

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.20.033

表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂心脏毒性文献分析*

郭柳青, 罗敏, 占美[△]

(四川大学华西医院临床药学部, 四川 成都 610041)

摘要:目的 为临床安全使用表皮生长因子受体(EGFR)-酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)提供参考。方法 计算机检索 PubMed、万方数据库、中国期刊全文数据库和维普期刊全文数据库自建库起至2020年10月收录的EGFR-TKIs致心脏毒性的案例报道,对案例中患者的年龄、性别、国籍、EGFR-TKIs的用法用量、心脏毒性发生的时间分布、临床表现、治疗措施及转归情况等进行分析。结果 共纳入案例报道13篇(13例病例)。患者中,61~80岁占比最大(76.92%);女性(8例)多于男性(5例);来自6个国家,其中亚洲国家最多(9例,69.23%)。除2例服用奥希替尼未明确记录给药剂量,1例因肝功能损害服用调整至厄洛替尼标准剂量的一半外,其余10例均使用EGFR-TKIs常规推荐剂量。用药7个月内出现心脏不良反应的例数最多(9例,69.23%);心脏毒性临床表现有暴发性心肌炎、生物假体瓣膜发炎、急性心肌梗死、心绞痛、病态窦房结综合征、QT间期延长、急性心肌梗死和心力衰竭。有3例患者在发生心脏毒性不久后死亡,余病例未观察到不良反应再次发生。结论 临床使用EGFR-TKIs时应加强心血管系统的药学监护,警惕心脏毒性,同时应慎重评估再次给药后的治疗风险。

关键词:表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂;心脏毒性;药品不良反应;文献分析

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)20-0113-06

Literature Analysis of Cardiotoxicity Induced by EGFR-TKIs

GUO Liqing, LUO Min, ZHAN Mei

(Department of Clinical Pharmacy, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: **Objective** To provide a reference for clinical safe use of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs). **Methods** The case reports of EGFR-TKIs-induced cardiotoxicity were searched from PubMed, WanFang, CJFD and VIP databases from the inception to October 2020. The age, gender, nationality, usage and dosage of EGFR-TKIs, occurrence time of cardiotoxicity, clinical manifestation, treatment measures and outcome prognosis were analyzed retrospectively. **Results** A total of 13 case reports with 13 patients were included. The patients aged 61-80 years accounted for the largest proportion (76.92%), and females (eight cases) were more than males (five cases). The patients came from six countries, with the most in Asia (nine cases, 69.23%). Except for two cases taking osimertinib without clearly recording the dose, and one case taking the dose of erlotinib adjusted to half of its standard dose due to liver function damage, the other 10 cases were given the routine recommended dose of EGFR-TKIs. The cases of cardiac adverse reactions within seven months of medication were the most (nine cases, 69.23%). The clinical manifestations of cardiotoxicity included fulminant myocarditis, bioprosthetic valve inflammation, acute myocardial infarction, angina pectoris, sick sinus syndrome, QT interval prolongation and heart failure. Three patients died soon after the occurrence of cardiotoxicity, and no recurrence of adverse reactions was observed in the rest. **Conclusion** In clinical use of EGFR-TKIs, the pharmacological monitoring of the cardiovascular system should be strengthened, and the cardiotoxicity should be vigilant. Meanwhile, the treatment risk after re-administration should be carefully evaluated.

Key words: EGFR-TKIs; cardiotoxicity; adverse drug reactions; literature analysis

中国2015年新发肺癌超过70万例,死亡超过60万例,死亡率83%,占当年中国癌症死亡总数的21.7%^[1]。肺癌也是全球最常见的癌症种类,全球2018年肺癌死亡人数超过170万^[2],占癌症死亡总数的18.4%^[3](位列癌症第一),美国预估2021年新发肺癌235 760例,死亡131 880例^[4]。约85%的肺癌病例被诊断为非小细胞肺癌(NSCLC),发现时通常处于晚期^[5]。

具有表皮生长因子受体(EGFR)激活突变的肿瘤对EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)^[6-8]敏感。美国国家

综合癌症网络(NCCN)^[9]和中国临床肿瘤学会(CSCO)^[10]相关指南指出,EGFR-TKIs是具有EGFR敏感突变的晚期NSCLC的标准一线治疗药物,可改善缓解率(RR)、进展时间和总生存期(OS)。EGFR-TKIs目前有3代药品,第1代有吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼,第2代有阿法替尼和达克替尼,第3代有奥希替尼和阿美替尼。EGFR-TKIs重要毒性包括特征性皮疹、腹泻、罕见的间质性肺炎等,尽管心脏毒性较少见但更严重,且难在早期被诊断出。

*基金项目:四川省省级科技计划项目[川财教(2020)16号]。

第一作者:郭柳青,女,硕士,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)1042643561@qq.com。

[△]通信作者:占美,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学、循证药学,(电子信箱)mandyzhanmei@163.com。

EGFR-TKIs的心脏毒性作用范围从无症状的QT间期延长到左心室射血分数(LVEF)降低,以及症状性的充血性心力衰竭(CHF)、急性冠状动脉综合征和心肌梗死(MI)。不同的心血管不良事件也提示不同EGFR-TKIs对心脏的毒性作用位点不一致。因为在多数临床试验中均未监测其心脏毒性,故该类药品不良反应(ADR)发生率目前未知。临床试验中,外周水肿为常见ADR,发生率高达66%^[11],它可能是由心脏功能障碍的一种表现,也可能是疾病本身的临床表现,若要确定是心功能异常所致,还需更多的心脏相关影像和生化指标佐证。近年来,欧洲肿瘤内科学会(ESMO)、美国心脏协会(AHA)等^[12-13]的肿瘤心脏毒性指南提及靶向药物对心血管的影响,列举了蒽环类药物、曲妥珠单抗、VEGF-TKIs及ABL-TKIs等。DEGENS等^[14]对460例Ⅲ期NSCLC患者的心血管事件进行了研究,认为使用吉西他滨、依托泊苷或长春瑞滨等化学疗法结合放射治疗(简称放疗)的患者,1/3治疗后5年内发生新的心脏事件,但目前对EGFR-TKIs致心脏毒性的研究和报道却不多。目前,EGFR-TKIs的作用机制和ADR正处于阶段性的临床研究中。在此,通过检索并分析国内外有关EGFR-TKIs心脏毒性ADR的个案报道,为临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

诊断标准^[6-7]:具有典型的临床症状、体征、影像学诊断、活检免疫组化结果确诊,EGFR基因突变。

纳入标准:研究类型为个案报道;研究对象为确诊的NSCLC患者。患者给予EGFR-TKIs,性别、年龄、原发疾病、用药情况及心脏毒性发生时间、临床症状、实验室检查结果、转归等资料相对完整。

排除标准:未说明心脏毒性可能由EGFR-TKIs药物引起;缺少上述纳入标准中2项以上信息;重复报道;综述性文献。

主要结局指标:1)心脏毒性,如暴发性心肌炎、生物假体瓣膜发炎、急性心肌梗死、心绞痛、病态窦房结综合征、急性心肌梗死、心力衰竭和QT间期延长等;2)自动离院或死亡;3)心脏功能障碍缓解或恢复随访。

1.2 文献检索

在PubMed及Embase等数据库中进行主题词和自由词检索,以“gefitinib”“erlotinib”“icotinib”“afatinib”“dacomitinib”“osimertinib”“azd9291”“almonertinib”“heart”“cardio”“heartfailure”“heart dysfunction”“myocarditis”“atrial fibrillation”“arrhythmia”“qt interval”等为检索词;在中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普期刊全文数据库(VIP)和万方数据库

(WanFang Data)检索,以“吉非替尼”“厄洛替尼”“埃克替尼”“阿法替尼”“达克替尼”“奥希替尼”“奥西替尼”“阿美替尼”“心脏”“心血管”“心脏毒性”“心肌炎”“心衰”“心房颤动”“心律失常”“QT间期”等为检索词。检索时限为自建库起至2020年10月。同时补充检索综述、纳入研究的参考文献。采用EndNote文献管理软件合并检索结果,并剔除重复文献,剩余文献获取全文后进一步判读。由2名研究人员按文献纳入与排除标准独立进行文献筛选和资料提取,然后交叉核对提取结果,如有分歧则通过协商或求助第3名研究人员。若数据缺失则通过与原文作者联系获取详细信息。文献数据提取内容包括研究的基本信息、NSCLC患者基线信息、研究方法学质量信息、干预措施、结局指标等。

2 结果

2.1 文献检索基本情况

共检索到相关文献1029篇,筛选后最终纳入文献13篇^[15-27]。文献筛选流程及结果见图1。

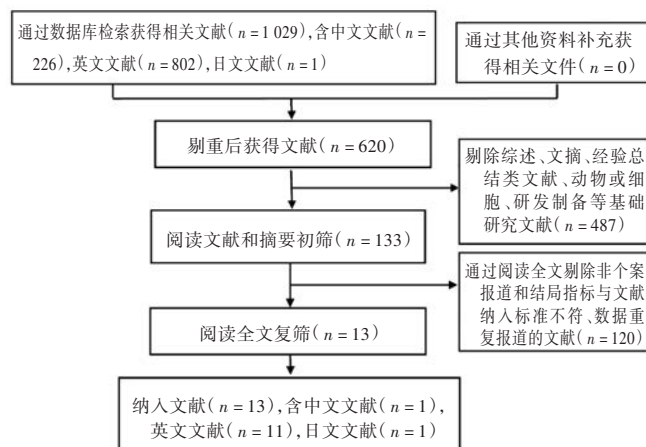


图1 文献筛选流程及结果

Fig. 1 The flow chart and results of literature screening

2.2 患者性别与年龄分布

13例EGFR-TKIs致心脏毒性病例中,国内1例,国外12例。其中,男5例(38.46%),女8例(61.54%);年龄51~85岁,平均(69.54±9.00)岁,以61~80岁患者居多(占76.92%)。详见表1。

2.3 发生国家分布

13例病例分别来自6个国家,其中以亚洲国家9例(中国3例、日本5例、韩国1例,占69.23%),美国2例(15.38%),荷兰、法国各1例(各占7.69%)。

2.4 用法用量情况

13例患者均按指南推荐给予EGFR-TKIs单药口服治疗,文献报道均不涉及合并用药。给药剂量方面,除了2例服用奥希替尼未明确记录、1例因肝功能损害服用调整至厄洛替尼标准剂量的一半(75 mg/d)外,其余10例均采用EGFR-TKIs常规推荐剂量。详见表2。

表1 患者性别与年龄分布[例(%), n=13]

年龄	男	女	合计
<60岁	0(0)	1(7.69)	1(7.69)
60~69岁	3(23.08)	2(15.38)	5(38.46)
70~79岁	1(7.69)	4(30.77)	5(38.46)
≥80岁	1(7.69)	1(7.69)	2(15.38)
合计	5(38.46)	8(61.54)	13(100.00)

表2 药物剂量与心脏毒性发生时间分布(n=13)

发生时间 (个月)	例数	构成比 (%)	EGFR-TKIs 药品	日剂量 (mg)	临床表现
<1	3	23.08	吉非替尼	250	暴发性心肌炎
			厄洛替尼	150	病态窦房结综合征
			奥希替尼	ND	心力衰竭
1~3	3	23.08	吉非替尼	250	急性心肌梗死
			厄洛替尼	150	急性心肌梗死
			奥希替尼	ND	心力衰竭
4~7	3	23.08	吉非替尼	250	生物假体主动脉瓣膜发炎
				80	QT间期延长
			奥希替尼	80	心力衰竭
8~11	2	15.38	奥希替尼	80	QT间期延长
			奥希替尼	80	心力衰竭
			吉非替尼	250	心绞痛
≥12	2	15.38	厄洛替尼	150~75	心力衰竭

注:ND为无数据。

Note:ND refers no data.

2.5 发生时间分布

13例患者心脏ADR发生时间最短为服药后5d^[19],最长为用药42个月^[15],中位时间约为21周,用药7个月内心脏ADR发生率较高,有9例(69.23%)。详见表2。

2.6 临床表现

结果见表2。

2.7 治疗措施及转归

EGFR-TKIs引发的心脏毒性主要有心律失常、CHF、急性冠状动脉综合征、MI等。

吉非替尼:共4例病例,其中2例来自美国^[15-16],2例分别来自日本^[17]和韩国^[18]。TRUELL等^[16]报道的病例,服药4d出现严重腹泻,就诊后停药,仍旧腹泻不止2d,转入急诊治疗,随后死亡,尸检结果提示患者死于暴发性心肌炎。LYNCH等^[15]报道的不良事件,患者在服用吉非替尼的第42个月,出现不稳定型心绞痛,对症治疗予药物治疗并植入药物洗脱支架,治疗6周后仍存在心电图改变,且伴LVEF下降5%~10%,遂停用吉非替尼,2年后未出现肺癌转移和进展。YAMAGUCHI等^[17]报道的不良事件,患者来自日本,服用吉非替尼2个月后,出现急性心肌梗死,暂

时停用吉非替尼,待心电图和实验室检查指标恢复正常,重启吉非替尼治疗,并启用阿司匹林抗血小板治疗。SONG等^[18]报道的不良事件,患者来自韩国,置换主动脉瓣生物假体2周后开始服用吉非替尼,术后第6个月出现进行性胸痛和呼吸困难,超声检测结果显示主动脉瓣生物假体有多个结节性病变和异常变性,更换为机械瓣后症状缓解。

厄洛替尼:共3例病例,其中2例来自中国^[19-20],1例来自法国^[21]。潘小平等^[19]报道的不良事件,患者服用厄洛替尼的第5天出现胸闷、头晕、气促症状及短暂昏厥,暂停服用厄洛替尼予对症治疗,症状逐渐缓解,心律恢复正常,时隔1个月,再次服用厄洛替尼,胸闷、心慌、黑朦、气促、一过性晕厥等症状加重,心率45~54次/分(最低32次/分),频发房性早搏、心房扑动、心房纤颤、窦性停搏及快慢综合征,遂接受永久起搏器植入术,症状改善。DING等^[20]报道的不良事件,患者有30年的高血压史,服用厄洛替尼1个月后,发生急性心肌梗死,立即中止厄洛替尼治疗,予药物对症治疗,8个月后发生肺转移。PINQUIÉ等^[21]报道的不良事件,厄洛替尼初始剂量为150mg/d,后因肝功能损害逐渐减量至75mg/d,治疗26个月后,发生CHF, LVEF自45%降至25%,停止厄洛替尼治疗,予药物加起搏器同步治疗,3个月后LVEF恢复至45%,肺动脉收缩压正常,停用厄洛替尼41个月后,患者依旧随访治疗。

奥希替尼:共6例病例,其中4例来自日本^[22-25],2例分别来自荷兰^[26]和中国^[27]。日本的4例患者分别在服用奥希替尼的第3周、第2个月、第6个月及第34周出现CHF。WATANABE等^[24]报道,服用奥希替尼第3周,心肌标志物脑钠肽从61pg/mL上升到224pg/mL,停药5d后,心肌收缩力恢复。OYAKAWA等^[25]报道,使用奥希替尼治疗34周时,出现呼吸困难,颜面部水肿, LVEF降低,肌钙蛋白T(TPN-T)升高,停药予利尿,依那普利和卡维地洛治疗12周后, LVEF未恢复,但面部水肿缓解,纽约心脏病协会心功能分级(NYHA)由病发时的Ⅱ级降至Ⅰ级。BEGUM等^[22]报道,使用奥希替尼的第2个月, LVEF下降至24%,停药14d后心肌收缩力恢复。ITO等^[23]报道,奥希替尼治疗6个月后, LVEF下降至19%,立即停药,并予呋塞米(20mg,每日1次)和比索洛尔(2.5mg,每日1次),治疗后第15天CHF症状缓解,第16天出院。SCHIEFER等^[26]报道的荷兰籍患者使用奥希替尼9个月,出现QTc间隔延长,Ⅲ度560ms,停药5d后,QT间期恢复正常,但该患者在停药2个月后死于有症状的脑转移。BIAN等^[27]报道的中国患者使用奥希替尼6个月,因严重腹泻入院治疗,院内心电监护发现QTc间隔延长(484ms),临床考虑到患者中性粒细胞减少等多个ADR均与奥希替尼相关性大,

暂停使用奥希替尼,入院第3天发热(39.1°C)、咳嗽咳痰,予抗感染治疗,莫西沙星氯化钠注射液输注结束后20 min,ECG监测显示为尖端扭转性室性心动过速(TdP),QTc间隔647 ms,且出现短暂性晕厥。立即予补充电解质镁、钾和利多卡因紧急治疗。此后该患者未复发TdP,91 h后的心电图QTc间隔496 ms。3 d后病情加重,自行出院。

3 讨论

3.1 心脏毒性与患者的年龄、性别、国籍的关系

从所收集的病例推断,EGFR-TKIs引发的心脏毒性较集中分布在中老年亚裔女性患者,有与使用EGFR-TKIs的患者群体分布有关。YUANKAI等^[28]研究分析了1482例腺癌患者的肿瘤标本,来自7个亚洲国家和地区,EGFR突变发生率为22%~62%。EGFR突变是NSCLC中常见的遗传变异之一,以东亚人、女性和非吸烟者更常见^[29]。由于女性腺癌的发生率高于男性,且EGFR突变率的性别差异似乎反映了这一点。腺癌发生率的性别差异与EGFR突变有关的流行病学因素奠定了不良事件发生的性别、年龄基础。

3.2 心脏毒性发生时间

给予EGFR-TKIs各个时间段发生心脏毒性的可能相当,可能与药物上市时间较短、肿瘤患者的生存期等因素有关。因此,建议从开始服药定期复诊,密切监测患者生命体征,加强用药监护,如有不适及时就诊,而长期使用EGFR-TKIs发生ADR的情况尚需临床进一步观察。

3.3 心脏毒性的临床表现和机制探讨

3.3.1 CHF

CHF是各种心血管事件的最终结果和各种心脏异常的累积效应,最终导致心功能减弱。诱发CHF 5例,其中厄洛替尼1例^[21],奥希替尼4例^[22-25]。在厄洛替尼和奥希替尼治疗期间,上述案例均有对CHF急性发作的症状描述,如左心室运动功能减退和LVEF降低,心肌标志物水平升高,以及出现心包积液等。个别案例的组织活检结果发现淋巴细胞浸润和水肿特征^[25]。WATANABE等^[24]报道的案例中患者伴有呼吸困难,面部和四肢浮肿,计算机断层扫描(CT)显示肺部充血,此案例排除了炎症反应原因,认为奥希替尼通过抑制人类表皮生长因子受体2(HER₂)而诱发急性CHF。

目前有明确证据的致心脏毒性的抗肿瘤药物,其中研究最多的是蒽环类药物,其次是曲妥珠单抗,作为一种针对HER₂的单克隆抗体,曲妥珠单抗治疗后发生心脏毒性的可能性比对照药物高2.45倍^[30]。基于曲妥珠单抗诱导心脏毒性的经验,发现HER₂信号对于维持心脏功能至关重要^[31]。同样,CROSS等^[32]认为与曲妥珠单抗类似,奥希替尼是通过抑制HER₂,导致心脏功能障碍。

虽然目前报道的致心力衰竭的EGFR-TKIs仅奥希替尼和厄洛替尼,但可认为能抑制HER₂的EGFR-TKIs,如阿法替尼、达克替尼,也可能有潜在的肝脏毒性^[33],临床在使用时需多关注心血管相关ADR。

3.3.2 心律失常(QT间期延长)

有2例患者使用奥希替尼出现QT间期延长,1例患者使用厄洛替尼出现病态窦房结综合征。QT间期延长定义为3级不良反应^[34],代表严重的临床问题,因为存在威胁生命的室性心动过速的过度风险,故需中止治疗。但停止抗EGFR治疗可能会导致癌症快速发展。因此,任何中止治疗的决定都应仔细考虑,特别是在转移性疾病中^[34],中止治疗可能导致患者癌症不受控制,发生其他器官转移,最终走向衰亡。在荟萃分析中,确定奥希替尼治疗的QT延长病例为2%^[35]。

另有研究表明,QT间期延长的机制似乎与PI3K途径的抑制有关^[36]。QT间期延长超过500 ms,严重心律失常的风险将显著增高(比QT间期正常的人高2.5倍)。除开EGFR-TKIs的影响,其他危险因素还包括电解质异常(低钾血症),心动过缓及服用其他可能延长QT的药物。BIAN等^[27]报道的中国患者正是因为抗感染药物的选择上未考虑潜在ADR的叠加,导致QT间期延长加重,最终造成尖端扭转性室性心动过速。以及患者基础疾病史(先天性长QT综合征)和家族史(心脏性猝死家族史),故了解患者的家族史、既往病史和合并症能提高对心律失常的重视,提示临床应关注患者的心电图变化,避免选择有延长QT间期ADR的药物。

3.3.3 冠状动脉病变

本研究中包括服用吉非替尼出现的急性心肌梗死^[17]和心绞痛^[15],以及厄洛替尼导致的心绞痛^[20]。KANAZAWA等^[37-38]对20例未接受过阿司匹林治疗的患者进行的观察表明,吉非替尼可通过与二磷酸腺苷(ADP)相关的机制激活血小板,也可通过血清中其稳定代谢产物血栓烷B₂(TXB₂),提高血栓形成过程中血小板产生血栓烷A₂(TXA₂)的能力,从而增强血栓形成的能力。

PULCINELLI等^[39]研究了196例接受吉非替尼治疗的患者,予以阿司匹林(100~330 mg/d)干预,检测肺癌患者血清中的血小板聚集情况和TXA₂在阿司匹林干预下的变化。发现阿司匹林干预后,这些患者基本无花生四烯酸诱导的血小板聚集,表明阿司匹林对血小板环氧合酶1(COX-1)有高度抑制作用。但在这些患者的尿液中TXB₂代谢产物11-脱氢-TXB₂的水平仍显著升高。与血清TXB₂的水平不同,尿液中11-脱氢-TXB₂的水平反映了TXA₂的合成发生在全身,表明吉非替尼治疗后全身TXA₂的合成增加。虽然目前未建立直接的因果关系,但以上研究同样表明了吉非替尼可能增

加心肌梗死的风险。

根据以上研究推测,除刺激血小板中 COX-1 介导的 TXA₂ 合成外,吉非替尼还可能通过增强非血小板来源的 TXA₂ 合成,如通过炎症和内皮细胞中的可诱导 COX-2 途径。无论采用何种来源,尽管有阿司匹林治疗,但持续产生 TXA₂ 已成为潜在的心血管危险因素^[40-41]。

还有一种观点认为,吉非替尼可能导致了患者易损斑块的破裂。表皮生长因子(EGF)是血管平滑肌细胞的一种强大的趋化因子和促分裂原,在动脉粥样硬化斑块中表达增强,并在动脉粥样硬化损伤后介导新内膜形成而被诱导。平滑肌细胞是胶原合成的主要来源,因此对于维持动脉粥样硬化斑块纤维帽的完整性至关重要。已知吉非替尼能抑制 EGF 诱导的平滑肌细胞增殖,故 EGFR-TKIs 可能损害纤维帽的完整性,使动脉粥样硬化斑块更易于破裂^[41-43]。

3.4 NSCLC 心血管毒性的早期诊断

NSCLC 患者的治疗可能伴有严重心血管事件的风险。除了心脏功能障碍和心律不齐,在免疫治疗期间,可能会出现特定的新并发症——自体免疫性心肌炎,必须与急性冠状动脉综合征和其他来源的 CHF 区别开^[44]。同样在心包积液的病例中,排除肿瘤性疾病本身的进展对此 ADR 与药物相关性至关重要,将决定治疗手段^[45]。辨别是疾病本身的发展还是药物的 ADR,找到合适处理方法才能避免过早的心血管死亡。

另外,提示心脏功能障碍的指标有生化指标(肌钙蛋白、脑钠肽、肌红蛋白、电解质等)和影像指标(心电图、超声心动图等),明确心血管不良事件的类型需要丰富的心脏病诊断经验和密切的药学监护。

3.5 小结

EGFR-TKIs 治疗 NSCLC 过程中发生心脏毒性发生时刻不可预测,但这类不良事件一旦发生将严重影响 NSCLC 的治疗,直接影响患者的生活质量和总生存期。本研究中收集 EGFR-TKIs 致心脏毒性的案例加以讨论,为的是提高临床对该类不良事件的重视。心脏毒性的多样性让心脏疾病监测变得困难,而且该类事件的发生频率相对较低,令人对这种监测的成本效益产生怀疑。但这是必需的,因为对这类并发症的早识别、早诊断、早干预可以提高 EGFR-TKIs 抗癌治疗的安全性,提高抗癌治疗所产生的益处。

参考文献

[1] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
[2] International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer fact sheets: Lung cancer. Globocan 2018[EB/OL]. (2018-09-20) [2020-12-18]. <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>

[3] FREDDIE B, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
[4] REBECCA L, SIEGEL, KIMBERLY D, et al. Cancer statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
[5] BONOMI PD. Implications of key trials in advanced nonsmall cell lung cancer[J]. Cancer, 2010, 116(5): 1155-1164.
[6] OXNARD GR, ARCILA ME, CHMIELECKI J, et al. New strategies in overcoming acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(17): 5530.
[7] RUSSO A, FRANCHINA T, RICCIARDI GRR, et al. Third generation EGFR TKIs in EGFR-mutated NSCLC: Where are we now and where are we going[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2017, 117: 38-47.
[8] WU SG, SHIH JY. Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 38.
[9] NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology NSCLC (version 6.2018) [EB/OL]. (2018-09-14) [2020-12-18]. <https://www.nccn.org>.
[10] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肺癌诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 115-131.
[11] COHEN MH, WILLIAMS G, JOHNSON JR, et al. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia[J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(5): 935-942.
[12] CURIGLIANO G, CARDINALE D, SUTER T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines? [J]. Annals of Oncology, 2012, 23(Supplement 7): vii155-vii166.
[13] AHA. Cardio-Oncology: Vascular and Metabolic Perspectives [EB/OL]. (2019-05-26) [2020-12-18]. <http://aha-journals.org>.
[14] DEGENS J, De RUYSSCHER D, HOUBEN R, et al. Are patients with stage III non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy at risk for cardiac events? Results from a retrospective cohort study[J]. Open, 2020, 10(9): 1-7.
[15] LYNCH JR, DNOARD R, THOMAS S, et al. Recurrent myocardial infarction associated with gefitinib therapy[J]. Thromb Thrombolysis, 2010, 32(1): 120-124.
[16] TRUELL L, JEFF S, MICHAEL C, et al. Myocarditis temporally related to the use of gefitinib (Iressa)[J]. Arch Pathol Lab Med, 2005, 129(8): 1044-1046.
[17] YAMAGUCHI K, KANAZAWA S, KINOSHITA Y, et al. Acute Myocardial Infarction with Lung Cancer during Treatment with Gefitinib: the Possibility of Gefitinib-Induced Thrombosis[J]. Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis, 2005, 34(1): 48-50.

- [18] SONG SJ, SHIM CY, SHIM HS, et al. An unusual cause of early aortic bioprosthetic valve failure[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016, 17(4):428.
- [19] 潘小平, 蔡光先, 刘柏炎, 等. 厄洛替尼致病态窦房结综合征[J]. *药物不良反应杂志*, 2009, 11(4):276-277.
- [20] DING SS, LONG F, JIANG SJ. Acute myocardial infarction following erlotinib treatment for NSCLC: A case report[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(6):4240-4244.
- [21] PINQUIÉ F, CHABOT DG, URBAN T, et al. Maintenance Treatment by Erlotinib and Toxic Cardiomyopathy: A Case Report[J]. *Oncology*, 2016, 90(3):176-177.
- [22] BEGUM YS, HAKAN A, ALI O, et al. Development of Heart Failure After Initiation of Osimertinib Treatment for Epidermal Growth Factor Receptor(EGFR) Mutant Adenocarcinoma of the Lung[J]. *The American Journal of Cardiology*, 2018, 121(8):e159-e160.
- [23] ITO S, OTSUKA A, ISHII H, et al. A case of significant ejection fraction reduction and heart failure induced by osimertinib[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2020, 47(4):609-613.
- [24] 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.
- [25] OYAKAWA T, NAKASHIMA K, NATIO T, et al. Cardiac dysfunction caused by osimertinib[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2017, 12(10):e159-e160.
- [26] SCHIEFER M, HENDRIKS LEL, DINH T, et al. Current perspective: Osimertinib - induced QT prolongation: new drugs with new side - effects need careful patient monitoring[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 91:92-98.
- [27] BIAN S, TANG XM, LEI W. A case of torsades de pointes induced by the third - generation EGFR - TKI, osimertinib combined with moxifloxacin[J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1):181.
- [28] YUANKAI S, JOSEPH SA, SUMITRA T, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non - small - cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER)[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(2):154-162.
- [29] TANAKA T, MATSUOKA M, SUTANI A, et al. Frequency of and variables associated with the EGFR mutation and its subtypes[J]. *J Cancer*, 2010, 126(3):651-655.
- [30] VIANI GA, AFONSO SL, STEFANO EJ, et al. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her - 2 - positive early breast cancer: a meta - analysis of published randomized trials[J]. *BMC Cancer*, 2007, 7:153.
- [31] BALDUZZI S, MANTARRO S, GUARNERI V, et al. Trastuzumab - containing regimens for metastatic breast cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(6):CD006242.
- [32] CROSS DA, ASHTON SE, GHIORGHIOU S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M - mediated resistance to EGR inhibitors in lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(9):1046-1061.
- [33] SINGH D, ATTRI BK, KAUR R, et al. Review on EGFR Inhibitors: Critical Updates[J]. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2016, 16(14):1134-1166.
- [34] 美国卫生及公共服务部. 常见不良反应事件评价标准 4.0 版[EB/OL]. [2020-12-18]. <https://wenku.baidu.com/view/d9b397cf68dc5022aeea998fcc22bed126ff4299.html>.
- [35] YI LL, FAN JS, QIAN RL, et al. Efficacy and safety of osimertinib in treating EGFR - mutated advanced NSCLC: A meta - analysis[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(1):284-294.
- [36] LU ZJ, WU CCY, JIANG YP, et al. Suppression of phosphoinositide 3 - kinase signaling and alteration of multiple ion currents in drug - induced long QT syndrome[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(131):131-150.
- [37] KANAZAWA S, YAMAGUCHI K, KINOSHITA Y, et al. Gefitinib affects functions of platelets and blood vessels via changes in prostanoids balance[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2005, 11(4):429-434.
- [38] KANAZAWA S, YAMAGUCHI K, KINOSHITA Y, et al. Aspirin reduces adverse effects of gefitinib[J]. *Anticancer Drugs*, 2006, 17(4):423-427.
- [39] PULCINELLI FM, RIONDINO S, CELESTINI A, et al. Persistent production of platelet thromboxane A2 in patients chronically treated with aspirin[J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(12):2784-2789.
- [40] BONELLO L, TANTRY US, MARCUCCI R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on - treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(12):919-933.
- [41] MIYAGAWA J, HIGASHIYAMA S, KAWATA S, et al. Localization of heparin - binding EGF - like growth factor in the smooth muscle cells and macrophages of human atherosclerotic plaques[J]. *J Clin Invest*, 1995, 95(1):404-411.
- [42] DAHAL BK, CORNITESCU T, TRETYN A, et al. Role of epidermal growth factor inhibition in experimental pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(2):158-167.
- [43] FINN AV, NAKANO M, NARULA J, et al. Concept of vulnerable/unstable plaque[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(7):1282-1292.
- [44] BONACA MP, OLENCHOCK BA, SALEM JE, et al. Myocarditis in the Setting of Cancer Therapeutics: Proposed Case Definitions for Emerging Clinical Syndromes in Cardio - Oncology[J]. *Circulation*, 2019, 140(2):80-91.
- [45] DAROCHA S, WILK M, WALASZKOWSKA - CZYZ A, et al. Determinants of Survival After Emergency Intrapericardial Cisplatin Treatment in Cancer Patients with Recurrent Hemodynamic Instability After Pericardiocentesis[J]. *In Vivo*, 2018, 32(2):373-379.

(收稿日期:2021-03-08;修回日期:2021-05-21)