

ANMCO/AIOM/AICO 肿瘤心脏病学临床对策共识解读

李道博, 刘基巍, 夏云龙

关键词 肿瘤心脏病学; 共识解读

今年, 意大利心脏病学协会(ANMCO)、肿瘤学协会(AIOM)与癌症研究协会(AICO)联合发表肿瘤心脏病学共识文件——《肿瘤心脏病学临床对策共识文件: 执行概要》(ANMCO/AIOM/AICO Consensus Document on clinical and management pathways of cardio-oncology: executive summary, 以下简称“ANMCO 共识”), 对肿瘤相关心血管疾病进行详细的阐述^[1]。鉴于此, 笔者就 2017 年 ANMCO 共识内容, 结合实际临床工作经验及相关研究进行分析解读, 用于我国肿瘤患者 CVD 预防、治疗、管理的参考。

1 肿瘤心脏病学简介

心血管系统疾病(cardiovascular disease, CVD)和肿瘤每年导致死亡人口占全世界死亡人口的 2/3 以上^[2]。上述两种疾病常存在共同的危险因素, 因而常常并存。同时, 肿瘤药物治疗、放疗及相关辅助治疗过程中, 也可产生不同程度的心血管功能受损, 因而肿瘤患者治疗过程中 CVD 导致的死亡居所有死因首位。有基于此, 肿瘤心脏病学(cardio-oncology)——这个新兴学科应运而生, 旨在发现癌症治疗过程前后所带来的血管损害的预防、监测、诊断和治疗方法。近年来, 该学科越来越得到更多医生的重视, 2016 年, 欧洲心脏病学会(ESC)首次撰写了此领域立场性文件, 即 2016 年癌症治疗与心血管毒性立场性文件^[3](以下简称“ESC 指南”); 今年, ANMCO 共识对肿瘤相关 CVD 进行了详细的阐述, 并结合现有循证医学证据, 详细推荐了相关对策及治疗方案。



扫一扫下载指南原文

2 CVD 风险的衡量

多种抗肿瘤药物及肿瘤治疗方法可通过加重患者已经存在的 CVD 或增加传统意义上的 CVD 相关风险, 而表现出具有心血管毒性作用^[2, 3](表 1)。肿瘤治疗相关 CVD 通常存在一些危险因素, 目前公认的容易出现心血管毒性反应的危险因素主要包括如下四点: 已经存在的 CVD、既往心脏毒性药物应用情况、不良生活习惯和个体易感性(表 2)。

2.1 已经存在的 CVD

包括心力衰竭(heart failure, HF)、冠心病(coronary artery disease, CAD)、心肌病和心律失常等。肿瘤患者治疗过程中带来的直接心血管毒性作用可导致或加重原有 CVD, 也可通过导致机体内环境紊乱(如呕吐导致的电解质紊乱)成为诱因。在开始肿瘤治疗前, 需对已经出现的或潜在的 CVD 风险进行全面评估。2016 年 ESC 指南指出, 对于已经存在 CVD 的患者, 建议在开始肿瘤治疗前(尤其是蒽环类药物前)细致检查心脏功能或提前应用心脏保护剂; 而 ANMCO 共识着重强调肿瘤患者应在治疗前、中、后均应细致评估心血管风险因素。

2.2 既往心脏毒性药物应用情况

某些抗肿瘤药物的心血管毒性作用会持续存在, 表现为慢性心血管毒性作用。其典型的抗肿瘤药包括蒽环类药物、抗血管生成药物、酪氨酸蛋白酶抑制剂等。在 ESC 指南和 ANMCO 共识中均指出蒽环类药物可增加远期 CVD 风险, 二期其导致的 CVD 风险随用药剂量增加而增加。值得注意的是, 曾经应用抗肿瘤药物表现出心血管毒性的人群, 再

表 1 抗肿瘤药及其心血管毒性

药物种类	适应证	心血管毒性					
		心律失常	QT 间期延长	收缩功能不全	高血压	心肌梗死	血栓 - 栓塞
蒽环类							
多柔比星	白血病	++/+++	✓	+	-	-	-
阿霉素	乳腺癌、淋巴瘤、肉瘤	+/-	✓	++/+++	-	-	✓
阿霉素脂质体	淋巴瘤、肉瘤	+	✓	++/+++	-	+/-/+++	✓
表柔比星	乳腺癌、胃癌	-	✓	+/-	-	-	✓
去甲氧柔红霉素	白血病	++/+++	✓	++/+++	-	-	✓
米托蒽醌	白血病	++/+++	✓	++/+++	++	++	-
烷化剂							
顺铂	胆囊癌、头颈部肿瘤、卵巢癌	✓	✓	✓	✓	✓	++
环磷酰胺	血液系统肿瘤、乳腺癌	-	-	✓	-	-	+
异环磷酰胺	宫颈肉瘤	✓	-	+++	-	-	+
抗微管合成类							
多西他赛	乳腺癌、肺癌	+/-	✓	++	++	++	✓
结合型紫杉醇	乳腺癌、胰腺癌	+/-	✓	-	-	-	+
紫杉醇	乳腺癌、肺癌	++	✓	+	-	+	-
抗代谢药							
卡培他滨	直结肠癌	✓	✓	✓	-	++	+/-
5-氟尿嘧啶	胃肠肿瘤	✓	✓	+	-	++/+++	✓
激素类							
阿比特龙	前列腺癌	++	-	++	++/+++	++	-
阿那曲唑	乳腺癌	-	-	-	++/+++	++	++
依西美坦	乳腺癌	-	-	-	-	++	+
来曲唑	乳腺癌	-	-	-	++	++/+++	++
他莫昔芬	乳腺癌	-	✓	-	++/+++	++	++
抗体靶向药物							
贝伐单抗	直结肠癌	++	✓	+/-	++/+++	+/-	++/+++
Brentuximab	淋巴瘤	-	-	-	-	+	++
西妥昔单抗	直结肠癌、头颈部肿瘤	++	-	✓	++	✓	+/-
伊匹单抗	黑色素细胞瘤	-	-	-	-	-	-
帕尼单抗	直结肠癌	✓	-	-	++	++	+
帕妥珠单抗	乳腺癌	-	-	++	-	-	-
利妥昔单抗	血液系统肿瘤	✓	-	-	++	++	+/-/+++
曲妥珠单抗	乳腺癌、胃癌	++	-	++/+++	++	-	+/-
小分子靶向药物							
硼替佐米	多发性骨髓瘤	+	-	+/-	+	+	+
达沙替尼	白血病	+/-	+/-	++	++	++	+/-
埃罗替尼	肺癌	✓	-	-	-	++	++
吉非替尼	肺癌	✓	✓	-	-	+/-	✓
伊马替尼	慢性髓系白血病	-	-	+/-	-	+++	+
拉帕替尼	乳腺癌	✓	++	++	-	-	-
尼洛替尼	慢性髓系白血病	++	++	++	++	✓	+
帕唑帕尼	肾癌	-	-	+	+++	+/-	++
索拉非尼	肾癌、肝癌	+	✓	+	+++	++	++
舒尼替尼	胃肠道间质瘤、肾癌	+	+	++/+++	+++	++	+/-
威罗非尼	黑色素细胞瘤	++	✓	+	++	++	++
其他类							
依维莫司	肾癌	-	-	++	++	-	+
来那度胺	多发性骨髓瘤	+/-	+	++	++	++	+/-/+++
西罗莫司	肾癌	-	✓	-	++	+++	++

注: +++: >10%; ++: 1%~10%; +: <1% 或罕见; ✓: 有病例报道但因罕见无法计算几率; -: 尚无有关报道

次使用抗肿瘤治疗时出现 CVD 的几率要大于其他肿瘤患者。放疗, 尤其是纵隔腔内高剂量放疗的肿瘤患者, 远期随访提示易出现冠心病及其他 CVD^[4]。使用抗血管生成药物及酪氨酸蛋白酶抑制剂可导致药物相关性高血压、蛋白尿、心肌缺血等副作用^[5]。

2.3 不良生活习惯

吸烟、不健康饮食习惯、酗酒等不良生活习惯

本身做为独立危险因素使 CVD 的患病风险增加, 同时可以导致肿瘤相关治疗的复杂化。吸烟和酗酒均被证实可以导致恶性肿瘤发病率和死亡率的增加。

2.4 年龄和其他健康状况

年龄差异可增加肿瘤治疗的不确定性。肿瘤患者治疗过程中, 易出现 CVD 的人群包括年龄小于 18 岁的低龄患者及高龄患者, 但年龄的限定并非绝对。

表 2 肿瘤患者心血管病相关风险

已经存在的心血管病		年龄和其他健康状况
● 心力衰竭(包括射血分数保留和降低的心力衰竭)	● 年龄(小于 18 岁; 大于 50 岁应用曲妥珠单抗; 大于 65 岁应用蒽环类药物)	
● 无症状的心血管病(LVEF 小于 50%, 或 B 型利钠肽升高 [*])	● 早发心血管疾病家族史(小于 50 岁发病)	
● 已经诊断/潜在的冠状动脉疾病(既往心肌梗死、心绞痛、PCI 或 CABG 术、心肌缺血)	● 高血压	
● 中/重度心脏瓣膜病合并左室肥厚或左室功能损害	● 糖尿病	
● 高血压心脏病合并左室肥厚	● 高胆固醇血症	
● 肥厚型心肌病		
● 扩张型心肌病		
● 限制型心肌病		
● 心脏淀粉样变累及心肌		
● 症状明显的心律失常(例如:心房颤动、室性心律失常等)		
既往心脏毒性药物应用情况	不良生活习惯	
● 既往蒽环类药物应用	● 吸烟	
● 既往胸腔/纵隔腔放疗	● 酗酒	
	● 肥胖	
	● 缺乏运动	

注:LVEF: 左心室射血分数;PCI: 经皮冠状动脉介入治疗;CABG: 冠状动脉旁路移植术。^{*}: 无其他原因的 B 型利钠肽 >100 pg/ml 或 N 末端 B 型利钠肽原 >400 pg/ml

2.5 对策

肿瘤治疗前对潜在 CVD 风险的预测至关重要。危险因素的及时识别, 依赖于细致的病史采集、合理而全面的辅助检查以及对肿瘤治疗相关副作用的理解。针对肿瘤患者合并 CVD, 建议积极治疗 CVD 并密切监测心功能, 并尽量避免心脏部位直接放射。蒽环类药物的心血管毒性较大, 需在保证肿瘤治疗效果基础上达到用药剂量最小化; 如有条件可考虑更改药物剂型(如应用阿霉素脂质体); 使用右丙亚胺拮抗心脏毒性。对于纵膈腔及胸腔等部位放疗的患者, 需定期查冠状动脉 CT 等检查除外 CAD。应用心脏保护治疗、改变不良生活习惯可能有效, 但遗憾的是, 目前尚无循证依据支持特定用药可降低相应的 CVD 风险。

3 心力衰竭

HF 是最常见的抗肿瘤治疗相关 CVD, 目前研究证实多种抗肿瘤药物均可能导致 HF。综合 ANMCO 共识及 ESC 指南, 肿瘤治疗导致 HF 或左室功能不全的机制主要包括如下几点:(1) 直接作用于心室肌细胞, 使心肌细胞收缩功能受损或导致心肌病, 降低心脏射血功能, 代表药物为蒽环类药物、抗 HER2/ErbB2 靶向治疗药物等;(2) 作用于外周血管系统, 使外周血管阻力升高, 增加心脏后负荷, 代表药物为血管生成抑制剂、酪氨酸酶

抑制剂;(3) 作用于心肌间质细胞, 导致心肌间质纤维化, 降低心肌顺应性, 代表为纵隔/胸膜腔内放疗;(4) 作用于冠状动脉, 导致心肌供血不足, 代表为氟尿嘧啶、卡培他滨、纵膈腔内放疗等。在此结合 ANMCO 共识和相关研究, 主要围绕蒽环类药物、抗 HER2/ErbB2 受体抗体类药物、及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)受体抑制剂导致的 HF 特点, 监测方法和临床对策进行讨论。

3.1 蕤环类药物

蒽环类药物可导致多种心血管毒性作用, 其导致 HF 的作用机制目前认为与心肌细胞氧化应激导致的损伤有关。ESC 指南和 ANMCO 指南一致认为用药剂量为首要危险因素, 有研究表明, 应用阿霉素累计剂量 >400 mg/m² 和 >700 mg/m² 可导致 5% 和 48% 的肿瘤患者出现 HF。ANMCO 共识认为, 输液速度及患者一般状态等危险因素也可导致 HF(表 3)。目前认为应用蒽环类药物导致的 HF, 可在用药后立即出现或很长时间后出现, 但目前认为蒽环类远期心血管毒性导致 HF 较多见。

表 3 蕤环类药物导致心血管病的风险因素

危险因素	具体表现
累积剂量	终生累积剂量增加阿霉素 >450 mg/m ² 或表柔比星 >900 mg/m ² 明显升高远期心血管病发病风险
随访	在使用 >250 mg/m ² 的情况下, 延长生存期的风险增加
输液速度	降低输液速度可减少心血管病风险
单次用药剂量	单一药物高剂量使用增加晚发心血管毒性风险
蒽环类药物剂型	阿霉素脂质体可减少心血管毒性风险
放疗	大剂量放疗(>30 Gy), 包括先前和近期放疗, 可增加心血管病发病率
其他化疗药物使用情况	蒽环类药物与曲妥珠单抗、贝伐单抗、紫杉醇、烷基化剂(环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑)、博来霉素、长春新碱、紫杉醇、多西他赛等药物同时使用, 增加心血管病风险
基础心血管病	高血压、缺血性心脏病、瓣膜心脏病、以前的心脏毒性治疗等
伴随疾病	糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、肾功能障碍、肝功能衰竭、肥胖、甲状腺功能障碍、电解质紊乱、脓毒症等
年龄	幼年及老年出现心血管病风险最高
性别	女性较男性出现心血管病风险高
其他因素	21~三体综合征及非裔美国人心血管病风险较其他人群高

3.2 抗 HER2/ErbB2 受体抗体类药物

抗 HER2/ErbB2 受体抗体类药物可导致心肌病进而导致 HF, 其致心肌病机制主要通过增加心肌细胞内活性氧有关。一项研究证实, 应用曲妥珠单抗(一种抗 HER2/ErbB2 受体单克隆抗体)治疗的肿瘤患者 HF 发生率为 5.2%^[6], 其他类型抗 HER2/ErbB2 受体抗体类药物均有类似导致 HF 副作用。与蒽环

类药物合并应用，HF 发生率可明显增加。

3.3 VEGF 受体抑制剂

VEGF 受体抑制剂可通过减少游离 VEGF 水平导致内皮功能紊乱，进而导致 HF^[7]。ANMCO 共识指出，应用 VEGF 受体抑制剂类药物的肿瘤患者中症状性 HF 的发生率在 1%~10%；而 ESC 指南强调，VEGF 受体抑制剂相关 HF 在控制血压的基础上，通常为可逆的。但由于 VEGF 受体抑制剂需长期应用，症状性 HF 可能会降低患者依从性。

3.4 监测

在影像学诊断方法中，心脏彩超作为一种无创的、可重复的、廉价的检查方法，具有重要的诊断价值。射血分数 (ejection fraction, EF) 是心脏彩超监测心功能的重要指标。在不可逆的心肌损伤过后很短时间内，EF 即可出现明显的减低。ANMCO 指南着重介绍了整体纵向应变 (global longitudinal strain, GLS) 技术在监测早期心功能异常的方法，其通过自动化的斑点示踪成为探测和量化左室功能异常的一种手段，较基础值下降 10% 则极有可能存在功能异常并且代表潜在的 HF，可以独立于传统的 HF 诊断标准，作为考虑行心脏保护治疗的依据。

生物标志物也可作为实现密切临床监测和指导治疗的工具^[5, 8]，具体见表 4。应用蒽环类药物、卡培他滨、氟尿嘧啶等监测到肌钙蛋白升高可提示早期心功能损害。在使用潜在心脏毒性化疗的过程和随访中，同一生物标志物的动态监测可以实现对心血管疾病高危患者无症状的左室功能障碍和 HF 的预测工具。然而，目前对标志物判断心肌损伤的依据并不十分充分，因而应用单独一个标志物监测心肌损伤存在局限性。

表 4 生物标记物及意义

生物标记物	研究药物种类	结果
TnT, TnI	蒽环霉素类：基线测量、输注末期、化疗 1 月后	<ul style="list-style-type: none"> ● 使用高剂量蒽环霉素类时预测值较高 (大多数阴性) ● 使用中低剂量蒽环霉素类时可能提示预后不良
TnT, TnI	曲妥单抗乳腺转移癌：基础状态、开始治疗后第 2、4 个月	<ul style="list-style-type: none"> ● 预测 2 个月内收缩功能不全进展情况 ● 当整体纵向应变降低时阳性预测值增加 ● 结果经大样本实验证实
BNP, NT-proBNP	蒽环霉素类 (乳腺癌)：治疗前及治疗后	<ul style="list-style-type: none"> ● 蕤环霉素类药物剂量较基线增加 36% 时可能与左心收缩功能不全关联 ● 各实验结果有差异
BNP, NT-proBNP	曲妥单抗	<ul style="list-style-type: none"> ● 研究较少，结论尚不统一

注:TnT: 肌钙蛋白 T; TnI: 肌钙蛋白 I; BNP: B 型利钠肽; NT-proBNP: N 末端 B 型利钠肽原

3.5 临床对策

共识认为预防或减少潜在的心血管毒副作用的策略十分重要，尤其是针对心血管疾病高危患者；同时指出蒽环类药物需严格执行用药方案（表 5）。应用影像学指标以及心肌标志物监测及时发现相应的损害极为重要。同时对于已经出现肿瘤治疗导致的 HF，应立即停止可能导致心血管毒性的治疗，有利于心血管预后，治疗方面可采用非肿瘤患者 HF 治疗规范。

4 心肌缺血

放疗和很多抗肿瘤药物可以导致缺血性心肌病，包括抗肿瘤代谢类药物、靶向抗肿瘤药物、紫杉醇、抗血管生成药物，如贝伐单抗和酪氨酸激酶抑制剂（包括阿西替尼、帕唑帕尼、瑞戈非尼等）等，ANMCO 共识主要介绍了氟尿嘧啶和卡培他滨所致心肌缺血。临近心脏部位的放疗也可导致远期心肌缺血。

4.1 氟尿嘧啶和卡培他滨

ANMCO 共识指出，心肌缺血易出现于应用氟尿嘧啶和卡培他滨的肿瘤患者，前者心肌缺血发生率甚至可高达 68%，而后者发生率为 9%。经常出现的心肌缺血表现为无症状的心电图 ST 段改变。胸痛合并或不合并 ST 段改变是临床常见的主诉，并且可能演变为急性冠脉综合征（acute coronary artery syndrome, ACS）。心肌缺血的症状通常在应用 5- 氟尿嘧啶后的前 72 小时以及开始卡培他滨治疗的前 6 天内出现。共识认为，5- 氟尿嘧啶和卡培他滨所致心肌缺血通常为急性且可逆的，偶可表现为严重的 HF、Tako-tsubo 综合征以及冠状动脉痉挛，甚至可致恶性室性心律失常和心原性猝死。

4.2 放疗

ANMCO 共识认为，既往胸腔 / 纵膈腔内放疗，尤其是大剂量放疗（定义为涉及心脏部位放疗剂量大于 30 Gy），是心肌缺血的危险因素。胸腔 / 纵隔腔内放疗所致心肌缺血多出现在远期，但偶有导致急性心肌梗死的个案报导。

4.3 监测

ANMCO 共识并未就肿瘤治疗相关性心肌缺血风险监测做详细介绍。目前认为，使用氟尿嘧啶和卡培他滨期间，需密切监测心电图及心肌标志物水平；一旦出现症状性心肌缺血需立即停药。心电图作为可重复、廉价、可连续监测指标，具有重要价值；心脏彩超也可识别早期心功能改变；而冠状动脉造

表 5 控制心脏毒性风险的策略

策略类型	机制	缺点及局限
每周输注 1 次(取代每周 3 次)	降低血药浓度峰值, 心功能不全发生机率为 0.8% (使用传统化疗计划 2.9%)	仅有回顾性研究
延长输注时间(> 6 h)取代快速输注	降低血药浓度峰值从而降低心功能不全发生机率	需要建立中心静脉通路, 增加费用、准备时间、护理蒽环类及感染风险
使用表柔比星	与阿霉素相比具有更好心血管耐受性	费用较高
使用脂质体蒽环霉素 (聚乙二醇化或非聚乙二醇化)	降低分布容积, 使药物聚集于肿瘤组织	目前尚无此类药物与表柔比星的对比研究
使用铁螯合剂(右雷佐生)	心脏毒性较低; 急性心肌损伤的保护因素; 目前仅对前期使用高剂量蒽环霉素类药物的转移乳腺癌患者有使用指征	有关对于晚期毒性的预防目前尚无研究数据 可能增加慢性肿瘤患者生存时间

影及冠状动脉 CT 等检查并不做为首选, 仅用于和原发冠心病鉴别。

4.4 临床对策

ANMCO 共识并未细致介绍心肌缺血具体用药策略。目前小样本研究结果提示, 应用非二氢吡啶类药物(如维拉帕米、地尔硫草)和硝酸酯类药物可能适用于冠脉痉挛导致的心肌缺血; 对于部分氟尿嘧啶和卡培他滨应用患者, 使用 β 受体阻滞剂可能有益。对于肿瘤治疗后出现 ACS 的患者, 治疗方案可借鉴非肿瘤患者 ACS 处理策略。遗憾的是, 由于研究较少, 目前尚无较系统治疗肿瘤治疗相关心肌缺血的方法。

5 心律失常

肿瘤患者出现心律失常常为多种风险因素的共同结果。然而, 一些特定药物应用可常见心律失常。ANMCO 共识主要介绍抗肿瘤药物导致 QT 间期延长、心动过缓以及心房颤动等(表 6)。但遗憾的是, ANMCO 指南未明确提出针对心律失常处理意见及临床用药规范。在此主要介绍肿瘤治疗相关 QT 间期延长及其临床策略。

表 6 化疗药物引起心律失常及相关机制

心律失常类型	药物	机制
心动过缓	紫杉醇 沙利度胺	干扰希氏束 - 浦肯野氏系统组胺释放; 血管 - 迷走神经刺激; 降低肿瘤坏死因子 α 及抑制迷走神经核神经元; 使副交感神经敏感性增加; 甲状腺功能减退
QT 间期延长	三氧化二砷 酪氨酸激酶抑制剂 达沙替尼 拉帕替尼 尼罗替尼 舒尼替尼 凡德他尼 帕唑帕尼 威罗菲尼 伏立诺他	阻断钾离子通道 钙超载(由氧化应激引发) 细胞凋亡 DNA 断裂 阻断钾离子通道
		冠状动脉痉挛 Kounis 综合征

5.1 QT 间期延长

QT 间期延长为最常见的肿瘤治疗相关心律失常。现有研究证实肿瘤治疗过程中较其他非肿瘤患者更易出现获得性长 QT 综合征, 进而增加心血管不良事件风险^[8]。尤其可致恶性心律失常, 需予以重视。易引起 QT 间期延长的抗肿瘤药物包括砷剂、酪氨酸激酶抑制剂等。值得注意的是, ANMCO 共识强调肿瘤治疗相关 QT 间期延长不仅由心肌细胞毒性导致, 代谢异常、电解质紊乱、其他用药(例如: 抗组胺药物、止吐药物、抗感染药物、抗精神病药物)等均为危险因素。目前认为肿瘤治疗相关 QT 间期延长在停止相关药物、纠正潜在危险因素后可恢复。

5.2 处理策略

在肿瘤化疗后出现长 QT 的患者, 需注意低钾血症、低镁血症、心动过缓和应用延长 QT 间期药物的情况。共识建议通过常规 12 导联心电图监测 QT 间期 / 校正的 QT 间期(QTc), 并根据 QT/QTc 时限提出相关临床流程(图 1)。针对肿瘤治疗所致心动过缓, 目前无相关具体诊治方法, 可在严密监测下酌情用药。

6 高血压

肿瘤患者常合并高血压, 并易在应用糖皮质激素类(steroid hormone)和其他非甾体类抗炎药物(non-steroid anti-inflammation drugs, NSAID)等辅助治疗后被诱发或恶化。肿瘤治疗相关高血压不能和原发性高血压治疗上一视同仁, 降压方案应确保不影响肿瘤治疗效果基础上。遗憾的是, ANMCO 共识并未推荐肿瘤治疗相关性高血压的治疗策略, 也无其他共识或指南供参考。由于肿瘤患者治疗期间影响血压因素较多, 故目前暂不推荐常规应用降压药物, 目前应用较多的为小剂量、短程降压方案, 但是临床证据极不充分。

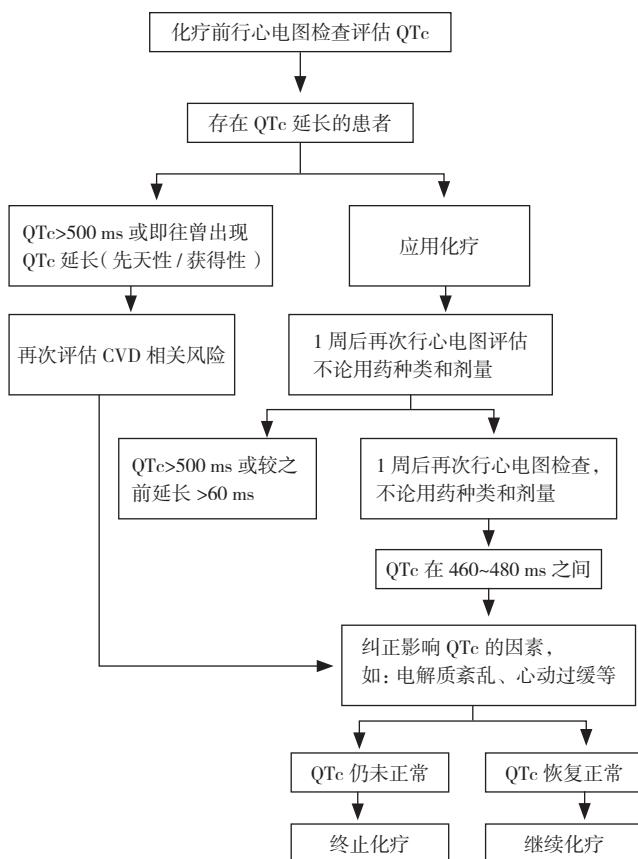


图 1 化疗导致 QTc 延长的诊疗流程

抗血管生成药物，如贝伐单抗，可以导致高血压并进一步恶化而演变为其他心血管并发症（如 HF、心肌缺血等）。对于 VEGF 受体抑制剂相关高血压，有限的证据及专家共识提示 ACEI/ARB 类药物、 β 受体阻滞剂和二氢吡啶类钙拮抗剂可作为降压治疗选择。而非二氢吡啶类钙拮抗剂类药物，因其经 VEGF 抑制剂代谢途径肝药酶 CYP3A4 代谢^[9]，需避免应用，推荐降压药物见图 2。

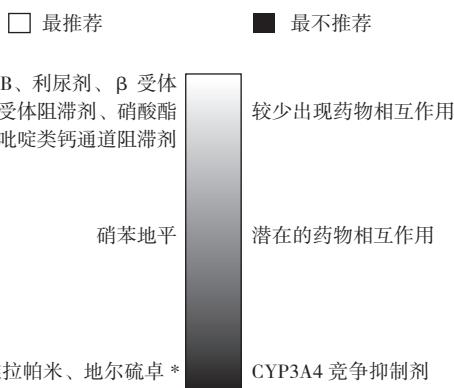


图 2 血管生成抑制剂相关性高血压降压药物临床推荐

7 血栓 – 栓塞疾病(thrombo–embolism disease)

血栓 – 栓塞疾病常使肿瘤病情复杂化。肿瘤患者动脉血栓形成事件可以在使用抗血管生成药物、顺铂、VEGF 抑制剂和激素治疗的案例中出现。ESC 指南指出血栓 – 栓塞疾病的危险因素包括如下：(1) 肿瘤相关因素：如肿瘤部位、组织类型、临床分期等；(2) 治疗相关因素：如近期手术、化疗药物应用、糖皮质激素治疗等；(3) 患者相关因素：如高龄、女性、既往曾患血栓 – 栓塞疾病等。

血栓 – 栓塞疾病中，ANMCO 共识特别强调深静脉血栓（deep vein thrombosis, DVT），因其最常见且易导致肺栓塞（pulmonary vein embolism, PE），占肿瘤患者死亡原因第二位，且增加近 20% 住院率。由于 DVT 通常起病隐匿且一旦引起 PE 后果严重，需重视早期识别。使用 4 周的低分子肝素抗栓治疗为目前主要方法。而对于发现 DVT 的肿瘤患者，如病情稳定，首选规律应用低分子肝素 3~6 月。目前针对发现 DVT 的肿瘤患者，尚无足够的循证证据证实磺达肝癸钠和新型口服抗凝药（new oral anticoagulants, NOACs）的疗效；而维生素 K 拮抗剂（vitamine K antagonist, VKA）由于药物相互作用、不可预测的生物利用度、呕吐、营养不良和腹泻，以及较差的依从性，使维持稳定的 INR 较为困难，在 ANMCO 指南中不建议常规使用。对于合并心房颤动导致的血栓 – 栓塞疾病，治疗上可根据心房颤动栓塞 / 出血风险评分制定抗凝策略。

8 随访

肿瘤患者的随访对于预防和治疗潜在的心血管并发症具有重要意义，ANMCO 共识根据肿瘤治疗方法提出随访建议及影响预后的风险因素（表 7）。

ANMCO 指南提出接受蒽环类化疗和放疗的肿瘤患者，需行心脏彩超监测心功能，必要时可定期监测冠状动脉 CT/ 冠状动脉造影。生活方式改变对于肿瘤患者 CVD 的预防也尤其重要，如戒烟、戒酒等。长期糖皮质激素治疗的患者可出现水钠潴留导致的高血压，建议规律监测血压。他莫昔芬可能增加血栓并发症，芳香化酶抑制剂可能增加心脏病风险。而对于前列腺癌使用雌激素药物去势治疗的患者则可能出现代谢综合征、糖尿病、增加动脉血管硬化风险和心血管不良事件。上述不良事件也需及时识别及治疗。

表 7 肿瘤治疗后随访及后续治疗策略

肿瘤治疗	随访及后续治疗	相关危险因素
蒽环霉素类药物 尤其符合下列条件的患者： ●女性 ●年龄：大于 15 岁小于 60 岁 ●剂量：阿霉素 > 240 mg/mmol；表柔比星 > 360 mg/mmol	超声心动图 完整化疗周期后，随访 6~12 个月； 后根据危险因素，随访 1~5 年	高血压 血脂异常 糖尿病 肥胖 久坐 吸烟 饮酒 肾功能不全
靶向治疗 + 紫杉烷 激素治疗 胸部或纵隔放疗 ●若放疗涉及左半侧胸腔或整个心脏区域 ●若局部放疗剂量 > 30 Gy	开始治疗 5 年内每年随访 1 次，治疗结束后每 5 年 1 次 临床随访 在 6~12 个月时超声心动图随访；后根据危险因素每 1~5 年行超声心动图检查 5 年后行平板运动实验，后每 3~5 年检测 1 次； 建议行负荷超声心动图或冠状动脉造影	
头颈部放疗	颈动脉彩色多普勒，3~5 年后定期评估甲状腺超声及甲状腺功能	

参考文献

- [1] Tarantini L, Massimo GM, Di Lenarda A, et al. ANMCO/AIOM/AICO consensus document on clinical and management pathways of cardio-oncology: executive summary. *Eur Heart J*, 2017, 38(Suppl D): D370-D379.
- [2] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2015, 131: e29–e322.
- [3] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez MD, 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 for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016, 37: 2768–2801.
- [4] Hahn E, Jiang H, Ng A, et al. Late cardiac toxicity after mediastinal radiation therapy for Hodgkin lymphoma: contributions of coronary artery and whole heart dose–volume variables to risk prediction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 98: 1116–1123.
- [5] Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, et al. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*, 2017, 53: 120–127.
- [6] Goldhar HA, Yan AT, Ko DT, et al. The temporal risk of heart failure associated with adjuvant trastuzumab in breast cancer patients: a population study. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108.
- [7] Hayman SR, Leung N, Grande JP, et al. VEGF inhibition, hypertension, and renal toxicity. *Curr Oncol Rep*, 2012, 14: 285–294.
- [8] Thibault B, Nattel S. Optimal management with Class I and Class III antiarrhythmic drugs should be done in the outpatient setting: protagonist. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1999, 10: 472–481.
- [9] Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol*, 2009, 20: 807–815.

(收稿日期：2017-10-31)

(编辑：朱柳媛)