

· 化疗后心脏毒性的评估 ·

放射性核素平衡法心血池显像评价乳腺癌靶向治疗中的左心室功能

陈晨 孙斌 胡四龙 王新村 张勇平 章英剑

复旦大学附属肿瘤医院核医学科、复旦大学上海医学院肿瘤学系、复旦大学生物医学影像研究中心、上海分子影像探针工程技术研究中心 200032

陈晨现在复旦大学附属肿瘤医院心电与肺功能科,上海 200032

通信作者:章英剑, Email: yjzhang111@aliyun.com

【摘要】 目的 探讨放射性核素平衡法心血池显像对乳腺癌靶向治疗中左心室功能变化的评估作用。**方法** 前瞻性观察 2016 年 2 月至 2017 年 12 月期间 60 例女性乳腺癌患者[年龄 28~65(48.7±9.4)岁]靶向治疗前后心血池显像结果。根据不同治疗方案将患者分为 A 组[(紫杉醇注射液(泰素)联合拉帕替尼)]25 例[年龄 29~65(47.8±11.3)岁]、B 组(拉帕替尼)35 例[年龄 31~62(51.1±8.5)岁]。患者分别在治疗前 1 个月、治疗 6 及 12 个月后进行心血池显像。观察左心室功能指标,包括左心室射血分数(LVEF)、1/3 射血分数(EF)、高峰射血率(PER)、高峰射血率时间(TPER)、1/3 充盈分数(FF)、高峰充盈率(PFR)及高峰充盈率时间(TPFR)。采用重复测量方差分析、两独立样本 *t* 检验和 Wilcoxon 秩和检验分析数据。**结果** A 组治疗前的 PER 为(3.60±0.62)舒张末期容积(EDV)/s,治疗 6 个月后 PER 与其差异无统计学意义[(3.34±0.57) EDV/s; $F=3.447$, $t=0.51$, $P>0.05$],治疗 12 个月后 PER 与其差异有统计学意义[(3.11±0.48) EDV/s; $t=0.60$, $P<0.05$]; A 组治疗前、治疗 6 和 12 个月后的 PFR 分别为(3.57±0.81)、(3.07±0.71)和(2.84±0.54) EDV/s,与治疗前比,治疗 6 和 12 个月后的 PFR 差异均有统计学意义($F=5.345$, $t=0.82$ 和 0.75 , 均 $P<0.05$)。B 组治疗前 PFR 为(3.23±0.87) EDV/s,治疗 12 个月后 PFR 为(2.86±0.55) EDV/s,与治疗前相比降低有统计学意义($F=3.214$, $t=0.84$, $P<0.05$)。A 组治疗 6 与 12 个月的 PFR 下降程度[-0.37(-0.78,0.15) EDV/s]大于 B 组对应时间 PFR 的下降程度[-0.13(-0.44,0.17) EDV/s; $z=-1.569$, $P<0.05$]。**结论** 核素心血池显像能够有效监测乳腺癌患者靶向治疗后左心室功能的变化,PER 和 PFR 较其他参数能更灵敏地反映心功能变化,联合用药对心功能的影响比应用拉帕替尼单药出现更早。

【关键词】 乳腺肿瘤;分子靶向治疗;心脏毒性;心室功能,左;门控心血池显像

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.10.003

Evaluation of left ventricular function in breast cancer with targeted therapy by gated equilibration ventriculography

Chen Chen, Sun Bin, Hu Silong, Wang Xincun, Zhang Yongping, Zhang Yingjian

Department of Nuclear Medicine, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University; Center for Molecular Imaging, Fudan University; Shanghai Engineering Research Center of Molecular Imaging Probes, Shanghai 200032, China

Chen Chen is working on the Department of Electrocardiogram & Pulmonary Function, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Zhang Yingjian, Email: yjzhang111@aliyun.com

【Abstract】 Objective To observe the evaluation function of gated equilibration ventriculography for the changes of left ventricular function in breast cancer with targeted therapy. **Methods** From February 2016 to December 2017, a total of 60 female breast cancer patients (age: 28–65 (48.7±9.4) years) were included prospectively. Patients were divided into 2 groups: lapatinib combined with taxeme-based chemotherapy group (group A; $n=25$, age: 29–65 (47.8±11.3) years) and lapatinib monotherapy group (group B; $n=35$, age: 31–62 (51.1±8.5) years). All patients underwent gated equilibration ventriculography before treatment and 6/12 months after treatment. The parameters of left ventricular function including left ventricle ejection fraction (LVEF), peak ejection rate (PER), peak filling rate (PFR), 1/3 ejection fraction (EF), 1/3 filling fraction (FF), time to peak ejection rate (TPER) and time of peak filling rate (TPFR) were observed. Repeated measurement analysis of variance, independent-samples *t* test and Wilcoxon rank sum test were performed. **Results** In group A, the PER at 12 months after treatment ((3.11±0.48) end-di-

astolic volume (EDV)/s) was lower than that before treatment ((3.60±0.62) EDV/s; $F=3.447$, $t=0.60$, $P<0.05$), while there was no statistical difference between PER at 6 months after treatment ((3.34±0.57) EDV/s) and that before treatment ($t=0.51$, $P>0.05$); the PFR at 6 months ((3.07±0.71) EDV/s) and 12 months after treatment ((2.84±0.54) EDV/s) declined significantly compared with that before treatment ((3.57±0.81) EDV/s; $F=5.345$, $t=0.82$ and 0.75 , both $P<0.05$). In group B, the PFR at 12 months after treatment ((2.86±0.55) EDV/s) declined significantly compared with that before treatment ((3.23±0.87) EDV/s; $F=3.214$, $t=0.84$, $P<0.05$). The decrease of PFR at 6 months and 12 months after treatment in group A was greater than that in group B (-0.37(-0.78, 0.15) vs -0.13(-0.44, 0.17) EDV/s; $z=-1.569$, $P<0.05$). **Conclusions** The gated equilibration ventriculography can effectively monitor the left ventricular function of breast cancer patients after targeted therapy. PER and PFR may be more sensitive than other parameters to assess heart function changes. The lapatinib combined with taxeme-based chemotherapy can affect diastolic function more and earlier than lapatinib monotherapy.

【Key words】 Breast neoplasms; Molecular targeted therapy; Cardiotoxicity; Ventricular function, left; Gated blood-pool imaging

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.10.003

心功能检查用于冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)、高血压等疾病的诊断和随访越来越多。已有研究报道肿瘤患者接受胸部手术、放疗或化疗会影响其心功能变化^[1]。相对于传统治疗手段,靶向治疗具有较好的分子选择性,可减少对正常组织的损伤。单独或联合应用分子靶向治疗药物能够提高对乳腺癌的疗效,但其导致的心脏毒性影响患者预后,因而得到越来越多的重视^[2],其中,拉帕替尼引起的心功能减退早已被关注^[3],但国内外相关研究甚少。

临床上常按患者体力将心功能分为 4 级,结果易受主观影响。而通过一些客观检查可发现亚临床性心肌潜在损害,如能早期发现和干预就可降低不良事件发生率,改善患者的生存。因此,客观、灵敏地进行心功能测定在医疗实践中十分重要。应用放射性核素平衡法心血池显像进行心功能评价已获临床广泛认可^[4-5]。本研究采用该法观察靶向药物拉帕替尼在乳腺癌治疗过程对患者左心室功能的影响,为临床提供有价值的信息。

资料与方法

1.研究对象。本研究为前瞻性研究,研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。选取 2016 年 2 月至 2017 年 12 月间,经病理学确诊为Ⅲ期或Ⅳ期的浸润性乳腺癌女性患者 60 例[年龄 28~65(48.7±9.4)岁],根据不同治疗方案分为 A、B 2 组:A 组 25 例,年龄 29~65(47.8±11.3)岁,临床Ⅲ期 14 例、Ⅳ期 11 例,用紫杉醇注射液(泰素)化疗 12 疗程,同期口服拉帕替尼(具体方案:前 12 周口服拉帕替尼 750 mg/d,每周输注 1 次泰素 80 mg/m²;之后口服拉帕替尼 1 500 mg/d);B 组 35 例,年龄 31~62(51.1±8.5)岁,临床Ⅲ期 19 例、Ⅳ期 16 例,拉帕替尼单药口服(具体方案:口服拉

帕替尼 1 500 mg/d,共 12 周)。2 组患者的年龄($t=0.303$, $P>0.05$)和疾病分期($\chi^2=0.089$, $P>0.05$)差异无统计学意义。排除标准:(1)进行过胸部放疗;(2)治疗前有冠心病史、糖尿病、高血压、严重心律失常(频发室性早搏、心房颤动、心室率大于 150 次/min)。

2.心血池显像。患者分别在治疗前 1 个月、治疗 6 及 12 个月后进行平衡法心血池显像。放射性药物⁹⁹Tc^m-自体红细胞采用体内标记法,分 2 次注射:先取亚锡焦磷酸钠冻干品(上海欣科医药有限公司)1 瓶,在无菌操作条件下注入生理盐水 2~4 ml,充分振摇使冻干物溶解后予患者静脉注射;20~30 min 后,更换针筒和输液管,静脉注射⁹⁹Tc^mO₄⁻(740 MBq;上海欣科医药有限公司)。采用美国 GE Millennium VG Hawkeye 多功能 SPECT 仪。心电触发采用美国 IVY Biomedical Systems 公司的 101NR monitor。低能高分辨准直器探头置心前区斜位,视野包括心脏及大血管,注意观察是否能完全分隔左右心室,通常在左前斜位 30°~45°。首次显像记录显像条件、图像采集角度,以便随访时保持图像采集角度一致。采集时用 R 波触发门控采集成像,每个心动周期采集 24 帧,为剔除异常心律或干扰信号影响,采用缓冲心律采集程序,预置心动周期可接受范围为平均心动周期±15%。显像后采用软件在 24 帧图像上自动勾画各左心室的感兴趣区(region of interest, ROI),必要时手工调整。分析指标包括:心率(heart rate, HR)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、1/3 射血分数(ejection fraction, EF)、高峰射血率(peak ejection rate, PER)、高峰射血率时间(time to peak ejection rate, TPER)、1/3 充盈分数(filling fraction, FF)、高峰充盈率(peak filling rate, PFR)及高峰充盈率时间(time of peak filling rate, TPFR)。

3. 统计学处理。采用 IBM SPSS 19.0 软件,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析,治疗 6 个月和 12 个月时随访患者的心功能(LVEF、EF、TPER、FF、PFR、TPFR)变化情况采用重复测量方差分析,组间比较采用最小显著差异 t 检验;2 组间比较采用两独立样本 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验;疾病分期的差异分析采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. A 组心功能分析。随访 6 个月后,1 例因骨髓抑制暂停治疗。12 个月后,失访 8 例,其中 4 例出现病情变化更换治疗方案,3 例因消化道不良反应停药,1 例回当地治疗失访。随访中,1 例患者用药 12 个月后出现气急,但所有患者均未见 LVEF 低于 50%,或比治疗前下降 10% 以上。治疗前后不同时间点患者心功能参数见表 1,不同时间的 PER 和 PFR 差异有统计学意义 ($F = 3.447$ 和 5.345 , 均 $P < 0.05$);与治疗前比,治疗 6 个月时的 PFR 显著降低 ($t = 0.82$, $P < 0.05$),治疗 12 个月时的 PER 和 PFR 均降低 ($t = 0.60$ 和 0.75 , 均 $P < 0.05$),但治疗 6 个月时的 PER 与治疗前和治疗 12 个月时比较,差异均无统计学意义 ($t = 0.51$ 和 0.32 , 均 $P > 0.05$)。对 16 例随访完全患者的心功能变化情况进一步分析,与治疗前比,治疗 6 个月和 12 个月时的 LVEF、PER 和 PFR 的差异均无统计学意义 ($F = 1.135$ 、 2.391 和 2.975 , $t = 0.21$ 、 0.36 和 0.47 , 均 $P > 0.05$)。

2. B 组心功能分析。随访 6 个月后,1 例转院治疗。随访 12 个月后,失访 7 例,其中 6 例出现病情变化或经济原因更换治疗方案,1 例因消化道不良反应停药。随访未见患者用药后出现气急胸闷症状,且所有患者均未见 LVEF 低于 50%,或较治疗前下降 10% 以上。治疗前后不同时间点患者心功能参数见表 2。治疗前后不同时间 PFR 的差异有统计学意义 ($F = 3.214$, $P < 0.05$);与治疗前比,治疗 12 个月时的 PFR 显著降低,差异有统计学意义 ($t = 0.84$, $P < 0.05$)。对 27 例随访完全患者的心功能变化情况进一步分析,与治疗前比,治疗后 6 个月和 12 个月时的 LVEF、PER 和 PFR 的差异均无统计学意义 ($F = 1.679$ 、 2.033 和 2.184 , 均 $P > 0.05$)。

3. 2 组患者的心功能比较。2 组患者的 LVEF、PER 和 PFR 均随治疗时间增加而降低,其中 A 组治疗 6 与 12 个月的 PFR 下降程度大于 B 组对应时间 PFR 的下降程度 [-0.37 ($-0.78, 0.15$) 与 -0.13 ($-0.44, 0.17$) EDV/s; $z = -1.569$, $P < 0.05$]。

讨 论

近年来,乳腺癌的分子靶向治疗取得了令人瞩目的进展,已有曲妥珠单抗(简称单抗)、拉帕替尼等一系列有效药物应用于临床^[6];其中,拉帕替尼能够同时作用于人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor, HER)-1 和 HER-2,尤其在对曲妥珠单抗抵抗的局部晚期和转移性乳腺癌患者中显示出较好的疗效^[7]。

然而,越来越多的临床研究表明曲妥珠单抗单

表 1 乳腺癌 A 组患者治疗不同时间点左心室功能参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	HR (bpm)	LVEF (%)	PER (EDV/s)	PFR (EDV/s)	1/3EF (%)	1/3FF (%)	TPER (ms)	TPFR (ms)
治疗前	25	91.86±15.63	64.16±6.67	3.60±0.62	3.57±0.81	20.80±7.37	28.52±14.66	130.72±34.53	148.02±42.30
治疗 6 个月	24	90.92±12.34	61.71±7.56	3.34±0.57	3.07±0.71	20.13±7.05	29.13±11.77	133.75±40.35	151.71±59.81
治疗 12 个月	16	87.54±15.88	60.77±6.19	3.11±0.48	2.84±0.54	17.54±5.71	26.46±17.73	141.54±37.79	149.23±44.15
F 值		0.391	1.275	3.447	5.345	0.975	1.473	0.357	0.122
P 值		0.678	0.287	0.038	0.007	0.383	0.238	0.701	0.885

注:A 组患者均为女性,采用紫杉醇注射液(泰素)化疗 12 疗程,同期口服拉帕替尼;1/3EF 为前 1/3 射血分数,1/3FF 为前 1/3 充盈分数,bpm 为每分钟心跳次数,EDV 为舒张末期容积,HR 为心率,LVEF 为左心室射血分数,PER 为高峰射血率,PFR 为高峰充盈率,TPER 为高峰射血率时间,TPFR 为高峰充盈率时间

表 2 乳腺癌 B 组患者治疗不同时间点左心室功能参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	HR (bpm)	LVEF (%)	PER (EDV/s)	PFR (EDV/s)	1/3EF (%)	1/3FF (%)	TPER (ms)	TPFR (ms)
治疗前	35	82.83±15.72	63.97±7.85	3.25±0.70	3.23±0.87	19.20±4.57	36.34±16.37	140.62±30.82	134.54±35.40
治疗 6 个月	34	76.82±12.55	61.41±6.64	3.05±0.53	2.89±0.70	18.24±4.35	34.47±12.59	153.04±37.25	143.86±37.96
治疗 12 个月	27	78.00±9.53	61.07±6.25	2.96±0.49	2.86±0.55	17.38±4.21	35.84±14.88	146.88±42.09	140.96±37.32
F 值		2.691	1.679	2.033	3.214	1.293	0.399	0.961	0.571
P 值		0.173	0.192	0.137	0.045	0.279	0.672	0.386	0.567

注:B 组患者均为女性,采用拉帕替尼单药口服 12 疗程

用或联合化疗均会引起心功能的改变^[8-9]。有学者提出心脏中 HER-2 的表达与心功能衰竭发生有关^[10],这可能是此类靶向药物引起心功能不良反应的原因之一,而拉帕替尼引起的心功能损害需要更多的研究^[11]。

本研究发现拉帕替尼单药或联合应用泰素后左心功能 LVEF 虽然出现下降趋势,但是差异无统计学意义($P>0.05$)。在其他收缩功能和舒张功能多个参数分析中,发现仅 PER、PFR 的差异有统计学意义,说明 PER 和 PFR 在心功能监测中的灵敏度高于其他指标,在 LVEF 出现变化前,这 2 个参数已经发生变化。因此,临床上需要重视这 2 个指标的随访和变化情况。

本研究显示,泰素联合拉帕替尼治疗 6 个月后首先出现 PFR 下降,治疗 12 个月后又出现 PER 下降。PFR 反映了心肌的主动顺应性,提示药物对舒张功能的影响早于收缩功能的影响。本研究发现,由于心脏舒张早期是主动耗能的过程,因此当心肌受损时舒张功能降低早于收缩功能的变化,进而说明在 PER 和 PFR 心功能监测中,PFR 能更早出现异常。继续治疗 12 个月后 PER 降低提示了该方案会进一步影响心脏收缩的功能。心脏收缩功能受损早期常表现为 PER 的下降,心肌失代偿后,才会影响整体的收缩功能。

在对拉帕替尼单药组的研究中,治疗 12 个月后 PFR 降低有统计学意义($P<0.05$),说明该药物会引起心脏舒张功能的下降;但是有研究发现靶向治疗及化疗联合使用引起的心功能降低是可逆的^[12]。本研究时间有限,未能进行更长期的随访,因此拉帕替尼单药对心脏功能的远期影响还有待进一步的研究。

在本研究的 2 组比较研究中,拉帕替尼单药治疗方案治疗 12 个月后又出现 PFR 下降,而泰素联合拉帕替尼治疗 6 个月后就出现 PFR 下降,说明联合用药对心功能的影响出现更早,这与 Hsu 等^[13]的研究结果一致,提示拉帕替尼联合阿霉素方案也会增强心肌毒性。另外,本研究对 2 组参数的差值分别进行比较,结果发现 A 组治疗 6 个月到 12 月之间 PFR 的下降程度大于 B 组对应时间段 PFR 的下降,也就是说,泰素联合拉帕替尼治疗 12 个月后 PFR 下降更明显,提示联合用药会增加心脏舒张功能受损的程度。

综上,本研究提示平衡法核素心功能显像可以发现靶向治疗相关的心血管毒性及不良反应,值得临床应用和进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure; the biomechanical model and beyond [J]. *Circulation*, 2005, 111 (21): 2837-2849. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.500546.
- [2] 王阿曼,方凤奇,夏云龙,等.肿瘤靶向治疗的心血管毒性研究进展[J].*现代肿瘤医学*, 2018, 26(2): 291-296. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2018.02.034.
Wang AM, Fang FQ, Xia YL, et al. Advances in cardiovascular toxicities induced by cancer targeted therapy [J]. *Mod Oncol*, 2018, 26 (2): 291-296. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2018.02.034.
- [3] Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34 (15): 1102-1111. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs181.
- [4] O'Doherty J, Rojas Fisher B, Price JM, et al. Assessment of an intermediate repositioning technique transitioning from planar to SPECT radionuclide ventriculography [J]. *J Nucl Cardiol*, 2014, 21 (5): 944-953. DOI:10.1007/s12350-014-9945-x.
- [5] 陈雨,马树人,谢雄伟,等.组织多普勒超声评价核素心血池显像检测左心室同步化的研究[J].*中国医学影像学杂志*, 2013, 21(9): 679-682. DOI:10.3969/j.issn.1005-5185.2013.09.013.
Chen Y, Ma SR, Xie XW, et al. Evaluation of equilibrium radionuclide angiography in detecting left ventricular synchronization using tissue Doppler ultrasound [J]. *Chin J Med Imaging*, 2013, 21(9): 679-682. DOI:10.3969/j.issn.1005-5185.2013.09.013.
- [6] Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2012, 379(9816): 633-640. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61847-3.
- [7] Cameron D, Casey M, Oliva C, et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial [J]. *Oncologist*, 2010, 15(9): 924-934. DOI:10.1634/theoncologist.2009-0181.
- [8] Mantarro S, Rossi M, Bonifazi M, et al. Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer [J]. *Intern Emerg Med*, 2016, 11(1): 123-140. DOI:10.1007/s11739-015-1362-x.
- [9] Rossi M, Carioli G, Bonifazi M, et al. Trastuzumab for HER2+ metastatic breast cancer in clinical practice: cardiotoxicity and overall survival [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 52: 41-49. DOI:10.1016/j.ejca.2015.09.012.
- [10] Szmít S, Jank M, Maciejewski H, et al. Relationship between clinical data and gene expression in the HER2/ErbB2-dependent signaling pathway in patients with acute heart failure [J]. *J Appl Genet*, 2013, 54(4): 447-453. DOI:10.1007/s13353-013-0164-y.
- [11] Perez EA, Koehler M, Byrne J, et al. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials [J]. *Mayo Clin Proc*, 2008, 83(6): 679-686. DOI:10.4065/83.6.679.
- [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. DOI:10.1634/theoncologist.2012-0448.
- [13] Hsu WT, Huang CY, Yen CYT, et al. The HER2 inhibitor lapatinib potentiates doxorubicin-induced cardiotoxicity through iNOS signaling [J]. *Theranostics*, 2018, 8(12): 3176-3188. DOI:10.7150/thno.23207.

(收稿日期:2019-04-22)