

依鲁替尼治疗肿瘤相关疗效和心脏毒性风险评价

胡琴, 张宏宇

Efficacy and risk of cardiotoxicity associated with ibrutinib anti-tumor treatment

HU Qin, ZHANG Hongyu

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202607004>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

平喘方联合孟鲁司特钠治疗儿童支气管哮喘的临床疗效观察

Clinical curative effect of Pingchuan prescription combined with montelukast sodium on patients with bronchial asthma

药学实践与服务. 2024, 42(12): 524-527, 532 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202405035

纳武利尤单抗治疗非小细胞肺癌有效性及安全性的Meta分析

Efficacy and safety of nivolumab in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis

药学实践与服务. 2024, 42(10): 451-456 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202310044

奥希替尼与吉非替尼治疗表皮生长因子受体突变的晚期非小细胞肺癌的成本效果分析

Cost effectiveness analysis between osimertinib and gefitinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutation

药学实践与服务. 2025, 43(12): 619-624 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202411032

九味永安颗粒联合西替利嗪治疗湿疹湿热蕴肤证的临床疗效观察

Clinical observation on Jiu-Wei-Yong-An granule combined with cetirizine in the treatment of eczema with damp-heat accumulation of skin syndrome

药学实践与服务. 2025, 43(6): 298-302 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202407045

临床药师参与吉瑞替尼致QTc间期延长的病例分析

Participation of clinical pharmacists in QTc interval prolongation induced by gilteritinib

药学实践与服务. 2024, 42(6): 263-266 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202309050

呋喹替尼的治疗药物监测方法构建及其临床应用

Therapeutic drug monitoring and clinical application of fruquintinib

药学实践与服务. 2025, 43(12): 610-613 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202412043



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

依鲁替尼治疗肿瘤相关疗效和心脏毒性风险评价

胡 琴, 张宏宇 (解放军总医院第九医学中心 医疗保障中心 医学工程科, 北京 100010)

【摘要】 目的 评价依鲁替尼治疗套细胞淋巴瘤(MCL)以及慢性淋巴细胞白血病(CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)患者预后的疗效及心血管不良事件风险。**方法** 检索 PubMed、Cochrane Library、Web of Science 和 ClinicalTrials.gov 有关依鲁替尼治疗淋巴瘤的文献, 时间截至 2025 年 12 月。采用风险比(HR)及 95%CI、相对危险度(RR)或比值比(OR)及 95%CI, 比较依鲁替尼治疗组与对照组的无进展生存期(PFS)、总生存期(OS), 并评价依鲁替尼相关不良事件(高血压和房颤)的风险。**结果** 共纳入 10 项研究、3 190 例患者, 其中依鲁替尼组 1 620 例, 对照组 1 570 例。结果显示, 与依鲁替尼组相比, 对照组的 PFS 事件风险显著升高(HR=2.93, 95%CI=2.36 ~ 3.64, $P<0.01$), OS 事件风险亦显著升高(HR=1.64, 95%CI=1.41 ~ 1.90, $P<0.01$), 提示依鲁替尼组 PFS、OS 显著优于对照组。客观缓解率(ORR)方面, 依鲁替尼组显著高于对照组(RR=3.68, 95%CI=1.61 ~ 8.4, $P=0.002$)。同时, 依鲁替尼组产生高血压(RR=2.29, 95%CI=1.69 ~ 3.10, $P<0.01$)和房颤(RR=4.92, 95%CI=3.10 ~ 7.80, $P<0.01$)的风险比更高。**结论** 依鲁替尼可显著提高 MCL 及 CLL/SLL 患者的预后, 但发生高血压和房颤的风险显著加大。

【关键词】 依鲁替尼; 布鲁顿型酪氨酸激酶; 无进展生存期; 总生存期; 客观缓解率

【文章编号】 2097-2024(2026)00-0001-06 **【DOI】** 10.12206/j.issn.2097-2024.202607004

Efficacy and risk of cardiotoxicity associated with ibrutinib anti-tumor treatment

HU Qin, ZHANG Hongyu (Department of Medical Engineering, The Ninth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100010, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of ibrutinib in patients with mantle cell lymphoma (MCL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL), and to assess the risk of cardiovascular adverse events. **Methods** PubMed, the Cochrane Library, Web of Science, and ClinicalTrials.gov were searched for studies on ibrutinib in lymphoma through December 2025. Hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs), relative risks (RRs), or odds ratios (ORs) with 95% CIs were used to compare progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) between the ibrutinib group and the control group and to evaluate the risk of ibrutinib-related adverse events, including hypertension and atrial fibrillation. **Results** A total of 10 studies involving 3,190 patients were included, with 1,620 patients in the ibrutinib group and 1,570 patients in the control group. Compared with the ibrutinib group, the control group had a significantly higher risk of PFS events (HR=2.93, 95% CI 2.36–3.64, $P<0.01$) and OS events (HR=1.64, 95% CI 1.41–1.90, $P<0.01$), indicating that PFS and OS were significantly better in the ibrutinib group than in the control group. The objective response rate (ORR) was significantly higher in the ibrutinib group than in the control group (RR=3.68, 95% CI 1.61–8.40, $P=0.002$). In addition, the ibrutinib group had a higher risk of hypertension (RR=2.29, 95% CI 1.69–3.10, $P<0.01$) and atrial fibrillation (RR=4.92, 95% CI 3.10–7.80, $P<0.01$). **Conclusion** Ibrutinib significantly improves prognosis in patients with MCL and CLL/SLL, but it is associated with significantly increased risks of hypertension and atrial fibrillation.

【Key words】 ibrutinib; Bruton-type tyrosine kinase; progression-free survival; overall survival; objective response rate

套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)和慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤(small lymphocytic

lymphoma, SLL)均为 B 细胞来源的成熟 B 细胞恶性肿瘤, 同属小 B 细胞恶性淋巴瘤范畴。MCL 是一种侵袭性非霍奇金淋巴瘤(NHL)亚型, 临床表现以全身性淋巴结肿大特征, 确诊时多已进展至晚期(Ⅲ/Ⅳ期), 常伴随骨髓及外周血浸润^[1-2]。MCL 及 CLL/SLL 及瓦尔登斯特伦(WALDENSTRÖM)巨球蛋白血症患者属于同一疾病谱系的不同临床

【作者简介】 胡 琴, 本科, 药师, 研究方向: 医院药学, Email: 281105303@qq.com

【通信作者】 张宏宇, 本科, 医学工程, 研究方向: 医工交叉, Email: 13910036766@163.com

表现, CLL 以外周血和骨髓浸润为主, SLL 以淋巴结浸润为主。对于 MCL 及 CLL/SLL 及瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症患者, 传统化疗联合免疫治疗方案难以获得持久缓解, 疾病复发成为普遍现象, 治疗策略已转向控制疾病进展、延长无进展生存期 (PFS) 及总生存期 (OS)^[3]。

依鲁替尼是首个获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的口服布鲁顿酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase, BTK) 共价抑制剂, 通过特异性结合 Bruton 酪氨酸激酶活性位点 (Cys481 残基), 不可逆地阻断 B 细胞受体信号通路, 从而有效抑制恶性 B 细胞的生存、增殖及迁移能力^[4]。该靶向药物在 MCL 及 CLL/SLL 及瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症患者治疗中展现出突破性疗效, 多项临床研究证实其显著改善患者 PFS 和 OS, 但伴随而来的心血管毒性风险 (特别是房颤和高血压) 不容忽视^[5]。本研究通过整合 10 项临床试验数据, 系统评估该药物疗效与预后的关联性, 重点剖析心血管并发症的发生规律, 旨在为癌症治疗中的个体化心血管风险管理及预后优化提供循证医学支持。

1 资料与方法

1.1 文献纳入、排除标准

1.1.1 纳入标准

(1) 纳入人群: 接受依鲁替尼治疗的 MCL 及 MCL 及 CLL/SLL 及瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症患者; (2) 文献类型: 前瞻性或回顾性研究; (3) 干预措施: 纳入研究中对照组治疗方案多样, 主要包括常规化疗、免疫治疗或安慰剂, 试验组接受依鲁替尼单药或含依鲁替尼的联合方案; 对照组接受不含依鲁替尼的常规化疗、免疫治疗或安慰剂; (4) 结局指标: 有效性包括 PFS、OS 和 ORR, 心血管毒性包括房颤和高血压。

1.1.2 排除标准

(1) 未设立对照组; (2) 重复性研究; (3) 非中、英文文献; (4) 未提供相关数据 HR 或 RR 的文献。

1.2 文献检索

本研究采用多源检索策略, 综合运用数字工具与人工筛查手段实施系统性文献追踪。在电子数据库检索层面, 构建中英文双语检索词库, 中文关键词涵盖“依鲁替尼”“MCL 及 CLL/SLL 及瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症患者”“心血管毒性”“房颤”“高血压”等核心概念, 英文对应词包括“ibrutinib”“MCL 及 CLL/SLL 及 Waldenström's macroglobulinemia”“cardiotoxicity”“atrial fibrillation”“hypertension”

等专业术语。通过排列组合检索式, 对 PubMed、Cochrane Library、Web of Science 及 ClinicalTrials.gov 实施深度检索, 覆盖文献标题、摘要及关键词字段, 时间范围设定为各数据库建库日至 2025 年 12 月。为弥补电子检索潜在遗漏, 同步实施人工筛查策略, 重点查阅美国临床肿瘤学会 (ASCO) 年会摘要集及相关会议资料, 确保文献收集的全面性与时效性。该混合检索方案旨在构建多维度的证据网络, 为后续系统评价提供扎实的文献基础。

1.3 纳入文献的质量评价

本研究采用纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 实施文献质量评估^[6], 从 8 个维度对入选研究进行质量分级: (1) 目标群体的代表性; (2) 对照样本的选择策略; (3) 暴露因素的界定方法; (4) 基线结局事件的排除; (5) 组间基线可比性; (6) 结局指标的评估标准; (7) 观察期时长; (8) 随访完整性。质量等级划分为: 7~9 分定义为“高质量”, 4~6 分为“中等质量”, ≤3 分为“低质量”。由两名独立研究者分别评分并交叉验证, 当出现评估分歧时引入第三位研究者进行仲裁决策。

1.4 资料提取

提取数据主要包括: 作者姓名、发表年份、癌症类型、患者样本量、PFS、OS、ORR 的 HRs 及 95%CI, 及高血压和房颤发病例数等数据。

1.5 统计学处理

本研究运用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.4 统计软件进行荟萃分析, 对 PFS、OS 合并 HR; 对 ORR、高血压、房颤等二分类结局合并 RR 或 OR。采用 Cochrane χ^2 检验对各研究间异质性进行量化分析, 并通过 I^2 统计量评估异质性的程度。当 P 值 > 0.1 且 I^2 < 50% 时, 判定研究间无显著统计学异质性, 此时选择固定效应模型进行数据分析; 若存在异质性且经临床判断可排除方法学差异影响, 则采用随机效应模型。针对发表偏倚风险, 采用倒漏斗图进行可视化评估, 同时对每项纳入研究进行敏感性分析, 系统检验结果的稳健性。此外, 对纳入文献的试验设计偏倚来源进行深入探讨, 确保分析结论的可靠性。

2 结果

2.1 文献筛选流程

经电子数据库检索初筛获取相关文献 77 篇。经过去重及类型筛选, 排除个案报道、综述类文献及非相关记录 29 篇后, 对剩余 48 篇文献依据预设的纳入排除标准实施规范化筛选。最终, 10 项研

究^[7-16]符合定量合成标准,共纳入3190例患者,其中依鲁替尼组1620例,对照组1570例。具体筛选流程见图1。

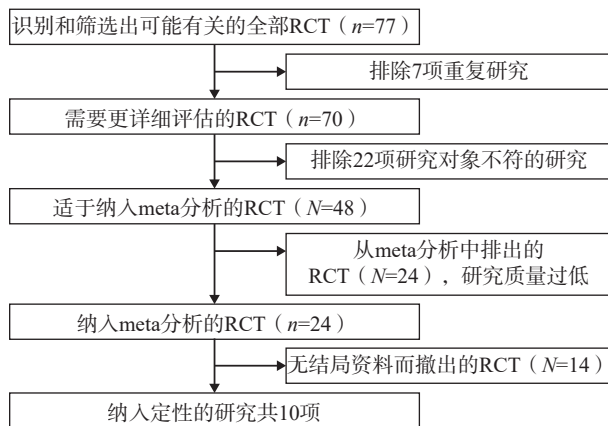


图1 文献筛选步骤

2.2 纳入文献的一般特征

10篇文献共纳入符合要求的癌症患者3190例,文献均为高质量文献,见表1。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 PFS的比较

10项研究可得出PFS数据,进行异质性分析,

其 $I^2=42\%$, $P=0.08$,各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行分析。结果显示,与依鲁替尼组相比,对照组PFS事件风险显著升高($HR=2.93$, $95\%CI=2.36 \sim 3.64$, $P<0.01$),即依鲁替尼组PFS显著延长,其疾病进展风险约为对照组的1/2.93,见图2。

2.3.2 OS的比较

7项研究可得出OS数据,进行异质性分析,其 $I^2=37\%$, $P=0.15$,各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行分析。结果显示,与依鲁替尼组相比,对照组OS事件风险显著升高($HR=1.64$, $95\%CI=1.41 \sim 1.90$, $P<0.01$),即依鲁替尼组OS显著延长,其死亡风险约为对照组的1/1.64,见图3。

2.3.3 ORR的比较

5项研究可得出ORR数据,进行异质性分析,其 $I^2=89\%$, $P<0.00001$,各研究间存在统计学异质性,采用随机效应模型进行分析。结果显示,与对照组相比,依鲁替尼组 $[RR=3.68(95\%CI=1.61 \sim 8.45, P=0.002)]$ 可显著提高MCL及MCL及CLL/SLL及瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症患者的客观缓解率是对照组的3.68倍,见图4。

表1 纳入文献的基本特征

序号	癌症类型	无疾病进展期		总生存期		客观缓解率		心房颤动		高血压		质量评分(分)	参考文献
		HR [95% CI]	P值	HR [95% CI]	P值	RR[95% CI]	P值	试验组 (n)	对照组 (n)	试验组 (n)	对照组 (n)		
1	MCL	0.45[0.35,0.60]	<0.01	0.74[0.54,1.02]	0.0621	4.27[2.47,7.39]	<0.01	7	2	NA	NA	7	[7]
2	CLL/SLL	0.18[0.105,0.308]	<0.01	0.446[0.221,0.900]	0.0206	9.24[3.54,24.06]	<0.01	6	0	NA	NA	8	[8]
3	CLL/SLL	0.203[0.150,0.276]	<0.01	0.628[0.385,1.024]	0.0598	1.22[1.11,1.34]	<0.01	21	7	NA	NA	8	[9]
4	CLL/SLL	0.22[0.15,0.32]	<0.01	0.43[0.24,0.79]	0.005	17.4[8.1,37.3]	<0.01	4	1	NA	NA	8	[10]
5	巨球蛋白血症	0.20[0.11,0.38]	<0.01	0.62[0.17,2.19]	NA	NA	NA	9	1	10	3	7	[11]
6	CLL	0.16[0.09,0.28]	<0.01	0.16[0.05,0.56]	0.001	2.42[1.91,3.07]	<0.01	8	2	6	0	9	[12]
7	CLL	0.39[0.26,0.58]	<0.01	NA	NA	NA	NA	17	5	53	25	8	[13]
8	CLL	0.23[0.15,0.37]	<0.01	NA	NA	NA	NA	14	0	19	5	7	[14]
9	巨球蛋白血症	0.846[0.425,1.759]	0.6874	NA	NA	NA	NA	19	2	27	17	7	[15]
10	CLL/SLL	0.206[0.149,0.265]	<0.01	0.652[0.454,0.935]	0.019	NA	NA	NA	NA	NA	NA	7	[16]

注: MCL: 套细胞淋巴瘤; CLL: 慢性淋巴细胞白血病; SLL: 小淋巴细胞淋巴瘤; HR: 风险比(hazard ratio); NA: 未提及

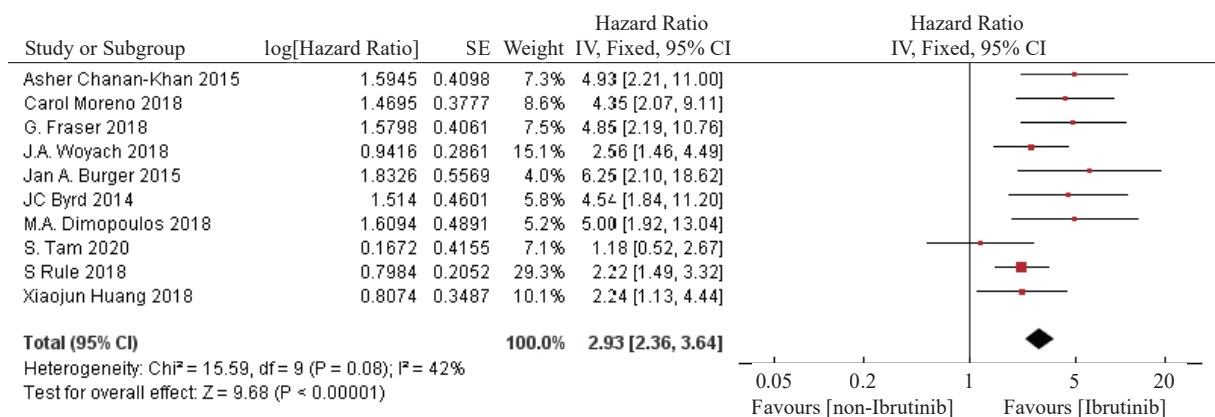


图2 依鲁替尼组与非依鲁替尼组PFS的Meta分析结果

2.3.4 房颤不良事件发生的 Meta 分析

9 项研究可得出房颤发生危险比数据, 进行异质性分析, 其 $I^2=0\%$, $P=0.75$, 各研究间无统计学异质性, 采用固定效应模型进行分析。结果显示, $RR=4.92(95\%CI=3.10 \sim 7.80, P<0.01)$, 提示与对照组相比, 依鲁替尼组产生房颤的危险比较高, 是对照组的 4.92 倍, 见图 5。

2.3.5 高血压不良事件发生的 Meta 分析

5 项研究可得出高血压发生危险比数据, 进行异质性分析, 其 $I^2=13\%$, $P=0.33$, 各研究间无统计学异质性, 采用固定效应模型进行分析。结果显示, $RR=2.29(95\%CI=1.69 \sim 3.10, P<0.01)$, 提示与对照组相比, 依鲁替尼组产生高血压的危险比较高, 是对照组的 2.29 倍, 见图 6。

2.3.6 发表偏倚分析

对 PFS、OS 和 ORR 数据指标进行 Meta 分析

比较的同时, 对所纳入的研究绘制倒漏斗图。结果显示, ORR 存在发表偏倚, 分析其原因可能来自于不同癌症疾病间引起。PFS 和 OS 漏斗图形较对称, 且主要集中在中上部, 仅有个别研究有可能设计欠严谨, 研究方法较差等因素导致位于倒漏斗图外侧, 提示存在较小的偏倚, 见图 7。

2.4 敏感性分析

本研究采用逐一剔除单项研究后重新计算的稳健性检验方法, 对荟萃分析结论进行验证。结果显示, 无论剔除哪项研究, PFS、OS 及 ORR 的 HR 均未发生显著变化, 表明各效应量估计值不受单个研究影响, 整体荟萃分析结论具有良好的稳定性。

3 讨论

MCL 及 CLL/SLL 及瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症患者作为同一疾病谱系的不同临床表现, 主要

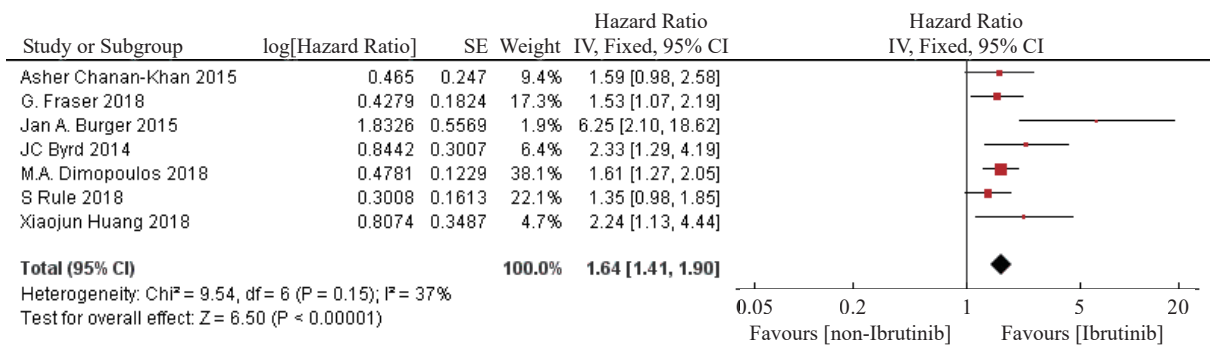


图 3 依鲁替尼组与非依鲁替尼组 OS 的 Meta 分析结果

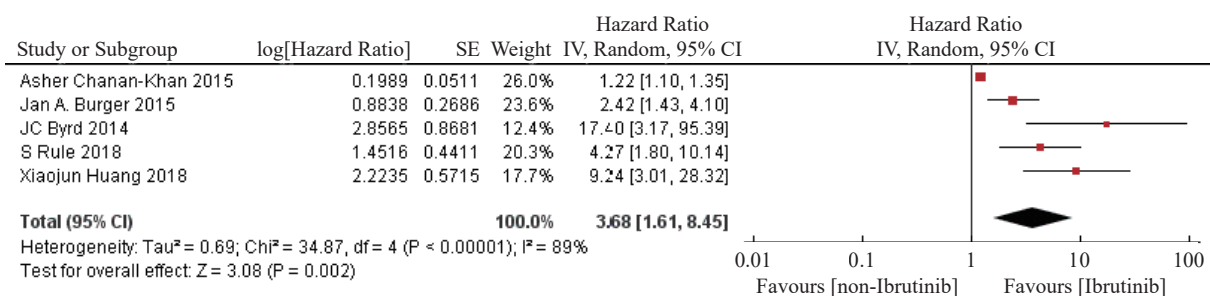


图 4 依鲁替尼组与非依鲁替尼组 ORR 的 Meta 分析结果

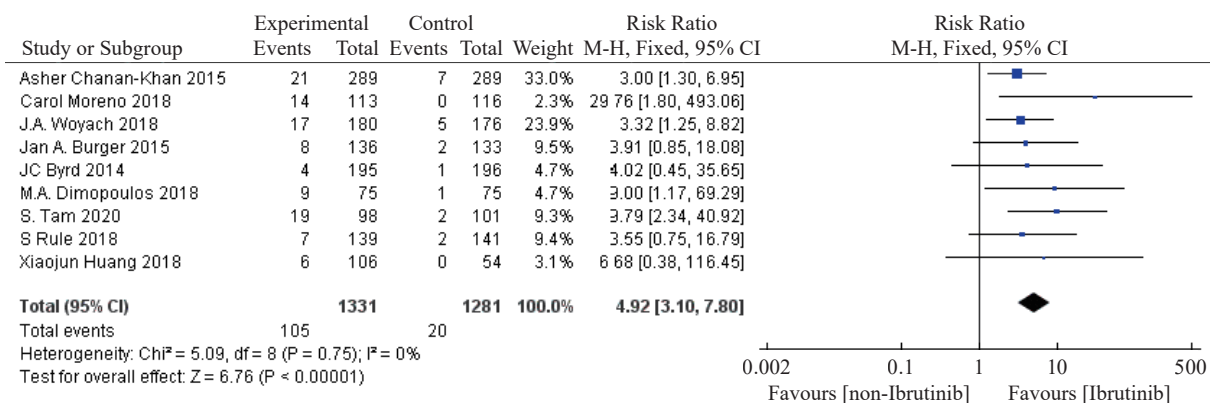


图 5 依鲁替尼组与非依鲁替尼组发生房颤的 Meta 分析结果

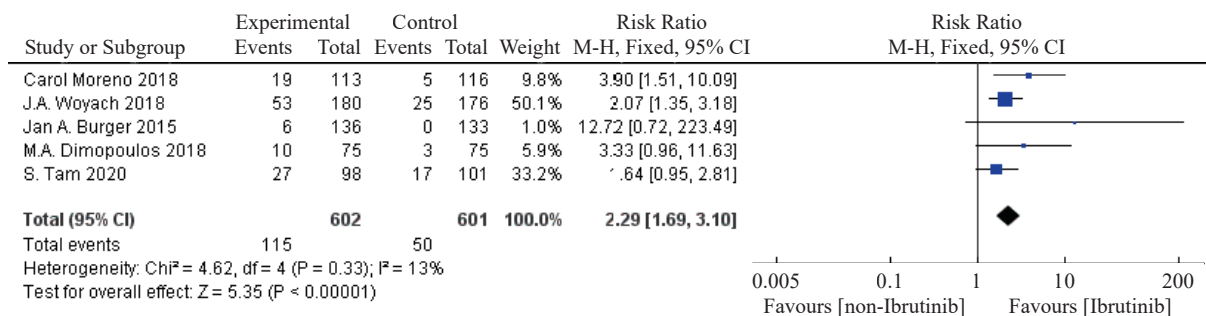


图 6 依鲁替尼组与非依鲁替尼组发生高血压的 Meta 分析结果

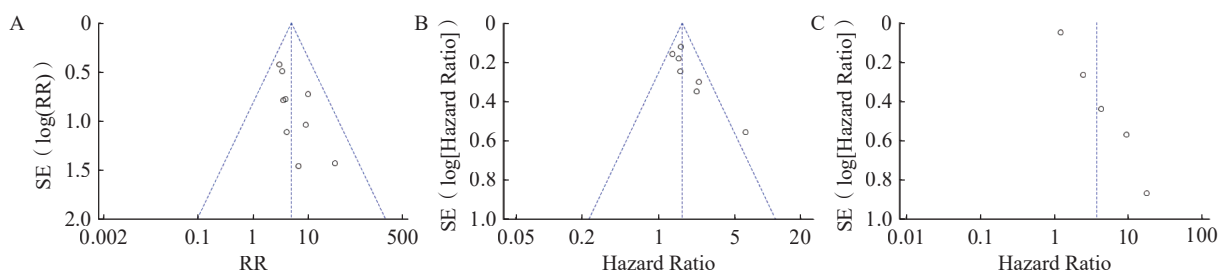


图 7 PFS(A)、OS(B)、ORR(C) 的漏斗图

影响中老年人群,其病理特征为具有特定免疫表型的成熟 B 淋巴细胞克隆性增殖,并伴有外周血、骨髓、脾脏及淋巴结的淋巴细胞异常浸润^[17]。流行病学数据显示,西方国家成人白血病中 CLL 发病率居首,达 4.2/10 万,而亚洲地区发病率显著低于 1/10 万^[18-19]。初诊患者常呈现惰性病程,嘌呤类似物为基础的化学免疫治疗可作为一线方案,初期反应良好,但多数病例终将进展至活动性阶段并最终演变为难治/复发状态。

随着 CLL 病理机制的阐明,靶向治疗领域涌现出 TKIs 等新型药物。TKIs 在选择性、安全性及疗效方面较传统化疗药物具有显著优势,其中 BTK 抑制剂依鲁替尼通过不可逆共价结合 BTK 的 Cys-481 位点,阻断 BCR 信号通路,已成为难治/复发 CLL 的治疗基石^[20-21]。然而,TKIs 特别是依鲁替尼的心血管毒性问题逐渐受到关注。尽管其总体发生率低于其他不良事件,但临床试验证实依鲁替尼可延长 PR 间期、降低心率并缩短 QTc 间期,其中心房颤动作为典型脱靶效应,发生率高达 10%~15%,机制研究显示 CSK 激酶及 Ca²⁺调控异常可能参与房颤发生^[22-25]。此外,依鲁替尼相关的高血压风险亦显著增加,相对危险度达 2.29 倍^[26-28]。

本研究通过系统回顾发现,以依鲁替尼组为参照、对照组为比较组时,对照组 PFS、OS 事件风险显著升高,提示依鲁替尼可显著改善 MCL 及 CLL/SLL 患者的 PFS、OS。但房颤和高血压的发生率显著升高(相对危险度分别为 4.92 和 2.29)。这一结果提示,在依鲁替尼临床应用中需建立严格的心

血管风险监测体系,治疗前全面评估基础疾病,治疗期间动态监测心电图及血压变化,必要时给予干预措施。

本 Meta 分析纳入的 10 项研究中,包括 1 项针对亚洲人群的 III 期试验(Huang 等^[?], n=160),结果显示依鲁替尼在亚洲 MCL 及 CLL/SLL 及瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症患者中同样显著改善 PFS、OS 和 ORR,且心血管毒性风险与全球数据一致。尽管亚洲 CLL 发病率较低(<1/10 万),但本研究支持依鲁替尼在该人群中具有明确的临床价值,为其在亚洲地区的合理应用提供了循证依据。

本研究局限性主要包括:作为基于已发表文献的 Meta 分析,纳入研究的人群异质性、肿瘤类型差异及患者特征多样性限制了深入分析;潜在的发表偏倚可能影响结果解读;回顾性研究中固有的选择偏倚及治疗方式差异增加了异质性。未来研究可通过更严格的纳入标准及前瞻性设计加以改进。

综上,依鲁替尼为 MCL 及 CLL/SLL 及瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症患者带来显著生存获益,但其心血管毒性风险不容忽视,临床应用中需平衡疗效与安全性,制定个体化监测方案。

【参考文献】

- [1] KAY N E, HAMPEL P J, VAN DYKE D L, et al. CLL update 2022: a continuing evolution in care[J]. *Blood Rev*, 2022, 54: 100930.
- [2] SMALL S, MA S. Frontline treatment for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma(CLL/SLL): targeted therapy vs. chemoimmunotherapy[J]. *Curr Hematol Malig Rep*,

- 2021, 16(4): 325-335.
- [3] ZI F M, YU L, SHI Q Z, et al. Ibrutinib in CLL/SLL: from bench to bedside(review)[J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(6): 2213-2227.
- [4] BOND D A, WOYACH J A. Targeting BTK in CLL: beyond ibrutinib[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2019, 14(3): 197-205.
- [5] RATAIN M J, MOSLEHI J J, LICHTER A S. Ibrutinib's cardiotoxicity-an opportunity for postmarketing regulation[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(2): 177-178.
- [6] LAZARUS G, AUDREY J, ISKANDAR A W B. Efficacy and safety profiles of programmed cell death-1/programmed cell death ligand-1 inhibitors in the treatment of triple-negative breast cancer: a comprehensive systematic review[J]. *Oncol Rev*, 2019, 13(2): 425.
- [7] RULE S, JURCZAK W, JERKEMAN M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study[J]. *Leukemia*, 2018, 32(8): 1799-1803.
- [8] HUANG X J, QIU L G, JIN J, et al. Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized, open-label phase 3 study[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(4): 1043-1055.
- [9] CHANAN-KHAN A, CRAMER P, DEMIRKAN F, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(2): 200-211.
- [10] BYRD J C, BROWN J R, O'BRIEN S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(3): 213-223.
- [11] DIMOPOULOS M A, TEDESCHI A, TROTMAN J, et al. Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in waldenström's macroglobulinemia[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(25): 2399-2410.
- [12] BURGER J A, TEDESCHI A, BARR P M, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(25): 2425-2437.
- [13] WOYACH J A, RUPPERT A S, HEEREMA N A, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(26): 2517-2528.
- [14] MORENO C, GREIL R, DEMIRKAN F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (ILLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): 43-56.
- [15] TAM C S, OPAT S, D'SA S, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study[J]. *Blood*, 2020, 136(18): 2038-2050.
- [16] FRASER G, CRAMER P, DEMIRKAN F, et al. Updated results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma[J]. *Leukemia*, 2019, 33(4): 969-980.
- [17] DEEKS E D. Ibrutinib: a review in chronic lymphocytic leukaemia[J]. *Drugs*, 2017, 77(2): 225-236.
- [18] ALLAN J N, FURMAN R R. Optimal management of the young patient CLL patient[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2018, 31(1): 73-82.
- [19] SCARFÒ L, FERRERI A J M, GHIA P. Chronic lymphocytic leukaemia[J]. *Crit Rev Oncol*, 2016, 104: 169-182.
- [20] KRAUSE D S, VAN ETEN R A. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(2): 172-187.
- [21] ISOMOTO K, HARATANI K, HAYASHI H, et al. Impact of EGFR-TKI treatment on the tumor immune microenvironment in EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(8): 2037-2046.
- [22] ZHAO J, XU W T, ZHOU F, et al. Navigating the landscape of EGFR TKI resistance in EGFR-mutant NSCLC: mechanisms and evolving treatment approaches[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2026, 23(1): 63-83.
- [23] DE JONG J, HELLEMANS P, JIAO J J, et al. Ibrutinib does not prolong the corrected QT interval in healthy subjects: results from a thorough QT study[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 80(6): 1227-1237.
- [24] MULDER T A, PEÑA-PÉREZ L, BERGLÖF A, et al. Ibrutinib has time-dependent on- and off-target effects on plasma biomarkers and immune cells in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Hemasphere*, 2021, 5(5): e564.
- [25] JIANG L, LI L L, RUAN Y F, et al. Ibrutinib promotes atrial fibrillation by inducing structural remodeling and calcium dysregulation in the atrium[J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16(9): 1374-1382.
- [26] LEONG D P, CARON F, HILLIS C, et al. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis[J]. *Blood*, 2016, 128(1): 138-140.
- [27] FRADLEY M G, GLIKSMAN M, EMOLÉ J, et al. Rates and risk of atrial arrhythmias in patients treated with ibrutinib compared with cytotoxic chemotherapy[J]. *Am J Cardiol*, 2019, 124(4): 539-544.
- [28] FRADLEY M G, WELTER-FROST A, GLIKSMAN M, et al. Electrocardiographic changes associated with ibrutinib exposure[J]. *Cancer Control*, 2020, 27(1): 1073274820931808.
- [收稿日期] [修回日期]
[本文编辑]