

抗体药物偶联物相关眼毒性的研究进展

夏凡[#], 张晶晶[#], 杭永付, 朱建国, 缪丽燕

苏州大学附属第一医院药学部 (江苏苏州 215006)

【摘要】 抗体药物偶联物 (ADC) 是一类具有独特作用机制的抗肿瘤新药, 目前已成为肿瘤领域的焦点和热点。在 ADC 药物相关临床研究中, 眼毒性是其特征性不良事件之一, 虽然大多数眼部不良事件程度轻微且可逆, 但部分患者的治疗进程可能受到影响。因此美国食品药品监督管理局要求在该类药物说明书中增加眼毒性的黑框警示。本研究对 ADC 药物眼毒性的流行病学、临床表现、发生机制和防治策略进行综述, 旨在提高临床医务人员对 ADC 药物相关眼毒性的认识, 为临床 ADC 药物的个体化风险评估、早期诊断和医学管理提供参考。

【关键词】 抗体药物偶联物; 眼毒性; 黑框警告; 药品不良事件

Research progress of drug-induced ocular toxicity of antibody-drug conjugate

Fan XIA[#], Jing-Jing ZHANG[#], Yong-Fu HANG, Jian-Guo ZHU, Li-Yan MIAO

Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China

[#]Co-first author: Fan XIA and Jing-Jing ZHANG

Corresponding author: Li-Yan MIAO, Email: miaolysuzhou@163.com

【Abstract】 Antibody-drug conjugate (ADC) drugs is a kind of antitumor drug with the unique mechanism and have become the focus and hotspots in the field of cancer. Ocular toxicity is one of the characteristic adverse events of ADC drugs in clinical studies. Although most ocular events are mild and reversible, the course of treatment may be affected in some patients. Therefore, the U.S. Food and Drug Administration requires that a black box warning of ocular toxicity to be added into the instruction of such drugs. In this study, we summarized the epidemiology, clinical manifestations, potential mechanism and prevention and treatment strategies in order to increase the awareness about ocular toxicity associated with ADC for clinicians, and provide references for individualized risk assessment, early diagnosis and medical management of ADC drugs.

【Keywords】 Antibody-drug conjugate; Ocular toxicity; Black box warning; Adverse drug event

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202309004

[#]共同第一作者

基金项目: 中国研究型医院学会药物评价专委会临床重点药品的使用监测和评价研究专项课题 (Y2022FH-YWPJ01-102);

白求恩·求索—药学科研能力建设项目 (Z04JKM2021005)

通信作者: 缪丽燕, 教授, 主任药师, 博士研究生导师, Email: miaolysuzhou@163.com

<https://ywlxwb.whuzhmedj.com/>

抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC) 是一类以大分子为载体的靶向药物, 通过特定的连接子将具有高度靶向性的单克隆抗体与具有细胞毒性的抗肿瘤药物偶联, 利用抗体与靶抗原特异性结合的特点, 将细胞毒性药物靶向递送至肿瘤细胞, 进而达到杀伤肿瘤的目的^[1]。虽然相较于传统小分子化疗药, ADC 药物疗效显著, 但其不良反应也不容忽视, 针对 ADC 药物的多项临床试验结果显示, ADC 药物治疗与多种眼部不良事件 (adverse events, AE) 相关^[2]。这些眼部 AE 的严重程度和临床特征各不相同, 因此需要充分认识 ADC 药物相关眼毒性的流行病学、临床表现以及发生机制, 密切监测并进行科学管理, 为今后临床安全用药提供参考。

1 ADC药物的作用机制及药动学特征

ADC 药物主要由 3 部分构成, 包括高特异性的抗体、高效的小分子细胞毒性药物以及稳定连接这两部分的连接子。当 ADC 药物进入体内后, 抗体部分与肿瘤细胞表面的靶抗原结合, 通过内吞或内化作用形成早期内体, 随后成熟为晚期内体。在与溶酶体融合后释放小分子细胞毒性药物, 最终引起细胞凋亡^[3]。

ADC 药物的药动学兼具单抗和小分子细胞毒性药物的特征。从药物分子量和空间结构来看, ADC 药物的主体为单抗, 故其吸收过程与单抗药物相似, 均为静脉给药。ADC 药物在分布初期局限在血管内, 随后扩展到组织间隙中, 总体上在肝、肾、肺、脾和心脏中分布程度相对较高。体内代谢以解偶联和分解代谢为主, 其中解偶联是指 ADC 药物经连接子裂解后可保有抗体骨架, 同时释放出游离的小分子毒素, 而分解代谢则指 ADC 药物的抗体部分蛋白水解为多肽或氨基酸, 同时产生游离的小分子毒素、连接子-小分子毒素或氨基酸-连接子-小分子毒素^[4]。相对分子质量较大的抗体骨架或氨基酸片段往往无法经肾小球滤过排泄, 而是以氨基酸形式重新吸收利用。相对分子质量较小的抗体片段、游离小分子毒素或氨基酸-小分子毒素等可通过肾小球滤过排泄或经酶代谢消除^[4-5]。

2 ADC药物相关眼毒性的流行病学

截止 2023 年 3 月, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 共批准 13 款 ADC 药物上市, 全球已有

15 款 ADC 药物上市, 其中我国上市 7 款 (表 1)。随着 ADC 药物广泛使用, 其相关 AE 也引起了医生和患者的关注^[6-7]。相比传统化疗药物、小分子靶向药等抗肿瘤药, ADC 药物相关的眼毒性 AE 发生率较高, 目前已有 3 款 ADC 药物因突出的眼部 AE 被 FDA 要求在说明书中添加黑框警告, 包括 Belantamab Mafodotin (BM)、Tisotumab Vedotin (TV) 和 Mirvetuximab Soravtansine (MS)。

BM 是一种靶向 B 细胞成熟抗原 (B cell maturation antigen, BCMA) 的 ADC 药物, 于 2020 年获美国 FDA 批准用于成人复发或难治性多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 的治疗^[8]。在其关键的 DREAMM-2 试验^[9]中, 196 例接受标准治疗后发生疾病进展的 MM 患者被随机分为 2 组, 分别接受 BM 2.5 mg·kg⁻¹ 或 3.4 mg·kg⁻¹、每 3 周 1 次的给药方案。结果显示, 角膜病变或角膜上皮改变是最常见的 AE, 其中 2.5 mg·kg⁻¹ 剂量组 1~2 级 AE 发生率为 43%, 3~4 级为 27%, 而在 3.4 mg·kg⁻¹ 组发生率分别为 54% 和 20%。同时眼部 AE 也是治疗剂量减少和治疗延迟 / 中断最常见的原因, 4 例患者 (2.5 mg·kg⁻¹ 组 1 例, 3.4 mg·kg⁻¹ 组 3 例) 因角膜病变永久停止治疗。

TV 是另一个眼部 AE 发生率较高的 ADC 药物。在 InnovaTV 204 试验^[10]中, 101 例复发性或转移性宫颈癌患者共发生 138 例次眼部 AE (53%), 大多数为 1~2 级, 且局限于眼表, 其中 26% 的患者报告了结膜炎, 23% 报告了干眼症, 另有 11% 的患者表现为角膜炎, 2 例 (2%) 患者发生 3 级溃疡性角膜炎, 均停止用药, 22% 的患者由于眼部毒性而减少剂量。同样的眼部 AE 也在 InnovaTV 206 试验^[11]中被发现。

最新上市的 MS 也因眼毒性被强制添加黑框警告, 警示其可能引起包括视觉障碍、角膜病变、干眼症和葡萄膜炎在内的严重眼部 AE。该安全性问题在 FORWARD1 和 SORAYA 两项临床研究^[12-13]中被发现。在 FORWARD1 研究^[12]中, 约 40% 的患者出现了视力模糊, ≥ 3 级的为 2.5%~5.7%, 另外约 1/3 的患者发生角膜病变。总体而言, 眼部毒性可导致约 20% 的患者剂量减少或延迟给药^[12-13]。

对真实世界研究中 ADC 药物相关眼毒性发生情况汇总如下。一项来自以色列的回顾性真实世界研究^[14]显示, 89.6% 接受 BM 治疗的患者发生

表1 已获批上市的抗体药物偶联物基本信息

Table 1. Basic information of approved antibody–drug conjugates

通用名	商品名	靶点	批准上市时间	适应证	黑框警示内容
gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg	CD33	美国：2017年	白血病	肝毒性
inotuzumab ozogamicin	Besponsa	CD22	美国：2017年 中国：2021年	白血病	肝毒性
moxetumomab pasudotox	Lumoxiti	CD22	美国：2018年	白血病	毛细血管渗漏综合征、 溶血性尿毒症综合征
belantamab mafodotin	Blenrep	BCMA	美国：2020年	多发性骨髓瘤	眼毒性
tisotumab vedotin	Tivdak	TF	美国：2021年	宫颈癌	眼毒性
loncastuximab tesirine	Zynlonta	CD19	美国：2021年	淋巴瘤	无
brentuximab vedotin	Adcetris	CD30	美国：2011年 中国：2020年	淋巴瘤	进行性多灶性白质脑病
polatuzumab vedotin	Polivy	CD79b	美国：2019年 中国：2023年	淋巴瘤	无
mirvetuximab soravtansine	Elahere	FR	美国：2022年	卵巢癌	眼毒性
enfortumab vedotin	Padcev	Nectin-4	美国：2019年	尿路上皮癌	严重皮肤反应
sacituzumab govitecan	Trodelvy	Trop-2	美国：2020年 中国：2022年	乳腺癌、尿路上皮癌	中性粒细胞减少、腹泻
trastuzumab deruxtecan	Enhertu	HER2	美国：2019年 中国：2023年	乳腺癌、肺癌、胃癌	间质性肺炎、胚胎-胎儿 毒性
trastuzumab emtansine	Kadcyla	HER2	美国：2013年 中国：2020年	乳腺癌	肝毒性、心脏毒性、胎 儿毒性
cetuximab saratolacan	Akalux	EGFR	日本：2020年	头颈癌	无
disitamab vedotin	爱地希	HER2	中国：2021年	胃癌、尿路上皮癌	无

注：gemtuzumab ozogamicin：吉妥单抗；inotuzumab ozogamicin：奥加伊妥单抗；moxetumomab pasudotox：帕克莫单抗；belantamab mafodotin：玛贝兰妥单抗；tisotumab vedotin：替索单抗；loncastuximab tesirine：朗妥昔单抗；brentuximab vedotin：维布妥昔单抗；polatuzumab vedotin：维泊妥单抗；mirvetuximab soravtansine：索星-米妥昔单抗；sacituzumab govitecan：戈沙妥单抗；trastuzumab deruxtecan：德曲妥单抗；trastuzumab emtansine：恩美曲妥单抗；disitamab vedotin：维迪西妥单抗；HER2：人表皮生长因子受体-2；Nectin-4：连接蛋白-4；Trop-2：人滋养细胞表面糖蛋白抗-2；BCMA：B细胞成熟抗原；EGFR：表皮生长因子受体；TF：组织因子；FR：叶酸受体

眼部 AE，其中约 69% 发生角膜病变，36.8% 出现视力模糊，2 级和 3 级角膜毒性发生率分别为 25.0%，11.5%。在另一项研究^[15]中，超过 70% 的患者在 BM 治疗的 4 个月内出现新发或原有角膜病变恶化，其中 3 级 AE 发生率为 54%；角膜病变导致 48% 的患者中断治疗，25%（14/56）的患者由于眼毒性而永久停止治疗。可见，不管是在临床试验还是真实世界应用中，ADC 药物相关眼毒性均是突出的安全性问题。

3 ADC 药物相关眼毒性的临床表现和分级标准

ADC 药物相关眼部 AE 的严重程度，从轻微的眼部刺激到严重的视力威胁事件，均可能发生，

大部分 AE 涉及眼表，表现为角膜炎、干眼症、角膜微囊肿、眼角膜沉积物 / 内含物、结膜炎、角结膜炎和不明原因角膜病变，最常见的症状是视力模糊，视力下降和复视少见，眼内 AE 不常见^[16]。多数眼部 AE 并不严重，通过减少剂量或停止治疗能得到改善。关于 TV 的临床试验结果显示，眼部 AE 中最常见的是结膜炎（40%）、干眼（29%）、角膜 AE（21%）和睑缘炎（8%），至首次眼部 AE 发生的中位时间为 1.2 个月，导致约 6% 的患者停药，其中导致停药的眼部 AE 为溃疡性角膜炎、睑内翻、角膜炎、结膜炎、倒睫以及角膜瘢痕^[10]。

根据 2017 年美国国家癌症研究所的《常见不良事件评价标准（CTCAE）5.0 版》^[17]，ADC 药物相关眼毒性可分为 5 级，具体见表 2。

表2 常见抗体药物偶联物相关眼毒性的分级标准 (CTCAE 5.0版)^[17]Table 2. Grading criteria for ocular toxicity associated with antibody–drug conjugates (CTCAE 5.0 version)^[17]

CTCAE术语	定义	1级	2级	3级	4级	5级
结膜炎	结膜发生炎症反应	无症状或轻微症状; 无需治疗	有症状; 视力中度下降 (最佳矫正视力 $\geq 20/40$, 且视野与已知基线相比减少 ≤ 3 行); 借助于工具的日常生活活动受限	有症状, 伴视力重度下降 (最佳矫正视力 $< 20/40$, 或视野与已知基线相比减少 > 3 行, 最高达 $20/200$); 自理性日常生活活动受限	患眼最佳矫正视力 $\leq 20/200$	-
角膜炎	角膜发生炎症反应	无症状或轻微症状; 无需治疗	有症状; 视力中度下降 (最佳矫正视力 $\geq 20/40$, 且视野与已知基线相比减少 ≤ 3 行); 借助于工具的日常生活活动受限	有症状, 伴视力重度下降 (最佳矫正视力 $< 20/40$, 或视野与已知基线相比减少 > 3 行, 最高达 $20/200$); 角膜溃疡; 自理性日常生活活动受限	患侧角膜穿孔或患侧的最佳矫正视力 $\leq 20/200$	-
干眼症	角膜和眼结膜干燥	无症状; 仅临床检查或润滑剂可以缓解症状	有症状; 视力中度下降 (最佳矫正视力 $\geq 20/40$, 且视野与已知基线相比减少 ≤ 3 行); 借助于工具的日常生活活动受限	有症状, 伴视力重度下降 (最佳矫正视力 $< 20/40$, 或视野与已知基线相比减少 > 3 行, 最高达 $20/200$); 自理性日常生活活动受限	-	-
眼部疾病-其他	-	无症状或轻微; 仅为临床或诊断所见; 无需治疗; 视野没有变化	中度; 需要较小、局部或非侵入性治疗; 借助于工具的日常生活活动受限; 最佳矫正视力 $\geq 20/40$, 且视野与已知基线相比减少 ≤ 3 行	严重或者医学上有重要意义但不会立即危及视力; 导致住院或者延长住院时间; 自理性日常生活活动受限; 视力重度下降 (最佳矫正视力 $< 20/40$, 或视野与已知基线相比减少 > 3 行, 最高达 $20/200$)	危及视力; 需要紧急治疗; 患侧最佳矫正视力 $\leq 20/200$	-

4 ADC药物相关眼毒性的发生机制

ADC 药物报告的眼部 AE 种类繁多, 临床表现各异, 发生机制尚未完全明确^[18]。现有证据表明, BM 及 TV 相关眼毒性主要归因于可对角膜上皮细胞造成脱靶损伤的澳瑞他汀类细胞毒性载荷, 如单甲基澳瑞他汀 F (monomethyl auristatin F, MMAF)、单甲基澳瑞他汀 E (monomethyl auristatin E, MMAE)。BM 中的细胞毒性成分 MMAF 可引起微管蛋白抑制, 导致角膜上皮细胞脱靶凋亡, 这些角膜变化最终反映为微囊肿样角膜上皮改变或裂隙灯上的角膜病变^[19]。而 MS 的眼毒性则与美登素衍生物 (maytansinoid) DM4 有效载荷分子的“脱靶”效应有关, DM4 能对角膜上皮细胞内的分裂细胞产生抗分裂作用, 导致上皮层破坏

(如角膜上皮微囊肿)^[20-21]。常见引起 ADC 药物脱靶眼毒性的因素包括: ①连接子-载药不稳定导致循环中载药过早释放; ②旁观者效应, 即 ADC 药物的游离有效载荷对邻近的靶抗原阴性细胞产生细胞毒性作用; ③正常细胞通过受体依赖性和非受体依赖性 (非特异性内吞) 机制摄取/转运完整的 ADC 药物^[16,22]。

5 ADC药物相关眼毒性的防治策略

科学合理的眼部管理计划以及剂量调整可以最大限度地降低眼部 AE 的发生频率和严重程度。在 InnovaTV 204 研究^[23]中, 无防腐剂的人工泪液或润眼液需要患者在 TV 整个治疗过程中每天使用, 并在最后一次给药后持续使用 30 d。此外, 预防性使用类固醇滴眼液也是眼部护理计划

的重要部分。总体而言, ADC 药物相关眼毒性的防治措施主要包括: ①治疗前、每次给药前和症状恶化时通过眼科检查监测症状, 检查应包括视力测试、裂隙灯评估和光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT); ② ADC 药物治疗期间全程使用无防腐剂的润眼液; ③输注前使用局部眼血管收缩剂滴眼液, 可使用含有替唑啉或低剂量溴莫尼定的滴眼剂; ④输注期间眼部冷敷以及从输注当天开始使用类固醇滴眼液, 滴眼液应在输注前给药, 输注后继续给药 72 h。

地塞米松滴眼液是最常用的类固醇滴眼液, 其他选择也包括含有泼尼松龙、氟米龙、氢化可的松、倍他米松或甲氢松的滴眼液。总之, 实施眼部预防措施能够有效降低眼部 AE (如结膜炎) 的发生率^[24]。在治疗过程中, 应仔细监测结膜炎和干眼症的常见体征, 包括眼周发红、疼痛和刺激, 并密切注意患者的视力变化, 鼓励患者及时报告任何新的或恶化的眼部体征或症状, 并教育患者保持眼周良好卫生, 定期清洁眼睑边缘, 以减少眼部感染。此外, 减低剂量及暂停治疗也是缓解眼部 AE 的重要措施之一。通常, 对于 1 级 AE 可以使用无防腐剂的人工泪液, 同时继续原剂量治疗; 2~3 级 AE 需暂停治疗, 缓解后降低 1 个剂量水平继续治疗; 4 级应终止治疗^[16-17]。

6 小结

ADC 药物将传统的细胞毒性药物与具有靶向性的单抗连接起来, 实现了细胞毒性药物的靶向性, 达到精准杀伤肿瘤细胞的作用, 已成为肿瘤治疗领域的新选择。然后, ADC 药物的 AE 及管理也随之成为临床的重要命题。眼毒性是 ADC 药物的特征性 AE 之一, 近期的真实世界研究显示其发生率高达 90%^[14], 但发生机制仍未完全明确。作为医疗专业人员应充分了解此类不良反应的临床特征、发生风险及防治措施, 以促进早期识别和有效干预。现有研究表明, 坚持预防性用药、密切监测和剂量调整计划可有效降低风险和管理潜在的眼部 AE。此外, 继续深入研究发现更高效的监测技术和更合理的防治措施, 可使患者最大限度地获益于 ADC 药物的治疗。

参考文献

- Hafeez U, Parakh S, Gan HK, et al. Antibody-drug conjugates for cancer therapy[J]. *Molecules*, 2020, 25(20): 4764. DOI: 10.3390/molecules25204764.
- Wolska-Washer A, Robak T. Safety and tolerability of antibody-drug conjugates in cancer[J]. *Drug Saf*, 2019, 42(2): 295-314. DOI: 10.1007/s40264-018-0775-7.
- Fu Z, Li S, Han S, et al. Antibody drug conjugate: the "biological missile" for targeted cancer therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 93. DOI: 10.1038/s41392-022-00947-7.
- 季双敏, 王玉珠, 杨进波. 抗体偶联药物的分子特点及其药代动力学研究考虑 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(6): 777-782. [Ji SM, Wang YZ, Yang JB. Characteristics and consideration for pharmacokinetics of antibody-drug conjugates[J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2021, 37(6): 777-782.] DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.06.033.
- Malik P, Phipps C, Edginton A, et al. Pharmacokinetic considerations for antibody-drug conjugates against Cancer[J]. *Pharm Res*, 2017, 34(12): 2579-2595. DOI: 10.1007/s11095-017-2259-3.
- Masters JC, Nickens DJ, Xuan D, et al. Clinical toxicity of antibody drug conjugates: a meta-analysis of payloads[J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36(1): 121-135. DOI: 10.1007/s10637-017-0520-6.
- Zhu Y, Liu K, Wang K, et al. Treatment-related adverse events of antibody-drug conjugates in clinical trials: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer*, 2023, 129(2): 283-295. DOI: 10.1002/encr.34507.
- Markham A. Belantamab mafodotin: first approval[J]. *Drugs*, 2020, 80(15): 1607-1613. DOI: 10.1007/s40265-020-01404-x.
- Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(2): 207-221. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30788-0.
- Coleman RL, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00056-5.
- Yonemori K, Kuboki Y, Hasegawa K, et al. Tisotumab

- vedotin in Japanese patients with recurrent/metastatic cervical cancer: results from the innovaTV 206 study[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(8): 2788–2797. DOI: 10.1111/cas.15443.
- 12 Moore KN, Oza AM, Colombo N, et al. Phase III, randomized trial of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer: primary analysis of FORWARD I[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(6): 757–765. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.02.017.
- 13 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. DOI: 10.1200/JCO.22.01900.
- 14 Shragai T, Magen H, Lavi N, et al. Real-world experience with belantamab mafodotin therapy for relapsed/refractory multiple myeloma: a multicentre retrospective study[J]. *Br J Haematol*, 2023, 200(1): 45–53. DOI: 10.1111/bjh.18479.
- 15 Mohan M, Rein LE, Thalambedu N, et al. Corneal toxicity with belantamab mafodotin: multi-institutional real-life experience[J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(12): E451–E453. DOI: 10.1002/ajh.26728.
- 16 Eaton JS, Miller PE, Mannis MJ, et al. Ocular adverse events associated with antibody–drug conjugates in human clinical trials[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2015, 31(10): 589–604. DOI: 10.1089/jop.2015.0064.
- 17 National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE v5.0)[EB/OL]. (2017–11–27) [2023–01–11]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_V5_Quick_Reference_5x7.pdf.
- 18 Donaghy H. Effects of antibody, drug and linker on the preclinical and clinical toxicities of antibody–drug conjugates[J]. *MAbs*, 2016, 8(4): 659–671. DOI: 10.1080/19420862.2016.1156829.
- 19 Farooq AV, Degli Esposti S, Popat R, et al. Corneal epithelial findings in patients with multiple myeloma treated with antibody–drug conjugate belantamab mafodotin in the pivotal, randomized, DREAMM-2 Study[J]. *Ophthalmol Ther*, 2020, 9(4): 889–911. DOI: 10.1007/s40123-020-00280-8.
- 20 Matulonis UA, Birrer MJ, O'Malley DM, 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. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2474.
- 21 Canestraro J, Hulterantz M, Modi S, et al. Refractive shifts and changes in corneal curvature associated with antibody–drug conjugates[J]. *Cornea*, 2022, 41(6): 792–801. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002934.
- 22 Jain N, Smith SW, Ghone S, et al. Current ADC linker chemistry[J]. *Pharm Res*, 2015, 32(11): 3526–40. DOI: 10.1007/s11095-015-1657-7.
- 23 Kim SK, Ursell P, Coleman RL, et al. Mitigation and management strategies for ocular events associated with tisotumab vedotin[J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 165(2): 385–392. DOI: 10.1016/j.ygyno.2022.02.010.
- 24 Hong DS, Concina N, Vergote I, et al. Tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(6): 1220–1228. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2962.

收稿日期: 2023年04月11日 修回日期: 2023年07月30日
本文编辑: 洗静怡 杨燕