

· 综述 ·

免疫检查点 PD-1/PD-L1 在卵巢癌诊治及预后方面的应用进展

张涛, 汪希鹏[△]

【摘要】 卵巢癌是死亡率最高的妇科恶性肿瘤。因其起病隐匿, 不易早期诊断, 并具有易转移、易复发, 且易耐药等特性, 卵巢癌患者死亡率居高不下。免疫治疗在卵巢癌中的应用是近年来的研究热点, 其通过增强患者自身免疫细胞功能或解除肿瘤局部免疫抑制微环境, 起到杀伤肿瘤细胞的作用。程序性细胞死亡蛋白 1(PD-1)及其配体 PD-L1 是重要的免疫调控信号分子, PD-1/PD-L1 信号通路可影响 T 淋巴细胞浸润及功能, 在肿瘤局部抑制性免疫微环境的形成中发挥重要作用。研究表明, 阻断 PD-1/PD-L1 信号通路可以促进微环境中免疫细胞发挥原有抗肿瘤功能。现就 PD-1/PD-L1 分子在卵巢癌诊治、预后判断及该分子通路阻断在疾病临床治疗的应用方面进行综述。

【关键词】 卵巢肿瘤; 免疫疗法; 抗药性; 肿瘤; PD-1/PD-L1

The Application Progress of Immunological Checkpoint PD-1/PD-L1 in the Diagnosis, Treatment and Prognosis of Ovarian Cancer ZHANG Tao, WANG Xi-peng. Department of Gynecology, Shanghai First Maternity and Infant Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 201204, China (ZHANG Tao); Department of Obstetrics and Gynecology, Xinhua Hospital, Affiliated with Shanghai Jiao Tong University, School of Medicine, Shanghai 200092, China (WANG Xi-peng)
Corresponding author: WANG Xi-peng, E-mail: xipengwang@hotmail.com

【Abstract】 Ovarian cancer is the most fatal gynecologic malignant tumor. Because of its insidious onset, difficulty diagnosis in early stage, and has the characteristics of easy early metastasis, easy recurrence and resistance to chemotherapeutic drugs, it makes the mortality of patients with ovarian cancer very high. The application of immunotherapy in ovarian cancer has been a research focus in recent years. It plays an important role in killing tumor cells by enhancing the function of the patients' immune cells or relieving the local immunosuppressive microenvironment. PD-1 and its ligand PD-L1 are important immune regulatory signaling molecules. PD-1/PD-L1 signaling pathway can affect T lymphocyte infiltration and function, and play an important role in the formation of local inhibitory immune microenvironment. Studies have shown that blocking the PD-1/PD-L1 signaling pathway can restore immune function of immune cells in the microenvironment to play the original antitumor function. Now we review the prognosis of PD-1/PD-L1 molecules in ovarian cancer and the application of molecular pathway blocking in the clinical diagnosis and treatment of ovarian cancer.

【Keywords】 Ovarian neoplasms; Immunotherapy; Drug resistance, neoplasm; PD-1/PD-L1

(J Int Obstet Gynecol, 2018, 45:322-326)

卵巢癌是死亡率最高的妇科恶性肿瘤, 2016 年美国新发卵巢癌患者超过 22 000 例, 导致超过 14 000 人死亡^[1]。2015 年中国新发卵巢癌患者超过 52 000 例, 导致超过 22 000 例患者死亡^[2]。接受积极的手术治疗联合新辅助化疗后, 卵巢癌患者 5 年生存率仍不足 25%。尽管超过 80% 的卵巢癌患者对初次化疗呈反应性, 大部分患者最终会发生复发和转移, 且复发转移后患者往往发生耐药, 预后不良, 总生存期下降。由于目前治疗方案不理想, 而新近研究

提示免疫治疗效果强于传统治疗方法^[3-4]。因此, 了解卵巢癌患者自身肿瘤免疫环境及探索免疫治疗机制十分重要。免疫治疗是一种增强患者体内自身免疫能力来杀灭或消除卵巢癌细胞的一种治疗方法。免疫治疗包括多种方法, 如肿瘤疫苗^[5]、免疫细胞疗法等。免疫检查点抑制剂在肿瘤治疗上同样有着非常重要的作用。这种免疫治疗方法已在黑色素瘤^[6]、非小细胞肺癌^[7]、霍奇金淋巴瘤^[8]等多种肿瘤中开展临床应用。而在卵巢癌中, 免疫检查点程序性细胞死亡蛋白 1(programmed cell death protein 1, PD-1)及其配体 PD-L1 阻断疗法还处于临床试验阶段, 并未应用于卵巢癌患者的临床治疗。现就免疫检查点 PD-1/PD-L1 在卵巢癌诊断、治疗及预后中的应用进行综述。

作者单位: 201204 上海, 同济大学附属第一妇婴保健院妇科(张涛);
上海交通大学医学院附属新华医院妇产科(汪希鹏)

通信作者: 汪希鹏, E-mail: xipengwang@hotmail.com

[△]审校者

1 PD-L1 在卵巢癌等细胞表面的表达

PD-1 是细胞表面的一种分子受体,在 T 细胞正常激活时表达增加并可以调节效应性 T 细胞 (effector T-cells, Teff) 的功能。PD-1 与其受体 PD-L1/PD-L2 结合可以抑制 T 细胞激活,并下调相关细胞因子的分泌。PD-L1 在多种肿瘤组织中广泛表达,其表达水平可提示肿瘤微环境中免疫抑制程度。肿瘤组织中浸润性淋巴细胞 (TILs) 可以诱导肿瘤细胞表面 PD-L1 的表达并抑制抗肿瘤免疫反应^[9]。PD-L1 的表达可以通过基因扩增或促癌基因激活途径上调^[10]。卵巢癌细胞表面 PD-L1 的高表达与肿瘤组织中细胞毒性 T 细胞浸润减少有关,提示 PD-L1 通过抑制 T 细胞的浸润来促进免疫抑制性的局部微环境的形成^[11]。PD-L1 的表达和 TILs 的局部浸润是卵巢癌患者生存期的独立预后因子,但 PD-L1 的表达水平与患者的生存期呈负相关。在动物试验中,PD-L1 的表达可以通过 TILs 分泌的 γ 干扰素 (IFN- γ) 或化疗药物的应用引起上调,说明 PD-L1 在保持抑制性免疫微环境的平衡中发挥重要作用^[12]。在小鼠实验中阻断 PD-1/PD-L1 途径可导致卵巢肿瘤组织缩小,进一步说明了该分子在免疫调节中有重要作用^[13]。除了卵巢癌细胞外,PD-L1 同样表达在其他免疫细胞表面,如抗原提呈细胞 (APC)、B 细胞、T 细胞等。一项研究表明,肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 分泌的刺激因子,如白细胞介素 10 (IL-10) 可以诱导卵巢癌细胞表面 PD-L1 的高表达^[14]。因为 PD-L1 可以抑制免疫调节细胞,如调节性 T 细胞的活性,免疫细胞表面的 PD-L1 的表达可以促进抑制性免疫微环境的形成,因此 PD-L1 的表达情况可以预测肿瘤对于化疗药物的敏感性^[15]。

2 PD-1/PD-L1 分子调控免疫功能的机制

T 细胞介导的肿瘤细胞死亡需要效应性 T 细胞的产生和参与,通过肿瘤相关的抗原提呈、激活等多个步骤激活的效应性 T 细胞迁移到肿瘤微环境中,识别并清除肿瘤细胞^[16]。这种 T 细胞介导的免疫反应受到多种刺激性或抑制性信号的调节。抑制性信号可以抑制免疫反应的过度激活,如炎症反应的过度激活会导致自身免疫反应的发生和免疫失调。然而,抑制效应性 T 细胞对肿瘤细胞的免疫反应会导致肿瘤细胞的免疫逃逸。这些抑制性的信号分子可能是外源性的,例如调节性 T 细胞和抑制性细胞因子;某些则是内源性的抑制信号,例如表达在效应性 T 细胞表面的免疫检查点蛋白。这些信号分子之间

的相互平衡是决定免疫系统消除体内肿瘤细胞成败的关键。免疫检查点受体,如 PD-1,是导致抗肿瘤免疫系统受损的重要内源性信号分子。PD-1 可以负性调节正常 T 细胞的激活来抑制正常的免疫反应。利用特异性抗体结合 PD-1 或其相关特异性受体 PD-L1 可以通过恢复 T 细胞的正常功能来增强患者体内的抗肿瘤免疫反应。

3 PD-1/PD-L1 信号通路在卵巢癌中的免疫抑制功能

Peng 等^[17]利用小鼠模型研究了 PD-1 的生物学作用。将 T 细胞转入黑色素瘤小鼠体内后发现小鼠体内肿瘤微环境中 T 细胞表面 PD-1 的表达上升并影响 T 细胞的正常功能,将 PD-1 的抗体及 T 细胞共同腹腔注射后,小鼠体内肿瘤组织局部的 T 细胞浸润数目明显增加;利用相应的抗体阻断 PD-1 后可以增加肿瘤局部 T 细胞的浸润及增殖;这些免疫效应的产生需要 IFN- γ 信号途径的参与;因此 PD-1 的表达与肿瘤的免疫逃逸有关。Abiko 等^[18]研究了卵巢癌细胞表面 PD-L1 的表达情况。CD8⁺T 细胞分别与 PD-L1 高表达的卵巢癌细胞及低表达的细胞共培养,结果发现 PD-L1 高表达的卵巢癌细胞周围 CD8⁺T 细胞聚集明显减少,提示卵巢癌细胞表面的 PD-L1 可以诱导细胞毒性的 T 细胞功能失调。Abiko 等^[18]利用卵巢癌小鼠模型进一步研究了肿瘤细胞表面 PD-L1 表达的作用。利用基因敲除或扩增技术使小鼠体内卵巢癌细胞表面高表达或低表达 PD-L1,然后分别研究小鼠对细胞毒性 T 细胞的抵抗性,结果发现 PD-L1 高表达的小鼠体内肿瘤细胞对细胞毒性 T 细胞的抵抗性更强。因此可以认为小鼠体内卵巢癌细胞可以通过与宿主体内 CD8⁺T 细胞相互作用从而高表达 PD-L1 并获得免疫逃逸能力,PD-L1 高表达的小鼠的生存期与低表达组相比明显缩短。这些实验结果与临床观察结果一致,PD-1/PD-L1 信号通路在卵巢癌局部微环境中发挥重要的免疫调控作用并明显影响疾病预后。

4 PD-1/PD-L1 在判断卵巢癌预后方面的应用

大量研究表明肿瘤组织中 PD-L1 的表达与患者预后有关^[19]。Hamanishi 等^[11]报道了卵巢癌组织中 PD-L1 的表达情况与 70 例卵巢癌患者的预后呈负相关。研究发现,PD-L1 高表达的卵巢癌患者 5 年生存率仅为 52.6%,而低表达患者的 5 年生存率可以达到 80.2%。卵巢癌组织中高表达 PD-L1 的患者的

总体生存率降低,无进展生存期明显缩短。另外,PD-L1 的表达程度与组织中 CD8⁺T 细胞浸润呈负相关,说明 PD-L1 抑制 T 细胞的浸润,维持局部微环境的免疫抑制状态。Tan 等^[20]的研究表明卵巢癌细胞表面 PD-1 的表达与肿瘤分化程度呈正相关。另外,恶性卵巢肿瘤患者体内 T 细胞表面的 PD-1 的表达也明显增加。这些表明免疫细胞表面 PD-1 的表达在肿瘤局部微环境中也具有重要意义。Abiko 等^[18]研究了卵巢癌细胞表面 PD-L1 的表达与腹水细胞学检测之间的关系,基因集分析及卡方检验表明细胞表面 PD-L1 的表达与腹水中肿瘤细胞阳性率呈正相关。复旦大学的研究者对就诊于复旦大学肿瘤中心的 19 例卵巢癌患者的组织标本与临床症状、生存率等进行了分析,结果显示肿瘤间质中 PD-L1 高表达的患者预后更差,PD-L1 高表达可作为判断患者预后的独立不良因素^[21]。这些研究结果表明 PD-L1 的高表达与卵巢癌患者的预后呈负相关。

5 PD-1/PD-L1 在卵巢癌治疗方面的应用

5.1 PD-1 抗体在卵巢癌治疗中的临床应用

5.1.1 PD-1 抗体治疗复发性卵巢癌的应用

Nivolumab 是一种人工合成的针对 PD-1 的单克隆抗体。Hamanishi 等^[22]进行了一项利用 Nivolumab 治疗复发性卵巢癌的临床试验,20 例患者均为顺铂耐药性患者,根据患者体内 PD-1/PD-L1 的表达情况分为 2 组:高表达组 16 例,低表达组 4 例;然后根据 3 mg/kg 的剂量每 2 周给药一次,直到 48 周为止。在临床试验过程中,有 8 例(20%)患者发生了严重的不良反应,包括定向障碍、步态障碍、发热、静脉血栓等。患者总体反应率为 15%,4 例患者表现为疾病控制状态;PD-1 高表达的患者中有 2 例患者表现为对药物完全反应性;尽管患者对药物的反应率与化疗相似,但利用 PD-L1 抗体治疗卵巢癌的反应性为持续性。

5.1.2 PD-1 抗体治疗 PD-1 高表达卵巢癌的应用

Pembrolizumab 是一种针对 PD-1 的单克隆抗体,被美国食品药品监督管理局(FDA)推荐用于黑色素瘤和非小细胞肺癌的治疗。Varga 等^[23]进行了一项非随机、多队列临床研究,利用 Pembrolizumab 治疗卵巢癌。患者的纳入标准为 PD-1 在卵巢癌组织或肿瘤基质中的表达率超过 1%,共计 26 例卵巢癌患者。按照 10 mg/kg 的标准每 2 周给药一次,试验终点为患者发生不可耐受的不良反应或给药 2 年。结果发现药物反应率为 11.5%,其中 1 例患者为完全反应性,

2 例患者为部分反应性;23%的患者表现为疾病稳定状态;药物反应的平均时间为 8 周。

5.1.3 PD-1 抗体治疗顺铂耐药卵巢癌的应用

目前研究人员利用其他单克隆抗体如 BMS-936559^[4]等研究 PD-1/PD-L1 阻断在卵巢癌治疗方面的应用,试验结果显示,阻断 PD-1/PD-L1 信号途径可以增加顺铂耐药的卵巢癌组织对药物的反应性,延长患者的无进展生存期和总体生存期。

根据目前已进行的相关临床试验及研究表明,PD-1 抗体在卵巢癌治疗中具有巨大的应用前景,尤其对于铂类药物耐药的晚期卵巢癌患者,可以明显延长患者的无进展生存期和总体生存期。

5.2 PD-1/PD-L1 阻断联合其他治疗方法在卵巢癌小鼠模型治疗中的应用

尽管单独利用 PD-1/PD-L1 阻断疗法在卵巢癌治疗中有望提高治疗效果,但 PD-1/PD-L1 阻断联合其他治疗方法可以更加明显地提高卵巢癌的治疗效果。

5.2.1 PD-1/PD-L1 阻断联合其他免疫治疗

阻断 PD-1/PD-L1 免疫检查点可以增强肿瘤局部的免疫反应,联合其他免疫治疗则可以进一步增强机体的抗肿瘤免疫反应。细胞毒性 T 细胞相关蛋白 4 (CTLA-4) 是表达在肿瘤细胞及肿瘤微环境中其他免疫细胞表面的蛋白分子。抗 PD-1/PD-L1 抗体联合 CTLA-4 抗体治疗可以明显增加黑色素瘤患者的抗肿瘤效应^[6]。抗 PD-1/PD-L1 联合其他免疫治疗在抗肿瘤免疫反应中可以发挥协同作用。Guo 等^[24]研究了在 OX40 (即 CD134) 诱发卵巢癌的小鼠模型中,PD-1/PD-L1 抗体联合 OX40 抗体在治疗中的效果。结果发现,单独应用 PD-1/PD-L1 抗体或 OX40 抗体无明显肿瘤抑制作用;但两组药物联合应用对肿瘤生长的抑制率可以达到 60%。因此,PD-1/PD-L1 抗体联合其他免疫治疗与单独治疗相比,在抑制肿瘤生长方面可以发挥明显的疗效。然而,在卵巢癌患者的临床应用,联合治疗会增加不良反应的发生率,因此药物在临床的应用需要更多的相关研究。

5.2.2 PD-1/PD-L1 阻断联合化学治疗

化疗在卵巢癌患者体内肿瘤微环境中发挥重要的抗肿瘤免疫作用^[25]。然而,以铂类为主的化疗药物会诱导 PD-L1 的表达增加,从而发挥免疫抑制作用。PD-1/PD-L1 抗体联合化学治疗可以明显延长卵巢癌小鼠模型的生存期及肿瘤组织中 CD8⁺T 细胞浸润^[26]。Wei 等^[27]研究发现在卵巢癌小鼠模型中,顺铂联合 PD-1/PD-L1 抗体治疗可以提高小鼠的总体生存率,增加 CD8⁺T 细胞在肿瘤组织局部的浸润。

5.2.3 PD-1/PD-L1 阻断联合分子靶向治疗 目前,越来越多的分子靶向药物有望应用于卵巢癌的临床治疗,这些靶向分子联合 PD-1/PD-L1 抗体治疗卵巢癌具有重要的临床意义。Guo 等^[28]联合烷化剂和 PD-1/PD-L1 抗体治疗卵巢癌。烷化剂是一种人工合成的抗肿瘤制剂,被 FDA 推荐用于卵巢癌的化疗。烷化剂通过特异性地与肿瘤细胞核中的 DNA 双链结合影响细胞周期从而发挥抗肿瘤作用^[29]。二者的联合治疗明显增强了小鼠体内的抗肿瘤免疫反应。

PD-1/PD-L1 抗体联合其他抗肿瘤制剂在治疗卵巢癌小鼠模型中表现出明显的抗肿瘤效果,根据已进行的临床研究,比如 PD-1 单克隆抗体在卵巢癌患者治疗中的应用^[22],PD-1/PD-L1 抗体联合其他抗肿瘤制剂治疗卵巢癌具有广阔的前景,尤其对铂类药物耐药的晚期卵巢癌患者,同时 PD-1/PD-L1 抗体联合其他的免疫检查点抑制剂或免疫相关的药物在肿瘤治疗中可以起到协同作用^[30]。此外,一些临床上正在使用的化疗药物或分子靶向制剂也可以用来与 PD-1/PD-L1 抗体联合治疗卵巢癌。

6 结语

总体来说,目前的基础研究及临床试验初步明确了免疫治疗在卵巢癌治疗中的作用机制及疗效。关于卵巢癌的相关研究表明,患者体内免疫系统的激活或局部抑制性免疫微环境的消除在抗肿瘤免疫反应中起着重要的作用。免疫治疗的临床应用包括 PD-1/PD-L1 抗体或与其他治疗方法联合应用在目前的临床研究及小鼠卵巢癌模型中表现出了良好的治疗效果。但 PD-1/PD-L1 抗体或与其他治疗方法联合应用在临床上广泛开展仍有部分问题需要解决。首先,必须明确免疫治疗针对哪些患者有效,因此免疫标志物的建立是非常重要的;其次,免疫治疗与传统治疗,如化疗联合应用是非常重要的,因为就研究现状而言,免疫治疗尚不能完全代替传统化疗;最后,必须正确认识免疫治疗的不良反应及并发症的问题。因此,关于免疫治疗在卵巢癌上的作用机制仍需深入研究,仍需要相关的临床研究及试验来确定免疫检查点 PD-1/PD-L1 在卵巢癌临床治疗中的效果。相信随着科技进步及研究人员不断努力,免疫治疗在卵巢癌的临床应用方面会发挥更大的作用。

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1):7-30.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [3] Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(17):2039-2045.
- [4] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(26):2455-2465.
- [5] Apter D, Wheeler CM, Paavonen J, et al. Efficacy of human papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-adjuncted vaccine against cervical infection and precancer in young women: final event-driven analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial[J]. Clin Vaccine Immunol, 2015, 22(4):361-373.
- [6] Ascierto PA. Immunotherapies and novel combinations: the focus of advances in the treatment of melanoma [J]. Cancer Immunol Immunother, 2015, 64(3):271-274.
- [7] Viteri S, González-Cao M, Barrón F, et al. Results of clinical trials with anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 inhibitors in lung cancer[J]. Transl Lung Cancer Res, 2015, 4(6):756-762.
- [8] Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma[J]. N Engl J Med, 2015, 372(4):311-319.
- [9] Taube JM, Anders RA, Young GD, et al. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape [J]. Sci Transl Med, 2012, 4(127):127ra37.
- [10] Green MR, Monti S, Rodig SJ, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma [J]. Blood, 2010, 116(17):3268-3277.
- [11] Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, et al. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(9):3360-3365.
- [12] Abiko K, Matsumura N, Hamanishi J, et al. IFN- γ from lymphocytes induces PD-L1 expression and promotes progression of ovarian cancer[J]. Br J Cancer, 2015, 112(9):1501-1509.
- [13] Duraiswamy J, Freeman GJ, Coukos G. Therapeutic PD-1 pathway blockade augments with other modalities of immunotherapy T-cell function to prevent immune decline in ovarian cancer [J]. Cancer Res, 2013, 73(23):6900-6912.
- [14] Qu QX, Xie F, Huang Q, et al. Membranous and Cytoplasmic Expression of PD-L1 in Ovarian Cancer Cells [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(5):1893-1906.
- [15] deLeeuw RJ, Kroeger DR, Kost SE, et al. CD25 identifies a subset of CD4⁺FoxP3⁻ TIL that are exhausted yet prognostically favorable in human ovarian cancer[J]. Cancer Immunol Res, 2015, 3(3):245-253.
- [16] Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle[J]. Immunity, 2013, 39(1):1-10.

- [17] Peng W, Liu C, Xu C, et al. PD-1 blockade enhances T-cell migration to tumors by elevating IFN- γ inducible chemokines [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(20): 5209-5218.
- [18] Abiko K, Mandai M, Hamanishi J, et al. PD-L1 on tumor cells is induced in ascites and promotes peritoneal dissemination of ovarian cancer through CTL dysfunction [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(6): 1363-1374.
- [19] Sui X, Ma J, Han W, et al. The anticancer immune response of anti-PD-1/PD-L1 and the genetic determinants of response to anti-PD-1/PD-L1 antibodies in cancer patients [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(23): 19393-19404.
- [20] Tan D, Sheng L, Yi QH. Correlation of PD-1/PD-L1 polymorphisms and expressions with clinicopathologic features and prognosis of ovarian cancer [J]. *Cancer Biomark*, 2018, 21(2): 287-297.
- [21] Zhu J, Wen H, Ju X, et al. Clinical Significance of Programmed Death Ligand-1 and Intra-Tumoral CD8+ T Lymphocytes in Ovarian Carcinosarcoma [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170879.
- [22] 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.
- [23] Varga A, Piha-Paul SA, Ott PA, et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients (pts) with PD-L1-positive advanced ovarian cancer: Interim results from a phase Ib study [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(Suppl 15): 5510
- [24] Guo Z, Wang X, Cheng D, et al. PD-1 blockade and OX40 triggering synergistically protects against tumor growth in a murine model of ovarian cancer [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e89350.
- [25] Peng J, Hamanishi J, Matsumura N, et al. Chemotherapy Induces Programmed Cell Death-Ligand 1 Overexpression via the Nuclear Factor- κ B to Foster an Immunosuppressive Tumor Microenvironment in Ovarian Cancer [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(23): 5034-5045.
- [26] Mandai M, Hamanishi J, Abiko K, et al. Anti-PD-L1/PD-1 immune therapies in ovarian cancer: basic mechanism and future clinical application [J]. *Int J Clin Oncol*, 2016, 21(3): 456-461.
- [27] Wei H, Zhao L, Li W, et al. Combinatorial PD-1 blockade and CD137 activation has therapeutic efficacy in murine cancer models and synergizes with cisplatin [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e84927.
- [28] Guo Z, Wang H, Meng F, et al. Combined Trabectedin and anti-PD1 antibody produces a synergistic antitumor effect in a murine model of ovarian cancer [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 247.
- [29] Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in recurrent ovarian cancer: overall survival analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(15): 2361-2368.
- [30] Zhu X, Lang J. Programmed death-1 pathway blockade produces a synergistic antitumor effect: combined application in ovarian cancer [J]. *J Gynecol Oncol*, 2017, 28(5): e64.

(收稿日期: 2018-01-22)

[本文编辑 王琳]