

◆ 综述

Progresses of cardiovascular MR for diagnosing anti-tumor therapy related cardiac impairment

WANG Jiaxin, ZHAO Shihua*

(Department of Magnetic Resonance Imaging, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Beijing 100037, China)

[Abstract] Radiotherapy, chemotherapy and targeted drug anti-tumor therapy all might cause cardiac impairment. Cardiovascular MR (CMR) could not only detect cardiac structural and functional abnormalities, as well as partial necrosis and scar tissue, but also evaluate the microstructure reconstruction of myocardial tissue and the microcirculation disturbance, therefore being helpful for evaluating early hyperemia and edema, later myocardial necrosis, fibrosis, cardiac function decompensation and microvascular injury of myocardial impairment. The progresses of CMR for diagnosing anti-tumor therapy related cardiac impairment were reviewed in this article.

[Keywords] neoplasms; heart function tests; radiotherapy; drug therapy; magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2021.12.031

心血管 MR 诊断抗肿瘤治疗相关心脏损伤进展

王家鑫, 赵世华*

(国家心血管病中心 北京协和医学院 中国医学科学院阜外医院磁共振影像科, 北京 100037)

[摘要] 放射、化学及靶向药物抗肿瘤治疗均可造成心脏损伤。心血管 MR(CMR)不仅能检出心脏结构、功能异常及部分坏死和瘢痕组织,还可用于评估心肌组织学微观结构重构及微循环障碍,有助于评估心肌损伤早期充血水肿及中晚期心肌坏死纤维化、心功能失代偿和微血管损伤。本文就 CMR 诊断抗肿瘤治疗相关心脏损伤的进展进行综述。

[关键词] 肿瘤; 心脏功能试验; 放射治疗; 药物治疗; 磁共振成像

[中图分类号] R825.4; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2021)12-1890-04

放射治疗(简称放疗)、化学治疗(简称化疗)及靶向药物治疗为不可或缺的抗肿瘤手段,有助于提高患者长期生存率、改善预后及其生活质量;但亦可损伤心脏,诱发心肌炎症、心肌坏死纤维化、微循环障碍甚至心功能失代偿,上述改变既可发生于抗肿瘤治疗期间,也可隐匿存在,直至治疗后数月甚至数年。药物相关心脏毒性损伤可分为两类:Ⅰ类损伤为不可逆损伤,多由蒽环类化疗药物所致,具有剂量累积效应;Ⅱ类损伤为可逆性损伤,多由曲妥珠单抗等药物所致^[1]。心血管

MR(cardiovascular MR, CMR)无创且无辐射,不仅能检出心脏结构和功能异常及部分坏死和瘢痕组织,还可用于评估心肌组织学微观结构重构及微循环障碍,有助于“一站式”大跨度评估心肌损伤早期充血水肿及中晚期心肌坏死纤维化、心功能失代偿和微血管损伤,为临床调整治疗方案提供影像学依据^[2]。

1 心脏结构及功能异常

1.1 左心室 诊断抗肿瘤治疗相关心功能障碍的标准为左心室射血分数(left ventricular ejection

[基金项目] 国家自然科学基金(81930044)。

[第一作者] 王家鑫(1995—),男,河南濮阳人,在读博士。研究方向:心血管病磁共振诊断。E-mail: watermelonwjx@163.com

[通信作者] 赵世华,国家心血管病中心 北京协和医学院 中国医学科学院阜外医院磁共振影像科,100037。E-mail: cjrzaoshihua2009@163.com

[收稿日期] 2020-08-24 **[修回日期]** 2021-09-28

fraction, LVEF)较治疗前下降 10%~50%^[3]。左心室功能失代偿是最严重的抗肿瘤治疗相关心脏损伤。CMR 是评价心脏结构及功能的金标准,可于左心室短轴位心电门控电影序列收缩及舒张末期图像中描记心内膜和心外膜,并采用几何学精确计算左心室容积和 LVEF,准确性和可重复性均较高;当 LVEF 较治疗前下降接近 50%时,CMR 诊断左心室功能失代偿的优势尤为明显^[3]。DRAFTS 等^[4]观察 53 例肿瘤患者,经中-低剂量蒽环类药物化疗 6 个月后,左心室收缩末期容积明显增大,LVEF 较治疗前明显下降,且 LVEF<50%的发生率由 11%增加至 34%;但无证据表明心脏功能下降与蒽环类药物累积剂量存在相关性,可能与所选治疗方案有关。

心肌细胞萎缩及纤维化可使接受抗肿瘤治疗患者左心室质量(left ventricular mass, LVM)明显下降,并与进行性心力衰竭有关^[5]。NEILAN 等^[6]发现 LVM 与蒽环类药物累积剂量呈负相关,且 LVM 是不良心血管事件的强预测因子,LVM<57 g/m² 时心血管死亡、植入心脏复律除颤器及心衰事件发生率显著增加。

1.2 右心室 心脏损伤可诱发右心室结构及功能异常。右心室几何形状较复杂,导致超声评估其结构及功能的效能受限。CMR 可重复性高,能精确计算右心室容积和右心室射血分数(right ventricular ejection fraction, RVEF)。BARTHUR 等^[7]发现乳腺癌患者接受曲妥珠类药物治疗 6 个月后,右心室收缩及舒张末期容积均明显增大,治疗 12 个月时右心室收缩末期容积明显增大;同时期 RVEF 均较基线明显下降,但在 18 个月时恢复至近似治疗前水平,提示曲妥珠类药物所致心脏损伤为可逆性。此外,接受蒽环类药物治疗患者可发生化疗药物所致心脏毒性相关右心室功能障碍^[8]。

2 心脏应变异常

在抗肿瘤治疗所致心脏损伤早期,LVEF 多无明显异常,为亚临床心功能障碍。基于 MRI 分析心脏应变引入局部心脏坐标系,可在径向、圆周和纵向 3 个相互垂直的轴线上分节段评估心脏变形能力,可重复性及检出梗死的效能均相高于超声应变成像,有助于检出亚临床心功能障碍^[9]。根据美国超声心动图学会/欧洲心血管影像学协会专家共识^[1],接受抗肿瘤治疗后,左心室整体纵向应变较基线下降超过 15%提示亚临床心功能障碍。

ONG 等^[10]观察 41 例接受化疗的乳腺癌患者,化

疗 6 个月及 12 个月后,左心室整体纵向应变和整体圆周应变较治疗前均明显下降;LVEF 虽亦有所下降,但仍处于正常范围内。DRAFTS 等^[4]发现,经中低剂量蒽环类药物化疗 6 个月后,53 例癌症患者的左心室中部环周应变较治疗前显著下降,LVEF 降至抗肿瘤治疗相关心功能障碍诊断标准的临界值。目前 CMR 应变技术尚未广泛用于临床,其价值有待进一步验证。

3 心肌组织学异常

抗肿瘤治疗相关心脏损伤多伴随相应心肌组织学改变,主要为早期炎症水肿和中晚期坏死纤维化。以往仅能以穿刺活检诊断心脏组织学异常。现今亦可通过检测 T1 和 T2 mapping、细胞外容积(extra cellular volume, ECV)等 CMR 参数定量及心肌延迟钆强化(late gadolinium enhancement, LGE)可于微观结构水平反映组织重构,显示心肌损伤的组织学特征。

3.1 心肌水肿 抗肿瘤治疗相关心脏损伤主要由氧化应激所致炎症反应介导,充血水肿为其早期组织学表现形式,并可为 MR T2WI 及 T2 mapping 检出。相比正常心肌组织,水肿心肌组织的 T2 弛豫时间延长,T2WI 呈较高信号。有学者^[11]采用黑血 T2W 序列检查接受多柔比星治疗的肿瘤患者,发现早期即可出现心肌 T2 信号比增加。然而水肿心肌出现 T2WI 异常并不常见,且放、化疗所致心肌炎症水肿多为弥漫性病变,仅依赖于 T2WI 所示组织信号比或可致漏诊^[5]。T2 mapping 技术可定量计算心肌组织 T2 信号值,对心肌局灶性水肿和弥漫性水肿均具有较高诊断价值。HASLBAUER 等^[12]发现,在化疗早期(3 个月)及晚期(>12 个月),肿瘤患者 T2 弛豫时间均显著延长。GALÁN-ARRIOLA 等^[13]观察化疗猪模型,发现予多柔比星第 6 周后即可出现 T2 弛豫时间延长,且其为最早出现异常的 MRI 参数,此时病理可见细胞空泡变性,但未见细胞坏死;继续给药至第 10 周,可同时出现 LVEF 下降和 ECV 升高,且 LVEF、T2 值和 ECV 均呈持续恶化趋势;如监测到 T2 弛豫时间延长时即停止给药,则可避免 LVEF 及 ECV 异常,且 T2 信号值可恢复至正常水平,后续病理结果亦表明细胞空泡变性消失。FARHAD 等^[14]针对小鼠模型的研究结果显示予多柔比星第 5 周时 T2 信号值明显升高。因此,T2 信号异常可作为心脏毒性损害的风向标,有助于指导临床调整治疗方案。目前,路易斯湖标准已将 T2 值列为评估心肌炎的重要参数,且 T2 mapping 技术用于诊断心肌炎的价值已得到广泛认可^[15]。

3.2 心肌纤维化 心肌纤维化是肿瘤治疗相关心脏

损伤的中晚期病理表现。既往研究^[16]发现,食管癌患者接受放化疗晚期(1.5 年)LGE 发生率显著升高;但也有学者^[5]认为 LGE 提示心肌存在严重局灶性纤维化,而肿瘤放化疗所致心肌损伤多为弥漫性间质纤维化,放化疗患者中 LGE 并不常见。利用 T1 mapping 及 ECV 等可有效识别心肌早期弥漫性纤维化,且 T1 值及 ECV 升高与病理所示心肌细胞萎缩及纤维化具有良好一致性;其中的 ECV 系经校正限制了场强、延迟扫描时间及扫描参数等因素对 T1 值的影响,结果更为稳定^[17]。有学者^[16]采用 T1 mapping 评估食管癌患者接受放疗半年后的状态,发现与放疗前相比,其室间隔基底部(放射覆盖区域)初始 T1 值及 ECV 均明显升高,而侧壁(非放射覆盖区域)则无明显改变。MUEHLBERG 等^[18]的研究进一步验证了 T1 mapping 用于预测蒽环类药物所致心肌病的价值。

联合应用 T1 及 T2 mapping 有助于评估心肌损伤的形式及其程度。HASLBAUER 等^[12]对 25 例接受相似抗肿瘤治疗的肿瘤患者进行每月 1 次、为期 2 年的 CMR 和血清学检查,结果显示治疗后第 1 个月,初始 T1、T2 值和高敏肌钙蛋白 T 均呈高水平状态,提示急性心肌损伤和炎症水肿;之后 T2 值和高敏肌钙蛋白 T 均呈持续平稳下降趋势,而 T1 值迅速下降,至第 3 个月后平稳升高,N 末端 B 型脑钠肽前体水平则呈持续升高状态,提示心肌损伤急性期后发生慢性心肌纤维化修复和心肌重构改变,而 CMR 参数定量可直接反映心肌早期炎症充血水肿(T1、T2 值升高)及中晚期纤维化和结构重构(T1 值升高、T2 值恢复)状况。

4 心脏微循环障碍

长期炎症反应可引起微血管内皮损伤及管壁增厚,导致心脏微循环障碍和心肌缺血。目前仅能通过微循环功能间接评价微血管^[19]。CMR 为心肌病相关心脏微血管病变的一线检查方式,同样适用于诊断及监测抗肿瘤治疗所致微血管病变^[20]。腺苷负荷 T1 mapping 新技术具有无需钆对比剂即可评估心肌缺血的潜力^[21]。CMR 静息-负荷心肌首过灌注成像可定量计算抗肿瘤治疗前、后心肌血流量,以评估微血管功能改变、诊断可诱导性灌注缺损;对于无冠状动脉阻塞患者,主要通过血管扩张剂药物负荷所致心肌灌注降低观察其心脏微血管病变^[22]。

DOBBIN 等^[23]发现肿瘤患者接受治疗第 4~6 周,静息状态心肌血流量较治疗前明显减少,且其程度与药物介导的微血管收缩状态有关,而腺苷负荷状态

下心肌血流量与治疗前无明显差异,提示在血管扩张剂作用下,血管内皮生长因子信号通路抑制剂介导的微血管收缩或具有可逆性。有学者^[24]提出以采用药物负荷 CMR 评估肿瘤患者心肌灌注状态,有助于风险分层、识别缺血性病变中的可逆转心肌,从而指导治疗并改善预后。发现肿瘤患者接受放化疗后出现心肌缺血症状、且无梗阻性冠状动脉狭窄时,可采取 CMR 评价其心脏微血管功能。目前 CMR 灌注成像用于该领域的报道较少,尚需更多研究加以验证。

5 小结与展望

CMR 具有无创及无辐射等优势,有助于评估心脏结构及功能变化;相关成像序列能够特征性识别心肌组织学改变及微循环灌注障碍,反映疾病不同病理生理阶段,可用于诊断、监测及随访抗肿瘤治疗相关心脏损伤,为临床制定放、化疗方案提供影像学依据。亟待完善之处包括 CMR 诊断抗肿瘤治疗相关心脏损伤尚无明确标准,应变成像及 mapping 技术评估肿瘤患者预后及危险分层的价值有待验证。此外,CMR 用于心脏微循环灌注的相关研究较少,对其临床应用价值有待深入观察。

[参考文献]

- [1] CADEDDU DESSALVI C, DEIDDA M, MELE D, et al. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: New insights into mechanisms, monitoring, and prevention[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2018,19(7):315-323.
- [2] 周笛,庄白燕,赵世华,等.心血管 MR 诊断心肌炎研究进展:基于 2018《非缺血性心肌炎诊断 CMR 标准修改》专家推荐意见[J]. 中国医学影像技术,2019,35(10):1574-1577.
- [3] NARAYAN V, KEEFE S, HAAS N, et al. Prospective evaluation of sunitinib-induced cardiotoxicity in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2017,23(14):3601-3609.
- [4] DRAFTS B C, TWOMLEY K M, D'AGOSTINO R Jr, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2013,6(8):877-885.
- [5] JORDAN J H, CASTELLINO S M, MELENDEZ G C, et al. Left ventricular mass change after anthracycline chemotherapy[J]. Circ Heart Fail, 2018,11(7):e004560.
- [6] NEILAN T G, COELHO-FILHO O R, PENA-HERRERA D, et al. Left ventricular mass in patients with a cardiomyopathy after treatment with anthracyclines[J]. Am J Cardiol, 2012,110(11):1679-1686.
- [7] BARTHUR A, BREZDEN-MASLEY C, CONNELLY K A, et

- al. Longitudinal assessment of right ventricular structure and function by cardiovascular magnetic resonance in breast cancer patients treated with trastuzumab: A prospective observational study[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017, 19(1):44.
- [8] YLÄNEN K, POUTANEN T, SAVIKURKI-HEIKKILÄ P, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in the evaluation of the late effects of anthracyclines among long-term survivors of childhood cancer [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61 (14): 1539-1547.
- [9] AMZULESCU M S, LANGET H, SALOUX E, et al. Head-to-head comparison of global and regional two-dimensional speckle tracking strain versus cardiac magnetic resonance tagging in a multicenter validation study[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(11):e006530.
- [10] ONG G, BREZDEN-MASLEY C, DHIR V, et al. Myocardial strain imaging by cardiac magnetic resonance for detection of subclinical myocardial dysfunction in breast cancer patients receiving trastuzumab and chemotherapy [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 261:228-233.
- [11] FERREIRA de SOUZA T, QUINAGLIA A C SILVA T, OSORIO COSTA F, et al. Anthracycline therapy is associated with cardiomyocyte atrophy and preclinical manifestations of heart disease [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11 (8): 1045-1055.
- [12] HASLBAUER J D, LINDNER S, VALBUENA-LOPEZ S, et al. CMR imaging biosignature of cardiac involvement due to cancer-related treatment by T1 and T2 mapping [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 275:179-186.
- [13] GALÁN-ARRIOLA C, LOBO M, VÍLCHEZ-TSCHISCHKE J P, et al. Serial magnetic resonance imaging to identify early stages of anthracycline-induced cardiotoxicity [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(7):779-791.
- [14] FARHAD H, STAZIAKI P V, ADDISON D, et al. Characterization of the changes in cardiac structure and function in mice treated with anthracyclines using serial cardiac magnetic resonance imaging [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2016, 9 (12):e003584.
- [15] FERREIRA V M, SCHULZ-MENGER J, HOLMVANG G, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: Expert recommendations[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(24):3158-3176.
- [16] TAKAGI H, OTA H, UMEZAWA R, et al. Left ventricular T1 mapping during chemotherapy-radiation therapy: Serial assessment of participants with esophageal cancer [J]. *Radiology*, 2018, 289(2):347-354.
- [17] MUKAI-YATAGAI N, HARUKI N, KINUGASA Y, et al. Assessment of myocardial fibrosis using T1-mapping and extracellular volume measurement on cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of radiation-induced cardiomyopathy[J]. *J Cardiol Cases*, 2018, 18(4):132-135.
- [18] MUEHLBERG F, FUNK S, ZANGE L, et al. Native myocardial T1 time can predict development of subsequent anthracycline-induced cardiomyopathy [J]. *ESC Heart Fail*, 2018, 5(4):620-629.
- [19] 杨淑娟, 赵世华. 心血管 MR 在冠状动脉微血管疾病诊断中的应用进展[J]. *中华放射学杂志*, 2019, 53(6):530-533.
- [20] CREA F, CAMICI P G, BAIREY MERZ C N. Coronary microvascular dysfunction: An update[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(17):1101-1111.
- [21] LIU A, WIJESURENDRA R S, LIU J M, et al. Gadolinium-free cardiac MR stress T1-mapping to distinguish epicardial from microvascular coronary disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71 (9):957-968.
- [22] RAHMAN H, SCANNELL C M, DEMIR O M, et al. High-resolution cardiac magnetic resonance imaging techniques for the identification of coronary microvascular dysfunction[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021, 14(5):978-986.
- [23] DOBBIN S J H, MANGION K, BERRY C, et al. Cardiotoxicity and myocardial hypoperfusion associated with anti-vascular endothelial growth factor therapies: prospective cardiac magnetic resonance imaging in patients with cancer[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(7):1276-1277.
- [24] LI D L, KRONENBERG M W. Myocardial perfusion and viability imaging in coronary artery disease: Clinical value in diagnosis, prognosis, and therapeutic guidance[J]. *Am J Med*, 2021, 134(8):968-975.