

Analysis of cardiotoxicity in breast cancer patients with POSITIVE HER-2 after treatment

Xueqing Wang¹ Wenxin Li^{2*}

1. Department of Oncology Hohhot First Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010020, China

2. Oncology Department of Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010020, China

Abstract

Objective: To mainly analyze and compare the probabilities of cardiac toxicity events in anthracycline-based chemotherapy regimens, docetaxel combined with platinum, and trastuzumab chemotherapy, and to evaluate the predictive value of biomarkers for drug-induced cardiac dysfunction. **Methods:** A total of 121 patients with HER2-positive breast cancer who underwent surgery and were treated in the Department of Oncology of the First Hospital of Hohhot from January 2021 to September 2024 were collected. **Results:** (1) The probability of drug-induced cardiac toxicity in the three groups was 0.039. (2) In the E+H group, the difference in the incidence of cTnI between patients with and without cardiac toxicity was significant ($P < 0.05$). (3) In the E+H group, logistic analysis revealed that only cTnI ($P = 0.037$) could be an independent predictor of cardiac toxicity in HER2-positive breast cancer patients treated with the E+H regimen. **Conclusion:** (1) Anthracycline-based chemotherapy regimens are prone to cause cardiac toxicity events. (2) Sequential trastuzumab after anthracycline administration does not increase the occurrence of drug-induced cardiac toxicity events. (3) The study found that cTnI can predict drug-induced cardiac toxicity earlier, and cTnI ($P = 0.037$) can be considered an independent predictor for HER2-positive breast cancer patients treated with the E+H regimen.

Keywords

Her-2; chemotherapeutic drug; heart function impairment

乳腺癌 HER-2 阳性病人治疗后心脏毒性的分析研究

王雪清¹ 李文新^{2*}

1. 呼和浩特市第一医院肿瘤内科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010020

2. 内蒙古自治区人民医院肿瘤内科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010020

摘要

目的: 主要分析比较蒽环类药物治疗方案、多西他赛联合铂类、曲妥珠单抗化疗对心脏毒性事件发生的概率并比较标志物对药物所致心功能障碍的预测价值。**方法:** 收集2021-01~2024-09期间在呼和浩特市第一医院肿瘤内科收治的HER2阳性乳腺癌手术的病人121例;**结果:** (1)3组病人在心脏毒性的发生率上,不同的治疗方案中药物性心脏毒性发生的概率为0.039;(2)在E+H组病人中,cTnI在是否发生心脏毒性之间的发生率的差别有意义($P < 0.05$);(3)E+H组中在Logistic的分析发现可作为乳腺癌病人E+H方案治疗的独立预测要素仅有cTnI($P = 0.037$)。**结论:** (1)ANTs化疗方案易产生心脏毒性事件;(2)ANTs用药后序贯曲妥珠单抗不会增加药物性心脏毒性事件的发生;(3)研究发现cTnI可更早预测药物性心脏毒性的发生,cTnI($P = 0.037$)可认为是E+H方案治疗的HER-2阳性乳腺癌病人的独立预测因素。

关键词

HER-2; 化疗药物; 心功能损伤

1 引言

乳腺癌是中国女性中发生率最高的恶性肿瘤。绝大多数(94%)的乳腺癌病人在早期或者疾病进展期开始使用蒽

环类抗生素和抗HER-2基因治疗,极大程度减少死亡人群,增加总体生存人群。

恶性肿瘤的化疗方案主要为ANTs(Anthracyclines, 蒽环类药物),可损伤心肌细胞最终发展为心功能障碍。人类表皮生长因子受体2(Human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)可引起胞内某些区域发生自身磷酸化,启动胞内的信号级联反应,维持细胞的生存和发育,促进其增殖和迁移等^[1]。通常有20% - 30%的早期乳腺恶性肿瘤病人的体内中HER2基因表达呈阳性^[2]。曲妥珠单抗可以阻断心肌细胞中HER2信号通路导致心肌细胞凋亡,是该药物所

【作者简介】王雪清(1992-),女,内蒙古呼和浩特人,硕士,主治医师,研究方向:肿瘤的治疗。

【通讯作者】李文新(1968-),男,内蒙古呼和浩特人,硕士,主任医师,研究方向:肿瘤的治疗。

致的心功能障碍的主要原因。

中国临床肿瘤学会(CSCO)指南提出包括蒽环类药物、曲妥珠单抗等在内的多种治癌疗法都存在不同程度的心功能损害作用,因此对于癌症晚期出现疾病复发或转移的患者暂不推荐应用这两种药物联合治疗。病人心功能障碍可表现为无症状的LVEF减少,有时并无严重的心脏衰竭症状及体征等相关并发症。虽然对于HER2阳性的病人来说,赫赛汀具有高靶向选择性及疗效高的作用,但其引起的心脏毒性可能会限制其在有严重心功能障碍的乳腺癌人群中的临床应用。

2 研究资料与方法

2.1 研究对象

本研究通过回顾性的收集2021-09~2024-09期间在呼和浩特市第一医院肿瘤内科收入院并通过组织病理及免疫组化诊断为HER2阳性的并且已行乳腺癌手术的病人121例。

入选与排除条件:入选条件:(1)年龄在18岁~70岁的经病理及免疫组化确诊为早期乳腺癌的病人,且病理分期为I-III期的病人;(2)免疫组化为HER-2阳性的乳腺癌病人;(3)ECOG评分2分以上,无明显肝肾功能损伤的病人;(4)心脏射血分数>50%的病人。排除条件:(1)双侧病灶的乳腺癌病人;(2)就诊时为晚期乳腺癌的病人并有远处转移;(3)在本研究之前既往接受过化疗、放疗;(4)既往有严重的心脏病、心功能衰竭、心脏射血分数<50%、免疫系统疾病及其它内科重症的;(5)由于各种原因无法耐受化疗药物、对化疗药物过敏而中途退出者或观察指标缺失的。

2.2 药物性心脏毒性的诊断标准

根据中国临床肿瘤学会制定的药物性心脏毒性(及心功能障碍)的诊断标准^[3],有下列中的任何一项即可诊断:①心脏收缩或者舒张功能明显或重度下降;②出现心功能不全临床表现及体征;③心电图检查发现明显的心律失常或者听诊时可闻及病理性的心音;④LVEF较治疗前低5%或降至<55%且伴有充血性心力衰竭的症状或体征,或LVEF比治疗前降10%或降至<55%。

2.3 治疗方案 如表1

表1

治疗分组	化疗方案	序贯方案
E组	表柔比星 90mg/m ² D1 环磷酰胺 600mg/m ² D1	多西他赛 70~100mg/m ²
H组	多西他赛 75mg/m ² D1 卡铂 AUC 6 D1	曲妥珠单抗 8mg(首次)之后为 6mg D1
E+H组	表柔比星 90mg/m ² D1 环磷酰胺 600mg/m ² D1	多西他赛 70~100mg/m ² D1 曲妥珠单抗首次剂量 8mg/kg,之后按 6mg/kg D1

3 统计学指标:

本研究采用SPSS22.0软件进行研究比较,计量资料

运用均数±标准差表示,计数资料采取百分数表示。c2检验分析资料中心脏毒性组与未发生心脏毒性组之间的心功能障碍发生率的差异,运用Logistic回归分析法。

4 研究结果

4.1 乳腺癌HER-2基因阳性的病人在E组、H组和E+H组化疗前临床基线资料的分析

3组病人心功能不全相关基线资料分析无统计学差异。详见表2。

表2 HER-2阳性乳腺癌病人各组临床特征资料比较 (N=121)

指标	E组	H组	E+H组	c2	P
高血压	8	6	11	0.690	0.708
心血管病家族史	2	1	3	0.644	0.874
基础心脏病史	5	2	4	0.943	0.620
糖尿病	4	2	6	1.218	0.556
甲状腺疾病	3	2	4	0.358	0.912
高血脂症	9	8	11	0.077	0.963
吸烟	3	2	5	0.789	0.710
肿瘤分期					
I期	9	8	11	0.303	0.990
II期	17	16	19		
III期	15	11	15		
手术方式					
根治术	39	34	42	0.644	0.874
保乳术	2	1	3		
ER阳性	18	16	25	1.349	0.509
FR阳性	14	12	18	0.410	0.815
KI-67%					
≤14	7	5	8	0.187	0.909
>14	34	30	37		
内分泌治疗	21	18	27	0.860	0.650

注:ER为雌激素;FR为孕激素;KI-67%为:肿瘤细胞增殖指数

4.2 乳腺癌病人在E组、H组和E+H组中心功能障碍发生率的比较

根据药物性心脏毒性的判断标准,其发生心脏毒性的概率事件为:E组为16例(39.02%),H组为5例(14.29%),E+H组为10例(22.22%),通过比较分析3组化疗方案中发生心脏毒性事件的概率差异有统计学意义(P=0.039);通过 $\alpha'=0.0167$,在卡方分割后结果均为统计学无意义(P>0.01)。详见表3、表4。

表3 3组乳腺癌病人心脏毒性发生率的比较(n,%)

组别	n	发生心脏毒性	未发生心脏毒性	c2	P
E	41	16(39.02)	25(60.98)	6.498	0.039
H	35	5(14.29)	30(85.71)		
E+H	45	10(22.22)	35(77.78)		

表 4 3 组乳腺癌病人心脏毒性发生率的卡方分割法两两比较 (n,%)

比较	c2	P	检验水准校正值
E vs H*	5.779	0.016	0.0167
E vs E+H	2.871	0.090	0.0167
H vs E+H	0.814	0.367	0.0167

注：* 为差异有统计学意义

5 乳腺癌病人在 E+H 组中对于心脏毒性的预测性分析

5.1 生化标志物对 E+H 组药物性心脏毒性的预测能力

在 E+H 患者将其分为心脏毒性与非心脏毒性这两组，研究发现在 T₁~T₁₅ 的时间段中，cTnI 在两者之间的不同在统计学研究中有意义 (P<0.05)，NT-proBNP 在这两者之间的差别无意义 (P>0.05)。详见表 5。

5.2 心脏毒性预测因素的 Logistic 回归分析

在 E+H 组单因素的 Logistic 分析中是否有吸烟、高血压、高血脂及 cTnI 是病人在 E+H 组诊治后影响心脏毒性的可能因素，在多因素的 Logistic 回归分析中 E+H 方案治疗的独立预测因素仅有 cTnI (P=0.037)。详见表 6。

表 5 cTnI 及 BNP 对 HER-2 阳性乳腺癌病人心脏毒性的预测价值

指标	心脏毒性组 (n=10)	无心脏毒性组 (n=35)	t	P
肌钙蛋白 (ng/L)				
T ₀	0.027 ± 0.008	0.024 ± 0.006	1.370	0.178
T ₁	0.193 ± 0.065	0.146 ± 0.064	2.037	0.048*
T ₃	0.233 ± 0.055	0.173 ± 0.037	4.294	< 0.001*
T ₆	0.372 ± 0.173	0.287 ± 0.09	2.174	0.035*
T ₉	0.332 ± 0.097	0.262 ± 0.095	2.043	0.047*
T ₁₂	0.264 ± 0.040	0.191 ± 0.046	4.538	< 0.001*
T ₁₅	0.234 ± 0.040	0.155 ± 0.044	5.087	< 0.001*
BNP (pg/L)				
T ₀	0.053 ± 0.012	0.057 ± 0.009	-1.323	0.193
T ₁	0.183 ± 0.057	0.161 ± 0.026	1.758	0.086
T ₃	0.259 ± 0.107	0.213 ± 0.103	1.228	0.226
T ₆	0.328 ± 0.076	0.318 ± 0.074	0.399	0.692
T ₉	0.305 ± 0.071	0.273 ± 0.072	1.217	0.230
T ₁₂	0.273 ± 0.114	0.227 ± 0.099	1.273	0.210
T ₁₅	0.210 ± 0.070	0.197 ± 0.099	0.389	0.700

注：* 为从差异有统计学意义

表 6 心脏毒性预测因素的 Logistic 回归分析

因素	单因素回归分析				多因素回归分析			
	P	OR	95%CI		P	OR	95%CI	
			Low	up			low	up
cTnI	0.028	5.091	1.103	23.493	0.037	5.091	1.103	23.493
BNP	0.739	1.278	0.301	5.420	-	-	-	-
BMI	0.280	2.250	0.507	9.993	-	-	-	-
吸烟	0.006	22.667	2.147	239.332	0.384	2.640	0.297	23.503
高血压	0.033	4.833	1.057	22.091	0.110	4.815	0.702	33.025
高脂血症	0.033	4.833	1.057	22.091	0.256	2.811	0.472	16.750
年龄	0.889	1.185	0.110	12.818	-	-	-	-

6 结语

近年来，随着肿瘤化疗、靶向治疗、免疫治疗的不断发展及患者生存率的提高，化疗药物所致的副作用如充血性心衰的发生日益增加，因此限制了乳腺癌治疗方案的选择。而作为单克隆抗体的赫赛汀（曲妥珠单抗），其治疗的靶点为人表皮生长因子受体 2（HER2），因此主要用于治疗早期乳腺癌和转移性胃癌且 HER-2 基因阳性的病人^[4]，但该药物的应用受到心功能障碍的限制。无症状的 LVEF 下降和充血性心衰的发展是曲妥珠单抗化疗时诱导的药物性心功能障碍的主要表现形式。由于曲妥珠单抗和 ANTs 两者皆可以通过某种机制损伤心肌细胞，因此当两者联合化疗时较单药治疗时心脏毒性的发生率高也就不足为奇了。国外有关文献报道^[5]，cTnI 及 NT-proBNP 的血清浓度水平变化被认为是比 LVEF 更早反应药物性心脏毒性心脏生物标志物，然而国内外文献关于基于异常生物标记物浓度对抗癌药物管理

相关文献少。

本研究分析了收治的 HER-2 阳性的病人 121 例，因用药不同分为 3 组（E 组、H 组、E+H 组），同时 3 组病人于治疗前常规行心电图、心彩超、生物标志物检查，并记录心率、心脏射血分数、肌钙蛋白 I、BNP，通过方差分析研究发现 P>0.05，认为差异无统计学意义，其他的基本临床资料在卡方检验研究中发现 P>0.05，认为无统计学意义。故认为 3 组病人之间临床基线水平相当可以比较；经过研究分析发现在 3 种不同治疗方案后在心功能障碍的发生率上差异具有统计学意义 (P=0.039) 即发生心脏毒性事件的概率不同，说明 3 组患者在基础的临床资料均衡，在具有可比性的条件下，心脏毒性的差异是由于化疗方案的不同造成的。本研究通过进一步比较时发现，H 组乳腺癌病人较 E 组病人发生心脏毒性的概率更低 (P=0.016)，即 E 组治疗方案对心脏功能的损害程度较其他组更大。这一研究结果提示临

床医生对于有基础心脏病或者在治疗前评估心功能较差的乳腺癌 HER-2 表达阳性术后者可以考虑给予多西他赛与铂类、赫赛汀治疗，其他既往无心血管危险因素人群可以适当的考虑给予 ANTs 序赫赛汀的方案治疗，进而较少对于心功能障碍的发生。通过本实验研究发现对于 E 组病人发生心脏毒性的概率为 39.2%，而 E+H 组病人化疗后心脏毒性发生的概率 22.22%，卡方分析下发现 $P=0.090$ ，即 E 和 E+H 之间的统计学无意义 ($P>0.05$)，因此可以认为两组病人发生心脏毒性的概率相同，这一结果表明 ANTs 序惯曲妥珠单抗后不会有毒性的叠加效应。

国内外有关研究表明，对于有症状与无症状病人左室功能障碍的病人，cTnI 和 NT-proBNP 可作为诊断心功能障碍的标志物。因此，cTnI、NT-proBNP 不仅在心肌梗死或心功能障碍的失代偿期中具有标志性的作用，而且在有或无症状的 LVEF 功能障碍的病人中也具有标志性的作用。早期使用 ANTs 化疗所致的心肌损伤在中断治疗或者给予保护心脏的治疗后，心功能可恢复正常，如何及早识别心肌损伤对预防心脏失代偿有重要的意义。因此在蒽环类药物序惯曲妥珠单抗治疗的药物性心脏毒性中 cTnI 及 NT-proBNP 也可作为生物标记物来反应心功能状态。本研究分析了乳腺癌 HER2 阳性的病人 45 例，并接受 E+H 组方案治疗的病人，将其分为心脏毒性 (10) 与非心脏毒性 (35)，分组依据为药物性心脏毒性的评估标准，分别收集病人在治疗前 (T0)，蒽环类药物用药后 (T1)，赫赛汀治疗后于 3 个月监测一次 LVEF、cTnI 及 NT-proBNP 并且评估心脏功能，共观察 15 个月，并记录 cTnI 及 NT-proBNP 的血清浓度水平，两者在治疗前即 T0 水平通过研究分析，发现 $P>0.05$ 即认为差异无统计学意义，即两者的血液浓度在治疗前心脏毒性、非心脏毒性之间的血液浓度程度无差异，在 T1~T15 时间段中 cTnI 在这两者中研究分析有意义 ($P<0.05$)，这一结果表明

ANTs 序惯曲妥珠单抗所致的药物性心脏毒性中 cTnI 可作为预测性的标志物，这一结果说明蒽环类药物序惯曲妥珠单抗治疗后药物性心脏毒性中 NT-proBNP 的血清浓度变化水平不能作为预测性的标志物，NT-proBNP 的结果可能存在一定的滞后性。

在 E+H 组单因素的 Logistic 分析中是否有吸烟 ($P=0.006$)、高血压 ($P=0.033$)、高血脂 ($P=0.033$) 及 cTnI ($P=0.028$) 是病人在 E+H 组诊治后影响心脏毒性的可能因素，在多因素的 Logistic 回归分析中 E+H 方案治疗的独立预测因素仅有 cTnI ($P=0.037$)。

参考文献

- [1] Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *Lancet*. 2017;389(10087):2415–2429.
- [2] Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE Jr, Ewer M, Keefe D, 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 B-31. *J Clin Oncol* 2005, 23 (2) :7811-9.
- [3] Yu AF, Yadav NU, Lung BY et al. Trastuzumab interruption and treatment-induced cardiotoxicity in early HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 149(1):489–495.
- [4] Hamirani Y, Fanous I, Kramer C M et al. Anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity: a retrospective study. *J Medical Oncology* (Northwood, London, England), 2016, 33(7):82.
- [5] Zardavas D, Suter TM, Van Veldhuisen DJ et al. Role of troponins I and T and N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide in monitoring cardiac safety of patients with early-stage human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer receiving trastuzumab: a herceptin adjuvant cardiac marker sub study. *J Clin Oncol*, 2017, 35(3):878–884.