

# 基于美国 FAERS 数据库的芦可替尼相关感染性不良事件的挖掘与分析<sup>△</sup>

曹燕妮<sup>1\*</sup>, 谭皓文<sup>2#</sup>(1. 重庆医科大学第一附属医院药学部, 重庆 400042; 2. 梧州市红十字会医院药物临床试验机构办公室, 广西梧州 543002)

中图分类号 R979.1;R969.3

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)06-0752-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.06.025



**摘要** 目的:基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS),挖掘芦可替尼相关感染性不良事件,以评估临床用药的安全性。方法:使用《国际医学用语词典》(26.1版)医学标准术语集中的系统器官分类(SOC)和首选术语(PT),收集2011年第4季度至2023年第3季度FAERS数据库中芦可替尼相关感染性不良事件的报告,并使用比例失衡算法中的报告比值比法(ROR)进行风险信号的检测与分析。结果:共收集到芦可替尼相关感染性不良事件报告6406例,检测到芦可替尼在SOC水平的感染及侵袭类疾病具有风险信号,  $ROR=1.52(95\%CI=1.48\sim 1.56)$ ;在SOC为感染及侵袭类疾病下的PT水平共检测到103个具有风险信号的PT,其中最常见PT为感染性肺炎、感染、脓毒症、尿路感染、带状疱疹、鼻咽炎、流行性感冒、支气管炎、结核病、蜂窝织炎等,多个感染性疾病相关的PT没有在芦可替尼的药品说明书中记载。结论:临床上使用芦可替尼时,需要注意监护患者感染性疾病的出现,保证患者用药安全。

**关键词** 芦可替尼;美国食品药品监督管理局不良事件报告系统;数据挖掘;感染性不良事件

## Mining and Analysis of Ruxolitinib-Associated Infectious Adverse Events Based on the US FAERS<sup>△</sup>

CAO Yanni<sup>1</sup>, TAN Haowen<sup>2</sup>(1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China; 2. Office of Drug Clinical Trial Institutions, Wuzhou Red Cross Hospital, Guangxi Wuzhou 543002, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To explore the ruxolitinib-associated infectious adverse events based on the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, so as to evaluate the safety of clinical use. **METHODS:** Reports of rucotinib-associated infectious adverse events were collected from the FAERS database from the fourth quarter of 2011 to the third quarter of 2023 by using the preferred system organ classification (SOC) and preferred terminology (PT) in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (version 26.1). The risk signal was detected and analyzed by reporting odds ratio (ROR) in ratio imbalance method. **RESULTS:** A total of 6 406 reports of ruxolitinib-associated infectious adverse events were collected. Ruxolitinib was detected as a risk signal for infection and infectious diseases at SOC level,  $ROR=1.52(95\%CI=1.48-1.56)$ . A total of 103 PT with risk signals were detected in the SOC for infection and infectious diseases, among which the most common PT were infectious pneumonia, infection, sepsis, urinary tract infection, herpes zoster, nasopharyngitis, influenza, bronchitis, tuberculosis, and phlegmonitis. Multiple infectious disease-associated PT were not documented in the drug instructions of ruxolitinib. **CONCLUSIONS:** When rucotinib is used clinically, attention needs to be paid to monitoring the emergence of infectious diseases to ensure the safety of medication for patients.

**KEYWORDS** Ruxolitinib; FAERS; Data mining; Infectious adverse events

芦可替尼于2011年11月16日获得美国食品药品监督管理局

管理局(FDA)批准上市,并于2017年3月在我国获批上市。芦可替尼属于第1代酪氨酸蛋白激酶(JAK)抑制剂,具有选择性的JAK1和JAK2抑制作用,可在JAK1/2结构域与催化位点上的三磷酸腺苷竞争性结合,从而抑制JAK的活性,阻止JAK-信号转导及转录激活因子(STAT)信号通路的下传,减轻其激活和由此引发的炎症状态。芦可替尼在临床上被用于中危或高危的原发性骨髓纤维化(MF)、真性红细胞增多症继发的

<sup>△</sup>基金项目:广西卫生健康委西医类科研课题(No. Z-D20231663)

\*药师。研究方向:胰岛素抵抗、群体药动学、药物警戒。E-mail: caoyanni0706@sina.com

#通信作者:副主任药师。研究方向:临床药理学、药物警戒。E-mail: haowent905@163.com

MF 或原发性血小板增多症继发的 MF 成年患者,治疗疾病相关脾肿大或疾病相关症状。该药在临床上常见的不良反应有血液学不良反应,如血小板减少和贫血;非血液学不良反应,如感染、腹泻、发热、疲劳等<sup>[1-2]</sup>。既往研究发现,芦可替尼可影响免疫系统的各种组分,如树突状细胞、自然杀伤细胞、辅助性 T 细胞和调节性 T 细胞,发生显著的免疫抑制作用,从而增加感染的风险<sup>[3-5]</sup>。而目前芦可替尼的药品说明书对于其引起的感染性不良反应的记载相对简单(仅包含尿路感染、带状疱疹、肺炎、脓毒症、结核病、乙型肝炎再激活),医务人员对该药导致的感染性不良反应了解不够全面。美国 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库是一个开放性、自发呈报的药物安全监测系统,可在一定程度上反映真实世界中药物相关不良事件 (adverse event, AE) 发生情况<sup>[6]</sup>。因此,本研究以 FAERS 数据库为基础,挖掘芦可替尼相关感染性相关 AE,从而提高临床医务工作者对芦可替尼相关感染性 AE 的认识,并为保障患者用药安全提供有用的信息。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

从 FAERS 数据库 (<https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html>) 中下载 2011 年第 4 季度至 2023 年第 3 季度的美国信息互换标准代码 (ASCII) 数据包,以此收集到本研究中数据挖掘的资料基础。每季度 ASCII 数据包收集了 7 个信息记录文档,包括个人信息、AE、药物使用、治疗结果、报告来源、治疗时间、诊断记录文档。

### 1.2 数据挖掘

本研究根据美国 FDA 推荐的数据去重的方法,运用 R 软件 (4.2) 对数据进行提取和去重清洗。随后,利用《国际医学用语词典》(MedDRA, 26.1 版) 医学标准术语集中的系统器官分类 (SOC) 和首选术语 (PT),并以“ruxolitinib”“Jakavi”“Jakafi”和“opzelura”为检索词,把芦可替尼的 AE 报告来源限定为医药工作者(包括医师、药师、医疗卫生专业人员以及其他医疗卫生专业人员),以此挖掘以该药为首要怀疑药物的感染性 AE 报告。

### 1.3 风险信号检测

本研究采用比例失衡法中的报告比值比 (ROR) 法,对芦可替尼作为首要怀疑药物的感染性 AE 风险信号进行检测与分析<sup>[7]</sup>。该方法基于信号检测比例失衡法四格表 2×2 表格(见表 1)的参数进行统计,其中 a 表示目标药物目标不良反应例数,b 表示目标药物其他不良反应例数,c 表示其他药物目标不良反应例数,d 表示其他药物其他不良反应例数。ROR 法的计算公式及阈值见表 2,当符合 ROR 法阈值时,则提示存在风险信号;若 ROR 值越大,则说明风险信号越强,目标药物与目标 AE 的相关性越大<sup>[8-9]</sup>。

表 1 比例失衡法四格表

项目	目标 AE 报告数量	其他 AE 报告数量	合计
目标药品	a	b	a+b
其他药品	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	n=a+b+c+d

表 2 ROR 的计算公式及阈值

方法	计算公式	阈值
ROR 法	$ROR = (a/c)(b/d) = ad/bc$	$a \geq 3, ROR$ 值的 95% CI 下限 > 1, 则提示生成 1 个信号
	$SE(\ln ROR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$	
	$95\% CI = e^{\ln ROR \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}}$	

## 2 结果

### 2.1 芦可替尼相关感染性 AE 报告筛选流程及结果

收集到 2011 年第 4 季度至 2023 年第 3 季度以芦可替尼为首要怀疑药物的 AE 报告共 53 105 例;限定为医药专业人士为报告来源后,得到 AE 报告 20 124 例;进一步收集 SOC 为感染及侵染类疾病的 AE,得到 6 406 例。

### 2.2 芦可替尼相关感染性 AE 报告的基本情况

6 406 例芦可替尼相关感染性 AE 报告中,共涉及 4 455 例患者,其中男性患者 670 例(占 15.04%)、女性患者 802 例(占 18.00%),未知性别患者占 66.96%;除未知年龄患者外,年龄 ≥ 65 岁的患者相对较多(占 16.68%);芦可替尼相关感染性 AE 患者最终出现致死性临床结局共 1 118 例(占 25.10%);AE 报告上报者以医师为主;AE 报告上报国家主要为美国;AE 报告数量自该药上市后整体呈升高趋势,见表 3。

表 3 芦可替尼相关感染性 AE 报告的基本情况

项目	特征	报告数/例	占比/%
性别(n=4 455)	男性	670	15.04
	女性	802	18.00
	未知	2 983	66.96
年龄/岁(n=4 455)	0~<18	23	0.52
	18~<65	299	6.71
	≥65	743	16.68
	未知	3 390	76.09
患者临床结局(n=4 455)	致死	1 118	25.10
	非致死	3 337	74.90
上报者(n=6 406)	医师	4 392	68.56
	药师	1 112	17.36
	医疗卫生专业人员 其他医疗卫生专业人员	576 326	8.99 5.09
报告国家(前 5 位)(n=6 406)	美国	2 742	42.80
	日本	687	10.72
	德国	393	6.13
	法国	277	4.32
	意大利	232	3.62
报告年份(n=6 406)	2011(第 4 季度)—2013 年	133	2.08
	2014—2016 年	1 378	21.51
	2017—2019 年	2 371	37.01
	2020—2023(第 3 季度)年	2 524	39.40

### 2.3 芦可替尼相关感染性 AE 风险信号

2.3.1 SOC 水平:对芦可替尼的 AE 进行 SOC 分类,其中符合 ROR 法阈值的 SOC 有 4 种,分别为血液及淋巴系统疾病、各类检查、良性/恶性及性质不明的肿瘤、感染及侵染类疾病,见表 4。感染及侵染类疾病共涉及 6 406 例报告,ROR 为 1.52 (95% CI=1.48~1.56),表明芦可替尼引起的感染及侵染类疾病具有风险信号。

2.3.2 PT 水平:6 406 份芦可替尼相关感染性 AE 报告中,符合 ROR 法阈值的 PT 共 103 个,报告数排序居前 30 位的 PT 见表 5。与芦可替尼相关的最常见的感染性 AE 有感染性

表 4 芦可替尼具有风险信号的 SOC

SOC	AE 报告/例	ROR(95%CI)
血液及淋巴系统疾病	5 468	3.21(3.12~3.30)
各类检查	10 428	2.59(2.53~2.64)
良性、恶性及性质不明的肿瘤	4 275	2.23(2.16~2.30)
感染及侵袭性疾病	6 406	1.52(1.48~1.56)

肺炎、感染(未特指)、脓毒症、尿路感染、带状疱疹、鼻咽炎、流行性感、支气管炎、结核病、蜂窝织炎等;同时,有多种感染类型在芦可替尼的药品说明书中未记载,如鼻咽炎、流行性感、支气管炎、蜂窝织炎、巨细胞病毒感染、膀胱炎等;芦可替尼相关感染性 AE 类型有细菌感染、真菌感染、结核分枝杆菌

表 5 芦可替尼相关感染性 AE 报告数排序前 30 位的 PT

序号	PT	AE 报告/例	ROR(95%CI)	序号	PT	AE 报告/例	ROR(95%CI)
1	感染性肺炎	965	2.12(1.99~2.26)	16	耶氏肺孢子虫肺炎	49	2.03(1.54~2.69)
2	感染	347	1.82(1.64~2.02)	17	COVID-19 肺炎*	42	1.89(1.40~2.56)
3	脓毒症	344	1.92(1.73~2.14)	18	支气管肺曲霉病*	39	2.54(1.85~3.48)
4	尿路感染	297	1.50(1.34~1.68)	19	细菌性肺炎	33	2.28(1.62~3.21)
5	带状疱疹	249	3.32(2.93~3.76)	20	菌血症*	33	1.59(1.13~2.24)
6	鼻咽炎*	212	1.17(1.02~1.34)	21	细菌性感染	31	1.46(1.03~2.08)
7	流行性感*	156	1.48(1.26~1.73)	22	EB 病毒感染*	29	2.43(1.69~3.51)
8	支气管炎*	119	1.41(1.18~1.69)	23	肺结核	28	3.70(2.55~5.37)
9	结核病	112	5.99(4.97~7.23)	24	真菌性肺炎	28	3.78(2.60~5.49)
10	蜂窝织炎*	89	1.26(1.03~1.56)	25	乙型肝炎再激活	28	3.49(2.41~5.07)
11	巨细胞病毒感染*	78	2.37(1.90~2.96)	26	胃肠炎*	27	1.50(1.03~2.19)
12	膀胱炎*	72	2.05(1.62~2.58)	27	尿脓毒症	27	1.64(1.12~2.40)
13	呼吸道感染*	67	1.85(1.45~2.35)	28	巨细胞病毒感染再激活*	27	4.02(2.75~5.88)
14	病毒感染*	51	1.51(1.14~1.98)	29	曲霉感染*	26	1.84(1.25~2.70)
15	口腔疱疹*	49	2.39(1.81~3.17)	30	埃希氏菌性尿路感染	25	3.53(2.38~5.23)

注:“\*”表示在药品说明书中未见相关感染类型的记载。

感染以及病毒感染。

### 3 讨论

芦可替尼可以影响树突状细胞的分化和功能,导致细胞因子产生和共刺激分子表达明显减少,从而阻止相应的抗原特异性 T 细胞活化<sup>[10]</sup>;还可以通过减少 T 细胞的数量、停止 T 细胞分化来影响 T 细胞功能<sup>[4]</sup>;此外,可导致自然杀伤细胞数量减少,增加病毒感染的风险<sup>[11]</sup>。上述影响都可能引起患者严重的免疫缺陷,从而导致患者处于感染并发症的高风险中。本研究对芦可替尼相关 AE 在 SOC 水平进行风险信号检测,发现芦可替尼在 SOC 水平感染及侵袭性疾病具有风险信号,提醒临床医务工作者在使用芦可替尼时,应关注该药引起的感染性 AE。

文献报道,接受芦可替尼治疗的患者的感染发生率明显高于未接受芦可替尼治疗的患者<sup>[12]</sup>。在 JUMP 扩大临床试验中,MF 患者发生的主要感染类型包括鼻咽炎、尿路感染、肺炎、支气管炎、上呼吸道感染、膀胱炎、胃肠炎等<sup>[2]</sup>。另外,有研究发现,呼吸系统感染(52%)是接受芦可替尼治疗的患者最常见的感染性疾病<sup>[12]</sup>。本研究结果中,芦可替尼相关感染性 AE 发生的频率、累及部位、类型与既往研究相似。因此,患者在使用芦可替尼期间,临床医务工作者除了要关注该药药品说明书提及的肺部与尿路感染外,还应关注鼻咽部、口腔、眼部、胃肠道等部位的感染。细菌(78%)是最常见的感染致病菌,真菌感染(2%)相对少见<sup>[12]</sup>。因此,在明确感染后,可优先考虑抗细菌治疗,存在真菌感染指征时可启动抗真菌治疗。

结核分枝杆菌或非典型分枝杆菌感染是潜在致命的机会性分枝杆菌感染,通常发生于细胞免疫受损的免疫功能低下患者<sup>[13]</sup>。使用芦可替尼的患者发生的结核分枝杆菌感染是一个

特殊的感染类型。本研究中也发现了与芦可替尼相关的结核分枝杆菌感染,如结核病、肺结核、淋巴结核、播散型结核等。因此,临床医务工作者在对患者启动芦可替尼治疗前,应对患者进行结核病危险因素评估,对高危患者进行潜伏感染检测(如白细胞介素皮肤试验、 $\gamma$ 干扰素释放试验)<sup>[14]</sup>。另外,由于免疫系统受到抑制,接受芦可替尼治疗的患者容易发生病毒感染,常见的感染类型为该药药品说明书中提及的带状疱疹和乙型肝炎再激活;同时,本研究结果还提示会出现其他感染的风险,如 EB 病毒、腺病毒等。因此,患者在接受芦可替尼治疗前,临床医务工作者应仔细询问既往感染史(包括带状疱疹和肝炎病毒感染史等),常规筛查肝炎病毒,对于肝炎病毒携带者,应在其用药过程中动态监测病毒拷贝数定量,并注意防范其他病毒感染。

值得注意的是,感染是 MF 患者使用芦可替尼后导致死亡临床结局的主要原因之一<sup>[15]</sup>。本研究中,发生芦可替尼相关感染性 AE 的患者中,临床结局为死亡的病例占 25.10%。虽然在 FAERS 数据库中 AE 与临床结局没有直接的因果关系,但上述数据也提示存在潜在致命危险的可能性。因此,有活动性、慢性或反复感染的患者在接受芦可替尼治疗前,临床医务工作者应仔细、充分评估治疗的风险和获益;在用药期间,应监护患者是否有感染症状和体征,及时进行相应的抗感染治疗。

本研究利用 FAERS 数据库初步评价了芦可替尼相关感染性 AE,但基于 FAERS 数据库进行 AE 挖掘存在以下局限性:(1)FAERS 数据库只包含了 AE 的病例数,而接受芦可替尼治疗的总人数未知,无法获知药物暴露数,因此无法计算芦可替尼相关感染性 AE 的发生率。(2)FAERS 数据存在信息缺失的情况较多,如本研究中患者的性别与年龄信息缺失较多,因

此无法进一步评估性别、年龄对芦可替尼相关感染性 AE 的影响。(3) FAERS 数据库中药物与 AE 之间缺乏直接的因果关系,本研究通过比例失衡法中的 ROR 法检测芦可替尼与感染性 AE 之间的关系,可能会忽视原发疾病、合并疾病对感染性 AE 的影响。

总之,芦可替尼是一种强效 JAK1/2 抑制剂,可导致显著的免疫抑制,并可能与机会性感染相关。本研究利用 FAERS 数据对芦可替尼相关感染性 AE 进行检测与分析,发现芦可替尼对感染及侵染类疾病存在风险信号,研究结果有助于临床医务工作者进一步认识芦可替尼可能产生的感染类型。因此,临床医务工作者在患者接受芦可替尼治疗期间需要意识和警惕感染的风险,防治芦可替尼相关感染性疾病,从而改善患者的预后,保证患者用药安全。

## 参考文献

[1] YANG Y F, LUO H M, ZHENG Y H, et al. Low-dose ruxolitinib shows effective in treating myelofibrosis[J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(1): 135-141.

[2] AL-ALI H K, GRIESSHAMMER M, LE COUTRE P, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial [J]. *Haematologica*, 2016, 101(9): 1065-1073.

[3] MCLORNAN D P, KHAN A A, HARRISON C N. Immunological consequences of JAK inhibition: friend or foe? [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2015, 10(4): 370-379.

[4] PARAMPALLI YAJNANARAYANA S, STÜBIG T, CORNEZ I, et al. JAK1/2 inhibition impairs T cell function *in vitro* and in patients with myeloproliferative neoplasms[J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(6): 824-833.

[5] SANT'ANTONIO E, BONIFACIO M, BRECCIA M, et al. A journey through infectious risk associated with ruxolitinib[J]. *Br J Haematol*, 2019, 187(3): 286-295.

[6] KUMAR A. The newly available FAERS public dashboard:

implications for health care professionals[J]. *Hosp Pharm*, 2019, 54(2): 75-77.

[7] VAN PUJENBROEK E P, BATE A, LEUFKENS H G M, et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2002, 11(1): 3-10.

[8] 陈友生, 缪健, 梁义敏, 等. 常用药品不良反应信号检测方法研究进展[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2014, 23(2): 89-92.

[9] 罗林, 张佳颖, 陈力, 等. 基于美国 FAERS 数据库的托珠单抗不良事件信号挖掘[J]. *中国药房*, 2021, 32(15): 1874-1879.

[10] HEINE A, HELD S A E, DAECKE S N, et al. The JAK-inhibitor ruxolitinib impairs dendritic cell function *in vitro* and *in vivo*[J]. *Blood*, 2013, 122(7): 1192-1202.

[11] SCHÖNBERG K, RUDOLPH J, VONNAHME M, et al. JAK inhibition impairs NK cell function in myeloproliferative neoplasms [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(11): 2187-2199.

[12] POLVERELLI N, BRECCIA M, BENEVOLO G, et al. Risk factors for infections in myelofibrosis: role of disease status and treatment. A multicenter study of 507 patients[J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(1): 37-41.

[13] HENKLE E, HEDBERG K, SCHAFFER S D, et al. Surveillance of extrapulmonary nontuberculous *Mycobacteria* infections, Oregon, USA, 2007-2012 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23(10): 1627-1630.

[14] MASCHMEYER G, DE GREEF J, MELLINGHOFF S C, et al. Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology. A position paper by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) [J]. *Leukemia*, 2019, 33(4): 844-862.

[15] SHIDE K, TAKENAKA K, KITANAKA A, et al. Real-world clinical characteristics of post-essential thrombocythemia and post-polycythemia vera myelofibrosis [J]. *Ann Hematol*, 2024, 103(1): 97-103.

(收稿日期:2024-01-23 修回日期:2024-03-11)

(上接第 751 页)

[12] WU Y L, YANG J C H, KIM D W, et al. Phase II study of crizotinib in east Asian patients with ROS1-Positive advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(14): 1405-1411.

[13] THEILEN T M, SOERENSEN J, BOCHENNEK K, et al. Crizotinib in *ALK*<sup>+</sup> inflammatory myofibroblastic tumors-current experience and future perspectives [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(4): e26920.

[14] GANTI A K, KLEIN A B, COTARLA I, et al. Update of incidence, prevalence, survival, and initial treatment in patients with non-small cell lung cancer in the US[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(12): 1824-1832.

[15] SHAW A T, BAUER T M, DE MARINIS F, et al. First-Line lorlatinib or crizotinib in advanced *ALK*-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(21): 2018-2029.

[16] YANAGISAWA A, HAYAMA N, AMANO H, et al. Crizotinib-induced rectal perforation with abscess[J]. *Intern Med*, 2017, 56(23): 3211-3213.

[17] PARK J, YOSHIDA K, KONDO C, et al. Crizotinib-induced esophageal ulceration: a novel adverse event of crizotinib[J]. *Lung Cancer*, 2013, 81(3): 495-496.

[18] AWADA C, GROBS Y, WU W H, et al. R-Crizotinib predisposes to and exacerbates pulmonary arterial hypertension in animal models [J]. *Eur Respir J*, 2021, 57(5): 2003271.

[19] FUKUI T, KITAMURA H, HARADA K, et al. Trichoscopic findings of erosive pustular dermatosis of the scalp associated with gefitinib[J]. *Case Rep Dermatol*, 2017, 9(2): 44-49.

[20] GOUNDER M M, THOMAS D M, TAP W D. Locally aggressive connective tissue tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(2): 202-209.

(收稿日期:2023-12-07 修回日期:2024-04-30)