

舒尼替尼治疗肾细胞癌致不良反应报告分析

王之舟*, 闫素英, 曾红, 曾艳*(首都医科大学宣武医院药剂科, 北京 100053)

中图分类号 R969.3;R979.1*9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)05-0644-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.05.24

摘要 目的:探讨应用舒尼替尼治疗肾细胞癌(RCC)时引发不良反应(ADR)的特点及规律,为临床合理用药提供参考。方法:对北京市ADR监测中心2009年1月—2012年8月收集到的北京地区医院抗肿瘤药ADR报告中筛选出使用舒尼替尼治疗RCC的ADR报告128例,按患者性别、年龄、ADR程度、ADR累及器官/系统及临床表现、转归情况等进行分类,并作统计学分析。结果:40岁以上男性患者是发生ADR的主要人群(85例);最常见的ADR是引发手足综合征等皮肤及其附件损害(44例),其次为胃肠道系统损害(41例)和血液系统损害(40例);最严重的ADR是肝肾和呼吸系统的衰竭所致的死亡,共24例。结论:临床应正确认识舒尼替尼治疗肾细胞癌引发的ADR,对易于出现ADR的主要患者群进行重点监测,加强对ADR的宣传教育工作,保障患者的用药安全。

关键词 舒尼替尼;肾细胞癌;不良反应;分析;合理用药

Analysis of ADR Induced by Sunitinib during Renal Cell Carcinoma Treatment

WANG Zhi-zhou, YAN Su-ying, ZENG Hong, ZENG Yan (Dept. of Pharmacy, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics and regularity of ADR induced by sunitinib during renal cell carcinoma (RCC) treatment, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: 128 cases of sunitinib-induced ADR were collected from Beijing ADR Monitoring Center during Jan. 2009-Aug. 2012, and then classified and analyzed in respects of patient's age, gender, ADR degree, clinical manifestations, outcome, etc. RESULTS: Male patients aged 40 years old above were main group of ADR. Common ADR included hand-foot syndrome (44 cases), gastrointestinal system discomfort (41 cases) and blood system lesion (40 cases). Most severe ADR were death due to liver and kidney failure and respiratory system failure (24 cases). CONCLUSIONS: It is necessary to understand ADR correctly, monitor patient group who is easily to suffer from ADR and strengthen ADR education to ensure the safety of drug use.

KEYWORDS Sunitinib; Renal cell carcinoma; ADR; Analysis; Rational drug use

肾细胞癌(Renal cell carcinoma, RCC)是成年人原发性肾肿瘤中最常见的类型,对于无法手术切除的晚期RCC患者,《临床诊疗指南》^[1]上推荐使用分子靶向药物苹果酸舒尼替尼作为一线治疗药物。舒尼替尼(Sunitinib,商品名:索坦, Sutent)是一种口服小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂。其在RCC和胃肠间质瘤(Gastrointestinal stromal tumor, GIST)的临床研究中显示出了确切的抗肿瘤效应^[2-3]。2007年11月,舒尼替尼在我国获批上市,其在通过分子靶向作用发挥疗效的同时,也带来了许多不良反应(ADR)。故在应用舒尼替尼时,了解其作用机制与特点,加强ADR监测,特别是对在临床应用中发生的严重ADR(SADR)进行的监测就显得尤为重要。

为此,笔者对北京市ADR监测中心收集到的128例应用舒尼替尼治疗RCC出现的ADR报告进行回顾性统计、分析,期望从中发现其ADR的发生特点及规律,以减少或避免ADR的发生和发展,充分发挥药物疗效,提高患者安全用药水平。

1 资料与方法

1.1 资料来源

资料来源于北京市ADR监测中心收集到的北京地区医院

* 药师。研究方向:医院药学。电话:010-83198346。E-mail: 372106559@qq.com

通信作者:副主任药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:010-83198352

2009年1月—2012年8月抗肿瘤药ADR报告,筛选出临床应用舒尼替尼治疗RCC的ADR报告128例。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准:用药原因为“肾细胞癌”“肾恶性肿瘤”“肾继发恶性肿瘤”;ADR程度为“一般的”“严重的”。

1.2.2 排除标准:用药原因为“消化器官动态未定或动态未知的肿瘤”或“不详”等;重复提交的报告;数据前后矛盾且无法确定真实性的报告。

1.3 资料分析方法

记录入选的ADR报告中患者的情况,包括年龄、性别、原患疾病、用药原因、ADR报告类型、ADR的临床表现、转归及预后情况等。

1.4 统计学方法

应用Excel电子表和手工筛选数据,以回顾性分析方法对ADR报告中所记录的各项信息进行分类统计和分析评价。

2 结果^[4]

2.1 ADR发生年份与数量关系

在筛选出的128例ADR报告中,2009年收集到5例,占3.91%;2010年收集到16例,占12.50%;2011年收集致39例,占30.47%;2012年1—8月收集到68例,占53.13%。ADR报告数量呈逐年上升趋势。

2.2 ADR与性别、年龄的关系

在筛选出的应用舒尼替尼治疗RCC的128例ADR报告中,男性92例,女性36例,男、女比例为2.56:1。年龄在41~50岁组ADR为29例,占22.66%;51~60岁组为39例,占30.47%;>60岁组为45例,占35.16%。这3组的ADR报告数量合计占总报告数的88.28%,远远高于40岁以下人群,其中又以男性居多,有85例。发生ADR患者的性别与年龄分布情况见表1。

表1 发生ADR患者的性别与年龄分布

Tab 1 Distribution of patient's age and gender in ADR cases

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
0~20	2	0	2	1.56
21~30	1	2	3	2.34
31~40	4	6	10	7.81
41~50	19	10	29	22.66
51~60	31	8	39	30.47
>60	35	10	45	35.16
合计,例	92	36	128	
构成比,%	71.88	28.13		100

2.3 ADR报告类型及发生时间分布

在筛选出的128例ADR报告中,严重的ADR有51例,占39.84%;一般的ADR有77例,占60.16%。

在连续用药1个月以内(含1个月)发生ADR的有33例,>2~≤3个月发生的有27例,可见在服用舒尼替尼的前3个月内是最易出现ADR的时期,占46.88%。当连续服用舒尼替尼3个月以上时,出现SADR的几率增大。ADR报告类型与发生时间分布见表2。

表2 ADR报告类型与发生时间分布

Tab 2 The degree and occurrence time of ADR and constituent ratio

ADR发生时间,月	一般的	严重的	合计,例	构成比,%
≤1	23	10	33	25.78
>1~≤3	21	6	27	21.09
>3~≤6	8	8	16	12.50
>6~≤12	4	9	13	10.16
>12~≤18	14	9	23	17.97
>18	7	9	16	12.50
合计,例	77	51	128	
构成比,%	60.16	39.84		100

2.4 ADR累及器官/系统及临床表现

在筛选出的应用舒尼替尼治疗RCC的128例ADR报告中,ADR对器官/系统的损害,以皮肤及其附件损害、胃肠道系统损害和血液系统损害为主,分别占22.11%、20.60%和20.10%,三者合计共占总ADR例数的62.81%。这与相关文献所记载的舒尼替尼最常见的ADR相一致^[1]。另外,舒尼替尼对肝胆及肾脏系统损害(8.04%)、全身性疾病(5.53%)、呼吸系统损害(5.03%)也需引起临床足够的重视。ADR累及器官/系统及主要临床表现见表3(由于部分ADR累及多个器官/系统,因此合计ADR报告的例数比实际ADR例数多)。

2.5 发生ADR患者的转归及预后情况

在128例ADR报告中,14例患者痊愈,39例患者好转,两者合计占全部ADR例数的41.41%。有4例患者预后出现后遗症(3.13%),包括肾功能衰竭1例、肝细胞损害1例和白细胞减少伴手足综合征2例。死亡24例(18.75%),临床多表现为多脏器功能衰竭、呼吸衰竭,肺部感染等。另47例ADR报告未交待患者转归及预后情况,占总报告数的36.72%。发生ADR患者转归及预后情况见表4。

表3 ADR累及器官/系统及主要临床表现

Tab 3 Organs or systems involved in ADR and main clinical manifestations

累及器官或系统	例数	构成比,%	主要临床表现
皮肤及其附件	44	22.11	手足综合征、皮疹、皮肤颜色改变、皮肤干燥、皮肤脱落、皮肤变色等
胃肠道系统	41	20.60	恶心、呕吐、腹泻、非特异性食欲异常、消化不良、腹痛等
血液系统	40	20.10	血小板减少、白细胞减少、贫血、骨髓抑制等
肝胆及肾脏系统	16	8.04	肝毒性、肾毒性、转氨酶升高、胆红素升高、黄疸等
全身性疾病	11	5.53	疲劳、乏力、发热、黏膜溃疡等
呼吸系统	10	5.03	咳嗽、呼吸困难、呼吸衰竭等
心血管系统	9	4.52	高血压、血压升高、胸痛、胸腔积液等
特殊感觉系统	9	4.52	牙龈出血、口炎、口腔糜烂、黏膜溃疡、味觉障碍等
代谢及营养类疾病	6	3.02	全身性或局部水肿、低蛋白血症等
肌肉骨骼系统	2	1.01	肌痛、关节疼痛、肢端疼痛、局部麻木等
其他	11	5.53	肿瘤部位局部疼痛、栓塞性静脉炎、甲状腺功能衰退等
合计,例	199	100	

表4 发生ADR患者转归及预后情况

Tab 4 Outcome and prognosis of patients in ADR cases

转归	例数	构成比,%
痊愈	14	10.94
好转	39	30.47
有后遗症	4	3.13
死亡	24	18.75
不详	47	36.72
合计,例	128	100

3 讨论

3.1 ADR发生的数量分析

在2009年1月—2012年8月间,北京地区共计收集到应用舒尼替尼治疗RCC的ADR报告128例,每年ADR的报告数量均呈明显的上升趋势,仅2012年1—8月间,便累计收集到ADR报告68例,占4年内总报告数的53.13%。由此可以看出,随着临床上对舒尼替尼认识程度的加深,用药倾向性增加;上级部门对ADR监测日益规范化和对ADR监测力度的加强;医护人员、药师和患者自身对合理用药、减少或防止ADR的诉求增多等方面的影响,使得临床上越来越重视ADR的监测和上报,具体体现在报告例数更多、报告提交更及时、报告信息更全面,等等。

3.2 发生ADR患者基本情况分析

由表1可知,40岁以上RCC患者是舒尼替尼致ADR的主要患者群,占总ADR数量的88.28%。分析可能存在的原因:(1)舒尼替尼的适应证为不能手术的晚期RCC患者,儿童和青年人本身不易成为晚期RCC患者,故年龄较大的RCC患者是该药的主要使用群,ADR报告例数多。(2)随着患者年龄的增加,其机体对吸收、分布、代谢、排泄过程会发生一些变化,老年人较年轻人更易出现药物的蓄积现象,所以发生ADR的几率增加。(3)随着患者年龄的增加,大多老年患者同时伴有一种或多种基础疾病,合并用药现象也常导致ADR发生。

舒尼替尼致ADR患者的性别分布同样值得关注。男性患者发生ADR的几率远高于女性患者(71.88% vs. 28.13%)。

符合相关文献上所描述的“各年龄组肾癌的男性发病率均高于女性”^[6]。

3.3 ADR报告类型分析

由表2可见,在应用舒尼替尼治疗RCC时,较容易产生SADR。与相关文献中所述的“应用舒尼替尼治疗RCC时,所出现的ADR基本可以控制和耐受^[9]”不相符。分析可能出现的原因:(1)报告中数据未表明患者的用药情况,患者本身可能并未按推荐用法,而是连续服药,导致药物在体内蓄积,出现SADR;(2)所查阅的文献中所选取的样本量较小且距离舒尼替尼上市时间较短,所以未统计或记录足够量的SADR;(3)本次收集的128例ADR报告可能存在一定的局限性,比如患者用药后所产生的一般的ADR没有得到足够重视和上报,使得统计到的一般的ADR的样本量并不大。

3.4 ADR的发生时间、预后及转归情况分析

综合表2、表4来看,患者在应用舒尼替尼治疗RCC的前3个月最易出现ADR,共计60例,占总例数的46.88%。大多为一般的ADR,以皮肤及其附件损害、胃肠道系统损害和全身性疾病为主。上述60例患者中有25例转归情况不详(41.67%),大大影响了统计分析患者转归及预后情况的可操作性和准确性;剩余35例患者中有痊愈及好转的26例,可见在用药初期做好ADR的预防监测工作,在出现ADR的症状时,及时对症处理,可大大减少或消除ADR。同时在ADR报表方面,由于信息采集的缺失而无法进行更准确的分析,故应当加强报表上报的质量,提高报表的准确性。为此,建议加强医师对ADR上报的责任心,同时充分发挥专科临床药师的优势,对科室上报的ADR报表应进行审核,保证内容真实、完整、准确。

应用舒尼替尼 ≥ 3 个月后,SADR的比例明显高于用药的前3个月,如造血系统功能障碍、肝肾功能衰竭、呼吸衰竭等,严重威胁患者生命。这些SADR多在服药3个月后发生,出现和上报较迟,可能是因为:(1)长期用药,药物在体内出现蓄积,逐渐作用于机体各个器官,产生SADR;(2)这些SADR大多都没有直观的易于观察到的病变或强烈的不适感,患者本身不易发觉,待确诊为SADR时,药物已对身体器官/组织造成十分严重的损害;(3)即便患者感受到不适,他们也常会主观地认为“不适”是疾病本身引起的,而没有意识到是药源性的ADR,这些“不适”也未得到患者本身足够的重视,导致贻误。在用药3个月后收集到的68例报告中,转归情况仍以不详为主(22例,占32.53%),痊愈及好转27例,有后遗症3例,死亡16例。为减少或避免SADR的发生,首先要求患者在用药前及用药(尤其是长期连续用药)期间,定期对可能出现损害的器官/组织密切监测,一旦发现危险指征,应立即停药及时治疗,这是减少病死率的主要措施;其次,未雨绸缪,在未出现损害时,预防性治疗,以减少SADR的发生;另外,加强对高危人群的宣传教育,出现不适的情况及时就诊,积极处理,降低可能因ADR而导致的死亡风险。

3.5 ADR临床表现分析及处理

由表3可知,ADR以皮肤及其附件、胃肠道系统和血液系统损害最常见,与文献[7-8]中所述内容相符;且有文献指出,高血压和甲状腺功能衰退也为常见的ADR^[9],但在本次收集筛

选样本中出现较少(甲状腺功能衰退仅有1例);肝胆、肾脏、呼吸、心血管和特殊感官/系统均有ADR的发生,数量仅次于皮肤及其附件和血液系统,且多为SADR。皮肤及其附件、胃肠道系统的ADR一般为临床症状报告,而对其他的器官/系统而言,多数会出现一些无症状或症状轻的ADR,故可能存在漏报现象。临床上应对用药后患者进行严密监测,重视所出现的ADR,并及时处理和上报,提高用药的安全性。

3.5.1 皮肤及其附件的损害为44例,位居首位。这与皮肤反应敏感,易于观察有关。其中以手足综合征最常发生,常表现为手掌和脚掌摩擦部位的皮肤红肿、水泡、破溃和角质化,严重时可以发生皮肤剥脱,同时伴有疼痛、麻木^[9]。与传统的化学治疗药物相比,舒尼替尼引起的手足综合征角质化特别显著^[9],其发生机制可能为舒尼替尼对血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)和血小板衍生生长因子受体(PDGFR)的抑制作用使真皮血管变形和细胞凋亡,破坏真皮^[10]。在防治方面应该以预防治疗为主^[10],穿着宽松、柔软、透气的衣服和鞋子,对于已发生手足综合征者应保持病变部位皮肤的完整性,减少摩擦,并使用保湿乳剂或消炎镇痛药物^[11]。

3.5.2 胃肠道系统损害为41例,占20.60%,排在第2位,以腹泻和非特异性食欲异常为主。产生原因可能为,药物在体内的代谢过程对胃肠道环境中酸碱度产生影响,该影响直接刺激胃肠道黏膜,从而引发腹泻等症状。患者可通过饮食调节(如进食少渣或无渣、低纤维、易于消化、高蛋白的食物,忌辛辣油腻等对胃肠道有刺激的食物和奶制品)来减少一般程度的腹泻;若中重度腹泻,可用药物(蒙脱石散、洛哌丁胺)控制症状^[11]。

3.5.3 血液系统损害(如血小板减少、中性粒细胞减少和贫血)为40例,占20.10%。其ADR发生机制与其抑制C-KIT基因有关^[9]。C-KIT基因广泛表达于造血前体细胞,对造血功能起着重要作用。舒尼替尼对血液系统的影响多在停药后恢复正常,但仍应注意避免感染和碰伤引起的出血反应^[8]。

3.5.4 在本次统计中,筛选出因服用舒尼替尼而产生的心血管系统ADR占总例数的4.52%,低于文献[8]中所统计的量。其原因有可能为,发生ADR的人群主要为40岁以上患者,群体中可能有部分患者已患高血压或者患者自身不认为服药后罹患高血压是药源性引发的,所以统计的数据中高血压样本量不大。高血压是血管生成抑制剂的经典反应^[12-13],其机制可能为,舒尼替尼使毛细血管网变稀疏、内皮功能受损、一氧化碳代谢障碍,从而导致血管顺应性下降^[14]。高血压的防治应注意以下几方面:饮食上限制钠的摄入,临床上应每周监测血压,若血压控制不佳应适当予以降压药治疗,以钙离子拮抗剂和血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)为优先^[11]。

3.5.5 相关文献和舒尼替尼药品说明书中所述的甲状腺功能衰退,为用药后常见的ADR,而本次收集到的ADR报告中,甲状腺功能衰退仅出现1例。分析原因可能是,样本量太小以及甲状腺功能衰退无十分明确的临床表现(多为怕冷、便秘和乏力),在没有通过临床诊断(促甲状腺激素检查、THS检查)的情况下,不易于被患者认知,故ADR上报例数少。服用舒尼替尼产生甲状腺功能衰退的机制可能为,药物促使甲状腺滤泡

凋亡和甲状腺炎症所致^[11]。在 ADR 的防治方面应做到:患者在使用舒尼替尼治疗前进行甲状腺功能基线检查,用药后每隔 2 至 3 个月进行 THS 检查;当患者已出现甲状腺功能减退或亚临床甲状腺功能减退的症状后,可给予左旋甲状腺素进行治疗^[15]。

3.5.6 应用舒尼替尼而引起的 ADR 中,尤以肝胆系统的 ADR 最为严重,且发生率也应引起临床重视(8.04%)。舒尼替尼药品说明书中明确警告:“本品的临床应用中观察到患者发生肝毒性反应,肝毒性是重度的,有报告致死病例。肝毒性可能导致患者肝脏衰竭或死亡,肝脏衰竭的临床表现为黄疸、转氨酶升高、和/或胆红素过高伴随脑部疾病、凝血、和/或肾衰竭。”这与本次统计结果相符。所以在 ADR 防治上应做到:在治疗开始前、每个治疗周期以及临床需要时,应监测肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、胆红素],当出现严重的药物相关的肝功能损害时,应立即中断用药,若无法恢复应终止治疗。当患者在随后的肝功能实验室检查中显示肝功能指标严重下降,或出现其他肝功能症状时,不可重新开始给药治疗。

3.5.7 服用舒尼替尼后还易引发全身性疾病,如疲劳、乏力、黏膜溃疡和发热等。究其原因可能是阻滞血管内皮生长因子(VEGF)影响毛细血管新生,进而影响组织修复能力^[16]。用药期间患者若出现乏力、疲劳等症状,可建议卧床休息,减少活动,进食营养丰富且易于消化的食物;同时通过心理支持增加患者的治疗信心,减轻乏力程度^[11]。

3.6 研究的局限性

根据研究制定的人选和排除标准筛选 ADR 报告,发现纳入研究的报告样本量不大、部分信息采集不全、部分信息填写不规范,这些均对统计结果产生一定影响。在所收集的报告中,并没有对死亡患者的用药情况作出详尽的记录,不能明确指出服用舒尼替尼的晚期 RCC 患者的死亡是药源性的,还是由于病情发展引发的。故在今后 ADR 报告中,应扩大样本数,进一步随访,提高报告的质量,详细记录患者服药后对病情的控制情况,以完善研究。

4 结语

分子靶向药物舒尼替尼治疗 RCC 疗效确切,可改善患者生存期^[7],但其所致的 ADR 和并发症也需引起临床足够的重视。在不同用药时期,所关注 ADR 的侧重应有不同,如服药前应做好身体各系统/器官的指标性监测,了解机体情况;服药开始 3 个月内应重点关注一般的 ADR,做好防治工作,减轻患者用药不适,增加患者用药依从性;用药周期过长(>3 个月),应重点关注用药后易发生的 SADR,密切监测患者各系统/器官的指标是否正常,若发现异常,应立即停药并予合理治疗,提高患者的用药安全性。在临床应用舒尼替尼治疗 RCC 时,应正确认识 ADR 的发生,加强对 ADR 知识的宣传教育,做好 ADR 的监测和上报工作,及时对 ADR 作出正确有效的应对处理,尽可能地减少或避免 ADR 的发生,为患者提供合理化用药服务,确保用药的安全、有效。

参考文献

[1] 中华医学会.临床诊疗指南:肾脏病学分册[M].北京:人

民卫生出版社,2011:1.

- [2] Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, *et al.* Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2006,24(1): 16.
- [3] Casali PG, Garrett R, Blackstein ME, *et al.* Updated results from a phase III trial of sunitinib in GIST patients (pts) for whom imatinib (IM) therapy has failed due to resistance or intolerance[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (18 Suppl): a9513.
- [4] 盛锡楠,李思明,迟志宏,等.舒尼替尼一线治疗转移性肾癌初探[J].中华泌尿外科杂志,2011,33(2): 134.
- [5] 顾万六.肾肿瘤的流行病学和病因学[J].中华泌尿外科杂志,1999,21(3):20.
- [6] 李学松,宋毅,龚侃,等.舒尼替尼治疗转移性肾脏透明细胞癌的临床研究[J].中华外科杂志,2010,48(5):375.
- [7] 程树林,曾浩,李响,等.舒尼替尼治疗转移性肾癌的疗效及安全性评价[J].中华泌尿外科杂志,2010,32(5): 304.
- [8] 吴翔,李学松,黄立华,等.舒尼替尼治疗转移性肾癌的疗效和安全性分析:单中心 37 例总结[J].中华泌尿外科杂志,2010,32(4): 278.
- [9] Kollmannsberger C, Soulieres D, Wong R, *et al.* Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of side effects[J]. *Can Urol Assoc*, 2007,1(Suppl 2): S41.
- [10] Wood L. Managing the side effects of sorafenib and sunitinib[J]. *Community Oncol*, 2006(3): 558.
- [11] 王昱,钟捷.胃肠道间质瘤分子靶向治疗的不良反应及对策[J].国家消化病杂志,2010,30(2):93.
- [12] Sica DA. Angiogenesis inhibitors and hypertension: an emerging issue[J]. *Clin Oncol*, 2006,24(9):1 329.
- [13] Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, *et al.* Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivasculature effects in human rectal cancer[J]. *Nat Med*, 2004,10(2):145.
- [14] Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty KT, *et al.* Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006[J]. *Clin Oncol*, 2006,24(9):1 363.
- [15] Desai J, Yassa L, Marqusee E, *et al.* Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors[J]. *Ann Intern Med*, 2006,145(9):660.
- [16] 张萍,张子瑾,聂鑫,等.索拉非尼治疗肝细胞癌的疗效评价及不良反应[J].现代肿瘤医学,2011,19(5):959.
- [17] 杜贤进,张杰.分子靶向药物舒尼替尼治疗肾细胞癌[J].世界临床药物,2009,30(11):657.

(收稿日期:2014-07-15 修回日期:2014-12-28)

(编辑:李 劲)