

三维斑点追踪技术评估乳腺癌患者蒽环类药物治疗引起心脏毒性的价值

杨 珊 王宝震 谢广平

摘 要 **目的** 探讨三维斑点追踪技术评估乳腺癌患者蒽环类药物治疗引起心脏毒性的临床价值。**方法** 50 例行蒽环类药物治疗的乳腺癌患者根据不同给药时间点和药物总剂量分组: A 组(给药前, 药物总剂量 0)、B 组(给药中, 药物总剂量 180 mg/m²)、C 组(给药后, 药物总剂量 360 mg/m²), 另选同期体检健康女性 50 例为对照组; 各组均行二维超声心动图和三维斑点追踪技术检查, 比较各组左室后壁厚度(LVPWd)、室间隔厚度(IVSd)、左室舒张末期内径(LVIDd)、左室射血分数(LVEF)、球形指数(SPI)、左室收缩末期质量(ESmass)、左室舒张末期质量(EDmass)、心输出量(CO)、左室扭转角度峰值(LVtw)、整体圆周应变(GCS)、整体径向应变(GRS)、整体纵向应变(GLS)、整体面积应变(GAS)、心肌综合指数(MCI)的差异。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各参数评估乳腺癌患者蒽环类药物治疗引起心脏毒性的效能。**结果** 二维超声心动图检查结果显示, 各组 LVPWd、IVSd、LVIDd 及 LVEF 比较差异均无统计学意义。三维斑点追踪技术检查结果显示, 各组 LVEF、LVtw、GCS、GRS、GLS、GAS、MCI 比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), C 组 LVEF、LVtw、GLS、GAS 及 MCI 均低于 A、B 组和对照组(均 $P < 0.05$), GRS 低于 A 组和对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。B 组 LVtw、GLS、GAS 及 MCI 均低于 A 组和对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。各组 SPI、ESmass、EDmass、CO 比较差异均无统计学意义。ROC 曲线分析显示, LVEF、LVtw、GCS、GRS、GLS、GAS、MCI 评估乳腺癌患者蒽环类药物治疗引起心脏毒性的曲线下面积分别为 0.652、0.874、0.625、0.583、0.830、0.916 和 0.949。**结论** 三维斑点追踪技术能准确评估乳腺癌患者蒽环类药物治疗引起的心脏毒性, 可为临床制定治疗方案提供参考, 具有较好的临床应用价值。

关键词 超声心动描记术; 斑点追踪, 三维; 心脏毒性; 蒽环类; 乳腺癌
[中图分类号]R540.45 [文献标识码]A

Value of three-dimensional speckle tracking in the evaluation of cardiotoxicity induced by anthracycline in breast cancer patients

YANG shan, WANG Baozhen, XIE Guangping

Department of Ultrasound Medicine, Cangzhou People's Hospital of Hebei Province, Hebei 061000, China

ABSTRACT **Objective** To investigate the clinical value of three-dimensional speckle tracking imaging in the evaluation of cardiotoxicity induced by anthracyclines in breast cancer patients. **Methods** Fifty patients with breast cancer were treated with anthracycline, according to different administration time points and total drug doses, they were divided into three groups: group A (before administration, total anthracycline dose 0), group B (during administration, total anthracycline dose 180 mg/m²) and group C (after administration, total anthracycline dose 360 mg/m²). 50 healthy women during the same period were selected as control group. All patients were examined by two-dimensional echocardiography and three-dimensional speckle tracking imaging, the differences of left ventricular posterior wall thickness (LVPWd), interventricular septal thickness (IVSd), left ventricular end-diastolic diameter (LVIDd), left ventricular ejection fraction (LVEF), spherical index (SPI), left ventricular end-systolic mass (ESmass), left ventricular end-diastolic mass (EDmass), cardiac output (CO), left ventricular twist (LVtw), global circumferential strain (GCS), global radial strain (GRS), global longitudinal strain (GLS), global area strain (GAS) and myocardial composite index (MCI) in each group were evaluated. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the efficacy of each parameter in evaluating the cardiotoxicity induced by anthracyclines in breast cancer patients.

基金项目:沧州市重点研发计划指导项目(183302025)

作者单位:061000 河北省沧州市人民医院超声医学科

通讯作者:谢广平, Email:631636890@qq.com

Results The results of two-dimensional echocardiography showed that there were no significant differences in LVPWd, IVSd, LVIDd and LVEF among all groups. The results of three-dimensional speckle tracking technology showed that LVEF, LVtw, GCS, GRS, GLS, GAS and MCI were significantly different among all groups (all $P < 0.05$), LVEF, LVtw, GLS, GAS and MCI in group C were significantly lower than those in group A, group B and control group, and GRS was lower than that in group A and group B, the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). While LVtw, GLS, GAS and MCI in group B were significantly lower than those in group A and control group, the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). GRS in group C was also significantly lower than that in group A, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). There were no significant difference in SPI, ESmass, EDmass, CO among all groups. ROC curve analysis showed that the area under the curve of LVEF, LVtw, GCS, GRS, GLS, GAS and MCI were 0.652, 0.874, 0.625, 0.583, 0.830, 0.916 and 0.949, respectively. **Conclusion** Three-dimensional speckle tracking imaging can accurately evaluate the cardiotoxicity induced by anthracycline in breast cancer patients, which can provide reference for clinical treatment and has good clinical application value.

KEY WORDS Echocardiography; Speckle tracking, three-dimensional; Cardiotoxicity; Anthracycline; Breast cancer

蒽环类抗生素作为化疗药物可引起心脏毒副反应,但此类药物可提高恶性肿瘤患者的长期存活率,因此准确评估其对心血管的不利影响尤为重要^[1]。在潜在心脏毒性化疗方案期间进行常规心脏监测可及早发现心功能受损,并及时调整治疗方案。蒽环类药物治疗期间评估心功能变化最准确的方法是心内膜心肌活检,但该方法有创,临床应用受限。超声心动图是美国心脏病学会认可的监测蒽环类药物患者心功能的有效方法之一^[2]。三维斑点追踪(3D-STI)技术可分析心脏立体三维空间结构和功能,获取扭转及应变参数,准确分析各节段及整体心肌的收缩和舒张运动^[3]。本研究应用3D-STI技术评估蒽环类药物治疗的乳腺癌患者心脏功能,旨在为临床制定治疗方案提供参考。

资料与方法

一、临床资料

前瞻性选取我院2016年5月至2019年12月收治的50例接受蒽环类药物治疗的乳腺癌女性患者,年龄18~65岁,平均(46.52±7.82)岁,体质指数(BMI)18~26 kg/m²,平均(21.24±3.64)kg/m²。根据不同给药时间点和药物总剂量分组:A组(给药前,药物总剂量0)、B组(给药中,药物总剂量180 mg/m²)、C组(给药后,药物总剂量360 mg/m²)。纳入标准:①卡式评分^[4]≥70%;②左室射血分数(LVEF)>55%;③既往未行放疗;④预计生存期>24个月。排除标准:①冠状动脉粥样硬化性心脏病合并心功能不全(NYHA心功能分级I级以上);②LVEF受损;③化疗同时接受辅助化疗者;④合并对心血管有损伤的疾病。另选50例同期体检健康女性为对照组,年龄20~68岁,平均(47.36±8.29)岁,BMI 18~25 kg/m²,平均(22.09±3.47)kg/m²。各组一般资料比较差异均无统计学意义。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有受检者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 二维超声心动图检查:使用GE E9彩色多普勒超声诊断仪,二维心脏探头频率1.7~3.3 MHz,四维矩阵探头频率1.7~3.3 MHz。嘱受检者平静呼吸,取左侧卧位,充分暴露胸部,常规行心电图检查,待心电图状态稳定时将探头置于胸骨左缘第三四肋间,右胸锁关节与左乳头连线与探头方向平行,获取左室长轴标准切面,按下M型按钮,于左室内二尖瓣腱索水平处放置取样线,

测量左室后壁厚度(LVPWd)、室间隔厚度(IVSd)和左室舒张末期内径(LVIDd)。然后将探头方向调整至右肩部方向,并放置于左锁骨中线内侧1 cm的第五肋间处,将探头方向调整至心尖四腔心切面,缓慢向外平行移动至心尖二腔心切面,使心内膜面清晰可见,扇形顶点对准心尖,扇形中央处为左心,采用双平面Simpson法获得LVEF。

2. 3D-STI检查:在二维超声心动图的基础上按下4D按钮,通过增益调节和控制帧频(>40%心率)清晰显示左室心内膜面,存储左心实时动态三维全容积图像。采用四维左室自动分析软件自动获取LVEF、球形指数(SPI)、左室收缩末期质量(ESmass)、左室舒张末期质量(EDmass)和心输出量(CO)。按下扭转及应变按钮后获得左室扭转角度峰值(LVtw)、整体圆周应变(GCS)、整体径向应变(GRS)、整体纵向应变(GLS)和整体面积应变(GAS),并计算心肌综合指数(MCI),公式为:MCI=GLS×LVtw。

三、统计学处理

应用SPSS 21.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用t检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各参数评估乳腺癌患者蒽环类药物治疗引起心脏毒性的效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

一、二维超声心动图检查结果

各组LVPWd、IVSd、LVIDd及LVEF比较差异均无统计学意义。见表1。

表1 各组二维超声心动图检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	LVPWd(mm)	IVSd(mm)	LVIDd(mm)	LVEF(%)
A组	7.51±0.59	8.59±0.89	43.61±1.58	64.22±3.85
B组	7.55±0.63	8.67±0.88	43.22±1.43	63.87±3.66
C组	7.53±0.69	8.62±0.84	43.49±1.55	63.64±3.66
对照组	7.88±0.84	8.68±0.84	43.57±1.60	64.11±4.27
F值	0.094	0.174	0.719	0.602
P值	0.592	0.908	0.204	0.615

LVPWd:左室后壁厚度;IVSd:室间隔厚度;LVIDd:左室舒张末期内径;LVEF:左室射血分数

二、3D-STI检查结果

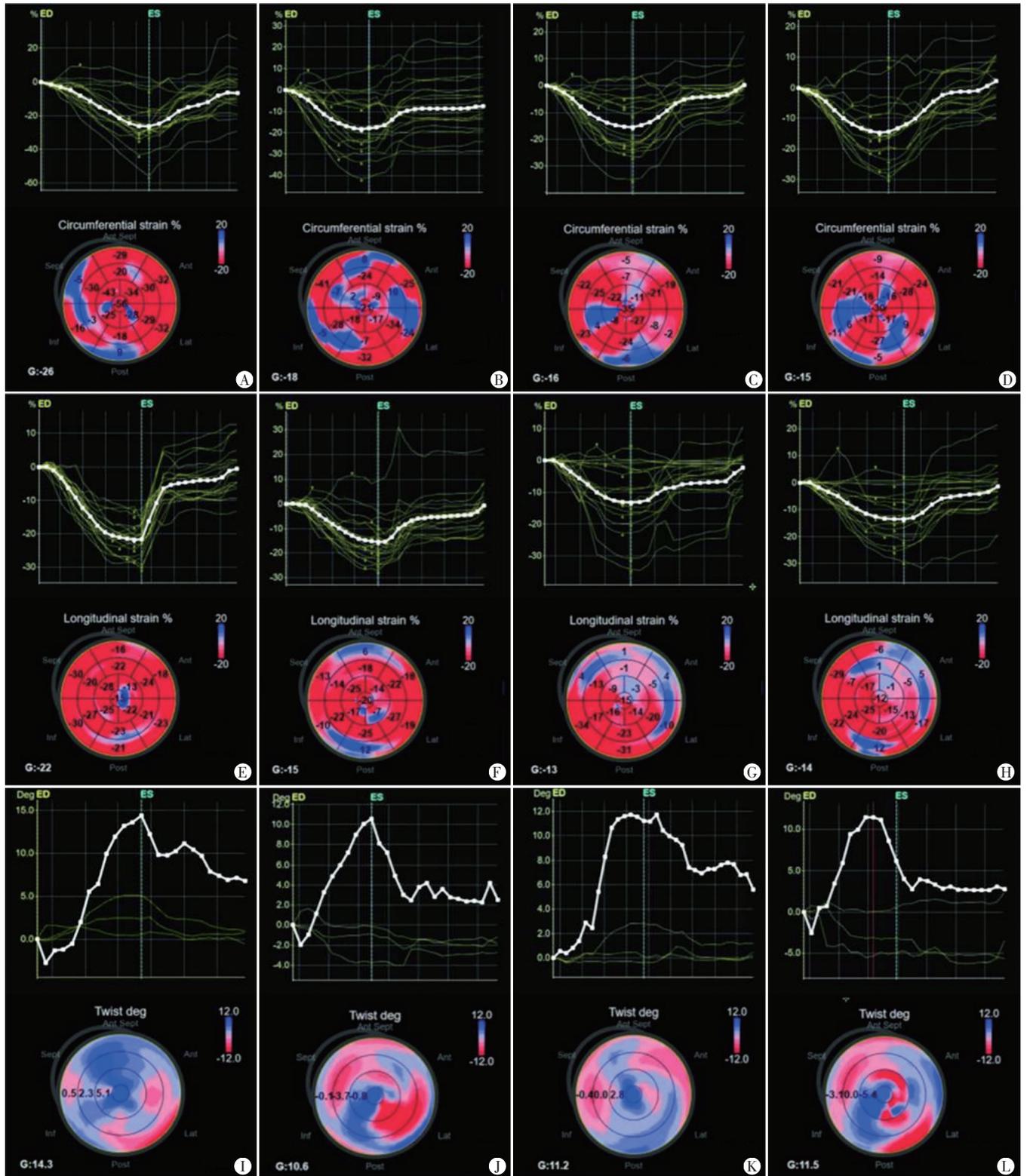
各组LVEF、LVtw、GCS、GRS、GLS、GAS及MCI比较差异均有

统计学意义(均 $P < 0.05$)。C组LVEF、LVtw、GLS、GAS及MCI均低于A、B组和对照组(均 $P < 0.05$),GRS低于A组和对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。B组LVtw、GLS、GAS及MCI均低于A组和对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。各组SPI、

ESmass、EDmass、CO比较差异均无统计学意义。见图1和表2。

三、ROC曲线分析

ROC曲线分析显示,3D-STI参数LVEF、LVtw、GCS、GRS、GLS、GAS和MCI评估乳腺癌患者蒽环类药物治疗引起心脏毒



A~D:对照组、A、B、C组GCS检测图;E~H:对照组、A、B、C组GLS检测图;I~J:对照组、A、B、C组LVtw检测图

图1 各组3D-STI图

表 2 各组 3D-STI 检查结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	LVEF(%)	SPI(m ²)	ESmass(g)	EDmass(g)	CO(L/min)	LVTw(°)	GCS(%)	GRS(%)	GLS(%)	GAS(%)	MCI(%)
A组	64.94±1.95	0.39±0.06	119.41±6.37	119.41±6.07	5.00±0.32	13.10±1.26	-18.76±2.37	43.66±3.12	-19.98±2.05	-35.18±3.07	-260.70±21.28
B组	64.41±1.88	0.38±0.05	120.27±6.03	120.37±6.13	4.94±0.31	11.59±1.05 [△]	-18.33±2.39	43.12±3.41	-18.31±11.47 [△]	-30.94±3.09 [△]	-212.68±23.64 [△]
C组	63.37±1.85 ^{#△}	0.39±0.04	119.78±5.99	119.92±6.02	5.02±0.30	10.29±1.31 ^{#△}	-16.92±2.44 [#]	42.39±2.94 [△]	-16.20±2.01 ^{#△}	-25.41±3.28 ^{#△}	-169.59±41.59 ^{#△}
对照组	64.48±1.79	0.39±0.05	119.28±5.50	119.41±6.07	4.99±0.14	13.07±0.77	-17.98±2.10	43.98±3.21	-19.93±2.13	-34.88±2.83	-262.11±39.69
F值	5.291	0.169	0.526	0.233	0.584	6.237	5.384	3.091	6.932	9.424	6.211
P值	0.039	0.288	0.575	0.627	0.477	0.012	0.023	0.017	0.009	0.007	0.013

与 A 组比较, *P<0.05; 与 B 组比较, #P<0.05; 与对照组比较, △P<0.05。LVEF: 左室射血分数; SPI: 球形指数; ESmass: 左室收缩末期质量; EDmass: 左室舒张末期质量; CO: 心输出量; LVTw: 左室扭转角度峰值; GCS: 整体圆周应变; GRS: 整体径向应变; GLS: 整体纵向应变; GAS: 整体面积应变; MCI: 心肌综合指数

性的曲线下面积分别为 0.652、0.874、0.625、0.583、0.830、0.916 和 0.949; 其中 GAS 截断值为 -31.52%, 诊断敏感性和特异性分别为 90.4% 和 82.2%; MCI 截断值为 -235.73%, 诊断敏感性和特异性分别为 94.3% 和 90.0%。见表 3 和图 2。

表 3 3D-STI 参数评估乳腺癌患者蒽环类药物治疗引起心脏毒性的 ROC 曲线分析

参数	AUC(95% 可信区间)	特异性 (%)	敏感性 (%)	约登指数	截断值
LVEF	0.652(0.558~0.742)	61.6	62.9	0.233	64.52%
LVTw	0.874(0.816~0.936)	87.3	62.5	0.486	13.17°
GCS	0.625(0.529~0.717)	46.9	68.8	0.169	-13.77%
GRS	0.583(0.501~0.683)	63.9	56.7	0.194	43.52%
GLS	0.830(0.758~0.898)	72.3	76.7	0.488	-18.52%
GAS	0.916(0.868~0.961)	82.2	90.4	0.729	-31.48%
MCI	0.949(0.868~0.961)	90.0	94.3	0.841	-235.77%

AUC: 曲线下面积

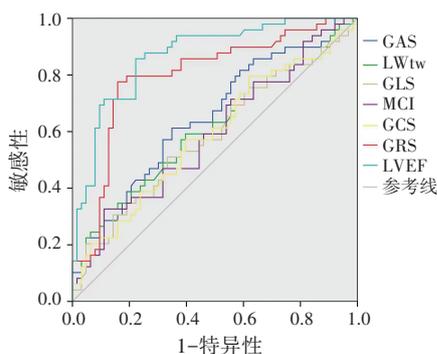


图 2 3D-STI 参数诊断乳腺癌患者蒽环类药物治疗引起心脏毒性的 ROC 曲线图

讨论

随着抗肿瘤药物应用的日益广泛, 评估接受潜在心脏毒性药物治疗患者的心功能情况越来越重要。常规心脏监测的目的是及时发现受损的心功能, 并调整治疗方案或应用心脏保护剂。超声心动图已成为临床心功能监测的常用手段, 其可检测各瓣口血流信号、室壁厚度、各心腔大小及 LVEF, 进而评估左室收缩功能^[5]。

目前, 国内外主要通过双平面 Simpson 法检测 LVEF, 并以此作为临床依据来调整蒽环类药物化疗剂量和方案^[6]。但该方法存在一定的主观性, 其与勾画的心内膜面轮廓的准确度有关, 且无法早期识别心脏损害。另外, 蒽环类药物治疗患者心脏早期受损往往与舒张功能相关, 且存在一定的药物剂量依

赖, 如早期进行干预, 受损的心肌功能则可发生逆转, 但此时 LVEF 尚未出现明显改变, 如待 LVEF 已出现异常时再进行干预, 受损的心肌功能则无法逆转。目前二维斑点追踪技术无法获得心肌立体运动, 且不能评估立体心肌功能; 而 3D-STI 技术能更准确地在立体空间上获得心脏全容积图像, 全面评估立体心肌功能^[7]。本研究结果显示, 各组二维超声心动图参数 LPVwd、IVSd、LVIDd 及 LVEF 比较差异均无统计学意义, 各组 3D-STI 参数 LVEF、LVTw、GCS、GRS、GLS、GAS 及 MCI 比较差异均有统计学意义 (均 P<0.05)。C 组 3D-STI 参数 LVEF 低于 A、B 组和对照组 (均 P<0.05)。LVEF 是从心脏容积变化方面评价左室整体功能, 临床主要用于评价左室心肌整体收缩功能, 表明蒽环类药物主要影响左室心肌收缩功能^[8]; B、C 组 LVTw 均低于 A 组和对照组 (均 P<0.05), LVTw 检测的是运动过程中左室扭转产生的角度, 代表心外膜下心肌, 表明蒽环类药物会影响心肌纤维的旋转和收缩^[9], 且在用药早期即会出现变化; C 组 GCS 低于 A 组和 B 组 (均 P<0.05), GRS 低于 A 组和对照组, B、C 组 GLS、GAS 均低于 A 组和对照组 (均 P<0.05)。GLS 反映左室纵向形变, 代表心内膜下心肌; GAS 反映单位面积下心肌局部节段的平均变化率; GRS 反映短轴方向上心室壁局部心肌增厚程度; 表明蒽环类药物会导致心肌收缩功能受损。另外, 本研究结果还发现, 随着化疗药物剂量的增加, A、B、C 组 MCI 依次下降, 差异有统计学意义 (P<0.05)。与以往研究^[10]结果一致。

既往研究^[11]发现, LVTw、GLS 和 GAS 在评价整体心功能和心肌局部运动状态方面均有较高的准确性。本研究 ROC 曲线分析结果显示, LVTw、GLS 和 GAS 诊断乳腺癌患者蒽环类药物治疗引起心脏毒性的曲线下面积分别为 0.874、0.830、0.916, MCI 的曲线下面积、诊断敏感性和特异性分别为 0.949、94.3% 和 90.0%, 高于其余参数, 表明 MCI 可更早发现蒽环类化疗药物对心脏的损害。与以往研究^[6]结论一致。分析原因可能为左室心肌纤维的旋转、解旋、收缩、还原与心肌的舒张和收缩作用有关, 而 MCI 可同时获得扭转与纵向应变, 故其能更早发现心肌异常, 具有较高的准确性^[12]。

综上所述, 3D-STI 技术能准确评估乳腺癌患者蒽环类化疗药物引起的心肌毒性, 尤其是 MCI 具有较高价值, 可为临床制定治疗方案提供参考依据。但本研究仅分析了蒽环类化疗药物对左室功能的改变, 今后应对右室功能及心房功能的改变进一步研究。

参考文献

[1] Ishizu T, Seo Y, Atsumi A, et al. Global and regional right ventricular

function assessed by novel three-dimensional speckle-tracking echocardiography[J].J Am Soc Echocardiogr,2017,30(12):1203-1213.

[2] Song FY, Shi J, Guo Y, et al. Assessment of biventricular systolic strain derived from the two-dimensional and three-dimensional speckle tracking echocardiography in lymphoma patients after anthracycline therapy[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2017, 33(6): 857-868.

[3] Chang WT, Shih JY, Feng YH, et al. The early predictive value of right ventricular strain in epirubicin-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer[J]. Acta Cardiol Sin, 2016, 32(5): 550-559.

[4] 何璇, 赵晓莉, 王少春, 等. 斑点追踪分层应变技术评价蒽环类药来药物对乳腺癌患者左室心肌纵向应变的影响[J]. 临床超声医学杂志, 2018, 20(6): 397-400.

[5] Esfahanim A, Mokarian F, Karimipناه M. Alterations in the echocardiographic variables of the right ventricle in asymptomatic patients with breast cancer during anthracycline chemotherapy[J]. Postgrad Med J, 2017, 93(1099): 271-274.

[6] 于海如, 于韬. 医学影像技术在蒽环类药物致心脏毒性反应中的应用与评价[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(24): 4042-4045.

[7] Christiansen JR, Massey R, Dalen H, et al. Right ventricular function in long-term adult survivors of childhood lymphoma and acute lymphoblastic leukaemia[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2016,

17(7):735-741.

[8] Chang WT, Shih JY, Feng YH, et al. The early predictive value of right ventricular strain in Epirubicin-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer[J]. Acta Cardiologica Sinica, 2016, 32(5): 550-559.

[9] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, et al. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines; the task force cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(1): 9-42.

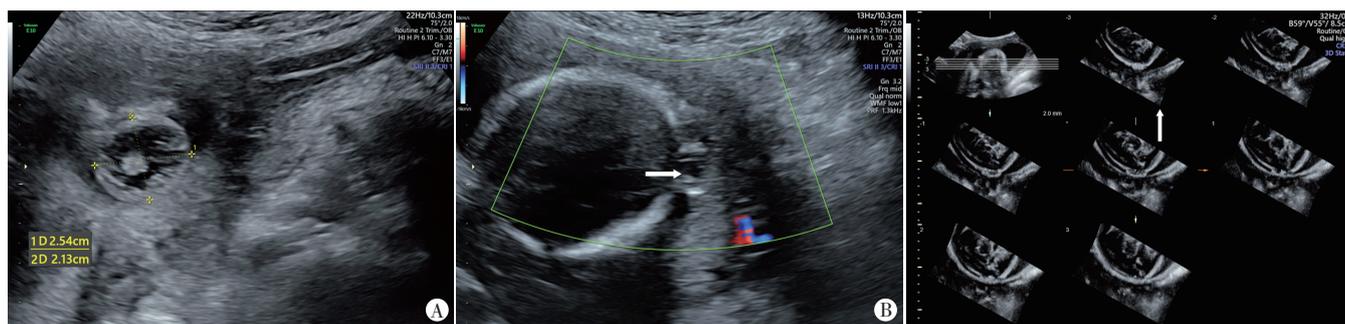
[10] Nakamura K, Morita T, Osuga T, et al. Prognostic value of right ventricular Tei index in dogs with myxomatous mitral valvular heart disease[J]. J Vet Intern Med, 2016, 30(1): 69-75.

[11] Sokalskis V, Peluso D, Jagodzinski A, et al. Added clinical value of applying myocardial deformation imaging to assess right ventricular function[J]. Echocardiography, 2017, 34(6): 919-927.

[12] Bergamini C, Dolci G, Truong S, et al. Role of speckle tracking echocardiography in the evaluation of breast cancer patients undergoing chemotherapy: review and meta-analysis of the literature [J]. Cardiovasc Toxicol, 2019, 19(6): 485-492.

(收稿日期: 2022-03-01)

(上接第940页)



A: 声像图示胎儿枕部向外膨出一囊实性包块, 可见包膜包绕, 其内见稍高回声; B: CDFI于其内未探及明显血流信号(箭头示枕骨似存在小缺失)

图2 胎儿枕骨小缺损(箭头示)三维断层超声成像图

图1 胎儿枕部淋巴水囊瘤合并枕骨小缺损超声图



图3 颅脑MRI检查示胎儿颅骨完整, 考虑颅骨外突囊性包块为淋巴水囊瘤(箭头示)

A: 颅骨枕部外突包块为淋巴水囊瘤; B: 颅骨局部小缺损, 水囊瘤内容与脑组织不相连

图4 引产后尸检图

参考文献

[1] Sepulveda W, Wong AE, Andreeva E, et al. Sonographic spectrum of first-trimester fetal cephalocele: review of 35 cases [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2015, 46(1): 29-33.

[2] Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Santos R. Fine-tuning the diagnosis

of fetal scalp cysts: the value of high-frequency sonography [J]. Ultrasound Med, 2008, 27(9): 1363-1368.

[3] Sepulveda W, Wong AE, Sepulveda S, et al. Fetal scalp cyst or small meningocele: differential diagnosis with three-dimensional ultrasound [J]. Fetal Diagn Ther, 2011, 30(1): 77-80.

(收稿日期: 2022-06-27)