

# 乳腺癌相关心脏毒性研究现状的回顾与评述

吕丹<sup>1</sup>, 王延凤<sup>2</sup>, 马飞<sup>1</sup>

1. 国家癌症中心 / 国家肿瘤临床医学研究中心 / 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科, 北京 100021; 2. 国家癌症中心 / 国家肿瘤临床医学研究中心 / 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院综合科, 北京 100021

通信作者: 马飞, E-mail: drmafei@126.com

**摘要:** 近些年, 随着乳腺癌患者的 5 年生存率不断提高, 抗肿瘤治疗相关的心血管疾病已成为乳腺癌患者最常见的非肿瘤死亡因素。早期识别抗肿瘤治疗相关的心脏毒性对提高患者生存质量和改善预后具有重要意义。本文就乳腺癌治疗相关的心血管不良事件研究现状作一简要回顾和评述, 旨在加强肿瘤科医师和心血管科医师的共同关注与协同合作, 让更多的肿瘤患者获益。

**关键词:** 乳腺癌; 肿瘤心脏病学; 心脏毒性; 抗肿瘤治疗

## A review of current research on breast cancer-related cardiotoxicity

*Ly Dan<sup>1</sup>, Wang Yanfeng<sup>2</sup>, Ma Fei<sup>1</sup>*

*1. Department of Medical Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 2. Department of Comprehensive Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China*

*Corresponding to: Ma Fei, E-mail: drmafei@126.com*

**Abstract:** In recent years, with the continuous improvement of the 5-year survival rate of breast cancer patients, cardiovascular diseases related to antitumor therapy have become the most common cause of death in breast cancer patients. Early identification of cardiotoxicity associated with antitumor therapy is of great significance to improve the quality of life and prognosis of patients. The article briefly reviews the current research progression on cardiovascular adverse events related to breast cancer in order to strengthen the attention and cooperation between oncologists and cardiologists, so as to benefit more breast cancer patients.

**Key words:** breast cancer; cardio-oncology; cardiotoxicity; antitumor therapy

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤之一。在全球范围内, 乳腺癌的发病率占恶性肿瘤首位。2020 年, 中国女性乳腺癌新发病例 42 万例, 远超女性其他恶性肿瘤。随着乳腺癌诊疗水平的逐渐提高, 患者的生存时间逐步延长, 抗肿瘤治疗相关的不良反应及伴随疾病逐渐显现出来。其中, 心血管疾病已成为乳腺癌人群最常见的非肿瘤死亡因素, 而抗肿瘤药物治疗以及放疗都可引发心脏毒性。抗肿瘤治疗的毒性可以有不同的表现形式, 包括心

功能不全和心力衰竭、冠状动脉疾病、心脏瓣膜病、心律失常、高血压、血栓、外周血管疾病和脑卒中、肺动脉高压以及心包疾病 9 个方面。接受化疗、放疗和靶向治疗的乳腺癌患者心血管死亡风险显著增加, 应引起肿瘤科医师和心血管科医师的重视。

## 1 乳腺癌抗肿瘤治疗相关心脏毒性

### 1.1 乳腺癌化疗相关心脏毒性

蒽环类药物主要包括多柔比星和表柔比星等,

是乳腺癌治疗的基石药物,但其严重的心脏毒性限制其在临床上的使用。累积剂量、年龄(>65岁)、高血压、既往心脏疾病病史和联合使用其他可致心脏毒性的抗肿瘤药物等是蒽环类药物致心脏毒性的主要高危因素<sup>[1]</sup>。蒽环类药物的心脏毒性可分为急性毒性和慢性毒性,急性心脏毒性被认为是在用药过程中或用药后短时间内出现,以心包炎和心肌炎等心功能下降为表现,往往可以通过停药逆转。慢性心脏毒性多在用药后数月至数年后出现,呈现剂量依赖性,多以充血性心力衰竭为主要表现。当前使用的多柔比星推荐累积剂量高限为400~550 mg/m<sup>2</sup>或表柔比星900 mg/m<sup>2</sup>,超出此剂量范围时出现心血管不良事件的风险会显著增加<sup>[2]</sup>。目前认为蒽环类药物引发心脏毒性的主要机制可能为其醌基结构在氧化还原作用下产生大量的氧自由基,通过氧化应激的方式破坏心肌细胞的结构,诱导心肌细胞的凋亡<sup>[3]</sup>。此外蒽环类药物还通过抑制拓扑异构酶2 $\beta$ 和破坏DNA双链诱导心肌细胞死亡<sup>[4]</sup>。

其他非蒽环类药物如紫杉类、烷化剂(环磷酰胺)、铂类以及抗代谢类药物(卡培他滨和氟尿嘧啶)等也存在潜在的的心脏毒性。不同抗肿瘤药物导致心脏毒性的机制不同,且部分药物发生心脏毒性的机制尚不明确,给预防和治疗带来严峻挑战<sup>[5-6]</sup>。

### 1.2 乳腺癌靶向治疗相关心脏毒性

曲妥珠单抗的出现显著改善了人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性乳腺癌患者的预后,心脏毒性是其主要的不良反应之一。在曲妥珠单抗的临床研究中,接受曲妥珠单抗治疗的患者症状性充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)的发生率为0.8%~5.1%,左室射血分数(left ventricular eject fraction, LVEF)下降的发生率为3.5%~19%<sup>[7]</sup>。HERA试验8年的随访结果提示,在曲妥珠单抗治疗1年发生心血管事件的患者中,结束治疗后有79.5%的患者心功能恢复到早期标准,说明曲妥珠单抗造成的心血管损伤具有可逆性<sup>[8]</sup>。在曲妥珠单抗治疗HER2阳性转移性乳腺癌患者的临床III期试验中,27%的接受曲妥珠单抗联合化疗的患者出现心功能障碍,而仅接受化疗的患者中仅8%出现心功能障碍<sup>[9]</sup>。接受不含蒽环类药物的曲妥珠单抗治疗组和同时接受曲妥珠单抗和蒽环类药物治疗组发生CHF的可能性分别是对照组的1.97

倍和2.37倍<sup>[10]</sup>。说明曲妥珠单抗与化疗药物之间在心脏毒性方面存在累积效应,同时或连续使用蒽环类药物和曲妥珠单抗会增加CHF和心肌病的发生风险。目前认为在年龄 $\geq 60$ 岁、LVEF基线水平较低和既往存在心血管疾病病史的患者中,曲妥珠单抗相关心脏毒性的发生率更高<sup>[11]</sup>。

随着抗肿瘤药物的不断研发,涌现出许多新型靶向药物。CLEOPATRA研究<sup>[12]</sup>和NeoSphere研究<sup>[13]</sup>均显示,接受曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗双靶向治疗的患者较接受单一曲妥珠单抗靶向治疗的患者未增加心血管不良事件的发生率。目前,国内批准上市用于乳腺癌治疗的小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)药物主要有拉帕替尼、吡咯替尼和奈拉替尼,TKI相关心脏毒性多表现为无症状的LVEF下降,往往发生率较低,停药后可恢复。EMILIA<sup>[14]</sup>和Marianne<sup>[15]</sup>临床研究都显示恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine, T-DM1)在治疗进展期乳腺癌患者中具有较好疗效,且心血管不良事件发生率较曲妥珠单抗显著降低,在临床应用是HER2阳性转移性乳腺癌曲妥珠单抗治疗进展后的标准治疗。

### 1.3 乳腺癌内分泌治疗相关心脏毒性

内分泌治疗是激素受体(hormone receptor, HR)阳性乳腺癌患者治疗的重要方式,芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AIs)在绝经后乳腺癌的辅助内分泌治疗中应用广泛。既往研究发现,非甾体类AIs可使患者低密度脂蛋白胆固醇和总胆固醇升高,导致罹患心血管疾病的风险增加<sup>[16]</sup>。而使用他莫昔芬治疗的患者相较于AIs,深静脉血栓发生率较高<sup>[17]</sup>。近些年细胞周期蛋白依赖性激酶4和6(cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6)抑制剂的出现为HR阳性转移性乳腺癌带来新的治疗选择。在CDK4/6抑制剂的相关临床研究中,接受阿贝西利(abemaciclib)和哌柏西利(palbociclib)治疗的患者未观察到明显的心血管不良事件发生,而在接受瑞博西利(ribociclib)治疗的患者中则观察到QT间期延长,增加患者猝死风险<sup>[18-19]</sup>。但目前瑞博西利尚未在国内上市,在中国人群中的心血管安全情况有待进一步考量。此外,3种CDK4/6抑制剂都可以导致静脉血栓栓塞事件的发生,阿贝西利治疗发生静脉血栓栓塞的风险最高,哌柏西利和瑞博西利的风险相当<sup>[20]</sup>。因此,在使用CDK4/6抑制剂治疗期间需加强关注和预防静脉血栓栓塞的出现。

### 1.4 乳腺癌免疫治疗相关心脏毒性

近年来,免疫检查点抑制剂(immun checkpoint inhibitor, ICI)在肿瘤治疗中逐渐取得突破,为三阴性乳腺癌带来新的治疗选择。但在ICI为患者带来生存获益的同时,随之带来的不良事件却不容忽视。ICI在靶向杀伤肿瘤细胞的同时还会对靶外器官产生一系列免疫相关的不良事件。心脏毒性是较为严重的不良反应,主要包括心肌炎、心包疾病、心力衰竭、血脂异常、心肌梗死和脑动脉缺血六大表现,发生率为3.2%~19.3%<sup>[21]</sup>。在ICI相关心脏毒性中,心肌炎较为罕见。回顾性研究显示,中国ICI相关性心肌炎发病率仅为1.05%,但其致死率较高<sup>[22]</sup>。一项包含101例肺癌、黑色素瘤和肾癌患者的研究报告显示,从接受免疫治疗到心肌炎发生的中位时间是27 d,死亡率高达46%<sup>[23]</sup>,因此在使用ICI过程中需高度警惕,一旦发现患者有心肌炎相关表现应第一时间给予干预。糖皮质激素是ICI相关性心肌炎初始治疗的首选药物,其用法和用量应视心肌炎的严重程度决定并且随时加以调整,在使用糖皮质激素治疗期间应同时注意预防糖皮质激素引起相关的不良反应<sup>[24]</sup>。其他免疫抑制药物如英夫利昔单抗和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4激动剂等也可用作ICI相关性心肌炎的治疗<sup>[24]</sup>。

### 1.5 乳腺癌放疗相关心脏毒性

放射性心脏疾病(radiation-induced heart disease, RIHD)是乳腺癌放疗常见的并发症之一,乳腺癌患者在接受放疗后10~20年发生RIHD的风险较未接受放疗治疗的患者显著升高<sup>[25]</sup>。RIHD包括一系列综合征,如心包疾病(急性和延迟性心包炎、心包积液和缩窄性心包炎)、冠状动脉疾病、心肌梗死、瓣膜性心脏病和心律失常。目前认为放疗引起心脏毒性可能与DNA损伤、炎症反应、氧化应激、内皮细胞功能紊乱和心肌细胞纤维化有关<sup>[26]</sup>。RIHD的发生风险因素主要包括年龄、乳腺癌放疗开始时间、照射部位、照射剂量、与化疗药物及靶向药物联合用药以及同时存在高血压、吸烟、肥胖、血脂异常和糖尿病等心血管危险因素<sup>[27]</sup>。发展成有症状的RIHD往往需要经历较长的潜伏期,因而需要加强对RIHD的重视和长期监测。

## 2 心脏毒性的监测与防治

使用具有潜在心脏毒性的抗肿瘤药物前应对患者进行心血管不良事件风险评估,对存在危险因

素的患者建议肿瘤科医师和心血管科医师进行多学科综合治疗(multi-disciplinary team, MDT)会诊共同评估,充分权衡获益与风险后制定合适的治疗策略。对于中高风险的患者可以通过改变给药方式、给药剂型、使用替代方案或使用心脏保护剂等方式进行一级预防。右雷佐生(又称右丙亚胺)可降低蒽环类药物所致心力衰竭的风险,在预防蒽环类药物的毒性方面得到临床上广泛认可。另有研究表明,血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂和 $\beta$ 受体阻滞剂可能有助于保护蒽环类药物和(或)曲妥珠单抗治疗的乳腺癌患者的左心室功能<sup>[28]</sup>,但仍有争议,亟须大型临床研究的证实。

目前临床上对于心脏毒性的评估手段多采用传统的心肌损伤血清学标志物、心电图、超声心动图和体格检查等。心肌损伤血清学标志物包括心肌肌钙蛋白、肌酸激酶和B型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)等,其中心肌肌钙蛋白和BNP对于心脏毒性的诊断帮助最大,有助于早期识别发现心肌损伤。超声心动图是评估治疗前后心功能损伤的首选方法,常用的指标为LVEF,但LVEF对于早期阶段的心肌损伤敏感性相对较低。二维斑点追踪技术可预测LVEF降低,测量误差小,是当前用于早期监测心脏毒性的敏感指标<sup>[29-30]</sup>。心脏核磁共振成像(cardiac magnetic resonance imaging, CMR)是一种较为准确的测量左室收缩功能以及左室容积的一种无创检查手段,空间分辨率高,可重复性好,但CMR检查较为复杂、检测时间长和部分患者无法耐受等因素限制了其在临床的广泛应用。

## 3 我国肿瘤心脏病学(cardio-oncology)的发展现状

与欧美等发达国家比较,我国肿瘤心脏病学的发展虽然起步较晚,但进展迅猛。2016年6月召开的第一届中国肿瘤心脏病学会议宣告肿瘤心脏病学在中国正式成为一个亚专业。自此,我国肿瘤心脏病学进入快速发展阶段。2017年,笔者团队与中国医学科学院阜外医院张海涛教授团队共同翻译出版了Gretchen G. Kimmick等原著的《肿瘤心脏病学——癌症与心脏疾病的临床交汇》<sup>[31]</sup>,成为我国首部肿瘤心脏病学领域的专业参考书。2021年中国临床肿瘤学会首次发布了《肿瘤治疗

相关心血管毒性防治指南》<sup>[32]</sup>，为抗肿瘤治疗的心血管毒性防治提供了规范的指南标准，架起了肿瘤学科和心脏病学科的多学科诊疗沟通的桥梁。

综合国内肿瘤心脏病学的发展形势来看目前仍面临许多困难和挑战。(1) 虽然现在肿瘤科医师对肿瘤心脏毒性的认识较前有所增加，但重视程度仍然不足。很多基层医院的肿瘤科医师对肿瘤患者发生的心脏毒性尚缺乏充分的重视，常常在发生较为严重的心血管损伤后才开始关注，延误了最佳治疗时机。(2) 我国对于肿瘤患者的心血管伴随疾病的大规模流行病学数据较为缺乏，多数关于肿瘤患者心脏毒性的研究数据来源于单中心小样本研究，缺乏多中心大样本临床研究的循证医学数据，指导临床实践难度较大。(3) 多学科诊疗机制尚不完善。肿瘤患者在治疗中往往需要多学科共同管理，目前只在大连、北京、哈尔滨和上海等少数城市的部分医院设有肿瘤心脏病学专科门诊，数量与西方国家比较尤为不足。因此，在更多医院完善肿瘤心脏病专科门诊的建设、加强学科之间的融合和协作以及建立并健全肿瘤科与心血管科的沟通桥梁仍然是当前亟待解决的问题。

希望通过本文的介绍，能在一定程度上加强肿瘤科医师对肿瘤相关心血管疾病的认识，促进肿瘤科医师和心血管科医师的协同与合作，通过多学科共同努力来加强肿瘤患者心血管疾病的防治，让更多的肿瘤患者获益。

#### 参考文献：

- [1] 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.
- [2] Cai FF, Luis MAF, Lin XY, 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.
- [3] 黄鑫, 关旭敏, 杨晓蕾, 等. 蒽环类药物相关心脏毒性的发病机制[J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2017, 9(9): 15-19.
- [4] Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention[J]. *Heart*, 2018, 104(12): 971-977.
- [5] Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, 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.
- [6] 杨晴, 梁岩. 乳腺癌后心血管疾病的死亡危险性[J]. *实用肿瘤杂志*, 2021, 36(2): 105-109.
- [7] Chavez-Macgregor M, Niu JG, Zhang N, et al. Cardiac monitoring during adjuvant trastuzumab-based chemotherapy among older patients with breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(19): 2176-2183.
- [8] de Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin adjuvant trial (BIG 1-01)[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(20): 2159-2165.
- [9] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(11): 783-792.
- [10] Du XL, Xia R, Burau K, et al. Cardiac risk associated with the receipt of anthracycline and trastuzumab in a large nationwide cohort of older women with breast cancer, 1998-2005[J]. *Med Oncol*, 2011, 28(1\_suppl): S80-S90.
- [11] Advani PP, Ballman KV, Dockter TJ, et al. Long-term cardiac safety analysis of NCCTG N9831 (alliance) adjuvant trastuzumab trial[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(6): 581-587.
- [12] Swain SM, Ewer MS, Cortés J, et al. Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study[J]. *Oncologist*, 2013, 18(3): 257-264.
- [13] Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(1): 25-32.
- [14] Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(19): 1783-1791.
- [15] Perez EA, Barrios C, Eiermann W, et al. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab plus taxane for human epidermal growth factor receptor 2-positive, advanced breast cancer: primary results from the phase III MARIANNE study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(2): 141-148.
- [16] Amir E, Seruga B, Niraula S, et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer pa-

- tients: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(17): 1299–1309.
- [17] Matthews A, Stanway S, Farmer RE, et al. Long term adjuvant endocrine therapy and risk of cardiovascular disease in female breast cancer survivors: systematic review[J]. *BMJ*, 2018, 363: k3845.
- [18] Ball S, Swarup S, Sultan A, et al. Increased risk of cardiac conduction abnormalities with ribociclib in patients with metastatic breast cancer: a combined analysis of phase III randomized controlled trials[J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2021, 14(3): 260–262.
- [19] Braal CL, Jongbloed EM, Wilting SM, et al. Inhibiting CDK4/6 in breast cancer with palbociclib, ribociclib, and abemaciclib: similarities and differences[J]. *Drugs*, 2021, 81(3): 317–331.
- [20] Thein KZ, Htut TW, Ball S, et al. Venous thromboembolism risk in patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer treated with combined CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 183(2): 479–487.
- [21] Dolladille C, Akroun J, Morice PM, et al. Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(48): 4964–4977.
- [22] Wang F, Qin SK, Lou F, et al. Retrospective analysis of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis from 12 cancer centers in China[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15\_suppl): e15130.
- [23] Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(16): 1755–1764.
- [24] NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Management of immunotherapy-related toxicity version 1.2022[EB/OL]. (2022-02-28)[2022-03-08].[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/immunotherapy.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf)
- [25] Stick LB, Yu J, Maraldo MV, et al. Joint estimation of cardiac toxicity and recurrence risks after comprehensive nodal photon versus proton therapy for breast cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 97(4): 754–761.
- [26] Meattini I, Poortmans PM, Aznar MC, et al. Association of breast cancer irradiation with cardiac toxic effects: a narrative review[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(6): 924–932.
- [27] Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American heart association[J]. *Circulation*, 2020, 141(9): e139–e596.
- [28] Kimmick G, Dent S, Klem I. Risk of cardiomyopathy in breast cancer: how can we attenuate the risk of heart failure from anthracyclines and anti-HER2 therapies?[J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2019, 21(6): 30.
- [29] Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(5): 596–603.
- [30] Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(8): 893–911.
- [31] 张海涛. 肿瘤心脏病学: 癌症与心脏疾病的临床交汇[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2017.
- [32] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 肿瘤治疗相关心血管毒性防治指南 2021[M]. 人民卫生出版社, 2021.

(收稿日期: 2022-03-10)