

JCO 刊发重要研究

曲妥珠单抗致心血管损伤又引关注

近年来，随着肿瘤心脏病学悄然兴起，各国学者对抗肿瘤药物相关心肌损伤的关注度不断提高。日前，《临床肿瘤学杂志》发表了一篇研究，通过随访乳腺癌患者使用曲妥珠单抗前后，外周血生物标记物水平及左室射血分数（LVEF）的动态变化，证实了肌钙蛋白 I（cTnI）、肌钙蛋白 T（cTnT）对曲妥珠单抗相关心肌损伤的预测价值。

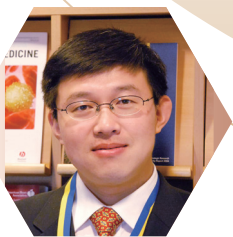
测价值以及 N- 末端脑钠肽前体（NT-proBNP）用于评价肿瘤患者心功能水平的可靠性。而此研究结果的发布，也引起了医生和患者的极大关注。

作为曲妥珠单抗 HERA 试验的亚组研究，研究者以 NYHA III ~ IV 级的症状性心衰伴 LVEF 显著下降或心血管死亡作为主要终点，以 LVEF 下降的 NYHA I ~ II 级心功能不全作为次要终点，对接受曲妥珠单抗治疗的 HER2⁺ 早期乳腺癌患者进行临床随访。主要随访内容包括：患者的心功能不全症状，外周血 cTnI、cTnT 和 NT-proBNP 水平以及超声心动图测量的 LVEF 等。该研究最终纳入 452 例患者，入选患者对曲妥珠

单抗的中位暴露时间为 52 周，随访 36 个月。结果发现，基线 cTnI 及 cTnT 水平升高者在接受曲妥珠单抗治疗后发生心功能不全的风险显著增加（cTnI, HR=4.52, P < 0.01；cTnT, HR=3.57, P < 0.01）；与此同时，TRCD 者血浆 NT-proBNP 水平较基线明显升高。该结果再次引起了业界对抗肿瘤药物相关心血管损伤的重视。

重视肿瘤治疗相关心功能不全的风险预测

大连医科大学附属第一医院心脏中心 夏云龙



夏云龙 教授

曲妥珠单抗是最早上市的肿瘤靶向治疗药物之一，然而，随着使用该药的患者群体不断扩大，关于 TRCD 的案例报道亦不甚鲜见。遗憾的是，TRCD 的具体机制至今尚不完全明确——其既可能为药物本身潜在的心肌毒性所致，又可能与曲妥珠单抗对 HER2 信号转导通路的抑制作用关系密切相关。

事实上，不仅是曲妥珠单抗，包括细胞毒药物与多种靶向制剂在内的抗肿瘤药物均可作用于心血管系统，造成不同程度的组织结构及器官功能损伤。

一面是抗肿瘤药物确切的治疗效果，另一面是其潜在的心血管风险，二者如何权衡？对于肿瘤患者来说，关于药物致心血管损伤的报道亦可对其心理造成不利影响，甚者可因为忌惮抗肿瘤治疗潜在的心血管风险而错过最佳治疗时机、影响疾病转归。

为此，欧洲心脏病学会（ESC）肿瘤治疗与心血管毒性协作组于今年 8 月发布了《2016 ESC 癌症治疗与心血管毒性立场声明》，声明指出，肿瘤治疗相关心功能不全（CTRCD）的识别与检出应基于患者的临床表现及 LVEF 的下降程度；鉴于潜在心血管毒性的抗肿瘤药物是 CTRCD 的高危因素，对应用该类药物的患者，应在启动抗肿瘤治疗前予以适当的 CTRCD 风险评估。

心脏科专家观点

评估内容方面，声明着重强调了心血管基础疾病、心肌毒性药物应用史、合并心血管危险因素以及不良生活方式对于 CTRCD 的预警价值，同时推荐对 CTRCD 的高危患者可予以包括影像学检查及生物标记物在内的基线测量，并可酌情加用 ACEI（或 ARB）类药物进行心脏保护以改善患者的心血管预后。

由此可见，若能在启动抗肿瘤治疗前与治疗期间合理运用现有的心血管评估手段对患者进行有效的 CTRCD 风险评估，再针对高危患者给予更为积极的心血管病情监测、个体化的抗肿瘤治疗方案及相应的保护性干预措施，将有助于降低患者的心血管不良事件风险，从而“防患于未然”。

因此，本项研究结果的发布实则为 CTRCD 的临床管理提供了新的实践研究证据——即基线 cTn 水平升高可作为 CTRCD 重要的预测因子，而血浆 NT-proBNP 水平的动态变化则可试用于监测 LVEF 的下降程度。

面对 CTRCD，既不能“亡羊补牢”，也无需“谈虎色变”，既要重视抗肿瘤治疗相关心血管损伤为患者带来的危害，又不能因噎废食，由于过分关注不良反应而忽略了药物本身对治疗其适应证的重要作用。若能够在充分评估治疗风险的基础上对高危患者进行个体化预防及有效监测，则可在抗肿瘤治疗的同时早期识别心血管损伤并予以适度保护。

肿瘤科专家观点

HER2⁺ 乳腺癌约占侵袭性乳腺癌的 20%~30%，HER2 通过激活下游信号通路参与细胞增殖分化的过程从而促进肿瘤的发生发展，是乳腺癌预后不良的独立危险因素。曲妥珠单抗的出现显著改善了 HER2⁺ 乳腺癌的自然病程。目前，早期 HER2⁺ 乳腺癌 1 年的曲妥珠单抗辅助治疗生存获益明确、安全性好。但随着暴露人群的增多，曲妥珠单抗的心脏毒性受到越来越多临床医生的关注。

曲妥珠单抗诱导的心脏毒性主要临床表现包括：无症状性的 LVEF 降低、心动过速、胸痛及慢性心衰等。有报道显示，曲妥珠单抗诱发慢性心衰的比例为 4%，75% 的心功能障碍患者有症状，但总体心脏病死率较低，曲妥珠单抗导致的 III、IV 级慢性心衰在和蒽环类联用时更为常见。但曲妥珠单抗诱导的心功能不全与蒽环类药物并非完全一样。

因而在 2016 年，我国发布的“HER2⁺ 乳腺癌临床诊疗专家共识”中，对于曲妥珠单抗心脏

毒性管理提出了一些可行性建议。

第一，曲妥珠单抗联合化疗药物尤其是蒽环类化疗药物会增加心肌损害，严重者会发生心衰。晚期乳腺癌患者不推荐曲妥珠单抗联合蒽环类化疗，辅助治疗曲妥珠单抗要在蒽环类化疗后使用，新辅助治疗可以在严密观察下，曲妥珠单抗联合 4 周期短程蒽环类化疗。

第二，尽管临床研究观察心脏毒性事件发生率不高，且大多可恢复，但应注意临床研究入组病例是化疗后经心脏功能的安全筛选。因而，临床要对既往史、体格检查、心电图、超声心动图 LVEF 基线评估后再开始治疗，使用期间每 3 个月监测 1 次心功能。若患者无症状性心功能不全，检测频率应更高（如每 6~8 周 1 次）。

第三，治疗过程中，临床医生应关注 LVEF 下降后的临床处理。

曲妥珠单抗导致相关心功能不全管理策略

军事医学科学院附属医院乳腺肿瘤科 江泽飞 叶青



江泽飞 教授

临床情景	策略
当出现 LVEF 较治疗前绝对数值下降 ≥ 16%，或 LVEF 低于该检测中心正常范围且 LVEF 较治疗前绝对数值下降 ≥ 10% 时	暂停曲妥珠单抗治疗至少 4 周，且每 4 周检测 1 次 LVEF
4~8 周内 LVEF 回升至正常范围，或 LVEF 较治疗前绝对数值下降 ≤ 15%	恢复使用曲妥珠单抗
LVEF 持续下降超过 8 周，或者 3 次以上因心脏问题而中断曲妥珠单抗治疗	永久停止使用曲妥珠单抗



医师报

社址：北京市西城区西直门外大街 1 号西环广场 A 座 17~18 层 邮编：100044 广告经营许可证号：2200004000115

编委会主任委员：张雁灵
编委会名誉主任委员：殷大奎
编委会副主任委员：

杨民 庄辉 蔡忠军
梁万年 胡大一 郎景和
王辰 马军 赵玉沛
张谢田 齐学进

总编辑：张雁灵



社长 王雁鹏
常务副社长兼执行总编辑 张艳萍
副社长 黄向东
副总编 杨进刚

新闻人文中心主任 陈惠 转 6844
新闻频道副主任 张雨 转 6869
学术中心主任 许奉彦 转 6866
综合频道副主任 裴佳 转 6858
循环频道助理 董杰 转 6853
市场部总监 张新福 转 6692
市场部常务副总监 李顺华 转 6614

市场部副总监 陈亚峰 转 6685
公共关系部部长 于永 转 6674
公共关系部副部长 王蕾 转 6831
公共关系部副部长 林丽芬 转 6889
新媒体副主管 宋攀 转 6884
法律顾问 邓利强
首席医学顾问 张力建

东北亚出版传媒主管、主办 网址：www.mdweekly.com.cn 邮箱：ysb@mdweekly.com 微信号：DAYI2006

每周四出版 每期 24 版 每份 4 元 各地邮局均可订阅 北京国彩印刷有限公司 发行部电话：(010)58302970 总机：010-58302828