

· 药物与临床 ·

安罗替尼上市后不良反应文献回顾性分析

廖小兰^{1,3}, 汪滢¹, 黄爱文¹, 赖彦岚^{1,3}, 赵丽君^{1,3}, 宋洪涛² (中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院: 1 临床药学科, 2 药剂科, 福建 福州 350025; 3. 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院, 辽宁 沈阳, 110016)

【摘要】 目的 通过分析安罗替尼致不良反应的临床表现、发生特点、处置及转归情况, 以期临床安全合理应用安罗替尼提供有价值的参考依据。方法 通过检索 Web of Science、Pubmed、Wiley Online Library、中国知网、万方和维普数据库中有关安罗替尼上市后不良反应的病例报道, 筛选后采用回顾性分析方法, 对患者的基本情况、不良反应发生时间、特点、处理、转归以及累及的器官/系统等整理分析。结果 共收集 20 例病例, 男性 10 例, 女性 10 例, 年龄中位数为 63.5 岁(36~76 岁)。不良反应多发生在用药后 2 个月内, 共发生 52 例次, 累及 9 个系统/器官, 其中以血管与淋巴管类疾病最为常见(21.2%)。结论 在安罗替尼临床推广应用后, 心血管系统不良反应发生率较高, 用药过程应密切监测, 同时注意监测说明书中提及的和潜在的不良不良反应。

【关键词】 安罗替尼; 药物不良反应; 回顾性分析

【中图分类号】 R96

【文献标志码】 A

【文章编号】 1006-0111(2020)06-0558-05

【DOI】 10.12206/j.issn.1006-0111.202007073

Literature review and analysis of adverse drug reactions of anlotinib

LIAO Xiaolan^{1,3}, WANG Ying¹, HUANG Aiwen¹, LAI Yanlan^{1,3}, ZHAO Lijun^{1,3}, SONG Hongtao² (1. Department of Clinical Pharmacy, 2. Department of Clinical Pharmacy, No. 900 Hospital of Joint Logistics Support Force of the PLA, Fuzhou 350025, China; 3. College of Life Science and Biopharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

【Abstract】 **Objective** To review and analysis the clinical manifestations, occurrence rules, treatment and outcomes of adverse drug reactions caused by anlotinib in order to provide reference for safety and reasonable use of anlotinib in clinical practice. **Methods** The cases reports of anlotinib were searched in Web of Science, Pubmed, Wiley Online Library, CNKI, Wanfang and VIP. The basic patient information, adverse reaction time, characters, treatment, outcomes and involved systems or organs were collected and analyzed. **Results** A total of 20 cases were collected, 10 females and 10 males, with a median age of 63.5(36~76 years old). Adverse drug reactions mostly occurred within 2 months after the medication. 52 cases occurred in total, involving 9 systems/organs, of which blood and lymphatic system disorders (all were hypertension) were the most common (21.2%). **Conclusion** After the administration of anlotinib, the incidence rate of adverse reactions in the cardiovascular system is relatively high. The medication process should be closely monitored, and attention should be paid to monitoring the potential adverse reactions mentioned in the instructions.

【Key words】 anlotinib; adverse drug reactions; retrospective analysis

盐酸安罗替尼(anlotinib hydrochloride, AL3818), 商品名福可维, 是一种以血管内皮生长因子(VEGF)受体、成纤维细胞生长因子(FGF)受体、血小板衍生生长因子(PDGF)受体、干细胞因子受体(c-kit)为靶点的新型口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)^[1]。2018年5月在我国批准上市, 这是我国药企自主研发的1.1类新药, 截止目前已获批3个适应证, 分别为三线治疗非小细胞肺癌(NSCLC)、三线治疗小细胞肺癌(SCLC)以及二线治疗软组织肉瘤。

安罗替尼对于治疗食管癌^[2]、甲状腺髓样癌^[3]和转移性肾细胞癌^[4]等也有一定疗效。目前正在开展相关临床试验, 以期获得药监部门批准更多的适应证。随着安罗替尼在临床上的推广应用, 越来越多与其相关的药物不良反应(ADR)被报道。本文对安罗替尼上市后发表的有关其ADR的病例报道进行分析, 以期临床了解其ADR提供更多的真实数据, 为更安全合理应用安罗替尼提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“安罗替尼”或“福可维”为关键词检索中国知网、万方和维普数据库, 以“anlotinib”或“AL3818”

【作者简介】 廖小兰, 硕士研究生, Email: 15259676260@126.com

【通信作者】 宋洪涛, 博士生导师, 研究方向: 药物基因组学与精准用药, Email: sohoto@vip.163.com

为关键词检索 Web of Science、Pubmed、Wiley Online Library 数据库,检索时段为 2018 年 5 月至 2020 年 6 月,收集公开发表的与安罗替尼上市后相关 ADR 的病例报道。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:根据《药品不良反应报告和监测管理办法》,评价 ADR 与安罗替尼关联性为肯定、很可能或可能的病例报道。排除标准:①重复文献;②病例报道主要以观察个案疗效为主的文献;③对 ADR 描述不详细的文献;④临床试验;⑤综述。

1.3 研究方法

采用回顾性研究方法,详细阅读纳入研究的文献,提取患者的性别、年龄、既往病史、用药原因、合并用药情况(仅记录主要治疗药物)、用药剂量、出现 ADR 的时间、ADR 名称及临床表现、针对 ADR 的处理方法及转归等信息,根据《监管活动医学词典》(MedDRA 22.1 版)对 ADR 累及的系统/器

官进行分类统计。

2 结果

共检索到 89 篇相关的病例报道文献,经过筛选得到符合要求的文献共 18 篇,合计纳入 20 个病例。对纳入的文献进行信息提取汇总,详细结果见表 1。

2.1 患者年龄与性别分布

纳入研究的 20 个病例中,男性 10 例,女性 10 例,男女比例为 1:1。患者的平均年龄为 61.5 岁,年龄中位数为 63.5 岁(最小年龄 36 岁,最大年龄 76 岁)。

2.2 用药原因

使用安罗替尼治疗 NSCLC 的病例数最多,其中超说明书用药 4 例(20.0%),见表 1。

2.3 给药途径及剂量

所有 20 例病例的起始给药方案均采用说明书

表 1 安罗替尼致 ADR 案例报道统计表

序号	性别	年龄/岁	用药原因	合并用药	ADR名称	ADR处置	转归	再暴露
1 ^[5]	男	50	NSCLC	PD-1抑制剂	头晕、头痛、视物模糊、高血压	停药;甲钴胺片、羟考酮控释片、氨氯地平	好转	未使用
2 ^[6]	男	59	NSCLC	无	食欲减退、乏力、低钠血症	停药;补钠、限水、托伐普坦	好转	未使用
3 ^[7]	女	75	NSCLC	吉非替尼	皮下出血	停药	好转	未使用
4 ^[8]	女	70	SCLC	无	头晕、高血压	停药	好转	未使用
5 ^[9]	女	55	卵巢癌	无	肿瘤溶解综合征、头晕、视物模糊、尿隐血及蛋白尿	停药;水化、碱化尿液	好转	未使用
6 ^[10]	男	39	NSCLC	无	手足综合征、高血压、高脂血症	减量至10 mg, 5 d后停药;特比萘芬软膏、替米沙坦、阿托伐他汀钙片	好转	未使用
7 ^[11]	女	36	NSCLC	无	高血压、急性心肌梗死	停药;抗血小板、调脂、改善循环	好转	未使用
8 ^[12]	男	52	NSCLC	无	咳嗽、咯血	蛇毒血凝酶、云南白药	好转	未停药
9 ^[12]	女	48	NSCLC	无	乏力、食欲减退、转氨酶升高、胆红素升高	腺苷蛋氨酸	好转	未停药
10 ^[12]	男	74	NSCLC	无	头晕、乏力、高血压、蛋白尿	减量至10 mg;控制血压	好转	未停药
11 ^[13]	女	67	NSCLC	替吉奥	过敏性紫癜	停药;抗感染、激素,保肾、利尿、补充白蛋白	好转	未使用
12 ^[14]	女	76	卵巢癌	无	乏力、高血压、手足综合征	停药;卡托普利、氨氯地平	好转	未诱发 ADR
13 ^[15]	男	73	SCLC	无	间质性肺炎	停药;抗感染、激素、支持治疗	好转	未使用
14 ^[16]	男	73	NSCLC	无	高血压	奥美沙坦、硝苯地平	好转	未停药
15 ^[17]	男	68	NSCLC	无	高血压	硝苯地平、缬沙坦	好转	未停药
16 ^[18]	男	69	NSCLC	无	口腔黏膜炎、支气管胸膜瘘	停药;抗感染、支持治疗	死亡	无
17 ^[19]	女	61	NSCLC	无	头痛、恶心	停药	好转	未使用
18 ^[20]	男	58	NSCLC	无	口腔黏膜炎、手足综合征、高脂血症、高血压、主动脉夹层	停药;手术、抗凝、控制血压	好转	未使用
19 ^[21]	女	61	胶质母细胞瘤	无	血小板降低、高血压	停药;硝苯地平	好转	未使用
20 ^[22]	女	66	胆管癌	无	咳嗽、胸闷、手足综合征、高血压	停药;抗过敏、美洛昔康片、控制血压	好转	未诱发 ADR

推荐的给药方案,即口服安罗替尼 12 mg/d,连续服药 2 周,停药 1 周。2 例(10.0%)因发生不良反应减量至 10 mg/d。

2.4 ADR 发生数分布和出现时间

使用安罗替尼的 20 例患者中,4 例(20.0%)出现 1 种 ADR,7 例(35.0%)出现 2 种 ADR,3 例(15.0%)出现 3 种 ADR,5 例(25.0%)出现 4 种 ADR,1 例(5.0%)出现 5 种 ADR,出现 ADR 共 52 例次。除 6 例次发生时间不详外,其余 46 例次 ADR 发生时间见表 2。

表 2 用药后出现 ADR 的时间分布情况

ADR 出现时间(<i>t</i> /d)	例次	构成比(%)
1~7	6	13.0
8~14	11	23.9
15~21	3	6.5
22~30	3	6.5
31~60	16	34.8
≥61	7	15.2
合计	46	100.0

2.5 ADR 累及系统/器官

安罗替尼所致的 ADR 累及 9 个系统/器官,其中以血管与淋巴系统最为常见,其次是皮肤及皮下组织、神经系统、代谢系统等,详见表 3。

2.6 不良反应处理及转归

20 例病例中,大部分患者经处理后好转,1 例(5.0%)停药且对症处理后死亡,见表 1。

表 3 ADR 累及系统/器官及临床表现

系统/器官	临床表现(例次)	总例次	构成比(%)
血管与淋巴管	高血压(11)	11	21.15
皮肤及皮下组织	手足综合征(4)、皮下出血(1)、过敏性紫癜(1)	6	11.54
神经系统	头晕(4)、头痛(2)	6	11.54
代谢及营养类	食欲减退(3)、高脂血症(2)、低钠血症(1)	6	11.54
呼吸系统、胸及纵隔疾病	咳嗽(2)、咯血(1)、间质性肺炎(1)、支气管胸膜瘘(1)	5	9.61
胃肠道系统	口腔黏膜炎(2)、恶心(1)	3	5.77
心脏	胸闷(1)、急性心肌梗死(1)、主动脉夹层(1)	3	5.77
眼睛	视物模糊(2)	2	3.85
其他	蛋白尿(2)、血尿(1)、转氨酶升高(1)、胆红素升高(1)、血小板降低(1)、乏力(4)	10	19.23
合计		52	100.00

3 讨论

安罗替尼在我国上市 3 年,上市时间短,与其相关的 ADR 病例报道数量较少,本文对 18 篇文章进行信息提取,仍提取到说明书未提及的 ADR,包括过敏性紫癜、支气管胸膜瘘、急性心肌梗死和主动脉夹层。

3.1 患者个人因素与 ADR 的关系

目前与安罗替尼相关的 ADR 案例报道数量较少,暂时无法通过纳入研究的 20 个病例的基本信息分析其与 ADR 之间的相关性。发生 ADR 的患者平均年龄为 61.5 岁,可能与中老年患者肿瘤发病率较高有关。

3.2 ADR 发生与时间的关系

从表 2 可以看到,大部分不良反应发生在用药 2 个月。安罗替尼半衰期($t_{1/2}$)为(96±17)h,其较长的 $t_{1/2}$ 会使血药浓度升高导致药物积聚,连续给药后在第 14 天可达到最高血药浓度^[23]。因此,安罗替尼说明书建议连续给药 2 周,停药 1 周。用药后第 3 周内 ADR 发生率比第 1 周和第 2 周低,可能与安罗替尼给药方案有关。但由于个体差异,ADR 发生与时间的关系仍需进一步研究。

3.3 安罗替尼与心血管系统 ADR 的关系

VEGF 是安罗替尼的作用靶点之一,研究表明 VEGF 抑制剂与各种心血管疾病(包括高血压、缺血性心脏病、心力衰竭、QT 间隔延长和血栓栓塞)发生率增加相关^[24-26]。提取到的 52 例次 ADR 中,累及的系统/器官分类占比最高的为血管与淋巴系统,均为高血压。与本文提取到的结果相同,安罗替尼的临床研究中,高血压也是最常见的 ADR^[27]之一。高血压是 VEGF 抑制剂常见的 ADR 且存在剂量依赖性,但其机制尚不明确^[28]。使用安罗替尼致高血压应及时处理,控制血压最常用的是血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB),若控制不佳,可以加用其他降压药(如钙离子拮抗剂、利尿剂、 β 受体阻滞剂等)。值得注意的是,安罗替尼通过 CYP3A4 酶代谢,应避免同时使用 CYP3A4 酶抑制剂(如维拉帕米或地尔硫草等)^[27]。研究结果表明^[29],既往存在高血压病史、高龄和超重是 VEGF 抑制剂诱发高血压的重要危险因素。因此,具有高危因素的患者在临床上使用安罗替尼时,医生及临床药师更应密切关注患者血压以及因高血压引起的一系列并发症,并进一步研究这些因素之间复杂的相关性^[30]。

VEGF 抑制剂与可逆性后部白质脑病综合征

(PRES) 的风险增加相关^[31]。1号病例^[5]考虑可能为安罗替尼导致 PRES, PRES 通常是可控的,但若未能及时发现,可能会导致严重和永久性的中枢神经系统损伤,甚至死亡。针对 PRES 尚无较为成熟的防治方案,因此临床上应用安罗替尼应警惕 PRES 不良反应的相关症状,及时对症处理。

3.4 安罗替尼与泌尿系统 ADR 的关系

研究表明,肾脏损伤与 VEGF 抑制剂有关,通常表现为蛋白尿,血尿,偶见血清肌酐升高^[32]。VEGF 抑制剂诱导蛋白尿的机制可能为抑制足细胞上的 VEGF、诱导肾小球内皮细胞脱离和肥大以及导致肾小球血栓性微血管病等^[33]。在 ALTER-0303(安罗替尼治疗 NSCLC III 期临床试验)研究中蛋白尿发生率为 28.9%,建议尿蛋白 ≥ 2.0 g/L 的患者应停用安罗替尼,直至蛋白尿 < 1.0 g/L,然后以较低的剂量恢复用药^[27]。Zhang 等^[34]在一项真实世界研究中观察到使用安罗替尼后蛋白尿发生率为 17.3%。本文也提取到蛋白尿 2 例次,血尿 1 例次。持续大量的蛋白尿会影响肾功能,对患有肾脏疾病和心血管疾病的患者危害更大,因此,定期监测和及时控制蛋白尿十分重要,建议对于决定开始使用安罗替尼的患者,应评估患者是否存在肾脏疾病,并在每个周期治疗前,进行尿蛋白定量检测。治疗上使用 ACEI 或 ARB 可减少蛋白尿,控制盐分摄入以及使用糖皮质激素可能会使足细胞的细胞骨架稳定从而减少蛋白尿^[33]。

3.5 安罗替尼与皮肤及其皮下组织 ADR 的关系

在 ALTER-0303 研究中,发现安罗替尼所致的皮肤及其皮下组织 ADR 的患者中,有数例是由于手足综合征导致的药物减量^[27]。本文提取到使用安罗替尼出现 6 例次累及皮肤及皮下组织的 ADR。迄今为止,尚未阐明酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)导致手足综合征的确切机制,其可能机制^[33]为:①毛细血管中的药物浓度增加;②血管修复受损,导致细胞凋亡和产生炎症;③干扰内皮细胞生存机制。严重的手足综合征会导致疼痛、感染甚至影响日常生活。因此,发生手足综合征的患者,应根据其严重程度予以治疗,在使用安罗替尼期间,建议患者使用软鞋垫等保护脚的压力点。对于手足综合征评级为 1~2 级的患者可局部使用润肤剂、抗生素或可的松软膏等处理, ≥ 3 级的应考虑停药^[27,33]。

3.6 安罗替尼与其他严重不良反应的关系

本文观察到 16 号病例^[18]使用安罗替尼后发生支气管胸膜瘘,这是目前考虑与安罗替尼相关的支气管胸膜瘘 ADR 首例报道,且该患者因支气管

胸膜瘘死亡。安罗替尼说明书未提及支气管胸膜瘘不良反应,可能由于临床试验样本量较小、研究观察周期短有关,这也提示医生和临床药师应警惕说明书未提及的 ADR。安罗替尼已获批 3 个适应证,预计有越来越多的患者因使用安罗替尼获益。但其 ADR 发生率较高(尤其是心血管系统),临床使用过程中应密切监测,同时应注意在长期使用过程中出现新的或严重的 ADR。

本文的不足之处在于:①安罗替尼 2018 年 5 月在中国上市,应用时间较短,目前上市后发表的相关文献较少,因此本文获得的病例数较少;②由于不同的文章采用的不良反应分级版本不同,且部分文章未对 ADR 进行分级,因此本文未对不良反应分级进行统计分析。

【参考文献】

- [1] SHAO L, WANG W X, SONG Z B, et al. The efficacy and safety of anlotinib treatment for advanced lung cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 6549-6554.
- [2] HUANG J, XIAO J X, FANG W T, et al. Anlotinib in chemotherapy-refractory metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): a randomized, double-blind, multicenter phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(4_suppl): 95.
- [3] LI D P, TANG P Z, CHEN X H, et al. Anlotinib treatment in locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase II B trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl): 6019.
- [4] MA J H, SONG Y, SHOU J Z, et al. Anlotinib for patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with one vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor: a phase 2 trial[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 664.
- [5] 戴素娟, 颜娟, 谢铮铮. 安罗替尼致视物模糊伴血压升高 1 例[J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(17): 2214-2216.
- [6] 杜旭, 熊成欢, 龙光英, 等. 1 例疑似安罗替尼致抗利尿激素分泌不当综合征患者的药学监护[J]. *肿瘤药学*, 2019, 9(6): 939-942, 951.
- [7] 林宝琪, 彭秀凡, 陈鹏飞, 等. 安罗替尼联合吉非替尼治疗 EGFR 突变 NSCLC 导致严重皮下出血 1 例[J]. *肿瘤药学*, 2019, 9(3): 527-528.
- [8] 刘慧, 马云飞, 刘百龙, 等. 安罗替尼联合放疗治疗复发难治小细胞肺癌 1 例报告及文献复习[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2020, 46(2): 394-398, 436.
- [9] 王文敏, 王克穷, 赵一帆, 等. 经方联合盐酸安罗替尼治疗卵巢癌晚期 1 例[J]. *天津中医药*, 2019, 36(9): 901-903.
- [10] 王园姬, 张文静, 焦洋, 等. 安罗替尼致多种严重药品不良反应一例[J]. *药学服务与研究*, 2020, 20(2): 156-159.
- [11] 谢婷婷, 王伟兰. 盐酸安罗替尼致急性心肌梗死 1 例[J]. *中国药物应用与监测*, 2020, 17(1): 62-63.
- [12] 徐伟佳, 高勇, 吴雪. 临床药师对 3 例安罗替尼治疗晚期肺癌致不良反应的药学监护[J]. *中国药房*, 2019, 30(19): 2727-

- 2731.
- [13] 殷实, 王红红, 王荣芽. 安罗替尼致过敏性紫癜1例护理体会[J]. 中西医结合护理(中英文), 2019, 5(7): 211-213.
- [14] 张印印, 范凯凯, 范秀英, 等. 1例安罗替尼致患者不良反应的药学监护[J]. 世界复合医学, 2019, 5(2): 56-58, 168.
- [15] 朱小丽. 安罗替尼致小细胞肺癌患者间质性肺病1例[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(2): 240-241.
- [16] 郝慧娟, 张旻, 张国清, 等. 不同机制所致的血管紊乱化生长的共同干预: 安罗替尼治疗右肺鳞癌合并血栓闭塞性脉管炎1例[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(1): 60-64.
- [17] 张维维, 张正伟, 李小娟, 等. 安罗替尼治疗晚期双原发肺鳞癌和下咽鳞癌1例[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(7): 665-667.
- [18] LI D, WEI G L, LI L C, et al. Bronchopleural fistula in squamous cell lung cancer following anlotinib treatment: a case report[J]. *Mol Clin Oncol*, 2019, 11(6): 595-598.
- [19] ZHENG Y Y, ZHOU M, ARULANANDA S, et al. Management of non-small cell lung cancer with resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor: case discussion[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(3): 159-164.
- [20] JIANG B L, LI J H, CHEN J, et al. Aortic dissection in a patient treated with anlotinib for metastatic lung squamous cell carcinoma[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(2): 461-464.
- [21] LV Y, ZHANG J D, LIU F J, et al. Targeted therapy with anlotinib for patient with recurrent glioblastoma: a case report and literature review[J]. *Medicine*, 2019, 98(22): e15749.
- [22] ZHANG A X, LIU B, XU D D, et al. Advanced intrahepatic cholangiocarcinoma treated using anlotinib and microwave ablation: a case report[J]. *Medicine*, 2019, 98(52): e18435.
- [23] SUN Y K, NIU W, DU F, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumor properties of anlotinib, an oral multi-target tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced refractory solid tumors[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 105.
- [24] ABDEL-QADIR H, ETHIER J L, LEE D S, et al. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 53: 120-127.
- [25] CAMERON A C, TOUYZ R M, LANG N N. Vascular complications of cancer chemotherapy[J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(7): 852-862.
- [26] LIU B, DING F X, LIU Y, et al. Incidence and risk of hypertension associated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: a comprehensive network meta-analysis of 72 randomized controlled trials involving 30013 patients[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(41): 67661-67673.
- [27] SI X Y, ZHANG L, WANG H P, et al. Management of anlotinib-related adverse events in patients with advanced non-small cell lung cancer: Experiences in ALTER-0303[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(3): 551-556.
- [28] TOUYZ R M, LANG N N, HERRMANN J, et al. Recent advances in hypertension and cardiovascular toxicities with vascular endothelial growth factor inhibition[J]. *Hypertension*, 2017, 70(2): 220-226.
- [29] HAMNVIK O P R, CHOUEIRI T K, TURCHIN A, et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway[J]. *Cancer*, 2015, 121(2): 311-319.
- [30] CHI Y, FANG Z W, HONG X N, et al. Safety and efficacy of anlotinib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with refractory metastatic soft-tissue sarcoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(21): 5233-5238.
- [31] ERYILMAZ M K, MUTLU H, SALIM D K, et al. Fatal posterior reversible leukoencephalopathy syndrome associated *Coma* induced by bevacizumab in metastatic colorectal cancer and review of literature[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2016, 22(6): 806-810.
- [32] ESTRADA C C, MALDONADO A, MALLIPATTU S K. Therapeutic inhibition of VEGF signaling and associated nephrotoxicities[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(2): 187-200.
- [33] SCHMIDINGER M. Understanding and managing toxicities of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors[J]. *EJC Suppl*, 2013, 11(2): 172-191.
- [34] ZHANG K, MA X Y, GAO H J, et al. Efficacy and safety of anlotinib in advanced non-small cell lung cancer: a real-world study[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 3409-3417.

[收稿日期] 2020-07-18 [修回日期] 2020-09-07

[本文编辑] 陈盛新