

年度盘点—肿瘤心脏病

肿瘤心脏病学研究仍需深入探索

丁思月 / 整理

近日,上海交通大学医学院附属仁济医院心内科主任医师姜萌、卜军在《中华医学杂志》发表了《肿瘤心脏病学研究年度进展 2022》。文章回顾了 2022 年间肿瘤心脏病学领域发表的最新指南及具有应用前景的相关代表性研究,提出了本领域目前亟待解决的问题及未来发展方向。

肿瘤心脏病学领域指南更新

去年 8 月 26 日,《2022 ESC 肿瘤心脏病学指南》发布,内容以肿瘤治疗相关血管毒性(CTR-CVT)为核心,阐述了不同类型 CTR-CVT 的诊断与管理策略。

作者指出,相较欧洲心脏病学会(ESC)在 2016 年发布的《2016 ESC 肿瘤治疗与心血管毒性声明》,新版指南更贴合当前肿瘤心脏病学领域的临床实际问题,如根据不同肿瘤治疗方案,细分对肿瘤治疗相关心功能不全(CTRCD)的管理、基于不同血栓与栓塞类型制定抗栓策略等。

与欧洲 ESC 指南不同,美国心脏协会(AHA)近年以科学声明的形式发布了多项肿瘤心脏病学领域的专项文件,如《2021 AHA 肿瘤心脏病心律失常和自主神经紊乱的识别、预防和管理》《2022 AHA/ACC/HFSA 心力衰竭管理指南》和《2022 AHA 肿瘤心脏药物的相互作用》等。

作者指出,美国与欧洲国家在指南/共识/科学声明发布上的不同,体现了各国在指南制定上的不同侧重。尽管目前该领域仍缺少高质量的循证医学证据,指南仍为肿瘤治疗相关心血管疾病的临床管理提供了重要的指导建议,对于临床医师而言颇具实操性。此外,针对中国乳腺癌相关心脏病诊疗共识也将于今年出版。

提出可接受心脏毒性新理念

CTR-CVT 的定义更新:《2022 ESC 肿瘤心脏病学指南》明确了 CTR-CVT 的定义,涵盖了心血管不同类型损伤,包括 CTRCD、心肌病、心肌炎、高血压、心律失常等,其中心包疾病和瓣膜性心脏病(VHD)的 CTR-CVT 定义与普通心脏病学人群的定义相同。

作者介绍,相比 2016 年的版本,新版

指南对 CTRCD 的分类进行了细化,提出包括蒽环类药物化疗相关的心功能不全、人表皮生长因子受体 2(HER2)靶向治疗相关心功能不全、免疫检查点抑制剂(ICI)相关心肌炎及非炎症性心力衰竭等在内的肿瘤治疗相关心血管毒性事件。

治疗中的新理念——可接受的心脏毒性:一方面,对于合并心血管基础疾病的高危患者,更长的生存期伴随着更高的 CTR-CVT 发生率;另一方面,在已经发生 CTR-CVT 时,患者依然需要通过抗肿瘤治疗以延长生命。

以上情况在临床工作中日趋多见,“可接受的心脏毒性”作为一个新术语首次被引入肿瘤心脏病学领域,包括:(1)心血管筛查检查结果正常但存在 CTR-CVT 相关危险因素;(2)无症状但存在 CTR-CVT;(3)轻中度 CTR-CVT;(4)威胁生命的 CTR-CVT。

作者表示,这代表了肿瘤病学和心脏病学专家的多学科协同,以更积极而非被动等待的方式诊疗,尽量保障抗肿瘤治疗能顺利实施,在此前提下对患者进行管理,减轻 CTR-CVT,以实现最佳的抗肿瘤治疗获益。

发现流行病学新证据

今年发表的 1 项超大规模回顾性研究共纳入 450 万例患者,中位随访时间 11.8 年,发现肿瘤患者的心血管死亡、卒中、心力衰竭以及肺栓塞的发病风险较无肿瘤患者均显著升高,在肿瘤确诊后第一年内上述风险最高,而心力衰竭和肺栓塞的发生风险在肿瘤确诊 10 年内高于非肿瘤患者。作者指出,此项研究结果表明,肿瘤患者存在心血管病风险,早期筛查和长期随访至关重要。

与此同时,心血管病患者并发肿瘤的流行病学证据层出不穷。Bertero 等在 400 万居民的社区中进行了一项回顾性队列研究。研究者发现,心力衰竭患者的肿瘤发病率和死亡率均高于无心力衰竭对照组,以实体肿瘤和血液系统肿瘤为多见,且肿瘤风险与心力衰竭的严重程度呈正相关。

作者指出,虽然回顾性研究的选择

偏倚无法完全避免,心力衰竭与肿瘤之间是否真的存在因果关系尚无定论,但心力衰竭患者中加强肿瘤筛查对总体预后有帮助。

发现治疗前危险分层新指标

D 二聚体:Oikawa 等的研究中,将基线 169 例患者根据 D 二聚体水平分为高 D 二聚体组和低 D 二聚体组,随访 12 个月,并于第 3、6、12 个月分别进行血液学检测。结果显示,D 二聚体可作为肿瘤相关栓塞事件的标志物,同时 CTRCD 的发生率在高 D 二聚体组明显高于低 D 二聚体组。该项研究提示,基线 D 二聚体水平可用于患者危险分层,预测未来发生 CTRCD 的可能性。

炎症标志物:炎症标志物如血管细胞黏附分子 1(VCAM-1)、可溶性肿瘤抑制因子 2(sT2)、脂联素等有助于在乳腺癌患者中早期识别抗肿瘤治疗后心功能下降的高危患者。

心肺适能:Díaz-Balboa 等发现,在早期乳腺癌患者中,30 秒坐立试验可预测患者峰值耗氧量,作为没有条件进行 CPET 检查时的替代工具,从而对该人群的体能进行评估和分层,以实施治疗性运动计划。

基因突变:2022 年 Calvillo-Argüelles 等一项回顾性研究发现,623 例接受强化治疗的急性髓系白血病患者中,存在克隆性造血(CHIP)相关基因突变者,其在急性髓系白血病诊断后发生心血管事件的风险增加。该研究提示基因检测有望在特定患者精准危险分层中发挥特殊作用。

Sapkota 等发表的一项研究使用全基因组多基因评分(GPS)预测儿童肿瘤幸存者的冠心病发病风险。结果显示,加入 GPS 的新模型有助于识别冠心病高危人群。此项研究的意义在于,使儿童肿瘤幸存者中心血管疾病能够早诊早治,提高远期生存率。

作者指出,肿瘤患者的心血管病风险因患者自身因素(年龄、基础心肺适能、心血管疾病高危因素与合并症、基因多样性)不同存在很大差异。在风险评估时需充分考虑患者的个体化特征,不断涌现

的新型生物标志物、基因检测以及新的算法可能增强个体风险评估的精准性。

找到心脏保护新维度

Cao 等在英国生物银行的数据中纳入基线 4 万例未患肿瘤者与 3.5 万例肿瘤幸存者进行队列分析,根据吸烟史、酒精摄入、体力活动、饮食等情况计算健康生活方式指数。结果发现,无论在肿瘤幸存者还是无肿瘤人群中,健康的生活方式均降低心血管疾病和 2 型糖尿病的发生风险。研究提示,在普通人群和肿瘤幸存者中倡导健康的生活方式均可获益。

饮食干预是降低心血管疾病发病率的另一种途径。目前多项临床试验正在研究热量限制和运动训练对乳腺癌幸存者心血管疾病发病率的影响,未来可能为饮食干预的有效性提供一些指导意见。

2022 年发表的纳入 10 项心脏运动康复研究的荟萃分析结果提示,肿瘤患者中完成心脏康复训练的患者,疲劳感显著降低,心肺适能显著升高,心血管死亡率显著降低。最近发表的 ERASE 试验表明,在前列腺癌患者中,经过 12 周积极监测的高强度间歇训练,心肺适能可以明显改善。这些研究均为肿瘤患者康复训练增加心血管获益提供了证据。

心脏保护药物方面,最新的研究尝试将心脏特异启动子纳入载体并靶向传递到心肌细胞,用于针对性治疗抗肿瘤药物引起的 CTR-CVT,可能具有广阔的应用前景。针对程序性细胞死亡受体 1(PD-1)使用后导致的左心室功能下降,有学者尝试给予阻断肿瘤坏死因子 α 治疗,发现在恢复心功能的基础上不影响抗 PD-1 的抗肿瘤治疗效果。作者指出,这些研究均为肿瘤治疗相关的心脏保护提供了新思路。

作者在文章最后表示,临床医师需要树立肿瘤心脏病的概念,加深对这一新兴学科的理解。同时,需积极跟进肿瘤心脏病学领域的相关基础研究,明确不同肿瘤治疗策略导致 CTR-CVT 的机制,深入探索相关分子靶点,在确保抗肿瘤治疗效果的同时,避免或减轻患者的心血管不良反应,使患者得到生存获益。