

FRα 阳性、长病程多线复发铂耐药高级别浆液性卵巢癌应用索米妥昔单抗治疗 1 例

李烨=

南京中医药大学镇江附属医院/镇江市中医院肿瘤科，江苏省 镇江市 212000

[摘要] 卵巢癌为妇科三大常见肿瘤之一，其发病率及死亡率居高不下，目前的治疗方法虽多但大多表现为初次治疗有效后期复发耐药，近期研究证实索米妥昔单抗可显著降低叶酸受体 α（folate receptor α，FRα）阳性铂耐药复发性卵巢癌患者肿瘤进展及死亡风险。本文结合 1 例经多线抗肿瘤治疗后反复复发、铂耐药且 FRα 表达阳性的高级别浆液性卵巢癌患者，其应用索米妥昔单抗治疗 5 月后再次进展的病例，探讨该类患者靶向治疗短期获益，安全性良好，但临床后期易出现耐药进展，需进一步明确耐药机制，探索联合治疗方案以期延缓耐药，为此类难治性卵巢癌精准治疗提供临床参考。

[关键词] 高级别浆液性卵巢癌；铂耐药复发；叶酸受体 α；索米妥昔单抗；抗体药物偶联物

[中图分类号] R737.31

1 引言

卵巢癌为妇科三大常见肿瘤之一，国家癌症中心 2022 年全国最新癌症报告指出其发病率为女性生殖系统恶性肿瘤第 3 位，其死亡率居于首位。因该病早期症状隐匿、不易察觉及我国体检普及率不高，约 60% 患者发病时已是晚期，显著降低了本病的 5 年生存率。针对卵巢癌目前的治疗方法多种，虽然 75%~80% 的患者对初次治疗有良好的效果，但约 70% 的患者最终会复发并产生耐药。为了提高患者生存率并克服对标准治疗的耐药性，开发有效的新疗法已是大势所趋。叶酸是所有活细胞所需的营养素，对于细胞分裂至关重要，可以通过三种不同的途径进入细胞，其中叶酸受体（folate receptor，FR）途径，该途径对叶酸具有高亲和力，通过内吞作用在选定的组织中转移叶酸。FR 有三种膜结合亚型（α、β 和 γ），目前研究最广泛的叶酸受体 α（folate receptor α，FRα）在大多数正常组织中常低表达，但在许多实体瘤中如卵巢癌存在过度表达，使其成为抗癌药物开发的有希望的靶点。此外，FRα 也被认为是抗体药物偶联物（antibody-drug conjugate，ADC）的理想靶点。索米妥昔单抗（mirvetuximab soravtansine，MIRV）作为首个靶向 FRα 的 ADC 药物于 2022 年在美国获批并于 2024 年在中国上市，可显著降低 FRα 阳性铂耐药复发性卵巢癌患者肿瘤进展及死亡风险。

索米妥昔单抗虽于 2022 年已获批应用于临床，但晚期或复发卵巢癌临床疗效及不良反应的公开数据仍较少，且本药物在我国实际落地时间约 2025 年 11 月，目前国内针对 FRα 阳性、长病程、反复多线抗肿瘤治疗后复发铂耐药高级别浆液性卵巢癌病例报道几乎没有。本文报道 1 例确诊高级别浆液性卵巢癌 12 年、历经多线治疗后铂耐药复发，检测 FRα 阳性应用索米妥昔单抗治疗 5 月后再次进展的病例，探讨该类患者靶向治疗获得性耐药的临床启示，为同类难治性病例的个体

化治疗、耐药干预提供参考。

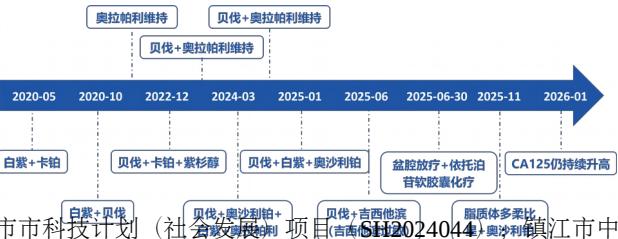
2 病例资料

患者，女性，63 岁。因“卵巢癌 12 年余”入院。既往确诊与初始治疗（2013 年）：2013-11-28 于外院行“广泛全子宫切除+双侧附件切除术+盆腔肿块切除术+盆腔淋巴结清扫术”。病理诊断：子宫内膜隆起型中分化子宫内膜样腺癌，癌组织侵犯肌层深度达 3/4，可见脉管内癌栓。一侧附件：卵巢高分化浆液性乳头状癌。送检淋巴结未见癌组织转移 0/9。术后复查计算机断层成像（computed tomography，CT）提示盆腔及脾脏转移，行“紫杉醇类药物+铂类药物（taxane and platinum，TP）”方案治疗 6 周期。

2015-11 复查疾病进展（progressive disease，PD）行“瘤体减灭术”（2 次手术）。病理诊断：（乙状结肠系膜结节、左侧膀胱侧窝肿瘤、膀胱后壁肿瘤、右侧输尿管入口肿瘤、右门化窝肿块）见腺癌累及，（阑尾）慢性炎，未见癌累及，（大网膜）未见癌累及。免疫组化：符合卵巢高级别浆液性癌。术后再行原“TP”方案治疗 6 周期。

2018-07 复查 PD 行第 3 次“瘤体减灭术”。病理诊断（右侧盆底结节、左侧盆底腹膜后肿瘤）见高级别浆液性癌累及。术后行“紫杉醇+卡铂”方案治疗 6 周期。

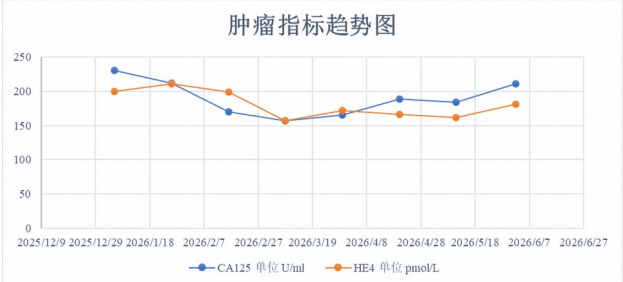
至 2020 年患者复查再次病情进展，在经历 3 次减瘤术后综合评估无手术指征，就开始了静脉化疗之路。期间行多线抗肿瘤治疗甚至是盆腔放疗后病情仍进展（具体详见图 1），糖类抗原 125（carbohydrate antigen 125，CA125）持续升高。



基金项目：江苏省基础研究计划资助（BK20250760）；镇江市科技计划（社会发展）项目（SH2024044）；镇江市中医院高层次及青年人才基金项目（2024003）**通讯作者：**李烨，电子信箱：1301549503@qq.com

图 1 多线抗肿瘤方案选择及持续时间

2026-01 予完善 FR α 蛋白表达检测结果提示 2+ 及 3+ 染色肿瘤细胞合计百分比 85%，属于 FR α 高表达。实验室检查：CA125:230.46U/ml，血常规、肝肾功能、电解质基本正常，无间质性肺病、角膜



病变基础病史。影像学（盆腔磁共振平扫+增强）提示左侧盆腔及髂骨异常信号，考虑转移。后根据美国国家综合癌症网络指南（NCCN clinical practice guidelines in oncology, NCCN 指南）、中国临床肿瘤学会诊疗指南（chinese society of clinical oncology guidelines, CSCO 指南）、中国妇科肿瘤临床实践指南（chinese clinical practice guidelines for gynecologic oncology, CSGO 指南）及中国肿瘤整合诊治指南（CACA guidelines for holistic integrative management of cancer, CACA 指南）推荐，结合患者高血压、冠心病病史，无吸烟史及家族肿瘤史，体格检查提示美国东部肿瘤协作组体力状态（eastern cooperative oncology group performance status, ECOG PS）评分为 1 分，同时获得患者同意，于 2026-01-05 起行索米妥昔单抗注射液治疗，具体方案为 300mg 静脉滴注化疗第 1 天（day 1, d1），每 3 周 1 次（3 weeks using a, q3w）。每次输注前予地塞米松、对乙酰氨基酚、苯海拉明及托烷司琼治疗预防输注反应，全程持续人工泪液及妥布霉素滴眼液点眼预防眼部毒性每周期用药前完善眼科基础检查（视力、裂隙灯）血清 CA125 及人附睾蛋白 4（human epididymis protein 4, HE4），每 4 周复查盆腔增强磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI），不良事件依据不良事件通用术语标准第 5.0 版本（common terminology criteria for adverse events 5.0, NCI-CTCAE 5.0）分级。

3 结果

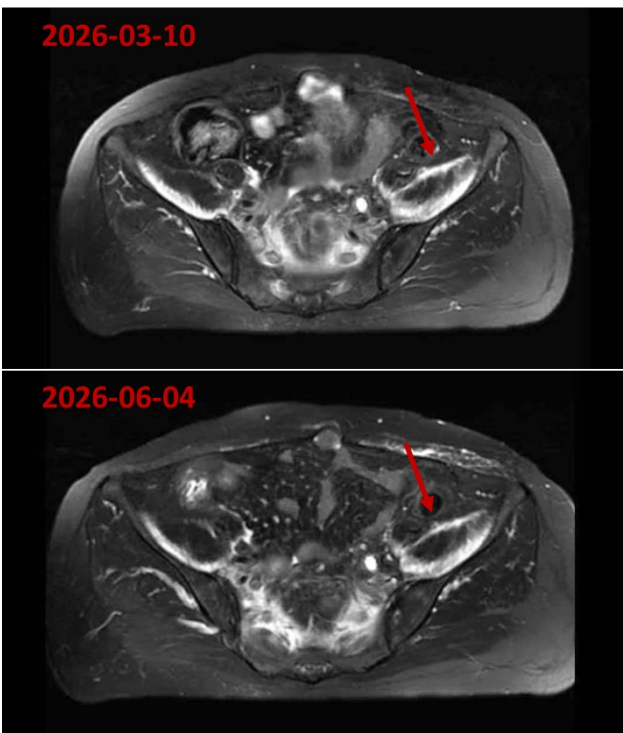
用药 4 周期患者肿瘤指标 CA125 及 HE4 持续降低，且复查 MRI 影像学提示稳定，综合评估疗效稳定。在此过程中患者出现轻度眼部毒性、药物性肝损伤及周围神经毒性。但自第 5 周期起患者肿瘤指标逐渐上升趋势，至第 8 周期肿瘤指标升高明显，虽复查 MRI 肿块较前大致相仿，但结合患者既往若 CA125 持续升高则出现病情进展规律，综合考虑病情进展，需更换治疗方案，随访结束（详见图 2 及图 3）。

图 2 患者肿瘤指标 CA125（U/ml）、HE4（pmol/L）趋势图

图 3 患者盆腔增强 MRI 对比图

4 讨论

卵巢癌患者确诊时多已至末期，且 5 年生存率



较低，而本案患者经历 12 年长病程、反复复发转移行多线抗肿瘤治疗，治疗过程中亦出现的铂耐药属于临床极难治疗人群，常规化疗、靶向治疗已达瓶颈，且多线治疗后患者耐受性差，使得后续治疗选择变得非常有限，有效率及生存率大幅度下降。本病例初期对索米妥昔单抗应答良好，证实 FR α 靶向治疗对多线耐药患者具备显著抗肿瘤活性，而后期疾病进展，也契合目前临床观察中索米妥昔单抗存在获得性耐药的普遍现象，此类患者肿瘤异质性强、基因组不稳定、微环境持续重塑，是 ADC 治疗短期有效、后期快速进展的重要临床基础，因此本病例具备较高的临床探讨价值。

铂耐药性的持续存在反映了卵巢癌的生物复杂性，解决耐药性的关键问题在于明确小部分肿瘤细胞是如何在抗肿瘤治疗过程中得以幸存。现代研究表明铂耐药性主要受细胞内在机制及肿瘤微环境（Tumor Microenvironment, TME）影响。尽管进行了大量研究，但临床上可行的逆转耐药的策略仍然有限，这突显了更深入地了解这些内在和外在因素如何共同演变以致铂耐药的必要性。在生物学环境中，卵巢癌的铂耐药性可分为原发性和获得性耐药性。原发性耐药性被认为源于肿瘤内先前存在的异质性：具有存活优势的罕见亚群或耐药细胞可以在一线治疗中存活下来。相比之下，获得性耐药性是在药物压力下通过转录重编程、表观遗传学转移或存活细胞的选择性适应而演变的。具有显著内在耐药性的肿瘤可能无法受益于持续的铂再挑战而在获得性耐药的肿瘤中，针对适应性途径的策略可能会使细胞重新敏感。另外虽然肿瘤内在机制是铂耐药性的核心，但越来越多的证据突显了 TME 在调节治疗反应中的关键作用，如通过缺氧、免疫抑制和基质重塑等进一步维持耐药表型。研究证实肿瘤-间质比例（tumor-stroma proportion, TSP）>50% 卵巢癌患者预后较差且化疗耐药性增加。TME 内部的空间异质性，尤其是不同的亚克隆区域之间的空间异质性，使得针对单一靶点的治疗策略往往难以清除所有肿瘤细胞。此外，富含可溶性因子和基质细胞的恶性腹水已被证明可促进化疗

耐药和转移扩散。因此，克服卵巢癌中的铂耐药性仍然是临床肿瘤学的核心挑战。

越来越多的研究侧重于针对肿瘤内在耐药机制或重新编程肿瘤微环境以使癌细胞重新敏感的策略而ADC已成为一种新型疗法，通过表面抗原将细胞毒剂直接输送到肿瘤细胞。靶向FR α 的MIRV在铂耐药性卵巢癌中已显示出临床疗效。在单臂III期SORAYA研究中，其主要客观缓解率（objective response rate, ORR）为32.4%，中位缓解持续时间（median duration of response, mDOR）约为6.9个月。在这项试验的基础上，全球III期RCT-MIRASOL研究证实FR α 阳性、铂耐药性的患者，MIRV相比化疗其无进展生存期（progression-free survival, PFS）、总生存期（overall survival, OS）和ORR显著改善。本案患者虽最终病情进展，但仍获得相对的肿瘤控制及CA125、HE4下降，与循证数据一致。

而目前尚不清楚哪些基因特征会导致部分患者对MIRV产生天生耐药。一项回顾性研究分析了106名留有治疗前基因检测样本的卵巢癌、输卵管癌或原发腹膜癌患者，以寻找与MIRV疗效及耐药相关的基因标志物。该研究将患者根据用药时间被划分为两组，其中用药超过9周的76名患者被视为治疗有效者，而用药不超过9周的30名患者被视为治疗无效的天生耐药者。研究证实部分患者对MIRV产生天生耐药的原因可能是其肿瘤内部存在由JAK1或VEGFR2等基因驱动的促细胞存活与增殖信号相关。未来尚需开展更大规模的研究将基因检测结果与临床疗效结合起来进行验证，并期望据此制定更合理的联合用药方案以克服肿瘤耐药问题。

至于药物不良反应方面，ADC药物通过抗体靶向性识别肿瘤细胞表面特异性抗原，将细胞毒性药物直接递送至肿瘤细胞，从而在减少系统毒性副作用的同时提高治疗效果，使其在“治疗指数”（疗效/毒性比）上通常优于同机制经典化疗。

索米妥昔单抗常见的不良反应主要集中在眼部毒性、肺部炎症、周围神经毒性及生殖毒性。眼部毒性是索米妥昔单抗特征性不良反应，主要表现为干眼、角膜上皮损伤、视物模糊，严重角膜病变发生率低。其发病机制主要考虑药物微量沉积于角膜上皮细胞。本例患者仅出现轻度眼部不适，与严格执行基线眼科筛查、全程预防性人工泪液及激素干预密切相关。临床实践中应当建立标准化眼科监测流程，一旦出现2级及以上角膜毒性，及时暂停用药并与眼科协同诊治。另外本例患者在第3周期起出现周围神经毒性，表现为双手及双足麻木，行甲钴胺片联合中药泡脚后症状改善，在第4周期用药前出现肝功能异常，考虑1级药物性肝损伤，行双环醇片联合院内制剂降酶颗粒口服后好转。整体药物不良反应可控。

目前国内真实世界长病程、多次复发卵巢癌应用索米妥昔单抗病例资料有限，而通过本例患者提示对于长病程、多线治疗失败的铂耐药卵巢癌患者应常规留存肿瘤组织进行FR α 检测，且若检测提示FR α 阳性人群，索米妥昔单抗能够带来客观肿瘤缓解，不良反应整体可控。同时，本病例提示临床需重点关注索米妥昔单抗获得性耐药问题，初期有效不代表持续获益，需建立动态影像学及肿瘤标志物随访机制，尽早识别疾病进展。此外，针对多线治

疗患者，可进一步探索联合免疫、抗血管生成药物化疗药物的治疗方案，如FORWARD II研究显示MIRV联合贝伐单抗，在铂耐药复发卵巢癌和铂敏感复发卵巢癌患者中，ORR分别达到了44%和48%，中位PFS分别是8.2个月和9.6个月，而且不管FR α 是高表达、中等表达还是低表达，联合治疗都能带来明显的益处，比单药治疗的抗肿瘤活性更强，安全性也可控。以期延缓耐药、延长有效持续时间，为后续耐药干预、个体化方案优化提供新思路。

回到本病例，患者病程长达12年，先后经历3次肿瘤减灭手术、多线化疗、PARP抑制剂维持、抗血管靶向以及盆腔放疗，长期多线药物压力很可能驱动肿瘤发生克隆演化，产生亚克隆群体，即便基线FR α 高表达（85%肿瘤细胞2+3+），用药后可出现FR α 表达下调、靶抗原丢失，进而介导ADC药物耐药。其次，患者存在髂骨、盆腔软组织转移，长期放化疗重塑肿瘤微环境，肿瘤-间质占比升高、局部缺氧、基质细胞富集，可保护肿瘤细胞免于索米妥昔单抗的细胞毒杀伤。同时，多次治疗后肿瘤基因组高度不稳定，可能激活JAK1、VEGFR2等促存活代偿通路，与现有文献报道的索米妥昔单抗耐药潜在基因标志物相契合。本患者影像学肿块大小未见显著增大，但CA125、HE4进行性升高，属于标志物先行升高的生化进展模式，提示肿瘤亚克隆优先增殖，尚未形成肉眼可见的病灶增大，也是多线治疗后铂耐药卵巢癌ADC获得性耐药的一种临床表型。受限于本研究为回顾个案，治疗前后缺少对肿瘤组织标本无法验证上述推测，这也是本研究的局限性，后续如条件允许，可开展治疗前后动态组织活检、多组学测序进一步阐明个体耐药机制。

本研究为单例回顾性个案报道，存在一定局限性。首先本例仅为单中心单病例数据，随访时长有限，无法全面阐释索米妥昔单抗获得性耐药的分子机制。其次未开展治疗前后肿瘤组织FR α 表达、基因测序动态对比，无法精准明确耐药发生的核心原因。最后缺乏对照病例，难以量化多线治疗对耐药进程的影响。后续需积累大样本真实世界数据，结合动态靶点检测、多组学分析，进一步探究长病程多线抗肿瘤铂耐药患者索米妥昔单抗耐药机制、优化用药方案及耐药后干预策略。

【参考文献】

- [1] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231.
- [2] Lliberos C, Richardson G, Papa A. Oncogenic pathways and targeted therapies in ovarian cancer[J]. Biomolecules, 2024, 14(5): 585.
- [3] Richardson DL, Eskander RN, O'malley D M. Advances in ovarian cancer care and unmet treatment needs for platinum resistance: a narrative review[J]. JAMA Oncol, 2023, 9(6): 851-859.
- [4] 孙坤, 谢吉科, 颜妍, 等. 基于FAERS数据库的索米妥昔单抗不良事件信号挖掘与分析[J]. 肿瘤药学, 2025, 15(1): 59-65.
- [5] 徐鑫, 苏铮, 肖典, 等. 首个靶向叶酸受体 α 抗体偶联药物——msirvetuximab soravtansine[J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(12): 17-22.

[6] 刘玫妍. 首张处方开出！ADC 药物为卵巢癌患者带来新希望[EB/OL]. (2024-10-03)[2026-10-27]. https://m.baidu.com/bh/m/detail/ar_9664353521932824056.

[7] Chen W, Shi W, Chan HL, et al. Cell-intrinsic and tumor microenvironmental determinants of platinum resistance in epithelial ovarian cancer[J]. *Discov Onc*, 2026, 17(1): 523.

[8] Elyashiv O, Aleohin N, Migdan Z, et al. The poor prognosis of acquired secondary platinum resistance in ovarian cancer patients[J]. *Cancers*, 2024, 16(3): 641.

[9] Kim S, Han Y, Kim SI, et al. Tumor evolution and chemoresistance in ovarian cancer[J]. *npj Precis Oncol*, 2018, 2(1): 20.

[10] Wang L, Wang X, Zhu X, et al. Drug resistance in ovarian cancer: from mechanism to clinical trial[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 66.

[11] Nakao T, Harano K, Wakabayashi M, et al. Efficacy of a platinum-based chemotherapy rechallenge for platinum-sensitive recurrence after PARP inhibitor maintenance[J]. *Gynecologic Oncol Rep*, 2024, 55: 101482.

[12] Valenza C, Mongillo M, Visconti MV, et al. Rechallenge with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian carcinoma: a cohort study[J]. *Gynecol Oncol*, 2025, 194: 11-17.

[13] Oza AM, Matulonis UA, Alvarez Secord A, et al. A randomized phase II trial of epigenetic priming with guadecitabine and carboplatin in platinum-resistant, recurrent ovarian cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(5): 1009-1016.

[14] Lou E, Clemente V, Grube M, et al. Tumor-stroma proportion to predict chemoresistance in patients with ovarian cancer[J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(2): e240407.

[15] Denisenko E, de Kock L, Tan A, et al. Spatial transcriptomics reveals discrete tumour microenvironments and autocrine loops within ovarian cancer subclones[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 2860.

[16] Carmi YK, Agbarya A, Khamaisi H, et al. Ovarian cancer ascites confers platinum chemoresistance to ovarian cancer cells[J]. *Transl Oncol*, 2024, 44: 101939.

[17] Akram F, Ali AM, Akhtar MT, et al. The journey of antibody-drug conjugates for revolutionizing cancer therapy: a review[J]. *Bioorg Med Chem*, 2025, 117: 118010.

[18] Matulonis UA, 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]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(13): 2436-2445.

[19] Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, et al. Mirvetuximab soravtansine in FR α -positive, platinum-resistant ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(23): 2162-2174.

[20] Silverstein J, Cullina S, Alkassis S, et al. Genomic and transcriptomic analysis to uncover potential biomarkers of response and primary resistance to mirvetuximab soravtansine in patients with ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2025, 208: S384-S385.

[21] 纪倩倩, 赵霞, 邢强强, 等. 抗体-药物偶联药物在妇科恶性肿瘤治疗中的应用进展[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2025, 26(6): 552-554.

[22] Gilbert L, Oaknin A, Matulonis UA, et al. Safety and efficacy 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*, 2023, 170: 241-247.