

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

Advances in research of angiogenesis inhibitors combined with immune checkpoint inhibitors in the treatment of malignant tumors

牛志成 综述; 何东伟, 汪治宇 审阅(河北医科大学第四医院 肿瘤免疫科, 河北 石家庄 050011)

[摘要] 肿瘤的生长需要血管的生成, 不同于正常的血管, 异常的肿瘤血管通过改变肿瘤微环境来抑制机体的免疫功能, 从而使肿瘤发生免疫逃逸。抗血管生成治疗可以使肿瘤血管正常化, 进而改善机体的免疫功能。免疫检查点抑制剂通过改变肿瘤微环境, 不仅可以提高机体的免疫功能, 同时也可以促进肿瘤血管的正常化。本文综述了抗血管生成治疗联合免疫检查点抑制剂治疗恶性肿瘤的理论依据以及相关的临床数据, 为恶性肿瘤的治疗提供更多的治疗策略。

[关键词] 抗血管生成治疗; 免疫检查点抑制剂; 联合治疗; 恶性肿瘤

[中图分类号] R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)09-1012-07

近年来, 恶性肿瘤的发病率和病死率持续增加, 成为全球仅次于心血管疾病的第二大死亡原因。尽管过去十多年在治疗恶性肿瘤方面取得了进展, 但许多患者依然不能从目前疗法中获益。近年来, 抗血管生成治疗和免疫检查点抑制剂发挥着越来越重要的作用。自1971年FOLKMAN提出“肿瘤生长依赖于血管生成”的假说后, FDA先后批准了贝伐珠单抗(bevacizumab)、雷莫芦单抗(ramucirumab)、以及十几种小分子酪氨酸激酶抑制剂[包括阿帕替尼(apatinib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、阿昔替尼(axitinib)、帕唑帕尼(pazopanib)等]用于治疗多种恶性肿瘤。然而, 肿瘤会逐渐对抗血管生成药物产生耐药, 使得抗血管生成治疗效果不佳。近年来, 免疫治疗被认为是肿瘤治疗领域最有前景的治疗策略之一, 尤其是免疫检查点抑制剂为晚期恶性肿瘤的治疗模式带来了巨大变革, FDA先后批准了nivolumab、pembrolizumab、atezolizumab以及durvalumab用于治疗肺癌、结直肠癌、食管癌、胃癌等恶性肿瘤。但免疫治疗的总体客观有效率仅20%~30%。越来越多的研究发现, 免疫细胞和肿瘤血管生成之间存在相互调节作用, 这为两者联合治疗恶性肿瘤提供了理论依据。

1 抗血管生成药物与免疫检查点抑制剂联合治疗恶性肿瘤的理论依据

1.1 异常的肿瘤血管会抑制机体的免疫功能

与正常组织的血管不同, 肿瘤血管是高度异常的。在血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等促血管生成因子的不断产生

的推动下, 肿瘤血管迂曲、缠绕、膨大且分布不均匀, 周细胞覆盖率低并且内皮细胞间连接松散, 这使得血管的渗透性增加, 从而增加了组织间质液压力, 高间质压会进一步使血管塌陷并减少肿瘤的灌注而产生缺氧和酸性(由于癌细胞的无氧糖酵解增加)的肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)^[1]。异常的肿瘤血管通过减少免疫细胞的浸润产生免疫抑制。肿瘤组织中足够的T细胞浸润是免疫治疗的先决条件^[2], 而异常的肿瘤血管通过多种机制减少免疫细胞的浸润, 从而限制免疫治疗的有效性^[3]。如T细胞依赖于内皮细胞上的黏附分子1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)和血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion protein 1, VCAM-1)的表达水平而渗入肿瘤^[4], 然而肿瘤细胞通过分泌VEGF-A和基础成纤维生长因子等细胞因子, 促进内皮细胞表达内皮素B受体, 从而抑制ICAM-1和VCAM-1的表达, 因此会减少T细胞向肿瘤的转运^[5]。(图1)。近年来, 通过增加肿瘤的T淋巴细胞浸润, 将缺乏免疫效应细胞的“冷”肿瘤转化为“热”肿瘤一直都是研究的热点。除了对免疫细胞黏附和渗透有直接作用外, 异常的肿瘤血管还通过形成高度缺氧的TME而产生免疫抑制作用。缺氧通过多种机制导致免疫功能抑制^[6]。首先, 缺氧促进骨髓来源的抑制细胞的聚集^[7], 在缺

[基金项目] 国家自然科学基金(No.81872101)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No.81872101)

[作者简介] 牛志成(1994-), 女, 硕士, 医师, 主要从事肿瘤生物治疗的研究, E-mail:1109477065@qq.com

[通信作者] 汪治宇(WANG Zhiyu, corresponding author), 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事肿瘤生物治疗的研究, E-mail:327369979@qq.com

氧诱导因子(hypoxia induction factor, HIF)的刺激下, 肿瘤细胞通过上调 VEGF、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factors, GM-CSF)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-10 的表达来募集树突状细胞(dendritic cells, DC), 但在 TME 中, DC 的抗原提呈能力下降, 并且通过激活腺苷受体, 促进辅助性 T 细胞向 TH2 型转化, 而不是向更有效的抗肿瘤 TH1 型转化^[8]。巨噬细胞的功能也有所变化, HIF 会上调核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的表达, 促进肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs) 变异和分化为免疫抑制性 M2 表型^[9]。其次, 缺氧可以增加调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs) 的聚集。在卵巢癌模型^[10] 中, 已经证实缺氧通过上调 CC-趋化因子配体 22 (chemokines CC - chemokine ligand -22, CCL22) 和 CCL28 的表达, 增加了 TME 内 Tregs 的聚集, 并通过

进一步分泌转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、IL-10 等细胞因子抑制 T 细胞功能。另外, 缺氧还诱导肿瘤细胞、DC 以及 TAM 上免疫检查点分子如程序性死亡受体-配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 的表达^[11], 先前的一项研究^[12] 已经证明, PD-L1 是缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1alpha, HIF-1 α) 的直接靶标, 这表明同时阻断 PD-L1 和 HIF-1 α 可能是癌症免疫治疗的新方法。最后, 缺氧和肿瘤细胞坏死增加了细胞外免疫抑制代谢物腺苷和乳酸的浓度, 而腺苷通过结合腺苷受体干扰 T 细胞受体(T cell receptor, TCR) 触发的干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 生成, 而导致细胞毒性 T 细胞功能受损^[13]。综上所述, 异常的肿瘤血管通过减少肿瘤细胞的浸润, 造成缺氧的 TME 来抑制机体的免疫功能(图 1)。

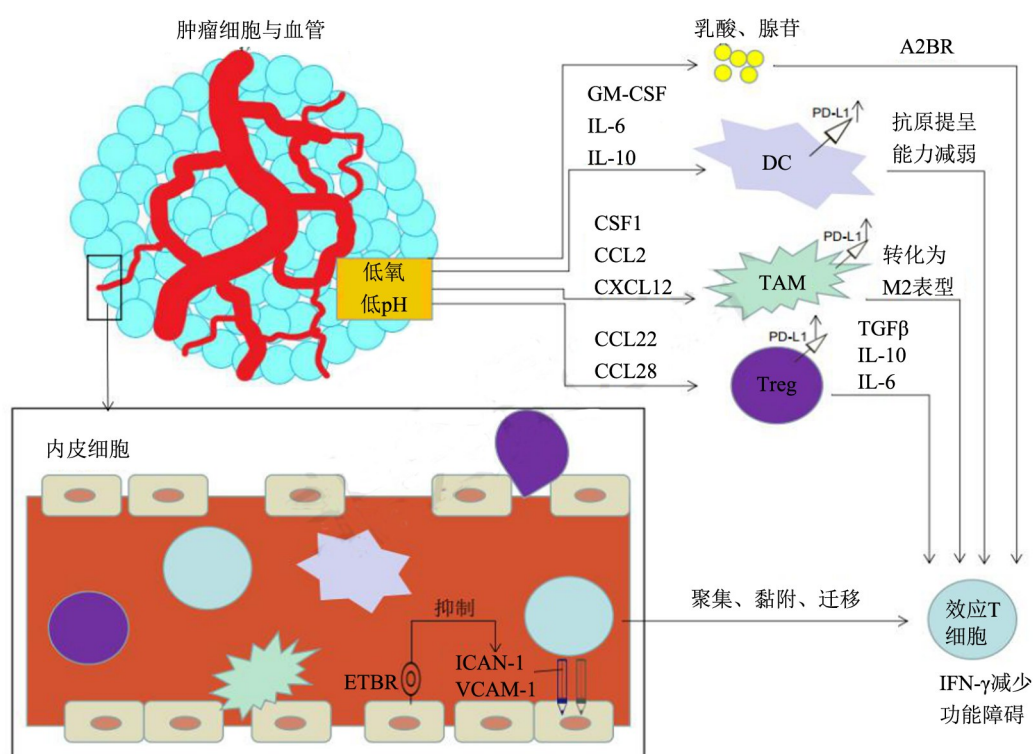


图1 肿瘤血管通过多种途径抑制机体免疫功能^[13]

1.2 抗血管生成治疗可以提高机体的免疫功能

异常的肿瘤血管有利于营造免疫抑制的肿瘤微环境, 因此促使肿瘤血管正常化就显得格外重要。但是, 传统的高剂量抗血管生成治疗破坏肿瘤血管, 导致进一步缺氧和抑制免疫细胞募集^[14]。有研究^[15] 发现, 适当的低剂量抗血管生成治疗不仅可以诱导肿瘤血管正常化, 减轻缺氧程度, 还可以促进肿瘤 CD8⁺T 淋巴细胞的浸润并增强癌症的免疫治疗; 如用贝伐珠单抗治疗的结肠癌患者出现了外周 B 细胞

和 T 细胞的增加, Treg 细胞减少, 并且 DC 的功能得到增强^[16]; 在肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)患者中, sunitinib 通过增加 IFN- γ 而降低 Treg 细胞和 MD-SC 蓄积^[17]。

1.3 免疫检查点抑制剂可以促进肿瘤血管正常化

研究^[18]表明, 抗 PD-L1 治疗可以使肿瘤对抗血管生成治疗敏感并延长其疗效, CURRAN 等^[19] 研究发现, 在抗 CTLA-4 和抗 PD-1 联合治疗研究中, T 细胞的数量和活性发生了改变, 肿瘤血管的周细胞覆盖

率增加,血管的灌注得到改善,通透性也降低,血管趋向正常化。因此,肿瘤内效应T细胞的增加和激活不仅可以使TME的重塑,还可以使血管趋向正常化。

总之,肿瘤血管正常化可以促进免疫细胞的聚集以及增强免疫功能,而免疫细胞的激活又能反过来促进血管正常化,因此两者形成良好的正反馈循环,这一机制为抗血管生成治疗联合免疫检查点抑制剂治疗恶性肿瘤提供了理论依据。

2 抗血管生成药物联合免疫检查点抑制剂治疗恶性肿瘤的临床应用

2.1 肺癌治疗

2.1.1 Bevacizumab联合nivolumab 一项I期临床试验^[20](NCT01454102; Checkmate012)中,完成了4个周期的一线含铂化疗没有进展的NSCLC患者改为nivolumab单药或联合bevacizumab维持治疗,结果显示,联合组平均无进展生存期(progression-free survival, PFS)为37.1周,而在nivolumab单药治疗组中,鳞癌中位PFS为16周、非鳞癌的中位PFS为21.4周,并且在联合组中显示了可耐受的安全性,3级及以上不良反应的发生率较低。总之,联合用药的效果在PFS方面显著提高,但是联合用药和单药的客观缓解率(objective response rate, ORR)却是相似的,其后期的研究正在进行中。

2.1.2 Bevacizumab联合atezolizumab 一项多中心、开放标签、随机对照的III期研究^[21](NCT02366143; IMpower150)中,共招募患者1202例,他们被随机按1:1:1的比例分配,分别接受atezolizumab加卡铂加紫杉醇(ACP组),atezolizumab加bevacizumab加卡铂加紫杉醇(ABCP组),或贝伐单抗加卡铂加紫杉醇(BCP组),研究终点为PFS和总生存期(overall survival, OS),研究结果显示,ABCP组的中位PFS显著长于BCP组(8.3 vs 6.8个月; $HR=0.62$, $95\%CI: 0.52\sim 0.74$, $P<0.01$), ABCP组的中位OS显著长于BCP组(19.2 vs 14.7个月; $HR=0.78$, $95\%CI: 0.64\sim 0.96$, $P=0.02$);亚组分析显示具有高表达Teff群体(PD-L1、CXCL9和IFN- γ 的mRNA表达水平评分)和WT群体中的PFS分别为11.3个月和6.8个月($HR=0.51$, $95\%CI: 0.38\sim 0.68$, $P<0.01$)。在整个意向治疗人群(包括EGFR或ALK突变、PD-L1低表达或不表达、低Teff基因特征表达以及肝转移的患者)中,ABCP组的PFS也比BCP组更长。这项研究表明无论PD-L1表达和EGFR或ALK突变状态如何,使用atezolizumab联合bevacizumab加化疗均可显著改善转移性非鳞状NSCLC患者的PFS和OS。基于上述研究,在2018年12月6日, FDA批准

atezolizumab联合bevacizumab联合卡铂以及紫杉醇一线治疗转移性非鳞NSCLC,这也成为EGFR-TKIs耐药后治疗的新选择。在2019年ASCO大会上报道^[22]了在肝转移患者中,ABCP组相比于BCP组,死亡风险降低了48%,这表明在肝转移的非小细胞性肺癌患者中,bevacizumab联合atezolizumab以及卡铂和紫杉醇可以明显改善患者总生存。

2.1.3 Ramucirumab联合pembrolizumab Ramucirumab是一种完全人源化的IgG1单克隆抗体,特异性地结合于VEGFR-2细胞外结构域,与VEGFR-2结合的亲和力是内源性VEGF的8~9倍,可拮抗VEGF与VEGFR2结合,进而抑制新生血管的生成^[23]。Keynote 098是一项Ia/b期临床试验^[24](NCT02443324),评估了ramucirumab与pembrolizumab联合治疗全身治疗进展后的多种肿瘤类型(NSCLC、胃或胃食管结合部腺癌、尿路上皮癌、胆道癌),22例患者被纳入NSCLC组,并接受ramucirumab(10 mg/kg,第1天)联合pembrolizumab(200 mg,第1天)治疗,3周为1个周期。ORR为32%,未达到中位PFS和OS,并且没有出现新的安全信号。然而,关于ramucirumab和免疫疗法联合治疗的数据很少,期待正在进行的试验结果。

2.1.4 Apatinib联合SHR-1210 Apatinib是中国自主研发的一种小分子酪氨酸激酶抑制剂,主要作用于VEGFR-2。SHR-1210是中国本土研发的抗PD-1抗体。在2019年ASCO大会上报道一项Ib期临床研究^[22](NCT03083041),数据截至2019年1月,评估了96名患者,数据显示,患者ORR和DCR分别为29.7%和81.3%,并且在高TMB和低TMB患者中ORR分别为50%和16.7%,该研究表明,apatinib联合SHR-1210在高TMB患者中抗肿瘤效应更加明显。总结抗血管生成药物联合免疫检查点抑制剂治疗肺癌的临床研究见表1(数据来源: ClinicalTrials.gov)。

2.2 肾癌治疗

2.2.1 Bevacizumab联合atezolizumab Bevacizumab联合atezolizumab治疗晚期肾细胞癌(mRCC)的临床研究进展迅速。首先在一项Ia期试验(NCT01375842)确定了联合治疗的安全性和良好耐受性^[25],随后一项II期试验^[26](NCT01984242; IMmotion150)评估了atezolizumab联合bevacizumab与单药atezolizumab治疗对比sunitinib的疗效。主要终点包括PD-L1和ITT人群中的PFS,结果显示,无论在PD-L1人群,还是在ITT人群中,atezolizumab联合bevacizumab的PFS明显改善,同时,此项研究还进行了探索性研究,以评估分子生物标志物在治疗组内和治疗组间临床结局的相关性,研究结果表明,肿瘤

突变和新抗原负荷与 PFS 无关, 而血管生成、T-效应因子、IFN- γ 反应和髓样炎症基因的表达标记与 PFS 密切相关。这些分子特征表明, 预测抗 VEGF 和免疫治疗的效果是可能的。

表1 抗血管生成药物联合免疫检查点抑制剂治疗肺癌的临床研究

注册号	药物	阶段	完成时间
NCT02574078	Bevacizumab+Nivolumab	I/II	2019-04
NCT03377023	Nintedanib+Ipilimumab+Nivolumab	I/II	2021-02
NCT03713944	Bevacizumab+卡铂+培美曲塞+Atezolizumab	II	2021-11
NCT03689855	Ramucirumab+Atezolizumab	II	2023-08
NCT03647956	Bevacizumab+卡铂+培美曲塞+Atezolizumab	II	2020-04
NCT03527108	Ramucirumab+Nivolumab	II	2023-04
NCT02681549	Bevacizumab+Pembrolizumab	II	2021-05
NCT03117049	Bevacizumab+卡铂+紫杉醇+Nivolumab	III	2022-07
NCT01633970	Bevacizumab+Atezolizumab	I	2019-08
NCT02856425	Nintedanib+Pembrolizumab	I	2026-07
NCT03786692	Bevacizumab+卡铂+培美曲塞+Atezolizumab	II	2024-01
NCT03836066	Bevacizumab+Atezolizumab	II	2023-10
NCT02039674	Bevacizumab+化疗+Pembrolizumab	I/II	2021-10

IMmotion151 研究^[27](NCT02420821)是一项比较 atezolizumab 联合 bevacizumab 与 sunitinib 治疗先前未经治疗的且无法手术的晚期 RCC 患者的随机 III 期研究, 根据 PD-L1 的表达和临床风险标准对患者进行分层。复合首要研究终点: PD-L1 阳性($\geq 1\%$)患者 PFS、整体 ITT 人群 OS, 次要研究终点为 ITT 人群 PFS、ORR 和 DCR。结果显示, 在 PD-L1 阳性的患者中, 接受 atezolizumab 联合 bevacizumab 治疗与接受 sunitinib 治疗的 PFS 分别为 11.2 和 7.7 个月($HR=0.74$; $95\%CI: 0.57\sim 0.96$, $P=0.02$)。atezolizumab 联合 bevacizumab 与 bevacizumab 相比, ITT 人群的 mPFS 分别为 11.2 和 8.4 个月($HR=0.83$; $95\%CI: 0.70\sim 0.97$)。但在 PD-L1 和 ITT 人群中, atezolizumab 联合 bevacizumab 与 sunitinib 之间的缓解率相似, 分别为 43% vs 35% 和 37% vs 33%。OS 数据有待成熟, 前期随访已观察到 OS 曲线开始分开。除积极的疗效数据外, atezolizumab 联合 bevacizumab 的耐受性相对较好(3~4 级治疗相关 AEs 为 40% vs 54%)。因此, 本研究支持 atezolizumab 联合 bevacizumab 用于 mRCC 的一线治疗。在 2019 年 ASCO 大会上报道^[22]了该组合在肉瘤组织类型中患者的获益情况, 亚组分析显示, 联合治疗组和 bevacizumab 组的中位 PFS 分别为 8.3 个月和 5.3 个月, 中位 OS 分别是未达到和 15 个月, ORR 分别为 49% 和 14%, 且无论 PD-L1 表达情况, 联合治疗方案均使得患者收益。

然而, 在 mRCC 中的大多数随机研究都集中在透明细胞组织学的患者, 关于 bevacizumab 联合

atezolizumab 治疗晚期非透明细胞 RCC 的多中心 II 期临床试验^[22](NCT02724878)在 2019 年 ASCO 大会上公布了相应结果, 研究显示, 总体人群的 ORR 为 34%(透明细胞癌肉瘤样为 53%, 非透明细胞癌为 26%), 中位 PFS 为 8.4 个月, 该研究表明, 在非透明细胞性肾癌中, bevacizumab 联合 atezolizumab 方案也可以使患者获益。

2.2.2 Pazopanib 联合 nivolumab Pazopanib 为一种多受体酪氨酸激酶抑制剂, 针对的靶点主要有 VEGFR1-3、PDGFR 和 FGFR1-3。一项多中心开放标签的 I 期研究^[28](NCT01472081; Checkmate 016)旨在确定 Pazopanib 或 sunitinib 和 nivolumab 联合治疗既往接受超过 1 次系统治疗的转移性肾细胞癌的疗效, 患者分别接受 nivolumab 加 sunitinib(N+S, nivolumab 2 mg/kg 或 5 mg/kg+sunitinib 50 mg)或 pazopanib(N+P, nivolumab 2 mg/kg+pazopanib 800 mg), 直至病情进展或出现不可接受的毒性。N+S 组患者 ORR 为 55%(18/33), PFS 为 12.7 个月。N+P 患者 ORR 为 45%(9/20), mPFS 为 7.2 个月。该研究表明, nivolumab 联合标准剂量的 sunitinib 或 pazopanib 导致毒性的高发生率, 因此基于免疫检查点抑制剂和抗血管生成药物的联合方案的成功可能取决于抗血管生成药物的成分和剂量。有关的 II 期临床试验正在招募中。

2.2.3 Axitinib 联合 pembrolizumab Axitinib 为针对 VEGFR1-3 的酪氨酸激酶抑制剂。一项多中心、开放标签的 Ib 期研究^[29](NCT02133742)评估了在未经治疗的晚期 RCC 患者中, axitinib 联合 Pembrolizumab

显示出令人鼓舞的抗肿瘤活性, ORR 为 73%, 且不良反应可耐受。随后一项 III 期临床研究 (NCT02853331; Keynote-426), 评估了 axitinib 联合 pembrolizumab 对比 sunitinib 一线治疗晚期肾细胞癌的有效性, 结果显示, 联合治疗组的中位 PFS 为 15.1 个月, 而 sunitinib 组为 11.1 个月 ($HR=0.69$; 95%CI:

0.57~0.84, $P<0.01$), ORR 分别为 59.3% (95%CI: 54.5~63.9, $P<0.01$) 和 35.7% (95%CI: 31.1~40.4, $P<0.01$), 联合治疗组显示出明显的生存获益^[30]。总结抗血管生成药物联合免疫检查点抑制剂治疗肾癌的临床研究见表 2 (数据来源: ClinicalTrials.gov)。

表 2 抗血管生成药物联合免疫检查点抑制剂治疗肾癌的临床研究

注册号	药物	阶段	完成时间
NCT01633970	Bevacizumab+Atezolizumab+化疗	Ib	2019-08
NCT02348008	Bevacizumab+Pembrolizumab	Ib/II	2019-06
NCT02210117	Bevacizumab+Nivolumab/Ipilimumab	I	2020-11
NCT02684006	Axitinib+Avelumab	III	2021-06
NCT02811861	Lenvatinib+Pembrolizumab	III	2021-06
NCT03141177	Cabozantinib+Nivolumab	III	2023-04
NCT02493751	Axitinib+Avelumab	I	2020-01
NCT02501096	Lenvatinib+Pembrolizumab	Ib/II	2020-02
NCT02014636	Pazopanib+Pembrolizumab	I/II	2019-02
NCT02496208	Cabozantinib+Nivolumab+Ipilimumab	I	2019-09
NCT02853331	Axitinib+Pembrolizumab	III	2020-01
NCT03172754	Axitinib+Nivolumab	I/II	2019-04

2.3 肝细胞癌治疗

2.3.1 Bevacizumab 联合 atezolizumab 在 2018 年 ASCO 大会上报道了一项 Ib 期临床研究^[31] (NCT02715531), 该项研究数据截止到 2017 年 10 月, 共招募了 26 名受试者, 数据显示: bevacizumab 联合 atezolizumab 治疗组的 ORR 达 62%, DCR 达 78%, 中位 PFS、DOR 和 OS 均未达到。在安全性方面显示出可耐受的安全性, 治疗相关的不良反应为 81%, 其中 3~4 级不良反应为 35%, 严重的不良反应仅为 8%。

一项多中心、随机、开放标签的 III 期临床研究^[32] (NCT03434379; IMbrave150) 评价了 bevacizumab 联合 atezolizumab 对比 sorafenib 治疗晚期肝细胞癌的有效性和安全性, 结果值得期待。

2.3.2 Lenvatinib 联合 pembrolizumab Lenvatinib 是多靶点酪氨酸激酶阻断剂, 针对的靶点主要有 VEGFR 1-3、FGFR 1-4、PDGFR α 、RET 以及 KIT。在 2018 年 ASCO 会议上报道了一项 Ib 期临床研究^[33], 数据截至 2017 年 12 月, 共招募了 18 名受试者, 结果显示接受 lenvatinib 联合 pembrolizumab 治疗的 ORR 为 26.9%, DCR 达 100%, 安全性方面显示治疗相关的不良反应为 94%, 没有检测出新的安全性信号。进一步的研究有待完成一项 III 期临床试验 (NCT03713593)。

2.3.3 Apatinib 联合 SHR-1210 XU 等^[34]进行的一项 I 期临床研究 (NCT02942329), 在 18 例肝细胞癌患者中, 接受 SHR-1210 (PD-1 抑制剂) 联合 apatinib 治疗的 ORR 达 50%, DCR 达 93.8%, 中位 PFS 为 5.8 个月, 中位 OS 未达到, 并且显示出安全性可耐受。相关的 II 期临床试验 (NCT03463876) 正在进行。

2.3.4 Ramucirumab 联合 durvalumab 在 2019 年 ASCO 大会上公布了一项 Ib 期临床研究^[22] 结果 (NCT02572687), 该研究旨在探索 ramucirumab 联合 durvalumab 治疗晚期肝细胞癌、胃/胃食管结合部腺癌以及非小细胞性肺癌的安全性, 结果显示: 在肝细胞癌患者中, ORR 为 11%, DCR 达 61%, 中位 OS 为 10.7 个月, 而且在 PD-L1 高表达患者中, 治疗效果更加明显。由此表明, PD-L1 可以成为预测两者联合治疗效果的生物标记物。

2.3.5 Axitinib 联合 avelumab 在 2019 年 ASCO 大会上公布了一项 Ib 期临床研究结果 (NCT03289533), 数据截止到 2018 年 8 月, 结果显示, ORR 为 13.6%, OS 未达到, 且未出现严重的不良反应事件^[22]。后期的研究正在进行中。总结抗血管生成药物联合免疫检查点抑制剂治疗肝细胞癌的临床研究见表 3 (数据来源: ClinicalTrials.gov)。

表3 抗血管生成药物联合免疫检查点抑制剂治疗肝细胞癌的临床研究

注册号	药物	阶段	完成时间
NCT03006926	Ramucirumab+Pembrolizumab	Ib	2021-08
NCT03439891	Sorafenib+Nivolumab	II	2020-12
NCT03744247	Ramucirumab+Pembrolizumab	III	2021-06
NCT03347292	Regorafenib+Pembrolizumab	I	2021-2
NCT03211416	Sorafenib+Pembrolizumab	Ib/II	2019-09
NCT03764293	Apatinib+SHR 1210	III	2022-01
NCT02988440	Sorafenib+PDR001	I	2019-11
NCT03299946	Cabozantinib+Nivolumab	I	2022-03
NCT03755791	Cabozantinib+Atezolizumab	III	2021-12
NCT03382886	Bevacizumab+Nivolumab	I	2023-03

3 结 语

尽管大量的临床前研究表明免疫检查点抑制剂联合抗血管生成药物具有潜在的疗效获益,但是联合治疗并非没有挑战。未来要解决的最紧迫的问题之一将是确定哪些患者可能从这种新型组合中获得最大的获益,从而需要特异的生物标志物来帮助选择这些患者,需要评价肿瘤突变负荷(TMB),微卫星不稳定(MSI)和PD-L1等作为生物标志物的优势和局限性^[35]。除了患者选择的挑战外,必须确定每种组合的最佳顺序和时间,是同时用药还是序贯治疗,对一些患者而言,这将是至关重要的,因此需要优化肿瘤免疫治疗和抗血管生成治疗时间表以获得更好的抗癌疗效。此外,每种药物的剂量也很重要,因为已有研究已经表明,当与免疫治疗联合时,高剂量的抗血管生成药物会直接破坏肿瘤血管而造成更严重的缺氧和免疫抑制作用^[36]。总之,研究尚需进行深入的基础和临床研究来优化免疫检查点抑制剂联合抗血管生成治疗的方案,从而进一步延长恶性肿瘤患者的生存时间。

【参 考 文 献】

[1] HUANG Y H, GOEL S, D D, et al. Vascular normalization as an emerging strategy to enhance cancer immunotherapy[J/OL]. *Cancer Res*, 2013, 73(10): 2943-2948[2019-05-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3655127/>. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-12-4354.

[2] TANG H D, WANG Y, CHLEWICKI L K, et al. Facilitating T cell infiltration in tumor microenvironment overcomes resistance to PD-L1 blockade[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(3): 500. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.08.011.

[3] HENDRY S A, FARNSWORTH R H, SOLOMON B, et al. The role of the tumor vasculature in the host immune response: implications for therapeutic strategies targeting the tumor microenvironment[J/OL]. *Front Immunol*, 2016, 7: 621[2019-05-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5168440/>. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00621.

[4] MULLER W A. Mechanisms of leukocyte transendothelial migration [J/OL]. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6: 323-344[2019-05-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3628537/>. DOI:10.1146/annurev-pathol-011110-130224.

[5] GRIFFIOEN A W, DAMEN C A, MARTINOTTI S, et al. Endothelial intercellular adhesion molecule-1 expression is suppressed in human malignancies: the role of angiogenic factors[J]. *Cancer Res*, 1996, 56(5): 1111-1117.

[6] TAYLOR C T, COLGAN S P. Regulation of immunity and inflammation by hypoxia in immunological niches[J/OL]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(12): 774-785[2019-05-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5799081/>. DOI:10.1038/nri.2017.103.

[7] CORZO C A, CONDAMINE T, LU L, et al. HIF-1 α regulates function and differentiation of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment[J/OL]. *J Exp Med*, 2010, 207(11): 2439-2453[2019-05-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2964584/>. DOI:10.1084/jem.20100587.

[8] QIAN B Z, POLLARD J W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis[J/OL]. *Cell*, 2010, 141(1): 39-51[2019-05-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4994190/>. DOI:10.1016/j.cell.2010.03.014.

[9] ZHOU Y J, MIAO J J, WU H J, et al. PD-1 and PD-L1 expression in 132 recurrent nasopharyngeal carcinoma: the correlation with Anemia and outcomes[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(31): 51210-51223[2019-05-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5584243/>. DOI: 10.18632/oncotarget.17214.

[10] RUF M, MOCH H, SCHRAML P. PD-L1 expression is regulated by hypoxia inducible factor in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(2): 396-403. DOI:10.1002/ijc.30077.

[11] NOMAN M Z, DESANTIS G, JANJJI B, et al. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 α , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation[J/OL]. *J Exp Med*, 2014, 211(5): 781-790[2019-05-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4010891/>. DOI:10.1084/jem.20131916.

[12] HUBER V, CAMISASCHI C, BERZI A, et al. Cancer acidity: An ultimate frontier of tumor immune escape and a novel target of immunomodulation[J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 43: 74-89. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.03.001.

[13] MENDLER A N, HU B, PRINZ P U, et al. Tumor lactic acidosis suppresses CTL function by inhibition of p38 and JNK/c-Jun activation

- [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(3): 633-640. DOI:10.1002/ijc.26410.
- [14] HUANG Y H, YUAN J P, RIGHI E, et al. Vascular normalizing doses of antiangiogenic treatment reprogram the immunosuppressive tumor microenvironment and enhance immunotherapy[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(43): 17561-17566[2019-05-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3491458/>. DOI: 10.1073/pnas.1215397109.
- [15] HUANG Y H, STYLIANOPOULOS T, D D, et al. Benefits of vascular normalization are dose and time dependent letter[J/OL]. *Cancer Res*, 2013, 73(23): 7144-7146[2019-05-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3876035/>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1989.
- [16] TERME M, PERNOT 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. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-12-2325.
- [17] KO J S, ZEA A H, RINI B I, et al. Sunitinib mediates reversal of myeloid-derived suppressor cell accumulation in renal cell carcinoma patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(6): 2148-2157. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1332.
- [18] TIAN L, GOLDSTEIN A, WANG H, et al. Mutual regulation of tumour vessel normalization and immunostimulatory reprogramming [J / OL]. *Nature*, 2017, 544(7649): 250-254[2019-05-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5788037/>. DOI: 10.1038/nature21724.
- [19] CURRAN M A, MONTALVO W, YAGITA H, et al. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors[J / OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(9): 4275-4280[2019-05-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2840093/>. DOI:10.1073/pnas.0915174107.
- [20] 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. DOI: 10.1007/s13277-014-2862-4.
- [21] SOCINSKI M A, JOTTE R M, CAPPUZZO F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(24): 2288-2301. DOI:10.1056/nejmoa1716948.
- [22] HEIDEMARIE S, JOHANNES G M. Meaningfulness and duration of palliative chemotherapy with regard to the quality of life of palliative patients [J]. 2019 ASCO Annual Meeting Proceedings .DOI: 10.1007/s10354-010-0752-y
- [23] SPRATLIN J L, COHEN R B, EADENS M, et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2[J / OL]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(5): 780-787[2019-06-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2834394/>. DOI:10.1200/JCO.2009.23.7537.
- [24] HERBST R S, CHAU I, PETRYLAK D P, 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): 3059-3066. DOI: 10.1200/jco.2018.36.15_suppl.3059.
- [25] MCDERMOTT D F, SOSMAN J A, SZNOL M, et al. Atezolizumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in metastatic renal cell carcinoma: long-term safety, clinical activity, and immune correlates from a phase Ia study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(8): 833-842. DOI:10.1200/JCO.2015.63.7421.
- [26] MCDERMOTT D F, HUSENI M A, ATKINS M B, et al. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma[J]. *Nat Med*, 2018, 24(6): 749-757. DOI: 10.1038/s41591-018-0053-3.
- [27] REXER H, BEDKE J. Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen nierenzellkarzinom[J]. *Urologe*, 2017, 56(3): 385-386. DOI: 10.1007/s00120-017-0335-2.
- [28] AMIN A, PLIMACK E R, ERNSTOFF M S, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with sunitinib or pazopanib in advanced or metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study [J]. *J Immunotherapy Cancer*, 2018, 6: 109. DOI: 10.1186/s40425-018-0420-0.
- [29] ATKINS M B, PLIMACK E R, PUZANOV I, et al. Axitinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: a non-randomised, open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(3): 405-415. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30081-0.
- [30] RINI B I, PLIMACK E R, STUS V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(12): 1116-1127. DOI:10.1056/NEJMoa1816714.
- [31] STEIN S, PISHVAIAN M J, LEE M S, et al. Safety and clinical activity of 1L atezolizumab + bevacizumab in a phase 1b study in hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_suppl): 4074. DOI:10.1200/jco.2018.36.15_suppl.4074.
- [32] FINN R S, DUCREUX M, QIN S K, 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(15_suppl): TPS4141. DOI: 10.1200/jco.2018.36.15_suppl.tps4141.
- [33] IKEDA M, SUNG M W, KUDO M, et al. A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_suppl): 4076. DOI:10.1200/jco.2018.36.15_suppl.4076.
- [34] XU J M, ZHANG Y, JIA R, et al. Anti-PD-1 antibody SHR-1210 combined with apatinib for advanced hepatocellular carcinoma, gastric, or esophagogastric junction cancer: an open-label, dose escalation and expansion study[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(2): 515-523. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-2484.
- [35] NISHINO M, RAMAIYA N H, HATABU H, et al. Monitoring immune-checkpoint blockade: response evaluation and biomarker development[J/OL]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(11): 655-668[2019-06-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5650537/>. DOI:10.1038/nrcclinonc.2017.88.
- [36] JAIN R K. Antiangiogenesis strategies revisited: from starving tumors to alleviating hypoxia[J/OL]. *Cancer Cell*, 2014, 26(5): 605-622[2019-06-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4269830/>. DOI:10.1016/j.ccell.2014.10.006.

[收稿日期] 2019-06-02

[修回日期] 2019-07-08

[本文编辑] 王映红