



· 论 著 ·

一种新型《乳腺癌治疗相关心血管毒性临床评分表》的价值分析

章 箴^{1,2}, 陈佳慧^{1,2}, 林瑾仪^{1,2}, 王 妍³, 张斯加⁴, 朱 玮⁴, 程蕾蕾^{2,5,6}

1. 复旦大学附属中山医院心内科, 上海 200032 ;
2. 上海市心血管病研究所, 上海 200032 ;
3. 复旦大学附属中山医院肿瘤内科, 上海 200032 ;
4. 复旦大学附属中山医院普外科, 上海 200032 ;
5. 复旦大学附属中山医院心脏超声诊断科, 上海 200032 ;
6. 上海市影像医学研究所, 上海 200032

[摘要] 背景与目的: 乳腺癌治疗相关心血管疾病已成为乳腺癌患者死亡的原因之一, 为协助临床肿瘤科医师对患者的心血管疾病风险因素进行筛查, 复旦大学附属中山医院肿瘤心脏病学团队拟定《乳腺癌治疗相关心血管毒性临床评分表》, 协助临床医师对乳腺癌非手术患者进行评估, 并采用该评分表对复旦大学附属中山医院的乳腺癌患者进行回顾性分析。**方法:** 本研究为单中心的回顾性研究。2017年1月1日—2018年12月31日共有760例患者符合回顾性研究的纳入标准。研究收集符合入组条件的患者, 统计心血管风险的发病率并分析患者心血管随访记录。用评分表对每例患者进行评估, 从而验证评分表的可重复性、灵敏度、特异度、一致性及便捷性。**结果:** 入组人群平均随访天数(746.55±309.94) d, 平均入选年龄(56.60±12.62)岁。共有36例患者出现新发的严重心律失常, 新发心肌损伤8例, 新发心功能不全6例。使用蒽环类药物的患者在基线后半年至1年、1年及以上复查NT-proBNP的随访比例分别为34.31%、29.62%, 复查超声心动图的随访比例分别为35.48%、32.48%。评分表对中高危检测的灵敏度为0.828, 特异度为0.934, 总体准确率为0.921; 对高危检测的灵敏度为0.983, 特异度为0.986, 总体准确率为0.986。与临床判断的线性一致性为 $\kappa=0.633$, $P<0.05$ 。评分表简便可行, 平均完成时间为(108.67±44.86) s。**结论:** 心血管疾病在乳腺癌非手术治疗患者中的发病率甚至超过肿瘤本身。因此, 对于心血管疾病的监测必不可少。本研究提供了一种简易可行的量表, 具有较高的准确度、特异度及便捷性, 有望在不断改进的同时将其进一步推广。

[关键词] 乳腺癌; 治疗相关心血管疾病; 评分表

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.01.007

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)01-0054-07

Validation of a scale for evaluating the cardiovascular risk after breast cancer therapy: the clinical scale for breast cancer treatment related cardiovascular toxicity ZHANG Chi^{1,2}, CHEN Jiahui^{1,2}, LIN Jinyi^{1,2}, WANG Yan³, ZHANG Sijia⁴, ZHU Wei⁴, CHENG Leilei^{2,5,6} (1. Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai Institute of Cardiovascular Diseases, Shanghai 200032, China; 2. Shanghai Institute of Cardiovascular Diseases, Shanghai 200032, China; 3. Department of Oncology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; 4. Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; 5. Department of Echocardiography, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; 6. Shanghai Institute of Imaging Medicine, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: CHENG Leilei E-mail: cheng.leilei@zs-hospital.sh.cn

[Abstract] **Background and purpose:** The treatment-related cardiovascular disease in patients with breast cancer poses a greater mortality threat than cancer itself. To assist clinical oncologist, we introduced a scale to help clinicians by screening out patients with breast cancer who were at risk of cardiovascular diseases. The breast cancer patients in Zhongshan Hospital, Fudan University

基金项目: 国家自然科学基金(81771840); 上海市徐汇区科学技术委员会防控新型冠状病毒肺炎疫情人工智能创新应用项目(Q2020-011); 复旦大学附属中山医院临床研究专项(2020ZSLC21); 复旦大学附属中山医院智慧医疗专项(2020ZHZS16)。

通信作者: 程蕾蕾 E-mail: cheng.leilei@zs-hospital.sh.cn

were analyzed retrospectively by the scale. **Methods:** This was a single center, retrospective trial. A total of 760 patients who met the inclusion and exclusion criteria were enrolled in this trial from January 1, 2017 to December 31, 2018. The incidence rate of cardiovascular risk was collected from patients eligible for admission. Secondly, follow-up information for each patient was evaluated by the scale and the clinician. The repeatability, sensitivity, specificity and consistency of the scale were evaluated. **Results:** The average follow-up duration was (746.55 ± 309.94) d, and the average population age was (56.60 ± 12.62) years. A total of 36 patients developed severe arrhythmias during or after the treatment, 8 patients with emerging myocardial injury and 6 patients with emerging cardiac insufficiency. The follow-up rates of patients with test for NT-proBNP from half a year to one year and more than one year after baseline were 34.31% and 29.62%, while 35.48% and 32.48% for those who took echocardiography. The sensitivity, specificity and overall accuracy of medium-and high-risk patient tests were 0.828, 0.934 and 0.921, respectively. The sensitivity, specificity and overall accuracy of high-risk patient tests were 0.983, 0.986, and 0.986, respectively. The linear consistency with clinical judgment was $\kappa=0.633$, $P<0.05$. The average time for completion of the scale was (108.67 ± 44.86) s. **Conclusion:** The incidence rate of cardiovascular disease in breast cancer patients is even higher than that of cancer itself. Therefore, it is essential to monitor cardiovascular disease. In this trial, we provide a simple and feasible scale, which has high accuracy, specificity and convenience. We hope to promote it as soon as possible.

[Key words] Breast cancer; Treatment-related cardiovascular diseases; Scale

乳腺癌一直是女性发病率最高的癌症^[1-3], 而得益于较高的早期诊断率和不断发展的治疗技术, 乳腺癌患者的5年生存率不断提升。化疗、放疗、内分泌治疗、靶向治疗及免疫治疗均可减轻乳腺癌的肿瘤负荷, 延长乳腺癌患者的生存时间。但与此同时, 治疗相关毒性所造成的心血管疾病的患病率却随着患者生存周期的延长而逐渐增加。如果早期发现并干预可以显著改善患者的预后。由于早期的心血管疾病往往无症状或症状轻微, 患者通常不会主动去心血管专科就诊。因此, 如何尽早发现患者的心血管疾病对于大部分的肿瘤医师来说都是一项极大的挑战。

复旦大学附属中山医院于华东地区开设了第一个肿瘤心脏病学多学科联合门诊, 基于长期以来的临床实践经验, 同时结合文献检索, 设计了一种用于评估乳腺癌患者心血管毒性的评分表, 以期帮助肿瘤相关科室医师初步筛查心血管疾病的风险, 同时期望通过评分表的应用, 推广肿瘤患者心血管监测的必要项目。本文采用该评分表对在复旦大学附属中山医院就诊的乳腺癌患者进行了回顾性分析。

1 资料和方法

1.1 纳入和排除标准

本研究为单中心的回顾性研究, 按照以下标准收集患者。纳入标准: ① 复旦大学附属中山

医院2017年1月1日—2018年12月31日行手术治疗的乳腺癌患者; ② 年龄 ≥ 18 岁; ③ 有复旦大学附属中山医院放疗、化疗或内分泌治疗记录。排除标准: ① 2017年前已接受化疗且记录不详; ② 原发肿瘤非乳腺癌; ③ 化疗信息缺失无法追溯。数据采集时间截至2020年7月7日。

1.2 观察指标

收集符合条件的患者在复旦大学附属中山医院所有科室的住院及门急诊的检查和治疗信息, 统计患者治疗方案及治疗期间心律失常、心肌损伤及心功能不全等不良反应的发生率。

统计入组患者中葱环类药物的使用者, 基线后半年至1年、1年及以上复查超声心动图及NT-proBNP的患者所占比例, 评估患者的心血管随访情况。

1.3 《乳腺癌治疗相关心血管毒性临床评分表》及评估指标

本研究引入《乳腺癌治疗相关心血管毒性临床评分表》(表1)。评分表主要涵盖高危因素、乳腺癌治疗方案、临床主诉、心血管相关检验结果及新型检测手段5部分内容^[4-10]。通过对所有单项项目的计分求和, 用以评估患者术前及化疗期间乳腺癌治疗相关心血管疾病的风险。评分 ≥ 15 分为高危人群(C级), $9 \leq$ 评分 < 15 分为中危人群(B级), < 9 分为低危人群(A级)。对于部分能够明确诊断并能够反映严重疾病的检验结果, 如极度的心动过速、左心室射血

分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) \leq 45%、中重度的冠脉狭窄、中重度的瓣膜病等, 我们直接予以C级评分, 希望上述患者能够得到警示, 及时就诊并且长期定期随访。

使用评分表对所有入组患者的历次随访信息进行评估, 删去重复的检查结果后, 再与心内科医师的临床判断进行对比, 检测评分表的准确度、灵敏度、特异度及一致性。

本实验测算出8名临床医师完成评分表的时间平均值, 评估评分表的便捷性及可重复性。

1.4 专利及统计学处理

本评分表已向国家知识产权局提请专利申请, 专利申请号为2020101230260。

用 $\bar{x} \pm s$ 的形式来分析连续变量, 同时用百分比及数字来表示分类的数据。本实验采用等级 χ^2 检验, 使用SPSS 26软件对 κ 系数进行计算, 评估评分表的一致性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.5 定义

1.5.1 新发严重心律失常

新发严重心律失常指治疗期间出现新发的频发房性心律失常、频发交界性心律失常、频发室性心律失常、心房扑动、心房颤动及心电图校正后Q-T间期 (corrected Q-T interval, QTc) 延长。

1.5.2 新发心功能不全

新发心功能不全指治疗期间心超LVEF $< 55\%$ 且较基线下降10%以上, 或利钠肽大于正常上限且较基线上升至少3倍。

1.5.3 新发心肌损伤

新发心肌损伤指治疗期间肌钙蛋白T (cardiac troponin T, cTnT) 大于正常上限, 而且较基线升高10%以上。

1.5.4 高危心血管疾病风险

评分表评分为C级, 即需要立刻急诊就诊的患者, 如cTnT进行性升高、心电图ST段抬高、中重度及以上的瓣膜病变、肥厚型梗阻性心肌病、重度肺动脉高压、LVEF $< 45\%$ 或低于55%且较基线下降10%、极度的心动过速及中等以上心包积液等。

1.5.5 中危心血管疾病风险

评分表评分为B级, 即可以择期至心内科

就诊进一步检查的患者, 如中度的冠状动脉狭窄等。

1.5.6 低危心血管疾病风险

评分表评分为A级, 即本次病情变化暂不需要心内科就诊进一步检查的患者, 如轻度瓣膜病、无动态变化的心电图ST段低平或T波改变等。

2 结 果

2.1 研究对象的基线特征

2017年1月1日—2018年12月31日共有1 020例患者在复旦大学附属中山医院进行乳腺癌手术。其中218例患者无明确化疗记录, 42例患者原发肿瘤并非乳腺癌或治疗方法不详, 最终有760例患者符合回顾性研究的纳入标准。平均随访天数 (746.55 \pm 309.94) d, 平均入选年龄 (56.60 \pm 12.62) 岁 (表2)。

2.2 治疗相关的心血管疾病统计

本次回顾性研究中, 共有36例患者出现新发的严重心律失常, 新发心肌损伤8例 (cTnT值大于0.03, 且较基线升高10%以上)。新发心功能不全6例。在新发心律失常的患者中, 频发房性期前收缩9例, 房性心动过速2例, 频发交界性期前收缩1例, 频发交界性心动过速1例, 频发室性期前收缩12例, 室性心动过速、心房颤动及心房扑动0例, 心电图QTc延长11例 (表3)。年龄是发生各项心血管风险的主要危险因素。心律失常主要以期前收缩及QTc延长为主。

2.3 使用蒽环类药物患者的随访情况

使用蒽环类药物治疗的患者共341例, 在基线后半年至1年、1年及以上NT-proBNP的随访比例为34.31%、29.62%, 心超随访比例为35.48%、32.48%。

2.4 《乳腺癌治疗相关心血管毒性临床评分表》评价结果

使用评分表对2017年1月1日—2018年12月31日入组的760例患者的历次随访记录进行筛选, 在排除掉重复的检查结果后共得到2 292条有效随访数据。其中化疗前数据768条。评分表共计分析出90条存有高危心血管疾病风险及278条存有

表 1 乳腺癌治疗相关心血管毒性临床评分表

Tab. 1 The clinical scale for breast cancer treatment related cardiovascular toxicity

Item	Description	Score
Age > 60 years	-	1
Menopause	-	1
History of endocrine therapy	-	1
History of anthracyclines therapy	-	2
History of paclitaxel therapy	-	1
History of HER2 therapy	-	1
History of PD1/PDL1 therapy	-	1
History of radiotherapy	Radiotherapy for chest (non-left breast)	1
	Radiotherapy for left breast	2
Complication with cardiovascular disease	Moderate coronary stenosis	9
	Severe coronary stenosis	C
	Hypertrophic obstructive cardiomyopathy	C
	Moderate/massive pericardial effusion	C
	Moderate/severe valve stenosis or regurgitation	C
	Severe pulmonary hypertension	C
	Other cardiovascular diseases	2
Emerging chest tightness, chest pain, palpitation, shortness of breath and dyspnea*		3
Emerging edema or aggravation of edema*		2
Blood pressure fluctuation	SBP > 140 mmHg or < 90 mmHg with or without DBP > 90 mmHg	2
	Patients with Diabetes: SBP > 130 mmHg with or without DBP > 80 mmHg	2
Elevation of troponin (cTnI/cTnT)	Baseline elevation	1
	Progressive elevation	C
Elevation of NT-proBNP/BNP	Baseline elevation	1
	Progressive elevation**	3
Elevation of D dimer	Baseline elevation	1
	Progressive elevation**	3
Electrocardiogram	New onset heart rate \geq 130 bpm, or \leq 45 bpm, or QTc \geq 500 ms	C
	ST segment elevation	C
	New onset heart rate (> 100 bpm but < 130 bpm, or < 55 bpm but > 45 bpm)	1
	ST-T changes	1
	Frequent premature beats	9
Echocardiography	Other abnormality	2
	45% \leq LVEF < 55%	2
	LVEF < 45%	C
	LVEF < 55% and LVEF decreased by more than 10% from baseline	C
Optional	Other abnormality	2
	Diastolic function insufficient	1
	Reduction of GLS \geq 15%	1
	Abnormal CMR/MUGA results	C
	sST2 elevation	1
	Abnormal of noninvasive cardiac assessment	1

HER2: Human epidermal growth factor receptor 2; cTnI: Cardiac troponin I; cTnT: Cardiac troponin T; SBP: systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; QTc: Corrected Q-T interval; LVEF: Left ventricular ejection fraction; GLS: Global longitudinal strain; CMR: Cardiac magnetic resonance imaging; MUGA: Multigated acquisition scan. *: Arrhythmia, myocardial injury, thromboembolic disease, valvular disease and cardiac insufficiency are common treatment-related cardiovascular complications. We list the common symptoms of these diseases^[11]. **: The dynamic increase of lab results often represents the progress of the disease. We give higher scores to emphasize the importance of these outcome.

中危心血管疾病风险的记录。心内科医师根据患者的症状及检查结果进行判断, 将存在急诊治疗指征或可能发展成严重疾病的患者划分为高危患者, 例如, 怀疑患有不稳定性心绞痛甚至急性或亚急性心肌梗死、严重的心功能不全、可能发生心源性猝死的患者, 恶性心律失常、存在 ≥ 500 ms的QTc或Brugada综合征等有可能导致恶性心律失常危险因素的患者, 中度以上的瓣膜病变、中高危及高危的肺动脉栓塞的患者; 将暂无急诊指征且具有潜在危险因素需要进一步检查的患者划分为中危患者, 如快速性心房颤动、稳定性心绞痛、插入性室性期前收缩等可能诱发恶性心律失常等疾病的患者; 将无心内科就诊必要或无病情

变化暂不需要至心内科进一步就诊的患者划分为低危患者, 如稳定的心房颤动、明确的中度以下冠脉狭窄、中度以下的瓣膜病、偶发期前收缩的患者。经过临床医师的判定, 整理出60条存在高危心血管疾病风险及225条存在中危心血管疾病风险的记录。

将两者进行比较后, 评分表对中危及以上患者检测的灵敏度为0.828, 特异度为0.934, 总体准确度为0.921; 对高危患者检测的灵敏度为0.983, 特异度为0.986, 总体准确度为0.986。与临床判断的线性一致性为 $\kappa=0.633$, $P<0.05$ 。

8名临床医师完成评分表的平均时间为(108.67 \pm 44.86) s。

表 2 研究对象的基线特征

Tab. 2 Baseline characteristics of the study object

Characteristic	2017	2018	Total
Total	509	511	1 020
Enrolment	394	366	760
Without chemotherapy	101	117	218
Primary tumors in other parts	14	28	42
Use of anthracyclines therapy	184	157	341
Use of anthracyclines and paclitaxel therapy	143	132	275
Use of paclitaxel therapy	236	220	456
Use of endocrine therapy	295	257	552
Endocrine therapy only	92	99	191
Use of HER2 therapy	59	90	149
Use of radiotherapy	96	88	184
Average follow-up $t/d \bar{x} \pm s$	878.08 \pm 335.23	604.96 \pm 199.58	746.55 \pm 309.94
Medium follow-up $t/d \bar{x} \pm s$	992.50	653.00	749.00
Average age/year	56.52 \pm 12.68	56.70 \pm 12.57	56.60 \pm 12.62

表 3 治疗相关心血管疾病统计

Tab. 3 Statistics of treatment related cardiovascular disease

Item	Number of patients n	Percentage/%	Mean age of enrollment/year
Emerging myocardial injury	8	1.05%	68.0
Emerging heart insufficient	6	0.79%	69.5
Emerging arrhythmia	36	4.74%	63.1
Total	50	6.58%	

3 讨 论

心血管疾病及癌症是许多发达地区主要的死亡病因,同时对于绝大部分的肿瘤来说,心血管疾病都是非肿瘤性死亡的主要因素。而在老年或患有基础疾病的乳腺癌患者中,心血管疾病甚至是造成患者死亡的首要因素^[12]。在一项囊括了1 217 910例乳腺癌患者的meta分析^[13]中,乳腺癌患者的心血管疾病死亡率高于相对应无乳腺癌的普通人群。在不同研究中,1.6%~10.0%的乳腺癌女性患者死于心血管疾病。在一项对2 625例使用蒽环类药物的患者中位随访周期5.2年的研究^[14]中,心功能不全的发病率接近9%。本次回顾性研究发现,有近6.58%的乳腺癌患者继发心血管相关性疾病,而其中确诊新发心功能不全的患者仅为0.79%,这可能与本研究的随访时间偏短有关。

蒽环类药物是一种剂量累积毒性药物,对于乳腺癌疗效较好,但也是导致治疗相关心力衰竭的主要药物^[15]。有研究^[16]报道,一旦出现心力衰竭,患者的5年生存率可能下降50%。心超及NT-proBNP是临床主要用来诊断心力衰竭的方法。本研究中,基线后半年至1年、1年及以上心超或NT-proBNP单项检查的比例均不足40%,而在半年至1年、1年及以上行其中任意一项检查的比例也仅有44.28%、41.35%,不足半数。因此,复旦大学附属中山医院肿瘤心脏病学团队在临床经验积累的基础上参考文献报道,拟定了一种全新的《乳腺癌治疗相关心血管毒性临床评分表》,协助临床医师筛查心血管风险隐患,同时也提示肿瘤相关医师对乳腺癌患者随访时不可忽视心血管疾病筛查随访。

门诊担负着绝大多数患者的术后化疗、放疗等诊疗工作。因此,一份繁复、耗时的量表将很难在临床医师中推广,而精准、简洁、高效是量表能够生存的基础。在临床医师的测试中,本评分表的平均完成时间 $<2\text{ min}$,意味着本评分表具有简便、快捷的特点,能够在住院部和门诊等各种医疗场所推广使用。

为了能够尽可能地筛查出存有潜在心血管

风险的患者,我们希望评分表能够有较高的灵敏度。在2 292条随访数据中,评分表对于中高危及仅高危患者的检出灵敏度分别为0.828及0.983。其中以对高危患者的灵敏度更高。评分表可以在大规模的随访中鉴别出绝大多数高危的患者而不至于因遗漏延误病情,增加了临床对高危患者的监控,减少漏诊,降低医疗安全风险,及早干预,排除隐患,使治疗效果符合预期。

同时,在特异度方面,对于所有中危及以上的患者,评分表均有较好的表现。尤其对于存在一定的临床主诉或检查异常的患者,明确的分级可以降低患者的焦虑和紧张情绪,让患者的就诊安排更合理。而量表筛出了大量的低危患者,由此避免患者无意义的就诊,减轻心内科医师的临床压力,节省医疗资源,也减少患者的经济负担。

评分表目前仍然存在着一些问题,为此,我们也依旧在不断地对其进行改进及修订。

首先,评分表的设计目的是快速、简便地筛查存在心血管疾病危险因素的患者,我们也同时设计了一个具有抓取识图功能的手机APP,便于后台整理分析数据。然而,同一类化疗药物中的不同药物对于心脏的损伤存在着一定差异,但我们目前无法兼顾评分表的快速性、便捷性与十分细致的个体化元素,因此本评分表并未对各类化疗药物进行进一步地细分及赋予不同的分值。

其次,我们分析了导致灵敏度下降(即评分表评分低于实际评分)的全部49条数据的情况:

① 对于部分心电图及心超结果的误判:两者相加占了59%的比重。心电图及心超的诊断中一些少见的诊断如“U波增高”“J点抬高”等,在填表时会对于心内专科以外的医师产生较大的困扰,影响最终结果的评分。纸质评分表难以解决这个问题,但在手机等智能终端中,依靠对关键字段的设定和图片抓取技术,我们基本消除了此项问题的影响。② 无法体现单项指标异常高值的严重性:这项原因占比约26.53%,其中对于D-二聚体数值与血栓形成相关风险的误判占了较大比例。我们计划在后台程序中,对异常检验结果较基线增加的倍数赋予相应的分值以解决此项问

题。③中危患者标准存在分歧: 临床医师在作为对照标准时, 对于高危患者的判定相对清晰, 而对于中危患者的界定则相对模糊。我们希望更多的医师参与对评估表的测试工作, 通过大数据的反馈意见完善标准定义, 提高灵敏度及特异度。

乳腺癌的治疗手段日新月异, 而新的治疗方法引起的心血管系统不良反应也会在日常推广中逐渐被发现, 如CDK4/6抑制剂药物会延长患者的QTc而导致各种心律失常^[17]。因此未来的评分表需要不断地推陈出新, 满足临床的需求。

目前, 乳腺癌患者的生存期逐渐延长, 心血管疾病在乳腺癌非手术治疗患者中的发病率也在增加。因此, 在长期随访肿瘤是否进展的同时对于心血管疾病的监测也是必不可少的。而即使是在复旦大学附属中山医院, 根据我们的调查显示, 对于心血管的监测情况仍然有所欠缺。本研究提供了一种简易可行的评分表, 它同时具有较高的准确度及特异度, 也能够在规定时间内完成, 我们希望它能够在不断改进中得到推广, 以使得更多的潜在或早期心血管症状的乳腺癌患者能够尽早地得到治疗。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] JEMAL A, SIEGEL R, WARD E, et al. Cancer statistics, 2009 [J] . CA A Cancer J Clin, 2009, 59(4): 225-249.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018 [J] . CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- [3] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J] . CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [4] PIEPOLI M F, HOES A W, AGEWALL S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European Society of Cardiology and Other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular

- Prevention & Rehabilitation (EACPR) [J] . Eur Heart J, 2016, 37(29): 2315-2381.
- [5] HEIDENREICH P A, KAPOOR J R. Radiation induced heart disease: systemic disorders in heart disease [J] . Heart, 2009, 95(3): 252-258.
- [6] RUTQVIST L E, ROSE C, CAVALLIN-STÄHL E. A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer [J] . Acta Oncol, 2003, 42(5/6): 532-545.
- [7] HEINZERLING L, OTT P A, HODI F S, et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy [J] . J Immunother Cancer, 2016, 4: 50.
- [8] HU J R, FLORIDO R, LIPSON E J, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors [J] . Cardiovasc Res, 2019, 115(5): 854-868.
- [9] GAGGIN H K, JANUZZI J L JR. Biomarkers and diagnostics in heart failure [J] . Biochim Biophys Acta, 2013, 1832(12): 2442-2450.
- [10] PARK J J, PARK J B, PARK J H, et al. Global longitudinal strain to predict mortality in patients with acute heart failure [J] . J Am Coll Cardiol, 2018, 71(18): 1947-1957.
- [11] ZAMORANO J L, 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.
- [12] PATNAIK J L, BYERS T, DIGUISEPPI C, et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study [J] . Breast Cancer Res, 2011, 13(3): R64.
- [13] GERNAAT S A M, HO P J, RIJNBERG N, et al. Risk of death from cardiovascular disease following breast cancer: a systematic review [J] . Breast Cancer Res Treat, 2017, 164(3): 537-555.
- [14] CARDINALE D, COLOMBO A, BACCHIANI G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy [J] . Circulation, 2015, 131(22): 1981-1988.
- [15] VON HOFF D D, LAYARD M W, BASA P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure [J] . Ann Intern Med, 1979, 91(5): 710-717.
- [16] FELKER G M, THOMPSON R E, HARE J M, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy [J] . N Engl J Med, 2000, 342(15): 1077-1084.
- [17] MARTEL S, MAURER C, LAMBERTINI M, et al. Breast cancer treatment-induced cardiotoxicity [J] . Expert Opin Drug Saf, 2017, 16(9): 1021-1038.

(收稿日期: 2021-09-07 修回日期: 2021-11-29)