

抗血管内皮生长因子靶向药物联合免疫疗法治疗乳腺癌的研究进展

鲜童丞^{1,2}, 张雪琳², 别俊³, 罗义^{2*}

1. 峨眉山市人民医院 普通外科, 四川 乐山 614200

2. 川北医学院附属南充市中心医院 甲状腺乳腺外科, 四川 南充 637000

3. 川北医学院附属南充市中心医院 肿瘤科, 四川 南充 637000

摘要: 乳腺癌作为女性第一常见的恶性肿瘤, 严重影响女性患者的生存质量。血管内皮生长因子 (VEGF) 已被确定为诱导肿瘤血管生成的关键因子, 目前已有研究较多的用于乳腺癌治疗的抗 VEGF 靶向药物。另一方面, 免疫疗法的出现是恶性肿瘤治疗的重大突破。抗新生血管形成药物与免疫疗法在针对乳腺癌的治疗方案中不失为一种合理的选择。总结了抗 VEGF 靶向药物联合免疫检查点抑制剂、肿瘤疫苗、治疗性抗体在乳腺癌治疗中的研究进展。

关键词: 抗血管内皮生长因子靶向药物; 免疫检查点抑制剂; 肿瘤疫苗; 治疗性抗体; 乳腺癌; 血管内皮生长因子

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2024)10-2711-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.10.044

Advances in anti-VEGF-targeted drugs combined with immunotherapy in treatment of breast cancer

XIAN Tongcheng^{1,2}, ZHANG Xuelin², BIE Jun³, LUO Yi²

1. Department of General Surgery, Emeishan People's Hospital, Leshan 614200, China

2. Department of Thyroid and Breast Surgery, the Nanchong City Central Hospital Affiliated to North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

3. Department of Oncology, the Nanchong City Central Hospital Affiliated to North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

Abstracts: Breast cancer, as the first common malignant tumor in women, seriously affects the quality of life of female patients. Vascular endothelial growth factor (VEGF) has been identified as the key factor to induce tumor angiogenesis. At present, there are many anti-VEGF-targeted drugs for the treatment of breast cancer. On the other hand, the emergence of immunotherapy is a major breakthrough in the treatment of malignant tumors. Anti-angiogenesis drugs and immunotherapy are a reasonable choice in treatment of breast cancer. This article summarized the research progress of anti-VEGF-targeted drugs combined with immune checkpoint inhibitors, tumor vaccines, therapeutic antibodies in the treatment of breast cancer.

Key words: anti-VEGF-targeted drug; immune checkpoint inhibitor; tumor vaccine; therapeutic antibody; breast cancer; vascular endothelial growth factor

乳腺癌作为女性第一常见的恶性肿瘤, 严重影响女性患者的生存质量。伴随着分子生物学研究的深入和肿瘤精准化治疗的进展, 分子靶向药物作为近年来一种全新的药物, 其毒性作用低、针对性强的特点, 在治疗乳腺癌的进程中扮演越来越重要的角色。血管内皮生长因子 (VEGF) 已被确定为诱导

肿瘤血管生成的关键因子, 与血管内皮生长因子受体 (VEGFR) 的相互结合, 介导下游信号通路, 促进新生血管生成过程^[1-2]。鉴于其在肿瘤生物学中的重要性, 研究者们一直致力于靶向血管生成药物的开发。目前研究较多的用于乳腺癌治疗的抗 VEGF 靶向药物主要包括单克隆抗体、小分子 VEGF 酪氨

收稿日期: 2024-07-31

基金项目: 四川省科技计划项目 (2023YFS0473)

作者简介: 鲜童丞 (1998—), 男, 四川南充人, 医师, 硕士, 主要从事甲状腺乳腺外科方向的临床研究。E-mail: 574582597@qq.com

*通信作者: 罗义 (1976—), 男, 四川南充人, 主任医师, 博士, 主要从事甲状腺乳腺外科方向的临床研究。E-mail: 443713587@qq.com

酸激酶抑制剂 (VEGFR-TKI)。贝伐珠单抗作为一种可以与 VEGFR 结合的人源化单克隆抗体,与 VEGF 结合从而竞争性抑制与其受体结合,阻断其介导的信号传导过程,从而抑制新生血管形成,达到抗肿瘤生长的目的。贝伐珠单抗在多组临床试验结果提示其能提高乳腺癌患者无进展生存率、总生存率和客观缓解率,已被作为首批应用于乳腺癌二线治疗的血管生成抑制剂^[3-5]。酪氨酸激酶抑制剂作为靶向 VEGFR 小分子靶向药物,可通过抑制血管内皮细胞的增殖和迁移从而抑制肿瘤血管生成^[6]。该类药物如阿帕替尼、索拉非尼在较多临床试验中展示良好的疾病控制率和缓解率,药物安全性可控,可作为乳腺癌潜在的治疗选择^[7-9]。另一方面,免疫疗法的出现是恶性肿瘤治疗的重大突破。研究者发现 VEGF 不仅在控制血管形成方面发挥重要作用,还能直接或间接调控肿瘤微环境中免疫细胞的活化或表达、调节肿瘤诱导的免疫抑制和通过作为中间因素与多种信号通路相互作用,从而参与肿瘤细胞的增殖、运动和代谢等^[10-12]。由此观之,乳腺癌肿瘤微环境具有丰富的免疫淋巴细胞和微血管,因其独特的联系,理论上抗新生血管形成药物与免疫疗法在针对乳腺癌的治疗方案中不失为一种合理的选择。本文总结了抗 VEGF 靶向药物联合免疫检查点抑制剂 (ICI)、肿瘤疫苗、治疗性抗体在乳腺癌治疗中的研究进展。

1 抗 VEGF 靶向药物联合 ICI

ICI 在目前癌症免疫治疗研究中取得突破性进展,且已证实在治疗多种人类癌症方面取得了前所未有的成功^[13]。ICI 包括程序性细胞死亡蛋白-1 (PD-1) 抑制剂、程序性细胞死亡蛋白-配体 1 (PD-L1) 抑制剂、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4) 抑制剂等。美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准有关免疫治疗的 ICI,如伊匹木单抗、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗等已经投入临床使用。

1.1 抗 VEGF 靶向药物联合 PD1/PD-L1 抑制剂

PD-1 是 CD28 家族的成员,可在多种淋巴细胞上表达;PD-L1 是一种 I 型跨膜蛋白。PD-1 作为 T 细胞活性的重要调节因子,可以通过与 PD-L1 的结合,发出抑制 T 细胞的信号,降低淋巴结内 CD8⁺ T 细胞的增生和活化,并且可阻碍 T 细胞的增殖和发挥其生理作用,最终导致 T 细胞的凋亡,为肿瘤细胞提供了有效的免疫逃逸机会^[14-15]。VEGF 参与肿瘤微环境中多种免疫细胞的调控,尤其是可以直

接抑制 CD8⁺ T 细胞的活化,减少 CD8⁺ T 细胞对肿瘤的浸润^[16]。VEGF 是肿瘤微环境内免疫抑制的重要介质,通常能够驱动一系列免疫抑制机制直接或间接驱动抑制抗肿瘤免疫。因此血管生成和免疫逃避是相互依赖的过程,通常同时发生^[17]。

抗 VEGF 靶向药物联合 PD1/PD-L1 抑制剂方案在乳腺癌临床试验中报道较多,提示像乳腺癌这类伴随着丰富血供、高度免疫细胞浸润的实体瘤似乎联合方案治疗的临床疗效更加显著,预后也更乐观^[18]。Allen 等^[19]研究发现,抗 VEGFR2 和抗 PD-L1 抗体组合可诱导乳腺癌中高内皮微静脉的产生,通过促进增强细胞毒性 T 淋巴细胞的活性,致使肿瘤细胞破坏。Zhang 等^[20]的 1 项相关研究中,基于通过调节肿瘤微环境并激活抗肿瘤免疫方式,探讨了 PD-L1 抑制剂卡雷利珠单抗联合抗阿帕替尼的抗肿瘤活性和可控的安全性,在卡雷利珠单抗 (200 mg/2 周) 加阿帕替尼 (500 mg/d) 的试验组中,患者均未发现严重的不良反应,并且患者病情缓解,疾病控制率达到 62.1%,但未来还需要进一步优化此类联合治疗方案。在 1 项纳武利尤单抗联合贝伐珠单抗和紫杉醇治疗 HER-2 阴性的转移性乳腺癌患者的 II 期、多中心、单臂研究中,70% 的患者出现了客观反应,98% 的患者实现了疾病控制,显示其显著的疗效,并且具有可控的安全性,说明此联合疗法可能是针对人表皮生长因子受体-2 (HER-2) 阴性乳腺癌患者的一个很有前途的选择^[21]。国内 1 项由双靶治疗方案治疗晚期三阴性乳腺癌的研究中发现,以卡瑞利珠单抗 (3 mg/kg, 静脉推注, 2 周/次) 联合阿帕替尼 (250 mg/次, po, 1 次/d), 用药 28 d 后,联合方案对比 PD-1 单药治疗,可显著改善患者细胞免疫功能水平,短期预后更佳,安全性可控等^[22]。

基于目前研究,似乎将 PD1/PD-L1 抑制剂与抗 VEGF 靶向治疗相结合能提高药物的抗肿瘤活性,延长患者的总生存率。但该联合方案的应用受到多种因素的影响,如乳腺癌的分子分型、病理分型以及患者的免疫状态等。未来研究应关注靶点筛选和优化,探讨与其他乳腺癌治疗方式相结合的应用策略,实现乳腺癌个体化的精准治疗。

1.2 抗 VEGF 靶向药物联合 CTLA-4 抑制剂

CTLA-4 为免疫球蛋白超家族成员,可在乳腺癌肿瘤细胞中表达,而其内源性配体表达于树突状细胞表面,一旦与 CTLA-4 结合,就抑制 T 细胞的

激活。值得注意的是, CTLA-4 表达和激活与通常表达 CTLA-4 作为逃避机制的细胞的较高免疫浸润相关, 其中包括 CD8/CD4⁺ T 细胞、调节性 T 细胞 (Tregs)、NK 细胞、巨噬细胞等^[23]。肿瘤细胞因其高代谢、高侵袭的特性, 易致细胞内缺氧环境的形成, 缺氧可驱动糖酵解代谢的重编程, 激活 VEGF 的产生, 有助于 T 细胞募集浸润、肿瘤血管生成和肿瘤进展。此外, 肿瘤的进展与有氧糖酵解的速率、乳酸的产生呈正相关。缺氧导致细胞糖酵解的转换可导致乳酸的堆积, 这会导致肿瘤微环境的酸化。而这种缺氧酸化的肿瘤微环境会导致 Tregs、骨髓源性抑制细胞等免疫抑制细胞的募集。因此, 抗血管生成药物联合 CTLA-4 抑制剂可改善肿瘤微环境中相关免疫细胞的浸润和活性, 达到抑制肿瘤生长的目的^[24]。

目前, 该联合方案的有效性和药物安全性主要在黑色素瘤、肝癌、肾癌、非小细胞肺癌等恶性肿瘤的临床研究中得以证实, 而对于治疗乳腺癌鲜有报道。在 1 项由德克萨斯大学医学院癌症中心所进行的有关伊匹单抗 (一种与 CTLA-4 结合的单克隆抗体) 联合来那度胺 (一种可以抑制 VEGF 生成的药物) 治疗包括三阴性乳腺癌在内的多种晚期癌症患者的 I 期研究中, 该联合方案具有良好的耐受性, 展示出乐观的应用前景^[25]。该联合方案有望作为 PD1/PD-L1 抑制剂与抗 VEGF 靶向治疗的替代联合方案, 但还需在后续三阴性乳腺癌临床试验中加以验证。

2 抗 VEGF 靶向药物联合肿瘤疫苗

肿瘤疫苗是一种有效的抗癌治疗方式, 可以激活机体免疫系统, 有效地识别和抑制肿瘤细胞的生长和转移, 从而有效地阻止癌症的发展和扩散。治疗性疫苗通常是从患者肿瘤细胞或肿瘤合成物质的出发进行设计, 使得树突细胞负载上肿瘤特异的抗原呈递给宿主 T 细胞, 进而激活 T 细胞, 触发免疫反应。目前临床基于治疗性肿瘤疫苗的研究, 可分为肽疫苗、树突状细胞疫苗、基因疫苗、溶瘤病毒疫苗等^[26]。

2.1 抗 VEGF 靶向药物联合树突状细胞疫苗

树突状细胞作为专职的抗原递呈细胞, 在细胞免疫中发挥重要作用。VEGF 可以介导下游信号通路上调 PD-1 的表达, 抑制树突状细胞呈递抗原, 从而抑制 T 细胞的激活和扩增。抗 VEGF 靶向药物可能是肿瘤疫苗疗法的合适伴侣。在 1 项小鼠的临

床试验中, 研究者发现加用肿瘤抗原疫苗的可以提高 ICI 的疗效^[27], 而在后续的研究中, 发现该药物联合方案在肺癌、卵巢癌、直肠癌等肿瘤中表现出较满意的疗效。Lin 等^[28]研究发现在抗血管生成药物联合 ICI 治疗非小细胞肺癌疗效较差的情况下, 加用相关疫苗后, 联合方案发挥了更强的抗肿瘤作用, 肿瘤体积的显著减少, 且没有明显的毒性。Tanyi 等^[29]为推动树突状细胞疫苗方法的临床开发, 将该疫苗联合贝伐珠单抗治疗晚期卵巢癌, 可协同抗肿瘤免疫作用, 再加入低剂量环磷酰胺后, 该联合方案安全有效, 且研究对象表现出更长的总生存期。对于乳腺癌相关的研究, 1 项针对三阴性乳腺癌的临床试验中, 发现贝伐珠单抗可降低肿瘤内微血管密度, 并同时改善 CD4⁺ T、CD8⁺ T 细胞以及树突状细胞的浸润, 这为进一步证明树突状细胞疫苗联合抗 VEGF 靶向药物的有效性并且有望未来应用于乳腺癌临床治疗的可能性^[30]。

2.2 抗 VEGF 靶向药物联合溶瘤病毒疫苗

溶瘤病毒是一类被修饰后具有复制能力的且能在肿瘤组织中发挥靶向消灭肿瘤的病毒。溶瘤病毒疫苗是一种利用病毒的特性来抑制肿瘤生长的疫苗。溶瘤病毒疫苗可以直接抑制肿瘤细胞的生长, 也可以诱导免疫系统对肿瘤细胞的攻击, 如破坏肿瘤血管、扩增特定的抗癌免疫反应, 从而达到抑制肿瘤生长的目的^[31]。1 项研究从肿瘤新生血管生成的角度出发, 将 VEGF 抗体和溶瘤病毒相结合, 赋予病毒潜在的抗血管生成的特性, 诱导抗 VEGF 中和抗体, 从而抑制肿瘤新生血管的形成; 值得注意的是, 该研究发现嵌合溶瘤病毒可能为免疫功能正常的癌症患者带来比单纯抗 VEGF 方案更显著的治疗益处^[32]。对于乳腺癌溶瘤病毒疫苗的开发和验证, 科学家们利用分子生物学和基因工程技术开发出突变型溶瘤单纯疱疹病毒 1 型 (HSV-1) 疫苗株, 其在第 4 阶段小鼠乳腺癌模型试验中表现出较好的抗肿瘤活性。主要表现在可增加肿瘤细胞中 T 细胞的浸润, PD-L1、VEGF 等相关标志物水平显著降低, 产生强烈的全身抗肿瘤免疫反应^[33]。然而, 如何对该类嵌合疫苗进行进一步开发或改造、解决 T 细胞抗肿瘤机制、通过免疫治疗手段加强肿瘤抗血管生成的能力还需未来更进一步研究。

3 抗 VEGF 靶向药物联合治疗性抗体

通过实验室设计合成的治疗性抗体可以有效抑制肿瘤细胞的生长。它们具有良好的特异性, 可

以被靶抗原识别,而且具有较强的特异性,从而有助于极大地改善病情,同时也确保了患者安全^[34]。随着免疫疗法和靶向治疗研究的不断深入,将治疗性抗体与抗血管生成药物联合使用受到国内外研究者的广泛关注。

3.1 免疫相关单克隆抗体

单克隆抗体可特异性结合抗原,通过抗体依赖性细胞毒性、补体依赖性细胞毒性和抗体依赖性吞噬等作用发挥促肿瘤细胞凋亡功能。寻找能联合靶向 VEGF 抗体与其他治疗性单克隆抗体方案,在临床试验中发挥更强的抗肿瘤活性尤为重要。Kashyap 等^[35]发现将 CD40 激动性抗体与抗血管生成抗体的组合,可诱导免疫机制,改善肿瘤微环境中 CD8⁺ T 细胞的肿瘤浸润,协同肿瘤抗血管生成机制,促进抗肿瘤免疫反应。基于目前多组临床试验结果已经证明了 PD-L1 联合 VEGF 双靶点治疗的优势,目前研究者已研发针对 PD1 和 VEGF 双通路的新颖双特异性抗体,该药物保留了结合亲和力和体外生物活性,并且在动物模型中表现出比单一药物更强的抗肿瘤活性^[36]。对于这类双特异性抗体是否有望应用于临床,还需进行更多的临床试验来支持这一结论。

3.2 抗体药物复合物

因单克隆抗体治疗的局限性,科学家们研发出抗体药物复合物。它属于一类特殊的治疗性抗体,将抗体与具有毒性的细胞毒剂或放射活性的药物结合,以便将抗体药物复合物与肿瘤细胞的特定目标分子结合,从而实现对癌症的有效抑制。研究者发现抗血管生成药物可以促进抗体药物复合物渗透和暴露肿瘤细胞。Gilbert 等^[37]将索米妥昔单抗(1种叶酸受体 α 靶向抗体药物偶联物)联合贝伐珠单抗应用于铂类耐药卵巢癌患者中,展现出持久的抗肿瘤活性和可控的安全性。有趣的是,与对于先前使用过贝伐珠单抗单药的卵巢癌患者相比(客观缓解率 35%,中位反应持续时间 9.7 个月,中位无进展生存期 6.8 个月),联合方案展现出更好的药物治疗效应(客观缓解率 56%,中位反应持续时间 10.4 个月,中位无进展生存期 10.6 个月)。除此以外,由 Qu 等^[38]分享的 1 例激素受体阴性、HER-2 阳性的伴脑、肝转移的 IV 期乳腺癌患者的病例中,患者因 HER-2 靶向药物产生耐药性,换用抗体药物复合物(RC48)加贝伐珠单抗后,该患者没有观察到明显的毒性,影像学显示脑转移性病灶明显消退,为

转移性乳腺癌的治疗前景提供了新的思路。因此,抗体药物复合物作为目前肿瘤精准治疗的研究热点,未来可大力推进抗体药物复合物联合疗法的理念,寻找抗血管生成疗法和新一代的抗体药物复合物的联合治疗方案,为乳腺癌患者提供更多个性化治疗手段。

4 结语

VEGF 不仅是乳腺癌新生血管形成的始控因素,促进疾病的发生、发展,而且通过多种途径参与肿瘤微环境的直接或间接调控。VEGF 可以直接参与肿瘤微环境中多种免疫细胞的介导抑制或通过与其受体结合影响免疫细胞的发育、募集或迁移。此外,在肿瘤特殊的代谢微环境中,多种代谢途径重编程、关键因子能上调 VEGF 在该环境下的调控作用,并与多种信号通路相互作用,协助肿瘤细胞参与免疫逃逸。目前,诸多临床研究已经验证了将抗血管生成疗法与免疫疗法结合起来治疗乳腺癌的合理性,尤其是有关抗血管生成疗法和免疫检查点抑制剂的联合方案已经有了初步的成效,有望大规模应用于临床的治疗。然而,它 also 存在着诸多挑战,如进一步研究 VEGF 与肿瘤微环境之间的关系,寻找更多未知的靶点或靶向通路;大多数治疗方法和药物仍处于临床试验阶段,药物的安全性和治疗后的耐药性也有待进一步评估,同时,还应该讨论药物的剂量、与其他药物联合方案的选择和给予顺序。随着对肿瘤免疫学更深入的认识,抗 VEGF 靶向治疗联合免疫疗法有望在乳腺癌的临床治疗中发挥出其无限大的潜力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] de Heer E C, Jalving M, Harris A L. HIFs, angiogenesis, and metabolism: Elusive enemies in breast cancer [J]. *Clin Invest*, 2020, 130: 5074-5087.
- [2] Al Kawas H, Saaied I, Jank P, et al. How VEGF-A and its splice variants affect breast cancer development - clinical implications [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2022, 45(2): 227-239.
- [3] Brufsky A, Valero V, Tiangco B, et al. Second-line bevacizumab-containing therapy in patients with triple-negative breast cancer: Subgroup analysis of the RIBBON-2 trial [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 133(3): 1067-1075.
- [4] Miles D W, Chan A, Dirix L Y, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal

- growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(20): 3239-3247.
- [5] Cameron D, Brown J, Dent R, *et al.* Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): Primary results of a randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(10): 933-942.
- [6] Zafrakas M, Papasozomenou P, Emmanouilides C. Sorafenib in breast cancer treatment: A systematic review and overview of clinical trials [J]. *World J Clin Oncol*, 2016, 7(4): 331-336.
- [7] Wang H, Su W, Lowe S, *et al.* Association of apatinib and breast cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *Surg Oncol*, 2022, 44: 101818.
- [8] Varnier R, Puszkiel A, Tod M, *et al.* Clinical results of the EVESOR trial, A multiparameter phase I trial of everolimus and sorafenib combination in solid tumors [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2023, 91(5): 361-373.
- [9] Morikawa A, Grkovski M, Patil S, *et al.* A phase I trial of sorafenib with whole brain radiotherapy (WBRT) in breast cancer patients with brain metastases and a correlative study of FLT-PET brain imaging [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 188(2): 415-425.
- [10] Chou W C, Rampanelli E, Li X, *et al.* Impact of intracellular innate immune receptors on immunometabolism [J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(3): 337-351.
- [11] Zhang J, Xu J, Dong Y, *et al.* Down-regulation of HIF-1 α inhibits the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer by inhibiting PI3K/AKT pathway and VEGF expression [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(6): BSR20180741.
- [12] He H, Wang X, Chen J, *et al.* High-mobility group box 1 (HMGB1) promotes angiogenesis and tumor migration by regulating hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1 α) expression via the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/AKT signaling pathway in breast cancer cells [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 2352-2360.
- [13] Makuku R, Khalili N, Razi S, *et al.* Current and future perspectives of PD-1/PDL-1 blockade in cancer immunotherapy [J]. *J Immunol Res*, 2021: 6661406.
- [14] Ai L, Xu A, Xu J. Roles of PD-1/PD-L1 pathway: Signaling, cancer, and beyond [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1248: 33-59.
- [15] Gaynor N, Crown J, Collins D M. Immune checkpoint inhibitors: Key trials and an emerging role in breast cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 79: 44-57.
- [16] Patel S A, Nilsson M B, Le X, *et al.* Molecular mechanisms and future implications of VEGF/VEGFR in cancer therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(1): 30-39.
- [17] Hack S P, Zhu A X, Wang Y. Augmenting anticancer immunity through combined targeting of angiogenic and PD-1/PD-L1 pathways: Challenges and opportunities [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 598877.
- [18] Garcia J, Hurwitz H I, Sandler A B, *et al.* Bevacizumab (Avastin[®]) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook [J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 86: 102017.
- [19] Allen E, Jabouille A, Rivera L B, *et al.* Combined antiangiogenic and anti-PD-L1 therapy stimulates tumor immunity through HEV formation [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(385): eaak9679.
- [20] Zhang Q, Shao B, Tong Z, *et al.* A phase Ib study of camrelizumab in combination with apatinib and fuzuloparib in patients with recurrent or metastatic triple-negative breast cancer [J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 321.
- [21] Ozaki Y, Tsurutani J, Mukohara T, *et al.* Safety and efficacy of nivolumab plus bevacizumab, paclitaxel for HER2-negative metastatic breast cancer: Primary results and biomarker data from a phase 2 trial (WJOG9917B) [J]. *Eur J Cancer*, 2022, 171: 193-202.
- [22] 郝凯峰, 张明芳, 仲广生. PD-1 联合抗血管生成双靶治疗晚期三阴性乳腺癌的疗效及对细胞免疫功能、短期预后和不良反应的影响 [J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37(10): 1701-1705.
- [23] Navarrete-Bernal M G C, Cervantes-Badillo M G, Martínez-Herrera J F, *et al.* Biological landscape of triple negative breast cancers expressing CTLA-4 [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1206.
- [24] Dong Y, Wong J S L, Sugimura R, *et al.* Recent advances and future prospects in immune checkpoint (ICI)-based combination therapy for advanced HCC [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(8): 1949.
- [25] Sakamuri D, Glitza I C, Cuellar S L B, *et al.* Phase I dose-escalation study of anti-CTLA-4 antibody ipilimumab and lenalidomide in patients with advanced cancers [J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(3): 671-676.
- [26] Morse M A, Gwin III W R, Mitchell D A. Vaccine therapies for cancer: Then and now [J]. *Target Oncol*, 2021, 16(2): 121-152.
- [27] Chen J S, Hsieh Y C, Chou C H, *et al.* Chidamide plus tyrosine kinase inhibitor remodel the tumor immune microenvironment and reduce tumor progression when combined with immune checkpoint inhibitor in Naïve and anti-PD-1 resistant CT26-bearing mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10677.
- [28] Lin X, Tang S, Guo Y, *et al.* Personalized neoantigen vaccine enhances the therapeutic efficacy of bevacizumab and anti-PD-1 antibody in advanced non-small cell lung

- cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2024, 73(2): 26.
- [29] Tanyi J L, Bobisse S, Ophir E, *et al.* Personalized cancer vaccine effectively mobilizes antitumor T cell immunity in ovarian cancer [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(436): eaao5931.
- [30] Boucher Y, Kumar A S, Posada J M, *et al.* Bevacizumab improves tumor infiltration of mature dendritic cells and effector T-cells in triple-negative breast cancer patients [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2021, 5(1): 62.
- [31] Russell S J, Peng K W, Bell J C. Oncolytic virotherapy [J]. *Nat Biotechnol*, 2012, 30(7): 658-670.
- [32] Grueso E, Sánchez-Martínez C, Calvo-López T, *et al.* Antiangiogenic vascular endothelial growth factor-blocking peptides displayed on the capsid of an infectious oncolytic parvovirus: Assembly and immune interactions [J]. *J Virol*, 2019, 93(19): e00798-19.
- [33] Nabi R, Musarrat F, Menk P, *et al.* The oncolytic herpes simplex virus type-1 (HSV-1) vaccine strain VC2 causes intratumor infiltration of functionally active T cells and inhibition of tumor metastasis and pro-tumor genes VEGF and PDL1 expression in the 4T1/Balb/c mouse model of stage four breast cancer [J]. *Front Mol Biosci*, 2023, 10: 1199068.
- [34] Shim H. Bispecific antibodies and antibody-drug conjugates for cancer therapy: Technological considerations [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 360.
- [35] Kashyap A S, Schmittnaegel M, Rigamonti N, *et al.* Optimized antiangiogenic reprogramming of the tumor microenvironment potentiates CD40 immunotherapy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(1): 541-551.
- [36] Cui X, Jia H, Xin H, *et al.* A novel bispecific antibody targeting PD-L1 and VEGF with combined anti-tumor activities [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 778978.
- [37] Gilbert L, Oaknin A, Matulonis U A, *et al.* Safety and efficacy of mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FR α)-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in combination with bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2023, 170: 241-247.
- [38] Qu F, Liu Q, Lu R, *et al.* Disitamab vedotin (RC48) combined with bevacizumab for treatment of HR-negative/HER2-positive metastatic breast cancer with liver and brain involvement: A case report [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1245701.

[责任编辑 解学星]