

放疗所致心脏疾病的机制及其在乳腺癌中的相关研究

王升晔 综述, 封巍 审校
(浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要:乳腺癌术后放疗所致心脏疾病的风险近年来被日益重视,如何减少放疗所致远期心脏毒性成为普遍共识。全文从体外实验、动物实验和临床研究等多个角度,探讨精确放疗引起心脏疾病的放射生物学机制,尤其关注其在乳腺癌中的相关研究,上述机制研究与影像学、剂量学研究相结合,有利于进一步优化放疗计划。

关键词:放射疗法;乳腺肿瘤;心脏疾病;机制

中图分类号:R730.55 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2019)04-0359-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2019.04.B015

Mechanisms of Radiation-induced Cardiac Disease Associated with Radiotherapy and Relative Research in Breast Cancer

WANG Sheng-ye, FENG Wei

(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: The risk of heart disease in post-operative radiotherapy of breast cancer patients has been recognized recently. There is general agreement that we should reduce the late risk of radiation-induced heart disease. In this article, we discuss mechanisms of radiation-induced cardiac disease from several aspects such as *in vivo* researches, animal experiments and clinical studies. These kinds of researches in breast cancer are paid special attentions. Results of these mechanistic studies would need to incorporate imaging and dosimetric studies in order to further optimizing the radiation treatment plan.

Subject words: radiation; breast carcinoma; cardiac disease; mechanism

放疗可能引起的心脏疾病种类较广泛,其中包含有冠脉疾病、心肌纤维化、心肌病变、心包炎、瓣膜闭合不全、传导异常乃至猝死^[1-3]。心脏受到的平均照射剂量每增加 1Gy,其心脏损伤引起的死亡风险就提高 3%^[4]。特别是在左侧乳腺癌深角度的切线野放疗中,其发生心脏疾病甚至致死的风险均很高,若与蒽环类化疗、赫赛汀靶向等药物治疗相结合,其放疗引起的风险会进一步增加。

近年来,各国科学家开展了一些动物和临床试验以探究减轻放射治疗引起心脏疾病的方法。这些动物研究多是在放射生物学的理论上经精确放

疗,并行较长时间随访的大规模动物实验,同时,开展相应地临床研究来验证放疗的剂量效应之间的关系。这些研究的目的是明确心脏的哪些重要结构需要尽量避免辐照,为选择合适药物以减缓心脏损伤提供理论基础。这类研究与影像学、剂量学等方面的研究结果相结合,不仅可以尽早发现放疗所致心脏疾病的隐患,还使得放疗计划更为完善合理。

1 放疗导致心脏疾病的放射生物机制研究

早年, Susanne Schultz-Hector 完成了很多放疗相关心脏损伤的放射生物机制动物实验。为了避免放射性肺炎和放射性心脏疾病的相互干扰,这些研究中确保了对个体小鼠心脏的高度精确辐照,以尽

基金项目:浙江省科技厅项目(2015C33190);浙江省省医药卫生学科平台项目(2018ZD014);浙江省医药卫生平台骨干人才计划(2016RCA005)

通信作者:封巍,主任医师,博士;浙江省肿瘤医院胸部放疗科,浙江省杭州市拱墅区半山山东路 1 号(310022);E-mail:fengwei@zjcc.org.cn

收稿日期:2019-01-23; **修回日期:**2019-03-20

量避免照射到肺脏^[5]。

被辐照的小鼠在几个月后出现充血性的心衰, 随辐照剂量的减低, 出现心衰的潜伏时间也相应延长。与辐照剂量呈显著正相关的并非心脏损伤的发生率, 而是其进展率。辐照后直到小鼠发生心衰之间的潜伏时间是评价剂量分割效应的一个重要指标, 大于 10 次的辐照, 其 α/β 值实际小于 3Gy^[6,7]。

小鼠在辐照后出现心衰时, 病理上的改变有局部的心肌坏死, 这样的病理改变与心脏的靶结构即微血管有关, 而并非与心脏大血管存在显著相关。与兔或人不同的是, 野生型小鼠经辐照后并没有发生心脏纤维化, 原因是心肌纤维化是心脏微血管结构受到放疗损伤时的一种修复应答, 而并不是放疗后的最初改变。辐照对很多物种靶器官结构的初始效应是相似的, 而是否出现心肌坏死或纤维化取决于辐照后的继发应答不同, 这是由基因表达差异所导致的。

对小鼠的研究提示, 局灶缺血可以通过血管成像观测到。因个别的毛细血管减少或整团毛细血管的局灶丢失, 导致毛细血管密度逐渐变小, 随之导致缺血性坏死。这种局灶的心肌缺血、坏死一开始范围非常小, 后逐渐增大, 直到出现心衰。

碱性磷酸酶的活性在毛细血管局灶丢失之前就已经呈下降趋势^[8,9], 放疗后的几周内就能观测到部分内皮细胞出现功能性损伤。在碱性磷酸酶阴性的区域出现内皮细胞的增殖, 随之出现毛细血管的减少和丢失^[10]。

对心脏功能的研究发现, 心脏的输出量并没有出现渐进性下降, 其在辐照后早期出现一个适度的下降后, 相当长时间处于稳定状态, 直到最终出现心衰^[11]。辐照后 2 个月, 在还没有出现明显的心肌受损时, 心脏的 β 肾上腺素受体已经增加了一半^[12]。这提示最初的辐照损伤是通过肾上腺素途径上调心输出量到一稳态, 直至心脏出现失代偿。当开始出现充血性心衰时, 心输出量和左心室的射血分数即出现急剧下降。所以, 无论实验动物还是临床试验, 心输出量都不是评估辐照所致心脏亚临床损伤的安全指标。

在 Trott 和 Schultz-Hector 的研究中, 普遍认为辐照引起的小鼠心脏疾病是由放疗引起的微血管损伤乃至局灶缺血所造成的^[13], 冠状动脉粥样硬化仅在持续高血压的大鼠中能观察到^[14]; 而野生型大鼠不是

研究动脉粥样硬化的最佳模型, 除非让这些老鼠保持高脂饮食, 才会出现年龄相关性动脉粥样硬化。

荷兰 Maastricht 心血管研究中心和阿姆斯特丹 Kunker 中心的联合研究是关于放疗引起心脏大动脉粥样硬化的病理研究^[15], 该研究把经载脂蛋白 E 基因敲除的小鼠作为研究动脉粥样硬化的理想模型, 小鼠在放疗后 6~12 个月发生动脉粥样硬化, 8Gy 的单次大剂量放疗不仅加速了动脉硬化的速度, 还改变了其表型, 使之成为更易发生斑块破裂并形成血栓的一类不稳定性炎性表型。

综上, 放疗可能引起两大类的心血管疾病, 一类是以毛细血管密度减少为特征的微血管病变, 另一类是和年龄有关的快速渐进性冠脉动脉粥样硬化。

2 不同剂量放疗所致心血管风险的细胞分子学机制

不论是心脏宏血管还是微血管的损伤, 都和放疗的分布和剂量以及其他风险因素密切相关。目前欧洲进行的放疗所致心血管疾病项目 CARDIORISK 研究(详见网址 www.cardiorisk.eu)的目标是发现不同放疗剂量引起的心血管风险的细胞分子学机制。CARDIORISK 项目是迄今为止研究放疗后大鼠心脏组织的技术与方法的重要研究。该研究在阿姆斯特丹和 Dresden 中心对载脂蛋白 E 敲除的小鼠和 C57 黑鼠的心脏进行剂量梯度的辐照, 即每组小鼠按亚组分别接受低剂量(0.2Gy)、中剂量(2Gy)和高剂量(12~20Gy)的照射, 并在照射后随访一年半的时间。该动物实验的设计是根据两个不同生物机制的假设而确立, 假设一为心脏因为长时期渐进性的微循环不足而出现不能代偿的情况, 从而发生急性心梗, 并导致死亡^[16]; 假设二为放疗后心脏由于一步或多步的病理生理学改变, 发生年龄相关性的动脉粥样硬化, 从而增加心梗的发生率。这个假设被近年来乳腺癌放疗后的冠状动脉变化所支持^[17,18]。

CARDIORISK 项目对经心脏放疗的小鼠进行了多个层面的研究, 通过光学一致性成像定期用 micro-PET 来观察心脏及其重要动脉的微血管结构和功能影像, 并对隐动脉和颈动脉的病理学改变和功能进行研究。在 CARDIORISK 项目研究中, 既研究

了微血管的密度和与功能影像相关的局灶性缺氧改变,也研究了放疗后潜在的动脉粥样硬化斑块的炎症特征,还包括了细胞间信号传导等一些体外研究。蛋白质组学的研究也显示了心脏及其内皮细胞的蛋白质组成在放疗后的相关变化,这个项目的分支研究包括压力反应、细胞间作用的改变,尤其是心肌细胞的共培养、表皮渗透性改变、细胞骨架结构、探究炎症和促血栓因子的免疫组化研究等。

另一个研究是探讨由模仿宇宙射线中质子¹H和高能负电荷射线(⁵⁶Fe)形成的电离辐射所引起的风险^[19]。该研究对中等月龄(8~9个月大)的雄性C57BL/6NT小鼠心脏进行实验,实验组小鼠分次行低剂量¹H或/和高能负电荷射线的放疗。小鼠被分为4组:第1组为对照组,不接受辐射;第2组隔天行17cGy的¹H放疗,共3次,即(¹H*3);第3组先隔天行17cGy的¹H辐射,共3次,随后隔2d后行单次15cGy的⁵⁶Fe辐射,即(¹H*3+⁵⁶Fe);第4组先行单次15cGy的⁵⁶Fe辐射,隔2d后行隔日1次17cGy的¹H辐射,共3次,即(⁵⁶Fe+¹H*3)。每组小鼠中都有亚组在辐射后28d行心肌梗死手术,并在手术后第7、14和28d评估心脏结构及功能。与对照组相比,第2组和第3组小鼠经辐射后并没有显示出对心脏结构和功能的负面影响,第4组小鼠在辐射后1个月则显示出左心室功能减退,同时伴随心脏纤维化的增加,辐射后3个月时又出现了心脏肥大征象。经辐射后行心梗手术的小鼠与对照组相比,第2组和第4组的小鼠没有出现心脏的任何负面信号;在第3组中,经历心梗手术的小鼠则出现左心室功能显著降低,心脏体积增大35%,死亡率也增加了24%;这些改变与血管明显减少和细胞存活信号通路密切相关。这些数据显示了低剂量的分次辐射对于小鼠心脏的细胞和分子的改变,从而引起心功能的下降。

3 减少放射性心脏损伤的措施

依据放疗后心肌病理生理学特点,小鼠的研究结果显示用pentoxifyllin可能会对放疗后的心脏有保护作用^[20],目前还需要扩大样本量来支持其论点。

RACE研究是在瑞士和丹麦注册的临床研究,是针对乳腺癌患者进行的大型病例对照研究和病例/病例研究。在RACE项目中,关注的是局部剂量

与放疗所致心脏疾病远期风险之间的关系,研究难点在数据的重新收集上,不论是从个人解剖剂量分布的收集,还是从治疗计划的重新收集^[21,22]。通过研究每例患者的放疗剂量与范围,评估出个体的心脏和重要动脉的平均剂量,最终目标是优化放疗计划以减少放疗引起的心脏损伤。心脏和三支冠状动脉的受照剂量和范围差异较大,这些差异的主要原因是不同个体的解剖差异。然而,放疗计划的差异较解剖差异明显。放疗计划的差异导致心脏平均剂量变化明显,随着治疗计划和靶区定义的改进,我们对乳腺癌患者放疗所致心脏患者更加重视,心脏平均受量逐渐下降,放疗引起的心脏疾病风险也随之下降。

今后的临床研究方向可能可将动物实验与流行病学研究结果相关联,以尽早探索出放疗所致心脏疾病的长期风险。较有前景的技术有基于非创伤性影像学手段,如采用PET、SPECT、B超等与CT检查相结合的方法。最近,有些研究用微血管灌注的PET或SPECT影像来提示乳腺癌放疗后6~12个月后的心脏灌注损伤^[23-26]。多项研究显示在放疗后十年内有些患者就开始出现心肌灌注异常,因此认为心脏的灌注缺损在乳腺癌放疗患者中是存在的。还有一些关于个体的心脏剂量分布与功能影像学之间的研究,这些研究的重点是根据治疗计划设计、剂量分布和解剖结构的不同,设计完善的前瞻性临床研究。研究对这些患者运用不同的影像学方法,进行微血管灌注、心脏功能以及缺血性心脏疾病的特征和表现方面的定期随访监测。值得研究的方向包括哪些药物可以预防心脏疾病、哪些乳腺癌患者可以通过改变原有的生活饮食方式以减少放疗后心脏损伤?这些问题对于年轻乳腺癌患者来说尤为重要。

而在乳腺癌放疗患者的的心脏防护上,在找到安全的药物之前,需要放疗学家更加优化放疗的剂量分布以减少患者的心脏损伤,这在年轻乳腺癌患者的心脏防护上更加重要。目前放疗方式的改进包括放射物理技术的改进,调强放疗的使用,对大乳房患者运用俯卧体位进行放疗,治疗时采用深吸气屏气的技术,质子精确放疗和部分乳腺加速放疗。

4 展望

目前可以从体内到体外的实验研究,从临床研

究到流行病学,来分析关于放疗引起的心血管风险的几个关键问题:①在心脏辐照的研究中,是否存在心脏的哪个亚结构和区域对放射线更为敏感,哪些器官结构需要重点保护?②由不同剂量分布和放疗剂量所引起的心脏疾患的临床性质是什么?不同辐照剂量引起的病理改变是否会有所差异?即使不同辐射剂量引起的病理改变相类似,高剂量辐照引起的病理改变会不会有更快的发展速度?③辐照能否提高心脏风险的阈值剂量,与放疗相关的潜伏期及临床表现有没有实验数据的支持?

临床和转化性研究则需要更加关注一些更为开放性的问题,如:①乳腺癌的精确放疗引起的心脏疾病的类型,以及这些心脏疾病对潜伏期和剂量有无相关;②哪一类患者中更好发放疗所致心脏疾病;化疗或手术等治疗手段会不会增加放疗所致心脏疾病的风险;③放疗计划优化的标准,如解剖结构、剂量参数、体积、化疗方案等对放疗计划的影响;④放疗计划优化过程中需要考虑的其他因素,如放射致癌、肿瘤的局部控制率、心血管疾病因素等;⑤随访过程中需要做的临床检查项目、包括心血管等影像学方面的检查;⑥可以预防放疗所致心血管风险的药物类型及其使用方案。

关键难点是在所有的信息和数据均收集完毕后,判定这些信息是如何逐渐发展成为放疗相关的临床心脏疾病的,在动物实验和人类的临床疾病之间也有很大差异。放疗后较早就会出现心脏大血管的灌注变化,且可以通过非侵袭性影像学技术检测到;而在出现有症状的心脏疾病之前,则有很长的潜伏期。若要将这些患者的放疗与之后发生的心血管事件相结合来开展研究,可能需要长达数十年之久。这些问题也需要在乳腺癌放疗计划的优化和临床试验的设计中考虑到。

5 小 结

综上,本文从体内体外的实验研究、动物实验和临床研究等多个角度来探讨放疗引起的心血管风险的机制,且乳腺癌放疗引起的心脏疾病需要尤为关注。在尚未研究出预防放疗所致心脏疾病的药物治疗前,通过各种回顾和前瞻性研究以期尽可能地降低心脏的辐射剂量和范围,减少放疗导致的心脏损伤。

参考文献:

- [1] Brock KK, Sharpe MB, Dawson LA, et al. Accuracy of finite element model-based multi-organ deformable image registration[J]. *Med Phys*, 2005, 32(6):1647-1659.
- [2] Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease: a clinical update[J]. *Cardiol Res Pract*, 2011, 2011:317659.
- [3] Andratschke N, Maurer J, Molls M, et al. Late radiation-induced heart disease after radiotherapy. Clinical importance, radiobiological mechanisms and strategies of prevention[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 100(2):160-166.
- [4] Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63(1):214-223.
- [5] van Luijk P, Novakova-Jiresova A, Faber H, et al. Radiation damage to the heart enhances early radiation-induced lung function loss[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(15):6509-6511.
- [6] Soile T. Pathology and biology of radiation-induced cardiac disease[J]. *J Radiat Res*, 2016, 57(5):439-448.
- [7] Cuomo JR, Sharma GK, Conger PD, et al. Novel concepts in radiation-induced cardiovascular disease [J]. *World J Cardiol*, 2016, 8(9):504-519.
- [8] Seemann I, Te Poele JA, Luikinga SJ, et al. Endoglin haplo-insufficiency modifies the inflammatory response in irradiated mouse hearts without affecting structural and microvascular changes[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7):e68922.
- [9] Gabriels K, Hoving S, Seemann I, et al. Local heart irradiation of ApoE(-/-) mice induces microvascular and endocardial damage and accelerates coronary atherosclerosis[J]. *Radiother Oncol*, 2012, 105(3):358-364.
- [10] Schultz-Hector S, Balz K, Böhm M, et al. Cellular localization of endothelial alkaline phosphatase reaction product and enzyme protein in the myocardium [J]. *J Histochem Cytochem*, 1993, 41(12):1813-21.
- [11] Nabiałek-Trojanowska I, Lewicka E, Wrona A, et al. Cardiovascular complications after radiotherapy[J]. *Cardiol J*, 2018 Oct 19. [Epub ahead of print]
- [12] Yusuf SW, Venkatesulu BP, Mahadevan LS, et al. Radiation-induced cardiovascular disease: a clinical perspective [J]. *Front Cardiovasc*, 2017, 4:66.
- [13] Schultz-Hector S, Trott KR. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(1):10-18.
- [14] Boerma M. Experimental radiation-induced heart disease:

- past, present, and future[J]. *Radiat Res*, 2012, 178(1): 1–6.
- [15] Hoving S, Heeneman S, Gijbels MJ, et al. Single-dose and fractionated irradiation promote initiation and progression of atherosclerosis and induce an inflammatory plaque phenotype in ApoE (-/-) mice [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 71(3): 848–857.
- [16] Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(3): 656–665.
- [17] Correa CR, Litt HI, Hwang WT, et al. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(21): 3031–3037.
- [18] Zhu Q, Kirova YM, Cao L, et al. Cardiotoxicity associated with radiotherapy in breast cancer; a question-based review with current literatures [J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 68: 9–15.
- [19] Sasi SP, Yan X, Zuriaga-Herrero M, et al. Different sequences of fractionated low-dose proton and single iron-radiation-induced divergent biological responses in the heart [J]. *Radiat Res*, 2017, 188(2): 191–203.
- [20] Boerma M, Roberto KA, Hauer-Jensen M. Prevention and treatment of functional and structural radiation injury in the rat heart by pentoxifylline and alpha-tocopherol[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 72(1): 170–177.
- [21] Taylor CW, Povall JM, McGale P, et al. Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 72(2): 501–507.
- [22] Taylor C, McGale P, Brønnum D, et al. Cardiac structure injury after radiotherapy for breast cancer; cross-sectional study with individual patient data [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(22): 2288–2296.
- [23] Kaidar-Person O, Zagar TM, Oldan JD, et al. Early cardiac perfusion defects after left-sided radiation therapy for breast cancer; is there a volume response [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 164(2): 253–262.
- [24] la Cour MF, Mehrvar S, Heisner JS, et al. Optical metabolic imaging of irradiated rat heart exposed to ischemia-reperfusion injury[J]. *J Biomed Opt*, 2018, 23(1): 1–9.
- [25] Piroth MD, Baumann R, Budach W, et al. Heart toxicity from breast cancer radiotherapy: Current findings, assessment, and prevention[J]. *Strahlenther Onkol*, 2019, 195(1): 1–12.
- [26] Żyromska A, Małkowski B, Wiśniewski T, et al. $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ PET/CT as a tool for the quantitative assessment of early post-radiotherapy changes of heart perfusion in breast carcinoma patients[J]. *Br J Radiol*, 2018, 91(1088): 20170653.