

基于 FAERS 数据库的维替索妥尤单抗不良事件信号挖掘

曹玮灿¹, 郎驿天¹, 杨捷^{2*}

1. 上海市第二人民医院 药剂科, 上海 200011

2. 上海市长宁区妇幼保健院 药剂科, 上海 200051

摘要: **目的** 挖掘维替索妥尤单抗的不良事件信号, 为临床安全用药提供依据。**方法** 从美国食品药品监督管理局不良事件报告系统数据库 (FAERS) 收集 2021 年第 3 季度—2025 年第 1 季度的报告数据, 筛选以维替索妥尤单抗为首要怀疑药物的报告。采用报告比值比 (ROR) 法和贝叶斯可信区间递进神经网络 (BCPNN) 法进行不良事件信号挖掘。用国际医学用语词典 (MedDRA) 首选系统器官分类 (SOC) 和首选术语 (PT) 对 ADE 进行分类统计。**结果** 共纳入以维替索妥尤单抗为首要怀疑药物的不良事件报告 556 份, 患者以女性为主 (74.46%), 适应证为宫颈癌最多 (28.42%), 严重报告占 51.08%, 主要上报国家为美国 (89.39%)。采用 ROR 法和 BCPNN 共检出 48 个信号, 涉及 18 个 SOC。信号强度前 5 位的不良事件信号为眼球黏连、眼毒性、点状角膜炎、外周运动神经病变和被截获的用药错误。说明书未记载的不良事件包括贫血、发热性中性粒细胞减少、白内障和低钾血症。**结论** 维替索妥尤单抗的不良事件与说明书基本相符, 眼器官不良事件信号强且发生率高, 值得临床关注和警惕。

关键词: 维替索妥尤单抗; 宫颈癌; 眼球黏连; 眼毒性; 点状角膜炎

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)09-2366-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.09.037

Data mining for adverse events signals of tisotumab vedotin based on FAERS database

CAO Weican¹, LANG Yitian¹, YANG Jie²

1. Department of Pharmacy, Shanghai Second People's Hospital, Shanghai 200011, China

2. Department of Pharmacy, Changning Maternity and Infant Health Hospital, Shanghai 200051, China

Abstract: Objective To mine adverse drug event signals of tisotumab vedotin to provide a basis for safe use in clinical practice.

Methods To collect reported data from the third quarter of 2021 to the first quarter of 2025 by FAERS database, screen reports with tisotumab vedotin as the primary suspect drug. The adverse drug event signals were detected by ROR and BCPNN methods. The SOC and PT in the MedDRA were used for classification statistics and descriptive analysis. **Results** A total of 556 adverse drug event reports with tisotumab vedotin as the primary suspected drug were included, with female patients being the majority (74.46%), the main indication was cervical cancer (28.42%), the severe adverse drug event account 51.08%, and the main reporting country was the United States (89.39%). A total of 48 positive PT signals were detected simultaneously by ROR and BCPNN methods, involving 18 SOCs. The top five adverse drug event signals in terms of signals strength were symblepharon, ocular toxicity, punctate keratitis, peripheral motor neuropathy and intercepted medication error. The adverse drug event not recorded in the drug included anemia, febrile neutropenia, cataract and hypokalemia. **Conclusion** The adverse drug event induced by tisotumab vedotin were generally consistent with those in the drug instruction, the intensity and frequency of ocular signals are high which require clinical attention and timely intervention.

Key words: tisotumab vedotin; cervical cancer; ocular adhesion; ocular toxicity; punctate keratitis

据统计, 2022 年全球宫颈癌新发病例数和癌症死亡数均位居妇科恶性肿瘤首位^[1]。同年, 中国宫颈癌新发病例约为 15.07 万例, 死亡例数约为 5.57 万例^[2]。宫颈癌早期可以通过手术或放化疗控制肿

收稿日期: 2025-05-12

基金项目: 上海市黄浦区科研项目 (HLQ202303); 上海市长宁区妇幼保健院科研启动基金项目 (2023Y-10)

作者简介: 曹玮灿, 主管药师, 本科, 研究方向为临床药学。E-mail: caoweican_snph@126.com

*通信作者: 杨捷, 主管药师, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: jie.yang.work@vip.163.com

瘤进展并改善临床症状。但是, 15%~61%宫颈癌患者经过治疗后仍出现肿瘤的复发和转移^[3], 且大多数复发在初诊后的 2 年内^[3-4]。复发性转移性宫颈癌预后差, 是导致宫颈癌患者死亡的主要原因。铂类联合紫杉醇加用贝伐珠单抗是复发或伴转移宫颈癌的一线治疗方案。遗憾的是, 对于一线治疗后进展的患者, 二线及后续化疗的选择有限, 反应率低, 客观缓解率 (ORR) 常低于 15%, 中位总生存期 (mOS) 仅 6.0~9.4 个月^[5]。

维替索妥尤单抗 (TV) 含有靶向组织因子 (TF) 的人源化单克隆抗体通过可裂解的连接子与微管阻滞剂甲基奥瑞他汀 E (MMAE) 偶联^[6]。TF 是外源性凝血途径的主要生理起始物, 在宫颈癌组织中高表达, 促进癌细胞增殖、转移和血管生成^[7-9]。维替索妥尤单抗与表达 TF 的癌细胞结合, 形成的复合物被内化并转运至溶酶体, 随后连接子被酶解并释放出 MMAE^[10-11]。MMAE 与微管蛋白结合并干扰微管聚合, 导致肿瘤和旁观者细胞的周期停滞和凋亡^[12]。

2021 年, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 加速批准维替索妥尤单抗用于治疗在化疗期间或之后出现疾病进展的复发或转移性宫颈癌成人患者。国家药品监督管理局药品审评中心已经受理了该药在

我国的上市申请。维替索妥尤单抗作为全球首个获批的治疗宫颈癌 ADC 药物, 其安全性数据主要来源于临床试验, 缺乏上市后基于真实世界的数据分析。本研究利用 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 挖掘维替索妥尤单抗相关的药品不良事件信号, 为临床合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据获取与处理

本研究的原始资料来源于 FAERS 数据库中维替索妥尤单抗的相关不良事件报告。提取以药品通用名“Tisotumab vedotin”为首要怀疑药品的不良事件报告。数据提取时间为 2021 年第 3 季度 (维替索妥尤单抗上市时间) 至 2025 年第 1 季度。采用《国际医学用语词典 (28.0 版)》(MedDRA 28.0) 中的首选语 (PT) 和系统器官分类 (SOC) 对不良事件进行规范化描述和分类。

1.2 数据分析

采用报告比值比 (ROR) 法和贝叶斯可信区间递进神经网络 (BCPNN) 法进行数据挖掘, 具体计算公式和信号生成条件见表 1。

2 结果

2.1 维替索妥尤单抗相关不良事件报告基本情况

共检索到维替索妥尤单抗不良事件报告 556

表 1 ROR 和 BCPNN 法的计算公式及阈值

Table 1 Calculation formulas and thresholds of ROR and BCPNN methods

方法名称	计算公式	阈值
ROR 法	$ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$ $95\% CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d})}}$	$a \geq 3, 95\% CI > 1$
BCPNN 法	$IC = \log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$ $E(IC) = \log_2 \frac{(a+\gamma 11)(a+b+c+d+a)(a+b+c+d+\beta)}{(a+b+c+d+\gamma)(a+b+a1)(a+c+\beta 1)}$ $V(IC) = \frac{1}{(\ln 2)^2} \left\{ \left[\frac{(a+b+c+d) - a + \gamma - \gamma 11}{(a+\gamma 11)(1+a+b+c+d+\gamma)} \right] \right.$ $\left. + \left[\frac{(a+b+c+d) - (a+b) + \alpha - a1}{(a+b+a1)(1+a+b+c+d+\alpha)} \right] + \left[\frac{(a+b+c+d) - (a+c) + \beta - \beta 1}{(a+c+\beta 1)(1+a+b+c+d+\beta)} \right] \right\}$ $\gamma = \gamma 11 \frac{(a+b+c+d+a)(a+b+c+d+\beta)}{(a+b+a1)(a+c+\beta 1)}$ $IC - 2SD = E(IC) - 2\sqrt{V(IC)}$	$IC - 2SD > 0$

例，不良事件 1 200 例次。其中女性患者占比 74.46%，男性患者占比 2.34%，患者年龄的平均值为 53.03 岁。药师和医生分别上报比分别为 47.30% 和 39.75%。上报国家共计 19 个，其中美国上报了 89.39% 的报告，位居首位，其次为西班牙。排名前 6 位的适应证分别是宫颈癌、复发性宫颈癌、宫颈癌转移，头颈部鳞状细胞癌、宫颈鳞状细胞癌、非小细胞肺癌。严重报告 284 份，导致住院、残疾、死亡和危及生命等结局，见表 2。

表 2 维替索妥尤单抗相关不良事件报告基本特征
Table 2 Basic characteristics of adverse event reporting related to tisotumab vedotin

指标	分类	n/例	占比/%
性别	女	414	74.46
	男	13	2.34
	未知	129	23.20
年龄/岁	18~44	54	9.71
	45~64	86	15.47
	≥65	38	6.83
	未知	378	67.99
	上报人员	药师	263
	医师	221	39.75
	消费者	71	12.77
报告国家	美国	497	89.39
	西班牙	9	1.62
	英国	8	1.44
适应证	宫颈癌	158	28.42
	复发性宫颈癌	45	8.09
	宫颈癌转移	33	5.94
	头颈部鳞状细胞癌	9	1.62
	宫颈鳞状细胞癌	8	1.44
	非小细胞肺癌	6	1.08
转归结局	住院	108	19.42
	死亡	40	7.19
	残疾	15	2.70
	危及生命	7	1.26
	其他严重的医疗事件	200	35.97

2.2 维替索妥尤单抗相关不良事件信号挖掘结果

共涉及 25 个 SOC，其中含有阳性 PT 信号的 SOC 共 18 个。含阳性 PT 信号种类 3 种及以上的 SOC 为眼器官疾病、胃肠道疾病、皮肤及皮下组织类疾病和肾脏及泌尿系统疾病，见表 3。经过 ROR 法和 BCPNN 法共获得阳性 PT 信号 48 个。信号频数排名前 5 位的 PT 是周围神经病、干眼、恶心、皮疹和疲劳。信号强度排名前 5 位的 PT 是眼球黏连、眼毒性、点状角膜炎、外周运动神经病变和被截获的用药错误。按信号强度 (ROR 值的 95%CI 下限) 对前 40 位的 PT 进行展示，见表 4。

2.3 维替索妥尤单抗相关不良事件发病时间

共 132 份报告上报了用药后不良事件发生的时间。其中 85 份 (占全部上报报告 556 份的 15.29%) 不良事件在 30 d 内发生，中位发生时间为 19 d，1 份报告发生时间 > 360 d。

3 讨论

维替索妥尤单抗是目前 FDA 唯一批准的二线治疗转移性或复发性宫颈癌患者的 ADC 药物。III 期临床试验 InnovaTV301 的最新数据显示与接受化疗的既往复发或转移性宫颈癌患者相比，维替索妥尤单抗可以降低 30% 的死亡风险，中位 OS 为 11.5 个月^[13]。2011 年上市至今，其不良事件报告数量每年约为 160 例。在明确适应证的上报数据中，42.45% 的适应证集中在宫颈癌、复发性宫颈癌、宫颈癌转移上，故不良事件报告中女性患者远高于男性。另外，前 6 位的适应证除宫颈癌外还包括头部鳞状细胞癌和非小细胞肺癌，这也解释了上报数据中出现男性患者的原因。上报数据中的主要严重结局是导致住院和死亡，这一结果可能与宫颈癌的高致死率相关，研究显示 FIGO 分期 III 和 IV 期宫颈癌 5 年生存率为 56.5% 和 32.2%^[14]，因此死亡事件可能和疾

表 3 维替索妥尤单抗相关不良事件信号的 SOC 分布

Table 3 SOC distribution of adverse event signals related to tisotumab vedotin

SOC	阳性信号		不良事件	
	n/个	构成比/%	n/例次	构成比/%
眼器官疾病	17	35.42	212	17.67
胃肠道疾病	4	8.33	140	11.67
全身性疾病及给药部位各种反应	2	4.17	139	11.58
皮肤及皮下组织类疾病	3	6.25	99	8.25
各类神经系统疾病	2	4.17	93	7.75
各类损伤、中毒及操作并发症	1	2.08	57	4.75
感染及侵袭类疾病	1	2.08	54	4.50
各类检查	2	4.17	50	4.17

表 3 (续)

SOC	阳性信号数	构成比/%	n/例	构成比/%
血液及淋巴系统疾病	2	4.17	44	3.67
呼吸系统、胸及纵隔疾病	1	2.08	41	3.42
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	2	4.17	41	3.42
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	2	4.17	39	3.25
肾脏及泌尿系统疾病	3	6.25	32	2.67
代谢及营养类疾病	1	2.08	30	2.50
各种手术及医疗操作	2	4.17	26	2.17
产品问题	1	2.08	24	2.00
血管与淋巴管类疾病	1	2.08	16	1.33
精神病类	0	0.00	15	1.25
生殖系统及乳腺疾病	1	2.08	14	1.17
肝胆系统疾病	0	0.00	9	0.75
社会环境	0	0.00	9	0.75
免疫系统疾病	0	0.00	8	0.67
耳及迷路类疾病	0	0.00	4	0.33
心脏器官疾病	0	0.00	3	0.25
内分泌系统疾病	0	0.00	1	0.08

表 4 维替索妥单抗相关不良事件强度前 40 位的 PT 信号

Table 4 PT signals of the top 40 adverse events related to tisotumab vedotin in terms of intensity

PT	n/例	ROR (95% CI)	IC (IC025)	PT	n/例	ROR (95% CI)	IC (IC025)
睑球黏连	5	1 227.37 (491.13, 3 067.34)	10.13 (1.34)	鼻衄	15	13.28 (7.98, 22.11)	3.71 (2.17)
眼毒性	14	559.13 (326.76, 956.73)	9.05 (3.10)	眼炎症	3	12.63 (4.07, 39.24)	3.65 (0.25)
点状角膜炎	7	378.79 (178.41, 804.23)	8.52 (1.93)	视力减退	3	12.45 (4.01, 38.69)	3.63 (0.24)
外周运动神经病变	7	292.86 (138.24, 620.39)	8.16 (1.93)	进展性肿瘤	11	11.53 (6.37, 20.89)	3.51 (1.77)
被截获的用药错误	8	170.80 (84.86, 343.77)	7.39 (2.13)	眼充血	9	9.72 (5.04, 18.73)	3.27 (1.45)
溃疡性角膜炎	8	168.49 (83.72, 339.10)	7.37 (2.13)	恶性肿瘤进展	17	8.09 (5.01, 13.05)	3.00 (1.84)
角膜炎	10	168.06 (89.86, 314.33)	7.36 (2.49)	直肠出血	5	7.99 (3.32, 19.24)	2.99 (0.70)
角膜疾病	4	109.65 (40.93, 293.75)	6.76 (0.97)	肝脏功能检查 值升高	4	7.63 (2.86, 20.37)	2.93 (0.42)
产品温度偏移问题	22	104.80 (68.64, 160.03)	6.67 (3.63)	白内障	9	7.42 (3.85, 14.29)	2.88 (1.25)
出血性膀胱炎	3	41.33 (13.29, 128.53)	5.36 (0.45)	治疗终止	7	6.85 (3.26, 14.40)	2.77 (0.96)
结膜炎	17	38.16 (23.63, 61.64)	5.23 (2.94)	肌无力	12	6.49 (3.68, 11.47)	2.69 (1.38)
眼部疾病	20	32.94 (21.16, 51.27)	5.02 (3.06)	发热性中性粒 细胞减少症	9	6.29 (3.26, 12.12)	2.64 (1.12)
眼分泌物	7	32.41 (15.40, 68.18)	5.01 (1.69)	眼痛	6	5.51 (2.47, 12.29)	2.46 (0.65)
临终关怀	9	32.06 (16.63, 61.82)	4.99 (2.04)	贫血	17	5.50 (3.41, 8.88)	2.44 (1.44)
阴道出血	12	29.34 (16.60, 51.84)	4.86 (2.39)	脱发	17	5.30 (3.29, 8.56)	2.39 (1.40)
干眼	34	28.69 (20.39, 40.36)	4.80 (3.48)	低钾血症	4	4.94 (1.85, 13.18)	2.30 (0.17)
周围神经病变	42	22.03 (16.19, 29.97)	4.41 (3.40)	视物模糊	9	3.94 (2.05, 7.59)	1.97 (0.68)
眼睛不适	5	17.77 (7.38, 42.80)	4.14 (1.04)	出血	7	3.76 (1.79, 7.92)	1.91 (0.46)
Stevens-Johnson 综合征	4	15.48 (5.80, 41.34)	3.95 (0.69)	视觉损害	9	3.58 (1.86, 6.90)	1.83 (0.59)
血尿症	7	15.44 (7.34, 32.46)	3.94 (1.43)	皮疹	29	3.55 (2.45, 5.13)	1.80 (1.15)

病进展更有联系而非药物本身。医生和药师共上报了 87.05% 的不良事件,多数报告来源于医疗专业人员可以确保数据的准确性。

眼器官疾病是本研究中阳性 PT 信号检出最多的 SOC, 信号强度前 3 位的 PT 信号也均为眼不良事件。相关研究证实 TF 在眼上皮中表达, 因此维替索妥单抗造成眼毒性的机制是由毒性载荷 MMAE 对眼部 TF 表达细胞的直接作用引起的, 这与其他非抗原介导 ADC 药物通过角膜上皮细胞摄取毒性载荷的机制并不相同^[15-16]。MMAE 直接递送至结膜导致结膜细胞死亡和局部炎症, 同时旁观者效应促使结膜中邻近细胞更广泛的炎症^[17]。在 InnovaTV 201 临床试验中, 60% 受试者出现任何级别眼毒性, 其中最常见的是结膜炎和干眼症^[18]。在 InnovaTV 204 纳入的 101 名受试者中, 54 (约 53%) 名报告了 138 个与治疗相关的眼部不良事件, 包括 2 例受试者经历了严重的溃疡性角膜炎, 1 例需要角膜移植^[19]。遵循眼科检查和预防性用药可以降低眼部不良事件的发生频率和严重程度。首次眼部不良事件的中位发生时间为 1.2 个月^[17], 在经历不良事件的患者中, 55% 的患者在最后随访时完全消除, 30% 的患者有部分改善^[20]。Parikh 等^[21]报道了 1 例 46 岁共接受 5 次维替索妥单抗输注的宫颈癌患者, 在其第 4 次输注前出现了单眼假性结膜炎和双侧睑板炎。尽管在第 5 次输注时降低了维替索妥单抗剂量, 但用药后 3 周双眼仍出现了疼痛和畏光, 裂隙灯检查发现双眼点状上皮糜烂。鉴于眼部症状持续加重, 临床予以人工泪液, 1% 泼尼松龙和莫西沙星滴眼液治疗, 并最终中止维替索妥单抗后续输注。临床试验数据和案例报道提示, 维替索妥单抗相关结膜炎或角膜炎可能快速进展, 为防止进一步发展为穿孔或溃疡, 早期识别和快速干预眼不良反应十分重要。

此外, 出血事件也是维替索妥单抗治疗中值得关注的不良反应之一。在 InnovaTV 301 中, 报告的出血事件主要为轻度鼻部和阴道出血, 宫颈癌队列中 105 (42%) 名受试者有各种级别的出血, 6 (2.4%) 名有 3 级及以上的出血事件^[13]。在 InnovaTV 204 中, 维替索妥单抗队列中 39% 参与者有发生出血事件, 其中鼻出血 (30%)、阴道出血 (7%) 和血尿 (3%) 最为常见^[19]。本研究强度前 40 位的 PT 信号中, 上述 3 项出血事件均有检出, 同时发现了出血性膀胱炎和直肠出血 2 项出血不良事件。发生

出血的中位时间为 0.3 个月, 中位缓解时间为 0.5 个月^[22]。鼻出血可能与鼻上皮中的组织因子表达和鼻的显著血管化有关^[23]。值得注意的是, 无论患者是否有出血病史, 治疗后鼻出血的发生率相似。同时, 临床研究数据显示, 凝血酶原时间 (PT)、国际标准化比值 (INR) 和部分凝血活酶时间 (APTT) 未出现具有临床意义的变化, 提示出血事件可能与药物直接作用相关, 而非凝血功能异常所致。

除了出血事件, 周围神经病变也是维替索妥单抗治疗中常见的不良反应。周围神经病变在接受维替索妥单抗治疗的患者中发生率为 42%^[20]。InnovaTV 204 中用药后发生周围神经病的中位时间为 3.1 个月, 首次发作至消退的中位时间为 0.6 个月^[19]。需要监测患者神经病变的症状和体征, 如感觉异常, 刺痛或烧灼感, 对于情况恶化的周围神经病变的患者可以减少剂量或停药。维替索妥单抗为注射剂, 规格为 40 mg, 推荐剂量为 2 mg/kg, 每 3 周 1 次, 静脉注射, 需在 2~8 °C 冷藏保存。被截获的用药错误和产品温度偏移分别为强度第 5、9 位的阳性 PT 信号, 提示医务人员在药物储存和配置过程中应严格控制温度, 以确保药物稳定性。此外, 尽管肺炎未在信号强度前 40 位的 PT 信号中出现, 但 ADC 类药物包括维替索妥单抗可能诱发肺炎, 且在临床试验中曾报告 1 例致死性肺炎事件^[19]。Valentin 等^[24]报告了 1 例宫颈癌病例接受维替索妥单抗输液后 5 d 出现严重的呼吸窘迫, 诊断为药物性肺炎, 在接受了大剂量类固醇和免疫球蛋白治疗后康复, 因此临床中需高度警惕此类严重不良反应。说明书未记载的不良事件包括贫血、发热性中性粒细胞减少、白内障和低钾血症。贫血和低钾血症与出血事件应当存在关联。发热性中性粒细胞减少可能由于疾病进展或骨髓抑制导致。白内障则和维替索妥单抗的眼毒性不良事件关系密切。

4 结论

维替索妥单抗安全性较好, 眼器官不良事件信号强且发生率高, 值得临床关注和警惕。贫血、中性粒细胞减少、白内障和低钾血症说明书未记载的不良事件值得后续研究进一步分析。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and

- mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] 龙行涛, 周琦, 林仲秋. 子宫颈癌免疫检查点抑制剂临床应用指南(2024年版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2024, 40(7): 712-719.
- [3] 李凤霜, 孔为民. 宫颈癌近距离治疗进展 [J]. 北京医学, 2016, 38(11): 1214-1216.
- [4] 段梅艳, 陈超, 李丹丹. 贝伐珠单抗联合 TP 方案同步放疗治疗复发性宫颈癌的疗效观察 [J]. 实用癌症杂志, 2024, 39(9): 1473-1476.
- [5] 黄佳, 王浩, 钟薇, 等. 治疗复发或转移性宫颈癌的抗体偶联药物: Tisotumab Vedotin-tftv [J]. 肿瘤药学, 2022, 12(4): 428-432.
- [6] De S K. Tisotumab Vedotin: The first FDA-approved antibody-drug conjugate for cervical cancer [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2022, 22(16): 2808-2810.
- [7] Kasthuri R S, Taubman M B, Mackman N. Role of tissue factor in cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(29): 4834-4838.
- [8] Cocco E, Varughese J, Buza N, et al. Expression of tissue factor in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix: Implications for immunotherapy with hI-con1, a factor VII-IgGFc chimeric protein targeting tissue factor [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 263.
- [9] Van Dreden P, Elalamy I, Gerotziafas G T. The role of tissue factor in cancer-related hypercoagulability, tumor growth, angiogenesis and metastasis and future therapeutic strategies [J]. *Crit Rev Oncog*, 2017, 22(3-4): 219-248.
- [10] Breij E C W, de Goeij B E C G, Verploegen S, et al. An antibody-drug conjugate that targets tissue factor exhibits potent therapeutic activity against a broad range of solid tumors [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(4): 1214-1226.
- [11] de Goeij B E C G, Satijn D, Freitag C M, et al. High turnover of tissue factor enables efficient intracellular delivery of antibody-drug conjugates [J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(5): 1130-1140.
- [12] Markham A. Tisotumab vedotin: First approval [J]. *Drugs*, 2021, 81(18): 2141-2147.
- [13] Vergote I, González-Martín A, Fujiwara K, et al. Tisotumab vedotin as second- or third-line therapy for recurrent cervical cancer [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(1): 44-55.
- [14] Yoshino K, Kurita T, Takahashi F, et al. Annual report of the committee on gynecologic oncology, the Japan society of obstetrics and gynecology: Annual patient report for 2020 and annual treatment report for 2015 [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2023, 49(11): 2584-2592.
- [15] Kim S K, Ursell P, Coleman R L, et al. Mitigation and management strategies for ocular events associated with tisotumab vedotin [J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 165(2): 385-392.
- [16] Matulonis U A, Birrer M J, O'Malley D M, et al. Evaluation of prophylactic corticosteroid eye drop use in the management of corneal abnormalities induced by the antibody-drug conjugate mirvetuximab soravtansine [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(6): 1727-1736.
- [17] Marshall R F, Xu H, Berkenstock M. Ocular toxicities associated with antibody drug conjugates [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2024, 35(6): 494-498.
- [18] de Bono J S, Concin N, Hong D S, et al. Tisotumab vedotin in patients with advanced or metastatic solid tumours (InnovaTV 201): A first-in-human, multicentre, phase 1-2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(3): 383-393.
- [19] Coleman R L, Lorusso D, Gennigens C, et al. Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6): A multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5): 609-619.
- [20] 张清伟, 付秀虹, 吕净上. Tisotumab vedotin 治疗宫颈癌的研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2022, 38(15): 1860-1864.
- [21] Parikh A A, Hanna J, Shah A P. Acute keratoconjunctivitis associated with tisotumab vedotin-tftv for metastatic cervical cancer [J]. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2023, 33: 101979.
- [22] Arn C R, Halla K J, Gill S. Tisotumab vedotin safety and tolerability in clinical practice: Managing adverse events [J]. *J Adv Pract Oncol*, 2023, 14(2): 139-152.
- [23] Shimizu S, Ogawa T, Takezawa K, et al. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in nasal mucosa and nasal secretions of chronic rhinosinusitis with nasal polyp [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2015, 29(4): 235-242.
- [24] Valentin M E, Abdelal Q, Isern S, et al. Rapidly progressive pneumonitis days after receiving tisotumab vedotin: A new antibody-drug conjugate [J]. *BMJ Case Rep*, 2025, 18(4): e264150.