

抗体偶联药物在卵巢癌中的研究进展

武文璐, 邱春萍*

山东大学齐鲁医院妇产科, 山东 济南

收稿日期: 2025年3月16日; 录用日期: 2025年4月9日; 发布日期: 2025年4月16日

摘要

卵巢癌致死率高, 是严重威胁女性生命健康的妇科恶性肿瘤, 大多数晚期卵巢癌患者最终不可避免的进入铂耐药阶段。由于铂耐药患者对各种化疗的反应较差, 预后欠佳, 铂耐药卵巢癌的治疗面临着巨大的挑战。抗体偶联药物(Antibody-drug Conjugate, ADC)是由靶向特异性抗原的单克隆抗体与小分子细胞毒性药物通过连接子连接而成的一类药物, 已在血液恶性肿瘤和乳腺癌、非小细胞肺癌等实体瘤中有了成熟的应用。随着FDA加速批准Mirvetuximab Soravtansine治疗铂耐药复发卵巢癌, ADC类药物在卵巢癌治疗中也有了更多的研究和应用。本文阐述了ADC在卵巢癌中的主要临床研究进展。

关键词

卵巢癌, 抗体偶联药物, 铂耐药, 临床试验

Research Progress of Antibody-Drug Conjugates in Ovarian Cancer

Wenlu Wu, Chunping Qiu*

Department of Gynecology and Obstetrics, Qilu Hospital of Shandong University, Ji'nan Shandong

Received: Mar. 16th, 2025; accepted: Apr. 9th, 2025; published: Apr. 16th, 2025

Abstract

Ovarian cancer has a high mortality rate and is a serious threat to women's health. Most patients with advanced ovarian cancer inevitably enter the platinum-resistant stage. Due to the poor response of platinum-resistant patients to various chemotherapies and poor prognosis, the treatment of platinum-resistant ovarian cancer faces huge challenges. Antibody-drug conjugates (ADCs) are a class of drugs composed of monoclonal antibodies targeting specific antigens and small molecule cytotoxic

*通讯作者。

drugs linked by a linker. They have been successfully applied in hematological malignancies and solid tumors such as breast cancer and non-small cell lung cancer. With the FDA's accelerated approval of Mirvetuximab Soravtansine for the treatment of platinum-resistant recurrent ovarian cancer, ADCs have also received more research and application in the treatment of ovarian cancer. This article elaborates on the main clinical research progress of ADCs in ovarian cancer.

Keywords

Ovarian Cancer, Antibody-Drug Conjugate, Platinum-Resistant, Clinical Trails

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

卵巢癌是最致命的妇科恶性肿瘤。2022 年全球约有 32.4 万例卵巢癌新发病例和 20.7 万例死亡病例[1]。大多数患者被诊断时已为疾病晚期(FIGO III-IV 期),对于这些患者,一线标准治疗通常包括肿瘤细胞减灭术和以铂为基础的化疗,随后进行贝伐珠单抗或腺苷二磷酸核糖聚合物酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂维持治疗[2]。尽管对初始含铂化疗的反应较好,但大多数卵巢癌患者将经历复发,并最终发展为铂耐药卵巢癌(PROC)[3]。鉴于其预后不佳以及对各种化疗的反应较差,客观缓解率(ORR)介于 10%~15%,铂耐药卵巢癌的治疗面临着巨大的挑战[4]。抗体偶联药物(Antibody-drug Conjugate, ADC)是由靶向特异性抗原的单克隆抗体与小分子细胞毒性药物通过连接子连接而成的一类药物,具有抗体药物的肿瘤靶向性和小分子化疗的肿瘤杀伤效应[5]。从 Paul Ehrlich 最早于 20 世纪初提出“魔法子弹”的概念,再到 2001 年首个 ADC 获批用于临床[6],现已有 16 种 ADC 获批并已上市,用于血液恶性肿瘤和实体瘤的治疗[7]。本文将对 ADC 的结构和作用机制进行阐述,将 ADC 在卵巢癌中的主要临床研究数据进行梳理和汇总。

2. ADC 的结构和作用机制

ADC 由单克隆抗体、一个稳定且可清除的连接子和一种细胞毒性物质(通常称为有效载荷)组成。抗体多为低免疫原性的人或人源化单克隆抗体,与肿瘤细胞特异性表达的抗原靶向结合。在卵巢癌中常见的靶点有 FR α 、HER2、Mesothelin 等。ADC 通过受体介导的内吞作用进入细胞,在循环中保持高度稳定的连接子在内溶酶体的作用下裂解,将有效载荷释放到细胞质中。用于 ADC 的大多数细胞毒性有效载荷的效力比单独使用的小分子化疗药物大约高 100~1000 倍,多作用于微管和 DNA,导致细胞死亡[8][9]。部分有效载荷具备穿膜能力,能够在靶细胞裂解后释放并对周围的肿瘤细胞进行杀伤,称为“旁观者效应”[10]。

3. ADC 在卵巢癌中的研究

3.1. FR α

Mirvetuximab soravtansine (MIRV)是首个在叶酸受体 α (FR α)高表达铂耐药卵巢癌患者中显示抗肿瘤活性的抗体偶联药物,由人源化抗叶酸受体 α (FR α)单克隆抗体、可切割连接子和美登素类 DM4 组成。SORAYA 研究是一项全球性的单臂 III 期研究,评估 MIRV 治疗 FR α 高表达 PROC 患者的疗效,这些患

者之前接受过 1~3 种全身治疗方案, 其中至少一种包括贝伐珠单抗。结果显示, ORR 为 32.4%, 中位反应持续时间(mDOR)为 6.9 个月, 中位无进展生存期(mPFS)为 4.3 个月, 中位总生存期(mOS)为 15.0 个月。亚组分析显示, MIRV 的抗肿瘤活性与既往的治疗次数或既往是否服用 PARP 抑制剂无关。最常见的治疗相关不良事件(treatment related adverse events, TRAEs)包括视力模糊(所有级别 41%; 3 级 6%, 无 4 级), 角膜病变(所有级别 29%; 3 级 8%, 4 级 1%), 恶心(所有级别 29%; 无 ≥ 3 级) [11]。基于 SORAYA 研究结果, 2022 年 11 月 14 日 FDA 加速批准了 MIRV 用于治疗既往接受过 1~3 线系统治疗的叶酸受体 α 阳性、铂耐药的卵巢上皮癌、输卵管癌或原发性腹膜癌。卵巢癌 2024 NCCN 指南推荐铂耐药复发 FR α 阳性卵巢癌患者可使用 MIRV 治疗。MIRASOL 随机 III 期研究进一步比较了 MIRV 与标准化疗对 PROC 患者的疗效, ORR 为 42.3% vs. 15.9%, mPFS 为 5.62 个月 vs. 3.98 个月、mOS 为 16.46 m vs 12.75 m, MIRV 组中有 12 名患者完全缓解, 84 名患者部分缓解。亚组分析显示, 无论既往是否使用过贝伐珠单抗, 患者均能从 MIRV 中获益。MIRV 的不良事件情况与之前的报告一致, 且与标准化疗相比, MIRV 治疗中出现不良反应、严重不良反应以及因 TEAE 导致的停药的发生率较低[12]。PICCOLO 研究是一项 II 期单臂试验, MIRV 作为 FR α 高表达铂敏感复发卵巢癌(PSOC)患者的 ≥ 3 线治疗, ORR 为 51.9%, mDOR 为 8.25 个月, mPFS 为 6.93 个月[13]。

对于 MIRV 的联合治疗, FORWARD II 研究初步评估了 MIRV 联合贝伐珠单抗、卡铂、聚乙二醇化脂质体多柔比星、帕博利珠单抗或贝伐珠单抗 + 卡铂治疗 FR α 阳性卵巢癌患者的疗效。在 MIRV 联合贝伐珠单抗治疗 FR α 表达的 PROC 患者队列中, 患者既往接受过 1~3 线系统治疗, ORR 为 44%, mDOR 为 9.7 个月, mPFS 为 8.2 个月, 并且无论 FR α 表达水平如何以及既往是否接受过贝伐治疗, 患者均能从 MIRV 联合贝伐的方案中获益。在 PSOC 患者队列中, ORR 为 48%, mDOR 为 12.7 个月, mPFS 为 9.6 个月。最常见的 TRAE 为腹泻、视力模糊和疲劳[14]。基于该研究, 卵巢癌 2024 NCCN 指南推荐铂耐药及铂敏感复发 FR α 阳性患者在特定情况下可考虑 MIRV 联合贝伐珠单抗治疗。在 MIRV 与卡铂和贝伐珠单抗联合队列中, PSOC 患者接受三药联合治疗, 并在卡铂完成后继续进行 MIRV 和贝伐珠单抗维持治疗。共入组 41 例患者接受全程给药, ORR 为 83%, mDOR 为 10.9 个月, mPFS 为 13.5 个月; 既往只接受过 1 线治疗患者中, ORR 为 90% [15]。MIRV 联合卡铂治疗 FR α 表达的铂敏感复发性卵巢癌患者, 共入组 18 例患者接受联合治疗, 对于 17 名可评估的患者, ORR 为 71%, 包括 3 例完全缓解和 9 例部分缓解, mPFS 为 15 个月, mDOR 尚未达到。在具有不同 FR α 表达水平的所有剂量递增队列中都观察到抗肿瘤活性[16]。

Luveltamab Tazevibulin (STRO-002)为第三代 ADC, 实现了毒素部分的定点偶联, 提升 ADC 药物的均一性。STRO-002-GM1 是一项针对晚期卵巢癌患者的 I 期研究, 所有患者的 ORR 为 31.7%, mDOR 为 5.4 个月, mPFS 为 4.3 个月。而 FR α 阳性患者的 ORR 为 37.5%, mDOR 为 5.5 个月, mPFS 为 6.1 个月。最常见的 ≥ 3 级 TEAE 包括中性粒细胞减少症(70.5%)、关节痛(18.2%)和贫血(13.6%) [17]。目前 II 期 RE-FRaME-O1 研究正在进行。

Farletuzumab Ecteribulin (MORAb-202)是由 FR α 单抗 farletuzumab、可裂解连接子和微管蛋白抑制剂艾日布林组成。I 期研究中, 0.9 mg/kg 和 1.2 mg/kg 作为 PROC 患者治疗剂量均观察到抗肿瘤活性, ORR 分别 31.6%和 50.0%, 且无论 FR α 表达水平如何, 都观察到疗效。最常见的 TRAE 是间质性肺疾病(ILD)/肺炎(37.5%; 66.7%) [18]。

CBP-1008 是一种靶向 FR α 和 TRPV6 的首款双配体偶联药物, I 期试验显示, 在透明细胞卵巢癌患者中的 ORR 达 31.3%, mDOR 为 7.2 个月, 显著优于透明细胞卵巢癌的历史数据。在高级别浆液性癌患者中, ORR 为 48.4%, 疾病控制率(DCR)为 83.9%, 无论 FR α 和 TRPV6 表达水平如何。发生在 ≥ 3 级的受试者的 3/4 级 TEAEs 有中性粒细胞减少、白细胞减少、贫血、AST 升高、ALT 升高[19]。

3.2. HER2

Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd)是一种靶向 HER2 的 ADC 药物, 由人源化抗 HER2 单克隆抗体组成, 通过可切割四肽连接子与 Exatecan 衍生物(DXd)有效载荷相连。T-DXd 最初在我国获批上市用于乳腺癌的治疗。DESTINY-PanTumor02 试验是一项旨在研究 T-DXd 对 HER2 表达(IHC 3+/2+)的局部晚期或转移性实体瘤的疗效和安全性的 II 期研究。共入组 40 例复发性卵巢癌患者, ORR 为 45%, mDOR 为 11.3 个月, mPFS 为 5.9 个月, mOS 为 13.2 个月, 在 IHC 3+表达的卵巢癌患者中, ORR 为 63.6%。52.5%的患者发生 ≥ 3 级不良事件, 药物相关性间质性肺疾病/肺炎值得注意[20]。基于此研究和另外两项 II 期研究, 2024 年 5 月 4 日 FDA 加速批准 T-DXd 用于不可切除或转移性 HER2 阳性的实体瘤患者。卵巢癌 2024NCCN 指南推荐, 复发性铂耐药卵巢癌在特定情况下可考虑 T-DXd 用于 HER2 阳性(IHC 3+或 2+)的患者。

3.3. TROP-2

戈沙妥珠单抗(Sacituzumab govitecan, IMMU-132)是一种新型 ADC, 靶向滋养层抗原-2 (Trop-2), 递送伊立替康的活性代谢物 SN-38。一项 I 期 IMMU-132-01 试验中, 8 名经多线治疗的复发性卵巢癌患者接受戈沙妥珠单抗(8 或 10 mg/kg, 第 1 和 8 天/21 天)单药治疗。结果显示, 没有观察到反应, 2 例患者疾病稳定, ORR 为 0, 中位 PFS 和 OS 因过低未提供。

一项 I/II 期试验中, 40 名治疗线数不低于 2 的卵巢癌患者接受芦康沙妥珠单抗(Sacituzumab tirumotecan, Sac-TMT)单药治疗, 结果显示 ORR 为 40%, DCR 为 75%, mDOR 为 5.3 个月, mPFS 为 6 个月, mOS 为 16.5 个月; 对于 13 名 TROP-2 H 评分 > 200 的患者, ORR 为 61.5%; 对于 22 名 TROP-2 H 评分 ≤ 200 的患者, ORR 为 27.3%; 对于 35 名铂耐药患者, ORR 为 37.1%, mPFS 为 6 个月, mOS 为 16.1 个月。 ≥ 3 级 TRAEs 为中性粒细胞减少、白细胞减少和贫血[21]。

一项 I 期 SHR-A1921-101 试验中, 46 名铂耐药卵巢癌患者接受不同剂量的 SHR-A1921 单药治疗, 结果显示, 在可评估的 43 名患者中 ORR 为 48.8%, DCR 为 97.7%, mDOR 为 6.4 个月, mPFS 为 7.2 个月, 6 个月 OS 率为 91.9%; 对于接受 3 mg/kg/21 天治疗的 26 名患者, ORR 为 42.3%, mDOR 为 9.9 个月, mPFS 为 7.9 个月, 6 个月 OS 率为 95%; 对于接受 2 mg/kg (第 1 和 8 天/21 天)治疗的 17 名患者, ORR 为 58.8%, mDOR 为 6.3 个月, mPFS 为 7.2 个月, 6 个月 OS 率为 88.1% [22]。

3.4. 间皮素

Anetumab ravtansine (AR)由一种全人源抗间皮素单克隆抗体偶联美坦素类微管蛋白抑制剂 DM4 组成。间皮素在卵巢癌中高度表达。一项随机 II 期试验评估了 AR+ 贝伐珠单抗(ARB)与每周紫杉醇+贝伐珠单抗(PB)在 PROC 患者中的疗效。在 35 例 PFS 事件时, 每周 PB 比每周 ARB 有更好的结果导致研究终止[23]。

RC-88 由全人源间皮素单克隆抗体通过可裂解连接子与细胞毒性药物 MMAE 连接。I/II 期临床试验显示, 在可评估的 43 名患者中, ORR 为 37.2%; 既往接受过 2~4 线治疗的患者中, 2 mg/kg 剂量组 ORR 为 45.2% (14/31), 中位 DOR 为 8.02 个月。最常见的不良事件为白细胞减少(46.3%)、中性粒细胞减少(42.1%)、贫血(34.1%)、恶心(32.3%)和 AST 升高(31.1%) [24]。

3.5. NaPi2b

upifitamab rilsodotin (UpRi/XMT-1536)是一种靶向 NaPi2b 的 ADC。在 I 期研究的 PROC 扩展队列中, 共有 97 名患者入组。在 38 名肿瘤 NaPi2b 高表达的可评估患者中, ORR 为 34%, 包括 2 例完全缓解,

mDOR 为 5 个月。在总体可评估人群中, 无论 NaPi2b 表达如何, ORR 和 DCR 分别为 23%和 72%。最常见的 ≥ 3 级 TRAE 是短暂的 AST 升高、疲劳、贫血和血小板减少[25]。一项 Ib/II 期 UPLIFT 研究中, 268 名接受过 1~4 线治疗的 PROC 患者接受不同剂量的 UpRi 治疗。结果显示, 总 ORR 为 13.1%, mDOR 为 7.4 个月; 在 NaPi2b 阳性人群中, ORR 为 15.6%, mDOR 为 7.4 个月。但因 15 人发生与治疗相关的死亡, 该试验因未达到终点而终止[26]。

一项随机 II 期临床试验, 在 PROC 患者中比较 lifastuzumab vedotin (LIFA, DNIB0600A)和聚乙二醇化脂质体阿霉素(PLD)的疗效。结果显示 LIFA 组和 PLD 组患者 ORR 为 34% vs. 15%, mDOR 为 5.5 个月 vs. 3.9 个月, mPFS 为 5.3 个月 vs. 3.1 个月[27]。一项 Ib 期试验中, 41 名 PSOC 患者接受 6 个周期卡铂联合 LIFA 治疗, 并进行 LIFA 或 LIFA + 贝伐珠单抗维持治疗。总体人群的 ORR 为 59%, mPFS 为 10.7 个月; 在 LIFA 维持组中, ORR 为 50%, mPFS 为 8.5 个月; 在 LIFA + 贝伐珠单抗维持组中, ORR 为 67%, mPFS 为 13.9 个月。34 例(83%)患者出现 ≥ 3 级不良事件, 其中最常见的是中性粒细胞减少和血小板减少症。肺毒性(34%)被认为是 LIFA 的潜在风险[28]。

3.6. B7-H4

AZD8205 由人抗 B7-H4 抗体通过可裂解连接子与拓扑异构酶 I 抑制剂弹头缀合组成。一项 I/IIa 期试验中, 包括 17 名卵巢癌患者在内的晚期实体瘤患者接受不同剂量的 AZD8205 治疗。结果显示, 卵巢癌患者中 ORR 为 17.6%, DCR 为 94.1% [29]。

一项 I 期 SGN-B7H4V-001 试验中, 包括卵巢癌在内的多个晚期实体瘤接受不同剂量的 SGN-B7H4V 治疗。在可评估的 15 名卵巢癌患者中, ORR 为 13% [30]。

3.7. MUC16

Sofituzumab vedotin (DMUC5754A)由人源化抗 MUC16 单克隆抗体与微管破坏剂 MMAE 偶联。一项 I 期试验中, 66 例中位治疗线数为 4 的晚期卵巢癌患者接受不同剂量的 Sofituzumab vedotin 治疗。在可评估的 45 名患者中, 1 名 CR, 6 例 PR, ORR 为 11% [31]。

DMUC4064A 是另一种靶向 MUC16 的 ADC。在一项 I 期试验中, 65 名铂耐药卵巢癌患者接受不同剂量的 DMUC4064A 治疗。在 MUC16 评分 2+或 3+的 54 名患者中, 1 名患者完全缓解, 20 名患者部分缓解, ORR 为 39%; mPFS 为 3.9 个月, 5.2 mg/kg 剂量组的中位 PFS 为 5.3 个月。最常见的不良事件是疲劳、恶心、腹痛、便秘、视力模糊、腹泻和贫血[32]。

3.8. 其他

除上述提到的靶点外, 靶向组织因子(TF)、钙粘蛋白 6(CDH6)、二肽酶 3 (DPEP3)、蛋白酪氨酸激酶 7(PTK7)等靶点的新型 ADC 药物也在晚期卵巢癌中进行了研究。

4. ADC 相关毒性

ADC 药物的毒性机制主要涉及两个方面: 靶点依赖性和非靶点依赖性。

靶点依赖性毒性发生在 ADC 药物与其在肿瘤细胞表面表达的特定抗原结合后。一旦 ADC 药物与靶点结合, 它会被内化到细胞中, 然后在细胞内的降解过程中释放细胞毒性有效载荷, 从而杀死肿瘤细胞。然而, 这种内化过程也可能导致正常细胞受损, 从而引发毒性。

非靶点依赖性毒性主要涉及 ADC 药物的有效载荷在没有特定靶点的情况下对正常细胞的毒性。这可以通过以下几种机制发生: (1) 连接子不稳定。ADC 药物中的连接子可能不够稳定, 导致在血液循环中有效载荷过早地与抗体分离, 从而对非靶向细胞产生毒性; (2) 受体介导的内吞作用。ADC 药物可以

通过与细胞表面的受体结合被正常细胞内吞, 如 IgG 的 Fc 受体(如 FC γ R)、甘露糖受体等, 这些过程可能导致细胞毒性有效载荷的积累和释放; (3) 旁观者效应。释放的有效载荷可能不仅作用于靶细胞, 还可以通过旁观者效应影响周围的非靶向细胞[33]。

5. 总结与展望

ADC 提供了细胞毒性药物的精确递送, 能在克服化疗耐药性同时使脱靶毒性最小化。成功的 ADC 依赖于特异性的靶点识别和足够的靶点表达密度来实现疗效。目前, FDA 已加速批准了 MIRV 用于治疗既往接受过 1~3 线系统治疗的 FR α 阳性、铂耐药的卵巢上皮癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者; 以及 T-DXd 用于治疗不可切除或转移性 HER2 阳性(IHC 3+)实体瘤成人患者, 这些患者既往接受过全身治疗且缺乏有效的替代治疗选择。还有大量靶向卵巢癌特异性受体的新型 ADC 药物正处于临床研究中, 表现出显著的临床活性。ADC 的治疗潜力巨大, 但仍面临着几个关键挑战, 包括耐药性、肿瘤异质性和治疗相关毒性。目前, 一些新的 ADC 模式兴起, 如双特异性 ADC 和双药 ADC, 在克服耐药性和肿瘤异质性方面显示出希望; 此外, ADC 与其他疗法(如化疗、免疫疗法和其他靶向疗法)的结合为 PROC 患者提供了新的治疗策略。未来, ADC 可能会为晚期卵巢癌患者, 特别是 PROC 患者带来新的希望。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Kuroki, L. and Guntupalli, S.R. (2020) Treatment of Epithelial Ovarian Cancer. *British Medical Journal*, **371**, m3773. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3773>
- [3] Salani, R., Khanna, N., Frimer, M., Bristow, R.E. and Chen, L. (2017) An Update on Post-Treatment Surveillance and Diagnosis of Recurrence in Women with Gynecologic Malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) Recommendations. *Gynecologic Oncology*, **146**, 3-10. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.022>
- [4] Pujade-Lauraine, E., Hilpert, F., Weber, B., Reuss, A., Poveda, A., Kristensen, G., *et al.* (2014) Bevacizumab Combined with Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The Aurelia Open-Label Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 1302-1308. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.51.4489>
- [5] Fu, Z., Li, S., Han, S., Shi, C. and Zhang, Y. (2022) Antibody Drug Conjugate: The “Biological Missile” for Targeted Cancer Therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 93. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00947-7>
- [6] Fasih, S., Welch, S. and Lohmann, A.E. (2024) Antibody-Drug Conjugates: A Start of a New Era in Gynecological Cancers. *Current Oncology*, **31**, 7088-7106. <https://doi.org/10.3390/curroncol31110522>
- [7] Vankemmelbeke, M. and Durrant, L. (2016) Third-Generation Antibody Drug Conjugates for Cancer Therapy—A Balancing Act. *Therapeutic Delivery*, **7**, 141-144. <https://doi.org/10.4155/tde-2016-0002>
- [8] Sato, S., Shoji, T., Jo, A., Otsuka, H., Abe, M., Tatsuki, S., *et al.* (2024) Antibody-Drug Conjugates: The New Treatment Approaches for Ovarian Cancer. *Cancers*, **16**, Article 2545. <https://doi.org/10.3390/cancers16142545>
- [9] Tolcher, A., Hamilton, E. and Coleman, R.L. (2023) The Evolving Landscape of Antibody-Drug Conjugates in Gynecologic Cancers. *Cancer Treatment Reviews*, **116**, Article 102546. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2023.102546>
- [10] Hafeez, U., Parakh, S., Gan, H.K. and Scott, A.M. (2020) Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy. *Molecules*, **25**, Article 4764. <https://doi.org/10.3390/molecules25204764>
- [11] Matulonis, U.A., Lorusso, D., Oaknin, A., Pignata, S., Dean, A., Denys, H., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of Mirvetuximab Soravtansine in Patients with Platinum-Resistant Ovarian Cancer with High Folate Receptor Alpha Expression: Results from the SORAYA Study. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 2436-2445. <https://doi.org/10.1200/jco.22.01900>
- [12] Moore, K.N., Angelergues, A., Konecny, G.E., García, Y., Banerjee, S., Lorusso, D., *et al.* (2023) Mirvetuximab Soravtansine in Fra-Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*, **389**, 2162-2174. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2309169>
- [13] Alvarez Secord, A., Lewin, S.N., Murphy, C.G., Cecere, S.C., Barquín, A., Gálvez-Montosa, F., *et al.* (2025) The Efficacy and Safety of Mirvetuximab Soravtansine in Fra-Positive, Third-Line and Later, Recurrent Platinum-Sensitive

- Ovarian Cancer: The Single-Arm Phase II PICCOLO Trial. *Annals of Oncology*, **36**, 321-330. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.11.011>
- [14] Gilbert, L., Oaknin, A., Matulonis, U.A., Mantia-Smaldone, G.M., Lim, P.C., Castro, C.M., *et al.* (2023) Safety and Efficacy of Mirvetuximab Soravtansine, a Folate Receptor Alpha (FRA)-Targeting Antibody-Drug Conjugate (ADC), in Combination with Bevacizumab in Patients with Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology*, **170**, 241-247. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2023.01.020>
 - [15] Richardson, D.L., Moore, K.N., Vergote, I., Gilbert, L., Martin, L.P., Mantia-Smaldone, G.M., *et al.* (2024) Phase 1b Study of Mirvetuximab Soravtansine, a Folate Receptor Alpha (FRA)-Targeting Antibody-Drug Conjugate, in Combination with Carboplatin and Bevacizumab in Patients with Platinum-Sensitive Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology*, **185**, 186-193. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2024.01.045>
 - [16] Moore, K.N., O'Malley, D.M., Vergote, I., Martin, L.P., Gonzalez-Martin, A., Malek, K., *et al.* (2018) Safety and Activity Findings from a Phase 1b Escalation Study of Mirvetuximab Soravtansine, a Folate Receptor Alpha (FRA)-Targeting Antibody-Drug Conjugate (ADC), in Combination with Carboplatin in Patients with Platinum-Sensitive Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology*, **151**, 46-52. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.07.017>
 - [17] Oaknin, A., Fariñas-Madrid, L., García-Duran, C., Martin, L.P., O'Malley, D.M., Schilder, R.J., *et al.* (2023) Luveltamab Tazevibulin (STRO-002), an Anti-Folate Receptor Alpha (FOLRα) Antibody Drug Conjugate (ADC), Safety and Efficacy in a Broad Distribution of FOLRα Expression in Patients with Recurrent Epithelial Ovarian Cancer (OC): Update of STRO-002-GM1 Phase 1 Dose Expansion Cohort. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 5508. https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.5508
 - [18] Nishio, S., Yunokawa, M., Matsumoto, K., Takehara, K., Hasegawa, K., Hirashima, Y., *et al.* (2022) Safety and Efficacy of Morab-202 in Patients (PTS) with Platinum-Resistant Ovarian Cancer (PROC): Results from the Expansion Part of a Phase 1 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 5513-5513. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.5513
 - [19] Li, N., Gong, J., Zhang, J., Liu, D., Chen, Y., Zhang, Y., *et al.* (2024) 787P First-In-Human, Phase I Study of CBP-1008, a First-in-Class Bi-Specific Ligand Drug Conjugate (Bi-XDC), in Patients with Advanced Solid Tumors. *Annals of Oncology*, **35**, S589. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.848>
 - [20] Meric-Bernstam, F., Makker, V., Oaknin, A., Oh, D., Banerjee, S., González-Martín, A., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients with HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results from the Destiny-PanTumor02 Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 47-58. <https://doi.org/10.1200/jco.23.02005>
 - [21] Wang, D., Wang, K., An, R., Yu, G., Zhang, K., Wang, D., *et al.* (2024) 715MO Safety and Efficacy of Sacituzumab Tirumotecan (sac-TMT) in Patients (pts) with Previously Treated Advanced Endometrial Carcinoma (EC) and Ovarian Cancer (OC) from a Phase II Study. *Annals of Oncology*, **35**, S548. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.777>
 - [22] Song, Z., Chen, L., Dang, Q., Tang, D., Liu, T., Wang, L., *et al.* (2024) 717MO SHR-A1921 in Platinum-Resistant Ovarian Cancer (PROC): Data from a First-in-Human (FIH) Phase I Study. *Annals of Oncology*, **35**, S549. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.779>
 - [23] Lheureux, S., Alqaisi, H., Cohn, D.E., Chern, J., Duska, L.R., Jewell, A., *et al.* (2022) A Randomized Phase II Study of Bevacizumab and Weekly Anetumab Ravtansine or Weekly Paclitaxel in Platinum-Resistant or Refractory Ovarian Cancer NCI Trial#10150. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 5514-5514. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.5514
 - [24] Liu, Y., Li, G., Yang, R., Huang, Y., Luo, S., Dang, Q., *et al.* (2024) The Efficacy and Safety of RC88 in Patients with Ovarian Cancer, Non-Squamous-Non-Small-Cell Lung-Carcinoma and Cervical Cancer: Results from a First-in-Human Phase 1/2 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 5551-5551. https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.16_suppl.5551
 - [25] Richardson, D., Hamilton, E., Barve, M., Anderson, C., Taylor, S., Lakhani, N., *et al.* (2022) Updated Results from the Phase 1 Expansion Study of Upifitamab Rilsodotin (UpRi; XMT-1536), a NaPi2b-Directed Dolaflexin Antibody Drug Conjugate (ADC) in Ovarian Cancer (076). *Gynecologic Oncology*, **166**, S48. [https://doi.org/10.1016/s0090-8258\(22\)01294-x](https://doi.org/10.1016/s0090-8258(22)01294-x)
 - [26] Richardson, D., Concin, N., Hays, J., Fidalgo, J.A.P., Pothuri, B., Banerjee, S., *et al.* (2024) UPLIFT (ENGOT-OV67/GOG-3048): Results from the Phase II Trial of Upifitamab Rilsodotin (UpRi; XMT-1536), a NaPi2b-Directed Dolaflexin Antibody-Drug Conjugate in Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology*, **190**, S56. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2024.07.085>
 - [27] Banerjee, S., Oza, A.M., Birrer, M.J., Hamilton, E.P., Hasan, J., Leary, A., *et al.* (2018) Anti-NaPi2b Antibody-Drug Conjugate Lifastuzumab Vedotin (DNIB0600A) Compared with Pegylated Liposomal Doxorubicin in Patients with Platinum-Resistant Ovarian Cancer in a Randomized, Open-Label, Phase II Study. *Annals of Oncology*, **29**, 917-923. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy023>
 - [28] Moore, K.N., Birrer, M.J., Marsters, J., Wang, Y., Choi, Y., Royer-Joo, S., *et al.* (2020) Phase 1b Study of Anti-NaPi2b Antibody-Drug Conjugate Lifastuzumab Vedotin (DNIB0600A) in Patients with Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology*, **158**, 631-639. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.05.039>
 - [29] Meric-Bernstam, F., Naito, Y., Gaillard, S., Shimoi, T., Chung, V., Davis, A.A., *et al.* (2024) 606O Initial Results from

- a First-in-Human Study of the B7-H4-Directed Antibody-Drug Conjugate (ADC) AZD8205 (Puxitug Samrotecan) in Patients with Advanced/Metastatic Solid Tumors. *Annals of Oncology*, **35**, S485-S486. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.673>
- [30] Perez, C.A., Henry, J.T., Lakhani, N., Call, J.A., Hamilton, E.P., Colon-Otero, G., *et al.* (2023) 660MO First-in-Human Study of SGN-B7H4V, a B7-H4-Directed Vedotin ADC, in Patients with Advanced Solid Tumors: Preliminary Results of a Phase I Study (SGNB7H4V-001). *Annals of Oncology*, **34**, S464-S465. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.1846>
- [31] Liu, J.F., Moore, K.N., Birrer, M.J., Berlin, S., Matulonis, U.A., Infante, J.R., *et al.* (2016) Phase I Study of Safety and Pharmacokinetics of the Anti-Muc16 Antibody-Drug Conjugate DMUC5754A in Patients with Platinum-Resistant Ovarian Cancer or Unresectable Pancreatic Cancer. *Annals of Oncology*, **27**, 2124-2130. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw401>
- [32] Liu, J., Burris, H., Wang, J.S., Barroilhet, L., Gutierrez, M., Wang, Y., *et al.* (2021) An Open-Label Phase I Dose-Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of DMUC4064A in Patients with Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology*, **163**, 473-480. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.09.023>
- [33] Nguyen, T.D., Bordeau, B.M. and Balthasar, J.P. (2023) Mechanisms of ADC Toxicity and Strategies to Increase ADC Tolerability. *Cancers*, **15**, Article 713.