

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2026.01.0092

综述

新辅助化疗对上皮性卵巢癌肿瘤微环境中 T 淋巴细胞的作用

胡馨元, 杜雪

(天津市人民医院妇科, 南开大学第一附属医院, 天津 300121)

摘要 上皮性卵巢癌(EOC)的肿瘤免疫微环境(TME)呈现出显著的免疫抑制特征,主要体现在肿瘤浸润淋巴细胞数量及其功能的变化,其中以T细胞的改变最显著。新辅助化疗(NACT)作为晚期EOC的一线治疗方案,可通过影响T细胞数量、比例和程序性死亡配体-1(PD-L1)的表达而改变患者的预后。因TME的异质性和复杂性,NACT的治疗效果受到限制。目前部分临床试验应用NACT联合免疫治疗,而这些试验的结果不尽相同,仅在部分特定人群中明显获益,其原因可能与PD-L1相关免疫逃逸有关。本文通过探讨NACT对EOC TME中T细胞的作用,探索联合治疗对TME产生的积极作用,并筛选NACT及联合治疗获益的群体,为改善晚期EOC预后提供新思路。

关键词 新辅助化疗;上皮性卵巢癌;肿瘤微环境;T细胞;免疫治疗

中图分类号 R737.31

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2026)01-092-05

卵巢癌(OC)是死亡率最高的妇科常见恶性肿瘤,大多数OC的病理类型为上皮性OC(EOC),诊断时即为晚期(Ⅲ期和Ⅳ期),其5年生存率仅为31%^[1]。在无法完全切除的晚期和转移性EOC患者中,新辅助化疗(NACT)+中间型肿瘤细胞减灭术+辅助化疗是一种可选择的治疗方式^[2]。NACT可提高手术完全切除率,且降低肠造口风险及术后死亡率,有效提高患者的生活质量^[3]。然而,NACT的诸多优势并不能改善EOC患者的总生存期(OS)^[4],原因可能为OC的肿瘤微环境(TME)处于免疫抑制状态,而且异质性的TME可诱导化疗耐药和影响肿瘤的复发、进展。目前OC的TME为研究热点,本文从OC的NACT对TME的影响分析其作用机制,为改善治疗效果提供新思路。

TME是肿瘤细胞存在的细胞外环境,包括肿瘤细胞周围的免疫细胞、成纤维细胞、血管、细胞外基质和信号分子等^[5]。肿瘤细胞释放信号分子,募集免疫细胞到TME中发挥作用。在未经治疗的OC中,免疫细胞抑制型和免疫细胞丰富型共存于同一个体的肿瘤中,这体现了TME免疫细胞浸润的复杂性。OC通常被归类为“免疫抑制型”,肿瘤内的抗肿瘤免疫细胞数量较少,而免疫抑制细胞的数量却异常多。TME中免疫细胞包括肿瘤浸润淋巴细胞(TILs),肿瘤相关巨噬细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞和髓系来源抑制细胞等。其中TILs的数量较多,对肿瘤的影响较大。TILs可分为T细胞和B细胞。肿瘤特

异性T细胞相关治疗可显著改善肿瘤结局,且T细胞作为TILs中的关键细胞在OC的发生、发展和治疗中起重要作用,包括细胞毒性T细胞、辅助T细胞(Th细胞)、调节性T细胞(Tregs)等。

本文综述了NACT对OC中T细胞的影响及其改善预后的潜在途径,为筛选NACT获益人群和联合免疫治疗提供依据。

1 NACT对TILs的影响

研究显示NACT后TME免疫细胞浸润发生变化,多数表现为TILs数量增加,部分表现为持平或下降,体现了TME的异质性。TILs分为间质性TILs和上皮性TILs。Lo等^[6]对26例高级别浆液性OC(HGSOC)患者NACT前后的肿瘤样本进行免疫组织化学分析,将HGSOC患者分为TILs阳性组、TILs阴性组,发现NACT后TILs阳性组免疫细胞浸润增加,TILs阴性组无明显变化。Jiménez等^[7]也得出了相似的实验结果,其研究显示通过多区域、多位点免疫组化分析,NACT后OC患者肿瘤组织内T细胞浸润发生变化,变化比例小到不足1%,大到超过10%不等。然而,Messagne等^[8]的研究得出了不同的结论,NACT后TILs的变化并非一致增加,而是存在异质性。在150例EOC患者中,虽然中位间质TILs从20%上升至30%,并且有51%的患者表现出TILs浸润增加,但仍有25%的患者出现TILs下降,另有24%的患者TILs保持稳定。这表明NACT对免疫微环境的影响是复杂的^[9]。

基金项目 天津市科学技术局面上项目(22JCYBJC00710)

作者简介 胡馨元(1998-),女,住院医师,硕士,研究方向:妇科肿瘤;通信作者:杜雪,E-mail:lanlandetomao@163.com。

NACT通过改变TILs而影响预后的结论尚不确定。James等^[8]对31例HGSOC患者的肿瘤组织进行RNA分析,发现NACT后除自然杀伤细胞外的所有免疫细胞浸润数量均增加,NACT后耗竭CD8⁺细胞、树突状细胞和肥大细胞水平较高的患者早期复发风险明显降低。一项回顾性研究通过免疫组化分析NACT前后TILs的变化情况,发现NACT前后较高水平的间质TILs是无进展生存期(PFS)的独立预测因素^[2]。而Lee等^[9]研究结论与其相反,通过免疫组织化学(147对样本)和全转录组测序(35对样本)比较了NACT前后HGSOC活检组织免疫浸润的变化,发现NACT后TILs水平升高与PFS缩短相关。

即使NACT后TILs升高,其对预后的影响仍不明确,原因可能为TILs的功能或种类构成比例异常,导致TILs不能正常发挥作用。T细胞在肿瘤免疫治疗中发挥重要作用,同时目前肿瘤相关免疫治疗靶点以T细胞为主,通过分析T细胞在NACT中的变化,推测NACT治疗OC未达到预期效果的可能原因,并以此为靶点进行联合治疗。

2 NACT对T细胞的影响

2.1 NACT对细胞毒性T细胞的影响 细胞毒性T细胞主要表面标志物为CD8,可识别递呈细胞携带的肿瘤特异性抗原,并通过释放细胞因子,产生局部炎症,从而消除肿瘤细胞。在OC中,与许多其他实体肿瘤相似,CD8⁺T细胞在原发肿瘤或转移灶中的高浸润是一个积极的预后生物标志物,在该研究中发挥积极作用的主要为上皮TILs,而非间质TILs^[10]。

NACT可增加卵巢癌TME中CD8⁺T细胞数量。Pölcher等^[11]利用免疫组织化学方法研究了铂/紫杉醇作为NACT方案对晚期EOC中TILs的影响,研究发现NACT后浸润CD8⁺T细胞的平均数量显著增加。GEICO-89T/MINOVA^[12]、Cao等^[10]、Lo等^[6]研究结果与其相同,均发现NACT后CD8⁺T细胞显著增加。

2.2 NACT对Th细胞的影响 Th细胞的主要表面标志是CD4,可被抗原递呈细胞激活,具有双重作用。一方面,Th1细胞为CD8⁺T细胞和巨噬细胞等效应细胞提供细胞因子[白细胞介素(IL)-2、IL-16和干扰素]支持,并促进树突状细胞的募集,从而延长细胞毒性反应的持续时间。因此,大多数研究都观察到与OC TME中CD4⁺TILs数量相关的生存获益^[3]。另一方面,Th2通过IL-4、5、6和10的分泌来驱动免疫抑制环境。这可能解释了不同研究结论不一致的原因^[14]。

因CD4⁺T细胞具有双重作用,NACT治疗后CD4⁺T细胞的变化不甚相同。Pölcher等^[11]研究显示

NACT后浸润CD4⁺细胞的平均数量显著增加。而GEICO-89T/MINOVA研究的结果与之相反,该研究分析了23例OC患者应用贝伐单抗联合NACT对TME的影响,结果显示CD4⁺T细胞显著减少^[12]。

CD4⁺T细胞单独发挥作用的研究较少,通常与CD8⁺T细胞同时发生变化,共同影响OC预后。Cao等^[10]研究显示,在33例晚期EOC患者中,NACT后CD4⁺T细胞密度的增加预示着更长的PFS和OS。Zhang等^[15]利用癌症基因组图谱数据库的转录组数据,使用免疫组织化学方法,发现MEST基因的高表达与OC患者免疫细胞浸润减少和预后较差有关,MEST与BRCA1表达呈正相关,MEST高、BRCA1高的卵巢癌与CD4⁺细胞、CD57⁺细胞、CD68⁺细胞的浸润降低相关,与OS及PFS降低相关。提示MEST与BRCA1的共表达可能是预测OC患者预后和免疫治疗反应的理想组合。

2.3 NACT对Tregs的影响 表达叉头翼状螺旋转录因子(FOXP3)的Tregs是免疫调节的核心角色,是免疫系统中一类具有抑制功能的T淋巴细胞亚群,主要负责维持免疫平衡、减少自身免疫反应并抑制过度炎症,但对抗肿瘤免疫反应有不利影响。从OC中分离的Tregs具有较高的活性,大量表达程序性死亡蛋白1(PD-1)、程序性死亡-配体1(PD-L1)等多种免疫调节分子,并分泌IL-10、转化生长因子 β 等重要免疫抑制因子直接靶向其他免疫细胞^[6]。吡啶胺2,3-双加氧酶、血管内皮生长因子在OC的TME中高表达,对Th细胞增殖有显著的负面影响,同时有利于Tregs增殖,促进OC免疫逃避^[6]。卵巢肿瘤浸润性Tregs的高活化表型可能是免疫抑制TME的关键组成部分,由肿瘤浸润性Tregs表达的受体可用于设计新的肿瘤联合免疫疗法。

NACT是否影响Tregs数量变化及其影响预后的机制尚不明确。Pölcher等^[11]利用免疫组织化学方法研究了铂/紫杉醇作为NACT方案对晚期EOC患者TILs的影响及其与临床预后的关系,研究发现NACT前后FOXP3⁺细胞数量无显著变化,NACT后FOXP3⁺细胞密度低(<3.75/HPF)与更长的PFS(中位20.94 vs. 11.24个月)和OS(中位30.75 vs. 16.04个月)相关,提示NACT可使Tregs减少,并通过该途径延长生存期。

2.4 NACT影响T细胞构成比例 NACT后CD8⁺/FOXP3⁺细胞比例显著升高,而CD8⁺/CD4⁺未受化疗影响^[11]。GEICO-89T/MINOVA研究显示Th细胞/Tregs比值(CD8⁺/CD4⁺FOXP3⁺)上调,基质中Tregs比例、

Th 细胞/Tregs 比例与 PFS 显著相关^[12]。

2.5 NACT 影响免疫逃逸相关机制 PD-1、PD-L1 和细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA4) 被认为是主要的免疫检查点分子。PD-1 和 PD-L1 的相互作用主要通过抑制 Th 细胞活性而增强 Tregs 的功能来负性调节适应性免疫反应。然而, 癌细胞通过 PD-1/PD-L1 轴促进癌症的耐药、复发和进展。NACT 可通过改变 TME 中 T 细胞的数量及功能, 增强宿主抗肿瘤免疫反应, 但 NACT 同时增加 PD-1、PD-L1 和 CTLA4 的表达, 因此 NACT 的抗肿瘤免疫作用仍被抑制。Böhm 等^[17]评估了 NACT 对 III C/IV 期 HGSOC 免疫激活的影响及其与治疗反应的关系, 发现 NACT 反应良好的患者中 T 细胞活化更明显, Tregs 明显减少, 然而 OC 病灶中有高比例的 T 细胞表达 PD-1 和 CTLA4, 且 NACT 后病灶中 PD-L1 水平显著升高。Lee 等^[9]分析 NACT 治疗晚期 OC 引起的免疫变化, 得出相似的结果, 免疫组化显示 NACT 后 PD-L1 水平和 TILs 水平显著升高; 全转录组测序显示, NACT 后基质评分、免疫评分和细胞溶解活性评分显著升高。NACT 后颗粒酶 B⁺和 PD-1 的增加与更长的 PFS 相关^[18]。因此, 联合化疗及免疫治疗可能成为 OC 治疗的新方案。

NACT 对 TME 有双重效果, 此为 NACT 的治疗效果未达到预期的可能原因, 为使 T 细胞充分发挥抗肿瘤作用, 可联合免疫检查点抑制剂改变疾病预后。

3 NACT 联合免疫治疗改善肿瘤预后

目前免疫治疗尚未纳入 OC 治疗指南中。多数临床试验将单药免疫治疗和(或)联合化疗用于治疗复发性 OC 和晚期 OC 的维持治疗。仅少数临床试验发现 NACT 和(或)联合免疫治疗 OC 后 TME 中 T 细胞的数量及功能发生了变化, 并可改善疾病预后。Peng 等^[19]发现在 OC 小鼠模型中, 紫杉醇治疗后增加了 CD8⁺T 细胞向肿瘤部位的浸润, 上调了 PD-L1 的表达, 激活了核因子 κ B 信号。用紫杉醇和 PD-1/PD-L1 信号阻断剂联合治疗的荷瘤小鼠比单独用紫杉醇治疗的小鼠存活时间更长。一项 NeoPembrolizumab 随机 II 期试验(NCT03275506)结合单细胞测序和多重免疫荧光染色, 探讨 NACT 联合派姆单抗与否对 OC TME 的影响, 结果显示, 联合治疗可使上皮内 CD8⁺PD-1⁺T 细胞显著增加, 结合内皮和单核细胞基因特征与 CD8⁺/FOXP3⁺比值可预测肿瘤对免疫联合化疗的反应, 高 CD8⁺/FOXP3⁺比值、高 CD8⁺/ENTPD1⁺比值与免疫联合化疗的阳性反应显著相关, 其对预后的影响暂未明确^[20]。一项 I/II 期研究评估了 monalizumab (抗 NKG2A/CD94) 联合德瓦鲁

单克隆抗体治疗晚期实体瘤患者的安全性、抗肿瘤活性和药效学, OC 的缓解率为 5.4%, 并在 TME 中观察到 CD8⁺T 和颗粒酶 B⁺细胞浸润增加^[21]。

NACT 联合 PD-1/PD-L1 抑制剂在其他肿瘤的临床试验中获得良好的治疗效果, 证实了该治疗方案的潜力, 其作用机制可能与 CD8⁺T 细胞的活化和 Tregs 功能的调控有关, 这为在 OC 中应用 NACT 联合 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的方案奠定了理论基础。在 II 期 PANDA 试验中, 可行根治性手术的胃和胃食管交界处的肿瘤患者($n=21$)的初始治疗应用阿替利珠单抗联合多西他赛、奥沙利铂和卡培他滨 NACT 方案, 20 例接受手术的患者中有 14 例表现出主要病理反应(MPR)(残余存活肿瘤 $\leq 10\%$), 其中 9 例患者出现病理完全缓解^[22]。在平均 47 个月的随访中, 14 例 MPR 患者中有 13 例存活且无病, 6 例非 MPR 患者中有 5 例因复发而死亡^[22]。其研究表明, 在 MPR 患者中 CD8⁺PD-1⁺T 细胞浸润数量明显多于非 MPR 患者, 并且抗 PD-L1 治疗后 TME 均显示阻断 PD-1/PD-L1 轴可促进免疫激活^[22]。II 期临床试验(NCT04908566)分析了 30 例局部晚期胃癌、胃食管癌患者的新辅助 PD-1 抑制剂联合化疗治疗效果, 发现 Tregs 在 MPR 患者的治疗过程中显著减少, 治疗后非 MPR 组 FOXP3 表达显著高于 MPR 组; 单细胞 RNA 测序分析证实, 几乎所有的 Tregs 都来自非 MPR 组^[23]。证实 NACT 联合 PD-1/PD-L1 抑制剂特异性靶向 Tregs 可能对提高治疗效果至关重要。

除 PD-1/PD-L1 抑制剂外, 其他多种新型免疫治疗药物在其他实体肿瘤的临床试验中也显示出良好的治疗效果^[24], 其作用机制相似, 为进一步研究 NACT 联合 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗 OC 提供了新思路。NACT 联合 PD-1/PD-L1 抑制剂与疫苗类免疫制剂的作用机制主要为影响 Th 细胞及 Tregs 的数量及功能, 疫苗类免疫制剂可直接作用于免疫细胞, 增强 NACT 与 PD-1/PD-L1 抑制剂对免疫细胞的作用, 为在 OC 中探索 NACT 联合免疫治疗的精准靶点提供重要思路。一项来自个体化新抗原疫苗 NEO-PV-01 联合培美曲塞、卡铂和派姆单抗作为晚期非鳞状非小细胞肺癌一线治疗的 Ib 期临床试验^[25], 显示接种疫苗后观察到特异性 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞反应, 且肿瘤中 CD4⁺T 细胞浸润增加, 但暂时无对预后的相关分析。一项 II 期临床试验 TERTIO-PRODIGE 82^[26]联合 CD4⁺Th1 诱导剂(UCPVax)、阿替利珠单抗和贝伐珠单抗治疗不可切除的肝细胞癌, 其研究结果尚未取得。一项新辅

助和辅助化疗临床试验^[27],比较粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子分泌的自体胰导管腺癌疫苗作为单一药物和与低剂量环磷酰胺联合治疗胰导管腺癌的效果,39 例患者中有 33 例在疫苗治疗 2 周后形成疫苗诱导的肿瘤内三级淋巴细胞聚集体,研究显示抑制 Tregs 通路和增强 Th17 通路与提高生存率相关。

4 适合 NACT 联合免疫治疗的人群

部分研究显示,NACT 联合免疫治疗未显著延长 OC 患者的生存期,其获益仅限定于特定人群。IMAGYN050/GOG3015/ENGOT-OV39 III 期随机临床试验中评估了抗 PD-L1(阿替利珠单抗克隆抗体)与卡铂-紫杉醇联合使用的治疗效果,未显示免疫检查点抑制剂联合化疗比单独化疗有任何预后优势。只有对免疫细胞 PD-L1 表达 $\geq 5\%$ 的患者进行亚组分析,表明阿替利珠单抗克隆抗体对 PFS 有积极影响^[28]。III 期试验 ATALANTE/ENGOT-ov29 纳入了 614 例复发性铂敏感 OC 患者,参与者被随机分配接受阿特唑单抗克隆抗体或安慰剂,同时接受贝伐单抗克隆抗体和 6 个周期的以铂为基础的化疗。结果显示,在随访期内,接受阿特唑单抗克隆抗体治疗的患者和 PD-L1 表达阳性的患者均未出现复发或转移。亚组分析显示,CD8/PD-L1 阴性且 BRCA 基因为野生型的患者,先前未接受过贝伐单抗克隆抗体,在阿特唑单抗克隆抗体/贝伐单抗克隆抗体联合使用时疗效更佳,表明贝伐单抗克隆抗体可能增强免疫检查点抑制剂对缺乏固有免疫原性肿瘤的疗效^[29]。一项 II 期临床试验(NCT02520154)表明派姆单抗克隆抗体联合化疗可改善 PFS,PD-L1 联合阳性评分 ≥ 10 的患者可能从该方案中获益更多^[30]。为发挥 NACT 联合免疫治疗的作用,需对 PD-L1 表达水平进行限制,筛选联合治疗的获益人群,从而显著改善该类人群联合治疗的效果。

5 总结

新辅助免疫治疗或新辅助化学免疫治疗,在各种实体瘤中都有很好的疗效,治疗反应率有所提高。鉴于 NACT 被用于治疗越来越多的晚期 OC 患者^[31],已有大量研究评估 NACT 联合免疫治疗的疗效,试图提高治疗的有效率,改善疾病预后。而对于 NACT 后 TME 中免疫细胞的变化与预后的关系,不同研究的结果不完全一致,不同免疫细胞变化可能导致不同预后,不能简单的通过一种免疫细胞作为预后的预测因素,需深入探索 NACT 前后 OC 的 TME 变化趋势,为靶向 TME 提供依据,并有可能利用这些信息选择可以从 NACT+免疫检查点抑制剂联合

治疗中受益的群体。免疫表型(基于 CD8⁺T 细胞浸润)已被广泛认为是一种可能识别适合免疫检查点抑制剂治疗的患者的简单方法,但目前尚未发现可靠的预测性生物标志物。需要进一步探索联合治疗的预测性标志物,使治疗更加有针对性,并有望获得更好的治疗效果。未来的研究应重点评估化疗对 T 细胞的影响,动态监测 T 细胞亚群时空分布、开发多组学预测模型,化疗方案与免疫细胞功能的影响,化疗对 TME 中多种免疫细胞的相互作用,以筛选适合 NACT 联合免疫检查点抑制剂的患者。

参考文献:

- [1] SIEGEL R L, KRATZER T B, GIAQUINTO A N, et al. Cancer statistics, 2025[J]. CA Cancer J Clin, 2025, 75(1): 10-45.
- [2] MESNAGE S J L, AUGUSTE A, GENESTIE C, et al. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) increases immune infiltration and programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in epithelial ovarian cancer (EOC)[J]. Ann Oncol, 2017, 28(3): 651-657.
- [3] COLERIDGE S L, BRYANT A, KEHOE S, et al. Neoadjuvant chemotherapy before surgery versus surgery followed by chemotherapy for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 7(7): Cd005343.
- [4] COLERIDGE S L, BRYANT A, KEHOE S, et al. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 2(2): Cd005343.
- [5] 胡馨元,孙一卿,王颖梅,等.肿瘤相关巨噬细胞糖代谢重编程及靶向治疗[J].中国肿瘤临床,2023,50(7):363-367.
- [6] LO C S, SANII S, KROEGER D R, et al. Neoadjuvant chemotherapy of ovarian cancer results in three patterns of tumor-infiltrating lymphocyte response with distinct implications for immunotherapy [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(4): 925-934.
- [7] JIMÉNEZ-SÁNCHEZ A, CYBULSKA P, MAGER K L, et al. Unraveling tumor-immune heterogeneity in advanced ovarian cancer uncovers immunogenic effect of chemotherapy[J]. Nat Genet, 2020, 52(6): 582-593.
- [8] JAMES N E, WOODMAN M, DE LA CRUZ P, et al. Adaptive transcriptomic and immune infiltrate responses in the tumor immune microenvironment following neoadjuvant chemotherapy in high grade serous ovarian cancer reveal novel prognostic associations and activation of pro-tumorigenic pathways[J]. Front Immunol, 2022, 13: 965331.
- [9] LEE Y J, WOO H Y, KIM Y N, et al. Dynamics of the tumor immune microenvironment during neoadjuvant chemotherapy of high-grade serous ovarian cancer[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(9):2308.
- [10] CAO G, HUA D, LI J, et al. Tumor immune microenvironment changes are associated with response to neoadjuvant chemotherapy and long-term survival benefits in advanced epithelial ovarian cancer: a pilot study[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1022942.
- [11] PÖLCHER M, BRAUN M, FRIEDRICH S N, et al. Foxp3 (+) cell infiltration and granzyme B(+)/Foxp3(+) cell ratio are associated with outcome in neoadjuvant chemotherapy-treated ovarian carcinoma[J]. Cancer Immunol Immunother, 2010, 59(6): 909-919.

- [12] TAVIRA B, ISCAR T, MANSO L, et al. Analysis of tumor microenvironment changes after neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer (GEICO-89T/MINOVA Study)[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(1): 176-186.
- [13] FANALE D, DIMINO A, PEDONE E, et al. Prognostic and predictive role of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in ovarian cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(18).
- [14] BLANC-DURAND F, CLEMENCE WEI XIAN L, TAN D S P. Targeting the immune microenvironment for ovarian cancer therapy[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1328651.
- [15] ZHANG J, YU S, LI Q, et al. Increased co-expression of MEST and BRCA1 is associated with worse prognosis and immune infiltration in ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 164(3): 566-576.
- [16] TOKER A, NGUYEN L T, STONE S C, et al. Regulatory T cells in ovarian cancer are characterized by a highly activated phenotype distinct from that in melanoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(22): 5685-5696.
- [17] BÖHM S, MONTFORT A, PEARCE O M, et al. Neoadjuvant chemotherapy modulates the immune microenvironment in metastases of tubo-ovarian high-grade serous carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(12): 3025-3036.
- [18] SPAGNOL G, GHISONI E, MOROTTI M, et al. The impact of neoadjuvant chemotherapy on ovarian cancer tumor microenvironment: a systematic review of the literature[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(13).
- [19] 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.
- [20] LE SAUX O, ARDIN M, BERTHET J, et al. Immunomic longitudinal profiling of the NeoPembrOv trial identifies drivers of immunoresistance in high-grade ovarian carcinoma[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 5932.
- [21] PATEL S P, ALONSO-GORDO A T, BANERJEE S, et al. Phase 1/2 study of monalizumab plus durvalumab in patients with advanced solid tumors[J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(2): e007340.
- [22] VERSCHOOR Y L, VAN DE HAAR J, VAN DEN BERG J G, et al. Neoadjuvant atezolizumab plus chemotherapy in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: the phase 2 PANDA trial [J]. *Nat Med*, 2024, 30(2): 519-530.
- [23] JI Z, WANG X, XIN J, et al. Multiomics reveals tumor microenvironment remodeling in locally advanced gastric and gastroesophageal junction cancer following neoadjuvant immunotherapy and chemotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(12): e010041.
- [24] PADRÓN L J, MAURER D M, O'HARA M H, et al. Sotigalimab and/or nivolumab with chemotherapy in first-line metastatic pancreatic cancer: clinical and immunologic analyses from the randomized phase 2 PRINCE trial[J]. *Nat Med*, 2022, 28(6): 1167-1177.
- [25] AWAD M M, GOVINDAN R, BALOGH K N, et al. Personalized neoantigen vaccine NEO-PV-01 with chemotherapy and anti-PD-1 as first-line treatment for non-squamous non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(9): 1010-1026.
- [26] VIENOT A, JACQUIN M, REBUCCI-PEIXOTO M, et al. Evaluation of the interest to combine a CD4 Th1-inducer cancer vaccine derived from telomerase and atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized non-comparative phase II study (TERTIO-PRODIGE 82)[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 710.
- [27] LUTZ E R, WU A A, BIGELOW E, et al. Immunotherapy converts nonimmunogenic pancreatic tumors into immunogenic foci of immune regulation[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(7): 616-631.
- [28] MOORE K N, BOOKMAN M, SEHOULI J, et al. Atezolizumab, bevacizumab, and chemotherapy for newly diagnosed stage III or IV ovarian cancer: placebo-controlled randomized phase III trial (IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(17): 1842-1855.
- [29] KURTZ J E, PUJADE-LAURINE E, OAKNIN A, et al. Atezolizumab combined with bevacizumab and platinum-based therapy for platinum-sensitive ovarian cancer: placebo-controlled randomized phase III ATALANTE/ENGOT-ov29 Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(30): 4768-4778.
- [30] HOW J A, DANG M, LEE S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in frontline treatment of advanced ovarian cancer: clinical and translational results from a phase 2 trial[J]. *Med*, 2025, 6(1): 100494.
- [31] KEHOE S, HOOK J, NANKIVELL M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(9990): 249-257.

(2025-07-15 收稿)