



· 综述 ·

免疫治疗在卵巢癌中的应用研究进展

赵海云, 吴小华

复旦大学附属肿瘤医院妇瘤科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 卵巢癌的临床早期症状不明显, 筛查手段有限, 就诊时常处于晚期阶段, 5年生存率仅30%~45%, 严重威胁着女性健康。免疫治疗尤其是免疫检查点抑制剂治疗因其持久的抗肿瘤效应已被批准用于晚期或复发性的多种类型癌症的治疗。目前免疫治疗的一些研究进展为卵巢癌患者的临床管理提供了新的机遇与挑战。

[关键词] 卵巢癌; 免疫治疗; 免疫检查点抑制

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.07.009

中图分类号: R737.31 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2020)07-0538-08

Research progress of immunotherapy in ovarian cancer ZHAO Haiyun, WU Xiaohua (Department of Gynecology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: WU Xiaohua E-mail: wu.xh@fudan.edu.cn

[Abstract] Five-year survival of ovarian cancer is 30%-45% for its non-obvious clinical symptoms, limited screening methods and advanced stage at initial diagnosis, which seriously threatens the health of women. Immunotherapy, especially immune checkpoint blockade, has been approved for treatment for patients with metastatic or recurrent multiple cancers for its durable anti-tumor effect. Also, the research progress of immunotherapy provides clinical management of ovarian cancer patients with new opportunities and challenges.

[Key words] Ovarian cancer; Immunotherapy; Immune checkpoint blockade

卵巢癌在女性生殖系统相关肿瘤死亡中排第1位, 在美国所有女性癌症相关死亡原因中排第5位^[1]。2019年预计美国卵巢癌新发病例22 530例, 死亡病例13 980例^[1]。卵巢癌由于发病部位隐秘, 没有较好的筛查手段, 症状不明显, 常常初诊时已为晚期, 且这类肿瘤对化疗药物呈原发性耐药或继发性耐药, 卵巢癌患者的5年生存率为30%~45%^[1]。目前, 免疫治疗尤其是免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint blockade, ICB) 治疗、过继性T淋巴细胞疗法在黑色素瘤、非小细胞肺癌等癌症中疗效显著, 但免疫治疗在卵巢癌中的治疗价值仍处于研究阶段。引人瞩目的进展是美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准程序性死亡 [蛋白] -1 (programmed death-1, PD-1) 的单克隆抗

体用于微卫星不稳定性高及存在错配修复缺陷的包括卵巢癌在内的实体肿瘤的治疗^[2]。为此, 本文就免疫治疗在卵巢癌中的研究进展作一综述。

1 卵巢癌自身免疫特点

目前, 根据肿瘤微环境中肿瘤浸润免疫细胞的状态, 肿瘤可分为3种类型: 热肿瘤、冷肿瘤和免疫排斥型肿瘤。热肿瘤是指肿瘤组织中有高密度的白细胞分化抗原8阳性 (cluster of differentiation 8 positive, CD8⁺) T淋巴细胞, 但其功能被免疫抑制相关分子削弱, 这类肿瘤患者可以从ICB治疗中获益。冷肿瘤是指肿瘤中缺乏T淋巴细胞, 这类患者也许可以通过改变肿瘤组织中的免疫细胞浸润的数量获益。免疫排斥型肿瘤是指肿瘤微环境的改变和一些免疫抑制分子阻止CD8⁺ T淋

巴细胞进入肿瘤，这类肿瘤患者可能从增加免疫效应细胞的浸润如T淋巴细胞输送调节分子、表观调节分子、肿瘤微环境重塑分子中获益^[3-5]。尽管卵巢癌的肿瘤突变负荷较高，但是卵巢癌仍属于冷肿瘤的范畴，也就是普遍缺乏细胞毒性T淋巴细胞（cytotoxic T lymphocyte, CTL）的浸润，并且浸润的T淋巴细胞并不能识别所有的肿瘤抗原^[6]。限制卵巢癌免疫治疗反应及疾病进展的重要原因便是卵巢癌的肿瘤微环境处于免疫抑制的状态^[7]。肿瘤微环境不仅包括肿瘤本身、基质，还包括诸如肿瘤相关巨噬细胞、髓样来源的抑制细胞、肿瘤相关成纤维细胞等免疫细胞。研究^[8]显示，肿瘤微环境的组分是动态变化的，并与肿瘤的多种生物学行为如侵袭、转移有关。固有免疫和适应性免疫细胞、细胞内信号通路及肿瘤本身因素如基因突变负荷都会影响肿瘤微环境的免疫特性。研究^[9]发现，卵巢癌微环境中血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）和白细胞介素10（interleukin-10, IL-10）等免疫抑制分子高表达，引起树突状细胞功能异常，不仅不能激活CTL，还诱导调节性T淋巴细胞（regulatory T cells, Treg）的分化，进一步抑制效应性T淋巴细胞对肿瘤的免疫应答。此外，Treg能够分泌IL-6和IL-10等免疫分子，进一步诱导巨噬细胞表达B7分子，抑制CTL的免疫功能^[10]。研究^[11]发现，基因突变、人类白细胞抗原（human leukocyte antigen, HLA）分子下调以及相关的抗原加工提呈通路的变化等都与卵巢癌对免疫治疗的反应有关。

2 免疫治疗在卵巢癌中的应用研究

2.1 ICB治疗

2.1.1 PD-1、PD-L1、PD-L2表达与卵巢癌

近年来，ICB治疗为癌症治疗揭开了新的篇章，ICB已被批准用于尿路上皮癌、肾癌、头颈部鳞癌等多种癌症的治疗。免疫检查点如PD-1、程序性死亡[蛋白]配体-1（programmed death ligand-1, PD-L1）、PD-L2在T淋巴细胞激活的抑制过程中起着非常重要的作用^[12]。PD-1受体属于CD28家族的成员，主要表达在激活的T淋巴细胞、B细胞、单核细胞、

自然杀伤细胞及树突状细胞表面，在外周免疫耐受的诱导和维持中扮演着重要角色，并且能够维持T淋巴细胞的稳定性和完整性^[13]。PD-L1属于B7家族成员，在氨基酸序列上与B7家族成员有40%的同源性，但是PD-L1有着独特的表达谱特征，表达于多种免疫细胞及非免疫细胞表面^[14]。PD-L2则主要限制性表达在巨噬细胞、树突状细胞等抗原提呈细胞及类似于肺、静脉内皮细胞、成纤维细胞等非造血组织中^[14]。研究^[12]发现，PD-L1与PD-1的结合需要PD-L1发生复杂的构象变化，然而PD-L2能够直接与PD-1结合，亲和力是PD-L1的2~6倍。为此，当两种配体表达水平相当时，PD-L2将会更多地与PD-1结合。但是在生理条件下，PD-L2的表达水平很低，PD-L1是PD-1的主要结合配体^[12]。研究^[15]报道，PD-L1与PD-1的结合能够引起T淋巴细胞的凋亡、耗竭。关于PD-L2与PD-1的结合引起的生理改变尚无统一的认识，并且研究^[16]发现，PD-L2还能与另一受体排斥型引导分子B（repulsive guidance molecular B, RGMB）结合，目前其生物学功能尚未清晰阐明。研究^[17]发现，PD-L1表达在上皮性卵巢癌中，尤其是浆液性卵巢癌、透明细胞癌和卵巢癌恶性的腹水中。在122例卵巢透明细胞癌中，发现几乎一半的患者存在PD-L1的高表达，并且相对于PD-L1/PD-1低表达的患者，PD-L1/PD-1高表达的患者无病生存期（disease-free survival, DFS）和总生存期（overall survival, OS）更短^[18]。研究^[19]报道，肿瘤组织中低密度的PD-L1/PD-1细胞与疾病的晚期阶段有关。研究^[20]发现，高浸润的PD-1阳性免疫细胞的复发性卵巢癌患者有着更长的生存期。截止目前，关于卵巢癌中PD-L2的表达研究仍比较少。一项针对70例卵巢癌患者的研究显示，PD-L2的表达与患者的预后及其他的临床变量没有关系，但是却与表达叉头盒家族转录因子P3（transcription factor forkhead box P3, FOXP3）阳性Treg呈现负相关关系^[20]。

2.1.2 抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体与卵巢癌

目前，关于抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体治疗卵巢癌的临床试验正在进行中。临床早期试验^[21-22]表明，ICB在一些卵巢癌患者中有着较

好的安全性和持久的抗肿瘤效应, 但是单独使用抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体治疗卵巢癌的总反应率为10%~25%。一项评估抗PD-L1抗体在124例复发或难治性上皮性卵巢癌中疗效的研究^[23]表明, 其客观反应率为9.6%, 患者的1年DFS率为10.2%, 中位生存时间为11.2个月。一项评估抗PD-1抗体的有效性和安全性的临床Ⅱ期试验共纳入376例晚期复发性卵巢癌患者, 结果表明, 抗PD-1抗体的总反应率为7.4%~9.9%, 无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为2.1个月, 统计分析显示, 单独的抗PD-1抗体治疗晚期复发卵巢癌疗效一般, PD-L1的表达与ICB的疗效相关^[24]。

2.1.3 ICB的联合治疗

2.1.3.1 ICB联合抗VEGF抗体

肿瘤血管在结构和功能上都与正常血管不同, 低氧、酸度高及较高的组织液压力有助于免疫抑制的肿瘤微环境形成。研究^[25]发现, VEGF能够促进髓样来源的免疫抑制细胞的增生, 进一步增强其在肿瘤微环境中扮演的免疫抑制功能。异常的肿瘤微环境招募和激活如Treg、肿瘤相关巨噬细胞等免疫抑制相关的免疫细胞, 高表达PD-1、PD-L1之类的免疫相关分子进而引起抗原提呈信号通路受损和CTL的激活障碍^[26]。一项Ⅱ期临床研究^[27]评估了联合抗PD-1抗体和抗VEGF抗体在复发性上皮性卵巢癌中的作用, 结果表明, 总反应率为28.9%, 其中铂类药物敏感的卵巢癌的总反应率为40.0%, 中位无进展时间为8.1个月。

2.1.3.2 ICB联合PARP抑制剂

近年来, 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 [poly (ADP-ribose) polymerase, PARP] 抑制剂在上皮性卵巢癌中的相关研究取得了重大进展。免疫学研究^[28]发现, PARP抑制剂能够调节树突状细胞的成熟, 降低IL-12、IL-10等免疫抑制相关分子的表达以及调节T淋巴细胞激活过程中的关键分子的表达。研究^[29]表明, 同源重组缺陷的卵巢癌或乳腺癌易感基因1/2 (breast cancer 1/2, BRCA1/2) 突变的卵巢癌有更高的肿瘤抗原负荷和更多的CD8⁺ T淋巴细胞浸润。并且相比无同源重组缺陷的卵巢癌, 同源重组缺陷的肿瘤有着更高的PD-1/PD-L1表达。研究^[30]报道, 铂敏

感复发的BRCA突变的上皮性卵巢癌患者, 联合PARP抑制剂和抗PD-L1抗体的总反应率为72%, 12周的疾病控制率为81%。一项评估抗PD-L1抗体联合PARP抑制剂抗肿瘤疗效的临床前期试验^[31]表明, 三阴性乳腺癌和上皮性卵巢癌患者的疾病控制率为67%。卵巢癌的临床早期试验^[32]表明, 联合PARP抑制剂和ICB治疗能够产生较好的抗肿瘤效果, 目前已有数项Ⅲ期临床试验正在进一步评估其在卵巢癌中的临床价值, 试验结果值得期待。

2.1.3.3 ICB联合化疗

化疗能够直接对肿瘤细胞产生细胞毒作用, 还可以诱导细胞免疫原性的产生, 扩大肿瘤新生抗原谱, 减少免疫抑制的细胞数量, 最终增强免疫反应的抗肿瘤作用^[33]。目前关于联合使用化疗和免疫检查点抑制剂治疗的临床试验研究比较多。初步研究^[34]显示, 联合化疗和ICB治疗卵巢癌的疗效优于单独使用化疗。Hartl等^[35]利用卵巢癌肿瘤模型发现, 联合化疗和针对固有免疫 (抗IL-10抗体)、适应性免疫 (抗PD-L1抗体) 的免疫治疗能够显著增强T淋巴细胞尤其是CD4⁺ T淋巴细胞的活化和树突状细胞的数量, 促进具有抗肿瘤功能的免疫分子的表达, 从而改善卵巢癌的生存结局。Liu等^[36]回顾性分析了2013—2017年接受ICB治疗以及后续接受化疗的复发性卵巢癌患者的临床结局, 发现ICB序贯化疗延长了患者的生存时间, ICB治疗后的中位生存时间是18.3个月 (95% CI: 11.8~22.7个月)。但是化疗与ICB的联合治疗也存在一些挑战, 化疗会影响细胞分化, 不仅仅是肿瘤细胞本身, 还包括效应性免疫细胞和固有免疫细胞的分化结局^[37]。此外, 研究^[38]报道, 某些化疗药物可能会削弱抗肿瘤免疫应答。为此, 研究者需要更好地评估联合治疗的可行性, 谨慎地选择化疗药物类型以及控制联合治疗的毒性。

2.1.3.4 ICB的联合治疗

研究^[39]报道, 在卵巢癌模型中, 一些表观遗传学调节剂如组蛋白甲基转移酶 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2)、DNA甲基转移酶1 (DNA methyltransferase 1, DNMT1) 抑制剂能够诱导肿瘤细胞中趋化因子的表达、增加

CD8⁺ T淋巴细胞的肿瘤浸润,从而增强抗PD-L1抗体的抗肿瘤活性。此外,除了PD-L1、PD-1等,其他免疫检查点分子如淋巴细胞激活基因3 (lymphocyte activation gene 3, *LAG3*)、具有免疫球蛋白和ITIM结构域的T细胞免疫受体 (T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains, *TIGIT*) 等或许也能成为卵巢癌免疫治疗新的潜在靶点^[40]。目前,化疗仍然是卵巢癌治疗的基石,放疗在卵巢癌治疗中的价值有限,仅用于姑息性治疗中,因为化疗的疗效更明确,毒性更小。但是,Herrera等^[41]报道,在卵巢癌模型中打击大分割化疗能够诱导免疫原性细胞死亡和重塑肿瘤微环境,为放疗和免疫治疗的联合提供了理论基础和临床前期数据。REGN4018抗体是人类双向特异性抗体,既能够结合表达在肿瘤细胞表面的肿瘤抗原黏蛋白16 (mucin 16, *MUC16*),又能结合免疫细胞表面的激活性受体CD3。研究^[24]发现,REGN4018抗体在基因编辑小鼠中能够抑制卵巢癌的生长,当与抗PD-1抗体联用时,其抗肿瘤效应增强,这为进一步评估REGN4018抗体在表达*MUC16*的晚期卵巢癌患者中的疗效提供了证据。为此,虽然单独的ICB治疗在卵巢癌中的临床疗效一般,但是ICB治疗与其他治疗方法的联合或许是卵巢癌中值得研究的重要内容。联合治疗主要包括两个方面:一方面是可以联合诱发肿瘤抗原提呈或释放的其他免疫治疗,如肿瘤疫苗、溶瘤病毒等;另一方面是可以考虑与放疗、化疗及靶向治疗等方法联用以增强抗肿瘤作用。

2.2 以光动力学疗法为基础的光免疫疗法

光敏剂能够优先聚集在癌症区域内,并且光毒性仅限制在治疗过程中照射的区域,尤其适用于癌症治疗。光动力学疗法便是一种利用小分子光敏剂的光化学特性来治疗和诊断疾病的方法。一些前期基础研究及临床早期试验^[42]表明,光动力学疗法能有效控制卵巢癌的肿瘤生长,延长患者的DFS。但是,光敏剂的非特异性聚集以及不足的光剂量引起的并发症限制了光动力学疗法在卵巢癌中的进一步研究。为解决这一问题,光化学免疫疗法进入了研究者的视野。研究者将光敏剂偶联到针对卵巢癌特异分

子靶标如糖类抗原12-5 (carbohydrate antigen 12-5, *CA12-5*) 的抗体上来增强其抗肿瘤的效果,同时减少因为光敏剂脱靶引起的不良反应^[43]。基础研究^[44]表明,表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, *EGFR*) 高表达于70%~90%的晚期卵巢癌中,并且与肿瘤的侵袭、耐药有关。体内实验^[45]表明,载有*EGFR*抗体和光动力学疗法的光免疫疗法能够延长卵巢癌荷瘤动物的生存时间,对比单一疗法显示出协同效应。由于*EGFR*在卵巢癌中高表达,并且一般局限在细胞表面,它是研究最多的用于光动力学疗法的肿瘤分子靶标,但是必须注意到*EGFR*基因的某些位点突变能够降低抗*EGFR*抗体的结合能力和治疗效果。此外,卵巢癌相关的其他分子靶标如Ki-67增殖指数、人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, *HER2*)、叶酸受体 α (folate receptor alpha, *FR α*)、*MUC16*与光动力学疗法的联合正在研究当中,或许它们能为卵巢癌的治疗带来新的证据^[44]。

2.3 以自然杀伤 (natural killer, *NK*) 细胞为基础的固有免疫治疗

*NK*细胞来自骨髓中的前体淋巴细胞的分化,主要位于外周血中,占循环淋巴细胞的5%~10%,不仅能分泌穿孔素、颗粒酶直接杀伤细胞,还能分泌干扰素、肿瘤坏死因子等引起细胞凋亡^[46]。研究^[47]发现,在包括卵巢癌在内的实体瘤中,肿瘤微环境的免疫组成是治疗反应的重要预测指标。研究^[48]报道,*NK*细胞和*NK*样细胞与卵巢癌的肿瘤进展及疾病控制有关。研究^[49]发现,肿瘤微环境中有T淋巴细胞浸润的卵巢癌患者对于抗肿瘤治疗反应更好且预后较好,55%的患者5年生存率为38%,而没有T淋巴细胞浸润的患者5年生存率仅为4.5%。研究者根据卵巢癌组织中浸润的T淋巴细胞和*NK*细胞将患者分为3种:同时有*NK*细胞和T淋巴细胞浸润的患者5年生存率为90%,只有*NK*细胞浸润的患者5年生存率为63%,而没有*NK*细胞和T淋巴细胞浸润的患者5年生存率为0%^[47]。研究^[50]表明,肿瘤微环境中的肿瘤生长因子及IL-10等免疫分子不但抑制其他炎症相关的细胞因子的产

生, 还能抑制包括NK细胞在内的效应免疫细胞的免疫功能。研究^[51]发现, 低剂量的IL-2能够增加淋巴细胞和NK细胞的数量, 改善卵巢癌患者的临床结局。研究^[52]发现, IL-15超激动剂能够引起NK细胞的增殖和分化, 招募NK细胞到肿瘤微环境中发挥功能。不管是对能够特异性识别肿瘤相关抗原的效应性免疫细胞的再次刺激, 还是改变肿瘤微环境的免疫抑制状态, NK细胞都能够有效增强抗肿瘤免疫效应。深入理解NK细胞的免疫功能可能会是有效改善卵巢癌免疫反应的重要突破口。

2.4 过继性T淋巴细胞免疫治疗

过继性T淋巴细胞免疫治疗是利用自体的或同源异体的免疫效应细胞的融合来杀伤肿瘤细胞。Sakellariou-Thompson等^[53]联合IL-2和针对CD137/CD3的抗体从化疗耐药的卵巢癌患者中获得了CD8⁺ T淋巴细胞, 并进行了大量的扩增, 进一步利用HLA匹配的卵巢癌细胞系评估CD8⁺ T淋巴细胞的抗肿瘤活性, 结果表明, 这些CD8⁺ T淋巴细胞的抗肿瘤活性。具有基因突变的肿瘤可以作为肿瘤新生抗原诱导机体产生肿瘤特异性的T淋巴细胞, 而这些T淋巴细胞将成为过继性T淋巴细胞疗法的重要来源。有研究者在卵巢癌患者中鉴定和扩增出了针对卵巢癌肿瘤新生表位特异性的CD8⁺ T淋巴细胞, 并且相比循环T淋巴细胞, 其肿瘤杀伤能力更强^[54]。一项关于过继性免疫治疗卵巢癌的I期临床试验^[55]表明, 具有较多免疫细胞浸润的卵巢癌患者3年生存率为100.0%, 而对照组只有67.5%。但最近一项评估化疗序贯融合肿瘤浸润免疫细胞和IL-2的初步研究^[56]结果不理想, 研究对象最好的治疗反应是3~5个月的疾病稳定状态, 研究者分析可能是因为肿瘤浸润的免疫细胞表面表达免疫检查点分子, 这为过继性免疫治疗和ICB治疗的联用提供了可能。

嵌合抗原受体T (chimeric antigen receptor T, CAR-T) 淋巴细胞免疫治疗也是一种利用特异性识别效应来改造T淋巴细胞的免疫治疗手段。目前利用改造T淋巴细胞针对卵巢癌的靶标纽约食管鳞状细胞癌1 (New York esophageal squamous cell carcinoma 1, NY-ESO-1)、

HER2、间皮素 (mesothelin, MSLN)、MUC16、p53等的临床前期试验正在进行中。研究^[57]报道, 利用叶酸受体改造的T淋巴细胞在卵巢癌患者中并未取得临床疗效, 原因可能是嵌合抗原的低表达和改造的T淋巴细胞在体内的存活时间短。一项评估间皮素特异性的CAR-T淋巴细胞治疗晚期实体肿瘤包括卵巢癌的I期临床试验^[58]的总反应率为75%。目前进一步的临床试验正在进行中。Du等^[59]评估了靶向B7家族成员B7-H3的CAR-T淋巴细胞在包括卵巢癌在内的实体肿瘤中的抗肿瘤效应, 发现B7-H3靶向CAR-T淋巴细胞能够抑制体内外肿瘤的生长, 包括患者肿瘤组织来源的小鼠模型, 并没有明显的毒性, 或许能进一步评估B7-H3靶向CAR-T淋巴细胞在实体肿瘤中的临床治疗价值。值得注意的是, 目前研究^[60]表明, 可以利用固有免疫细胞包括NK细胞和细胞因子介导的杀伤细胞来治疗卵巢癌, 这类细胞可以不依赖免疫细胞对组织相容性复合体的匹配和对特异性抗原的识别, 直接产生抗肿瘤免疫应答。这与传统意义上的过继性T淋巴细胞疗法不一样, 可能需要更好地监控不良反应和增强靶向肿瘤的特异性。

2.5 肿瘤疫苗和溶瘤病毒

肿瘤疫苗可以增加抗原提呈细胞的抗原提呈能力, 并且能诱导机体产生抗原特异性的CD8⁺ T淋巴细胞来杀伤肿瘤细胞。Odunsi等^[61]利用NY-ESO-1 157-170肽段作为抗原治疗晚期上皮性卵巢癌患者, 在疾病稳定超过6个月的患者中持久检测到肿瘤疫苗诱导产生的效应性T淋巴细胞。另一项纳入22例卵巢癌患者的II期临床试验^[62]表明, 绝大部分的卵巢癌患者在接种NY-ESO-1 157-170疫苗之后存在NY-ESO-1特异抗体和效应性T淋巴细胞。一项联合p53疫苗和较低剂量的环磷酰胺的临床II期单臂试验^[63]显示, 90%的患者可以监测到p53特异性T淋巴细胞, 20%的患者处于疾病稳定状态。树突状细胞是激活T淋巴细胞抗肿瘤免疫反应最有潜力的抗原提呈细胞。Loveland等^[64]在评估带有MUC1的自体树突状细胞治疗包括卵巢癌在内的晚期肿瘤的疗效时, 检测到效应性T淋巴细胞的免疫应答, 并且1例卵巢癌患者获得

了至少3年的疾病稳定状态。另一项 I 期临床试验^[65]利用带有HER2、端粒酶催化亚单位(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)、Pan-DR反应性表位(Pan-DR reactive epitope, PADRE)肽段的树突状细胞联合低剂量的环磷酰胺治疗上皮性卵巢癌,3年的OS率为90%。一项探索性临床试验^[66]评估了带有自体全肿瘤抗原谱的树突状细胞在复发性卵巢癌患者中的疗效,单独使用疫苗的患者有60%处于疾病稳定状态,并且分析发现,对肿瘤抗原的T淋巴细胞免疫应答与较长的生存期有关。瑞典科学家正在进行一项 I/II 期临床试验^[67],这项试验主要评估结合只有10种肽段的树突状疫苗对比联合载有自体肿瘤细胞的疫苗在晚期高级别浆液性卵巢癌中的可行性和安全性,这项研究结果或许能给卵巢癌树突状疫苗治疗带来新的证据。一项评估来自叶酸结合蛋白的具有免疫原性的肽段-E39疫苗在51例卵巢癌或子宫内膜癌的 I/II 临床试验^[68]表明,1年DFS率在试验组和对照组非复发性患者中的差异有统计学意义(90.0% vs 42.9%, $P=0.007$),E-39疫苗在控制高危型卵巢癌及子宫内膜癌的复发上或许有一定的疗效。Xu等^[69]利用卵巢癌组织样本评估了睾丸表达抗原19(testis expressed 19, TEX19)的表达,并分析其与卵巢癌临床病理学特征的关系,发现TEX19与卵巢癌更高的临床病理学分期、淋巴结浸润和侵袭有关,并利用分子生物学实验在卵巢癌细胞系中证实了这一点,TEX19或许是卵巢癌肿瘤疫苗的潜在靶点之一。Mcgray等^[70]利用卵巢癌小鼠模型评估溶瘤病毒(马巴拉病毒)和ICB对腹膜播散性卵巢癌的疗效,发现溶瘤病毒能够引发肿瘤特异性CD8⁺ T淋巴细胞的免疫应答,但在肿瘤微环境中其功能被抑制,结合ICB能够部分改善肿瘤微环境的适应性免疫抵抗,从而恢复CD8⁺ T淋巴细胞在肿瘤微环境中的免疫功能,增强抗肿瘤免疫应答。

3 总结与展望

免疫治疗在卵巢癌中的研究方兴未艾,初步研究显示,当前的免疫治疗在卵巢癌中的疗效有限,可能是由于肿瘤本身的异质性,缺乏可针对

的抗原靶点,缺乏人类淋巴抗原的表达,免疫抑制分子的高表达,免疫细胞在卵巢肿瘤微环境中较低的浸润状态等。成功的免疫治疗应当是恢复肿瘤微环境的免疫反应性和对异质性肿瘤的完全靶向。目前,ICB治疗仍然是卵巢癌免疫治疗最有前景和研究最多的免疫治疗,但是单独使用的客观反应率不容乐观,或许与其他肿瘤治疗手段的联合能够改变这一点。此外,也需要研究能够预测免疫治疗在卵巢癌疗效中的分子标志物,以筛选合适的免疫治疗人群。

[参 考 文 献]

- [1] TORRE L A, TRABERT B, DESANTIS C E, et al. Ovarian cancer statistics, 2018 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(4): 284–296.
- [2] LE D T, URAM J N, WANG H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch–repair deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2509–2520.
- [3] LANITIS E, DANGAJ D, IRVING M, et al. Mechanisms regulating T–cell infiltration and activity in solid tumors [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(suppl_12): xii18–xii32.
- [4] HEGDE P S, KARANIKAS V, EVERS S. The where, the when, and the how of immune monitoring for cancer immunotherapies in the era of checkpoint inhibition [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(8): 1865–1874.
- [5] GALON J, BRUNI D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(3): 197–218.
- [6] CAI D L, JIN L–P. Immune cell population in ovarian tumor microenvironment [J]. *J Cancer*, 2017, 8(15): 2915–2923.
- [7] FIALOVÁ A, PARTLOVÁ S, SOJKA L, et al. Dynamics of T–cell infiltration during the course of ovarian cancer: the gradual shift from a Th17 effector cell response to a predominant infiltration by regulatory T–cells [J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(5): 1070–1079.
- [8] BINNEWIES M, ROBERTS E W, KERSTEN K, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy [J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 541–550.
- [9] MIN W P, ZHOU D, ICHIM T E, et al. Inhibitory feedback loop between tolerogenic dendritic cells and regulatory T cells in transplant tolerance [J]. *J Immunol*, 2003, 170(3): 1304–1312.
- [10] WOO E Y, CHU C S, GOLETTZ T J, et al. Regulatory CD4(+) CD25(+) T cells in tumors from patients with early–stage non–small cell lung cancer and late–stage ovarian cancer [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(12): 4766–4772.
- [11] JENKINS R W, BARBIE D A, FLAHERTY K T. Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors [J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(1): 9–16.
- [12] ROZALI E N, HATO S V, ROBINSON B W, et al. Programmed

- death ligand 2 in cancer-induced immune suppression [J] . Clin Dev Immunol, 2012, 2012: 656340.
- [13] BARDHAN K, ANAGNOSTOU T, BOUSSIOTIS V A. The PD-1: PD-L1/2 pathway from discovery to clinical implementation [J] . Front Immunol, 2016, 7: 550.
- [14] OHIGASHI Y, SHO M, YAMADA Y, et al. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand-2 expression in human esophageal cancer [J] . Clin Cancer Res, 2005, 11(8): 2947-2953.
- [15] CHEN L, HAN X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future [J] . J Clin Invest, 2015, 125(9): 3384-3391.
- [16] XIAO Y, YU S, ZHU B, et al. RGMb is a novel binding partner for PD-L2 and its engagement with PD-L2 promotes respiratory tolerance [J] . J Exp Med, 2014, 211(5): 943-959.
- [17] MARINELLI O, ANNIBALI D, AGUZZI C, et al. The controversial role of PD-1 and its ligands in gynecological malignancies [J] . Front Oncol, 2019, 9: 1073.
- [18] ZHU J, WEN H, BI R, et al. Prognostic value of programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in ovarian clear cell carcinoma [J] . J Gynecol Oncol, 2017, 28(6): e77.
- [19] DRAKES M L, MEHROTRA S, ALDULESCU M, et al. Stratification of ovarian tumor pathology by expression of programmed cell death-1 (PD-1) and PD ligand-1 (PD-L1) in ovarian cancer [J] . J Ovarian Res, 2018, 11(1): 43.
- [20] OJALVO L S, THOMPSON E D, WANG T-L, et al. Tumor-associated macrophages and the tumor immune microenvironment of primary and recurrent epithelial ovarian cancer [J] . Hum Pathol, 2018, 74: 135-147.
- [21] IMAI Y, HASEGAWA K, MATSUSHITA H, et al. Expression of multiple immune checkpoint molecules on T cells in malignant ascites from epithelial ovarian carcinoma [J] . Oncol Lett, 2018, 15(5): 6457-6468.
- [22] DAI Y, SUN C, FENG Y, et al. Potent immunogenicity in *BRCA1*-mutated patients with high-grade serous ovarian carcinoma [J] . J Cell Mol Med, 2018, 22(8): 3979-3986.
- [23] DISIS M L, TAYLOR M H, KELLY K, et al. Efficacy and safety of avelumab for patients with recurrent or refractory ovarian cancer: phase 1b results from the JAVELIN solid tumor trial [J] . JAMA Oncol, 2019, 5(3): 393-401.
- [24] CRAWFORD A, HABER L, KELLY M P, et al. A mucin 16 bispecific T cell-engaging antibody for the treatment of ovarian cancer [J] . Sci Transl Med, 2019, 11(497): eaau7534.
- [25] VORON T, COLUSSI O, MARCHETEAU E, et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8+ T cells in tumors [J] . J Exp Med, 2015, 212(2): 139-148.
- [26] FUKUMURA D, KLOPPER J, AMOOZGAR Z, et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges [J] . Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(5): 325-340.
- [27] LIU J F, HEROLD C, GRAY K P, et al. Assessment of combined nivolumab and bevacizumab in relapsed ovarian cancer: a phase 2 clinical trial [J] . JAMA Oncol, 2019, 5(12): 1731-1738.
- [28] STEWART R A, PILI É P G, YAP T A. Development of PARP and immune-checkpoint inhibitor combinations [J] . Cancer Res, 2018, 78(24): 6717-6725.
- [29] NOLAN E, SAVAS P, POLICHENI A N, et al. Combined immune checkpoint blockade as a therapeutic strategy for *BRCA1*-mutated breast cancer [J] . Sci Transl Med, 2017, 9(393): eaal4922.
- [30] DREW Y, DE JONGE M, HONG S H, et al. An open-label, phase II basket study of olaparib and durvalumab (MEDIOLA): results in germline *BRCA*-mutated (gBRCAm) platinum-sensitive relapsed (PSR) ovarian cancer (OC) [J] . Gynecol Oncol, 2018, 149: 246-247.
- [31] VENTRIGLIA J, PACIOLLA I, PISANO C, et al. Immunotherapy in ovarian, endometrial and cervical cancer: state of the art and future perspectives [J] . Cancer Treat Rev, 2017, 59: 109-116.
- [32] LEE E K, KONSTANTINOPOULOS P A. Combined PARP and immune checkpoint inhibition in ovarian cancer [J] . Trends Cancer, 2019, 5(9): 524-528.
- [33] GALLUZZI L, ZITVOGEL L, KROEMER G. Immunological mechanisms underneath the efficacy of cancer therapy [J] . Cancer Immunol Res, 2016, 4(11): 895-902.
- [34] LANGER C J, GADGEEL S M, BORGHAEI H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study [J] . Lancet Oncol, 2016, 17(11): 1497-1508.
- [35] HARTL C A, BERTSCHI A, PUERTO R B, et al. Combination therapy targeting both innate and adaptive immunity improves survival in a pre-clinical model of ovarian cancer [J] . J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 199.
- [36] LIU Y L, ZHOU Q, IASONOS A, et al. Subsequent therapies and survival after immunotherapy in recurrent ovarian cancer [J] . Gynecol Oncol, 2019, 155(1): 51-57.
- [37] ZITVOGEL L, APETOH L, GHIRINGHELLI F, et al. Immunological aspects of cancer chemotherapy [J] . Nat Rev Immunol, 2008, 8(1): 59-73.
- [38] GALLUZZI L, BUQUÉ A, KEPP O, et al. Immunological effects of conventional chemotherapy and targeted anticancer agents [J] . Cancer Cell, 2015, 28(6): 690-714.
- [39] PENG D, KRYCZEK I, NAGARSHETH N, et al. Epigenetic silencing of TH1-type chemokines shapes tumour immunity and immunotherapy [J] . Nature, 2015, 527(7577): 249-253.
- [40] ZOU W, WOLCHOK J D, CHEN L. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: mechanisms, response biomarkers, and combinations [J] . Sci Transl Med, 2016, 8(328): 328rv4.
- [41] HERRERA F G, IRVING M, KANDALAF T L E, et al. Rational combinations of immunotherapy with radiotherapy in ovarian cancer [J] . Lancet Oncol, 2019, 20(8): e417-e433.
- [42] HENDREN S K, HAHN S M, SPITZ F R, et al. Phase II trial of debulking surgery and photodynamic therapy for disseminated intraperitoneal tumors [J] . Ann Surg Oncol, 8(1): 65-71.
- [43] SCHMIDT S, WAGNER U, OEHR P, et al. Clinical use of photodynamic therapy in gynecologic tumor patients--antibody-

- targeted photodynamic laser therapy as a new oncologic treatment procedure [J]. *Zentralbl Gynakol*, 1992, 114(6): 307-311.
- [44] NATH S, SAAD M A, PIGULA M, et al. Photoimmunotherapy of ovarian cancer: a unique niche in the management of advanced disease [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(12): 1887.
- [45] DEL CARMEN M G, RIZVI I, CHANG Y, et al. Synergism of epidermal growth factor receptor-targeted immunotherapy with photodynamic treatment of ovarian cancer *in vivo* [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(20): 1516-1524.
- [46] KANNAN G S, AQUINO-LOPEZ A, LEE D A. Natural killer cells in malignant hematology: a primer for the non-immunologist [J]. *Blood Rev*, 2017, 31(2): 1-10.
- [47] BÖSMÜLLER H C, WAGNER P, PEPPER J K, et al. Combined immunoscore of CD103 and CD3 identifies long-term survivors in high-grade serous ovarian cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(4): 671-679.
- [48] NERSESIAN S, GLAZEBROOK H, TOULANY J, et al. Naturally killing the silent killer: NK cell-based immunotherapy for ovarian cancer [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1782.
- [49] ZHANG L, CONEJO-GARCIA J R, KATSAROS D, et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(3): 203-213.
- [50] YIGIT R, MASSUGER L F A G, FIGDOR C G, et al. Ovarian cancer creates a suppressive microenvironment to escape immune elimination [J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 117(2): 366-372.
- [51] RECCHIA F, DI ORIO F, CANDELORO G, et al. Maintenance immunotherapy in recurrent ovarian cancer: long term follow-up of a phase II study [J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 116(2): 202-207.
- [52] ROBINSON T O, SCHLUNS K S. The potential and promise of IL-15 in immuno-oncogenic therapies [J]. *Immunol Lett*, 2017, 190: 159-168.
- [53] SAKELLARIOU-THOMPSON D, FORGET M A, HINCHCLIFF E, et al. Potential clinical application of tumor-infiltrating lymphocyte therapy for ovarian epithelial cancer prior or post-resistance to chemotherapy [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(11): 1747-1757.
- [54] BOBISSE S, GENOLET R, ROBERTI A, et al. Sensitive and frequent identification of high avidity neo-epitope specific CD8 T cells in immunotherapy-naïve ovarian cancer [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1092.
- [55] FUJITA K, IKARASHI H, TAKAKUWA K, et al. Prolonged disease-free period in patients with advanced epithelial ovarian cancer after adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes [J]. *Clin Cancer Res*, 1995, 1(5): 501-507.
- [56] PEDERSEN M, WESTERGAARD M C W, MILNE K, et al. Adoptive cell therapy with tumor-infiltrating lymphocytes in patients with metastatic ovarian cancer: a pilot study [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(12): e1502905.
- [57] KERSHAW M H, WESTWOOD J A, PARKER L L, et al. A phase I study on adoptive immunotherapy using gene-modified T cells for ovarian cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(20): 6106-6115.
- [58] HAAS A R, TANYI J L, O'HARA M H, et al. Phase I study of lentiviral-transduced chimeric antigen receptor-modified T cells recognizing mesothelin in advanced solid cancers [J]. *Mol Ther*, 2019, 27(11): 1919-1929.
- [59] DU H, HIRABAYASHI K, AHN S, et al. Antitumor responses in the absence of toxicity in solid tumors by targeting B7-H3 via chimeric antigen receptor T cells [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(2): 221-237. e8.
- [60] GHISONI E, IMBIMBO M, ZIMMERMANN S, et al. Ovarian cancer immunotherapy: turning up the heat [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12): 2927.
- [61] ODUNSI K, QIAN F, MATSUZAKI J, et al. Vaccination with an NY-ESO-1 peptide of HLA class I/II specificities induces integrated humoral and T cell responses in ovarian cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(31): 12837-12842.
- [62] ODUNSI K, MATSUZAKI J, KARBACH J, et al. Efficacy of vaccination with recombinant vaccinia and fowlpox vectors expressing NY-ESO-1 antigen in ovarian cancer and melanoma patients [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(15): 5797-5802.
- [63] VERMEIJ R, LEFFERS N, HOOGEBOOM B-N, et al. Potentiation of a p53-SLP vaccine by cyclophosphamide in ovarian cancer: a single-arm phase II study [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(5): E670-E680.
- [64] LOVELAND B E, ZHAO A, WHITE S, et al. Mannan-MUC1-pulsed dendritic cell immunotherapy: a phase I trial in patients with adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(3 Pt 1): 869-877.
- [65] CHU C S, BOYER J, SCHULLERY D S, et al. Phase I/II randomized trial of dendritic cell vaccination with or without cyclophosphamide for consolidation therapy of advanced ovarian cancer in first or second remission [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61(5): 629-641.
- [66] 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.
- [67] SARIVALASIS A, BOUDOUSQUI É C, BALINT K, et al. A phase I/II trial comparing autologous dendritic cell vaccine pulsed either with personalized peptides (PEP-DC) or with tumor lysate (OC-DC) in patients with advanced high-grade ovarian serous carcinoma [J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 391.
- [68] BROWN T A, BYRD K, VREELAND T J, et al. Final analysis of a phase I/II a trial of the folate-binding protein-derived E39 peptide vaccine to prevent recurrence in ovarian and endometrial cancer patients [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(10): 4678-4687.
- [69] XU Z, TANG H, ZHANG T, et al. TEX19 promotes ovarian carcinoma progression and is a potential target for epitope vaccine immunotherapy [J]. *Life Sci*, 2020, 241: 117171.
- [70] MCGRAY A J R, HUANG R Y, BATTAGLIA S, et al. Oncolytic Maraba virus armed with tumor antigen boosts vaccine priming and reveals diverse therapeutic response patterns when combined with checkpoint blockade in ovarian cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 189.