

DOI: 10.12280/gjfcx.20210173

· 综 述 ·

PD-1/PD-L1 免疫抑制剂治疗卵巢癌的临床应用进展

毛若南, 姜伟[△]

【摘 要】 在女性生殖系统肿瘤中, 卵巢癌的致死率是最高的。目前治疗卵巢癌的方法主要有手术联合放、化疗以及靶向治疗, 但是对于患者的生存率没有明显改善。免疫治疗是近年提出的治疗卵巢恶性肿瘤的新策略, 旨在增强患者免疫系统识别和攻击肿瘤细胞的能力。目前已有多种免疫疗法被证实有一定的疗效, 其中程序性死亡蛋白-1 (programmed death-1, PD-1)/程序性死亡蛋白配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 检查点抑制剂已进入临床用来改善晚期卵巢癌、复发性卵巢癌、铂敏感或者铂耐药卵巢癌患者的预后。最常见的 PD-1/PD-L1 免疫抑制剂包括纳武单抗、派姆单抗、阿特珠单抗、阿维单抗和度伐利尤单抗等, 就这些免疫抑制剂在卵巢癌中的临床治疗进展, 尤其是最新的联合治疗进展进行了综述。

【关键词】 卵巢肿瘤; 免疫疗法; 程序性细胞死亡受体 1; 抗原, CD274; 药物疗法, 联合

Progress in the Clinical Application of PD-1/PD-L1 Inhibitor in the Treatment of Ovarian Neoplasms MAO Ruonan, JIANG Wei. Department of Gynecology, Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai 200090, China
Corresponding author: JIANG Wei, E-mail: jw52317@126.com

【Abstract】 Ovarian neoplasm has the highest mortality among female reproductive system tumors. The methods of treating ovarian cancer involve surgery combined with radiotherapy, chemotherapy and targeted therapy, yet there is no significant improvement in the survival rate of patients. Immunotherapy is a new strategy for malignant ovarian tumors and aims to boost the capacity of the immune system to recognize and attack tumor cells. Some of them have been proven to show effects, among which programmed death-1 (PD-1)/programmed death ligand-1 (PD-L1) checkpoint inhibitors had been applied to improve the prognosis of advanced, recurrent platinum-sensitive or platinum-resistant ovarian cancer patients. PD-1/PD-L1 inhibitors include Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab, etc. In this paper, we reviewed the progress of PD-1/PD-L1 inhibitors for ovarian cancer especially the combination therapy.

【Keywords】 Ovarian neoplasms; Immunotherapy; Programmed cell death 1 receptor; Antigens, CD274; Drug therapy, combination

(J Int Obstet Gynecol, 2021, 48:605-609)

卵巢癌是全球范围内死亡率最高的妇科恶性肿瘤, 由于早期症状不明显, 没有特异性的筛查方法, 大多数患者确诊时已是晚期^[1]。目前治疗卵巢癌的方法主要有手术联合放、化疗以及靶向疗法, 但由于其高的耐药率、复发率和死亡率严重威胁着患者生命, 所以寻求更好的治疗方法提高卵巢癌患者的生存率显得尤为重要^[2]。正常情况下, 人体的免疫系统可以识别并清除肿瘤细胞, 但是由于肿瘤细胞可以采取不同的“逃避”方法, 从而导致机体无法杀伤肿瘤细胞, 使其在抗肿瘤的免疫应答中得以幸存, 这一过程称为肿瘤免疫逃逸^[3]。肿瘤免疫逃逸有多种途径, 包括抗原呈递机制的减弱、肿瘤相关抗原的表达下调、肿

瘤细胞内在干扰素 (IFN) 信号通路的失衡、免疫抑制细胞的募集以建立“免疫特权”微环境、免疫抑制分子的上调和肿瘤细胞的代谢变化等^[4]。其中, 程序性死亡蛋白配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 作为肿瘤细胞表面的抑制性膜分子参与肿瘤细胞的免疫逃逸^[5]。针对程序性死亡蛋白-1 (programmed death-1, PD-1)/PD-L1 的检查点抑制剂疗法在对黑色素瘤、卵巢癌在内的多种肿瘤中已取得显著疗效。现对 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗卵巢癌, 尤其是联合用药的临床研究进展予以综述, 对其临床治疗提供新思路。

1 PD-1/PD-L1 抑制剂肿瘤免疫治疗原理

PD-1 属于 CD28 家族, 主要表达于活化的 T 细胞、B 细胞、自然杀伤 (NK) 细胞等免疫细胞表面。PD-1 的配体是 PD-L1 (也称为 B7-H1、CD274), 常

基金项目: 国家自然科学基金 (81672567)

作者单位: 200090 上海, 复旦大学附属妇产科医院妇科

通信作者: 姜伟, E-mail: jw52317@126.com

[△]审校者

表达于各种肿瘤细胞表面。肿瘤细胞可以激活 PD-1/PD-L1 的抑制性信号通路,限制 T 细胞活性,形成适合肿瘤细胞生长的免疫微环境,从而发生肿瘤免疫逃逸^[6]。因此,针对 PD-1/PD-L1 设计特定的蛋白质抗体(抑制剂)能阻断该通路,使 T 细胞恢复免疫活性,增强免疫应答,提高免疫系统杀伤肿瘤细胞的能力,这成为了近年肿瘤治疗领域的重大突破。另有研究发现,大多数卵巢肿瘤具有高表达水平的 PD-L1^[7],为其 PD-1/PD-L1 抑制剂免疫治疗提供了可能性。目前常见的 PD-1/PD-L1 抑制剂有 Nivolumab(纳武利尤单抗,纳武单抗)、Pembrolizumab(派姆单抗)、Atezolizumab(阿特珠单抗,阿替利珠单抗)、Avelumab(阿维单抗)、Durvalumab(度伐利尤单抗,德瓦鲁单抗)以及国产的特瑞普利单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗和替雷利珠单抗等。

2 PD-1/PD-L1 抑制剂在卵巢癌中的临床应用

2.1 Nivolumab 治疗卵巢癌的临床进展 2018 年 Matsuo 等^[8]对乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, *BRCA*)突变阳性的复发性上皮性卵巢癌患者($n=5$)和输卵管癌患者($n=1$)进行了回顾性分析,这些患者接受了 Nivolumab 单药治疗(3.0 mg/kg, 静脉注射,每 4 周的第 1 天和第 15 天各 1 次)。中位随访时间为 13.4 个月,有 3 例完全缓解(complete response, CR),1 例部分缓解(partial response, PR)和 2 例疾病进展(progressive disease, PD),客观缓解率(objective response rate, ORR)为 67%。该研究表明, Nivolumab 单一疗法耐受性良好,可以在一定程度上阻断复发性上皮性卵巢癌的发展。之后, Normann 等^[9]进行的一项临床研究评估了 PD-1 抑制剂 Nivolumab 对铂耐药卵巢癌患者的毒性和临床疗效,该研究纳入了 18 例铂耐药的卵巢癌患者,对其应用 Nivolumab 单药治疗(3 mg/kg, 静脉注射,每 2 周 1 次),疾病控制率(disease control rate, DCR)为 44%,其中 8 例疾病稳定(stable disease, SD),6 例 PD,4 例死亡;18 例患者的中位总生存期(overall survival, OS)为 30 周,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为 15 周,中位随访时间为 30 周。另有研究评估了 Nivolumab 在 20 例铂耐药卵巢癌患者中的安全性和抗肿瘤活性,分为低剂量组(1 mg/kg, 静脉滴注,每 2 周 1 次)和高剂量组(3 mg/kg, 静脉滴注,每 2 周 1 次),20 例患者的总缓解率(overall response, OR)为 15%,其中包括 2 例持续 CR 患者(3 mg/kg),DCR 为 45%。该研究终止时中位 PFS 为 3.5 个月(1.7~3.9 个

月),中位 OS 为 20.0 个月(7.0 个月~ ∞)^[10]。该研究中,心律失常的发生率高于以前对其他实体瘤展开的更大规模的研究,但心律失常均为 1 级或 2 级,并且是可控的,同时并未发现在其他研究中出现的严重免疫相关不良事件的肺炎或结肠炎。该研究证明了 Nivolumab 治疗铂耐药性卵巢癌患者的安全性和临床疗效。

由于单药治疗的局限性,研究者开始着力于 PD-1/PD-L1 抑制剂联合疗法。Zamarin 等^[11]进行了一项 II 期临床试验,比较 Nivolumab 单药与 Nivolumab 及 Ipilimumab(CTLA-4 抑制剂)联合用药对于复发性或者耐药性卵巢癌患者的临床疗效差异。100 例患者随机分配接受 Nivolumab ($n=49$)或 Nivolumab 加 Ipilimumab($n=51$),在 Nivolumab 单药治疗组中,6 例疾病缓解(12.2%),在联合用药组中 16 例缓解(31.4%)。单药和联合组的中位 PFS 分别为 2 个月和 3.9 个月。与 Nivolumab 单药治疗相比,联合用药组的进展或死亡风险显著降低,分层风险比为 0.53 (0.34~0.82),死亡危险比分别为 0.79 (0.44~1.42)。该研究说明 Nivolumab 和 Ipilimumab 联合用药与单独使用 Nivolumab 相比有更高的应答率,PFS 未达到。Liu 等^[12]对 38 例复发性上皮性卵巢癌患者进行了一项单臂 II 期临床试验,该试验评价了联合使用 Nivolumab 和 Bevacizumab(血管内皮生长因子抑制剂)在复发性上皮性卵巢癌中的疗效,其中包括 18 例铂耐药患者和 20 例铂敏感患者,总 ORR 为 28.9%,铂敏感患者 ORR 为 40.0%(19.1%~64.0%),铂耐药患者 ORR 为 16.7%(3.6%~41.4%)。在疾病发生进展的患者中,中位 PFS 为 8.1 个月(6.3~14.7 个月)。该研究提示 Nivolumab 与 Bevacizumab 联合用药在复发性上皮性卵巢癌患者中是可行的,尤其是对于铂敏感的复发性上皮性卵巢癌患者,而对于铂耐药患者可能需要选择其他的治疗方式。

2.2 Pembrolizumab 治疗卵巢癌的临床进展 一项 II 期研究评价了 Pembrolizumab 治疗晚期复发性卵巢癌患者的临床疗效,招募了 2 组患者。A 组招募了 285 例患者,先前接受过 1~3 种治疗,无铂间隔或无治疗间隔为 3~12 个月;B 组招募了 91 例患者,先前接受过 4~6 种治疗,无铂间隔或无治疗间隔 ≥ 3 个月。2 组均每 3 周静脉注射 Pembrolizumab 200 mg, A 组的 ORR 为 7.4%,B 组的 ORR 为 9.9%,2 组中位缓解持续时间(duration of response, DOR)分别为 8.2 个月和未达到,A 组和 B 组的 DCR 分别为 37.2%和 37.4%,2 组的中位 PFS 均为 2.1 个月,该研

究证实 Pembrolizumab 单药在复发性卵巢癌患者中表现出一定的疗效,并且较高的 PD-L1 表达与较高的治疗反应有关,而既往治疗、铂敏感程度与疗效无关^[13]。另一项临床研究纳入的 26 例 PD-L1 阳性晚期转移性卵巢癌患者接受了 Pembrolizumab 治疗(每 2 周 10 mg/kg);中位随访时间为 15.4 个月,ORR 为 11.5% (1 例 CR, 2 例 PR);7 例 SD 患者(26.9%)。中位 PFS 和 OS 分别为 1.9(1.8~3.5)个月和 13.8(6.7~18.8)个月,该临床试验说明 Pembrolizumab 在晚期 PD-L1 阳性卵巢癌患者中具有持久的抗肿瘤活性,并具有可控的安全性和毒性^[14]。

一项开放性单臂非随机 II 期临床研究纳入了 40 例卵巢癌患者,接受 Pembrolizumab、Bevacizumab 和环磷酰胺治疗,3 例 CR(7.5%),16 例 PR(40.0%),19 例 SD(47.5%),ORR 为 47.5%,有 38 例(95.0%)临床获益(CR+PR+SD)患者,10 例(25.0%)持续缓解(DOR>12 个月)患者,中位 PFS 为 10.0(6.5~17.4)个月^[15]。该研究表明,Pembrolizumab 与 Bevacizumab 联合口服环磷酰胺的耐受性良好,这种联合用药可能为复发性卵巢癌提供新的治疗策略与思路。同时,另一项开放性单臂的 I 期和 II 期临床研究纳入了 62 例卵巢癌患者,评估 Niraparib[多腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂]和 Pembrolizumab 的联合治疗效果,治疗方案为:每天口服 Niraparib 200 mg,每 21 天静脉注射 200 mg Pembrolizumab。ORR 为 18%(11%~29%),DCR 为 65%(54%~75%),包括 3 例 CR(5%),8 例 PR(13%),28 例 SD(47%)和 20 例 PD(33%)。提示对于治疗方案有限的卵巢癌患者,无论其铂耐药或者敏感,生物标志物状态或先前是否使用 Bevacizumab 治疗,联合治疗的抗肿瘤疗效是肯定的^[16]。Lee 等^[17]进行的一项单臂多中心的 II 期临床试验纳入 26 例患者,治疗方案为:Pembrolizumab 每 3 周 200 mg,多柔比星脂质体每 4 周 40 mg/m²,均为静脉给药。23 例患者可评估为最佳总体缓解,12 例(52.2%)患者获得临床获益,有 5 例 PR(21.7%)和 1 例 CR(4.3%),ORR 为 26.1%,6 例 SD 持续至少 24 周。该研究提示组合疗法耐受良好,没有额外的毒性,表明 Pembrolizumab 和多柔比星脂质体的联合治疗是可行的,该联合疗法提供了铂类耐药性卵巢癌的初步证据,且与既往研究比较,联合治疗的 ORR 和中位 PFS 高于单独使用多柔比星脂质体或 PD-1/PD-L1 抑制剂。

2.3 Atezolizumab 治疗卵巢癌的临床进展 一项 I 期多中心的临床试验研究了单药 Atezolizumab 在

复发性上皮性卵巢癌或子宫恶性肿瘤患者中的作用,该研究招募了 12 例卵巢癌患者,Atezolizumab 单一疗法在上皮性卵巢癌患者中耐受性良好,可能具有临床活性,值得进一步研究^[18]。最近 Atezolizumab 的联合疗法也在开展中。在一项开放性多中心 Ib 期研究中,20 例铂耐药卵巢癌患者接受了治疗,给药方案为 Atezolizumab 1 200 mg 和 Bevacizumab 15 mg/kg,ORR 为 15%;8 例 SD(40%),DCR 为 55%,中位 DOR 为未达到(11.3~∞),中位 PFS 为 4.9 个月(1.2~20.2 个月),中位 OS 为 10.2 个月(1.2~26.6 个月)。该研究说明 Atezolizumab 联合 Bevacizumab 在一些铂耐药卵巢癌患者中产生持久的缓解和(或)疾病稳定^[19]。天津医科大学的一项回顾性研究分析了天津市肿瘤医院妇科肿瘤科的 124 例上皮性卵巢癌患者,这些患者由于结束铂类治疗后不到 6 个月而被诊断出具有顺铂耐药性,细胞功能测定表明,Atezolizumab 联合 Bevacizumab 体外协同抑制顺铂耐药卵巢癌细胞系 A2780cis 的增殖、迁移和侵袭,这可能与 Bevacizumab 通过靶向信号转导及转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)而抑制上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和 PD-L1 的表达有关。此外,Bevacizumab 和 Atezolizumab 在体内协同诱导抗肿瘤作用^[20]。这些发现为顺铂耐药的复发性卵巢癌患者提供了新型治疗策略。

2.4 Durvalumab 治疗卵巢癌的临床进展 Lampert 等^[21]进行了 PARP 抑制剂 Olaparib 和 PD-L1 抑制剂 Durvalumab 联合治疗复发性卵巢癌的一项单中心 II 期试验,该试验招募的 35 例复发性卵巢癌患者接受了≥1 个周期的治疗(每天接受 2 次 Olaparib 300 mg,每 4 周接受 1 次 Durvalumab 1 500 mg 静脉注射,1 个治疗周期为 28 d),ORR 为 14%(5/35;4.8%~30.3%),DCR 为 71%(25/35;53.7%~85.4%),在 30 例铂耐药患者中有 3 例(10%)DOR 为 17.2 个月,7 例(23.3%)获得了至少 6 个月的疾病稳定期。这表明在先前已经接受过多种治疗的铂耐药患者中,相比于 PARP 抑制剂或免疫检查点阻断单一疗法显示出的有限活性,联合治疗可显示出持久的临床益处(≥6 个月)。另外,该研究发现,这种治疗方式引起 γ 干扰素(IFN-γ)和 CXCL9/CXCL10(CXC chemokine ligand)表达增加、全身 IFN-γ/肿瘤坏死因子(TNF)的产生和肿瘤浸润淋巴细胞增多,这表明存在免疫刺激环境。IFN-γ 表达增加与 PFS 延长有关,风险比(hazard ratio, HR)为 0.37(95%CI:0.16~0.87, P=0.023),而血管内皮生长因子受体 3(vascular endothelial growth

factor receptor 3, VEGFR3) 水平升高与 PFS 缩短相关 ($HR=3.22, 95\%CI:1.23\sim8.40, P=0.017$)。这表明阻断血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)/VEGFR 通路对提高 PARP 抑制剂和 PD-L1 阻断联合用药的疗效可能是必要的。Lee 等^[23] 2015 年 6 月—2016 年 5 月对 26 例复发性女性生殖系统恶性肿瘤进行了 Durvalumab 联合 Olaparib 或 Cediranib (VEGFR 抑制剂) 治疗的 I 期试验, 其中卵巢癌是最多的肿瘤类型 (19/26, 73%)。治疗方案为 Durvalumab 以 10 mg/kg 每 2 周或 1 500 mg 每 4 周 1 次静脉注射, Olaparib 300 mg 每日 2 次, Cediranib 20 mg 连续服用 5 d/停用 2 d, 接受 Durvalumab 和 Olaparib 联合治疗的 12 例患者出现了 2 例 PR (15 个月和 11 个月) 和 8 例 SD (4 个月), DCR 为 83%。在接受 Durvalumab 和 Cediranib 治疗的 14 例患者中, 有 12 例可评估患者, 其中观察到 6 例 PR (5~8 个月) 和 3 例 SD (4~8 个月), 疾病缓解率为 50%, DCR 为 75%。但是治疗反应与 PD-L1 表达无关。这是首次报道的抗 PD-L1 与 Olaparib、Cediranib 联合治疗复发性女性癌症的研究。该课题组后续进行了一项 Olaparib、Cediranib 与 Durvalumab 联合治疗女性复发性癌症的 I 期研究, 该实验招募了 9 例患者 (7 例卵巢癌, 1 例子宫内膜癌, 1 例三阴性乳腺癌), 其中 4 例 PR (44%), 3 例 SD (33%), 持续 ≥ 6 个月, 临床获益率为 67%, 该研究初步证明, 在之前已接受过多种治疗的复发性妇科癌症群体中, 3 种药物的联合治疗对没有生殖系 *BRCA* 突变的患者是可耐受的和有效的^[23]。Zamarin 等^[24]进行了关于 Durvalumab 与叶酸受体 α 疫苗 TPIV200 联合治疗晚期卵巢癌患者的一项 II 期试验, 共纳入 27 例患者。Durvalumab 750 mg 患者在 1~12 个治疗周期的第 1 天和第 15 天静脉给药, TPIV200 (500 μ g 肽段) 与粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) (125 μ g) 混合后在第 1~6 个治疗周期的第 1 天肌肉注射, 28 d 为 1 个治疗周期。9 例 (33%) SD, DCR 为 37% (24.4%~100%), PFS 为 2.8 个月 (2.5 个月~ ∞), 6 个月 PFS 率 (6-month PFS rate) 为 11.1% (95%CI: 4.9%~100%)。由于所有患者最终都经历了疾病进展, 因此没有进行 PFS 分析。尽管联合用药疗效有限, 但 OS 为 21 个月 (13.5 个月~ ∞), 中位随访时间为 29 个月, 12 个月时的 OS 为 66% (52.9%~100%), 在这种已经接受过多种治疗的卵巢癌患者中, 持久的存活时间突出了研究叶酸受体 α 疫苗接种对卵巢癌治疗的必要性。

2.5 Avelumab 治疗卵巢癌的临床进展 一项招募了 125 例铂耐药的晚期卵巢癌患者的 I 期临床试验评估了 Avelumab 单药的疗效和安全性, 所有患者接受 Avelumab (每 2 周 10 mg/kg) 的中位时间为 2.8 个月 (0.5~27.4 个月), 中位随访时间为 26.6 个月 (16~38 个月), 12 例客观缓解 (9.6%, 95%CI: 5.1%~16.2%), 包括 1 例 CR (0.8%) 和 11 例 PR (8.8%)。1 年 PFS 率为 10.2% (95%CI: 5.4%~16.7%), 中位 OS 为 11.2 个月 (95%CI: 8.7~15.4 个月)。该研究提示 Avelumab 在接受过多种前期治疗的复发性或难治性卵巢癌患者中显示出抗肿瘤活性和可接受的安全性^[25]。目前还有研究者正在进行一项随机三臂 III 期试验, 旨在比较铂耐药/难治性复发性卵巢癌, 单独以及联合使用 Avelumab、多柔比星脂质体对于铂耐药/难治性复发性卵巢癌的临床疗效^[26]。目前的证据表明 Avelumab 单药治疗或联合化疗均可改善铂类难治性/耐药性患者的 PFS 或 OS, 但是仍需要更大样本量的临床资料证实。

3 结语与展望

PD-1/PD-L1 抑制剂疗法是近年卵巢癌治疗的新模式, 尤其在复发性/耐药性卵巢癌中显示出一定的抗肿瘤活性。现阶段研究者已经不局限于 PD-1/PD-L1 单药治疗卵巢癌, 联合用药获得较好的进展。主要的联合用药种类有 PARP 抑制剂、VEGF 抑制剂、CTLA-4 抑制剂、环磷酰胺、多柔比星脂质体和特殊疫苗制剂等, 但如何恰当使用该疗法对于临床医生仍是一个挑战。

大多数联合用药的临床研究表明没有新的与药物有关的不良反应, 有研究表明联合用药治疗反应优于单独用药, 甚至获得持久反应, 这可能为卵巢癌的免疫治疗尤其是 PD-1/PD-L1 抑制剂的治疗提供了新思路。但是目前的临床研究主要针对于耐药/复发/化疗后的晚期卵巢癌患者, 尚未发现对于早期卵巢癌患者的研究, 对于这些患者应用 PD-1/PD-L1 抑制剂可能会有不同的结论。另外, PD-1/PD-L1 抑制剂与化疗或者靶向药物的联合治疗用药种类繁多, 对于特定的联合治疗药物组合尚无大规模的研究。目前 PD-1/PD-L1 免疫治疗相关研究正在进行中, 相信在不久的将来免疫治疗将在卵巢癌的治疗中发挥越来越重要的作用, 为卵巢癌患者带来新的希望。

参考文献

- [1] Nash Z, Menon U. Ovarian cancer screening: Current status and

- future directions[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2020, 65: 32–45. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.010.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
- [3] Sharma P, Hu–Lieskovan S, Wargo JA, et al. Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy[J]. *Cell*, 2017, 168(4): 707–723. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.017.
- [4] Li J, Stanger BZ. How Tumor Cell Dedifferentiation Drives Immune Evasion and Resistance to Immunotherapy[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(19): 4037–4041. doi: 10.1158/0008–5472.CAN–20–1420.
- [5] Spranger S, Gajewski TF. Mechanisms of tumor cell – intrinsic immune evasion [J]. *Annual Review Cancer Biology*, 2018, 2(1): 213–228. doi: 10.1146/annurev–cancerbio–030617–050606.
- [6] Hartnett EG, Knight J, Radolec M, et al. Immunotherapy Advances for Epithelial Ovarian Cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12): 3733. doi: 10.3390/cancers12123733.
- [7] Duan M, Fang M, Wang C, et al. LncRNA EMX2OS Induces Proliferation, Invasion and Sphere Formation of Ovarian Cancer Cells via Regulating the miR–654–3p/AKT3/PD–L1 Axis [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 2141–2154. doi: 10.2147/CMAR.S229013.
- [8] Matsuo K, Spragg SE, Ciccone MA, et al. Nivolumab use for BRCA gene mutation carriers with recurrent epithelial ovarian cancer: A case series[J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2018, 25: 98–101. doi: 10.1016/j.gore.2018.06.011.
- [9] Normann MC, Türzer M, Diep LM, et al. Early experiences with PD–1 inhibitor treatment of platinum resistant epithelial ovarian cancer [J]. *J Gynecol Oncol*, 2019, 30(4): e56. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e56.
- [10] Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, et al. Safety and Antitumor Activity of Anti–PD–1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum–Resistant Ovarian Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(34): 4015–4022. doi: 10.1200/JCO.2015.62.3397.
- [11] Zamarin D, Burger RA, Sill MW, et al. Randomized Phase II Trial of Nivolumab Versus Nivolumab and Ipilimumab for Recurrent or Persistent Ovarian Cancer: An NRG Oncology Study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(16): 1814–1823. doi: 10.1200/JCO.19.02059.
- [12] Liu JF, Herold C, Gray KP, 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. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.3343.
- [13] Matulonis UA, Shapira–Frommer R, Santin AD, et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE–100 study[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(7): 1080–1087. doi: 10.1093/annonc/mdz135.
- [14] Varga A, Piha–Paul S, Ott PA, et al. Pembrolizumab in patients with programmed death ligand 1 –positive advanced ovarian cancer: Analysis of KEYNOTE–028[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 152(2): 243–250. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.11.017.
- [15] Zsiros E, Lynam S, Attwood KM, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Combination With Bevacizumab and Oral Metronomic Cyclophosphamide in the Treatment of Recurrent Ovarian Cancer: A Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(1): 78–85. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.5945.
- [16] Konstantinopoulos PA, Waggoner S, Vidal GA, et al. Single–Arm Phases 1 and 2 Trial of Niraparib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Recurrent Platinum –Resistant Ovarian Carcinoma [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(8): 1141–1149. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1048.
- [17] Lee EK, Xiong N, Cheng SC, et al. Combined pembrolizumab and pegylated liposomal doxorubicin in platinum resistant ovarian cancer: A phase 2 clinical trial [J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 159(1): 72–78. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.07.028.
- [18] Liu JF, Gordon M, Veneris J, et al. Safety, clinical activity and biomarker assessments of atezolizumab from a Phase I study in advanced/recurrent ovarian and uterine cancers [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 154(2): 314–322. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.05.021.
- [19] Moroney JW, Powderly J, Lieu CH, et al. Safety and Clinical Activity of Atezolizumab Plus Bevacizumab in Patients with Ovarian Cancer: A Phase Ib Study[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(21): 5631–5637. doi: 10.1158/1078–0432.CCR–20–0477.
- [20] Zhang L, Chen Y, Li F, et al. Atezolizumab and Bevacizumab Attenuate Cisplatin Resistant Ovarian Cancer Cells Progression Synergistically via Suppressing Epithelial–Mesenchymal Transition [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 867. doi: 10.3389/fimmu.2019.00867.
- [21] Lampert EJ, Zimmer A, Padgett M, et al. Combination of PARP Inhibitor Olaparib, and PD–L1 Inhibitor Durvalumab, in Recurrent Ovarian Cancer: a Proof–of–Concept Phase II Study [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(16): 4268–4279. doi: 10.1158/1078–0432.CCR–20–0056.
- [22] Lee JM, Cimino–Mathews A, Peer CJ, et al. Safety and Clinical Activity of the Programmed Death–Ligand 1 Inhibitor Durvalumab in Combination With Poly (ADP–Ribose) Polymerase Inhibitor Olaparib or Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1–3 Inhibitor Cediranib in Women’s Cancers: A Dose–Escalation, Phase I Study [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(19): 2193–2202. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1340.
- [23] Zimmer AS, Nichols E, Cimino–Mathews A, et al. A phase I study of the PD–L1 inhibitor, durvalumab, in combination with a PARP inhibitor, olaparib, and a VEGFR1–3 inhibitor, cediranib, in recurrent women’s cancers with biomarker analyses[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 197. doi: 10.1186/s40425–019–0680–3.
- [24] Zamarin D, Walderich S, Holland A, et al. Safety, immunogenicity, and clinical efficacy of durvalumab in combination with folate receptor alpha vaccine TPIV200 in patients with advanced ovarian cancer: a phase II trial [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000829. doi: 10.1136/jitc–2020–000829.
- [25] Disis ML, Taylor MH, 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. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.6258.
- [26] Pujade–Lauraine E, Fujiwara K, Dychter SS, et al. Avelumab (anti–PD–L1) in platinum–resistant/refractory ovarian cancer: JAVELIN Ovarian 200 Phase III study design[J]. *Future Oncol*, 2018, 14(21): 2103–2113. doi: 10.2217/fon–2018–0070.

(收稿日期: 2021–02–21)

[本文编辑 秦娟]