

左室整体纵向应变 在早期预测乳腺癌化疗患者心脏毒性中的应用

闻小林¹, 王玲¹, 陈剑琼², 张超学¹

摘要 目的 探讨乳腺癌患者化疗后左室整体纵向应变(LVGLS)在早期预测化疗相关心脏毒性中的价值。方法 86例乳腺癌患者参与本研究,并接受6个周期多柔比星+环磷酰胺化疗方案。化疗前(T0)、化疗全部结束(T1)以及化疗结束后6个月(T2)和12个月(T3)测量常规超声心动图参数;应用二维斑点追踪成像技术(2D-STI)获取LVGLS,计算T1期LVGLS相对变化率(Δ LVGLS)。以出现心脏毒性为临床结局,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析T1期相关参数,评估 Δ LVGLS在预测心脏毒性中的价值。结果

① 相比化疗前,T1期LVEF轻微下降,但差异无统计学意义($P>0.05$);而T2和T3期LVEF减弱明显($P<0.05$)。② 相比化疗前,LVGLS早在T1期即出现下降,T2及T3期LVGLS进一步受损($P<0.05$)。③ 化疗期间及化疗结束后随访共有7例患者(8.1%)发生化疗相关心脏毒性。Spearman相关性分析显示T1期LVGLS和 Δ LVGLS均与化疗引发心脏毒性相关,其中 Δ LVGLS相关性较明显($r=0.64, P<0.001$)。ROC曲线分析显示T1期 Δ LVGLS $>12\%$ 预测化疗相关心脏毒性,敏感性92.2%,特异性76%,曲线下面积0.88。结论 乳腺癌患者接受多柔比星治疗后,LVGLS减弱早于传统左室射血分数(LVEF),化疗结束后 Δ LVGLS $>12\%$ 是预测乳腺癌化疗患者出现心脏毒性的良好指标。

关键词 乳腺癌; 蒽环类药物化疗; 斑点追踪成像; 化疗相关心脏毒性

中图分类号 R 445.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2023)03-0486-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.03.023

近年来乳腺癌发病率不断上升,严重危害女性健康^[1]。蒽环类作为重要的化疗药提高患者生存率的同时,也会随着剂量的累积导致化疗相关心脏毒性,严重影响患者的预后^[2]。虽然左室射血分数

(left ventricular ejection fraction, LVEF)作为评估心脏功能的临床常用指标,但是存在技术局限性。患者化疗后LVEF减弱出现时间较晚,由于心脏受损出现较迟,即使在临床治疗后,仍有近20%患者心脏功能无法恢复^[3],因此,早期发现和干预是降低化疗相关心脏毒性的关键。通过二维斑点追踪成像获取左室整体纵向应变(left ventricular global longitudinal strain, LVGLS),能够发现亚临床心脏功能不全^[4],为早期发现和治疗化疗相关的心脏毒性提供依据。该研究应用二维斑点追踪技术评估乳腺癌患者在多柔比星治疗结束后LVGLS受损程度,探讨其在早期预测化疗导致心脏毒性中的价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2020年5月—2022年6月在本院手术后经病理证实的86例女性乳腺癌患者,年龄27~64(46.5 \pm 8.2)岁。纳入标准:①首次确诊的乳腺癌患者,既往无其他肿瘤放疗化疗病史;②不伴多发性远处转移;③常规超声心动图、心电图及肝肾功能正常。排除标准:①先天性心脏病、冠心病、心脏瓣膜病、高血压病、糖尿病和内分泌疾病;②化疗的同时接受放疗的患者;③慢性阻塞性肺疾病、肺动脉高压以及图像质量不清晰患者。本研究经本院医学伦理委员会批准(批号:2023136),受检者及家属均知情同意。

1.2 仪器及方法

1.2.1 仪器 使用GE Vivid E95彩色多普勒超声诊断仪器,配备M5S探头,频率1.7~3.4 MHz,同时采用EchoPAC 201脱机分析软件。

1.2.2 化疗方案 采用6个周期多柔比星+环磷酰胺方案,21 d为一个周期。分别于化疗前(T0)、化疗结束(T1)、化疗结束后第6个月(T2)和化疗结束后第12个月(T3)采集临床数据和超声参数。

1.2.3 常规超声检查 受检者取左侧卧位并连接同步心电图,为了减小呼吸运动和肺部气体对图像的影响,嘱患者呼气末屏气后,连续采集并存储3个心动周期的左室心尖四腔、三腔和两腔动态图。依

2023-02-23

基金项目:安徽省公益性技术应用研究联动计划项目(编号:1501id04039)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院¹超声医学科、²肿瘤内科,合肥 230022

作者简介:闻小林,男,主治医师;

张超学,男,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail: zcx-ay@163.com

照中国成年人超声心动图检查测量指南^[5]进行图像采集和测量。在胸骨旁左室长轴切面测量左室舒张末期内径(LVEDd),通过双平面 Simpson 法获得左室舒张末期容积(LVEDV)、左室收缩末期容积(LVESV)及 LVEF。本研究采用欧洲肿瘤内科学会推荐的指南定义化疗相关心脏毒性^[6]:相比化疗前左室射血分数(LVEF)下降超过 10%,且化疗后 LVEF < 50%,或者 LVEF 下降超过 20%。

1.2.4 心肌应变参数分析 将源图像以 DICOM 格式导入 EchoPAC 201 工作站,进入 AFI 模式后依次调入心尖三腔、四腔和两腔心切面,软件自动追踪左室内膜并生成感兴趣区,对于内膜勾画不准确的节段进行手动微调;软件根据同步心电图确定主动脉瓣关闭时间,最终软件自动计算后得到 LVGLS。根据化疗前和 T1 期 LVGLS 数值,计算 T1 期 Δ LVGLS。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计分析软件,符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间临床数据和超声参数的比较使用单因素方差分析,组间两两比较行 LSD 检验。非参数相关性分析采用 Spearman 相关分析。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析 T1 期相关参数,评估 Δ LVGLS 在早期预测心脏毒性中的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料和常规超声心动图参数

表 1 一般临床资料和常规超声心动图参数

参数	T0	T1	T2	T3	F 值	P 值
收缩压(mmHg)	122.5 ± 18.2	123.2 ± 19.4	122.7 ± 18.8	121.6 ± 17.5	1.086	0.785
舒张压(mmHg)	73.4 ± 8.6	74.5 ± 9.9	73.0 ± 9.5	72.8 ± 8.7	1.258	0.547
LVEDd(mm)	43.6 ± 2.1	43.9 ± 2.4	42.8 ± 1.9	41.2 ± 1.8	1.622	0.424
LVEDV(ml)	75.8 ± 15.4	74.9 ± 13.5	71.6 ± 12.7	68.3 ± 12.0	6.255	0.045
LVESV(ml)	25.7 ± 7.6	26.1 ± 8.0	28.6 ± 6.5	27.7 ± 7.3	1.266	0.549
LVEF(%)	66.1 ± 6.3	65.3 ± 6.2	61.2 ± 5.4*	59.1 ± 5.1*	8.322	0.022

与 T0 比较: * $P < 0.05$; 注: LVEDd: 左室舒张末期内径; LVEDV: 左室舒张末期容积; LVESV: 左室收缩末期容积; LVEF: 左室射血分数

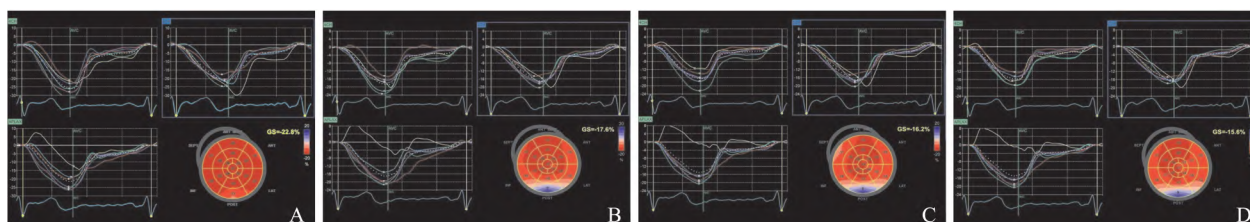


图 1 化疗期间左室应变变化

A: T0 化疗前; B: T1 化疗结束; C: T2 化疗结束后 6 月; D: T3 化疗结束后 12 月

究共完成 86 例乳腺癌患者化疗和随访,与化疗前相比,患者在 T1 期收缩压、舒张压、LVEDd、LVEDV、LVESV 和 LVEF 变化差异均无统计学意义($P > 0.05$);而在 T2 期和 T3 期,LVEF 相比化疗前减弱,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。化疗期间及化疗结束后随访共有 7 例患者(8.1%)符合化疗相关心脏毒性诊断,其中 T1 期 1 例,T2 期 3 例,T3 期 3 例。

2.2 斑点追踪成像左室整体纵向应变参数比较 与化疗前水平相比,T1 期 LVEF 变化虽然不明显,但是 LVGLS 已经出现下降且差异有统计学意义($P < 0.05$);尽管化疗完全结束,T2 及 T3 期 LVGLS 却仍然表现出进一步受损状态($P < 0.05$),见图 1。发生化疗相关心脏毒性的 7 例患者和其余未发生心脏毒性者,在化疗前两组 LVGLS 基础水平差异无统计学意义,在 T1、T2 和 T3 期心脏毒性组患者的左室整体纵向应变损伤均高于未发生心脏毒性组患者($P < 0.05$);与 T0 期相比,T1、T2 和 T3 期 LVGLS 在心脏毒性组中减弱,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。Spearman 相关性分析显示 T1 期 LVGLS 和 Δ LVGLS 均与化疗引发的心脏毒性相关($\rho = 0.54, P < 0.05; \rho = 0.64, P < 0.001$)。

2.3 化疗结束后左室整体纵向应变相对变化率 86 例患者 T1 期 Δ LVGLS $10.6\% \pm 1.8\%$,其中未发生心脏毒性的患者 Δ LVGLS $4.5\% \pm 1.2\%$,出现化疗相关心脏毒性的患者 Δ LVGLS $13.3\% \pm 2.5\%$ 。ROC 曲线分析显示,T1 期以 Δ LVGLS 12% 为截断

表2 化疗相关心脏毒性和无心脏毒性患者间 LVGLS 的比较 [n(%) $\bar{x} \pm s$]

化疗阶段	总体患者 (n=86)	心脏毒性组 (n=7)	无心脏毒性组 (n=79)
T0	-20.7 ± 3.2	-20.1 ± 3.0	-20.9 ± 3.4
T1	-18.5 ± 2.8*	-17.4 ± 2.1*	-20.0 ± 2.9
T2	-17.0 ± 2.7*#	-15.2 ± 2.2*#	-19.7 ± 2.5
T3	-16.4 ± 2.1*#	-14.7 ± 1.8*#	-19.1 ± 2.3*
F 值	10.124	23.642	1.527
P 值	0.026	<0.001	0.648

与 T0 比较: * P < 0.05; 与 T1 比较: # P < 0.05

值,其预测化疗相关心脏毒性,敏感性 86.2%,特异性 75.7%,曲线下面积 0.88,95% 置信区间 0.82 ~ 0.93。T1 期当 LVGLS 取 -15%,敏感性 75.3%,特异性 87.6%,曲线下面积 0.85,95% 置信区间 0.76 ~ 0.88,见图 2。

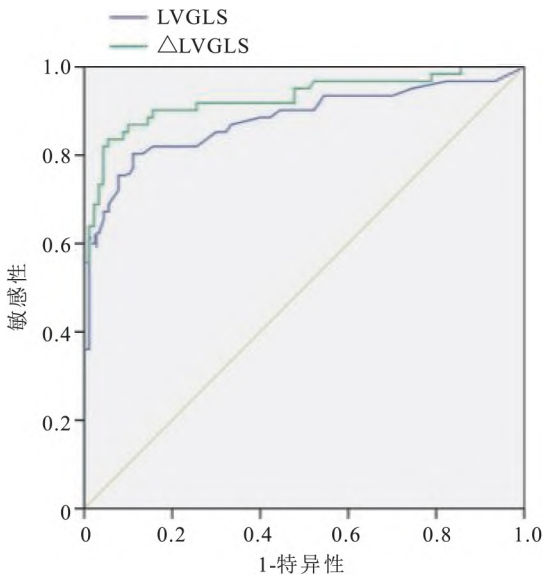


图2 T1 期 LVGLS 及 ΔLVGLS 预测心脏毒性的 ROC 曲线

3 讨论

多柔比星作为重要的蒽环类抗肿瘤药物,在肿瘤患者中得到了广泛的应用并取得良好的效果。作为多数乳腺癌患者化疗的基础药物,虽然多柔比星能够降低肿瘤复发率和提高患者的生存率,但是当药物累积到一定程度,会引起心肌细胞坏死,造成不可逆的心脏损害^[7]。

在临床工作中,LVEF 仍然是评估化疗患者心脏功能的常用方法,该参数容易受心脏负荷状态等因素的影响,无法早期及时发现化疗相关的心脏毒性^[8]。本研究也证实这一点,乳腺癌患者在完成化疗后,LVEF 与化疗前相比差异无统计学意义(P >

0.05);直到化疗结束半年后 LVEF 才有较明显的下降(P < 0.05),LVEF 的减小一直持续到化疗结束后 12 月(P < 0.05)。本研究根据 2020 年欧洲肿瘤内科学会推荐的指南来定义化疗相关心脏毒性,发现参与研究的患者虽然没有心力衰竭的症状,但是有 7 例(8.1%)患者符合化疗相关心脏毒性的诊断。最近一项国外的研究^[9]发现,使用多柔比星化疗后,高达 14% 乳腺癌患者出现化疗相关心脏毒性,这一比例明显高于本研究结果,原因可能是由于这些患者在化疗前存在较高比例的心血管危险因素,其中患高血压的比例达到 32%。此外,还发现在发生化疗相关心脏毒性的患者中,仅有 1 例发生在 T1 期,其余 6 例均在化疗结束后半年和 1 年的随访中被发现。之前的研究也发现化疗患者 LVEF 受损出现较迟,Suerken et al^[10]在比较乳腺癌患者化疗前和化疗结束 2 年后的结果时发现,16.9% 患者 2 年后出现 LVEF < 50%。采用 LVEF 评估心脏功能,往往较晚时期才出现异常,原因可能是由于传统 LVEF 敏感性差,无法早期发现异常。一旦 LVEF 出现异常,多数患者已经是处于较晚期的心脏损害,即使给予积极的对症治疗,有近 20% 患者心脏功能无法恢复正常范围^[3]。因此,临床工作中迫切需要更敏感的参数,以便及早发现潜在的心脏功能不全患者,为及时治疗提供依据。

已有的研究^[11]表明,通过二维斑点追踪成像技术直接追踪心肌活动获取左室应变参数,可以早期发现潜在的心脏毒性患者,对于这些患者给予保护心脏的药物治疗后,50% 心脏受损者可以完全恢复到正常范围。虽然左室整体纵向应变相比传统的 LVEF 更加敏感,但是由于不同年龄段人群的 LVGLS 值存在一定差异,本研究纳入的人群年龄分布较广,可能会给研究带来一定困扰。因此本研究采用化疗结束后 LVGLS 的相对变化率,来预测后期发生化疗相关心脏毒性。本课题组发现相比化疗前水平,虽然 T1 期 LVEF 的改变无统计学意义(P > 0.05),但是 LVGLS 已经出现下降且差异有统计学意义(P < 0.05),并且 LVGLS 的损害在 T2 及 T3 期仍然存在(P < 0.05)。国内许多研究^[12-13]也证实,在化疗过程中 LVGLS 已经存在损害,但是这些研究仅观察化疗期间的 LVEF 和心肌应变等参数的变化,没有进行化疗结束后的随访,且并未涉及化疗相关心脏毒性的具体研究。因此本研究进一步探讨接受多柔比星治疗的患者发生相关心脏毒性的情况,分析后得出 T1 期 ΔLVGLS > 12% 能更好地预测化

疗相关心脏毒性。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin* 2018, 68(6): 394–424.
- [2] Abdel-Qadir H, Austin P C, Lee D S, et al. A population-based study of cardiovascular mortality following early-stage breast cancer [J]. *JAMA Cardiol* 2017, 2(1): 88–93.
- [3] Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy [J]. *Circulation* 2015, 131(22): 1981–8.
- [4] Oikonomou E K, Kokkinidis D G, Kampaktsis P N, et al. Assessment of prognostic value of left ventricular global longitudinal strain for early prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Cardiol* 2019, 4(10): 1007–18.
- [5] 中华医学会超声医学分会超声心动图学组. 中国成年人超声心动图检查测量指南 [J]. *中华超声影像学杂志* 2016, 25(8): 645–66.
- [6] Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations [J]. *Ann Oncol* 2020, 31(2): 171–90.
- [7] Zito C, Manganaro R, Cusmà Piccione M, et al. Anthracyclines and regional myocardial damage in breast cancer patients. A multicentre study from the Working Group on Drug Cardiotoxicity and Cardioprotection, Italian Society of Cardiology (SIC) [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021, 22(4): 406–15.
- [8] Jacobse J N, Stegink L C, Sonke G S, et al. Myocardial dysfunction in long-term breast cancer survivors treated at ages 40–50 years [J]. *Eur J Heart Fail* 2020, 22(2): 338–46.
- [9] Upshaw J N, Finkelman B, Hubbard R A, et al. Comprehensive assessment of changes in left ventricular diastolic function with contemporary breast cancer therapy [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(1): 198–210.
- [10] Suerken C, Agostino R, Jordan J, et al. Simultaneous left ventricular volume and strain changes during chemotherapy associate with 2-year postchemotherapy measures of left ventricular ejection fraction [J]. *J Am Heart Assoc* 2020, 9(2): e015400.
- [11] Santoro C, Esposito R, Lembo M, et al. Strain-oriented strategy for guiding cardioprotection initiation of breast cancer patients experiencing cardiac dysfunction [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019, 20(12): 1345–52.
- [12] 谭 娅, 马会林, 胡 波, 等. 斑点追踪分层应变技术评价心血管危险因素对表柔比星化疗乳腺癌患者左室运动功能的影响 [J]. *中华超声影像学杂志* 2020, 29(1): 25–30.
- [13] 陈天琪, 付淑萍, 阮海东, 等. 三维斑点追踪成像技术联合心肌做功评价蒽环类药物对乳腺癌患者左室功能的影响 [J]. *中国超声医学杂志* 2021, 37(5): 539–42.

The application of left ventricular global longitudinal strain in predicting early cardiotoxicity in breast cancer patients undergoing chemotherapy

Wen Xiaolin¹, Wang Ling¹, Chen Jianqiong², Zhang Chaoxue¹

(¹Dept of Ultrasound, ²Dept of Medical Oncology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the value of left ventricular global longitudinal strain (LVGLS) in predicting early chemotherapy related cardiotoxicity in breast cancer patients after chemotherapy. **Methods** Eighty-six breast cancer patients were enrolled in this study and received 6 cycles of doxorubicin + cyclophosphamide. Conventional echocardiography parameters were measured before chemotherapy (T0), immediately after chemotherapy (T1), 6 months (T2) and 12 months after chemotherapy (T3). LVGLS was obtained by 2D speckle tracking imaging (2D-STI), and the relative change of LVGLS (Δ LVGLS) was calculated at T1. With the occurrence of cardiotoxicity as the clinical outcome, receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted. The parameters were analyzed at T1 to evaluate the value of Δ LVGLS in predicting cardiotoxicity. **Results** ① Although the change in LVEF was not different between T0 and T1 ($P > 0.05$), LVEF decreased significantly at T2 and T3 ($P < 0.05$). ② Compared with T0, LVGLS decreased at T1, which was further damaged at T2 and T3 ($P < 0.05$). ③ Seven patients (8.1%) developed chemotherapy-related cardiotoxicity. LVGLS and Δ LVGLS were correlated with cardiotoxicity at T1 stage, and Δ LVGLS was more significant ($r = 0.64, P < 0.001$). ROC curve analysis showed that a Δ LVGLS $> 12\%$ at T1 predicted cardiotoxicity, with sensitivity of 92.2%, specificity of 76%, and area under the curve was 0.88. **Conclusion** The LVGLS decreased earlier than LVEF in breast cancer patients after doxorubicin treatment. Δ LVGLS $> 12\%$ is a good predictor of cardiotoxicity in patients with breast cancer.

Key words breast cancer; anthracycline chemotherapy; speckle tracking imaging; chemotherapy related cardiotoxicity