

Advancements of new ultrasound techniques in evaluation on left ventricular dysfunction caused by chemotherapy of breast cancer

ZHANG Zheyuan, RAN Hongling, YUAN Xinchun*

(Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

[Abstract] Chemotherapy is one of the conventional treatment methods for breast cancer, which effectively inhibit the tumor but also lead to heart injury. The most direct manifestation of chemotherapy-induced heart injury is the decrease of left ventricular systolic function. At present, the most commonly used indicator for clinical evaluation of left ventricular function is echocardiography measured left ventricular ejection fraction (LVEF), which decreasing significantly only in the case of severe myocardial injury, but the best opportunity of intervention has already missed at that time. With the developments of ultrasound technologies, a series of new ultrasound techniques have been used to observe cardiac function, which can detect myocardial injury at early stage. The advancements of new ultrasound techniques in evaluation on left ventricular dysfunction caused by chemotherapy for breast cancer were reviewed in this article.

[Keywords] breast neoplasms; ventricular function, left; ultrasonography; chemotherapy

DOI:10.13929/j.issn.1672-8475.2021.07.012

超声新技术评估化学治疗乳腺癌致左心室功能损伤研究进展

张哲元, 冉洪玲, 袁新春*

(南昌大学第一附属医院超声医学科, 江西 南昌 330006)

[摘要] 化学治疗(简称化疗)是乳腺癌常规治疗手段之一,在有效抑制肿瘤的同时亦会导致心脏损伤。化疗所致心脏损伤的最直接表现是左心室收缩功能减低。目前临床评价左心室功能最常用方法为超声测量左心室射血分数(LVEF),而 LVEF 只有在心肌严重损伤情况下才会明显下降,此时多已错过最佳干预时机。随着超声技术的进步,一系列超声新技术已用于检测心功能,并能早期发现心肌损伤。本文对超声新技术评估乳腺癌化疗致左心室功能损伤研究进展进行综述。

[关键词] 乳腺肿瘤; 心室功能, 左; 超声检查; 化学疗法

[中图分类号] R737.9; R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2021)07-0434-04

化学治疗(简称化疗)是乳腺癌常规治疗手段之一,而化疗所致心肌损伤是乳腺癌患者死亡的危险因素,且影响远期预后^[1]。乳腺癌最常用化疗药物为蒽环类及紫杉类,联合化疗时多采用环磷酰胺、氨甲蝶呤

及顺铂等,均能不同程度影响心脏功能,导致心电传导阻滞、心肌缺血及充血性心力衰竭等心血管事件。化疗所致心脏受损的最直接表现是左心室收缩功能减低。目前临床评价左心室功能最常用方法为超声测量

[第一作者] 张哲元(1997—),男,江西抚州人,在读硕士。研究方向:心血管超声。E-mail: zzybestzed@163.com

[通信作者] 袁新春,南昌大学第一附属医院超声医学科,330006。E-mail: yespring97@163.com

[收稿日期] 2021-02-20 **[修回日期]** 2021-05-31

左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),然而 LVEF 只有在心肌严重损伤情况下才会明显下降^[2],此时已错过最佳干预时机。随着超声技术的进步,一系列超声新技术用于临床,有助于早期发现心功能异常。本文对超声新技术评价乳腺癌化疗所致左心室功能损伤研究进展进行综述。

1 三维超声心动图

三维成像无需对心室几何形态进行假设,且不因切面变化而引起图像失调,可快速、精准测量心室容积和收缩功能,具有准确、重复性好等优点^[3]。WALKER 等^[4]对 50 例女性乳腺癌患者于化疗前后行二维超声、实时三维超声心动图(real-time three-dimensional echocardiography, RT-3DE)及心脏 MR 检查,以心脏 MRI 结果为金标准,对比 RT-3DE 与常规超声所测参数,发现化疗前及化疗 12 个月后 RT-3DE 所测左心室舒张末期容积及 LVEF 与心脏 MRI 结果显著相关。伍婷婷等^[5]采用 RT-3DE 对接受化疗的乳腺癌患者进行心脏检查,发现 LVEF 仍处于正常范围时,化疗药物已致左心室部分心肌节段收缩与整体收缩不一致。KHOURI 等^[6]报道,RT-3DE 可发现阿霉素化疗乳腺癌患者常规二维超声未能检出的亚临床心功能障碍。三维 Heart Model 技术(three-dimensional heart model, 3D-HM)是更为新颖的心脏三维超声技术,可准确地实时、定量分析左心室容积及 LVEF,相比 RT-3DE 更加简便、快捷^[7]。黄微等^[8]利用 3D-HM 观察 50 例接受规律化疗的乳腺癌患者,发现 3D-HM 可较常规二维超声更早发现化疗后左心室收缩能力减低。目前关于 3D-HM 评估化疗致心功能变化的研究仍较少,其应用价值有待进一步探索。

2 斑点追踪成像技术

2.1 二维斑点追踪成像(two-dimensional speckle tracking imaging, 2D-STI) 2D-STI 基于常规灰阶超声图像,采用斑点示踪手段将图像感兴趣区心肌组织细分为大量声学点加以识别,并实时追踪其运动,经整合分析 ROI 所有声学点的位移而获得心肌形变参数,克服了常规超声心动图的角度依赖性,且具有无创、快捷等优点^[9],其临床价值已得到认可^[10]。一项纳入 16 篇文献、1 146 例乳腺癌化疗患者的荟萃分析^[11]结果显示,化疗期间 D-STI 所测应变值下降早于 LVEF 变化,其中以左心室整体纵向应变(global longitudinal strain, GLS)反映早期心肌损伤的效能更佳。SAWAYA 等^[12]观察 81 例乳腺癌患者,以 $>-19\%$ 为截断值,GLS 预测心脏毒性高风险的敏感度

为 74%、特异度为 73%。化疗期间,在 LVEF 尚处于正常范围时,GLS 已较化疗前降低 10%~15%,故 GLS 可作为化疗早期相关心脏损伤的标志物^[13-14]。

2.2 三维斑点追踪成像(three-dimensional speckle tracking imaging, 3D-STI) 3D-STI 原理与 2D-STI 相似,将斑点示踪方法融入三维成像中,对 ROI 心肌形变进行立体分析,可较 2D-STI 更准确地反映心脏各节段及整体结构及功能^[15]。张艳等^[16]研究显示,化疗 2 个疗程后,以 3D-STI 获得的左心室扭转角度(left ventricular twist angle, LVtw)及心肌综合指数(myocardial composite index, MCI)较化疗前减低,受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线显示 LVtw、MCI 对化疗致心肌损伤具有较高诊断价值。CHEN 等^[17]发现通过 3D-STI 获取的左心室整体面积应变(global area strain, GAS)能评估乳腺癌化疗患者左心室收缩功能细微改变,可作为心肌运动功能综合分析指标,且对评估化疗药物导致心肌损伤更敏感。

刘晓丽等^[18]将化疗乳腺癌患者按照年龄分为 I 组(≤ 45 岁)和 II 组(> 45 岁),对比组间 3D-STI 应变参数,结果显示 II 组化疗期间发生心肌毒性损伤事件概率更高,且以 3D-STI 随访发现 I 组化疗引起的心脏损伤具有一定可逆性。

2.3 分层应变成像(layer-specific strain imaging, LSI) LSI 与 2D-STI 原理相同,通过对左心室心肌逐层进行斑点追踪分析,分别得到左心室心肌内、中、外膜的应变值及应变曲线,可精准评估抗肿瘤药物对各层心肌的影响^[19]。崔洪岩等^[20]研究显示乳腺癌化疗患者与正常人左心室心肌内膜纵向应变结果差异有统计学意义,而中膜、外膜纵向应变差异无统计学意义;何璇等^[21]也得到相似结果;提示化疗药物对心肌的影响主要发生在心内膜。马勇等^[22]发现化疗后乳腺癌患者各层心肌 GLS 均显著减低,且化疗所致心肌受损并不均匀,化疗后左心室基底段和中间段各层心肌 GLS 较正常对照组减低,而心尖段各层心肌 GLS 则与正常对照组无明显差异。谭娅等^[23]将乳腺癌化疗患者按其存在心血管危险因素数目分为不同亚组进行分层应变分析,结果显示化疗后心血管危险因素数量与分层应变参数显著相关。以上结果提示,分层应变可更准确地反映各层心肌损伤程度,内层心肌受化疗药物的影响最大。

3 斑点追踪成像衍生技术

3.1 左心室压力-应变环(pressure-strain loops,

PSL) PSL 是由 RUSSELL 等^[24]提出的基于 2D-STI 估测左心室心肌做功情况的方法,通过将二维应变参数 GLS 与肱动脉袖带测压法所测收缩压进行综合分析而得到 PSL,从而获得左心室心肌做功参数,包括整体做功指数(global work index, GWI)、整体有用功(global constructive work, GCW)、整体无用功(global wasted work, GWW)及整体做功效率(global work efficiency, GWE)等。PSL 计算心肌做功时将心脏后负荷(血压)考虑在内,有效消除了后负荷对心肌应变的影响,可真实反映左心室心肌功能^[25]。柴玉娇等^[26]对比观察乳腺癌患者化疗前与化疗 3 个疗程后的应变及心肌做功参数,发现化疗后 GLS、GWI、GCW 及 GWE 较化疗前降低而 GWW 升高,GLS 与 GWI、GCW 呈正相关。苗爱雨等^[27]报道,乳腺癌患者化疗 2 个疗程后 GWW、GWE 与化疗前差异均有统计学意义, GWW、GWE 变化早于 GLS、GCW 及 GWI 等参数,说明 GWW 及 GWE 较其他参数更敏感。通过 PSL 获取左心室心肌做功参数,与斑点追踪应变参数结合,能更有效地识别乳腺癌化疗后早期亚临床心肌损伤。

3.2 速度向量成像(velocity vector imaging, VVI)

VVI 是在 2D-STI 基础上融入二维像素空间相干、边界追踪等新技术,随图像变化而逐帧跟踪心肌运动,克服了传统二维超声测量参数时具有的角度依赖性,且能不受心脏搏动引发的摆动影响而定量获得心肌在心脏收缩及舒张过程中的运动速率、应变及应变率等参数,准确反映心肌功能情况^[28]。蒋映丰等^[29]对化疗患者进行 VVI 检查,发现化疗 2 个疗程后舒张早期峰值应变率(diastolic maximum strain rate, DSR)已较化疗前显著减低,左心室游离壁舒张期峰值速率亦较治疗前明显减低。尹海军等^[30]按化疗方案将乳腺癌患者分为联合化疗组与联合化疗+赫赛汀组进行 VVI 分析,发现化疗开始后常规超声所测左心室心肌参数差异尚无统计学意义时,左心室各心肌节段收缩期峰值应变率(systolic maximum strain rate, SSR)及 DSR 已较化疗前明显减低,且加用赫赛汀患者化疗后期 SSR、DSR 均较常规联合化疗患者明显减低,提示 VVI 可于常规超声更敏感地显示左心室心肌损伤。

4 小结与展望

超声心动图无创、经济、快捷,长期以来一直是恶性肿瘤化疗期间监测心功能的首选影像学方法;而常规超声对早期亚临床心功能变化的敏感性较低,限制了其临床使用价值。超声新技术的出现很好地弥补了常规二维超声的不足。超声新技术与其他影像学手段

如心肌核素显像、心脏 MRI 相结合,辅以血清标记物等生化指标,可显著提高临床早期识别乳腺癌化疗患者心功能变化的能力。由于不同厂商所售超声诊断设备存在差异,且不同医师图像采集及数据分析习惯不一,可能造成各项参数结果存在一定偏差。今后需更多研究来完善和规范新技术的使用及确定相关参数的正常参考值范围。

[参考文献]

- [1] LEVIS B E, BINKLEY P F, SHAPIRO C L. Cardiotoxic effects of anthracycline-based therapy: What is the evidence and what are the potential harms? [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(8): e445-e456.
- [2] DOGRU A, CABUK D, SAHIN T, et al. Evaluation of cardiotoxicity via speckle-tracking echocardiography in patients treated with anthracyclines [J]. *Onkologie*, 2013, 36 (12): 712-716.
- [3] SUGENG L, MOR-AVI V, WEINERT L, et al. Quantitative assessment of left ventricular size and function: Side-by-side comparison of real-time three-dimensional echocardiography and computed tomography with magnetic resonance reference [J]. *Circulation*, 2006, 114(7): 654-661.
- [4] WALKER J, BHULLAR N, FALLAH-RAD N, et al. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: Comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(21): 3429-3436.
- [5] 伍婷婷, 姜凡, 张新书, 等. RT-3DE 技术评价蒽环类药物对乳腺癌患者左室收缩同步性的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2015, 50 (5): 653-656.
- [6] KHOURI M G, HORNSBY W E, RISUM N, et al. Utility of 3-dimensional echocardiography, global longitudinal strain, and exercise stress echocardiography to detect cardiac dysfunction in breast cancer patients treated with doxorubicin-containing adjuvant therapy [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 143(3): 531-539.
- [7] MEDVEDOVSKY D, MOR-AVI V, AMZULESCU M, et al. Three dimensional echocardiographic quantification of the left-heart chambers using an automated adaptive analytics algorithm: Multicentre validation study [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018, 19(1): 47-58.
- [8] 黄微, 彭格红, 彭良琴. 3D-HM 监测乳腺癌患者不同化疗周期左室收缩功能变化的应用 [J]. *中国超声医学杂志*, 2020, 36(2): 118-121.
- [9] BISWAS M, SUDHAKAR S, NANDA N C, et al. Two- and three-dimensional speckle tracking echocardiography: Clinical applications and future directions [J]. *Echocardiography*, 2013, 30 (1): 88-105.
- [10] LANG R M, BADANO L P, MOR-AVI V, et al.

- Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16(3):233-270.
- [11] 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.
- [12] SAWAYA H, SEBAG I A, PLANA J C, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(5):596-603.
- [13] TARANTINI L, GULIZIA M M, DI LENARDA A, et al. ANMCO/AIOM/AICO consensus document on clinical and management pathways of cardio-oncology: Executive summary[J]. *Eur Heart J Suppl*, 2017, 19 (Suppl D): D370-D379.
- [14] ANQI Y, YU Z, MINGJUN X, et al. Use of echocardiography to monitor myocardial damage during anthracycline chemotherapy[J]. *Echocardiography*, 2019, 36(3):495-502.
- [15] CARDINALE D, COLOMBO A, BACCHIANI G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy [J]. *Circulation*, 2015, 131 (22): 1981-1988.
- [16] 张艳,姜志荣,田雨,等.实时三维斑点追踪成像评价乳腺癌蒽环类化疗对左室功能的影响[J].中国医学影像学杂志,2019,27(5):333-338.
- [17] CHEN J, WANG L, WU F F, et al. Early detection of cardiotoxicity by 3D speckle tracking imaging of area strain in breast cancer patients receiving chemotherapy [J]. *Echocardiography*, 2019, 36(9):1682-1688.
- [18] 刘晓丽,张文华,宋昕殊,等.应用三维斑点追踪技术评价蒽环类药物对乳腺癌化疗患者心肌损害及转归[J].中国超声医学杂志,2019,35(8):696-699.
- [19] LI H, LIU C, ZHANG G, et al. The early alteration of left ventricular strain and dys-synchrony index in breast cancer patients undergoing anthracycline therapy using layer-specific strain analysis[J]. *Echocardiography*, 2019, 36(9):1675-1681.
- [20] 崔洪岩,礼广森,张宇虹,等.斑点追踪成像技术评价表阿霉素对乳腺癌患者左心室心肌纵向分层应变的影响[J].中国介入影像与治疗学,2016,13(12):753-756.
- [21] 何璇,赵晓莉,王少春,等.斑点追踪分层应变技术评价蒽环类化疗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.
- [22] 马勇,金洁,陈勇,等.纵向分层应变技术评估蒽环类药物化疗后乳腺癌患者左心收缩功能[J].中国医学影像技术,2017,33(5):708-712.
- [23] 谭娅,马会林,胡波,等.斑点追踪分层应变技术评价心血管危险因素对表柔比星化疗乳腺癌患者左室运动功能的影响[J].中华超声影像学杂志,2020,29(1):25-30.
- [24] RUSSELL K, ERIKSEN M, AABERGE L, et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: A non-invasive index of myocardial work[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(6):724-733.
- [25] CHAN J, EDWARDS N F A, KHANDHERIA B J, et al. A new approach to assess myocardial work by non-invasive left ventricular pressure-strain relations in hypertension and dilated cardiomyopathy[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019, 20(1):31-39.
- [26] 柴玉娇,袁建军,朱好辉,等.超声压力-应变环技术评价乳腺癌化疗后心肌做功能力的改变[J].中国医学影像学杂志,2020,28(10):757-760,765.
- [27] 苗爱雨,智文祥,周瑾,等.二维斑点追踪成像技术结合心肌做功评价蒽环类药物对乳腺癌患者左室功能的影响[J].中国癌症杂志,2020,30(10):806-811.
- [28] JINY, GAO Y, HOU R, et al. Evaluation of left ventricular myocardial movement in rats by velocity vector imaging [J]. *PLoS One*, 2020, 15(10):e0239869.
- [29] 蒋映丰,周启昌,唐中华,等.速度向量成像技术评价表阿霉素复合药物所致早期心肌损害[J].中南大学学报(医学版),2013,38(4):376-382.
- [30] 尹海军,冯天鹰,红华,等.速度向量成像技术定量评价联合化疗乳腺癌患者左心室心肌损害[J].中国医学影像技术,2019,35(3):341-345.