

中图分类号: R969.4; R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2025)15-0094-06

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.15.018



奥希替尼致表皮生长因子受体基因突变阳性非小细胞肺癌患者心脏毒性的危险因素与转归分析*

金忆婷, 马维娜, 剧素贞, 蒲旭辉[△]

(上海健康医学院附属嘉定区中心医院, 上海 201800)

摘要:目的 探讨奥希替尼致表皮生长因子受体(EGFR)基因突变阳性非小细胞肺癌(NSCLC)患者心脏毒性的危险因素及转归情况。方法 回顾性选取医院2022年1月至2023年9月接受奥希替尼治疗的EGFR基因突变阳性NSCLC患者99例,所有患者均口服甲磺酸奥希替尼片,以是否发生心脏毒性将患者分为正常组(61例)和药品不良反应(ADR)组(38例)。比较两组患者治疗后心脏监测指标[肌红蛋白(Mb)、超敏肌钙蛋白I(hs-cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、N末端B型脑钠肽前体(NT-proBNP)、心电图QT间期、左室射血分数(LVEF)]。收集患者的临床资料,包括性别、年龄、吸烟史、高血压史、糖尿病史、奥希替尼剂量、给药时长、肌酐、尿素氮、钾、钠、氯、肝脏损伤情况、美国东部肿瘤协作组(ECOG)功能状态(PS)评分、肿瘤分期、患者合并用药情况。通过单因素及Logistic多因素回归分析筛选独立危险因素。以筛选出的独立危险因素绘制受试者操作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC),根据ROC曲线中敏感度与1-特异性计算约登指数(YI)。分析ADR组患者心脏毒性发生和转归情况。结果 治疗后,ADR组患者的Mb, hs-cTnI, CK-MB, NT-proBNP均显著高于正常组($P < 0.05$)。单因素分析结果显示,两组患者的年龄、糖尿病史、给药时长、肌酐、肿瘤T分期、肿瘤M分期均有显著差异($P < 0.05$)。Logistic多因素回归分析结果显示,给药时长、肿瘤T分期是奥希替尼致EGFR基因突变阳性NSCLC患者心脏毒性的独立危险因素($P < 0.05$)。两者ROC曲线的AUC(95%CI)分别为[0.655(0.542, 0.768), $P = 0.000$]和[0.662(0.546, 0.777), $P = 0.007$], YI分别为0.347, 0.293。ADR组患者中,关联性评价为“肯定”“很可能”“可能”的患者分别为3例、33例、2例;常见不良事件评价标准(CTCAE)1-2级和CTCAE 3-4级的分别有28例(73.68%)和10例(26.32%),经停药和对症治疗后好转25例(65.79%);无死亡病例。结论 给药时长、肿瘤T分期是奥希替尼致EGFR基因突变阳性NSCLC患者心脏毒性的危险因素,临床治疗时应定期监测患者的心肌酶、心电图和心脏功能指标,尤其对给药时长 ≥ 23 d和肿瘤T分期 > 3 期的患者,若发生心脏毒性应及时停药并予以对症治疗。

关键词: 奥希替尼;心脏毒性;非小细胞肺癌;表皮生长因子受体;基因突变;危险因素

Risk Factors and Outcomes of Cardiotoxicity in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutation-Positive Induced by Osimertinib

JIN Yiting, MA Weina, JU Suzhen, PU Xuhui

(Jiading District Central Hospital Affiliated Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai, China 201800)

Abstract: Objective To investigate the risk factors and outcomes of cardiotoxicity in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutation-positive induced by osimertinib. **Methods** A retrospective study was conducted on 99 NSCLC patients with EGFR gene mutation-positive treated with osimertinib in the hospital from January 2022 to September 2023. All patients were orally administered Osimertinib Mesylate Tablets, and they were divided into the normal group (61 cases) and the adverse drug reaction (ADR) group (38 cases) based on whether cardiotoxicity occurred. The cardiac monitoring indexes [myoglobin (Mb), high-sensitivity troponin I (hs-cTnI), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), electrocardiogram QT interval, and left ventricular ejection fraction (LVEF)] after treatment in the two groups were compared. The patients' clinical data were collected, including gender, age, smoking history, hypertension history, diabetes history, dosage of osimertinib, duration of administration, creatinine, urea nitrogen, potassium, sodium, chlorine, liver injury, performance status (PS) score of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), tumor stage, and drug combination. Univariate analysis and Logistic multivariate regression analysis were used to screen independent risk factors. A receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn based on the selected independent risk factors to calculate the area under the curve (AUC), and to calculate the Youden (YI) index based on the sensitivity and 1-specificity in the ROC curve.

*基金项目: 中国医药教育协会科研基金(康哲专项)[CMEA2024004]; 上海健康医学院附属嘉定区中心医院中青年骨干培养项目[JQN202016]。

第一作者: 金忆婷, 女, 大学本科, 药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)jinyiting0910@163.com。

[△]通信作者: 蒲旭辉, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)jzpxh@163.com。

The incidence and outcome of cardiotoxicity in the ADR group were analyzed. **Results** After treatment, the Mb, hs - cTnI, CK - MB, NT - proBNP levels in the ADR group were significantly higher than those in the normal group ($P < 0.05$). Univariate analysis showed that there were significant differences between the two groups in age, history of diabetes, duration of administration, creatinine, tumor T stage, and tumor M stage ($P < 0.05$). Logistic multiple regression analysis showed that the duration of administration and tumor T stage were independent risk factors for cardiotoxicity in NSCLC patients with EGFR gene mutation positive induced by osimertinib ($P < 0.05$). The AUC (95% CI) of the ROC curves of the duration of administration and tumor T stage were [0.655 (0.542, 0.768), $P = 0.000$] and [0.662 (0.546, 0.777), $P = 0.007$], with YI of 0.347 and 0.293, respectively. In the ADR group, there were three patients with association evaluations of "positive", thirty - three patients with "likely", and two patients with "possible". The Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) grades 1 - 2 and 3 - 4 were 28 cases (73.68%) and 10 cases (26.32%), respectively. After discontinuation of drugs and symptomatic treatment, 25 cases (65.79%) improved, and no deaths reported. **Conclusion** The duration of administration and tumor T stage are risk factors for cardiotoxicity in NSCLC patients with EGFR gene mutation - positive induced by osimertinib. During clinical treatment, patients' myocardial enzymes, electrocardiogram, and cardiac function indicators should be regularly monitored, especially for patients with administration duration ≥ 23 d and tumor T stage > 3 . If cardiotoxicity occurs, medication should be stopped in time and symptomatic treatment should be carried out.

Key words: osimertinib; cardiotoxicity; non - small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor; gene mutation; risk factors

非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌常见类型(占比超80%)^[1],其中30%以上的患者存在表皮生长因子受体(EGFR)基因突变^[2]。《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2023版)》推荐EGFR酪氨酸激酶抑制剂(EGFR - TKI)为EGFR基因突变阳性晚期NSCLC患者的一线用药^[3]。奥希替尼是第3代EGFR - TKI,相较于第1,2代EGFR - TKI,其可延长EGFR基因突变阳性晚期NSCLC患者的无进展生存期和总生存期,由其诱发的药品不良反应(ADR)风险整体低于吉非替尼或厄洛替尼,但其致心脏毒性的发生率较高^[4-5]。一项基于美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)中关于奥希替尼ADR数据的回顾性分析显示^[6],与其他TKI相比,奥希替尼对心力衰竭、房颤和QT间期延长的报告比值比(ROR)更高。但目前以我国常住人口为主要研究对象的奥希替尼致心脏毒性的研究较少,故本研究中回顾性分析了奥希替尼致EGFR基因突变阳性NSCLC患者心脏毒性的影响因素及转归情况,为临床用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合NSCLC诊断标准;未行手术、放射治疗;EGFR基因突变阳性;预计生存时间长于3个月;年龄大于18岁;监测数据完整。本研究方案经我院医学伦理委员会审批(批件号:2023K24)。

排除标准:有心脏疾病史;肝肾功能异常;有精神疾病;已行手术切除或既往行放射治疗;联用阿奇霉素、喹诺酮类抗菌药物、胺碘酮、多潘立酮等有心脏毒性的药物,以及克拉霉素、他克莫司、利福平、维拉帕米等影响奥希替尼代谢的药物。

病例选择与分组:回顾性选取我院2022年1月至2023年9月接受奥希替尼治疗的EGFR基因突变阳性

NSCLC患者99例,以患者是否发生心脏毒性分为正常组(61例)和ADR组(38例)。两组患者心脏监测指标[肌红蛋白(Mb)、超敏肌钙蛋白I(hs - cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK - MB)、N末端B型脑钠肽前体(NT - proBNP)、心电图QT间期,左室射血分数(LVEF)]等心脏监测指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者治疗前心脏监测指标比较

Tab. 1 Comparison of the patients' cardiac monitoring indexes between the two groups

指标	正常组(n=61)	ADR组(n=38)	Z值	P值
Mb[M(P_{25} , P_{75}), ng/mL]	20.41(17.07, 24.77)	22.68(19.45, 25.31)	-1.702	0.089
hs - cTnI (ng/mL)	<0.04	<0.04	0.000	1.000
CK - MB[M(P_{25} , P_{75}), ng/mL]	1.75(1.57, 2.36)	1.85(1.67, 2.39)	-1.652	0.099
NT - proBNP[M(P_{25} , P_{75}), pg/mL]	147.79(96.52, 222.79)	158.24(133.64, 269.01)	-1.353	0.176
QT间期[M(P_{25} , P_{75}), s]	369.00(354.00, 385.50)	368.00(352.00, 381.51)	-0.767	0.443
LVEF[M(P_{25} , P_{75}), %]	68.00(65.00, 74.52)	66.00(61.00, 73.25)	-1.792	0.073

1.2 方法

两组患者均口服甲磺酸奥希替尼片(商品名泰瑞莎, AstraZeneca AB, 国药准字HJ20170167, 规格为每片80 mg), 每日1次, 每次1片。比较两组患者治疗后的心脏监测指标, 判断患者是否存在肿瘤治疗相关心功能不全^[7-8]。通过医院信息系统(HIS)收集两组患者的临床资料, 包括性别、年龄、吸烟史、高血压史、糖尿病史、奥希替尼剂量、给药时长、肌酐、尿素氮、钾、钠、氯、肝脏损伤情况、美国东部肿瘤协作组(ECOG)功能状态(PS)评分、肿瘤分期、患者合并用药情况。采用《药品不良反应报告和监测管理办法》^[9]判断奥希替尼与心脏毒性的关联性, 根据常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0版^[10]将心脏毒性分为1 - 5级, 分析患者心脏毒性的转归情况。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料若满足正态分布则以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;若不满足正态分布则以中位数和四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,行非参数秩和检验。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;对二分类变量采用 χ^2 检验或Fisher精确检验;对数据缺失样本进行序列平均值处理。采用Logistic多因素回归分析法筛选影响因素,绘制受试者操作特征(ROC)曲线,并计算ROC曲线下面积(AUC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况

99例患者中,男48例,女51例;年龄56~85岁,平均72.94岁。

2.2 治疗后心脏监测指标比较

治疗后,ADR组患者的Mb,hs-cTnI,CK-MB,NT-proBNP均显著高于正常组($P < 0.05$),提示ADR组患者存在肿瘤治疗相关心功能不全。详见表2。

表2 两组患者治疗后心脏监测指标比较				
Tab. 2 Comparison of the patients' cardiac monitoring indexes between the two groups after treatment				
指标	正常组($n=61$)	ADR组($n=38$)	Z/χ^2 值	P 值
Mb $[M(P_{25}, P_{75}), \text{ng/mL}]$	24.40(16.73, 33.04)	80.96(35.08, 104.95)	-5.821	<0.010
hs-cTnI				
$\leq 0.04 \text{ ng/mL}$	61(100.00)	34(89.47)	4.152	0.039
$[例(\%)]$	0(0)	4(10.53)		
$> 0.04 \text{ ng/mL}$				
CK-MB $[M(P_{25}, P_{75}), \text{ng/mL}]$	2.17(1.77, 3.16)	5.48(3.76, 11.31)	-6.756	<0.010
NT-proBNP $[M(P_{25}, P_{75}), \text{pg/mL}]$	187.84(83.29, 260.20)	424.68(135.00, 1 618.92)	-3.554	<0.010
LVEF $[M(P_{25}, P_{75}), \%]$	68.49(65.00, 73.00)	67.00(62.75, 73.25)	-1.236	0.216
QT间期 $[M(P_{25}, P_{75}), \text{s}]$	374.00(352.00, 387)	367.51(351.00, 385.75)	-0.475	0.635

2.3 单因素分析

临床指标:两组患者的年龄、糖尿病史、给药时长、肌酐、肿瘤T分期、肿瘤M分期均有显著差异($P < 0.05$)。详见表3。

合并用药:两组患者合并用药因素均无显著差异($P > 0.05$)。详见表4。

2.4 Logistic多因素回归分析结果

奥希替尼给药时长、肿瘤T分期是奥希替尼致EGFR基因突变阳性NSCLC患者心脏相关ADR的危险因素($P < 0.05$)。详见表5。

2.5 ROC曲线

分别以给药时长、肿瘤T分期绘制ROC曲线(见图1),结果分别为给药时长 $[AUC = 0.655, 95\%CI(0.542, 0.768), P = 0.000]$ 和肿瘤T分期 $[AUC = 0.662, 95\%CI(0.546, 0.777), P = 0.007]$ 。根据ROC曲线中敏感度与1-特异性计算约登指数(YI),结果见表6。

2.6 患者用药后心脏毒性发生情况与转归

ADR组患者中,通过关联性评价为“肯定”“很可

表3 奥希替尼治疗过程中患者临床资料的单因素分析结果

Tab. 3 Univariate analysis of the patients' clinical data during osimertinib treatment				
项目	正常组($n=61$)	ADR组($n=38$)	χ^2/Z 值	P 值
性别				
女	30(49.18)	21(55.26)	0.347	0.556
$[例(\%)]$				
男	31(50.82)	17(44.74)		
年龄				
<65岁	4(6.56)	9(23.68)	4.613	0.032
$[例(\%)]$				
≥ 65 岁	57(93.44)	29(76.32)		
吸烟史				
无	35(57.38)	26(68.42)	0.160	0.689
$[例(\%)]$				
有	26(42.62)	12(31.58)		
高血压史				
无	25(40.98)	18(47.37)	0.388	0.533
$[例(\%)]$				
有	36(59.02)	20(52.63)		
糖尿病史				
无	59(96.72)	28(73.68)	9.603	0.002
$[例(\%)]$				
有	2(3.28)	10(26.32)		
奥希替尼剂量				
80 mg	50(81.97)	33(86.84)	0.522	0.411
$[例(\%)]$				
160 mg	11(18.03)	5(13.16)		
给药时长 $[M(P_{25}, P_{75}), \text{d}]$	21.00(16.00, 26.50)	27.00(19.00, 29.00)	-2.594	0.000
肌酐 $[M(P_{25}, P_{75}), \mu\text{mol/L}]$	81.35(65.71, 93.12)	101.40(73.67, 122.57)	-2.828	0.005
尿素氮 $[M(P_{25}, P_{75}), \text{mmol/L}]$	4.90(3.75, 7.00)	6.31(4.08, 8.55)	-1.871	0.061
钾 $[M(P_{25}, P_{75}), \text{mmol/L}]$	4.22(3.81, 4.43)	3.90(3.72, 4.20)	-0.878	0.060
钠 $[M(P_{25}, P_{75}), \text{mmol/L}]$	139(137, 141)	140(137, 141)	-0.395	0.693
氯 $[M(P_{25}, P_{75}), \text{mmol/L}]$	106(104, 108)	107(104, 109)	-1.128	0.259
肝脏损伤				
无	58(95.08)	34(89.47)	0.512	0.430
$[例(\%)]$				
有	3(4.92)	4(10.53)		
ECOG PS评分				
0分	8(13.11)	13(34.21)	-1.602	0.109
$[例(\%)]$				
1分	33(54.10)	15(39.47)		
2分	18(29.51)	7(18.42)		
3分	2(3.28)	0(0)		
4分	0(0)	3(7.89)		
肿瘤T分期				
Tx	33(54.10)	13(34.21)	14.981	0.005
$[例(\%)]$				
T1	2(3.28)	1(2.63)		
T2	21(34.43)	10(26.32)		
T3	2(3.28)	1(2.63)		
T4	3(4.92)	13(34.21)		
肿瘤N分期				
Nx	27(44.26)	16(42.11)	6.039	0.110
$[例(\%)]$				
N0	0(0)	0(0)		
N1	9(14.75)	2(5.26)		
N2	21(34.43)	12(31.58)		
N3	4(6.56)	8(21.05)		
肿瘤M分期				
Mx	0(0)	3(7.89)	8.303	0.016
$[例(\%)]$				
M0	59(96.72)	31(81.58)		
M1	2(3.28)	4(10.53)		

能”“可能”的分别有3例、33例、2例。其中,CTCAE 1-2级共28例,经停药和对症治疗后好转21例,未好转且持续心脏毒性7例;CTCAE 3-4级共10例,经停药和对症治疗后好转4例,未好转6例,其中1例因心脏毒性加重入住心脏重症监护室(CCU);无死亡病例。

表 4 奥希替尼治疗过程中合并用药单因素分析结果[例(%)]
Tab. 4 Univariate analysis of drug combination during osimertinib treatment [case (%)]

联用药物	正常组(n=61)	ADR组(n=38)	χ^2 值	P值
培美曲塞+顺铂(n=41)	28(45.90)	13(34.21)	1.319	0.251
贝伐珠单抗(n=30)	20(32.79)	10(26.32)	0.464	0.496
艾迪(n=12)	7(11.48)	5(13.16)	0.000	1.000
降压药(n=50)	33(54.10)	17(44.74)	0.821	0.365
硝苯地平(n=15)	9(14.75)	6(15.79)	0.020	0.889
坎地沙坦(n=17)	12(19.67)	5(13.16)	0.699	0.403
氨氯地平(n=19)	13(21.31)	6(15.79)	0.460	0.497
厄贝沙坦氢氯噻嗪(n=7)	7(11.48)	0(0)	3.109	0.078
降血糖药(n=25)	15(24.59)	10(26.32)	0.037	0.848
阿卡波糖(n=3)	2(3.29)	1(2.63)	0.033	0.855
二甲双胍(n=13)	8(13.11)	5(13.16)	0.000	1.000
门冬胰岛素(n=11)	4(6.56)	7(18.42)	2.244	0.134
镇痛药(n=36)	20(32.79)	16(42.11)	0.879	0.349
羟考酮(n=34)	19(31.15)	15(39.47)	0.720	0.396
塞来昔布(n=4)	1(1.64)	3(7.89)	1.025	0.311
亚胺培南西司他丁(n=4)	2(3.28)	2(5.26)	0.000	1.000

注:1例患者可能使用1种及以上降压药、降血糖药、镇痛药。

Note: One patient may have used one or more antihypertensive drugs, hypoglycemic drugs, and analgesics.

表 5 奥希替尼致心脏毒性的 Logistic 多因素回归分析结果
Tab. 5 Logistic multiple regression analysis of cardiotoxicity induced by osimertinib

因素	β 值	SE值	Wald值	OR(95% CI)	P值
年龄	-1.500	0.813	3.401	0.223(0.045, 1.099)	0.065
糖尿病史	1.401	0.960	2.129	4.060(0.618, 26.658)	0.145
给药时长	0.100	0.039	6.571	1.105(1.024, 1.193)	0.010
肌酐	0.017	0.009	3.755	1.017(1.000, 1.035)	0.053
肿瘤T分期	0.572	0.208	7.545	1.773(1.178, 2.667)	0.006
肿瘤M分期	0.639	0.864	0.547	1.895(0.348, 10.311)	0.459

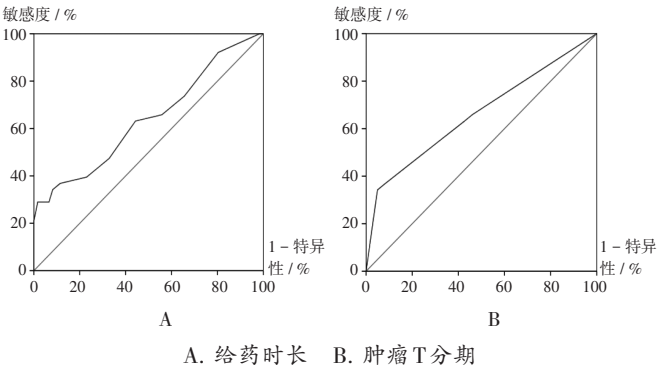


图 1 给药时长与肿瘤T分期的 ROC 曲线
A. Duration of administration B. Tumor T stage

Fig. 1 ROC curves for the duration of administration and tumor T stage

3 讨论

3.1 临床特征

本研究结果显示,奥希替尼致心脏毒性事件可能

表 6 给药时长、肿瘤T分期对奥希替尼致心脏毒性的预测价值
Tab. 6 The predictive values of the duration of administration and tumor T stage in cardiotoxicity

影响因素	AUC(95%CI)	P值	临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	YI
给药时长	0.655(0.524, 0.768)	0.000	23.0	65.8	68.9	0.347
肿瘤T分期	0.662(0.546, 0.777)	0.007	3.5	34.2	95.1	0.293

有急性心力衰竭、心功能不全、心悸等多种临床症状,与文献[11]的研究结果一致。有个案报道显示,发生心脏毒性的同时,心电图、心脏彩超也有相应表现^[12-13]。本研究结果显示,ADR组有12例患者的QT间期呈持续上升趋势,有3例患者达QT间期延长临界值,而QT间期延长与多种因素有关,如高龄、药物、心脏疾病、电解质紊乱等^[14];ADR组患者的血钾呈下降趋势,奥希替尼能以浓度依赖方式抑制人类乙酰胆碱受体相关基因(hERG)通道,导致同步心电图异常^[15]、QT间期延长,推测患者QT间期延长、血钾下降与奥希替尼对hERG的抑制有关。可见,应定期监测心电图,以便及时干预。

本研究结果显示,与正常组相比,ADR组患者的hs-cTnI、Mb、CK-MB、NT-proBNP均显著升高($P<0.05$)。当心肌细胞损伤或死亡,心肌细胞膜破损时,细胞内心肌酶外溢,其中Mb和CK-MB在心肌损伤后进入血液的时间较早,敏感度高;而肌钙蛋白较Mb和CK-MB进入血液的时间晚,但作为心肌细胞的一种特异性蛋白,肌钙蛋白的特异性较高,故3项指标联合检测有助于提高诊断效能^[16];NT-proBNP是判定心力衰竭及其严重程度的客观指标,心力衰竭患者由于容量和压力过载导致心脏壁拉伸增加,从而导致NT-proBNP升高,因其对心力衰竭诊断具有高特异性和高敏感性,与心力衰竭严重程度呈正相关,故可以此评价心脏功能^[17]。但NT-proBNP水平受年龄、体质量、肾功能等因素的影响^[18],故临床对上述4项指标进行联合检测,有助于及早发现心脏毒性。

3.2 危险因素

Logistic多因素回归分析结果显示,给药时长、肿瘤T分期是奥希替尼致EGFR基因突变阳性NSCLC患者心脏毒性的危险因素。有研究表明,既往有心脏病史、女性、年龄 ≥ 65 岁、用药疗程8~30d均为奥希替尼致心脏毒性的危险因素^[11,19]。但本研究中既往心脏病患者作为排除标准未纳入研究,而性别在单因素分析中无显著差异,此异质性可能与样本量、观察周期等因素有关。以给药时长绘制的ROC曲线的AUC >0.5 ,表明该诊断试验具有一定诊断价值,临界值为23.0,OR >1 ,即EGFR基因突变阳性患者使用奥希替尼时,连续给药时长 ≥ 23 d发生心脏毒性的概率逐渐升高,故在用药早期即需定期监测其心电图、心肌酶谱变化,以便及早发现潜在的心脏毒性并及时干预。以肿瘤T分期

绘制的ROC曲线的 $AUC > 0.5$, 临界值为3.5, $OR > 1$, 即EGFR基因突变阳性患者使用奥希替尼时, 肿瘤T分期 > 3 期的患者发生心脏毒性的概率逐渐升高, 推测这可能与肿瘤大小相关, 因肿瘤的体积增加或转移, 可能造成心脏淋巴循环障碍^[20], 而奥希替尼的使用并非直接原因。

3.3 转归情况

ADR组患者中, 25例(65.79%)经停药和治疗后心脏毒性症状好转; 13例(34.21%)未好转患者中, 1例心脏毒性持续加重, 该患者停药5d后CK-MB由11.7 ng/mL升至13.6 ng/mL, NT-proBNP由2 126.29 pg/mL升至2 703.62 pg/mL, 目前规律复查, 未再加重。同时, 38例ADR组患者中, CTCAE 4级患者2例, 均为急性心力衰竭。1例76岁患者用药25d后, NT-proBNP由1 642.83 pg/mL升至33 352.08 pg/mL, 诊断为急性心力衰竭, 予停药, 接受富马酸比索洛尔、呋塞米、螺内酯治疗10d后, NT-proBNP降至1 705.88 pg/mL, 好转出院, 1个月后该患者再次接受奥希替尼治疗, 用药12d后, NT-proBNP再次升至2 672 pg/mL, 经停药及对症治疗21d后NT-proBNP降至877.88 pg/mL, 未再使用奥希替尼, 该ADR评价为“肯定”; 另1例81岁患者用药23d后, NT-proBNP为3 434.75 pg/mL, 未停用奥希替尼, 予环磷酰胺葡萄糖、螺内酯治疗, 11d后, NT-proBNP升至10 556.06 pg/mL, 诊断为急性心力衰竭, 立即停药并予呋塞米、富马酸比索洛尔治疗12d后, NT-proBNP降至1 731.46 pg/mL, 胸闷、气促等症状好转后出院, 未再使用奥希替尼, 该ADR评价为“很可能”。可见, 奥希替尼致心脏毒性多数可逆, 与KUNIMASA等^[21]的推测一致。因奥希替尼所致心脏毒性属Ⅱ型癌症治疗相关心功能障碍(CTRCD), 虽可能会产生严重后果, 但其心肌损伤多能好转。

3.4 作用机制

本研究结果显示, 奥希替尼致心脏毒性的发生率为38.38%, 高于既往以非亚裔人群为主要研究对象的报道^[6], 推测与东亚人线粒体乙醛脱氢酶2(ALDH2)基因缺陷有关。ALDH2基因通过多种途径减轻血管内皮细胞的氧化应激和炎症反应, 减少心肌细胞凋亡。据估算, 约有5.6亿东亚人存在ALDH2基因缺陷^[6], 且奥希替尼有较强的抗人类表皮生长因子受体2(HER2)效应^[22], HER2的抑制下调了ALDH2 mRNA的表达^[23], 这可能是本研究中心心脏毒性发生率高于非亚洲地区人群的原因。

3.5 小结

在以中国常住人口为主的人群中, 奥希替尼致EGFR基因突变阳性NSCLC患者心脏毒性的发生率较高, 但多数可逆。建议对奥希替尼用药开始第1个月及肿瘤T分期大于3期的患者加强用药监护, 并及时处理心脏

相关ADR, 促进临床用药安全。

参考文献

- [1] RICOTTI A, SCIANNAMEO V, BALZI W, et al. Incidence and Prevalence Analysis of Non - Small - Cell and Small - Cell Lung Cancer Using Administrative Data [J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(17): 9076.
- [2] SCHMID S, JIANG M, BROWN MC, et al. Accounting for EGFR Mutations in Epidemiologic Analyses of Non - Small Cell Lung Cancers: Examples Based on the International Lung Cancer Consortium Data [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2022, 31(3): 679 - 687.
- [3] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2023版) [J]. 中华医学杂志, 2023, 103(27): 2037 - 2074.
- [4] CHENG Y, HE Y, LI W, et al. Osimertinib Versus Comparator EGFR TKI as First - Line Treatment for EGFR - Mutated Advanced NSCLC: FLAURA China, A Randomized Study [J]. Target Oncol, 2021, 16(2): 165 - 176.
- [5] WALIANY S, ZHU H, WAKELEE H, et al. Pharmacovigilance Analysis of Cardiac Toxicities Associated with Targeted Therapies for Metastatic NSCLC [J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(12): 2029 - 2039.
- [6] ANAND K, ENSOR J, TRACHTENBERG B, et al. Osimertinib - Induced Cardiotoxicity: A Retrospective Review of the FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) [J]. JACC Cardio Oncol, 2019, 1(2): 172 - 178.
- [7] 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会, 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(4): 355 - 384.
- [8] 孙涛. 2023版CSCO肿瘤心脏病学指南中化疗及免疫治疗心脏毒性的更新要点解读 [J]. 实用肿瘤杂志, 2023, 38(5): 434 - 439.
- [9] 中华人民共和国卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法 [J]. 中华人民共和国卫生部公报, 2011(6): 1 - 10.
- [10] US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5 [EB/OL]. (2017 - 11 - 27) [2024 - 01 - 16]. <https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v5-8x11.pdf>.
- [11] 董士超, 霍小东, 孙川, 等. 基于真实世界监测数据挖掘与分析奥希替尼上市后的不良反应信号 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(6): 642 - 646.
- [12] PIPER - VALLILLO AJ, COSTA DB, SABE MA, et al. Heart Failure Associated with the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor Osimertinib [J]. JACC: CardioOncology, 2020, 2(1): 119 - 122.
- [13] 吴姣玲, 吴彩霞, 林莉, 等. 奥希替尼致尖端扭转型室性心动过速的药学监护1例 [J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(4): 266 - 269.