

Anthracycline 類化療藥物引起的心臟毒性概論

黃美智 柯榮川

一、前言

有許多化療藥品都可能會引起心毒性，其中以 Anthracyclines 最為惡名昭彰，會造成不可逆甚至是致命的心毒性。要降低這些藥物的心毒性通常需要藉由降低劑量，但也可能因此降低生存率及治癒率。

二、病理機轉

Anthracyclines 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 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 Anthracyclines 造成心毒性的機轉似乎與其抗癌作用之機轉不同。

Anthracyclines 中以 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 ROS(Reactive oxygen species)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。

三、危險因子

1. 累積劑量

早期的研究報告顯示^[6]，當病患接受 Doxorubicin 累積劑量達 400、550、及 700 mg/m² 時，心毒性的發生率分別為 3%、7% 及 18%；另一篇研究^[3]指出，當病患接受 Doxorubicin 累積劑量達 550、600、以及大於 600 mg/m² 時，心毒性的發生率分別為 4%、18% 及 36%。因此建議若病患接受 Doxorubicin 治療時，終身累積劑量不得超過 550 mg/m²。若是以 Epirubicin 治療，則終身累積劑量建議不得超過 900 mg/m²^[4]。

但在病患接受治療過程中，還是會以監測心臟功能取代累積劑量作為是否繼續治療的依據。因此，若是病患在治療期間出現了心毒性相關症狀，即使累積劑量未達建議值，仍應停止繼續 Anthracyclines 治療；反之，若病患的 Anthracyclines 累積劑量超過建議值，但病患並未出現心毒性且因病情需要仍須繼續治療時，可以考慮繼續使用 Anthracyclines 治療。

2. 給藥速度

與 IV bolus 給藥方式比較，以長時間連續輸注方式給藥造成心毒性的機率較低；但是臨床上大部分仍以 IV bolus 給藥居多，主要是因為以連續輸注方式給藥須要考慮到靜脈管路的問題，且會因長時間輸注而增加住院治療的時間，因此而增加治療成本。

3. 病患年紀

年紀太大或太小都會讓病患在較低的 Anthracycline 累積劑量下就可能發生心毒性。就年長病患而言，無法分辨心毒性的產生，是因為原本潛在的心臟疾病增加病患對 Anthracycline 的敏感性，還是因為器官功能年老衰退，使其無法恢復或忍受額外的心臟損傷所造成。

4. 同時接受放射治療

若病患曾接受過 Mediastinal irradiation，會增加 Anthracycline 引起心毒性的可能性，因放射線會造成內皮細胞受損並減少冠狀動脈血流量。尤其是曾接受過左側乳房放射線治療的婦女，接受 Anthracyclines 治療引起心毒性的機率會更高，而造成心毒性的程度仍與累積劑量有關。

5. 同時使用其它會造成心毒性的化療藥

同時使用其它會造成心毒性的化療藥會加重 Anthracyclines 產生心毒性的機率，尤其是乳癌患者常使用的化療藥物，例如：Cyclophosphamide、Paclitaxel、Docetaxel、Trastuzumab 等，也是常見會造成心臟毒性的藥物，若同時並用時，更須謹慎監測病患的心臟功能。

6. 接受幹細胞移植的患者

這些病患因為在進行幹細胞移植之前會先給與 Cyclophosphamide 合併放射線治療，若以前曾經接受過 Mediastinal irradiation 或 Anthracyclines 藥物，在接受骨髓移植的同時，發生心臟毒性的機率也會大幅增加。

四、如何降低 Anthracyclines 造成的心毒性

1. 改變藥物結構

當 Doxorubicin 被發現有心臟毒性之後，開始有人研究改變 Doxorubicin 的分子結構，希望能降低或減少心毒性但卻不會影響抗癌療效。常被使用的結構類似物包括有 Epirubicin、Idarubicin 及 Mitoxantrone。

Epirubicin 每 mg 產生的心毒性機率比 Doxorubicin 低，若病患以 Epirubicin 治療，建議最大累積劑量為 900 mg/m^2 。但另一方面來說，Epirubicin 的藥效也比 Doxorubicin 低，因此，在相同的劑量強度下，Epirubicin 所造成的心臟毒性是否真的比較低，目前未有定論。

Idarubicin 是 Anthracyclines 中心臟毒性最小的，比較發生充血性心臟衰竭 (Congestive heart failure; CHF) 的機率由高到低為：Doxorubicin > Epirubicin > Idarubicin。Idarubicin 的最大累積劑量尚未被確立，一般建議不要超過 150 mg/m^2 ^[4]。

Mitoxantrone 屬於 Anthraquinone 類藥品，結構上類似 Anthracyclines，但是心臟毒性相對來說較低。Mitoxantrone 引起的心臟毒性也與累積劑量有關，一般建議最大累積劑量不要超過 140 mg/m^2 ^[4]。

另外，也有廠商將 Doxorubicin 作成微脂粒 (Liposome) 劑型，可以使病患忍受較高的 Doxorubicin 的累積劑量，即使在累積劑量達 500 mg/m^2 下，

出現心肌受損的比例也比傳統 Doxorubicin 低，但仍須長期監測並繼續評估此劑型之 Doxorubicin 在降低心毒性上的成效。

2. 使用 Dexrazoxane

Dexrazoxane 為一輔助藥物，與 Anthracycline 一起給予以預防心毒性的發生。Dexrazoxane 為類似 EDTA 之螯合劑，它可與因脂質過氧化所釋放出的鐵離子結合來預防 Anthracyclines 造成的心臟損傷。

但是，Dexrazoxane 的使用目前仍有爭議，因為它可能會增加 Anthracyclines 的骨髓抑制作用造成病患的免疫功能低下，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 Doxorubicin 時、或是在累積劑量達 300 mg/m^2 後才給予都具有心臟保護作用。

五、Dexrazoxane 的建議劑量與使用時機

Dexrazoxane 與 Doxorubicin 的給藥劑量以 10:1 的比例給藥；例如，若病患接受 50 mg/m^2 的 Doxorubicin，則要給與 500 mg/m^2 的 Dexrazoxane。Dexrazoxane 以靜脈輸注方式給藥，Doxorubicin 須在 Dexrazoxane 給藥後 30 分鐘之內儘快給與。若病患腎功能不全(肌肝酸清除率小於 40 ml/min)，Dexrazoxane 劑量要減半，與 Doxorubicin 改為以 5:1 的比例給藥；而肝功能不全的病患，因為 Doxorubicin 本身在膽紅素過高的情況下已經會作劑量的調整了，所以 Dexrazoxane 與 Doxorubicin 仍維持以 10:1 的比例給藥即可。

根據 ASCO 的建議，Dexrazoxane 不需要在一開始以 Doxorubicin 治療時就給藥，如果是乳癌患者，接受 Doxorubicin 累積劑量達 300 mg/m^2 時就要開始給予 Dexrazoxane；如果是其他癌症患者，接受 Doxorubicin 累積劑量達 300 mg/m^2 時也可以考慮給予 Dexrazoxane。

六、Anthracyclines 引起之心毒性的治療

目前關於 Anthracyclines 引起之心衰竭治療主要是症狀治療，藥物投與的目的是要降低後負荷(Afterload)及增加心臟收縮，常用藥物包括利尿劑、血管收縮素轉化酶抑制劑(Angiotensin converting enzyme inhibitor；ACEI，降低後負荷)以及毛地黃(Digoxin，增強心臟收縮)。在動物試驗中建議也可以嘗試使用 Carvedilol (Beta blocker) 來治療 Anthracyclines 引起的心衰竭。

預後的好壞，則與病患第一次被診斷時心臟功能受損的程度有關；與 LVEF (Left ventricular ejection fraction)下降但沒有出現症狀的病患相比較，有出現臨床症狀的病患預後較差。

七、病患接受 Doxorubicin 治療過程中的監測原則

在病患接受 100 mg/m^2 Doxorubicin 前要完成第一次的放射性核素心血管造

影 (Radionuclide Angiocardigraphy) 以計算病患在治療前的 LVEF；其後的檢查時間點則是根據病患的 LVEF 而有所不同：

1. 病患的 Baseline LVEF 是正常的($>50\%$)

第二次的放射性核素心血管造影檢查在累積劑量達 $250\sim 300\text{ mg/m}^2$ 時執行。若病患有下列情況時，在累積劑量達 400 mg/m^2 時須再重複一次放射性核素心血管造影：有已知的心臟相關疾病、接受放射線治療、EKG 檢查異常、同時併用 Cyclophosphamide。若病患沒有上述之危險因子，則在累積劑量達 450 mg/m^2 後，在每次給藥前都必須作一次心血管攝影檢查以評估心臟功能，一但出現心毒性則立即停藥。

2. 病患的 Baseline LVEF 是異常的($\leq 50\%$)

若病患一開始的 LVEF 就小於 30% ，則不建議給予 Doxorubicin 治療。若是 LVEF 在 $30\%\sim 50\%$ 之間，則在每次給藥前都必須作一次心血管攝影檢查以評估心臟功能，一旦病患的 LVEF 下降超過 10% 或下降到 30% 以下，則要立即停止 Doxorubicin 治療。

八、在兒童方面的心毒性

在 1991 年第一次有因童年時期罹患癌症接受 Doxorubicin 治療的存活者發生心毒性的報告，危險因子最主要的還是與累積劑量有關，其他危險因子包括：同時接受放射線治療、開始治療的年齡以及治療時間的長短等；其中，罹患急性骨髓性白血病的唐氏症兒童，接受 Anthracyclines 治療導致心毒性的發生率比一般兒童還要來得更高。

Dexrazoxane 雖然被證實在兒童身上對於 Anthracyclines 造成的晚發性心毒性有預防效果，但同時也會增加罹患第二癌症的風險，因此，根據 ASCO 的治療指引，並不建議兒童使用 Dexrazoxane 來預防心毒性。而一旦發生心毒性，治療藥物以 ACEI 為首選藥。

九、結論

Anthracyclines 是在癌症治療上使用非常頻繁的化療藥物，但它所導致的心臟毒性卻會帶給病患另一個危機，而目前唯一被證實有心臟保護作用的藥物 -Dexrazoxane- 在台灣又尚未被核准上市。因此，身為醫療人員，在病患接受 Anthracyclines 治療期間，除了要計算病患目前的累積劑量之外，仍須觀察並監測病患的心臟功能，一旦出現心毒性，即使是尚未達最大累積劑量，還是必須重新評估繼續使用 Anthracyclines 治療的必要性，以避免病患的心臟功能進一步惡化。而如何在 Anthracyclines 藥物療效與心臟毒性之間取得平衡，也是未來仍要繼續努力的目標。

參考資料

- 1、Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents. Vinita B. Pai and Milap C. Nahata. *Drug safety* 2000 Apr; 22(4):263-302
- 2、Cardiotoxicity of cancer therapy. Justin D. Floyd, Duc T. Nguyen, Raymond L. Lobins, Qaiser Bashir, Donald C. Doll, and Michael C. Perry. *Journal of clinical oncology* 23:7685-7696
- 3、Current Concepts: Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. Singal, Pawan K.; Iliskovic, Natasha. *N Engl J Med* 1998 Sep 24;339(13):900-5
- 4、Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. Ryberg M; Nielsen D; Skovsgaard T; Hansen J; Jensen BV; Dombernowsky P. *J Clin Oncol* 1998 Nov;16(11):3502-8.
- 5、Dexrazoxan. A review of its use for cardioprotection during anthracyclines chemotherapy. Risto S. Cvetković and Lesley J. Scott. *Drugs* 2005; 65(7):1005-1024
- 6、Cardiotoxicity of anthracycline-like chemotherapy agents. Justin Floyed, James P Morgan and Michael C Perry. <http://www.utdol.com>
- 7、Iron is not involved in oxidative stress-mediated cytotoxicity of doxorubicin and bleomycin. H Kaiserová, G J M den Hartog, T imnek, L Schröterová, E Kvasniková and A Bast. *British Journal of Pharmacology* (2006) 149, 920–930.
- 8、Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy.van Dalen EC; van der Pal HJ; Caron HN; Kremer LC. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD005008.
- 9、Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: the Dana-Farber 91-01 Acute Lymphoblastic Leukemia protocol. Lipshultz SE; Giantris AL; Lipsitz SR; Kimball Dalton V; Asselin BL; Barr RD; Clavell LA; Hurwitz CA; Moghrabi A; Samson Y; Schorin MA; Gelber RD; Sallan SE; Colan SD. *J Clin Oncol.* 2002 Mar 15;20(6):1677-82.
- 10、Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. Lipshultz SE; Lipsitz SR; Sallan SE; Dalton VM; Mone SM; Gelber RD; Colan SD. *J Clin Oncol* 2005 Apr 20;23(12):2629-36.
- 11、Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumour at the Institut Gustave Roussy. Pein F; Sakiroglu O; Dahan M; Lebidois J; Merlet P; Shamsaldin A; Villain E; de Vathaire F; Sidi D; Hartmann O. *Br J Cancer* 2004 Jul 5;91(1):37-44.
- 12、Noninvasive evaluation of late anthracycline cardiac toxicity in childhood cancer survivors. Hudson MM; Rai SN; Nunez C; Merchant TE; Marina NM; Zalamea N; Cox C; Phipps S; Pompeu R; Rosenthal D. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 20;25(24):3635-43.