

三维斑点追踪技术评价含曲妥珠单抗化疗方案对 HER-2 阳性乳腺癌患者左室功能的影响

胡 滨 礼广森 黄冬梅 崔洪岩

摘要 **目的** 应用三维斑点追踪(3D-STE)技术评价含曲妥珠单抗化疗方案对 HER-2 阳性乳腺癌患者左室功能的影响。**方法** 选取我院 65 例乳腺癌术后患者,均采用 AC-D-T 化疗方案进行治疗,21 d 为 1 个治疗周期。根据治疗过程分为:第 0 周期,乳腺癌术后,未化疗;第 1~4 周期(表柔比星+环磷酰胺);第 5~8 周期(多西他赛+曲妥珠单抗);第 9 周期(单独使用曲妥珠单抗)。分别于各化疗周期末应用常规超声获取左室舒张末内径(LVDd)、左室收缩末内径(LVDs)、舒张末室间隔厚度(IVSTd)、左室下侧壁厚度(PWTd)、二尖瓣口舒张早期与晚期峰值血流速度比值(E/A)、左室舒张末容积(LVEDV)、左室收缩末容积(LVESV)及左室射血分数(LVEF);3D-STE 获取左室射血分数(LVEF)、左室舒张末容积(LVEDV)、左室收缩末容积(LVESV),以及整体纵向应变(GLS)、整体面积应变(GAS)、整体径向应变(GRS)、整体圆周应变(GCS);比较各化疗周期末上述超声参数情况。**结果** 各化疗周期常规超声参数比较差异均无统计学意义。各化疗周期 3D-STE 所测 LVEDV、LVESV、LVEF 比较,差异均无统计学意义;第 4~9 周期与第 0 周期,第 8~9 周期、第 0~3 周期与第 4 周期,第 0~4 周期与第 8 周期,第 0~7 周期与第 9 周期 GLS、GAS 比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);各化疗周期期间 GCS、GRS 两两比较差异均无统计学意义。**结论** 应用 3D-STE 技术可以敏感评价含曲妥珠单抗 AC-D-T 化疗方案对 HER-2 阳性乳腺癌患者左室功能的影响。

关键词 超声心动描记术,三维;斑点追踪;曲妥珠单抗;乳腺肿瘤,Her-2 阳性;心室功能,左
[中图分类号]R540.45;R737.9 [文献标识码]A

Assessment of the effect of anthracycline chemotherapy combined with trastuzumab on left ventricular function in HER2-positive breast cancer patients by three-dimensional speckle tracking echocardiography

HU Bin, LI Guangsen, HUANG Dongmei, CUI Hongyan

Department of Ultrasound, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116027, China

ABSTRACT **Objective** To investigate the effect of anthracycline chemotherapy combined with trastuzumab on left ventricular function in HER2-positive breast cancer patients by three-dimensional speckle tracking echocardiography (3D-STE). **Methods** Sixty-five HER2-positive breast cancer patients treated with AC-D-T chemotherapy with 21 d as a cycle were enrolled. The cycles of chemotherapy were: In the 0 cycle, chemotherapy wasn't applied after surgery. Epirubicin (Epi) and cyclophosphamide were given in the 1-4 cycle of chemotherapy. Docetaxel and trastuzumab were given in the 5-8 cycle of chemotherapy. Trastuzumab was only given in the 9 cycle of chemotherapy. At the end of each cycle, the conventional echocardiographic and 3D-STE parameters were measured, including the left ventricular end-diastolic diameter (LVDd), left ventricular end-systolic diameter (LVDs), interventricular septum diastolic thickness (IVSTd), posterior wall diastolic thickness (PWTd), the ratio of transmitral peak early to late diastolic velocity (E/A), the left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), left ventricular end-systolic volume (LVESV) and LV ejection fraction (LVEF). 3D-STE parameters including LVEDV, LVESV and LVEF, left ventricle global longitudinal strain (GLS), global radial strain (GRS), global circumferential strain (GCS) and global area strain (GAS). The parameters of each cycle were compared. **Results** The conventional echocardiographic parameters and 3D-STE parameters LVEDV, LVESV, LVEF had no significantly difference among all cycles of chemotherapy. The GLS

and GAS had significant difference compared between 4~9 cycle and 0 cycle, 8~9 cycle, 0~3 cycle and 4 cycle, 0~4 cycle and 8 cycle, 0~7 cycle and 9 cycle of chemotherapy, respectively (all $P < 0.05$). There were no significant differences of GRS, GCS in all cycles of chemotherapy. **Conclusion** 3D-STE could sensitively evaluate the effect of AC-D-T chemotherapy on left ventricular function in HER2-positive breast cancer patients.

KEY WORDS Echocardiography, three-dimensional; Speckle tracking; Trastuzumab; Breast tumor, HER 2-positive; Ventricular function, left

人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)阳性的乳腺癌亚型侵袭性强^[1],为了消除病灶,提高患者生存率,目前临床多采用蒽环类药物联合曲妥珠单抗术后辅助化疗^[2]。但这种辅助化疗药物在治疗的同时也可产生心脏毒性作用,使心脏收缩力下降,因此必须定期、密切随访以早发现患者心功能的变化。三维斑点追踪(three-dimensional speckle tracking echocardiography, 3D-STE)技术是在三维空间上逐帧追踪心肌斑点的运动轨迹,能准确实时获取左室心肌的三维运动参数,精准评价左室收缩功能,定量评估左室功能,具有较高的精确度和可靠性。本研究应用3D-STE技术评价HER-2阳性乳腺癌患者经含曲妥珠单抗AC-D-T方案化疗后的左室功能,旨在为临床治疗策略的调整提供参考数据。

资料与方法

一、临床资料

选取2017年11月至2019年4月在我院行乳腺癌切除手术患者65例,均为女性,年龄23~79岁,平均(57.12±6.14)岁。纳入标准:①手术病理诊断为浸润性乳腺癌,术前未进行化疗;②HER-2阳性乳腺癌;③术后化疗方案为AC-D-T;④化疗前常规超声检查左室射血分数(LVEF)≥55%;⑤血尿常规、肝肾功能、肌钙蛋白、心肌酶谱及脑钠肽检测均无明显异常。排除标准:①既往接受过放、化疗等乳腺癌系统或局部治疗,以及转移性乳腺癌;②患有未控制的肺部疾病、糖尿病、结缔组织病,肝肾功能异常及骨髓功能抑制等疾病,存在严重感染、活动性溃疡及凝血障碍;③既往有充血性心力衰竭,未控制或症状性心绞痛、先天性心脏病、心律失常或心肌梗死,难控制的高血压病[收缩压>180 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)或舒张压>100 mm Hg];④既往或现患有其他恶性肿瘤;⑤孕期或哺乳期患者。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 超声检查:使用GE Vivid E 9彩色多普勒超声诊断仪, M5S探头,频率1.5~4.5 MHz;配有3D-STE分析软件。患者取左侧卧位,连接同步心电图,在平静状态下分别于各化疗周期末应用常规超声心动图获取左室舒张末内径(LVDd)、左室收缩末内径(LVDs)、左室舒张末容积(LVEDV)、左室收缩末容积(LVESV)、LVEF、舒张末室间隔厚度(IVSTd)、左室下侧壁厚度(PWTd)及二尖瓣口舒张早期与晚期峰值血流速度比值(E/A)。选择实时动态三维模式,帧频(25~50)帧/s,完整、清晰显示心内膜及心外膜,嘱患者平静呼吸后屏气,记录并存储标准心尖四腔切面连续4个心动周期图像;启动“4D Auto LVQ”软件,3D-STE获取LVEF、LVEDV、LVESV,以及应变参数即整体纵向应

变(GLS)、整体面积应变(GAS)、整体径向应变(GRS)、整体圆周应变(GCS)。所有数据均由同一副主任医师重复测量2次,然后由另一副主任医师重复测量1次,取3次均值。比较各化疗周期末各超声参数。

2. 术后化疗方法:均采用AC-D-T化疗方案,21 d为1个周期。主要药物:注射用曲妥珠单抗[上海罗氏制药有限公司,批号:J20110020,规格:每瓶440 mg(20 ml)],表柔比星(瀚晖制药有限公司,批号:H19990280,规格:每支10 mg),环磷酰胺(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号:H32020857,规格:每支0.2 g),多西他赛(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号:H20020543,规格:20 mg/0.5 ml)。根据治疗过程分为:第0周期,乳腺癌术后,未化疗;第1~4周期(表柔比星+环磷酰胺);第5~8周期(多西他赛+曲妥珠单抗);第9周期(单独使用曲妥珠单抗)。

三、统计学处理

应用SPSS 20.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用重复测量数据方差分析,两两比较采用Sidak法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、HER-2阳性乳腺癌术后患者各化疗周期前后常规超声心动图参数比较

各化疗周期常规超声心动图参数比较,差异均无统计学意义。见表1。

二、各化疗周期前后3D-STE参数比较

1. 功能参数比较:各化疗周期LVEDV、LVESV、LVEF比较,差异均无统计学意义。见表2。

2. 应变参数比较:①GLS、GAS:第4~9周期与第0周期,第8~9周期、第0~3周期与第4周期,第0~4周期与第8周期比较,第0~7周期与第9周期比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);②各化疗周期GCS、GRS比较,差异均无统计学意义。见表2和图1。

讨 论

曲妥珠单抗联合表柔比星是目前临床治疗HER-2阳性乳腺癌常用的化疗方案之一^[2]。但是这两种药物联合使用时潜在的心脏毒性发生风险明显增加^[3]。临床常用LVEF来监测心功能。但常规超声心动图所测LVEF评估心脏毒性的敏感度较低^[4]。本研究HER-2阳性乳腺癌患者化疗前后比较结果表明,目前临床常用的常规超声心动图参数LVDd、LVDs、LVEDV、LVESV、LVEF、IVSTd、PWTd、E/A,以及3D-STE所测LVEDV、LVESV、LVEF比较差异均无统计学意义,提示采用这

表1 HER-2 阳性乳腺癌患者各化疗周期前后常规超声心动图参数比较($\bar{x}\pm s$)

周期	LVDd(mm)	LVDs(mm)	IVSTd(mm)	PWTd(mm)	E/A	LVEF(%)	LVEDV(ml)	LVESV(ml)
第0周期	46.03±1.99	28.20±1.75	9.71±0.85	9.06±0.86	1.27±0.52	62.63±2.76	90.72±6.69	33.80±2.27
第1周期	46.00±1.87	28.42±1.67	9.70±0.64	9.00±0.75	1.27±0.47	62.33±2.63	91.03±7.59	34.16±2.09
第2周期	46.02±1.89	28.37±1.73	9.68±0.73	9.03±0.66	1.27±0.51	62.03±2.78	90.00±6.41	34.05±1.91
第3周期	45.99±1.92	28.48±1.65	9.69±0.81	9.00±0.47	1.27±0.32	62.02±2.83	89.15±6.56	33.74±2.29
第4周期	45.91±1.86	28.53±1.53	9.56±0.62	8.88±0.61	1.26±0.48	61.94±3.41	89.62±7.33	33.92±1.96
第5周期	45.98±1.88	28.55±1.65	9.61±0.75	9.02±0.51	1.26±0.32	61.85±3.00	89.68±6.18	34.12±2.48
第6周期	45.63±1.93	28.50±1.72	9.59±0.84	8.93±0.61	1.26±0.52	61.82±3.15	89.61±6.75	34.09±2.00
第7周期	45.39±1.85	28.67±1.70	9.60±0.85	8.89±0.99	1.26±0.51	61.80±2.86	89.16±5.93	33.97±2.37
第8周期	45.30±2.03	29.08±1.80	9.55±0.85	8.90±0.92	1.25±0.47	61.61±2.95	89.03±5.50	34.25±2.46
第9周期	45.33±1.95	29.02±1.77	9.55±0.80	8.88±0.91	1.25±0.51	61.41±3.81	89.41±7.15	34.31±2.42

LVDd:左室舒张末内径;LVDs:左室收缩末内径;IVSTd:舒张末室间隔厚度;PWTd:左室下侧壁厚度;E/A:二尖瓣口舒张早期与晚期峰值血流速度比值;LVEF:左室射血分数;LVEDV:左室舒张末容积;LVESV:左室收缩末容积

表2 HER-2 阳性乳腺癌患者各化疗周期前后 3D-STE 参数比较($\bar{x}\pm s$)

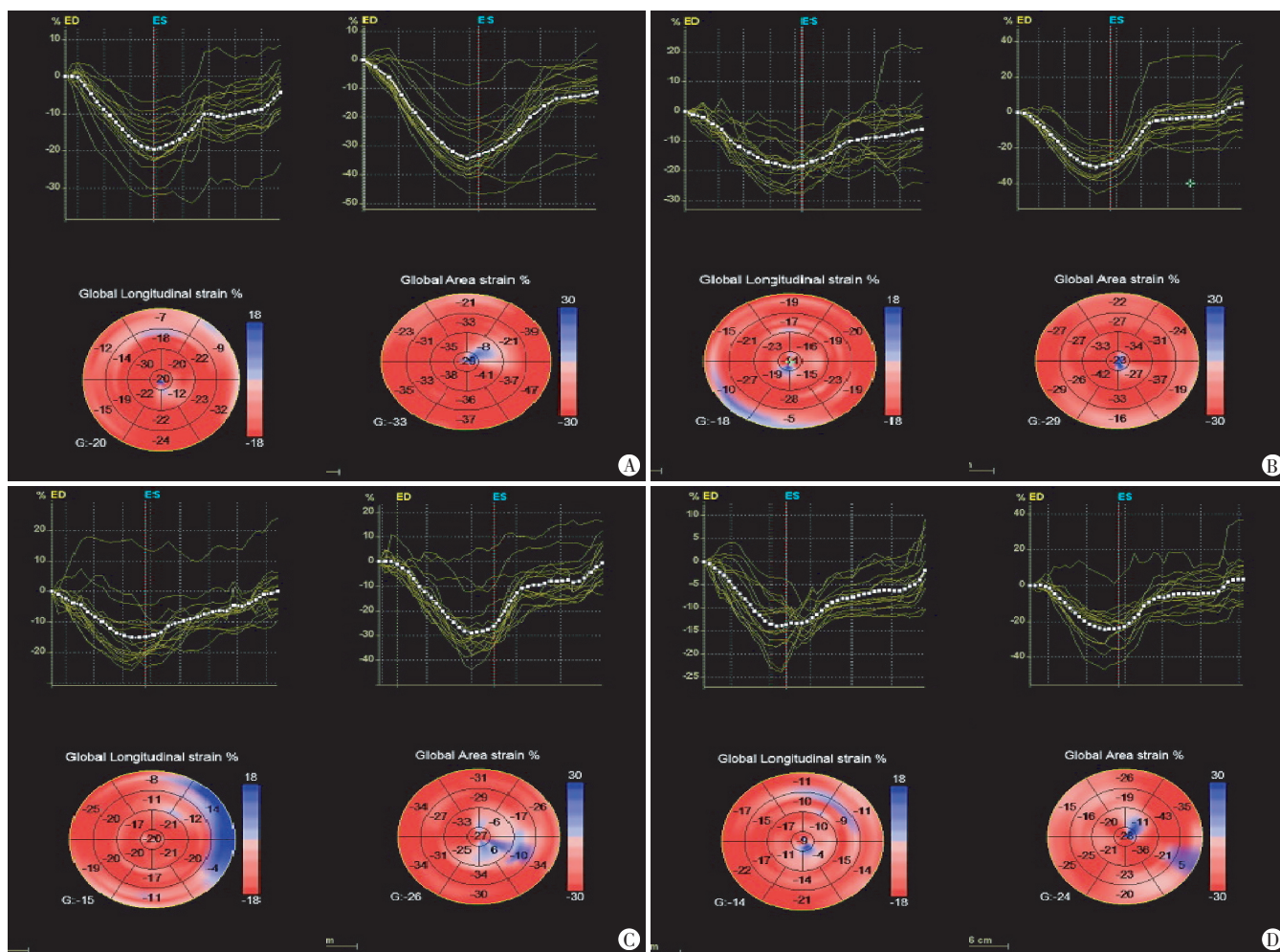
周期	应变参数(%)				功能参数		
	GLS	GAS	GCS	GRS	LVEF(%)	LVEDV(ml)	LVESV(ml)
第0周期	-18.52±2.06 ^{bcd}	-34.29±2.23 ^{bcd}	-18.51±2.25	45.15±3.02	62.86±2.84	93.73±7.72	34.81±2.11
第1周期	-18.35±1.98 ^{bcd}	-33.76±2.57 ^{bcd}	-18.44±2.41	44.88±2.20	62.37±2.99	91.07±5.39	35.18±1.39
第2周期	-18.14±2.06 ^{bcd}	-33.52±2.64 ^{bcd}	-18.36±2.32	44.81±2.53	62.33±2.16	93.55±5.97	35.24±1.48
第3周期	-17.98±2.02 ^{bcd}	-33.44±2.99 ^{bcd}	-18.30±2.33	44.70±2.41	62.12±2.61	91.12±5.45	34.53±1.86
第4周期	-16.90±1.69 ^{acd}	-28.15±2.54 ^{acd}	-18.23±2.07	44.62±2.77	62.06±2.73	90.88±6.81	34.48±1.64
第5周期	-16.69±1.74 ^{ad}	-27.32±2.45 ^{ad}	-18.17±1.93	44.53±2.84	62.04±2.48	90.68±7.28	34.42±1.82
第6周期	-16.28±1.69 ^{ad}	-26.94±2.23 ^{ad}	-18.11±1.71	44.46±2.59	61.99±2.23	90.48±7.34	34.39±1.82
第7周期	-16.07±1.92 ^{ad}	-26.62±2.56 ^{ad}	-18.04±2.05	44.38±2.64	61.96±3.84	92.09±6.52	35.03±1.65
第8周期	-15.70±1.57 ^{ab}	-26.00±2.33 ^{ab}	-17.96±1.92	44.33±2.62	61.91±3.25	91.07±6.87	34.69±1.79
第9周期	-15.07±1.61 ^{ab}	-25.14±2.30 ^{ab}	-17.89±1.87	44.27±2.20	61.89±2.57	90.42±7.27	34.37±1.80

与第0周期比较,^a $P<0.05$;与第4周期比较,^b $P<0.05$;与第8周期比较,^c $P<0.05$;与第9周期比较,^d $P<0.05$ 。GLS:整体纵向应变;GAS:整体面积应变;GCS:整体圆周应变;GRS:整体径向应变;LVEF:左室射血分数;LVEDV:左室舒张末容积;LVESV:左室收缩末容积

些参数预测该类患者心功能变化,评估两种药物联合使用时潜在的毒性,其敏感性较低,与以往研究^[4]结果一致。本研究应用 3D-STE 评价 HER-2 阳性乳腺癌患者化疗前后左室收缩功能变化,以便早期发现心功能损害。

本研究结果显示,在第4周期末 GLS、GAS 较第0周期显著减低(均 $P<0.05$),原因可能是本研究选用的蒽环类药物表柔比星具有心脏毒性。临床已有研究^[3-4]证明蒽环类药物可诱导发生心肌损伤,与其剂量累计相关,多呈不可逆性,且首先影响的是心内膜面。正常心脏的三层壁结构中,心内膜下主要是负责心脏舒缩运动的纵行纤维(占心肌纤维 70%),心脏收缩时,心内膜面的压力高,耗氧量大,因此对心肌的缺血、缺氧、肥大及纤维化等较为敏感,容易受到心肌舒缩活动异常的影响。GLS 主要体现的是心脏长轴的纵行纤维的变化,会先于其他方向出现变化^[5]。GAS 作为 3D-STE 特有的参数,反映同一心动周期内心内膜的面积变化程度,因心脏有纵向、径向、周向 3 个方向运动方式,左室收缩时,心内膜表面面积因受这 3 种运动的影响而发生纵向缩短、周向缩短及心肌径向增厚,引起心内膜表面面积缩小,因此 GAS 显著减低。因 GAS 反映 3 个方向的运动产生的应变,所以能更直接地反映心内膜的变形程度,可以敏感、

全面地评价心室收缩功能^[6]。第8周期末 GLS、GAS 较第4周期显著减低(均 $P<0.05$),原因可能是由于多西他赛联合曲妥珠单抗加重了心脏毒性,有研究^[7]显示,曲妥珠单抗联合紫杉醇所致心功能不全的发生率为 13%。到第9周期末,GLS、GAS 较第7周期显著减低(均 $P<0.05$),原因可能是曲妥珠单抗的积累对心内膜的损害更重。曲妥珠单抗既可以有效抑制 HER-2 阳性乳腺癌的癌细胞增殖并显著改善患者预后^[8],但同时其能使心肌的收缩力下降而不会引起心肌细胞死亡,因此具有一定的、可逆性的毒性,其与蒽环类药物联合使用时,由于药物间相互作用,曲妥珠单抗在使 erb-B2 表达减少的同时加剧了蒽环类药物对心内膜的损害^[9],即两者联合使用加重了心内膜的损伤,加大了患者心力衰竭发生风险。本研究中 GCS、GRS 在整个化疗周期一直无明显变化,其原因可能是周向应变表示心脏短轴方向的圆周运动,主要由中层环形纤维决定;径向应变表示心脏短轴径向从心外膜到心内膜心肌纤维的增厚及变薄,主要由垂直于主导纤维走行的交叉纤维决定,且心外膜的作用大于心内膜,而本研究所用药物的早期心肌损害主要发生于心内膜,故在整个周期中反映周向应变的 GCS 和反映径向应变的 GRS 均未见明显改变,可见 GCS 和 GRS 均不适于监



A:第0周期, GLS为-20%(图左), GAS为-33%(图右); B:第4周期, GLS为-18%(图左), GAS为-29%(图右); C:第8周期, GLS为-15%(图左), GAS为-26%(图右); D:第9周期, GLS为-14%(图左), GAS为-24%(图右)

图1 一66岁HER-2阳性乳腺癌患者化疗前后3D-STE图

测药物对左室心肌功能的早期损害。

综上所述, 3D-STE 所测 GLS、GAS 可以早期发现含曲妥珠单抗 AC-D-T 化疗方案对 HER-2 阳性乳腺癌患者左室收缩功能损害, 为临床判断心功能提供早期敏感的指标, 为临床治疗策略的调整提供参考依据。

参考文献

[1] Pernas S, Barroso-Sousa R, Tolaney SM. Optimal treatment of early stage HER2-positive breast cancer [J]. *Cancer*, 2018, 124 (23) : 4455-4466.

[2] Moustafa S, Murphy K, Nelluri BK, et al. Temporal trends of cardiac chambers function with trastuzumab in human epidermal growth factor receptor II -positive breast cancer patients[J]. *Echocardiography*, 2016, 33(3) : 406-415.

[3] Pathak M, Dwivedi SN, Deo SVS, et al. Neoadjuvant chemotherapy regimens in treatment of breast cancer: a systematic review and network meta-analysis protocol[J]. *Syst Rev*, 2018, 7(1) : 89.

[4] 马勇, 金洁, 陈勇, 等. 纵向分层应变技术评估蒽环类药物化疗后乳腺癌患者左心收缩功能[J]. *中国医学影像技术*, 2017, 33(5) :

708-712.

[5] Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(9) : 1375-1380.

[6] Seo Y, Ishizu T, Kawamura R, et al. Three-dimensional propagation imaging of left ventricular activation by speckle-tracking echocardiography to predict responses to cardiac resynchronization therapy [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015, 28(5) : 606-614.

[7] Nowsheen S, Viscuse PV, O'sullivan CC, et al. Incidence, diagnosis, and treatment of cardiac toxicity from trastuzumab in patients with breast cancer [J]. *Curr Breast Cancer Rep*, 2017, 9 (3) : 173-182.

[8] Martin AP, Downing J, Cochrane M, et al. Trastuzumab up-take in HER2-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 130(10) : 92-107.

[9] Emren SV, Tuluce SY, Levent F. et al. Evaluation of trastuzumab-induced early cardiac dysfunction using two-dimensional strain echocardiography [J]. *Med Ultrason*, 2015, 17(4) : 496-502.

(收稿日期: 2020-01-11)