

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.01.016

· 病例报道 ·

## 新型抗体偶联药物治疗多线治疗后进展的铂耐药性卵巢癌1例及文献复习

### A novel antibody-drug conjugate in the treatment of platinum-resistant recurrent ovarian cancer progressed after multiple lines of therapy: a case report and review of literatures

殷姿<sup>1</sup>, 邓丽萍<sup>2</sup>, 周凡<sup>3</sup>, 卢慧<sup>3</sup>, 包金枫<sup>1</sup>, 朱丽晶<sup>1</sup>, 刘宝瑞<sup>1</sup> (1. 南京大学医学院附属鼓楼医院 肿瘤中心暨南京大学临床肿瘤研究所, 江苏 南京 210008; 2. 南京医科大学鼓楼临床医学院 肿瘤中心, 江苏 南京 210008; 3. 南京中医药大学鼓楼临床医学院 肿瘤中心, 江苏 南京 210008)

**[摘要]** 铂耐药性卵巢癌(PROC)是卵巢癌进展的必经阶段,患者预后普遍较差。目前常规的治疗方法效果不佳,亟需新的治疗药物。本文报道1例经多线治疗后进展的PROC患者,在临床试验中接受靶向间皮素(MSLN)的新型抗体偶联药物(ADC)RC88治疗后,肝转移灶和肝门部淋巴结明显缩小,骨转移灶范围减小,达到部分缓解。通过总结该患者的病史资料、影像学表现、基因检测、治疗方案、治疗效果等病例资料,并对PROC的治疗方法进行文献回顾,探讨RC88治疗作为新药在PROC的应用前景。靶向MSLN的RC88在PROC治疗中显示出良好的抗肿瘤效果和安全性,能够显著减轻肿瘤负荷,为晚期PROC的治疗带来了新希望。

**[关键词]** 铂耐药性卵巢癌(PROC);抗体偶联药物(ADC);RC88

**[临床试验注册号]** CTR20192142

**[中图分类号]** R737.31;R730.5;R979.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)01-0115-04

铂类药物是治疗卵巢癌最有效的药物之一,以铂为基础的化疗初始缓解率高达80%,但随着病程进展,铂耐药难以避免。铂耐药性卵巢癌(platinum-resistant ovarian cancer, PROC)是指患者在最后一次铂类化疗后6个月内病情再次进展,在临床上十分常见,几乎所有复发性卵巢癌患者最终都会经历铂耐药复发<sup>[1-2]</sup>。目前,对PROC的治疗主要依赖非铂类化疗药物和抗血管生成靶向药物,然而这些治疗方法的疗效并不理想,患者的预后仍然较差,难以满足临床治疗的需求<sup>[3]</sup>。本例患者经手术+化疗+免疫+靶向+放疗等多线治疗后再次进展,评估为铂耐药复发,以多发肝、淋巴结、骨转移为特征,常规药物治疗难以控制其病情进展。患者肿瘤组织中间皮素(mesothelin, MSLN)检测呈强阳性。经注射用抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)RC88治疗后,可测量的病灶包括肝转移灶和肝门部淋巴结均明显缩小,骨转移灶的范围也较以前有所缩小,显示出显著的临床疗效,现报道如下。

#### 1 临床病例

患者女性,46岁,2016年8月因“腹部饱胀2周”于南京大学医学院附属鼓楼医院妇科就诊时发现腹腔积液,腹腔积液涂片检查见癌细胞。2016-09-01行“卵巢癌肿瘤细胞减灭术(子宫+双附件+阑尾+网膜切除术)”。术后病理检查确诊为双侧卵巢高级别浆液性腺

癌。左侧卵巢肿块大小3 cm×2 cm×1 cm,癌组织累及并穿透局灶同侧卵巢白膜,神经未见癌组织侵犯,脉管内见癌栓;右侧卵巢肿块大小2.5 cm×1.8 cm×1.2 cm,癌组织累及并穿透局灶同侧卵巢白膜,神经未见癌组织侵犯,脉管内见癌栓;双侧输卵管系膜、输卵管管壁及子宫壁均未见癌组织累及,宫颈下切缘未见癌组织;子宫内膜增生期改变,宫颈示慢性宫颈炎;另见非典型组织为增生的纤维肉芽组织,其内局灶见癌组织浸润;慢性阑尾炎,大网膜组织内见腺癌组织浸润。免疫组化检测结果显示,癌细胞表达:ER(弱+),PAX8(+),p53(-),CK7(++)、CA125(++)、CK20(-)、Ki67约40%(+),CK5/6(-),Vim(-),PR(-),p63(-),WT-1(+);滤泡囊肿被覆细胞表达p63(-)。手术病理分期为IIIc期。2016-09-07行紫杉醇脂质体(210 mg)静脉注射+顺铂(100 mg)腹腔灌注化疗1周期。2016-09-29至2017-01-16行紫杉醇脂质体(210 mg)+卡铂(600 mg)静脉滴注化疗6周期。

2018-04复查B超示肝占位,进一步检查CT、MRI示肝膈顶部占位,考虑为转移灶,为铂敏感复发。2018-04-28至2018-09-07行吉西他滨(1.6 g d1、d8)+顺铂(50 mg d1~3)+贝伐珠单抗(500 mg d0)化疗6周期,疗效评价部分缓解(PR)。此后,给予贝伐珠单抗

**[作者简介]** 殷姿(2000—),女,硕士生,主要从事肿瘤免疫治疗研究。E-mail: 18956980654@163.com

**[通信作者]** 朱丽晶, E-mail: zhulj@hotmail.com

(500 mg)维持治疗至2019-05-09,期间行遗传性肿瘤55基因全外显子检测提示,检出意义未明基因SMARCA4突变,未发现有意义BRCA1/2致病性突变。

2021-04-15复查腹部CT示:肝膈顶部结节、肝肾间隙结节较前增大,腹膜后多发肿大淋巴结。2021-05-04血清CA125为50.07 U/mL,考虑疾病进展(PD),再次铂敏感复发。2021-05-09至2021-10-11行白蛋白紫杉醇(300 mg d1)+奈达铂(40 mg d1~2)静脉化疗6周期,疗效评价PR。2021-11-05至2023-02口服奥拉帕利(300 mg bid)维持治疗。

2023-02-14复查CT示:腹膜后淋巴结较以前增大,考虑PD。2023-04-11至2023-05-10行腹膜后淋巴结放疗,完成剂量为PTV 2 Gy×20 f,PGTV 3 Gy×20 f,治疗期间同步伊立替康周方案化疗4次。2023-05-23复查CT示:腹膜后淋巴结明显缩小,疗效评价PR。2023-05-26至2023-08-09行伊立替康(200 mg d1)+顺铂(40 mg d1~2)方案化疗4周期。2023-09-09复查CT、MRI示:肝内多发占位,考虑转移病灶,肝门部多发肿大淋巴结,评估为铂耐药复发。2023-09-15行肝病灶穿刺活检,病理提示转移性肿瘤,以卵巢来源可能性大,MSLN检测阳性(图1)。患者自愿参加“评价注射用新型MSLN靶向ADC RC88在晚期恶性实体瘤患者中的安全性、有效性和药代动力学特征的多中心、开放性、多队列扩展I/IIa期临床研究(研究编号:RC88-C001)”。2023-10-09至2023-12-15行RC88治疗4周期(剂量组:2.0 mg/kg,第1周期128 mg,第2周期130 mg,第3周期126 mg,第4周期124 mg);2周期、4周期后复查CT提示:可测量病灶肝病灶和肝门部淋巴结均明显缩小,可测量病灶达到PR。患者2023-09-25基线检查ECT全身骨显像(外院)未见明显异常。2023-11-21来本院检查骨扫描提示骨转移可能,完善MRI检查明确T5右侧附件区、L5椎体、双侧髂骨及骶骨多发转移,经影像学读片不排除基线存在骨转移可能。2023-12-05开始给予唑来膦酸保护治疗(28 d/次),配合RC88治疗。2023-12-30复查MRI结果显示,患者的骨转移病灶范围较以前有所缩小(图1)。治疗期间患者出现白细胞减低、中性粒减低、贫血、轻度食欲降低、轻度谷丙转氨酶升高、手指麻木等不良反应。经过对症治疗和精心管理后,这些症状得到了有效地控制或消失。

## 2 讨论

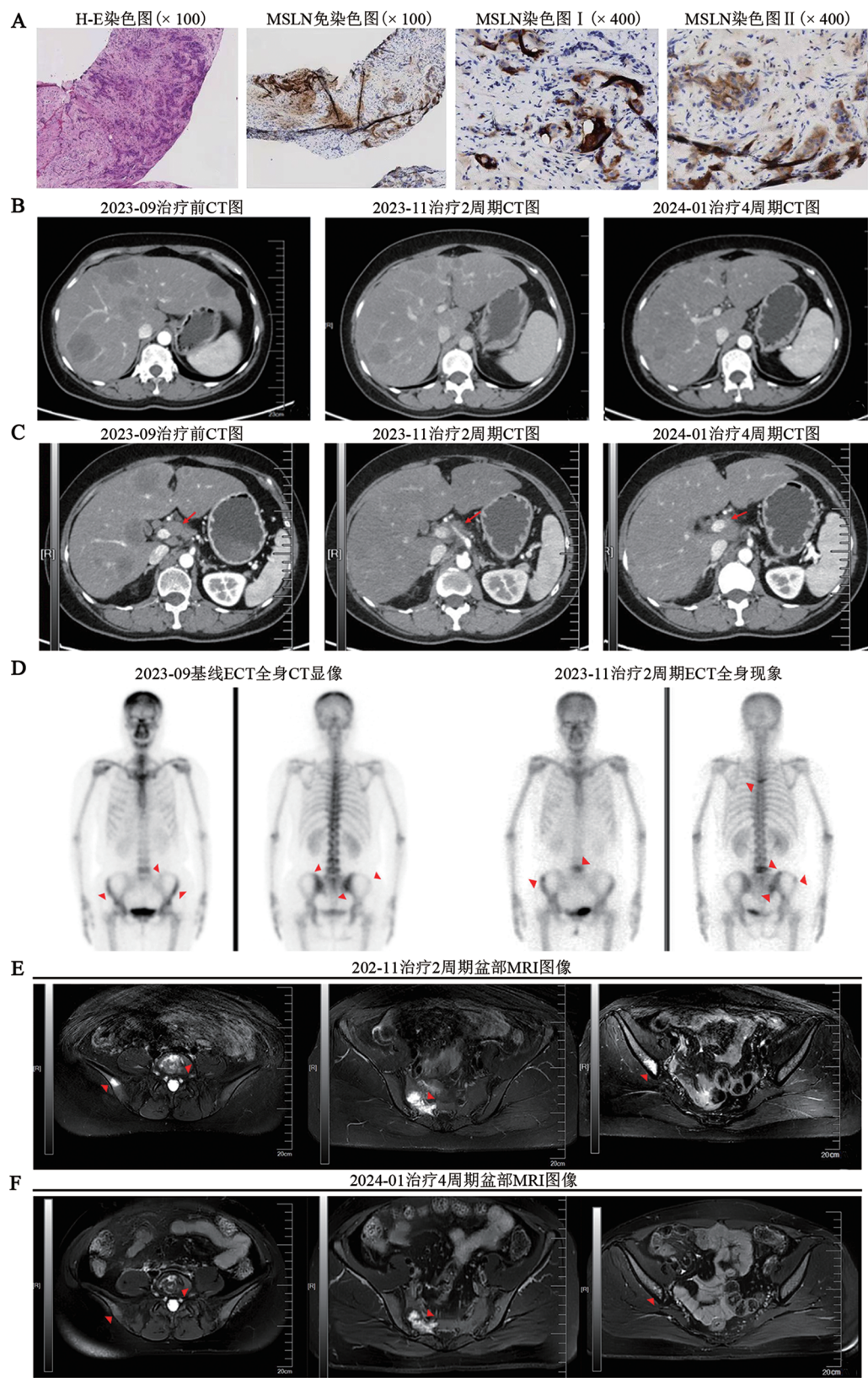
卵巢癌是严重影响女性健康的恶性肿瘤之一。2022年全球约有313 959例妇女被诊断为卵巢癌,死亡人数

207 252例<sup>[4]</sup>。因早期临床症状不典型,又缺乏有效的筛查手段,大多数卵巢癌患者在被确诊时已处于疾病的晚期<sup>[5]</sup>。尽管进行了手术切除联合规范化疗,多数卵巢癌患者仍会经历反复复发和疾病进展,随着无铂间期(platinum-free interval, PFI)的不断缩短,最终对铂敏感的复发性卵巢癌都会演进为PROC<sup>[6]</sup>。PROC的治疗有效率低,患者预后较差。近年来,虽然多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂[poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, PARPi]和贝伐珠单抗等靶向药物的短期疗效有一定改善,但仍未解决这一难题<sup>[7-9]</sup>,免疫检查点抑制剂在PROC的效果更是不尽如人意<sup>[10]</sup>。在近期的临床研究中,以叶酸受体 $\alpha$ (folate receptor alpha, FD $\alpha$ )为靶点的新型ADC索米妥昔单抗(mirvetuximab soravtansine)在PROC患者展现了较好的疗效,单药客观缓解率(ORR)达到32.4% [95% CI(23.6, 42.2)],中位缓解持续时间为6.9个月 [95% CI(5.6, 9.7)],已被美国FDA批准用于FR $\alpha$ 阳性PROC的治疗,但国内尚未上市<sup>[8,11]</sup>。

ADC将单克隆抗体药物的高特异性和小分子细胞毒性药物的高活性相结合,不仅可以提高肿瘤药物的靶向性,还能降低毒副作用<sup>[12]</sup>。MSLN是一种糖基磷脂酰肌醇锚定的细胞表面糖蛋白,在正常人体组织中仅表达于胸膜、腹膜和心包膜内的间皮细胞,但在部分实体瘤细胞中过表达,在卵巢癌中表达率达60%~65%,在高级别浆液性卵巢癌中的表达率甚至可达97%<sup>[13]</sup>。有研究<sup>[14-15]</sup>认为,MSLN与CA125一起参与卵巢癌细胞的增殖、黏附和转移过程,与卵巢癌细胞耐药密切相关,而MSLN表达下调在一定程度上可逆转细胞耐药、降低化疗药物的毒性,因此将MSLN作为卵巢癌靶向治疗的靶点具有巨大的潜力。注射用RC88是一种新型的抗MSLN的ADC,由重组人源化MSLN单克隆抗体通过连接器偶联微管抑制剂单甲基澳瑞他汀E(monomethyl auristatin E, MMAE)形成。RC88对MSLN具有高度亲和力,能特异性结合表达MSLN的组织,与内源性配体竞争,对MSLN不同表达水平的肿瘤细胞均具有杀伤作用,其杀伤作用与MSLN表达呈正相关。临床前研究结果<sup>[16]</sup>显示,RC88在人卵巢癌OVCAR-3细胞小鼠模型中表现出显著的抑瘤作用。2020年开展的多中心、非随机、开放的I/IIa期(RC88-C001、RC88-C002)临床研究(临床试验注册号:CTR20192142)结果表明,卵巢癌队列中既往 $\leq 4$ 线的患者ORR为41.7%,疾病控制率(DCR)为91.7%,最常见的相关不良反应为血液学毒性、胃肠道毒性和转氨酶升高,均为可控,展示出良好的获益-风险比。此外,在宫颈癌、肺癌的治疗中,RC88也展示出良好的抗肿瘤活性。目前,一项单臂、多中心II期临床研究在此基础上展开,计划纳入



既往接受过1~3线系统性抗肿瘤治疗后复发进展的PROC、输卵管癌和原发性腹膜癌受试者,以明确RC88单药治疗的疗效和安全性,其结果仍在评估中。



A:肝转移灶穿刺组织MSLN免疫组化染色呈强阳性;B:RC88治疗前后肝转移灶CT影像学变化;C:RC88治疗前后肝门部淋巴结的CT影像学变化;D:基线ECT全身骨显像可见疑似腰椎、骨盆代谢增高病灶,治疗2周期后ECT全身骨显像提示T5、L5椎体及右侧盆骨多发骨病变;E、F:RC88治疗2周期(E)和4周期(F)骨转移病灶MRI成像比较。

图1 PROC患者肝转移灶MSLN免疫组化检测结果及RC88治疗前后影像学比较

本例患者初治时即为晚期高级别卵巢浆液性腺癌, 尽管经过手术治疗和规范的化疗、靶向治疗、维持治疗等药物治疗及局部放射治疗, 仍多次复发, 在经过多线治疗后最终进展为PROC, 病情进展快, 以多发肝、淋巴结、骨转移为特征, 肿瘤负荷大, 常规药物难以控制病情。其肿瘤组织MSLN检测呈强阳性, 经注射用RC88治疗后可测量肝转移灶和肝门部淋巴结均明显缩小, 骨转移灶范围较以前缩小, 展现出显著的临床疗效。治疗后该患者出现的主要不良反应为骨髓抑制(Ⅱ°白细胞减低、Ⅲ°中性粒细胞减低、贫血), 考虑与MMAE对骨髓造血细胞的毒性反应相关<sup>[17]</sup>, 该毒性反应在临床易监测且有较好的药物可以缓解和改善, 其余不良反应均在可控范围内, 总体安全性及耐受性良好。

RC88作为一种新型靶向MSLN的ADC, 可能成为在PROC极具前景的治疗策略, 在治疗PROC方面展现出显著的抗肿瘤活性及良好的安全性和耐受性。然而, 目前开展的临床试验中尚未包括对患者免疫功能的系统性检测, 这就影响了人们对药物如何影响免疫系统的全面评估。因此, 未来需要进行更多多中心、随机的临床试验加以验证RC88的疗效及安全性。

**利益冲突:** 所有作者声明均无利益冲突。

## 参考文献

- [1] MATULONIS U A, SOOD A K, FALLOWFIELD L, *et al.* Ovarian cancer[J/OL]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16061[2024-06-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27558151/>. DOI: 10.1038/nrdp.2016.61.
- [2] YANG L, XIE H J, LI Y Y, *et al.* Molecular mechanisms of platinum-based chemotherapy resistance in ovarian cancer (review)[J/OL]. Oncol Rep, 2022, 47(4): 82[2024-06-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8908330/>. DOI: 10.3892/or.2022.8293.
- [3] RICHARDSON D L, ESKANDER R N, O'MALLEY D M. Advances in ovarian cancer care and unmet treatment needs for patients with platinum resistance: a narrative review[J]. JAMA Oncol, 2023, 9(6): 851-859. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.0197.
- [4] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [5] KONSTANTINOPOULOS P A, MATULONIS U A. Clinical and translational advances in ovarian cancer therapy[J]. Nat Cancer, 2023, 4(9): 1239-1257. DOI: 10.1038/s43018-023-00617-9.
- [6] MARKMAN M, MARKMAN J, WEBSTER K, *et al.* Duration of response to second-line, platinum-based chemotherapy for ovarian cancer: implications for patient management and clinical trial design[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(15): 3120-3125. DOI: 10.1200/JCO.2004.05.195.
- [7] LHEUREUX S, GOURLEY C, VERGOTE I, *et al.* Epithelial ovarian cancer[J]. Lancet, 2019, 393(10177): 1240-1253. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32552-2.
- [8] ST LAURENT J, LIU J F. Treatment approaches for platinum-resistant ovarian cancer[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(2): 127-133. DOI: 10.1200/JCO.23.01771.
- [9] 周璐, 崔恒, 朱秀红. PARP抑制剂在卵巢癌治疗中的耐药机制和抗耐药研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2024, 31(4): 410-415. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.04.014.
- [10] LE SAUX O, RAY-COQUARD I, LABIDI-GALY S I. Challenges for immunotherapy for the treatment of platinum resistant ovarian cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2021, 77: 127-143. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.08.017.
- [11] MATULONIS U A, LORUSSO D, OAKNIN A, *et al.* Efficacy and safety of mirvetuximab soravtansine in patients with platinum-resistant ovarian cancer with high folate receptor alpha expression: results from the SORAYA study[J/OL]. J Clin Oncol, 2023, 41(13): 2436-2445[2024-06-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10150846/>. DOI: 10.1200/JCO.22.01900.
- [12] MANZANO A, OCAÑA A. Antibody-drug conjugates: a promising novel therapy for the treatment of ovarian cancer[J/OL]. Cancers, 2020, 12(8): 2223[2024-06-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32784819/>. DOI: 10.3390/cancers12082223.
- [13] CHU Q. Targeting mesothelin in solid tumours: anti-mesothelin antibody and drug conjugates[J/OL]. Curr Oncol Rep, 2023, 25(4): 309-323[2024-06-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/3383122/>. DOI: 10.1007/s11912-023-01367-8.
- [14] WEIDEMANN S, GAGELMANN P, GORBOKON N, *et al.* Mesothelin expression in human tumors: a tissue microarray study on 12, 679 tumors[J/OL]. Biomedicines, 2021, 9(4): 397[2024-06-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8067734/>. DOI: 10.3390/biomedicines9040397.
- [15] SASAKI A, AKITA K, ITO F, *et al.* Difference in mesothelin-binding ability of serum CA125 between patients with endometriosis and epithelial ovarian cancer[J]. Int J Cancer, 2015, 136(8): 1985-1990. DOI: 10.1002/ijc.29185.
- [16] JIANG J, LI S J, TANG N P, *et al.* Preclinical safety profile of RC88-ADC: a novel mesothelin-targeted antibody conjugated with monomethyl auristatin E[J]. Drug Chem Toxicol, 2023, 46(1): 24-34. DOI: 10.1080/01480545.2021.2005085.
- [17] KOVTUN Y V, AUDETTE C A, YE Y M, *et al.* Antibody-drug conjugates designed to eradicate tumors with homogeneous and heterogeneous expression of the target antigen[J]. Cancer Res, 2006, 66(6): 3214-3221. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3973.

[收稿日期] 2024-06-19

[修回日期] 2024-11-11

[本文编辑] 党瑞山