

首个靶向叶酸受体 α 抗体偶联药物——msirvetuximab soravtansine

徐鑫¹, 苏铮^{1,2}, 肖典¹, 谢菲^{1*}

1. 国家应急防控药物工程技术研究中心 中国人民解放军军事科学院军事医学研究院, 北京 100850; 2. 沈阳药科大学 制药工程学院, 沈阳 110016

【摘要】 叶酸受体 α (FR α) 是通过糖基磷脂酰肌醇连接的细胞表面糖蛋白, 在正常组织中低表达而在多种肿瘤组织中高表达, 尤其常见于卵巢癌、子宫内膜癌、三阴性乳腺癌和非小细胞肺癌中。Mirvetuximab soravtansine 是 ImmunoGen 公司开发的首个靶向 FR α 的抗体偶联药物 (ADC), 目前正处于 III 期临床试验阶段。临床前研究和多项临床试验证实, mirvetuximab soravtansine 单药治疗或与其他药物联用均对 FR α 高表达且铂类耐药的高级别浆液性上皮性卵巢癌、原发性腹膜或输卵管癌患者具有良好疗效和安全性。基于 mirvetuximab soravtansine 对 FR α 高表达肿瘤的良好应用前景, 本文对 mirvetuximab soravtansine 的基本信息、作用机制、临床前研究、临床研究等信息作一概述。

【关键词】 mirvetuximab soravtansine; 抗体偶联药物; 叶酸受体 α ; 肿瘤

【中图分类号】 R979.1

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)12-0017-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.12.004

The first antibody-drug conjugate targeting folate receptor α —mirvetuximab soravtansine

XU Xin¹, SU Zheng^{1,2}, XIAO Dian¹, XIE Fei^{1*}

1. National Engineering and Technology Center of Emergency Prevention and Control Drugs, Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, Beijing 100850, China; 2. School of Pharmaceutical, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

叶酸受体 α (folate receptor α , FR α) 是叶酸受体家族的一员, 对叶酸具有高亲和力并可通过内吞作用将叶酸转运到细胞质中。FR α 在正常组织中表达水平通常较低^[1-2], 而在多种上皮肿瘤中常见 FR α 的异常高表达, 其中包括上皮性卵巢癌、子宫内膜腺癌、三阴性乳腺癌和非小细胞肺癌等^[3-5], 重要的是经过常规化疗后, 上皮性卵巢癌和子宫内膜癌中 FR α 高表达可以保持不变^[6]。综合上述特征, FR α 有望成为癌症治疗尤其是复发性及耐药性癌症的靶标, 同时也是抗体-药物偶联 (antibody-drug conjugates, ADC) 疗法的理想靶标^[7-9]。

ADC 是一种通过特殊连接子将特异性单克隆抗体与高毒性细胞毒剂偶联最终实现高精度靶向释药的递送系统。ADC 利用特异性抗体与肿瘤相关

抗原的相互作用将具有抗肿瘤活性的细胞毒剂直接递送至肿瘤细胞, 与传统化疗药物相比具有高度靶向性同时限制全身毒性。基于这一原理开发的 ADC 药物已成为发展最快的抗肿瘤药物之一, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 在 2000 年批准了首个 ADC 药物用于急性骨髓性白血病^[10], 至今已有 10 个 ADC 药物受 FDA 批准上市, 分别用于治疗急性淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、淋巴瘤和转移性乳腺癌等^[11-19]。

Mirvetuximab soravtansine (原名为 IMGN853) 是首个靶向叶酸受体 α 的 ADC 药物。临床前实验数据已证实 mirvetuximab soravtansine 对 FR α 具有高度靶向性^[20], 其单药治疗以及与抗肿瘤药物联合治疗均对 FR α 阳性高表达的铂类耐药上皮性卵巢癌、原发性

*通信作者: 谢菲, E-mail: xiefei0058@163.com

腹膜癌或输卵管癌均显示出良好的耐受性和有效性^[21-24],目前多项相关临床试验正在开展。这种全新靶点的ADC药物对FR α 高表达癌症的治疗具有广泛的应用前景,尤其是对铂类耐药上皮性卵巢癌或类似的具有不良预后的癌症治疗具有重大意义。

1 基本信息

Mirvetuximab soravtansine 是 ImmunoGen 公司开发的首个叶酸受体 α 靶向的ADC药物,主要用于治疗受体 α 高表达的铂类耐药上皮性卵巢、原发性腹膜癌或输卵管癌,目前已开展多项临床Ⅱ期与Ⅲ期试验。Mirvetuximab soravtansine 将人源化FR α 结合单克隆抗体 M9346A 同细胞毒性美登木素生物碱效应分子 DM4 进行偶联,每个抗体分子平均偶联 3~4 个 DM4^[25]。其化学结构式如图 1 所示。

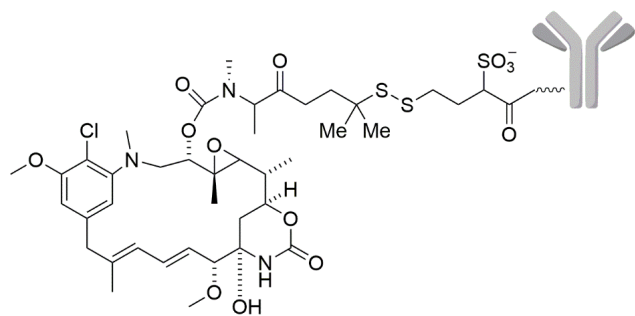


图1 Mirvetuximab soravtansine 的化学结构式

2 作用机制

Mirvetuximab soravtansine 是典型的 ADC 药物,使用FR α 高亲和力的 M9346A 抗体作为骨架^[26],在此基础上通过可裂解二硫化物亲水性连接子磺基-SPDB [N-succinimyl 4-(2-pyridyldithio)-2-sulfobutanoate]同细胞毒性美登木素生物碱效应分子 DM4 进行偶联。Mirvetuximab soravtansine 在体内首先通过抗原的介导作用被肿瘤细胞内吞,在溶酶体内断开连接子,随后进一步还原和 S-甲基化,形成美登木素生物碱衍生物 DM4 和 S-甲基-DM4。这 3 种分解代谢物通过抑制肿瘤细胞微管蛋白聚合和组装,使细胞周期停滞并死亡^[25]。此外 DM4 分子及其代谢物能够从抗原阳性的肿瘤细胞扩散到相邻的肿瘤细胞中,并由于旁观者的细胞毒活性杀死它们^[27-28]。

3 临床前研究

3.1 Mirvetuximab soravtansine 单药模式的临床前研究

临床前研究^[27]评估了 mirvetuximab soravtansine 对不同表达水平的FR α 阳性肿瘤细胞毒性,结果对 3 种高FR α 表达细胞系有活性,对 4 种低FR α 表达细胞系没有活性。在肿瘤异种移植小鼠模型中,mirvetuximab soravtansine 可导致 5 种FR α 阳性肿瘤消退或生长延迟,对FR α 阴性肿瘤无活性。研究表明,mirvetuximab soravtansine 的活性仅靶向FR α 肿瘤模型^[27]。

体外细胞毒性试验^[29]中,6 种高FR α 表达细胞系中 mirvetuximab soravtansine 与 ADC 同型对照组相比细胞毒性均明显增加,在相同的低表达FR α 细胞系中,mirvetuximab soravtansine 与 ADC 同型对照组相比未显示出毒性差异。

临床前体内试验^[29]中,在高级别子宫内膜癌的小鼠异种移植模型上,mirvetuximab soravtansine 组与 ADC 同型对照组、M9346A 对照组和 PBS 对照组相比具有更长的中位生存期,分别为 78、60、48 和 35 d。在浆液性子宫颈癌 PDX 模型中也观察到一致结果,mirvetuximab soravtansine 组具有最长的中位生存期为 39 d,ADC 同型对照、M9346A 和 PBS 对照组的中位生存期均为 18 d。

3.2 Mirvetuximab soravtansine 联合治疗的临床前研究

Mirvetuximab soravtansine 联合卡铂与单药模式相比进一步提高了 DNA 损伤标志因子 γ H2AX 水平,标志肿瘤细胞的有丝分裂受到更强抑制,体内抗肿瘤活性试验中第 39 天的肿瘤生长抑制达到 97%^[28]。Mirvetuximab soravtansine 联合聚乙二醇脂质体阿霉素 (polyethylene glycol liposome doxorubicin, PLD) 在 IGROV-1 细胞系中显示出体外抗增殖活性,与单药治疗相比可见更明显的 S 和 G2/M 细胞增殖周期延迟^[28]。Mirvetuximab soravtansine 联合贝伐单抗在铂类耐药 PDX 模型上与单药模式相比具有更好的疗效并能进一步提高 γ H2AX 水平^[28]。

临床前研究证实了FR α 表达是肿瘤细胞对 mirvetuximab soravtansine 敏感性的关键决定因素,同时

mirvetuximab soravtansine 显示出良好的活性,支持其基于FR α 表达的靶向治疗。

4 临床研究

ImmunoGen 公司对 mirvetuximab soravtansine 已开展多项临床试验,以评估其治疗子宫内膜癌、卵巢癌和腹膜癌等适应证的安全性、耐受性和疗效,见表1。该药物针对FR α 阳性实体瘤单独给药的2项I期临床试验已完成;针对上皮性卵巢癌、原发性腹膜癌和输卵管癌联合治疗的II期临床试验已经开展,预期2020年7月结束;针对上皮性卵巢癌、原发性腹膜癌和输卵管癌的联合治疗的III期临床试验已于2020

年1月完成。

4.1 单独给药的I期临床试验

一项剂量递增的I期临床研究(NCT02996825)^[21],已经完成旨在评估mirvetuximab soravtansine单独给药的最大耐受剂量(maximum-tolerated dose, MTD)和II期临床试验的推荐剂量(recommended phase II dose, RP2D),并初步研究其药物代谢动力学特征和临床活性。44例FR α 阳性高表达受试者接受每3周1次静脉注射,给药治疗剂量由0.15~7.0 mg/kg递增。75%的受试者发生与研究药物相关的不良事件(treatment emergent adverse event, TEAE)大多数为1级或2级。药物代谢动力学研究未观察到有意义

表1 Mirvetuximab soravtansine 主要临床试验

临床试验注册号	受试药物	临床阶段	受试者(例)	适应证	开始时间	预计完成时间
NCT01609556	mirvetuximab soravtansine	I	205	FR α 阳性实体瘤	2012年5月	2019年4月
NCT02606305	mirvetuximab soravtansine+bevacizumab+carboplatin+pegylated liposomal doxorubicin+pembrolizumab+bevacizumab+carboplatin	I/II	264	上皮性卵巢癌、原发性腹膜癌、输卵管癌	2015年12月	2021年7月
NCT02631876	mirvetuximab soravtansine+paclitaxel+pegylated liposomal doxorubicin+topotecan	III	366	上皮性卵巢癌、原发性腹膜癌、输卵管癌、卵巢癌	2016年3月	2020年1月
NCT02996825	gemcitabine+gemcitabine hydrochloride+laboratory biomarker analysis+mirvetuximab soravtansine+pharmacological study	I	44	复发性乳腺癌、复发性输卵管癌、复发性卵巢癌、复发及原发性腹膜癌、复发性子宫体癌、三阴性乳腺癌	2017年3月	2023年12月
NCT03106077	mirvetuximab soravtansine	II	42	解剖学II AU IV期乳腺癌(AJCC v8)	2017年6月	2019年10月
NCT03552471	mirvetuximab soravtansine+rucaparib camsylate	I	42	复发性输卵管癌、复发性卵巢癌、复发性原发性腹膜癌、复发性子宫体癌、复发性子宫浆液性癌、复发性子宫癌、抗铂卵巢癌	2018年7月	2021年8月
NCT04209855	mirvetuximab soravtansine+paclitaxel+topotecan+pegylated liposomal doxorubicin	III	430	上皮性卵巢癌、腹膜癌、输卵管癌	2019年12月	2022年11月
NCT03835819	pembrolizumab+mirvetuximab soravtansine	II	35	子宫内膜癌	2020年1月	2023年10月
NCT04296890	mirvetuximab soravtansine	III	110	上皮性卵巢癌、腹膜癌、输卵管癌	2020年7月	2022年7月
NCT04274426	carboplatin+pegylated liposomal doxorubicin+gemcitabine+paclitaxel+mirvetuximab soravtansine	II	136	复发上皮性卵巢癌、输卵管或腹膜癌	2020年7月	2023年1月
NCT03832361	mirvetuximab soravtansine	II	50	子宫内膜癌	2020年7月	2028年10月

的药物蓄积。2例受试者观察到部分缓解(partial response, PR),客观缓解率(objective response rate, ORR)为5%,22例受试者观察到疾病稳定(stable disease, SD),总体临床受益率为23%。

另一项 I 期临床扩展试验(NCT01609556)^[30]评估了 mirvetuximab soravtansine 的安全性和临床活性,46 位受试者每 3 周 1 次给药 6.0 mg/kg,给药剂量基于调整后的体重(adjusted ideal body weight, AIBW)。结果 ORR 为 26%,中位无进展生存期(progress free survival, PFS)为 4.8 个月,中位缓解时间为 19.1 周。试验中最常见的 TEAE 为轻度(2 级)。

2 项 I 期临床研究中 mirvetuximab soravtansine 均显示出一定的临床活性和良好的安全性,确定 RP2D 为每 3 周 1 次 6.0 mg/kg(AIBW)。

4.2 联合用药的 I b/II 期临床试验

一项 I b/II 期临床试验(NCT02606305)^[22]正在进行,以评估 mirvetuximab soravtansine 联合用药的安全性、耐受性和抗肿瘤活性。264 例上皮性卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌患者被随机分配为以下 5 种联合治疗方案之一:联合贝伐单抗、联合卡铂、联合 PLD、联合派姆单抗或联合贝伐单抗+卡铂。

2018 年 5 月, Kathleen 等^[22]报告了 mirvetuximab soravtansine 与卡铂联合用药组的研究结果。18 例上皮性卵巢癌或输卵管癌受试者观察到 3 例完全缓解(complete response, CR)和 9 例 PR, ORR 为 71%,中/高 FR α 表达亚组中的 ORR 为 80%,总体人群 PFS 中位数为 15 个月。超过 20% 的受试者发生轻度至中度的 TEAE。

2018 年 10 月, Ursula 等^[23]报告了 mirvetuximab soravtansine 与派姆单抗的联合治疗组的评估结果,56 例铂类耐药卵巢癌受试者中的 83% 受试者中观察到肿瘤缩小,中/高 FR α 表达亚组中可见更明显的肿瘤缩小,早期中位反应持续时间(duration of response, DOR)为 6.9 个月。截至报道时间 16 例均具有中/高 FR α 表达的受试者仍在研究中,临床疗效数据尚不成熟,最终数据将进行长期随访。该联合治疗的 TEAE 主要为轻度至中度(≤ 2 级)事件,耐受性良好。

2020 年 1 月, David 等^[24]报告了 mirvetuximab soravtansine 和贝伐单抗的联合治疗组的评估结果。66 例受试者中 79% 为 FR α 中等或高表达。结果观察

到 5 例 CR 和 21 例 PR, ORR 为 39%, DOR 为 8.6 个月,总体疗效人群的中位 PFS 为 6.9 个月。高 FR α 表达亚组中 27% 受试者(7/26)在 12 个月内肿瘤无进展。治疗过程中 98% 受试者发生主要为轻度至中度(≤ 2 级)的 TEAE。

目前 mirvetuximab soravtansine 联合治疗的 I b/II 期临床试验正在进行中,已经获得的临床数据显示联合治疗方案对上皮性卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌具有良好的安全性、耐用性和抗肿瘤活性,且与单药模式相比具有优势。

4.3 III 期临床试验

一项开放、随机、多中心的 III 期临床研究(NCT02631876)^[31]旨在对比 mirvetuximab soravtansine 与化疗药(紫杉醇、PLD 或托泊替康)对 FR α 阳性表达的铂类耐药上皮性卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌治疗的安全性和有效性。366 位受试者以 2:1 的比例随机分组,分别每 3 周 1 次给予 6 mg/kg mirvetuximab soravtansine (AIBW)或化疗。主要终点是比较两者的 PFS,次要终点是比较两者 ORR、总生存期(overall survival, OS)和 PRO。2019 年 1 月, Kathleen 等^[32]报道该研究未达到主要终点。Mirvetuximab soravtansine 与化疗相比未能显著延长 PFS,两治疗组中意向性受试者的 PFS 分别为 4.1 和 4.4 个月,FR α 高表达患者的 PFS 分别为 4.8 和 3.3 个月。研究人员使用 PS2+评分系统重新指定 FR α 高表达亚组后再次进行结果分析, mirvetuximab soravtansine 显示出比化疗更好的疗效和耐受性, PFS 分别为 5.6 和 3.2, ORR 分别为 29% 和 6%, OS 分别为 16.4 和 11.4。且与化学疗法相比, mirvetuximab soravtansine 的 TEAE 发生率和停药率更低。

目前, ImmunoGen 公司正在开展 2 项名为 SORAYA (NCT04296890)^[33]和 MIRASOL (NCT04209855)^[34]的 III 期临床试验。SORAYA 是一项关键的单臂试验,旨在评估 mirvetuximab soravtansine 对 FR α 高表达铂类耐药性高级别浆液性上皮性卵巢癌、原发性腹膜或输卵管癌患者的疗效和安全性,预计于 2022 年 7 月完成。MIRASOL 是一项随机、开放的 III 期临床试验,旨在比较 mirvetuximab soravtansine 与化疗药对 FR α 阳性表达的铂类耐药上皮性卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌治疗的安全性和有效性,预计于 2022 年 11 月完成。

4.4 其他临床试验

一项 I 期临床试验(NCT03552471)^[35]正在进行,以评估 mirvetuximab soravtansine 的联合治疗在复发子宫内膜癌、卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌的疗效和最佳剂量,该试验预计于 2021 年 8 月完成。另外,4 项 II 期临床试验(NCT03832361, NCT03835819, NCT03106077, NCT04274426)^[36-39]正在进行中,分别评估 mirvetuximab soravtansine 在高表达 FR α 的 II 型子宫内膜癌患者中的疗效和安全性;作为一线药物对三阴性乳腺癌的疗效;mirvetuximab soravtansine 联合派姆单抗治疗子宫内膜癌的可行性以及对比 mirvetuximab soravtansine 与化疗药物治疗高 FR α 表达的复发性卵巢癌的疗效和安全性。

综上,FR α 已成为研发靶向分子治疗策略的有吸引力并经过临床验证的候选药物。尤其对于铂类疗法原发性或获得性抗药性上皮性卵巢癌或类似的具有不良预后的癌症,迫切需要这类有效、可耐受的靶向疗法。Mirvetuximab soravtansine 是首个靶向 FR α 的 ADC 药物,利用肿瘤相关抗原进行定点药物递送。在临床前研究和已经开展的临床试验中,mirvetuximab soravtansine 的单药治疗和联合其他抗肿瘤药物治疗均显示出良好的耐受性和疗效,且联合给药的疗效优于单独给药。在铂类耐药上皮性卵巢癌和其他高表达 FR α 的癌症中应用前景广阔。

【参考文献】

- [1] Salazar M D, Ratnam M. The folate receptor: what does it promise in tissue-targeted therapeutics? [J]. Cancer Metastasis Reviews, 2007, 26(1): 141-152.
- [2] Ledermann J A, Canevari S, Thigpen T. Targeting the folate receptor: diagnostic and therapeutic approaches to personalize cancer treatments [J]. Ann Oncol, 2015, 26(10): 2034-2043.
- [3] Parker N, Turk M J, Westrick E, et al. Folate receptor expression in carcinomas and normal tissues determined by a quantitative radioligand binding assay [J]. Anal Biochem, 2005, 338(2): 284-293.
- [4] O'Shannessy D J, Yu G, Smale R, et al. Folate receptor alpha expression in lung cancer: diagnostic and prognostic significance [J]. Oncotarget, 2012, 3(4): 414-425.
- [5] O'Shannessy D J, Somers E B, Maltzman J, et al. Folate receptor alpha (FRA) expression in breast cancer: identification of a new molecular subtype and association with triple negative disease [J]. Springerplus, 2012, 1: 22.
- [6] Despierre E, Lambrechts S, Leunen K, et al. Folate receptor alpha (FRA) expression remains unchanged in epithelial ovarian and endometrial cancer after chemotherapy [J]. Gynecol Oncol, 2013, 130(1): 192-199.
- [7] Ledermann J A, Canevari S, Thigpen T. Targeting the folate receptor: diagnostic and therapeutic approaches to personalize cancer treatments [J]. Ann Oncol, 2015, 26(10): 2034-2043.
- [8] Moore K N, Martin L P, O'Malley D M, et al. A review of mirvetuximab soravtansine in the treatment of platinum-resistant ovarian cancer [J]. Future Oncol, 2018, 14(2): 123-136.
- [9] Kalli K R, Oberg A L, Keeney G L, et al. Folate receptor alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 2008, 108(3): 619-626.
- [10] Sievers E L, Larson R A, Stadtmauer E A, et al. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(13): 3244-3254.
- [11] FDA. FDA granted accelerated approval to belantamab mafodotin-blmf for multiple myeloma [EB/OL]. (2020-08-06) [2020-10-20]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-granted-accelerated-approval-belantamab-mafodotin-blmf-multiple-myeloma>.
- [12] SyedYahiya Y. Sacituzumab govitecan: first approval [J]. Drugs, 2020, 80(10): 1019-1025.
- [13] FDA. FDA approves new treatment option for patients with HER2-positive breast cancer who have progressed on available therapies [EB/OL]. (2019-12-23) [2020-10-20]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-option-patients-her2-positive-breast-cancer-who-have-progressed-available>.
- [14] Elaine C, Weinstock C, Zhang L J, et al. FDA Approval Summary: Enfortumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2020, 22: 2275.
- [15] DeeksEmma D. Polatuzumab vedotin: first global approval [J]. Drugs, 2019, 79(13): 1467-1475.
- [16] Adam Y L, Shira N D. Moxetumomab pasudotox for hairy cell leukemia: preclinical development to FDA approval [J]. Blood Adv, 2019, 3(19): 2905-2910.
- [17] Lamb Y N. Notuzumab ozogamicin: first global approval [J]. Drugs, 2017, 77(14): 1603-1610.
- [18] Laleh A K, Gideon B M, Qiang C X, et al. FDA approval: ado-trastuzumab emtansine for the treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(17): 4436-4441.
- [19] Claro R A, McGinn K, Kwitkowski V, et al. U.S. Food and Drug Administration approval summary: brentuximab vedotin for the treatment of relapsed Hodgkin lymphoma or relapsed systemic anaplastic large-cell lymphoma [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(21): 5845-5849.
- [20] Ab O, Whiteman K R, Bartle L M, et al. Mirvetuximab soravtansine, a folate receptor-alpha (FRalpha)-targeting antibody-drug conjugate, exhibits potent targeted antitumor activity against FRalpha-expressing tumors [J]. Mol Cancer Ther, 2015, 14(7): 1605-1613.
- [21] Kathleen N M, Hossein B, David M O, et al. Phase I dose-escalation study of mirvetuximab soravtansine (IMGN853), a folate receptor α -targeting antibody-drug conjugate, in patients with solid tumors [J]. Cancer, 2017, 123(16): 3080-3087.
- [22] Kathleen N M, David M O, Ignace V, et al. Safety and activity findings from a phase Ib escalation study of mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FR α)-targeting anti-

- body-drug conjugate (ADC), in combination with carboplatin in patients with platinum-sensitive ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 151 (1): 46-52.
- [23] Ursula A M, Ignace V, Kathleen N, et al. Mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FR α)-targeting antibody-drug conjugate (ADC), with pembrolizumab in platinum-resistant ovarian cancer (PROC): Initial results of an expansion cohort from FORWARD II, a phase Ib study [EB/OL]. (2018-10-19) [2020-10-20]. <https://www.immunogen.com/wp-content/uploads/2018/10/ESMO-2018-PEMBRO-Poster-FINAL-compressed.pdf>.
- [24] David M O, Ursula A M, Michael J B, et al. Phase Ib study of mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FR α)-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in combination with bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 157 (2): 379-385.
- [25] Moore K N, Martin L P, O'Malley D M, et al. A review of mirvetuximab soravtansine in the treatment of platinum-resistant ovarian cancer[J]. *Future Oncol*, 2018, 14 (2): 123-136.
- [26] Gunderson C C, Moore K N. Mirvetuximab soravtansine. FR α -targeting ADC, treatment of epithelial ovarian cancer[J]. *Drugs Future*, 2016, 41 (9): 539-545.
- [27] Ab O, Whiteman K R, MBartle L, et al. Mirvetuximab soravtansine, a folate receptor-alpha (FR α)-targeting antibody-drug conjugate, exhibits potent targeted antitumor activity against FR α -expressing tumors[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14 (7): 1605-1613.
- [28] Jose F P, Olga A, Leanne L, et al. Mirvetuximab soravtansine (IMGN853), a folate receptor alpha-targeting antibody-drug conjugate, potentiates the activity of standard of care therapeutics in ovarian cancer models [J]. *Neoplasia*, 2016, 18 (12): 775-784.
- [29] Gary A, Elena B, Stefania B, et al. In vitro and in vivo activity of IMGN853, an antibody-drug conjugate targeting folate receptor alpha linked to DM4, in biologically aggressive endometrial cancers [J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17 (5): 1003-1011.
- [30] Martin L P, Konner J A, Moore K N, et al. Characterization of folate receptor alpha (FR α) expression in archival tumor and biopsy samples from relapsed epithelial ovarian cancer patients: a phase I expansion study of the FR α -targeting antibody-drug conjugate mirvetuximab soravtansine[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 147 (2): 402-407.
- [31] Kathleen N M, Ignace V, Ana O, et al. FORWARD I: a phase III study of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in platinum-resistant ovarian cancer [J]. *Future Oncol*, 2018, 14 (17): 1669-1678.
- [32] Kathleen N M, Amit M O, Nicoletta C, et al. FORWARD I (GOG 3011): a phase III study of mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FR α)-targeting antibody-drug conjugate, versus chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer [EB/OL]. [2020-10-20]. https://www.immunogen.com/wp-content/uploads/2019/09/ESMO_2019_FORWARD-I-Oral_Final.pdf.
- [33] ClinicalTrials.gov. A study of mirvetuximab soravtansine in platinum-resistant, advanced high-grade epithelial ovarian, peritoneal primary, or fallopian tube cancers with high folate receptor-alpha expression (SORAYA) [EB/OL]. (2020-05-05) [2020-10-20]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04296890?term=NCT04296890&draw=2&rank=1>.
- [34] ClinicalTrials.gov. A study of mirvetuximab soravtansine vs. investigator's choice of chemotherapy in platinum-resistant, advanced high-grade epithelial ovarian, peritoneal primary, or fallopian tube cancers with high folate receptor-alpha expression (MIRASOL) [EB/OL]. (2020-12-24) [2020-10-20]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04209855?term=NCT04209855&draw=2&rank=1>.
- [35] ClinicalTrials.gov. Mirvetuximab soravtansine and rucaparib camsylate in treating participants with recurrent endometrial, ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer [EB/OL]. (2018-07-11) [2020-10-20]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03552471?term=NCT03552471&draw=2&rank=1>.
- [36] ClinicalTrials.gov. Evaluation of mirvetuximab soravtansine (IMGN853) in women with folate receptor- α positive endometrial cancer [EB/OL]. (2019-02-06) [2020-10-20]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03832361?term=NCT03832361&draw=2&rank=1>.
- [37] ClinicalTrials.gov. A phase 2 study of mirvetuximab soravtansine (IMGN853) and pembrolizumab in endometrial cancer (EC) [EB/OL]. (2019-02-11) [2020-10-20]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03835819?term=NCT03835819&draw=2&rank=1>.
- [38] ClinicalTrials.gov. Mirvetuximab soravtansine as first line in treating patients with triple negative breast cancer [EB/OL]. (2017-04-10) [2020-10-20]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03106077?term=NCT03106077&draw=2&rank=1>.
- [39] ClinicalTrials.gov. Mirvetuximab soravtansine (IMGN853), in folate receptor alpha (FR α) high recurrent ovarian cancer (MIROVA) [EB/OL]. (2020-02-18) [2020-10-20]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04274426?term=NCT04274426&draw=2&rank=1>.

收稿日期:2020-10-21

本文编辑:郭美晨