

乳腺癌放射治疗相关心脏毒性研究进展

狄文忆^{1,2}, 张煜婕^{1,2}, 陈涵波^{1,2}, 陈薇¹, 孙丽¹, 牟忠德¹, 何侠^{1,2},
尹丽^{1,2}

(1. 南京医科大学附属肿瘤医院, 江苏省肿瘤医院, 江苏省肿瘤防治研究所, 江苏南京 210009; 2. 南京医科大学第四临床医学院, 江苏南京 210000)

摘要: 放射治疗是乳腺癌综合治疗中的重要手段, 为患者带来生存获益的同时不可避免地会造成部分正常组织的损伤。近年来, 随着乳腺癌患者的生存期延长, 放射性心脏病的危害逐渐凸显。全文就乳腺癌放射治疗相关心脏毒性的研究进展, 从分类、机制、影响因素、预防、监测和治疗等方面加以综述。

关键词: 乳腺癌; 放射治疗; 心脏毒性

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)05-0448-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.05.B016

Research Progress on Radiation-Induced Heart Disease for Breast Cancer

DI Wen-yi^{1,2}, ZHANG Yu-jie^{1,2}, CHEN Han-bo^{1,2}, CHEN Wei¹, SUN Li¹, MU Zhong-de¹, HE Xia^{1,2}, YIN Li^{1,2}

(1. The Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University & Jiangsu Cancer Hospital & Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing 210009, China; 2. The Fourth School of Clinical Medical University, Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China)

Abstract: Radiotherapy is a crucial part of the comprehensive treatment for breast cancer. It benefits the patients, but brings about damage to the normal tissues inevitably. The harm of radiation-induced heart disease (RIHD) has emerged gradually along with the prolonged survival time of patients with breast cancer, and threatens their lives. This article reviews the research progress on RIHD of breast cancer in classification, mechanism, influential factors, prevention, monitoring and treatment.

Subject words: breast cancer; radiotherapy; cardiac toxicity

放射治疗是乳腺癌综合治疗中的重要手段, 为患者带来生存获益的同时不可避免地会造成部分正常组织的损伤, 甚至引起严重的并发症, 如放射性心脏病(radiation-induced heart disease, RIHD)等。由于发展至有症状的 RIHD 通常需要经历较长的潜伏期, RIHD 既往并未得到足够的重视^[1]。一项对 42 000 例乳腺癌患者的荟萃分析显示, 接受放疗的患者非乳腺癌导致的死亡率虽然在最初的 5 年中很低, 但在

15 年以后持续增加, 且这种增加主要来自于心脏疾病^[2]。本文就乳腺癌放疗相关心脏毒性的研究进展, 从分类、机制、影响因素、预防、监测和治疗等方面加以综述。

1 RIHD 分类和机制

1.1 冠状动脉疾病

临床研究表明, 冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD) 在乳腺癌患者中的发生率高达 85%^[1]。放疗导致 CAD 的机制较为复杂, 可能与反复发生的内皮功能障碍、血管张力改变、凝血平衡异常和炎性系统激活等多个环节相关^[3-4]。各因素共同作用, 使得内皮细胞的完整性受到破坏, 单核—巨噬细胞得

基金项目: 江苏省干部保健科研项目(BJ19031); 江苏省卫生健康委员会重点项目(K2019028)

通信作者: 何侠, 副院长, 主任医师, 教授, 博士生导师, 博士; 南京医科大学附属肿瘤医院放疗科, 江苏省南京市玄武区百子亭 42 号 (210009); E-mail: hexiabm@163.com
尹丽, 副主任医师, 副教授, 硕士生导师, 博士; 南京医科大学肿瘤医院放疗科, 江苏省南京市玄武区百子亭 42 号 (210009); E-mail: yinli_2012@126.com

收稿日期: 2020-02-01; **修回日期:** 2020-03-16

以进入内膜层,并诱导低密度脂蛋白沉积,继而形成脂肪条纹。这一过程和冠状动脉粥样硬化的形成机制颇为相似^[5]。

1.2 心肌损伤和心力衰竭

大多数放射性心肌损伤没有或尚未出现症状,因此临床上只有约 10% 的诊断率,通常表现为超声心动图上局部室壁运动异常,左心室肥厚,甚至充血性心功能不全^[6]。多数研究认为,心肌损伤的形成主要有两个因素。一方面是自身 DNA 及细胞结构受到放射线的破坏,即心肌细胞原发的放射性损伤,从而形成心肌纤维化。在小鼠模型上,这一过程从放射后 6 小时后即开始,至 70 天左右心脏出现非特异性广泛间质纤维化^[7]。另一方面是放射所致冠状动脉的狭窄闭塞,导致心肌供血不足而产生的继发心肌损伤。为了维持心输出量的稳定,心肌细胞的代偿活动不断加重自身损伤,直至这种高负荷运作难以为继,则会导致心功能下降甚至心衰^[8]。然而关于乳腺癌放疗是否最终引发心衰目前存在争议。既往认为放疗可以增加心衰风险的研究中多纳入或者掺杂了射血分数保留的心力衰竭患者,这些患者虽已形成器质性或功能性的心脏异常,但射血分数尚在正常范围内^[9-10]。至于射血分数下降的心衰,近期发表的一项 102 例 1:3 病例对照研究则认为:在不联用蒽环类药物的情况下,中位平均心脏剂量 (mean heart dose, MHD) 为 6.8Gy 时,放射治疗与乳腺癌射血分数下降的心衰风险增加无关^[11]。韩国国家健康信息数据库中 91 227 例乳腺癌患者的病例对照研究也提示,年轻乳腺癌患者晚期充血性心力衰竭的发生率高于老年非乳腺癌患者,危险因素包括蒽环类和紫杉类药物,但不包含放疗。老年乳腺癌患者的充血性心衰发生率则与同龄人无异^[12]。

1.3 心包炎

2011 年欧洲一项大型随访 30 年的回顾研究显示,乳腺癌放射性心包炎的发生率为 6%~10%^[13]。临床上最常发生的心包炎为急性渗出性心包炎,尽管可能合并血液动力学异常,然而其中绝大多数为自限性的,只有约 20% 放射性心包炎会发展为有症状的缩窄性心包炎^[1]。多数研究认为,心包炎发生继发于毛细血管内皮细胞损伤以及淋巴管的狭窄或闭塞,由于毛细血管不含中间层和外膜层,管壁较薄,因此相较于冠状动脉更容易损伤^[3]。

1.4 瓣膜损伤

放疗引起的瓣膜损伤是一个更加缓慢的过程,瓣膜回缩及反流出现于放疗后 10 年左右,而瓣膜增厚纤维化、钙化和狭窄的形成则通常需要至少 20 年。有研究认为放疗可以上调转化生长因子、激活成纤维细胞和肌成纤维细胞,从而促进胶原形成和沉积。此外,放疗还能通过调节成骨诱导因子、碱性磷酸酶等生物因子引起瓣膜钙化。在相关文献报道中,主动脉瓣是最常见的受累部位,瓣膜的钙化也绝大多数发生于左心,因此可以推测,高循环压力也可能与瓣膜损伤相关^[14]。

1.5 传导系统异常

放射引起的传导系统异常并不常见,70% 心电图异常半年后即可恢复正常,且放疗不会增加乳腺癌患者发生严重的心律失常风险^[15]。

总的来说,放疗引起心脏毒性的途径与 DNA 损伤、氧化应激、炎症反应、凝血激活、内皮细胞功能紊乱和心肌细胞纤维化有关。放射线通过多种途径导致内皮组织的损伤,引发毛细血管的减少和冠状动脉的狭窄,甚至闭塞,继而导致缺血性心脏病、心包炎等多种心脏疾病。同时心肌细胞的纤维化也参与了心肌病的发生。

2 RIHD 影响因素

心脏受照剂量是影响心脏毒性的重要因素,根据 Darby 等^[16]收集的 1958 年至 2001 年间接接受放疗的 2168 例乳腺癌患者的病例对照研究,每增加 1Gy 的 MHD 主要的心血管事件风险增加 7.4%。不同的靶区部位和范围往往心脏受照剂量不同,从而影响心脏毒性。一项系统综述中,左乳癌放射野包含和不包含内乳淋巴结区的计划中,MHD 分别为 9.2Gy 和 5.4Gy,而右乳癌的 MHD 则降至 3.3Gy^[17]。

除放疗外,蒽环类化疗药物以及靶向药物曲妥珠单抗也具有心脏毒性,可能与放疗产生协同作用,影响 RIHD 的发生。台湾一项回顾性研究中,蒽环药物组、辅助放疗组发生主要心血管事件的风险比分别为 1.47 (95%CI: 1.24~1.73) 和 1.48 (95%CI: 1.25~1.75),而蒽环药物与放疗联合时风险比提升至 1.92 (95%CI: 1.65~2.23),相较于单纯放疗、单纯蒽环药物治疗组,联合治疗组患者心脏毒性发生风险增加^[18]。

即使受照部位、心脏剂量、全身情况等因素基本一致的患者,临床上仍然可能出现较大差异的放疗毒性,遗传因素是 RIHD 的重要影响因素。一些遗传综合征如共济失调性毛细血管扩张症 (ataxia telangiectasia, AT) 的患者更容易出现放射性损伤。AT 相关基因 ATM 上单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNP) rs1801516 的小等位基因、TGFB1 基因的 SNP rs1800469 与乳腺癌患者放疗后的早晚期毒性相关^[19]。随着放射基因组学进展到全基因组关联分析研究领域,更多 SNP 如 rs16958536、rs2840044 和 rs12243039 与乳腺癌放疗损伤的相关性被挖掘出来。研究显示,SNP 与毒性的这种关联似乎是具有肿瘤部位特异性。然而,基因和某种具体的毒性终点(如 RIHD)的关系仍需要更多大样本研究证实。

既往心脏病史以及许多心脏疾病危险因素同样也是 RIHD 的危险因素,如年龄、吸烟、高血压、糖尿病、高血脂等^[20]。近期一项回顾研究也发现,对内乳淋巴结区进行照射的乳腺癌患者中,有心血管疾病危险因素的患者和无相应风险患者的缺血性心脏病的累积发病率分别为 11.3% 和 6.4%^[13]。除此之外,生活作息也可能与 RIHD 的发生相关,在给予心脏 18Gy 的照射后,相比于规律昼夜组,昼夜生物钟紊乱组小鼠心脏收缩功能障碍及纤维化的发生率增加^[21]。

3 RIHD 预防

放疗计划中对心脏剂量的管理是目前预防 RIHD 的手段之一。一些观点认为,心脏的剂量限值推荐在 V25<10%,即照射剂量达到 25Gy 的心脏体积要小于总心脏体积的 10%。然而 Beaton 等^[22]的研究中,即便所有左乳腺癌患者 V25 均未超过 10%,10 年心血管疾病的发生率仍有 1.7%。因此单纯考虑 V25<10% 的限量并不能强有效地保护心脏,Beaton 等认为应该将平均心脏剂量 MHD 作为考虑心脏限量的标准,MHD<3.3Gy 可能是较为安全的;也有学者认为 MHD 在 1.6~2.5Gy 范围内可能是安全的^[23],但心脏的安全剂量始终存在争议。即便是 0~4Gy 的小剂量,也可能引起相应心脏毒性的风险增加^[9,24],临床工作中不能过分依赖现有心脏安全剂量标准,原则上心脏的剂量越低越好。

在此基础上,有研究提出对心脏的亚结构进行保护,但物理计划往往很难将亚结构和全心受量割裂开来考虑,不仅亚结构的剂量和整体剂量紧密关联^[25],亚结构内的不同节段间剂量也密不可分^[26],因此难以确定剂量-反应关系,效果也难以保证。例如,作为一条重要的也是放疗最易损伤的冠状动脉分支,左前降支的平均剂量预测主要冠状动脉事件的发生率的能力并不如 MHD^[27]。

放疗技术的改进一方面提高了计划的适形性和均匀性,一方面减少了实际操作中因呼吸运动等原因产生的非理想剂量照射,为进一步降低心脏剂量带来希望,如容积旋转调强治疗、质子治疗、深吸气屏气技术和俯卧位放疗等^[28-30]。目前一项对比局部晚期乳腺癌质子和光子治疗疗效和心脏毒性的随机对照试验(NCT 02603341:RadComp)正在进行^[31]。近年来有关加速部分乳腺照射 (accelerated partial breast irradiation, APBI) 治疗早期乳腺癌的研究十分热门。相较于全乳放疗,APBI 可以降低心脏受量。令人遗憾的是,最近发表在 Lancet 杂志上的两项大型 III 期临床研究结果显示,与全乳放疗相比,APBI 并不能达到非劣效性检验^[32-33]。

药物预防也是研究热点之一。最近有一项对台湾癌症中心 6993 例早期乳腺癌的回顾性研究发现,在放疗期间应用二甲双胍可以降低 RIHD 发生率 (HR=0.789; 95%CI: 0.645~0.965)。传统心血管疾病药物,如他汀类、血管紧张素转化酶抑制剂以及一些抗氧化剂也在小鼠模型上展现出一定预防能力。除此之外,适度运动也可以降低乳腺癌患者放疗后 10 年急性冠脉事件发生的概率。

4 RIHD 监测

乳腺癌患者放疗后产生心脏毒性的临床过程比较缓慢,当其发展成有症状的心脏疾病时,往往已较为严重甚至危及生命。因此,在目前早期乳腺癌可以长期生存的时代,如何及早以及有效地监测隐匿性心脏毒性的发生,并及时干预十分重要。

生物标志物作为心脏疾病常用的监测手段,受到研究者的广泛关注。其中,肌钙蛋白已作为监测化疗毒性的指标^[35],但其在放疗领域中的应用较为局限。放疗前后肌钙蛋白 T (troponin T, TnT) 或肌钙蛋

白 I(troponin I, TnI)并没有明显改变^[36-37],且近期研究认为,即使是高灵敏 TnT(high sensitivity troponin T, hsTnT)于放疗 6 个月内也没有明显变化,并与 MHD 无关^[38]。另一研究中发现乳腺癌亚组放疗前后 hsTnT、胎盘生长因子(placenta growth factor, PIGF)和生长分化因子 15(growth/differentiation factor 15, GDF-15)等心血管相关生物标志物也与 MHD 无关。然而该研究中淋巴瘤和肺癌亚组可以观察到放疗后 PIGF 和 GDF-15 显著性上升,并与 MHD、V5 和 V30 均呈现相关性^[39]。以上研究提示:(1)心肌细胞损伤则难以通过目前常见的标志物(如 hsTnT)水平进行监测;内皮细胞损伤修复相关的生物标志物(如 PIGF, GDF-15)或更有意义;(2)相较于心脏受量较高的淋巴瘤和肺癌,乳腺癌所产生的早期心脏损伤更难进行监测,未来仍需对更灵敏的生物标志物进行探究。

超声心动图作为评价心包疾病、左室功能和瓣膜结构的首选影像学检查在心脏疾病评估中起着十分重要的作用。然而,放疗结束后初期,超声心动图往往不能反映早期损伤^[38],出现异常大多提示已经发生晚期、严重的心脏毒性^[40]。组织多普勒成像是应用多普勒效应检测心室肌运动的一种方法,与传统多普勒超声相比结果更可靠;而应变率成像则是在组织多普勒基础上发展的评价心肌运动的技术,被认为可以成功显示放疗后早期亚临床心脏损伤^[41]。

由于许多心脏毒性的第一步是冠状动脉的损伤,近年来有研究希望利用核素显像技术监测放疗后早期心肌的灌注水平以反映冠脉功能。Kaider-Person 等^[42]综述显示,利用单光子发射计算机断层扫描(single-photon emission computed tomography, SPECT)对乳腺癌放疗后心肌灌注水平进行监测的研究中,3 项研究认为心肌灌注水平不足的百分比和剂量呈正相关,2 例对心脏进行保护(如深吸气技术等)的研究则显示心肌灌注不足与放疗无明显相关性。也有小样本研究利用正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)对灌注进行监测,未发现明显差异^[43]。考虑到 SPECT 和 PET 费用高昂,操作复杂,利用这两种技术进行早期心脏灌注监测的意义仍需要商榷。此外,心电图简单、方便、无创,临床上常用于常规检查和心脏疾病的初筛,但是由于受到多种因素的影响,对早期 RIHD 的诊断意义也不大。

5 放疗引起心脏毒性的治疗

目前尚无对 RIHD 十分有效的治疗,多与其他非放疗引起的心脏疾病相类似,针对不同亚结构的损伤给予不同治疗,但治疗效果欠佳。例如前文提及 ACEI 对 RIHD 可能存在一定预防作用,但 ACEI 的代表药物卡托普利却并不能改善放疗后引起的心功能恶化。因此 RIHD 仍然重在预防。

尽管如此,药物的基础实验还是带给我们一些希望^[44],我国传统医学也在这方面有所进展^[45]。

6 结 语

乳腺癌的诊治近年来取得的可喜进步,生存率得到了很大的延长,与此同时 RIHD 的危害渐渐凸显。RIHD 诊断时多已出现较为严重的器质性或功能性异常,且目前尚无十分有效的针对性治疗,因此如何积极预防、及早发现是人们研究的热点。日新月异的放疗技术(如容积旋转放疗、质子治疗),日趋完善的防护技术(如深吸气屏气技术、挡板的设置)以及更加灵敏的检测手段(如生物标志物、应变率成像等),都给预防和控制 RIHD 带来希望。同时,研究者们也试图找到高危患者进行个体化的干预,如通过 RIHD 的影响因素建立模型,希望对乳腺癌患者未来遭受心脏损伤的风险进行预测,指导临床。

参考文献:

- [1] Wang H, Wei J, Zheng Q, et al. Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(10): 2128-2138.
- [2] Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials[J]. *Lancet (London, England)*, 2005, 366(9503): 2087-2106.
- [3] Baselet B, Sonveaux P, Baatout S, et al. Pathological effects of ionizing radiation: endothelial activation and dysfunction[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(4): 699-728.
- [4] Venkatesulu BP, Mahadevan LS, Aliru ML, et al. Radiation-induced endothelial vascular injury: a review of possible mechanisms [J]. *JACC Basic to Transl Sci*, 2018, 3(4): 563-572.

- [5] Wang H, Wei J, Zheng Q, et al. Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(10): 2128–2138.
- [6] Hughson RL, Helm A, Durante M. Heart in space: effect of the extraterrestrial environment on the cardiovascular system[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(3): 167–180.
- [7] Nabiałek-Trojanowska I, Lewicka E, Wrona A, et al. Cardiovascular complications after radiotherapy[J]. *Cardiol J*, 2018, Oct 19. [Epub ahead of print]
- [8] Madan R, Benson R, Sharma DN, et al. Radiation induced heart disease: pathogenesis, management and review literature[J]. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2015, 27(4): 187–193.
- [9] Saiki H, Petersen IA, Scott CG, et al. Risk of heart failure with preserved ejection fraction in older women after contemporary radiotherapy for breast cancer [J]. *Circulation*, 2017, 135(15): 1388–1396.
- [10] Boekel NB, Jacobse JN, Schaapveld M, et al. Cardiovascular disease incidence after internal mammary chain irradiation and anthracycline-based chemotherapy for breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2018, 119(4): 408–418.
- [11] Boekel NB, Duane FK, Jacobse JN, et al. Heart failure after treatment for breast cancer [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(2): 366–374.
- [12] Lee J, Hur H, Lee JW, et al. Long-term risk of congestive heart failure in younger breast cancer survivors: a nationwide study by the SMARTSHIP group[J]. *Cancer*, 2020, 126(1): 181–188.
- [13] McGale P, Darby SC, Hall P, et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 100(2): 167–175.
- [14] Shoukat S, Zheng D, Yusuf SW. Cardiotoxicity related to radiation therapy[J]. *Cardiol Clin*, 2019, 37(4): 449–458.
- [15] Rehammar JC, Johansen JB, Jensen M-B, et al. Risk of pacemaker or implantable cardioverter defibrillator after radiotherapy for early-stage breast cancer in Denmark, 1982–2005[J]. *Radiother Oncol*, 2017, 122(1): 60–65.
- [16] 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.
- [17] Taylor CW, Wang Z, Macaulay E, et al. Exposure of the heart in breast cancer radiation therapy: a systematic review of heart doses published during 2003 to 2013 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 93(4): 845–853.
- [18] Lee CH, Zhang JF, Yuan K SP, et al. Risk of cardiotoxicity induced by adjuvant anthracycline-based chemotherapy and radiotherapy in young and old Asian women with breast cancer[J]. *Strahlenther Onkol*, 2019, 195(7): 629–639.
- [19] Brothwell MRS, West CM, Dunning AM, et al. Radiogenomics in the era of advanced radiotherapy[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2019, 31(5): 319–325.
- [20] Recht A. Radiation-induced heart disease after breast cancer treatment: how big a problem, and how much can-and should-we try to reduce it?[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(11): 1146–1148.
- [21] Dakup PP, Porter KI, Gajula RP, et al. The circadian clock protects against ionizing radiation-induced cardiotoxicity [J]. *FASEB J*, 2020, 34(2): 3347–3358.
- [22] Beaton L, Bergman A, Nichol A, et al. Cardiac death after breast radiotherapy and the QUANTEC cardiac guidelines [J]. *Clin Transl Radiat Oncol*, 2019, 19: 39–45.
- [23] 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.
- [24] Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, et al. Studies of mortality of atomic bomb survivors. report 13: solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997. 2003 [J]. *Radiat Res*, 2012, 178(2): AV146–172.
- [25] Desai N, Currey A, Kelly T, et al. Nationwide trends in heart-sparing techniques utilized in radiation therapy for breast cancer[J]. *Adv Radiat Oncol*, 2019, 4(2): 246–252.
- [26] Duane FK, McGale P, Brønnum D, et al. Cardiac structure doses in women irradiated for breast cancer in the past and their Use in epidemiological studies [J]. *Pract Radiat Oncol*, 2019, 9(3): 158–171.
- [27] Shah C, Badiyan S, Berry S, et al. Cardiac dose sparing and avoidance techniques in breast cancer radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2014, 112(1): 9–16.
- [28] Speleers BA, Belosi FM, De Gersem WR, et al. Comparison of supine or prone crawl photon or proton breast and regional lymph node radiation therapy including the internal mammary chain[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 4755.
- [29] Pandeli C, Smyth LML, David S, et al. Dose reduction to organs at risk with deep-inspiration breath-hold during right breast radiotherapy: a treatment planning study [J]. *Radiat Oncol*, 2019, 14(1): 223.
- [30] Bartlett FR, Colgan RM, Donovan EM, et al. The UK heart spare study (stage IB): randomised comparison of a voluntary breath-hold technique and prone radiotherapy after breast conserving surgery[J]. *Radiother Oncol*, 2015, 114(1): 66–72.
- [31] Bekelman JE, Lu H, Pugh S, et al. Pragmatic randomised

- clinical trial of proton versus photon therapy for patients with non-metastatic breast cancer;the radiotherapy comparative effectiveness(RadComp) Consortium trial protocol [J]. *BMJ Open*,2019,9(10):e025556.
- [32] Whelan TJ,Julian JA,Berrang TS,et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID):a randomised controlled trial[J]. *Lancet (London, England)*,2019,394(10215):2165–2172.
- [33] Vicini FA,Cecchini RS,White JR,et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer;a randomised,phase 3,equivalence trial[J]. *Lancet (London, England)*,2019,394(10215):2155–2164.
- [34] Yu JM,Hsieh MC,Qin L,et al. Metformin reduces radiation-induced cardiac toxicity risk in patients having breast cancer[J]. *Am J Cancer Res*,2019,9(5):1017–1026.
- [35] Garrone O,Crosetto N,Lo Nigro C,et al. Prediction of anthracycline cardiotoxicity after chemotherapy by biomarkers kinetic analysis[J]. *Cardiovasc Toxicol*,2012,12(2):135–142.
- [36] 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 Thorac Oncol*,2014,9(10):1554–1560.
- [37] Cardinale D,Sandri MT,Colombo A,et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy[J]. *Circulation*,2004,109(22):2749–2754.
- [38] Yu AF,Ho AY,Braunstein LZ,et al. Assessment of early radiation-Induced changes in left ventricular function by myocardial strain imaging after breast radiation therapy[J]. *J Am Soc Echocardiogr*,2019,32(4):521–528.
- [39] Demissei BG,Freedman G,Feigenberg SJ,et al. Early changes in cardiovascular biomarkers with contemporary thoracic radiation therapy for breast cancer,lung cancer, and lymphoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2019,103(4):851–860.
- [40] Cai F,Luis MAF,Lin X,et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer:Preventive strategies and treatment[J]. *Mol Clin Oncol*,2019,11(1):15–23.
- [41] Gkantaifi A,Papadopoulos C,Spyropoulou D,et al. Breast radiotherapy and early adverse cardiac effects. the role of serum biomarkers and strain echocardiography [J]. *Anti-cancer Res*,2019,39(4):1667–1673.
- [42] 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.
- [43] Rasmussen T,Kjær A,Lassen ML,et al. No changes in myocardial perfusion following radiation therapy of left-sided breast cancer;a positron emission tomography study [J]. *J Nucl Cardiol*,2019,Nov 18.[Epub ahead of print]
- [44] Li H,Cao L,Yi PQ,et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide ameliorates radiation-induced cardiac injury[J]. *Am J Transl Res*,2019,11(10):6585–6599.
- [45] Shen WS,Xia DH,Gao CH,et al. Clinical research of shensong yangxin capsule combined with rhodiola rosea on radioactive heart damage[J]. *Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine*,2016,32(5):431–434. [沈伟生,夏德洪,高春恒,等.参松养心胶囊加红景天干预放射性心脏损伤的临床研究 [J]. *南京中医药大学学报*,2016,32(5):431–434.]