

ESC 發表癌症治療和心血管毒性臨床實踐準則 重點摘要

(高雄長庚紀念醫院心臟內科) 蔡子賢 醫師

2016 年 8 月 ESC 發表了癌症治療和心血管毒性臨床實踐準則，本文對於該治療準則做出一些重點式的整理。

由於治療的進步，目前對於癌症病患的存活率有大幅的改善，但增加了因治療癌症所產生的副作用。心血管疾病是其中最常見也是可能導致過早罹病及死亡。這些化療藥物可以直接影響心臟功能或結構，或許加促心血管疾病產生。

一般而言，癌症治療導致的心血管病併發症可歸納為下列九個項目：1. Myocardial Dysfunction and Heart Failure (HF); 2. Coronary Artery Disease (CAD); 3. Valvular Disease; 4. Arrhythmias, Especially Those Induced by QT-prolonging Drugs; 5. Arterial Hypertension; 6. Thromboembolic Disease; 7. Peripheral Vascular Disease and Stroke; 8. Pulmonary Hypertension; 9. Pericardial Complications.

由於篇幅所限，本文將討論 1. Myocardial Dysfunction and Heart Failure (HF); 2. Coronary Artery Disease (CAD); 3. Arterial Hypertension 這三類較常見的併發症。

A. Myocardial Dysfunction and Heart Failure

表一所列為各種化療藥造成左心室功能失常的發病率。

Table 1. Incidence of left ventricular dysfunction associated with chemotherapy drugs

Chemotherapy agents	Incidence (%)
Anthracyclines (dose dependent)	
Doxorubicin	
400mg/m ²	3-5
550mg/m ²	7-26
700mg/ m ²	18-48
Epirubicin (>900 mg/m ²)	0.9-11.4
Liposomal anthracyclines (>900 mg/m ²)	2
Alkylating agents	
Cyclophosphamide	7-28
Ifosfamide	
<10 g/m ²	0.5
12.5-16 g/m ²	17
Monoclonal Antibody	
Trastuzumab	1.7-20.1 ^a
Bevacizumab	1.6-4 ^b
Pertuzumab	0.7-1.2
Small molecule tyrosine kinase inhibitors	
Sunitinib	2.7-19
Pazopanib	7-11
Sorafenib	4-8
Dasatinib	2-4
Imatinib	0.2-2.7
Lapatinib	0.2-1.5
Nilotinib	1
Proteasome inhibitors	
Carfilzomib	11-25
Bortezomib	2-5

^a When used in combination with anthracyclines and cyclophosphamide.

^b In patients receiving concurrent anthracyclines

Anthracyclines 是目前最為人所熟知造成心毒性的化療藥物，其機轉可能是因產生 Reactive Oxygen Species 和 Lipid Peroxidation 而造成心臟細胞受傷，其副作用可能是急性的心肌細胞受傷，其機率 <1%，而且經常都始可逆的，但目前沒有工具可以鑑別 Cardiac Dysfunction 是可逆或是會 Progressive 的。晚期的心肌病變可能在幾年後出現 (Median 7 年)，值得注意的是 Anthracyclines 造成的心臟受傷若早期發現，經常有很好的療效，但是若是在出現心衰竭症狀才發現，這時心衰竭治療往往是很棘手的。此外 Doxorubicin 造成心肌病變機率跟其累積劑量是有相關的。

Trastuzumab 和 Pertuzumab 都是用於 HER-2 Positive Breast Cancer 病人，臨床試驗發現這些藥合併 Anthracyclines 一起使用的話，造成心衰竭的機率增加為 5.1 倍 (NYHAFC Class III) 和 1.8 倍 (NYHAFC Class III)，但是不同於 Anthracyclines 類的藥，Trastuzumab 造成的心毒性往往是急性的，主要在治療期間就會表現出來，此外 Trastuzumab 造成的心毒性

並沒有累積毒性，Trastuzumab 造成左心室失能及心衰竭，只要停止給予 Trastuzumab 及給予藥治療經常是可逆的。

Proteasome Inhibitors 是新一代研發出的藥劑，用在多發性骨髓瘤的病人 (Multiple Myeloma)，目前可供臨床使用分別為 Bortezomib 和 Carfilzomib 兩種。Proteasome Inhibitors 主要機轉是降解一些沒有功能或不需要的蛋白，這些 Proteasome 有重要維持心臟細胞的功能，因此 Proteasome 的功能受損時，心臟便會受到影響。

目前研究發現 Bortezomib 造成心衰竭的罹病率約為 4%，而 Carfilzomib 是另一種較強的不可逆的 Proteosomal Inhibitor，其造成心衰竭可能高達 25%。

診斷及治療的處置 (Diagnostic and therapeutic management)

風險分級評估及早期偵測的策略

表二是指南建議使用發現哪些病人是可能會產生 Cardiotoxicity 的預測因子及疾病。

Table 2. Baseline risk factors for cardiotoxicity

Current myocardial disease	Demographic and other CV risk factors
Heart failure (with either preserved or reduced ejection fraction) Asymptomatic LV dysfunction (LVEF <50% or high natriuretic peptide) Evidence of CAD (previous myocardial infarction, angina, PCI or CABG, myocardial ischaemia) Moderate and severe VHD with LVH or LV impairment Hypertensive heart disease with LV hypertrophy Hypertrophic cardiomyopathy	Age (paediatric population <18 years; >50 years for trastuzumab; >65 years for anthracyclines) Family history of premature CV disease (<50 years) Arterial hypertension Diabetes mellitus Hypercholesterolaemia

Dilated cardiomyopathy Restrictive cardiomyopathy Cardiac sarcoidosis with myocardial involvement Significant cardiac arrhythmias (e.g. AF, ventricular tachyarrhythmias)	
Previous cardiotoxic cancer treatment	Lifestyle risk factor
Prior anthracycline use Prior radiotherapy to chest or mediastinum	Smoking High alcohol intake Obesity Sedentary habit

指南中提出偵測心毒性的診斷工具 (表三)，關於這些診斷工具的使用，指南建議根據各間醫院的設備及能力來給予持續的追蹤。指南更建議盡量持續使用同一種工具追蹤，

而 Cardiac Biomarker (Troponin I, BNP, NT-proBNP) 可以早期偵測出哪些是治療當時有受到心毒性傷害。

Table 3. Proposed diagnostic tools for the detection of cardiotoxicity

Technique	Currently available diagnostic criteria	Advantages	Major Limitations
Echocardiography: • 3D-based LVEF • 2D-simpson's LVEF • GLS	LVEF >10% point decrease to a value below the LLN suggests cardiotoxicity GLS: >15% relative percentage reduction from baseline may suggest risk of cardiotoxicity.	Wide availability Lack of radiation. Assessment of haemodynamics and other cardiac structures.	Inter-observer ariability. • Image quality. • GLS: inter-vendor variability, technical requirements.
Nuclear cardiac imaging	>10% points decrease in LVEF with a value <50% indentifies patients with cardiotoxicity	Reproducibility	• Cumulative radiation exposure. • Limited structural and functional information on other cardiac structures.
Cardiac magnetic resonance	Typically used if other techniques are non-diagnostic or to confirm the presence of LV dysfunction if LVEF is borderlines	Accuracy, reproducibility Detection of diffuse fibrosis using T1/T2	Limited availability. Patient's adaptation (claustrophobia, breath hold, long acquisition times).

Cardiac biomarkers: - Troponin I High-sensitivity Troponin I BNP NT-proBNP	A rise identifies patients receiving anthracyclines who may benefit from ACE-Is Routine role of BNP and NT-proBNP is surveillance of high-risk patient needed further investigation.	<ul style="list-style-type: none"> • Accuracy, reproducibility. • Wide availability. • High-sensitivity. 	<ul style="list-style-type: none"> • Patient's adaptation (claustrophobia, breath hold, long acquisition times).
----------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ACE is angiotensin converting enzyme inhibitors; BNP B type natriuretic peptide; ECVF: extracellular volume fraction; GLS: global longitudinal strain; LV: leftventricular; LLN: lower limit of normality; LVEF: left ventricular ejection fraction; MUGA: multigated radionuclide angiography NT-proBNP: N-terminal fragment B-typenatriuretic peptide.

治療策略：

在接受癌症治療時，病人若發生沒有症狀的左心室能受損或心衰竭時，建議給予 ACEI/ARB 或 Beta-blocker 治療，更重要的是，Anthracycline 引起的心毒性，若早期給予 ACE Inhibitors and/or Beta-blockers 將有較佳的預後。

B. Coronary Artery Disease

表四所列为可能會因化療副作用造成冠心病的化療藥，機轉上這些藥物是因為直接的 Vasospastic 到 Endothelial Injury 及 Acute Arterial Thrombosis。

Table 4. Pathophysiological mechanisms of coronary artery disease in cancer treatment

Agent	Pathophysiological mechanism	Risk of coronary artery disease and acute coronary syndrome
Fluoropyrimidines (5-FU, capecitabine, gemcitabine)	Endothelial injury Vasospasm	Up to 18% manifest myocardial ischaemia Up to 7–10%: silent myocardial ischaemia
Platinum compounds (cisplatin)	Procoagulant status Arterial thrombosis	20-year absolute risk of up to 8% after testicular cancer 2% risk of arterial thrombosis
VEGF inhibitors (bevacizumab, sorafenib, sunitinib)	Procoagulant status Arterial thrombosis Endothelial injury	Risk of arterial thrombosis: bevacizumab 3.8%, sorafenib 1.7%, sunitinib 1.4%
Radiotherapy	Endothelial injury Plaque rupture Thrombosis	2–7-fold increased relative risk of myocardial infarction Cumulative 30-year coronary events incidence of 10% in Hodgkin lymphoma survivors Risk proportional to irradiation dose

5-FU: 5-fluorouracil; VEGF: vascular endothelial growth factor.

要點：

對有使用這些化療藥物的病患，可能要將其當作冠心病的危險因子。因此臨床上對於有使用這些藥物的病人，應適時安排非侵襲性檢查，以辨識出哪些病患可能是因化療造成晚期副作用導致的冠心症。而 Pre-treatment Nitrates and/or Calcium Channel Blockers 在疑似或確定化療藥物導致的心臟缺氧可能是合適的。

C. Arterial Hypertension

VEGF 抑制劑發現有高達 11-45% 產生新的高血壓或造成原本有高血壓病患的血壓不穩定的副作用，這些罹病率嚴重程度會根據病患的年紀、高血壓病史、心血管疾病病史、癌症種類（例如 Renal Or Non-renal Cell Cancer）、藥物種類和劑量有關。

一個臨床的 Meta-analysis 的研究發現，Bevacizumab, Sorafenib and Sunitinib 分別會增

加 7.5、6.1 和 3.9 倍罹患高血壓的機率。雖然這些藥物會造成高血壓，但是沒有證據顯示對這類病患使用高血壓藥物控制血壓會影響其癌症預後。

對於這類病患高血壓的藥物使用，指南建議 ACE Inhibitors, ARBs and Non-Dihydropyridine Calcium Channel Blockers (Amlodipine, Felodipine) 是第一線藥物使用，Ace Inhibitors, ARBs 和 β -blocker 建議使用在對於合併有心衰竭病患，此外由於減少 Nitric Oxide Signaling 是扮演造成高血壓的重要角色，因此使用增加 Nitric Oxide Signaling, 如 β -blocker Nebivolol, 可能對這類病患有帮助。其他 β -blockers 具有血管擴張的效果，如 Carvedilol 也可以考慮。Diltiazem and Verapamil 會抑制 Cytochrome P450 3A4, 而因為 VEGF Inhibitors 也是經由這些酵素代謝，因此盡量避免合併使用，以造成其濃度過高。

