

乳腺癌靶向治疗的心脏保护

——基于《2021CSCO 肿瘤治疗相关心血管毒性防治指南》解读

张可欣, 方凤奇

基金项目: 希思科-恒瑞肿瘤研究基金项目(编号:Y-HR2018-046)

作者单位: 116011 辽宁,大连医科大学附属第一医院肿瘤科

作者简介: 张可欣,医学硕士,住院医师,研究方向:肿瘤心脏病学。E-mail:emailzkx@163.com

通信作者: 方凤奇,医学博士,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:乳腺癌、肿瘤心脏病学。E-mail:ffqlj@163.com



方凤奇,医学博士,大连医科大学附属第一医院肿瘤科副主任,教授,主任医师,硕士研究生导师。主要研究方向为乳腺癌的基础与临床研究,肿瘤心脏病学基础及临床研究,抗肿瘤药物研发,肿瘤人工智能诊断临床医学研究。现任中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤心脏病学专家委员会常务委员兼秘书长,中华医学会儿科学分会肿瘤心脏病学组委员,中国抗癌协会整合肿瘤心脏病学分会委员,中国老年学和老年医学学会老年肿瘤分会肿瘤心脏病学专家委员会常委,北京癌症防治学会乳腺癌青年委员会委员,辽宁省细胞生物学学会乳腺癌专业委员会理事,中国研究型医院学会精准医学与肿瘤多学科会诊(MDT)专业委员会委员等

多个学术兼职。曾在日本北九州市立医疗中心研修。以第一发明人身份发明专利3项,以负责人身份主持课题4项,以第一作者或通信作者发表论文10余篇。

[摘要] 近年来,乳腺癌靶向药物发展迅速,这类药物在改善肿瘤患者预后的同时,其心血管毒性也不可忽视。该文根据《2021CSCO 肿瘤治疗相关心血管毒性防治指南》就乳腺癌靶向治疗的相关药物导致的心血管毒性的致病机制、预防、监测及干预进行解读。

[关键词] 乳腺癌; 靶向治疗; 肿瘤心脏病学

[中图分类号] R 737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)06-0496-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.06.05

Cardiac protection in targeted therapy of breast cancer—an interpretation based on 2021CSCO Guidelines for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Toxicity Related to Tumor Therapy ZHANG Ke-xin, FANG Feng-qi. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Liaoning 116011, China

[Abstract] In recent years, targeted drugs for breast cancer have emerged one after another. However, while these drugs can improve the prognosis of cancer patients, their cardiotoxicity can not be ignored. In this paper, the pathogenesis, prevention, monitoring and intervention of cardiovascular toxicity caused by drugs related to targeted therapy of breast cancer were interpreted according to 2021 Chinese Society of Clinical Oncology(CSCO) Guidelines for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Toxicity Related to Tumor Therapy.

[Key words] Breast cancer; Targeted therapy; Oncocardiology

2020 年全球癌症登记数据显示,乳腺癌已成为世界范围内发病率最高的恶性肿瘤之一,其发病率占全部癌症的 11.7%。2020 年世界范围内新增乳腺癌患者 226 万余人,死亡人数约 68.5 万^[1]。靶向药物的发展使乳腺癌的治疗模式发生了改变,这是基于肿瘤发生和发展的生物学机制认识的进步。但不可忽视的是,在靶向药物应用的同时,乳腺癌患者由于非肿瘤原因的死亡比例也越来越高,而最主要的原

因就是心血管因素。在抗肿瘤治疗过程中的心血管毒性已经成为影响乳腺癌患者存活的高危因素。本文依据《2021 中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)肿瘤治疗相关心血管毒性防治指南》对其中有关乳腺癌靶向治疗相关心血管毒性的内容进行解读,以阐述乳腺癌靶向治疗所致心血管毒性的发生、预防、监测及干预。该指南中引起心血管毒性的乳腺癌靶向药物可分为以下几种:

(1) 抗人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 单克隆抗体, 主要为曲妥珠单抗和帕妥珠单抗。(2) 多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI), 主要为拉帕替尼。(3) 细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 (cyclin-dependent kinases 4/6, CDK4/6) 抑制剂, 主要为瑞博西尼。(4) 抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 单克隆抗体, 主要为贝伐珠单抗。

1 乳腺癌靶向治疗药物相关心血管毒性的机制

1.1 抗 HER2 单克隆抗体 曲妥珠单抗是一种以 HER2 为靶点的人源化单克隆抗体。通过与肿瘤细胞表面 HER2 结合, 阻断人体表皮生长因子与 HER2 结合, 从而影响肿瘤细胞生长信号的传递, 达到控制肿瘤增殖、延缓复发转移的目的^[2]。主要适用于 HER2 阳性乳腺癌患者, 通常与多西他赛或者紫杉醇联合使用。帕妥珠单抗是第 2 个以 HER2 为靶点的单克隆抗体, 与曲妥珠单抗分别作用于 HER2 不同的胞外结构域, 抑制 HER2 异二聚化, 进而抑制 HER2 异二聚体激活的下游信号的产生^[3]。在临床上, 其常与曲妥珠单抗联合, 用于 HER2 阳性乳腺癌患者的治疗。二者联合可增强下游信号转导的阻断效应; 同时, 二者可共同发挥抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用, 从而增强免疫协同效应^[4]。诸多研究表明, 曲妥珠单抗的使用会增加心血管毒性的风险。经曲妥珠单抗联合蒽环类药物治疗后的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者心力衰竭的发生率为 27%, 而单用蒽环组严重心血管不良事件的发生率仅为 8%。提示心血管毒性是蒽环类药物与曲妥珠单抗联用时显著的不良反应^[5]。另有数据表明曲妥珠单抗导致近 30% 的患者心功能下降, 甚至心力衰竭^[6]。虽然其机制尚不明确, 但目前已有研究表明可能与以下机制相关: (1) HER2 信号通路异常。心肌细胞上表达 HER2, HER2 通路在一系列的信号转导下稳定了组织的纤维结构进而抑制了细胞的凋亡, 并且这一信号通路可以通过减少有机氧的含量来维持细胞的生存。但曲妥珠单抗是通过与 HER2 的结合来抑制 HER2 信号转导途径, 导致活性氧的过度聚集和心肌细胞在过多有机氧作用下无法生存并被破坏, 甚至导致心脏功能不全, 因此曲妥珠单抗致心血管毒性是一个重要因素^[7-9]。(2) 神经调节蛋白通路异常。生理情况下冠状动脉微血管内皮细胞和心内膜会释放出神经调节蛋白 (HER4), 神经调节蛋白在与 HER2 二聚化后会增加增殖通路 (HER2), 这些途径可以增加活性氧合成抑制途径, 通过降低细胞凋亡来保持细胞完整性,

抗 HER2 药物则会引起神经调节蛋白途径异常, 使得活性氧产生过多, 进而损害心脏血管内皮细胞的完整性, 影响心肌血供, 削弱心肌细胞保护^[10]。(3) 线粒体功能障碍。线粒体的正常作用对维持心肌细胞新陈代谢平衡, 维持细胞内环境稳态, 调控细胞生长周期有着重要的意义。曲妥珠单抗是一类分子靶向药物, 可损害心肌细胞线粒体的正常氧化防御功能并诱导活性氧在线粒体中大量蓄积, 促使凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, BAX) 的过量表达, 进而激活线粒体凋亡通路, 导致线粒体生理功能丧失并打开线粒体通透性转换孔, 导致心肌细胞发生不可逆转的凋亡和坏死, 最终导致心脏功能紊乱等一系列问题^[11]。值得关注的是, 许多临床研究表明曲妥珠单抗引起的心血管毒性在一定程度上具有可逆性损害 (II 型心血管毒性)。其可逆性机制很可能是由于曲妥珠单抗停止使用后 HER2 通路恢复所导致^[12]。

1.2 TKI 拉帕替尼是首个获准应用于 HER2 阳性晚期乳腺癌的 TKI^[13]。其能有效地抑制表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 磷酸化、阻断下游递质传递有丝分裂信号转导途径、阻滞肿瘤细胞增殖和分化、促进细胞凋亡等^[14]。目前拉帕替尼已获准与卡培他滨联合应用于以往蒽环类、紫杉类和曲妥珠单抗等药物治疗无效的乳腺癌晚期或者转移性患者。有荟萃分析显示, 临床试验应用拉帕替尼的患者, 不管过去是应用蒽环类还是曲妥珠单抗, 心血管毒性多数只体现为无症状性左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 降低, 停药时基本可逆^[15]。阿帕替尼是我国自主研发的一种新型小分子血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) TKI, 通过抑制 VEGFR 进而抑制肿瘤血管形成, 从而达到控制肿瘤生长和进展的目的^[16]。目前在临床上广泛使用。高血压是使用阿帕替尼后主要的不良反应之一^[17]。虽然临床报道只是个例, 但仍值得我们关注。阿帕替尼导致高血压的机制可能有点: (1) NO 合酶表达下调及 NO 释放减少; (2) 微血管网络稀疏; (3) 血管收缩刺激物分泌的增多; (4) 活性氧簇的合成增多; (5) 肾功能不全^[18]。

1.3 CDK4/6 抑制剂 瑞博西尼为 CDK4/6 抑制药物, 通过与细胞周期蛋白结合促进细胞周期中时相转变、启动 DNA 合成、调节细胞转录等机制, 能使肿瘤细胞在细胞周期第一阶段 (G₁ 期) 受阻而达到抗肿瘤效果^[19]。2017 年, 美国食品药品监督管理局 (Food and

Drug Administration, FDA) 批准瑞博西尼和芳香酶抑制剂共同用于激素受体(hormone receptor, HR)阳性、HER2 阴性的晚期或转移性乳腺癌绝经后女性,为一线内分泌治疗^[20]。瑞博西尼引起的心血管毒性以延长 QT 间期为主。在一项纳入 668 例 HR 阳性、HER2 阴性复发/转移性乳腺癌绝经后患者,应用瑞博西尼和来曲唑联合评价无进展生存期(progression-free survival, PFS)的研究中,3.6% 出现 QT 间期延长^[21]。其产生机制可能有以下几个方面:(1)长 QT 综合征相关基因(KCNH2、SCN5A、SNTA1 等)表达异常,瑞博西尼诱导长 QT 间期可归因于长 QT 综合征中一个或者几个相关基因表达受到调控。通过人类白血病细胞系芯片分析发现,KCNH2、SCN5A、SNTA1 3 个长 QT 综合征相关基因用瑞博西尼治疗后细胞内出现差异表达,表现为 KCNH2 降低,SCN5A 和 SNTA1 升高^[22]。(2)钾和钠通道的改变。有文献报道,药物诱导的 QT 间期延长由人醚-à-go-go 相关基因(the human ether-à-go-go-related gene, hERG)编码的钾通道阻断引起^[23]。而在一项比较帕博西尼与瑞博西尼安全性的研究中,有数据表明瑞博西尼可引起 hERG 的抑制^[24]。

1.4 抗 VEGF 单克隆抗体 贝伐珠单抗是一种重组的人源化 IgG1 单克隆抗体,其通过抑制人体内 VEGF 生物学活性和阻断肿瘤血管形成级联反应而发挥抗肿瘤作用^[25]。贝伐珠单抗在乳腺癌领域的作用一直

受到争议。E2100 研究、AVADO 研究和 RIBBON-1 研究三大临床研究表明贝伐珠单抗能延长患者 PFS,但患者总生存期(overall survival, OS)并没有差异。欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)目前批准贝伐珠单抗联合紫杉醇用于转移性乳腺癌的一线治疗。有学者综合以上三大临床试验发现,在三阴性乳腺癌中,化疗联合贝伐珠单抗的客观缓解率(objective response rate, ORR)提高近 20%,PFS 明显延长^[26-28]。贝伐珠单抗对于乳腺癌患者的生存作用,还有待更多的研究证实。据报道应用贝伐珠单抗后可引起心功能衰竭、心功能下降甚至应激性心肌病(Tako-Tsubo cardiomyopathy, TTC)等^[29-30],可能与其抑制 VEGF 通路引起毛细血管密度降低和内皮功能障碍以及加重心脏后负荷状况等因素有关^[30]。

2 乳腺癌靶向治疗相关心血管毒性的一级预防

治疗前的一级预防:对于拟应用潜在心血管毒性抗肿瘤治疗且具有心血管毒性中高风险的患者,为降低其心血管毒性的发生风险,建议进行一级预防。有关乳腺癌靶向药物相关心血管毒性危险分层见表 1。治疗相关危险因素及患者相关危险因素是一级预防措施的重要组成部分,通过促进患者和医师正确认识抗肿瘤治疗相关心血管毒性一级预防的目的及意义,有助于帮助患者最大限度预防相关心血管毒性的发生。

表 1 乳腺癌靶向药物相关心血管毒性危险分层

治疗相关危险因素		患者相关危险因素
低危	应用曲妥珠单抗前未应用蒽环类药物	年龄 > 18 岁且 < 50 岁
中危	应用蒽环类药物后应用曲妥珠单抗 VEGF 酪氨酸激酶抑制剂	
高危	同时应用蒽环类药物和曲妥珠单抗 曾接受蒽环类药物化疗的患者,应用 VEGF 酪氨酸激酶抑制剂	
		年龄 ≥ 65 岁; 合并 2 个以上心血管疾病危险因素,如高血压、糖尿病/胰岛素抵抗、血脂异常、吸烟、肥胖; 合并心血管疾病,如冠心病、外周血管疾病、心肌病、严重的心脏瓣膜病、心力衰竭、心律失常(心房颤动、心房扑动、室性心动过速等); 接受肿瘤治疗前已出现 LVEF 下降,或 LVEF 接近正常值低限(LVEF 50% ~ 54%)

注:治疗相关和患者相关危险因素中满足任意 1 项即可认定为相应危险分层,即应当采取相应的预防措施

3 乳腺癌靶向治疗相关心血管毒性的监测

目前,临床上常用的监测手段主要包括超声心动图、心电图、心脏核磁、心脏血清生物标志物等。超声心动图是监测肿瘤患者治疗前后心功能损伤的首选方法,具有无创、普适、便捷等优点,目前被广泛应用的监测指标为 LVEF。但 LVEF 对早期心脏损伤敏感性较低,易漏诊,从而导致患者错过最佳治疗时期。近年来基于二维斑点追踪技术的整体纵向应变(global longitudinal strain, GLS)测量误差小,肿瘤患者超声心动图中 GLS 比 LVEF 下降更早,因此治疗期间监测 GLS 可以发现早期的心血管毒性^[31]。心电图具有简

单易行、无创、重复性等优点。在靶向治疗过程中如发现心电图异常,应结合临床给予保护营养心肌药物或更换药物。乳腺癌患者靶向治疗后的心电图改变是非特异性的,也可能是其他原因所致,但是对于治疗前心电图正常而用药后出现心电图的异常改变,可结合临床提示心血管毒性的可能。目前临床上在治疗肿瘤的过程中,通常应用传统的预测心血管毒性的指标,如心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)、氨基末端 B 型利钠肽(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)^[32]等。当心肌细胞受到损伤时,心肌肌钙蛋白 T(cardiac troponin T, cTnT)和心肌肌钙

蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI) 会快速释放入血, 其血浆浓度能反映早期抗肿瘤药物的心血管毒性^[33-34]。肿瘤治疗前, 应对 BNP/NT-proBNP 和 cTnT/I 进行基线测量, 以提供基线值。因为当存在其他心血管疾病时, 可能会导致基线值升高, 为了正确解释监测期间后续血清标志物的变化或出现新的心血管症状时的血清标志物的变化, 基线值尤为重要。肿瘤治疗过程中及治疗后, 应定期监测心脏生物标志物的变化, 以早期发现心肌损伤。心脏磁共振成像 (cardiac magnetic resonance, CMR) 是非侵入性检查中测量左室容积及左室收缩功能的金标准, 其测量心室容量具有精确、可重复性高等优点。同时 CMR 还可显示早期心肌损伤的炎性改变、水肿以及晚期的心肌纤维化表现。其在心脏功能以及心肌组织学评价方面拥有绝对的优势^[35]。心内膜活检 (endomyocardial biopsy, EMB) 是评价抗肿瘤药物所致心血管毒性最敏感、最特异的方法。根据 EMB 组织细胞受累范围, 临床医师可以对心血管毒性进行分级和评估, 无创检查手段无法替代 EMB, EMB 仍是确诊心肌炎、炎症性心肌病、浸润性心脏病等的金标准^[36]。但由于 EMB 是有创操作, 因而应用受到限制。靶向药物治疗期间, 建议 (1) 心电图: ①每个治疗周期前, 常规行心电图检查; ②如患者出现相关临床症状、体征或相关指标异常, 随时行心电图检查。 (2) 超声心动图检查 (GLS, LVEF): ①启动肿瘤治疗前基线筛查; ②高危患者每 2 个治疗周期复查超声心动图, 中低危患者每 2~4 个治疗周期复查超声心动图; ③在治疗过程中出现心肌损伤的症状、体征或危险因素时, 随时进行超声心动图检查, 之后的监测频率应该依据患者的情况来决定; ④在治疗结束后 6~12 个月接受超声心动图检查, 此后也应定期复查超声心动图。 (3) 生物标志物 (cTn、BNP、NT-proBNP): ①所有患者在开始肿瘤治疗前, 均应进行生物标志物筛查; ②高危患者每 1~2 个治疗周期复查生物标志物, 中低危患者每 2~4 个治疗周期复查生物标志物 (如为 HER2 靶向治疗, 前 3~6 个月应每个治疗周期前后监测生物标志物); ③在治疗过程中出现心肌损伤的症状、体征或危险因素时, 随时进行生物标志物检测, 之后的监测频率应该依据患者的情况来决定。 (4) 放射性核素显像、CMR、EMB: 不做常规推荐, 根据具体病情及临床需要而定。

4 乳腺癌靶向治疗相关心血管毒性的干预

根据指南, 关于乳腺癌靶向治疗引起的心血管毒性的干预, 主要分为无症状性心血管毒性的处理和症状性心血管毒性的处理。 (1) 无症状性心血管

毒性主要是指心脏血清生物标志物 (如 cTnI、cTnT) 和超声心动图相关指标 (如 LVEF、GLS) 的变化。主要处理原则是: ①心内科会诊; ②及时复查相关标志物; ③轻度升高无需停药; ④酌情启动心肌保护治疗, 血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEIs)/血管紧张素受体阻滞剂 (angiotensin receptor blockers, ARBs)/血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 (angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI) 和 (或) β 受体阻滞剂。 (2) 症状性心血管毒性主要是指患者出现一个或多个心血管毒性的症状, 如心力衰竭、心肌损伤、心律失常、高血压等。主要处理原则是: ①解除生命威胁 (如急性心力衰竭、3 级高血压、恶性心律失常); ②是否停药需综合评估 (如对于接受曲妥珠单抗的患者, 如有心力衰竭的症状和体征, 需暂停曲妥珠单抗治疗, 直到心脏状态稳定); ③积极药物治疗; ④控制危险因素的同时出现等。

5 展望

乳腺癌靶向治疗药物包括曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、拉帕替尼、瑞博西尼、贝伐珠单抗等均具有心血管毒性。心血管毒性主要表现为 LVEF 下降、左心室功能不全、心力衰竭、心源性死亡, 也有高血压等罕见的副反应发生。靶向药物引起心血管损伤的机制是多种多样的, 包括对心脏或血管系统的直接作用、心脏调节剂的释放以及凝血状态的改变。靶向治疗期间应注意定期监测心脏功能。随着靶向药物使用患者的增加, 其心血管毒性也进一步被认识, 更多的心血管毒性检测手段及心血管毒性治疗方法正在被探索。《2021 CSCO 肿瘤治疗相关心血管毒性防治指南》重在强调多学科诊疗模式。无论是使用靶向药之前的基线检测, 还是靶向药使用过程中对心血管毒性的监测、使用后心血管事件发生的处理及肿瘤患者的康复护理和随访, 都需要各个学科的通力合作。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] An J, Sheikh MS. Toxicology of trastuzumab: an insight into mechanisms of cardiotoxicity[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2019, 19(5): 400-407.
- [3] Howie LJ, Scher NS, Amiri-Kordestani L, et al. FDA approval summary: pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(10): 2949-2955.
- [4] Nami B, Maadi H, Wang Z. Mechanisms underlying the action and synergism of trastuzumab and pertuzumab in targeting HER2-positive breast cancer[J]. Cancers (Basel), 2018, 10(10): 342.
- [5] 陈浩然, 孔令泉, 吴凯南. 乳腺癌靶向治疗相关心脏毒性防治的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2019, 12(4): 361-365.

- [6] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(11):783–792.
 - [7] Giordano G, Spagnuolo A, Olivieri N, et al. Cancer drug related cardiotoxicity during breast cancer treatment[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(8):1063–1074.
 - [8] Denegri A, Moccetti T, Moccetti M, et al. Cardiac toxicity of trastuzumab in elderly patients with breast cancer[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2016, 13(4):355–363.
 - [9] Henri C, Heinonen T, Tardif JC. The role of biomarkers in decreasing risk of cardiac toxicity after cancer therapy[J]. *Biomark Cancer*, 2016, 8(Suppl 2):39–45.
 - [10] Sandoo A, Kitas GD, Carmichael AR. Breast cancer therapy and cardiovascular risk: focus on trastuzumab[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2015, 11:223–228.
 - [11] Varga ZV, Ferdinandy P, Liaudet L, et al. Drug-induced mitochondrial dysfunction and cardiotoxicity[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309(9):H1453–H1467.
 - [12] Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(23):3525–3533.
 - [13] Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 112(3):533–543.
 - [14] Spector NL, Xia W, Burris H 3rd, et al. Study of the biologic effects of lapatinib, a reversible inhibitor of ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, on tumor growth and survival pathways in patients with advanced malignancies[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(11):2502–2512.
 - [15] Diéras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer(EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6):732–742.
 - [16] 赵青芳, 关露露, 吕慧芳, 等. 阿帕替尼治疗晚期胃癌的疗效预测和预后分析[J]. *中国癌症杂志*, 2018, 28(3):203–209.
 - [17] 张玉莲, 娄梅梅, 张海英, 等. 阿帕替尼致肺癌患者血压升高报告一例[J]. *临床药物治疗杂志*, 2021, 19(10):89–92.
 - [18] 王金爽, 韩正祥. 抗血管生成靶向药物治疗肿瘤引起高血压的机制及研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(5):800–804.
 - [19] Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer(MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7):904–915.
 - [20] Shah A, Bloomquist E, Tang S, et al. FDA approval: ribociclib for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(13):2999–3004.
 - [21] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(7):1541–1547.
 - [22] Tao YF, Wang NN, Xu LX, et al. Molecular mechanism of G1 arrest and cellular senescence induced by LEE011, a novel CDK4/CDK6 inhibitor, in leukemia cells[J]. *Cancer Cell Int*, 2017, 17:35.
 - [23] Gintant GA, Su Z, Martin RL, et al. Utility of hERG assays as surrogate markers of delayed cardiac repolarization and QT safety[J]. *Toxicol Pathol*, 2006, 34(1):81–90.
 - [24] Santoni M, Occhipinti G, Romagnoli E, et al. Different cardiotoxicity of palbociclib and ribociclib in breast cancer: gene expression and pharmacological data analyses, biological basis, and therapeutic implications[J]. *BioDrugs*, 2019, 33(6):613–620.
 - [25] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2):228–247.
 - [26] Cella D, Wang M, Wagner L, et al. Survival-adjusted health-related quality of life(HRQL) among patients with metastatic breast cancer receiving paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone: results from Eastern Cooperative Oncology Group Study 2100(E2100)[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 130(3):855–861.
 - [27] Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(20):3239–3247.
 - [28] Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(10):1252–1260.
 - [29] Franco TH, Khan A, Joshi V, et al. Takotsubo cardiomyopathy in two men receiving bevacizumab for metastatic cancer[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2008, 4(6):1367–1370.
 - [30] Touyz RM, Herrmann J. Cardiotoxicity with vascular endothelial growth factor inhibitor therapy[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2018, 2:13.
 - [31] Collier P, Phelan D, Klein A. A test in context: myocardial strain measured by speckle-tracking echocardiography[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(8):1043–1056.
 - [32] Rhea IB, Rehman S, Jarori U, et al. Prognostic utility of blood pressure-adjusted global and basal systolic longitudinal strain[J]. *Echo Res Pract*, 2016, 3(1):17–24.
 - [33] Curigiano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(4):309–325.
 - [34] Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy[J]. *Circulation*, 2004, 109(22):2749–2754.
 - [35] Rangarajan V, Chacko SJ, Romano S, et al. Left ventricular long axis function assessed during cine-cardiovascular magnetic resonance is an independent predictor of adverse cardiac events[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2016, 18(1):35.
 - [36] From AM, Maleszewski JJ, Rihal CS. Current status of endomyocardial biopsy[J]. *Mayo Clin Proc*, 2011, 86(11):1095–1102.
- [收稿日期 2022-06-08][本文编辑 吕文娟 余 军]

本文引用格式

张可欣, 方凤奇. 乳腺癌靶向治疗的心脏保护——基于《2021CSCO 肿瘤治疗相关心血管毒性防治指南》解读[J]. *中国临床新医学*, 2022, 15(6):496–500.