapy. It has been clinically proven that anti-angiogenesis therapy combined with immunotherapy can effectively improve the effects of tumor therapy. This article reviews the mechanisms of anti-angiogenesis therapy on immunotherapy.

[Key words] Anti-angiogenesis therapy; Immunotherapy; Tumor

肿瘤的免疫治疗是通过恢复或增强宿主免疫系统识别进而杀死肿瘤细胞能力的疗法^[1]。在过去的十年中,肿瘤的免疫治疗已在多种类型的肿瘤中

取得突破性进展,其中重要的方法是阻断实体瘤中过表达的免疫调节蛋白(称为免疫检查点分子),从而达到免疫刺激的效果,这种疗法叫做免疫检查点阻断(immun checkpoint blockades, ICBs)^[2]。目前ICBs最常见的临床代表性药物为细胞程序性死亡受体1/细胞程序性死亡配体1(programmed cell death-1/programmed cell death ligand-1, PD-1/PD-L1)的单克隆抗体,包括纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、阿替利珠单抗、度伐利尤单抗,均已取得美国食品和

[收稿日期] 2020-07-27 [修回日期] 2021-04-07

[基金项目] *国家自然科学基金(编号:81872547);上海市科学技术委员会“科技创新行动计划”(编号:19411950903)

[通讯作者] [△]刘勇, E-mail: drliuyrt@163.com

药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 的批准^[3]。ICBs 已在诱导持久反应和提高多种肿瘤患者的存活率方面取得成功,包括子宫内膜癌、非小细胞肺癌、尿路上皮癌、黑色素瘤和头颈癌^[4-7]。除了 ICBs 外,还有主动增强宿主免疫效能的方法,如癌症疫苗、溶瘤病毒疗法等,也在肿瘤的治疗中取得了一定成效^[8]。总体而言,癌症免疫治疗已在多种类型的晚期癌症中取得了成功,尤其是以免疫检查点分子为靶点的 ICBs,目前有数百项关于免疫检查点阻滞剂/或疫苗接种策略的临床试验^[9] 正在进行中。虽然免疫治疗已经在多种类型的肿瘤中取得了一定成功,使患者的总生存期得到延长,但免疫治疗的应答率一直不理想,这可能与肿瘤免疫抑制微环境相关^[10]。肿瘤血管为肿瘤组织输送必要的营养物质及氧气,在恶性肿瘤的生长和进展中发挥重要作用。抗血管生成治疗目前主要指通过血管生成抑制剂阻断促血管生成因子,靶向抑制肿瘤血管生成的一种治疗方法。目前,已经鉴定了超过 40 个分子在血管募集中起关键作用,但是迄今为止的大多数研究仍集中在血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及其受体^[11]。目前应用于临床的抗血管生成药物主要为 VEGF 抗体、血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 抗体和 VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂等。临床前和临床研究有大量数据支持抗血管生成治疗至少可以在短时间内使肿瘤血管正常化,使肿瘤微环境发生变化,改善效应性 T 细胞的浸润并在一定程度上拮抗免疫抑制信号,增强肿瘤免疫活性^[12-15]。因此抗血管生成治疗联合免疫治疗作为一种新型联合免疫治疗策略在提高肿瘤治疗水平上具有良好的前景。

1 免疫治疗的影响因素

1.1 肿瘤突变负荷

肿瘤细胞具有遗传不稳定性和大量体细胞突变的特点。这种突变的发生率在不同类型的恶性肿瘤中差别很大。其中同义突变导致正常蛋白质的产生;而非同义突变则引起异常蛋白质的翻译,这些异常蛋白质会被免疫系统识别为新抗原^[16]。当免疫检查点被抑制时,表达异常蛋白质的肿瘤细胞可被免疫系统识别,从而引起一系列肿瘤免疫反应。有证据表明,高肿瘤突变负荷的患者对抗 PD-1/PD-L1 药物的客观应答率明显高于低肿瘤突变负荷的患者^[17-18]。

1.2 DNA 错配修复系统

如果 DNA 错配修复系统功能失调,将会导致大量突变的积累,其中最常见的是被称为微卫星的短重复 DNA 序列的扩展。这种被称为微卫星不稳定的状态会导致大量体细胞突变的积累。研究表明,在多种类型的肿瘤中,微卫星高度不稳定或错配修复缺陷的患者似乎对抗 PD-1/PD-L1 药物更敏感,具有更良好的临床疗效^[19]。

1.3 肿瘤浸润淋巴细胞

CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞在肿瘤免疫应答过程中起重要作用。在黑色素瘤和非小细胞肺癌的研究中发现,肿瘤浸润淋巴细胞的数量与预后密切相关,肿瘤浸润淋巴细胞密度的升高可以有效改善接受免疫治疗患者的预后^[20]。

1.4 调节性 T 细胞 (Tregs)

在肿瘤中 Tregs 是免疫效应细胞的有效抑制因子,它们具有下调肿瘤免疫反应的作用。如果 Tregs 在实体肿瘤组织中的浸润显著增多,则大量的 Tregs 将有利于肿瘤抗原逃避抗原呈递细胞和 T 细胞的识别,进而抑制肿瘤的免疫反应,影响肿瘤免疫治疗的效果。事实上,在大多数人类实体肿瘤中,肿瘤组织中浸润的 Tregs 的数量与患者的总生存时间 (overall survival, OS) 呈负相关^[21]。

1.5 肿瘤微环境

免疫抑制微环境被认为是免疫治疗应答率不高的原因之一。肿瘤微环境中的缺氧状态会导致大量促血管生成因子异常积聚,它们可以下调粘附分子在血管内皮细胞中表达,阻碍免疫效应细胞向肿瘤浸润。同时,VEGF 可以抑制树突状细胞的成熟,招募免疫抑制细胞 (如 Tregs、MDSCs、M2 型 TAMs),并以神经细蛋白-1 依赖的方式激活免疫性调节性 T 细胞,导致免疫抑制^[22];它还可以增加 T 细胞表面 PD-1 的表达,进而减少 CD8⁺ T 细胞在肿瘤中的浸润。此外,缺氧和酸中毒的微环境会导致免疫抑制细胞的优先招募^[23-25],阻碍抗原提呈细胞的成熟,使免疫检查点表达上调,使 CD8⁺ T 细胞的细胞毒功能下降。

2 抗血管生成治疗与免疫治疗

肿瘤异常微环境是由肿瘤血管结构功能障碍造成的。实体肿瘤血管内壁的内皮细胞形态异常,血管杂乱无章,并且存在大量的分支渗漏血管,血管通透性大大增加。这造成了间质流体压力升高以及血液灌注和氧合减少。周细胞可以协助维持血管系统

的正常结构和功能,但在肿瘤血管系统中,周细胞经常松散附着甚至缺失^[26]。总体而言,肿瘤血管结构和功能异常导致以间质性高血压(血管外静水压力升高)、乏氧和酸中毒、免疫抑制为特征的异常肿瘤微环境^[27]。在此环境下,大量积聚的促血管生成因子协同缺氧和酸中毒,共同诱导了肿瘤免疫抑制微环境的形成。

2.1 抗血管生成治疗

乏氧条件下,肿瘤细胞和基质细胞中缺氧诱导因子表达上调,继而招募大量生长因子在肿瘤组织中聚集,促血管生成作用占据优势,导致大量肿瘤血管生成,为肿瘤组织输送氧气和营养物质。抗血管生成治疗是一种通过拮抗肿瘤中存在的异常血管生长信号,使肿瘤血管生成减少,有效抑制肿瘤生长的治疗方式。抗血管生成治疗除了抑制肿瘤血管新生外,还具有血管调节作用,即可以使肿瘤组织中存在的结构和功能异常的血管在短时间内接近正常组织中的血管,即肿瘤血管正常化。抗血管生成治疗诱导的血管正常化有几个特征:结构正常化、功能正常化、存在正常化窗口和剂量依赖性。结构上,抗血管生成治疗可以使肿瘤血管网络的形态学发生变化,其中肿瘤血管直径、密度显著降低^[28]。在功能上,随着周细胞覆盖率的上升,血管通透性下降,血管灌注显著改善,这有利于减轻肿瘤微环境中存在的低氧血症和酸中毒。抗血管生成治疗促进血管正常化后可以提高治疗药物的运输效率、加强氧合从而增大放射治疗的疗效,还可以缓解甚至逆转肿瘤微环境中存在的免疫抑制,最终达到改善肿瘤治疗疗效的效果。

VEGF 是血管生成的基础^[29],抗 VEGF 抗体、VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂和抗 VEGFR 抗体为临床上经常使用的三大类药物^[23, 30]。抗 VEGF 抗体贝伐珠单抗是首种被批准用于临床的抗血管生成药物,目前被指定用于几种癌症类型,与化疗药物联合使用可以有效延长转移性结直肠癌以及肺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、间皮瘤和宫颈癌患者的 OS 和无进展生存期(progress free survival, PFS)。酪氨酸激酶抑制剂和单克隆抗体可抑制血管内皮生长因子受体及其下游靶点,从而抑制血管内皮细胞增殖,干扰血管营养物质和氧的供应。在 III 期临床试验中发现多个酪氨酸激酶抑制剂可以改善多种肿瘤患者的 OS 或 PFS,比如索拉非尼治疗晚期肾细胞癌^[31];舒尼替尼治疗晚期肾细胞癌、胃肠道间质瘤和胰腺神经内分泌肿瘤^[32];阿昔替尼治疗晚期肾细胞癌

等^[33]。在两项大型 III 期随机对照试验(SHARP 试验和亚太试验)表明,与安慰剂相比,抗 VEGFR 抗体索拉非尼可为晚期肝癌患者带来近 3 个月的生存获益,从而在一线治疗中获得 FDA 批准。抗 VEGFR-2 的单克隆抗体雷莫芦单抗与化疗联合应用于胃食管交界腺癌或胃腺癌、转移性非小细胞肺癌和结直肠癌时也可提高 OS。目前这些抗血管生成药物均已被批准用于实体肿瘤的治疗^[34]。然而抗血管生成治疗的在多数类型肿瘤中的使用只能在短期内延长患者的 PFS, VEGF 抑制剂缺乏持久的抗肿瘤反应,这可能归因于在肿瘤中诱导发生或预先存在着代偿性促血管生成信号,减弱甚至消除了抗血管生成药物的疗效,导致抗血管生成治疗不能达到理想的治疗效果。

2.2 抗血管生成治疗的免疫刺激作用

异常的肿瘤血管导致了肿瘤微环境中的免疫抑制,极大的干扰了免疫治疗的效果。而抗血管生成治疗阻断了促血管生成因子的作用,使肿瘤血管正常化,可以有效改善血流灌注,减轻乏氧和酸中毒,增加肿瘤中浸润的免疫效应细胞,提高免疫活性。在动物肿瘤模型中,双特异性抗体 A2V 在双重阻断 VEGF-ANG2 后,肿瘤血管趋于正常化,CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞在血管正常化后的肿瘤区域积聚增加,肿瘤内吞噬细胞的抗原呈递增强,其抗癌活性得到改善,表现为免疫效应细胞分泌 INF- γ 增多,CTL 的激活增加,同时髓系室中促肿瘤的 M2 型肿瘤相关巨噬细胞也重新编程为抗肿瘤 M1 表型^[33]。此外,抗血管生成药物还可以直接或间接减少肿瘤微环境中免疫抑制细胞数量。例如,低剂量的抗 VEGFR2 治疗,促进了 M2 型肿瘤相关巨噬细胞向 M1 表型的极化^[35]。除了使肿瘤相关巨噬细胞发生表型转换外,抗血管生成药物还可能减少 Tregs 介导的免疫抑制。目前已发现 Tregs 表达多种 VEGF 受体,用抗 VEGFA 的单克隆抗体阻断 VEGF 可显著减少 CT26CRC 中 Tregs 的数量^[36]。酪氨酸激酶抑制剂类药物可以降低肿瘤组织浸润的 T 细胞上 PD-1 的表达,减少 Tregs 和 MDSC 的数量。因此,无论是通过更有效地募集并激活效应性 T 细胞,还是通过使免疫抑制细胞介导的抑制信号减少,抗血管生成治疗都能促进肿瘤微环境中的免疫效应^[37]。

2.3 免疫治疗对肿瘤血管的影响

免疫治疗除了发挥自身免疫刺激的作用外,还具有调节血管的功能。在免疫缺陷的动物肿瘤模型中具有更多的异常和高渗性血管,相比野生型模型

表现出低氧表型,有更多的血管渗漏。这可能是由于免疫细胞具有调节内皮细胞的功能,在肿瘤血管生成中起着重要作用。M2 型肿瘤相关巨噬细胞可能是 VEGF 的重要来源,嗜酸性粒细胞分泌的干扰素 γ (interferon-gamma, IFN- γ) 和肿瘤坏死因子可以使 M2 型肿瘤相关巨噬细胞向 M1 型极化,从而减少 VEGF 的数量,促进血管正常化^[38]。此外,最近研究发现,CD4⁺T 细胞浸润减少会引起血管发生结构功能异常化的改变,包括周细胞覆盖减少,缺氧、通透性增加和凝集素灌注减少^[39]。对肿瘤血管内皮细胞(肿瘤血管内皮细胞在血管重构过程中整合了来自 T 细胞、周细胞和癌细胞的信号)进行 RNA 测序,发现 CD4⁺T 细胞缺乏导致肿瘤血管内皮细胞的转录改变,即与血管正常相关的基因表达降低,而血管异常相关的基因表达升高^[40];此外,CD4⁺细胞的缺乏还引起了多个促血管生成信号的表达增加,包括增加 VEGFA,降低重组人血管生成素 1/2。总的来说,CD4⁺T 细胞的缺乏促进了肿瘤组织内异常血管的生成。因此,我们有理由认为 CD4⁺T 细胞参与调节肿瘤血管的正常化^[41]。在另一项研究中发现,CTLA-4 和 PD-1 的 ICBs 可以使移植了乳腺肿瘤动物模型的血管正常化,这种血管正常化效应被认为归因于 ICBs 后 CD4⁺1 型 T 辅助细胞(T helper type1, TH1)的浸润增多和其免疫活性的提高。因为在分子水平上,TH1 细胞分泌的 IFN- γ 可以增加 CXCL9, CXCL10 和 CXCL11 的表达,它们编码招募 TH1 细胞的趋化因子并刺激周细胞招募^[42],此外 IFN- γ 还能减少促血管生成因子的表达^[43]。因此,免疫治疗有可能促进肿瘤血管的正常化,从而改善肿瘤血灌和乏氧情况,提高放疗和化疗的治疗效果。

总之,一方面,抗血管生成治疗可以改善效应性 T 细胞的浸润并在一定程度上拮抗免疫抑制信号,增强肿瘤免疫活性;另一方面,如 ICBs 这样的免疫治疗可能可以促进肿瘤血管正常化,在发挥自身免疫激活性的同时,也通过纠正异常血管的结构和功能达到改善免疫抑制微环境的目的^[44]。这种免疫治疗和血管调节之间的相互作用,有助于提高免疫治疗的临床疗效^[45-46]。

3 抗血管生成治疗和免疫治疗的临床联合应用

抗血管生成治疗可以促进血管正常化,从而促进免疫激活;同时,抗血管生成药物本身具有拮抗免疫抑制信号,促进肿瘤免疫反应的作用。因此,抗血

管生成治疗与免疫治疗的联合应用受到了临床的关注。

临床研究表明抗血管生成治疗联合免疫治疗的联合治疗方式在肾细胞癌和肝细胞癌的治疗中最为显著。由于这两种类型的肿瘤对传统化疗均不敏感,免疫联合抗血管生成治疗这种新型的治疗方式对这两种肿瘤的治疗来说具有革命性的意义^[47-49]。2019 年新英格兰杂志公布了两个广受关注的临床研究^[50-52],KEYNOTE-426,为一项开放性三期临床试验,旨在研究帕博利珠单抗联合阿昔替尼与舒尼替尼单一疗法的疗效区别。经过 12.8 个月的中位数随访期,研究发现联合疗法相比单一疗法,在客观缓解率(objective response rate, ORR)和中位无进展生存期(median progress free survival, mPFS)上有明显的优越性。12 个月的随访中,联合治疗组的 OS 为 89% 而单一治疗组仅为 78.3%。Javelin Renal 101 为另一相似的随机多中心 III 期临床试验,886 名未接受过治疗的晚期 RCC 患者被分配接受阿维单抗加阿昔替尼的联合治疗或舒尼替尼单药治疗。研究结果表明阿维单抗加阿昔替尼组和舒尼替尼组的确诊 ORR 分别为 55.2% 和 25.5%,这些试验结果促进了 FDA 批准同时也使用了帕博利珠单抗或阿维单抗联合阿昔替尼为晚期肾细胞癌一线治疗方案,巩固了抗血管生成治疗联合免疫治疗的治疗策略,并改善了晚期肾细胞癌的治疗前景。在肝细胞癌的治疗上,在多中心开放性随机三期临床研究 IMbrave150 中将 501 名仍保有肝功能的晚期肝细胞癌患者按 2:1 分为两组,一组为阿特朱单抗加贝伐单抗的联合疗法,一组为索非替尼的单一疗法,观测终点为 OS 和 PFS^[53-54]。这项研究表明,与索拉非尼组相比,联合用药组的中位 PFS 明显更长(6.8 个月 vs 4.3 个月),OS 也低于联合用药组的 13.2 个月。根据此次试验结果,FDA 批准了阿特朱单抗加贝伐单抗的联合治疗策略为前线治疗方案,成为了改变临床实践的一种治疗选择。在另一开放性多中心 I b 期试验 KEYNOTE-524 中^[55-56],共入组患者 104 例,采用仑伐替尼和帕博利珠单抗的联合治疗方案,虽然缺少对照组,但是从单臂研究角度看,入组病例已达到 100 例以上,具有较强可信性,此外随着临床研究时间的不断延长,患者结果依然保持良好,代表了治疗方案确实对部分患者有肯定的疗效,2020 年美国临床肿瘤学会上的数据显示 ORR 为 46%,这在所有肝癌治疗研究中是最高的肿瘤缓解率。此外目前的 OS 已达 22 个月。但因为单臂研究,缺少

对照,该治疗方案究竟能带来多大的生存获益还有待于Ⅲ期研究的证实。在其他类型的肿瘤中,利用雷莫芦单抗联合派姆单抗治疗肺癌也取得了可观的治疗效果,疾病控制率为 85%,mPFS 为 9.7 个月,6 个月的 OS 高达 84.9%^[57]。瑞戈非尼联合纳武单抗治疗晚期胃癌和结肠癌患者,结果显示,结直肠癌组的 ORR 为 36%,微卫星稳定型结直肠癌患者的 ORR 为 33%;所有胃癌患者均为微卫星稳定型,ORR 为 44%;结直肠癌组的 mPFS 为 6.3 个月,胃癌组的 mPFS 为 5.8 个月。除此之外免疫联合抗血管生成治疗在子宫内膜癌、食管癌、尿路上皮癌、头颈部鳞癌、骨肉瘤等恶性肿瘤中取得了良好的治疗效果。多项临床试验的结果都证明将血管调节药物与减轻 T 细胞功能阻滞的干预措施(如免疫检查点抑制剂)相结合具有协同作用^[58-59]。

总的来说,抗血管生成治疗联合免疫治疗的新组合策略控制了大部分肿瘤的恶性进展,取得了良好的疗效,在肿瘤的治疗中具有非常好的应用前景。目前,抗血管生成治疗与免疫治疗的临床试验已进入第三阶段,包括针对肝细胞癌、晚期肾细胞癌、非小细胞肺癌和卵巢癌^[25]等在内的临床实验都在进行中。虽然有研究提示效应 T 细胞的数量、Teff + 髓样炎症相关基因的表达水平以及免疫相关基因在内的 26 基因谱,在一定程度上和免疫联合抗血管生成治疗的疗效相关,但尚不能用来作为进行准确预测评估的有效生物标志物^[46]。

4 展 望

肿瘤的免疫疗法已经在多种肿瘤中取得了良好的疗效,使患者的总生存期得到延长^[60]。肿瘤微环境是影响免疫治疗的疗效的重要因素之一。通过抗血管生成治疗的方式调节肿瘤血管可以改善肿瘤免疫抑制微环境,增多肿瘤中浸润的免疫效应细胞,具有免疫刺激作用。同时,免疫治疗也有促进肿瘤血管正常化的作用,两种治疗的联合有望提高肿瘤治疗的疗效^[61]。但是,尽管对人类肿瘤大型转录数据库的分析支持了肿瘤血管正常化和肿瘤免疫相互调节的猜想,但目前的实验研究多限于乳腺肿瘤和异位结肠肿瘤模型^[29,61]等少数病种,其详细机制尚待进一步验证。今后,随着对免疫治疗与抗血管治疗相互影响机制的深入了解,将为进一步提高免疫治疗疗效提供重要的理论参考^[62]。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论

文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Miller JF, Sadelain M. The journey from discoveries in fundamental immunology to cancer immunotherapy[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(4):439-49.
- [2] Li X, Song W, Shao C, et al. Emerging predictors of the response to the blockade of immune checkpoints in cancer therapy[J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(1):28-39.
- [3] Simmons CE, Brezden-Masley C, McCarthy J, et al. Positive progress: Current and evolving role of immune checkpoint inhibitors in metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12:1758835920909091.
- [4] Zhu Y, Yang J, Xu D, et al. Disruption of tumour-associated macrophage trafficking by the osteopontin-induced colony-stimulating factor-1 signalling sensitises hepatocellular carcinoma to anti-PD-L1 blockade[J]. *Gut*, 2019, 68(9):1653-1666.
- [5] Abreu P, Gorgen A, Oldani G, et al. Recent advances in liver transplantation for cancer: The future of transplant oncology[J]. *JHEP Rep*, 2019, 1(5):377-391.
- [6] Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(13):1270-1271.
- [7] Green AK, Feinberg J, Makker V. A review of immune checkpoint blockade therapy in endometrial cancer[J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2020, 40:1-7.
- [8] Kwapisz D. Pembrolizumab and atezolizumab in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(3):607-617.
- [9] Nakano S, Eso Y, Okada H, et al. Recent advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers*, 2020, 12(4):775.
- [10] Chan JY, Jing QL, Yeong J, et al. Multiomic analysis and immunoprofiling reveal distinct subtypes of human angiosarcoma[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(11):5833-5846.
- [11] Martin JD, Duda DG, Jain RK. Going beyond vegf pathway inhibition for antiangiogenic cancer therapy: Is inhibition of the PP2A/B55 α complex the answer? [J] *Circ Res*, 2020, 127(6):724-726.
- [12] O'Leary C, Gasper H, Sahin KB, et al. Epidermal growth factor

- receptor (EGFR)-mutated non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Pharmaceuticals*, 2020, 13(10) :273.
- [13] Zheng B, Zhou C, Qu G, *et al.* VEGFR2 promotes metastasis and PD-L2 expression of human osteosarcoma cells by activating the STAT3 and RhoA-ROCK-LIMK2 pathways [J]. *Front Oncol*, 2020, 10 :543562.
- [14] Raybould AL, Sanoff H. Combination antiangiogenic and immunotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: Evidence to date [J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2020, 7 :133-142.
- [15] Song Y, 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.
- [16] Braun DA, Burke KP, Allen EV. Genomic approaches to understanding response and resistance to immunotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(23) :5642.
- [17] Hellmann MD, Callahan MK, Awad MM, *et al.* Tumor mutational burden and efficacy of nivolumab monotherapy and in combination with ipilimumab in small-cell lung cancer [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(2) :329.
- [18] Rec M, Schenker M, Lee KH, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non - small-cell lung cancer with high tumour mutational burden: Patient-reported outcomes results from the randomised, open-label, phase III CheckMate 227 trial[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 116 : 137-147.
- [19] Oliveira AF, Bretes L, Furtado I. Review of PD-1/PD-L1 inhibitors in metastatic dMMR/MSI-H colorectal cancer [J]. *Fronts Oncol*, 2019, 9 :396.
- [20] Tokito T, Azuma K, Kawahara A, *et al.* Predictive relevance of PD-L1 expression combined with CD8 + TIL density in stage III non-small cell lung cancer patients receiving concurrent chemoradiotherapy[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 55 :7-14.
- [21] Lee JC, Mehdizadeh S, Smith J, *et al.* Regulatory T cell control of systemic immunity and immunotherapy response in liver metastasis[J]. *Sci Immunol*, 2020, 5(52) :eaba0759.
- [22] Liu XD, Hoang A, Zhou L, *et al.* Resistance to antiangiogenic therapy is associated with an immunosuppressive tumor microenvironment in metastatic renal cell carcinoma [J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3 :1017-29.
- [23] 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]. *Science Transl Med*, 2017,9(385) :eaak9670.
- [24] Kloepper J, Riedemann L, Amoozgar Z, *et al.* Ang-2/VEGF bispecific antibody reprograms macrophages and resident microglia to anti-tumor phenotype and prolongs glioblastoma survival [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(16) :4476-4481.
- [25] Peterson te, Kirkpatrick nd, Huang yh, *et al.* Dual inhibition of Ang-2 and VEGF receptors normalizes tumor vasculature and prolongs survival in glioblastoma by altering macrophages [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(16) :4470-4475.
- [26] Cartier A, Leigh T, Liu CH, *et al.* Endothelial sphingosine 1-phosphate receptors promote vascular normalization and antitumor therapy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(6) :3157-3166.
- [27] Mpekris F, Voutouri C, Baish JW, *et al.* Combining microenvironment normalization strategies to improve cancer immunotherapy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(7) :3728-3737.
- [28] Gkretsi V, Stylianou A, Papageorgis P, *et al.* Remodeling components of the tumor microenvironment to enhance cancer therapy [J]. *Front Oncol*, 2015, 5 :214.
- [29] Viallard C, Audiger C, Popovic N, *et al.* BMP9 signaling promotes the normalization of tumor blood vessels [J]. *Oncogene*, 2020, 39 :2996-3014.
- [30] Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z, *et al.* Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: Opportunities and challenges [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(5) :325-340.
- [31] Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, *et al.* Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: A randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2014, 384(9940) :319-328.
- [32] Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, *et al.* Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9863) :295-302.
- [33] Rini BI, Escudier B, Tomczak P, *et al.* Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): A randomised phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2011, 378(9807) :1931-1939.
- [34] Gao F, Yang C. Anti-VEGF/VEGFR2 monoclonal antibodies and their combinations with pd-1/pd-l1 inhibitors in clinic [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2020, 20(1) :3-18.
- [35] Huang YH, Yuan JP, Righi E, *et al.* Vascular normalizing doses of antiangiogenic treatment reprogram the immunosuppressive tumor microenvironment and enhance immunotherapy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(43) :17561-17566.
- [36] Terme M, Pernet S, Marcheteau E, *et al.* VEGFA-VEGFR pathway blockade inhibits tumor-induced regulatory T-cell proliferation in colorectal cancer [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(2) :539-549.
- [37] 齐瑞丽,张勇丹,王华庆. 免疫检查点抑制剂联合抗血管生成治疗恶性肿瘤的作用机制[J]. *临床肿瘤学杂志*,2020,25(7) : 664-668.
- [38] Carretero R, Sektioglu IM, Garbi N, *et al.* Corrigendum: Eosinophils orchestrate cancer rejection by normalizing tumor vessels and enhancing infiltration of CD8(+) T cells [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(2) :214.
- [39] Tian L, Goldstein A, Wang H, *et al.* Mutual regulation of tumour vessel normalization and immunostimulatory reprogramming [J]. *Nature*, 2017, 544(7649) :250-254.
- [40] Gao L, Yang X, Yi C, *et al.* Adverse events of concurrent immune checkpoint inhibitors and antiangiogenic agents: A systematic review [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10 :1173.
- [41] Mazzone M, Bergers G. Regulation of blood and lymphatic vessels by immune cells in tumors and metastasis[J]. *Annu Rev Physiol*, 2019, 81(1) :535-560.

- [42] Zhou S, Zhang H. Synergies of targeting angiogenesis and immune checkpoints in cancer: From mechanism to clinical applications [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2020, 20(7):768-776.
- [43] Kammertoens T, Friese C, Arina A, *et al.* Tumour ischaemia by interferon- γ resembles physiological blood vessel regression [J]. *Nature*, 2017, 545(7652):98-102.
- [44] Tang H, Liu Y, Wang C, *et al.* Inhibition of COX-2 and EGFR by melafolone improves anti-PD-1 therapy through vascular normalization and PD-L1 downregulation in lung cancer [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 368(3):401-413.
- [45] Palma MD, Jain RK. CD4 T cell activation and vascular normalization: Two sides of the same coin? [J]. *Immunity*, 2017, 46(5):773-775.
- [46] 宋云霄, 章必成. 免疫联合抗血管生成: 肿瘤治疗的新策略 [J]. *医药导报*, 2020, 39(8):1068-1072.
- [47] Feng Z, Rong P, Wang W. Meta-analysis of the efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors administered alone or in combination with anti-VEGF agents in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Gut*, 2019, 69(10):1904-1906.
- [47] Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: Beyond discovery and development [J]. *Cell*, 2019, 176(6):1248-1264.
- [48] Ye WL. The Complexity of translating anti-angiogenesis therapy from basic science to the clinic [J]. *Dev Cell*, 2016, 37(2):114-125.
- [49] 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.
- [50] Powles T, Plimack ER, Soulières D, *et al.* Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): Extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21:1563-1573.
- [51] Motzer RJ, Robbins PB, Powles T, *et al.* Avelumab plus axitinib versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: Biomarker analysis of the phase 3 JAVELIN Renal 101 trial [J]. *Nat Med*, 2020, 26:1733-1741.
- [52] 王志高, 方祁琪, 高飞. 肿瘤整合治疗中免疫联合治疗的机制与策略 [J]. *肿瘤防治研究*, 2020, 47(11):811-816.
- [53] Pishvaian MJ, Lee MS, Ryoo BY, *et al.* LBA26 Updated safety and clinical activity results from a phase Ib study of atezolizumab + bevacizumab in hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(S8):viii718-viii719.
- [54] Finn RS, Duceux M, Qin S, *et al.* IMbrave150: A randomized phase III study of 1L atezolizumab plus bevacizumab vs sorafenib in locally advanced or metastatic hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(S15):TPS4141-TPS4141.
- [55] Zhu AX, Finn RS, Ikeda M, *et al.* A phase Ib study of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(S15):4519-4519.
- [56] 钱磊, 冯继锋. 晚期非小细胞肺癌抗血管生成联合免疫治疗的理论基础及临床应用研究进展 [J]. *山东医药*, 2020, 60(15):95-98.
- [57] Herbst RS, Martin-Liberal J, Calvo E, *et al.* Previously treated advanced NSCLC cohort from a multi-disease phase I study of ramucirumab (R) plus pembrolizumab (P): Efficacy and safety data [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(S2):II32-II33.
- [58] Rivera LB, Meyronet D, Hervieu V, *et al.* Intratumoral myeloid cells regulate responsiveness and resistance to antiangiogenic therapy [J]. *Cell Rep*, 2015, 11(4):577-591.
- [59] Schvartman G, Glitza C, Milton D, *et al.* A phase II study of study of bevacizumab (BEV) in combination with atezolizumab (ATEZO) in pts (pts) with untreated melanoma brain metastases (BEAT-MBM) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(S15):1.
- [60] Lee KH, Hsu CH, Lee MS, *et al.* Atezolizumab + bevacizumab in hepatocellular carcinoma (HCC): Safety and clinical activity results from a phase Ib study [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(S9):IX47.
- [61] Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade [J]. *Science*, 2018, 359(6382):1350-1355.
- [62] Zheng X, Fang Z, Liu X, *et al.* Increased vessel perfusion predicts the efficacy of immune checkpoint blockade [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(5):2104-2115.