

# Immunologie und Immuncheckpoint-Inhibition des Ovarialkarzinoms – aktuelle Aspekte

## Immunology and Immune Checkpoint Inhibition in Ovarian Cancer – Current Aspects



### Autor

Holger Bronger<sup>1,2</sup>

### Institute

- 1 Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München
- 2 Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partnerstandort München und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg

### Key words

ovarian cancer, immune checkpoint blockade, PD-L1, tumour-infiltrating lymphocytes

### Schlüsselwörter

Ovarialkarzinom, Immuncheckpoint-Blockade, PD-L1, tumorinfiltrierende Lymphozyten

eingereicht 24. 1. 2021  
angenommen nach Revision 5. 4. 2021  
online publiziert 6. 7. 2021

### Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2021; 81: 1128–1145  
DOI 10.1055/a-1475-4335  
ISSN 0016-5751  
© 2021. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,  
70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

PD Dr. Holger Bronger  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde, Klinikum  
rechts der Isar, Technische Universität München  
Ismaninger Straße 22, 81675 München, Deutschland  
[holger.bronger@tum.de](mailto:holger.bronger@tum.de)

### ZUSAMMENFASSUNG

Immuntherapien wie die Immuncheckpoint-Blockade (ICB) gegen das PD-1/PD-L1-System haben in der letzten Dekade die Behandlung zahlreicher Entitäten revolutioniert. Das Ovarialkarzinom ist bislang von diesen Erfolgen weitestgehend ausgenommen. Mögliche Ursachen liegen in einer gegenüber anderen Tumorarten vergleichsweise niedrigen Mutationslast, einer unzureichenden Präsentation von (Neo-)Antigenen sowie einer erhöhten Infiltration mit immunsuppressiven Immunzellen wie regulatorischen T-Zellen oder tumorassoziierten Makrophagen. In den bisher durchgeführten klinischen Studien waren die Ansprechraten auf Inhibitoren des PD-1/PD-L1-Checkpoints dementsprechend auch enttäuschend niedrig, jedoch zeigen sich auch beim Ovarialkarzinom vereinzelte Langzeitremissionen. Es gilt nun, einerseits geeignete prädiktive Biomarker zu finden, andererseits Kombinationspartner für die ICB-Therapie zu identifizieren, welche die Immunogenität des Ovarialkarzinoms erhöhen bzw. immunsuppressive Resistenzmechanismen durchbrechen können. Der vorliegende Artikel gibt eine Übersicht über das Immunmilieu im Ovarialkarzinom, dessen Einfluss auf die Wirkung einer ICB und fasst die bislang vorliegenden klinischen Studiendaten zur ICB beim Ovarialkarzinom zusammen.

### ABSTRACT

In the last decade immunotherapies such as immune checkpoint blockade (ICB) against the PD-1/PD-L1 system have revolutionised the treatment of numerous entities. To date, ovarian cancer has benefited very little from this success story. Possible causes include a rather low mutational burden compared to other tumour types, inadequate presentation of (neo-)antigens, and increased infiltration with immunosuppressive immune cells such as regulatory T cells and tumour-associated macrophages. In the clinical trials completed to date, the response rates to PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors have therefore been disappointingly low as well, although isolated long-term remissions have also been observed in ovarian cancer. The task now is to find suitable predictive biomark-

ers as well as to identify combination partners for ICB therapy that can increase the immunogenicity of ovarian cancer or overcome immunosuppressive resistance mechanisms. This

paper provides an overview of the immune milieu in ovarian cancer, its impact on the effect of ICB, and summarises the clinical trial data available to date on ICB in ovarian cancer.

## Einleitung

Obwohl Konzepte zur Interaktion von Tumor und Immunsystem bereits im 19. Jahrhundert entwickelt wurden [1], konzentrierte sich die Krebsforschung über weite Teile des 20. Jahrhunderts ausschließlich auf die Tumorzelle an sich. Der Erfolg dieser Ära zeigte sich in der Entwicklung der Chemotherapie ab den 40er- und der zielgerichteten Therapie ab den 90er-Jahren des letzten Jahrhunderts. Die Umgebung der Tumorzelle, das Tumormikromilieu, und damit auch die Immunkomposition eines Tumors, rückten erst vergleichsweise spät in den Fokus der Forschung [2]. In den letzten 40 Jahren konnte das funktionelle Verständnis der Interaktion von Immunsystem und Tumor jedoch erheblich erweitert werden, was spätestens mit dem Erfolg der Inhibitoren gegen die Immuncheckpoint-Proteine CTLA-4 und PD-1/PD-L1 beim Malignen Melanom und anderen immunogenen Tumoren zum Durchbruch der Immunonkologie geführt hat. Die Immunonkologie verspricht, langfristig dem Ideal einer personalisierten Therapie am nächsten zu kommen. Interessanterweise scheint sich auch ein substanzieller Teil der Wirkung klassischer Chemotherapeutika und zielgerichteter Substanzen auf eine Stimulation der tumorsuppressiven Immunantwort zurückführen zu lassen [3]. Immunonkologische Studien, insbesondere solche zur Immuncheckpoint-Inhibition, dominieren aktuell die onkologische Studienlandschaft.

Das Ovarialkarzinom ist bislang jedoch von den Erfolgen der Immunonkologie weitestgehend ausgenommen. Immunologische Therapieansätze wie die Gabe inflammatorischer Zytokine, der adoptive T-Zell-Transfer oder Vakzinierungen gegen häufige Tumorantigene haben nur in Teilen zu einem Erfolg geführt und es bislang nicht in die klinische Routine geschafft [4]. Spätestens die vor Kurzem als negativ gemeldete IMagyn050-Studie, die den Einsatz des Anti-PD-L1-Antikörpers Atezolizumab zusätzlich zur Standard-Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms geprüft hat, zeigt, dass ein „schneller Sieg“ bei der Immuncheckpoint-Inhibition nicht mehr zu erwarten ist [5]. Fraglich bleibt ferner, ob die aktuell laufenden Rezidivstudien der ICB-Monoerhaltungstherapie eine bessere Wirkung bescheinigen werden, da der Tumor in späteren Therapielinien ja eher immunologisch „ausgebrannt“ ist. Jedoch zeigen sich in den bisherigen Phase-I/II-Studien durchaus längerfristige Remissionen bei vereinzelt Patientinnen, sodass auch beim Ovarialkarzinom weiterhin Grund zum Optimismus bleibt [7, 8].

Präklinisch und klinisch werden daher aktuell 3 Wege beschrieben: erstens müssen die Mechanismen des Immune Escape im Ovarialkarzinom weiter aufgeklärt werden, und dazu ist das Verständnis des Immunmilieus im Ovarialkarzinom unabdingbar. Zweitens kann dies auch dabei helfen, geeignete prädiktive Biomarker zu entwickeln, welche die (noch kleine) Gruppe von Patientinnen identifizieren können, die tatsächlich von einer Immuncheckpoint-Inhibition profitiert. Und drittens prüfen aktuell rekrutierende Studien, mit welchen Kombinationspartnern sich eine

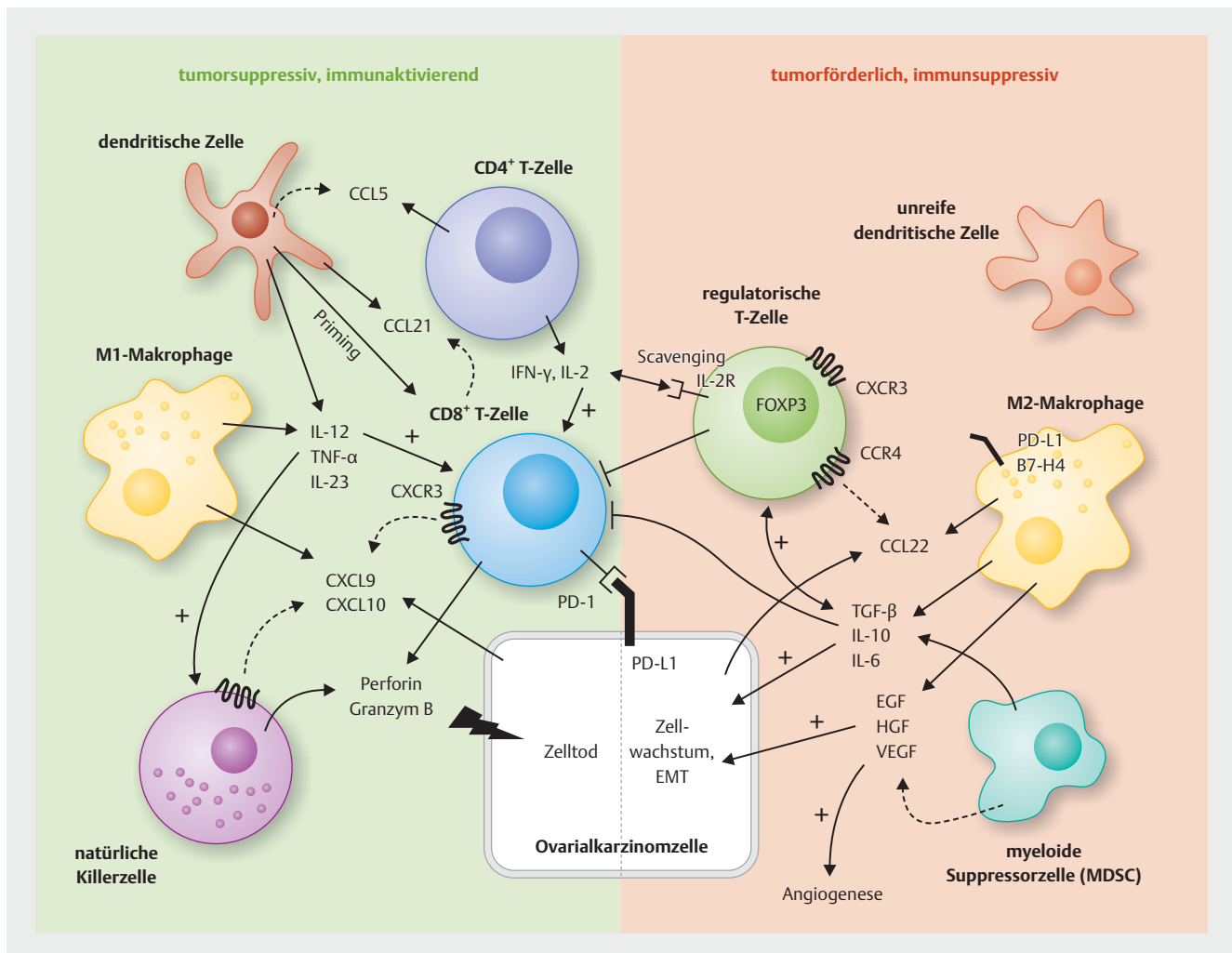
substanzielle Immunantwort gegen Ovarialkarzinome induzieren lassen, die dann durch eine ICB verbessert werden kann (z.B. PARP-Inhibitoren).

Ziel der vorliegenden Übersichtsarbeit ist es daher, einen Überblick über das aktuelle Wissen zur Interaktion von Immunsystem und epithelalem Ovarialkarzinom zu geben, das eine Grundvoraussetzung für das Verständnis der Wirkung, aber auch des Scheiterns von Immuntherapien ist. Im zweiten Teil folgt dann eine Übersicht über die bisherigen klinischen Studienergebnisse der Immuncheckpoint-Blockade.

## Die Immunogenität von Ovarialkarzinomen: Mutationslast, Tumorantigene und Immuninfiltration

Die Fähigkeit des Immunsystems, Tumorwachstum zu bekämpfen, und damit auch der Erfolg von Immuncheckpoint-Therapien hängen von mehreren Faktoren ab: intrinsische Eigenschaften des Tumors wie Mutationslast und (Neo-)Antigenpräsentation, immunzelluläre Faktoren wie das Ausmaß und die Komposition des Immuninfiltrats im Tumor sowie immunmodulierende Eigenschaften des Tumormikromilieus, z.B. die Expression von Immuncheckpoint-Proteinen. Zusätzliche Komplexität entsteht durch die zeitliche Dynamik dieser Faktoren im Verlauf der Tumorerkrankung. In einem klassischen Konzept wird dabei von 3 Phasen ausgegangen, in denen das Immunsystem den Tumor initial effektiv bekämpfen kann (Elimination), sich dann jedoch unter dem so ausgeübten Selektionsdruck schwach immunogene Tumorzellklone durchsetzen (Equilibrium), und sich der Tumor schließlich der Kontrolle durch das Immunsystem vollständig entziehen kann (Escape) [9]. Diese Prozesse werden maßgeblich auch durch die Systemtherapien beeinflusst.

Hinsichtlich der Mutationslast (tumor mutational burden, TMB) liegt das Ovarialkarzinom etwa im unteren Mittelfeld aller Entitäten [10, 11]. Während das Maligne Melanom Mutationsraten von etwa 14–47 Mutationen/Mb aufweist, zeigen die meisten Ovarialkarzinome lediglich etwa 1–3,5 Mutationen/Mb [10, 12]. Auch wenn in manchen Arbeiten über höhere Mutationsraten (20–40 Mutationen/Mb) berichtet wird, wurden dort nur 1,3% dieser Mutationen von autologen tumorassoziierten T-Zellen überhaupt erkannt [13]. Die Mutationslast korreliert mit der Zahl an Neoantigenen und dem Ansprechen auf eine Immuncheckpoint-Blockade [14]. Zusätzlich benötigt es jedoch auch eine Infiltration mit entsprechenden Immuneffektorzellen. Eine neuere Arbeit, die diese beiden Faktoren (TMB, T-Zell-Signatur) in zahlreichen Krebsarten untersucht hat, zeigte, dass das (seröse) Ovarialkarzinom fast ganz am Ende der untersuchten Entitäten rangiert [15]. Interessanterweise weisen seröse Ovarialkarzinome mit ho-



► **Abb. 1** Zelluläre Komponenten des Immunmilieus im Ovarialkarzinom und ausgewählte wichtige Interaktionsmechanismen. CD8-positive zytotoxische T-Zellen und natürliche Killerzellen sind entscheidende Mediatoren der Anti-Tumor-Antwort im Ovarialkarzinom. Sie werden auf unterschiedliche Arten durch dendritische Zellen, CD4-positive T-Helferzellen und M1-Makrophagen unterstützt. Demgegenüber führen M2-Makrophagen sowie MDSCs, z. B. durch Ausschüttung von IL-10 und TGF-β, zu einer Immunsuppression und einer Aktivierung regulatorischer T-Zellen, die ihrerseits die Funktion der anderen, tumorsuppressiven T-Zellen hemmen können. Einzelheiten sowie weitere Mechanismen im Haupttext.

her T-Zell-Infiltration eine deutlich geringere klonale Diversität und eine geringere Neoantigenlast auf, ein Hinweis darauf, dass auch im serösen Ovarialkarzinom ein effektives Immunediting stattfindet, d. h. die effektive Bekämpfung des überwiegenden Teils der Tumorzellen, jedoch dadurch bedingt auch die Selektion weniger, nicht immunogener Tumorzellklone [16]. Abgesehen von p53-Mutationen sind andere Mutationen generell nicht sehr häufig, wie die TCGA-Analyse zeigte [17].

Der geringen Mutationslast steht andererseits eine vergleichsweise häufige Expression von Tumorantigenen, insbes. von Cancer-Testis-Antigenen (CTAs) gegenüber, gegen die auch beim Ovarialkarzinom oftmals in vitro eine spezifische T-Zell-Antwort nachweisbar ist [18]. Dennoch scheitern bisherige Antikörpertherapien gegen solche Antigene in vivo, so auch gegen CA 125, das eines der am stärksten präsentierten, immunogenen Antigene im Ovarialkarzinom zu sein scheint [19–21].

Ein weiterer maßgeblicher Faktor, der über die Immunogenität eines Tumors entscheidet, ist die Immuninfiltration. Tumorinfiltrierende Lymphozyten (TILs) wurden beim Ovarialkarzinom bereits vor über 30 Jahren als prognostischer Marker identifiziert [22, 23]. Weitere Hinweise auf die Immunogenität des Ovarialkarzinoms ergeben sich aus den Arbeiten, die aufgrund genomischer Untersuchungen molekulare Klassifikationen des serösen Karzinoms entwickelt haben. Jede dieser Arbeiten konnte aufgrund der verstärkten Expression von Genen beispielsweise im Bereich des IFN-Signallings einen „immunoreaktiven Subtyp“ definieren, der in allen Untersuchungen wie auch in einer Metaanalyse die beste Prognose zeigte [17, 24–26].

Insgesamt scheint die Immunogenität von Ovarialkarzinomen demnach recht schwach zu sein.

## Das zelluläre Immunmilieu im Ovarialkarzinom

Immunzellen können das Tumorwachstum im Ovarialkarzinom sowohl fördern als auch hemmen (► **Abb. 1**). Im Folgenden sind die im Ovarialkarzinom wichtigsten und am besten untersuchten Immunzellpopulationen im Hinblick auf ihren Einfluss auf eine Immuncheckpoint-Therapie kurz vorgestellt.

### T-Zellen (Effektorzellen)

T-Zellen bilden in ihrer Gesamtheit den Eckpfeiler der adaptiven Anti-Tumor-Antwort und stellen zweifelsohne die am meisten untersuchte Immunzellpopulation im Ovarialkarzinom dar. Letztlich verbergen sich dahinter verschiedene Zellgruppen, die sowohl tumorsuppressive Eigenschaften (T-Helfer-Zellen, zytotoxische T-Zellen) als auch tumorfördernde Funktion (regulatorische T-Zellen, s. u.) haben können. Allen gemein ist der diesen Zelltypus definierende Oberflächenmarker CD3, der im Ovarialkarzinom schon früh als ein starker prognostischer Marker identifiziert werden konnte [23]. Da sich in der Gesamtheit aller CD3-positiven T-Zellen auch die FOXP3-positiven regulatorischen T-Zellen befinden, etablierten nachfolgende Arbeiten CD8, ein charakteristischer Rezeptor zytotoxischer T-Zellen, als einen noch robusteren prognostischen Marker [27–31]. Eine ebenso starke Aussagekraft liefert der CD8/FOXP3-Quotient, der den gegenläufigen Funktionen von zytotoxischen T-Zellen und regulatorischen T-Zellen Rechnung trägt. Während die meisten Ovarialkarzinome Immunzellen im Tumorstroma aufweisen, finden sich nur in gut der Hälfte aller Fälle auch intratumorale T-Zellen; sie haben wiederum die stärkere prognostische Aussagekraft und scheinen daher funktionell wichtiger zu sein [28]. CD4-positive T-Helferzellen sind ebenfalls mit einem besseren Überleben assoziiert, insbesondere die CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>-</sup>-Zellen, da CD25 wichtig für die T-Zell-Expansion und -Aktivierung ist [32–34]. Weitere Rollen CD4-positiver T-Zellen umfassen die CCL5-vermittelte Rekrutierung dendritischer Zellen, die wiederum CD8-positiv zytotische T-Zellen primen [35].

Eine ausreichende Infiltration des Tumors mit T-Zellen ist vor dem Hintergrund dieser Beobachtungen nicht nur funktionell und prognostisch bedeutsam, sondern stellt darüber hinaus eine Grundvoraussetzung für den Erfolg von Immuntherapien wie der Immuncheckpoint-Blockade dar [36,37]. Diese Rekrutierung von T-Zellen wird durch Chemokine vermittelt, welche die entsprechenden Chemokinrezeptoren auf der Oberfläche der Immunzellen binden und chemotaktisch in den Tumor locken. Eine solche Funktion wurde im Ovarialkarzinom insbesondere für die CXCR3-Liganden CXCL9 und CXCL10 [38,39], aber auch für CCL21/22 [23] sowie CCL2, CCL4 und CCL5 gezeigt [40].

Dem CXCR3-Chemokinsystem kommt hierbei eine besondere Funktion in soliden Tumoren zu [41,42]. Wir konnten erstmals beim Menschen nachweisen, dass die Überexpression der CXCR3-Chemokine CXCL9 und CXCL10 mit einer erhöhten Infiltration von CD3-positiven T-Zellen und einem deutlich verbesserten Überleben beim High-grade serösen Ovarialkarzinom (HGSOC) einhergeht [38]. Während wir die stärkste Expression in den Tumorzellen selbst feststellten, lokalisieren andere Gruppen diese Chemokine eher in den Makrophagen und dendritischen Zellen [39]. Unsere Beobachtungen auf Proteinebene konnten später

von zahlreichen anderen Gruppen auch auf Genebene bestätigt werden: insbesondere im immunreaktiven Subtyp des HGSOC, der die beste Prognose aller molekularen Subtypen aufweist, waren die CXCR3-Chemokine die am stärksten hochregulierten Gene [25,26,39]. CXCL9 war darüber hinaus das am stärksten hochregulierte Gen im Vergleich von regredienten gegenüber progredienten Metastasen einer Patientin mit High-grade serösem Ovarialkarzinom [43]. In einer aktuellen Arbeit des OTTA-Konsortiums, die eine prognostische Signatur aus 513 Genen beim HGSOC ermittelte, war CXCL9 erneut eines der 5 Gene mit der höchsten prognostischen Aussagekraft [44]. Diese Arbeiten legen eine zentrale Rolle des CXCR3-Chemokinsystems bei der Etablierung oder Aufrechterhaltung einer effektiven tumorsuppressiven Immunantwort nahe. CXCR3-Chemokine sind darüber hinaus notwendig für den Erfolg einer PD-1/PD-L1-Checkpoint-Inhibition und sind an der immunmodulatorischen Aktivität von PARP-Inhibitoren im Ovarialkarzinom beteiligt [39,45,46]. Neben PARP-Inhibitoren können sie von Cyclooxygenase-Inhibitoren induziert werden, was zur Verwendung von COX-Inhibitoren als Adjuvantien in Immuncheckpoint-Inhibitor-Studien geführt hat [32,38,47].

### Regulatorische T-Zellen (T<sub>regs</sub>)

Regulatorische T-Zellen dienen physiologischerweise der Hemmung einer überschießenden Immunantwort, indem sie die Aktivitäten von T-Effektorzellen, B-Zellen, Makrophagen und NK-Zellen unterdrücken können [48]. Tumoren können die intratumorale Akkumulation von T<sub>regs</sub> somit zum Immune Escape sehr gut nutzen. T<sub>regs</sub> finden sich möglicherweise deshalb vermehrt in Tumoren, weil sie vor allem durch Selbstantigene ausgelöste Immunreaktionen unterdrücken, und dies korreliert mit der Expression von tumorassozierten Antigenen im Tumor [49].

Die Hemmung der Immunantwort erfolgt dabei u. a. durch folgende Mechanismen [48,49]: Sekretion von immunsuppressiven Zytokinen (IL-10, IL-35 und TGF-β); die Lyse von Zielzellen durch Granzyme und Perforine; Abfangen von freiem IL-2 über die α-Kette des IL-2-Rezeptors [50], sodass dieses nicht CD8<sup>+</sup>- oder NK-Zellen aktivieren kann; enzymatische Spaltung von extrazellulärem (proinflammatorischem) ATP in AMP und Adenosin (via CD39 und CD73), das seinerseits über den A2A-Adenosin-Rezeptor die Antwort von T-, B-, dendritischen Zellen und Makrophagen unterdrückt; Herunterregulation von CD80 und CD86 auf dendritischen Zellen durch Bindung an CTLA-4 auf T<sub>regs</sub>.

Die Expression des FOXP3-Transkriptionsfaktors charakterisiert T<sub>regs</sub>; er ist einerseits wichtig für die Differenzierung hin zu T<sub>regs</sub>, andererseits ist er notwendig für deren suppressive Funktion [51–53]. Seine Expression kann daher auch zur Bestimmung der T<sub>reg</sub>-Infiltration in Tumoren herangezogen werden [54]. Ovarialkarzinome scheinen vergleichsweise viele T<sub>regs</sub> aufzuweisen [55], was ein Grund für das schlechte Ansprechen auf Immuncheckpoint-Therapien sein könnte [54,56]. In den meisten Studien ist eine erhöhte FOXP3<sup>+</sup> Immuninfiltration dementsprechend auch mit einem höheren Tumorstadium und einer schlechteren Prognose assoziiert [32,56–61].

Verschiedene Chemokinsysteme werden für die chemotaktische Rekrutierung von T<sub>regs</sub> ins Ovarialkarzinom verantwortlich gemacht. CCL28 wird im präklinischen Ovarialkarzinommodell durch Hypoxie induziert, lockt CCR10-positiv T<sub>regs</sub> an und ist mit

einem schlechten Überleben assoziiert [62]. CCL22, das durch Makrophagen sezerniert werden kann, rekrutiert  $T_{\text{regs}}$  über den CCR4-Rezeptor [59, 60, 63].  $T_{\text{regs}}$  können darüber hinaus aber auch über den CXCR3-Rezeptor, der eigentlich T-Effektorzellen dirigiert, ins Ovarialkarzinom gelangen [57]. CXCR3-positive  $T_{\text{regs}}$  scheinen sogar den Hauptanteil im Ovarialkarzinom darzustellen, korrelieren mit der Zahl an CXCR3-positiven T-Effektorzellen und inhibieren diese [64]. Auch wir konnten zeigen, dass die Expression von CXCL9 und CXCL10 nicht nur mit den CD3-positiven T-Zellen insgesamt, sondern auch mit den FOXP3-positiven regulatorischen T-Zellen im High-grade serösen Ovarialkarzinom korreliert [38]. Der wiederholt beschriebene starke protektive Effekt von CXCR3-Chemokinen im Ovarialkarzinom zeigt jedoch, dass der Nettoeffekt zugunsten einer verbesserten, tumorsuppressiven Immunantwort liegt. Dies ist auch durch funktionelle Untersuchungen in syngenem Ovarialkarzinom-Mausmodellen bestätigt [65].

Um den  $T_{\text{reg}}$ -vermittelten Immune Escape zu verhindern und damit möglicherweise auch die Wirkung einer Immuncheckpoint-Inhibition zu verbessern, gibt es prinzipiell 2 Ansätze: die Depletion von regulatorischen T-Zellen oder ihre Umprogrammierung hin zu IFN- $\gamma$ -produzierenden, sog. Th1  $T_{\text{regs}}$  [49, 66–68]. Eine Möglichkeit der selektiven  $T_{\text{reg}}$ -Depletion ist die Gabe von niedrig dosiertem Cyclophosphamid (< 250 mg/m<sup>2</sup>) [69–71]. Allerdings scheint die reine Depletion letztlich wenig erfolgversprechend, da die  $T_{\text{regs}}$  schnell wiederkommen bzw. meist auch andere T-Effektorpopulationen supprimiert werden [49]. Die Umprogrammierung in einen IFN- $\gamma$ -produzierenden Th1-Phänotyp könnte dagegen durch eine CTLA-4-Blockade gelingen, die nicht zuletzt dadurch ein geeigneter Kombinationspartner für eine PD-1/PD-L1-Hemmung auch im Ovarialkarzinom sein könnte [72].

### Tumorassoziierte Makrophagen (TAMs)

Makrophagen sind eine heterogene Gruppe von myeloiden Zellen und stellen den Hauptteil aller Immunzellen im Mikromilieu des Ovarialkarzinoms, können sogar der häufigste Zelltyp überhaupt sein [73]. Tumorassoziierte Makrophagen (TAMs) entstehen entweder durch Einwanderung aus dem Blut abstammender Knochenmarks-Monozyten oder leiten sich von gewebeständigen Makrophagen ab [74]. In Analogie zu den Th1/Th2-Phänotypen der T-Zell-Antwort unterscheidet man prinzipiell einen tumorsuppressiven M1-Differenzierungsstatus von einem tumorfördernden M2-Aktivierungsstatus [75]. M1-Makrophagen können klassisch über IFN- $\gamma$  aktiviert werden, sie produzieren proinflammatorische Zytokine wie IL-12, TNF- $\alpha$  und IL-23 und tumorsuppressive Chemokine wie CXCL9 und CXCL10 [39, 76]. Die Umdifferenzierung hin zu einem M1-Phänotyp scheint auch einen Teil der Wirkung von Chemotherapien wie der von Trabectedin oder Paclitaxel zu sein [77, 78]. Der überwiegende Teil der TAMs liegt jedoch in einem M2-Aktivierungszustand vor, und zwar sowohl in Tumorproben von Ovarialkarzinompatientinnen als auch in präklinischen Modellen. Das mag daran liegen, dass die Tumorzellen selbst in der Lage sind, TAMs hin zu einem M2-Phänotyp zu polarisieren [79]. Marker eines M2-Phänotyps sind CD163, CD204, CD206 und IL-10 [73]. Entsprechend korreliert eine erhöhte Konzentration von CD163 (bzw. CD163-positiver Makrophagen) im Aszites, im Blut und auch im Tumor mit einem höheren Tumorstadium

und einer schlechteren Prognose [80–82]. Eine erhöhte M1/M2-Ratio hingegen konnte in mehreren Studien mit einem verbesserten Überleben beim Ovarialkarzinom assoziiert werden [82].

M2-Makrophagen führen über verschiedene Mechanismen zur Immunsuppression und gesteigertem Tumorwachstum. Sie sezernieren verschiedene Wachstumsfaktoren wie VEGF, EGF, TGF- $\beta$ , und HGF und begünstigen dadurch Angiogenese, EMT, Spheroidbildung und transcoelomische Metastasierung [83–85]. Die Sekretion dieser Faktoren korreliert dementsprechend auch mit Rezidivhäufigkeit, Metastasierung, Chemoresistenz und schlechterem Überleben beim Ovarialkarzinom [84, 85]. Eine effektive T-Zell-Antwort gegen den Tumor kann ebenfalls auf unterschiedliche Arten durch M2-TAMs gehemmt werden: Sie induzieren die Reifung regulatorischer T-Zellen durch TGF- $\beta$  und fördern deren Rekrutierung in den Tumor durch CCL22 [56].  $T_{\text{regs}}$  wiederum fördern die Sekretion von IL-6 und IL-10 durch die TAMs, was autokrin zur Hochregulation des Immuncheckpoints B7-H4 in den Makrophagen führt [60]. Mittels B7-H4 kann die T-Zell-Funktion blockiert werden [60, 86, 87]. Auch die Expression von PD-L1 durch die Makrophagen kann zur Unterdrückung einer Immunantwort beitragen.

Aufgrund dieser Funktionsweise von M2-TAMs und ihrer Häufigkeit im Ovarialkarzinom ist es gut vorstellbar, dass sie ein wichtiger Resistenzfaktor gegenüber einer PD-1/PD-L1-gerichteten Checkpoint-Blockade sind [88]. Umgekehrt können M1-Makrophagen über die Sekretion von CXCL9 zum Erfolg einer Anti-PD-1/PD-L1-Therapie beitragen [89]. Makrophagen-depletierende Therapien oder solche, die eine Polarisierung hin zu einem M1-Phänotyp ermöglichen, könnten daher interessante Kombinationspartner für eine ICB sein [88, 90]. Präklinisch bereits funktionierende Möglichkeiten einer TAM-Suppression und der damit verbundenen Verbesserung einer ICB sind die Blockade des Colony-stimulating-Factor-1-Rezeptors (CSF1R) oder eine CCL2-Inhibition [91–93].

### Weitere Immunzelltypen

Obwohl andere Immunzellen wie natürliche Killerzellen, dendritische Zellen oder Myeloid-derived Suppressor Cells (MDSCs) im Ovarialkarzinom eine sicherlich wichtige Rolle spielen, ist ihr Einfluss auf den Erfolg oder den Misserfolg einer Immuncheckpoint-Blockade weniger klar. Ihre Rolle im Ovarialkarzinom wurde zuletzt gut zusammengefasst [94]. Präklinische Arbeiten auch im Ovarialkarzinom legen nahe, dass möglicherweise diese Zelltypen, und nicht die Tumorzellen, entscheidend für die PD-1/PD-L1-vermittelte T-Zell-Inaktivierung sind – ein Vorgang, der sich möglicherweise gar nicht im Tumor, sondern beispielsweise in den Lymphknoten abspielt [95, 96].

## Der PD-1/PD-L1-Immuncheckpoint im Ovarialkarzinom

Die Expression des Immuncheckpoint-Proteins PD-L1 im Mikromilieu des Ovarialkarzinoms bildet die Rationale für den Einsatz entsprechender inhibierender Antikörper. Im immunkompetenten Ovarialkarzinommausmodell konnte das Tumorwachstum

durch den Einsatz von Inhibitoren gegen PD-1 oder PD-L1 dementsprechend auch gehemmt werden [97, 98].

Die PD-L1-Expression wurde zunächst vor allem auf den Tumorzellen untersucht. Während insbesondere frühere Berichte eine signifikante Korrelation der PD-L1-Tumorzell-expression mit einem schlechten Überleben zeigten [28, 97, 99], zeigen andere Arbeitsgruppen genau das Gegenteil, und korrelieren PD-L1 mit einer verbesserten Immuninfiltration und einem verlängerten Überleben [100–104]. Dies mag sich durch eine generell gesteigerte IFN- $\gamma$ -Antwort in diesen Tumoren erklären, denn IFN- $\gamma$  sorgt einerseits für eine effektive Anti-Tumor-Antwort im Ovarialkarzinom, andererseits ist es ein sehr potenter Induktor einer PD-L1-Expression in Ovarialkarzinomzellen [97, 100]. Dazu passt auch die Beobachtung, dass PD-L1 besonders stark im immunoreaktiven Subtyp des serösen Ovarialkarzinoms exprimiert wird, dessen am stärksten exprimierte Gene vor allem durch IFN- $\gamma$  induziert werden [26, 105]. Die Heterogenität der untersuchten Kollektive, die unterschiedlichen Färbetechniken und Methoden der Auswertung mögen diese diskrepanten Berichte über die prognostische Bedeutung von PD-L1 im Ovarialkarzinom erklären.

Auch über den Hauptlokalisierungsort von PD-L1 im TME gibt es unterschiedliche Angaben: während klassischerweise die PD-L1-Expression in den Tumorzellen untersucht wurde [28], scheinen auch die TAMs ein wesentlicher Lokalisierungsort des PD-L1 zu sein [102]. Funktionell könnte PD-L1 auf diesen myeloiden Zellen für die Unterdrückung der T-Zell-Antwort deutlich wichtiger sein als das Tumorzell-PD-L1. Dies deuten zumindest präklinische Untersuchungen u. a. in Ovarialkarzinommodellen an [95, 96].

PD-L1-positive Tumoren fanden sich am häufigsten bei den serösen Karzinomen, deutlich stärker als bei klarzelligen, muzinösen oder endometrioiden [102, 104]. Dies ist etwas verwunderlich, da gerade die klarzelligen Karzinome in den aktuellen klinischen Studien das beste Ansprechen auf eine PD-1/PD-L1-Checkpoint-Inhibition zeigten, wenn auch bei kleinen Fallzahlen (s. u.), und zeigt einmal mehr, dass die reine PD-L1-Expression eben kein guter prädiktiver Marker ist. Kein Unterschied in der PD-L1-Expression fand sich in Abhängigkeit vom *BRCA1/2*-Mutationsstatus [104].

## Einfluss von zytotoxischer Systemtherapie, Operation und *BRCA*-Mutationsstatus auf das Immunmilieu im Ovarialkarzinom

### Einfluss der Chemotherapie

Auch wenn die beim Ovarialkarzinom verwendeten Chemotherapeutika ursprünglich rein aufgrund ihrer unmittelbar zytotoxischen Eigenschaften eingesetzt wurden, scheint ihre Wirkung zumindest z. T. auch auf immunmodulierenden Eigenschaften zu beruhen [3]. Die unter Chemotherapie stattfindenden Veränderungen im Immunmilieu sind daher wichtig auch für das richtige Timing einer Immuncheckpoint-Blockade.

Taxane beispielsweise supprimieren regulatorische T-Zellen und MDSCs, verbessern die DC-vermittelte Antigenpräsentation durch Hochregulation von MHC I und aktivieren NK-, T-Zellen

und DCs durch IL-12 und TNF- $\alpha$ , das von Makrophagen sezerniert wird [106–108]. Platinsalze können durch DNA-Schädigung Neoantigene erzeugen und durch Aktivierung des STING-Signalwegs eine IFN-Typ-1-Antwort auslösen, die auch mit einer verbesserten T-Zell-Infiltration einhergeht, andererseits jedoch auch PD-L1 induziert [109]. Die Suppression von regulatorischen T-Zellen durch niedrig-dosiertes Cyclophosphamid wurde bereits erwähnt (s. o.).

Im Patienten konnten diese präklinisch erhobenen Befunde bestätigt werden. Die verlässlichsten Daten beim Ovarialkarzinom stammen aus den Untersuchungen an sequenziellen Tumorproben unter neoadjuvanter Chemotherapie [110]. Eine neoadjuvante Chemotherapie erhöht die Zahl CD4- bzw. CD8-positiver tumorinfiltrierender T-Zellen [111–115], ebenso B-Zellen [111] und dendritische Zellen [114]. FOXP3-positive regulatorische T-Zellen können dagegen runterreguliert werden [114], was in 2 Studien sogar ein positiver prognostischer Faktor war [112, 113]. Daneben führt eine Chemotherapie beim Ovarialkarzinom zur Induktion von PD-1/PD-L1 sowohl in Tumor- als auch in Immunzellen [111, 113, 116]. Diese Hochregulation von Checkpoint-Systemen mag auch der Grund dafür sein, dass die TILs nach einer neoadjuvanten Chemotherapie ihren prognostischen Wert verlieren [110].

### Einfluss der Operation

Der Einfluss einer Operation auf das Immunmilieu beim Ovarialkarzinom ist weniger gut untersucht als der einer Chemotherapie. Es konnte aber gezeigt werden, dass ein primäres Debulking zu einer Reduktion der regulatorischen T-Zellen, zu einer Reduktion von IL-10 sowie einer verbesserten Funktion CD8-positiver T-Zellen führt [117]. Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass der prognostische Nutzen von Chemokinen oder TIL-Subgruppen besonders stark bei tumorfrei operierten Patientinnen ist [38, 118]. Hier sind sicher noch weitere Untersuchungen notwendig, insbesondere auch in Bezug auf die Lymphonodektomie und ihren Einfluss auf die Wirkungsweise von Immuntherapien, da präklinische Arbeiten auch beim Ovarialkarzinom die funktionell relevante PD-1/PD-L1-Interaktion möglicherweise nicht im Tumor, sondern vielmehr in den Lymphknoten verorten [95].

### Einfluss von Defekten der homologen Rekombination (z. B. *BRCA*-Mutationen)

Patientinnen mit einem *BRCA*-mutierten Ovarialkarzinom weisen eine deutlich bessere Prognose als andere Patientinnen auf, ein Umstand, der vor allem einem besseren Ansprechen auf eine platinbasierte Chemotherapie zugeschrieben wird. Tatsächlich könnte aber auch dies immunologische Gründe haben, denn *BRCA*-mutierte Tumoren weisen eine höhere Zahl vorausgesagter Neoantigene auf, haben mehr CD3- und CD8-positive Lymphozyten und eine stärkere PD-L1-Expression [27, 119]. Grund hierfür könnte der durch die *BRCA*-Mutation hervorgerufene Defekt in der homologen Rekombination sein, der letztlich zu einer STING-Aktivierung und damit einer Induktion einer Interferon-Antwort führt [120].

## Rolle der Immuncheckpoint-Inhibition in der Therapie des epithelialen Ovarialkarzinoms

Keine Immuntherapie im engeren Sinne hat es beim Ovarialkarzinom bislang in die klinische Routine geschafft. Die klinische Prüfung von Immuncheckpoint-Inhibitoren gegen das PD-1/PD-L1-System ist am weitesten fortgeschritten, mittlerweile sind die ersten Phase-III-Studien abgeschlossen. Diese Therapien stellen den Gynäkoonkologen hinsichtlich des Nebenwirkungsmanagements vor ganz neue Herausforderungen [121]. Die wichtigsten bisherigen Studienergebnisse werden im Folgenden besprochen.

### Immuncheckpoint-Inhibitoren als Monotherapie

Aufgrund der guten Ergebnisse der Immuncheckpoint-Inhibition bei anderen Entitäten wie dem Malignen Melanom oder dem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom wurden diese Substanzen auch beim Ovarialkarzinom zunächst als Monotherapien getestet. Hintergrund war die bekannte Expression von Checkpoint-Proteinen wie PD-L1 und ihre negative prognostische Bedeutung im Ovarialkarzinom [28], der starke prognostische Wert tumorinfiltrierender T-Zellen [23, 122], eine zumindest im Mittelfeld aller Entitäten rangierende Mutationslast [11] sowie zahlreiche präklinische Untersuchungen im Tiermodell (s. o.). Dies alles lässt eine durch Immuncheckpoint-Inhibitoren entfesselbare intrinsische Immunantwort gegen das Ovarialkarzinom zumindest vermuten.

Die relevanten Studien sind in ► **Tab. 1** zusammengefasst. In der ersten Studie wurde der Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab in 20 Patientinnen mit histologisch unterschiedlichen Ovarialkarzinomen in 2 verschiedenen Dosierungen (1 bzw. 3 mg/kg) getestet [123]. Trotz einer insgesamt enttäuschenden Ansprechrate (ORR) von 15% zeigten 4 Patientinnen ein langanhaltendes Ansprechen (> 12 Monate), 2 davon eine Komplettremission, darunter eine Patientin mit einem klarzelligen Ovarialkarzinom. Interessanterweise war eines der beiden Karzinome, das in der Atezolizumab-Studie angesprochen hatte, ebenfalls in Teilen klarzelliger Histologie [124]. Beide Patientinnen mit Komplettremission hatten die 3-mg/kg-Dosierung erhalten. Die PD-L1-Expression war nicht prädiktiv für das Ansprechen, wobei die Fallzahlen hier sicher auch zu niedrig waren.

Die KEYNOTE-100-Studie, mit 376 Patientinnen die größte bislang vorliegende Studie, testete den Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab in einem Kollektiv mit z. T. stark vorbehandeltem, hauptsächlich High-grade serösen Ovarialkarzinomrezidiv [125, 126]. Auch hier zeigte sich eine insgesamt enttäuschende Ansprechrate von 8,5%, allerdings mit z. T. langen Ansprechzeiten. In den Subgruppenanalysen, die diese Patientinnenzahl durchaus zulässt, konnte kein Zusammenhang des Ansprechens mit der Platinsensitivität oder der Zahl an Vortherapien gefunden werden. Es zeigte sich jedoch eine Abhängigkeit von der PD-L1-Expression, bestimmt anhand des CPS-Scores (► **Tab. 1**). Patientinnen, deren Tumor einen CPS-Score von  $\geq 10$  aufwiesen, hatten mit 13,8% ein deutlich besseres Ansprechen als solche mit einem Score unter 1 (5,0%). Allerdings waren die CPS-Schwellenwerte ( $\geq 1$ ,  $\geq 10$ ) anhand eines Trainingskollektivs (n = 100) optimiert, sodass diese Ansprechraten den eigentlichen Therapieeffekt möglicherweise überschätzen [125].

Interessanterweise hatte auch in der KEYNOTE-100-Studie der klarzellige Subtyp numerisch das beste Ansprechen (ORR 16%, n = 19). Die High-grade serösen Karzinome zeigten in 8,5% ein Ansprechen (n = 283), kein Ansprechen wurde bei den Low-grade serösen (n = 21) oder endometrioiden Karzinomen (n = 28) beobachtet [125]. Auch in der JAVELIN-Solid-Tumor-Studie zeigten beide Patientinnen mit klarzelligem Karzinom ein Ansprechen auf die Therapie [127]. Eine mögliche Erklärung ist neben der genetischen Nähe zu den klarzelligen Nierenzellkarzinomen [128, 129] eine vermehrte Infiltration dieser Tumoren mit CD3-, CD8- und PD-1-positiven Immunzellen sowie eine erhöhte PD-L1-Expression in den Tumorzellen, insbesondere bei den Tumoren mit einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI) [130]. Die MSI-Testung könnte daher ein mögliches Stratifizierungsmerkmal innerhalb der klarzelligen Ovarialkarzinome sein. Die Bedeutung einer Immuncheckpoint-Inhibition im klarzelligen Ovarialkarzinom wird aktuell prospektiv im Rahmen der PEACOC-Studie (NCT03425565) untersucht.

Zusammenfassend zeigen die Monotherapiestudien mit Inhibitoren des PD-1/PD-L1-Immuncheckpoints ein vergleichbares Ansprechen um die 10–15% bei Patientinnen mit zumeist deutlich vortherapiertem Ovarialkarzinom. Ermutigend jedoch sind die bei diesen Patientinnen beobachteten z. T. lang anhaltenden Therapieeffekte. Eine weitere Erkenntnis aus diesen Studien ist die unzureichende Prädiktion des Therapieerfolgs einzig anhand der PD-L1-Expression.

### Kombinationstherapien mit Chemotherapie und Immuncheckpoint-Inhibitoren

Die einzigen bislang auf Phase-III-Niveau untersuchten Kombinationstherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren beim Ovarialkarzinom wurden in Kombination mit bzw. als Erhaltung nach Chemotherapie durchgeführt (► **Tab. 2**). Dies erscheint vor dem Hintergrund der immunmodulatorischen Wirkung vieler Chemotherapeutika auch sinnvoll, insbesondere in der Erstlinientherapie im Sinne eines „all in“-Konzepts [3]. Klinische Untersuchungen bestätigen auch beim Ovarialkarzinom, dass eine platinbasierte Chemotherapie zu einer Aktivierung einer IFN-Antwort mit erhöhten Immuninfiltration des Tumors durch CD4- und CD8-positive T-Zellen, einer Reduktion der Zahl FOXP3-positiver regulatorischer T-Zellen sowie einer Hochregulation von PD-L1 führt [114, 131, 132]. Da diese Effekte möglicherweise insbesondere während der Chemotherapie am größten sind, sollte die Hinzunahme des Immuncheckpoint-Inhibitors somit frühzeitig erfolgen.

In der klinischen Studienpraxis konnte dieses Konzept bislang jedoch nicht bestätigt und kein Benefit durch die Hinzunahme des Immuncheckpoint-Inhibitors gefunden werden.

Die JAVELIN-Ovarian-100-Studie (NCT02718417) untersuchte den Einsatz des Anti-PD-L1-Antikörpers Avelumab entweder als Erhaltung nach oder als Kombination mit einer Erstlinien-Carbolplatin/Paclitaxel-Chemotherapie (n = 998). Etwa 30% der Patientinnen waren makroskopisch tumorfrei operiert, etwa 40% neoadjuvant chemotherapiert worden. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da sich hinsichtlich des primären Endpunkts PFS kein Benefit zeigte. Patientinnen im Arm mit der Avelumab-Erhaltungstherapie wiesen ein schlechteres PFS auf als im Kontrollarm (HR 1,43; 95%-KI 1,05–1,95; mehr Todesfälle) [133]. Weder die

► **Tab. 1** Vergleich der wichtigsten klinischen Studien, die einen Immuncheckpoint-Inhibitor als Monotherapie beim Ovarialkarzinom geprüft haben. Es handelt sich ausschließlich um einarmige Studien.

Immuncheckpoint-Inhibitor	Nivolumab	Pembrolizumab	Pembrolizumab	Avelumab	Atezolizumab
Zielstruktur	PD-1	PD-1	PD-1	PD-L1	PD-L1
Studie	UMIN00000571	NCT02054806 (KEYNOTE-028)	NCT02674061 (KEYNOTE-100)	NCT01772004 (JAVELIN Solid Tumor)	NCT01375842
Dosierung	1 mg/kg q14 (n = 10) oder 3 mg/kg q14 (n = 10)	10 mg/kg q14	200 mg q21	10 mg/kg q14	Dosisfindungsstudie 9/12 Patientinnen: 15 mg/kg
Phase	Phase II	Phase Ib	Phase II	Phase Ib	Phase Ib
Design	monozentrisch, offen	multizentrisch, offen	multizentrisch, offen	multizentrisch, offen	multizentrisch, offen
Patientinnenzahl	20	26	376 (A: 285, B: 91)	125	12
wichtige Einschlusskriterien	Pt-resistent (≤ 6 Monate)	PD-L1 positiv	Kohorte A: 3–12 Monate PFI seit letztem Pt Kohorte B: ≥ 3 Monate PFI seit letztem Pt		75% Pt-resistent (≤ 3 Monate)
Histologie	75% serös 15% endometrioid 10% klarzellig	46% „Adenokarzinom“ 46% High-grade serös 4% endometrioid 4% Transitionalzell-Ca	75% High-grade serös 7% endometrioid 6% Low-grade serös 5% klarzellig 7% nicht spezifiziert	74,4% serös 3,2% muzinös 2,4% endometrioid 1,6% klarzellig 18,4% nicht spezifiziert	80% serös 10% endometrioid 10% gemischt endometrioid/klarzellig
Vortherapien	≥ 2 Linien (Median 4)	73% ≥ 3 Linien (Median 4)	Kohorte A: 1–3 Linien Kohorte B: 4–6 Linien	65% ≥ 3 Linien (Median 3)	≥ 2 Linien (> 90%)
PD-L1-Testung	TC-IHC (4-stufig) am primären OP-Präparat	CPS ≥ 1%	CPS	TC-IHC u. a.	IC-IHC (≥ 5% des Tumors)
ORR	15% (3/20)	12% (3/26)	8,5% (32/376) (A: 8,1%, B: 9,9%)	9,6% (12/125)	22% (2/9)
CR	10% (2/20)	4% (1/26)	1,9% (7/376)	0,8% (1/125)	11% (1/9)
ORR (PD-L1 positiv)	12,5% (2/16)	12% (3/26)	13,8% (CPS ≥ 10)	keine Assoziation mit dem PD-L1-Status	25% (2/8)
ORR (PD-L1 negativ)	25% (1/4)	–	8,0% (CPS ≥ 1) 5,0% (CPS < 1)		0% (0/1)
DCR	45%	19% (5/26)	37,2% (140/376)	52% (65/125)	22% (2/9)
DOR	3,5 Monate	in den 3 Respondern nicht erreicht (> 20,5 Monate)	10,2 Monate A: 8,3 Monate B: 23,6 Monate	10,4 Monate	nicht für die gesamte Kohorte berichtet
PFS	3,5 Monate (95%-KI 1,7–3,9 Monate)	1,9 Monate (95%-KI 1,8–3,5 Monate)	2,1 Monate (A und B)	2,6 Monate (95%-KI 1,4–2,8 Monate)	2,9 Monate (95%-KI 1,3–5,5 Monate)
Literatur	Hamanishi et al. [123]	Varga et al. [168]	Matulonis et al. [125, 169]	Disis et al. [127]	Liu et al. [124]

Abkürzungen: CPS = Combined Positive Score, CR = Komplettremission, DCR = Krankheitskontrollrate, ICB = Immuncheckpoint-Blockade, IHC = Immunhistochemie, IC = Immunzellen, KI = Konfidenzintervall, ORR = Gesamtansprechrate, PD-1 = Programmed Cell Death Protein 1, PD-L1 = Programmed Cell Death Ligand 1, PFI = platinfreies Intervall, PFS = progressionsfreies Überleben, Pt = Platin, TC = Tumorzellen

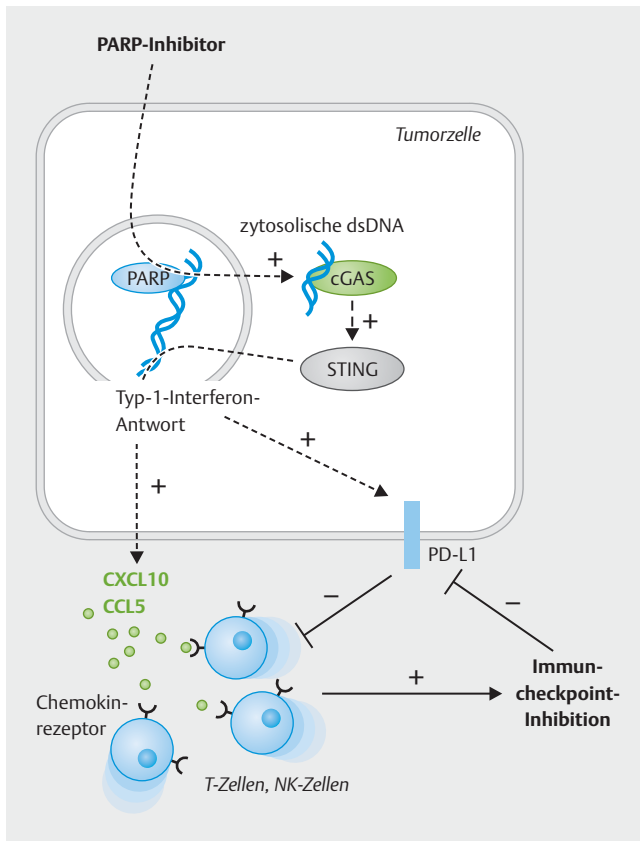


► **Tab. 2** Phase-III-Studien zu Kombination von Immuncheckpoint-Blockade und Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom.

Studie	NCT02718417 (JAVELIN Ovarian 100)	NCT03038100 (IMagyn050)	NCT02580058 (JAVELIN Ovarian 200)
eingesetzter Immuncheckpoint-Inhibitor	Avelumab	Atezolizumab	Avelumab
Zielstruktur ICB	PD-L1	PD-L1	PD-L1
Arme	A) 6 × Carboplatin/Paclitaxel → Avelumab für 24 Monate B) 6 × Carboplatin/Paclitaxel/Avelumab → Avelumab für 24 Monate C) 6 × Carboplatin/Paclitaxel	A) 6 × Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab + Placebo → Erhaltung mit Bevacizumab und Placebo B) 6 × Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab + Atezolizumab → Erhaltung mit Bevacizumab und Atezolizumab	A) Avelumab B) Avelumab + PLD C) PLD
Studiendesign	multizentrisch, randomisiert (1 : 1 : 1), offen	multizentrisch, randomisiert (1 : 1), doppel-blind	multizentrisch, randomisiert (1 : 1 : 1), offen
primäre(r) Endpunkt(e)	PFS	PFS	PFS, OS
Patientinnenzahl (n)	998	1301	566
Kollektiv	Erstlinientherapie FIGO III–IV, ECOG PS 0–1, nach Debulking oder als neoadjuvante Therapie (31,6% makroskopisch tumorfreie Operation)	Erstlinientherapie FIGO III–IV, ECOG PS 0–2, nach Debulking (75%) oder als neoadjuvante Therapie/Intervalldebulking (25%) (7,4% makroskopisch tumorfreie Operation)	platinresistentes oder -refraktäres Rezidiv ≤ 3 Vortherapien keine Vortherapie im platinresistenten Rezidiv
Histologie	76% High-grade serös 6,2% Low-grade serös 5,5% klarzellig 3,2% endometrioid 8,7% andere	76% High-grade serös 10% Low-grade serös 12% High-grade nicht serös 4% klarzellig	69% High-grade serös 4% Low-grade serös 13% klarzellig 3% endometrioid 10% andere
Definition „PD-L1 positiv“	≥ 1% Tumorzellen positiv und/oder ≥ 5% Immunzellen positiv (Ventana SP263 IHC assay)	≥ 1% Immunzellen positiv (Ventana SP142 IHC assay)	≥ 1% Tumorzellen positiv und/oder ≥ 5% Immunzellen positiv (Ventana SP263 IHC assay)
PD-L1-Status	48,8% PD-L1 positiv 32,6% PD-L1 negativ	40% PD-L1 positiv 60% PD-L1 negativ	57% PD-L1 positiv
medianes PFS	A) 16,8 Monate (HR 1,43 gegen C, p = 0,989) B) 18,1 Monate (HR 1,14 gegen C, p = 0,794) C) Median nicht erreicht	A) 18,4 Monate B) 19,5 Monate (HR 0,92, p = 0,28)	A) 1,9 Monate (HR 1,68 gegen C, p > 0,999) B) 3,7 Monate (HR 0,78 gegen C, p = 0,030*) C) 3,5 Monate
Gesamtüberleben (OS)	bislang kein Unterschied beim OS	bislang kein Unterschied beim OS	A) 11,8 Monate (HR 1,14 gegen C, p = 0,8) B) 15,7 Monate (HR 0,89 gegen C, p = 0,21) C) 13,1 Monate
medianes PFS (PD-L1 positiv)	A) Median nicht erreicht (HR 1,23 gegen C, p = 0,357) B) Median nicht erreicht (HR 0,98 gegen C, p = 0,918) C) Median nicht erreicht	A) 18,5 Monate B) 20,8 Monate (HR 0,80, p = 0,038*)	A) 1,9 Monate (HR 1,45 gegen C, p = 0,030) B) 3,7 Monate (HR 0,65 gegen C, p = 0,0149) C) 3,0 Monate
medianes PFS (PD-L1 negativ)	A) 16,8 Monate (HR 1,02 gegen C, p = 0,950) B) 13,9 Monate (HR 1,36 gegen C, p = 0,232) C) Median nicht erreicht		
Literatur	Ledermann et al. [133]	Moore et al. [5]	Pujade-Lauraine et al. [135]

\* hat die prädefinierte Signifikanzschwelle nicht erreicht

Abkürzungen: ECOG PS = Eastern Co-operative Oncology Group Performance Status, ICB = Immuncheckpoint-Blockade, ICH = Immunhistochemie, HR = Hazard Ratio, OS = Gesamtüberleben, PD-L1 = Programmed Cell Death Ligand 1, PLD = pegyliertes liposomales Doxorubicin, PFS = progressionsfreies Überleben



► **Abb. 2** PARPi-vermittelte Tumorzelleffekte, die eine Kombinationstherapie mit einer Immuncheckpoint-Blockade ermöglichen. Inhibition der PARP führt (ähnlich wie ein *BRCA1/2*-Funktionsverlust) zu einer Akkumulation von Fragmenten doppelsträngiger DNA (dsDNA) im Zytosol der Tumorzelle. Hierdurch wird der cGAS/STING-Signalweg aktiviert, der letztlich eine Interferon-Antwort vom Typ I auslöst. Nachgeschaltet werden darüber hinaus u. a. Chemokine (CXCL10, CXCL11, CCL5) freigesetzt, die tumorsuppressive T- und NK-Zellen in den Tumor locken. Daneben wird aber auch die PD-L1-Expression im Tumormikromilieu hochreguliert. Sowohl die Rekrutierung von Immunzellen als auch die PD-L1-Induktion erlauben nun eine wirksame Immuncheckpoint-Blockade.

Stratifizierung nach PD-L1-Status, *BRCA*-Mutation noch nach CD8-Expression konnten eine Subgruppe identifizieren, die von der Therapie profitiert hatte [133].

Die IMagyn050-Studie (NCT03038100) prüfte die Hinzunahme des Anti-PD-L1-Antikörpers Atezolizumab zu einer Erstlinientherapie mit Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab. Atezolizumab wurde bereits parallel zur Chemotherapie begonnen und danach parallel zum Bevacizumab fortgesetzt. Auch hier wurde der primäre Endpunkt (PFS) verfehlt [5]. Auch das Gesamtüberleben, wenn auch mit sehr frühen Daten, zeigte bislang keine Verbesserung durch die Hinzunahme des Anti-PD-L1-Antikörpers. Als einzig relevante Subgruppe zeigten Patientinnen, deren Tumoren mehr als 5% PD-L1-positive Immunzellen aufwiesen (etwa 20% der Studienpopulation), einen PFS-Vorteil durch das Atezolizumab (HR 0,64; 95%-KI 0,43–0,96) [5]. Zukünftige Biomarkerstudien an diesem Kollektiv werden erwartet.

Die Wirkung einer Kombination von Avelumab und pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) beim platinresistenten oder -refraktären Ovarialkarzinomrezidiv wurde in der JAVELIN-Ovarian-200-Studie untersucht (NCT02580058, n = 566) [135]. 48% der Patientinnen wurden in 2. Therapielinie, der Rest nach 2–3 vorausgegangenen Therapielinien behandelt. Eine gewisse Verbesserung der Kombination im Vergleich zur PLD-Monotherapie zeigte sich sowohl für das PFS als auch das OS lediglich in der PD-L1-positiven Subgruppe [135].

### Kombinationstherapie mit Immuncheckpoint- und PARP-Inhibitoren

Die wesentliche Rationale für eine Kombinationstherapie von PD-1/PD-L1- und PARP-Inhibitoren (PARPi) liegt in der Fähigkeit von PARP-Inhibitoren, eine gegen den Tumor gerichtete Immunantwort zu induzieren oder zumindest zu verstärken [137, 138] (► **Abb. 2**). Ursprünglich wurde dies hauptsächlich mit der Entstehung von Neoantigenen bzw. einer erhöhten Mutationslast des Tumors durch die PARPi-induzierte reduzierte Fähigkeit zur DNA-Reparatur begründet: insbesondere in Tumoren, die ohnehin einen Defekt in der homologen Rekombination (HR) besitzen, z. B. durch Mutationen in einem der *BRCA*-Gene, führt eine zusätzliche Inhibition der PARP zu einer Zunahme der ohnehin erhöhten Neoantigen-Last [139, 140]. Eine erhöhte Mutationslast im Tumor ist wiederum ein robuster Prädiktor für das Ansprechen auf eine Immuncheckpoint-Inhibition [14]. Die wenigen klinischen Daten, die bis jetzt vorliegen, zeigen jedoch, dass eine *BRCA1/2*-Mutation nicht signifikant mit einem verbesserten Ansprechen auf eine Immuncheckpoint-Inhibition beim Ovarialkarzinom assoziiert ist.

Zahlreiche jüngere Arbeiten zeigen, dass PARP-Inhibitoren und *BRCA*-Mutationen neben der Induktion von Neoantigenen davon unabhängige Mechanismen aktivieren, die zu einer verbesserten Immunantwort gegen den Tumor führen [46, 141–145] (► **Abb. 2**). Die inkomplett reparierte DNA führt zur Akkumulation von doppelsträngigen DNA-Fragmenten im Zytosol der Tumorzelle. Diese zytosolische dsDNA wird durch die zyklische cGMP-AMP-Synthase (cGAS) erkannt, die daraufhin cGAMP bildet und damit den STING-Signalweg aktiviert („stimulator of interferon genes“). Diese STING-Aktivierung geht mit einer Phosphorylierung der Transkriptionsfaktoren TBK1 und IRF3 einher, was zusammen mit einer Aktivierung des NF- $\kappa$ B-Signalwegs zu einer Sekretion der lymphozytenrekrutierenden Chemokine CCL5 und CXCL10 führt [145]. Dieser ursprünglich für virale Infektionen vorgesehene zelluläre Vorgang sorgt für eine verstärkte Rekrutierung tumorsuppressiver Lymphozyten wie T-Zellen oder NK-Zellen ins Tumormikromilieu [46, 141–144, 146]. In präklinischen Ovarialkarzinom- und TNBC-Modellen war der PARPi-Effekt sogar abhängig von dieser STING-Aktivierung [46, 143]. Dass dieser Prozess tatsächlich Relevanz auch im Patienten hat, zeigen Untersuchungen des Tumorgenoms von *BRCA*-mutierten vs. nicht mutierten Tumoren: *CXCL10* konnte hier als eines der am stärksten hochregulierten Gene identifiziert werden [147–149].

Die cGAS/STING-Aktivierung durch PARP-Inhibitoren induziert darüber hinaus die Expression von PD-L1 im Tumormikromilieu [144, 150]. Dieser Mechanismus mag auch die in *BRCA*-mutierten Tumoren beobachtete erhöhte PD-L1-Expression erklären [119, 151]. Andere Mechanismen mögen hier ebenfalls eine Rolle spie-

len [152, 153]. Da die durch PARPi/STING induzierten Chemokine (CCL5, CXCL10) notwendig für das Funktionieren einer Anti-PD-1/PD-L1-Therapie sind [39, 45], ergibt sich aus diesem Mechanismus eine weitere starke Rationale für eine Kombinationstherapie aus PARP- und Immuncheckpoint-Inhibitoren [145].

Präklinisch konnte der therapeutische Synergismus dementsprechend auch bestätigt werden, sowohl in *BRCA*-mutierten als auch in nicht mutierten Ovarialkarzinom-Mausmodellen [46, 142, 154]. Darüber hinaus weisen beide Substanzgruppen wenig überlappende Nebenwirkungsprofile auf, sodass die Kombination auch klinisch verträglich sein sollte.

Drei Studien haben die Kombination von PARP-Inhibitor und einem Anti-PD-1/PD-L1-Antikörper bislang untersucht (► **Tab. 3**). In der MEDIOLA-Studie wurde die Kombination aus Olaparib und Durvalumab (Anti-PD-L1) zunächst in einem Kollektiv von 34 ausschließlich *BRCA*-keimbahnmutierten Patientinnen mit einem platinresistenten Ovarialkarzinomrezidiv geprüft [155]. Die Ansprechrate (ORR) lag bei 72%, 22% erreichten eine Komplettremission. Wenn auch schwierig in einem solch kleinen Kollektiv zu beantworten, zeigte sich keine Abhängigkeit vom PD-L1-Status oder der lymphozytären Infiltration im Tumor. Ob die hohe Ansprechrate tatsächlich einem Synergismus von Olaparib und Durvalumab zuzuschreiben ist, muss in weiteren Studien geprüft werden, denn Olaparib erreichte in dem vergleichbaren Kollektiv der SOLO3-Studie Ansprechraten ebenfalls um 72% mit einer der MEDIOLA-Studie vergleichbaren Rate an Komplettremissionen [157]. In beiden Studien war die Ansprechrate in früheren Therapielinien besser. Das mediane PFS lag bei der MEDIOLA-Studie bei 11,1 Monaten, in der SOLO3-Studie bei 14,3 Monaten. Auch wenn Cross-Trial-Vergleiche naturgemäß problematisch sind, stellt sich hier die Frage nach einem Synergismus zumindest im *BRCA*-mutierten Ovarialkarzinomrezidiv.

Deutlich vielversprechender sind hingegen die Ergebnisse dieser Kombination in der *BRCA*-Wildtyp-Kohorte der MEDIOLA-Studie [156]. Im wenig vorbehandelten, platinresistenten Kollektiv zeigte die Kombination Ansprechraten von 34%. Dies konnte durch Hinzunahme des Anti-VEGF-Antikörpers Bevacizumab dramatisch auf 87% mit einem PFS von 14,7 Monaten gesteigert werden [156]. Hier kann man aktuell also einen Synergismus dieser Dreierkombination unterstellen, der nun in zahlreichen Phase-III-Studien mit unterschiedlichen PARP- und Checkpoint-Inhibitoren geprüft werden wird. Die DUO-O-Studie (AGO-OVAR23/ENGOT-ov46/NCT03737643) untersucht die Bedeutung von Durvalumab und Olaparib zusätzlich zu einer Erstlinientherapie mit Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab, hauptsächlich im *BRCA*-Wildtyp-Kollektiv. In der FIRST-Studie (AGO-OVAR24/ENGOT-ov44/NCT03602859) wird in ähnlicher Weise die Kombination aus Dostarlimab und Niraparib untersucht. KEYLYNK-001 (ENGOT-ov43, NCT03740165) prüft die Kombination von Pembrolizumab und Olaparib zusätzlich zur Erstlinienchemotherapie und Bevacizumab in *BRCA*-nicht mutierten Patientinnen. Weitere Studien in der Rezidivsituation sind die ANITA-Studie (AGO-OVAR2.33, NCT03598270; Atezolizumab und Niraparib) und die AGO-OVAR2.29-Studie (NCT03353831; Atezolizumab und Bevacizumab).

Die TOPACIO-Studie untersuchte eine Kombination aus Pembrolizumab und Niraparib in der platinresistenten Rezidivsituation

[8]. Sowohl *BRCA*-mutierte als auch nicht mutierte Karzinome waren zugelassen. Insgesamt zeigte sich ein Ansprechen von 18% (5% Komplettremissionen). Dies war unabhängig vom *BRCA*-Mutationsstatus oder der HRD (Defizienz in der homologen Rekombination als Marker einer auch außerhalb von *BRCA*1/2 gestörten DNA-Reparatur). Im Gegenteil, 5 der 8 Patientinnen, die ein Ansprechen von über 6 Monaten auf die Therapie hatten, hatten ein platinresistentes oder -refraktäres, *BRCA*-nicht mutiertes Karzinom. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns können bislang auch hier nur Cross-Trial-Vergleiche helfen, um das Ergebnis einzuordnen: 19% Gesamtansprechen im platinresistenten *BRCA*-Wildtyp-Kollektiv liegt deutlich über den Zahlen aus Studien, die den PARPi als Monotherapie eingesetzt und ein Ansprechen von 0–5% berichtet hatten [159, 160]. Es liegt ebenfalls über den Ansprechraten von knapp 10% von Pembrolizumab als Monotherapie in der KEYNOTE-100-Studie [125]. Andererseits zeigt sich im *BRCA*-mutierten Kollektiv der TOPACIO-Studie (Ansprechrate 18%) im Vergleich zu anderen Studien keine Verbesserung, die den PARPi als Monotherapie eingesetzt haben und Ansprechraten von 0–14% (platinrefraktär) bzw. 25–30% (platinresistent) berichtet hatten, so z. B. die ARIEL2-Studie [161, 162].

Da die klassischen prädiktiven Biomarker wie PD-L1-Expression, HRD- oder *BRCA*-Status in der TOPACIO-Studie nicht funktioniert hatten, wurde in einem aufwendigen Biomarkerprojekt nach weiteren prädiktiven Markern innerhalb der Studienpopulation gesucht [131]. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine kürzlich publizierte HRD-assoziierte Mutationssignatur [163] sowie das Interferon-Signalling im CD8-positiven Immunzellkompartiment prädiktiv für ein Therapieansprechen waren. Alle Patientinnen, die auf die Therapie angesprochen hatten, konnten über diese Marker identifiziert werden [131]. Da es sich jedoch hierbei um ein einziges „Trainings-Kollektiv“ handelt, müssen diese Ergebnisse in weiteren, ähnlich behandelten Kollektiven validiert werden.

Eine weitere Studie (NCT02484404) untersuchte die Kombination Olaparib und Durvalumab aus der MEDIOLA-Studie, diesmal in einem deutlich vorbehandelten, gemischten, vor allem aber platinresistenten (86%, <6 Monate), hauptsächlich *BRCA*-nicht mutierten Kollektiv von 35 Patientinnen [7]. Hier zeigte sich ein Gesamtansprechen von 14% (0% Komplettremissionen). Es zeigte sich hierbei keine Abhängigkeit vom PD-L1-Status, jedoch eine numerisch deutlich bessere Ansprechrate im *BRCA*-mutierten Kollektiv (3/8 Patientinnen vs. 2/27 Patientinnen, ► **Tab. 3**). Interessant ist jedoch, dass trotz der deutlichen Vortherapie z. T. langanhaltende Remissionen auch im platinresistenten, *BRCA*-nicht mutierten Tumor bis zu 2 Jahren auftraten [7].

Die letztgenannte Studie führte ebenfalls eine ausgedehnte Biomarkerstudie durch, indem vor Therapiebeginn und nach 15 Tagen Tumor- und Serumproben bei 20 Patientinnen gewonnen werden konnten [7]. Sowohl die präklinisch postulierte Erhöhung der Tumormutationslast als auch die Induktion einer Interferon-Antwort wurden untersucht. Insgesamt zeigte sich in allen Proben eine niedrige Mutationslast von < 5 somatischen Mutationen/Mb, unabhängig vom *BRCA*-Mutationsstatus. Diese Mutationslast wurde durch die PARP-Inhibitortherapie nicht erhöht, wobei hier die relative kurze Zeit zwischen den Probenabnahmen (15 Tage) möglicherweise auch zu kurz war, um Effekte zu detektieren. Die Mutationslast war nicht prädiktiv für das Ansprechen

► **Tab. 3** Studien zur Kombinationstherapie von Immuncheckpoint-Inhibitoren mit PARP-Inhibitoren.

Studie	NCT02657889 (TOPACIO/KEYNOTE-162)	NCT02734004 (MEDIOLA)	NCT02734004 (MEDIOLA)	NCT02484404
Kombinationstherapie	Niraparib + Pembrolizumab	Olaparib + Durvalumab	Olaparib + Durvalumab + Bevacizumab	Olaparib + Durvalumab
Zielstruktur ICB	PD-1	PD-L1	PD-L1	PD-L1
Dosierungen	Niraparib 200 mg 1×/d Pembrolizumab 200 mg q21	Olaparib 300 mg 2× (d) nach 4 Wochen Durvalumab 1500 mg q28	Olaparib 300 mg 2× (d) nach 4 Wochen Durvalumab 1500 mg q28 + Bevacizumab 10 mg/kg q14	Olaparib 300 mg 2×/d Durvalumab 1500 mg q28
Phase	Phase I/II (gepoolt)	Phase I/II	Phase II	Phase II
Studiendesign	multizentrisch, offen, einarmig	multizentrisch, offen, einarmig	multizentrisch, offen, einarmig	monozentrisch, offen, einarmig
Patientinnenzahl	62 (60 auswertbar)	66 (64 auswertbar)	31	35
Kollektiv	Pt-resistentes Rezidiv (Ansprechen > 6 Monate auf Erstlinien-Pt) 79% tBRCA-WT 18% tBRCA-mutiert 35% HRD positiv (Myriad)	Pt-sensibel 50% gBRCA-WT 50% gBRCA-mutiert	Pt-sensibel 100% gBRCA-WT	86% Pt-resistent (< 6 Monate) 77% BRCA-WT 23% BRCA-mutiert 20% HRD positiv (BROCA-HR)
Vorthérapien	1–5 (Median 3)	gBRCA-mutiert: 1–4+ Linien (Median 2) gBRCA-WT: 1–2 Linien (Median 1)	1–2 Linien (Median 1)	52% ≥ 4 Linien (Median 4)
Histologie	nicht berichtet	81% (26/32) serös 19% (6/32) nicht serös für gBRCA-WT nicht berichtet	nicht berichtet	88% (31/35) High-grade serös 9% (3/35) endometrioid 3% (1/35) muzinös
PD-L1-Status	56% PD-L1 positiv			
ORR	18% (11/60)	53% (23/32)	87% (27/31)	14% (5/35)
CR	5% (3/60)	22% (7/32 gBRCA-mutiert)	nicht berichtet	0% (0/35)
ORR (BRCA <sup>mut</sup> )	18% (2/11)	72% (23/32)		37% (3/8)
ORR (BRCA-WT)	19% (9/47)	34,4% (11/32)	87% (27/31)	7% (2/27)
ORR (PD-L1 positiv)	21% (7/33)	–	–	
ORR (PD-L1 negativ)	10% (2/21)	–	–	
ORR (HRD positiv)	14% (3/21)	–	–	
ORR (HRD negativ)	19% (6/32)	–	–	
DCR	65% (39/60)	gBRCA-mutiert: 66% gBRCA-WT: 28%	77% (24/31)	71% (25/35)
PFS	3,4 Monate (95%-KI 2,1–5,1 Monate)	11,1 Monate (95%-KI 8,2–15,9 Monate) 5,5 Monate (95%-KI 3,6–7,5 Monate)	14,7 Monate (95%-KI 10,0–18,1 Monate)	3,9 Monate (95%-KI 2,0–7,25 Monate)
Literatur	Konstantinopoulos et al. [8]	Drew et al. [155, 156]	Drew et al. [156]	Lampert et al. [7]

Abkürzungen: CR = Komplettremission, DCR = Krankheitskontrollrate, HRD = Defizienz in der homologen Rekombination, ICB = Immuncheckpoint-Blockade, IHC = Immunhistochemie, IC = Immunzellen, KI = Konfidenzintervall, ORR = Gesamtansprechrate, PD-1 = Programmed Cell Death Protein 1, PD-L1 = Programmed Cell Death Ligand 1, PFS = progressionsfreies Überleben, Pt = Platin, TC = Tumorzellen, WT = Wildtyp

auf die Immuncheckpoint-Blockade. Die Studie bestätigte auch die präklinisch nachgewiesene Induktion einer IFN- $\gamma$ -Antwort mit der Hochregulation von IFN- $\gamma$ , der CXCR3-Chemokine CXCL9 und CXCL10, von CCL5, der Induktion von PD-L1 sowie der vermehrten Anreicherung tumorinfiltrierender Lymphozyten. Eine Steigerung

der IFN- $\gamma$ -Serumkonzentration war prädiktiv für ein Therapieansprechen, ebenso der immunreaktive HGSOc-Subtyp [24].

In Zusammenschau der bislang vorliegenden Studienergebnisse scheint die Kombination aus PARP- und Immuncheckpoint-Inhibitor vor allem im BRCA-Wildtyp-Kollektiv den präklinisch ange-

nommenen Synergismus zu zeigen. Verbessert werden kann sie möglicherweise zusätzlich durch die Hinzunahme einer antiangiogenetischen Substanz [156, 158, 164].

## Immuneckpoint-Inhibitoren in Kombination mit anderen Immuntherapien

Immuntherapeutische Ansätze, die eine spezifische Immunantwort durch das adaptive Immunsystem induzieren, wie z. B. adoptiver T-Zell-Transfer oder eine CAR-T-Zell-Therapie, haben beim Ovarialkarzinom bereits eine gewisse Wirksamkeit gezeigt [165, 166]. Da auch bei diesen Therapien eine Anergie der beteiligten Immuneffektorzellen durch Immuneckpoints wie dem PD-1/PD-L1-System induziert werden kann, könnte auch hier ICB ein vielversprechender Kombinationspartner zur Verbesserung des Therapieerfolgs sein [167].

## Schlussfolgerungen

Trotz der Erfolge in anderen Entitäten sind die klinischen Ansprechraten der Immuneckpoint-Blockade beim Ovarialkarzinom bislang enttäuschend und nur auf einzelne Patientinnen beschränkt. Die Kombination aus Immuneckpoint- und PARP-Inhibition erscheint sinnvoll und zeigt insbesondere im *BRCA*-Wildtyp-Kollektiv einen möglichen Benefit, vermutlich weil gerade in diesem Kollektiv die immunstimulierende Aktivität von PARP-Inhibitoren zum Tragen kommt. Insgesamt legen die wenigen bislang vorliegenden Studiendaten nahe, dass das Ansprechen insbesondere in frühen Therapielinien besser ist. Zukünftig könnte der Einsatz der Immuneckpoint-Blockade auch im Hinblick auf andere immuntherapeutische Ansätze wie den adoptiven T-Zell-Transfer oder CAR-T-Zell-Therapie vorteilhaft sein, bei denen die induzierte, adoptive Immunantwort durch den ICB weiter enthemmt werden kann.

Die Forschung ist nun dazu aufgerufen, nach geeigneten Biomarkern zur Identifikation von profitierenden Subgruppen zu suchen, andererseits weitere Kombinationspartner zu identifizieren, die eine Immunantwort gegen das Ovarialkarzinom induzieren können. Die aktuell laufenden Phase-III-Studien, insbesondere zur Dreierkombination aus ICB, PARPi und antiangiogenetischer Therapie, werden der ICB hoffentlich einen Stellenwert in der Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms bereiten.

## Danksagung

Der Autor dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft (BR4733/1-3, BR4733/2-1, BR4733/3-1, BR4733/4-1) sowie der Wilhelm Sander-Stiftung (2019.085.1) für die großzügige Unterstützung.

## Interessenkonflikt

Vortragstätigkeit, Reisehonorare oder Beratertätigkeit von AstraZeneca, Clovis, GSK, Pfizer, PharmaMar, Roche, Tesaro und Teva.

## Literatur

- [1] Tyzzer EE. Tumor Immunity. *Am J Cancer Res* 1916; 1: 125–156
- [2] Maman S, Witz IP. A history of exploring cancer in context. *Nat Rev Cancer* 2018; 18: 359–376. doi:10.1038/s41568-018-0006-7
- [3] Galluzzi L, Buque A, Kepp O et al. Immunological Effects of Conventional Chemotherapy and Targeted Anticancer Agents. *Cancer Cell* 2015; 28: 690–714. doi:10.1016/j.ccell.2015.10.012
- [4] Marth C, Wieser V, Tsublak I et al. Immunotherapy in ovarian cancer: fake news or the real deal? *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29: 201–211. doi:10.1136/ijgc-2018-000011
- [5] Moore KN, Bookman M, Sehoul J et al. Primary results from IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39, a double-blind placebo (pbo)-controlled randomised phase III trial of bevacizumab (bev)-containing therapy +/- atezolizumab (atezo) for newly diagnosed stage III/IV ovarian cancer (OC). *Ann Oncol* 2020; 31: S1161–S1162. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.2261
- [6] Moore K. Primary results from IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39, a double-blind placebo-controlled randomised phase 3 trial of bevacizumab-containing therapy ± atezolizumab for newly diagnosed stage III/IV ovarian cancer. *ESMO* 2020. *J Clin Oncol* 2021; 39: 1842–1855. doi:10.1200/JCO.21.00306
- [7] 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. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 4268–4279. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-0056
- [8] 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. *JAMA Oncol* 2019. doi:10.1001/jamaoncol.2019.1048
- [9] Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol* 2004; 22: 329–360. doi:10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803
- [10] Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013; 500: 415–421. doi:10.1038/nature12477
- [11] Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 2015; 348: 69–74. doi:10.1126/science.aaa4971
- [12] Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med* 2017; 9: 34. doi:10.1186/s13073-017-0424-2
- [13] Wick DA, Webb JR, Nielsen JS et al. Surveillance of the tumor mutanome by T cells during progression from primary to recurrent ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 1125–1134. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-2147
- [14] Yarchoan M, Johnson BA 3rd, Lutz ER et al. Targeting neoantigens to augment antitumor immunity. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 569. doi:10.1038/nrc.2017.74
- [15] Cristescu R, Mogg R, Ayers M et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy. *Science* 2018. doi:10.1126/science.aar3593
- [16] Zhang AW, McPherson A, Milne K et al. Interfaces of Malignant and Immunologic Clonal Dynamics in Ovarian Cancer. *Cell* 2018; 173: 1755–1769.e22. doi:10.1016/j.cell.2018.03.073
- [17] The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474: 609–615. doi:10.1038/nature10166
- [18] Wang RF, Wang HY. Immune targets and neoantigens for cancer immunotherapy and precision medicine. *Cell Res* 2017; 27: 11–37. doi:10.1038/cr.2016.155

- [19] Schuster H, Peper JK, Bosmuller HC et al. The immunopeptidomic landscape of ovarian carcinomas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114: E9942–E9951. doi:10.1073/pnas.1707658114
- [20] Want MY, Lugade AA, Battaglia S et al. Nature of tumour rejection antigens in ovarian cancer. *Immunology* 2018; 155: 202–210. doi:10.1111/imm.12951
- [21] Rodriguez GM, Galpin KJC, McCloskey CW et al. The Tumor Microenvironment of Epithelial Ovarian Cancer and Its Influence on Response to Immunotherapy. *Cancers (Basel)* 2018; 10: 242 doi:10.3390/cancers10080242
- [22] Ma D, Gu MJ. Immune effect of tumor-infiltrating lymphocytes and its relation to the survival rate of patients with ovarian malignancies. *J Tongji Med Univ* 1991; 11: 235–239. doi:10.1007/BF02888158
- [23] Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 203–213
- [24] Konecny GE, Wang C, Hamidi H et al. Prognostic and therapeutic relevance of molecular subtypes in high-grade serous ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014. doi:10.1093/jnci/dju249
- [25] Tothill RW, Tinker AV, George J et al. Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5198–5208. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-0196
- [26] Wang C, Armasu SM, Kalli KR et al. Pooled Clustering of High-Grade Serous Ovarian Cancer Gene Expression Leads to Novel Consensus Subtypes Associated with Survival and Surgical Outcomes. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 4077–4085. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-0246
- [27] Clarke B, Tinker AV, Lee CH et al. Intraepithelial T cells and prognosis in ovarian carcinoma: novel associations with stage, tumor type, and BRCA1 loss. *Mod Pathol* 2009; 22: 393–402. doi:10.1038/modpathol.2008.191
- [28] 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. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 3360–3365. doi:10.1073/pnas.0611533104
- [29] Knutson KL, Maurer MJ, Preston CC et al. Regulatory T cells, inherited variation, and clinical outcome in epithelial ovarian cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2015; 64: 1495–1504. doi:10.1007/s00262-015-1753-x
- [30] Montfort A, Owen S, Piskorz AM et al. Combining measures of immune infiltration shows additive effect on survival prediction in high-grade serous ovarian carcinoma. *Br J Cancer* 2020; 122: 1803–1810. doi:10.1038/s41416-020-0822-x
- [31] Sato E, Olson SH, Ahn J et al. Intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 18538–18543. doi:10.1073/pnas.0509182102
- [32] Hamanishi J, Mandai M, Abiko K et al. The comprehensive assessment of local immune status of ovarian cancer by the clustering of multiple immune factors. *Clin Immunol* 2011; 141: 338–347. doi:10.1016/j.clim.2011.08.013
- [33] Tsiatas ML, Gyftaki R, Liacos C et al. Study of T lymphocytes infiltrating peritoneal metastases in advanced ovarian cancer: associations with vascular endothelial growth factor levels and prognosis in patients receiving platinum-based chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 1329–1334. doi:10.1111/IGC.0b013e3181b7a40e
- [34] 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. *Cancer Immunol Res* 2015; 3: 245–253. doi:10.1158/2326-6066.CIR-14-0146
- [35] Nesbeth YC, Martinez DG, Toraya S et al. CD4+ T cells elicit host immune responses to MHC class II-negative ovarian cancer through CCL5 secretion and CD40-mediated licensing of dendritic cells. *J Immunol* 2010; 184: 5654–5662. doi:10.4049/jimmunol.0903247
- [36] Abastado JP. The next challenge in cancer immunotherapy: controlling T-cell traffic to the tumor. *Cancer Res* 2012; 72: 2159–2161. doi:10.1158/0008-5472.CAN-11-3538
- [37] Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013; 39: 1–10. doi:10.1016/j.immuni.2013.07.012
- [38] Bronger H, Singer J, Windmuller C et al. CXCL9 and CXCL10 predict survival and are regulated by cyclooxygenase inhibition in advanced serous ovarian cancer. *Br J Cancer* 2016; 115: 553–563. doi:10.1038/bjc.2016.172
- [39] Dangaj D, Bruand M, Grimm AJ et al. Cooperation between Constitutive and Inducible Chemokines Enables T Cell Engraftment and Immune Attack in Solid Tumors. *Cancer Cell* 2019; 35: 885–900.e10. doi:10.1016/j.ccell.2019.05.004
- [40] Zsiros E, Dutttagupta P, Dangaj D et al. The Ovarian Cancer Chemokine Landscape Is Conducive to Homing of Vaccine-Primed and CD3/CD28-Costimulated T Cells Prepared for Adoptive Therapy. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2840–2850. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-2777
- [41] Melero I, Rouzaut A, Motz GT et al. T-cell and NK-cell infiltration into solid tumors: a key limiting factor for efficacious cancer immunotherapy. *Cancer Discov* 2014; 4: 522–526. doi:10.1158/2159-8290.CD-13-0985
- [42] Nagarsheth N, Wicha MS, Zou W. Chemokines in the cancer microenvironment and their relevance in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2017. doi:10.1038/nri.2017.49
- [43] Jimenez-Sanchez A, Memon D, Pourpe S et al. Heterogeneous Tumor-Immune Microenvironments among Differentially Growing Metastases in an Ovarian Cancer Patient. *Cell* 2017; 170: 927–938.e20. doi:10.1016/j.cell.2017.07.025
- [44] Millstein J, Budden T, Goode EL et al. Prognostic gene expression signature for high-grade serous ovarian cancer. *Ann Oncol* 2020. doi:10.1016/j.annonc.2020.05.019
- [45] Chow MT, Ozga AJ, Servis RL et al. Intratumoral Activity of the CXCR3 Chemokine System Is Required for the Efficacy of Anti-PD-1 Therapy. *Immunity* 2019; 50: 1498–1512.e5. doi:10.1016/j.immuni.2019.04.010
- [46] Shen J, Zhao W, Ju Z et al. PARPi Triggers the STING-Dependent Immune Response and Enhances the Therapeutic Efficacy of Immune Checkpoint Blockade Independent of BRCAness. *Cancer Res* 2019; 79: 311–319. doi:10.1158/0008-5472.CAN-18-1003
- [47] Liu M, Matsumura N, Mandai M et al. Classification using hierarchical clustering of tumor-infiltrating immune cells identifies poor prognostic ovarian cancers with high levels of COX expression. *Mod Pathol* 2009; 22: 373–384. doi:10.1038/modpathol.2008.187
- [48] Plitas G, Rudensky AY. Regulatory T Cells: Differentiation and Function. *Cancer Immunol Res* 2016; 4: 721–725. doi:10.1158/2326-6066.CIR-16-0193
- [49] Li C, Jiang P, Wei S et al. Regulatory T cells in tumor microenvironment: new mechanisms, potential therapeutic strategies and future prospects. *Mol Cancer* 2020; 19: 116. doi:10.1186/s12943-020-01234-1
- [50] Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 1995; 155: 1151–1164
- [51] Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol* 2003; 4: 330–336. doi:10.1038/ni904
- [52] Gavin MA, Rasmussen JP, Fontenot JD et al. Foxp3-dependent programme of regulatory T-cell differentiation. *Nature* 2007; 445: 771–775. doi:10.1038/nature05543
- [53] Williams LM, Rudensky AY. Maintenance of the Foxp3-dependent developmental program in mature regulatory T cells requires continued expression of Foxp3. *Nat Immunol* 2007; 8: 277–284. doi:10.1038/ni1437
- [54] Sehoul J, Loddenkemper C, Cornu T et al. Epigenetic quantification of tumor-infiltrating T-lymphocytes. *Epigenetics* 2011; 6: 236–246. doi:10.4161/epi.6.2.13755

- [55] Woo EY, Chu CS, Goletz TJ et al. Regulatory CD4(+)CD25(+) T cells in tumors from patients with early-stage non-small cell lung cancer and late-stage ovarian cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 4766–4772
- [56] Curiel TJ, Coukos G, Zou L et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med* 2004; 10: 942–949. doi:10.1038/nm1093
- [57] Barnett JC, Bean SM, Whitaker RS et al. Ovarian cancer tumor infiltrating T-regulatory (T(reg)) cells are associated with a metastatic phenotype. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 556–562. doi:10.1016/j.ygyno.2009.11.020
- [58] Wolf D, Wolf AM, Rumpold H et al. The expression of the regulatory T cell-specific forkhead box transcription factor FoxP3 is associated with poor prognosis in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 8326–8331. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-1244
- [59] Fialova A, Partlova S, Sojka L et al. Dynamics of T-cell infiltration during the course of ovarian cancer: the gradual shift from a Th17 effector cell response to a predominant infiltration by regulatory T-cells. *Int J Cancer* 2013; 132: 1070–1079. doi:10.1002/ijc.27759
- [60] Kryczek I, Wei S, Zhu G et al. Relationship between B7-H4, regulatory T cells, and patient outcome in human ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2007; 67: 8900–8905. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-1866
- [61] Curiel TJ, Cheng P, Mottram P et al. Dendritic cell subsets differentially regulate angiogenesis in human ovarian cancer. *Cancer Res* 2004; 64: 5535–5538
- [62] Facciabene A, Peng X, Hagemann IS et al. Tumour hypoxia promotes tolerance and angiogenesis via CCL28 and T(reg) cells. *Nature* 2011; 475: 226–230. doi:10.1038/nature10169
- [63] Wertel I, Surowka J, Polak G et al. Macrophage-derived chemokine CCL22 and regulatory T cells in ovarian cancer patients. *Tumour Biol* 2015; 36: 4811–4817. doi:10.1007/s13277-015-3133-8
- [64] Redjimi N, Raffin C, Raimbaud I et al. CXCR3+ T regulatory cells selectively accumulate in human ovarian carcinomas to limit type I immunity. *Cancer Res* 2012; 72: 4351–4360. doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-0579
- [65] Au KK, Peterson N, Truesdell P et al. CXCL10 alters the tumour immune microenvironment and disease progression in a syngeneic murine model of high-grade serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2017; 145: 436–445. doi:10.1016/j.ygyno.2017.03.007
- [66] Di Pilato M, Kim EY, Cadilha BL et al. Targeting the CBM complex causes Treg cells to prime tumours for immune checkpoint therapy. *Nature* 2019; 570: 112–116. doi:10.1038/s41586-019-1215-2
- [67] Overacre-Delgoffe AE, Chikina M, Dadey RE et al. Interferon-gamma Drives Treg Fragility to Promote Anti-tumor Immunity. *Cell* 2017; 169: 1130–1141.e11. doi:10.1016/j.cell.2017.05.005
- [68] Jung K, Kim JA, Kim YJ et al. A Neuropilin-1 Antagonist Exerts Antitumor Immunity by Inhibiting the Suppressive Function of Intratumoral Regulatory T Cells. *Cancer Immunol Res* 2020; 8: 46–56. doi:10.1158/2326-6066.CIR-19-0143
- [69] Kandalaf LE, Chiang CL, Yani J et al. A Phase I vaccine trial using dendritic cells pulsed with autologous oxidized lysate for recurrent ovarian cancer. *J Transl Med* 2013; 11: 149. doi:10.1186/1479-5876-11-149
- [70] Singh M, Loftus T, Webb E et al. Mini-review: Regulatory T Cells and Ovarian Cancer. *Immunol Invest* 2016; 45: 712–720. doi:10.1080/08820139.2016.1186689
- [71] de Boo LW, Vulink AJE, Bos M. Metronomic cyclophosphamide-induced long-term remission after recurrent high-grade serous ovarian cancer: A case study. *Mol Clin Oncol* 2017; 7: 1130–1134. doi:10.3892/mco.2017.1457
- [72] Yang R, Cai Z, Zhang Y et al. CD80 in immune suppression by mouse ovarian carcinoma-associated Gr-1+CD11b+ myeloid cells. *Cancer Res* 2006; 66: 6807–6815. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-3755
- [73] Colvin EK. Tumor-associated macrophages contribute to tumor progression in ovarian cancer. *Front Oncol* 2014; 4: 137. doi:10.3389/fonc.2014.00137
- [74] Finkernagel F, Reinartz S, Lieber S et al. The transcriptional signature of human ovarian carcinoma macrophages is associated with extracellular matrix reorganization. *Oncotarget* 2016; 7: 75339–75352. doi:10.18632/oncotarget.12180
- [75] Yang M, McKay D, Pollard JW et al. Diverse Functions of Macrophages in Different Tumor Microenvironments. *Cancer Res* 2018; 78: 5492–5503. doi:10.1158/0008-5472.CAN-18-1367
- [76] Duluc D, Corvaisier M, Blanchard S et al. Interferon-gamma reverses the immunosuppressive and protumoral properties and prevents the generation of human tumor-associated macrophages. *Int J Cancer* 2009; 125: 367–373. doi:10.1002/ijc.24401
- [77] Germano G, Frapolli R, Belgiovine C et al. Role of macrophage targeting in the antitumor activity of trabectedin. *Cancer Cell* 2013; 23: 249–262. doi:10.1016/j.ccr.2013.01.008
- [78] Wanderley CW, Colon DF, Luiz JPM et al. Paclitaxel Reduces Tumor Growth by Reprogramming Tumor-Associated Macrophages to an M1 Profile in a TLR4-Dependent Manner. *Cancer Res* 2018; 78: 5891–5900. doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-3480
- [79] Hagemann T, Wilson J, Burke F et al. Ovarian cancer cells polarize macrophages toward a tumor-associated phenotype. *J Immunol* 2006; 176: 5023–5032. doi:10.4049/jimmunol.176.8.5023
- [80] Reinartz S, Schumann T, Finkernagel F et al. Mixed-polarization phenotype of ascites-associated macrophages in human ovarian carcinoma: correlation of CD163 expression, cytokine levels and early relapse. *Int J Cancer* 2014; 134: 32–42. doi:10.1002/ijc.28335
- [81] No JH, Moon JM, Kim K et al. Prognostic significance of serum soluble CD163 level in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2013; 75: 263–267. doi:10.1159/000349892
- [82] Yuan X, Zhang J, Li D et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2017; 147: 181–187. doi:10.1016/j.ygyno.2017.07.007
- [83] Yin M, Li X, Tan S et al. Tumor-associated macrophages drive spheroid formation during early transcoelomic metastasis of ovarian cancer. *J Clin Invest* 2016; 126: 4157–4173. doi:10.1172/JCI87252
- [84] Aras S, Zaidi MR. TAMEless traitors: macrophages in cancer progression and metastasis. *Br J Cancer* 2017; 117: 1583–1591. doi:10.1038/bjc.2017.356
- [85] Zhang J, Yao H, Song G et al. Regulation of epithelial-mesenchymal transition by tumor-associated macrophages in cancer. *Am J Transl Res* 2015; 7: 1699–1711
- [86] Kryczek I, Zou L, Rodriguez P et al. B7-H4 expression identifies a novel suppressive macrophage population in human ovarian carcinoma. *J Exp Med* 2006; 203: 871–881. doi:10.1084/jem.20050930
- [87] Sica GL, Choi IH, Zhu G et al. B7-H4, a molecule of the B7 family, negatively regulates T cell immunity. *Immunity* 2003; 18: 849–861. doi:10.1016/s1074-7613(03)00152-3
- [88] Cassetta L, Kitamura T. Targeting Tumor-Associated Macrophages as a Potential Strategy to Enhance the Response to Immune Checkpoint Inhibitors. *Front Cell Dev Biol* 2018; 6: 38. doi:10.3389/fcell.2018.00038
- [89] Qu Y, Wen J, Thomas G et al. Baseline Frequency of Inflammatory Cxcl9-Expressing Tumor-Associated Macrophages Predicts Response to Avelumab Treatment. *Cell Rep* 2020; 32: 107873. doi:10.1016/j.celrep.2020.107873
- [90] Worzfeld T, Pogge von Strandmann E, Huber M et al. The Unique Molecular and Cellular Microenvironment of Ovarian Cancer. *Front Oncol* 2017; 7: 24. doi:10.3389/fonc.2017.00024
- [91] Mantovani A, Marchesi F, Malesci A et al. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14: 399–416. doi:10.1038/nrclinonc.2016.217
- [92] Zhu Y, Knolhoff BL, Meyer MA et al. CSF1/CSF1R blockade reprograms tumor-infiltrating macrophages and improves response to T-cell checkpoint immunotherapy in pancreatic cancer models. *Cancer Res* 2014; 74: 5057–5069. doi:10.1158/0008-5472.CAN-13-3723

- [93] Moughon DL, He H, Schokrpur S et al. Macrophage Blockade Using CSF1R Inhibitors Reverses the Vascular Leakage Underlying Malignant Ascites in Late-Stage Epithelial Ovarian Cancer. *Cancer Res* 2015; 75: 4742–4752. doi:10.1158/0008-5472.CAN-14-3373
- [94] Baci D, Bosi A, Gallazzi M et al. The Ovarian Cancer Tumor Immune Microenvironment (TIME) as Target for Therapy: A Focus on Innate Immunity Cells as Therapeutic Effectors. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 3125. doi:10.3390/ijms21093125
- [95] Lin H, Wei S, Hurt EM et al. Host expression of PD-L1 determines efficacy of PD-L1 pathway blockade-mediated tumor regression. *J Clin Invest* 2018; 128: 805–815. doi:10.1172/JCI96113
- [96] Tang H, Liang Y, Anders RA et al. PD-L1 on host cells is essential for PD-L1 blockade-mediated tumor regression. *J Clin Invest* 2018; 128: 580–588. doi:10.1172/JCI96061
- [97] 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. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 1363–1374. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-2199
- [98] Krempsi J, Karyampudi L, Behrens MD et al. Tumor-infiltrating programmed death receptor-1+ dendritic cells mediate immune suppression in ovarian cancer. *J Immunol* 2011; 186: 6905–6913. doi:10.4049/jimmunol.1100274
- [99] Xue C, Xu Y, Ye W et al. Expression of PD-L1 in ovarian cancer and its synergistic antitumor effect with PARP inhibitor. *Gynecol Oncol* 2020; 157: 222–233. doi:10.1016/j.ygyno.2019.12.012
- [100] Abiko K, Matsumura N, Hamanishi J et al. IFN-gamma from lymphocytes induces PD-L1 expression and promotes progression of ovarian cancer. *Br J Cancer* 2015; 112: 1501–1509. doi:10.1038/bjc.2015.101
- [101] Darb-Esfahani S, Kunze CA, Kulbe H et al. Prognostic impact of programmed cell death-1 (PD-1) and PD-ligand 1 (PD-L1) expression in cancer cells and tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian high grade serous carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 1486–1499. doi:10.18632/oncotarget.6429
- [102] Webb JR, Milne K, Kroeger DR et al. PD-L1 expression is associated with tumor-infiltrating T cells and favorable prognosis in high-grade serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2016; 141: 293–302. doi:10.1016/j.ygyno.2016.03.008
- [103] Hogdall E, Hogdall C, Vo T et al. Impact of PD-L1 and T-cell inflamed gene expression profile on survival in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30: 1034–1042. doi:10.1136/ijgc-2019-001109
- [104] Chen H, Molberg K, Strickland AL et al. PD-L1 Expression and CD8+ Tumor-infiltrating Lymphocytes in Different Types of Tubo-ovarian Carcinoma and Their Prognostic Value in High-grade Serous Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2020; 44: 1050–1060. doi:10.1097/PAS.0000000000001503
- [105] Chin CD, Fares CM, Campos M et al. Association of PD-L1 expression by immunohistochemistry and gene microarray with molecular subtypes of ovarian tumors. *Mod Pathol* 2020; 33: 2001–2010. doi:10.1038/s41379-020-0567-3
- [106] Peng J, Hamanishi J, Matsumura N et al. Chemotherapy Induces Programmed Cell Death-Ligand 1 Overexpression via the Nuclear Factor-kappaB to Foster an Immunosuppressive Tumor Microenvironment in Ovarian Cancer. *Cancer Res* 2015; 75: 5034–5045. doi:10.1158/0008-5472.CAN-14-3098
- [107] Kodumudi KN, Woan K, Gilvary DL et al. A novel chemioimmunomodulating property of docetaxel: suppression of myeloid-derived suppressor cells in tumor bearers. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 4583–4594. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-0733
- [108] Zhang L, Dermawan K, Jin M et al. Differential impairment of regulatory T cells rather than effector T cells by paclitaxel-based chemotherapy. *Clin Immunol* 2008; 129: 219–229. doi:10.1016/j.clim.2008.07.013
- [109] Mouw KW, Konstantinopoulos PA. From checkpoint to checkpoint: DNA damage ATR/Chk1 checkpoint signalling elicits PD-L1 immune checkpoint activation. *Br J Cancer* 2018; 118: 933–935. doi:10.1038/s41416-018-0017-x
- [110] Khairallah AS, Genestie C, Auguste A et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy on the immune microenvironment in advanced epithelial ovarian cancer: Prognostic and therapeutic implications. *Int J Cancer* 2018; 143: 8–15. doi:10.1002/ijc.31200
- [111] Lo CS, Sanii S, Kroeger DR et al. Neoadjuvant Chemotherapy of Ovarian Cancer Results in Three Patterns of Tumor-Infiltrating Lymphocyte Response with Distinct Implications for Immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 925–934. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-1433
- [112] Pölcher M, Braun M, Friedrichs N et al. Foxp3(+) cell infiltration and granzyme B(+)/Foxp3(+) cell ratio are associated with outcome in neoadjuvant chemotherapy-treated ovarian carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 2010; 59: 909–919. doi:10.1007/s00262-010-0817-1
- [113] Bohm S, Montfort A, Pearce OM et al. Neoadjuvant Chemotherapy Modulates the Immune Microenvironment in Metastases of Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 3025–3036. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-2657
- [114] Yaniz E, Genestie C, Klein C et al. Impact of chemotherapy alone or in combination with an anti-angiogenic on the immune tumor microenvironment (TME) of ovarian cancer: Data from the randomized CHIVA trial (a GINECO –GINEGEPs study). *J Clin Oncol* 2020; 38 (no. 15\_suppl): 6011-6011. doi:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.6011
- [115] Wu X, Feng QM, Wang Y et al. The immunologic aspects in advanced ovarian cancer patients treated with paclitaxel and carboplatin chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2010; 59: 279–291. doi:10.1007/s00262-009-0749-9
- [116] Mesnage SJL, 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). *Ann Oncol* 2017; 28: 651–657. doi:10.1093/annonc/mdw625
- [117] Napoletano C, Bellati F, Landi R et al. Ovarian cancer cytoreduction induces changes in T cell population subsets reducing immunosuppression. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 2748–2759. doi:10.1111/j.1582-4934.2009.00911.x
- [118] Bosmuller HC, Wagner P, Peper JK et al. Combined Immunoscore of CD103 and CD3 Identifies Long-Term Survivors in High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2016. doi:10.1097/IGC.0000000000000672
- [119] Strickland KC, Howitt BE, Shukla SA et al. 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* 2016; 7: 13587–13598. doi:10.18632/oncotarget.7277
- [120] Cardenas H, Jiang G, Thomes Pepin J et al. Interferon-gamma signaling is associated with BRCA1 loss-of-function mutations in high grade serous ovarian cancer. *NPJ Precis Oncol* 2019; 3: 32. doi:10.1038/s41698-019-0103-4
- [121] Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T et al. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol* 2017; 28: 2377–2385. doi:10.1093/annonc/mdx286
- [122] Hwang WT, Adams SF, Tahirovic E et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating T cells in ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012; 124: 192–198. doi:10.1016/j.ygyno.2011.09.039
- [123] 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 Clin Oncol* 2015; 33: 4015–4022. doi:10.1200/JCO.2015.62.3397



- [124] 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. *Gynecol Oncol* 2019; 154: 314–322. doi:10.1016/j.ygyno.2019.05.021
- [125] 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. *Ann Oncol* 2019; 30: 1080–1087. doi:10.1093/annonc/mdz135
- [126] Matulonis U, Shapira R, Santin A et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: Final results from the Phase 2 KEYNOTE-100 study. *ASCO* 2020. *J Clin Oncol* 2020; 38 (15\_Suppl): 6005
- [127] 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. *JAMA Oncol* 2019; 5: 393–401. doi:10.1001/jamaoncol.2018.6258
- [128] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1803–1813. doi:10.1056/NEJMoa1510665
- [129] Zorn KK, Bonome T, Gangi L et al. Gene expression profiles of serous, endometrioid, and clear cell subtypes of ovarian and endometrial cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 6422–6430. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-0508
- [130] Howitt BE, Strickland KC, Sholl LM et al. Clear cell ovarian cancers with microsatellite instability: A unique subset of ovarian cancers with increased tumor-infiltrating lymphocytes and PD-1/PD-L1 expression. *Oncoimmunology* 2017; 6: e1277308. doi:10.1080/2162402X.2016.1277308
- [131] Färkkilä A, Gulhan DC, Casado J et al. Immunogenomic profiling determines responses to combined PARP and PD-1 inhibition in ovarian cancer. *Nat Commun* 2020; 11: 1459. doi:10.1038/s41467-020-15315-8
- [132] Coleman S, Clayton A, Mason MD et al. Recovery of CD8+ T-cell function during systemic chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Cancer Res* 2005; 65: 7000–7006. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-3792
- [133] Ledermann JA, Colombo N, Oza AM et al. Avelumab in combination with and/or following chemotherapy vs. chemotherapy alone in patients with previously untreated epithelial ovarian cancer: Results from the phase 3 javelin ovarian 100 trial. *Gynecol Oncol* 2020; 159: 13–14. doi:10.1016/j.ygyno.2020.06.025
- [134] Ledermann JA. Avelumab in combination with and/or following chemotherapy vs. chemotherapy alone in patients with previously untreated epithelial ovarian cancer: Results from the phase 3 trial SGO-Meeting 2020. *Gynecol Oncol* 2020; 159 (Suppl. 1): 13–14. doi:10.1016/j.ygyno.2020.06.025
- [135] Pujade-Lauraine E, Fujiwara K, Ledermann JA et al. Avelumab alone or in combination with pegylated liposomal doxorubicin versus pegylated liposomal doxorubicin alone in platinum-resistant or refractory epithelial ovarian cancer: Primary and biomarker analysis of the phase III JAVELIN Ovarian 200 trial. *Gynecol Oncol* 2019; 154: 21–22. doi:10.1016/j.ygyno.2019.04.053
- [136] Pujade-Lauraine E. Avelumab alone or in combination with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) vs. PLD alone in platinum-resistant or refractory epithelial ovarian cancer: primary and biomarker analysis of the phase 3 trial. *SO Meeting* 2019. *Gynecol Oncol* 2019; 154 (Suppl. 1): 21–22. doi:10.1016/j.ygyno.2019.04.053
- [137] Stewart RA, Pilié PG, Yap TA. Development of PARP and Immune-Checkpoint Inhibitor Combinations. *Cancer Res* 2018; 78: 6717–6725. doi:10.1158/0008-5472.CAN-18-2652
- [138] Peyraud F, Italiano A. Combined PARP Inhibition and Immune Checkpoint Therapy in Solid Tumors. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 1502. doi:10.3390/cancers12061502
- [139] Germano G, Lamba S, Rospo G et al. Inactivation of DNA repair triggers neoantigen generation and impairs tumour growth. *Nature* 2017; 552: 116–120. doi:10.1038/nature24673
- [140] Mouw KW, Goldberg MS, Konstantinopoulos PA et al. DNA Damage and Repair Biomarkers of Immunotherapy Response. *Cancer Discov* 2017; 7: 675–693. doi:10.1158/2159-8290.CD-17-0226
- [141] Chabanon RM, Muirhead G, Krastev DB et al. PARP inhibition enhances tumor cell-intrinsic immunity in ERCC1-deficient non-small cell lung cancer. *J Clin Invest* 2019; 129: 1211–1228. doi:10.1172/JCI123319
- [142] Ding L, Kim HJ, Wang Q et al. PARP Inhibition Elicits STING-Dependent Antitumor Immunity in Brca1-Deficient Ovarian Cancer. *Cell Rep* 2018; 25: 2972–2980.e5. doi:10.1016/j.celrep.2018.11.054
- [143] Pantelidou C, Sonzogni O, De Oliveria Taveira M et al. PARP Inhibitor Efficacy Depends on CD8(+) T-cell Recruitment via Intratumoral STING Pathway Activation in BRCA-Deficient Models of Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Discov* 2019; 9: 722–737. doi:10.1158/2159-8290.CD-18-1218
- [144] Sen T, Rodriguez BL, Chen L et al. Targeting DNA Damage Response Promotes Antitumor Immunity through STING-Mediated T-cell Activation in Small Cell Lung Cancer. *Cancer Discov* 2019; 9: 646–661. doi:10.1158/2159-8290.CD-18-1020
- [145] Lee EK, Konstantinopoulos PA. PARP inhibition and immune modulation: scientific rationale and perspectives for the treatment of gynecologic cancers. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12: 1758835920944116. doi:10.1177/1758835920944116
- [146] Zitvogel L, Galluzzi L, Kepp O et al. Type I interferons in anticancer immunity. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 405–414. doi:10.1038/nri3845
- [147] Mulligan AM, Raitman I, Feeley L et al. Tumoral lymphocytic infiltration and expression of the chemokine CXCL10 in breast cancers from the Ontario Familial Breast Cancer Registry. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 336–346
- [148] Mulligan JM, Hill LA, Deharo S et al. Identification and validation of an anthracycline/cyclophosphamide-based chemotherapy response assay in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: djt335. doi:10.1093/jnci/djt335
- [149] Parkes EE, Walker SM, Taggart LE et al. Activation of STING-Dependent Innate Immune Signaling By S-Phase-Specific DNA Damage in Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2017. doi:10.1093/jnci/djw199
- [150] Gao Y, Yang J, Cai Y et al. IFN-gamma-mediated inhibition of lung cancer correlates with PD-L1 expression and is regulated by PI3K-AKT signaling. *Int J Cancer* 2018; 143: 931–943. doi:10.1002/ijc.31357
- [151] Gottlieb CE, Mills AM, Cross JV et al. Tumor-associated macrophage expression of PD-L1 in implants of high grade serous ovarian carcinoma: A comparison of matched primary and metastatic tumors. *Gynecol Oncol* 2017; 144: 607–612. doi:10.1016/j.ygyno.2016.12.021
- [152] Jiao S, Xia W, Yamaguchi H et al. PARP Inhibitor Upregulates PD-L1 Expression and Enhances Cancer-Associated Immunosuppression. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 3711–3720. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-3215
- [153] Sato H, Niimi A, Yasuhara T et al. DNA double-strand break repair pathway regulates PD-L1 expression in cancer cells. *Nat Commun* 2017; 8: 1751. doi:10.1038/s41467-017-01883-9
- [154] Wang Z, Sun K, Xiao Y et al. Niraparib activates interferon signaling and potentiates anti-PD-1 antibody efficacy in tumor models. *Sci Rep* 2019; 9: 1853. doi:10.1038/s41598-019-38534-6
- [155] Drew Y, Kaufman B, Banerjee S et al. Phase II study of olaparib plus durvalumab (MEDIOLA): Updated results in germline BRCA-mutated platinum-sensitive relapsed (PSR) ovarian cancer (OC). *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl. 5): 1190PD
- [156] Drew Y, Penson RT, O'Malley DM et al. Phase II study of olaparib (O) plus durvalumab (D) and bevacizumab (B) (MEDIOLA): Initial results in patients (pts) with non-germline BRCA-mutated (non-gBRCAm) platinum sensitive relapsed (PSR) ovarian cancer (OC). *Ann Oncol* 2020; 31: S615–S616. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.953

- [157] Penson RT, Valencia RV, Cibula D et al. Olaparib Versus Nonplatinum Chemotherapy in Patients With Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation (SOLO3): A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1164–1174. doi:10.1200/JCO.19.02745
- [158] Drew Y. Phase II study of olaparib plus durvalumab and bevacizumab (MEDIOLA): initial results in patients with non-germline BRCA-mutated platinum sensitive relapsed ovarian cancer. ESMO 2020. *Ann Oncol* 2020; 31 (Suppl. 4): S615–S616. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.953
- [159] Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 852–861. doi:10.1016/S1470-2045(11)70214-5
- [160] Sandhu SK, Schelman WR, Wilding G et al. The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 882–892. doi:10.1016/S1470-2045(13)70240-7
- [161] Domchek SM, Aghajanian C, Shapira-Frommer R et al. Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline BRCA1/2 mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy. *Gynecol Oncol* 2016; 140: 199–203. doi:10.1016/j.ygyno.2015.12.020
- [162] Oza AM, Tinker AV, Oaknin A et al. Antitumor activity and safety of the PARP inhibitor rucaparib in patients with high-grade ovarian carcinoma and a germline or somatic BRCA1 or BRCA2 mutation: Integrated analysis of data from Study 10 and ARIEL2. *Gynecol Oncol* 2017; 147: 267–275. doi:10.1016/j.ygyno.2017.08.022
- [163] Gulhan DC, Lee JJ, Melloni GEM et al. Detecting the mutational signature of homologous recombination deficiency in clinical samples. *Nat Genet* 2019; 51: 912–919. doi:10.1038/s41588-019-0390-2
- [164] Liu JF, Herold C, Gray KP et al. Assessment of Combined Nivolumab and Bevacizumab in Relapsed Ovarian Cancer: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019. doi:10.1001/jamaoncol.2019.3343
- [165] Pedersen M, Westergaard MCW, Milne K et al. Adoptive cell therapy with tumor-infiltrating lymphocytes in patients with metastatic ovarian cancer: a pilot study. *Oncoimmunology* 2018; 7: e1502905. doi:10.1080/2162402X.2018.1502905
- [166] Yan W, Hu H, Tang B. Advances Of Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy In Ovarian Cancer. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 8015–8022. doi:10.2147/OTT.S203550
- [167] Kverneland AH, Pedersen M, Westergaard MCW et al. Adoptive cell therapy in combination with checkpoint inhibitors in ovarian cancer. *Oncotarget* 2020; 11: 2092–2105. doi:10.18632/oncotarget.27604
- [168] 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. *Gynecol Oncol* 2019; 152: 243–250. doi:10.1016/j.ygyno.2018.11.017
- [169] Matulonis UA, Shapira R, Santin A et al. Final results from the KEYNOTE-100 trial of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38 (no. 15\_suppl): 6005-6005. doi:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.6005