

论 著

心脏磁共振特征追踪技术用于评价乳腺癌患者蒽环类药物心脏毒性作用的初步研究*

- 1. 大连医科大学附属第一医院放射科 (辽宁 大连 116000)
- 2. 大连医科大学附属第一医院乳腺外科 (辽宁 大连 116000)
- 3. 大连医科大学附属第一医院肿瘤内科 (辽宁 大连 116000)
- 4. 大连医科大学附属第一医院心内科 (辽宁 大连 116000)

陈 辉¹ 李 昕¹ 任睿泽²
 张 晨¹ 方凤奇³ 宋清伟¹
 刘爱莲¹ 夏云龙⁴ 李智勇¹

【摘要】目的 初步探讨心脏磁共振特征追踪技术用于评估蒽环类药物对左心室心脏毒性的可行性情况。**方法** 本文纳入乳腺癌术后接受蒽环类化疗的患者11例,均为女性,年龄28~59岁。所有研究对象均在化疗前基础状态、化疗1个月及6个月时完成心脏磁共振(CardiacMagnetic Resonance, CMR)检查。应用Reportcard软件测量左心室射血分数;应用Circle Cardiovascular Imaging 42软件测量左心室径向应变、收缩期径向应变率、舒张期径向应变率、圆周应变、收缩期圆周应变率、舒张期圆周应变率、纵向应变、收缩期纵向应变率、舒张期纵向应变率。使用SPSS22统计软件分析三组之间的心功能及应变差异性情况。**结果** 在蒽环类化疗前基础状态、化疗1个月及6个月时乳腺癌患者的LVEF均无统计学差异($P>0.05$);左心室心肌应变参数RS、SRSR、DRSR、CS、DCSR与蒽环类药物化疗时间的相对延长具有负相关性(-0.41, 0.02; -0.39, 0.03; -0.35, 0.05; -0.43, 0.01; -0.37, 0.04);LVEF值与蒽环类药物化疗时间的相对延长也具有负相关性(-0.39, 0.03)。在化疗后6个月时,乳腺癌患者左心室DRSR呈现显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 对乳腺癌蒽环类药物化疗后导致的早期心肌损害检测中,心脏磁共振特征追踪技术对其具有一定的帮助。

【关键词】 磁共振成像; 特征追踪; 肿瘤; 化疗; 形变

【中图分类号】 R445.2; R73

【文献标识码】 A

【基金项目】 辽宁省教育厅科研基金项目(编号L2016021)
 辽宁省科技厅科研项目(编号20170540235)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2020.09.031

通讯作者: 李智勇

The Preliminary Prediction of Anthracycline Cardiotoxicity after Chemotherapy in Patients with Breast Cancer Using Cardiac Magnetic Resonance Feature Tracking*

CHEN Hui, LI Xin, Ren Rui-ze, et al., Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116000, Liaoning Province, China

[Abstract] Objective The feasibility of cardiac Magnetic Resonance feature tracking technology for evaluating the cardiotoxic effects of anthracyclines on the left ventricle was initially explored. **Methods** 11 volunteers with breast cancer (all women, 28~59 years) were enrolled in this study. All of them performed CMR on 3.0T magnetic resonance at basis condition before chemotherapy, 1 month after chemotherapy, 6 month after chemotherapy. We measured LVEF using Reportcard software. We measured radial peak strain, peak systolic radial strain rate, peak diastolic radial strain rate, circumferential peak strain, peak systolic circumferential strain rate, peak diastolic circumferential strain rate, longitudinal peak strain, peak systolic longitudinal strain rate, peak diastolic longitudinal strain rate using Circle Cardiovascular Imaging 42 software. We analyzed the difference of cardiac function and myocardial strain between three different times. **Results** LVEF of patients with breast cancer among basis condition before chemotherapy, 1 month after chemotherapy, 6 month after chemotherapy lack of statistic difference ($P>0.05$). There are a certain negative correlation between RS、SRSR、DRSR、CS、DCSR and duration of chemotherapy in patients with breast cancer (-0.41, 0.02; -0.39, 0.03; -0.35, 0.05; -0.43, 0.01; -0.37, 0.04). There are also a negative correlation between LVEF and duration of chemotherapy in patients with breast cancer (0.39, 0.03). DRSR at 6 month after chemotherapy show significant decrease and has statistic difference ($P<0.05$). **Conclusion** In the early detection of myocardial damage caused by breast cancer anthracycline chemotherapy, cardiac magnetic resonance signature tracking technology has some help.

[Key words] Magnetic Resonance; Feature Tracking; Neoplasm; Chemotherapy; Strain

乳腺癌是女性中最常见的恶性肿瘤^[1],目前,乳腺癌的主要治疗方案是手术联合术后综合治疗,其中化疗为综合治疗的重要组成部分。由于蒽环类药物疗效确切、抗癌谱广,抗癌作用强,成为乳腺癌化疗中最为常用且有效的抗癌药物^[2],在临床中广泛使用,同时,它也可以与其他药物联合应用。但是,蒽环类药物对心脏具有一定毒性作用^[3-4],剂量积累得越多,毒性作用越显著,并具有不可逆性。蒽环类药物引起心脏毒性的作用机制尚未统一,造成心肌细胞死亡和心肌纤维化^[5],并导致左心室功能障碍。临床研究显示,使用蒽环类药物化疗的患者,其死亡率比普通人群高10倍,并增加了发生充血性心力衰竭、冠状动脉疾病以及化疗结束25年后发生心衰的风险^[6-8]。因此,在使用蒽环类药物化疗的患者中,可以早期检测到心脏功能的损害显得极为重要。

目前,左心室射血分数仍是评价心脏毒性的最核心指标^[9],定义为伴随充血性心衰症状时,左心室射血分数下降5%以上,以及不伴随充血性心衰症状时,左心室射血分数下降10%以上至总射血分数55%以下。但是,射血分数主要是反应心脏血流动力学的参数,而心脏毒性本质上是心肌的损害,因此,如何早期观察并定量评估心肌情况其实

更能直观、准确反应心脏毒性情况以及程度。

心脏磁共振(Cardiac Magnetic Resonance, CMR)的心肌应变技术是一种可以客观、定量反应心肌纤维形变的新的后处理技术。心肌形变异常大多早于临床症状,因此,对心肌形变的检测也可以预测心血管事件及疾病进展。本研究旨在乳腺癌术后并接受蒽环类药物化疗的患者中,初步探讨心脏磁共振特征追踪技术用于评估蒽环类药物对左心室的心脏毒性作用的可行性情况。

1 资料和方法

1.1 研究对象 入选标准:

在我院乳腺癌患者中随机选取接受蒽环类药物化疗的患者11例,均为女性,年龄28~59岁,平均年龄(49.91±9.26)岁。所有患者均完成了乳腺癌的部分或全部手术切除(8名患者行乳腺癌改良根治术,3名患者行保留乳房的乳腺癌根治术),然后采用蒽环类药物化疗为主的化疗方案进行系统治疗。表柔比星90mg/m²,21天一个疗程,每一个疗效间隔21天,所有患者均完成4个疗程。未进行同期放射治疗及曲妥珠单抗靶向药物治疗。所有患者均于化疗前基础状态、化疗1个月、6个月时完成心脏磁共振检查。

排除标准:心脏疾病病史;肝、肾等影响心脏功能疾病;糖尿病;高血压;CMR禁忌症(起搏器、植入型心律转复除颤器,幽闭恐怖症等);图像质量差影响分析者。

1.2 方法

1.2.1 扫描方案:所有患者的CMR检查均于3.0T MR上(HDxt; General Electric Medical Systems, Waukesha, WI, USA)完

成,在心电门控和呼吸门控下使用心脏专用8通道相控阵接收线圈完成扫描,扫描标准协议符合CMR的心血管磁共振标准^[10]。

左心室常规电影扫描,主要包括四腔心电影图像、左心室长轴、流入流出道,以及整个左心室(从心尖到基底部)的短轴电影图像,稳态进动快速(fast imaging employing steady-state acquisition, FIESTA)电影序列成像进行扫描,具体扫描参数如下:FOV350mm×350mm;TR3.6ms;TE1.6ms;带宽125kHz;翻转角50°;矩阵192×224;层间距0;层厚10mm。

1.2.2 心功能数据分析:采用GE后处理工作站Report card 4.0软件进行数据分析,依据美国心脏联合会(American Heart Association, AHA)16节段模型,于左心室短轴电影序列手动勾画左心室收缩末期、舒张末期心内膜和心外膜(乳头肌及肉柱包括在心室腔内),测量左心室舒张末期容积(Left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)、左心室收缩末期容积(Left ventricular end-systolic volume, LVESV)、左心室射血分数(left ventricular ejection

fraction, LVEF)。

1.2.3 应变分析:采用CVI 42软件(cvi42 v5.0, Circle Cardiovascular Imaging, Alberta, Canada),手动勾画出左心室长轴、左心室短轴、四腔心层面电影序列的心内膜及心外膜(乳头肌及肉柱包括在心室腔内),并在左心室短轴层面标记右心室插入点,通过软件自动计算出各节段(AHA16节段模型)及左心室整体的应变参数[径向应变(radial peak strain, RS)、收缩期径向应变率(peak systolic radial strain rate, SRSR)、舒张期径向应变率(peak diastolic radial strain rate, DRSR)、圆周应变(circumferential peak strain, CS)、收缩期圆周应变率(peak systolic circumferential strain rate, SCSR)、舒张期圆周应变率(peak diastolic circumferential strain rate, DCSR)、纵向应变(longitudinal peak strain, LS)、收缩期纵向应变率(peak systolic longitudinal strain rate, SLSR)、舒张期纵向应变率(peak diastolic longitudinal strain rate, DLSR)]。

1.3 统计分析 采用SPSS

表1 蒽环类药物化疗患者一般的资料

年龄(岁)	50.20±9.70
身高(cm)	160.70±2.63
体重(Kg)	67.20±11.01
BMI (kg/cm ²)	25.99±3.99
蒽环类药物剂量(mg/m ²)	90.00mg/m ²
心率	70.45±7.87

表2 蒽环类药物化疗前、后LVEF比较

治疗阶段	LVEF (%)	LVEDV (ml)	LVESV (ml)
化疗前基础状态	67.09±3.95	120.31±21.40	39.46±6.48
化疗后1个月	66.62±3.85	130.31±17.54	45.23±11.20
化疗后6个月	63.03±4.33	123.73±17.46	45.50±6.43

注: LVEDV: 左心室舒张末期容积; LVEF: 左心室射血分数; LVESV: 左心室收缩末期容积。与化疗前相比, *P<0.05。

22.0统计分析软件, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示。在化疗前基础状态、化疗1个月、6个月时心功能参数与应变参数的比较采用非参数配对样本检验, 相关性采用spearman检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者一般资料 本研究中的11例乳腺癌蒽环类药物化疗的患者, 患者血压、心率均属于正常范围内, 见表1。

2.2 蒽环类药物化疗前、后左心室射血分数的比较 蒽环类药物化疗前基础状态、化疗1个月、6个月时, LVEF呈阶段性降低的趋势, 但是, 统计学分析结果显示三者LVEF均缺乏统计学差异($P > 0.05$), 见表2。

2.3 左心室心肌应变参数与LVEF值在蒽环类药物化疗前、后不同时间节点的相关性情况 左

心室心肌应变参数RS、CS、SRSR、DRSR、DCSR与蒽环类药物化疗时间的相对延长具有一定相关性, 呈现一定的负相关性。LVEF值与蒽环类药物化疗时间的相对延长也具有一定相关性, 呈现一定的负相关性(表3)。应变图像见图1。

2.4 蒽环类药物化疗前、后左心室心肌应变参数比较 与蒽环类药物化疗前基础状态相比, 化疗1个月、6个月时, 左心室应变参数RS、CS、LS、SRSR、SCSR、SLSR、DCSR、DLSR均没有统计学差异($P > 0.05$); 化疗1个月时, DRSR也没有统计学差异; 化疗6个月时, DRSR存在统计学差异($P < 0.05$), 见表4。

3 讨 论

蒽环类药物如阿霉素、柔红霉素等广泛地用于治疗各种恶性肿瘤, 如急性白血病、乳腺癌等。蒽环类化疗药物是乳腺癌患

者治疗中最为常用的化疗药物之一, 因其具有广谱抗癌性, 在改善乳腺癌患者生活质量和延缓病情进展等方面发挥重要作用, 但因其对心肌具有损害, 目前对蒽环类药物化疗导致的心肌受损的早期检测已成为研究的热点。用药早期LVEF多在正常范围, 心脏毒性处于亚临床期, 常规手段难以检出。众所周知, 心内膜心肌活检(Endomyocardial biopsy, EMB)是评估蒽环类药物心脏毒性最精准的方法, 但这项技术是有创性检查, 并且技术要求高, 在临床应用中受到极大的限制^[11]。

LVEF已经并且将继续是化疗前后心脏毒性风险评估最广泛使用的方法^[12]。目前数据显示, CMR可以检测出左心室射血分数的细微变化。一项接受了蒽环类药物治疗后的患者研究中显示, 在化疗期间, CMR比超声心动图能提供更准确的LVEF变化情况, 虽然超声心动图仍然在心脏监测中占有一席之地, 但CMR是评估心脏毒性最准确和最详细的成像方式^[13]。

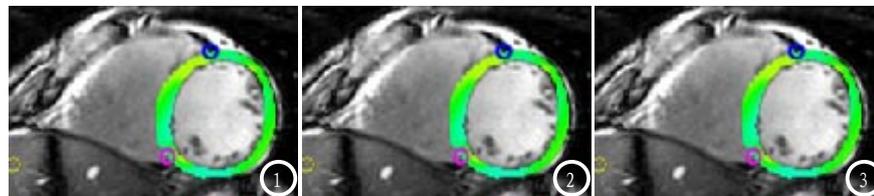
目前, CMR心肌应变技术是一种新的后处理技术, 只需常规电影成像序列便可以定量分析心肌室壁运动的异常, 现在已经广泛应用于肥厚性心肌病、缺血性心肌病等多种心脏疾病的诊断。有关CMR心肌应变在肿瘤心脏方面的报道尚少, 需要进行系统的研究, 以精准、客观评估心肌早期毒性情况。

在本研究中的11例乳腺癌患者中, LVEF与化疗后周期呈负相关($r = -0.386, P = 0.026$), 说明随着蒽环类药物使用时间的延长与累积, 心脏毒性已经开始显现, 呈现下降趋势。但是, 我们也进行了化疗1个月、6个月与化疗前基础状态情况下LVEF的比较, 均

表3 蒽环类药物化疗前、后左心室心肌应变参数及LVEF的相关性

应变参数	r值	P值
RS	-0.41	0.02*
CS	-0.39	0.03*
LS	-0.28	0.12
SRSR	-0.35	0.05*
SCSR	-0.13	0.48
SLSR	-0.28	0.12
DRSR	-0.43	0.01*
DCSR	-0.37	0.04*
DLSR	-0.28	0.12
LVEF	-0.39	0.03*

注: RS: 径向应变; CS: 圆周应变; LS: 纵向应变; SRSR: 收缩期径向应变率; SCSR: 收缩期圆周应变率; SLSR: 收缩期纵向应变率; DRSR: 舒张期径向应变率; DCSR: 舒张期圆周应变率; DLSR: 舒张期纵向应变率。* $P < 0.05$



患者女, 43岁, 病理诊断为右乳非特殊型浸润性癌并粘液癌及高-中级别导管内癌, 术后给予EC-T-EC方案化疗, 患者分别于化疗前 图1 化疗后1月 图2 及6月 图3 行CMR检查, 应用后处理软件得出左心室应变参数, 发现化疗后1个月、6个月患者舒张期径向应变率较化疗前降低(2.39vs.-1.63vs.-1.32)。

表4 蒽环类药物化疗前、后左心室心肌应变参数比较

应变参数	化疗前	1个月	6个月
RS	33.81 ± 7.03	33.84 ± 8.06	25.50 ± 9.47
CS	-19.99 ± 2.22	-20.04 ± 2.08	-17.74 ± 1.55
LS	-10.95 ± 4.35	-10.03 ± 2.05	-9.18 ± 1.94
SRSR	1.83 ± 0.56	1.71 ± 0.54	1.39 ± 0.59
SCSR	-0.97 ± 0.13	-0.95 ± 0.13	-0.91 ± 0.15
SLSR	-0.52 ± 0.32	-0.56 ± 0.14	-0.42 ± 0.24
DRSR	-2.06 ± 0.56	-1.99 ± 0.52	-1.47 ± 0.49*
DCSR	1.08 ± 0.16	1.08 ± 0.16	0.96 ± 0.18
DLSR	0.61 ± 0.23	0.57 ± 0.16	0.50 ± 0.10

注: RS: 径向应变; CS: 圆周应变; LS: 纵向应变; SRSR: 收缩期径向应变率; SCSR: 收缩期圆周应变率; SLSR: 收缩期纵向应变率; DRSR: 舒张期径向应变率; DCSR: 舒张期圆周应变率; DLSR: 舒张期纵向应变率。化疗后1个月、6个月的应变参数与化疗前基础状态相比, # $P < 0.05$, 化疗后6个月的应变参数与化疗前基础状态相比, * $P < 0.05$ 。

没有显著差异性($P > 0.05$)。因此, LVEF虽然呈下降趋势, 但尚不能准确的判断左心室功能受损情况。

本研究利用心脏磁共振特征追踪技术对11例乳腺癌患者不同化疗周期进行追踪研究发现, 左心室心肌应变参数RS、CS、SRSR、DRSR、DCSR与蒽环类药物化疗时间的相对延长具有一定相关性, 呈现一定的负相关性(-0.41, 0.02; -0.39, 0.03; -0.35, 0.05; -0.43, 0.01; -0.37, 0.04), 因此, 可见心肌应变与EF一样, 也能够监测出心脏毒性的存在, 随着心脏毒性的累积, 心肌应变呈现下降趋势。其中, DRSR相关性最强(-0.43, 0.01)。同时, 在两两差异性比较时, 乳腺癌蒽环类药物化疗后6个月时, DRSR较化疗前基础状态显著降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 而其他心肌应变指标差异没有统计学意义, 因此, 本研究发现DRSR可能是可以早期检测心肌受损较为敏感的评价指标。

Abdelqadir等学者认为, 亚临床心肌收缩功能障碍(射血功能未下降)可以使用整体纵向应变以及心肌肌钙蛋白I评定。但是, 目前并未有足够的证据表明此阶段

需要使用药物治疗^[14]。在使用含蒽环类药物治疗的10例血液恶性肿瘤患者中, 治疗3月后的整体圆周应变比治疗前显著降低, 但是整体纵向应变未见明显变化。这个与本研究显示的结果存在不同, 因此, 具体以哪一个方向的应变损伤为主, 如何变化, 还需要更多的研究。

本研究的局限性主要有: 病例数量尚少, 还需要进一步增大样本量, 挖掘一些早期应变指标用于评估心肌毒性; 还需要延长随访时间, 观察并评估乳腺癌术后化疗的心脏毒性延迟性效应; 此外, 不同个体及其基础状态存在差异性, 也会影响最终毒性作用的呈现, 因此, 需要考虑蒽环类药物对不同乳腺癌患者心脏毒性的个体差异, 这部分也需要更大样本的研究。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017版). *中国癌症杂志*, 2017, 27(9): 695-760.
- [3] Jones S, Holmes F A, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel with

cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US oncology research trial 9735 [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 10, 27(8): 1177-1183.

- [4] Seidman A, Hudis C, Pierri M K, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2002, 20(5): 1215-1221.
- [5] Walker CM, Saldaña DA, Gladish GW, et al. Cardiac complications of oncologic therapy [J]. *Radiographics*, 2013, 33(6): 1801-1815.
- [6] Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(15): 1572-1582.
- [7] Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the childhood cancer survivor study [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(13): 3163-3172.
- [8] Garrone O, Crosetto N, Lo Nigro C, et al. Prediction of anthracycline cardiotoxicity after chemotherapy by biomarkers kinetic analysis [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2012, 12(2): 135-142.
- [9] Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(5): 1215-1221.
- [10] American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus D, Hundley WG, Bluemke DA, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American college of cardiology foundation task force on expert consensus documents [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(23): 2614-2662.
- [11] 中国临床肿瘤学会. 蒽环类药物心脏毒性防治指南(2013年版) [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(10): 925-934.
- [12] Plana J C, Galderisi M, Barac A, et al. Editor's choice: Expert consensus for multimodality

(下转第 116 页)

(上接第 103 页)

imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging[J]. Journal of the American Society of Echocardiography, 2014, 27(9): 911-939.

[13] Avelar E, Truong Q A, Inyangetor D, et al. Effect of Adjuvant Chemotherapy on Left Ventricular Remodeling in Women with Newly Diagnosed Primary Breast Cancer: A Pilot Prospective Longitudinal Cardiac Magnetic Resonance Imaging Study. [J]. J Thorac Imaging, 2017, 32(6): 365.

[14] Abdelqadir H, Amir E, Thavendiranathan P. Prevention, Detection, and Management of Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction[J]. Can J Cardiol, 2016, 32(7): 891-899.

(本文编辑: 刘龙平)

【收稿日期】 2018-08-25