

1 例曲妥珠单抗导致的心脏毒性病例分析

刘倩欣^{1,2}, 向倩^{1,2}, 李晓颖³, 赵楠¹, 崔一民^{1,2*}

(1. 北京大学第一医院药剂科, 北京 100034; 2. 北京大学药学院药事管理与临床药学系, 北京 100191; 3. 北京大学第一医院放疗科, 北京 100034)

【摘要】 抗肿瘤药物在肿瘤治疗中起到重要作用, 但同时具有一定的潜在心脏毒性。抗肿瘤药物对心脏有多种损害机制及不同临床表现, 对患者的生存和预后有着明显影响。心脏毒性可表现为心衰, 心肌缺血, 心律失常和高血压等。心脏毒性的危险因素包括年龄、放疗史、既往心脏病史以及与其他心脏毒性药物联用等。防治方法包括用药前评估, 优化用药方式及定期检测等。

【关键词】 肿瘤; 抗肿瘤药物; 靶向治疗; 心脏毒性

【中图分类号】 R772.21

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)05-0075-004

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.05.019

Case analysis on cardiotoxicity of trastuzumab

LIU Qian-xin^{1,2}, XIANG Qian^{1,2}, LI Xiao-ying³, ZHAO Nan¹, CUI Yi-min^{1,2*}

(1. Department of Pharmacy, The First Hospital of Peking University, Beijing 100034, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Science, Peking University, Beijing 100191, China; 3. Department of Radiotherapy, The First Hospital of Peking University, Beijing 100034, China)

【Abstract】 Antitumor drugs play an important role in the tumor treatment, but also have certain cardiotoxic side effects. Antitumor drugs have a variety of damage mechanism on the heart and different clinical manifestations, which have obvious effects on prognosis and survival. Cardiotoxicity can manifest in many ways, such as heart failure, myocardial ischemia, arrhythmia and high blood pressure. Common factors increasing a patient's risk of developing cardiotoxicity include age, history of radiotherapy, previous history of heart disease and combination with other cardiotoxic drugs. Prevention and treatment of these toxicities include evaluation before medication, optimal medication method, and regular inspection and so on.

【Key words】 tumor; antitumor drugs; targeted therapy; cardiotoxicity

近年来, 抗肿瘤药物的发展极大降低了发病率和死亡率, 并且延长了肿瘤患者的生存时间, 但与此同时, 抗肿瘤药物相关的心脏毒性已成为癌症患者患病甚至致死的一个重要原因^[1]。传统抗肿瘤药与靶向抗肿瘤药均可导致明显的心脏毒性, 包括心衰, 心肌缺血, 心律失常和高血压等。笔者通过对1例曲妥珠单抗所致左室射血分数(LVEF)降低的案例来探讨抗肿瘤药物的心脏毒性。

1 病例摘要

1.1 基本信息

患者, 女, 61岁, 2015年6月因发现左乳肿物入院, 既往体健, 体格检查: 心前区无隆起, 未见异常搏动, 未触及震颤, 未触及心包摩擦感, 心界不大, 心率80次/分, 心律齐, P2<A2, 各瓣膜听诊区未闻及杂音及心包摩擦音, 未见异常血管征。行乳腺穿刺, 病理结果显示: 左乳浸润癌, III级8分, ER-, PgR-, HER2+++ , Ki67 75%。拟行6

[收稿日期] 2016-05-27

[作者简介] 刘倩欣, 女, 硕士在读; 研究方向: 临床药学; Tel: (010) 66110802; E-mail: pkuqianxiner@163.com

[通讯作者] * 崔一民, 男, 博士生导师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010) 66155258; Email: cuiymzy@126.com

周期TCH方案(曲妥珠单抗,紫杉醇,卡铂)化疗。6月24日,患者行输液港植入术。6月25日超声心动显示LVEF66.8%,并于2015年6月25日行第1周期TCH方案化疗:曲妥珠单抗528mg,紫杉醇240mg,卡铂450mg;7月16日完成第2周期TCH方案化疗:曲妥珠单抗390mg,紫杉醇240mg,卡铂450mg。于8月7日继续行第3周期TCH方案化疗:曲妥珠单抗402mg,紫杉醇240mg,卡铂450mg,8月28日超声心动显示LVEF为61.9%,8月28日继续行第4周期TCH方案化疗:曲妥珠单抗390mg,紫杉醇240mg,卡铂450mg,9月18日患者诉胸闷背痛,超声心动: LVEF为57.4%,考虑患者进行4周期化疗及靶向治疗后LVEF下降近10%,暂停使用化疗药物及生物靶向药。并于9月27日在全麻下行左乳癌保乳术,患者于10月15日复查超声心动: LVEF为72.6%,考虑心脏功能好转,可继续行TCH方案化疗,于10月15日;11月6日行第5、6周期TCH方案化疗:曲妥珠单抗384mg,紫杉醇240mg,卡铂450mg,后续治疗方案为曲妥珠单抗靶向治疗,患者于2016年1月13日查超声心动: LVEF为79.4%。

1.2 病例分析

患者为老年女性,拟进行首剂曲妥珠单抗治疗前,依据药品说明书要求进行基线心脏评估,包括病史、体格检查、心电图(ECG)及超声心动图,并于使用曲妥珠单抗治疗期间每3个月进行心脏评估测定LVEF。该患者既往体健,体格检查及心电图未见异常,基线LVEF为66.8%,在使用抗肿瘤药物治疗近3个月后出现胸闷背痛,LVEF下降至57.4%,LVEF值相对基线下降近10个百分点,考虑患者此时使用药物的风险大于获益,暂停使用抗肿瘤药物,并在1个月后重复评估LVEF为72.6%,表明患者心脏功能好转,可在密切监测下继续使用抗肿瘤药物。考虑紫杉醇相关的心血管毒性表现为低血压,心动过缓;曲妥珠单抗相关的心脏毒性表现为左心射血减少、呼吸困难、水肿,甚至导致心力衰竭。参照国家ADR监测中心的ADR关联性评价标准,考虑该患者出现LVEF下降与曲妥珠单抗很可能相关。

2 讨论

2.1 常见药物引起心脏损害的临床表现及机制

在细胞水平,抗肿瘤药物导致的心脏毒性可分为两种类型:第一种为蒽环等化疗药物相关的心脏毒性,其发生程度较为严重且不可逆转。风险因素包括放疗史或正在接受放疗,合并使用其他化疗药物,老年,高血压和已知心脏疾病等。第二种损伤为与单克隆抗体相关的心脏毒性,其通常可逆转且发生程度较轻。风险因素包括先前或正在接受蒽环或紫杉类药物的化疗,年龄,心脏病史和肥胖等^[2]。

2.1.1 蒽环类药物 目前已确定蒽环类药物引起心脏毒性的3种不同类型:①急性或亚急性心脏损伤:治疗后立即发生,可引起短暂的心率失常,心包炎-心肌炎综合征或急性左心衰竭。这种情况较少见。②慢性心脏毒性:可导致心肌病,其发生率比较高,且最受临床重视。③迟发性损伤:可导致迟发性心室功能障碍和心率失常,可发生在化疗结束后的几年到几十年^[3]。Lyu^[4]的研究显示,蒽环类药物对拓扑异构酶2 β 亚型的靶向作用同样是其所致心脏毒性的重要原因,可发生心肌病和充血性心衰。

2.1.2 抗代谢药物 5-氟尿嘧啶(5-FU)是常见的可致心脏毒性的抗肿瘤药物,其心脏毒性发生率仅次于蒽环类药物^[5]。5-FU所致心脏毒性通常表现为胸痛,其机制是药物所致的冠状血管痉挛和内皮损伤。5-FU所致心脏毒性的死亡率为2.2%~13.3%,故应在密切监测下使用,当出现心血管症状时应及时停药^[6]。

2.1.3 烷化剂 环磷酰胺相关心脏毒性常表现为QRS波群波幅降低,非特异性T波或ST段异常、快速型心律失常和完全性房室传导阻滞。在高剂量时可导致急性的心脏毒性,Gottdiener等^[7]纳入了32名接受高剂量环磷酰胺(180mg·kg⁻¹)治疗的血液肿瘤患者,结果显示33%肿瘤患者出现心包腔积液,28%的患者发生充血性心衰,且19%患者死于心脏衰竭。组织病理学显示其存在内皮损伤和出血性心肌心包炎^[8]。

顺铂相关的心脏毒性常表现为室上性心动过速、心动过缓、ST-T改变、急性心肌缺血、左束传导阻滞等。其心脏毒性的发生机制是由于顺铂所致的内皮损伤及体内激素与代谢的改变^[9]。

2.1.4 抗微管药物 紫杉醇和多西他赛可导致心动过

缓,心传导阻滞和心室异位等心律失常等心脏毒性。Rowinsky 纳入了 140 位使用紫杉醇的卵巢癌患者,结果显示 29% 患者出现短暂性心动过缓,且 5% 的患者出现房室传导阻滞、室性心律失常等严重心律失常。发生心脏毒性的风险因素包括患者自身心脏疾病或合并使用蒽环药物等^[10]。

2.1.5 靶向药物 曲妥珠单抗所致的心脏毒性主要包括无症状性的 LVEF 降低、心动过速、心悸、呼吸困难、胸痛及充血性心力衰竭(CHF)。美国的心脏评估委员会对曲妥珠单抗 7 项临床试验的 1219 例患者进行了回顾性研究。结果^[11]显示,曲妥珠单抗诱发 CHF 的比例为 4%,75% 的心功能障碍患者有症状,但总体心脏病病死率较低,上述 7 项研究中,共有 9 例(0.74%)发生死亡。此外,北美大样本的 NSABP-31 临床试验(1 834 例)显示,曲妥珠单抗治疗组(962 例)中 30.5% 的患者因 LVEF 降低而停用一次剂量,15.6% 的患者在 1 年疗程结束之前,因出现 LVEF 降低或其他心脏毒性症状而停用曲妥珠单抗^[12]。

帕妥珠单抗同样作用在 HER2 受体,与曲妥珠单抗不同之处在于其结合位点位于 HER2 胞外域。一项随机,双盲的 III 期临床试验 CLEOPATRA 评估了曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合用药的可能性,实验结果发现联合用药提高生存率的同时并无心脏毒性的增加^[13]。

2.2 心脏毒性风险因素

可增加心脏毒性的因素包括累积使用剂量,给药方式,年龄,放疗史及合并使用其他具心脏毒性的药物等^[2]。以蒽环药物为例,一个纳入了 18 项研究 22 815 位患者的 meta 分析显示,蒽环药物的累积使用剂量是其所致心脏毒性的最重要风险因素。其他风险因素包括胸部放射治疗史,年龄,体重,种族和合并症等^[14]。在 Dranitsaris 设计的评估心脏毒性风险量表中,超过一半的分值是基于蒽环药物的累积使用剂量,其他风险因素包括身体状况,体质量和年龄等^[15]。

老年是曲妥珠单抗导致心肌病发生的最大风险因素,在老年患者(平均年龄 70+ 岁)中,曲妥珠单抗相关心脏毒性发生率超过 30%^[16]。在一项曲妥珠单抗相关心肌病的风险预测模型中,老年、辅助化疗、冠状动脉疾病、房颤或房扑、糖尿病、高血

压和肾衰等多项因素用于评估患者发生心脏毒性的风险^[17]。对伴其他风险因素的老年患者,如伴有高血压,冠状动脉疾病或使用曲妥珠单抗药物间隔时间较短的老年患者,其发生心脏毒性风险更高^[16]。

2.3 心脏毒性的预防及治疗

在临床实践中,可预防或减少抗肿瘤药物所致心脏毒性的措施包括治疗前心血管风险因素的评估,于化疗前,化疗期间和完成治疗后定期监测 ECG,积极治疗药物所致心肌病,减少药物与其他心脏毒性药物的合用,给予高风险患者心脏保护药物或者心脏毒性小的药物,改变给药剂量或者采用新剂型等^[17]。

以蒽环为例,对于蒽环药物所致的心脏毒性,应尽量防患于未然,通过控制累积剂量,增加滴注时间,改变药物剂型来减少心脏毒性的发生。首先,限制多柔比星和表柔比星的累积剂量在 $600 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 和 $900 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,可降低心脏毒性的发生风险^[18],其次,由于蒽环所致的心脏毒性与药物峰浓度密切相关,而其抗肿瘤活性与系统暴露时间和组织浓度时间相关,多柔比星在延长输注时间在 48~96 h 以上或将每 3 周 1 次用药更改为每周使用较低剂量的药物可降低其心脏毒性^[19]。此外,蒽环脂质体或聚乙二醇化的药物剂型具有比普通剂型更良好的药代动力学特性,其累积剂量可高于普通剂型,而可达到同等疗效和更低的心脏毒性风险^[20-21]。最后,因蒽环所致的心脏毒性可发生于治疗结束后几年到几十年,使用蒽环类药物的患者应定期使用佩戴式心电监护来随访其是否会发生严重的心律失常等心脏损害^[22]。

右丙亚胺是 FDA 唯一批准可用于预防和减少蒽环所致心脏毒性的药物。其可通过在细胞内转变为开环螯合剂,减少铁离子介导的自由基和氧化应激产物的形成,增加缺氧诱导因子的生成从而减少蒽环相关的心脏毒性^[23]。体内研究还表明右丙亚胺可减少心肌细胞的凋亡。多项临床实验证明右丙亚胺的应用可对使用蒽环类药物治疗的患者产生心脏保护作用。1 项纳入了 7 个临床试验超过 1 000 例患者的 meta 分析显示,与安慰剂组相比,右丙亚胺组发生心脏事件(左心室射血分数降低或者心衰)的相对风险比为 0.35(95% CI: 0.27, 0.45)^[24]。另 1 项 meta 分析显示,右丙亚胺组的临床心衰风险可降低 80%(RR 0.21, 95% CI: 0.13, 0.33)^[19]。

综上所述, 肿瘤临床药师应展开更全面的心血管评估, 风险分级, 化疗过程中及结束后定期的心脏监测, 也可通过优化给药方式减少心脏毒性的发生。其次, 应对风险较高患者加强宣传教育, 提高心脏监测依从性, 通过预防和治疗措施保证患者的用药安全。

【参考文献】

- [1] Suter T M, Ewer M S. Cancer drugs and the heart: importance and management[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(15):1102-1111.
- [2] Shakir D K, Rasul K I. Chemotherapy induced cardiomyopathy: pathogenesis, monitoring and management[J]. *J Clin Med Res*, 2009, 1(1):8-12.
- [3] 陈玲. 蒽环类化疗药物心脏毒性的监控[J]. *国外医学内科学分册*, 2000, 27(12):525-528.
- [4] Lyu Y L, Kerrigan J E, Lin C P, et al. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(18): 8839-8846.
- [5] Akhtar S S, Salim K P, Bano Z A. Symptomatic cardiotoxicity with high-dose 5-fluorouracil infusion: a prospective study[J]. *Oncology*, 1993, 50(6):441-444.
- [6] Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M, et al. Cardiotoxicity following different doses and schedules of 5-fluorouracil administration for malignancy – a survey of 427 patients[J]. *Med Sci Monit*, 2002, 8(6):51-57.
- [7] Gottdiener J S, Appelbaum F R, Ferrans V J, et al. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy[J]. *Arch Intern Med*, 1981, 141(6):758-763.
- [8] Kandylis K, Vassilomanolakis M, Tsoussis S, et al. Ifosfamide cardiotoxicity in humans[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1989, 24(6):395-396.
- [9] Bano N, Najam R, Qazi F. Adverse cardiac manifestations of cisplatin – a review[J]. *Int J Pharm Sci Rev Res*, 2013, 18(1):80-85.
- [10] Arbuck S G, Strauss H, Rowinsky E, et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with taxol[J]. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1993, (15):117-130.
- [11] Seidman A, Hudis C, Pierri M K, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(5):1215-1221.
- [12] Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP-B31[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(31):7811-7819.
- [13] Baselga J, Cortes J, Kim S B, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(2):109-119.
- [14] Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Abbate A, et al. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity[J]. *Am J Cardiol*, 2013(112):1980-1984.
- [15] Dranitsaris G, Rayson D, Vincent M, et al. The development of a predictive model to estimate cardiotoxic risk for patients with metastatic breast cancer receiving anthracyclines[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 107(3):443-450.
- [16] Chavez-Mac G M, Zhang N, Buchholz T A, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(33):4222-4228.
- [17] Ezaz G, Long J B, Gross C P, et al. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(1): e000472.
- [18] Suter TM, Ewer M S. Cancer drugs and the heart: importance and management[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(15):1102-1111.
- [19] Smith L A, Cornelius V R, Plummer C J, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10:337.
- [20] O'Brien M E, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYXTM/ Doxil(R)) versus conventional doxorubicin for firstline treatment of metastatic breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(3):440-449.
- [21] 谢秋芬, 赵侠, 周颖, 等. 脂质体制剂的 I 期临床药代动力学研究进展[J]. *临床药物治疗杂志*, 2014, 12(4):18-22.
- [22] Larsen R L, Jakacki R I, Vetter V L, et al. Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults[J]. *Am J Cardiol*, 1992, 70(1):73-77.
- [23] Spagnuolo R D, Recalcati S, Tacchini L, et al. Role of hypoxia-inducible factors in the dexrazoxane-mediated protection of cardiomyocytes from doxorubicin-induced toxicity[J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 163(2):299-312.
- [24] Kalam K, Marwick T H. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(13):2900-2909.