

# 乳腺癌 RIHD 心脏亚结构模型及人工智能研究现状

韩笑辰<sup>1</sup>, 韩若凌<sup>2</sup>(综述), 迟子锋<sup>1</sup>, 张彦军<sup>1\*</sup>(审校)

(1.河北医科大学第四医院放疗科,河北石家庄 050011;2.河北医科大学第四医院超声科,河北石家庄 050011)

**[摘要]** 乳腺癌是全球范围内女性最常见的恶性肿瘤,是女性癌症死亡的主要原因。放射治疗为乳腺癌重要的辅助治疗方式。放射性心脏损伤(radiation-induced heart damage, RIHD)成为影响患者生存重要的非肿瘤因素。RIHD与心脏接受的放疗剂量及体积相关,精准放疗时代探索心脏亚结构剂量体积损伤预测模型是目前研究热点。本文将目前关于RIHD的研究中心脏亚结构的模型定义、心脏亚结构剂量损伤效应、心脏亚结构图像分割及机器学习等人工智能方面的研究进行综述。

**[关键词]** 乳腺肿瘤;放射性心脏损伤;人工智能  
**[中图分类号]** R737.9 **[文献标志码]** A

doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.07.020

**[文章编号]** 1007-3205(2024)07-0861-05

乳腺癌是全球范围内女性最常见的恶性肿瘤,是女性癌症死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。放射治疗(radiotherapy, RT)可改善乳腺癌控制率降低并降低病死率,成为乳腺癌重要的辅助治疗方式<sup>[2-3]</sup>。然而,放疗后的缺血性心脏病、心律失常、心包炎和瓣膜病等心脏毒性成为影响患者生存重要的非肿瘤因素,放射性心脏损伤(radiation-induced heart damage, RIHD)逐渐成为肿瘤学家的关注热点<sup>[4-5]</sup>。RIHD与心脏接受的放疗剂量及体积相关,不同的心脏毒性类型与特定心脏亚结构的辐射水平显著相关<sup>[6]</sup>,传统放疗参数平均心脏剂量(mean heart dose, MHD)将心脏视为一个整体危及器官进行放疗计划的设计评估,忽视了心脏复杂的亚结构,受照剂量分布的不均匀及心脏亚结构敏感性的差异。这远不能满足现代放疗对于心脏保护的要求,在精准放疗时代探索心脏亚结构剂量体积损伤预测模型是目前亟待解决的问题。本文将目前关于RIHD的研究中心脏亚结构的模型定义、心脏亚结构剂量损伤效应、心脏亚结构图像分割及机器学习等人工智能方面的研究综述如下。

## 1 高危心脏亚结构——心腔及冠状动脉研究现状

### 1.1 左心室、冠状动脉及替代结构国内外现状

心脏解剖位置邻近左侧胸壁,乳腺癌放疗患者心脏前壁及心尖区域受到较高的放疗剂量。既往的研究表明,特定心脏亚结构的剂量学参数与临床或亚临床事件相关,如冠状动脉左前降支(left anterior descending, LAD)受照剂量与急性冠状动脉事件相关<sup>[7-8]</sup>,左心室(left ventricle, LV)受照剂量与亚临床LV功能障碍相关<sup>[6, 9]</sup>。心脏亚结构受照剂量<sup>[10]</sup>和MHD之间异质性明显,对理解辐射引起的心脏毒性存在局限性。有研究报道,RIHD与心脏亚结构的受照剂量相关<sup>[7, 11]</sup>,MHD不是很好的评价心脏亚结构剂量的参数<sup>[12-13]</sup>。

法国的学者<sup>[13]</sup>评估了质子调强放疗与容积旋转调强在心脏亚结构上的剂量学差异,勾画心脏亚结构包括4心腔、左心室的5个壁及左前降支的3段、回旋支及右冠状动脉等,结果显示,上述心脏亚结构与MHD之间的Pearson相关系数很弱,认为MHD不是评估心脏精确放疗剂量的可靠参数。该作者的另一项研究<sup>[12]</sup>更加精确的分析了MHD及心脏亚结构剂量的相关性,勾画了乳腺癌患者的心脏及9个亚结构,分别为左心房、左心室、右心房、右心室、左冠状动脉左前降支的3段、回旋支及右冠状动脉。与传统参数MHD进行相关性分析,结果显示MHD与亚结构剂量学参数的相关性很弱,也说明MHD不能作为心脏亚结构受照射水平的替代参数。Tan等<sup>[14-15]</sup>在国际上首次提出心脏独立亚结构——心脏前壁区域(anterior myocardial territory,

[收稿日期]2023-09-22

[基金项目]河北省重点研发计划项目卫生健康创新专项(22377747D)

[作者简介]韩笑辰(1987—),男,河北石家庄人,河北医科大学第四医院助理工程师,医学学士,从事放疗研究。

\* 通信作者。E-mail: zhangyanjun2014@163.com

AMT)的概念,包括心脏前表面及其后1 cm的心脏组织以及左冠状动脉、左冠状动脉前降支区域,认为AMT是左侧乳腺癌放疗时受照剂量最高的心脏区域,为23例左侧乳腺癌患者分别设计了5种不同的调强放射治疗计划,结果显示,将AMT作为危险器官可以最有效地降低全心脏及左心室的剂量。Loap等<sup>[16]</sup>学者提出了高危心脏区(high-risk cardiac zone, HRCZ)的定义为在几何上以LAD为中心,厚度恒定为1 cm,并在LAD两侧对称扩张2 cm。基于剂量学和自动分割效能的考虑,建议该HRCZ的大小为4 cm心前壁的一段。

然而,在精确放射治疗时代,单一限制全心脏或特定亚结构的受照剂量在技术上都是可行的,如果仅考虑到限制心脏局部结构的高受照剂量,就可能增加心脏MHD及其他部位受照剂量。对日本核弹幸存者的长期随访结果显示,低受照剂量的心脏暴露(0~4 Gy)同样可增加心脏事件病死率<sup>[17]</sup>。这就提示,心脏的低受照剂量区可能也存在与RIHD的发生相关的关键结构。因此,调强放射治疗技术及新的心脏保护概念强调,必须对心脏MHD、低受照剂量区体积以及局部关键结构的高受照剂量等因素进行综合考虑和权衡,才可能从剂量学角度真正实现心脏保护的获益。

**1.2 心腔及冠状动脉剂量体积损伤效应** 超声斑点追踪技术(speckle tracking imaging, STI)可以检测心肌应变,其中的LV长轴整体应变(global longitudinal strain, GLS)已被国际指南用于判断肿瘤治疗及心血管毒性的指标。此外,STI还可以检测LV 17个心肌节段的应变(longitudinal strain, LS),为放疗心脏损伤的区域分布特征提供了定量检测的工具,使得对亚结构剂量效应模型的探索成为可能。欧洲多中心乳腺癌早期RIHD的前瞻性队列研究<sup>[6,10,18]</sup>随访基线和放疗后心脏及LV区域水平和冠状动脉等亚结构LS变化结合放疗剂量,分析了剂量-效应关系。该系列研究发现LV V20>15%(接受20 Gy放疗剂量的左心室体积>15%)与亚临床功能障碍有显著相关性;MHD低估了LV、冠状动脉及LAD的剂量。澳大利亚癌症中心的团队应用STI技术也对左侧乳腺癌放疗后的亚临床心脏损伤进行了系列研究<sup>[19-23]</sup>,该研究前期报告了在左心室射血分数保留的患者中,LS分析能够在放疗后6周较早的发现LV收缩和舒张功能的亚临床改变。但LV的17个心肌节段存在着巨大的放疗剂量差异,前壁、前间壁和前侧壁等(7、8、13、14、16、17节段)受到较高的放射剂量,MHD与上述

高剂量的心肌节段的相关性较差。也表明探索心脏亚结构的剂量体积效应模型的重要意义。前期有研究<sup>[24]</sup>报道,放疗后9年随访发现LV-V5(接受5 Gy放疗剂量的左心室体积)是比MHD更好的预测冠状动脉事件的剂量体积参数。法国的学者及澳大利亚癌症中心系列长期研究<sup>[6,10,18-23]</sup>以早期心肌的应变能力受损为观察目标,对心肌节段的剂量区域分布特征进行了详尽地研究,为心脏亚结构剂量体积参数的探索提供了直观证据。德国放射肿瘤学会DEGRO<sup>[11]</sup>根据MHD及心脏亚结构剂量效应关系的临床证据,建议以下限制条件:MHD<2.5 Gy;左心室平均剂量(Dmean LV)<3 Gy;V5 LV(接受≥5 Gy的LV体积)<17%;V23 LV(接受≥23 Gy的LV体积)<5%;左降动脉平均剂量(Dmean LAD)<10 Gy;V30 LAD(接受≥30 Gy的LAD体积)<2%;V40 LAD(接受≥40 Gy的LAD体积)<1%。

## 2 心电传导系统损伤效应研究现状

放射治疗(radiotherapy, RT)诱导的组织纤维化可导致心房、心室和冠状动脉水平的损伤,这些病变是心律失常和心动过缓的基础。也可通过炎症过程直接损伤传导系统,导致传导通路或关键结构窦房结(sino atrial nodes, SAN)和房室结(atrioventricular nodes, AVN)的纤维化。乳腺癌患者放疗后发生心律失常和传导障碍的风险较高<sup>[25-26]</sup>。传导障碍可发生在心脏传导系统的任何部位,如SAN、AVN或束支。有队列研究显示,接受RT治疗的乳腺癌患者发生心律失常、传导障碍的发病率和病死率比未接受RT治疗的患者高<sup>[27]</sup>。

乳腺癌放疗后心脏传导系统受照剂量在流行病学的规模上进行过评估报道较少。有报道显示,放疗与QT间期延长、室性心动过速、窦房结功能障碍、房室传导阻滞、束支传导阻滞有关<sup>[28-29]</sup>。一项146 000例癌症患者的大型队列研究结论显示放疗是心房颤动的独立影响因素<sup>[30]</sup>。右心房剂量可能比MHD<sup>[26]</sup>与心律失常和传导障碍更相关,这种关联可能与SAN位于右心房壁,AVN靠近房间隔和冠状窦口相关。有研究评估,接受三维适形放射治疗的乳腺癌患者的SAN和AVN剂量,并评估整个心脏和四个心腔是否是其替代物,结果显示RA似乎是SAN的替代品( $R^2>0.80$ )<sup>[31]</sup>。韩国的一项回顾性分析显示,SAN的最大剂量对心房颤动的预测价值最佳<sup>[32]</sup>。

SAN作为心脏传导系统的一个重要亚结构,胸部放疗的患者必须给予一定的剂量限制,以避免增

加心房颤动及死亡的风险。因此,到目前为止还没有提出心脏传导系统的剂量限制,今后应加强心脏传导系统的回顾性或前瞻性的心脏毒性研究为建立剂量限制提供参考。

### 3 心脏亚结构图像自动分割研究现状

3.1 心腔及冠状动脉图像分割及深度学习研究现状 心脏是由心肌、血管、瓣膜及心电传导系统组成的复杂器官,对心脏亚结构进行精准分割面临挑战。2010年,临床正常组织效应定量分析报告强调需要制定心脏亚结构的勾画指南<sup>[33]</sup>。2011年,密歇根大学的研究人员开发了描述心腔、冠状动脉和瓣膜轮廓的心脏图谱<sup>[34]</sup>。欧洲放射肿瘤学会由心脏病学家和放射肿瘤学家共同开发的针对乳腺癌患者的左心室和主要冠状动脉节段的心脏亚结构模型<sup>[35]</sup>,共分割15个心脏亚结构。左心室分为5个壁及对应超声常用的左心室的17个心肌节段,分别为前壁(1、7)、侧壁(5、6、11、12)、心尖部(13、14、15、16、17)、间壁(2、3、8、9)、下壁(4、10),冠状动脉节段分割为冠状动脉左前降支主干,冠状动脉左前降支近段、中段及远段,左回旋支近、远段,右冠状动脉近段、中段及远段,后降支10个亚结构。使用DICE相似系数和Hausdorff平均距离评估空间变化。结果显示2个左心室节段的平均DICE相似系数为0.60~0.73,10个冠状动脉节段为0.10~0.53,5个左心室节段Hausdorff为1.5~2.2 mm,10个冠状动脉节段为1.3~5.1 mm。该心脏亚结构的分割方式为超声检查的剂量损伤效应提供了定量分析的精准定位,为心脏亚结构的剂量损伤效应模型的建立提供了基础。自动分割小体积结构时尤其是冠状动脉动脉等直径体积较小且变异较大的亚结构时,性能较弱<sup>[36]</sup>,建议以HRCZ替代冠状动脉。法国的一项研究<sup>[37]</sup>根据欧洲放射肿瘤学会推荐勾画心脏亚结构,由经验丰富的高级放射肿瘤学家在20例乳腺癌患者的CT平扫图像上绘制了心脏、4个心腔(左心房、右心房、左心室和右心室)、5个左心室壁(前壁、下壁、心尖壁、室间隔壁和侧壁)和冠状动脉(左冠状动脉前降支包括左主冠状动脉、右冠状动脉和旋支)。由Mirada软件深度学习后,Dice相似系数用于评估手动和自动分割之间的一致性水平。结果显示,心脏的Dice值为0.95,4个心腔的Dice相似系数值为0.80。左心室5个壁的平均Dice相似系数值为0.50,介于心尖壁的0.34和侧壁的0.70之间。冠状动脉则分割失败可能与冠状动脉的小横截面直径(约4 mm,相比于3 mm的CT切片厚度)

有关。由于冠状动脉在形状、空间分布和可见性方面可变性很大,建议寻找体积较大的可靠、高效的结构替代冠状动脉进行深度学习及自动分割。Loap等<sup>[16]</sup>提出了HRCZ的定义,为在几何上以LAD为中心,厚度恒定为1 cm,并在LAD两侧对称横向扩张2 cm。基于剂量学和自动分割效能的考虑,建议该HRCZ的大小为4 cm心前壁的一段。在替代LAD方面具有良好效能。

3.2 SAN和AVN的图像分割及深度学习现状 心电传导系统亚结构的放疗暴露在临床上可能转化为心律失常和传导障碍,目前放射治疗心脏划线图谱尚未提出对于传导系统的亚结构的勾画。手动描画SAN和AVN是很耗时的。基于解剖图谱和深度学习的自动分割是当前临床研究的热点。自动分割不仅可以减少工作时间,还可以建立统一的分割标准,减少差异。有文献报道了SAN和AVN分割的图像方法<sup>[38]</sup>,为接受放疗的乳腺癌患者评估SAN和AVN的受照剂量提供了参考。分割方案由放射科医师、心胸外科医师及放射肿瘤科医师多学科联合共同探讨。根据解剖学和组织学考虑心房和房室结的定位和尺寸,用一个直径为2 cm的球体来模拟SAN。AVN的定义为以房室沟和室间隔平面的交点为中心的2 cm直径的球体。该图谱能够对心房和房室结的暴露进行剂量学评估,使得在临床实践临床研究中于心电传导系统亚结构的剂量体积损伤效应的分析成为可能。

手动勾画心脏亚结构不仅耗时且不同勾画者间存在不同程度的差异,因此开发心脏亚结构的自动分割工具是很有必要的。机器深度学习在准确描述心脏的亚结构方面具有较大的潜力<sup>[39-41]</sup>。依托于心脏亚结构自动分割算法心脏毒性研究将会以更系统标准的方式分析心脏亚结构剂量体积效应来获得。但心脏亚结构的模型是必须在大型数据库进行分析随访后才能发展为心脏毒性风险的预测模型<sup>[42-43]</sup>。心脏亚结构的自动分割工具取决于手动勾画的心脏亚结构准确性,常见带来勾画的差异原因还包括CT扫描中常见的成像伪影,分辨率的不同,切片厚度及对比度的不同,此外还取决于解剖学上对于心脏亚结构定义的一致性,尤其是体积较小的亚结构自动勾画稳健性和可靠性也面临挑战。

### 4 总结与展望

在乳腺癌的综合治疗相关的心脏损伤中,放射性心脏损伤是唯一可以一级预防即病因预防的损伤,因此研究心脏亚结构的剂量体积与效应关系,从

而提出有临床应用价值的剂量-体积限制参数及预测模型是未来研究重点。期待可靠、高效的心脏亚结构自动分割工具的面世,不仅将左心房、右心房、左心室、右心室等传统体积较大的亚结构,还可以将如左心室壁的各分区、冠状动脉及心电传导系统关键节点等整合到心脏勾画图谱中,为临床开展关于心脏亚结构的剂量体积损伤效应的研究提供基础,完善 RIHD 及亚临床心脏损伤预测模型,提高患者生存质量,为患者带来更多获益。

#### [参考文献]

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death; meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials[J]. *Lancet*, 2011, 378(9804): 1707-1716.
- [3] Van Maaren MC, De Munck L, De Bock GH, et al. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands; a population-based study [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(8): 1158-1170.
- [4] 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.
- [5] Bergom C, Bradley JA, Ng AK, et al. Past, present, and future of radiation-induced cardiotoxicity: refinements in targeting, surveillance, and risk stratification[J]. *JACC Cardio Oncol*, 2021, 3(3): 343-359.
- [6] Walker V, Lairez O, Fondard O, et al. Early detection of subclinical left ventricular dysfunction after breast cancer radiation therapy using speckle-tracking echocardiography: association between cardiac exposure and longitudinal strain reduction (BACCARAT study) [J]. *Radiat Oncol*, 2019, 14(1): 204.
- [7] Atkins KM, Chaunzwa TL, Lamba N, et al. Association of left anterior descending coronary artery radiation dose with major adverse cardiac events and mortality in patients with non-small cell lung cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(2): 206-219.
- [8] Van Den Bogaard VAB, Spoor DS, Van Der Schaaf A, et al. The importance of radiation dose to the atherosclerotic plaque in the left anterior descending coronary artery for radiation-induced cardiac toxicity of breast cancer patients? [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 110(5): 1350-1359.
- [9] Locquet M, Spoor D, Crijns A, et al. Subclinical left ventricular dysfunction detected by speckle-tracking echocardiography in breast cancer patients treated with radiation therapy: a six-month follow-up analysis (MEDIRAD EARLY-HEART study) [J]. *Front Oncol*, 2022, 12(8): 836-839.
- [10] Jacob S, Camilleri J, Derreumaux S, et al. Is mean heart dose a relevant surrogate parameter of left ventricle and coronary arteries exposure during breast cancer radiotherapy: a dosimetric evaluation based on individually-determined radiation dose (BACCARAT study) [J]. *Radiat Oncol*, 2019, 14(1): 29.
- [11] 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.
- [12] Loap P, Fourquet A, Kirov AY. Should we move beyond mean heart dose? [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 107(2): 386-387.
- [13] Loap P, Tkatchenko N, Goudjil F, et al. Cardiac substructure exposure in breast radiotherapy: a comparison between intensity modulated proton therapy and volumetric modulated arc therapy [J]. *Acta Oncol*, 2021, 60(8): 1038-1044.
- [14] Tan W, Liu D, Xue C, et al. Anterior myocardial territory may replace the heart as organ at risk in intensity-modulated radiotherapy for left-sided breast cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(5): 1689-1697.
- [15] Tan W, Wang X, Qiu D, et al. Dosimetric comparison of intensity-modulated radiotherapy plans, with or without anterior myocardial territory and left ventricle as organs at risk, in early-stage left-sided breast cancer patients [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(5): 1544-1551.
- [16] Loap P, Tkatchenko N, Nicolas E, et al. Optimization and auto-segmentation of a high risk cardiac zone for heart sparing in breast cancer radiotherapy [J]. *Radiother Oncol*, 2020, 153: 146-154.
- [17] 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.
- [18] Walker V, Lairez O, Fondard O, et al. Myocardial deformation after radiotherapy: a layer-specific and territorial longitudinal strain analysis in a cohort of left-sided breast cancer patients (BACCARAT study) [J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15(1): 201.
- [19] Lo Q, Hee L, Batumalai V, et al. Subclinical cardiac dysfunction detected by strain imaging during breast irradiation with persistent changes 6 weeks after treatment [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 92(2): 268-276.
- [20] Lo Q, Hee L, Batumalai V, et al. Strain imaging detects dose-dependent segmental cardiac dysfunction in the acute phase after breast irradiation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 99(1): 182-190.
- [21] Sritharan HP, Delaney GP, Lo Q, et al. Evaluation of traditional and novel echocardiographic methods of cardiac diastolic dysfunction post radiotherapy in breast cancer [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 243: 204-208.

- [22] Tang S, Otton J, Holloway L, et al. Quantification of cardiac subvolume dosimetry using a 17 segment model of the left ventricle in breast cancer patients receiving tangential beam radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 132: 257–265.
- [23] Trivedi SJ, Tang S, Byth K, et al. Segmental cardiac radiation dose determines magnitude of regional cardiac dysfunction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10 (7): e019476.
- [24] Van Den Bogaard VA, Ta BD, Van Der Schaaf A, et al. Validation and modification of a prediction model for acute cardiac events in patients with breast cancer treated with radiotherapy based on three-dimensional dose distributions to cardiac substructures[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(11): 1171–1178.
- [25] Errahmani MY, Thariat J, Ferrières J, et al. Risk of pacemaker implantation after radiotherapy for breast cancer: A study based on French nationwide health care database sample[J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2022, 38: 100936.
- [26] Errahmani MY, Locquet M, Spoor D, et al. Association between cardiac radiation exposure and the risk of arrhythmia in breast cancer patients treated with radiotherapy: a case-control study[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 892882.
- [27] Wu SP, Tam M, Vega RM, et al. Effect of breast irradiation on cardiac disease in women enrolled in BCIRG-001 at 10-year follow-up[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 99 (3): 541–548.
- [28] Messina F, Romano P, Paino M, et al. Long-term complication of the thoracic radiation in breast cancer: An complete atrioventricular block case[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 202: 5–6.
- [29] Orzan F, Brusca A, Gaita F, et al. Associated cardiac lesions in patients with radiation-induced complete heart block[J]. *Int J Cardiol*, 1993, 39(2): 151–156.
- [30] Apte N, Dherange P, Mustafa U, et al. Cancer radiation therapy may be associated with atrial fibrillation[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 610915.
- [31] Errahmani MY, Locquet M, Broggio D, et al. Supraventricular cardiac conduction system exposure in breast cancer patients treated with radiotherapy and association with heart and cardiac chambers doses[J]. *Clin Transl Radiat Oncol*, 2023, 38: 62–70.
- [32] Kim KH, Oh J, Yang G, et al. Association of sinoatrial node radiation dose with atrial fibrillation and mortality in patients with lung cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(11): 1624–1634.
- [33] Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(3 Suppl): S3–S9.
- [34] Feng M, Moran JM, Koelling T, et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(1): 10–18.
- [35] Duane F, Aznar MC, Bartlett F, et al. A cardiac contouring atlas for radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2017, 122 (3): 416–422.
- [36] Milo MLH, Offersen BV, Bechmann T, et al. Delineation of whole heart and substructures in thoracic radiation therapy: national guidelines and contouring atlas by the danish multidisciplinary cancer groups[J]. *Radiother Oncol*, 2020, 150: 121–127.
- [37] Loap P, Tkatchenko N, Kirova Y. Evaluation of a delineation software for cardiac atlas-based autosegmentation: An example of the use of artificial intelligence in modern radiotherapy[J]. *Cancer Radiother*, 2020, 24(8): 826–833.
- [38] Loap P, Servois V, Dhonneur G, et al. A radiation therapy contouring atlas for cardiac conduction node delineation[J]. *Pract Radiat Oncol*, 2021, 11(4): e434–e437.
- [39] Morris ED, Ghanem AI, Dong M, et al. Cardiac substructure segmentation with deep learning for improved cardiac sparing[J]. *Med Phys*, 2020, 47(2): 576–586.
- [40] Haq R, Hotca A, Apte A, et al. Cardio-pulmonary substructure segmentation of radiotherapy computed tomography images using convolutional neural networks for clinical outcomes analysis[J]. *Phys Imaging Radiat Oncol*, 2020, 14: 61–66.
- [41] Van Velzen SGM, Bruns S, Wolterink JM, et al. AI-based quantification of planned radiation therapy dose to cardiac structures and coronary arteries in patients with breast cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, 112(3): 611–620.
- [42] Finnegan R, Lorenzen EL, Dowling J, et al. Analysis of cardiac substructure dose in a large, multi-centre danish breast cancer cohort (the DBCG HYPO trial): Trends and predictive modelling[J]. *Radiother Oncol*, 2020, 153: 130–138.
- [43] Wei T, Cheng Y. The cardiac toxicity of radiotherapy—a review of characteristics, mechanisms, diagnosis, and prevention[J]. *Int J Radiat Biol*, 2021, 97(10): 1333–1340.

(本文编辑:赵丽洁)