肿瘤治疗中的心血管疾病

中国医学科学院　　国家心血管病中心
阜外医院　　心力衰竭中心

张宇辉

肿瘤心脏病学的发起和进展

2000年 国际上首个“肿瘤心脏病学病房”（Onco-cardiology unit）
在德克萨斯大学安德森癌症中心建立

2009年 国际心脏肿瘤学会（International Cardioncology Society，ICOS）
由欧洲癌症中心成立

European Heart Journal Advance Access published August 26, 2016

European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehw211

ESC CPG POSITION PAPER

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)

Authors/Task Force Members: Jose Luis Zamorano* (Chairperson) (Spain), Patrizio Lancellotti* (Co-Chairperson) (Belgium), Daniel Rodriguez Muñoz (Spain), Victor Aboyans (France), Riccardo Asteggiano (Italy), Maurizio Galderisi (Italy), Gilbert Habib (France), Daniel J. Lenihan[1] (USA), Gregory Y. H. Lip (UK), Alexander R. Lyon (UK), Teresa Lopez Fernandez (Spain), Dania Mohty (France), Massimo F. Piepoli (Italy), Juan Tamargo (Spain), Adam Torbicki (Poland), and Thomas M. Suter (Switzerland)

ASCO Guideline Panel Members

Member	Affiliation
Saro Armenian, Co-Chair	City of Hope
Jean-Bernard Durand, Co-Chair	MD Anderson Cancer Center
Daniel Lenihan, Steering Committee	Vanderbilt University
Joseph Carver	University of Pennsylvania
Louis S. Constine	URMC Rochester
Susan Dent	The Ottawa Hospital Cancer Centre
Pamela S. Douglas	Duke University
Michael Ewer	MD Anderson Cancer Center
Carol Fabian	University of Kansas Medical Center
Melissa Hudson	St. Jude Children's Research Hospital
Lee Jones	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
Bonnie Ky	Hospital of the University of Pennsylvania
Kevin Oeffinger	Memorial Sloan Kettering
Neelima Denduluri, PGIN Representative	Virginia Cancer Specialists
Kathryn Ruddy	Mayo Clinic
Erica L. Mayer	Dana-Farber Cancer Institute
Javid Moslehi	Vanderbilt University
Katharine Ray, Patient Representative	Communications and Brand Professional
Ana Barac	Medstar Heart Institute Medstar Washington Hospital Center
Mariell Jessup	University of Pennsylvania

www.asco.org/cardiac-guideline

©American Society of Clinical Oncology 2016. All rights reserved.

ASCO GUIDELINES

肿瘤药物相关心脏毒性分类

- 心肌功能异常和心力衰竭
- 冠状动脉疾病
- 瓣膜疾病
- 高血压
- 血栓性疾病
- 周围血管壁和卒中
- 肺动脉高压
- 其他心血管并发症

肿瘤药物与
心脏功能和心力衰竭

目录

CONTENTS

1 肿瘤药物相关心力衰竭概况

2 肿瘤药物相关心力衰竭的诊断和检查

3 肿瘤药物相关心力衰竭的防治

心血管毒性是长期生存乳腺癌患者首要死因

对63,566位乳腺癌患者长期随访（105个月）发现

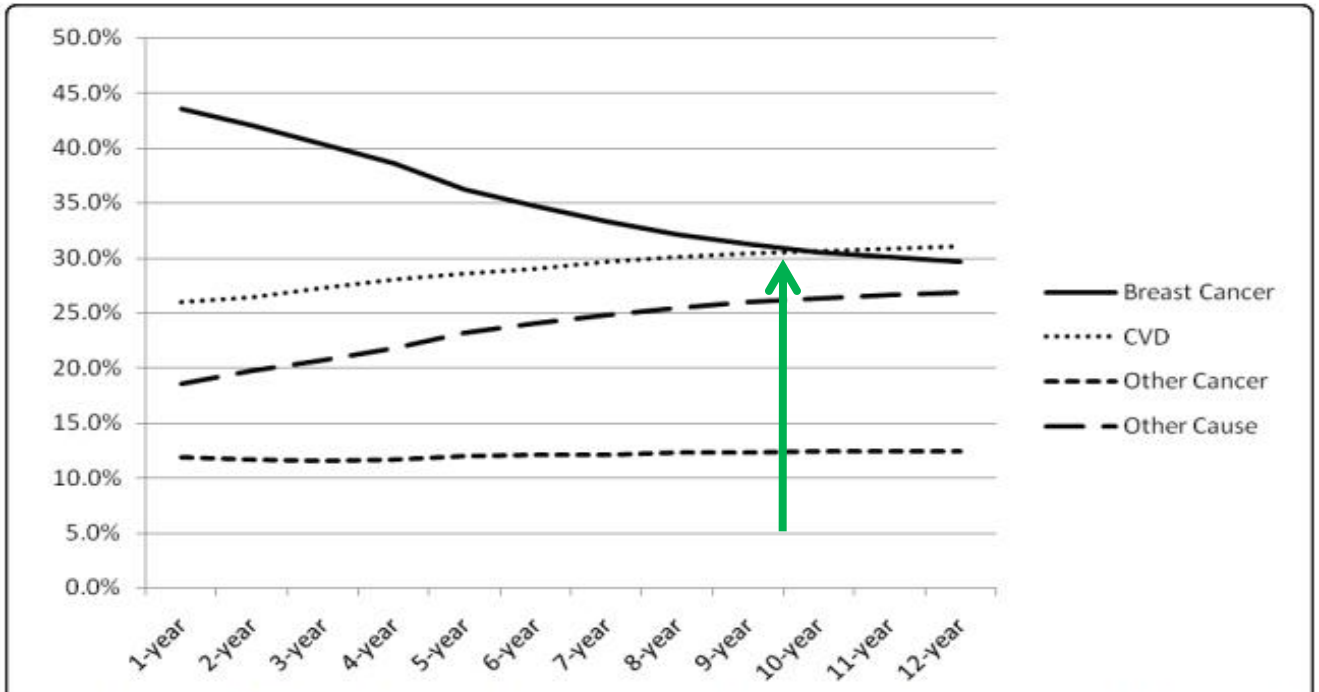


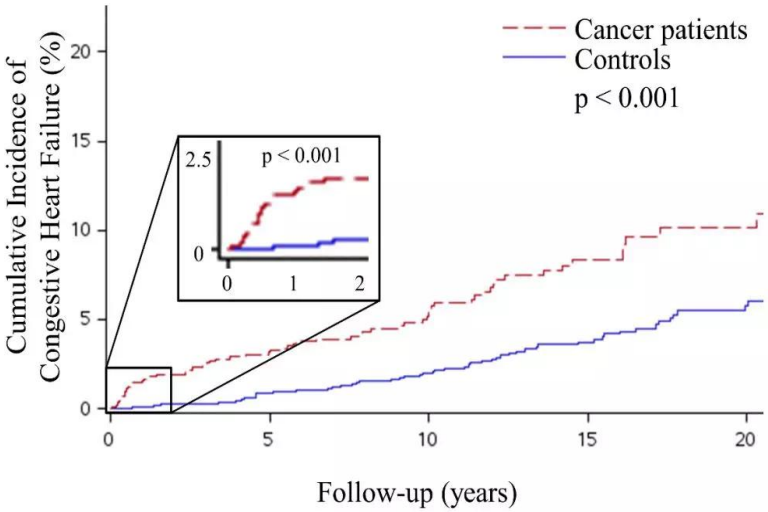
Figure 2 Proportional distribution of cumulative leading causes of death by time since breast cancer diagnosis. CVD: cardiovascular disease.

- 10年内乳腺癌患者是首要死亡原因为原发病（15.1%）
- 10年后乳腺癌患者首要死亡原因是心血管病（15.9%）

Breast Cancer Research 2011, 13:R64

淋巴瘤和乳腺癌患者近期和远期心力衰竭风险增加

Figure 1. Incidence of Congestive Heart Failure in Breast Cancer and Lymphoma Patients Compared With Matched Controls



- 研究利用Rochester流行病学项目回顾性分析了美国Olmsted县自1985年1月1日至2010年12月31日期间诊断为乳腺癌或淋巴瘤的患者。最终本研究共入选900名患者和1550名对照人群。
- 与对照组比较，肿瘤患者新发充血性心力衰竭风险增加3倍（HR 3.65; CI 2.55-5.24; p <0.01）。这种风险在诊断肿瘤后的第1年最显著，而且在将近20年的随访中持续存在（图1）
- 多元回归分析显示，在校正了冠状动脉疾病，高血压，高脂血症，肥胖症，性别和放射治疗的变量后，阿霉素累积剂量≥300mg / m2（HR 2.34; 1.34-4.07; p <0.01），诊断肿瘤年龄（年龄≥80岁vs. 60-69岁：HR 3.06; CI 1.23-7.31; p <0.01）以及合并糖尿病（HR 2.39; CI 1.24-4.59; p <0.01）是肿瘤患者发生充血性心力衰竭的独立危险因素。

JACC 2018,

抗肿瘤治疗相关心脏毒性分类

急性心脏毒性

在给药后的几小时或几天内发生
表现：心内传导紊乱和心律失常，
极少数：急性左心衰
多为可逆性，一般不影响继续化疗。

进展？

慢性心脏毒性

化疗的一年内发生
表现：左心室功能障碍→心衰

迟发性心脏毒性

在化疗后数年发生
表现：心衰、心肌病及心律失常等

常规化疗药物与心力衰竭发生的关系

常规化疗药物	发病率
蒽环类药物	
多柔比星（阿霉素）	
400mg/m²	3-5
550mg/m²	7-26
700mg/m²	18-48
伊达比星（>90mg/m²）	5-18
表柔比星（>900mg/m²）	0.9-11.4
米托蒽醌（>120mg/m²）	2.6
脂质体蒽环类药物（>900mg/m²）	2

常规化疗药物	发病率
烷化剂	
环磷酰胺	7-28
异环磷酰胺	
＜10g/m2	0.5
12.5-16g/m2	17
抗代谢药	
氯法拉滨	27
抗微管类药物	
多西紫杉醇	2.3-13
紫杉醇	<1

European Heart Journal, 2016, 37(36)

常规化疗药物 - 蒽环类

- 蒽环类药物是一种对实体肿瘤和血液系统肿瘤具有高效作用的抗癌药物
- 蒽环类药物可以与其他化疗药物及分子靶向药物联合应用
- 蒽环类药物呈现明显的剂量-效应线性关系，给予较大的剂量会产生较高的完全缓解率，剂量偏低会严重影响到治疗的效果

常见蒽环类药物

柔红霉素
多柔比星
表柔比星
伊达比星
米托蒽醌
……

蒽环类药物无绝对的“安全剂量”

- 研究发现不同肿瘤患者对蒽环类药物所致心脏毒性的敏感性不同

sensitivity to anthracyclines (31–33). Doses in excess of 1000 mg/m^2 body surface area can be well tolerated by some patients (31, 33). In contrast, appreciable decreases in left ventricular ejection fraction have been documented by multigated nuclear scans at doses as low as 300 mg/m^2 body surface area (26,

- Kesavan Shan等人在一项综述中指出，有些患者在蒽环类药物累积剂量达到1000 mg/m^{2}时仍耐受良好，相反，部分患者在累积剂量300 mg/m^{2}时就出现左心室射血功能降低的表现

Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. Ann Intern Med. 1996 Jul 1;125(1):47-58.

蒽环类药物心脏毒性特点

心脏毒性是蒽环类药物较受关注的毒副作用

蒽环类药物心脏毒性特点

- 进展性
- 不可逆性
- 初次使用就可能造成损伤

早期监测、积极预防和治疗蒽环类药物引起的心脏毒性显得尤为重要

靶向药物与心力衰竭发生的关系

靶向药物	发病率(%)
单克隆抗体	
曲妥珠单抗	1.7-20.1
贝伐单抗	1.6-4
帕妥珠单抗	0.7-1.2
蛋白酶抑制剂	0.2-2.7
来那度胺	11-25
硼替佐米	2-5
其他	
依维莫司	<1
西罗莫司	<1

靶向药物	发病率(%)
小分子酪氨酸激酶抑制剂	
舒尼替尼	2.7-19
索拉非尼	4-8
达沙替尼	2-4
伊马替尼	0.2-2.7
拉帕替尼	0.2-1.5
尼罗替尼	1

靶向药物

赫赛汀：

- 抑制人表皮生长因子受体-2
- 适用于HER2受体阳性的乳腺癌
- 心脏毒性是乳腺癌患者中断化疗最常见的原因。
  - ◘ 其中30%因为心衰，70%因为无症状性LVEF↓

机制

✓ 抑制心肌细胞HER2信号转导通路，损伤收缩蛋白

✓ 改变心肌细胞线粒体的完整性，损耗三磷酸腺苷，导致心肌收缩功能障碍

赫赛汀相关心功能异常的特点

赫赛汀心功能异常的特点

- 与常规化疗药联合应用增加心脏毒性
  - 联合蒽环类药物　7%→27%
  - 联合紫杉醇类　　7%→13%
- 非剂量依赖性，可逆性
- 多在治疗过程中出现症状，远期毒性小

肿瘤药物相关心力衰竭的诊断

- 肿瘤药物相关心力衰竭的诊断需综合考虑患者的危险因素，结合患者的症状、体征，以及其他检测指标如生物标记物及其他影像资料
- 肿瘤药物相关心功能异常和心力衰竭，多采取左心室射血分数（LVEF）值作为诊断依据

肿瘤药物所致
心功能异常和心衰的
定义

- LVEF 较基线降低至少5%至绝对值 < 55%，伴随 CHF 的症状或体征
- LVEF降低至少10% 至绝对值 < 55%，未伴有症状或体征
- LVEF较基线降低至少10%，至绝对值 < 50%,伴有或不伴有临床症状

肿瘤药物相关心力衰竭的常规检查

- 推荐将低辐射、重复性最佳、能反应更多临床信息的影像学检查和化验指标作为监测指标
- 影像学检查和生物标记物的精确监测时间和频次取决于个体化肿瘤治疗方案、致心脏毒性化疗药物的累积量以及基线心血管病危险因素等

肿瘤药物相关心力衰竭的检测方法

- 心脏标记物
- 心电图
- 心脏磁共振成像
- 核素心肌显像

超声心动图

- 超声心动图
- 心脏标记物
- 心电图
- 心脏磁共振成像
- 核素心肌显像
- 心内膜心肌活检

- 三维超声心动图是目前测量LVEF最准确的超声检测方法，且重复性好
- 目前可用于监测的超声心动图参数包括 LVEF，短轴缩短率，以及较新且更敏感的应变力指标，以及其他心脏损伤情况如瓣膜疾病、心包疾病等
- 对于发展为心功能障碍风险较高的无症状患者，可在治疗期间进行影像学检测，检查频率由医生根据临床和患者情况进行确定
- 风险较高的无症状患者，对于接受高风险心脏毒性药物或已经发生心脏毒性药物治疗患者在结束化疗后1年和3年应进行心脏超声评估

心脏标记物

- 超声心动图
- **心脏标记物**
- 心电图
- 心脏磁共振成像
- 核素心肌显像
- 心内膜心肌活检

- 通过检测肌钙蛋白和BNP等生物标记物来早期识别存在的肿瘤药物相关心衰风险的患者，可在影像学检查之上提供额外的诊断价值
- 对心脏功能异常患者建议采用系列的NT-ProBNP/BNP和TNI监测

心肌肌钙蛋白

✓ 在接受心脏毒性治疗的肿瘤患者中，在出现明显的LVEF变化前，心肌肌钙蛋白（cTn）升高可提示心脏早期损伤[1,2,3,4]

✓ 新发TnI升高（尤其当TnI持续升高时），提示心功能不全患者预后欠佳[5]

NT-ProBNP/BNP

✓ NT-ProBNP/BNP浓度与心衰程度相关，是判定心衰及其严重程度的客观指标，可依此评价心脏功能

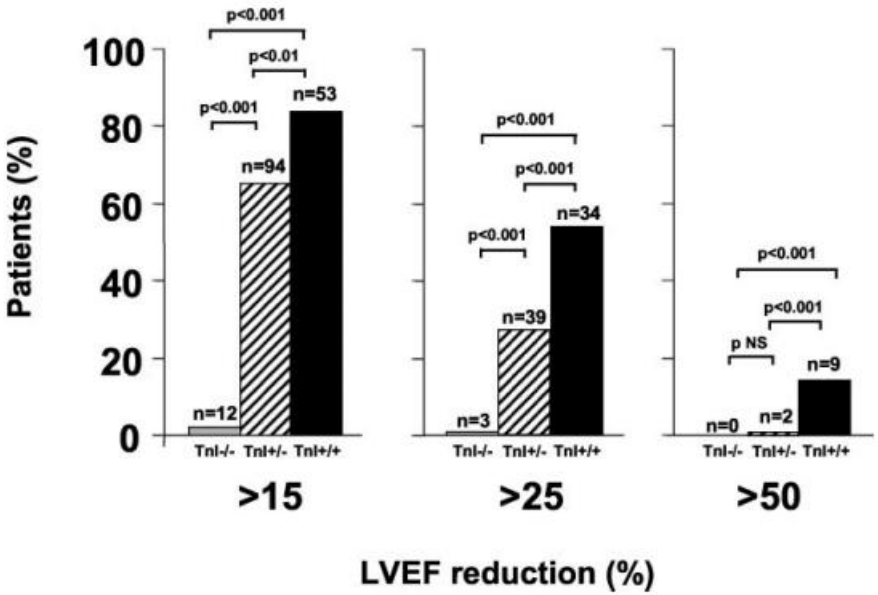
✓ 肿瘤患者接受肿瘤药物治疗期间NT-ProBNP/BNP的升高与左室功能的损害相关[6,7]

1.Cardinale D1, Sandri MT, Martinoni A, et al. J Am Coll Cardiol. 2000 Aug;36(2):517-22.
2.Auner HW, Tinchon C, Linkesch W, et al. Ann Hematol. 2003 Apr;82(4):218-22.
3.Cardinale D, Sandri MT, Colombo A,et al. Circulation. 2004 Jun 8;109(22):2749-54.
4. Ky B, Putt M, Sawaya H, et al. J Am Coll Cardiol. 2014 Mar 4;63(8):809-16.

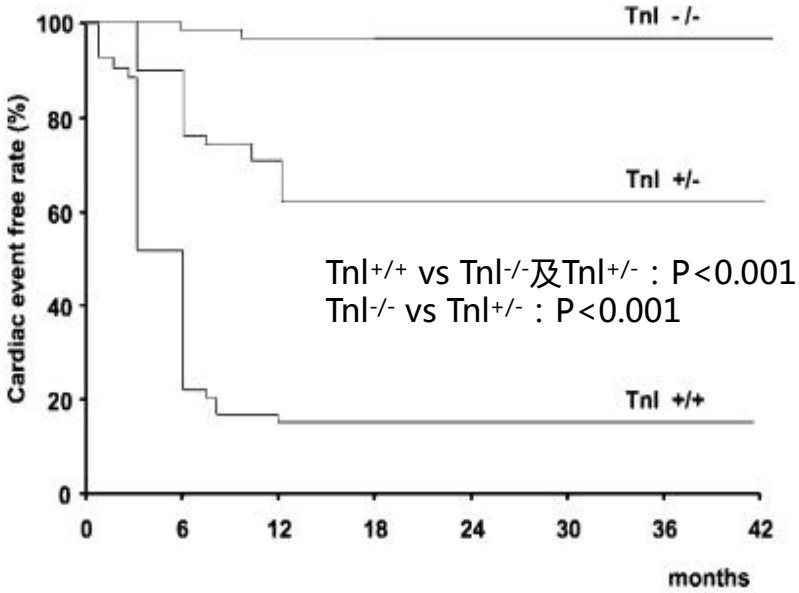
心肌肌钙蛋白可预测化疗患者心脏事件风险

- $TnI^{-/-}$组患者随访过程中LVEF无显著降低，心脏事件发生风险低（1%），TnI阳性患者心脏事件发生风险高，特别是 $TnI^{+/+}$组患者（87%），$TnI^{+/-}$组为37%。TnI水平可预测接受化疗患者心脏事件风险，并对心脏风险进行分层

不同LVEF降低程度患者分布



三组间无心血管事件发生率



- 研究共纳入703例癌症患者，评估接受化疗后（早期Tnl）和治疗1个月后（晚期Tnl）Tnl水平。肌钙蛋白阳性定义为≥0.08 ng/ml。在治疗开始前，和治疗结束后1、3、6、12个月评估左心室射血分数（LVEF）

$TnI^{-/-}$：早期及晚期TnI阴性； $TnI^{+/-}$：仅早期TnI阳性； $TnI^{+/+}$：早期及晚期TnI阳性

Cardinale D, Sandri MT, Colombo A,et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. Circulation. 2004 Jun 8;109(22):2749-54.

心电图

- 超声心动图
- 心脏标记物
- **心电图**
- 心脏磁共振成像
- 核素心肌显像
- 心内膜心肌活检

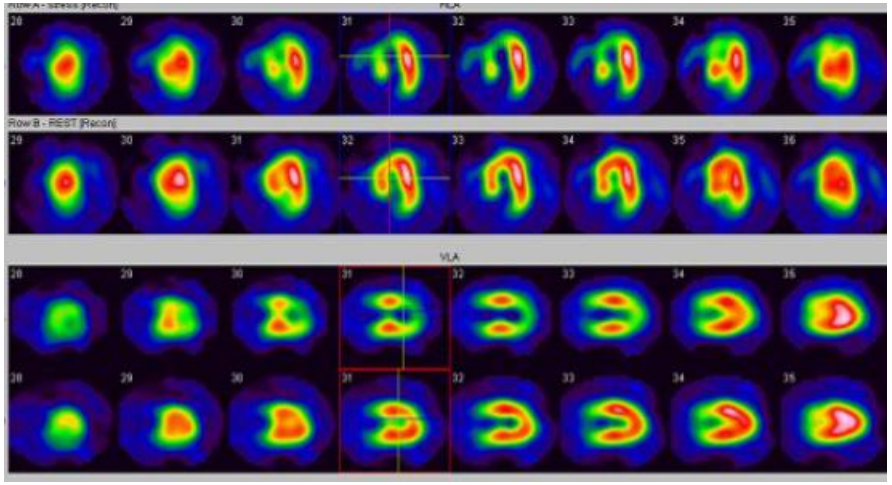
- 推荐所有患者在抗肿瘤治疗前后行心电图检查.即可提供既往心肌梗死、广泛心肌损害及心律失常，又可提供抗肿瘤治疗过程中新出现的心脏毒性相关的多种心电图改变等信息

心脏磁共振成像

- 超声心动图
- 心脏标记物
- 心电图
- **心脏磁共振成像**
- 核素心肌显像
- 心内膜心肌活检

- CMR兼具有超声和MUGA的优点，还可评估心肌水肿程度、灌注异常和心肌纤维化
- 缺点是花费高，有明确的禁忌症

核素心肌显像

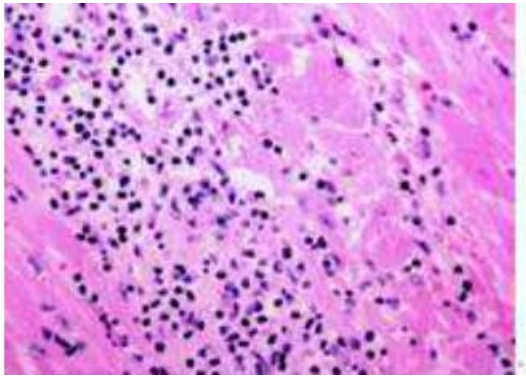


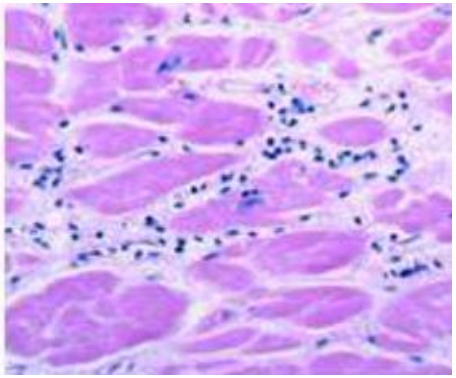
- 超声心动图
- 心脏标记物
- 心电图
- 心脏磁共振成像
- **核素心肌显像**
- 心内膜心肌活检

- 可应用多门控血池成像技术（MUGA）进行LVEF检查
- 缺点是有辐射性，不能评估其他心脏结构改变

心内膜心肌活检

- 超声心动图
- 心脏标记物
- 心电图
- 心脏磁共振成像
- 核素心肌显像
- **心内膜心肌活检**





- 心内膜心肌活检仍是特异性和敏感性较高的监测手段，但是实施困难，仅在必要时应用

识别高危因素，发现高危人群

肿瘤患者符合下列标准将被视为高危人群

1. 累积应用阿霉素≥250mg/m^{2}或表阿霉素≥600mg/m^2
2. 当累积应用阿霉素≤250mg/m^{2}或表阿霉素≤600mg/m^{2}时，伴有2个以上心血管病危险因素（如吸烟、高血压、糖尿病、高脂血症、肥胖），或年龄≥60岁，或合并心脏病（临界性LVEF降低、心梗病史、中重度瓣膜病）
3. 当累积应用阿霉素≤250mg/m^{2}或表阿霉素≤600mg/m^{2}时，联合应用心脏区域的低剂量（＜30Gy）放疗，或合并应用赫赛汀

常规预防策略

- 限制累积剂量
- 改变给药方法
- 改变药物结构
- 脂质体包裹
- 心血管因素
- 调整生活方式

限制累积剂量

- 某些肿瘤药物的慢性及迟发性心脏毒性与累积剂量相关，如果有证据表明心脏毒性发生，则可以在累积剂量较低时停止治疗

常规预防策略

- 限制累积剂量
- **改变给药方法**
- 改变药物结构
- 脂质体包裹
- 心血管因素
- 调整生活方式

- 在成人肿瘤患者中采用持续输注蒽环类药物的方式（持续48-96h）以降低血浆峰值浓度

常规预防策略

- 限制累积剂量
- 改变给药方法
- **改变药物结构**
- 脂质体包裹
- 心血管因素
- 调整生活方式

- 使用心脏毒性更低的结构类似物，如表柔比星、脂质体阿霉素等，可以显著提高给药剂量，降低心脏毒性
- 累积给药剂量由多柔比星的550mg/m^2，提高到表柔比星的900-1000mg/m^2

常规预防策略

- 限制累积剂量
- 改变给药方法
- 改变药物结构
- **改变药物剂型**
- 心血管因素
- 调整生活方式

- 使用脂质体制剂等新型制剂[1,2]
- 脂质体包裹是指将将药物包裹入脂质体内，从而提高累积剂量，并且药效和未包裹药物相似，心肌损伤等心脏毒性的发生率更低。

1. AM Young,T Dhillon, M Bower. Lancet Oncology, 2004, 5(11):654-654.
2. Yildirim Y, Gultekin E, Avci ME, et al. Int J Gynecol Cancer. 2008 Mar-Apr;18(2):223-7.

常规预防策略

- 限制累积剂量
- 改变给药方法
- 改变药物结构
- 脂质体包裹
- **心血管因素**
- 调整生活方式

- 纠正并存的心血管病危险因素

常规预防策略

- 限制累积剂量
- 改变给药方法
- 改变药物结构
- 脂质体包裹
- 心血管因素
- **调整生活方式**

- 可在专业人员指导下进行有氧运动训练，能提高生活质量，改善预后
- 加强营养支持

药物预防

对于以下两种情况应强化控制危险因素并考虑预防性应用心脏保护药物：

- 高危患者，如患有心血管病、曾用心脏毒性药物治疗或难以控制的危险因素
- 低危患者计划应用大剂量心脏毒性药物,如阿霉素的累积剂量>250mg/m^2（或等量的结构类似物）

右丙亚胺	ACEI、ARB	β受体阻滞剂	他汀类药物

药物预防——右丙亚胺

右丙亚胺	ACEI、ARB	β受体阻滞剂	他汀类药物

- 右丙亚胺是乙二胺四乙酸样螯合剂，研究发现其可从Fe3+-蒽环类螯合物中夺取Fe3+，从而抑制Fe3+-蒽环类螯合物诱导的自由基的产生，进而抑制蒽环类药物的心脏毒性
- 美国ASCO指南推荐，当阿霉素累积用量 > 300 mg/m^2，给予右丙亚胺预防用药
- 中国指南建议，为了有效预防蒽环类药物导致的心脏毒性，应在第1次使用蒽环类药物前就联合使用右丙亚胺

药物预防——ACEI、ARB

右丙亚胺	ACEI、ARB	β受体阻滞剂	他汀类药物

- 目前单中心研究发现，基线 cTnI 正常者新发 TnI 升高（尤其当TnI 持续升高时），该类患者可从ACEI 治疗中获益[1]
- ARB 与 ACEI 类似，有研究报道可用于预防肿瘤药物心脏毒性[2]

1.Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. JAMA. 2013 Jul 3;310(1):66-74.
2.Cadeddu C, Piras A, Mantovani G, et al. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment. Am Heart J. 2010 Sep;160(3):487.e1-7.

药物预防——β 受体阻滞剂

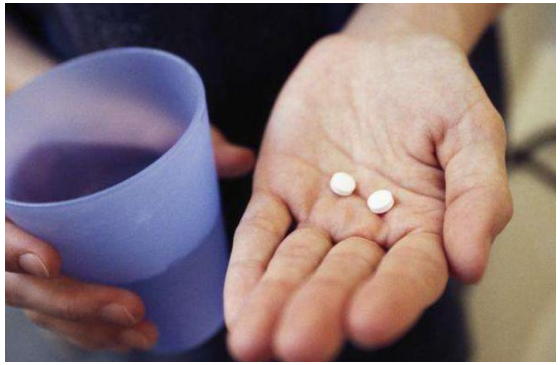
右丙亚胺	ACEI、ARB	β受体阻滞剂	他汀类药物

- 有小规模研究表明β受体阻滞剂可用于预防[1,2,3]
- 联合应用 ACEI 和β受体阻滞剂的方式来预防肿瘤患者密集化疗期间左室收缩功能的降低已被相关研究证实有效[4]

1. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, et al. J Am Coll Cardiol. 2006 Dec 5;48(11):2258-62.
2. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, et al. Int J Cardiol. 2013 Sep 1;167(5):2306-10.
3. Seicean S, Seicean A, Alan N, et al. Circ Heart Fail. 2013 May;6(3):420-6.
4. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. J Am Coll Cardiol. 2013 Jun 11;61(23):2355-62.

药物预防——他汀类药物

右丙亚胺	ACEI、ARB	β受体阻滞剂	他汀类药物



- 已有小规模研究报道，给予女性乳腺癌患者应用他汀类药物可以预防蒽环类药物所致心脏毒性，降低心衰发生的风险[1,2]
- 应用他汀类药物时，应严密监测转氨酶及肌酸激酶等生化指标

1. Seicean S, Seicean A, Plana JC,et al. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. J Am Coll Cardiol. 2012 Dec 11;60(23):2384-90.
2. Acar Z, Kale A, Turgut M,et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2011 Aug 23;58(9):988-9.

目录

CONTENTS

1 / 蒽环类药物心脏毒性概况

2 / 蒽环类药物心脏毒性诊断与检查

3 / 蒽环类药物心脏毒性的防治

1. 蒽环类药物心脏毒性的预防
2. **蒽环类药物心脏毒性的治疗**

蒽环类药物心脏毒性的治疗

- 无症状性左室射血分数降低患者的治疗：

✓ 如患者出现左室射血分数降低伴随有BNP升高，而且已经满足心脏损伤的诊断标准，可视为前临床心衰（B期）（即患者从无心衰的症状和（或）体征，但已发展成结构性心脏病），可根据目前的中国心力衰竭治疗指南开始治疗

· 98 ·　　中华心血管病杂志 2014 年 2 月第 42 卷第 2 期　Chin J Cardiol, February 2014, Vol. 42 No. 2

· 指南与共识 ·

中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014

中华医学会心血管病学分会　中华心血管病杂志编辑委员会　　（执笔：张健、张宇辉）

蒽环类药物心脏毒性的治疗

- 有症状性心衰患者的治疗：

  - ✓ 肿瘤患者出现心力衰竭后需按照目前中国心力衰竭诊断和治疗指南的要求进行治疗
  - ✓ 心衰病情稳定后，是否继续原方案治疗需综合考虑左室功能异常的严重程度、临床心衰状态、肿瘤预后以及抗肿瘤治疗的效果
  - ✓ 如果需重新应用同样具有心脏毒性的药物，强烈推荐加用 ACEI 和 β 受体阻滞剂以及应用其他减少心脏毒性的策略

总结

- 传统用药和靶向药物是临床上最常用的、 有效的抗肿瘤药物， 但其心脏毒性， 明显限制其在临床应用

- 制定监测、 防治由化疗所致的心脏毒性的策略，需要肿瘤专科医师与心脏专科医师的密切合作

- 客观认识化疗药物的利与弊，通过选择毒性较低的药物并严格限制累积剂量，或尽早地应用心脏保护药物， 积极有效地预防心脏毒性

保障服务 保驾护航

阜外团队

1 北京市首个肿瘤心脏病门诊

2 CHC-肿瘤心脏病论坛
CIHFC-肿瘤心脏病论坛
GWICC-肿瘤心脏病论坛

3 中华心力衰竭心肌病杂志
肿瘤心脏病专题

THANKS

谢　谢　聆　听