

· 临床病理讨论 ·

蒽环类抗肿瘤药诱发心肌病 1 例及文献复习

林莹^{1,2}, 李彦华¹, 郭新红¹, 徐勇^{1*}, 李玉峰¹, 刘昱圻¹, 金荣杰¹

(¹ 解放军总医院心血管内科, 北京 100853; ² 解放军总医院海南分院心血管内科, 三亚 572013)

【摘要】 回顾性分析 1 例病情特殊的扩张性心肌病患者, 65 岁女性, 之前无心脏病史。主要表现为胸闷、气短, 相关检查提示扩张性心肌病, 既往因乳腺癌接受蒽环类抗肿瘤药治疗。回顾之前发表的其他病例数据, 总结蒽环类抗肿瘤药诱导心肌病的相关诊治经验, 采用规范化、个体化治疗后患者症状缓解。因此, 应用蒽环类抗肿瘤药治疗时应监测、防治由化疗药物导致的心脏毒性。若病变发展为慢性心脏毒性表现, 则尽早应用改善心肌预后的药物。

【关键词】 蒽环类抗肿瘤药; 抗肿瘤治疗; 心脏毒性; 心肌病

【中图分类号】 R979.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.01.014

Anthracycline-induced cardiomyopathy in cancer therapy: one case report and literature review

LIN Ying^{1,2}, LI Yan-Hua¹, GUO Xin-Hong¹, XU Yong^{1*}, LI Yu-Feng¹, LIU Yu-Qi¹, JIN Rong-Jie¹

(¹ Department of Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ² Department of Cardiology, Hainan Branch of Chinese PLA General Hospital, Sanya 572013, China)

【Abstract】 We retrospectively analyzed a particular case of dilated cardiomyopathy, that is, a 65-year-old woman who had no history of heart disease mainly presenting chest tightness and shortness of breath. Related examinations suggested dilated cardiomyopathy, and the patient had ever received anthracycline drugs for breast cancer treatment. We reviewed related literatures and summarized the experience on diagnosis and treatment of anthracycline-induced cardiomyopathy. After standardized and individualized treatment, her symptoms were relieved. Therefore, we should monitor cardiac function during anthracyclines administration to prevent and treat cardiac toxicity caused by chemotherapy drugs. If the condition develops into chronic heart disease, the drugs to improve myocardial prognosis should be used as early as possible.

【Key words】 anthracyclines; anti-tumor therapy; cardiotoxicity; cardiomyopathy

Corresponding author: XU Yong, E-mail: wy276532635@163.com

1 病例摘要

患者, 女性, 65 岁, 体质量 59.5 kg, 体表面积 1.58 m², 主因胸闷、气短 3 个月入院。症状多于劳累或活动量大时加重, 休息后可缓解, 偶有夜间阵发性呼吸困难, 坐位能缓解。既往无心脏基础疾病, 合并糖尿病史 6 年, 血糖控制良好, 无吸烟、饮酒史。5 年前行乳腺癌根治术, 术后化疗方案为盐酸表柔比星 + 环磷酰胺, 2 周期后病情缓解。因考虑患者乳腺癌的原发灶较小, 且用药期间有频繁早搏症状, 化疗方案更改为多西他赛 + 环磷酰胺, 巩固强化治疗 4 周期。患者累积用盐酸表柔比星 (新一代蒽环类抗肿瘤药) 300 mg, 环磷酰胺 (烷化类抗肿瘤药) 5200 mg, 多西他赛 (紫杉醇类抗肿瘤药) 400 mg。术后每年复查心脏超声, 左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 基本呈逐年下降趋势 (第一

年 55%, 第二年 53%, 第三年 50%, 第四年 48%)。入院诊断: 扩张性心肌病 (抗肿瘤药物所致) 心功能 III 级; 左乳腺浸润性导管癌切除术后; 2 型糖尿病。入院后考虑患者的心肌损害因蒽环类抗肿瘤药所致, 采取吸氧、利尿、改善心脏负荷, 给予磷酸肌酸、辅酶 Q10、曲美他嗪等营养心肌的对症支持治疗, 并加用血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI) 培哚普利和 β 受体阻滞剂美托洛尔缓释片以及醛固酮拮抗剂螺内酯。患者症状缓解, 胸闷、气短等症状消失, 脑钠肽前体 (pro-brain natriuretic peptide, proBNP) 降至正常范围, 心脏超声示 LVEF 35%, 较入院时提高。

入院查体: 体温 36.6℃, 脉搏 85 次/min, 血压 84/51 mmHg, 氧饱和度 97%, 神志清楚, 口唇无发绀, 颈部静脉无充盈, 双肺呼吸音清, 未闻及明显干湿性啰音, 无胸膜摩擦音。心率 85 次/min, 律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂

音,心浊音界向左下扩大,腹部平软,无压痛及反跳痛,双下肢及眼睑无浮肿。

血生化结果:心肌酶、肝肾功能正常,proBNP 2800 pg/ml。心电图:窦性心律,无明确 ST-T 波改变。心脏超声:LVEF 30%,左心室增大(左心室舒张末径 63 mm,收缩末径 52 mm),右心室稍大,左心室壁心肌运动弥漫性减弱,左心室整体收缩功能减低,主肺动脉增宽,肺动脉压力轻度增高,二、三尖瓣少量反流,少量心包积液,左室限制性充盈异常。冠状动脉 CT 检查未见异常。心脏核磁共振显像:心脏增大,以左心室扩张为主,左心室心肌变薄,心尖变圆钝,运动成像显示左心室心肌弥漫运动功能减低,表现为心肌变薄,收缩增厚率降低,心内膜运动幅度减弱,未见收缩期反向运动幅度,黑白对比成像心肌呈长短 T2 信号,局部心内膜下可见血流信号抑制不充分导致的高信号,延迟增强扫描心肌未见明确的异常强化,右心室形态正常,右心室室壁运动和右心室运动协调,无反流征象,LVEF 30%,符合扩张性心脏病。

2 临床病理讨论

林莹住院医师 该患者有乳腺癌(应用蒽环类抗肿瘤药化疗)、糖尿病史,胸闷、气短 3 个月,既往无心脏基础疾病病史,根据心功能化验结果、心脏超声、心脏核磁共振检查并结合病史、体征,参照欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology,ESC)2016 年抗癌治疗专家共识,药物导致的慢性心脏毒性与一般心肌病类似,起病缓慢,可以从无症状、隐匿到血流动力学不稳定甚至猝死,早期阶段缺乏特异性的检测手段。目前临床主要监测心功能变化,如超声心动图、放射性核素心室显像、生化标记(如肌钙蛋白、proBNP)、心脏核磁共振成像等,但是通常只在较晚期才能检测出心脏毒性。心内膜心肌活检被认为是蒽环类抗肿瘤药心脏毒性的“金标准”^[1],但属有创检查,需资深专家操作并解释结果,且检测心肌组织样本小,因而受限。该患者心脏超声、心脏核磁共振检查结果均提示左心室扩大,弥漫性运动能力减低,LVEF 下降,且符合抗肿瘤药物心脏毒性诊断标准^[2](LVEF < 55% 且较基线水平下降达 5%,同时伴随慢性心力衰竭的症状或体征),并排除家族性、乙醇、病毒感染、先天性、病毒、自身免疫、甲状腺功能异常、围产期心肌病等原因,且 LVEF 下降发生在抗肿瘤药物治疗后。因此,考虑抗肿瘤药物诱导的扩张性心肌病。目前国内外对抗肿瘤药物诱导的心肌病报道已较多,治疗原则与常见扩张性心肌病类似。避免劳累和感染,低盐饮食,应用洋地黄和利尿药,长期口服扩血管、ACEI 类药物。近年发现心力衰竭能使肾上腺素能神经过度兴奋, β 受体密度下调,因此,长期口服 β 受体阻滞剂可使心肌内 β 受体上调而延缓病情进展^[3]。

李彦华主治医师 同意林医师意见。蒽环类抗肿瘤药诱导的心脏毒性可分为急性、慢性和迟发性。急性期一般在给药后几小时或几天内发生;慢性一般在化疗后的 1 年内发生,发生和发展很快,为致命性的;迟发性一般在化疗后数年内或数十年内发生(中位期为 7 年)。目前认为,蒽环类抗肿瘤药引发慢性或迟发性心脏毒性呈剂量依赖性,表现为心室

功能障碍、冲动形成障碍或传导障碍,呈不可逆性,目前尚无有效的治疗手段。据文献报道,盐酸表柔比星累积剂量超过 900 mg/m² 时,左心室功能障碍发生率高达 11.4%^[4]。然而,近几年的研究发现,更低的累积剂量也可致心肌损害,如剂量低至 100 mg/m² 时,仍会导致患者左心室后负荷增加,存在导致心力衰竭的风险,累积剂量达 270 mg/m² 时,风险会增加 4.5 倍^[5]。随着患者生存期及随访时间的延长,也许根本并不存在有安全剂量,尤其存在以下高危因素时,如极端年龄(<4 岁或 >65 岁)、放射治疗史、女性、既往有心脏疾病、高血压、肝病、糖尿病、联合烷化剂(如环磷酰胺)、联合靶向药物、高热状态等^[6]。其发生机制尚不明确,目前普遍认为它与铁离子介导的活性氧自由基增加、脂质过氧化,以及心肌细胞线粒体 DNA 的氧化损伤有关^[7,8]。该患者主要临床表现为胸闷、气短、呼吸困难,LVEF 下降明显,proBNP 水平升高,临床上可依据美国纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA)和常见不良反应事件评价标准分别对心功能和心脏毒分级进行评估^[9,10]。患者就诊时心功能 III 级,处于 II 度或中度心力衰竭,心脏不良事件评定 3 级,对抗心衰治疗有反应,治疗后心功能改善。当然,如 LVEF 进行性下降,恶化到难治性或顽固性心力衰竭,则需依赖静脉血管活性药物维持血流动力学稳定,甚至左室辅助装置或心脏移植治疗。

郭新红副主任医师 同意两位医师意见。蒽环类抗肿瘤药主要用于治疗实体肿瘤和血液系统的恶性肿瘤,疗效优^[11]。然而,由于其导致不可逆的心肌损害,影响肿瘤患者预后^[12]。例如,当阿霉素累积剂量达到 400 mg/m²,充血性心力衰竭发生率为 5%,当累积剂量达 700 mg/m²,充血性心力衰竭发生率高达 48%^[13]。Cardinale 等^[14]的研究入组 2625 例患者(平均随访 5.2 年),得出蒽环类抗肿瘤药诱导的心脏毒性总发病率 9%,其中 98% 在一年以后发生且无症状,表现为 LVEF 逐步下降,可能与蒽环类抗肿瘤药影响心脏的代偿机制有关。此外,该研究也发现,心肌损害如能早期诊断并予以治疗,预后好。相反,病变发现晚,心脏结构发生不可逆性重构,预后差。一个小规模的随机对照研究(随访 6 个月)显示,应用蒽环类抗肿瘤药化疗的第一个周期就开始应用卡托普利和卡维地洛预防心力衰竭,无论低风险组还是高风险组均获益^[15]。

该例患者虽然盐酸表柔比星累积量未达到 900 mg/m² (2016 年最新的欧洲心脏病学会抗癌治疗专家共识,推荐盐酸表柔比星累积剂量 < 720 mg/m²),但仍发生该药诱导的心脏毒性。由此可见,该药存在一定的个体差异,尤其在易感人群中。治疗前需充分评估其获益和潜在风险,全面了解患者的器官功能、肿瘤情况,包括药物的作用机制、代谢途径、药物之间的相互作用、毒副反应,与患者及家属充分沟通,权衡利弊,尽量降低心脏毒性特别是心力衰竭的风险。同时,治疗期间和治疗后,需要多学科专家包括肿瘤、心脏科专家密切合作,严密监测、防治由化疗所致的心脏毒性。对于高风险人群,需尽早应用预防心脏毒性药物。目前指南上推荐的右丙亚胺是公认的预防蒽环类心脏毒性的最有效药物,可

以减少心力衰竭的发生^[16]。然而,当病变发展到慢性心脏毒性,根据美国《ACC/AHA 成人慢性心力衰竭诊断治疗指南》,推荐心力衰竭患者需长期应用ACEI或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin Ⅱ receptor antagonist, ARB)、醛固酮受体拮抗剂、 β -受体阻滞剂治疗,且ACEI/ARB、 β -受体阻滞剂逐渐增加到最大耐受剂量,通过交感神经、RAS系统的神经体液调节来抑制心脏重构,改善患者预后。

徐勇主任医师 同意该疾病诊断及治疗。目前认为,以蒽环类抗肿瘤药为基础的化疗患者,其终身都有发生左心室功能障碍及心力衰竭的风险,距离肿瘤治疗时间窗可 ≥ 10 年^[17]。因此,即使无症状患者,左心室功能障碍和心力衰竭仍可发生。因此,应定期进行心脏影像学 and 生物标记物监测,尤其是那些累积剂量高或肿瘤治疗期间出现心功能障碍患者。右丙亚胺是一种细胞内的铁螯合剂,可有效防止蒽环类抗肿瘤药所致的左心室功能障碍。考科蓝荟萃分析中,右丙亚胺能显著降低蒽环类药物所致的心力衰竭^[16]。然而,荟萃分析也表明,对已发生心力衰竭的患者,右丙亚胺治疗是无效的^[18]。本例患者虽应用盐酸表柔比星未超过累积剂量,但高危患者是否需应用右丙亚胺预防,其效果如何仍待进一步研究。欧洲指南也只推荐成年人或乳腺癌患者应用多柔比星累积剂量超过300 mg/m²或盐酸表柔比星540 mg/m²时应用右丙亚胺^[19]。对于不需继续应用蒽环类抗肿瘤药且LVEF保留的心力衰竭患者,早期规范化应用ACEI/ARB和 β -受体阻滞剂是否获益尚缺乏大规模临床试验数据^[20]。本例患者为LVEF降低的心力衰竭患者,需长期应用ACEI/ARB、 β -受体阻滞剂,同时密切监测出入量和BNP等相关指标,避免受凉、劳累。

【参考文献】

- [1] Jiang L, Long H, Wang QH. Hot issues in the clinical application of protective agents against cardiac toxicity caused by anthracyclines[J]. Chin J Clin Oncol, 2011, 38(16): 991-994.
- [2] Gillespie HS, McGann CJ, Wilson BD. Noninvasive diagnosis of chemotherapy related cardiotoxicity[J]. Curr Cardiol Rev, 2011, 7(4): 234-244.
- [3] Chen QM, Zhang J, Wei BQ, et al. Hemodynamic change in patients with acutely decompensated chronic heart failure undergoing low-dose of oral administration of beta-blocker[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2010, 9(3): 245-248.
- [4] Angsutararux P, Luanpitpong S, Issaragrisil S. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: overview of the roles of oxidative stress[J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015: 795602. DOI: 10.1155/2015/795602.
- [5] van Dalen EC, van der Pal HJ, Kok WE, et al. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow-up study [J]. Eur J Cancer, 2006, 42(18): 3191-3198. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.08.005.
- [6] Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology[J]. Mayo Clin Proc, 2014, 89(9): 1287-1306. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013.
- [7] Simunek T, Sterba M, Popelova O, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron[J]. Pharmacol Rep, 2009, 61(1): 154-171.
- [8] Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL, et al. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies[J]. J Mol Cell Cardiol, 2012, 52(6): 1213-1225. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2012.03.006.
- [9] Sterba M, Popelova O, Vavrova A, et al. Oxidative stress, redox signaling, and metal chelation in anthracycline cardiotoxicity and pharmacological cardioprotection [J]. Antioxid Redox Signal, 2013, 18(8): 899-929. DOI: 10.1089/ars.2012.4795.
- [10] Marty M, Espie M, Llombart A, et al. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy [J]. Ann Oncol, 2006, 17(4): 614-622. DOI: 10.1093/annonc/mdj134.
- [11] Hershtman DL, McBride RB, Eisenberger A, et al. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2008, 26: 3159-3165. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.1242.
- [12] Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy[J]. N Engl J Med, 2000, 342: 1077-1084. DOI: 10.1056/NEJM200004133421502.
- [13] Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials[J]. Cancer, 2003, 97(11): 2869-2879. DOI: 10.1002/cncr.11407.
- [14] Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy[J]. Circulation, 2015, 131(22): 1981-1988. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.
- [15] Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left ventricular dysfunction with enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive chemotherapy for the treatment of malignant hemopathies) [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(23): 2355-2362. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.072.
- [16] van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, et al. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 6: CD3917. DOI: 10.1002/14651858.CD003917.
- [17] de Azambuja E, Ameye L, Diaz M, et al. Cardiac assessment of early breast cancer patients 18 years after treatment with cyclophosphamide-, methotrexate-, fluorouracil- or epirubicin-based chemotherapy[J]. Eur J Cancer, 2015, 51(17): 2517-2524. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.08.011.
- [18] Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. Eur J Heart Fail, 2011, 13(1): 1-10. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq213.
- [19] Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(1): 127-145. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.2627.
- [20] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.

(编辑:王彩霞)