

卵巢癌的靶向治疗与免疫治疗研究进展

徐晓涵¹, 王廷涛^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院妇科, 山东 济宁

收稿日期: 2023年8月14日; 录用日期: 2023年9月8日; 发布日期: 2023年9月18日

摘要

卵巢癌的治疗目前是以手术结合铂类药物化疗为主, 但是随着卵巢癌发病机制的深入研究和靶向药物及免疫疗法的出现, 卵巢癌的治疗方案将不再局限于此, 卵巢癌将不再成为使人闻之色变的“绝症”, 实施精准疗法, 改善患者的预后和生活质量。本文将对卵巢癌的靶向治疗与免疫治疗研究的最新进展做一综述。

关键词

卵巢癌, 靶向治疗, 免疫治疗

Research Progress of Targeted Therapy and Immunotherapy for Ovarian Cancer

Xiaohan Xu¹, Tingtao Wang^{2*}

¹Clinical Medical College of Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Aug. 14th, 2023; accepted: Sep. 8th, 2023; published: Sep. 18th, 2023

Abstract

At present, the treatment of ovarian cancer is mainly surgery combined with platinum chemotherapy, but with the in-depth study of the pathogenesis of ovarian cancer and the emergence of targeted drugs and immunotherapy, the treatment of ovarian cancer will no longer be limited to this. Ovarian cancer will no longer become a “terminal disease” that makes people smell, and accurate therapy will be implemented to improve the prognosis and quality of life of patients. This article will review the latest progress of targeted therapy and immunotherapy for ovarian cancer.

*通讯作者。

Keywords

Ovarian Cancer, Targeted Therapy, Immunotherapy

Copyright © 2023 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

卵巢癌是目前死亡率最高的妇科恶性肿瘤,发病率和死亡率呈现逐年增高的趋势[1],2020年新增卵巢癌病例313,959例,新增207,252例卵巢癌死亡病例。在女性所有癌症新增病例中卵巢癌是第八位,在2020年全球癌症数据中,卵巢癌在女性肿瘤中发病率排名第四位,死亡率在女性肿瘤中排名第三位[2],是需要我们重点关注和研究的妇科肿瘤。在新发布的卵巢癌治疗指南中,对于早期卵巢癌采取全面分期手术和手术辅以化疗的治疗方案,对于晚期卵巢癌则采取肿瘤细胞减灭术并辅以术后化疗,复发性卵巢癌采取二次肿瘤减灭术[3]。在一线治疗中,推荐以铂为基础的化疗;在晚期,患者可能会接受新辅助化疗。新辅助化疗后,应对所有患者进行间歇性去髓核手术评估。在基础或有限的情况下,不建议进行靶向治疗。应提供多学科癌症护理和姑息治疗[4]。卵巢癌发病率是我国女性生殖系统癌症的第三位,其生存率低于宫颈癌和子宫内膜癌[5]。卵巢癌的治疗方案亟待探索,本文将对卵巢癌的靶向治疗与免疫治疗研究的最新进展做一综述。

2. 卵巢癌的靶向治疗

2.1. 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂(PARPI)

聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶(PARP)抑制剂已在多项肿瘤治疗的研究中取得实际成果。PARPI是一种靶向DNA损伤修复突变的新型药剂。它包括olaparib, rucaparib, and niraparib等。PARP也叫做ADP-核糖基转移酶,是一种在人体内DNA修复机制中发挥核心作用的酶。人类的基因组一直处于损伤修复中,氧化应激、端粒侵蚀,致癌突变、遗传毒性反应等内源性和外源性的攻击都会使DNA受到损伤,一旦DNA受到损伤,就会启动体内的损伤应答反应,开始修复受损DNA,包括碱基切除修复(BER)、同源重组(HR)、核酸切除修复(MMR)非同源末端连接(NER)和错配修复(MMR)五种途径。如果没有正确修复,它可能导致单链DNA断裂(SSB)或双链DNA断裂(DSB),从而导致基因组完整性丧失和细胞死亡[6]。大约50%的卵巢癌表现出与DNA损伤和复制修复有关的同源重组缺陷(HRD)[7]。在人体细胞中,DNA断裂损伤需要修复时,PARP1会被触发,继而在DNA损伤部位合成分支PAR链招募DNA修复因子以修复受损DNA[8]。而高保真修复DNA双链断裂的同源重组修复途径(homologous recombination repair, HRR)必须有BRCA1和BRCA2蛋白的参与。PARP酶可以通过BER阻止DNA单链断裂的修复。单链断裂若未修复将会导致双链断裂。同源重组缺陷最常见的机制之一就是BRCA1/2基因的突变。BRCA基因通过同源重组修复DNA修复,该基因突变导致同源重组缺陷。在BRCA突变或HR缺陷的细胞中,DNA单链损伤无法修复继而导致双链断裂累积和细胞死亡[9]。

奥拉帕利(Olaparib),第一个被批准卵巢癌临床使用的PARPI。奥拉帕利是PARP1、2、3抑制剂,具有中等的细胞毒性和PARP捕获率。2012年,Lederman等人[10]报告了一项双盲、安慰剂对照对铂敏感的复发性卵巢癌II期试验的第一批结果,奥拉帕利组的无进展生存期(progression-free survival, PFS)显

著延长, 奥拉帕利和安慰剂的中位 PFS 分别为 8.4 月和 4.8 月。且无论亚组如何, 奥拉帕利组患者的进展风险较低。但对总体生存(overall survival, OS)的中期分析显示, 两组之间没有显著差异。2014 年, 他们回顾性分析了在随机 II 期试验中 BRCA 状态对预后结果的影响, 在对铂敏感的复发性浆液性卵巢癌患者中, 其中 BRCA 突变患者在奥拉帕利组的中位 PFS 显著长于安慰剂组(11.2 个月比 4.3 个月)。这表明具有 BRCA 突变的铂敏感复发性浆液性卵巢癌患者最有可能从奥拉帕利治疗中获益[11]。2017 年的一项 III 期临床试验评估了奥拉帕利在 BRCA1/2 突变的复发性卵巢癌患者中的维持治疗效果, 奥拉帕利维持治疗显著提高了患者的无进展存活率, 且并未对生活质量产生不利影响[12]。2021 年发布了奥拉帕利维持治疗铂敏感复发性卵巢癌和 BRCA1/2 突变患者总生存期的最终分析, 结果显示奥拉帕利的总生存期中位数较安慰剂组延长 12.9 个月。但数据没有达到统计学意义, 不过这些发现具有临床意义, 并支持同类型患者使用奥拉帕利进行维持治疗[13]。SOLO3 是一项 III 期试验, 比较奥拉帕尼与非铂类化疗在生殖系 BRCA 突变(gBRCAmut)铂类敏感性复发性卵巢癌患者中的疗效, 这些患者之前至少接受过两线铂类化疗。在最后的分析中, 比之非铂类化疗, 奥拉帕利至少在种系 BRCA 突变铂敏感复发性卵巢癌患者的 ORR 和 PFS 有统计学上的临床改善[14]。新发布的 SOLO1/GOG 3004 试验结果也表明, 在新诊断的晚期卵巢癌和 BRCA 突变的患者中, 维持性奥拉帕利改善了 OS, 并支持在这种情况下使用维持性奥拉帕利实现长期缓解[15]。美国食品药品监督管理局(FDA)在 2014 年批准了第一个 PARPi, 奥拉帕利, 分别作为 BRCA 突变患者 ≥ 3 线或 ≥ 2 线化疗的用药方案。在 2017 年 8 月批准了奥拉帕利用于铂敏感复发性卵巢癌患者的维持治疗。

ENGOT-OV16/NOVA 是一项 III 期随机对照试验, 评估尼拉帕利作为铂敏感复发性 EOC 患者维持治疗的疗效。结果显示, 无论 gBRCA 突变或 HRD 状态如何, 尼拉帕利的中位无进展生存期明显长于接受安慰剂的患者[16], 尼拉帕利也在 2017 年获得 FDA 批准用于铂敏感复发性卵巢癌的 PARP 抑制剂。NORA 是首个在中国患者群体中进行的 PARP 抑制剂维持治疗的一项随机 III 期试验, 这项研究的结果表明尼拉帕利维持治疗对中国铂敏感性复发性卵巢癌患者有效且耐受性良好, 与安慰剂相比, 尼拉帕利维持治疗显著降低了疾病进展或死亡的风险, 延长了 PFS [17]。PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 是一项评估尼拉帕利对新诊断晚期卵巢癌患者疗效的三期实验, 且所有患者均对铂类化疗有效, 结果显示与安慰剂治疗的患者相比, 无论是否存在同源重组缺陷, 接受尼拉帕利治疗患者的无进展生存期都要长得更多[18]。无论同源重组缺乏状态如何, 对于对铂类化疗有反应的成人晚期卵巢癌患者, 尼拉帕利可以用于一线维持治疗, 而对于维持治疗选择有限的同源重组修复正常(homologous recombination proficient, HRp)的患者来说, 尼拉帕利也是一条出路。多项 II/III 期试验已经确定了在 BRCA 突变或 HRD 疾病复发患者中使用奥拉帕利、尼拉帕利等 PARPi 治疗的临床益处。

2.2. 抗血管生成药物

血管的生成是一系列的过程, 在实体肿瘤中也是如此, 因此我们可以通过抑制其中的一条通路进而阻断肿瘤的增殖。例如血管内皮生长因子(VEGF)信号通路可以诱导血管生成, 在实体肿瘤生长的过程中起到了重要作用。VEGF 属于内皮细胞生长因子, 家族中有五种亚型, 包括 VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D 和胎盘生长因子(PlGF), 它可以与 VEGFR1 和 VEGFR2 结合, 与 R2 的结合是肿瘤血管生成的重要生长力量。抗血管生成药物靶向实体肿瘤血管内皮细胞, 可以抑制肿瘤的生长和恶化。近年来, 美国 FDA 已批准了单抗、贝伐单抗和小分子酪氨酸激酶抑制剂等的应用, 在国内也推荐使用贝伐珠单抗、培唑帕尼等抗血管生成药物。

贝伐珠单抗是一种重组人源化抗循环血管内皮生长因子单抗。它可以通过特异性与 VEGF-A 结合来影响脉管系统最终抑制肿瘤生长增殖。特别是当肿瘤更加依赖于新生血管时, 贝伐珠单抗会更加有效[19]。

贝伐珠单抗最开始是美国 FDA 在 2004 年用以靶向治疗转移性结直肠癌的抗血管生成药物, 也是世界上第一个获批上市的抗血管生成药物, 在 2018 年被批准与标准化疗相结合用于妇科 III/IV 期卵巢癌的治疗 [20]。GOG-0218 这项实验在晚期卵巢癌的治疗中加入贝伐珠单抗, 初步结果显示加入贝伐珠单抗和贝伐珠单抗维持治疗可以改善患者的无进展生存期 [21]。在 ICON7 试验也报道, 在标准化疗中加入贝伐珠单抗可延长卵巢癌患者的无进展生存期, 令疾病进展高风险的患者使用效果最大化 [22]。Amit M Oza 等的 III 期随机试验研究报告, 贝伐珠单抗添加到铂类化疗中, 并没有增加整个研究人群的总生存期。然而, 在预后不良的患者中可改善总生存期, 这与 ICON7 和 GOG-218 的无进展生存期结果一致, 贝伐珠单抗对于卵巢癌治疗是有相当益处的 [23]。在国内, 2022 年发布的妇科肿瘤抗血管内皮生长因子单克隆抗体临床应用指南指出在上皮性卵巢癌的初始治疗与维持治疗中对具有高复发风险(IV 期和未行手术及手术未达 R0 的 III 期)的晚期卵巢癌患者推荐术后可应用化疗联合贝伐珠单抗初始治疗, 达到完全缓解、部分缓解者给予序贯贝伐珠单抗维持治疗(I 类推荐) [24]。有关研究表明相对于没有同源重组基因改变的肿瘤, BRCA1/2 突变的高级别浆液性卵巢癌刺激更多的肿瘤浸润性淋巴细胞募集, 也更高的表达 PD-1 和 PD-L1 [25]。Paola-1 试验比较了奥拉帕利联合贝伐单抗与安慰剂联合贝伐单抗治疗晚期高级别上皮性卵巢癌、输卵管或原发性腹膜癌患者在一线铂类化疗和贝伐单抗治疗后的疗效, 试验显示, 两者联合应用改善了无进展存活率, 这是具有临床意义的 [26]。基于此实验结果, 2020 年 5 月 8 日美国食品和药物管理局扩大了奥拉帕利的适应症, 将奥拉帕利与贝伐单抗联合用于同源重组缺陷阳性晚期卵巢癌的一线维持治疗。

阿帕替尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 目前我国正在进行阿帕替尼 II/III 期临床试验, 它已在中国上市, 可用于治疗晚期胃癌、肝癌、肺癌、乳腺癌等许多其他恶性肿瘤。可以抑制的靶点包括 VEGFR1、VEGFR2、c-RET、c-KIT 和 c-SRC。但阿帕替尼在中国除于 2014 年及 2020 年获准用于治疗晚期胃腺癌或胃食管交界处腺癌及用于治疗晚期肝癌外并未获批用于其他特定恶性肿瘤。不过自 2014 年阿帕替尼在中国获批上市起, 它也以其他方式广泛用于其他多种恶性肿瘤。2018 年发布一项 II 期试验结果表明, 阿帕替尼联合口服依托泊苷在铂类耐药或铂类难治性卵巢癌患者中显示出有希望的疗效(ORR 为 54.3%)且不良反应较少 [27]。然而, 该研究样本量小, 阿帕替尼在这种联合方案中的意义尚不清楚。阿帕替尼在卵巢癌中的活性仍需要在大量样本量的临床试验中进一步验证。

3. 免疫检查点抑制剂

免疫疗法是近年来卵巢癌治疗的新方向。通过增强抗肿瘤免疫利用人体的免疫系统来控制 and 杀灭肿瘤即为肿瘤的免疫治疗。2013 年美国《科学》将癌症的免疫治疗定义为当年最大的重大的科学突破。免疫治疗在肝癌、肺癌、肾癌、黑色素瘤、结直肠癌等方向都取得了不错的治疗效果, 在妇科肿瘤方向也有了新的突破, 现在主要可应用于子宫内膜癌、卵巢癌、宫颈癌等。但是与其他肿瘤相比较, 在卵巢癌患者中, 特别是上皮性卵巢癌对单纯免疫治疗效果一般, 对于相关免疫检查点抑制剂敏感性较差。所以现在正在进行的一些临床试验旨在将免疫疗法与其他抗血管生成药物和化疗药物相结合。免疫检查点是指 T 细胞上的一组细胞表面受体, 当这些受体被激活时 T 细胞的功能会被抑制 [28]。在 T 细胞被激活时, 免疫检查点受体会上调以避免免疫反应过度。T 淋巴细胞能够识别和抑制肿瘤细胞, 但是癌细胞的抑制性配体能够与 T 淋巴细胞配体结合, 从而抑制 T 细胞的抗肿瘤机制, 出现免疫逃逸现象, 所以癌细胞的免疫逃逸机制是治疗的核心。故而卵巢癌的免疫治疗关键是抑制卵巢癌细胞的免疫逃逸机制。免疫检查点抑制剂可以增强肿瘤的现有相关免疫抑制剂程序性死亡蛋白 PD-1、PD-L1、CTLA4 等已相继投入使用或临床试验阶段。

PD-1 表达于活化部分免疫细胞表面, 并抑制肿瘤细胞表达的免疫抑制 PD-L1。派姆单抗 Pembrolizumab 是一种高亲和力的人源化抗 PD-1 单克隆抗体, 可阻断 PD-1 与其配体 PD-L1 和 PD-L2 之间的相互作用,

从而激活可能影响肿瘤细胞和健康细胞的 T 淋巴细胞。多队列 Keynote-028 试验中评估了派姆单抗单一疗法在 Ib 期对表达程序性死亡配体 1 (PD-L1) 的晚期卵巢癌患者的安全性、耐受性和抗肿瘤活性[29], 研究表明派姆单抗在 PD-L1 阳性的晚期卵巢癌患者中具有持久的抗肿瘤活性。

Kverneland AH 等人研究了体外扩增的肿瘤浸润性淋巴细胞联合检查点抑制剂进行治疗的可能性, 并对体外扩增的 TILs (rep-TILs) 进行了免疫学测试。他们对 6 例晚期转移性高级别浆液性卵巢癌患者进行免疫治疗, 包括 ipilimumab, 然后手术获取 TIL, 并输注 rep-TIL、小剂量 IL-2 和 nivolumab。其中 1 名患者部分缓解, 5 名患者病情稳定长达 12 个月。REP-TIL 在体外表现出反应性和抑制受体的表达, 此外, 研究数据表明, 添加 ipilimumab 治疗可促进生产过程中 T 细胞的折叠扩张, 提高 CD8T 细胞肿瘤活性水平, 并有利于影响 T 细胞表型[30]。免疫检查点抑制剂和过继细胞免疫治疗(adoptive cell therapy, ACT)联合治疗的实验结果显示, 两者的组合是一种安全有效的免疫治疗方法。

4. 肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)

肿瘤浸润性淋巴细胞是存在于肿瘤组织中的高度异质性淋巴细胞, 在特异性肿瘤抗原免疫反应中发挥重要作用。既往研究表明, 在肿瘤的发生发展和预后及预测肿瘤的临床疗效中, TIL 具有很大的相关性[31]。在肿瘤宿主身上存在着一些肿瘤所特有的特异性新生抗原, 理论上来说, 我们可以通过免疫识别这些新生抗原启动免疫系统的杀伤作用消灭肿瘤。过继细胞疗法, 即为将具有抗肿瘤反应性的免疫效应细胞转移到“携带肿瘤的宿主”身上, 使之对肿瘤特异性抗原启动攻击进行免疫保护。

ACT 在肿瘤的治疗中也体现出了特别的作用, 早在 1986 年 STEVEN A 等人就已提出了肿瘤浸润淋巴细胞过继性免疫治疗癌症的新方法, 在他们的试验中, 在单纯 TIL 输注的 7 例中有效率(CR + PR)分别为 75% (3/4)和 66.7% (2/3)。结果表明, 卵巢上皮癌对 TIL 具有敏感性, 同时他们也发现 TIL 的输注对新发肿瘤和复发肿瘤都有效。但在当时仍困于无法从癌症患者身上产生数量足以治疗癌症的具有抗肿瘤反应性的免疫细胞[32]。1994 年, Freedman 等人使用简单的四步法和高水平的 IL-2 和先进的人工毛细血管培养系统大规模扩大 TIL [33]。在 Ikarashi H 的实验中, 对顺铂化疗后的患者过继转移冷冻保存的 TIL 进行治疗并进行了 22~33 个月的观察。根据实验结果我们可以看到, TIL 组 12 例 TIL 过继移植患者的 2 年生存率为 100%, 对比于普通疗法的进展期卵巢上皮癌患者 2 年生存率为有极大改善[34]。ACT 有许多类型, 目前 TCR-T 细胞治疗和 CAR-T 细胞治疗被视为最具潜力和希望的抗肿瘤细胞免疫治疗。2022 年 Chen J 等人设计并构建了体内外对卵巢癌细胞具有较强细胞因子分泌和细胞毒作用的人源抗间皮素抗体 CAR (Anti-mesothelin CAR-T), 并通过注射自体 CAR-T 细胞来评估抗 MSLN CAR-T 细胞治疗晚期 MSLN 阳性卵巢恶性肿瘤患者的安全性和有效性。研究表明, 抗 MSLN CAR-T 细胞在体内外对 MSLN 阳性癌细胞具有有效的抗肿瘤作用, 并且可能在卵巢癌中具有更强大的抗肿瘤活性。这提示我们抗 MSLN CAR-T 在卵巢癌临床治疗中具有潜在的价值[35]。卵巢肿瘤大多数缺乏抗肿瘤反应的 T 细胞, 免疫原性较低[36], 而针对肿瘤相关抗原(TAA)的 T 细胞受体(TCR)过继 T 细胞治疗有希望解决这个问题。为了扩大治疗范围, 探寻更多 TAA 是必不可少的。当前 ACT 治疗卵巢癌仍然面临着许多挑战, 包括非靶点效应、肿瘤抗原逃逸、卵巢肿瘤的异质性和免疫抑制肿瘤细胞的肿瘤微环境等等。我们需要对长期存活的患者进行进一步的纵向研究, 如果这些转移到患者体内的淋巴细胞都能够产生持久的抗肿瘤反应, 那么这种具有高度个体化的疗法有望延长患者的生命, 可能成为卵巢癌的根本疗法。

5. 总结

综上, PARP 抑制剂、抗血管生成药物、免疫检查点抑制剂等的发现和临床试验让我们看到了许多卵巢癌患者生存期的延长, 临床靶向治疗改变了现有的治疗模式, 使卵巢癌的治疗进入靶向治疗时代。

尽管最近靶向药物在卵巢癌治疗方面让我们看到了新的方向, 但我们仍然面临许多挑战。首先, 一些药物作为单一用药治疗方案应用范围比较狭窄, 可能难以适用于其他分类癌症。一些联合用药或疗法的临床试验仍处于早期开发阶段, 联合用药可能会给我们带来一些新的期待。其次, 大多数恶性卵巢肿瘤的最佳用药方案尚不清楚。虽然一些治疗方案已被批准用于晚期卵巢癌, 但我们基于一些实验结果可以发现某些联合方案可能更有效。目前的证据表明, 虽然许多恶性肿瘤已有相对应成熟方案, 但是靶向药物在特定癌症中的最佳使用方案尚不清楚。尽管还有很多工作要做, 但靶向治疗最终将发展成为卵巢癌治疗基石。

参考文献

- [1] 徐杰茹, 陈磊, 张敏, 姚承志, 王冕, 让蔚清. 1990-2019 年中国卵巢癌发病与死亡趋势及其年龄-时期-队列模型分析[J]. 中国肿瘤, 2022, 31(4): 276-283.
- [2] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. and Bray, F. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [3] Berek, J.S., Renz, M., Kehoe, S., Kumar, L. and Friedlander, M. (2021) Cancer of the Ovary, Fallopian Tube, and Peritoneum: 2021 Update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **155**, 61-85. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13878>
- [4] Vanderpuye, V.D., Clemenceau, J.R.V., Temin, S., Aziz, Z., Burke, W.M., Cevallos, N.L., Chuang, L.T., Colgan, T.J., Del Carmen, M.G., Fujiwara, K., Kohn, E.C., Gonzales Nogales, J.E., Konney, T.O., Mukhopadhyay, A., Paudel, B.D., Tóth, I., Wilailak, S. and Ghebre, R.G. (2021) Assessment of Adult Women with Ovarian Masses and Treatment of Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Global Oncology*, **7**, 1032-1066. <https://doi.org/10.1200/GO.21.00085>
- [5] Jiang, X., Tang, H. and Chen, T. (2018) Epidemiology of Gynecologic Cancers in China. *Journal of Gynecologic Oncology*, **29**, e7. <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e7>
- [6] Hoeijmakers J.H. (2001) Genome Maintenance Mechanisms for Preventing Cancer. *Nature*, **411**, 366-374. <https://doi.org/10.1038/35077232>
- [7] da Cunha Colombo Bonadio, R.R., Fogace, R.N., Miranda, V.C. and Diz, M.D.P.E. (2018) Homologous Recombination Deficiency In Ovarian Cancer: A Review of Its Epidemiology and Management. *Clinics*, **73**, e450s. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e450s>
- [8] Ke, Y., Wang, C., Zhang, J., Zhong, X., Wang, R., Zeng, X. and Ba, X. (2019) The Role of PARPs in Inflammation-and Metabolic-Related Diseases: Molecular Mechanisms and beyond. *Cells*, **8**, Article No. 1047. <https://doi.org/10.3390/cells8091047>
- [9] Selvakumaran, M., Pisarcik, D.A., Bao, R., Yeung, A.T. and Hamilton, T.C. (2003) Enhanced Cisplatin Cytotoxicity by Disturbing the Nucleotide Excision Repair Pathway in Ovarian Cancer Cell Lines. *Cancer Research*, **63**, 1311-1316.
- [10] Ledermann, J., Harter, P., Gourley, C., Friedlander, M., Vergote, I., Rustin, G., Scott, C., Meier, W., Shapira-Frommer, R., Safra, T., Matei, D., Macpherson, E., Watkins, C., Carmichael, J. and Matulonis, U. (2012) Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **366**, 1382-1392. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal105535>
- [11] Ledermann, J., Harter, P., Gourley, C., Friedlander, M., Vergote, I., Rustin, G., Scott, C.L., Meier, W., Shapira-Frommer, R., Safra, T., Matei, D., Fielding, A., Spencer, S., Dougherty, B., Orr, M., Hodgson, D., Barrett, J.C. and Matulonis, U. (2014) Olaparib Maintenance Therapy in Patients with Platinum-Sensitive Relapsed Serous Ovarian Cancer: A Preplanned Retrospective Analysis of Outcomes by *BRCA* Status in a Randomised Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **15**, 852-861. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70228-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70228-1)
- [12] Pujade-Lauraine, E., Ledermann, J.A., Selle, F., GebSKI, V., Penson, R.T., Oza, A.M., Korach, J., Huzarski, T., Poveda, A., Pignata, S., Friedlander, M., Colombo, N., Harter, P., Fujiwara, K., Ray-Coquard, I., Banerjee, S., Liu, J., Lowe, E.S., Bloomfield, R. and Pautier, P. (2017) Olaparib Tablets as Maintenance Therapy in Patients with Platinum-Sensitive, Relapsed Ovarian Cancer and a *BRCA1/2* Mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **18**, 1274-1284. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30469-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30469-2)
- [13] Poveda, A., Floquet, A., Ledermann, J.A., Asher, R., Penson, R.T., Oza, A.M., Korach, J., Huzarski, T., Pignata, S., Friedlander, M., Baldoni, A., Park-Simon, T.W., Tamura, K., Sonke, G.S., Lisyanskaya, A., Kim, J.H., Filho, E.A., Milenkova, T., Lowe, E.S., Rowe, P., *et al.* (2021) Olaparib Tablets as Maintenance Therapy in Patients with Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer and a *BRCA1/2* Mutation (SOLO2/Engot-Ov21): A Final Analysis of a

- Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **22**, 620-631. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00073-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00073-5)
- [14] Penson, R.T., Valencia, R.V., Cibula, D., Colombo, N., Leath 3rd, C.A., Bidziński, M., Kim, J.W., Nam, J.H., Madry, R., Hernández, C., Mora, P.A.R., Ryu, S.Y., Milenkova, T., Lowe, E.S., Barker, L. and Scambia, G. (2020) Olaparib Versus Nonplatinum Chemotherapy in Patients with Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation (SOLO3): A Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 1164-1174. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02745>
- [15] DiSilvestro, P., Banerjee, S., Colombo, N., Scambia, G., Kim, B.G., Oaknin, A., Friedlander, M., Lisyanskaya, A., Floquet, A., Leary, A., Sonke, G.S., Gourley, C., Oza, A., González-Martín, A., Aghajanian, C., Bradley, W., Mathews, C., Liu, J., McNamara, J., Lowe, E.S., et al. (2023) Overall Survival with Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-up in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 609-617. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01549>
- [16] Mirza, M.R., Monk, B.J., Herrstedt, J., Oza, A.M., Mahner, S., Redondo, A., Fabbro, M., Ledermann, J.A., Lorusso, D., Vergote, I., Ben-Baruch, N.E., Marth, C., Mądry, R., Christensen, R.D., Berek, J.S., Dörum, A., Tinker, A.V., du Bois, A., González-Martín, A., Follana, P., et al. (2016) Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 2154-2164. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611310>
- [17] Wu, X.H., Zhu, J.Q., Yin, R.T., Yang, J.X., Liu, J.H., Wang, J., Wu, L.Y., Liu, Z.L., Gao, Y.N., Wang, D.B., Lou, G., Yang, H.Y., Zhou, Q., Kong, B.H., Huang, Y., Chen, L.P., Li, G.L., An, R.F., Wang, K., Zhang, Y., et al. (2021) Niraparib Maintenance Therapy in Patients with Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer Using an Individualized Starting Dose (NORA): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial. *Annals of Oncology*, **32**, 512-521. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.12.018>
- [18] González-Martín, A., Pothuri, B., Vergote, I., DePont Christensen, R., Graybill, W., Mirza, M.R., McCormick, C., Lorusso, D., Hoskins, P., Freyer, G., Baumann, K., Jardon, K., Redondo, A., Moore, R.G., Vulsteke, C., O’Cearbhaill, R.E., Lund, B., Backes, F., Barretina-Ginesta, P., Haggerty, A.F., et al. (2019) Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 2391-2402. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910962>
- [19] Nakai, H. and Matsumura, N. (2022) The Roles and Limitations of Bevacizumab in the Treatment of Ovarian Cancer. *International Journal of Clinical Oncology*, **27**, 1120-1126. <https://doi.org/10.1007/s10147-022-02169-x>
- [20] Arora, S., Balasubramaniam, S., Zhang, H., Berman, T., Narayan, P., Suzman, D., Bloomquist, E., Tang, S., Gong, Y., Sridhara, R., Turcu, F.R., Chatterjee, D., Saritas-Yildirim, B., Ghosh, S., Philip, R., Pathak, A., Gao, J.J., Amiri-Kordestani, L., Pazdur, R. and Beaver, J.A. (2021) FDA Approval Summary: Olaparib Monotherapy or in Combination with Bevacizumab for the Maintenance Treatment of Patients with Advanced Ovarian Cancer. *The Oncologist*, **26**, e164-e172.
- [21] Burger, R.A., Brady, M.F., Bookman, M.A., Fleming, G.F., Monk, B.J., Huang, H., Mannel, R.S., Homesley, H.D., Fowler, J., Greer, B.E., Boente, M., Birrer, M.J. and Liang, S.X. (2011) Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **365**, 2473-2483. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104390>
- [22] Perren, T.J., Swart, A.M., Pfisterer, J., Ledermann, J.A., Pujade-Lauraine, E., Kristensen, G., Carey, M.S., Beale, P., Cervantes, A., Kurzeder, C., du Bois, A., Sehouli, J., Kimmig, R., Stähle, A., Collinson, F., Essapen, S., Gourley, C., Lortholary, A., Selle, F., Mirza, M.R., et al. (2011) A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **365**, 2484-2496. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103799>
- [23] Oza, A.M., Cook, A.D., Pfisterer, J., Embleton, A., Ledermann, J.A., Pujade-Lauraine, E., Kristensen, G., Carey, M.S., Beale, P., Cervantes, A., Park-Simon, T.W., Rustin, G., Joly, F., Mirza, M.R., Plante, M., Quinn, M., Poveda, A., Jayson, G.C., Stark, D., Swart, A.M., et al. (2015) Standard Chemotherapy with or without Bevacizumab for Women with Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ICON7): Overall Survival Results of a Phase 3 Randomised Trial. *The Lancet Oncology*, **16**, 928-936. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00086-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00086-8)
- [24] 中华医学会妇科肿瘤学分会. 妇科肿瘤抗血管内皮生长因子单克隆抗体临床应用指南(2022版) [J]. 现代妇产科进展, 2023, 32(1): 1-13.
- [25] Strickland, K.C., Howitt, B.E., Shukla, S.A., Rodig, S., Ritterhouse, L.L., Liu, J.F., Garber, J.E., Chowdhury, D., Wu, C.J., D’Andrea, A.D., Matulonis, U.A. and Konstantinopoulos, P.A. (2016) Association and Prognostic Significance of BRCA1/2-Mutation Status with Neoantigen Load, Number of Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Expression of PD-1/PD-L1 in high Grade Serous Ovarian Cancer. *Oncotarget*, **7**, 13587-13598. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7277>
- [26] Ray-Coquard, I., Pautier, P., Pignata, S., Pérol, D., González-Martín, A., Berger, R., Fujiwara, K., Vergote, I., Colombo, N., Mäenpää, J., Selle, F., Sehouli, J., Lorusso, D., Guerra Alía, E.M., Reinthaller, A., Nagao, S., Lefevre-Plesse, C., Canzler, U., Scambia, G., Lortholary, A., et al. (2019) Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 2416-2428. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911361>

- [27] Lan, C.Y., Wang, Y., Xiong, Y., Li, J.D., Shen, J.X., Li, Y.F., Zheng, M., Zhang, Y.N., Feng, Y.L., Liu, Q., Huang, H.Q. and Huang, X. (2018) Apatinib Combined with Oral Etoposide in Patients with Platinum-Resistant or Platinum-Refractory Ovarian Cancer (AEROC): A Phase 2, Single-Arm, Prospective Study. *The Lancet Oncology*, **19**, 1239-1246. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30349-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30349-8)
- [28] Pardoll D.M. (2012) The Blockade of Immune Checkpoints in Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, **12**, 252-264. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>
- [29] Varga, A., Piha-Paul, S., Ott, P.A., Mehnert, J.M., Berton-Rigaud, D., Morosky, A., Yang, P., Ruman, J. and Matei, D. (2019) Pembrolizumab in Patients with Programmed Death Ligand 1-Positive Advanced Ovarian Cancer: Analysis of KEYNOTE-028. *Gynecologic Oncology*, **152**, 243-250. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.11.017>
- [30] Kverneland, A.H., Pedersen, M., Westergaard, M.C.W., Nielsen, M., Borch, T.H., Olsen, L.R., Aasbjerg, G., Sante-goets, S.J., van der Burg, S.H., Milne, K., Nelson, B.H., Met, Ö., Donia, M. and Svane, I.M. (2020) Adoptive Cell Therapy in Combination with Checkpoint Inhibitors in Ovarian Cancer. *Oncotarget*, **11**, 2092-2105. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27604>
- [31] Geukes Foppen, M.H., Donia, M., Svane, I.M. and Haanen, J.B. (2015) Tumor-Infiltrating Lymphocytes for the Treatment of Metastatic Cancer. *Molecular Oncology*, **9**, 1918-1935. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2015.10.018>
- [32] Rosenberg, S.A., Spiess, P. and Lafreniere, R. (1986) A New Approach to the Adoptive Immunotherapy of Cancer with Tumor-Infiltrating Lymphocytes. *Science*, **233**, 1318-1321. <https://doi.org/10.1126/science.3489291>
- [33] Freedman, R.S., Tomasovic, B., Templin, S., Atkinson, E.N., Kudelka, A., Edwards, C.L. and Platsoucas, C.D. (1994) Large-Scale Expansion in Interleukin-2 of Tumor-Infiltrating Lymphocytes from Patients with Ovarian Carcinoma for Adoptive Immunotherapy. *Journal of Immunological Methods*, **167**, 145-160. [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(94\)90084-1](https://doi.org/10.1016/0022-1759(94)90084-1)
- [34] Ikarashi, H., Fujita, K., Takakuwa, K., Kodama, S., Tokunaga, A., Takahashi, T. and Tanaka, K. (1994) Immunomodulation in Patients with Epithelial Ovarian Cancer after Adoptive Transfer of Tumor-Infiltrating Lymphocytes. *Cancer Research*, **54**, 190-196.
- [35] Chen, J., Hu, J., Gu, L., Ji, F., Zhang, F., Zhang, M., Li, J., Chen, Z., Jiang, L., Zhang, Y., Shi, R., Ma, L., Jia, S., Zhang, Y., Zhang, Q., Liang, J., Yao, S., Hu, Z. and Guo, Z. (2023) Anti-Mesothelin CAR-T Immunotherapy in Patients with Ovarian Cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **72**, 409-425. <https://doi.org/10.1007/s00262-022-03238-w>
- [36] Rodriguez, G.M., Galpin, K.J.C., McCloskey, C.W. and Vanderhyden, B.C. (2018) The Tumor Microenvironment of Epithelial Ovarian Cancer and Its Influence on Response to Immunotherapy. *Cancers*, **10**, Article No. 242. <https://doi.org/10.3390/cancers10080242>