

肺癌调强放疗引起放射性心脏损伤的相关因素

陈智琴, 李思涵, 李 光

(中国医科大学附属第一医院, 辽宁 沈阳 110001)

摘 要: [目的] 观察肺癌调强放射治疗(IMRT)所致放射性心脏损伤的相关影响因素。[方法] 回顾性分析 2015 年 10 月至 2017 年 3 月期间接受 IMRT 的 61 例肺癌患者, 采用 RTOG 标准评价患者急性放射性心脏损伤(RIHD)状况。剂量体积直方图(DVH)评估物理学参数。对与 RIHD 相关的临床因素及物理参数进行相关性分析及 Mann-Whitney 秩和检验。采用线性回归多重共线性诊断 DVH 物理参数之间的共线性并纠正。采用 Logistic 法进行多因素分析。[结果] 30 例发生了 1 级急性放射性心脏损伤, 发生率为 49.2%。性别、肿瘤分类、临床 N 分期、高血压病史与 RIHD 具有相关性($r=-0.241\sim 0.258, P<0.05$)。发生 RIHD 组与未发生 RIHD 组在心脏 V5~V50、心脏平均剂量、心脏体积、PTV/心脏体积比、以及心脏各腔左心房 Dmean、D50、V5~60; 左心室 Dmean、D50、V20; 右心房 Dmean、D50、V5、V20; 右心室 Dmean、D50、V5~50 差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic 多因素分析显示高血压史、心脏体积、PTV/心脏体积比、右心室 DVH 参数是 RIHD 的独立预后因素。[结论] 较小心脏体积及较大 PTV/心脏体积比的肺癌患者 RIHD 明显增加, 特别既往存在高血压。右心室 DVH 参数, 尤其是 D50 可评估预测 RIHD 的发生。

关键词: 调强放射治疗; 肺肿瘤; 放射性心脏损伤; 剂量体积直方图

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)10-0981-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.10.B009

Related Factors for Radiation-Induced Heart Damage After Intensity Modulated Radiation Therapy in Patients with Lung Cancer

CHEN Zhi-qin, LI Si-han, LI Guang

(The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China)

Abstract: [Objective] To examine the risk factors of radiation-induced heart damage (RIHD) in the patient with lung cancer treated with intensity modulated radiation therapy(IMRT). [Methods] From October 2015 to March 2017, 61 patients with lung cancer underwent IMRT. The RIHD after treatment was assessed with RTOG standard. The dosimetric parameters were evaluated by dose volume histogram (DVH). The related clinical and dosimetric parameters were analyzed by Spearman correlation and Mann-Whitney rank sum test. Linear regression was used for diagnosis and rectification of the multiple collinearity. Logistic regression was used for multivariate analysis. [Results] The overall incidence rate of RIHD was 49.2% (30 patients), all of grade 1.0. Spearman correlation analysis showed that the factors correlated with RHID were gender, tumor classification, clinical N stage and history of hypertension ($r=-0.241\sim 0.258, P<0.05$). Mann-Whitney rank sum test showed that there were significant differences in heart V5~V50, heart medium dose, heart volume, PTV/heart volume and D_{mean}, D50, V5~60 of left atrium, D_{mean}, D50, V20 of left ventricle, D_{mean}, D50, V5, V20 of right atrium and D_{mean}, D50, V5~50 of right ventricle between RHID and non-RHID groups($P<0.05$). Multivariate analysis showed that history of hypertension, heart volume, PTV/heart volume and right ventricle DVH variable were independent risk factors for RHID. [Conclusion] Patients with smaller heart volume and larger PTV/heart volume would increase the risk of RHID, especially those with history of hypertension. Right ventricle DVH, especially D50 may be used for assessing and predicting RHID after IMRT in lung cancer patients.

Subject words: intensity modulated radiation therapy; lung cancer; radiation-induced heart damage; dose volume histogram

放射治疗是肺癌的主要治疗手段之一, 随着肺

癌放射治疗疗效的提高, 肺癌患者生存时间不断延长, 放射性心脏损伤逐渐成为影响肺癌患者生存的一个重要因素^[1]。既往研究认为心脏对放射线具有较高的抵抗性和耐受力, 但近年来临床实践表明胸

通讯作者: 李光, 主任, 主任医师, 博士; 中国医科大学附属第一医院放疗科, 辽宁省沈阳市和平区南京北街 155 号(110001);
E-mail: liguang_cmu@163.com

收稿日期: 2017-10-25; **修回日期:** 2017-12-14

部放射治疗可引起不同程度的心脏损伤^[2-4]。为此,我们分析了 61 例接受同步放化疗肺癌患者的临床资料,并通过放射治疗计划系统剂量体积直方图(DVH)评估正常组织器官受照射的物理参数,分析急性放射性心脏损伤相关的临床因素和物理参数,从而进一步指导临床。

1 资料与方法

1.1 入组标准

经病理确诊、初次接受治疗的肺癌患者;年龄 ≤ 70 岁,KPS评分 ≥ 70 分;预期生存期 ≥ 3 个月;治疗前心电图、心肌酶、肌钙蛋白均正常;放疗中、放疗结束、自放疗开始 3 个月可获得心脏放射性损伤评价的数据者。排除标准:既往有严重心脏病史,并在 3 个月内急性发作;由于各种原因未能完成胸部放疗计划。

1.2 临床资料

2015 年 10 月至 2017 年 3 月就诊于中国医科大学附属第一医院接受同步放化疗的 61 例肺癌患者。全组患者中位年龄 62 岁(30~70 岁),男女比例为 47:14,左右肺癌比例为 28:33。参照 AJCC 肺癌第 7 版分期标准进行临床 N 分期(Table 1)。

1.3 治疗方式

采用热塑膜固定体位,CT 模拟扫描定位,Raystation 计划系统进行图像数字化传输、三维重建、勾画 GTV 包括原发病灶及转移淋巴结,将 GTV 均匀外扩 5~8mm 为临床靶区 CTV,CTV 外扩 5~10mm 为计划靶区 PTV。患者均采用 IMRT,PTV 处方剂量 50~60Gy,2.0Gy/次,5 次/周,共 25~30 次。要求 PTV D95 接受 100%的处方剂量照射。所有患者均进行同步放化疗,化疗以铂类为基础的治疗方案。

1.4 物理参数

根据剂量体积直方图(DVH)计算 GTV、PTV、PTVmax(PTV 最大剂量)、心脏 V5~V60(接受 5、10、20、30、40、50、60Gy 剂量照射的心脏体积所占的百分比)、心脏平均剂量、心脏体积、心脏最大剂量、PTV/心脏体积比、以及左心房、左心室、右心房、右心室的平均剂量、D50(D50 为 50%心脏各腔体积所接受的照射剂量)、V5~V60。

1.5 放射性心脏损伤评价标准

依据美国肿瘤放射治疗协作组(radiation thera-

Table 1 Baseline characteristics of patients

Factors	Cases	Percentage(%)
Age(years)		
≤ 62	34	55.7
> 62	27	44.3
Gender		
Male	47	77.0
Female	14	23.0
Left/right cancer		
Left	28	45.9
Right	33	54.1
Classification		
Central type	47	77.0
Peripheral type	14	23.0
Pathological type		
SCLC	27	44.3
NSCLC	34	55.7
Hypertension		
No	49	80.3
Yes	12	19.7
Smoking		
Yes	39	63.9
No	22	36.1
Clinic N stage		
0	4	6.6
1	11	18.0
2	34	55.7
3	12	19.7

py oncology group, RTOG)放射性心脏损伤标准进行评价,急性放射性心脏损伤(radiation-induced heart damage, RIHD)定义为发生在放疗开始后 90 天内发生的放射性心脏损伤。并根据临床症状严重程度和客观心脏损伤评价影像学表现按 RTOG 标准分为 0~4 级。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。变量间的相关性采用 Spearman 相关性检验;非正态分布资料采用 Mann-Whitney 秩和检验进行单因素分析;多元线性回归多重共线性诊断 DVH 物理参数之间的共线性,主成分回归分析进行纠正。Logistic 多因素分析筛选放射性心脏损伤的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 放射性心脏损伤发生率及生存情况

观察期间 30 例患者发生心脏损伤,发生率为

49.2%，出现放射性心脏损伤的时间为治疗后 27~90d(中位时间 42d)。心电图变化:17 例窦性心动过速,7 例 ST 段改变,2 例偶发房早,1 例左室高电压,1 例室早,1 例心律不齐,1 例阵发性房颤。25 例于放疗中及放疗结束时出现心电图异常改变,放疗开始 3 个月复查时,14 例恢复正常,仍有 11 例异常(7 例窦性心动过速,3 例 ST 段改变,1 例左室高电压),5 例于放疗后出现心电图异常(3 例心动过速,1 例室早,1 例房早,1 例 ST 段改变);9 例患者出现轻度心肌酶异常,3 个月后复查均恢复正常值。6 例出现 cTnI 升高,均在正常范围内。本研究中患者均为 1 级 RHID,未发现 2 级及以上 RHID。随访率为 100%,中位随访时间 12 个月(3~20 个月)。至 2017 年 6 月 1 日随访结束时间,61 例患者中 43 例患者生存,死亡 18 例(16 例死于肿瘤,1 例脑出血,1 例肺部感染)。

2.2 影响放射性心脏损伤的因素分析

年龄、病理类型、吸烟史、肺癌位置(左/右)对放射性心脏损伤无明显影响。性别、肿瘤分类、临床 N 分期、高血压病史与放射性心脏损伤具有相关性($r=-0.241\sim-0.258, P<0.05$);男性、中央型、临床 N 分期越晚、具有高血压病史者的放射性心脏损伤发生的概率越高。

发生放射性心脏损伤组与未发生放射性心脏损伤组物理参数间的关系分析,心脏 V5~V50 心脏平均剂量、心脏体积、PTV/心脏体积比,差异具有统计学意义($P<0.05$)。而 PTV、GTV、心脏 V60、心脏 Dmax 物理参数不是影响放射性心脏损伤发生的因素($P>0.05$)(Table 2)。心脏各腔结果显示:左房 Dmean、D50、V5~60;左室 Dmean、D50、V20;右房 Dmean、D50、V5、V20;右室 Dmean、D50、V5~50 是心脏放射性损伤的影响因素($P<0.05$)(Table 3)。

将上述心脏 DVH 中物理学参数进行共线性分析,结果显示:心脏 V5~V50、心脏平均剂量;左房 Dmean、D50、V5~60;左室 Dmean、D50、V20;右房 Dmean、D50、V5、V20;右室 Dmean、D50、V5~50 方差膨胀因子 VIF 值均大于 10,存在多重共线性,分别对其进行因子分析对预选变量进行筛选处理,全心 DVH 参

数变量、左心房 DVH 参数变量、左心室 DVH 参数变量、右心房 DVH 参数变量、右心室 DVH 参数变量,去除多重共线性影响。

2.3 放射性心脏损伤的 Logistic 多因素分析

将上述 $P<0.05$ 的因素及处理后变量(性别、肿瘤分类、临床 N 分期、高血压病史、心脏体积、PTV/心脏体积全心 DVH 参数变量、左心房 DVH 参数变量、左心室 DVH 参数变量、右心房 DVH 参数变量、右心室 DVH 参数变量)进行 Logistic 多因素分析,结果显示:高血压病史、心脏体积、PTV/心脏体积比、右心室 DVH 参数变量是放射性心脏损伤的独立预后因素(Table 4)。

2.4 右心室 DVH 物理参数预测 RHID 的 ROC 曲线

右心室 Dmean、D50、V5~40 能预测 RHID 的发生,其曲线下面积在 0.653~0.719 之间,D50 的曲线下面积为 0.719,具有中等准确性(Figure 1)。

Table 2 DVH difference between RHID and non-RHID patients by Mann-Whitney rank sum test

Factors middle value	RHID (n=30)	Non-RHID (n=31)	P
PTVmax(Gy)	68.05(46.11~73.91)	66.41(53.7~70.51)	0.070
PTV(cm ³)	182.5(70~765)	265(59~605)	0.067
GTV(cm ³)	40.5(2.3~161)	70(2.6~864)	0.211
Lung V20(%)	17(0~22)	17(7.1~26)	0.121
Lung V30(%)	11(0~17)	12(2~16)	0.005
Lung Dmean(Gy)	10(0.5~13)	11(4.6~14)	0.007
Lung Dmax(Gy)	61(1.6~66)	62(35~66)	0.474
Lung Volume(cm ³)	2744(1244~5472)	2873(413.1~5516)	0.474
Heart V5(%)	51.5(1.9~99)	38(0~94)	0.020
Heart V10(%)	39(0~94)	29(0~85)	0.021
Heart V20(%)	27.5(0~76)	19(0~61)	0.009
Heart V30(%)	18.5(0~61)	15(0~51)	0.006
Heart V40(%)	8.75(0~48)	8.6(0~40)	0.001
Heart V50(%)	2.15(0~24)	2.6(0~28)	0.002
Heart V60(%)	0.55(0~4.9)	0.5(0~5.5)	0.094
Heart Dmax(Gy)	57(5.8~65)	58(2.4~64)	0.064
Heart Dmean(Gy)	13(0.9~35)	11(0.5~30)	0.007
Heart Volume(cm ³)	604(488~1006)	656(336~824)	<0.001
PTV/heart Volume	0.45(0.16~1.34)	0.29(0.07~0.78)	0.005

Table 3 DVH of all chambers of heart by Mann-Whitney rank sum test

P value	Dmean	D50	V5	V10	V20	V30	V40	V50	V60
LA	0.003	0.019	0.042	0.034	0.016	0.015	0.004	0.007	0.040
LV	0.019	0.021	0.118	0.134	0.044	0.060	0.159	0.151	0.526
RA	0.021	0.019	0.027	0.078	0.019	0.005	0.188	0.090	0.574
RV	0.002	0.001	0.003	0.006	0.013	0.002	<0.001	0.001	0.151

Note: LA; left atrium; LV; left ventricle; RA; right atrium; RV; right ventricle

Table 4 Univariate and multivariate analysis of RHID

Factor	B	SE	Wald	df	P	Exp(B)
Gender	0.003	1.021	0.000	1	0.998	1.003
Classification	-1.240	0.837	2.198	1	0.138	0.289
Clinic N stage	-1.002	0.600	2.792	1	0.095	0.367
Hypertension	2.254	1.044	4.656	1	0.031	9.523
PTV/heart volume	-5.822	2.508	5.388	1	0.020	0.003
Heart volume(cm ³)	0.017	0.005	10.176	1	0.001	1.017
Whole heart DVH	0.910	1.334	0.466	1	0.495	2.485
Left atrium DVH	-2.074	1.164	3.177	1	0.075	0.126
Right atrium DVH	1.222	0.672	3.306	1	0.069	3.394
Left ventricle DVH	1.502	0.857	3.070	1	0.080	4.491
Right ventricle DVH	-3.151	1.147	7.548	1	0.006	0.043

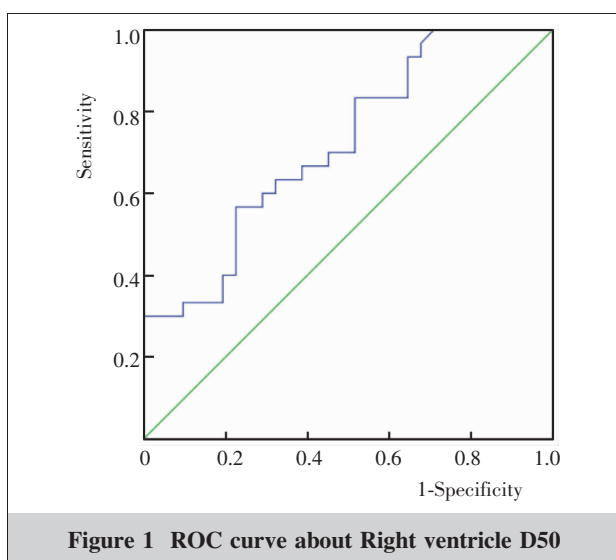


Figure 1 ROC curve about Right ventricle D50

3 讨论

放射性心脏损伤包括心包炎、心肌病和心肌纤维化、冠状动脉疾病、心包积液或收缩、瓣膜疾病和心律失常等^[5,6]。目前认为其发生与微血管损伤、炎症、纤维化等相关,但是各种RIHD病理学的确切机制尚未完全了解。

心电图是反映心脏传导系统异常的敏感指标之一,也是放射性心脏损伤的最常见表现。国内外数据显示,当心脏放射性损伤后,心电图最容易出现的改变为ST段改变、T波异常、窦性心动过速等,发生率为28.7%~68.5%^[7-9]。在无临床干预的情况下放疗后半年内有58%~70%可恢复正常,提示放射性心脏损伤的心电图改变多数是可逆的^[10]。本研究中显示,放疗开始后3个月内心电图异常的发生率为49.2%,

25例于放疗中及放疗结束时出现心电图异常改变,放疗开始3个月复查时,14例恢复正常,与报道一致。学者研究显示接受胸部照射50~60Gy,心肌酶谱异常发生率为28.5%,肌钙蛋白I对放射性心肌损伤的诊断具有更高的敏感度和特异性,心脏受照40Gy时肌钙蛋白异常发生率为30%,随着心脏受照射剂量的增高,肌钙蛋白异常发生率更是高达67.3%~73.3%^[11]。本研究中,早期心肌酶及肌钙蛋白I异常发生率比文献报道低,可能

与采用调强放射治疗大大限制了正常组织的照射量;也可能由于心肌酶及血清肌钙蛋白主要反映心脏受高剂量照射后急性损伤,高峰值持续时间短,随着时间延长,受照心肌细胞逐渐修复,组织纤维化形成,分泌量亦相应减少有关^[12]。

放射性心脏损伤临床影响因素包括年龄、前纵隔或左侧胸部放疗、肿瘤位置靠近或侵及心脏、总照射剂量、单次剂量、同步/序贯化疗、存在其他心脏危险因素(如肥胖、高胆固醇血症、吸烟、2级以上高血压、糖尿病)、既往心血管病史等^[13-15]。本研究单因素分析结果中,性别、肿瘤分类、临床N分期、高血压史是放射性心脏损伤的影响因素($P<0.05$)。中央型肺癌发生在段支气管至主支气管,位置靠近肺门,因心肺解剖位置的关系,中央型肺癌患者较周围型肺癌发生心脏损伤的概率大。参照肺癌第7版TNM分期淋巴转移N分期标准,本研究中同侧纵隔淋巴结及隆突下淋巴结转移,和对侧纵隔、肺门淋巴结转移的患者,由于均进行根治性放疗,对于纵隔淋巴结的照射剂量同肿瘤原发灶,均为50~60Gy之间,临床N分期越晚,接受放疗的区域面积就越大,造成心脏受照射的范围就越大。Harris等^[14]认为高血压和放疗的相互作用可促进冠状动脉疾病的发生。然而本研究中,多因素分析临床因素结果示:高血压史是独立预后因素,既往有无高血压患者心脏放射性损伤的发生率分别为66.7%(8/12)和44.9%(22/49)。韩树奎等^[16]分析了50例胸腺肿瘤患者放疗对心脏毒性的影响,结果表明心脏的放射性损伤随心脏等效体积剂量的增大明显增加。有研究表明,肺癌患者接受放疗时,随着心脏受照射体积的增加,心脏的平均受照射剂量也相应增加,可用来预测RIHD发生风

险^[17]。本研究中患者心脏体积及 PTV/心脏体积均为 RIHD 的独立预后因素,心脏体积和 PTV/心体积在发生 RIHD 和未发生 RIHD 组的差异有统计学意义,心脏体积越小、PTV/心脏体积比越大,发生放射性心脏损伤的概率越大。本组患者心脏体积的 $336\text{cm}^3 \sim 824\text{cm}^3$,临床上应重视心脏体积及 PTV/心体积比的个体差异性。有研究表明,同步/序贯化疗是心脏放射性损伤的影响因素^[13],需要对未接收同步化疗肺癌患者的放射性心脏损伤行进一步的对照研究。

目前可预测急性放射性心脏损伤物理学参数仍没有统一的认识,且相关研究较少。既往研究分析显示:心脏 V30、V25、V60、心脏平均剂量、D5、Dmax 等均可预测心脏放射损伤^[18-21]。本研究中秩和检验研究表明,心脏平均剂量、心脏 V5~V50,心脏各腔左房 Dmean、D50、V5~60;左室 Dmean、D50、V20;右房 Dmean、D50、V5、V20;右室 Dmean、D50、V5~50 均是心脏放射性损伤的影响因素($P < 0.05$)。多因素分析结果显示,右心室 DVH 参数可预测放射性心脏损伤。ROC 曲线证实:右心室 Dmean、D50、V5~40 能预测 RHID 的发生,其曲线下面积在 0.653~0.719 之间,其中 D50(百分之 50 右心室受照射的剂量)的曲线下面积为 0.719。

目前肿瘤治疗过程中出现心脏损伤的鉴定主要基于左心室收缩功能障碍和最终纤维化的发生。右心室功能障碍,在接受癌症治疗患者中的发病率和预后价值尚不清楚。但是,右心室的结构较薄、肌原纤维少,右心室在接受射线照射时可能更容易受到损害。在乳腺癌患者接受蒽环类化疗的一项研究中,在 34% 的患者 12 个月内发生右心室功能障碍,而左心室功能障碍发生率为 26%。该研究中值得注意的是,右心室功能障碍在 4 个月内就出现,并被认为是心肌损伤的早期征兆^[22]。事实上,2014 年 ASE 专家共识声明,成人接受癌症治疗时建议监测右心室功能^[23]。肺癌患者原发灶及淋巴结位置距离心脏较近,在进行心脏剂量限制的时面临很大的困难,因此识别射线敏感心脏亚结构可以有效优化治疗计划,同时可最大程度地保护心脏。在乳腺癌研究中左前降支、左心室的 DVH 可预测长期 RIHD 发生^[24,25],但是目前在其他肿瘤研究中对于心脏亚结构剂量测定的数据很少。心脏由肌肉、血管、瓣膜等组成,基于层厚 3cm 扫描的定位 CT 对心脏亚结构勾画^[26],存在

一定的误差;而本研究样本量小,需要大样本临床前瞻性试验进一步证实。

综上所述,临床上患者心脏及肿瘤 PTV 体积均存在显著性差异,对于体积较小、PTV/心脏体积较大的肺癌患者放射性心脏损伤明显增加,尤其既往存在高血压的肺癌患者。心脏多个 DVH 物理学参数与放射性心脏损伤相关,其中右心室 DVH 参数可评估预测心脏放射性损伤的发生,尤其是右心室 D50 具有较高的准确性。

参考文献:

- [1] Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: part 2[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(20): 2552-2565.
- [2] Nielsen KM, Offersen BV, Nielsen HM, et al. Short and long term radiation induced cardiovascular disease in patients with cancer[J]. Clin Cardiol, 2017, 40(4): 255-261.
- [3] Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer [J]. N Engl J Med, 2013, 368 (11): 987-998.
- [4] Stewart F A, Seemann I, Hoving S, et al. Understanding radiation-induced cardiovascular damage and strategies for intervention[J]. Clin Oncol, 2013, 25(10): 617-624.
- [5] Xu LM, Chen X, Yuan YJ, et al. Research advances in radiation-induced heart disease[J]. Chinese journal of Radiation Oncology, 2017, 26(3): 358-363. [徐利明, 陈曦, 苑亚静, 等. 放射性心脏损伤的研究进展[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2017, 26(3): 358-363.]
- [6] 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.
- [7] Wu QD, Chen DF. Changes of electrocardiogram (ECG) in patients with cardiac radiation injury (analysis of 120 cases)[J]. Fujian Medical Journal, 2011, 33(6): 143-144. [吴钦丹, 陈德芳. 心脏放射损伤的心电图变化观察 (附 120 例分析)[J]. 福建医药杂志, 2011, 33(6): 143-144.]
- [8] Xu HQ. Research in radiotherapy of thoracic cancer in 196 patients [J]. China Foreign Medical Treatment, 2009, 28 (26): 61-61. [许慧芹. 196 例肿瘤患者胸部放射治疗研究[J]. 中外医疗, 2009, 28(26): 61-61.]
- [9] Adar A, Canyilmaz E, Kiris A, et al. Radiotherapy induces development of fragmented QRS in patients with breast cancer[J]. Breast Care, 2015, 10(4): 277-280.

- [10] Gomez DR, Yusuf SW, Munsell MF, et al. Prospective exploratory analysis of cardiac biomarkers and electrocardiogram abnormalities in patients receiving thoracic radiation therapy with high-dose heart exposure[J]. *J Thoracic Oncology*, 2014, 9(10): 1554–1560.
- [11] Ni B, Yang ZQ. The value of cardiac troponin T in the radiation monitoring of myocardial injury[J]. *Medical Recapitulate*, 2011, 17(5): 655–657. [宁博, 杨朝群. 心肌肌钙蛋白 T 在放射性心肌损伤监测中的价值[J]. *医学综述*, 2011, 17(5): 655–657.]
- [12] Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, et al. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity[J]. *Cancer*, 1973, 32(2): 302–314.
- [13] 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.
- [14] Stewart FA. Mechanisms and dose-response relationships for radiation-induced cardiovascular disease[J]. *Ann ICRP*, 2012, 41(3): 72–79.
- [15] Feng YY, Yang ZJ. Analysis of ECG abnormalities caused by breast cancer radiotherapy [J]. *Journal of Guangxi Medical University*, 2014, 31(3): 451–453. [俸艳英, 阳志军. 乳腺癌辅助放射治疗致心电图异常分析[J]. *广西医科大学学报*, 2014, 31(3): 451–453.]
- [16] Han SK, Sun Y. Application of dose-volume histogram analysis of the impact of radiotherapy on cardiac toxicity[J]. *Chinese Journal of Medical Physics*, 2003, 20(4): 197–199. [韩树奎, 孙艳. 应用剂量体积直方图分析放疗对心脏毒性影响[J]. *中国医学物理学杂志*, 2003, 20(4): 197–199.]
- [17] Ming Xin. Cardiac exposure in the dynamic conformal arc therapy, intensity-modulated radiotherapy and volumetric modulated arc therapy of lung cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0144211.
- [18] Zeng ZJ, Li WX, Zhang HD. Relationship between CLD, MHD and cardiopulmonary dose indexes in DVH field after radical resection of breast cancer[J]. *Chongqing Medicine*, 2013, 42(3): 341–343. [曾子君, 李伟雄, 张红丹, 等. 乳腺癌根治术后胸壁放疗切野 CLD、MHD 与 DVH 图心肺剂量指标的关系[J]. *重庆医学*, 2013, 42(3): 341–343.]
- [19] Taylor CW, McGale P, Povall JM, et al. Estimating cardiac exposure from breast cancer radiotherapy in clinical practice[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73(4): 1061–1068.
- [20] Zhang QF. Effect of clinical and physical factors on acute radiation-induced heart disease of breast cancer patients treated with three-dimensional radiotherapy[J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2014, 29(4): 469–471, 474 [张启富. 临床物理因素对胸部癌症患者三维放疗后急性放射性心脏损伤发生的影响 [J]. *实用癌症杂志*, 2014, 29(4): 469–471, 474.]
- [21] Wang J, Wang W, Liu Q, et al. Analysis of manifestations and influential factors for acute radiation-induced heart damage after three-dimensional radiotherapy[J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2013, 22 (3): 213–216. [王军, 王伟, 刘青, 等. 三维放疗急性放射性心脏损伤类型及影响因素分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2013, 22(3): 213–216.]
- [22] Grover S, Leong DP, Chakrabarty A, et al. Left and right ventricular effects of anthracycline and trastuzumab chemotherapy: a prospective study using novel cardiac imaging and biochemical markers[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(6): 5465–5467.
- [23] Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15(10): 1063–1093.
- [24] Erven K, Jurcut R, Weltens C, et al. Acute radiation effects on cardiac function detected by strain rate imaging in breast cancer patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79 (5): 1444–1451.
- [25] Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, et al. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 30(4): 380–386.
- [26] Duane F, Aznar MC, Bartlett F, et al. A cardiac contouring atlas for radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2017, 122(3): 416–422.