

肿瘤治疗新方向——免疫检查点抑制剂联合抗血管生成治疗

丰 慧¹, 徐子涵¹, 聂玉辉¹, 刘淑真²

¹潍坊医学院, 山东 潍坊

²潍坊市人民医院, 山东 潍坊

收稿日期: 2021年11月9日; 录用日期: 2021年11月29日; 发布日期: 2021年12月13日

摘 要

近年来, 恶性肿瘤的发病率和死亡率在全球范围内持续增长, 成为威胁人类健康的一大类疾病。在肿瘤的发生、发展过程中, 免疫检查点是产生免疫耐受的主要原因之一, 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 在肿瘤的治疗中取得了显著进展, 在提高机体的免疫功能的同时, 也可以促进肿瘤血管的正常化。肿瘤细胞的生长、浸润、转移依赖于新生血管的生成, 抗血管生成已是临床上常用的治疗方法, 应用抗血管生成药物不仅可以使肿瘤血管正常, 抑制肿瘤的生长, 还可以增强免疫治疗的效果, 与免疫治疗产生协同作用。免疫检查点抑制剂联合抗血管生成治疗是一种相互增益的治疗方式。

关键词

恶性肿瘤, 免疫检查点抑制剂, 抗血管生成, 治疗

A New Direction of Tumor Therapy—Immune Checkpoint Inhibitor Combined with Anti Angiogenesis Therapy

Hui Feng¹, Zihan Xu¹, Yuhui Nie¹, Shuzhen Liu²

¹Weifang Medical University, Weifang Shandong

⁴Weifang People's Hospital, Weifang Shandong

Received: Nov. 9th, 2021; accepted: Nov. 29th, 2021; published: Dec. 13th, 2021

文章引用: 丰慧, 徐子涵, 聂玉辉, 刘淑真. 肿瘤治疗新方向——免疫检查点抑制剂联合抗血管生成治疗[J]. 临床医学进展, 2021, 11(12): 5666-5672. DOI: 10.12677/acm.2021.1112839

Abstract

In recent years, the incidence rate and mortality rate of malignant tumors have been increasing worldwide, and become a major disease threatening human health. In the process of tumor occurrence and development, immune checkpoint is one of the main reasons for immune tolerance. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have made significant progress in tumor treatment. They can not only improve the immune function of the body, but also promote the normalization of tumor blood vessels. The growth, infiltration and metastasis of tumor cells depend on neovascularization. Anti angiogenesis has been a commonly used clinical treatment method. The application of anti angiogenesis drugs can not only make tumor blood vessels normal and inhibit tumor growth, but also enhance the effect of immunotherapy and have a synergistic effect with immunotherapy. Immune checkpoint inhibitors combined with anti angiogenesis therapy is a mutually beneficial treatment.

Keywords

Malignant Tumor, Immune Checkpoint Inhibitors, Anti Angiogenesis, Treatment

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

恶性肿瘤已经成为威胁我国居民健康的主要疾病之一，统计数据显示，其每年发病数和死亡数分别占全球的 23.7%和 30% [1]，防治形势严峻。随着我国医疗水平的提高，越来越多的治疗方式被应用在恶性肿瘤的治疗中，但仍有部分患者不能从常规的肿瘤治疗方式中获得相应的疗效。近几年，免疫检查点抑制剂和抗血管生成药物取得了良好的治疗效果，在肿瘤的治疗中发挥了重要作用，有效控制和延缓了病情发展，改善了患者的生活质量。免疫检查点抑制剂已在多种恶性肿瘤的治疗中被证实有效，但由于肿瘤微环境和免疫系统的复杂性，接受免疫检查点抑制剂单药治疗的恶性肿瘤患者总体客观缓解率 (objective response rate, ORR)为 20%~40% [2]。抗血管生成药物可以通过抑制新生血管的形成起到抗肿瘤的治疗作用，成为了多种恶性肿瘤标准治疗方案。但随着用药时间延长，肿瘤会逐渐对抗血管生成药物产生耐药性，减低抗血管生成药物的治疗效果。近年来，越来越多的临床研究发现，免疫检查点抑制剂和抗血管生成药物之间存在相互调节作用，为两者联合用于恶性肿瘤的治疗提供了强有力的理论依据，有望成为一种新的治疗选择。

2. 免疫检查点抑制剂

免疫检查点是人体免疫系统中对机体起保护作用的分子，可以防止 T 细胞过度激活，维持机体对自身抗原的免疫耐受。而肿瘤细胞通过表达免疫检查点分子，抑制 T 细胞的免疫功能，从而逃脱机体的免疫监视与免疫杀伤。免疫检查点抑制剂可以抑制免疫检查点的活性，重新激活 T 细胞对肿瘤细胞的免疫应答[3]。目前研究和应用最为广泛的免疫检查点抑制剂包括细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA4)、程序性细胞死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1)及其配体 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1)的抑制剂,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration,

FDA)已批准帕博利珠单抗(pembrolizumab)、纳武利尤单抗(nivolumab)、阿特珠单抗(阿特珠单抗)、德瓦鲁单抗(duravulumab)、阿维单抗(avelumab)以及伊匹单抗(ipilimumab)用于恶性肿瘤的临床治疗。

2.1. CTLA-4 抑制剂

T 细胞激活有赖于 B7 介导的活化细胞, CTLA-4 的表达则是在激活的 T 细胞的基础上, 竞争性结合配体 B7, 抑制 T 细胞的活化, 参与免疫反应的负调控。另外, CTLA-4 的阻断还可以促进免疫细胞浸润到肿瘤组织中[4]。CTLA-4 抑制剂可以重新激活 T 细胞, 提高机体的免疫反应, 从而起到抗肿瘤的作用。目前, 常见的 CTLA-4 抑制剂有 ipilimumab 和 tremelimumab。

2.2. PD-1/PD-L1 抑制剂

PD-1 主要在活化的 T 细胞、B 细胞等免疫细胞表面表达, PD-L1 是 PD-1 的配体, PD-L1 在多种肿瘤细胞中存在高度表达。PD-L1 与 PD-1 结合后可以抑制 T 细胞的增殖分化[5], 肿瘤细胞通过过度表达 PD-L1, 持续激活 PD-1/PD-L1 信号通路, 阻断该通路, 可提高免疫细胞对肿瘤抗原的识别, 激活 T 细胞识别并杀伤肿瘤细胞[6]。目前, 被批准用于治疗恶性肿瘤的 PD-1 抑制剂有 pembrolizumab、nivolumab 以及 pidilizumab, 获批的 PD-L1 抑制剂有阿特珠单抗、duravulumab 和 avelumab 等。

免疫检查点抑制剂的成功应用为恶性肿瘤的治疗开辟了新的途径, 已被批准用于包括肺癌、肝癌、肾癌、恶性黑色素瘤等恶性肿瘤患者的治疗。然而, 仍有很大一部分癌症患者对这些新的免疫疗法没有反应, 不能从中获益, 接受免疫检查点抑制剂单药治疗的恶性肿瘤患者 ORR 为 20%~40% [2]。越来越多的研究结果显示, 将免疫检查点抑制剂联合抗血管生成能提高免疫治疗的疗效, 延长患者的 PFS 和 OS。

3. 抗血管生成

新生血管的形成在肿瘤的生长、浸润、转移中发挥了重要作用, 生长因子及其受体介导的信号通路在肿瘤血管生成中起着关键作用。目前已知的促进肿瘤血管生成的因子主要包括血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), 成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF), 血小板衍生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF), 转化生长因子(transforming growth factor, TGF), 血管生成素(angiogenin, ANG)等。VEGF 在血管生成中具有关键作用, 体内多种细胞和癌细胞均可分泌 VEGF, 与血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptors, VEGFR)结合后, 可以促进内皮细胞增殖, 增加血管通透性使内皮细胞迁移, 进而诱导肿瘤血管生成。因此, 抑制 VEGF 及其受体的表达可以减少新生血管的形成, 减慢肿瘤细胞的生长, FDA 先后批准了贝伐珠单抗(贝伐珠单抗)、雷莫芦单抗(ramucirumab、阿帕替尼(apatinib)、索拉非尼(索拉菲尼)、舒尼替尼(舒尼替尼)、阿昔替尼(阿昔替尼)、帕唑帕尼(pazopanib)等抗血管药物用于临床恶性肿瘤的治疗。

抗肿瘤血管生成已经成为临床上治疗肿瘤的常用方法, 但随着抗血管生成药物的应用, 肿瘤能够适应该药物的存在, 逐渐对抗血管生成药物产生耐药性, 并且会降低抗肿瘤药物到达肿瘤组织的浓度。研究表明, 促进血管生成的相关信号通路有多条, 当 VEGF 信号通路被阻断后, 可能会增强其他信号通路的活性。另外, 抗血管生成药物抑制血管生成后, 会产生缺氧微环境, 可以增加促进肿瘤血管形成细胞的浸润。与免疫抑制剂联用, 可以增加抗血管生成药物的疗效, 为肿瘤患者的治疗提供新的方向。

4. 免疫检查点抑制剂联合抗血管生成

4.1. 联合治疗理论基础

免疫检查点抑制剂联合抗血管生成治疗恶性肿瘤的疗效与肿瘤所处的微环境密切相关[7]。肿瘤微环

境(tumor microenvironment, TME)是肿瘤细胞生长的特殊环境, TME 中包括肿瘤细胞、骨髓来源的炎症细胞、淋巴细胞, 血管, 内皮细胞、成纤维细胞及胶原和蛋白聚糖等细胞外基质成分[8] [9]。其中新生血管的形成在肿瘤的发生、发展过程中具有着重要作用, 肿瘤血管的结构与正常组织的血管结构存在明显差别。肿瘤血管变得宽大、弯曲, 并且在肿瘤组织内分布不均。肿瘤血管的异质性[10]使肿瘤血管壁上形成较大面积的小孔[11], 进而导致血管渗透性增加, 肿瘤血管内的高渗液渗漏到组织间隙, 使组织间隙压力升高。一方面, 血管内液体渗漏, 血管中血液粘度增加, 血液灌注减少[12]; 另一方面, 组织间隙的高压力也降低了血管内血液灌注。因此, 血管的运输物质的功能降低, 减少了 TME 中的氧气含量, 产生低氧和酸性环境, 同时减少了免疫细胞到达肿瘤组织的数量, 也抑制了治疗药物的传输。TME 的低氧和酸性状态可以产生免疫抑制, 与以下几个原因有关: ① 在低氧环境下, 肿瘤细胞、树突状细胞(dendritic cells, DC)以及髓系来源的免疫抑制细胞表面表达大量的 PD-L1 [13], 通过 PD-1/PD-L1 信号通路抑制 T 细胞的免疫。② 髓系来源的抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)和调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)属于免疫抑制性细胞, 低氧可以促进的 MDSC 和 Tregs 的聚集。③ 低氧还可以改变肿瘤细胞的能量代谢通路, 促进免疫抑制性代谢物例如腺苷酸的产生[14]。④ 低氧环境使缺氧诱导因子(hypoxia induction factor, HIF)的分泌增加, HIF 会改变巨噬细胞的表达方式, 使之向免疫抑制性肿瘤细胞转变[15]。异常的肿瘤血管通过多种方式抑制免疫细胞的功能, 使肿瘤细胞发生免疫逃逸。研究发现[16], 低剂量或正常剂量的抗血管生成药物可以促进肿瘤血管正常化, 缓解 TME 的低氧环境, 提高免疫细胞识别和杀伤肿瘤细胞的能力。

此外, VEGF 信号可以通过以下几种作用方式减弱免疫系统的抗肿瘤效果: ① VEGF 可以作用于树突状细胞和 T 细胞表面的 VEGFR2 受体, 抑制树突状细胞和 T 细胞的成熟, 还可以通过上调免疫检查点 PD-1 和 CTLA-4, 抑制 T 细胞活性[17], 进而产生肿瘤的免疫逃逸。② VEGF 通过诱导肿瘤血管表达 FAS 抗原配体(FASL), 阻止 T 细胞向肿瘤组织内浸润[18]。③ 血管内皮表达的细胞内黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)和血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion protein 1, VCAM-1)可以帮助免疫细胞黏附在血管内皮上, 并从血管移入 TAM 发挥杀伤肿瘤的作用。VEGF 可通过减少 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达, 从而抑制免疫细胞在肿瘤中浸润[19]。④ VEGF 还可诱导 Tregs、MDSCs 等抑制性的免疫细胞的增殖, 抑制 DC 细胞的成熟以及 T 细胞的发育。相关研究发现[20], 服用以 VEGF 为靶点的抗血管生成药物后, 肿瘤血管内存在一段“正常化”的时间窗, 可以促进血管正常化, 增加氧气和化疗药物的浓度, 提高治疗效果, 超过这段时间窗就会发挥抗血管生成作用。VEGF 为靶点的抗血管生成药物可以抑制 VEGF/VEGFR2 通路, 通过多种途径提高免疫系统的抗肿瘤效果。

另有实验[21]结果表明, 免疫检查点抑制剂如抗 PD-L1 治疗可以增加机体对抗血管药物的敏感性, 促进血管正常化, 进而改善机体免疫抑制状态。免疫检查点抑制剂联合抗血管相互协同, 增加药物的敏感性, 为肿瘤患者提供了一种新的选择。

4.2. 联合治疗的临床应用

4.2.1. 肺癌

2018 年 12 月 6 日 FDA 批准阿特珠单抗联合贝伐珠单抗联合卡铂以及紫杉醇用于转移性非鳞 NSCLC 的一线治疗。IMpower150 [22]是一项 III 期临床试验, 将 1202 名转移性 NSCLC 患者随机分组, 402 名患者入卡铂/紫杉醇化疗的基础上联合阿特珠单抗组(ACP 组)、400 名入贝伐珠单抗组(BCP 组)以及 400 名入阿特珠单抗、贝伐珠单抗(ABCP 组), 比较不同治疗方案的疗效。结果显示, 在肝转移患者中, ABCP 组与 BCP 组的中位总生存期分别为 13.3 个月和 9.4 个月。无论患者有无 EGFR 突变, ABCP 组在中位 PFS 和中位 OS 均高于 BCP 组, 而药物不良反应发生率比较差异无统计学意义。研究结果表明, NSCLC 可以

从免疫检查点抑制剂联合抗血管治疗中明显获益。

SHR-1210 [23]是一项开放标签、多中心、Ib/II 期研究，纳入接受含铂化疗失败以及至少接受过 1 种 EGFR-TKI 治疗后疾病进展的 EGFR 突变的 18~70 岁的 NSCLC 患者。所有患者接受阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗治疗直至疾病进展或不可耐受的毒性。纳入 40 例 EGFR 突变的 NSCLC 患者，中位随访 10.8 月，所有人群 ORR 为 20%，DCR 为 62.5%。中位持续缓解时间未达到，中位 PFS 为 3.2 个月，OS 未达到。亚组分析显示，EGFR20 ins (3 例)或 EGFR L858R (14 例)突变的患者 ORR 率高于 EGFR19 del (22 例)，mPFS 更长。卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗在晚期非小细胞肺癌既往化疗经治患者中显示出了不错的疗效。

4.2.2. 肝癌

2019 年 11 月 23 日，ESMO 主席在会议上公布了 IMbrave 150 研究[24]的研究数据。该研究将 501 名晚期不可切除的肝细胞癌(HCC)患者按 2:1 比例随机分配，336 例入阿特殊单抗 + 贝伐珠单抗组，165 例入索拉菲尼组，研究两种方案的 OS 和 PFS。该研究目前的结果显示：阿特殊单抗 + 贝伐珠单抗组 OS 尚未达到，索拉菲尼组中位 OS 为 13.2 个月，中位 PFS 分别为 6.8 个月和 4.3 个月。与索拉菲尼相比，阿特殊单抗 + 贝伐珠单抗联合疗法使患者死亡风险降低 42%，阿特殊单抗 + 贝伐珠单抗组 ORR 达到 27%，完全缓解(CR)达 6%。这些数据表明，对既往未接受系统治疗的不可切除的 HCC 患者，与标准索拉菲尼方案相比，阿特殊单抗联合贝伐珠单抗疗法能够改善患者的 OS 与 PFS，成为不可切除 HCC 患者有希望的一线治疗方案。

NCT04072679 [25]是一项 Ib 期临床研究，共纳入 50 例晚期 HCC 患者，分别接受低剂量和高剂量 PD-1 单抗信迪利单抗联合贝伐珠单抗生物类似药 IBI305 治疗，结果显示，客观缓解率(ORR)：低剂量组 ORR 为 24.1%，高剂量组 ORR 为 33.3%。疾病控制率 DCR：低剂量组 DCR 为 75.9%，高剂量组 ORR 为 83.3%。与截止日期一样，尚未达到 PFS，其中低剂量组和高剂量组的六个月的 PFS 率分别为 60.5%和 75.8%。这项研究的初步结果值得进一步探讨免疫检查点抑制剂联合抗血管生成的治疗选择。

4.2.3. 肾癌

IMmotion151 研究[26]是一项 III 期随机对照试验中，一共 915 例未接受过治疗的肾透明细胞癌患者，其中有 362 名(40%)患有 PD-L1 阳性疾病。随机将 454 例患者入阿特殊单抗联合贝伐珠单抗组，461 例入舒尼替尼组。结果显示，在 PD-L1 阳性人群中，联合治疗组的中位 PFS 为 11.2 个月，舒尼替尼组为 7.7 个月。与舒尼替尼相比，阿特殊单抗联合贝伐珠单抗可延长转移性肾细胞癌患者的 PFS，并显示出良好的安全性，研究结果支持联合治疗可作为某些晚期肾细胞癌患者的一线治疗选择。

KEYNOTE-426 研究[27]是一项 III 期临床实验，随机分配 861 例未接受治疗的晚期肾透明细胞癌患者，432 名患者入帕博利珠单抗联合阿昔替尼组，429 例患者入舒尼替尼组。研究结果表明，联合治疗组的中位 PFS 为 15.1 个月，舒尼替尼组为 11.1 个月，ORR 分别为 59.3%和 35.7%。联合组估计存活的 12 个月患者百分比为 89.9%，舒尼替尼组为 78.3%。在未经治疗的晚期肾细胞癌患者中，与舒尼替尼治疗相比，帕博利珠单抗联合阿昔替尼可显著延长 OS 和 PFS，并具有更高的 ORR。

JAVELIN Renal 101 研究[28]是一项 III 期试验比较未接受治疗的晚期肾细胞癌患者应用 avelumab 联合阿昔替尼与舒尼替尼的疗效，总共 886 位患者被随机分配接受 avelumab 联合阿昔替尼(442 位患者)或舒尼替尼(444 位患者)治疗。在 560 例(63.2%) PD-L1 阳性肿瘤患者中，avelumab 联合阿昔替尼的中位 PFS 为 13.8 个月，而舒尼替尼为 7.2 个月，两组 ORR 分别为 55.2%和 25.5%，OS 分别为 11.6 个月和 10.7 个月。在接受不同治疗方式作为晚期肾细胞癌的一线治疗的患者中，avelumab 联合阿昔替尼的 PFS 显著长于舒尼替尼($P < 0.001$)。

4.2.4. 结直肠癌/胃癌

2019年ASCO年会公布了一项Ib期研究[29],该研究招募了50例接受过治疗的晚期胃癌(25例)或结直肠癌(25例)的患者,给予纳武单抗联合瑞戈非尼治疗,以进一步确定药物安全性并确定初步疗效。截止2018年10月结果显示,胃癌的ORR为44%,微卫星稳定型结直肠癌的ORR为29%,所有患者的中位PFS为6.3个月,结直肠癌和胃癌分别为6.3个月和5.8个月。纳武单抗联合瑞戈非尼在胃癌和结直肠癌患者中具有显著的抗肿瘤活性。

NCT01633970研究[30]目的是评估阿特殊单抗联合贝伐珠单抗的安全性。结果显示,纳入的10个微卫星不稳定高的结直肠癌患者,ORR为30%,在接受阿特殊单抗联合贝伐珠单抗高度预处理的患者中观察到了初始临床活性,疾病控制率为90%,且该组合具有良好的耐受性,值得进一步研究。

5. 小结

目前,越来越多的研究结果显示免疫抑制剂联合抗血管生成相互协同,可以提高患者的PFS和OS,使肿瘤患者从中获益。但仍有许多问题需进一步探讨:如何选择最佳的联合药物,怎样确定可能获益的患者,如何控制药物剂量,何时用药等。希望未来随着临床应用和相关研究的开展,能够给肿瘤患者带来更多获益。

参考文献

- [1] 曹毛毛, 陈万青. 中国恶性肿瘤流行情况及防控现状[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(3): 145-149.
- [2] Iwai, Y., Hamanishi, J., Chamoto, K., *et al.* (2017) Cancer Immunotherapies Targeting the PD-1 Signaling Pathway. *Journal of Biomedical Science*, **24**, 26. <https://doi.org/10.1186/s12929-017-0329-9>
- [3] Clarke, J.M., George, D.J., Lisi, S. and Salama, A.K.S. (2018) Immune Checkpoint Blockade: The New Frontier in Cancer Treatment. *Targeted Oncology*, **13**, 1-20. <https://doi.org/10.1007/s11523-017-0549-7>
- [4] Li, X., Shao, C., Shi, Y. and Han, W. (2018) Lessons Learned from the Blockade of Immune Checkpoints in Cancer Immunotherapy. *Journal Hematology & Oncology*, **11**, 31. <https://doi.org/10.1007/s11523-017-0549-7>
- [5] Chen, J., Jiang, C.C., Jin, L. and Zhang, X.D. (2016) Regulation of PD-L1: A Novel Role of Pro-Survival Signalling in Cancer. *Annals of Oncology*, **27**, 409-416. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv615>
- [6] Balar, A.V. and Weber, J.S. (2017) PD-1 and PD-L1 Antibodies in Cancer: Current Status and Future Directions. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **66**, 551-564. <https://doi.org/10.1007/s00262-017-1954-6>
- [7] De Palma, M., Biziato, D. and Petrova, T.V. (2017) Microenvironmental Regulation of Tumour Angiogenesis. *Nature Reviews Cancer*, **17**, 457-474. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.51>
- [8] Quail, D.F. and Joyce, J.A. (2013) Microenvironmental Regulation of Tumor Progression and Metastasis. *Nature Medicine*, **19**, 1423-1437. <https://doi.org/10.1038/nm.3394>
- [9] Hanahan, D. and Coussens, L.M. (2012) Accessories to the Crime: Functions of Cells Recruited to the Tumor Microenvironment. *Cancer Cell*, **21**, 309-322. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.02.022>
- [10] Nagy, J.A., Chang, S.H., Shih, S.C., Dvorak, A.M. and Dvorak, H.F. (2010) Heterogeneity of the Tumor Vasculature. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **36**, 321-331. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1253454>
- [11] Hobbs, S.K., Monsky, W.L., Yuan, F., *et al.* (1998) Regulation of Transport Pathways in Tumor Vessels: Role of Tumor Type and Microenvironment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **95**, 4607-4612. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.8.4607>
- [12] Jain, R.K. (1988) Determinants of Tumor Blood Flow: A Review. *Cancer Research*, **48**, 2641-2658.
- [13] Noman, M.Z., Desantis, G., Janji, B., *et al.* (2014) PD-L1 Is a Novel Direct Target of HIF-1 α and Its Blockade under Hypoxia Enhanced MDSC-Mediated T Cell Activation. *Journal of Experimental Medicine*, **211**, 781-790. <https://doi.org/10.1084/jem.20131916>
- [14] Sitkovsky, M.V., Kjaergaard, J., Lukashev, D. and Ohta, A. (2008) Hypoxia-Adenosinergic Immunosuppression: Tumor Protection by T Regulatory Cells and Cancerous Tissue Hypoxia. *Clinical Cancer Research*, **14**, 5947-5952. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0229>
- [15] Zhou, Y., Miao, J., Wu, H., *et al.* (2017) PD-1 and PD-L1 Expression in 132 Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma:

- The Correlation with Anemia and Outcomes. *Oncotarget*, **8**, 51210-51223. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17214>
- [16] Huang, Y., Stylianopoulos, T., Duda, D.G., Fukumura, D. and Jain, R.K. (2013) Benefits of Vascular Normalization Are Dose and Time Dependent—Letter. *Cancer Research*, **73**, 7144-7146. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-1989>
- [17] Voron, T., Colussi, O., Marcheteau, E., *et al.* (2015) VEGF-A Modulates Expression of Inhibitory Checkpoints on CD8+ T Cells in Tumors. *Journal of Experimental Medicine*, **212**, 139-148. <https://doi.org/10.1084/jem.20140559>
- [18] Motz, G.T., Santoro, S.P., Wang, L.P., *et al.* (2014) Tumor Endothelium FasL Establishes a Selective Immune Barrier Promoting Tolerance in Tumors. *Nature Medicine*, **20**, 607-615. <https://doi.org/10.1038/nm.3541>
- [19] Griffioen, A.W. (2008) Anti-Angiogenesis: Making the Tumor Vulnerable to the Immune System. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **57**, 1553-1558. <https://doi.org/10.1007/s00262-008-0524-3>
- [20] Huang, Y., Goel, S., Duda, D.G., Fukumura, D. and Jain, R.K. (2013) Vascular Normalization as an Emerging Strategy to Enhance Cancer Immunotherapy. *Cancer Research*, **73**, 2943-2948. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-4354>
- [21] Tian, L., Goldstein, A., Wang, H., *et al.* (2017) Mutual Regulation of Tumour Vessel Normalization and Immunostimulatory Reprogramming. *Nature*, **544**, 250-254. <https://doi.org/10.1038/nature21724>
- [22] Reck, M., Mok, T.S.K., Nishio, M., *et al.* (2019) 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. *The Lancet Respiratory Medicine*, **7**, 387-401. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30084-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30084-0)
- [23] Zhang, Z., Zhou, Y., Hu, K., Li, Z., Wang, Z. and Huang, Y. (2019) Complete Response of Early Stage Hepatocellular Carcinoma in a Patient Treated with Combination Therapy of Camrelizumab (SHR-1210) and Apatinib. *Digestive and Liver Disease*, **51**, 1488-1490. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.07.005>
- [24] Lee, M., Ryoo, B.Y., Hsu, C.H., *et al.* (2019) Randomised Efficacy and Safety Results for Atezolizumab (Atezo) + Bevacizumab ve (Bev) in Patients (PTS) with Previously Untreated, Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC). *Annals of Oncology*, **30**, v875. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.030>
- [25] Zhang, W., Bi, X.Y., Sun, Y.K., *et al.* (2020) Preliminary Results of Sintilimab plus Different Dose of IBI305 (Anti-VEGF Monoclonal Antibody) Inpatients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Phase Ib Study. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 3079. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.3079
- [26] Rini, B.I., Powles, T., Atkins, M.B., *et al.* (2019) Atezolizumab plus Bevacizumab ve versus Sunitinb in Patients with Previously Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma (IMmotion151): A Multicentre, Open-Label, Phase 3, Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **393**, 2404-2415. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30723-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30723-8)
- [27] Rini, B.I., Plimack, E.R., Stus, V., *et al.* (2019) Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinb for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **380**, 1116-1127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816714>
- [28] Motzer, R.J., Penkov, K., Haanen, J., *et al.* (2019) Avelumab plus Axitinib versus Sunitinb for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **380**, 1103-1115. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816047>
- [29] Fukuoka, S., Hara, H., Takahashi, N., *et al.* (2020) Regorafenib plus Nivolumab in Patients with Advanced Gastric or Colorectal Cancer: An Open-Label, Dose-Escalation, and Dose-Expansion Phase Ib Trial (REGONIVO, EPOC1603). *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 2053-2061. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03296>
- [30] Hochster, H.S., Bendell, J.C., Cleary, J.M., *et al.* (2017) Efficacy and Safety of Atezolizumab (Atezo) and Bevacizumab (bev) in a Phase Ib Study of Microsatellite Instability (MSI)-High Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 673-673. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.673