

乳腺癌药物治疗与心肌损伤

布热比古力·阿布力米提 付真彦

(新疆医科大学第一附属医院心脏中心, 新疆 乌鲁木齐 830000)

【摘要】 目前全球乳腺癌发病率呈持续上升趋势, 已成为当前社会广泛关注的大公共卫生事件。随着对乳腺癌治疗认识的不断深入, 以及治疗理念的不断更新, 乳腺癌的治疗进入了综合治疗时代。药物治疗是乳腺癌患者的综合治疗措施不可缺少的部分, 它可有效提高生存率、降低复发率和死亡率。药物治疗虽有一定疗效, 但药物治疗引起的心肌损伤程度也随着药物累积剂量的增加而增加。因此, 不仅要关注乳腺癌的治疗, 还要控制乳腺癌药物治疗引起的心肌损伤的风险。

【关键词】 肿瘤心脏病学; 乳腺癌; 药物治疗; 心肌损伤

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.08.005

Drug Therapy of Breast Cancer and Associated Myocardial Damage

Burebiguli · Abulimiti, FU Zhenyan

(Heart Center, The First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang, China)

【Abstract】 The global breast cancer incidence rate is indeed rising, which had attract the social attention and become the public health event. Comprehensive treatment of breast cancer is becoming popular because of the in-depth understanding and concept upgrading about the breast cancer therapy. Drug therapy, which can raises survival rate, decrease the recurrence rate and reduce the mortality rate, is indispensable in comprehensive treatment of breast cancer. However, myocardial damage will be accumulated along with the increase of dosage of drug, even if the drug therapy works well. Therefore, we not only need to pay attention to breast cancer treatment, but also need to control the risk of myocardial damage caused by breast cancer drug treatment.

【Key words】 Tumor cardiology; Breast cancer; Drug therapy; Myocardial damage

目前乳腺癌患者生存期不断延长, 乳腺癌逐渐以一种“慢性病”的模式长期生存。目前乳腺癌的死亡率平均每年下降 1.8%, 5 年生存率上升为 89.7%^[1]。与此同时, 生存率的增加使我们能够观察到乳腺癌抗肿瘤治疗后, 引起的心肌损伤的发生及乳腺癌患者因其他原因导致的死亡^[2]。其中心血管疾病是目前乳腺癌女性存活者死亡的第一大原因^[3]。因此, 乳腺癌

患者抗肿瘤治疗所致的心血管并发症日益凸显。随着靶向药物的广泛引用, 其导致的心力衰竭、高血压、血栓栓塞和心律失常等并发症相关研究报道也越来越多^[4]。本综述主要讲述了乳腺癌抗肿瘤药物(表 1)治疗引起的心肌损伤的临床表现、危险因素、监测方法、预防措施等方面, 全面讲述乳腺癌抗肿瘤药物治疗引起的心肌损伤情况。

表 1 乳腺癌治疗药物种类

化疗药物	蒽环类药物(多柔比星、表柔比星、柔红霉素和阿柔比星等)
	烷化剂类药物(环磷酰胺、异环磷酰胺和达卡巴嗪等)
	抗有丝分裂类药物(紫杉醇、多西紫杉醇和长春碱等)
	抗代谢类药物(甲氨蝶呤、氟尿嘧啶和阿糖胞苷等)
	铂类药物(顺铂、卡铂、奈达铂和奥沙利铂)
靶向治疗药物	阻断信号传导通路类药物(曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、拉帕替尼、厄洛替尼、吉非替尼和伊马替尼)
	抑制肿瘤血管生成类药物(贝伐单抗、舒尼替尼、索拉非尼、阿帕替尼、安罗替尼和恩度)

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81970380); 新疆维吾尔自治区高校科研计划项目(XJEDU2019I014); 天山雪松计划-科技创新领军人才后备人选(2017X523)

通信作者: 付真彦, E-mail: fuzhenyan316@126.com

1 抗肿瘤药物引起的心肌损伤的临床表现

1.1 化疗药物

1.1.1 蒽环类药物

蒽环类药物被广泛用于乳腺癌的治疗,是目前致心肌损伤最常见的化疗药物,此类药物引发的心肌细胞损伤症状在化疗结束之后也会逐步恶化。蒽环类药物引起的心肌损伤按其发病及进展情况的不同可分为以下 4 种类型:(1)急性心肌损伤:多出现于应用蒽环类药物数小时或几天内,较为常见。主要临床表现:①非特异性 ST-T 段改变、QRS 波群低电压和 QT 间期延长等^[5]。②一过性心律失常:以窦性心动过速最常见,亦有发生各种室上性、交界性和室性心律失常的报道。(2)亚急性心肌损伤:多出现于应用蒽环类药物 2 周之后,较少见。主要临床表现为左心室功能受损、心肌炎、心包炎和左室射血分数降低等。(3)慢性心肌损伤:多用于应用蒽环类药物数周或 1 年内发生,最常见。主要临床表现为充血性心力衰竭和心肌病,可有心脏增大、ST 段改变和左室射血分数降低,可迅速进展为双室心力衰竭^[6]。(4)迟发性心肌损伤:多出现于应用蒽环类药物 1 年后,较少见。主要临床表现为心律失常、充血性心力衰竭及隐匿性心室功能障碍等。

1.1.2 烷化剂类药物

烷化剂类药物是一种强效免疫抑制剂,临床上应用十分广泛。其导致的心肌损伤一般出现在治疗后数天或数周^[7]。具有潜在的心肌细胞坏死的危险性。其主要临床表现为心包炎、心律失常、胸闷、胸痛、心动过速、低血压、奇脉、颈静脉怒张、心包积液、心包压塞、心源性休克、心肌梗死和充血性心力衰竭等。心电图表现有一过性非特异性低电压、QRS 波群振幅压低、R 波消失、ST 段压低、T 波平坦或倒置和 QT 间期延长等。

1.1.3 抗有丝分裂药物

抗有丝分裂类药物是一种新型的抗微管装配的抑制剂。在乳腺癌治疗中机制独特、疗效确切,其心肌损伤作用比较少见。紫杉醇可影响心脏的起搏与传导系统,从而导致各种缓慢性心律失常的发生,其中心动过缓是最常见的心脏不良反应,发生率为 29%,但大多数情况下因患者临床症状轻微、不典型且为自限性,停药后可自行恢复,因而容易被忽略。还可出现房室束传导阻滞,如果患者同时合并器质性心脏病,发生房室传导阻滞的风险会明显升高^[8]。除此之外当紫杉醇类药物与蒽环类药物联用后其心脏毒性更容易表现为充血性心力衰竭^[9]。

1.1.4 抗代谢类药物

抗代谢类药物是一种影响核酸生物合成的抗代

谢药物。此类药物可以诱发血管平滑肌收缩以及冠状动脉痉挛,从而诱发“心肌缺血综合征”。主要临床表现为胸痛,在用药第一个疗程中或 72 h 内心绞痛发作,伴随心电图呈现缺血性 ST-T(ST 段抬高或下移、T 波倒置)动态改变,室上性或室性心律失常,部分患者可同时出现心肌损伤标志物的升高。其余症状包括心悸、呼吸困难和血压的改变(包括高血压和低血压),而心肌梗死、心肌炎、心包炎和可逆性心肌病也有相关报道,但总体比较少^[10]。

1.1.5 铂类药物

铂类药物是一种有效广谱抗肿瘤药物。铂类药物的急性性和累积性心肌损害的临床表现为非特异性,包括心电图异常、心绞痛、急性心肌梗死、高血压、低血压、心律失常、心肌炎、心肌病和充血性心力衰竭等。顺铂给药期间或不久之后,可能会观察到室上性心动过速、发作性心动过缓、心房颤动和房室传导阻滞等各种心律失常,严重者可导致死亡^[11]。大多数患者表现为无症状心律失常,约占 66.7%。铂类药物相关的心肌损害可以延迟出现,比如高血压、左心室肥大、心肌缺血和心肌梗死^[12]。有研究报道,曾服用过一段时间铂类药物的幸存者血浆中,多年后仍可检测到铂类药物的成分^[13]。

1.2 靶向药物

1.2.1 阻断信号传导通路的靶向药物

阻断信号传导通路的靶向药物治疗是对特异性分子改变治疗肿瘤的治疗方法。此类药物主要引起的心肌损害有以左室射血分数下降为特征的心肌病,症状性心力衰竭、奔马律和心动过速等。曲妥珠单抗单药治疗导致的左室射血分数下降发生率为 3% ~ 7%,而在乳腺癌中联合蒽环类药物治疗时发生率达 27%,按照 NYHA 心功能分级,心功能 III 级的发生率占 16%,心功能 IV 级发生率占 3%^[14]。故此类药物所引发的心肌损害的发生与其联合用药治疗方案有关。此类药物引起的心肌损伤主要发生在治疗期间,治疗疗程越长,引起的心肌损伤的发生率越高。值得注意的一点是,曲妥珠单抗引起的心肌损伤无剂量依赖性,不会造成心肌结构损伤,且多为可逆。总的来说,此类药物心脏安全性较好,但目前的研究数据较少。

1.2.2 抑制肿瘤血管生成的靶向药物

抑制肿瘤血管生成的靶向药物是目前常用的抗肿瘤治疗药物。此类药物引起的心肌损害主要是高血压、充血性心力衰竭、血栓、动静脉栓塞、出血和心律失常。高血压可在肿瘤治疗过程中随时发生,且具有剂量依赖性。具体来说,低剂量抑制血管生成药物增加 3 倍的高血压风险,而高剂量则增加 7.5 倍高血

压风险。引发的充血性心力衰竭的诱发因素主要是既往使用心肌损害药物及纵隔放射治疗。此类药物中舒尼替尼和索拉非尼容易诱发动脉血栓,动脉血栓发生率分别为 1.7% 和 1.3%。出血发生率为 19.3%,严重出血率 3.0%。引发的心律失常主要包括心动过缓、PR 和 QT 间期延长及尖端扭转型室性心动过速等。停药后大多数患者左心室功能都会恢复至基线水平^[15]。

2 抗肿瘤药物治疗引起心肌损伤的危险因素

(1) 所用药物的最大累积剂量:是引起心肌损伤最显著的影响因素,部分药物的累积量越大,心肌受损程度越严重。(2) 药物的血清峰浓度:应用快速静脉注射抗肿瘤药物的患者出现明显的射血分数减少和 QRS 波群电压降低。(3) 既往或目前正进行纵隔或心脏照射。(4) 合用几种致心肌损伤的抗肿瘤药物。(5) 用药时患者的年龄:儿童或老年人都容易引发心肌损伤。(6) 遗传因素:基因改变导致细胞膜通透性、抗氧化自由基的能力和代谢等发生改变,易导致心肌损伤^[16]。(7) 性别:大量的研究发现,女性比男性更容易诱发心肌损伤,而且后果更严重。(8) 心脏病史:既往患有心血管疾病的患者行抗肿瘤药物治疗后发生心肌损伤的概率会增加。(9) 感染:可加重抗肿瘤药物引起的心肌损伤^[17]。(10) 生活习惯:吸烟和嗜酒等不良生活方式均可能加重抗肿瘤药物引起的心肌损伤。

3 抗肿瘤药物引起心肌损伤的检测

抗肿瘤药物所致的心肌损伤在临床上引起明显的心脏病变时预后一般较差,导致比较高的病死率,因此使用抗肿瘤药物治疗时应特别关注以下三点:(1) 在进行抗肿瘤药物治疗之前对患者心脏功能进行监测,以排除存在禁忌证而不能行抗肿瘤药物治疗的患者;(2) 在进行抗肿瘤药物治疗的过程中进行监测,以决定何时停止抗肿瘤药物;(3) 患者进行抗肿瘤药物治疗后进行随访,可以早期发现隐袭的心肌损害。主要的检测手段有:①心电图检查经济、简单、方便,可定期对患者进行监测,尤其是对于初期应用抗肿瘤药物而且既往心电图有异常的患者意义更大,但心电图的缺点是敏感性和特异性差。②心肌活检是判断抗肿瘤药物所致心肌损伤的金标准,但作为侵入性检查,在早期监测中不作为常规应用^[18]。③超声心动图作为非侵入性检查手段之一,主要特点是:简单、易行、无创,但是超声心电图只能体现静息状态下的心功能情况,对于较早期的心肌损伤不敏感。④磁共振成像的特异性高、结果精确和无创等优点,在监测心脏功能、代谢、组织学改变和形态方面有临床检测能

力,但由于价格昂贵,因此不是一线检测工具^[19]。⑤血清酶学改变,乳酸脱氢酶、肌酸激酶、脑钠肽和 N 末端脑钠肽前体血清浓度的改变也可反映心肌组织受损情况,其浓度的改变与抗肿瘤药物的累积剂量呈正相关^[20]。⑥心肺运动试验是目前对于抗肿瘤药物引起的心肌损伤更敏感、更客观和更全面的检查手段。心肺运动试验因便于了解心脏储备,动态全面观察心肌损害,无创等优点,成为目前评估抗肿瘤药物对心肌损害的重要检测诊断方法^[21]。

4 抗肿瘤药物引起心肌损伤的预防措施

(1) 控制危险因素:①限制药物剂量:在达到控制肿瘤的前提下,尽可能减少药物的剂量。②改变给药途径:缓慢静脉滴注可通过降低药物峰浓度而减轻心肌损伤,但此观点尚存在争议^[22-23]。③选择引起心肌损伤较低的药物,表柔比星及脂质体蒽环类药物导致的心肌损伤较低^[24]。(2) 使用心肌保护药物:如右丙亚胺、磷酸肌酸、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂、 β 受体阻滞剂等。右丙亚胺是目前唯一获 FDA 批准上市的蒽环类药物导致的心肌损伤的保护剂,该药物是螯合剂乙二胺四乙酸的亲脂性衍生物,进入体内后水解产生一种开环螯合剂 ADR-925,减少半醌自由基及超氧离子的产生,减轻脂质过氧化^[25]。与延迟使用右丙亚胺相比,早期使用可更好地预防左心室功能障碍。 β 受体阻滞剂对于蒽环类药物联合曲妥珠单抗治疗的乳腺癌患者的心脏收缩和舒张功能均有保护作用。血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂可以预防左室射血分数降低和心肌损伤^[26]。除此之外,还有线粒体保护剂、抗氧化剂、钙离子拮抗剂及生活方式的改变等其他治疗方法可能有助于减轻心肌损伤,但需要更多的临床证据^[27]。

5 总结

近年来许多数据表明,乳腺癌患者非乳腺癌死亡率尤其是心源性死亡因素所占比重明显增大^[28]。由此可见监测、防治乳腺癌抗肿瘤治疗所致的心肌损伤需要心血管专科和肿瘤专科医师高度重视、共同努力、密切合作,全面客观认识各种乳腺癌抗肿瘤治疗方法、药物的作用、代谢机制、相互作用以及毒副反应,制定乳腺癌患者抗肿瘤治疗方案前应对患者的肿瘤情况和心脏功能进行全面了解,充分评估抗肿瘤治疗的获益及潜在风险,必要时积极联合应用心脏保护药物^[29]。在抗肿瘤治疗前、中、后应对心肌损伤情况密切监测、定期随访,从而尽可能降低心肌损伤的发生风险。

参 考 文 献

- [1] Alarid-Escudero F, Blaes AH, Kuntz KM. Trade-offs between efficacy and cardiac toxicity of adjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer patients: do competing risks matter? [J]. *Breast J*, 2017, 23(4):401-409.
- [2] Huang J, Yan ZN, Rui YF, et al. Longitudinal rotation: a new way to detect the cardiotoxicity of anthracycline-based chemotherapy in breast cancer patients [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41):70072-70083.
- [3] Simões R, Silva LM, Cruz ALVM, et al. Troponin as a cardiotoxicity marker in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy: a narrative review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107:989-996.
- [4] Antolín S, Acea B, Albaina L, et al. Primary systemic therapy in HER2-positive operable breast cancer using trastuzumab and chemotherapy: efficacy data, cardiotoxicity and long-term follow-up in 142 patients diagnosed from 2005 to 2016 at a single institution [J]. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 2018, 11:29-42.
- [5] Bergamini C, Dolci G, Truong S, et al. Role of speckle tracking echocardiography in the evaluation of breast cancer patients undergoing chemotherapy: review and meta-analysis of the literature [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2019, 19(6):485-492.
- [6] Cai F, Luis MAF, Lin X, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: preventive strategies and treatment [J]. *Mol Clin Oncol*, 2019, 11(1):15-23.
- [7] Pistilli B, Marcellusi A, Latini L, et al. Cardiotoxicity related to long-term trastuzumab therapy in metastatic breast cancer: the potential role of treatment duration and cardiac risk factors [J]. *Breast J*, 2015, 21(3):318-321.
- [8] Du XL, Xia R, Liu CC, et al. Cardiac toxicity associated with anthracycline-containing chemotherapy in older women with breast cancer [J]. *Cancer*, 2009, 115(22):5296-5308.
- [9] Koelwyn GJ, Lewis NC, Ellard SL, et al. Ventricular-arterial coupling in breast cancer patients after treatment with anthracycline-containing adjuvant chemotherapy [J]. *Oncologist*, 2016, 21(2):141-149.
- [10] Murtagh G, Lyons T, O'Connell E, et al. Late cardiac effects of chemotherapy in breast cancer survivors treated with adjuvant doxorubicin: 10-year follow-up [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 156(3):501-506.
- [11] Boczar KE, Aseyev O, Sulpher J, et al. Right heart function deteriorates in breast cancer patients undergoing anthracycline-based chemotherapy [J]. *Echo Res Pract*, 2016, 3(3):79-84.
- [12] Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy [J]. *Ann Oncol*, 2002, 13(5):710-715.
- [13] Fumoleau P, Roché H, Kerbrat P, et al. Long-term cardiac toxicity after adjuvant epirubicin-based chemotherapy in early breast cancer: French Adjuvant Study Group results [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(1):85-92.
- [14] Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy [J]. *Ann Oncol*, 2002, 13(5):710-715.
- [15] Barish R, Gates E, Barac A. Trastuzumab-induced cardiomyopathy [J]. *Cardiol Clin*, 2019, 37(4):407-418.
- [16] Yu AF, Singh JC, Wang R, et al. Cardiac safety of dual anti-HER2 therapy in the neoadjuvant setting for treatment of HER2-positive breast cancer [J]. *Oncologist*, 2017, 22(6):642-647.
- [17] Zambetti M, Montemurro F, Morandi P, et al. Safety profile of subcutaneous trastuzumab for the treatment of patients with HER2-positive early or locally advanced breast cancer: primary analysis of the SCHEARLY study [J]. *Eur J Cancer*, 2018, 105:61-70.
- [18] Brain E, Caillet P, de Glas N, et al. HER2-targeted treatment for older patients with breast cancer: an expert position paper from the International Society of Geriatric Oncology [J]. *J Geriatr Oncol*, 2019, 10(6):1003-1013.
- [19] Nowsheen S, Viscuse PV, O'Sullivan CC, et al. Incidence, diagnosis, and treatment of cardiac toxicity from trastuzumab in patients with breast cancer [J]. *Curr Breast Cancer Rep*, 2017, 9(3):173-182.
- [20] Jacquinet Q, Meneveau N, Chatot M, et al. A phase 2 randomized trial to evaluate the impact of a supervised exercise program on cardiotoxicity at 3 months in patients with HER2 overexpressing breast cancer undergoing adjuvant treatment by trastuzumab; design of the CARDAPAC study [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):425.
- [21] Jerusalem G, Lancellotti P, Kim SB. HER2+ breast cancer treatment and cardiotoxicity: monitoring and management [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 177(2):237-250.
- [22] Marinko T, Borstnar S, Blagus R, et al. Early cardiotoxicity after adjuvant concomitant treatment with radiotherapy and trastuzumab in patients with breast cancer [J]. *Radiol Oncol*, 2018, 52(2):204-212.
- [23] Nowsheen S, Aziz K, Park JY, et al. Trastuzumab in female breast cancer patients with reduced left ventricular ejection fraction [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(15):e008637.
- [24] von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(7):617-628.
- [25] Tanriverdi O, Meydan N, Barutca S. Long-term effect of trastuzumab on QT dispersion in adjuvant treatment for patients with Her2 receptor positive breast cancer: a pilot study [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(5):3265-3271.
- [26] Mantarro S, Rossi M, Bonifazi M, et al. Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer [J]. *Intern Emerg Med*, 2016, 11(1):123-140.
- [27] Wang J, Xu R, Yuan H, et al. Single-cell RNA sequencing reveals novel gene expression signatures of trastuzumab treatment in HER2+ breast cancer: a pilot study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(26):e15872.
- [28] Costa SD, Jackisch C, Thomssen C. Future roles of lapatinib in ErbB2-positive breast cancer: adjuvant and neoadjuvant trials [J]. *Breast Care (Basel)*, 2010, 5(s1):22-24.
- [29] 冯泽豪, 姜萌, 卜军. 心脏磁共振评价化疗所致心肌损伤的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(5):667-672.

收稿日期: 2019-11-24