

PD-1/PD-L1抑制剂治疗卵巢癌的研究进展

陈静平^{1,2}, 骆蕊², 金鹭¹, 陈一之², 韩泽^{1,2}, 刘天凤^{1,2*}

¹滨州医学院第二临床医学院, 山东 烟台

²临沂市人民医院妇科, 山东 临沂

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年3月29日

摘要

卵巢癌(Ovarian cancer, OC)的发病率居于女性生殖系统恶性肿瘤第三, 仅次于宫颈癌和子宫内膜癌, 其起病隐匿且缺乏有效的早期诊断指标, 卵巢癌的预后是妇科恶性肿瘤中最差的, 由于确诊时多数患者已属晚期, 故化疗等综合治疗方案在卵巢癌中具有不可或缺的地位。近年来, 基于对卵巢癌免疫微环境的广泛研究, 提出将程序性死亡受体-1 (Programmed death 1, PD-1)/程序性死亡受体配体-1 (Programmed death ligand 1, PD-L1)抑制剂作为对卵巢癌的治疗方案。本文将就目前将PD-1/PD-L1抑制剂应用于卵巢癌的临床试验进行综述, 以期对卵巢癌的综合治疗方案提供思路。

关键词

PD-1, PD-L1, 免疫抑制剂, 卵巢癌, 临床研究

Research Progress of PD-1/PD-L1 Inhibitors in the Treatment of Ovarian Cancer

Jingping Chen^{1,2}, Rui Luo², Lu Jin¹, Yizhi Chen², Ze Han^{1,2}, Tianfeng Liu^{1,2*}

¹The Second Clinical Medical College of Binzhou Medical College, Yantai Shandong

²Department of Gynaecology, Linyi People's Hospital, Linyi Shandong

Received: Feb. 27th, 2024; accepted: Mar. 21st, 2024; published: Mar. 29th, 2024

Abstract

Ovarian cancer (OC) ranks third in the incidence of malignant tumours of the female reproductive system, after cervical cancer and endometrial cancer, with an insidious onset and a lack of effective early diagnostic indicators, and the prognosis of OC is the poorest among gynaecological malignant tumours. Since most patients are in the advanced stage at the time of diagnosis, chemo-

*通讯作者。

therapy and other comprehensive therapeutic regimens have an indispensable role in OC. In recent years, based on extensive research on the immune microenvironment of ovarian cancer, programmed death receptor-1 (PD-1)/programmed death ligand 1 (PD-L1) inhibitors have been proposed as a therapeutic option for ovarian cancer. In this paper, we will review the current clinical trials of PD-1/PD-L1 inhibitors applied to ovarian cancer, in order to provide ideas for comprehensive treatment options for ovarian cancer.

Keywords

PD-1, PD-L1, Immunosuppressant, Ovarian Cancer, Clinical Research

Copyright © 2024 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

多年来, 尽管癌症的早期诊断和治疗技术不断发展, 但卵巢癌患者的死亡率一直居高不下[1]。卵巢癌已经对女性的健康和生活方式造成了严重影响, 也增加了国家的医疗负担。以铂类药物为基础的化疗是卵巢癌的一线化疗方案, 同时医学界也在积极探索卵巢癌的其他综合治疗方案, 以期控制卵巢癌的发展、改善卵巢癌患者的预后。聚 ADP 核糖聚合酶抑制剂(Poly ADP ribose polymerase inhibitors, PARPi)类药物的问世是近年来卵巢癌靶向治疗领域中的重要突破之一, 其被证明可以显著延长晚期卵巢癌患者的无进展生存期(Progression-free survival, PFS)及总生存期(Overall survival, OS) [2] [3]。随着对肿瘤免疫微环境的广泛研究, PD-1/PD-L1 通路也被认为是肿瘤免疫治疗的重要靶点, PD-1/PD-L1 抑制剂治疗似乎成为一种颇有潜力的肿瘤疗法。

目前已有多种上市的 PD-1/PD-L1 抑制剂, 其中以 PD-1 为抑制作用点的有纳武利尤单抗(Nivolumab)、帕博利珠单抗(Pembrolizumab)、特瑞普利单抗(Toripalimab)、卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)和替雷利珠单抗(Tislelizumab); 以 PD-L1 为抑制作用点的有阿特珠单抗(Atezolizumab)、德瓦鲁单抗(Duravlumab)和阿维鲁单抗(Avelumab)。该类物质在肺癌[4]、恶性黑色素瘤[5]、胃和食管癌[2]等多种恶性肿瘤的治疗中表现出良好的安全性和有效性, 在中国临床肿瘤学会(CSCO)发布的 2022 版诊疗指南中, PD-1/PD-L1 抑制剂被推荐用于肺癌、肝癌、胃癌、食管癌、鼻咽癌、黑色素瘤等多种肿瘤的一线联合治疗方案。

相关研究证明在一定比例卵巢癌中也存在 PD-1/PD-L1 的过表达, 这为将 PD-1/PD-L1 抑制剂用于卵巢癌治疗提供了一定依据[6]。本文将对目前 PD-1/PD-L1 抑制剂在卵巢癌治疗中的研究进展作一综述, 以期对卵巢癌的综合治疗方案提供思路。

2. PD-1/PD-L1 通路与肿瘤免疫逃逸

正常状态下, 免疫系统可以特异性识别并清除体内恶变的细胞, 维持体内健康状况, 然而, 一些恶变细胞可以表达特殊抗原和细胞因子, 通过与体内免疫细胞进行微妙的相互作用来逃避体内免疫系统的监视和攻击, 从而得以在人体内不受控制地增殖, 形成肿瘤, 这被称为肿瘤免疫逃逸。PD-1/PD-L1 通路是近年来最为广泛研究的介导肿瘤免疫逃逸的重要通路。PD-1 是来自 CD28 家族的免疫球蛋白, 常表达于活化的免疫细胞表面(如 T 细胞、B 细胞、NK 细胞), PD-L1 是 PD-1 的配体, 生理状态下, PD-1 与 PD-L1 结合可以抑制 T 淋巴细胞的活性, 以防止机体因免疫过强而发生自身免疫性疾病。然而, 在机体发生肿

瘤时, 肿瘤细胞可上调 PD-L1 的表达, 通过 PD-1 与 PD-L1 的结合抑制淋巴细胞的活性, 以逃避机体免疫系统的追杀, 从而在体内无限地繁殖[7]。因此, PD-L1/PD-1 是一个颇有潜力的肿瘤免疫治疗靶点。

3. PD-1 抑制剂在卵巢癌患者中的应用

3.1. Nivolumab

Nivolumab 是一种可以特异性抑制 PD-1 的单克隆抗体。Hamanishi 等[8]研究是首个评估 Nivolumab 在卵巢癌中的有效性和安全性的 I 期临床试验, 试验将纳入的 20 名铂耐药卵巢癌患者分为两组并分别给予较低和较高剂量的 Nivolumab, 试验结束时, 有 8 位的受试者发生了明显的治疗相关不良事件, 2 名受试者出现了严重的不良事件, 同时他们发现, 低剂量组和高剂量组之间与治疗相关的不良事件的频率和严重程度无明显差异。在所有受试者中, 最佳总体反应率(Overall response rate, ORR)为 15%, 疾病控制率(Disease control rate, DCR)为 45%。为期三年的研究结束时, 中位 OS 为 20 个月, 中位 PFS 为 3.5 个月。基于前次试验结果, 1 年后该团队再次对 Nivolumab 进行更大样本量的 III 期临床随机对照试验, 纳入的 316 名铂耐药卵巢癌患者被分成实验组和对照组并分别给予 Nivolumab 和吉西他滨(GEM)或聚乙二醇脂质体多柔比星(PLD), 实验组有 61.5%的受试者出现治疗相关不良事件, 少于对照组, 使用 Nivolumab 的患者中位 PFS 为 2.0 个月, 短于对照组的 3.8 个月, 组间 ORR 无统计学差异。这一研究结果提示, 尽管给予 Nivolumab 单药治疗的耐受性尚可, 但相比 GEM 或 PLD, Nivolumab 并未改善患者 OS, 甚至在改善 PFS 方面效果更差[9]。由于单药治疗具有明显的局限性, 研究者也在积极进行含 Nivolumab 的联合治疗方案的探索。为了评估细胞毒性 T 细胞抗原-4 (CTLA-4)单克隆抗体 Ipilimumab 联合 Nivolumab 治疗卵巢癌的疗效和安全性, Zamarin 等[10]招募了 100 名持续性或复发性上皮性卵巢癌(Epithelial ovarian cancer, EOC)患者, 试验组和对照组分别给予联合治疗和 Nivolumab 单药治疗, 结果实验组和对照组的的中位 PFS 分别为 3.9 个月和 2 个月, 这表明 Nivolumab 和 Ipilimumab 的联合治疗可以显著提高 EOC 患的 PFS, 并且联合治疗方案的不良反应与单药相比无显著差异。以上研究表明 Nivolumab 单药使用对卵巢癌的抗肿瘤效果有限, 联合治疗可能是提高患者获益的更佳方案。

3.2. Pembrolizumab

Pembrolizumab 是一种鼠源性 PD-1 单克隆抗体。Matulonis 等[11]的临床试验对 Pembrolizumab 单药用于晚期复发性卵巢癌(Recurrent ovarian cancer, ROC)的抗肿瘤活性和安全性进行了评估, 他们招募了 376 名 ROC 患者, 依据既往接受化疗方案的不同分为队列 A 和队列 B, 通过给予 Pembrolizumab 单药治疗, 在为期两年的试验结束时, 队列 A 的 ORR 为 7.4%, 队列 B 为 9.9%。疾病控制率(DCR)在队列 A 和 B 中分别为 37.2%和 37.4%, 两个队列的 PFS 均为 2.1 个月。队列 A 在实验结束时未达到中位 OS, 队列 B 中位 OS 为 17.6 个月, 治疗相关毒性反应尚可接受。同时他们发现, ORR 随着患者的 PD-L1 表达综合阳性评分递增, PD-L1 表达综合阳性评分 ≥ 10 的患者 ORR 最高, 这表明 PD-L1 高表达的患者对 Pembrolizumab 单药治疗有更大的获益。在单药治疗效果良好的基础上, 研究者们又对 Pembrolizumab 的联合治疗进行了广泛的探索。Walsh 等[12]的临床试验招募了 18 名铂耐药 ROC 患者, 对其给予 Pembrolizumab、顺铂及 GEM 联合治疗, 在研究进行两年时受试者的无进展生存率为 5%, 所有受试者中位 PFS 为 6.2 个月, 中位 OS 为 11.3 个月, 很遗憾, 这种联合用药方案似乎并没有为铂耐药 ROC 患者带来单独化疗以外的获益。鉴于 PARPi 在卵巢癌治疗中令人可喜的效果, Konstantinopoulos 等[13]在共由 62 名 ROC 患者组成的队列中评估了尼拉帕利联合 Pembrolizumab 治疗的疗效, 经过大约两年的临床试验, 最终可纳入评估的 ROC 患者有 60 例, ORR 为 18%, DCR 为 65%, 其中 3 例患者(5%)确认为完全缓解(Complete remission, CR), 8 例(13%)确认为部分缓解(Partial remission, PR), 28 例(47%)确认为疾病稳定

(Stable disease, SD), 20例(33%)确认为疾病进展(Progressive disease, PD), 试验证明联合用药的抗肿瘤效果大于两者中任一单药治疗。此外, 还有关于 Pembrolizumab 联合抗血管生成因子的临床试验报道, Zsiros 等[14]进行了一项评估 Pembrolizumab 联合贝伐单抗和环磷酰胺治疗 OC 疗效和安全性的 II 期临床试验, 经过该联合治疗方案, 结果示在入选的 40 例受试者中, 3 例(7.5%)确认为 CR, 16 例(40.0%)为 PR, 19 例(47.5%)为 SD, ORR 为 47.5%, 共 38 例(95.0%)患者有临床获益。中位 PFS 为 10 个月, 主要的不良事件包括疲劳、腹泻和高血压, 在这项试验中, Pembrolizumab 联合贝伐单抗和环磷酰胺方案表现出良好的耐受性和有效性, 这种组合可能代表了一种治疗复发性卵巢癌有效策略。总的来说, 关于 Pembrolizumab 对卵巢癌的治疗, 联合用药的效果可能优于单药治疗, 并且与靶向药物的联合似乎是更具有潜力的方案。同时, 基于单药治疗的研究, PD-L1 表达可能预示了患者对 Pembrolizumab 的获益, 这提示我们可考虑在进行患者肿瘤 PD-L1 表达分析后再决定是否使用此药。

4. PD-L1 抑制剂在卵巢癌患者中的应用

4.1. Atezolizumab

Atezolizumab 是在卵巢癌中研究最为广泛的 PD-L1 抑制剂。Liu 等[15]在一项 I 期临床试验中共招募了 12 名 OC 患者, 给予 Atezolizumab 单药后发现受试者总体耐受性良好, 仅出现轻中度的治疗相关的不良事件, 并可能具有一定的临床活性。基于 I 期临床试验的结果, Moore 等[16]进一步评估了在新诊断的 III 期或 IV 期 OC 中将 Atezolizumab 添加到含铂化疗和贝伐单抗中的效果, 试验共招募了 1301 例 OC 患者, 按照 1:1 的比例随机分配进试验组和对照组, 在紫杉醇 + 卡铂 + 贝伐单抗的治疗背景下, 试验组全程给予 Atezolizumab 而对照组给予安慰剂, 试验结果示 Atezolizumab 与安慰剂组的中位 PFS 和中期 OS 无明显差异, 与安慰剂相比, Atezolizumab 没有增加患者的药物相关不良事件, 故此项研究并不支持在新诊断的 OC 患者中使用 Atezolizumab。值得注意的是, Ak 等[17]发表了一篇个案报道, 描述了一名 ROC 患者对铂类、紫杉醇及贝伐单抗的治疗均无反应, 该患者的乳腺癌易感基因(BRCA)为野生型但存在 DNA 错配修复蛋白 MLH1 和 PMS2 的丢失, 其在接受 Atezolizumab 治疗 3 个周期后, CA125 水平降至正常, 影像学检查显示该患者对 Atezolizumab 的治疗接近于完全反应, 这一病例提示我们 MLH1 和 PMS2 可能是 Atezolizumab 的反应标志物, 微卫星不稳定(Microsatellite instability, MSI)状态的患者可能对 Atezolizumab 治疗有明显获益。为探索可能有效的联合治疗方案, Moroney 等[18]在一项 I 期临床试验中评估了 Atezolizumab 联合贝伐单抗在铂耐药 OC 患者治疗中的安全性和有效性, 通过这种联合治疗方案, 共 20 例患者中有 19 例(95%)发生不同程度的治疗相关不良事件, 7 例(35%)发生严重不良事件, 无因治疗死亡事件, 受试者中位 PFS 为 4.9 个月, 中位 OS 为 10.2 个月, ORR 为 15%, DCR 为 55%, 研究表明 Atezolizumab 联合贝伐单抗的安全性与单个药物一致, 治疗反应性良好。此外, 研究者们也在进行将 Atezolizumab 联合免疫治疗的尝试。Vigil 是一种自体肿瘤细胞疫苗, 这种疫苗是采集恶性肿瘤患者自身的肿瘤组织后, 在体外转染编码粒细胞/单核细胞集落刺激因子和 bi-shRNA-furin (双发卡 - 弗林蛋白酶)的 DNA 质粒构建成的, 这种疫苗进入人体后可以控制转化生长因子- β (Transforming growth factor- β , TGF- β)的表达而达到抑制肿瘤生长的目的。Rocconi 等[19]进行了一项旨在评估 Vigil 联合 Atezolizumab 在 ROC 患者中安全性和有效性的 I 期研究, 试验共招募了 24 名 ROC 患者, 其中 3 例患者被联合给予 Vigil 和 Atezolizumab 以评估这种方案的安全性, 结果示这种方案安全性较好; 21 名患者被随机分为两组, 分别接受了 Vigil 优先或 Atezolizumab 优先的联合治疗方案以评估这种治疗的有效性, 两组患者治疗相关不良事件发生率分别为 5.1%和 17.2%, 试验结束时 Vigil 优先组尚未达到中位 OS, 而 Atezolizumab 优先组的中位 OS 为 10.8 个月, 按照 RRCA 基因状态分亚组对比的结果表明 BRCA 野生型的患者 OS 获益高于 BRCA 突变型, 这提示该疗法值得在 BRCA 野生型 OC 患者中进行进一步试验。Simonelli 等[20]进行了

一项评估抗 CD38 抗体 Isatuximab 联合 Atezolizumab 治疗实体瘤的安全性的 I 期临床试验, 纳入患者共 107 例, 包括 EOC、胶质母细胞瘤、肝细胞癌和头颈部鳞状细胞癌患者, 其中有 18 例 EOC 患者, 试验发现这种方案安全性尚可, 但有效性则需进一步的临床试验评估。另外, 有一项旨在评估在以卡铂为基础的化疗中加入 Atezolizumab, 随后使用尼拉帕利维持治疗对复发性卵巢癌、输卵管癌或腹膜癌患者的有效性的 III 期临床试验(NCT03598270)正在进行中。总之, 虽然已经进行了广泛的临床研究, 但无论是 Atezolizumab 单药还是联合其它药物治疗均没有在卵巢癌患者中发现令人满意的效果, 未来需要积极探索该类药物的药效标志物以明确其在卵巢癌中的合理使用方法。

4.2. Duravlumab

现有的 Duravlumab 应用于卵巢癌的临床试验多为联合治疗方案。TPIV 200 是一种多表位叶酸受体 α (Folate receptor α , FR α)疫苗, 可以刺激机体的免疫应答起到抗肿瘤的作用。根据相关研究, FR α 在大约 80% 的 EOC 中过表达, 这为 TPIV 200 治疗卵巢癌提供了可能性。为了评估 TPIV 200 与 Durvalumab 联合用于晚期铂耐药 OC 患者的疗效, Zamarin 等[21]在一项 II 期临床试验中对招募的 27 名 OC 患者给予 TPIV 200、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子及 Durvalumab 的联合治疗, 治疗耐受性较好, 虽然患者 ORR 较低, 但中位 OS 为 21 个月, 表明该方案具有一定有效性, 并且, 这种临床获益与 FR α 或 PD-L1 表达无关。此外, Lampert 等[22]进行了一项将 PARP 抑制剂奥拉帕利联合 Durvalumab 用于 ROC 的 II 期临床试验, 在经联合方案治疗后, 纳入 35 名 ROC 患者的 ORR 为 14%, DCR 为 71%, 治疗增强了 γ 干扰素 (Interferon γ , IFN γ)、TNF α 的表达, 表明该方案可刺激体内免疫应答, 且 IFN γ 增加与患者 PFS 改善相关, 该治疗方案具有一定效果。目前, 一项旨在 Durvalumab 与标准化疗相比对复发性卵巢透明细胞癌患者疗效的多中心 II 期临床试验(NCT03405454)正在进行中[23]。总的来说, Duravlumab 应用于卵巢癌的临床研究比较有限, 未来需要更多高质量的临床研究来证实其有效性。

4.3. Avelumab

为了评估 Avelumab 单药维持治疗复发性及难治性 OC 的有效性和安全性, Disis 等招募了 125 名既往接受化疗的晚期 OC 患者, 12 例患者对该治疗具有客观反应, 1 年 PFS 率为 10.2%, 中位 OS 为 11.2 个月, 约有 10% 的患者出现治疗相关的不良事件, 7.2% 的患者出现严重不良事件, 没有发生与治疗相关的死亡事件, 研究表明在经过化疗的预处理后 Avelumab 单药治疗在 OC 患者中有一定的抗肿瘤疗效, 治疗安全性良好。鉴于单药治疗的局限性, 研究者们也进行了将 Avelumab 于化疗联合的尝试。Monk 等[24]进行了一项将 Avelumab 与化疗联合的 III 期随机对照临床试验, 将招募到的 998 名 II~IV 期 EOC、输卵管癌或腹膜癌患者随机平均分配到化疗后 Avelumab 维持治疗组、Avelumab 联合化疗后 Avelumab 维持治疗组和化疗后观察组, 但很遗憾, 虽然联合治疗似乎没有额外的毒性反应, 但由于在试验中期的分析中发现联合治疗没有表现出额外的疗效, 该试验随即终止。为进一步评估 Avelumab 联合治疗的有效性, Pujade-Lauraine 等[25]调整了受试者标准和治疗方案, 对 Avelumab 联合化疗进行了又一次类似的尝试。在这项 III 期临床试验中, 纳入的 566 名铂耐药或铂难治性的 EOC、输卵管癌或腹膜癌患者被随机平均分配到 Avelumab 单药、Avelumab 联合 PLD 或 PLD 单药组, 然而结果显示与 PLD 相比, 联合用药或 Avelumab 单药对受试者的 PFS 和 OS 均无明显改善。总之, Avelumab 在 OC 中使用的安全性尚可, 但目前尚无有利证据证明其疗效。

综上所述, 本文对 PD-1/PD-L1 抑制剂用于治疗卵巢癌的临床研究进展进行了较为全面的阐述, 就目前研究结果而言, PD-1/PD-L1 抑制剂在卵巢癌中的应用的安全性较好, 但其有效性尚需进一步研究证实。相比单药治疗, 联合 PARP 抑制剂使用似乎是比较具有潜力的治疗方案。另外, 由于免疫治疗有赖于机

体自身的免疫系统, 良好的身体状况可能是其发挥药效的前提, 这提示我们对于癌症患者, 早期使用 PD-1/PD-L1 抑制剂的效果可能大于较晚使用, 这一猜想尚需今后的试验证实。鉴于卵巢癌免疫微环境的复杂性, 未来的研究重点可能需要侧重于寻找 PD-1/PD-L1 抑制剂的敏感性标志物。

基金项目

山东省医药卫生科技发展计划项目(202005031134)。

参考文献

- [1] Konstantinopoulos, P.A. and Matulonis, U.A. (2023) Clinical and Translational Advances in Ovarian Cancer Therapy. *Nature Cancer*, **4**, 1239-1257. <https://doi.org/10.1038/s43018-023-00617-9>
- [2] Dedecker, H., Teuwen, L.-A., Vandamme, T., et al. (2023) The Role of Immunotherapy in Esophageal and Gastric Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*, **22**, 175-182. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2023.03.001>
- [3] Caruso, G., Tomao, F., Parma, G., et al. (2023) Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors (PARPi) in Ovarian Cancer: Lessons Learned and Future Directions. *International Journal of Gynecologic Cancer*, **33**, 431-443. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-004149>
- [4] Sánchez-Magraner, L., Gumuzio, J., Miles, J., et al. (2023) Functional Engagement of the PD-1/PD-L1 Complex but Not PD-L1 Expression Is Highly Predictive of Patient Response to Immunotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 2561-2570. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01748>
- [5] Long, G., Khattak, A., et al. (2022) KEYNOTE-D36: Personalized Immunotherapy with a Neopeptide Vaccine, EVX-01 and Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *Future Oncology*, **18**, 3473-3480. <https://doi.org/10.2217/fon-2022-0694>
- [6] Peng, Z., Li, M., Li, H., et al. (2023) PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Blockade in Ovarian Cancer: Dilemmas and Opportunities. *Drug Discovery Today*, **28**, Article ID: 103666. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103666>
- [7] Liu, P., Chen, R., Zhang, X., et al. (2022) Combined PD-1/PD-L1 and Tumor-Infiltrating Immune Cells Redefined a Unique Molecular Subtype of High-Grade Serous Ovarian Carcinoma. *BMC Genomics*, **23**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1186/s12864-021-08265-y>
- [8] Hamanishi, J., Mandai, M., Ikeda, T., et al. (2015) Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients with Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 4015-4022. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3397>
- [9] Hamanishi, J., Takeshima, N., Katsumata, N., et al. (2021) Nivolumab versus Gemcitabine or Pegylated Liposomal Doxorubicin for Patients with Platinum-Resistant Ovarian Cancer: Open-Label, Randomized Trial in Japan (NINJA). *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 3671-3681.
- [10] Zamarin, D., Burger, R.A., Sill, M.W., et al. (2020) Randomized Phase II Trial of Nivolumab versus Nivolumab and Ipilimumab for Recurrent or Persistent Ovarian Cancer: An NRG Oncology Study. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 1814-1823. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02059>
- [11] Matulonis, U.A., Shapira-Frommer, R., Santin, A.D., et al. (2019) Antitumor Activity and Safety of Pembrolizumab in Patients with Advanced Recurrent Ovarian Cancer: Results from the Phase II KEYNOTE-100 Study. *Annals of Oncology*, **30**, 1080-1087. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz135>
- [12] Walsh, C.S., Kamrava, M., Rogatko, A., et al. (2021) Phase II Trial of Cisplatin, Gemcitabine and Pembrolizumab for Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *PLOS ONE*, **16**, E0252665. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252665>
- [13] Konstantinopoulos, P.A., Waggoner, S., Vidal, G.A., et al. (2019) Single-Arm Phases 1 and 2 Trial of Niraparib in Combination with Pembrolizumab in Patients with Recurrent Platinum-Resistant Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncology*, **5**, 1141-1149. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1048>
- [14] Zsiros, E., Lynam, S., Attwood, K.M., et al. (2021) 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. *JAMA Oncology*, **7**, 78-85. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.5945>
- [15] Liu, J.F., Gordon, M., Veneris, J., et al. (2019) Safety, Clinical Activity and Biomarker Assessments of Atezolizumab from a Phase I Study in Advanced/Recurrent Ovarian and Uterine Cancers. *Gynecologic Oncology*, **154**, 314-322. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.05.021>
- [16] Moore, K.N., Bookman, M., Sehouli, J., et al. (2021) Atezolizumab, Bevacizumab, and Chemotherapy for Newly Diagnosed Stage III or IV Ovarian Cancer: Placebo-Controlled Randomized Phase III Trial (IMagyn050/GOG3015/EN-GOT-OV39). *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 1842-1855. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00306>
- [17] Ak, N. and Vatanserver, S. (2021) Dramatic Response to Single-Agent Atezolizumab in a Patient with MSI-H Serous

- Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **46**, 1787-1791. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13364>
- [18] Moroney, J.W., Powderly, J., Lieu, C.H., *et al.* (2020) Safety and Clinical Activity of Atezolizumab plus Bevacizumab in Patients with Ovarian Cancer: A Phase Ib Study. *Clinical Cancer Research*, **26**, 5631-5637. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-0477>
- [19] Rocconi, R.P., Stevens, E.E., Bottsford-Miller, J.N., *et al.* (2022) Proof of Principle Study of Sequential Combination Atezolizumab and Vigil in Relapsed Ovarian Cancer. *Cancer Gene Therapy*, **29**, 369-382. <https://doi.org/10.1038/s41417-021-00317-5>
- [20] Simonelli, M., Garralda, E., Eskens, F., *et al.* (2022) Isatuximab plus Atezolizumab in Patients with Advanced Solid Tumors: Results from a Phase I/II, Open-Label, Multicenter Study. *ESMO Open*, **7**, Article ID: 100562. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100562>
- [21] Zamarin, D., Walderich, S., Holland, A., *et al.* (2020) 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. *The Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **8**, e000829. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000829>
- [22] Lampert, E.J., Zimmer, A., Padget, M., *et al.* (2020) Combination of PARP Inhibitor Olaparib, and PD-L1 Inhibitor Durvalumab, in Recurrent Ovarian Cancer: A Proof-Of-Concept Phase II Study. *Clinical Cancer Research*, **26**, 4268-4279. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-0056>
- [23] Ngoi, N.Y., Heong, V., Ow, S., *et al.* (2020) A Multicenter Phase II Randomized Trial of Durvalumab (MEDI-4736) versus Physician's Choice Chemotherapy in Recurrent Ovarian Clear Cell Adenocarcinoma (MOCCA). *International Journal of Gynecological Cancer*, **30**, 1239-1242. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001604>
- [24] Monk, B.J., Colombo, N., Oza, A.M., *et al.* (2021) Chemotherapy with or without Avelumab Followed by Avelumab Maintenance versus Chemotherapy Alone in Patients with Previously Untreated Epithelial Ovarian Cancer (JAVELIN Ovarian 100): An Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **22**, 1275-1289. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00342-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00342-9)
- [25] Pujade-Lauraine, E., Fujiwara, K., Ledermann, J.A., *et al.* (2021) Avelumab Alone or in Combination with Chemotherapy versus Chemotherapy Alone in Platinum-Resistant or Platinum-Refractory Ovarian Cancer (JAVELIN Ovarian 200): An Open-Label, Three-Arm, Randomised, Phase 3 Study. *The Lancet Oncology*, **22**, 1034-1046. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00216-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00216-3)