

新型抗肿瘤药物致心脏毒性分析

安胜男^{1,2}, 陈喆¹, 付桂英², 杨珺^{1*}

1. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 药剂科, 北京 100021; 2. 解放军总医院第五医学中心南院区 药剂科, 北京 100073

【摘要】目的 分析汇总我国上市的新型抗肿瘤药物导致心脏毒性的类型及发生率, 为临床安全用药提供依据。**方法** 检索国家药品监督管理局(NMPA)官网, 整理可能导致心脏毒性的新型抗肿瘤药物并查阅说明书, 整理作用靶点、心脏毒性类型和发生率; 检索PubMed、中国知网、万方及维普数据库, 查阅关于心脏毒性类型的报道。检索时间均为2000年1月1日至2020年6月30日。**结果** 新型抗肿瘤药物自2000年在我国上市, 现有45种可能导致心脏毒性的药物, 包括靶向制剂39种和免疫检查点抑制剂6种; 覆盖9种常见的肿瘤类型; 文献检索结果显示35种新型抗肿瘤药物可以不同程度导致心脏毒性, 类型方面占说明书中描述内容的75%, 另有6种药物出现说明书中描述以外新的损伤类型。**结论** 新型抗肿瘤药物导致心脏毒性临床表现不一, 使用前应建立基线、加强用药管理和监测, 保障肿瘤患者治疗顺利完成。

【关键词】 新型抗肿瘤药物; 靶向药物; 免疫检查点抑制剂; 心脏毒性; 不良反应

【中图分类号】 R730.5; R541

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2021)02-0046-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.02.010

Analysis on new anti-tumor drugs induced cardiotoxicity

AN Sheng-nan^{1,2}, CHEN Zhe¹, FU Gui-ying², YANG Jun^{1*}

1. Department of Pharmacy, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 2. Department of Pharmacy, South District of the Fifth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100073, China

【Abstract】Objective To analyze the types and incidence of cardiotoxicity caused by new anti-tumor post-market drugs in China, and provide basis for drug safety use in practice. **Methods** This paper sorted out the new anti-tumor drugs on the market in China by searching the National Medical Products Administration (NMPA) website and consulting instructions, listed the mechanism of action drugs, and the types and incidence of cardiotoxicity; the PubMed, China knowledge net database, Wangfang database, and VIP database was searched for summarizing cardiac injury cases, from January 1, 2000 to June 30, 2020. **Results** All of 45 kinds of new anti-tumor drugs have been approved in China since 2000, including 39 targeted agents and 6 immunosuppressive agents drugs, covering 9 kinds of common malignant tumors. Literature search results showed that 35 kinds of new anti-tumor drugs could cause cardiotoxicity in different degrees, the type of injury accounted for 75% of the description in the instruction manual, and there were 6 new injury types beyond the description in the instruction manual. **Conclusion** The clinical manifestations of cardiotoxicity are different. For going through the treatment in cancer patients, a baseline should be established before use, as well as medication management and monitoring.

【Key words】 new anti-tumor drugs; targeted drugs; immunosuppressant; cardiotoxicity; adverse reactions

新型抗肿瘤药物是一类异于传统化疗药物或针对分子异常特征的药物, 主要包括靶向药物和免疫检

查点抑制剂^[1]。其介导的药物性心脏毒性的发生率呈逐年增高的趋势。常见的药物诱导性心脏不良事

*通信作者: 杨珺, E-mail: yangjun_99@126.com

件包括高血压、心律不齐、心脏停搏等(动静脉血栓不包括在本文研究范围内)。在肿瘤治疗过程中,多数患者常伴随心血管系统相关并发症,此时药物性心脏毒性早期不易被发现,经常被误诊和漏诊,因此需引起足够重视。本研究整理了国内上市的新型抗肿瘤药物,并对引起心脏毒性的药物进行文献检索、整理、分析,为临床安全用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料

检索国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)官网,查找目前我国上市的新型抗肿瘤药物;同时检索中国知网、万方、维普数据库和PubMed中报道的有关此类药物心脏毒性的类型。检索时间为2000年1月1日至2020年6月30日。纳入标准:①说明书中有心脏毒性描述的药物;②文献有心脏毒性的个案报道。排除标准:剔除动物实验、重复性文献及信息收录不全的文献。

1.2 方法

列出有记录心脏毒性药物的作用机制、不良反应中关于心脏毒性的描述和发生率;检索关键词为NMPA批准的新型抗肿瘤药物名称,汇总相关不良反应报道,列出药物性心脏毒性的代表类型和相关文献。

2 结果

2.1 我国目前上市的新型抗肿瘤药物基本情况

2000年1月至2020年6月,通过检索NMPA官网批准上市的新型抗肿瘤药物共计54种,主要包括靶向治疗药物(48种)和免疫治疗药物(6种)。查阅说明书发现其中无心脏毒性描述的药物有9种,包括吉非替尼、埃克替尼、厄洛替尼、度伐利尤单抗、奈拉替尼、阿法替尼、达可替尼、奥拉帕利、地诺单抗,占总数的16.67%;可能导致心脏毒性的新型抗肿瘤药物有45种,占总数的83.33%,其中单克隆抗体有8种和小分子激酶抑制剂31种;大多数为进口药品,仅重组人血管内皮抑制素、厄洛替尼等为国产药品,占总数的22.22%。免疫治疗药物近2年来共批准6种,其中国产药物4种,涵盖3种肿瘤类型。见表1。

2.2 新型抗肿瘤药物常见的心脏毒性

通过查找药品说明书发现,45种药品在说明书中有关于心脏毒性/心血管毒性的描述,其中4种药物在警示语/警告中描述,6种在注意事项中描述,其他均在不良反应中描述。文献检索结果显示,35种药品有文献报道药物性心脏毒性,而尼拉帕利等10种药品无心脏毒性的报道,可能与国产厂家药品上市使用时间短、真实世界研究少有关。心脏毒性类型方面多见于血压波动异常、心电图异常等,占说明书中描述内容的75%,另有6种药物心脏毒性类型在说明书中未有描述,仅在文献中有报道。按照药物不良反应发生率由高到低排序,具体见表2。

3 讨论

新型抗肿瘤药物引起的心脏毒性是患者不能耐受导致治疗中断的重要原因之一。血管生成抑制剂包括单克隆抗体和小分子药物,产生心脏毒性机制可能与血管内皮功能干扰有关;而HER2靶向药物发生心脏毒性的原因可能是药物阻断对心血管稳态的神经调节素进而无法活化胞内MAPK及PKC等通路,导致心肌细胞损伤有关。其他一些小分子酪氨酸激酶抑制剂通过直接抑制心肌细胞内腺苷一磷酸活化蛋白激酶,造成线粒体能量合成障碍;但通过查阅文献显示,单靶点(如阿昔替尼)和多靶点(舒尼替尼等)所致心功能异常的发生风险未见明显差异。另免疫相关心脏毒性发生机制可能与心脏和肿瘤有相同T细胞识别抗原有关。

对使用上述可能导致心脏毒性新型抗肿瘤药物的患者,建议在治疗前进行基线左室射血分数、心电图检查。目前对于药物性心衰的治疗原则遵循常规心衰治疗,采用利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂、 β 受体阻断剂以及抗心律失常药。免疫相关心肌炎治疗方面需要早期立即给予甲泼尼龙1g,每日1次对症处理,治疗不能立刻起效的患者,考虑早期加用免疫球蛋白等。

本研究显示,有6种药物(奥希替尼、索拉非尼、伊布替尼、舒尼替尼、厄洛替尼和芦可替尼)存在说明书以外新的心脏毒性类型,需要临床高度重视。同时发现厄洛替尼与吉非替尼虽为同类药物,厄洛替尼可

表1 我国已上市的45种可能致心脏毒性的新型抗肿瘤药物

作用靶点	药品名称	批准适应证
EGFR	厄洛替尼、奥希替尼	非小细胞肺癌
	西妥昔单抗	转移性结直肠癌
	尼妥珠单抗	鼻咽癌
ALK	克唑替尼、塞瑞替尼、阿来替尼	非小细胞肺癌
VEGF	重组人血管内皮抑制素	非小细胞肺癌
	贝伐珠单抗	非小细胞肺癌、结直肠癌
VEGFR、FGFR、PDGFR	安罗替尼	非小细胞肺癌、小细胞肺癌、软组织肉瘤、透明细胞肉瘤
VEGFR1/2/3	阿昔替尼	肾细胞癌
VEGFR1/2/3、PDGFR、c-KIT	培唑帕尼	肾细胞癌
VEGFR1/2/3、PDGFR β 、c-KIT、FLT3、RAF	索拉非尼	肾细胞癌、肝细胞癌等
	舒尼替尼	晚期肾细胞癌、胃肠道间质瘤、胰腺神经内分泌瘤
VEGFR1/2/3、TIE2、PDGFR、c-KIT、RET	阿帕替尼	胃癌
	呋喹替尼	结直肠癌
	仑伐替尼	肝细胞癌
	瑞戈非尼	结直肠癌、胃肠道间质瘤等
mTOR	依维莫司	晚期肾细胞癌等
HER2、HER1	拉帕替尼、吡咯替尼、帕妥珠单抗、恩美曲妥珠单抗、伊尼妥单抗	乳腺癌
	曲妥珠单抗	乳腺癌、胃癌
PARP1/2	尼拉帕利	卵巢癌、输卵管癌
26S蛋白酶	硼替佐米、伊沙佐米	多发性骨髓瘤、套细胞淋巴瘤
CD20	利妥昔单抗	非霍奇金淋巴瘤
Bcr-Abl、PDGFR、c-KIT、SCF	伊马替尼	慢性髓性白血病等
Bcr-Abl、PDGFR、c-KIT、CSF-1R、DDR1	尼洛替尼、达沙替尼	慢性髓性白血病
HDAC	西达本胺	外周T细胞淋巴瘤
JAK2	芦可替尼	原发性骨髓纤维化等
BTK	伊布替尼	套细胞淋巴瘤等
TNF- α /VEGF	来那度胺	多发性骨髓瘤
BRAF	维莫非尼、达拉非尼、曲美替尼	黑色素瘤
PD-1/PD-L1	纳武利尤单抗	非小细胞肺癌
	帕博利珠单抗	黑色素瘤、非小细胞肺癌
	特瑞普利单抗	黑色素瘤
	信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗	霍奇金淋巴瘤

注:EGFR表示表皮生长因子受体;ALK表示间变性淋巴瘤激酶;VEGF表示血管内皮生长因子;VEGFR表示血管内皮生长因子受体;FGFR表示成纤维细胞生长因子受体;PDGFR表示血小板衍生生长因子受体;c-KIT是酪氨酸激酶受体蛋白家族成员之一;FLT3表示FMS样酪氨酸激酶3;RAF表示丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶;TIE2表示血管生成素酪氨酸激酶蛋白受体2;RET是一种原癌基因;mTOR表示雷帕霉素靶蛋白;HER1/2表示人类表皮生长因子受体1/2;PARP1/2表示聚腺苷酸二磷酸核糖聚合酶1/2;CD20是一种B细胞分化抗原;SCF表示干细胞因子;CSF-1R表示集落刺激因子1受体;DDR1表示盘状结构域受体家族成员1;HDAC表示组蛋白去乙酰化酶;JAK2是非受体型酪氨酸蛋白激酶家族中一种;BTK是一种细胞内非受体型蛋白酪氨酸激酶;TNF- α 表示肿瘤坏死因子 α ;BRAF是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族成员之一;PD-1/PD-L1表示程序性细胞死亡蛋白-1及其配体

表2 45种新型抗肿瘤药物在说明书和文献中对可能导致心脏毒性的描述

药品名称	说明书中描述			文献中描述
	描述位置	描述内容	发生率分级	
阿帕替尼	ADR	血压升高、心电图异常	十分常见/常见	高血压 ^[2]
阿来替尼	ADR、注意事项	心动过缓	十分常见	QT间期延长、心动过缓 ^[3]
安罗替尼	ADR	高血压、窦性心动过速、心电图QT间期延长	十分常见	高血压、心电图异常、窦性心率过快 ^[4]
贝伐珠单抗	ADR	高血压、充血性心力衰竭	十分常见/常见	高血压、心功能障碍、心脏衰竭、心脏缺血 ^[5]
呋喹替尼	ADR	高血压	十分常见	高血压 ^[6]
仑伐替尼	ADR	高血压	十分常见	高血压、心功能障碍 ^[7]
尼拉帕利	ADR	高血压	十分常见	未见报道
奥希替尼	ADR	QTc间期延长	常见/偶见	充血性心力衰竭 ^[8]
尼洛替尼	警示语	QT间期延长、猝死	常见/偶见	房颤 ^[9]
帕妥珠单抗	ADR	左心室功能不全、充血性心力衰竭	常见/偶见	LVEF降低、心衰 ^[10]
硼替佐米	ADR	心动过速、房颤、心悸、心力衰竭、心源性休克、LVEF下降、心房扑动	常见/偶见	心力衰竭 ^[11]
阿昔替尼	ADR	高血压、心力衰竭	常见	高血压 ^[12]
达拉非尼	ADR	QT间期延长	常见	QT间期延长、LVEF降低 ^[7]
拉帕替尼	ADR	心脏左心室搏出分率下降	常见	LVEF下降、QT间期延长 ^[13]
来那度胺	ADR	心动过缓、心肌梗塞、心绞痛	常见	房颤 ^[11]
利妥昔单抗	ADR	心肌梗死、心率失常、房颤、心动过速	常见	心肌梗死、高血压 ^[4]
芦可替尼	ADR	高血压	常见	左室功能不全 ^[14]
尼妥珠单抗	ADR	血压下降	常见	未见报道
曲美替尼	注意事项	心衰、左室功能不全、LVEF降低	常见	心肌病 ^[15]
曲妥珠单抗	警告/ADR	心功能不全、LVEF降低	常见	LVEF降低、心功能不全 ^[14]
塞瑞替尼	ADR、注意事项	心包炎、心动过缓	常见	QT间期延长 ^[16]
索拉非尼	ADR	充血性心力衰竭、高血压	常见	QT间期延长、猝死、心衰 ^[7]
信迪利单抗	ADR	免疫相关性心肌炎: 窦性心动过缓、窦性心动过速、心电图T波异常	常见	未见报道
伊布替尼	ADR	房颤、高血压	常见	房颤、心肌炎 ^[17]
伊沙佐米	ADR	低血压、心力衰竭、心率失常	常见	未见报道
伊尼妥单抗	ADR、警告	心电图异常、心悸、LVEF降低	常见	未见报道
恩美曲妥珠单抗	ADR	左室功能障碍	常见	心肌缺血、心率失常 ^[18]
纳武利尤单抗	ADR	心动过速、心律失常、心肌炎、房颤	偶见/罕见	心肌炎 ^[19]
伊马替尼	ADR	心悸、充血性心力衰竭、肺水肿、心动过速、心律失常、房颤、心跳骤停、心肌梗死、心绞痛、心包积液	偶见/罕见	LVEF、LVD降低、心功能不全 ^[20]
达沙替尼	ADR、注意事项	QT间期延长	偶见	QT间期延长、LVEF降低 ^[20]
卡瑞利珠单抗	ADR	免疫相关性心肌炎、心包炎、心肌梗死	偶见	未见报道
克唑替尼	ADR	心力衰竭(充血性心力衰竭、LVEF降低、左心衰)	偶见	QT间期延长、心动过缓、心脏传导阻滞 ^[21]

续表2 45种可能导致心脏毒性的新型抗肿瘤药物在说明书和文献中的描述

药品名称	说明书中描述			文献中描述
	描述位置	描述内容	发生率分级	
帕博利珠单抗	ADR	心肌炎	偶见	心肌炎、房室传导阻滞 ^[22]
培唑帕尼	ADR	心动过缓、心肌梗死、心功能不全、心肌缺血、尖端扭转性心动过速	偶见	心功能不全、QT间期延长、高血压 ^[23]
特瑞普利单抗	ADR	心包炎、心肌炎、心肌梗死	偶见	未见报道
替雷利珠单抗	ADR	心肌炎	偶见	未见报道
依维莫司	ADR	充血性心衰	偶见	未见报道
瑞戈非尼	ADR	心肌梗死、心肌缺血	罕见	高血压、心肌缺血、梗死 ^[24]
西达本胺	ADR	心源性猝死	十分罕见	未见报道
吡咯替尼	注意事项	QT间期延长、LVEF下降	—	双室舒张功能减低 ^[25]
厄洛替尼	警告	心肌梗死、心肌缺血	—	病态窦房结综合征 ^[26]
舒尼替尼	ADR	心衰、心肌病、心肌缺血和心肌梗死；QT间期延长和尖端扭转型室性心动过速	—	高血压、心肌梗死、心肌缺血 ^[27]
维莫非尼	ADR	QT间期延长	—	QT间期延长 ^[28]
西妥昔单抗	注意事项	严重危及生命的心血管事件	—	QT间期延长 ^[29]
重组人血管内皮抑制素	ADR	窦性心动过速、轻度S-T改变、房室传导阻滞、房性早搏、偶发室性早搏	—	心电图改变、心律失常 ^[30]

注:发生率分级,十分常见表示发生率>10%;常见表示发生率>1%且<10%;偶见表示发生率>0.1%且<1%;罕见表示发生率>0.01%且<0.1%;十分罕见表示发生率<0.01%;—表示无描述;ADR表示不良反应;LVEF表示左室射血分数;LVD表示左室舒张末期径

导致心肌梗死,但吉非替尼无论在说明书中还是文献报道均无心脏毒性的描述,观察到厄洛替尼相关的不良反应大部分是与吉西他滨联合治疗胰腺癌有关,可能是由于吉西他滨可引起心肌梗死,联合用药增加心血管风险所致。对于新型抗肿瘤药物导致的心

脏毒性,临床药师可以从药物整合、不良反应鉴别和用药处理的角度开展药学服务工作。一旦确定导致心脏毒性的药物后,协助临床医师优化不良反应处理方案,保障患者完成整个肿瘤治疗周期。

【参考文献】

- [1] 姜帅, 蔡皓东, 董梅. 应重视对新型抗肿瘤药物不良反应的监测[J]. 药物不良反应杂志, 2020, 22(4):217-220.
- [2] 李萍, 贾乐川, 付岩, 等. 甲磺酸阿帕替尼不良反应中文文献分析[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(5):82-84.
- [3] Masuda N, Ohe Y, Gemma A, et al. Safety and effectiveness of alectinib in a real-world surveillance study in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer in Japan[J]. Cancer Sci, 2019, 110(4):1401-1407.
- [4] 夏铮铮, 梁小冰, 李超, 等. 基于真实世界的安罗替尼临床应用及安全性分析[J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(7):444-446.
- [5] Totzeck M, Mincu R I, Rassaf T. Cardiovascular adverse events in patients with cancer treated with bevacizumab: a Meta-analysis of more than 20 000 patients[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(8):e006278.
- [6] 陈邓林, 盛莉, 王琳. 吡咯替尼与瑞戈非尼三线治疗亚裔晚期结直肠癌疗效与安全性的调整间接比较[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(10):919-924.
- [7] Schlumberger M, Tahara M, Wirth L J, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 372:621-630.
- [8] Watanabe H, Ichihara E, Kano H, et al. Congestive heart failure during osimertinib treatment for epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Intern Med, 2017, 56(16):2195-2197.
- [9] Kim T D, Le Coutre P, Schwarz M, et al. Clinical cardiac safety profile of nilotinib [J]. Haematologica, 2012, 97(6):883-889.
- [10] Cross M J, Berridge B R, Clements P J, et al. Physiological, pharmacological and toxicological considerations of drug-induced structural cardiac injury[J]. Br J Pharmacol, 2015, 172(4):957-974.
- [11] Richardson P G, Sonneveld P, Schuster M W, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2005, 352:2487-2498.
- [12] Gunnarsson O, Pfanzelter N R, Cohen R B, et al. Evaluating the safety and efficacy of axitinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma[J]. Cancer Manag Res, 2015, 7:65-73.
- [13] Perez E A, Koehler M, Byrne J, et al. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical tri-

- als[J]. Mayo Clin Proc, 2008, 83:679-686.
- [14] Miyawaki H, Kioka H, Sato K, et al. Long-term effects of the janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib on pulmonary hypertension and the cardiac function in a patient with myelofibrosis [J]. Intern Med, 2020, 59(2):229-233.
- [15] Johnson D B, Flaherty K T, Weber J S, et al. Combined BRAF (Dabrafenib) and MEK inhibition (Trametinib) in patients with BRAFV600-mutant melanoma experiencing progression with single-agent BRAF inhibitor[J]. J Clin Oncol, 2014, 32: 3697-3704.
- [16] Costa R B, Costa R L B, Talamantes S M, et al. Systematic review and Meta-analysis of selected toxicities of approved ALK inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2018, 9(31):22137-22146.
- [17] Baptiste F, Cautela J, Ancedy Y, et al. High incidence of atrial fibrillation in patients treated with ibrutinib [J]. Open Heart, 2019, 6(1):e001049.
- [18] Pondé N, Ameye L, Lambertini M, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1)-associated cardiotoxicity: pooled analysis in advanced HER2-positive breast cancer [J]. Eur J Cancer, 2020, 126:65-73.
- [19] Matsuo K, Ishiguro T, Najama T, et al. Nivolumab-induced myocarditis successfully treated with corticosteroid therapy: a case report and review of the literature[J]. Intern Med, 2019, 58(16):2367-2372.
- [20] Martin H R, Saavedra S C, Perna C, et al. Cardiac toxicity of immune-checkpoint inhibitors: a clinical case of nivolumab-induced myocarditis and review of the evidence and new challenges[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11:4541-4548.
- [21] Liu L, Wu J, Zhao W, et al. Atrial fibrillation was changed into sinus bradycardia in a ROS1-positive advanced lung adenocarcinoma patient who achieved durable response to Crizotinib: a case report and literature review [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(21):e6979.
- [22] Katsume Y, Isawa T, Toi Y, et al. Complete atrioventricular block associated with pembrolizumab-induced acute myocarditis: the need for close cardiac monitoring [J]. Intern Med, 2018, 57(21):3157-3162.
- [23] Justice C N, Derbala M H, Baich T M, et al. The impact of pazopanib on the cardiovascular system [J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2018, 23(5):387-398.
- [24] Krishnamoorthy S K, Relias V, Sebastian S, et al. Management of regorafenib-related toxicities: a review [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2015, 8(5):285-297.
- [25] 孟庆国, 王佳雪, 王斯佳. 马来酸吡咯替尼对乳腺癌术后患者心脏功能的影响[J]. 医学信息, 2019, 32(2):152-153.
- [26] 李涛, 贾立静, 张娟, 等. 厄洛替尼联合卡博替尼致紫癜型药疹合并急性心肌梗死1例[J]. 中国医学科学院学报, 2019, 41(2):278-282.
- [27] Choueiri T K, Schutz F A B, Je Y, et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and Meta-analysis of clinical trials [J]. J Clin Oncol, 2010, 28:2280-2285.
- [28] Flaherty L, Hamid O, Linette G, et al. A single-arm, open-label, expanded access study of vemurafenib in patients with metastatic melanoma in the United States [J]. Cancer J, 2014, 20:18-24.
- [29] Gherman A, Căinap C, Constantin A M, et al. Molecular targeted treatment of metastatic colorectal cancer: the cardiovascular adverse effects of bevacizumab and cetuximab [J]. Clujul Med, 2017, 90(4):377-384.
- [30] 刘文静, 曾宪涛, 刘晓晴, 等. 恩度联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效和安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(11):1268-1279.

收稿日期:2020-08-12 本文编辑:任洁