

肿瘤心血管病学的循证临床实践

徐俊波 黄刚 蔡琳 余秀琼 刘汉雄

(成都市心血管病研究所 成都市第三人民医院心血管内科 西南交通大学附属医院 重庆医科大学附属成都第二医院, 四川 成都 610031)

【摘要】 肿瘤疾病和心血管疾病均是当前全球的重大疾病负担和挑战。预期寿命得到延长的肿瘤患者,罹患抗肿瘤治疗相关的心血管疾病的概率明显增加,作为多学科整合的肿瘤心血管病学方兴未艾。现着重介绍当前肿瘤心血管病学的临床管理实践策略,为广大临床医师提供参考。

【关键词】 肿瘤心血管病学;抗肿瘤治疗;心血管毒性

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.05.007

Evidence-based Clinical Management in Cardio-oncology

XU Junbo, HUANG Gang, CAI Lin, YU Xiuqiong, LIU Hanxiong

(Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu Cardiovascular Disease Research Institute, Clinical College of Southwest Jiaotong University, The Second Affiliated Chengdu Clinical College of Chongqing Medical University, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】 Cancer and cardiovascular disease are currently important disease-related burdens and challenges worldwide. Cancer therapeutics-related cardiovascular diseases become more commonly in cancer patients with longer expected life time than before. In this background, cardio-oncology is emerging as a multi-discipline in past decades. Here, we introduce the general management in clinical practice of cardio-oncology in this article, which may be helpful for physicians in daily practice.

【Key words】 Cardio-oncology; Anti-cancer therapy; Cardiotoxicity

西方发达国家一半以上的死因是心血管疾病与肿瘤疾病^[1],中国2017年数据显示,心血管疾病与肿瘤疾病是目前中国的主要死亡原因^[2]。而抗肿瘤治疗相关的如心力衰竭等慢性心血管疾病日益成为肿瘤患者常见的非肿瘤死因之一。抗肿瘤治疗期间、治疗后均有导致急性冠脉综合征、高血压、心律失常以及血栓栓塞等事件的风险。随着肿瘤患者的爆炸式增加以及预期寿命的延长,与抗肿瘤治疗相关的短期心血管系统损伤及远期心血管事件将进一步增加^[3-4],值得广大心血管内科医师在临床实践中充分认识并引起重视。

近年来欧美心血管专业人士对肿瘤心血管病学日益重视,《Circulation》《JACC》《EHJ》等均有较多研究发表,2016年ESC亦发布相关立场声明,JACC最近也已成立首个肿瘤心血管病子刊《JACC:

CardioOncology》以促进该学科的发展。但迄今国内此领域的关注多局限在肿瘤学同道,而心血管病学界尚未足够重视,国内夏云龙等^[5-6]和张宇辉等^[7]对此领域颇有关注。肿瘤心血管病学(Cardio-Oncology, Onco-Cardiology),国内学界多译为肿瘤心脏病学,但抗肿瘤治疗不仅常引起心脏的损伤,同时也导致如冠状动脉、外周动脉、肺动脉和颈动脉等血管的损伤,因此笔者认为译为“肿瘤心血管病学”可能更妥帖,以避免重视抗肿瘤治疗对心脏损伤的同时,低估其对血管系统的潜在损伤。

目前已明确的心血管疾病与肿瘤共同的危险因素包括:年龄、吸烟、缺乏运动、超重/肥胖、血压增高、糖尿病、血脂异常和遗传因素等,而且两种疾病共有的症状包括呼吸困难、乏力、体重下降以及水肿等^[8-9],这些共有危险因素和症状,可影响临床实践中

对肿瘤和/或心血管病患者病情及治疗的决策。

1 抗肿瘤治疗的心血管系统损伤

抗肿瘤治疗对心脏的损伤主要集中在心肌细胞和传导系统等,进而影响到心脏传导功能及整体心功能。损伤可表现为心功能下降、心力衰竭、心律失常、心肌炎、心包炎和心包积液等。而对血管的损伤表现为血压增高、动脉粥样硬化进展加速、动静脉血栓、外周血管疾病、肺动脉高压和蛋白尿等(表 1)。

表 1 常见的抗肿瘤药物及心血管系统损伤	
心血管损伤	药物种类
左心功能不全/心力衰竭	蒽环类药物、人类表皮生长因子 2 抑制剂、蛋白酶抑制剂、烷化剂、酪氨酸激酶抑制剂、免疫检查点抑制剂、抗微管类
冠心病/心肌缺血	氟尿嘧啶类、铂剂、血管内皮生长因子抑制剂、免疫检查点抑制剂
高血压	血管内皮生长因子抑制剂
心律失常(心房颤动、心房扑动等)	酪氨酸激酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、蒽环类药物、mTOR 抑制剂、免疫检查点抑制剂、拓扑异构酶 II 抑制剂、氟尿嘧啶类、烷化剂
QT 间期延长	Arsentrioxid、蒽环类药物、酪氨酸激酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、组蛋白乙酰化转移酶抑制剂、促性腺素释放激素类、选择性雌激素受体调节剂
心包炎和心包积液	蒽环类药物、环磷酰胺、免疫检查点抑制剂
心肌炎	免疫检查点抑制剂
肺动脉高压	酪氨酸激酶抑制剂、蛋白酶抑制剂
外周血管疾病	酪氨酸激酶抑制剂
动脉血栓	蒽环类及以紫杉醇类、铂类等为基础的化疗
静脉血栓	血管内皮生长因子抑制剂、联合化疗

2 常见抗肿瘤药物

2.1 蒽环类

蒽环类代表药物多柔比星(doxorubicin)。蒽环类是诸多血液系统肿瘤及实体肿瘤治疗的基础性药物。与其相关的剂量依赖性急性损伤,可于用药后数小时、数周甚至 1 年内出现,其多表现为心律失常、心肌病、急性冠脉综合征以及心力衰竭。慢性损伤常在用药 10~20 年后出现,多以心力衰竭为表现,且取决于蒽环类药物累积用药总量以及相关危险因素,如:遗传因素、女性、年龄(>65 岁或<18 岁)、肾衰竭、既往或同时接受涉及心脏的放疗、联合化疗(烷化剂或抗微管药物和免疫靶向治疗)、既往高血压史和增加心室压力的心脏疾病史等^[10]。

2.2 人类表皮生长因子 2 抑制剂

人类表皮生长因子 2(HER2)抑制剂代表药物曲

妥珠单抗(trastuzumab),用于 HER2 阳性的乳腺癌。毒性作用似不呈剂量依赖性,多表现为心力衰竭,常于治疗期间出现,治疗间隙期或经心力衰竭药物治疗可缓解,再次启用前需评估心血管损伤风险,与蒽环类连用增加心力衰竭风险,其他需注意的危险因素还包括:既往放疗史、年龄<65 岁、体重指数>30 mg/m²、既往左室功能不全和高血压等^[10-11]。

2.3 酪氨酸激酶抑制剂

酪氨酸激酶抑制剂(TKI)代表药物舒尼替尼,心血管毒性反应多表现为左室收缩功能障碍、心力衰竭、心肌梗死、QT 间期延长和心律失常等^[8,10]。

2.4 血管内皮生长因子抑制剂

血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂损伤主要表现为血压升高,可于治疗期间或治疗后出现。与 VEGF-TKI 相关的血压升高呈剂量依赖性,停药后多可恢复。用药前明确有无高血压非常重要,降压治疗对肿瘤无明显影响^[12]。

2.5 免疫检查点抑制剂

心血管系统常见毒性反应为心肌炎、心肌病、室上性心律失常如心房颤动(约 30%)以及室性心律失常(约 27%)和高度房室传导阻滞(17%)常见^[13],相对少见的有心力衰竭、心肌缺血、应激性心肌病和心包炎等。多于启动免疫检查点抑制剂三个治疗周期左右出现,因此治疗期间需定期监测心电图,如有心悸、晕厥及黑矇等症状,需进一步明确原因^[10]。

2.6 激素类

治疗乳腺癌的选择性雌激素受体调节剂他莫昔芬和托瑞米芬,治疗前列腺癌的促性腺素释放激素类的戈舍瑞林和曲普瑞林等均可导致 QT 间期延长,增加尖端扭转型室性心动过速的风险^[14]。

3 放疗

一半以上肿瘤患者会接受放疗^[15],但因放疗常联合化疗,因此单独评价放疗的心血管损伤较为困难。如乳腺癌患者与放疗相关的急性心脏损害包括心包炎和心肌炎等。远期的损害则包括心脏瓣膜疾病、冠心病、缩窄性心包炎、限制型心肌病以及心律失常等^[8]。

典型的放疗相关心脏病可见于淋巴瘤患者初次治疗后 15~20 年,尤其是年轻患者。而霍奇金淋巴瘤患者放疗后的冠心病风险比普通人增加 4~7 倍,40 年的累积心血管疾病发病率为 50%。放疗也可导致植物神经功能失调,改变心脏交感神经及副交感神经平衡,表现为窦性心动过速、心率变异性的改变及敏感性下降,如鼻咽癌患者放疗可能影响颈动脉窦功能

导致动脉压力反射受损^[16], 出现血压波动过大以及直立不耐受等。此外, 头颈部肿瘤放疗导致颈动脉假性动脉瘤^[17]和颈内动脉狭窄^[18]等已有不少文献报道。

4 肿瘤患者管理

4.1 识别高危患者

心血管毒性风险首先需个体化评估。启动抗肿瘤治疗前, 均应通过了解既往心血管病史、既往心脏毒性药物用药史、体格检查、心电图和心脏彩色超声等评估有无亚临床左心功能不全, 从而进行风险评估。其中三维超声测定射血分数较二维超声测定重复性更好^[19], 但目前临床尚未广泛运用。目前已明确的抗肿瘤治疗心血管损伤的危险因素包括: 女性、非洲裔、过早或过晚暴露于心脏毒性物质(<15 岁或>65 岁)、曾有或伴有纵隔放疗史、超重以及传统心血管危险因素, 如高血压和糖尿病等^[10]。若有 3 个及以上上述危险因素存在, 与无危险因素的患者相比, 心血管损伤的风险增高 5~6 倍^[8], 对此类患者需特别警惕。但无相关危险因素的患者也可出现心血管毒性反应, 这可能与潜在的心血管损伤的个体遗传敏感性有关。

ESC 推荐启动抗肿瘤药物前, 心脏彩色超声无异常及低临床风险患者, 在 4 个 HER2 抗体治疗周期, 或 200 mg/m² 多柔比星或等同剂量药物治疗后随访心脏彩色超声, 基线心脏彩色超声异常以及有临床危险因素者, 随访应更频繁。心功能损伤定义为经心脏超声测量计算的左室射血分数下降>10%, 且射血分数值<50%。而左室长轴缩短率也是被推荐的反映左室收缩功能障碍的指标, 下降超过基线值的 15%, 需考虑心脏毒性损伤^[10]。接受放疗患者, 因与其相关的冠心病多于治疗后 15~20 年出现, ESC 推荐每 5 年进行一次无创性缺血诊断检查。纵隔放疗后应每 5 年随访一次, 10 年后查心脏彩色超声, 以尽早发现心脏瓣膜疾病。纵隔放疗后 5 年也应随访脑部和颈部血管彩色超声^[10]。

4.2 识别心脏损伤的手段

包括心肌标志物, 如肌钙蛋白 I/T、高敏肌钙蛋白 I/T、脑钠肽和 N 末端脑钠肽前体。心电图评估心律失常, 心脏彩色超声评估有无室壁活动障碍, 测定左室射血分数和左室长轴缩短率等, 心肌核素显象评估左室功能, 心脏磁共振成像评估心脏结构和功能等, 血管彩色超声以及 CT/磁共振血管成像, 必要时行心肌活检和血管造影等评估心脏血管损伤, 而人工智能技术在心血管影像学领域中的运用或能进一步助力肿瘤患者心血管损伤的早期准确识别^[20-21]。

4.3 心血管损伤的预防和处理

对化疗相关的心功能不全或心力衰竭, 可能有用

的一般性措施包括: 评估处理心血管危险因素, 优化合并的冠心病、心力衰竭、高血压和外周血管病等的处理方案, 避免延长 QT 间期的药物, 纠正电解质紊乱, 减少心脏放射检测^[10]。

蒽环类药物: 控制累积用药剂量以减少剂量依赖性毒性反应, 同时使用有心脏保护作用的右丙亚胺 (dexrazoxan), 采用适合的用药方式 (选用脂溶性多柔比星或延长连续泵入时间, 以降低血浆药物峰浓度), 若射血分数较基线下降>10%, 应考虑短期暂停用药。

HER2 抑制剂: 使用曲妥珠单抗时, 如射血分数<45% 或射血分数为 45%~49% 而较基线值下降 10%, 考虑暂停用药, 并使用血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)。视存在的合并症, β 受体阻滞剂也可替代 ACEI 使用。在联合化疗蒽环类药物结束后, 可考虑延迟启用曲妥珠单抗。心脏保护药物原则上应持续使用, 尤其是在同时接受蒽环类药物治疗的患者。

嘧啶类药物: 肿瘤患者若合并冠心病, 需强化如吸烟、高血压、糖尿病和高脂血症等危险因素的控制。嘧啶类药物在冠状动脉正常的肿瘤患者也可导致心绞痛、心肌缺血、心肌梗死和心律失常等, 因此在冠心病患者中应尽量避免使用此类药物, 若无替代方案可选, 使用时需严密监测上述潜在心血管损害。

VEGF 抑制剂: 用药前应仔细评估心血管风险, 严密监测血压, 停用可能导致血压升高的药物 (如激素、非甾体类抗炎药和促红细胞生成素等)。针对和 VEGF 抑制剂相关的血压升高, 一线药物考虑 ACEI、血管紧张素 II 受体阻滞剂以及二氢吡啶类钙通道阻滞剂 (氨氯地平和非洛地平)。若存在心力衰竭和心功能不全的风险, 考虑使用 ACEI 和 β 受体阻滞剂。因地尔硫草和维拉帕米增加 VEGF 类药物血浆浓度, 增加不良反应, 应避免使用。

有学者提出了“ABCDE”策略以预防肿瘤患者的心血管病风险^[22-23]。A: Awareness, Assessment, Aspirin; B: Blood-pressure control; C: Cholesterol lowering, Cigarette cessation; D: Diet, Dose of chemotherapy, Diabetes management; E: Exercise, Echocardiography。该策略或许有助于预防患者肿瘤复发。

5 肿瘤患者心血管系统损伤的管理策略

(1) 积极建立肿瘤心血管病门诊: 可在心血管中心或肿瘤中心设立肿瘤心血管病门诊, 建立肿瘤与心血管医生协作团队, 或整合三级医院肿瘤科与心血管内科建立院内会诊评估制度, 或借助互联网+和 5G 技术建立肿瘤专科医院/中心与心脏专科医院/中心之间的远程诊疗联系。(2) 启动抗肿瘤治疗前, 由心血

管医师评估心血管损伤风险,与肿瘤科医师在标准化放疗的基础上,共同制定个体化的抗肿瘤方案,降低心血管损伤风险。(3)抗肿瘤治疗过程中,动态监测,尽早发现心血管系统损伤,积极处理。(4)抗肿瘤治疗后,心血管医师参与患者随访,定期通过心电图、心脏彩色超声、血管彩色超声或其他影像学检查,及时发现与放化疗相关的心血管损害并及时干预。

6 展望

肿瘤心血管病学的发展日新月异,临床实践中需整合肿瘤病学、心血管病学和影像学等多个学科,并实现多学科协作下从以疾病到以患者为中心的诊疗思路转换。此外,深入研究各类抗肿瘤药物对心血管系统损伤的机制,抗肿瘤新药上市前潜在心血管损伤的评估,抗肿瘤药物心血管损伤保护性药物研发也尤为重要。而未来的临床研究或能为肿瘤心血管病学实践提供更多循证证据,如抗肿瘤治疗中如何最佳预测心血管系统损伤(特异性的标志物及人工智能辅助的影像学手段),出现心血管系统损伤后何时、如何调整治疗方案(是否继续抗肿瘤治疗,药物剂量、治疗周期、用药时间点的调整),抗肿瘤治疗中如何有效预防心血管损伤,强化基础心血管疾病治疗能否让肿瘤患者额外获益,肿瘤患者合并慢性心血管疾病的全程优化管理(互联网+及人工智能可穿戴设备)等,而心血管界同道也必将为此新兴学科的发展贡献积极作用。

参考文献

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide; sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5):E359-E386.
- [2] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 394(10204):1145-1158.
- [3] Huang G, Yeung CY, Lee KK, et al. Androgen deprivation therapy and cardiovascular risk in Chinese patients with nonmetastatic carcinoma of prostate [J]. *J Oncol*, 2014, 2014:529468.
- [4] Tschöpe C, Kherad B, Spillmann F, et al. Kardiovaskuläre Risiken unter Androgen-Deprivationstherapie zur Behandlung des hormonabhängigen Prostatakarzinoms: Unterschiede zwischen GnRH-Antagonisten gegenüber GnRH-Agonisten [J]. *Herz*, 2016, 41(8):697-705.
- [5] 王阿曼, 夏云龙. 大数据时代肿瘤心脏病学机遇和挑战 [J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(2):135-138.
- [6] Zhang Y, Liu Y, Xia Y. Dedicated to cardio-oncology [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(8):907-909.
- [7] 安涛, 赵雪梅, 张宇辉. 靶向药物治疗所致心功能异常的防治 [J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(7):596-598.
- [8] Hohmann C, Baldus S, Pfister R. Krebserkrankungen heilen und das Herz schützen: Herausforderungen der Kardioknologie im Zeitalter moderner Tumorthérapien [J]. *Herz*, 2019, 44(2):175-188.
- [9] Meijers WC, de Boer RA. Common risk factors for heart failure and cancer [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(5):844-853.
- [10] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines; The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(36):2768-2801.
- [11] Pondé NF, Lambertini M, de Azambuja E. Twenty years of anti-HER2 therapy-associated cardiotoxicity [J]. *ESMO Open*, 2016, 1(4):e000073.
- [12] Rini BI, Cohen DP, Lu DR, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(9):763-773.
- [13] Escudier M, Cautela J, Malissen N, et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity [J]. *Circulation*, 2017, 136(21):2085-2087.
- [14] Barber M, Nguyen LS, Wassermann J, et al. Cardiac arrhythmia considerations of hormone cancer therapies [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(5):878-894.
- [15] Mahmood SS, Nohria A. Cardiovascular complications of cranial and neck radiation [J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2016, 18(7):45.
- [16] Sharabi Y, Dendi R, Holmes C, et al. Baroreflex failure as a late sequela of neck irradiation [J]. *Hypertension*, 2003, 42(1):110-116.
- [17] Lau WY, Chow CK. Radiation-induced petrous internal carotid artery aneurysm [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2005, 114(12):939-940.
- [18] Cheng SW, Wu LL, Ting AC, et al. Irradiation-induced extracranial carotid stenosis in patients with head and neck malignancies [J]. *Am J Surg*, 1999, 178(4):323-328.
- [19] Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, et al. Reproducibility echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(1):77-84.
- [20] McDonald JP, MacNamara JP, Zaha VG. Challenges in implementing optimal echocardiographic screening in cardio-oncology [J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2019, 21(8):39.
- [21] Balanescu DV, Monlezun DJ, Donisan T, et al. A cancer paradox: machine-learning backed propensity-score analysis of coronary angiography findings in cardio-oncology [J]. *J Invasive Cardiol*, 2019, 31(1):21-26.
- [22] Bhatia N, Santos M, Jones LW, et al. Cardiovascular effects of androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: ABCDE steps to reduce cardiovascular disease in patients with prostate cancer [J]. *Circulation*, 2016, 133(5):537-541.
- [23] Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(15):1457-1467.

收稿日期:2019-11-25