

- 的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2019, 46(2):166-170.
- [9] KAYGISIZ E, UZUNER F D, YUKSEL S, et al. Effects of self-ligating and conventional brackets on halitosis and periodontal conditions [J]. Angle Orthod, 2015, 85(3):468-473.
- [10] ROSSINI G, PARRINI S, CASTROFLORIO T, et al. Periodontal health during clear aligners treatment: a systematic review [J]. Eur J Orthod, 2015, 37(5):539-543.
- [11] 周少丽, 郭涇. 无托槽隐形矫治技术与传统固定矫治技术对患者牙周健康影响的对比研究[J]. 国际口腔医学杂志, 2013, 40(2):172-175.
- [12] 李伟, 黄玉婷. 无托槽隐形矫治器与传统固定矫治器对患者牙周健康影响的临床观察[J]. 实用口腔医学杂志, 2017, 33(2):270-272.
- [13] 翟明表, 孙艳, 郭剑虹. 无托槽隐形矫治技术与固定矫治技术疗效及对牙周健康、生活质量的影响[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(2):228-230.
- [14] 任少春. 无托槽隐形矫治技术对牙齿正畸患者牙周健康指标及生活质量的影响[J]. 医学与实践, 2020, 33(6):948-949.

心脏磁共振成像对曲妥珠单抗化疗所致心脏毒性的评估

梁波¹, 代西艳², 陈佩仪¹, 王新民^{1*} (茂名市人民医院 1.核磁共振科; 2.综合科, 广东茂名 525000)

摘要:目的 探讨心脏磁共振成像(CMR)对乳腺癌患者曲妥珠单抗化疗后左心室容积和功能变化的评估意义。方法 40例早期乳腺癌患者在基线及治疗6、12、18个月时进行CMR检查。采用线性混合模型观察这些指标的时间变化。结果 与基线相比,治疗6、12个月时患者的左室舒张末期容积(LVEDV)和左室收缩末期容积均增加($P<0.01$),左室射血分数(LVEF)和峰值射血率(PER)/LVEDV均降低($P<0.01$);治疗6、12、18个月时,峰值充盈率(PFR)/LVEDV较基线水平降低($P<0.05$)。结论 CMR可以检测到曲妥珠单抗联合化疗引起的左室收缩功能、舒张功能和容积的早期有害变化。

关键词: 心脏磁共振成像; 心脏毒性; 化疗; 曲妥珠单抗; 乳腺癌

中图分类号: R541

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2021)04-0480-04

Evaluation of cardiotoxicity due to trastuzumab combined with chemotherapy by cardiac magnetic resonance imaging

LIANG Bo¹, DAI Xi-yan², CHEN Pei-yi¹, WANG Xin-min^{1*} (1.MRI Department; 2.Comprehensive Department, the Maoming People's Hospital, Maoming 525000, China)

Abstract: Objective To explore the significance of the value of cardiac magnetic resonance imaging (CMR) in the evaluation of left ventricular volume and function changes after trastuzumab combined with chemotherapy. **Methods** A total of 40 women with early breast cancer received CMR at the baseline and at 6, 12 and 18 months after the treatment. The linear mixed model was used to study the changes in these indicators with the time. **Results** Compared with baseline data, the LVEDV and LVESV at 6 and 12 months were significantly increased ($P<0.01$) and LVEF and PER/LVEDV at 6 and 12 months were significantly decreased ($P<0.01$). Compared with baseline data, the PFR/LVEDV at 6, 12 and 18 months was significantly decreased ($P<0.05$). **Conclusion** CMR can detect the early harmful changes in the left ventricular systolic function, diastolic function and volumes induced by trastuzumab combined with chemotherapy.

Key words: cardiac magnetic resonance imaging; cardiotoxicity; chemotherapy; trastuzumab; breast cancer

心血管疾病是癌症幸存者的第二大致死原因^[1]。化疗引起心脏毒性的病理生理机制是复杂的^[2],单克

隆抗体如曲妥珠单抗,可抑制心肌细胞人表皮生长因子受体,从而导致线粒体和收缩蛋白的ATP耗竭和收缩功能障碍^[3]。在化疗所致心脏毒性中,亚临床心室舒张功能不全可能先于收缩功能不全^[4]。由于乳腺癌治疗方案的心脏毒性特性,高达1/4的患者会出现心脏功能障碍^[5]。心脏磁共振成像(CMR)是目前评估心

收稿日期: 2020-12-16; 修订日期: 2021-05-22

作者简介: 梁波(1983-),男,本科,副主任医师

通信作者: 王新民(1963-),男,本科,主任医师

室容积和功能的金标准,具有很好的时间分辨率^[6]。本研究目的是利用CMR评估经曲妥珠单抗联合化疗的乳腺癌患者左室舒张功能、收缩功能和容积参数之间的时间关系,旨在为CMR在化疗所致心脏毒性早期诊断中的应用提供数据支持。

1 资料和方法

1.1 病例与分组

2012年1月至2015年12月选择于茂名市人民医院新诊断为HER2阳性的早期乳腺癌妇女。纳入标准:(1)年龄大于18岁;(2)组织学证实HER2阳性浸润性乳腺癌;(3)计划用曲妥珠单抗辅助治疗;(4)放射性核素心室造影测量的正常基线LVEF($\geq 50\%$);(5)东方合作肿瘤学组(ECOG)的表现状态为0~2分。排除标准:(1)既往有症状性心力衰竭(NYHA III级或IV级);(2)近期急性冠脉综合征或6个月内冠状动脉血运重建术;(3)永久性房颤;(4)曾接触曲妥珠单抗或其他抗HER2药物(如拉帕替尼、百日咳单抗);(5)有CMR禁忌;(6)妊娠或哺乳期患者。入选40例患者,平均年龄(52 ± 11)岁。本研究经茂名市人民医院伦理委员会批准(审批号:20110410)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者接受18个周期(12个月)的曲妥珠单抗辅助化疗,以及蒽环类化疗,每3个月进行一次放射性核素心室造影监测左室射血分数(LVEF)。心脏毒性定义为LVEF下降 $\geq 10\%$ 至低于正常下限或较基线值 $\geq 15\%$ 。如果受试者出现基于RNV的心脏毒性事件,曲妥珠单抗治疗至少中断1个周期(3周),直到重复RNV显示LVEF改善,才重新开始曲妥珠单抗。

1.2.2 数据收集 收集患者的一般情况、生命体征、肿瘤特征和分期、化疗和放疗方案、手术类型和心血管危险因素。在基线以及治疗6、12、18个月时测定血清N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)和高敏感性肌钙蛋白I(hs-TnI)作为生物标志物。

1.2.3 CMR图像采集和处理 所有受试者分别在基线和治疗6、12、18个月时进行CMR检查。所有CMR检查均采用1.5T扫描仪(德国Philips Medical Systems公司)进行。采用分段、平衡的稳态自由进动序列进行影像采集,在呼气末屏气时获得图像。稳态自由进动序列(SSFP)参数如下:重复时间4 ms,回波时间2 ms,切片厚度8 mm,视野320-330 $\times$ 320-330 mm,矩阵尺寸256 $\times$ 196,时间分辨率 < 40 ms(取决于心率),每个心动周期25帧,翻转角度50°。静脉注射钆造影剂后获得相敏反转恢复序列。采用CVi42软件处理图像

(加拿大Circle Cardiovascular公司)。由受过训练的影像学医生以随机顺序测量CMR上的LV参数。采用短轴叠加法,选择左心室短轴连续层面,应用鼠标描记心内膜与心外膜,通过追踪舒张末期和收缩末期的心内膜轮廓,自动计算左室舒张末期容积(LVEDV)和左室收缩末容积(LVESV)。LVEF计算为:(LVEDV - LVESV)/LVEDV $\times 100\%$ 。根据CVi42软件,采用3点最小二乘线性拟合绘制左室容积-时间曲线。根据左室容积-时间曲线的一阶导数得到峰值射血率(PER)和峰值充盈率(PFR)。峰值充盈时间(TPF)是指从收缩末期到PFR的时间。PFR仅限于舒张早期(心房收缩前)的充盈率。PER和PFR分别通过将LVEDV除以PER/LVEDV和PFR/LVEDV校正,而TPF则通过将心周期持续时间(RR)除以TPF/RR归一化。

1.3 统计学处理

采用SPSS23.0,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,相关性分析选用非参数Spearman相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

在基线和治疗6、12、18个月时分别有40、35、35、33例受试者接受CMR。1例受试者出现心脏毒性(基于RNV测量),曲妥珠单抗治疗中断1个周期。在研究随访期间,无受试者出现新的临床心力衰竭或死于心力衰竭。

2.2 左室容积、收缩和舒张参数变化情况及相关性

治疗6、12个月时,患者左室容积的LVEDV和LVESV较基线时增加(图1A、B)($P < 0.01$)。患者的平均LVEF在基线时为(68.0 ± 5.9)%,治疗6、12个月时LVEF和PER/LVEDV较基线时降低($P < 0.01$)(图1C、D)。治疗6、12、18个月时PFR/LVEDV较基线时降低(图1E, $P < 0.05$)。同时,在研究期间TPF/RR无明显变化($P > 0.05$)(图1F)。

2.3 左室容积、收缩和舒张参数相关性

表1显示左室收缩和舒张参数与生物标志物NT-proBNP和hs-TnI间无明显相关性。基线时,PFR/LVEDV与心率呈显著正相关($P < 0.01$)。校正心率后,治疗18个月内PFR/LVEDV的时间变化变得不显著($P > 0.05$)。基线时,PFR/LVEDV与PER/LVEDV、LVEF呈正相关,TPF/RR与PER/LVEDV呈正相关,而与LVEF无明显相关性(表2)。从基线检查到6个月的变化之间的关系相似(表3)。

表1 不同左室收缩及舒张参数与NT-proBNP、hs-TnI基线值的相关系数

指标	NT-proBNP	hs-TnI
PER/LVEDV	-0.110	0.023
PFR/LVEDV	-0.170	-0.201
TPF	-0.053	0.066
TPF/RR	0.073	-0.052

P值均>0.05

3 讨论

在本研究中,我们发现接受曲妥珠单抗联合化疗的乳腺癌患者在治疗6、12个月时收缩功能显著降低,左心室容积相应增加,这些差异在治疗18个月时不再显著。相比之下,用PFR/LVEDV测量舒张功能在18个月内显著降低,而TPF/RR无显著差异。校正心率后,PFR/LVEDV的变化不显著。本研究为曲妥珠单抗联合化疗治疗期间和治疗后左室容积和功能

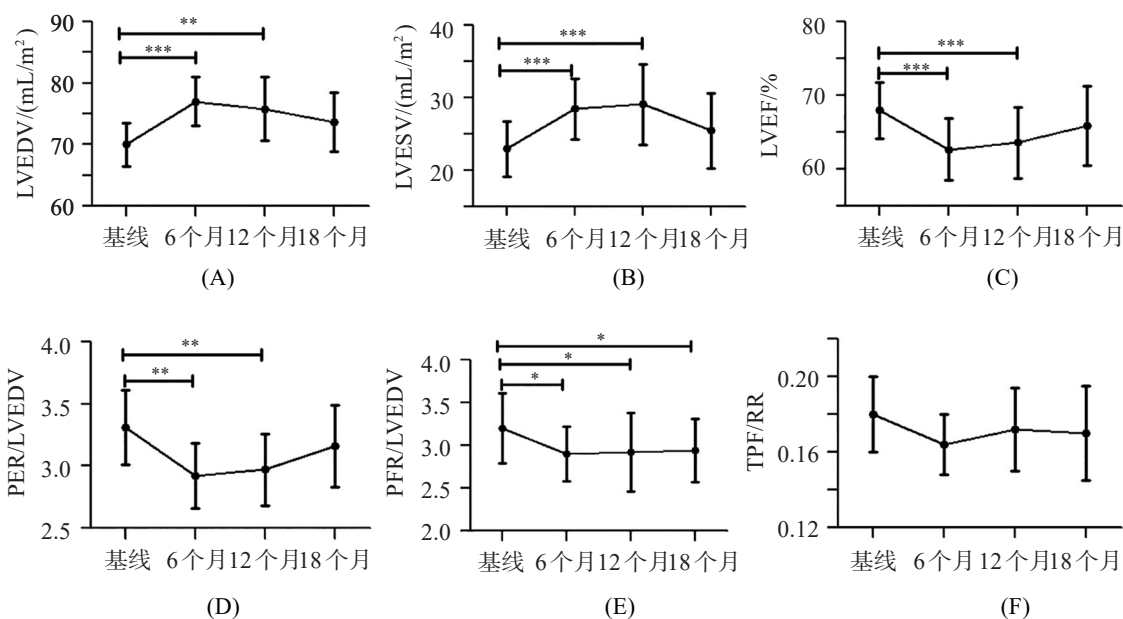
* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

图1 曲妥珠单抗联合化疗前后左室收缩容积指数

表2 基线时不同左室容积、收缩和舒张参数之间的相关系数

指标	LVEDV	PER/LVEDV	LVEF	PFR/LVEDV	TPF/RR	心率
LVEDV	—	-0.35 ^a	-0.37 ^a	-0.28	-0.24	-0.44 ^b
LVEF	-0.37 ^a	0.58 ^b	—	0.35 ^a	0.22	0.27
PER/LVEDV	-0.35 ^a	—	0.58 ^b	0.41 ^b	0.41 ^b	0.59 ^b
PFR/LVEDV	-0.28	0.408 ^b	0.35 ^a	—	0.076	0.45 ^b
TPF	0.11	-0.053	0.04	-0.41 ^b	0.56 ^b	-0.21
TPF/RR	-0.24	0.41 ^b	0.22	0.076	—	0.60 ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$

表3 基线至6个月不同左室收缩、舒张参数与NT-proBNP和hs-TnI变化的相关系数

指标	LVEDV变化	PER/LVEDV变化	LVEF变化	PFR/LVEDV变化	TPF/RR变化	NT-proBNP变化	hs-TnI变化
LVEDV变化	—	-0.40 ^a	-0.04	0.26	-0.18	0.20	0.04
LVEF变化	-0.04	0.64 ^b	—	0.36 ^a	0.12	0.37 ^a	-0.10
PER/LVEDV变化	-0.40 ^a	—	0.64 ^b	0.11	0.36 ^a	0.24	-0.20
PFR/LVEDV变化	0.26	0.11	0.36 ^a	—	-0.19	0.06	-0.03
TPF/RR变化	-0.18	0.36 ^a	0.12	-0.19	—	—	-0.05

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$

的亚临床变化提供了新的见解,并支持在研究和临床实践中使用CMR作为一种安全和敏感的监测技术。

化疗所致心脏毒性患者左室功能不全的机制尚不清楚,已采用多种方法观察其对左室舒张功能的损害作用。目前常用的显像技术包括静息和负荷超声心动图、^{99m}Tc-AnnexinV 闪烁扫描显像、RNV 和应变显像^[7-8]。尽管如此,准确测量舒张功能仍然具有挑战性。鉴于CMR具有无可比拟的准确性和可重复性,其是目前评价心脏结构和功能的首选成像方式。CMR在评估舒张参数(如PFR和TPF)时可能更为准确。此外,它还可以提供额外的信息,如组织和疤痕特征,以及单次检查的其他收缩和舒张参数^[9-10]。

舒张功能不全对心脏毒性的预测价值在几项研究中得到了评价,但结果并不一致。Klein等^[11]进行了一项观察研究,证明基线舒张功能不全是心脏毒性的独立预测因子。相比之下,Honda等^[12]通过超声心动图评估舒张功能,发现基线时或治疗开始后3个月时的E/e'与随后的LVEF下降无显著相关性。最近,Reuvekamp等^[4]利用RNV评估心脏毒性的LVEF、PFR和TPFR。与我们的研究相似,在治疗过程中,收缩和舒张功能参数均受到不利影响,但在他们的研究对象中,舒张功能不全并不先于收缩功能不全。值得注意的是,31%的心脏收缩功能障碍患者的LVEF持续降低,相比之下,64%的舒张功能不全患者在研究结束时舒张参数持续异常。这些结果证实了我们研究中的发现,在治疗期间,收缩功能、舒张功能甚至左心室容积的变化同时出现,但舒张功能不可逆,在停止治疗后可能持续更长时间。

值得注意的是,虽然LVEF和PER/LVEDV之间有很好的相关性,但PFR/LVEDV的舒张功能参数与TPF/RR之间没有明显关系。在整个研究期间,TPF/RR没有显著变化。PFR/LVEDV与TPF/RR无关的原因尚不清楚。与其他变量相比,TPF是使用3点线性拟合计算的,这可能是其比其他算法具有更高噪声和较低重复性的原因,导致差异无统计学意义。此外,除了LVEDV或RR之外,这些变量可能需要针对其他函数进行校正。对于PFR和TPF需要根据哪些参数进行标准化,目前还没有达成共识。我们选择校正PFR与LVEDV以及TPF与RR,以解释体积大小和心动周期长度的差异。在后一个分析中,我们还校正了心率,之后PFR/LVEDV的变化变得不显著。然而,心率对PFR和TPF的影响还尚未得到很好的证实。

综上所述,通过CMR可以检测到曲妥珠单抗联合化疗引起的左室收缩功能、舒张功能和容积的早期有害变化,但本研究并未对化疗药物给心肌本身造成损伤进行分析,后续研究可以联合首过灌注及延迟成像技术对心肌本身的损伤做相关分析。

参考文献:

- [1] ELIE MOUHAYAR, 洪翔婵, 谭文勇. 肿瘤心脏病学——一门超越心血管毒性管理的学科[J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45(11):821-830.
- [2] GAI W L, AN J, WANG Z X, et al. Research progress of biomarkers in early detection of chemotherapy-induced cardiotoxicity[J]. Heart Fail Rev, 2020, 14(1):35-53.
- [3] 胡志强, 余文韬, 姚文秀, 等. 抗肿瘤药物致心脏毒性及其防治措施的研究进展[J]. 中国药房, 2020, 31(2):250-256.
- [4] REUEKAMP E J, BULTEN B F, NIEUWENHUIS A A, et al. Does diastolic dysfunction precede systolic dysfunction in trastuzumab-induced cardiotoxicity? Assessment with multi-gated radionuclide angiography (MUGA)[J]. J Nucl Cardiol, 2016, 23(4):824-832.
- [5] 郑丽, 顾玲琪, 袁年平, 等. 右丙亚胺预防乳腺癌患者蒽环类药物化疗所致心脏毒性有效性的Meta分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(12):1-5.
- [6] 黄杉, 杨迪, 郭应坤. MRI对肿瘤化疗所致心脏毒性的评价[J]. 中华放射学杂志, 2019, 53(3):237-240.
- [7] 王跃涛. 重视核素心脏显像在监测肿瘤放疗所致心脏毒性中的应用[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(10):577-580.
- [8] 黄杉, 杨迪, 郭应坤. MRI对肿瘤化疗所致心脏毒性的评价[J]. 中华放射学杂志, 2019, 53(3):237-240.
- [9] MOHAMED I, STAMM R, KEENAN R, et al. Assessment of disease progression in patients with repaired tetralogy of fallot using cardiac magnetic resonance imaging: A systematic review[J]. Heart Lung Circ, 2020, 29(11):1613-1620.
- [10] CLARKE G D, LI J, KUO A H, et al. Cardiac magnetic resonance imaging: Insights into developmental programming and its consequences for aging[J]. J Dev Orig Health Dis, 2021, 12(2):203-219.
- [11] KLEIN R, NADOURI D, OSLER E, et al. Diastolic dysfunction can precede systolic dysfunction on MUGA in cancer patients receiving trastuzumab-based therapy[J]. Nucl Med Commun, 2019, 40(1):22-29.
- [12] HONDA K, TAKESHITA K, MUROTANI K, et al. Assessment of left ventricular diastolic function during trastuzumab treatment in patients with HER2-positive breast cancer[J]. Breast Cancer, 2017, 24(2):312-318.