

肿瘤微环境靶向治疗策略的研究进展

彭朝胜, 杨泽旭*

西安医学院研究生处, 陕西 西安

收稿日期: 2025年12月9日; 录用日期: 2026年1月2日; 发布日期: 2026年1月13日

摘要

随着肿瘤与肿瘤微环境(TME)相关研究越来越透彻, 基于TME的靶向疗法也开始备受关注, 并且与常规疗法的联合治疗也呈现出一定的疗效。因此, 本文主要针对TME中的脉管系统、特异性细胞外基质、成纤维细胞、免疫细胞以及趋化因子的靶向疗法进行了阐述。研究表明, 肿瘤微环境是一个复杂的生态系统, 除癌细胞外, 还依赖于TME中存在的支持成分, 这些支持成分对肿瘤的生长、转移和耐药性都有重要影响。因此, 针对TME中各个支持成分的靶向治疗将在抑制肿瘤生长, 侵袭转移, 以及耐药性上具有重要的意义。

关键词

肿瘤微环境, 脉管系统, 细胞外基质, 免疫细胞, 免疫检查点, 趋化因子, 靶向治疗

Research Progress of Targeted Therapy Strategies in Tumor Microenvironment

Chaosheng Peng, Zexu Yang*

Postgraduate Office, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: December 9, 2025; accepted: January 2, 2026; published: January 13, 2026

Abstract

With the research on tumor and tumor microenvironment (TME) becoming more and more thorough, targeted therapy based on TME has begun to attract attention, and the combination therapy with conventional therapy has also shown certain efficacy. Therefore, this article focuses on the targeted therapy of vascular system, specific extracellular matrix, fibroblasts, immune cells and chemokines in TME. Studies have shown that the tumor microenvironment is a complex ecosystem that depends on supporting components present in the TME in addition to cancer cells, which have

*通讯作者。

文章引用: 彭朝胜, 杨泽旭. 肿瘤微环境靶向治疗策略的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 1083-1090.
DOI: 10.12677/acm.2026.161141

important effects on tumor growth, metastasis, and drug resistance. Therefore, targeted therapy targeting each supporting component of TME will be of great significance in inhibiting tumor growth, invasion, metastasis, and drug resistance.

Keywords

Tumor Microenvironment, Vascular System, Extracellular Matrix, Immune Cells, Immune Checkpoint, Chemokine, Targeted Therapy

Copyright © 2026 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

TME 靶向治疗是一种针对肿瘤细胞及其微环境中的特定成分和分子靶点的治疗策略。这种治疗方式旨在最大程度地减少对正常细胞的损害,同时提高抗肿瘤效果。TME 被认为是肿瘤发生发展中与人体其他细胞共存的复杂的多细胞环境。TME 中除癌细胞外,通常还包含基质细胞,如肿瘤相关成纤维细胞(CAF);免疫细胞,如巨噬细胞、树突状细胞、T 细胞等;细胞外基质(ECM)和其他分泌分子;以及血液和淋巴血管网络,它们共同联系在一起,并与肿瘤细胞互通,共同促进肿瘤的生长、侵袭和耐药。因此,针对 TME 中各个成分的靶向治疗具有重要的意义。

基于上述 TME 在肿瘤进展和调节癌症治疗功效中的关键作用,靶向 TME 治疗相关研究近年来显著增加,其主要集中于靶向肿瘤脉管系统、细胞外基质、成纤维细胞、巨噬细胞、树突状细胞、T 细胞、趋化因子以及免疫检查点上,并将在下文逐一阐述。

2. 基于脉管系统的靶向治疗

肿瘤的增殖,往往需要众多相关血管来维持相关营养供应。然而,在大部分情况下肿瘤新生血管和营养供应都是短缺的,因此,组织很容易处在缺氧状态,然而这间接促进了肿瘤的进展和耐药性的发生[1]。血管内皮生长因子(VEGF)相关抑制剂可通过阻断新血管生成和减轻缺氧取得不错的治疗效果[2]。然而,值得注意的是,在肥胖小鼠模型中,TME 脂肪细胞的 IL-6 和 FGF-2 表达增加,抑制了 VEGF 抑制剂对新生血管和肿瘤生长的抑制作用。肥胖通过产生炎症和血管生成因子来增强乳腺癌对抗 VEGF 治疗的耐药性,然而抑制这些因子可改善其作用效果[3]。总之,基于脉管系统的靶向治疗是一种有效的抗肿瘤治疗方法,但仍需要进一步的研究和改进以提高其疗效和安全性。

3. 基于肿瘤特异性细胞外基质(ECM)的靶向治疗

肿瘤特异性 ECM 是由肿瘤细胞产生并释放到肿瘤微环境中的一种复杂网络结构,它包含了多种成分,如胶原蛋白、弹性蛋白、纤维连接蛋白(FN)、层粘连蛋白和其他糖蛋白等。这些成分不仅为肿瘤细胞提供了一个生存和繁殖的微环境,还参与调节肿瘤细胞的生物化学和生物物理过程,如生存、生长、迁移、分化和免疫。由于 ECM 中的胶原蛋白为肿瘤免疫浸润提供物理屏障,同时也充当免疫抑制受体的配体[4]。因此特异性靶向 ECM 旨在精准干预肿瘤细胞与细胞外基质之间的相互作用,从而阻断肿瘤的恶性生长和转移。腱蛋白是一个大型、多功能的细胞外糖蛋白家族,在肿瘤起始时,TN-C 和 TN-W 就在大多数实体人肿瘤 TME 中急速增加,这两种分子具有强大的肿瘤促进活性,通过多种方法抑制他们在肿瘤

中的高表达可减弱肿瘤的进展的作用, 如 RNA 干扰技术[5]。此外, 有研究表明, 弱侵袭性和高侵袭性的乳腺癌细胞系的细胞行为受胶原纤维物理网络机制的独特影响[6]。由于其肿瘤中存在较高的胶原纤维的含量, 肿瘤胶原纤维使得药物渗透性降低, 因此, 通过特异性靶向肿瘤内胶原纤维有助于治疗肿瘤[7]。除胶原蛋白之外, 存在于 TME 之中的纤连蛋白也有显著的抗肿瘤作用。在胶质母细胞瘤的研究中表示, 针对纤连蛋白的特异性抗体 L19 通过在肿瘤中定位 IL-2 和 IL-12 来抑制肿瘤进展和增加肿瘤浸润 T 细胞数[8]。然而, 目前针对肿瘤特异性 ECM 靶向治疗的研究仍处于初级阶段, 需要进一步的研究和临床试验来验证其安全性和有效性。此外, 由于肿瘤特异性 ECM 的复杂性和多样性, 针对不同成分的靶向治疗策略可能需要不同的药物设计和治疗方案。因此, 未来的研究应致力于开发更加有效的靶向治疗药物和方法, 以进一步改善癌症患者的生存和生活质量。

4. 基于肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)的靶向治疗

肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)是 TME 中的主要细胞类型之一, 它们通过与肿瘤细胞的相互作用, 对肿瘤的发生、发展和转移产生重要影响。因此, 通过靶向 CAFs 可能是抗肿瘤的潜在思路。健皮解毒方(JPJDF)作为一种传统中药汤剂, 通过研究发现, JPJDF 可以通过减弱 CAFs 的活化, 进而为治疗结直肠癌提供潜在途径[9]。LNC1004 作为靶向成纤维细胞活化蛋白- α 的放射性药物, 其联合免疫检查点阻断疗法可抑制恶性进展、CD8⁺ T 细胞活化和扩增、中性粒细胞抗肿瘤活性和 T 细胞重编程以增加抗肿瘤免疫, 且具有良好的耐受性[10]。OsFS 是一种新型嵌合 DNA 疫苗, 该疫苗同时靶向 FAP α CAFs 和肿瘤细胞。在胰腺癌荷瘤小鼠中, OsFS 疫苗接种不仅降低了免疫抑制细胞的比例, 还促进了肿瘤浸润淋巴细胞的募集, 从而重塑了 TME 以支持抗肿瘤免疫反应[11]。此外, 在对于胰腺导管腺癌(PDAC)的研究中发现, 黏着斑激酶(FAK)在与细胞粘附、迁移、增殖和存活相关的各种致癌过程中起着至关重要的作用, 先导化合物 10I 作为 FAK 的抑制剂, 对永生化、原代和吉西他滨耐药克隆的 PDAC 细胞表现出有效的抗增殖活性[12]。此外, 靶向 CAF 衍生的 ECM 蛋白也可起到抗肿瘤作用。肝细胞癌(HCC)细胞来源的信号素 3C (Sema3C) 可促进体内细胞外基质(ECM)收缩和胶原蛋白沉积, 同时还促进了肝星状细胞(HSC)的增殖和活化, 通过阻断 Sema3C 可有效抑制肿瘤生长, 并使 HCC 细胞对索拉非尼敏感[13]。虽然目前较少有针对 CAFs 的靶向治疗被广泛应用于临床, 但针对 CAFs 的研究为我们提供了新的思路和方法, 为以后联合治疗研究提供更多的组合。

5. 基于 TME 相关的免疫细胞的靶向治疗

5.1. 靶向肿瘤相关巨噬细胞

肿瘤相关巨噬细胞(TAM)是一种重要的肿瘤浸润免疫细胞, 它们在肿瘤微环境中发挥多种作用, 包括促进肿瘤生长、侵袭和转移, 以及抑制抗肿瘤免疫反应。因此, 靶向 TAM 的治疗策略成为一种有前景的抗肿瘤治疗方法。目前, 针对 TAM 的靶向治疗主要有几种, 第一种就是阻断 CSF1R 信号传导。集落刺激因子 1 (CSF1)是 TAM 存活、增殖和分化的主要调节因子, 而 CSF1R 是 TAM 上表达的 CSF1 受体, 参与调控 TAM 的生存、增殖和分化[14]。PLX3397 作为 CSF1R 的抑制剂在骨肉瘤异种移植模型中可抑制肿瘤进展和远处转移, 提高骨肉瘤异种移植模型的生存时间。同时 PLX3397 对 TAM 和 T 细胞都有较强调节作用[14]。第二种就是通过减少循环炎性单核细胞的方式阻碍肿瘤的进展。循环中的单核细胞高度依赖 CCL2-CCR2 信号, 从骨髓中动员并吸收到炎症部位。因此, 阻断 CCR2 使单核细胞在骨髓中保持, 导致循环细胞库的枯竭, 原发部位和转移部位 TAMs 数量的减少。RS504393 是一种选择性 CCR2 抑制剂, 通过抑制 TAMs 浸润到肿瘤原发部位或转移部分来延缓肿瘤进展。研究表明, 使用 RS504393 后, 免疫抑制小鼠的 TAMs 的浸润数量和唾液腺样囊性癌(SACC)的肿瘤体积均明显减少[15]。第三种则是联

合其他治疗方法。由于单独阻断 CCL2-CCR2 轴可能会引起副作用, 但将靶向 CCL2-CCR2 疗法与其他疗法相结合会出现更好的效果。在急性髓性白血病(AML)中, 采用联合策略同时靶向 CCL2-CCR2 和 MEK 通路可抑制 AML 细胞的生长, 使 AML 细胞对曲美替尼敏感, 抑制增殖, 同时增强细胞凋亡, 这种联合疗法有可能提高治疗效果, 从而改善 AML 患者的预后[16]。总之, 针对 TAMs 的靶向治疗是一种有前景的抗肿瘤治疗方法, 但需要进一步的研究和临床试验来验证其安全性和有效性。同时, 也需要考虑如何克服潜在的问题, 如 TAM 的补充和其他免疫细胞的异常动员或激活。

5.2. 靶向肿瘤相关树突状细胞

基于肿瘤相关树突状细胞(DC)靶向治疗旨在利用 DC 的特性来激活人体免疫系统, 以攻击肿瘤细胞。这种治疗方法在过去的几年中取得了显著的进展, 并被认为是具有很好前景的肿瘤治疗方法。DC 疫苗就是靶向 DCs 的一种方法, 主要是通过采集肿瘤患者的外周血, 在体外培养出大量的树突状细胞, 并装备上患者自身没有的免疫细胞, 以精确“瞄准”并杀伤癌细胞。这种治疗方法不仅可以直接攻击肿瘤细胞, 还可以诱发免疫记忆, 使患者获得长期的抗癌效应。第一种临床批准的基于 APC 的疫苗是 Sipuleucel-T (Provenge), 其主要针对前列腺酸性磷酸酶的免疫反应的激活, 使其患者自身的免疫系统自动去识别和拮抗对应的癌症, 且可以显著提高前列腺癌患者的生存时间[17]。这种治疗方法的优势在于它可以直接攻击肿瘤细胞, 减少肿瘤负荷并缓解症状。还可以通过诱发免疫记忆, 使患者获得长期的抗癌效应, 降低复发风险。此外, 在乳腺癌模型中进行基于 DC 的 HER-2 肿瘤疫苗免疫治疗, 阻断 PD-L1 或 STAT3 信号传导可逆转 DC 中的致耐受性功能, 从而增强 HER-2 肿瘤特异性免疫反应和人类乳腺癌模型中的免疫治疗效果[18]。总的来说, 基于肿瘤相关树突状细胞的靶向治疗是一种具有巨大潜力的肿瘤治疗方法。然而, 这种治疗方法的具体应用和效果还需要进一步的临床研究来证实和评估。

5.3. 靶向肿瘤相关 T 细胞

靶向肿瘤相关 T 细胞是一种利用基因工程技术改造 T 细胞, 使其能够特异性识别和攻击肿瘤细胞的治疗方法。主要分为以下四个部分。第一部分靶向肿瘤相关抗原的 CAR-T 细胞疗法: 该方法通过基因工程技术将嵌合抗原受体(CAR)导入 T 细胞, 使其能够特异性识别和攻击肿瘤相关抗原。目前, CD19 和 BCMA 是 CAR-T 细胞治疗中最常见的靶点, 近年来, 抗 CD19 CAR-T 细胞疗法在难治复发 B 细胞急性淋巴细胞白血病(R/R B-ALL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者中实现了快速持久的反应[19]。除此之外, CD20 也在超过 90% 的 B 细胞淋巴瘤中过表达, 并被确定为 CD20 阳性 B 细胞淋巴瘤的有吸引力的靶点, 抗 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗对 NHL 的治疗有着显著的效果。在一项临床研究中表明, 抗 CD20 CAR-T 细胞疗法在临床前 B 细胞淋巴瘤模型中表现出先天性和适应性抗肿瘤活性[20]。有研究表明, CD22 在正常 B 细胞上限制性表达, 在造血干细胞上不表达, 使其成为 R/R B-ALL 和 DLBCL 中 CAR-T 细胞治疗的理想靶点。临床实验表示, 抗 CD22 CAR-T 细胞疗法在抗 CD19 CAR-T 细胞疗法失败的 R/R B-ALL 和 R/R DLBCL 患者中表现出显著的疗效[21]。此外, 截至目前针对其他不同靶点的 CAR-T 细胞疗法相继被开发。第二部分靶向肿瘤相关免疫检查点的 CAR-T 细胞疗法: 该方法通过基因工程技术将 CAR 与免疫检查点抑制剂(如 PD-1 抑制剂)结合, 增强 CAR-T 细胞的抗肿瘤活性。在恶性胸膜疾病的研究中表明, 局部间皮素靶向 CAR-T 细胞疗法加 PD-1 抑制剂的联合治疗方案极大的提高了患者的生存率[22]。第三部分是基于基因修饰的 T 细胞疗法, 该方法通过基因工程技术改造 T 细胞, 使其过表达某些基因, 如 IL-15、IL-12 等, 从而增强其抗肿瘤活性。有研究证明将 CAR 与膜结合的嵌合 IL-15 (mbIL15)共表达的 CAR-T 细胞不仅可以长期持续激活记忆干细胞表型, 还可以升高白血病异种移植小鼠模型中的 TCF-34 [23]。第四部分则为 T 细胞受体(TCR)工程疗法: 该方法通过基因工程技术将具有特异性识别能力的 TCR 导入

T 细胞,使其能够特异性和高亲和力地识别肿瘤抗原。在对一位进行性转移性胰腺癌患者的研究中发现,靶向 KRAS G12D 驱动突变的 TCR 基因治疗使得转移性胰腺癌的消除[24]。综上所述,靶向肿瘤相关 T 细胞靶向治疗具有特异性高、疗效显著、安全性好和适用范围广等多种特点。但也同样存在着费用较高、技术难度大、对某些肿瘤可能无效等众多局限性。总之,靶向肿瘤相关 T 细胞靶向治疗是一种具有潜力的抗肿瘤治疗方法,但还需要进一步的研究和完善。

6. 基于 TME 中趋化因子的靶向治疗

靶向 TME 中趋化因子信号是通过调控趋化因子信号,改变肿瘤细胞的迁移、侵袭和免疫抑制等行为,进而抑制肿瘤的生长和扩散。在 TME 中,趋化因子信号主要通过肿瘤细胞、免疫细胞(如 Treg 细胞和 TAM)等细胞上的趋化因子受体结合而发挥作用。针对不同类型和状态的免疫细胞,可以采取不同的靶向治疗策略。对于 Treg 细胞,可以采取抑制 CCR4 或 CCR8 等趋化因子受体的方法,从而减少 Treg 细胞在肿瘤中的数量和活性,增强抗肿瘤免疫反应。Mogamulizumab 是一种人源化抗人 CCR4 单克隆抗体,有研究表明,Mogamulizumab 可有效结合 CCR4,通过抑制受体与配体的相互作用来减轻肿瘤负荷并改善患者预后,从而阻碍恶性 T 细胞迁移和存活[25]。在另一项研究中针对 CCR8 开发了一种新型人源化抗 CCR8 单克隆抗体 S-531011,其特异性较强,在全部趋化因子中特异性识别人 CCR8,在荷瘤人 CCR8 敲入小鼠模型中,S-531011 减少了肿瘤浸润的 CCR8+ Tregs 细胞,展现出显著的抗肿瘤效果[26]。对于 TAM 来说,可以采取抑制其招募到 TME 的趋化因子信号的方法,如抑制 CCL2-CCR2 信号通路,从而减少 TAM 在肿瘤中的数量和活性,减轻免疫抑制作用。在食管鳞状细胞癌(ESCC)模型中发现,LINC00330 通过以自分泌方式破坏 CCL2/CCR2 轴及其下游信号通路来抑制 ESCC 进展,并以旁分泌方式阻碍 CCL2 介导的 TAM 重编程,从而抑制 ESCC 的进展[27]。此外,在一项研究中表明,在胰腺导管腺癌患者模型中,使用 PF04136309 联合白蛋白结合型紫杉醇和吉西他滨治疗后发现其外周血炎性单核细胞明显减少[28]。总之,靶向 TME 中趋化因子信号的治疗方法是一种具有潜力的抗肿瘤策略,但具体应用还需要根据不同类型的肿瘤和患者的具体情况进行选择和优化。

7. 基于免疫检查点的靶向治疗

免疫检查点靶向治疗是一种新兴的癌症治疗方法,它通过抑制或激活免疫系统中特定的信号通路,恢复免疫细胞的活性和肿瘤细胞的识别,从而杀伤肿瘤细胞。其主要针对 CTLA-4、PD-1/PD-L1 等免疫检查点进行干预。PD-1/PD-L1 信号通路是一种抑制免疫应答的重要机制,通过抑制 PD-1/PD-L1,可以解除对 T 细胞的抑制,增强抗肿瘤效果。有研究表明,肽是潜在的免疫检查点抑制剂,并表明肽模拟物 MOPD-1 是对 PD-L1 表现出高亲和力的抑制剂[29] [30]。此外,三种抗 PD-L1 抗体,Atezolizumab、Durvalumab 和 Avelumab,其三者已被批准用于治疗非小细胞肺癌等癌症[31],Atezolizumab 最初用于治疗局限性和转移性尿路上皮癌,但研究表明,Atezolizumab 联合化疗可增加晚期或复发性子宫内膜癌患者的无进展生存期,尤其是错配修复缺陷型(dMMR)癌患者,这表明 Atezolizumab 联合标准化疗可提高该特定亚组的治疗效果[32]。这使得抗 PD-L1 抗体与各种化疗方案联合治疗的思路出现,截至目前,Atezolizumab 与化疗联合治疗已被批准用于治疗非鳞状非小细胞肺癌、转移性尿路细胞癌和转移性三阴性乳腺癌[33]-[35]。Pembrolizumab 是第一个被批准用于难治性不可切除黑色素瘤的 PD-1 靶向疗法,之后被批准联合 Enfortumab vedotin-ejfv 用于局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的治疗[36]。而 CTLA-4 则在 T 细胞的激活过程中起到了重要的抑制作用,通过抑制 CTLA-4,可以增强 T 细胞的活化和增殖能力,从而增强抗肿瘤效果。在早期研究中表明,抗 CTLA-4 抗体 Ipilimumab 显著拉长了患者的生存时间[37],并被批准用于晚期黑色素瘤患者的治疗。但作为一种单一疗法,Ipilimumab 在其他肿瘤类型中并不

是非常有效,但联合其他治疗方式时会有较好的效果,其与 Nivolumab/Pembrolizumab 联合治疗在晚期 HCC 患者中可表现出良好的抗肿瘤作用和较长的生存时间,且毒副作用小[38]。综上所述,免疫检查点靶向治疗在多种癌症类型中都展现出了显著的治疗效果,也兼具更低的毒副作用,目前已广泛应用于临床研究和治疗中。然而,其也存在一定的局限性。首先,并不是所有的癌症患者都适合接受免疫检查点靶向治疗,其疗效和患者的基因特征、肿瘤微环境等因素有关。其次,起效时间较长,一般在治疗数周或数月后才会出现明显的疗效。此外,还存在耐药性问题,部分患者会对治疗产生抵抗,虽然目前还存在一些挑战和限制,但随着科学技术的不断发展和临床研究的深入开展,相信未来会有更多的突破和创新,为癌症患者带来更好的治疗选择和更高的生存率。

8. 总结和未来展望

随着近年对 TME 不断的探索,靶向 TME 的治疗方法一直被视为抗癌方向中有前途的策略之一。对 TME 的持续研究推动了针对脉管系统、细胞外基质、免疫检查点和 T 细胞的药物探索和新靶点的发现。在这篇综述中,我们强调了一些针对 TME 不同成分疗法成功的研究案例。即使是成功的研究案例,仍然只对部分患者有益,限制其疗效的主要机制可能是影响患者肿瘤进展的因素众多,只针对单一成分可能并不会太大理想的结果。因此,基于肿瘤微环境的个性化治疗策略将会成为一大趋势。例如,利用纳米技术或免疫细胞疗法来改变肿瘤微环境,使之从促癌状态转变为抑癌状态。同时,通过改善肿瘤微环境来增强现有治疗方法如化疗、放疗和免疫治疗的效果,减少副作用,提高患者生活质量。截至目前,有些新技术已经在推动 TME 解析与治疗精准化,比如使用单细胞分析和空间转录组技术,使研究人员能够解析基因表达在肿瘤组织不同空间区域的特异性模式以及 TME 中细胞群体的多样性和功能状态,从而为靶向药物递送和联合治疗策略提供空间生物学依据。近几年研究发现,针对 TME 中多种免疫抑制细胞的联合策略显示出巨大潜力。例如,研究表明,靶向肿瘤相关巨噬细胞(TAM)的 CSF-1/CSF-1R 通路,同时联合 PD-1 抑制剂,可显著增强 T 细胞功能。类似地,针对胰腺导管腺癌(PDAC)中癌症相关成纤维细胞(CAF)亚型的特异性干预(如靶向 iCAF 产生的 IL-6 或 myCAF 介导的基质硬化),与化疗或免疫治疗联合,可改善药物递送并逆转免疫抑制。

未来肿瘤治疗的发展,将更加依赖于对 TME 的系统性理解和精准干预。通过单细胞测序、空间多组学等新技术深度解析 TME 异质性,结合微肿瘤模型等个性化药筛平台,以及智能纳米递送系统和多靶点联合策略的协同创新,有望突破当前靶向 TME 的治疗瓶颈。最终,实现从单纯靶向肿瘤细胞到系统调控整个微环境、从群体化治疗到真正个性化治疗的范式转变,为肿瘤患者带来新的希望。

参考文献

- [1] Testa, U., Pelosi, E. and Castelli, G. (2020) Endothelial Progenitors in the Tumor Microenvironment. In: Birbrair, A., Ed., *Tumor Microenvironment*, Springer International Publishing, 85-115. https://doi.org/10.1007/978-3-030-44518-8_7
- [2] Dumitru, C.S. and Raica, M. (2024) A Splice Form of VEGF, a Potential Anti-Angiogenetic Form of Head and Neck Squamous Cell Cancer Inhibition. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 8855. <https://doi.org/10.3390/ijms25168855>
- [3] Incio, J., Ligibel, J.A., McManus, D.T., Suboj, P., Jung, K., Kawaguchi, K., et al. (2018) Obesity Promotes Resistance to Anti-VEGF Therapy in Breast Cancer by Up-Regulating IL-6 and Potentially FGF-2. *Science Translational Medicine*, **10**, eaag0945. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aag0945>
- [4] Horn, L.A., Chariou, P.L., Gameiro, S.R., Qin, H., Iida, M., Fousek, K., et al. (2022) Remodeling the Tumor Microenvironment via Blockade of LAIR-1 and TGF- β Signaling Enables PD-L1-Mediated Tumor Eradication. *Journal of Clinical Investigation*, **132**, e155148. <https://doi.org/10.1172/jci155148>
- [5] Tucker, R.P. and Degen, M. (2022) Revisiting the Tenascins: Exploitable as Cancer Targets? *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 908247. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.908247>

- [6] Sapudom, J., Riedl, P., Schrick, M., Kroy, K. and Pompe, T. (2024) Physical Network Regimes of 3D Fibrillar Collagen Networks Trigger Invasive Phenotypes of Breast Cancer Cells. *Biomaterials Advances*, **163**, Article ID: 213961. <https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2024.213961>
- [7] Jiang, Z., Fu, Y. and Shen, H. (2024) Development of Intratumoral Drug Delivery Based Strategies for Antitumor Therapy. *Drug Design, Development and Therapy*, **18**, 2189-2202. <https://doi.org/10.2147/dddt.s467835>
- [8] Weiss, T., Puca, E., Silginer, M., Hemmerle, T., Pazahr, S., Bink, A., *et al.* (2020) Immunocytokines Are a Promising Immunotherapeutic Approach against Glioblastoma. *Science Translational Medicine*, **12**, eabb2311. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abb2311>
- [9] He, S., Hao, L., Chen, Y., Gong, B. and Xu, X. (2025) Chinese Herbal Jianpi Jiedu Formula Suppressed Colorectal Cancer Growth *in Vitro* and *in Vivo* via Modulating Hypoxia-Inducible Factor 1 Alpha-Mediated Fibroblasts Activation. *Journal of Ethnopharmacology*, **337**, Article ID: 118753. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118753>
- [10] Zhao, L., Pang, Y., Zhou, Y., Chen, J., Fu, H., Guo, W., *et al.* (2024) Antitumor Efficacy and Potential Mechanism of Fap-Targeted Radioligand Therapy Combined with Immune Checkpoint Blockade. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 142. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01853-w>
- [11] Geng, F., Dong, L., Bao, X., Guo, Q., Guo, J., Zhou, Y., *et al.* (2022) Cafs/Tumor Cells Co-Targeting DNA Vaccine in Combination with Low-Dose Gemcitabine for the Treatment of Panc02 Murine Pancreatic Cancer. *Molecular Therapy—Oncolytics*, **26**, 304-313. <https://doi.org/10.1016/j.omto.2022.07.008>
- [12] Pecoraro, C., Carbone, D., Sciano, F., *et al.* (2024) Exploring the Therapeutic Potential of a Novel Series of Imidazothiadiazoles Targeting Focal Adhesion Kinase (FAK) for Pancreatic Cancer Treatment: Synthesis, Mechanistic Insights and Promising Antitumor and Safety Profile. *Journal of Drug Targeting*, **32**, 1278-1294.
- [13] Peng, H., Yang, M., Feng, K., Lv, Q. and Zhang, Y. (2024) Semaphorin 3C (Sema3C) Reshapes Stromal Microenvironment to Promote Hepatocellular Carcinoma Progression. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 169. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01887-0>
- [14] Fujiwara, T., Yakoub, M.A., Chandler, A., Christ, A.B., Yang, G., Ouerfelli, O., *et al.* (2021) CSF1/CSF1R Signaling Inhibitor Pexidartinib (PLX3397) Reprograms Tumor-Associated Macrophages and Stimulates T-Cell Infiltration in the Sarcoma Microenvironment. *Molecular Cancer Therapeutics*, **20**, 1388-1399. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-20-0591>
- [15] Yang, Z., Li, H., Wang, W., Zhang, J., Jia, S., Wang, J., *et al.* (2019) CCL2/CCR2 Axis Promotes the Progression of Salivary Adenoid Cystic Carcinoma via Recruiting and Reprogramming the Tumor-Associated Macrophages. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article No. 231. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00231>
- [16] Modak, R.V., de Oliveira Rebola, K.G., McClatchy, J., Mohammadhosseini, M., Damernsawad, A., Kurtz, S.E., *et al.* (2024) Targeting CCL2/CCR2 Signaling Overcomes MEK Inhibitor Resistance in Acute Myeloid Leukemia. *Clinical Cancer Research*, **30**, 2245-2259. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-23-2654>
- [17] Chang, R., Gulley, J.L. and Fong, L. (2023) Vaccinating against Cancer: Getting to Prime Time. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **11**, e006628. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-006628>
- [18] Si, F., Liu, X., Tao, Y., Zhang, Y., Ma, F., Hsueh, E.C., *et al.* (2024) Blocking Senescence and Tolerogenic Function of Dendritic Cells Induced by $\gamma\delta$ Treg Cells Enhances Tumor-Specific Immunity for Cancer Immunotherapy. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **12**, e008219. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-008219>
- [19] Jacobson, C.A., Chavez, J.C., Sehgal, A.R., William, B.M., Munoz, J., Salles, G., *et al.* (2022) Axicabtagene Ciloleucel in Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-5): A Single-Arm, Multicentre, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **23**, 91-103. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00591-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00591-x)
- [20] Nishimoto, K.P., Barca, T., Azameera, A., Makkouk, A., Romero, J.M., Bai, L., *et al.* (2022) Allogeneic CD20-Targeted $\gamma\delta$ T Cells Exhibit Innate and Adaptive Antitumor Activities in Preclinical B-Cell Lymphoma Models. *Clinical & Translational Immunology*, **11**, e1373. <https://doi.org/10.1002/cti2.1373>
- [21] Pan, J., Niu, Q., Deng, B., Liu, S., Wu, T., Gao, Z., *et al.* (2019) CD22 CAR T-Cell Therapy in Refractory or Relapsed B Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia*, **33**, 2854-2866. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0488-7>
- [22] Brandenburg, A., Heine, A. and Brossart, P. (2024) Next-Generation Cancer Vaccines and Emerging Immunotherapy Combinations. *Trends in Cancer*, **10**, 749-769. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2024.06.003>
- [23] Hurton, L.V., Singh, H., Najjar, A.M., Switzer, K.C., Mi, T., Maiti, S., *et al.* (2016) Tethered IL-15 Augments Antitumor Activity and Promotes a Stem-Cell Memory Subset in Tumor-Specific T Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **113**, E7788-E797. <https://doi.org/10.1073/pnas.1610544113>
- [24] Leidner, R., Sanjuan Silva, N., Huang, H., Sprott, D., Zheng, C., Shih, Y., *et al.* (2022) Neoantigen T-Cell Receptor Gene Therapy in Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*, **386**, 2112-2119. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2119662>
- [25] Zengarini, C., Guglielmo, A., Mussi, M., Motta, G., Agostinelli, C., Sabbatini, E., *et al.* (2024) A Narrative Review of

- the State of the Art of CCR4-Based Therapies in Cutaneous T-Cell Lymphomas: Focus on Mogamulizumab and Future Treatments. *Antibodies*, **13**, Article No. 32. <https://doi.org/10.3390/antib13020032>
- [26] Nagira, Y., Nagira, M., Nagai, R., Nogami, W., Hirata, M., Ueyama, A., *et al.* (2023) S-531011, a Novel Anti-Human CCR8 Antibody, Induces Potent Antitumor Responses through Depletion of Tumor-Infiltrating CCR8-Expressing Regulatory T Cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, **22**, 1063-1072. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-22-0570>
- [27] Zhao, L., Wang, G., Qi, H., Yu, L., Yin, H., Sun, R., *et al.* (2024) LINC00330/CCL2 Axis-Mediated ESCC TAM Reprogramming Affects Tumor Progression. *Cellular & Molecular Biology Letters*, **29**, Article No. 77. <https://doi.org/10.1186/s11658-024-00592-8>
- [28] Noel, M., O'Reilly, E.M., Wolpin, B.M., Ryan, D.P., Bullock, A.J., Britten, C.D., *et al.* (2019) Phase 1b Study of a Small Molecule Antagonist of Human Chemokine (C-C Motif) Receptor 2 (PF-04136309) in Combination with Nab-Paclitaxel/Gemcitabine in First-Line Treatment of Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Investigational New Drugs*, **38**, 800-811. <https://doi.org/10.1007/s10637-019-00830-3>
- [29] Yin, H., Zhou, X., Huang, Y., King, G.J., Collins, B.M., Gao, Y., *et al.* (2021) Rational Design of Potent Peptide Inhibitors of the PD-1:PD-L1 Interaction for Cancer Immunotherapy. *Journal of the American Chemical Society*, **143**, 18536-18547. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c08132>
- [30] Gurung, S., Khan, F., Gunasekaran, G.R., Yoo, J.D., Poongkavithai Vadevoo, S.M., Permpoon, U., *et al.* (2020) Phage Display-Identified Pd-L1-Binding Peptides Reinvigorate T-Cell Activity and Inhibit Tumor Progression. *Biomaterials*, **247**, Article ID: 119984. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.119984>
- [31] Akinleye, A. and Rasool, Z. (2019) Immune Checkpoint Inhibitors of PD-L1 as Cancer Therapeutics. *Journal of Hematology & Oncology*, **12**, Article No. 92. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0779-5>
- [32] Colombo, N., Biagioli, E., Harano, K., Galli, F., Hudson, E., Antill, Y., *et al.* (2024) Atezolizumab and Chemotherapy for Advanced or Recurrent Endometrial Cancer (Attend): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **25**, 1135-1146. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(24\)00334-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(24)00334-6)
- [33] West, H., McCleod, M., Hussein, M., Morabito, A., Rittmeyer, A., Conter, H.J., *et al.* (2019) Atezolizumab in Combination with Carboplatin Plus Nab-Paclitaxel Chemotherapy Compared with Chemotherapy Alone as First-Line Treatment for Metastatic Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer (IMpower130): A Multicentre, Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **20**, 924-937. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30167-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30167-6)
- [34] Schmid, P., Rugo, H.S., Adams, S., Schneeweiss, A., Barrios, C.H., Iwata, H., *et al.* (2020) Atezolizumab plus Nab-Paclitaxel as First-Line Treatment for Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (IMpassion130): Updated Efficacy Results from a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **21**, 44-59. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30689-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30689-8)
- [35] Galsky, M.D., Ariba, J.A., Bamias, A., Davis, I.D., De Santis, M., Kikuchi, E., *et al.* (2020) Atezolizumab with or without Chemotherapy in Metastatic Urothelial Cancer (IMvigor130): A Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled Phase 3 Trial. *The Lancet*, **395**, 1547-1557. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30230-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30230-0)
- [36] Brave, M.H., Maguire, W.F., Weinstock, C., *et al.* (2024) FDA Approval Summary: Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **30**, 4815-4821.
- [37] Hodi, F.S., O'Day, S.J., McDermott, D.F., Weber, R.W., Sosman, J.A., Haanen, J.B., *et al.* (2010) Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine*, **363**, 711-723. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1003466>
- [38] Wong, J.S.L., Kwok, G.G.W., Tang, V., Li, B.C.W., Leung, R., Chiu, J., *et al.* (2021) Ipilimumab and Nivolumab/Pembrolizumab in Advanced Hepatocellular Carcinoma Refractory to Prior Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **9**, e001945. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001945>