

乳腺癌伴随疾病全方位管理之乳腺癌治疗的 心脏毒性管理

陈 坤, 高电萨, 左 中

基金项目: 重庆市科卫联合医学科研重点项目(编号:2018ZDXM010)

作者单位: 400016 重庆, 重庆医科大学附属第一医院心血管内科

作者简介: 陈 坤(1993-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 肿瘤心脏病学的基础与临床研究。E-mail: chenkun12321@sina.cn

通讯作者: 左 中(1972-), 男, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 肿瘤心脏病学的基础与临床研究。E-mail: zzuozuo - cq@hotmail.com



左 中, 男, 医学博士, 心内科主任医师, 副教授, 留美归国学者, 硕士研究生导师。中国生物医学工程学会体外反搏分会委员, 重庆市智库专家, 重庆市医院协会疾病与健康管理专委会副主任委员, 重庆市医学会心血管专委会青年委员, 重庆市抗癌协会肿瘤心脏病专委会委员, 重庆市医师协会第一届理事会理事, 重庆市司法鉴定专家。主要从事心血管疾病的临床、教学和科研工作, 对动脉粥样硬化和肿瘤心脏病有较深入研究。率先在重庆市创建肿瘤心脏病学 MDT 团队, 目前主持关于肿瘤心脏病学研究的重庆市科卫联合医学科研重点项目 1 项。参研国家“十五”攻关课题和国家自然科学基金项目 3 项, 主持省部级及厅局级科研

课题 5 项, 参编专著 2 部, 发表论文 20 余篇。

[摘要] 乳腺癌是我国女性最常见的恶性肿瘤。当前, 通过手术、放化疗、内分泌治疗、靶向治疗等综合治疗方式, 乳腺癌患者的生存率显著提高。但上述治疗方式产生的心脏毒性已成为肿瘤幸存者常见的死亡原因, 故在乳腺癌治疗过程中对心脏毒性的评估及心脏保护是很有必要的。该文对乳腺癌相关治疗引起的心脏毒性管理作一综述。

[关键词] 乳腺癌治疗; 心脏毒性; 心脏保护

[中图分类号] R 994.1; R 737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)02-0125-05
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.02.04

Strengthening the comprehensive management of concomitant diseases of breast cancer: cardiac toxicity management in breast cancer treatment CHEN Kun, GAO Dian-sa, ZUO Zhong. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

[Abstract] Breast cancer is the most common malignant tumor in Chinese women. At present, the survival rate of breast cancer patients has been gradually elevated by using comprehensive treatment methods such as surgery, radiotherapy and chemotherapy, endocrine therapy and targeted therapy. However, the cardiotoxicity caused by the above treatments has become a common cause of death for cancer survivors, so it is necessary to evaluate cardiotoxicity and protect the heart during the treatments of breast cancer. This article focuses on the management of cardiotoxicity caused by breast cancer related therapies.

[Key words] Breast cancer therapy; Cardiotoxicity; Cardiac protection

乳腺癌是我国女性发病率最高的恶性肿瘤, 随着诊疗水平的提高, 其死亡率逐渐下降, 患者的生存率提高。但在绝经后乳腺癌治疗期间, 半数以上患

者死于非肿瘤原因, 其中心血管病是首要死因^[1]。肿瘤治疗潜在的心脏毒性及其所致心血管事件已成为肿瘤幸存者的高危隐患。因此, 对乳腺癌患者治

疗过程中的心脏毒性评估和采取心脏保护措施十分重要。

1 抗乳腺癌治疗所致的心脏毒性

1.1 化疗药物治疗乳腺癌所致心脏毒性

(1) 蒽环类药物:主要通过嵌入 DNA 碱基以阻止 DNA 转录,并通过抑制拓扑异构酶 II 活性来阻碍 DNA 复制,从而达到抗癌作用^[2]。根据《中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南 2018V1》^[3],此类药物仍然是乳腺癌患者一线化疗药物。该类药物引起的心脏毒性机制尚不清楚,目前被广泛认可的是氧化应激机制,即药物引起活性氧的产生增加,促使细胞膜脂质过氧化导致心肌细胞损伤^[4]。蒽环类药物导致的心脏毒性可分为急性和慢性两类:急性多发生在接受治疗后几小时或 2~3 d 内,常表现为心律失常、短暂左心室功能障碍,停药后一般可逆转;慢性则发生在接受蒽环类药物治疗后数月或数年,与心肌细胞损伤有关,表现为左室功能减退和心力衰竭^[5]。慢性心脏毒性的发病率随着药物剂量累积而逐渐升高,如当多柔比星累积量达 400 mg/m² 时,其引发充血性心力衰竭的风险为 5%;当达到 700 mg/m² 时,其引发充血性心力衰竭的风险高达 48%^[6]。(2) 烷化剂类药物:可通过损伤细胞 DNA 导致细胞毒性和心肌细胞死亡。环磷酰胺是治疗乳腺癌最常用的烷化剂,但偶尔会导致心脏毒性事件的发生,表现为无症状心包积液、心包炎、心力衰竭和心律失常等^[7]。环磷酰胺导的心脏毒性仅与高剂量方案[>150 mg/kg 和 15 g/(m²·d)]有关,常发生于首剂环磷酰胺后的 1~10 d 内^[8]。(3) 抗代谢药物:是一类破坏肿瘤细胞 DNA 及 RNA 合成的嘧啶类似物,在乳腺癌治疗中常使用的是 5-氟尿嘧啶和卡培他滨。心脏毒性的主要临床症状是胸痛,严重者可出现心源性休克或猝死,多发生在开始治疗后的 2~5 d 内^[9]。发病机制尚未完全阐明,5-氟尿嘧啶引起的冠状动脉痉挛和继发性心肌缺血被认为是主要致病机制^[10]。(4) 紫杉烷类药物:是一类微管毒性抗肿瘤化合物,常在早期乳腺癌中应用或与蒽环类药物联用。紫杉醇可导致心律失常(发病率为 0.5%),包括无症状窦性心动过缓、束支阻滞、非持续性室性心动过速,症状多在停止治疗时缓解。但紫杉醇与蒽环类化疗药物联用会增加心脏毒性,两类药物相互作用会导致蒽环类药物清除减少,从而使蒽环类药物血浆水平升高,引起心脏毒性^[11]。

1.2 分子靶向药物治疗乳腺癌所致心脏毒性

人类表皮生长因子受体 2(HER-2)拮抗剂是一类分子

靶向药物,主要包括曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、曲妥珠单抗-DMI(T-DMI)和拉帕替尼,其中曲妥珠单抗最常用^[12]。指南推荐曲妥珠单抗联合化疗是 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者一线以及辅助治疗的标准方案^[3]。II 型心血管毒性是曲妥珠单抗治疗最常见的不良反应,表现为治疗期间发生心功能不全。在 10 995 例 HER-2 阳性早期乳腺癌荟萃分析中^[13],发现辅助用药曲妥珠单抗导致 13.3% 的患者出现无症状左心室功能障碍,1.9% 的患者出现严重心力衰竭。HER-2 拮抗剂治疗所产生的相关心脏毒性可能是因为药物与心肌细胞膜上的 HER-2 蛋白结合,阻断信号转导,致凋亡蛋白过度表达,引起心脏功能异常^[14];或通过抑制 HER-2 受体,致血管内皮功能紊乱,最终导致充血性心力衰竭^[15]。

1.3 放射治疗乳腺癌所致心脏毒性

乳腺癌术后放疗时,心脏也会受到一定剂量的照射并引起一系列的心脏毒性反应,包括心包炎、冠心病、瓣膜性心脏病、心律失常、限制性/收缩性心肌病伴心力衰竭等,称为放射性心脏病^[16]。其多发生在照射后数年,主要取决于心脏平均照射剂量。Darby 等^[17]发现接受放疗的乳腺癌女性患者发生冠状动脉事件与心脏平均辐射剂量呈线性关系,平均心脏辐射剂量每增加 1 Gy,主要冠状动脉事件的风险增加 7.4%,这种风险从辐射后的最初 5 年一直持续到化疗结束后 30 年。

1.4 内分泌治疗乳腺癌所致心脏毒性

内分泌治疗在乳腺癌雌激素受体(ER)或激素受体(PR)阳性患者的治疗中具有重要意义。对于 PR 阳性的早期乳腺癌患者,使用他莫昔芬或芳香化酶抑制剂(AIs)可降低复发率,提高总体生存率。内分泌治疗持续时间常 ≥5 年,故评估其心血管的副作用极为重要^[18]。他莫昔芬是一种选择性 ER 调节剂,在乳腺组织中与 ER 竞争结合从而抑制雌激素依赖性肿瘤的生长^[19]。Matthews 等^[20]通过对 25 项研究的分析发现,他莫昔芬同 AIs 相比较,其深静脉血栓发生率较高,而心绞痛、心肌梗死的发生率较 AIs 低。AIs 增加了缺血性心脏病的风险,其发生心血管事件的风险较他莫昔芬增加了 19%^[21]。

2 乳腺癌治疗的心脏毒性筛查

患者在乳腺癌治疗过程中发生心脏损伤事件的概率是正常人的 8 倍,而早期发现是避免致死性心肌损害的关键。心肌损害的早期识别及治疗过程中的监测对于患者的预后关系重大。目前常用的监测方法主要是影像学(超声心动图、超声心动图衍生

的应变成像、血管造影术等)及生物标志物(肌钙蛋白、脑钠肽等)^[22]。其中肌钙蛋白 I 和超声心动图衍生的应变成像是心脏毒性的最佳预测指标,可在左室射血分数(LVEF)下降前检测心脏毒性,特异性为 93%,阴性预测值为 91%,可以更好地在早期制定保护策略来预防心脏毒性^[23]。

2.1 肌钙蛋白 在治疗开始时和每个治疗周期后的肌钙蛋白水平可能也有助于早期识别心脏毒性高风险患者,当发现肌钙蛋白增加时应提醒肿瘤专家和心脏专家进行讨论,以制定患者的后续治疗计划^[23]。

2.2 超声心动图 在无症状左心室功能障碍的患者中,LVEF 下降的严重程度是心力衰竭进展的最强预测因子。对于接受蒽环类药物治疗的患者,建议当累积治疗剂量 > 240 mg/m² 时应在每次治疗剂量增加 50 mg/m² 之前或在每次大剂量的蒽环类药物治疗周期前进行常规超声心动图检查;并且必须进行长期临床随访,建议在最后一个蒽环类药物治疗周期后的第 6、24、36 个月常规随访并检查超声心动图。对于青春期前(< 15 岁)使用蒽环类药物的患者,随访监测应延长至治疗后 4 年或甚至 10 年。对于 HER-2 靶向治疗的患者建议在治疗开始的第一年内每 3 个月进行心脏超声检查;在那些以前接受过蒽环类药物治疗的患者在完成 HER-2 靶向治疗的 6 个月后会重新评估 LVEF^[22,23]。

3 乳腺癌治疗的保护策略

3.1 心脏保护常用药物 (1) β 受体阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素受体阻滞剂(ARB):是抗心力衰竭的一线药物^[24],可以预防左心室重构及改善心力衰竭症状。在 2018 年第 67 届美国心脏病学会年会上,发布了一项迄今为止有关 β 受体阻滞剂和 ACEI/ARB 是否有助于保护乳腺癌抗肿瘤治疗相关的心脏毒性的最新研究结果,研究显示 ACEI(赖诺普利)和 β 受体阻滞剂(卡维地洛)对仅接受曲妥珠单抗治疗患者的射血分数无保护效应。然而,在接受多柔比星、曲妥珠单抗序贯治疗组中,使用 β 受体阻滞剂或 ACEI 均能使患者的心脏事件发生率显著降低^[25]。在辅助治疗预防心功能不全(PRADA)的试验中^[26],将 130 例采用蒽环类辅助化疗和曲妥珠单抗治疗的乳腺癌患者随机分成坎地沙坦组、美托洛尔组、坎地沙坦和美托洛尔联合用药组和安慰剂组,终点事件定义为心脏 MRI 测量确定的 LVEF 改变值,发现安慰剂组 LVEF 较基线水平整体下降 2.6%,而坎地沙坦组 LVEF 仅下降 0.8%,美托洛尔组并未改善终点时的整体 LVEF。因此不

推荐常规化疗的同时进行神经激素阻滞预防。对高危患者,神经激素阻断常被推荐用于临床实践以减轻心脏毒性。(2)他汀类药物:研究表明^[27]在采用蒽环类药物治疗的患者中,他汀类药物主要通过抗氧化和抗炎两个途径对心脏起保护作用。在 40 例接受蒽环类药物治疗的癌症患者的随机对照临床试验中^[28],阿托伐他汀(40 mg/d)治疗组与安慰剂组对比发现,治疗组 LVEF 下降幅度较小,左室舒张末期和收缩末期容积也有较小的增加。目前也有试验^[29]认为他汀类药物与乳腺癌风险事件没有关联,现在更大的临床试验正在评估他汀类药物对治疗蒽环类药物所致心肌病和心力衰竭的疗效。(3)右丙亚胺:是一种有效的铁螯合剂,可减少蒽环类药物引起的氧自由基的产生,减少心脏毒性。Kim 等^[30]在一项队列研究中发现右丙亚胺可以改善蒽环类药物与曲妥珠单抗药物所致的左心功能下降。CSCO 推荐首次使用蒽环类药物前应用右雷佐生以有效预防蒽环类药物心脏毒性(IA 类证据),右雷佐生与蒽环类药物剂量比为(10~20):1,快速静脉输注后即刻给予蒽环类药物^[3]。但右丙亚胺治疗时可能引起肿瘤应答率降低、骨髓抑制增加等问题尚需进一步研究。

3.2 对蒽环类药物导致的心脏毒性的保护 由于蒽环类药物的心脏毒性呈剂量相关性,根据 2016 年《欧洲癌症治疗与心血管毒性实用指南》,要防治其心脏毒性,首先应尽量减少累计用量,其次可使用类似物(如表阿霉素等)替代或使用脂质体结构的药物。此外,应避免联用紫杉烷类药物等可导致蒽环类药物血药浓度增加及促进蒽环类代谢为更有毒性的物质。基于 Guglin 等^[31]的研究,ACEI 和 β 受体阻滞剂有望能成为蒽环类化疗过程中心脏保护的重要药物。

3.3 对 HER-2 靶向治疗导致的心脏毒性的保护 现有研究表明,同时使用蒽环类药物和 HER-2 拮抗剂会显著增加心力衰竭的发生,因此,临床治疗中应尽量避免两者同时使用。ACEI 或 β 受体阻滞剂可为 HER-2 靶向治疗导致的心脏毒性提供保护,减少心力衰竭发生^[25,31]。英国国家癌症研究所(NCRI)建议在 LVEF < 45% 或者基线水平处于 45%~49% 之间的患者,停用曲妥珠单抗,同时使用 ACEI 或者 β 受体阻滞剂保护心脏,直到 LVEF > 49% 可再次使用曲妥珠单抗^[32]。选择 ACEI 或 β 受体阻滞剂应该听从心内科医师建议,并根据合并症情况做出选择。

3.4 对嘧啶类似物导致的心脏毒性的保护 嘧啶类似物会导致心肌缺血,有心脏病史者在积极控制

心脏病危险因素后方可使用该类药物。即使是冠脉正常的患者使用嘧啶类似物后也会经常出现心绞痛、心律失常、缺血导致的心电图异常和心肌梗死。预防性使用硝酸酯类和钙通道阻滞剂(CCB)类药物可能无效,因此既往有心脏病史者不建议使用嘧啶类似物。如确实无有效替代物,应该在严密监视下使用该药物^[32]。

3.5 对内分泌治疗导致的心脏毒性的保护 内分泌治疗所导致的长期心脏毒性主要表现为静脉血栓形成、血栓栓塞和心绞痛等。有研究表明^[33]内分泌治疗过程中服用阿司匹林可以降低栓塞事件的发生率,但其服用剂量、服用时间长短及安全性并不明确,因此预防性使用阿司匹林需在心内科医师督导下进行。

3.6 对放疗相关心脏毒性的保护 大剂量胸部照射对心脏的毒性作用是众所周知的,美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)指南提出应该限制辐射剂量,同时尽可能减少心脏辐射的范围,并推荐使用调强放疗技术,这种技术可以依据不同的辐射区域调整辐射剂量,从而避免辐射正常的组织^[34]。深吸气-屏气技术或者呼吸门控技术能够保护心脏在切线野时不接受照射,同时能够在不影响临床靶区的同时减少对其他器官的伤害,仰卧的自主深吸气-屏气技术可以减少部分左侧乳腺癌患者整个心脏和冠脉左前降支的照射剂量。Petersen等^[35]发现深吸气后屏气技术比自由呼吸的平均心脏辐射剂量减少1.4 Gy。

3.7 运动对心脏的保护 健康的生活行为,如合理膳食、戒烟、规律锻炼和控制体重,对于保护癌症患者的心功能是被强烈推荐的^[36]。尤其是有氧运动,长期的有氧运动可以使机体抗氧化物的活性及数量增加,提高机体抗氧化能力,从而使化疗药物的心脏毒性减轻。Adraskela等^[36]分析了运动训练对癌症患者的作用,发现运动可以改善癌症患者心肺功能、提高免疫力、调节情绪、保护骨骼与肌肉组织、减少胰岛素抵抗和降低住院率等。因此,乳腺癌患者合理适度的运动对改善病情及心脏保护很有帮助。

4 结语

综上所述,乳腺癌患者治疗过程中的心血管毒性主要包括无症状左室功能障碍、充血性心力衰竭、心包炎、心肌缺血和心律失常等。在乳腺癌患者制定治疗方案时,必须评估每个患者的获益及潜在的风险情况,尤其是对于心脏损害高危的乳腺癌患者。在乳腺癌治疗的各个阶段,需要临床医师提高警惕,

监测和治疗心脏不良反应,同时加强肿瘤科、心脏科、病理科和影像科等多学科之间的密切合作,使乳腺癌患者的心脏毒性降至最低。

参考文献

- Chapman JA, Meng D, Shepherd L, et al. Competing causes of death from a randomized trial of extended adjuvant endocrine therapy for breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(4):252-260.
- 吴凯南. 实用肿瘤病学[M]. 北京:科学出版社,2016:424-450.
- 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南2018V1[M]. 北京:人民卫生出版社,2018:19-25,108-110.
- Chung WB, Youn HJ. Pathophysiology and preventive strategies of anthracycline-induced cardiotoxicity [J]. *Korean J Intern Med*, 2016, 31(4):625-633.
- Jasra S, Anampa J. Anthracycline use for early stage breast cancer in the modern era: a review [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2018, 19(6):30.
- Bönnér F, Fenk R, Kochanek M, et al. 2016 ESC Position Paper on Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2017, 142(24):1826-1830.
- Rosa GM, Gigli L, Tagliasacchi MI, et al. Update on cardiotoxicity of anti-cancer treatments [J]. *Eur J Clin Invest*, 2016, 46(3):264-284.
- Morandi P, Ruffini PA, Benvenuto GM, et al. Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 35(4):323-334.
- Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K, et al. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors [J]. *Cancer Treat Rev*, 2013, 39(8):974-984.
- Depetris I, Marino D, Bonzano A, et al. Fluoropyrimidine-induced cardiotoxicity [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 124:1-10.
- Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, et al. Cardiotoxicity and oncological treatments [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2014, 111(10):161-168.
- Fabi A, Malaguti P, Vari S, et al. First-line therapy in HER2 positive metastatic breast cancer: is the mosaic fully completed or are we missing additional pieces? [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35:104.
- Bria E, Cuppone F, Fornier M, et al. Cardiotoxicity and incidence of brain metastases after adjuvant trastuzumab for early breast cancer: the dark side of the moon? A meta-analysis of the randomized trials [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 109(2):231-239.
- Albini A, Cesana E, Donatelli F, et al. Cardio-oncology in targeting the HER receptor family: the puzzle of different cardiotoxicities of HER2 inhibitors [J]. *Future Cardiol*, 2011, 7(5):693-704.
- Geisberg CA, Abdallah WM, da Silva M, et al. Circulating neuregulin during the transition from stage A to stage B/C heart failure in a breast cancer cohort [J]. *J Card Fail*, 2013, 19(1):10-15.
- Jacob S, Pathak A, Franck D, et al. Early detection and prediction

- of cardiotoxicity after radiation therapy for breast cancer: the BAC-CARAT prospective cohort study[J]. *Radiat Oncol*, 2016, 11:54.
- 17 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.
- 18 Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(23):3784-3796.
- 19 Martel S, Maurer C, Lambertini M, et al. Breast cancer treatment-induced cardiotoxicity[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(9):1021-1038.
- 20 Matthews A, Stanway S, Farmer RE, et al. Long term adjuvant endocrine therapy and risk of cardiovascular disease in female breast cancer survivors: systematic review[J]. *BMJ*, 2018, 363:K3845.
- 21 Khosrow-Khavar F, Filion KB, Al-Qurashi S, et al. Cardiotoxicity of aromatase inhibitors and tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(3):487-496.
- 22 Mehta LS, Watson KE, Barac A, et al. Cardiovascular disease and breast cancer: where these entities intersect: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2018, 137(8):e30-e66.
- 23 Koutsoukis A, Ntalianis A, Repasos E, et al. Cardio-oncology: a focus on cardiotoxicity[J]. *Eur Cardiol*, 2018, 13(1):64-69.
- 24 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10):760-789.
- 25 University of Kentucky Study: Two drugs prevent heart problems in breast cancer patients[R]. ACC 2018'67th annual session.
- 26 Gulati G, Heck SL, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(21):1671-1680.
- 27 Chotenimitkhun R, D'Agostino R Jr, Lawrence JA, et al. Chronic statin administration may attenuate early anthracycline associated declines in left ventricular ejection function[J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(3):302-307.
- 28 Acar Z, Kale A, Turgut M, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(9):988-989.
- 29 Desai P, Chlebowski R, Cauley JA, et al. Prospective analysis of association between statin use and breast cancer risk in the women's health initiative[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013, 22(10):1868-1876.
- 30 Kim IH, Lee JE, Youn HJ, et al. Cardioprotective effect of dexrazoxane in patients with HER2-positive breast cancer who receive anthracycline based adjuvant chemotherapy, followed by trastuzumab[J]. *J Breast Cancer*, 2017, 20(1):82-90.
- 31 Guglin M, Munster P, Fink A, et al. Lisinopril or Coreg CR in reducing cardiotoxicity in women with breast cancer receiving trastuzumab: A rationale and design of a randomized clinical trial[J]. *Am Heart J*, 2017, 188:87-92.
- 32 Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(36):2768-2801.
- 33 Leite AM, Macedo AVS, Jorje AJL, et al. Antiplatelet therapy in breast cancer patients using hormonal therapy: myths, evidence and potentialities - systematic review. [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2018, 111(2):205-212.
- 34 Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(8):893-911.
- 35 Petersen PM, Aznar MC, Berthelsen AK, et al. Prospective phase II trial of image-guided radiotherapy in Hodgkin lymphoma: benefit of deep inspiration breath-hold[J]. *Acta Oncol*, 2015, 54(1):60-66.
- 36 Adraskela K, Veisaki E, Koutsilieris M, et al. Physical exercise positively influences breast cancer evolution[J]. *Clin Breast Cancer*, 2017, 17(6):408-417.

[收稿日期 2019-01-04][本文编辑 吕文娟 余军]