

乳腺癌靶向治疗相关心脏毒性防治的研究进展

陈浩然, 孔令泉, 吴凯南

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81372851)

作者单位: 400016 重庆, 重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科

作者简介: 陈浩然(1993-), 男, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 乳腺癌基础与临床。E-mail: alfred_1993rx@hotmail.com

通讯作者: 孔令泉(1973-), 男, 医学博士, 教授, 研究方向: 乳腺肿瘤内分泌代谢病学。E-mail: huihuiqk@163.com



孔令泉, 男, 医学博士、主任医师、教授、硕士研究生导师, 重庆医科大学附属第一医院教学督导专家, 全国住院医师规范化培训评估专家, 中国抗癌协会青年理事会理事, 中国医师协会乳腺外科青年委员会委员, 重庆市临床医学研究联合会理事长。长期从事乳腺癌、甲状腺癌、甲状旁腺功能亢进等普外科的临床医学教研工作, 并致力于乳腺肿瘤内分泌代谢病学、乳腺肿瘤伴随疾病学等研究。曾于法国斯特拉斯堡大学医院、图卢兹癌症中心进修学习。5次荣获重庆医科大学优秀教师, 以第一作者或通讯作者发表论文100余篇, 其中SCI 40余篇, 主持国家自然科学基金等课题并获成果奖多项; 主编著作及教材12部, 副主编1部, 参编10部。

[摘要] 随着靶向治疗被广泛用于人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)⁺乳腺癌患者, 其所带来的心脏毒性, 如左室射血分数下降、充血性心力衰竭等, 已成为限制其使用的主要原因。该文主要就抗HER-2治疗相关心脏毒性的发生现状、防治进展进行综述。

[关键词] 乳腺癌; 人类表皮生长因子受体-2; 靶向治疗; 心脏毒性

[中图分类号] R 737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)04-0361-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.04.03

Advances in the prophylaxis and treatment of cardiotoxicity associated with targeted therapy of breast cancer

CHEN Hao-ran, KONG Ling-quan, WU Kai-nan. Department of Endocrine and Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

[Abstract] With the prevalence of targeted therapy in human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2)⁺ breast cancer, its associated cardiotoxicity manifested as decline in left ventricular ejection fraction and congestive heart failure ect, has been the main reason for restricting its application. The current situation of occurrence of cardiotoxicity induced by anti-HER-2 therapy and its prophylactic & therapeutic advances are reviewed in this paper.

[Key words] Breast cancer; Human epidermal growth factor receptor-2; Targeted therapy; Cardiotoxicity

目前, 国内外指南均推荐曲妥珠单抗用于人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)⁺乳腺癌患者的一线靶向治疗。近年, 新一代靶向药物拉帕替尼、帕妥珠单抗、曲妥珠单抗-DM1等不断涌现, 为HER-2⁺乳腺癌的治疗提供了新的选择。HER-2基因同样存在于人类心肌细胞内, 其持续表达与心肌纤维小梁形成、心脏形态学发生、心肌细胞在损伤应激环境下的存活、心肌细胞分化成熟等生物学过程密切相关^[1]。抗HER-2

靶向治疗阻断了对心血管稳态具有重要调节作用的神经调节素(neuregulin)通过HER-2向心肌细胞内的信号转导, 无法活化胞内MAPK、PI3K/AKT/mTOR、STAT及PKC等促增殖、抗凋亡和对细胞机械性质具有调控作用的Src/FAK通路, 导致心肌细胞对损伤应激事件(如蒽环类化疗药物引起的细胞内氧化应激增加, 容量负荷增高)敏感性增高, 凋亡蛋白过度表达^[2]。抗HER-2靶向治疗这种心脏毒性已成为限制其使用的主要原因, 本文根据近几年的循

证医学证据,阐述 HER-2⁺ 乳腺癌患者接受靶向治疗和随访期间的心血管事件发生现状,以及抗 HER-2 靶向治疗相关心脏毒性的一级、二级预防措施。

1 曲妥珠单抗单药治疗

在 5 项主要曲妥珠单抗辅助治疗的 III 期临床试验中,左心室射血分数(LVEF)较基线值下降 $\geq 10\%$ 或 15% 者,在接受曲妥珠单抗治疗的患者中占 $3\% \sim 34\%$,同时按纽约心功能分级(NYHA cardiac functional grading),III~IV 级充血性心力衰竭在靶向治疗组的发生率为 $0\% \sim 3.9\%$,未接受靶向治疗者占 $0\% \sim 1.3\%$ ^[3]。研究者通过对 HERA 试验^[4]8 年的随访,发现曲妥珠单抗所致的心血管事件发生率始终保持在低水平,在治疗 1 年组中发生心血管事件的患者结束治疗后,有 79.5% 的患者达到了心功能早期恢复的标准,提示曲妥珠单抗相关心脏毒性具有可逆性。

2 曲妥珠单抗联合化疗

经曲妥珠单抗联合蒽环类药物治疗后的转移性 HER-2⁺ 乳腺癌患者,其 NYHA III~IV 级心力衰竭的发生率为 27% ,而单用蒽环组严重心血管不良事件的发生率仅为 8% ,提示心脏毒性是蒽环类药物与曲妥珠单抗联用时显著的不良反应^[5]。在 Gepar-Quattro 试验^[6]中,接受 EC-T(X)H 方案新辅助治疗的 HER-2⁺ 患者中仅出现了 1 例心力衰竭,而使用相同新辅助化疗方案的 HER-2⁻ 患者中发生了 1 例心力衰竭和 1 例缺血性心脏病。HER-2⁺ 组在接受化疗及曲妥珠单抗治疗期间,5 例患者出现重度左心功能不全(LVEF $\leq 45\%$),2 例患者的 LVEF 下降超过 10% ,而 HER-2⁻ 组并未见 LVEF 明显下降的报道。HER-2⁺ 组和 HER-2⁻ 组在近期心血管事件发生率方面未见显著统计学差异。另一项探索包含蒽环和紫杉醇的新辅助化疗期间曲妥珠单抗使用时机的 III 期临床试验^[7],对比了接受 PH-FECH 和 FEC-PH 方案的局部进展期乳腺癌患者心血管事件发生率的差异,发现联用组与序贯组的心血管事件均保持在低水平,且无明显差异。在 GeparQuinto (GBG 44) 试验^[8]中,研究人员对比了蒽环和紫杉类药物为基础的新辅助化疗方案,同时加用曲妥珠单抗或拉帕替尼的疗效和安全性;心血管功能紊乱(不包括充血性心力衰竭)的发生率在曲妥珠单抗组和拉帕替尼组均保持在较高水平,分别为 10.9% 和 7.5% ,但差异无统计学意义($P=0.16$);慢性充血性心力衰竭的发生率分别为 0.3% 和 2.3% ($P=0.07$),LVEF $< 50\%$ 且较基线水平下降 $> 10\%$ 的发生率分别为 1.4% 和 0.4% ($P=0.43$)。结果显示不论是曲妥珠单抗

还是帕妥珠单抗联合蒽环类药物同时治疗时,心血管事件的发生率均较高,但与蒽环类药物间隔一定安全期使用,心血管事件发生率与单药使用相当。

3 新型抗 HER-2 药物所带来的心脏毒性

NeoSphere 试验表明^[9],接受双靶向(曲妥珠单抗+帕妥珠单抗)新辅助治疗的患者与接受单一新辅助靶向治疗的患者相比,左心室功能障碍的发生率未显著增加,LVEF 较基线下降超过 $10\% \sim 15\%$ 或治疗后 LVEF $< 50\%$ 的发生率差异无统计学意义。在 CLEOPATRA 试验中,接受一线双靶向治疗的 HER-2⁺ 转移性乳腺癌患者与仅接受曲妥珠单抗作为一线治疗的患者,其心血管不良事件发生率分别为 14.5% 和 16.4% ;III 级以上心血管不良事件(左心室收缩功能障碍最为常见)的发生率分别为 1.5% 和 3.8% ^[10]。众多评估拉帕替尼在进展期或转移性 HER-2⁺ 乳腺癌患者中安全性的临床 I~II 期试验表明,左心室功能障碍的发生率为 $0\% \sim 26.6\%$,其中 LVEF 下降 $\geq 20\%$ 或治疗后评估 LVEF $< 50\%$ 的发生率为 $0\% \sim 12.8\%$ ^[3],但需强调的是,此类患者大部分既往接受过蒽环类药物化疗或曲妥珠单抗治疗,接受一线拉帕替尼治疗的患者所占比例不大。在一项 III 期临床试验中,既往接受过蒽环、紫杉类药物和曲妥珠单抗治疗后疾病发生进展,且入组前 LVEF 处于正常范围的局部进展期或转移性 HER-2⁺ 乳腺癌患者分别接受拉帕替尼+卡培他滨和单用卡培他滨维持治疗;两组的心血管事件(心脏毒性事件定义为无症状性心力衰竭或 LVEF 较基线下降 $\geq 20\%$)发生率均保持在较低水平,分别为 2.45% 和 0.62% ^[11]。还有一项研究分析了曲妥珠单抗治疗期间疾病进展的 IV 期 HER-2⁺ 乳腺癌患者继续使用曲妥珠单抗,同时联合拉帕替尼的心血管安全性,结果表明联用组与单用拉帕替尼组中的无症状性 LVEF 下降和充血性心力衰竭的发生率均在低水平,分别为 2% 、 3.4% 和 0.7% 、 1.4% ^[12]。一项前瞻性多中心 III 期双臂临床试验共入组了 991 例转移性 HER-2⁺ 乳腺癌患者,以 1:1 配比分别接受 T-DM1 和卡培他滨+拉帕替尼,其中 T-DM1 组 LVEF $< 50\%$ 或较基线值下降至少 15% 的发生率仅为 1.7% ,III 级左心室收缩功能障碍的发生率仅为 0.2% ^[13]。而 TH3RESA 试验[入组患者已经接受过至少 2 种抗 HER-2 制剂(曲妥珠单抗和拉帕替尼)和紫杉类药物,且疾病处于进展期]中,接受 T-DM1 解救性治疗的患者未报道心血管事件的发生^[14]。

4 靶向治疗中发生心血管事件的相关危险因素

在美国临床肿瘤学会(ASCO)最近发布的一项关于成人肿瘤幸存者心血管事件预防与监测的指南^[15]中指出,既往接受过以蒽环类药物为基础的化疗方案的患者,尤其是对于接受了多柔比星累积剂量超过 250 mg/m^2 ,或表柔比星累积剂量超过 600 mg/m^2 的患者,在后续随访中出现心功能不全的风险高,且可能是影响迟发性心血管事件的主要影响因素。一项回顾性分析^[16]提示,既往使用蒽环类药物是唯一与曲妥珠单抗治疗相关心脏毒性有显著关联的危险因素。蒽环与曲妥珠单抗同时使用,或序贯曲妥珠单抗治疗与蒽环类末次化疗的间隔期太近(3周 vs 3个月)均可能增加心脏不良事件的发生率^[17]。在N9831试验^[18]中,对于年龄 ≥ 60 岁,LVEF基线水平较低,且使用抗高血压药物的患者中,曲妥珠单抗相关心脏毒性的发生更为普遍;NSABP-B31试验的长期随访结果^[19]同样表明,较高年龄及基线LVEF处于 $50\% \sim 54\%$ 这一低水平与曲妥珠单抗治疗诱发的心血管不良事件呈现显著关联。曲妥珠单抗治疗加剧了高龄患者的心功能的恶化,且随年龄增加,心血管事件的发生率明显上升^[17]。一项meta分析^[20]提示,较高的体质指数($\text{BMI} > 25\text{ kg/m}^2$,或 $> 30\text{ kg/m}^2$)与曲妥珠单抗相关心脏毒性的发生显著相关,心血管事件发生率分别是正常BMI患者的1.32倍(95% CI, 1.06 ~ 1.80)与1.47倍(95% CI, 0.95 ~ 2.28)。由于缺乏大样本前瞻性III期临床试验的数据,目前对合并既往心血管疾病史、基线LVEF受损者,接受曲妥珠单抗治疗期间严重心脏不良事件发生率是否会显著上升,以及是否会影响患者总生存期还不清楚。

5 靶向治疗相关心脏毒性的干预措施

5.1 中断曲妥珠单抗治疗 曲妥珠单抗相关心脏毒性最大的影响是使患者被迫中断靶向治疗,由于现在大部分患者都曾使用过蒽环类药物,其在曲妥珠单抗治疗过程中心血管事件发生率有明显增高,但中断靶向治疗可能与患者肿瘤复发率增加相关^[21]。在接受曲妥珠单抗治疗的HER-2⁺乳腺癌患者中,有13.5%的患者因相关心血管事件(30%为心力衰竭,70%为无症状性的LVEF下降)而被迫中断治疗,在大多数曲妥珠单抗治疗试验中,当患者出现慢性充血性心力衰竭的表现,或LVEF低于45%时,即停止该治疗^[22]。目前,对于接受曲妥珠单抗治疗者,当LVEF较治疗前基线水平绝对值下降 $\geq 15\%$,或低于正常范围并且较治疗前基线水平

绝对值下降 $\geq 10\%$,或出现典型慢性充血性心力衰竭的临床表现,均应暂停该治疗;若4~8周内LVEF回升至正常范围或LVEF较治疗前绝对值下降 $\leq 10\%$,可恢复曲妥珠单抗治疗;若LVEF持续下降 > 8 周,或者3次以上因心血管事件而停药者,应永久停止使用曲妥珠单抗^[17]。

5.2 药物干预措施 几项观察性研究和小型随机临床试验提示,在接受蒽环和曲妥珠单抗治疗出现心血管事件时,早期使用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)和 β 受体阻滞剂,可改善心脏事件结局^[17]。一项小样本前瞻性研究^[23]进一步表明在ACEI/血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)联合 β 受体阻滞剂能持续改善曲妥珠单抗治疗第3~12个月的心功能,显著增加曲妥珠单抗治疗结束时LVEF能够恢复至正常的概率。PRADA试验^[24]拟验证在接受蒽环辅助化疗和曲妥珠单抗治疗期间,同时加用一种ACEI/ARB或 β 受体阻滞剂,或两者联用,能够降低心脏毒性发生率的这一假设。该试验纳入130例患者,均为术后准备接受FEC \pm 序贯曲妥珠单抗辅助方案,按照1:1:1:1的均衡配比模式,将患者随机分为坎地沙坦 32 mg qd +美托洛尔 100 mg qd 组,坎地沙坦 32 mg qd +安慰剂组,美托洛尔 100 mg qd +安慰剂组,以及安慰剂+安慰剂组;主要终点事件定义为心脏MRI测量确定的LVEF改变值较LVEF基线水平改变5%即被认为具有临床意义。PRADA试验结果表明,接受蒽环为基础的辅助化疗 \pm 序贯曲妥珠单抗治疗的早期HER-2⁺乳腺癌患者同时接受坎地沙坦治疗,可以有效逆转LVEF早期下降。但最近一项曲妥珠单抗治疗期间同时联用坎地沙坦的临床试验^[25]得出与PRADA试验不同的结果。另一项小样本随机对照试验^[26]将曲妥珠单抗辅助治疗期间的患者随机分为接受比索洛尔组、培哚普利组和安慰剂组,靶向治疗结束后,复测左室舒张末期容积和LVEF,三组间的左室舒张末期容积较基线增加值无显著差异[(+8 \pm 9)ml/m² vs (+7 \pm 14)ml/m² vs (+4 \pm 11)ml/m²; $P=0.36$],但三组间的LVEF较基线改变值存在统计学差异[(-1 \pm 5%) vs (-3 \pm 4)% vs (-5 \pm 5)%; $P=0.001$],提示比索洛尔和培哚普利可轻微降低曲妥珠单抗治疗期间的心血管事件的发生率,但未达到明显改善心脏结局的程度。正在进行的SAFE-HEaRT试验^[27]研究在具有轻度心功能障碍(LVEF 40%~50%),且正在接受规范化慢性充血性心力衰竭2级预防的

这一部分患者中使用不同抗 HER-2 制剂,以明确基线心功能受损的患者是否耐受抗 HER-2 治疗,以及何种抗 HER-2 制剂能够带来最佳的生存获益与心脏风险比值。基于以上有限证据,美国心脏协会(AHA)推荐接受曲妥珠单抗治疗的患者在发现任何明显心功能损伤的临床证据后,即开始使用 ACEI 或 ARB。心功能显著异常的证据包括:(1)LVEF 下降 >15%,或 LVEF <50%,不伴心功能不全的临床表现;(2)全心肌纵向张力(global longitudinal strain)改变超过 15%^[22]。

5.3 新型靶向药物所致心脏毒性的干预策略 帕妥珠单抗、以拉帕替尼为代表的小分子受体酪氨酸激酶抑制剂(receptor tyrosine kinase inhibitor, rTKI)和 T-DM1 等新型抗 HER-2 药物虽然与曲妥珠单抗一样,具有相同的致心脏毒性机制;但新型抗 HER-2 药物(如拉帕替尼)在基础研究中被发现具有心脏保护作用的脱靶效应;同时,在新辅助、晚期一线或解救性治疗期间,它们所致心血管事件的发生率普遍较曲妥珠单抗低^[2,3,28]。由于此类患者大部分已经接受过曲妥珠单抗,或其联用方案,因此,新型抗 HER-2 药物所致心血管事件的干预主要参考曲妥珠单抗相关心脏毒性的一、二级预防措施,同时做到个体化治疗。

6 结语

目前抗 HER-2 治疗相关心脏毒性的防治策略主要包括治疗前详细的心血管评估、避免与具有心血管毒性的药物(如蒽环类)同时使用(若两者同时使用则需要更为严密的心血管功能监测)、早期干预治疗期间出现的心功能减退(如 LVEF 射血功能下降)等。一旦患者在治疗期间发生严重心功能减退,则需停止抗 HER-2 治疗,这部分患者面临着更高的肿瘤复发风险和额外的心血管疾病负担,严重影响预后。因此未来的研究方向将着重于研究基线心功能受损的患者接受靶向治疗的心血管安全问题,重点发展治疗期间更为敏感的心功能检测手段和更为积极的心血管干预措施。

参考文献

- Zhao YY, Sawyer DR, Baliga RR, et al. Neuregulins promote survival and growth of cardiac myocytes. Persistence of ErbB2 and ErbB4 expression in neonatal and adult ventricular myocytes[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(17):10261-10269.
- 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.
- Sendur MA, Aksoy S, Altundag K. Cardiotoxicity of novel HER2-tar-

- geted therapies[J]. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29(8):1015-1024.
- de Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01)[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(20):2159-2165.
- 李浩, 孔令泉, 吴凯南, 等. 乳腺肿瘤心脏病学建立及多学科协作的意义[J]. *中国临床新医学*, 2018, 11(1):94-97.
- Untch M, Rezaei M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(12):2024-2031.
- Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(13):1317-1325.
- Untch M, Loibl S, Bischoff J, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2):135-144.
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(1):25-32.
- Swain SM, Ewer MS, Cortés J, et al. Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study[J]. *Oncologist*, 2013, 18(3):257-264.
- Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(26):2733-2743.
- Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(7):1124-1130.
- Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(19):1783-1791.
- Krop IE, Kim SB, González-Martín A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7):689-699.
- 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.
- Farolfi A, Melegari E, Aquilina M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity in early breast cancer patients: a retrospective study of possible risk and protective factors[J]. *Heart*, 2013, 99(9):634-639.

- 17 Florido R, Smith KL, Cuomo KK, et al. Cardiotoxicity From Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2) Targeted Therapies[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(9). pii: e006915.
- 18 Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(8):1231-1238.
- 19 Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(31):3792-3799.
- 20 Guenancia C, Lefebvre A, Cardinale D, et al. Obesity as a risk factor for anthracyclines and trastuzumab cardiotoxicity in breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(26):3157-3165.
- 21 Yu AF, Yadav NU, Lung BY, et al. Trastuzumab interruption and treatment-induced cardiotoxicity in early HER2-positive breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2015, 149(2):489-495.
- 22 Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(25):3859-3865.
- 23 Oliva S, Cioffi G, Frattini S, et al. Administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers during adjuvant trastuzumab chemotherapy for nonmetastatic breast cancer: marker of risk or cardioprotection in the real world? [J]. Oncologist, 2012, 17(7):917-924.
- 24 Gulati G, Heck SL, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol[J]. Eur Heart J, 2016, 37(21):1671-1680.
- 25 Boekhout AH, Gietema JA, Milojkovic Kerklaan B, et al. Angiotensin II-receptor inhibition with candesartan to prevent trastuzumab-related cardiotoxic effects in patients with early breast cancer: a randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2016, 2(8):1030-1037.
- 26 Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, et al. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(8):870-877.
- 27 Lynce F, Barac A, Tan MT, et al. SAFE-HEaRt: rationale and design of a pilot study investigating cardiac safety of HER2 targeted therapy in patients with HER2-positive breast cancer and reduced left ventricular function[J]. Oncologist, 2017, 22(5):518-525.
- 28 Dias A, Claudino W, Sinha R, et al. Human epidermal growth factor antagonists and cardiotoxicity-A short review of the problem and preventative measures[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 104:42-51.

[收稿日期 2018-10-20][本文编辑 余军 吕文娟]

《中国临床新医学》杂志投稿须知

凡投本刊的稿件,除按学术论文格式要求书写外,务请完善以下内容与项目:

1. 中文摘要、关键词(按规范格式书写)。
2. 英文题目,作者(汉拼),英文单位名称,英文摘要和关键词(按规范格式书写)。
3. 论文的统计学处理方法。
4. 单位投稿介绍信。
5. 作者简介(姓名、出生年、性别、学历、学位、职称、研究方向)。
6. 第一作者联系地址、邮编、电话和 E-mail。

· 本刊编辑部 ·