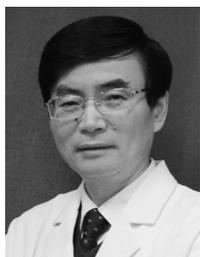


晚期肺癌抗血管生成治疗的临床应用进展

马胜林 陈雪琴

【摘要】肺癌是世界范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤。尽管近年来药物治疗发展迅速,但是寻求更为确切的治疗手段永不停息。肿瘤血管生成是恶性肿瘤的十大特征之一,由血管内皮细胞等组成的肿瘤微环境是影响抗肿瘤药物治疗效果的重要原因之一。近年来研究提示,抗血管生成治疗联合化疗、靶向治疗和免疫治疗可以获得惊人的疗效,本文就晚期肺癌抗血管生成治疗的临床应用进展作一述评。

【关键词】抗血管生成 肺癌 联合治疗



马胜林,主任医师、教授、博士生导师,杭州市第一人民医院集团管理委员会主任。浙江省“新世纪 151 人才工程”第一层次,浙江省卫生领军人才,浙江省有突出贡献中青年专家,杭州市杰出人才,杭州市成绩突出科技工作者,享受国务院政府特殊

津贴。兼任中国抗癌协会抗癌药物专业委员会候任主任委员,中国抗癌协会放疗专业委员会副主任委员,中华医学会儿科学分会肺癌专家委员会副主任委员,中国临床肿瘤学会肿瘤热疗专家委员会主任委员,浙江省抗癌协会放疗专业委员会主任委员,浙江省医学会肿瘤学分会候任主任委员等。从事恶性肿瘤的综合治疗 30 余年,尤其在胸腹部恶性肿瘤的放疗、化疗、热疗、生物治疗、中西医结合治疗、个体化治疗等非手术综合治疗基础与临床研究方面有很深的造诣。近年来承担国家“863”课题、国家卫健委重大专项子计划、国家新药创制、国家自然科学基金、省自然重点、省部共建项目等 10 余项,主编/副主编专著 12 部,获省市级科技进步奖项 10 余项,国家发明专利 8 项。发表 SCI 论文近 100 篇。

肺癌是目前最常见的恶性肿瘤之一,是世界范围内主要的癌症死亡原因。无论是小细胞肺癌或是中晚期非

小细胞肺癌(NSCLC),化疗、分子靶向治疗和免疫治疗是主要治疗手段。对于有驱动基因突变阳性的转移性 NSCLC 患者,酪氨酸激酶抑制剂是首选治疗药物^[1-4];对于细胞程序性死亡-配体 1(PD-L1)高表达的 NSCLC 患者,可以一线使用免疫治疗^[5];对于 PD-L1 低表达的患者,建议含铂两药方案或联合免疫治疗方案。但以上治疗方法的疗效均十分有限,且不可避免出现耐药。如何提高抗肿瘤药物的治疗效果是当前研究的热点。肿瘤血管生成是恶性肿瘤十大特征之一,血管内皮生长因子(VEGF)和 VEGF 受体(VEGFR)2 结合所介导的信号通路可以控制血管内皮细胞的增殖、存活和迁移,最终导致新生血管形成。新生血管能为肿瘤的生长提供营养物质,并通过血液循环来排泄肿瘤代谢产物。肿瘤的发生、发展和转移都依赖于血管生成,而抗 VEGF 治疗可以有效抑制肿瘤生长并阻止其转移^[6]。靶向肿瘤血管生成是治疗肺癌的有效途径之一。目前靶向 VEGF 通路的血管生成抑制剂主要有以下 3 类:(1)VEGF 单克隆抗体(贝伐珠单抗);(2)VEGFR 单克隆抗体(雷莫芦单抗);(3)VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂(索拉菲尼、安罗替尼、尼达尼布、阿帕替尼、瑞戈非尼等)。近年来研究提示,抗血管生成治疗联合化疗、靶向治疗和免疫治疗或单药治疗应用于晚期肺癌均已获得明显疗效,本文就晚期肺癌抗血管生成治疗进展作一述评。

1 抗血管生成一线治疗和维持治疗晚期 NSCLC

1.1 抗血管生成联合化疗

1.1.1 贝伐珠单抗联合化疗 贝伐珠单抗是一种重组人源化单克隆 IgG1 抗体,能与 VEGF 高亲和力结合,阻止 VEGF 与其受体结合从而抑制 VEGF 活性,从而抑制

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.23.2019-3079

基金项目:杭州市社会发展科研主动设计项目(20180417A01)

作者单位:310006 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院肿瘤科

通信作者:马胜林,E-mail:mashenglin@medmail.com.cn

新生血管生成。贝伐珠单抗是目前唯一被证实与化疗药物联合用于晚期非鳞状 NSCLC 的一线治疗中能为患者带来生存获益的抗血管生成药物。

ECOG4599 是一项 III 期临床研究,共纳入 878 例晚期或复发的非鳞状 NSCLC 患者,随机给予紫杉醇/卡铂加贝伐珠单抗(CP+B)与单纯紫杉醇/卡铂(CP)化疗,主要终点为总生存期(OS),次要终点为无进展生存期(PFS)、客观缓解率(ORR)和安全性。结果显示与化疗组相比,贝伐珠单抗联合化疗组 OS 明显延长(12.3 个月比 10.3 个月, $P<0.01$),中位 PFS 明显延长(6.2 个月比 0.5 个月, $P<0.01$);此外,该研究显示贝伐珠单抗联合化疗组的整体耐受性良好^[7]。2015 年 BEYOND 研究是一项卡铂/紫杉醇联合贝伐珠单抗对比联合安慰剂一线治疗中国晚期或复发非鳞状 NSCLC 患者的多中心随机双盲安慰剂对照 III 期研究,结果显示贝伐珠单抗联合卡铂/紫杉醇对比安慰剂组 PFS、OS 分别延长了 2.7 和 6.7 个月^[8]。基于上述两项研究,贝伐珠单抗分别于 2006 年被美国食品药品监督管理局、2015 年被中国食品药品监督管理局批准用于不能切除的、局部晚期、复发或转移性非鳞状 NSCLC 的一线治疗。此后,III 期 AVAIL 研究^[9]和 IV 期 SAIL 研究^[10]再次证实贝伐珠单抗联合化疗的有效性与安全性。

一项来自瑞士的进展期非鳞状 NSCLC II 期非随机 SAKK19/09 研究中,治疗组(贝伐珠单抗联合培美曲塞与顺铂一线治疗后培美曲塞与贝伐珠单抗维持治疗)77 例,对照组(培美曲塞和顺铂一线治疗后培美曲塞维持)52 例,两组患者中位 PFS(6.9 个月比 5.6 个月)、ORR(62.3%比 44.2%)比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),但 OS 比较差异无统计学意义($P>0.05$)^[11]。该研究提示培美曲塞联合铂类的基础上加用贝伐珠单抗,可以改善 PFS 和 ORR,但并未提高 OS。2019 年美国临床肿瘤学会会议上报告了 EA5508 研究^[12]和 COMPASS 研究^[13],均提示贝伐珠单抗联合化疗一线治疗晚期非鳞状 NSCLC 获益的患者,采用贝伐珠单抗联合培美曲塞维持较单药维持治疗能明显延长 PFS,但并未延长 OS;亚组分析结果显示,对于 70 岁以下及表皮生长因子受体(EGFR)野生型患者,联合用药组 OS 明显延长。因此,至今尚无明确证据证实,贝伐珠单抗和培美曲塞联合用药可替代贝伐珠单抗或培美曲塞单药维持治疗。

1.1.2 血管内皮抑制素联合化疗 内皮抑制素可抑制肿瘤新生血管形成,阻断肿瘤细胞营养供应,促进肿瘤细胞凋亡。Wang 等^[14]长春瑞滨+顺铂+重组人血管内皮抑制素的 III 期随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究

结果显示,试验组 ORR(35.4%比 9.5%)、总疾病控制率(DCR,73.3%比 64.0%)、疾病进展时间(TTP,6.3 个月比 3.6 个月)较对照组均明显提高(均 $P<0.05$);安全性分析提示,试验组和对照组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),且治疗后试验组生存质量评分较对照组提高($P<0.05$)。该试验表明,恩度联合 NP 方案对晚期 NSCLC 患者有良好的疗效和安全性。基于此研究,恩度在 2005 年获准上市,并被《中国临床肿瘤学会原发性肺癌诊疗指南》推荐为晚期 NSCLC 一线治疗用药。2013 年报道的长期随访结果显示,试验组中位 OS 较对照组延长 4.0 个月(13.75 个月比 9.75 个月, $P<0.05$)^[15],进一步肯定了联合治疗策略的远期获益价值。

1.2 抗血管生成联合酪氨酸酶抑制剂 EGFR 通路的激活可以增加肿瘤 VEGF 旁分泌,促进肿瘤血管生成。同时,EGFR 抑制剂可以减弱 VEGF 表达,当肿瘤细胞对 EGFR-酪氨酸酶抑制剂耐药后常常与 VEGF 高水平有关^[16],这为 EGFR 抑制剂联合抗血管生成治疗提供理论基础。JO25567 研究是首个探索厄洛替尼联合贝伐珠单抗一线用于 EGFR 突变阳性 NSCLC 的 II 期前瞻性随机研究,结果提示贝伐珠单抗联合厄洛替尼与厄洛替尼单药相比,中位 PFS 明显延长(16 个月比 9.7 个月),ORR 分别为 99%和 69%,且联合方案未发现新的安全性事件^[17]。2018 年美国临床肿瘤学会会议更新数据显示,PFS 仍有显著获益(16.4 个月比 9.8 个月, $P<0.01$),但两组 OS 差异不明显(47.0 个月比 47.4 个月, $HR=0.81$, $P>0.05$)^[18]。NEJ026 研究是一项比较厄洛替尼联合贝伐珠单抗与厄洛替尼单药用于未经治 EGFR 敏感突变晚期非鳞状 NSCLC 患者的 III 期临床研究^[19]。该研究结果显示,联合组中位 PFS 为 16.9 个月(95%CI:14.2~21.0),优于单药组的 13.3 个月(95%CI:11.1~15.3 个月),差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者最常见的 3 级及以上不良反应均为皮疹(21%),分别有 8%、4%的患者出现严重不良反应,均无治疗相关性死亡事件。PFS 获益能否转化为 OS 获益,仍需等待随访数据。

雷莫芦单抗是特异性靶向 VEGFR2 的单克隆抗体。2019 年美国临床肿瘤学会会议报道的 RELAY 研究是一项全球随机、双盲、安慰剂对照的 III 期研究,评估了雷莫芦单抗/安慰剂联合厄洛替尼一线治疗既往未接受治疗的 IV 期 EGFR 突变(19 DEL/L858R)NSCLC 患者^[20]。该研究结果显示,中位 PFS 从单药的 12.4 个月延长至联合的 19.4 个月($P<0.01$),其安全性与既往研究一致。两组进展时 ctDNA T790M 突变的发生率比较差异无统计学意义。RELAY 研究提示雷莫芦单抗与厄洛替尼一

线联用可改善 EGFR 敏感突变 NSCLC 患者的 PFS。

1.3 抗血管生成联合免疫治疗 肿瘤微环境是指在肿瘤生长过程中,由肿瘤细胞和非肿瘤细胞共同构成的、与肿瘤发生和转移相关的局部稳态环境。它包括肿瘤细胞、内皮细胞、成纤维细胞、免疫细胞、细胞外基质的结构成分以及其分泌的细胞因子、肽类生长因子等可溶性物质。由于肿瘤血管异常扭曲导致缺氧、酸性的微环境,会减弱免疫细胞的浸润能力,促进免疫抑制因子的分泌,促进髓系抑制性细胞和调节 T 细胞的聚集,诱导肿瘤细胞免疫检查点分子的表达,上调免疫细胞免疫抑制分子的表达,使肿瘤细胞处于免疫抑制状态^[21]。抗血管生成通过拮抗 VEGF 或 VEGF 信号传导,增加组织灌注,诱导肿瘤血管内皮细胞分泌黏附性分子,促进免疫细胞浸润,减少免疫抑制相关细胞和因子的产生和聚集,重塑免疫微环境,从而提高免疫治疗的疗效^[22]。

IMpower150 研究是一项随机、开放的 III 期临床研究,对转移性非鳞 NSCLC 患者分别给予阿特殊单抗+卡铂+紫杉醇(ACP 方案)、贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇(BCP 方案)、阿特殊单抗+贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇(ABCP 方案),每 3 周 1 次,最多 6 个周期;然后给予阿特殊单抗和/或贝伐珠单抗进行维持治疗^[23]。结果显示无论患者 PD-L1 表达以及 EGFR/ALK 基因变异状态,阿特殊单抗+贝伐珠单抗+化疗相比贝伐珠单抗+化疗,能明显降低疾病进展或死亡风险,即明显延长了 PFS 和 OS。进一步亚组研究显示,在 EGFR/ALK 敏感突变患者和肝转移患者中,相比免疫治疗联合化疗,四药联合组具有明显的生存获益,而贝伐珠单抗联合化疗未见明显的生存优势^[24]。可见,抗血管治疗联合免疫治疗前景值得期待。此外,小分子抗血管酪氨酸酶抑制剂安罗替尼、仑伐替尼联合免疫检查点抑制剂一线治疗晚期 NSCLC 的临床研究即将或已经开展,期待研究结果。

2 抗血管生成二线治疗和跨线治疗晚期 NSCLC

细胞毒药物多西他赛、培美曲塞是晚期 NSCLC 标准的二线治疗,但总体缓解率仅 5%~10%,中位 PFS 为 3 个月,中位 OS 为 7.5 个月^[25-26]。免疫治疗被证实是有效的二线治疗,而纳武利尤单抗是中国食品药品监督管理局唯一批准的 PD-1 抑制剂,适应证为 EGFR 阴性和间变性淋巴瘤激酶(ALK)阴性、既往接受过含铂方案化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者。中国患者纳武利尤单抗有效率为 16.6%,PFS 为 2.8 个月^[27];但由于价格昂贵、目前医保未覆盖等因素,许多患者仍未可及。因此,如何提高晚期 NSCLC 二

线化疗的疗效亟待研究。

尼达尼布是口服的三联抗血管抑制剂,可同时阻断 VEGFR、血小板源性生长因子受体(PDGFR)以及成纤维细胞生长因子受体(FGFR)的信号转导通路。LUME-Lung 1 研究是一项随机、双盲 III 期临床研究,共纳入欧洲、亚洲和南非的 1 314 例患者,结果显示尼达尼布联合多西他赛二线治疗局部晚期/转移性 NSCLC 患者 PFS 明显优于多西他赛单药组(3.4 个月比 2.7 个月, $P<0.01$),但 OS 比较差异无统计学意义;但腺癌亚组结果显示,联合组有 PFS($HR=0.77, P<0.05$)和 OS($HR=0.83, P<0.05$)双重获益;联合组腹泻、中性粒细胞减少和乏力更为多见^[28]。LUME-Lung 2 研究也有类似结果,尼达尼布联合多西他赛可以延长 III B/IV 期或复发非鳞状 NSCLC 患者的 PFS,但未延长 OS;而联合组 3 级以上转氨酶升高发生率明显增高,故研究提前终止^[29]。可见,尼达尼布在 NSCLC 二线治疗的地位仍不确切。

REVEL 研究是一项多中心、随机、安慰剂对照的 III 期研究,主要评估雷莫芦单抗联合多西他赛与多西他赛单药二线治疗转移性 NSCLC 患者,主要终点为 OS。该研究结果显示,联合组的中位 OS 较单药组改善(10.5 个月比 9.1 个月, $HR=0.86, 95\%CI:0.75\sim0.98, P<0.05$)^[30]。基于此研究,美国食品药品监督管理局批准了雷莫芦单抗联合多西他赛在铂类为基础化疗后疾病进展的转移性 NSCLC 患者的二线治疗。

跨线使用贝伐珠单抗在 NSCLC 中的证据尚不充分。日本 II 期 WJOG 5910L 研究显示,跨线使用贝伐珠单抗联合多西他赛二线治疗非鳞状 NSCLC,可为患者延长 1 个月的 PFS(4.4 个月比 3.4 个月, $P>0.05$),优于预设标准 0.2,OS 也有延长趋势,但差异均无统计学意义,且未观察到不可预期的不良反应^[31]。AvaALL 研究是个探讨贝伐珠单抗跨线治疗 NSCLC 的随机、非盲的 III 期随机对照研究,于 2011 年 6 月至 2015 年 1 月在全球 123 个中心进行,旨在评估一线应用含贝伐珠单抗方案治疗 NSCLC 进展后继续应用贝伐珠单抗的安全性和有效性,主要研究终点为 OS,次要研究终点为 PFS2、PFS3、TTP2、TTP3 及安全性^[32]。485 例患者被随机分为两组,贝伐珠单抗联合标准化疗组 OS 较单纯标准化疗无明显延长(11.9 个月比 10.2 个月, $P>0.05$),未达到主要研究终点;贝伐珠单抗联合标准化疗组的中位 PFS2 较单纯标准化疗组有所延长,但差异无统计学意义(5.5 个月比 4.0 个月, $P>0.05$);贝伐珠单抗联合标准化疗组的中位 PFS3 较标准化疗组也明显延长(4.0 个月比 2.6 个月, $P<0.01$);贝伐珠单抗联合标准化疗组

的 3~4 级不良反应较单纯标准化疗组有所升高(76.5% 比 60.3%, $P < 0.05$)。上述两项研究结果基本一致,提示贝伐珠单抗跨线治疗获益有限。

3 抗血管生成三线及以上治疗晚期 NSCLC

对于晚期 NSCLC,经过标准的酪氨酸激酶抑制剂、一线化疗和二线化疗/免疫治疗后,多年以来一直没有标准的后续治疗方案。近年来,陆续开展了数项小分子抗血管酪氨酸酶抑制剂后线治疗进展期或复发性 NSCLC 患者,但研究结果却有所差异。

索拉非尼是以 VEGFR2、VEGFR3、PDGFR- β 、RET、FLT3、RAF 以及 c-KIT 为靶点的抗肿瘤细胞增殖和血管生成的酪氨酸激酶抑制剂。MISSION 研究是索拉非尼单药三线治疗晚期 NSCLC 患者的随机对照研究,PFS、TTP、ORR 较安慰剂组有明显获益,但 OS 未见明显延长^[33]。呋奎替尼是高选择性 VEGFR1、VEGFR2 和 VEGFR3 的小分子抑制剂。我国开展的一项多中心、随机、双盲 II 期研究证实,对于二线治疗失败的晚期 NSCLC 患者,呋奎替尼对比安慰剂可以延长 PFS(3.8 个月比 1.1 个月, $HR=0.34, P < 0.01$),同时提高 ORR 和 3.6 个月生存率^[34]。但在 2019 年世界肺癌大会上报告呋奎替尼治疗晚期 NSCLC 的 III 期 FALUCA 研究未能到达主要终点,相比对照组未能改善患者的 OS^[35]。

与上述两项研究相反,安罗替尼却获得阳性结果。安罗替尼(AL3818)是我国自主研发的一种口服、新型小分子多靶点酪氨酸酶抑制剂,可强效抑制 VEGFR、PDGFR、FGFR 和 c-Kit 等多个靶点,具有抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的双重作用。III 期 ALTER0303 研究共入组三线及以上晚期 NSCLC 患者 437 例,结果显示安罗替尼单药能明显延长中位 OS 和 PFS,其中 OS 延长 3.3 个月(9.6 个月比 6.3 个月, $HR=0.68, P < 0.01$),PFS 延长 4.0 个月(5.4 个月比 1.4 个月, $HR=0.25, P < 0.01$),均达到主要终点;次要终点安罗替尼组 ORR(9.2%比 0.7%, $P < 0.01$)和 DCR(81.0%比 37.1%, $P < 0.01$)也明显优于对照组;EGFR 亚组分析显示,EGFR 敏感性突变阳性或阴性的患者都能从安罗替尼的治疗中得到 OS 和 PFS 的双重获益;此外,安罗替尼显示了良好的安全性,最常见的不良事件包括高血压、促甲状腺激素升高、手足综合征等,均可耐受和控制^[36]。基于这项研究,中国食品药品监督管理局批准盐酸安罗替尼用于既往至少接受过 2 种系统化疗后出现进展或复发的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。

4 抗血管生成治疗广泛期小细胞肺癌

多年来,血管生成抑制剂在小细胞肺癌治疗中的结果一直不尽人意,直至 2018 年世界肺癌大会报告了安罗替尼治疗复发性、广泛期小细胞肺癌的 ALTER1202 研究才扭转局面。这是一项盐酸安罗替尼对照安慰剂三线及以上治疗小细胞肺癌的随机、双盲、安慰剂对照、多中心 II 期临床研究,120 例患者按 2:1 随机分为安罗替尼组(82 例)和安慰剂组(38 例),主要终点为 PFS,次要终点为 OS、ORR、DCR、生活质量、安全性和耐受性^[37]。该研究结果显示,与安慰剂比较,安罗替尼显示出非常好的临床获益,主要终点 PFS 延长了 3.4 个月(4.1 个月比 0.7 个月),疾病进展风险降低了 81%,差异有统计学意义($P < 0.01$)。在 PFS 的亚组分析中,所有亚组的患者接受安罗替尼治疗均有明显获益,尤其是脑转移和三线治疗的患者获益更明显,其中脑转移患者 PFS 延长 3 个月,三线治疗的患者 PFS 延长 3.4 个月。基于此研究,2019 年中国临床肿瘤学会指南 II 级推荐安罗替尼用于广泛期小细胞肺癌的三线及以上治疗。

5 小结与展望

综上所述,抗血管生成治疗是晚期肺癌众多药物治疗中不可或缺的一部分,无论是单克隆抗体还是小分子化合物,都能为晚期肺癌带来临床获益。血管生成抑制剂可以改善肿瘤微环境,联合化疗、靶向治疗是未来的研究方向,与免疫治疗的联合机制亟待研究。有研究提示循环内皮细胞 CD31 表达、血清趋化因子 CCL2 水平可能与安罗替尼的疗效相关^[38-39],但目前仍未能有效地指导临床实践,因此,寻求更精准的抗血管生成疗效标志物需要进一步探索。

6 参考文献

- [1] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med, 2009, 361(10):947-957. DOI: 10.1056/NEJMoa0810699.
- [2] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. N Engl J Med, 2010, 362(25):2380-2388. DOI: 10.1056/NEJMoa0909530.
- [3] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer(OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2011, 12 (8):735-742. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70184-X.
- [4] Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus

- chemotherapy in ALK-a)positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23):2167–2177. DOI:10.1200/JCO.2017.77.4794.
- [5] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19):1823–1833. DOI:10.1056/NEJMoa1606774.
- [6] Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases [J]. *Nature*, 2000, 407(6801): 249–257. DOI:10.1038/35025220.
- [7] Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(24):2542–2550. DOI:10.1056/NEJMoa061884.
- [8] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. BEYOND: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel plus bevacizumab or placebo in chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(19):2197–2204. DOI:10.1200/JCO.2014.59.4424.
- [9] Reck M, von Pawel J, Zatlouk P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(8):1227–1234. DOI:10.1200/JCO.2007.14.5466.
- [10] Tsai CM, Au JS, Chang GC, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with chemotherapy in Asian patients with advanced nonsquamous NSCLC: results from the phase IV MO19390 (SAIL) study[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(6):1092–1097. DOI:10.1097/JTO.0b013e318216687d.
- [11] Gautschi O, Rothschild SI, Li Q, et al. Bevacizumab plus pemetrexed versus pemetrexed alone as maintenance therapy for patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: update from the swiss group for clinical cancer research (SAKK) 19/09 trial[J]. *Clin Lung Cancer*, 2017, 18(3):303–309. DOI:10.1016/j.clcc.2016.11.007.
- [12] Ramalingam SS, Dahlberg SE, Belani CP, et al. Pemetrexed, bevacizumab, or the combination as maintenance therapy for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: ECOG-ACRIN 5508[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(26):1901006. DOI:10.1200/JCO.19.01006.
- [13] Takashi Seto, Koichi Azuma, Takeharu Yamanaka, et al. A randomized phase III study of continuous maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after induction therapy with carboplatin (Car), pemetrexed (Pem), and bevacizumab (Bev) for advanced non-squamous non-small cell lung cancer (nSQ-NSCLC) without sensitizing EGFR mutations: The COMPASS study (WJOG5610L)[C]. Chicago: ASCO, 2019.
- [14] Wang J, Sun Y, Liu Y, et al. Results of randomized, multicenter, double-blind phase III trial of rh-endostatin (YH-16) in treatment of advanced non-small cell lung cancer patients[J]. *Zhong Guo Fei Ai Za Zhi*, 2005, 8(4): 283–290. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2005.04.07.
- [15] Sun Y, Wang JW, Liu YY, et al. Long-term results of a randomized, double-blind, and placebo-controlled phase III trial: Endostar (rh-endostatin) versus placebo in combination with vinorelbine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Thoracic Cancer*, 2013, 4(4): 440–448. DOI:10.1111/1759-7714.12050.
- [16] Larsen AK, Ouaret D, EO, et al. Targeting EGFR and VEGF(R) pathway cross-talk in tumor survival and angiogenesis [J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 131(1):80–90. DOI:10.1016/j.pharmthera.2011.03.012.
- [17] Seto T, Kato T, Nishio M, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11):1236–1244. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70381-X.
- [18] Noboru Y, Takashi S, Makoto N, et al. Erlotinib plus bevacizumab (EB) versus erlotinib alone (E) as first-line treatment for advanced EGFR mutation-positive non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC): Survival follow-up results of JO25567[C]. Chicago: ASCO, 2018.
- [19] Saito T, Fukuhara T, Furuya N, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5):625–635. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30035-X.
- [20] Kazuhiko N, Edward BG, Takashi S, et al. RELAY: A multinational, double-blind, randomized Phase 3 study of erlotinib (ERL) in combination with ramucirumab (RAM) or placebo (PL) in previously untreated patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive (EGFRm) metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)[C]. Chicago: ASCO, 2019.
- [21] Huang Y, Kim B, Chan CK, et al. Improving immune-vascular crosstalk for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(3):195–203. DOI:10.1038/nri.2017.145.
- [22] Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z, et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 15(5):325–340. DOI:10.1038/nrclinonc.2018.29.
- [23] 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. DOI:10.1056/NEJMoa1716948.
- [24] Reck M, Mok T, Nishio M, et al. 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[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(5):387–401. DOI:10.1016/S2213-2600(19)30084-0.
- [25] Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with

(下转第 2476 页)