·综述·

# 基于肿瘤浸润淋巴细胞治疗卵巢癌的研究进展

刘铨民[1,2],黄　萍[1,2],施嘉晨[1,2],王　兰[1,2],邓轶方[1,2*]

(1 中国医药工业研究总院先导物成药性研究全国重点实验室,上海 200437; 2 上海市生物物质成药性评价专业技术服务平台,上海 200437)

[摘要] 卵巢癌(ovarian cancer, OVCA)是严重威胁女性的身体健康和生命安全的妇科恶性肿瘤,尽管近年来现代医学和外科手术取得了显著进步,Ⅲ期和Ⅳ期 OVCA 患者的 5 年生存率仅有 27% 和 13%。肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes,TIL)是一类浸润于肿瘤实质或间质中的免疫细胞,与非肿瘤浸润性淋巴细胞相比,TIL 具有更高水平的抗肿瘤免疫应答能力。TIL 疗法是创新的细胞疗法,其制剂由患者自体肿瘤中 TIL 筛选和扩增而来,具有强大的抗肿瘤活性和较低的脱靶毒性。研究发现,TIL 大量浸润与 OVCA 患者接受临床治疗后更好的预后相关,早期临床试验亦证实了 TIL 疗法治疗 OVCA 的可行性。本文主要就卵巢肿瘤微环境中关键 TIL、TIL 疗法的临床转化以及临床应用可能面临的挑战与优化策略进行综述,以期为 TIL 疗法治疗 OVCA 提供科学参考。

[关键词] 卵巢癌;免疫治疗;肿瘤浸润淋巴细胞;过继性免疫细胞疗法;肿瘤微环境

[中图分类号] R915　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2026)17－1836－07

# Advances in tumor-infiltrating lymphocyte therapy for ovarian cancer

LIU Quan-min[1,2], HUANG Ping[1,2], SHI Jia-chen[1,2], WANG Lan[1,2], DENG Yi-fang[1,2*]

(1 *The National Key Laboratory of Lead Drugability Research, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai* 200437, *China*; 2 *Shanghai Biogenic Substance Drugability Evaluation Professional Technical Service Platform, Shanghai* 200437, *China*)

[**Abstract**] Ovarian cancer (OVCA) is a gynecological malignancy that poses a serious threat to women's health and life. Despite significant advances in modern medicine and surgery in recent years, the five-year survival rates for patients with stages Ⅲ and Ⅳ OVCA are only 27% and 13%, respectively. Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) are a type of immune cell that infiltrate the tumor parenchyma or stroma. Compared to non-tumor-infiltrating lymphocytes, TILs exhibit a stronger ability for antitumor immune responses. TIL therapy is an innovative cell-based treatment in which the therapeutic preparation is derived from the selection and expansion of autologous TILs obtained from the patient's own tumor tissue, offering potent antitumor activity and low off-target toxicity. Studies have shown that extensive TIL infiltration is associated with improved prognosis in OVCA patients after clinical treatment, and early-phase clinical trials have also demonstrated the feasibility of TIL therapy for OVCA. This review focuses on key TILs within the ovarian tumor microenvironment, the clinical translation of TIL therapy, and the potential challenges and optimization strategies for its clinical application, aiming to provide a scientific reference for TIL-based treatment of OVCA.

[作者简介] 刘铨民,男,硕士研究生,研究方向:药理学。E-mail: liuquanmin1999@163.com。

[通讯作者] *邓轶方,女,副研究员,硕士生导师,博士,研究方向:临床前药效学研究。E-mail: dengyifang_dyf@163.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.17.007

[**Key words**] ovarian cancer; immunotherapy; tumor-infiltrating lymphocytes; adoptive cell therapy; tumor microenvironment

卵巢癌(ovarian cancer,OVCA)是一种具有侵袭性的妇科恶性肿瘤,超过 90% 的卵巢癌为上皮性癌,其中高级别浆液性癌(high-grade serous carcinoma,HGSC)是其最常见且最致命的组织学亚型,在上皮性卵巢癌病例中占比超 70%[1]。截至 2019 年,中国 OVCA 总计发病约为 19.6 万例,新增病例约 4.5 万例,死亡病例达 2.9 万例,且未来 10 年,中国 OVCA 负担将以高于全球水平的速度继续上升[2]。由于非特异性症状与体征的临床病程,以及缺乏有效的早期筛查策略,大多数 OVCA 患者在疾病晚期才被诊断出来,Ⅲ期和Ⅳ期 OVCA 患者的 5 年生存率仅为 27% 和 13%[3]。大多数 OVCA 患者对铂类化疗敏感,因而其传统治疗通常以手术结合铂类化疗为主。不幸的是,尽管接受了手术与化疗的双重治疗,仍有约 75% 晚期患者的肿瘤会复发[4]。OVCA 患者迫切需要更加有效的治疗策略。

肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes,TIL)是一类浸润于肿瘤实质或间质中的免疫细胞,主要包括 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞、树突状细胞(dendritic cells,DC)等[5]。TIL 疗法是一种创新的过继性免疫细胞疗法(adoptive cell therapy, ACT),由患者自体肿瘤中 TIL 筛选和扩增而来,经非清髓性淋巴细胞清除(non-myeloablative lymphodepleting conditioning, NMA-LD)预处理后回输至患者体内,并辅以高剂量的白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)维持治疗[6]。研究发现,含有较多 TIL 的 OVCA 患者具有更长的总生存期(overall survival,OS)和更低的死亡风险比(hazard ratio, HR)[7]。这一发现提示 OVCA 中 TIL 可能有利于肿瘤的免疫消除,并为患者带来更好的预后。本文主要就卵巢肿瘤微环境(tumor microenvironment,TME)中关键 TIL、TIL 疗法的临床转化以及临床应用可能面临的挑战与优化策略进行综述。

## 1 卵巢 TME 中关键 TIL

### 1.1 T 细胞

OVCA 的病理诊断发现,肿瘤内存在 T 细胞对患者预后具有显著益处[8]。$CD8^+$ T 细胞是主要发挥抗肿瘤免疫作用的一类 T 细胞,在多种实体瘤中,效应 $CD8^+$ T 细胞约占 TIL 总量的 40%。这类细胞通过直接杀伤肿瘤细胞和建立长效免疫记忆发挥重要的抗肿瘤作用。这一过程始于 $CD8^+$ T 细胞通过 T 细胞受体(T cell receptor,TCR)特异性识别主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex,MHC)Ⅰ类分子呈递的新抗原,随后分化为细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte,CTL)并进行克隆性扩增和功能分化,CTL 通过分泌细胞毒性颗粒、促炎细胞因子和传递凋亡信号等多种途径杀灭肿瘤细胞[9-10]。Lopez 等[10]研究发现,TIL 优先分布于肿瘤实质周围的基质区域,且高密度的 $CD8^+$ CTL 与较长的 OS 显著相关。此外,$CD8^+$ TIL 的数量与抗 PD-1 治疗患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)显著相关,而在未接受免疫治疗的患者中,$CD8^+$ TIL 数量与患者预后缺乏相关性[11]。

$CD4^+$ T 辅助细胞(T helper cells, Th cells)是另一群在 TIL 中占比显著且具有高度异质性的淋巴细胞,它们通过特异性识别 MHC Ⅱ类分子呈递的抗原,分泌 IL-2、IFN-γ 等细胞因子和介导共刺激信号,从而调节固有免疫应答和适应性免疫应答,部分亚群甚至能直接溶解肿瘤细胞[9,12]。调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)是 $CD4^+$ T 细胞群中具有免疫抑制功能的一类特殊亚群,其特征是表达转录因子 FOXP3。Treg 通过分泌 IL-10、IL-35、TGF-β 等抗炎因子,抑制 CD28 介导的 T 细胞共刺激信号和 DC 功能,从而维持免疫稳态并防止自身免疫反应。然而,TME 中 Treg 的异常积聚可能抑制其他免疫细胞抗肿瘤免疫反应,促进免疫逃逸[13]。临床研究结果显示,对抗肿瘤免疫治疗无反应的肿瘤中存在数量较多的 Treg 细胞[14]。

### 1.2 B 细胞

B 细胞是 TME 的重要组成成分,其抗肿瘤能力与三级淋巴结构(tertiary lymphoid structure,TLS)密切相关。TLS 是特殊的淋巴组织,其功能和结构与次级淋巴器官相似。B 细胞在成熟 TLS 生发中心被选择性扩增,并通过抗体类别转换和体细胞突变后分化为浆细胞,进而分泌靶向肿瘤相关抗原的抗体,发挥抗肿瘤作用[15]。研究发现,浆细胞浸润与 OVCA 肿瘤进展和良好预后有关[16]。然而,在缺乏成熟 TLS 的肿瘤中,B 细胞因数量稀少而难以有效抑

制肿瘤进展,甚至可能分化为产生免疫抑制性细胞因子的调节性 B 细胞(regulatory B cells, Bregs)[15]。TLS 通常被认为是有利抗肿瘤免疫治疗的特殊结构,与肿瘤患者接受免疫后获得更好的临床获益相关。然而,HGSC 内部的 TLS 较少,仅有约 16% 的患者肿瘤存在功能完善、结构高度组织化的成熟 TLS,且 TLS 的发生需要较高的肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB),因此 HGSC 内部难以形成有效的抗肿瘤免疫枢纽[17]。

### 1.3 NK 细胞

与由适应性免疫系统激活的 T 细胞和 B 细胞不同,NK 细胞是固有免疫应答的一部分,其激活不需要经历复杂的抗原呈递过程,而是基于靶细胞表面的配体表达情况识别健康细胞与异常细胞。与异常细胞接触时,NK 细胞会被迅速激活,同时释放穿孔素和颗粒酶等细胞毒性颗粒或激动靶细胞的凋亡程序直接杀伤异常细胞。此外,它还能通过释放干扰素-γ、细胞趋化因子和肿瘤坏死因子-α 等细胞因子增强机体免疫能力[18-19]。

虽然 NK 细胞在免疫系统中发挥重要作用,但是其免疫活性在 OVCA 引起的恶性腹水中受到极大抑制。研究发现,恶性腹水中存在较多的极性脂质,极性脂质可被 NK 细胞大量摄取,却不能用于细胞能量供给,其胞内堆积可导致细胞脂滴稳态失调。其中,磷脂酰胆碱是导致 NK 细胞代谢功能紊乱和抗肿瘤功能丧失的关键脂质,它可通过破坏细胞质膜结构和免疫突触的形成,干扰 NK 细胞与靶细胞的结合能力,从而抑制其免疫功能[20]。

## 2 TIL 疗法的临床转化

### 2.1 TIL 疗法治疗 OVCA 的临床研究与应用

早期临床研究结果显示,针对晚期或复发性 OVCA 患者,单独使用 TIL 疗法或联合顺铂化疗治疗的客观缓解率(objective response rate, ORR)超 70%[21]。其他 TIL 疗法治疗 OVCA 的临床试验结果同样令人惊喜,研究人员对接受顺铂化疗后未发现任何可检测病灶的患者提供 TIL 回输治疗,病情相当但仅接受术后化疗的患者作为对照,TIL 治疗组的 3 年总生存率达 100%,显著高于对照组的 67.5%,且 TIL 治疗组的 PFS 也显著优于对照组(82.1% *vs* 54.5%)。这些结果表明,在所有化疗结束后进行 TIL 过继输注,可能是实现 OVCA 完全治愈的一种有前景的方法[22]。

TIL 疗法为患者的长期生存和 OVCA 的治愈带来新的希望,但复杂的制备流程和较长的生产周期限制了其临床应用。TIL 疗法的成功实施依赖于高质量肿瘤组织获取,这需要经验丰富的外科医生在无菌条件下精准切除直径不小于 1.5 cm 的肿瘤组织,并严格分离其中的非肿瘤成分,以实现 TIL 快速扩增阶段(pre-REP)的最佳扩增。为确保细胞活性并降低污染风险,切除后的肿瘤组织应立即使用专用肿瘤采集盒运送至符合 GMP 标准的生产设施。经过 22 d 的集中化制备工艺处理后,TIL 被制成冷冻保存制剂,达到预设放行标准时才能运送回临床中心用于治疗。在 TIL 制剂回输前,患者需接受环磷酰胺(cyclophosphamide)与氟达拉滨(fludarabine)的 NMA-LD 预处理方案,NMA-LD 旨在为后续回输的 TIL 创造有利的体内扩增环境。TIL 回输后还需联用高剂量 IL-2 维持治疗。尽管整个制备流程极为复杂,集中化生产策略仍使其生产成功率达到 95.7%[6,23]。

### 2.2 联合治疗策略

基于现有临床研究证据,TIL 疗法的联合治疗策略将成为未来发展的重要方向,与不同作用机制的免疫疗法联合应用,可能通过多重机制协同作用于 OVCA,实现更全面、更持久的抗肿瘤免疫应答。

**2.2.1 ICI** PD-1 是 T 细胞活化后细胞表面表达的一个关键共抑制受体,其与程序性死亡配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)结合后,可激活 PD-1 信号通路,触发下游信号级联反应,导致 TCR 和 CD28 信号通路中重要分子去磷酸化,最终抑制 T 细胞的增殖、活化和细胞因子分泌。肿瘤细胞通过上调 PD-L1 表达,抑制 T 细胞介导的抗肿瘤免疫反应,促进肿瘤免疫逃逸[24]。抗 PD-1/PD-L1 抑制剂通过阻断该信号通路恢复 TIL 的抗肿瘤免疫活性,为 TIL 疗法联合抗 PD-1 抑制剂治疗 OVCA 提供理论基础。调查发现,仅约 9.6% 的 HGSC 患者肿瘤细胞上具有显著的 PD-L1 表达,但 PD-L1 阳性与 HGSC 患者的总生存期缩短相关,因而亟需有效的针对性治疗。值得注意的是,PD-L1 阳性与高 PD-1 评分高度相关,且高 PD-1 评分的 HGSC 患者瘤内浸润着更多表达的 T 细胞,这意味着 PD-L1 阳性或高 PD-1 评分的患者可能是 TIL 疗法联合抗 PD-1/PD-L1 抑制剂的潜在受益者[25]。

与 PD-1 调节 T 细胞抗肿瘤免疫反应的机制不同,细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4)主要抑制 T

细胞活化的初始阶段,减少新 T 细胞的克隆生成,而 PD-1 负责调控已活化 T 细胞的增殖与靶向肿瘤效应 T 细胞的募集,故抗 CTLA-4 抑制剂可以从不同机制协同 TIL 疗法,增强其肿瘤细胞杀伤能力[26-27]。Mullinax 等[28]开展的临床研究证实了抗 CTLA-4 抑制剂联合 TIL 疗法的可行性,二者联合将 TIL 给药前因疾病进展而导致的治疗失败降低至 8%,显著优于历史对照的 32%。

**2.2.2** PARPi 多聚 ADP-核糖聚合酶[poly (ADP-ribose) polymerase,PARP]家族是影响 DNA 损伤修复、转录调控和先天免疫功能的关键因子,其中 PARP1 和 PARP2 是对于研究最重要的、最深入的 2 个成员。当 DNA 断裂时,PARP1 会被迅速激活,并立即招募修复蛋白修复 DNA 损伤;PARP2 催化结构域与 PARP1 有 69% 同源性,二者功能上有重叠和互补,PARP1 缺失时,PARP2 可以部分补偿其功能[29]。PARP 抑制剂(PARPi)是能够特异性地抑制 PARP 酶活性的一类靶向抗癌药物,主要作用于 PARP1 和 PARP2。肿瘤细胞的形成通常涉及多个基因的突变,BRCA1 和 BRCA2 是重要的肿瘤抑制基因,也是 OVCA 肿瘤细胞中较为常见的突变基因(分别为 40% ~60% 和 11% ~30%)。与正常体细胞可以通过 PARP 和 BRCA 这 2 条路径修复 DNA 损伤不同,发生 *BRCA* 基因突变的肿瘤细胞只能通过 PARP 路径修复损伤的 DNA,如果此时使用 PARPi 药物抑制 PARP 酶活性,肿瘤细胞将因 DNA 损伤大量累积发生凋亡[30]。研究发现 PARPi 治疗 OVCA 具有确切疗效,尤其是在 *BRCA* 突变患者中,其疾病进展风险降低了 76%[31]。

PARPi 可通过其独特的抗肿瘤机制诱导肿瘤细胞死亡,促使更多的肿瘤抗原暴露,改善卵巢肿瘤微环境,提升抗原激活 TIL 的抗肿瘤活性,理论上能为 TIL 的浸润和攻击创造更好的条件。临床前研究指出,PARPi 药物奥拉帕利(olaparib)可能通过肿瘤细胞毒性和促进免疫激活的协同作用提高同源重组缺陷 OVCA 小鼠的存活率,并能够以剂量依赖的方式诱导同源重组缺陷和同源重组正常的 OVCA 细胞产生趋化因子 mCCL5 和 mCXCL10[32]。小鼠体内的 mCCL5 和 mCXCL10 对应人体的 CCL5 和 CXCL10,是招募免疫细胞的重要趋化因子,因而 TIL 疗法与 PARPi 联用可通过多种机制促进抗肿瘤免疫。

**2.2.3** 溶瘤病毒(oncolytic viruses, OV) OVCA 组织中通常存在大量 TIL,这些细胞有希望被用于 TIL 疗法。然而,免疫抑制性的卵巢肿瘤微环境以及 TIL 本身肿瘤反应性的缺乏,限制了该疗法的有效性[33]。OV 是一种新型癌症治疗方式,能特异性靶向肿瘤细胞并将其裂解,同时释放肿瘤抗原,而不影响正常细胞[34]。Santos 等[35]使用 OV 处理晚期 OVCA 患者的新鲜离体肿瘤培养物,观察到 IFNg、CXCL10、TNFa 和 IL-2 等促炎信号分泌显著增加,$CD8^+$ 和 $CD4^+$ TIL 的活性提高,以及临床相关 TIL 对经 OV 处理的离体卵巢肿瘤培养物表现出强大的抗肿瘤反应性。Quixabeira 等[36]将 OVCA 肿瘤样本与自体 TIL 及 OV 共培养,并通过细胞阻抗测量实时评估细胞杀伤效果。结果显示,在体外实验中,TIL 联合 OV 比 TIL 单药表现出更好的肿瘤细胞杀伤效果,且这一结果在患者来源的异种移植 OVCA 小鼠模型体内实验中得到了进一步证实。

**2.2.4** DC 疫苗 DC 是人体内功能最强的抗原呈递细胞,在抗原识别、摄取、加工和呈递过程中发挥重要作用,同时介导固有免疫和适应性免疫应答。基于此特性开发的 DC 疫苗,可在体外负载肿瘤特异性抗原后回输,并促进机体对肿瘤的识别和清除[37]。临床研究发现,DC 疫苗能够增强 T 细胞产生针对自体肿瘤抗原的免疫反应,还能诱导 T 细胞对先前未识别的新表位的反应[38]。另一项临床研究显示,DC 疫苗治疗 OVCA 具有可靠的安全性,并能显著改善患者的 PFS。此外,高 TMB 和丰富的 T 细胞浸润的患者接受标准护理后有更好的临床获益,但这一情况却不适用于接受 DC 疫苗治疗的患者,而低 TMB 和 T 细胞浸润稀少的患者对 DC 疫苗的临床反应更好[39]。这一发现提示 TIL 疗法联合 DC 疫苗治疗 OVCA 时,或应先筛选出低 TMB 和 T 细胞浸润稀少的肿瘤患者,再给于 DC 疫苗以激活患者体内 T 细胞的抗肿瘤活性,最后采用 TIL 疗法治疗患者,同时应用 TIL 疗法和 DC 疫苗可能难以充分发挥二者的抗肿瘤能力。

## 3 挑战与优化策略

**3.1 改善 OVCA 免疫分型** 病理学家根据 TIL 与肿瘤组织的相对空间分布将肿瘤分为 3 种免疫类型:①“免疫热”肿瘤的实质及外围基质存在大量 TIL 浸润;②“免疫冷”肿瘤的实质及外围基质中缺乏 TIL;③“免疫排斥”肿瘤中存在的 TIL 显示出独特的空间分布,即 TIL 仅分布在外围基质区域,而肿瘤实质内则完全缺失或浸润密度极低。免疫疗法能在“免疫热”肿瘤患者中介导强烈的抗肿瘤免疫反

应,而对“免疫冷”或“免疫排斥”肿瘤疗效有限[40]。OVCA 的肿瘤微环境处于免疫抑制状态,不利于免疫疗法的开展,且 OVCA 患者中“免疫冷”肿瘤的比例较高,Ghisoni 等[7]的研究证实了这一观点。

热疗(hyperthermia, HT)有助于将“免疫冷”肿瘤转化为“免疫热”肿瘤,作为一种有前景的辅助治疗手段,它能通过增强中性粒细胞、NK 细胞和 DC 细胞等免疫细胞的活性,提高先天性和适应性免疫系统的抗肿瘤活性,还能通过调节肿瘤微环境,减弱免疫抑制以促使免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)。此外,热疗可以改善免疫细胞浸润、诱导损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMP)释放和增强抗原呈递,以改善免疫疗法的疗效[41]。

### 3.2 增强回输 TIL 制剂的抗肿瘤活性

T 细胞是适应性免疫系统不可或缺的重要组成部分,然而,在具有高度免疫抑制特性的肿瘤微环境中,T 细胞的抗肿瘤能力受到多种机制抑制,表现出显著的耗竭和衰老的特征,促进了肿瘤免疫逃逸的发生[42]。TIL 疗法的关键细胞取自患者体内,因而 TIL 制剂回输前增强其抗肿瘤活性是必要的。TIL 群体呈现出显著的异质性,干细胞样 TIL 表现出增殖和长期存活优势,这种特性与持久的抗肿瘤免疫反应和患者 CR 相关,而终末分化的 TIL 与其体内缺乏持久性和疾病进展相关[43]。

基于此,研究人员创新性地将肿瘤抗原特异性 TCR 的 TIL 重编程为诱导多能干细胞(iPSC),获得更具治疗潜力的新型 TIL。收获的细胞不仅完整保留了初始 TIL 中所有肿瘤反应性 TCR,还意外发现了其他的低频肿瘤抗原特异性 TCR[44]。TIL 重编程为 iPSC 为晚期卵巢癌治疗提供了全新的解决方案,这项技术不仅有效逆转了 TIL 的耗竭状态,其产生的新型低频肿瘤抗原特异性 TCR 更为提升 TIL 疗法的临床反应率开辟了新途径。

### 3.3 降低 TIL 疗法治疗相关毒性

接受传统 TIL 疗法的患者需辅以高剂量 IL-2 维持体内 TIL 的活性,但这也导致了严重的治疗相关毒性[23]。为克服 IL-2 介导的相关毒性,Zhang 等[45]设计了基因工程改造的 TIL,使其具备非 IL-2 依赖抗肿瘤能力。初步研究显示,该 TIL 在无外源 IL-2 支持时,较低细胞剂量下仍能展现抗肿瘤免疫活性,但疗效持续时间较短。值得一提的是,外源性 IL-15 同样可以促进 TIL 增殖。为避免全身性递送 IL-15 引起外周 NK 细胞增殖导致的严重毒性,Shen 等[46]设计了一种抗 PD-1 结合 IL-15-IL-15Rα 的融合蛋白,该蛋白能特异性导向肿瘤内的 $PD\text{-}1^{+}CD8^{+}$ T 效应细胞,在降低药物毒性的同时实现了更好的肿瘤控制。

## 4 总结与展望

OVCA 是妇科癌症死亡的主要原因,严重威胁女性的身体健康和生命安全。尽管近年来现代医学和外科手术取得了显著进步,仍有约 75% 的 OVCA 患者接受传统治疗后疾病复发,晚期患者的 5 年生存率更是不足 30%。因此,OVCA 患者亟须更有效的治疗方案。近年来,研究者对卵巢 TME 中的关键 TIL 有了更加深入的了解。基于此,多种联合治疗策略被提出,例如:将 TIL 疗法与 ICI、PARPi、OV 或 DC 疫苗联用,旨在协同逆转免疫抑制并增强抗肿瘤免疫反应。这些进展使得 TIL 疗法重新成为 OVCA 治疗领域关注的焦点。

TIL 大量浸润与 OVCA 患者接受临床治疗后更好的预后相关,且早期临床试验证实了 TIL 疗法治疗 OVCA 的可行性,但该疗法在实际应用中仍面临多重挑战,包括免疫抑制性卵巢肿瘤微环境、TIL 自身抗肿瘤活性不足以及显著的治疗相关毒性,导致 TIL 疗法在 OVCA 上难以广泛实施。未来研究应聚焦以下方向:① 利用单细胞测序、空间转录组等高通量技术深度解析 OVCA 中 TIL 的异质性,了解不同 TIL 亚群在肿瘤微环境中的功能差异及其与免疫逃逸的关联,并以此系统绘制 TIL 免疫图谱,建立能够精准预测疗效的新型 TIL 免疫分型系统;② 应着力改进 TIL 的体外制备工艺,可探索利用 CRISPR-Cas9 基因编辑技术敲除 TIL 中的免疫检查点分子,以增强产品回输后的抗肿瘤活性与持久性;同时,引入 4-1BB 共刺激信号或 IL-15 等细胞因子,富集具有记忆表型的抗肿瘤 T 细胞;③ 在临床转化层面,构建 TIL 联合治疗策略体系,系统性地评估 TIL 疗法与 ICI、PARPi、OV 以及 DC 疫苗等药物联用的时序、剂量与协同效应,为晚期 OVCA 患者带来最佳疗效。

总之,通过对 TIL 的深入研究以及多学科交叉合作与技术创新,TIL 疗法有望逐步克服现有障碍,为卵巢癌患者带来新的生存希望。

[ 参 考 文 献 ]

[1] COLOMBO N, SESSA C, DU BOIS A, *et al*. ESMO-ESGO con-

sensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(5): 672 – 705.

[2] WANG Y, WANG Z, ZHANG ZH, *et al*. Burden of ovarian cancer in China from 1990 to 2030: a systematic analysis and comparison with the global level[J]. *Front Public Health*, 2023, 11: 1136596.

[3] SIDERIS M, MENON U, MANCHANDA R. Screening and prevention of ovarian cancer[J]. *Med J Aust*, 2024, 220(5): 264 – 274.

[4] KONSTANTINOPOULOS PA, MATULONIS UA. Clinical and translational advances in ovarian cancer therapy[J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(9): 1239 – 1257.

[5] ZILBERG C, FERGUSON AL, LYONS JG, *et al*. The tumor immune microenvironment in primary cutaneous melanoma[J]. *Arch Dermatol Res*, 2025, 317(1): 273.

[6] SARNAIK AA, HAMID O, KHUSHALANI NI, *et al*. Lifileucel, a tumor-infiltrating lymphocyte therapy, in metastatic melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(24): 2656 – 2666.

[7] GHISONI E, BENEDETTI F, MINASYAN A, *et al*. Myeloid cell networks govern re-establishment of original immune landscapes in recurrent ovarian cancer[J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(8): 1568 – 1586. e10.

[8] ZHANG L, CONEJO-GARCIA JR, KATSAROS D, *et al*. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(3): 203 – 213.

[9] BREDEL D, TIHIC E, MOURAUD S, *et al*. Immune checkpoints are predominantly co-expressed by clonally expanded CD4$^+$ FoxP3$^+$ intratumoral T-cells in primary human cancers[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 333.

[10] LOPEZ DE RODAS M, NAGINENI V, RAVI A, *et al*. Role of tumor infiltrating lymphocytes and spatial immune heterogeneity in sensitivity to PD-1 axis blockers in non-small cell lung cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(6): e004440.

[11] WONG PF, WEI W, SMITHY JW, *et al*. Multiplex quantitative analysis of tumor-infiltrating lymphocytes and immunotherapy outcome in metastatic melanoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(8): 2442 – 2449.

[12] TAY RE, RICHARDSON EK, TOH HC. Revisiting the role of CD4$^+$ T cells in cancer immunotherapy-new insights into old paradigms[J]. *Cancer Gene Ther*, 2021, 28(1 – 2): 5 – 17.

[13] RUDENSKY AY. Regulatory T cells and Foxp3[J]. *Immunol Rev*, 2011, 241(1): 260 – 268.

[14] MYOJIN Y, BABAEI S, TREHAN R, *et al*. Multiomics analysis of immune correlatives in hepatocellular carcinoma patients treated with tremelimumab plus durvalumab[J]. *Gut*, 2025, 74(6): 983 – 995.

[15] FRIDMAN WH, MEYLAN M, PETITPREZ F, *et al*. B cells and tertiary lymphoid structures as determinants of tumour immune contexture and clinical outcome[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(7): 441 – 457.

[16] LUNDGREN S, BERNTSSON J, NODIN B, *et al*. Prognostic impact of tumour-associated B cells and plasma cells in epithelial ovarian cancer[J]. *J Ovarian Res*, 2016, 9: 21.

[17] KASIKOVA L, RAKOVA J, HENSLER M, *et al*. Tertiary lymphoid structures and B cells determine clinically relevant T cell phenotypes in ovarian cancer[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 2528.

[18] CÓZAR B, GREPPI M, CARPENTIER S, *et al*. Tumor-infiltrating natural killer cells[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(1): 34 – 44.

[19] LOPES N, VIVIER E, NARNI-MANCINELLI E. Natural killer cells and type 1 innate lymphoid cells in cancer[J]. *Semin Immunol*, 2023, 66: 101709.

[20] SLATTERY K, YAO CH, MYLOD E, *et al*. Uptake of lipids from ascites drives NK cell metabolic dysfunction in ovarian cancer[J]. *Sci Immunol*, 2025, 10(107): eadr4795.

[21] AOKI Y, TAKAKUWA K, KODAMA S, *et al*. Use of adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes alone or in combination with cisplatin-containing chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 1991, 51(7): 1934 – 1939.

[22] FUJITA K, IKARASHI H, TAKAKUWA K, *et al*. Prolonged disease-free period in patients with advanced epithelial ovarian cancer after adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes[J]. *Clin Cancer Res*, 1995, 1(5): 501 – 507.

[23] CHESNEY J, LEWIS KD, KLUGER H, *et al*. Efficacy and safety of lifileucel, a one-time autologous tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) cell therapy, in patients with advanced melanoma after progression on immune checkpoint inhibitors and targeted therapies: pooled analysis of consecutive cohorts of the C-144-01 study[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(12): e005755.

[24] AI LY, XU AT, XU J. Roles of PD-1/PD-L1 pathway: signaling, cancer, and beyond[M]//Regulation of Cancer Immune Checkpoints. Singapore: Springer Singapore, 2020: 33 – 59.

[25] BAŞ Y, KOÇ N, HELVAC? K, *et al*. Clinical and pathological significance of programmed cell death 1 (PD-1)/programmed cell death ligand 1 (PD-L1) expression in high grade serous ovarian cancer[J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(2): 100994.

[26] CHENG LY, CHEN LJ, SHI Y, *et al*. Efficacy and safety of bispecific antibodies vs. immune checkpoint blockade combination therapy in cancer: a real-world comparison[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 77.

[27] GANGAEV A, ROZEMAN EA, ROHAAN MW, *et al*. Differential effects of PD-1 and CTLA-4 blockade on the melanoma-reactive CD8 T cell response[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(43): e2102849118.

[28] MULLINAX JE, HALL M, PRABHAKARAN S, *et al*. Combination of ipilimumab and adoptive cell therapy with tumor-infiltrating lymphocytes for patients with metastatic melanoma[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 44.

[29] 于雅鑫, 王晓丽, 张大奎, 等. 奥拉帕尼衍生物作为 PARP-1 抑制剂的设计及合成[J]. 中国医药导刊, 2025, 27(4): 412 – 418.

[30] LI SY, WANG LL, WANG YY, *et al*. The synthetic lethality of targeting cell cycle checkpoints and PARPs in cancer treatment[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 147.

[31] BARADÁCS I, TEUTSCH B, VÁRADI A, *et al*. PARP inhibitor era in ovarian cancer treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Ovarian Res*, 2024, 17(1): 53.

[32] STANGE C, DREYER TF, RIEDEL M, *et al*. PARP inhibitor-induced anti-tumour chemokine response is suppressed by dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in ovarian cancer[J]. *Br J Cancer*, 2025, 133(4): 582 – 593.

[33] SANTOIEMMA PP, POWELL DJ Jr. Tumor infiltrating lymphocytes in ovarian cancer[J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(6): 807 – 820.

[34] RAHMAN MM, MCFADDEN G. Oncolytic viruses: newest frontier for cancer immunotherapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(21): 5452.

[35] SANTOS JM, HEINIÖ C, CERVERA-CARRASCON V, *et al*. Oncolytic adenovirus shapes the ovarian tumor microenvironment for potent tumor-infiltrating lymphocyte tumor reactivity[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000188.

[36] QUIXABEIRA DA, JIROVEC E, PAKOLA S, *et al*. Improving the cytotoxic response of tumor-infiltrating lymphocytes towards advanced stage ovarian cancer with an oncolytic adenovirus expressing a human vIL-2 cytokine[J]. *Cancer Gene Ther*, 2023, 30(11): 1543 – 1553.

[37] GE CX, YANG XL, XIN JX, *et al*. Recent advances in antitumor dendritic cell vaccines[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2023, 38(7): 450 – 457.

[38] TANYI JL, BOBISSE S, OPHIR E, *et al*. Personalized cancer

vaccine effectively mobilizes antitumor T cell immunity in ovarian cancer[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(436): eaao5931.
[39] FUCIKOVA J, HENSLER M, KASIKOVA L, *et al*. An autologous dendritic cell vaccine promotes anticancer immunity in patients with ovarian cancer with low mutational burden and cold tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(14): 3053 – 3065.
[40] WU B, ZHANG B, LI BW, *et al*. Cold and hot tumors: from molecular mechanisms to targeted therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 274.
[41] ABREU MM, CHOCRON AF, SMADJA DM. From cold to hot: mechanisms of hyperthermia in modulating tumor immunology for enhanced immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1487296.
[42] ZHAO J, WANG ZM, TIAN YY, *et al*. T cell exhaustion and senescence for ovarian cancer immunotherapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2024, 104 – 105: 1 – 15.
[43] KRISHNA S, LOWERY FJ, COPELAND AR, *et al*. Stem-like CD8 T cells mediate response of adoptive cell immunotherapy against human cancer[J]. *Science*, 2020, 370(6522): 1328 – 1334.
[44] RAFIQUL ISLAM SM, MAEDA T, TAMAOKI N, *et al*. Reprogramming of tumor-reactive tumor-infiltrating lymphocytes to human-induced pluripotent stem cells[J]. *Cancer Res Commun*, 2023, 3(5): 917 – 932.
[45] ZHANG L, MORGAN RA, BEANE JD, *et al*. Tumor-infiltrating lymphocytes genetically engineered with an inducible gene encoding interleukin-12 for the immunotherapy of metastatic melanoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(10): 2278 – 2288.
[46] SHEN J, ZOU ZZ, GUO JY, *et al*. An engineered concealed IL-15-R elicits tumor-specific $CD8^+$ T cell responses through PD-1-Cis delivery[J]. *J Exp Med*, 2022, 219(12): e20220745.

编辑:祁媛/接受日期:2025 – 10 – 14