

乳癌病人治療之心血管問題

文、圖/張金堅

台中澄清醫院外科

乳癌已連續多年名列台灣女性第一好發癌症，每年有超過9,000名新增病例。乳癌在過去的二十多年間，粗發生率由1980年的每十萬女性每年11.72人到2007年的每十萬女性超過60人，發生率增加超過5倍。此外，台灣乳癌病人好發年齡逐年下降，較歐美年輕10歲以上。

隨著許多抗癌新藥及治療新技術的研發，乳癌目前已是「可治癒」的疾病，歷經治療階段後，大半病人可存活很長的時日，使得乳癌治療儼然成為一長期抗戰，因此我們更應重視病人的生活品質及慢性副作用問題。在過去，癌症病人的存活期短，所以我們僅會注意及觀察到病人的急性副作用，例如：噁心、嘔吐、血球降低。但現在病人的存活期增加，所以許多需要較長時間觀察才會出現臨床症狀的慢性副作用就會困擾病人，其中最嚴重的、可能致命的就是心臟毒性。

近期的醫學報告顯示許多臨床用來治療乳癌的藥物（如：傳統小紅莓(anthracyclines)、紫杉醇(taxanes)或賀癌平(herceptin)）都有心臟方面的副作用，最常見的心臟毒性有下列四種：心律不整(arrhythmia)，心肌壞死導致擴張性心肌病變 (myocardial necrosis causing a dilated cardiomyopathy)，血管痙攣或阻塞導致心絞痛或心肌梗塞 (vasospasm or vasoocclusion resulting in angina or myocardial infarction)，心包膜疾病(pericardial disease)。

以下將針對不同乳癌治療藥物及方式造成的心血管問題分別說明：

小紅莓類(Anthracyclines)化學藥物的心臟毒性

小紅莓會嵌入正在進行複製的細胞DNA中，造成DNA斷裂；另一方面會抑制聚合酶 (polymerases) 使DNA、RNA以及蛋白質合成降低，而達到癌症治療效果。但心肌細胞本身並不是頻繁進行複製的細胞，所以小紅莓造成心毒性的機轉與其抗癌作用之機轉不同。

眾多小紅莓類化學藥物中，最古老也是過去最常用的傳統小紅莓 (doxorubicin) 所產生的心臟毒性是最嚴重的，它會在體內產生自由基，會使細胞產生過氧化的現象，進而改變細胞的構造與功能，破壞心臟肌纖維及產生空泡，造成細胞死亡。正常的心臟壁是很

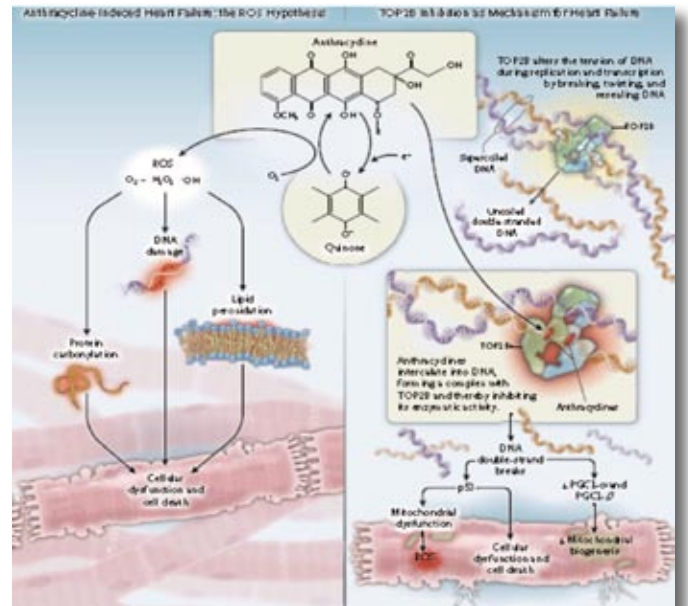


圖1 小紅莓造成心臟毒性的致病機轉。過去的活性氧物質 (ROS)理論 (圖左)：小紅莓藉由產生ROS類的自由基，破壞心肌細胞。另一種新近提出的拓撲異構酶 (topoisomerase, TOP2B)交互作用理論 (圖右)，認為小紅莓藉由使TOP2B失能，破壞DNA雙股螺旋，造成心肌細胞死亡 (N Engl J Med 2013; 368:1154-1156)。

厚實的，一旦產生病變後，心臟肌肉層則變薄，導致心臟收縮沒有力量，血液無法順利送出而產生心臟衰竭的問題。這是一種晚發型的心肌病變，它的臨床症狀不明顯，會慢慢惡化而有可能會致命，治癒成功機率相當低，一旦心臟衰竭症狀出現，兩年內存活率不到50%。

以doxorubicin為例，造成心毒性的機轉可以分為Fe-dependent以及Fe-independent，不論是否有鐵的存在，doxorubicin都會引起氧化壓力(oxidative stress)，心肌細胞因為抗氧化的防禦力較差，且含有豐富的粒線體，因此成為氧化壓力形成的活性氧物質 (reactive oxygen species, ROS，自由基的一種) 攻擊的目標，而使心肌細胞容易受到破壞而纖維化，造成心臟功能受損。不過，最新研究顯示，小紅莓造成心肌細胞損傷的第一步並不是活性氧物質，而是藥物與特定拓撲異構酶(topoisomerase)間的交互作用，這種酶，負責影響DNA的張力和結構特性⁽¹⁾。

在增加心臟毒性的危險因素中，劑量是最重要的考量。由於傳統小紅莓造成的心臟毒性是會累積的，隨著累積治療劑量的增加，對心臟功能的危害也就越加明顯。根據國外一項針對3,941名病人在使用傳統小紅莓治療後的長期追蹤報告指出，當累積施打劑量達到550毫克/m²時，7%的病人會產生嚴重心臟衰竭。所以國內外目前使用傳統小紅莓的治療劑量上限多為300毫克/m²。此外，由於顧慮到病人未來的健康狀況，對於早期乳癌病人亦傾向不採用高劑量的治療，所以目前早期出現嚴重的心臟衰竭已經很少見到，反倒是較低劑量引起的輕度心臟功能受損的需要注意。因為隨著病人壽命的延長，這種晚期潛伏性的心臟衰竭可能會慢慢出現，進而影響病人的生活品質及生命危險。

目前最被廣為使用的小紅莓類藥物為epirubicin (Epicin[®]益彼欣)，雖然文獻報告較少，仍有其心毒性⁽²⁾。在一份469名轉移性乳癌病人之分析報告中發現，累積epirubicin劑量在900 mg/m²有4%的人會產生心毒性，而在1,000 mg/m²時增加至15%。因此，建議對於轉移性乳癌的病人，epirubicin的累積劑量不可超過900 mg/m²。另一方面，epirubicin之前的心臟放射治療會增加鬱血性心衰竭的機率，顯示出如同傳統doxorubicin，放射線和epirubicin對心臟的毒性有加成性的效果。

至於如何治療與預防小紅莓造成的心臟毒性，目前唯一經美國FDA通過的藥物：Dexrazoxane，與小紅莓一起給予以預防心毒性的發生。Dexrazoxane為類似EDTA之螯合劑，它藉由因脂質過氧化所釋放出的鐵離子結合來預防小紅莓造成的心臟損傷⁽³⁾。Dexrazoxane的使用目前仍有爭議，因為它可能會增加小紅莓的骨髓抑制作用造成病人的免疫功能低下，且對於晚發性心毒性的保護作用仍不明確。另外，Dexrazoxane不論是在一開始施打傳統小紅莓doxorubicin時、或是在累積劑量達300 mg/m²（美國臨床腫瘤醫學會ASCO建議）後才給予都具有心臟保護作用。不過Dexrazoxane在臺灣尚未被核准上市。

還有一個方法能夠控制心臟毒性的問題，就是改用以奈米技術製造的微脂體小紅莓(pegylated liposomal doxorubicin)。微脂體小紅莓是用微脂體將傳統小紅莓包裹起來，具有導向飛彈的特性，可大幅降低藥物對正常組織的傷害，並減低對心臟的毒性。根據國外的

臨床實驗證實，在相同的施打劑量下，微脂體小紅莓的心臟毒性只剩下原來的十分之一，在維持療效的同時，也控制了藥物對心臟帶來的傷害。

非小紅莓類化學藥物的心臟毒性

其他非小紅莓類化學藥物的心臟毒性，就其機率和嚴重性來說，遠較小紅莓來得小，會影響心臟毒性的因素主要是化療藥物的併用，例如傳統小紅莓與紫杉醇類藥物，如歐洲紫杉醇或太平洋紫杉醇(paclitaxel)合併使用時，會加深心臟毒性的問題。紫杉醇類藥物，尤其是太平洋紫杉醇，本身有可能會造成心律不整或是心房心室傳導阻滯(AV-block)及心搏過慢(bradycardia)，所幸這樣的機率相當低，小於5%⁽⁴⁾。

常用的抗代謝化學藥物五氟尿嘧啶(flourouracil, 5-FU)可引起急性局部缺血症狀，尤其是使用在高劑量連續滴注(continuous infusion)時，有可能造成暫時性的血管痙攣(vasospasm)或血管阻塞(vasoocclusion)，導致心絞痛或梗塞的症狀，發生率約為2-5%⁽⁵⁾。而在單次輸注(bolus injection)時機率就少得多；當然，眾所皆知，五氟尿嘧啶在高劑量連續滴注與低劑量單次輸注時，不論是抗癌機轉或是其他副作用上，都是大不相同的。

順鉑(cisplatin)偶也見急性心肌缺血發生。其心血管毒性主要表現在心肌缺血、上心室頻脈(supraventricular tachycardia)、心房心室傳導阻滯等。原因可能是順鉑的腎毒性導致電解質失衡有關。用藥過程中需密切觀察，對既往有心臟疾病、高齡、既往使用過心臟毒性藥物治療史、胸部放療史等，可增加這類藥物的心臟毒性發生率。

還有一個乳癌常用的化療藥物：cyclophosphamide (Endoxan[®]癌得星)，在高劑量(>100mg/kg/day)的情況下，有可能會造成急性心肌病變並導致心衰竭，只是這樣的劑量通常用於血液腫瘤或是骨髓移植，乳癌所需的治療劑量則遠低於此。

賀癌平及其他標靶藥物的心臟毒性

大約25-30%乳癌病人的腫瘤細胞表面上，有名為Her-2/neu（第二型表皮生長因子接受體，簡稱Her2）之抗原的過度表現，它是一種細胞表面生長因子接受體，和乳癌細胞的存活、增殖、轉移等有關。過度表

現的Her2接受體的乳癌細胞，不僅繁殖能力強，對部分化學治療藥物也容易有抗藥性，因此有較高的復發率及較差的存活機率。針對Her2接受體的標靶治療，最有名的應該是單株抗體「賀癌平」，它可藉由與乳癌細胞表面的Her2接受體結合後，啟動人體免疫機轉 (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity)，經由巨噬細胞及殺手細胞將乳癌細胞消滅。賀癌平不論是對轉移性乳癌或早期乳癌都有優異的療效。

由於心臟中，也有Her-2受體，因此，賀癌平會影響心臟功能。從大型的臨床試驗，發現賀癌平會有一定比例的病人會發生心臟毒性的副作用，就發生比率來說，嚴重心臟毒性的病人大約只有3-4%之間，經過分析，發現有兩個相關的因子值得注意，第一個因子是年齡，大於50歲的病人比較容易發生，第二是使用賀癌平之前的心臟功能。因此賀癌平在使用前與使用中，對病人心臟功能的監視是相當重要的，心臟搏出率要超過50%的病人才能使用。目前已知小紅莓與賀癌平併用，對於心臟毒性有加乘作用。雖然確實機轉仍不明朗，可能是因為小紅莓會向上調節 (upregulation) Her2的表現。故不建議與小紅莓類的化療藥劑同時使用。與小紅莓不同，賀癌平所造成的心臟毒性與累積劑量並無關係。目前臨床觀察報告指出：在停止使用賀癌平，同時給予心臟病用藥後，病人的心臟功能會恢復，而且在重新使用(rechallenge)賀癌平後，仍然是安全的。

泰嘉錠 (lapatinib, Tykerb[®])屬小分子量物質，作用機轉主要是利用與接受器上的「ATP-結合部位」結合，導致與細胞生長有關的訊息傳導無法被活化，具有阻斷細胞內酪胺酸激酶活化的效果，對EGFR (第一型人類上皮細胞生長因子接受器) 及Her2接受器的雙重抑制作用。泰嘉錠對於一些已對賀癌平產生抗藥性的病人，也可以與化療藥物或再與賀癌平合併使用，依然具有相當效果，對於轉移及晚期的頑固性乳癌上，多了一項利器。而且最新的研究顯示，對於Her2基因過度表現的局部晚期乳癌先導性化學治療 (neoadjuvant chemotherapy)，泰嘉錠合併賀癌平與傳統化學藥物有相當好的加成效果⁽⁶⁾。泰嘉錠造成左心室收縮功能降低之發生率極低 (約1%)，且目前並無其他研究資料顯示泰嘉錠具明顯之心臟毒性，因此整體而言，安全性極佳。

放射治療的心臟毒性

接受放射治療時，若照射部位在胸腔、甚至是心臟區域，對心臟功能的危害也會增加。2013年3月份發表在新英格蘭醫學雜誌的最新研究指出，接受乳癌放射治療的婦女，會增加之後出現心臟問題的風險⁽⁷⁾。比較婦女暴露於放射吸收劑量單位「格雷」(Gray)的劑量，發現吸收放射劑量較高的女性，罹患心臟疾病的風險每增一單位多7%，風險在放射治療後5年內開始增加，並且持續20年。但事實上，我們仍勿需過度驚慌與因噎廢食，因為放射治療確實能有效降低乳癌局部復發率30%以上，以及提升乳癌存活率20%以上，而這也是為什麼要做乳癌放射治療的最重要原因。此外，放射治療引發的心臟問題風險其實相當低⁽⁸⁾。

雖然現代放射治療的機器與技術日新月異，因乳癌放射治療造成的心臟輻射暴露可能大幅下降。但是否因此能明顯降低心血管疾病目前不得而知，因此仍應盡量避免不必要的放射治療及減低劑量。另一方面，傳統造成冠心症的危險因子：吸菸、高血脂、高血壓。也會增加放射引起心血管疾病的危險，因此在行放射治療前，應盡可能矯正這些危險因子。

結語

隨著近代越來越多新興治療方式、儀器與藥物的問世，癌症存活率大幅提升，關於癌症存活者的照顧已經成為癌症治療的一個重要話題⁽⁹⁾。而「腫瘤心臟學」(cardio-oncology)更成為當代醫學的一門重要學科，而腫瘤心臟學對癌症存活者的重要性特別高：癌症治療早期發生的心臟毒性將會影響「治癒性」治療的完整度；在治療結束的數年至數十年中，心血管問題可能一直干擾著癌症存活者⁽¹⁰⁾。此外，許多全新抗癌機轉的乳癌標靶藥物，如血管內皮新生因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 抑制劑，或mTOR (mammalian target of rapamycin) 抑制劑，都有已知的心臟血管副作用。因此，當代的乳癌治療，必須在治療的前、中、後隨時，勿忘把心臟血管問題列入選擇治療的重要思考。

參考文獻

1. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al.: Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2012; 18: 1639-1642.
2. Marianne R, Dorte N, Troben S, et al.: Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3502-3508.
3. Popelová O, Sterba M, Hasková P, et al.: Dexrazoxane-afforded protection against chronic anthracycline cardiotoxicity in vivo: effective rescue of cardiomyocytes from apoptotic cell death. *Br J Cancer* 2009; 101: 792-802.
4. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, et al.: Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1704-1712.
5. Saif MW, Shah MM, Shah AR : Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8: 191-202.
6. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al.: Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, Multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 633- 640.
7. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al.: Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987-998.
8. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, et al.: Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 447-453.
9. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, et al.: Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation* 2012; 126: 2749-2763.
10. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, et al.: Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 14-25.

