

Documentul de poziție al Societății Europene de Cardiologie (ESC) cu privire la tratamentul cancerului și a toxicității cardiovasculare, dezvoltat sub egida Comitetului ESC pentru ghidurile de practică

Grupul de lucru pentru tratamentul cancerului și a toxicității cardiovasculare al ESC

Președinte: Jose Luis Zamorano (Spania)

Co-președinte: Patrizio Lancellotti

Autori: Jose Luis Zamorano (Spania), Patrizio Lancellotti (Belgia), Daniel Rodriguez Munoz (Spania), Victor Aboyans (Franța), Riccardo Asteggiano (Italia), Maurizio Galderisi (Italia), Gilbert Habib (Franța), Daniel J. Lenihan I (USA), Gregory Y. H. Lip (Marea Britanie), Alexander R. Lyon (Marea Britanie), Teresa Lopez Fernandez (Spania), Dania Mohty (Franța), Massimo F. Piepoli (Italia), Juan Tamargo (Spania), Adam Torbicki (Polonia) și Thomas M. Suter (Elveția)

Comitetul ESC pentru Ghiduri de Practică Clinică (GPC): Victor Aboyans (Franța), Stephan Achenbach (Germania), Stefan Agewall (Norvegia), Lina Badimon (Spania), Gonzalo Barón-Esquivias (Spania), Helmut Baumgartner (Germania), Jeroen J. Bax (Olanda), Hector Bueno (Spania), Scipione Carerj (Italia), Veronica Dean (Franța), Çetin Erol (Turcia), Donna Fitzsimons (Marea Britanie), Oliver Gaemperli (Elveția), Paulus Kirchhof (Marea Britanie/Germania), Philippe Kolh (Belgia), Patrizio Lancellotti (Belgia), Gregory Y. H. Lip (Marea Britanie), Petros Nihoyannopoulos (Marea Britanie), Massimo F. Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Marco Roffi (Elveția), Adam Torbicki (Polonia), António Vaz Carneiro (Portugalia) și Stephan Windecker (Elveția).

Revizia documentului: Stephan Achenbach (Revizor coordonator pentru GPC), (Germania), Giorgio Minotti (Revizor coordonator pentru GPC), (Italia), Stefan Agewall (Norvegia), Lina Badimon (Spania), Héctor Bueno (Spania), Daniela Cardinale (Italia), Scipione Carerj (Italia), Giuseppe Curigliano (Italia), Evandro de Azambuja (Belgia), Susan Dent (Canada), Cetin Erol (Turcia), Michael S. Ewer (USA), Dimitrios Farmakis (Grecia), Rainer Fietkau (Germania), Donna Fitzsimons (Marea Britanie), Oliver Gaemperli (Elveția), Paulus Kirchhof (Marea Britanie /Germania), Philippe Kohl (Belgia), Paul McGale (Marea Britanie), Piotr Ponikowski (Polonia), Juergen Ringwald (Germania), Marco Roffi (Elveția), Jeanette Schulz-Menger (Germania), Justin Stebbing (Marea Britanie), Rudolf K. Steiner (Elveția), Sebastian Szmit (Polonia), Antonio Vaz Carneiro (Portugalia), and Stephan Windecker (Elveția).

Traducere:

Grupul de Lucru de Cardiologie de Urgență

Coordonatori și corectură: Conf. Dr. Diana Țiț, Dr. Valentin Chioncel

Traducere: Dr. Valentin Chioncel, Dr. Simina Crișan, Dr. Rodica Dan, Conf. Dr. Octavian Istrătoaie, Dr. Raluca Ianoș, Dr. Alexandru Cristian Nechita, Prof. Dr. Petrescu Lucian, Prof. Dr. Antoniu Petriș, Conf. Dr. Călin Pop, Dr. Ioana Pop, Conf. Dr. Diana Țiț.

Cuvinte cheie: Societatea Europeană de Cardiologie, chimioterapie, cardiotoxicitate, cardio-oncologie, disfuncție miocardică, aritmii, ischemie, detecție precoce, supraveghere, terapia cancerului.

CUPRINS

Abrevieri și acronime.....	421
Preambul.....	421
1. Introducere.....	422
2. Complicații cardiovasculare în terapia cancerului: fiziopatologie și management.....	423
2.1 Disfuncția miocardică și insuficiența cardiacă	423
2.1.1 Fiziopatologie și prezentare clinică.....	423
2.1.1.1 Antraciline.....	424
2.1.1.2 Alte chimioterapii convenționale.....	425
2.1.1.3 Imunoterapia și terapiile țintite.....	425
2.1.1.4 Inhibarea semnalelor factorului de creștere al endoteliului vascular.....	426
2.1.1.5 Inhibarea BCR-ABL kinazei.....	427
2.1.1.6 Inhibitorii de proteazom.....	427
2.1.1.7 Radioterapia.....	428
2.1.2 Managementul diagnostic și terapeutic.....	428
2.1.2.1 Screening, stratificarea riscului și strategii de detectare din timp.....	428
2.1.2.2 Managementul cardiovascular la pacienții tratați cu antraciline.....	429
2.1.2.3 Managementul cardiovascular la pacienții tratați cu compuși anti-HER2..	429
2.1.2.4 Managementul cardiovascular la pacienții tratați cu inhibitori ai VEGF.....	430
2.1.2.5 Screening-ul și a strategiilor de detectare precoce.....	430
2.1.2.6 Metode de diagnostic pentru detectarea toxicității miocardice.....	431
2.1.3 Mesaje cheie.....	433
2.2 Boala arterelor coronare.....	433
2.2.1 Fiziopatologie și prezentare clinică.....	433
2.2.1.1 Fluoropirimidine.....	433
2.2.1.2 Cisplatina.....	434
2.2.1.3 Imunoterapia și terapiile țintite.....	434
2.2.1.4 Radioterapia.....	434
2.2.2 Managementul diagnostic și terapeutic.....	434
2.2.3 Mesaje cheie.....	435
2.3 Bolile valvulare.....	435
2.3.1 Fiziopatologie și prezentare clinică.....	435
2.3.2 Managementul diagnostic și terapeutic.....	435
2.4 Aritmii.....	436
2.4.1 Fiziopatologie și prezentare clinică.....	436
2.4.1.1 Alungirea intervalului QT.....	436
2.4.1.2 Aritmii supraventriculare.....	436
2.4.1.3 Aritmii ventriculare.....	436
2.4.1.4 Disfuncția de nod sinusal și tulburări de conducere.....	437
2.4.2 Managementul diagnostic și terapeutic.....	437
2.4.2.1 Intervalul QT și factori de risc asociați cu alungirea intervalului QT.....	437
2.4.3 Mesaje cheie.....	438
2.4.3.1 Fibrilația și flutterul atrial.....	438
2.4.3.2 Bradicardia și blocul atrio-ventricular....	439
2.5 Hipertensiunea arterială.....	439
2.5.1 Fiziopatologie și prezentare clinică.....	439
2.5.2 Managementul diagnostic și terapeutic.....	439
2.5.3 Mesaje cheie.....	440
2.6 Boala tromboembolică.....	440
2.6.1 Fiziopatologie și prezentare clinică.....	440
2.6.1.1 Tromboza arterială.....	440
2.6.1.2 Tromboza venoasă și tromboembolismul.....	440
2.6.2 Managementul diagnostic și terapeutic.....	441
2.7 Boala vasculară periferică și accidentul vascular cerebral.....	442
2.7.1 Fiziopatologie și prezentare clinică.....	442
2.7.1.1 Boala arterelor periferice.....	442
2.7.1.2 Accidentul vascular cerebral.....	442
2.7.2 Managementul diagnostic și terapeutic.....	442
2.8 Hipertensiunea pulmonară.....	442
2.8.1 Fiziopatologie și prezentare clinică.....	442
2.8.2 Managementul diagnostic și terapeutic.....	443
2.9 Alte complicații cardiovasculare ale tratamentului pentru cancer.....	443
2.9.1 Boala pericardului.....	443
2.9.2 Pleurezia.....	444
2.9.3 Disfuncția autonomă.....	444
2.10 Complicații cardiovasculare ale tratamentului pentru cancer la populații selectate.....	444
2.10.1 Cancerul în sfera pediatrică.....	444
2.10.2 Pacienții în vârstă.....	444
2.10.3 Femeile gravide.....	444
3. Strategii de prevenție și atenuare a complicațiilor cardiovasculare în terapia cancerului.....	445
3.1 Opțiuni terapeutice preventive sau de refacere în cadrul terapiei oncologice – disfuncția miocardică indusă.....	445
3.1.1 Înaintea tratamentului cardiotoxic.....	445
3.1.2 Pacienți cu niveluri ridicate ale troponinei....	445
3.1.3 Pacienți asimptomatici cu fracția de ejeecție a ventriculului stâng scăzută, în timpul tratamentului pentru cancer.....	446
3.1.4 Pacienți asimptomatici cu reducerea strainului longitudinal global în timpul chimioterapiei...	446
3.1.5 Pacienți cu insuficiență cardiacă în timpul și după tratamentul pentru cancer.....	446
3.1.6 Intervenții non-farmacologice cu efect cardio-protectiv la pacienți oncologici.....	446
3.2 Prevenția evenimentelor tromboembolice.....	446
3.3 Strategii pentru atenuarea complicațiilor legate de folosirea agenților specifici.....	447
3.3.1 Antracilinele.....	447
3.3.2 Terapia țintită HER-2.....	447
3.3.3 Analogi pirimidinici.....	448
3.3.4 Inhibitorii semnalelor factorului de creștere al endoteliului vascular (VEGF).....	448
3.3.5 Radioterapia.....	448
4. Programe de supraveghere de lungă durată pentru supraviețuitorii de cancer.....	449
4.1 Disfuncția miocardică.....	449

4.2	Boala vasculară.....	449
4.3	Boala valvulară.....	450
5.	Perspective de viitor și direcții de cercetare.....	450
6.	Apendice.....	451
7.	Bibliografie.....	452

ABREVIERI ȘI ACRONIME

ARB	Inhibitori ai receptorilor de angiotensină tip II
AVK	Antivitamine K
AVC	Accident vascular cerebral
ASE	Societatea Americană de Ecografie
BAC	Boala arterelor coronare
BAP	Boala arterelor periferice
BCV	Boală cardiovasculară
BNP tip B	Peptid natriuretic tip B
COT	Toxicitate cardiacă oncologică
CPG	Comisia ESC pentru Ghiduri Practice
CT	Tomografie computerizată
CTRC	Disfuncție cardiacă legată de terapia anticanceroasă
EACVI	Asociația Europeană de Imagistică Cardiovasculară
ECG	Electrocardiograma/electrocardiografic
ESC	Societatea Europeană de Cardiologie
FEVS	Fracția de ejeție a ventriculului stâng
5-FU	5-fluorouracil
GLS	Strain longitudinal global
HGMM	Heparină cu greutate moleculară mică
HER-2	Receptorul 2 al factorului uman de creștere epidermală
IC	Insuficiență cardiacă
IECA	Inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei
IL2	Interleukina 2
IM	Infarct miocardic
IMC	Indicele de masă corporală
MUGA	Angiografia radionuclid multiplă
NT-proBNP	Fragment N-terminal al peptidului natriuretic
NYHA	New York Heart Association
NOAC	Anticoagulant oral nou
PAH	Hipertensiune arterială pulmonară
RMN	Rezonanță magnetică nucleară
T-DMI	Trastuzumab-emtansine
TEV	Tromboembolism venos
TnI	Troponina I
TnT	Troponina T
TKIs	Inhibitorii de tirozin-kinază
VEGF	Factorul de creștere al endoteliului vascular
VS	Ventricul stâng
WHO	Organizația Mondială a Sănătății

PREAMBUL

Ghidurile și documentele de poziție scrise sub îndrumarea Comisiei ESC pentru Ghiduri Practice (CPG) rezumă și evaluează toate dovezile disponibile ale unei anumite probleme în timpul redactării, cu scopul de a asista profesioniștii din domeniul sănătății în selectarea celor mai bune strategii de management ale unui pacient cu o anumită patologie, luându-se în considerare impactul asupra rezultatului, dar și raportul risc-beneficiu al anumitor mijloace terapeutice sau de diagnostic. Ghidurile și documentele de poziție ar trebui să ajute profesioniștii din domeniul sănătății să ia decizii în practica lor de zi cu zi. Decizia finală în ceea ce privește un anumit pacient trebuie să fie luată însă de către personalul medical responsabil, ținând cont de părerile pacientului și a furnizorului de servicii medicale.

Membrii acestui grup de lucru au fost selectați de către ESC pentru a reprezenta profesioniștii implicați în îngrijirea medicală a pacienților cu această patologie. Anumiți experți selectați din domeniu au făcut o analiză amănunțită a dovezilor publicate pentru managementul (inclusiv diagnosticul, tratamentul, prevenția și reabilitarea) unei anumite afecțiuni în conformitate cu regulile CPG. S-a efectuat o evaluare critică a procedurilor de diagnostic și tratament, inclusiv a raportului risc-beneficiu. De asemenea, au fost incluse estimările prognostice așteptate la populații mai mari, acolo unde au existat date.

Experții implicați în revizuire au furnizat formulare de declarații pe proprie răspundere pentru toate relațiile care ar putea fi percepute că surse potențiale sau reale ale unor conflicte de interes. Aceste formulare pot fi găsite pe site-ul ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Orice schimbări în cadrul declarațiilor pe proprie răspundere care apar în timpul perioadei de redactare trebuie prezentate comisiei ESC și actualizate. Grupul operativ a primit întregul sau sprijin financiar din partea ESC, fără nici o implicare din partea industriei medicale.

Comisia ESC pentru Ghiduri Practice supraveghează și coordonează elaborarea unor noi ghiduri și documente de poziție produse de către grupurile operative, grupuri de experți sau conferințe de consens. Comisia ESC este, de asemenea, responsabilă pentru procesul de avizare al acestor documente. Documentele sunt supuse unor ample examinări de către CPG și experți din exterior. După aceste revizuri documentele sunt aprobate de către toți membrii grupului operativ. Documentul final este aprobat de către CPG pentru a fi publicat în *Jurnalul European de Cardiologie*. Documentele CPG au fost elaborate după o analiză atentă a cu-

noștințelor științifice și medicale și dovezilor disponibile la momentul respectiv.

Elaborarea de documente CPG acoperă nu numai integrarea celor mai recente cercetări cât și dezvoltarea de instrumente de educație și programe de implementare pentru recomandări. Cu scopul de a implementa aceste documente, sunt produse ghiduri de buzunar, diapozitive de sinteză și o versiune electronică pentru aplicații digitale (smartphone etc.), precum și alte instrumente educaționale în funcție de subiect. Aceste versiuni sunt prescurtate și, prin urmare, dacă este necesar, trebuie consultată versiunea integrală, care este disponibilă gratuit pe website-ul ESC. Societățile Naționale de Cardiologie ale ESC sunt încurajate să aprobe, să traducă și să implementeze toate documentele CPG (ghiduri și documente de poziție). Sunt necesare programe de implementare deoarece s-a demonstrat că rezultatul bolii poate fi influențat în mod favorabil de aplicația minuțioasă a recomandărilor clinice.

Pentru a verifica dacă practică din viață reală de zi cu zi se suprapune recomandărilor ghidurilor este necesară efectuarea de sondaje și crearea de registre care completează astfel cercetarea clinică, scrierea ghidurilor, diseminarea și implementarea acestora în practica clinică.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să ia pe deplin în considerare ghidurile CPG și documentele de poziție atunci când își exercită judecata clinică, precum și în stabilirea și punerea în aplicare a măsurilor de prevenție, diagnostic și tratament. Cu toate acestea, documentele CPG nu anulează în nici un fel responsabilitatea individuală a profesioniștilor din domeniul sănătății să ia decizii adecvate și precise ținând cont de starea de sănătate a fiecărui pacient, dar și ținând cont, de dorința acestuia și/sau a furnizorului de servicii de sănătate dacă este necesar. Este de asemenea, responsabilitatea personalului medical de a verifica normele și reglementările medicamentelor și dispozitivelor medicale la momentul prescrierii.

I. INTRODUCERE

Progresele terapeutice au dus la îmbunătățirea supraviețuirii pacienților cu cancer, însă au crescut de asemenea morbiditatea și mortalitatea datorită efectelor adverse ale tratamentului^{1,2}. Bolile cardiovasculare (BCV), constituie unele dintre cele mai frecvente efecte adverse, existând în acest sens preocupare tot mai mare asupra acestui aspect care poate determina morbiditate prematură și deces în rândul pacienților bolnavi de cancer³. Afectarea cardiovasculară poate fi rezultatul toxicității cardiovasculare, care implică efec-

te directe ale tratamentului cancerului asupra funcției și structurii cardiace, sau se poate datora dezvoltării accelerate a BCV, în special în prezența factorilor de risc cardiovasculari tradiționali⁴.

Cu toate că domeniul cardio-oncologiei primește din ce în ce mai multă atenție în ultimii ani, multe aspecte ale BCV induse atât de radioterapie cât și de chimioterapie sunt încă insuficient elucidate. În plus, incapacitatea de a anticipa consecințele pe termen lung ale tratamentului cancerului, referitoare la efectele secundare cardiovasculare asociate, duc la sub- sau supradiagnosticarea BCV, uneori rezultatul asociindu-se eșecului de a preveni evenimentele adverse, iar alții întreruperii inadecvate a unui potențial tratament anticanceros salvator de vieți.

Problema complexă a BCV apărute consecutiv tratamentului anticanceros necesită crearea unor echipe multidisciplinare care implică specialiști în cardiologie, oncologie și alte domenii înrudite. Interesul comun pentru a oferi îngrijire optimă pacienților cu cancer și supraviețuitorilor de cancer este o motivație importantă pentru alcătuirea echipelor de cardio-oncologie. Cu toate acestea, gradul de îngrijire și interacțiunea dintre disciplinele implicate nu a fost încă definit. Complexitatea întrebărilor clinice care urmează să fie abordate de către cardio-oncologi va necesita definirea unei curricule menite să descrie cunoștințele și aptitudinile necesare pentru a oferi îngrijire optimă și a unui cadru spitalicesc în care acești experți să își desfășoare activitatea. Aceste echipe cardio-oncologice ar trebui, de asemenea, să fie implicate în monitorizarea pe termen lung a supraviețuitorilor bolii canceroase, care au un potențial de complicații cardiovasculare cu debut tardiv. De asemenea, trebuie supravegheată dezvoltarea unor potențiale medicamente noi, cu eventuale efecte cardiotoxice, precum și evaluarea severității evenimentelor cardiace legate de aceste medicamente.

Acest document analizează diferitele etape ale monitorizării cardiovasculare și luarea deciziilor înainte, în timpul și după tratamentul cancerului, cu potențiale sale efecte adverse cardiovasculare. Cu toate că acest document nu reprezintă formal un ghid de practică clinică, el își propune să sprijine profesioniștii implicați în tratamentul pacienților cu cancer și a supraviețuitorilor acestuia, prin furnizarea unui consens de expertiză în ceea ce privește standardele curente de îngrijire.

În general, complicațiile cardiovasculare ale tratamentului cancerului pot fi împărțite în 9 categorii principale, care sunt discutate în acest document:

- Disfuncția miocardică și insuficiența cardiacă (IC);
- Boala arterelor coronare (BAC);

- Valvulopatii;
- Aritmii, în special cele induse de medicamente care alungesc intervalul QT;
- Hipertensiunea arterială;
- Boala tromboembolică;
- Boala vasculară periferică și accidentul vascular cerebral;
- Hipertensiunea pulmonară;
- Complicațiile pericardice.

2. COMPLICAȚIILE CARDIOVASCULARE ALE TERAPEI CANCERULUI: FIZIOPATOLOGIE ȘI MANAGEMENT

2.1 Disfuncția miocardică și insuficiența cardiacă

2.1.1 Fiziopatologie și prezentare clinică

Disfuncția miocardică și IC sunt cele mai îngrijorătoare complicații cardiovasculare ale terapiei anti-canceroase și pot cauza creșterea morbidității și mortalității. Este necesară o strânsă colaborare între specialiștii implicați în tratamentul pacienților cu cancer pentru a preveni și a gestiona toxicitatea cardiovasculară, fără a compromite tratamentul pentru cancer,

Tabelul I. Incidența disfuncției ventriculare stângi asociată cu medicația chimioterapică ¹⁰⁻²¹	
Agent chimioterapic	Incidență (%)
Antracicline (dependente de doză)	
Doxorubicina (Adriamicina)	
400 mg/m ²	3-5
550 mg/m ²	7-26
700 mg/m ²	18-48
Idarubicina (>90 mg/m ²)	5-18
Epirubicina (>900 mg/m ²)	0,9-11,4
Mitoxantrona >120 mg/m ²	2,6
Antracicline lipozomale (>900 mg/m ²)	2
Agenți alchilanți	
Ciclofosfamida	7-28
Ifosfamida	
<10 g/m ²	0,5
12,5-16 g/m ²	17
Antimetaboliți	
Clofarabina	27
Agenți antimicrotubuli	
Docetaxel	2,3-13
Paclitaxel	<1
Anticorpi monoclonali	
Trastuzumab	1,7-20,128 ^a
Bevacizumab	1,6-414 ^b
Pertuzumab	0,7-1,2
Inhibitori de tirozin-kinaza	
Sunitinib	2,7-19
Pazopanib	7-11
Sorafenib	4-8
Dasatinib	2-4
Imatinib mesilat	0,2-2,7
Lapatinib	0,2-1,5
Nilotinib	1
Inhibitori de proteazomi	
Carfilzomib	11-25
Bortezomib	2-5
Altele	
Everolimus	<1
Temsirolimus	<1

^a Când este utilizat în combinație cu antracicline și ciclofosfamidă;

^b La pacienții care primesc concomitent antracicline

Tabelul 2. Factori de risc asociați cu toxicitate cardiovasculară în urma tratamentului cu antracicline

Factori de risc
<ul style="list-style-type: none">• Doză cumulativă• Sexul feminin• Vârsta<ul style="list-style-type: none">- >65 ani- Populația pediatrică (<18 ani)• Insuficiență renală• Radioterapie concomitentă sau precedentă care implică cordul• Chimioterapie concomitentă<ul style="list-style-type: none">- agenți alchilanți sau antimicrotubuli- imunoterapia și terapia ținitivă• Afecțiuni preexistente<ul style="list-style-type: none">- boli cardiace ce asociază stres parietal al peretelui- hipertensiunea arterială- factori genetici
<small>^a Antracicline (daunorubicină, doxorubicină, epirubicină, idarubicină) sau antracenedione (mitoxantronă).</small>

cu scopul maximizării rezultatelor legate de siguranța pacientului⁵. Momentul în care toxicitatea cardiovasculară se manifestă din punct de vedere clinic variază substanțial; unele tratamente pentru cancer induc efecte secundare care apar precoce după expunere și, prin urmare, pot afecta negativ menținerea terapiei oncologice, iar altele generează leziuni cardiace care se manifestă clinic după câțiva ani. În plus, anumite medicamente pentru cancer în special antraciclinele, pot induce remodelare cardiacă progresivă ca o consecință tardivă a lezării miocitelor, ceea ce conduce cu timpul la cardiomiopatie, în timp ce altele cauzează disfuncție cardiacă tranzitorie fără consecințe pe termen lung.

Aprecierea prognosticului cardiovascular pe termen lung este o provocare, deoarece pacienții cu cancer primesc de obicei mai multe medicamente oncologice și, uneori, radioterapie, cu potențiale efecte cardiotoxice datorită diferitelor modalități terapeutice⁶.

Disfuncția de ventricul stâng (VS) și insuficiența cardiacă (IC) sunt efecte secundare relativ frecvente și grave ale terapiei oncologice. Copiii și adolescenții supraviețuitori de cancer, tratați cu antracicline și/sau radioterapie mediastinală, au un risc de 15 ori mai mare de a dezvolta IC comparativ cu grupul martor⁷.

La pacienții vârstnici, cu factori de risc cardiovasculari preexistenți, riscul de a dezvolta IC pe termen scurt este, de asemenea, crescut. De exemplu, supraviețuitorii limfomului non-Hodgkin agresiv au o incidență de 17% de a dezvolta IC manifestă după 5 ani⁸.

De asemenea, crește gradul de conștientizare cu privire la apariția disfuncției de VS sau IC cauzate de inhibitori ai tirozin-kinazei (TKIs), în special la pacienții cu cancer și cu factori de risc cardiovasculari preexistenți⁹.

Tabelul 1 oferă o privire de ansamblu asupra incidenței disfuncției de VS în funcție de diferitele medicamente oncologice.

2.1.1.1 Antraciclinele

Antraciclinele au eficacitate înaltă în tratamentul tumorilor solide și hematologice maligne, iar evitarea utilizării acestora din cauza îngrijorărilor cu privire la efectele negative asupra cordului poate avea un impact negativ asupra prognosticului^{22,23}. Pe de altă parte, antraciclinele pot cauza leziuni cardiace ireversibile care, în schimb, afectează prognosticul pacientului²⁴. De exemplu, Doxorubicina este asociată cu o incidență de 5% a IC când este atinsă o doză cumulativă de 400 mg/m², iar dozele mai mari duc la o creștere exponențială a riscului, până la 48% în cazul dozelor de 700 mg/m²¹⁰. Cu toate acestea, există o variabilitate considerabilă în rândul pacienților în ceea ce privește susceptibilitatea lor la antracicline. Deși mulți tolerează doza standard de antracicline fără apariția complicațiilor pe termen lung, la alți pacienți toxicitatea cardiovasculară legată de tratament poate să apară chiar după administrarea primei doze²⁵.

Mecanismul fiziopatologic cel mai frecvent acceptat în ceea ce privește toxicitatea cardiovasculară indusă de antracicline este ipoteza stresului oxidativ. Această teorie sugerează faptul că membrana cardiomiocitelor este alterată odată cu eliberarea speciilor reactive de oxigen, precum și în urma peroxidării lipidice. Au fost sugerate și alte mecanisme care ar juca un rol în acest fenomen²⁶⁻³¹.

Toxicitatea cardiovasculară cauzată de antracicline poate fi acută, precoce sau tardivă^{32,33}. Toxicitatea cardiovasculară precoce este caracterizată frecvent prin aritmii supraventriculare, disfuncție tranzitorie de VS și modificări electrocardiografice (ECG), apare la 1% dintre pacienți imediat după perfuzie și este, de obicei, reversibilă. Disfuncția cardiacă acută poate reflecta însă o leziune miocitară care poate conduce ulterior, mai devreme sau mai târziu, la toxicitate cardiovasculară. Nu există strategii dovedite care să identifice dacă disfuncția cardiacă este reversibilă sau progresivă; cu toate acestea, creșterea titrului biomarkerilor cardiaci poate reprezenta o modalitate de identificare a pacienților cu risc de toxicitate cardiovasculară pe termen lung.

Efectele adverse precoce apar în cursul primului an de tratament, în timp ce efectele secundare tardive se manifestă după mai mulți ani, în medie, după 7 ani de tratament^{34,35}. La pacienții tratați cu doze uzuale de antracicline și cu vârstă de peste 65 de ani, rata de apariție a IC poate ajunge la 10%¹⁰.

Această clasificare (precoce și tardivă) se bazează pe studii retrospective în care declinul fracției de ejecție a VS (FEVS) a fost determinat fie după dezvoltarea IC, fie după evaluări aleatorii la copiii sau adolescenții cu cancer. Un studiu recent efectuat de Cardinale et al.³⁶, care a inclus 2625 de pacienți, și a avut o medie de urmărire de 5,2 ani, a arătat o incidență globală a toxicității cardiovasculare după tratamentul cu antraciclina de 9%, 98% dintre aceste cazuri apărând în cursul primului an și fiind asimptomatici. Toxicitatea cardiovasculară indusă de antraciclina este, cel mai probabil, un fenomen caracterizat printr-un declin progresiv a FEVS. Mulți pacienți afectați pot fi inițial asimptomatici, manifestările clinice putând apărea la câțiva ani mai târziu, de multe ori în contextul altor factori declanșatori, ceea ce ar putea indica faptul că antraciclinele afectează în mod negativ mecanismele compensatorii³⁷.

Mai mult decât atât, în cazul în care disfuncția cardiacă asociată antraciclinelor este depistată precoce și tratată cu medicație specifică insuficienței cardiace, pacienții au frecvent o recuperare funcțională bună. Pe de altă parte, dacă pacienții sunt diagnosticați tardiv în raport cu debutul disfuncției miocardice, IC este de obicei dificil de tratat³⁸. Factorii de risc asociați toxicității cardiovasculare la antracicline includ: dozele cumulative maxime, regimul de perfuzie și orice condiție care crește susceptibilitatea cardiacă, inclusiv boli cardiace preexistente, hipertensiunea arterială, folosirea concomitentă a altor chimioterapice sau radioterapie mediastinală, precum și vârsta peste 65 ani¹³. Cordul în curs de dezvoltare este, de asemenea vulnerabil, iar copiii și adolescenții în tratament cu antraciclina au un risc foarte ridicat de toxicitate cardiovasculară³⁹ (Tabelul 2). La pacienții cu unul sau mai mulți factori de risc pentru toxicitate cardiovasculară legată de antracicline, curba doză cumulativă versus cardiotoxicitate este deplasată la stânga, acești pacienți trebuind a fi monitorizați cu atenție, sau necesitând luarea în considerare a utilizării altor agenți chimioterapici.

2.1.1.2 Alte chimioterapice convenționale

Alte chimioterapice convenționale care pot induce disfuncție miocardică și IC sunt ciclofosfamida, cisplatinul, ifosfamida și taxanii (paclitaxel și docetaxel). Toxicitatea cardiovasculară asociată ciclofosfamidei este relativ rară și este observată la pacienții care primesc doze mari, peste 140 mg/kgcorp, înaintea transplantului de măduvă osoasă⁴⁰. IC apare, de obicei, în primele zile de la administrarea chimioterapiei, iar factorii de risc includ doză maximă în bolus, vârsta înaintată, te-

rapia combinată cu alte medicamente de cancer și iradierea mediastinală asociată⁴¹. Anumiți agenți alchilanți similari ciclofosfamidei, precum cisplatinul și ifosfamida, cauzează rar IC datorită mai multor efecte patologice, printre care și ischemia miocardică. În plus, chimioterapia bazată pe cisplatin necesită administrarea unui volum intravenos înalt. Această suprasarcină de volum la pacienții cu disfuncție miocardică preexistentă, mai degrabă decât toxicitatea directă a acestor medicamente, este adesea cauza declanșatoare a primului sau a episoadelor recurente de insuficiență cardiacă.

Docetaxel, medicament frecvent utilizat în cancerul de sân, înainte sau după antracicline, alături de ciclofosfamida sau trastuzumab, de asemenea, par să crească incidența IC; cu toate acestea, contribuția individuală a fiecărui agent chimioterapic în schemele multidroge este adesea dificil de evaluat⁴². Unele rapoarte sugerează faptul că taxanii ar putea fi mai siguri la pacienții cu disfuncție preexistentă de ventricul stâng, la care ar trebui evitate antraciclinele,⁴³ însă riscurile absolute ale toxicității cardiovasculare legate de taxani rămân necunoscute. Cu toate acestea, există o dezbatere considerabilă în ceea ce privește pacienții cu cancer de sân, pentru care adevăratele beneficii ale utilizării antraciclinelor versus taxani nu sunt atât de clare, precum sunt deja dovedite în alte tipuri de cancer (limfoame, sarcoame). Evaluarea raportului risc-beneficiu ar trebui să cuprindă atât factorii de risc individuali ai pacientului cât și potențiala eficacitate bazată pe caracteristicile tumorii.

2.1.1.3 Imunoterapia și terapia țintită

Recent, imunoterapia și terapia țintită au dus la o creștere substanțială a eficacității medicamentelor împotriva cancerului. Inhibarea receptorului 2 al factorului uman de creștere epidermal (HER-2) semnalizat fie cu anticorpi [trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab-emtansine (T-DMI)] sau TKIs (lapatinib) a îmbunătățit rezultatele la pacienții cu cancer de sân HER-2-pozitiv, atunci când este utilizat împreună cu chimioterapia⁴⁴. Inițial, într-un studiu privind cancerul de sân metastatic, administrarea concomitentă trastuzumab și antracicline s-a asociat cu o cardiotoxicitate înaltă⁴⁵. Adăugarea trastuzumabului după antracicline sau folosirea unui regim chimioterapic fără antracicline a redus substanțial frecvența IC clinic manifestă. Pe baza mai multor studii pe scară largă în ceea ce privește tratamentul adjuvant în cancerul de sân, toate evaluând prospectiv efectele secundare cardiace, frecvența disfuncției cardiace a fost cuprinsă între 7-34%, iar rata IC [New York Heart Association (NYHA) III sau IV] între 0-4%. Riscu-

rile relative pentru disfuncția cardiacă și IC au fost de 5% și, respectiv 1%⁴⁶.

Aceste date indică faptul că administrarea anterioară sau concomitentă de antracicline crește substanțial toxicitatea cardiovasculară la trastuzumab. Cu toate acestea, în studiile menționate mai sus, pacienții au fost relativ tineri (vârstă medie de 50 de ani) și au avut o funcție cardiacă normală sau aproape normală (de obicei, FEVS >50%), fără boală cardiacă preexistentă semnificativă. Riscul toxicității cardiovasculare la trastuzumab la pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente este necunoscut. De asemenea, acest lucru ar putea explica de ce unii investigatori au constatat rate mai mari ale efectelor secundare cardiovasculare în registre.

Într-un studiu retrospectiv internațional bazat pe Clasificarea Internațională a Maladiilor pe coduri (fără a avea acces la date privind FEVS), incidența cumulativă a compozitului format din disfuncția cardiacă și IC, la pacienții tratați cu antracicline sau trastuzumab a fost de 6,2% și 20,1% la 1 an și, respectiv 5 ani⁴⁷. Nu a fost observată o creștere similară, în timp, a toxicității cardiovasculare în studiile bazate pe trastuzumab ca tratament adjuvant în cancerul de sân; într-adevăr, a fost depistat un risc scăzut de toxicitate cardiovasculară după terminarea tratamentului cu trastuzumab^{48,51}. Datele despre urmărirea pe termen lung (până la 10 ani) a pacienților sunt liniștitoare în ceea ce privește absența debutului tardiv a IC la pacienții cu risc cardiovascular scăzut în tratament cu trastuzumab^{48,51}. Spre deosebire de antracicline, toxicitatea cardiovasculară la trastuzumab se manifestă, în mod tipic, în timpul tratamentului. Acest lucru a dus la implementarea diferitelor protocoale de supraveghere a toxicității cardiovasculare, ce variază în funcție de țară și centru. În general, toxicitatea cardiovasculară asociată trastuzumabului nu este considerată a fi cumulativă și dependentă de doză, deși a fost raportată o rată dublă a disfuncției de VS, atunci când pacienții au fost tratați timp de 24 luni, față de standardul de 12 luni⁴⁹. Disfuncția de VS și IC indusă de trastuzumab sunt, de obicei, reversibile o dată cu întreruperea acestuia și/sau cu tratament specific al IC⁵². Mecanismele inducerii toxicității cardiovasculare de către medicamentele anti-HER-2 includ modificări structurale și funcționale la nivelul proteinelor contractile și al mitocondriilor, însă rareori duc la moartea celulei, explicând astfel potențialul de reversibilitate^{53,54}. Factorii de risc ai toxicității cardiovasculare induse de medicamente anti-HER-2 includ expunerea anterioară la antracicline, intervalul de timp scurt (3 săptămâni față de 3 luni) între antracicline și tratamentul anti-

HER-2, hipertensiunea arterială preexistentă, FEVS scăzută și vârstă înaintată^{3,55}.

Una dintre implicațiile clinice cele mai relevante ale toxicității cardiovasculare induse de trastuzumab este întreruperea tratamentului, care este asociată cu o creștere a recurenței cancerului⁵⁶. La pacienții cu cancer de sân HER-2 pozitiv ce primesc tratament adjuvant cu trastuzumab, toxicitatea cardiovasculară a fost cel mai frecvent motiv al întreruperii tratamentului la 13,5% dintre pacienți (30% pentru IC și 70% pentru declinul asimptomatic al FEVS). Tratamentul a fost oprit atunci când pacienții au dezvoltat IC sau (la pacienți asimptomatici) când FEVS a scăzut sub 45% în majoritatea studiilor bazate pe trastuzumab în tratamentul cancerului de sân⁵². Nu există studii randomizate care să demonstreze că medicamentele folosite în IC vor îmbunătăți funcția cardiacă la pacienții cu disfuncție cardiovasculară indusă de trastuzumab. Cu toate acestea, disfuncția cardiacă indusă de trastuzumab este probabil să se îmbunătățească atunci când acești pacienți sunt tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei (IECA)^{36,38}.

Riscul toxicității cardiovasculare al altor terapii țintite anti HER-2 (lapatinib, partuzumab și T-DMI) pare similar cu cel la trastuzumab. Într-un studiu vast ce compară eficacitatea trastuzumabului ca monoterapie versus trastuzumab și lapatinib la 8000 de femei cu o medie a urmării de 4,5 ani, incidența toxicității cardiovasculare a variat între 2-5%, iar 2-3% dintre femei au dezvoltat IC⁵⁷. În acest studiu, unde funcția cardiacă a fost evaluată prospectiv și comparativ cu momentul inițial, au fost utilizate scheme moderne de chimioterapie adjuvantă sau neoadjuvantă, inclusiv antracicline la peste 70% dintre pacienți. Riscul cardiotoxicității induse de T-DMI și pertuzumab, de asemenea, pare să fie similar cu trastuzumab, deși date prospective din studii largi, adjuvante nu sunt încă disponibile^{58,59}.

2.1.1.4 Inhibarea factorului de creștere al endoteliului vascular

Pacienții diagnosticați cu unul sau mai multe tipuri de cancer solide beneficiază de inhibarea semnalelor factorului de creștere al endoteliului vascular (VEGF), însă unii dintre inhibitorii VEGF pot cauza efecte adverse cardiace reversibile sau ireversibile, în special atunci când sunt utilizați împreună sau după chimoterapiile convenționale. Într-un studiu vast, în care funcția cardiacă a fost evaluată prospectiv, anticorpul anti-VEGF bevacizumab folosit după chimioterapie a indus disfuncție cardiacă la 2% dintre pacienți și IC (clasa III sau IV NYHA) la 1% dintre pacienți⁶⁰. În mod

similar, toxicitatea cardiovasculară a fost descoperită și la inhibitorii de tirozin-kinază sunitinib, pazopanib și axitinib. Aceste medicamente induc disfuncție cardiacă la 3-15% dintre pacienți și IC simptomatică la 1-10% dintre pacienți⁶¹⁻⁶⁴. Alți inhibitori anti-VEGF, cum ar fi sorafenib și vandetanib induc, de asemenea, disfuncție cardiacă, însă lipsesc date prospective din studii clinice mari. O meta-analiză recentă a evaluat riscul IC congestivă la toți inhibitorii de tirozin-kinază ai receptorilor VEGF aprobați de *Food and Drug Administration*. Au fost incluși un număr total de 10647 de pacienți din 21 de studii randomizate de faza II și III care erau în tratament cu inhibitorii aprobați (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, vandetanib, cabozantinib, ponatinib și regorafenib).

S-a observat o creștere semnificativă de 2,69 ori a riscului tuturor gradelor de IC congestivă o dată cu folosirea inhibitorilor tirozin-kinazici ai VEGF comparativ cu lotul martor ce nu primea aceste medicamente. Cu toate acestea, riscul de a dezvolta IC severă nu a fost crescut semnificativ. Riscul folosirii inhibitorilor tirozin-kinazici specifici (axitinib) a fost similar cu cel al inhibitorilor tirozin-kinazici nespecifici (sunitinib, sorafenib, vandetanib și pazopanib)⁶⁵.

Inhibitorii de VEGF cauzează, de asemenea, hipertensiune arterială severă, afectând astfel funcția cardiacă⁶⁶. Multe dintre medicamentele anti-VEGF inhibă mai multe căi de semnalizare, iar identificarea mecanismului fiziopatologic care provoacă cardiotoxicitate poate fi o provocare (a se vedea Tabelul 3 și secțiunea

2.5)^{67,68}. Prognosticul pacienților ce experimentează toxicitate cardiovasculară cu aceste medicamente este dificil de evaluat, deoarece majoritatea substanțelor sunt utilizate la pacienți cu boală metastatică și speranța de viață limitată. Cu toate acestea, se poate specula că, dacă hipertensiunea arterială este controlată de-a lungul tratamentului, incidența IC poate fi redusă. În mod similar, în cazul în care se dezvoltă disfuncție cardiacă, această poate fi reversibilă la un număr mare de pacienți cu medicație adecvată și intensivă a IC⁶⁹.

2.1.1.5 Inhibarea BCR-ABL kinazei

Inhibarea BCR-ABL kinazei de către molecule mici precum imatinib a îmbunătățit profund prognosticul pacienților cu mai multe forme de leucemie cronică și unele forme de tumori stromale gastrointestinale. Deși rapoartele inițiale au semnalat un risc de toxicitate cardiovasculară la imatinib, analizele unor cohorte mari nu au confirmat aceste date⁷³. De asemenea, s-a demonstrat o asociere cu evenimentele cardiovasculare a noilor inhibitori ai BCR-ABL, precum nilotinib sau polatinib^{74,75}.

2.1.1.6 Inhibitorii de proteazom

Inhibitorii de proteazom reprezintă o linie de tratament relativ nouă în mielomul multiplu. Borferezomil și carfilzomib sunt cele 2 medicamente disponibile care ar putea provoca disfuncție cardiacă. Proteazomii (complexe de proteine responsabile pentru degradarea proteinelor disfuncționale sau care nu mai sunt necesare) au o funcție importantă de întreținere la nive-

Tabelul 3. Factori de risc asociați cu toxicitate cardiovasculară indusă de compuși anti-HER2 și inhibitori de VEGF⁷⁰⁻⁷²

Agent	Factori de risc
Compuși anti-HER2	
<ul style="list-style-type: none"> - Anticorpi <ul style="list-style-type: none"> - Trastuzumab - Pertuzumab - T-DMI - Inhibitori de tirozin-kinază <ul style="list-style-type: none"> - Lapatinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratament precedent sau concomitent cu antraciline (<i>durată scurtă de timp între tratamentul cu antraciline și anti-HER2</i>); • Vârsta (>65 ani); • IMC mare >30 kg/m²; • Disfuncție de VS precedentă; • Hipertensiune arterială; • Radioterapie precedentă.
Inhibitori de VEGF	
<ul style="list-style-type: none"> - Anticorpi <ul style="list-style-type: none"> - Bevacizumab - Ramucirumab 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiență cardiacă preexistentă; • Boală coronariană severă; • Valvulopatie stângă (regurgitare mitrală); • Cardiopatie ischemică cronică; • Tratament precedent cu antraciline
<ul style="list-style-type: none"> - Inhibitori de tirozin-kinază <ul style="list-style-type: none"> - Sunitinib - Pazapanib - Axitinib - Neratinib - Afatinib - Sorafenib - Dasatinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensiune arterială; • Boala cardiacă preexistentă.

lul cardiomiocitelor. Astfel, o dată cu alterarea acestei funcții ne putem aștepta la disfuncție cardiacă sau la alte probleme cardiace⁷⁶. Incidența IC indusă de bortezomib este relativ scăzută (până la 4%) comparativ cu carfilzomib, deși este uneori agravată de utilizarea concomitentă a steroizilor⁷⁷. Carfilzomib este un inhibitor de proteozom mai potent și ireversibil, iar date preliminare sugerează un risc substanțial mai mare de a dezvolta IC (până la 25%)^{78,79}.

2.1.1.7 Radioterapia

Incidența reală a cardiotoxicității induse de radioterapie este dificil de evaluat din mai multe motive. Printre acestea se numără durata lungă de timp dintre expunere și manifestarea clinică a bolii cardiace, utilizarea chimioterapiei cardiotoxice concomitente, îmbunătățirea continuă a tehnicilor de radioterapie, modificări în rândul populației tratate și eșecul de a atribui boala cardiacă expunerii anterioare la radiații, în ciuda creșterii gradului de conștientizare a medicilor cardio-oncologi de reacțiile pe termen lung ale radioterapiei.

Unele studii au arătat un risc relativ de evenimente cardiovasculare fatale între 2,2 și 12,7 la supraviețuitorii de limfom Hodgkin și între 1 și 2,2 la pacienții cu cancer mamar^{80,81}. [Riscul absolut de mortalitate crește de la 9,3 la 28 raportat la 10 000 de persoane pe durata a 10 ani de urmărire⁸⁰. Printre supraviețuitori, riscul de insuficiență cardiacă a crescut de 4,9 ori⁸¹.

La pacienții cu cancer de sân tratați în epoca 1980-2000, riscul de cardiotoxicitate a fost maxim la pacienții tratați atât cu radioterapie cât și cu chimioterapie cardiotoxică în special la nivelul sânelui stâng, sugerând un efect sinergic asupra riscului cardiac⁸². Fibroza interstițială miocardică marcată este comună în cardiotoxicitatea indusă de radioterapie, cu leziuni variabile în ceea ce privește volumul și distribuția lor⁸⁰. La 1820 de supraviețuitori adulți cu cancer în copilărie (vârsta medie de 31 de ani și timp mediu de la diagnostic de 23 ani), consecutiv chimioterapiei cu antraciline (n = 1050), radioterapiei toracice (n = 306) sau ambelor (n = 464), 22% dintre supraviețuitori expuși doar la radioterapie au avut dovezi de disfuncție diastolică și 27,4% au arătat o reducere a capacității de efort, exprimată prin reducerea distanței de mers <490 m la testul de mers de 6 min⁸³.

Disfuncția sistolică este observată, în general, atunci când radioterapia este combinată cu antraciline. Insuficiența cardiacă poate fi agravată de radioterapie. Valvulopatiile și boala coronariană indusă de tratamentul chimioterapic poate apare și evolua după ani de la debutul tratamentului.

2.1.2 Diagnostic și management terapeutic

2.1.2.1 Screening, riscul de stratificare și strategii de detectarea precoce

Primul pas pentru a identifica pacienții cu risc crescut de cardiotoxicitate constă într-o evaluare inițială atentă a factorilor de risc cardiovasculari (Tabelul 4). Un număr limitat de studii au generat scoruri de risc pentru diferite cohorte de pacienți oncologici^{39,84}. Cu toate acestea, nici unul dintre aceste scoruri de risc nu a fost validat prospectiv și este necesară judecata clinică în evaluarea riscului la nivel individual. Evaluarea riscurilor ar trebui să includă istoricul, examinarea clinică și evaluarea inițială a funcției cardiace. Biomarkerii cardiaci reprezentați de peptidele natriuretice sau de troponine poți fi luați în considerare, de preferință, folosind același tip de test atât la începutul cât și în timpul măsurătorilor de urmărire, pentru a crește valoarea comparației. Este importantă detectarea anomaliilor cardiace subclinice, care pot influența deciziile clinice cu privire la alegerea chimioterapiei, indicația pentru cardioprotecție sau rata de monitorizare a pacientului, de exemplu, în situația existenței unei disfuncții asimptomatice de VS.

În cele din urmă, evaluarea inițială a factorilor de risc cardiovasculari permite interpretarea corespunzătoare a rezultatelor ulterioare și identificarea modificărilor din timpul monitorizării periodice. Evaluarea inițială a riscului este adesea efectuată de către echipa de oncologie, dar evaluarea cardiologică este recomandată la pacienții cu risc ridicat. Riscul crescut poate fi determinat în funcție de numărul factorilor de risc și de severitatea acestora. Pacienții cu risc crescut de a dezvolta cardiotoxicitate ar trebui să fie examinați de un cardiolog cu experiență în acest domeniu sau, dacă este necesar, de către o echipă de specialiști cardio-oncologi.

Strategia pentru screening-ul și detectarea cardiotoxicității include imagistica cardiacă (ecocardiografie, imagistica nucleară, rezonanța magnetică cardiacă) și biomarkerii (troponinele, peptidele natriuretice) (vezi Tabelul 6).

Alegerea modalităților depinde de expertiza locală și de disponibilitate, precum și de câteva principii importante de bază, ar trebui să fie luate în considerare:

1. Aceeași modalitate imagistică diagnostică și/sau același test biomarker ar trebui să fie utilizate pentru screening-ul inițial și continuat pe tot parcursul tratamentului. Comutarea între modalități sau analize este puternic descurajată.
2. Modalitățile și testele cu cea mai bună reproducibilitate sunt de preferat.

3. Testele imagistice care furnizează informații clinice suplimentare relevante sunt preferate, de exemplu legate de funcția ventriculului drept, evaluarea presiunilor pulmonare, funcția valvulară, evaluarea pericardului.

4. Se preferă imagistica de înaltă calitate, de preferat fără radiații, în cazul în care este disponibilă.

Momentul exact și frecvența de evaluare imagistică și/sau determinarea biomarkerilor serici va depinde de tratamentul specific cancerului, doza cumulativă totală de chimioterapie cardiotoxică, protocolul de administrare și durata de administrare precum și riscul cardiovascular inițial al pacienților.

2.1.2.2 Managementul cardiovascular al pacienților tratați cu antraciline

Pentru pacienții cu tratament adjuvant ce include antraciline, trebuie evaluată funcția cardiacă inițială. În cazul în care se constată disfuncție sistolică sau afectare valvulară semnificativă, trebuie discutate cu echipa de oncologi opțiunile pentru chimioterapia cu non-antraciline și/sau cardioprotecție concomitentă tratamentului cu antraciline.

În cazul în care este utilizat tratamentul cu antraciline, evaluarea funcției cardiace trebuie efectuată la sfârșitul tratamentului, în special în cazul în care pacientul are un risc crescut de cardiotoxicitate sau va urma un tratament specific cu potențial cardiotoxic.

În cazul administrării regimurilor de tratament cu doze mari de antracilină la pacienții cu risc ridicat, evaluarea cât mai precoce a funcției cardiace după doza totală cumulativă sau echivalentă de 240 mg/m², trebuie luată în considerare ca o alternativă doxorubi-

cina (a se vedea tabelul 5)^{10,31,85}. Măsurarea cel puțin a unui biomarker cardiac de mare sensibilitate (TnI sau TnT) sau a peptidului natriuretic atrial ar trebui efectuată la momentul inițial, iar determinarea troponinei înalt sensibile poate fi luată în considerare cu fiecare ciclu de chimioterapie cu antraciline^{86,87}. Până în prezent, această strategie nu a fost validată pentru a preveni evenimentele pe termen lung, însă determinarea biomarkerilor cardiaci identifică pacienții cu risc mare pentru cardiotoxicitate care pot beneficia de măsuri de prevenție suplimentară.

2.1.2.3 Managementul cardiovascular al pacienților tratați cu anti-HER2

În mod frecvent, pacienții care au primit terapie cu anti-HER2, au primit antraciline înainte de începerea terapiei vizate. În astfel de cazuri, supravegherea cardiovasculară trebuie începută înainte de administrarea antracilinei. Screening-ul standard în timpul tratamentului depinde de protocoalele și de recomandările locale, dar monitorizarea cardiacă strictă este efectuată la fiecare 3 luni, în timpul și după terminarea tratamentului anti-HER2.

Cercetătorii au descoperit că rata disfuncției cardiace indusă de trastuzumab este semnificativ mai mică atunci când o evaluare a funcției VS este efectuată la 3 săptămâni după o scădere inițială, asimptomatică, a FEVS⁵². Mai multe studii au demonstrat o îmbunătățire în depistarea precoce a scăderii FEVS atunci când troponinele cardiace și ecocardiografia cu speckle tracking sunt efectuate la fiecare 3 luni de tratament, în timpul tratamentului adjuvant cu trastuzumab. Dată fiind variabilitatea în timp a disfuncției VS induse de tras-

Tabelul 4. Factori de risc pentru cardiotoxicitate

Afecțiunea miocardică curentă	Factori de risc demografici și alți factori
<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiența cardiacă (cu fracție de ejeecție păstrată sau redusă) • Disfuncție de VS asimptomatică (FEVS <50% sau peptid natriuretic crescut) • Dovadă a bolii coronariene ischemice (infarct miocardic în antecedente, angioplastie coronariană percutană sau bypass aorto-coronarian, ischemie miocardică) • Valvulopatie moderată sau severă cu hipertrofie de VS sau cu deteriorarea funcției VS • Cardiopatie hipertensivă cu hipertrofie e VS • Cardiomiopatie hipertrofică • Cardiomiopatie dilatativă • Cardiomiopatie restrictivă • Sarcoidoză cardiacă cu implicarea miocardului • Aritmii cardiace semnificative (fibrilație atrială, tahiaritmii ventriculare) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vârsta (populația pediatrică <18 ani; >50 ani pentru trastuzumab; >65 ani pentru antraciline) • Istoric familial de boli cardiovasculare cu debut <50 ani • Hipertensiune arterială • Diabet zaharat • Hipercolesterolemie
Tratament anterior citostatic cardiotoxic	Factori de risc ce țin de stilul de viață
<ul style="list-style-type: none"> • Tratament anterior cu antraciline • Radioterapie toracică sau mediastinală precedentă 	<ul style="list-style-type: none"> • Fumat • Consum excesiv de alcool • Obezitate • Sedentarism
<small>a Peptid natriuretic tip B >100 pg >ml sau N-terminal peptid natriuretic tip B >400 pg/ml fără o cauză alternativă. FEVS=fracția de ejeecție a ventriculului stâng; VS=ventricul stâng.</small>	

Tabelul 5. Doza echivalentă de antracicline raportată la doxorubicină în perfuzie rapidă⁹⁴

Medicament	Cardiotoxicitate relativă	Incidența IC crește cu >5% când se depășește doza cumulativă (mg/m ²)
Doxorubicină în perfuzie rapidă	1	400
Epirubicină	0,7	900
Daunorubicină	~0,75	800
Idarubicină		150

tuzumab, măsurarea troponinei la fiecare ciclu poate fi luată în considerare la pacienții cu risc ridicat, cu o valoare de referință^{88,89}.

2.1.2.4 Managementul cardiovascular al pacienților tratați cu inhibitori VEGF

Momentul optim al strategiilor de supraveghere a tratamentului cu diverși inhibitori VEGF este încă în curs de clarificare, dat fiind faptul că aceștia determină disfuncție miocardică. După evaluarea inițială, unii pacienți pot dezvolta disfuncție VS precoce după debutul tratamentului, în timp ce în alte cazuri acest lucru se întâmplă după câteva luni. În cazul în care riscul inițial este ridicat, este necesar o evaluare precoce în primele 2-4 săptămâni de la începerea terapiei moleculare direcționate cu acești agenți de exemplu, sunitinib, so-rafenib sau pazopanib. Ulterior este necesară o reevaluare periodică a funcției cardiace, dar nu se precizează când și cum.

În prezent, este rezonabil să se ia în considerare ecocardiografia periodică, de exemplu, la fiecare 6 luni, până când se obține o constanță a rezultatelor determinării FEVS. Cu toate acestea, sunt disponibile dovezi limitate pentru a sprijini orice strategie specifică de supraveghere.

Un studiu observațional sugerează evaluarea la fiecare 2-3 luni a troponinei sau a NT-proBNP, iar ecocardiografia a detectat toxicitate miocardică la 33% dintre pacienții tratați cu inhibitori de VEGF pentru carcinoamele renale.

2.1.2.5 Screening-ul și a strategiilor de detectare precoce

Toți pacienții care primesc chimioterapie cardiotoxică trebuie să fie supuși unei evaluări cardiace, ce include funcția sistolică a VS atât în perioada de urmărire cât și după terminarea tratamentului. Un studiu recent pe un grup de 2625 de pacienți a raportat o incidență de 9% a disfuncției VS în urma chimioterapiei cu antracicline, iar în 98% din cazuri s-a evidențiat o disfuncție VS apărută la mai puțin de 12 luni de la ultima ședință de chimioterapie³⁸. Urmărirea pe termen lung trebuie luată în considerare la pacienții care au prezentat semne de cardiotoxicitate în timpul tratamentului și

pentru cei la care a fost inițiată medicație cardioprotectoare. Datele disponibile sugerează ca adulții expuși la doze cumulative mari de antraciclină și/sau radioterapie toracică, necesită supraveghere pe tot parcursul vieții, iar acest lucru este acum recomandat inclusiv la supraviețuitorii cu cancer în perioada copilăriei^{91,92}. În plus, recomandările pentru monitorizarea supraviețuitorilor de cancer la adult sunt în fază de cercetare^{4,93}.

Evaluarea ecocardiografică inițială a funcției VS este recomandată înainte de inițierea tratamentului potențial cardiotoxic al cancerului la toți pacienții, indiferent de istoricul clinic, pentru confirmarea riscului. Pentru pacienții cu risc scăzut, cu valori inițial normale ecocardiografice, fără factori de risc clinic, evaluarea ecocardiografică ar trebui efectuată la fiecare 4 cicluri de tratament anti-HER2 sau după 200 mg/m² de doxorubicină, sau echivalentul acesteia în cazul tratamentului cu antracicline. O supraveghere mai frecventă trebuie luată în considerare pentru pacienții cu ecocardiografie inițial anormală, de exemplu, cu o FEVS redusă sau boli de inimă structurale preexistente, precum și la pacienții cu un risc clinic superior, de exemplu la cei cu tratament anterior cu antracicline, IM anterior și insuficiență cardiacă preexistentă. Supraviețuitorii care au efectuat tratament cu antracicline în doze de doxorubicină mai mari de peste 300 mg/m² sau echivalentul acesteia, sau care au dezvoltat cardiotoxicitate, de exemplu, disfuncție VS indiferent de gradul acesteia și care au necesitat tratament cardioprotectiv în timpul chimioterapiei, este necesară ecocardiografie de urmărire la 1 an și după 5 ani de la finalizarea tratamentului anticanceros.

Modalitatea optimă, amploarea și frecvența supravegherii adulților asimptomatici la debutul tratamentului cardiotoxic al cancerului, rămân neclare și se bazează adesea pe consensul experților, mai degrabă decât pe studii⁹⁵. Studiile observaționale retrospective la pacienții vârstnici cu cancer de sân tratați adjuvant cu antracicline arată că riscul de a dezvolta insuficiență cardiacă congestivă, continuă să crească la mai mult de 10 ani de urmărire⁹⁶. Cu toate acestea, nu a existat nici o dovadă a creșterii riscului de insuficiență cardiacă la pacienții tratați inițial cu antracicline și ulterior

cu trastuzumab^{49,50}. Această constatare reiese cel mai probabil, deoarece ultimii pacienți din studiu au fost mult mai tineri și, prin urmare, riscul lor de a dezvolta cardiotoxicitate a fost mai mic. Pe baza acestor observații, este însă oportun să se realizeze o supraveghere regulată și pe termen lung la pacienții vârstnici și la cei cu factori de risc pentru cardiotoxicitate care au fost tratați cu antracicline.

2.1.2.6 Instrumente de diagnostic pentru detecția toxicității miocardice

Electrocardiografia (ECG) se recomandă la toți pacienții înainte și în timpul tratamentului. Este utilă pentru a detecta orice semne ECG de toxicitate cardiacă, incluzând tahicardie de repaus, modificări ale undelor T și segmentului ST, tulburări de conducere, prelungirea intervalului QT sau aritmii. Cu toate acestea, aceste modificări ECG nu sunt specifice și pot fi legate de alți factori (vezi Tabelul 10). De notat, aceste modificări ECG pot fi tranzitorii și nu sunt legate de dezvoltarea cardiomiopatiei cronice.

Ecocardiografia reprezintă metoda de elecție pentru evaluarea disfuncției miocardice înainte, în timpul și după terapia anticanceră (vezi Tabelul 6)^{85,95}. Dacă nu se utilizează ecocardiografia 3D, care este cea mai bună metodă ecocardiografică pentru evaluarea FEVS atunci când marginea endocardică este definită clar, se recomandă utilizarea metodei Simpson biplan prin ecocardiografie bidimensională, (2D) pentru estimarea volumelor VS și a fracției de ejeție la acești pacienți. Disfuncția cardiacă legată de terapia anticanceră (CTRCD) este definită ca o scădere >10% a FEVS până la o valoare sub limita inferioară a normalului^{85,97}. Această scădere ar trebui să fie confirmată prin imagistică cardiacă repetată efectuată la 2-3 săptămâni după evaluarea inițială a FEVS. Scăderea FEVS poate fi în continuare clasificată ca simptomatică sau asimptomatică, sau în funcție de reversibilitatea sa⁸⁵. Deși intervalul exact nu este stabilit, examenul ecocardiografic trebuie repetat în perioada de urmărire pentru a confirma recuperarea sau pentru a detecta și declara disfuncția VS drept ireversibilă. Ecocardiografia poate detecta, de asemenea, alte complicații ale tratamentului cancerului, inclusiv cele valvulare, afectarea pericardică sau semne de hipertensiune pulmonară^{98,99}. Principala limitare a ecocardiografiei 2D este reproductibilitatea relativ moderată, dar care poate fi îmbunătățită prin utilizarea ecocardiografiei 3D. Aceasta din urmă este asociată cu cea mai bună reproductibilitate de zi cu zi, dar rămâne dependentă de calitatea imaginii, disponibilitatea și experiența operatorului. Pentru evaluarea în serie a

pacienților cu cancer, măsurătorile FEVS ar trebui să fie în mod ideal efectuate de către același observator cu aceleași echipamente pentru a reduce variabilitatea interobservator⁸⁵.

Alte tehnici ecocardiografice utile includ ecocardiografia de contrast, indicată la pacienții cu imagine ecocardiografică suboptimală pentru a îmbunătăți delimitarea marginilor endocardice ale VS. Ecocardiografia de stres poate fi de ajutor în evaluarea pacienților cu probabilitate pretest intermediară sau mare pentru BAC, dar nu sunt disponibile date cu privire la valoarea prognostică la pacienții cu cancer și risc de a dezvolta IC. Imagistica Doppler miocardică și imagistica de detecție a deformării miocardice reprezintă metode de evaluare promițătoare, iar utilizarea acestora ar trebui să fie luată în considerare ori de câte ori este posibil. Mai multe studii recente au aratat importanța imagisticii de deformare miocardică pentru detectarea precoce a disfuncției VS secundare terapiei anticanceră⁹². Strainul longitudinal global (GLS) poate prezice cu acuratețe o scădere subclinică a FEVS^{102,103}. O reducere a GLS de >15% față de valoarea inițială este considerată anormală și reprezintă un marker al disfuncției subclinice precoce VS. Până la standardizarea imagistică între diferiți furnizori de echipamente, recomandarea actuală este de a utiliza același echipament pentru monitorizarea deformării longitudinale ventriculare a pacienților cu cancer, pentru a facilita interpretarea rezultatelor. Sunt preferate aceste măsurători ecocardiografice avansate, atunci când sunt disponibile, pentru a servi drept bază pentru deciziile clinice ulterioare, atunci când sunt efectuate cu o expertiză adecvată în laboratoare care fac studii cardiace de siguranță¹⁰³. Disfuncția diastolică este frecventă la pacienții cu cancer, atât la momentul initial și în timpul tratamentului. Cu toate acestea, nu există dovezi că tratamentul trebuie oprit pe baza acestor constatări.

Imagistica cardiacă nucleară. Evaluarea funcției VS folosind angiografia cu radionuclizi a fost folosită de ani de zile pentru a diagnostica cardiotoxicitatea indusă de chimioterapie, cu o precizie și reproducibilitate bună și puține limitări tehnice. Cu toate acestea, este constrânsă de expunerea la radiații și aduce puține informații suplimentare cu privire la structura și hemodinamica miocardică (vezi tabelul 6). Având în vedere că ecocardiografia și angiografia cu radionuclizi au valori de referință diferite, aceeași tehnică trebuie efectuată atât pentru evaluarea inițială cât și în perioada de urmărire.

Rezonanță magnetică cardiacă. RMN cardiac este un instrument util pentru evaluarea structurii și funcției

cardiace. Este util pentru a determina cauza disfuncției VS și pentru a clarifica elementele de disfuncție ventriculară stângă și dreaptă în cazurile dificile, în situația rezultatelor la limită sau contradictorii, sau în compararea rezultatelor furnizate de alte modalități de investigații imagistice. De asemenea, servește pentru a evalua pericardul, mai ales la pacienții cu iradiere toracică. Tehnica imagistică cu captare tardivă a gadoliniului poate fi utilă pentru a detecta cicatricea sau fibroza, care ar putea avea implicații prognostice în contextul disfuncției sistolice VS. În plus, RMN cardiac este un test excelent pentru evaluarea completă a maselor cardiace și a patologiei infiltrative. Utilizarea capacității unice de caracterizare tisulară a RMN-lui cardiac (de exemplu, inflamație și edem), va depinde de gradul de captare T2, cartografierea T1 și cuantificarea volumului extracelular (vezi tabelul 6). Fibroza difuză determinată de antraciline nu poate fi evaluată prin tehnici convenționale de captare tardivă a gadoliniului.

Biomarkerii cardiaci. Utilizarea biomarkerilor cardiaci în timpul chimioterapiei cardiotoxice poate fi luată în considerare, cu scopul de a detecta injuria cardiacă precoce (vezi Tabelul 6). Din datele publicate în literatură, provocarea este reprezentată de calendarul postchimioterapie al evaluărilor de laborator, de definirea limitei superioare a valorilor normale pentru un anumit test, de utilizarea diferitelor teste de laborator care să ofere date concordante, precum și de alegerea strategiei terapeutice în cazul unor rezultate anormale^{86,110}. În prezent nu există dovezi clare pentru temporizarea sau întreruperea chimioterapiei sau adoptarea unor terapii specifice alternative bazate pe valorile anormale ale biomarkerilor cardiaci, în special a testelor hipersensibile recent apărute. Cu toate acestea, un rezultat anormal al biomarkerilor cardiaci reprezintă un indicator al riscului crescut de cardiotoxicitate. Studiile arată că, la pacienții care au primit combinație de medicamente chimioterapice în doze mari, detectarea unui nivel crescut al TnI, pornind de la o valoare inițial normală, poate identifica pacienții care vor dezvolta disfuncție cardiacă, cu un prognostic evolutiv nefavorabil, mai ales atunci când nivelul crescut al troponinei persistă. Acest tip de pacienți pot beneficia de tratamentul cu IECA^{111,113}.

La cei tratați cu trastuzumab, mai ales expuși anterior tratamentului cu antraciline, un nivel crescut al troponinei I sau T, identifică pacienții care vor dezvolta disfuncție cardiacă și care nu se va remite în ciuda tratamentului corect pentru IC⁸⁸. Nivelul crescut de troponină înalt sensibilă detectat la pacienții care primesc antraciline și/sau trastuzumab prezice apariția

disfuncției de VS⁸⁹. La pacienții cu cancer de sân, un studiu cu un lot redus de pacienți, a demonstrat că determinarea troponinei înalt sensibilă împreună cu GLS-ul seric, oferă o sensibilitate de 93%, alături de o valoare negativă predictivă de 91% pentru apariția cardiotoxicității¹⁰¹. Rolul biomarkerilor cardiaci pentru detecția cardiotoxicității asociate terapiei moleculare țintite, inclusiv trastuzumab este încă neclar. Dovezile în sprijinul utilizării troponinei pentru a prezice disfuncția de VS sunt încă limitate. Utilizarea peptidelor natriuretice pentru depistarea insuficienței cardiace este bine stabilită, și chiar niveluri serice foarte scăzute ale acestora pot identifica pacienții cu risc ridicat și pot ghida terapia¹¹³. În contextul tratamentului chimioterapic, peptidul natriuretic de tip B (BNP tip B) și NT-proBNP pot fi utile, dar rolul lor în supravegherea de rutină pentru identificarea pacientului cu risc ridicat nu este încă stabilit¹¹⁴. Este nevoie de cercetări viitoare pentru a determina momentul optim pentru determinarea valorilor biomarkerilor în cazul diferitelor tipuri de chimioterapie și pentru a stabili limitele normale pentru fiecare test, cu scopul de a îndruma mai bine clinicianul.

Strategii de supraveghere și tratament

Frecvența de monitorizare a cardiotoxicității cu ajutorul ecocardiografiei și a markerilor de necroză miocardică trebuie individualizată pentru fiecare pacient, în funcție de riscul cardiovascular și de protocolul tratamentului anticanceros prescris. Cel mai important element este stratificarea riscului individual pentru stabilirea ratei de monitorizare, în special la pacientul cu risc mare la care rata de evaluare să permită detectarea cardiotoxicității precoce¹¹⁵.

Toate aceste informații privind strategia de supraveghere și impactul asupra evoluției și prognosticului acestor pacienți se bazează doar pe părerea experților și nu pe dovezi științifice. Sunt necesare studii clinice suplimentare care să aducă informații referitoare la momentul optim al recoltării biomarkerilor pentru diverse categorii de medicamente anticancerogene, determinarea limitelor superioare și definirea normalității acestor limite, ghidarea clinicianului pentru adoptarea celei mai potrivite terapii cardioprotective la pacientul cu cancer.

Pacienții care dezvoltă disfuncție asimptomatică de VS sau IC pe durata tratamentului chimioterapic, pot beneficia de administrarea IECA sau inhibitori ai receptorilor de tip I al angiotensinei II (ARB) în asocieră cu un betablocant, similar tratamentului pentru IC al populației generale¹¹⁶. În mod specific, pacienții cu car-

Tehnica	Criterii de diagnostic	Avantaje	Limitări majore
Ecocardiografie - 3D evaluare FEVS - 2D Simpson FEVS - GLS	<ul style="list-style-type: none"> scăderea FEVS peste 10% sub valoarea de referință pentru cardiotoxicitate scăderea GLS peste 15% sub valoarea de referință 	<ul style="list-style-type: none"> disponibilitate largă fără radiații evaluarea hemodinamicii altor structuri cardiace 	<ul style="list-style-type: none"> variabilitate inter-observator calitatea imaginii GLS: variabilitatea inter-furnizor, cerințe tehnice
Imagistica cardiacă nucleară (MUGA)	<ul style="list-style-type: none"> scaderea FEVS cu peste 10% până la o valoare sub 50% identifică pacienții cu cardiotoxicitate 	<ul style="list-style-type: none"> reproductibilitate 	<ul style="list-style-type: none"> expunerea cumulativă la radiații limitarea structurală și funcțională a informațiilor cu privire la alte structuri cardiace
Rezonanță magnetică cardiacă	<ul style="list-style-type: none"> utilizată dacă celelalte tehnici au fost non-diagnostice sau disfuncția VS este limitată 	<ul style="list-style-type: none"> acuratețe, reproductibilitate Identifică fibroza miocardică difuză utilizând T1/T2 mapping 	<ul style="list-style-type: none"> variabilitatea limitată adaptarea pacientului (claustrofobia, timp lung de achiziție)
Biomarkeri cardiaci - TnI - TnI înalt sensibilă - BNP - NT-pro BNP	<ul style="list-style-type: none"> o creștere identifică pacienții sub tratament cu antracicline care pot beneficia de IECA rolul de rutină al BNP și NT-proBNP este de a monitoriza pacienții cu risc crescut 	<ul style="list-style-type: none"> acuratețe, reproductibilitate disponibilitate largă sensibilitate înaltă 	<ul style="list-style-type: none"> dovezi insuficiente pentru a stabili semnificația creșterilor sbtile variația cu diferențele de analiză rolul pentru supravegherea de rutină nu este stabilit în mod clar

IECA=inhibitori de enzime de conversie; BNP=peptid natriuretic B; GLS=strain longitudinal global; VS=ventricul stâng; FEVS=fracția de ejeție VS; MUGA=angiografia radionuclid multiplă; NT-proBNP=fragment N-terminal peptid natriuretic.

diotoxicitate indusă de antracicline, beneficiază de un prognostic superior dacă primesc tratament cu IECA/ARB sau betablocant, precoce după depistarea disfuncției cardiace, iar combinația lor este cu siguranță superioară administrării separate a fiecărei molecule^{36,38}.

2.1.3 Mesaje cheie

- Pacienții cu cancer, tratați cu terapie potențial cardiotoxică sunt expuși unui risc ridicat de a dezvolta IC și, prin urmare, ar trebui să beneficieze de asistență medicală în scopul obținerii unui control strict al factorilor de risc cardiovasculari.
- FEVS trebuie evaluată periodic, înainte și în timpul tratamentului, pentru depistarea precoce a disfuncției cardiace la pacienții tratați prin chimioterapie cu potențial cardiotoxic, printr-o metodă care oferă o calitate superioară a imaginii. Este de preferat utilizarea aceleiași metode și în timpul perioadei de urmărire.
- Acest grup a decis să ia în considerare limita inferioară a valorilor normale ecocardiografice ale FEVS la 50%, în conformitate cu definiția cardiotoxicității, frecvent utilizată în registrele și studiile clinice la pacienții cu cancer.
- Pacientul cu o scădere semnificativă a FEVS (de ex. o scădere >10%), însă la o valoare care nu depășește limita inferioară considerată normală, va beneficia de evaluarea repetată a FEVS la scurt timp după începerea și în timpul tratamentului.
- Dacă FEVS scade cu >10%, la o valoare mai mică decât limita inferioară a valorilor normale (FEVS

<50%), se recomandă administrarea de IECA (sau ARB), în combinație cu medicația beta-blocantă, pentru a preveni disfuncția VS sau IC simptomatică, în cazul în care nu există contraindicații la IECA sau BRA, având în vedere că acești pacienți prezintă un risc crescut de a dezvolta IC.

- IECA sau ARB și beta-blocantele sunt recomandate la toți pacienții cu IC simptomatică sau disfuncție cardiacă asimptomatică în absența contraindicațiilor.

2.2 Boala coronariană ischemică

2.2.1 Fiziopatologie și tablou clinic

Ischemia miocardică și, într-o măsură mai mică infarctul și ischemia indusă de aritmii, pot reprezenta efecte adverse ale unor terapii oncologice. Mecanismele prin care aceste medicamente pot provoca ischemie miocardică sunt variate, mergând de la efectul vasospastic direct, injurie endotelială și tromboză arterială acută, până la modificări cronice pe metabolismul lipidic și arterioscleroză prematură consecutivă (Tabelul 7). Radioterapia mediastinală poate accelera efectul distructiv coronarian al medicației oncologice.

2.2.1.1 Fluoropyrimidine

Fluoropyrimidinele, cum ar fi 5-fluorouracil (5-FU) și forma sa orală Capecitabin, sunt folosite în tratamentul diverselor neoplazii, inclusiv gastrointestinale. Incidența ischemiei miocardice induse de aceste medicamente ajunge până la 10%, variind considerabil în funcție de doză, orar și cale de administrare¹⁷. Mecanismele prin care 5-FU induce ischemia miocardică

sunt multifactoriale și includ vasospasmul și lezarea endoteliului¹¹⁵. Durerea toracică și modificările ECG apar de regulă în repaus și mai rar la efort, la câteva zile de la începerea tratamentului, uneori persistând chiar și după oprirea acestuia. În general ischemia miocardică indusă de 5-FU este subestimată, un studiu recent decelând ischemie silențioasă la testul de efort la 6-7% dintre pacienții tratați cu 5-FU¹²⁴. De altfel 5-FU poate produce chiar și infarct miocardic acut¹¹⁸.

2.2.1.2 Cisplatina

Cisplatina poate provoca tromboză arterială și consecutiv ischemie miocardică sau cerebrovasculară în ≈ 2% dintre pacienți¹¹⁹. Printre mecanismele fiziopatologice regăsim efectul procoagulant și cel toxic endotelial direct. Supraviețuitorii de cancer testicular tratați cu Cisplatină au o incidență crescută a afectării coronariene, mergând până la 8% la 20 de ani^{120,121}.

2.2.1.3 Terapia specifică și imunologică

Dintre terapiile specifice, cele care inhibă calea de semnalizare a VEGF au un risc crescut de tromboză coronariană. Sistemul de semnalizare al VEGF este important pentru supraviețuirea celulei endoteliale, astfel că inhibiția sa poate produce injurie endotelială. Incidența trombozei arteriale variază în funcție de boală și de extensia acestuia; în cazul anticorpului monoclonal VEGF bevacizumab, apariția trombozei variază între <1% în cazul cancerului mamar până la 3,8% în boala metastatică^{60,122}. O metaanaliză recentă privind riscul de tromboză arterială indus de molecule mici (tip TKI) anti-VEGF găsește o incidență de 1,7% pentru sorafenib și 1,4% pentru sunitinib¹²³. Sorafenib induce de asemenea și spasmul vascular¹²⁵.

2.2.1.4 Radioterapia

Radioterapia supradiaphragmatică (iar în unele grupuri, chiar și cea infradiaphragmatică) se poate asocia cu o incidență crescută a bolii ischemice coronariene, ca urmare a progresiei severe a bolii aterosclerotice

și non-aterosclerotice, complicate cu ruptura plăcii, tromboză și uneori spasm coronarian¹²⁶⁻¹³¹. Leziunile ostiale sunt frecvente și pot produce complicații fatale. Cele mai expuse sunt artera descendentă anterioară în cursul iradierii sânelui stâng, precum și trunchiul comun coronarian stâng, artera circumflexă și artera coronară dreaptă în timpul tratamentului pentru limfomul Hodgkin^{132,133}. O prevalență mai înaltă a testelor de efort pozitive a fost găsită la paciențele cu cancer de sân stâng față de cele cu neoplasm de sân drept¹³⁴. Evoluția poate fi rapidă, ca sindrom coronarian acut sau moarte subită ca primă manifestare a bolii, dar deseori poate fi asimptomatică pentru o lungă perioadă de timp^{135,136}. La pacienții cu limfom, boala cardiacă datorată iradierii se manifestă de obicei la 15-20 de ani după tratamentul inițial, iar pacienții tineri sunt mult mai expuși decât cei vârstnici¹³⁷. La supraviețuitorii cu limfom Hodgkin riscul de boală coronariană ischemică este de 4 până la 7 ori mai mare decât la populația generală, incidența cumulată de boli cardiovasculare fiind de până la 50% la 40 de ani după tratament¹³⁸. În virtutea acestor date, se recomandă screeningul regulat pentru bolile cardiovasculare la pacienții care au primit radioterapie, începând de la 10-15 ani după tratamentul inițial și continuând apoi toată viața. Riscul apariției bolii coronariene ischemice (și evenimentelor derivate) după iradiere toracică este influențat de factori ca: vârsta tânără, chimioterapia cu antraciline, dozele înalt-fracționate, lipsa scutului toracic, prezența factorilor de risc cardiovascular și boala ischemică preexistentă⁹⁵. Riscul de infarct miocardic la pacienții tratați pentru limfom Hodgkin este de 2 până la 7 ori mai mare decât în populația generală, cu o incidență de circa 10% la 30 de ani^{7,81,99}.

2.2.2 Diagnostic și tratament

Identificarea pacienților cu boală coronariană ischemică sau altă patologie cardiovasculară preexistentă înainte de inițierea tratamentului pentru cancer este

Agent	Mecanism fiziopatologic	Risc de boală coronariană și sindrom coronarian acut
Fluoropyrimidine (5-FU, capecitabin, gemcitabin)	<ul style="list-style-type: none"> Injurie endotelială Vasospasm 	<ul style="list-style-type: none"> Până la 18% ischemie miocardică manifestă Până la 7-10% ischemie miocardică silențioasă
Derivați platinici (cisplatin)	<ul style="list-style-type: none"> Status procoagulant Tromboză arterială 	<ul style="list-style-type: none"> Până la 8% risc absolut la 20 de ani după cancer testicular 2% risc de tromboză arterială
Inhibitori VEGF (bevacizumab, sorafenib, sunitinib)	<ul style="list-style-type: none"> Status procoagulant Tromboză arterială Injurie endotelială 	<ul style="list-style-type: none"> Risc de tromboză arterială: bevacizumab 3,8%, sorafenib 1,7%, sunitinib 1,4%
Radioterapie	<ul style="list-style-type: none"> Injurie endotelială Ruptura plăcii Tromboză 	<ul style="list-style-type: none"> Risc de infarct miocardic crescut de 2-7 ori Incidența cumulată de 10% de evenimente coronariene la 30 de ani la supraviețuitorii de limfon Hodgkin Risc proporțional cu doza de iradiere

extrem de importantă. Datele actuale sugerează că prezența bolii coronariene crește substanțial riscul apariției complicațiilor legate de terapia antineoplazică⁹⁵. În plus, cei cu trombocitopenie secundară chimioterapiei care dezvoltă un sindrom coronarian acut sau boală coronariană simptomatică ridică probleme suplimentare de tratament, necesitând uneori strategii multidisciplinare. La aceștia opțiunile de tratament medical și intervențional sunt limitate atâta vreme cât utilizarea antiagregantelor sau anticoagulantelor este deseori imposibilă sau restricționată. La pacienții supuși intervențiilor coronariene percutane la care se descoperă o neoplazie, durata dublei antiagregării trebuie redusă la maxim (conform ghidurilor actuale¹³⁹⁻¹⁴¹) pentru a limita riscul de sângerare. Algoritmul de diagnostic pentru identificarea bolii coronariene la pacienții cu cancer este la fel ca la cei fără neoplasm, incluzând deseori și ecografia cardiacă.

Incidența și debutul bolii coronariene ischemice după radioterapie sunt dependente de doză; istoric, doze de peste 30 Gy se considerau suficiente pentru a cauza boli vasculare^{98,122,142}. Date mai noi arată însă că doze mult mai reduse pot crește riscul de boală coronariană, iar prezența factorilor de risc tradiționali pentru ateroscleroză amplifică acest risc, lărgind astfel populația la risc¹⁴³. De obicei există o perioadă de latență lungă după radioterapie, pacienții devenind simptomatici după circa 10 ani de la tratamentul inițial¹⁴³. Tabloul clinic al bolii coronariene este deseori atipic, prevalența ischemiei silențioase fiind mai înaltă^{144,145}, posibil și datorită neurotoxicității radio- și chimioterapiei, care poate modifica percepția durerii la acești bolnavi. Moartea subită cardiacă a fost raportată la pacienții iradiați, fiind corelată cu hiperplazie intimală difuză a patului coronarian sau unor stenoze semnificative de trunchi comun coronarian stâng^{128,130,136}. Este dificil de estimat evoluția viitoare a riscului de boală coronariană indusă de radioterapie, introducerea unor tehnici care să reducă expunerea cordului la radiații putând atenua mult acest risc. Aceste măsuri includ reducerea dozei folosite, câmpuri tangențiale și scuturi de protecție pentru structurile cardiace.

Complicațiile tardive ale tratamentului pentru cancerul testicular includ și creșterea de peste 2 ori a riscului de boală coronariană la circa 10 ani după tratamentul inițial¹²⁰. Acești pacienți – de obicei tineri de 20-30 de ani, sunt supuși unor cure cu asocieri de citostatice (incluzând cisplatina), cu sau fără radioterapie. După aproape 20 de ani de urmărire, comparativ cu cei operați, pacienții tratați cu chimioterapie și/sau radioterapie (subdiafragmatică) au mai mulți factori de

risc cardiovascular și un risc absolut de 8% pentru evenimentele ischemice¹³⁷.

2.2.3 Mesaje cheie

- Evaluarea bolii coronariene ischemice trebuie făcută pe baza istoricului, vârstei și sexului pacientului, considerând utilizarea chimioterapiei ca un factor de risc pentru boala coronariană.
- Evaluarea clinică și, atunci când este nevoie, testarea suplimentară pentru detecția ischemiei miocardice, reprezintă cheia pentru identificarea pacienților cu boală coronariană latentă preexistentă, putând avea implicații în selectarea terapiei antineoplazice.
- Pacienții tratați cu derivați de pirimidine trebuie monitorizați atent, cu ECG repetate, chimioterapia trebuind oprită dacă apare ischemia miocardică.
- Reutilizarea unor citostatice după apariția vasospasmului este rezervată doar situațiilor când nu există altă alternativă terapeutică și numai cu atenta monitorizare a acestor pacienți. Pretratamentul cu nitrați și/sau blocați de calciu poate fi luat în discuție în aceste cazuri.
- Urmărirea clinică îndelungată și – atunci când este necesar, teste pentru detecția bolii coronariene ischemice pot fi utile pentru identificarea pacienților cu boală cardiacă ce pot dezvolta complicații tardive ale chimioterapiei și radioterapiei.

2.3 Bolile valvulare

2.3.1 Fiziopatologie și tablou clinic

Medicația citostatică nu afectează direct valvele cardiace, însă valvulopatiile pot fi observate la pacienții cu cancer, fie ca leziuni preexistente, fie secundare iradierii, unei endocardite infecțioase sau disfuncției de VS^{85,98,128}. Valvulopatiile induse de iradiere sunt comune, afectând circa 10% dintre pacienții radio-tratați^{99,146} și se datorează fibrozei și calcificării rădăcinii aortice, cuspelor aortice, inelului mitral și bazei sau porțiunii mijlocii a cuspelor mitrale, respectând marginile cuspelor și comisurile^{98,99}, spre deosebire de febra reumatoidă⁸⁵. La pacienții cu limfom Hodgkin doza de radiații la care sunt expuse valvele cardiace poate crește riscul apariției unei valvulopatii semnificative clinic, în special la doze de peste 30 Gy¹⁴⁷. Cu toate acestea, la pacienții cu neoplazii mediastinale tratați astăzi cu doze de 20 sau 30 Gy riscul la 30 de ani crește cu doar 1,4%¹⁴⁶.

2.3.2 Diagnostic și tratament

Ecocardiografia este metoda preferată de diagnostic, ecografia 3D putând fi utilă în special pentru evaluarea

comisurii mitrale. Ecografiile cardiace inițiale și după radioterapie ce implică și cordul sunt recomandate la pacienții cu cancer pentru diagnosticul și urmărirea celor cu valvulopatii^{80,85,95,148}.

RMN și CT cardiac pot fi folosite pentru evaluarea severității suferinței valvulare, iar examinarea CT este utilă în special pentru depistarea calcificărilor extensive ale aortei ascendente, care pot crește riscul operator sau chiar pot face intervenția chirurgicală clasică prohibită. Chirurgia cardiacă este de asemenea delicată la acești pacienți datorită fibrozei mediastinale, vindecării defectuoase a plăgii și asocierii cu boala coronariană sau patologia miocardică sau pericardică. În aceste cazuri implantarea de valvă artificială transcater poate fi o opțiune mai potrivită¹⁴⁹.

2.4 Tulburările de ritm

2.4.1 Fiziopatologie și prezentare clinică

Pacienții oncologici pot prezenta un spectru larg de tulburări de ritm – tahicardie sinusală, bradiaritmii, tahiaritmii și tulburări de conducere, unele dintre acestea pot să fie intens simptomatice sau cu risc vital sau să determine schimbarea planului de tratament (tabelul 8). Tulburările de ritm pot fi prezente de la început la 16-36% din pacienții oncologici aflați în tratament^{11,150}.

2.4.1.1 Alungirea intervalului QT

Alungirea intervalului QT poate fi determinată de terapiile oncologice (Tabelul 9), tulburări electrolitice, factori predispozanți și medicația concomitentă (de ex. antiemetice, medicație cardiacă, antibiotic, psihotropice). Alungirea intervalului QT poate provoca tulburări maligne de ritm precum torsada vârfurilor. Durata intervalului QT și factorii de risc pentru alun-

girea intervalului QT trebuie să fie evaluate anterior, în timpul și după tratamentul oncologic. Riscul alungirii intervalului QT variază pentru fiecare medicament, cel mai important fiind în cazul trioxidului de arsenic. Acest medicament, utilizat în tratamentul unor forme de leucemie și mielom, alungește intervalul QT la 26-93% dintre pacienți, și au fost relativ frecvent raportate tulburări maligne de ritm¹⁵¹. Alungirea intervalului QT a fost decelată la 1-5 săptămâni după administrarea trioxidului de arseniu, cu revenirea spre valoarea inițială la sfârșitul celei de-a 8-a săptămâni, chiar înainte de următoarea cură de chimioterapie¹⁵². Celelalte terapii oncologice care induc frecvent alungirea intervalului QT sunt menționate în Tabelul 9. Dintre acestea, clasa inhibitorilor de tirozinkinază, și în mod special vandetanib, este a doua în creșterea incidenței alungirii intervalului QT.

2.4.1.2 Tulburările de ritm supraventriculare

Orice tip de tulburare de ritm supraventriculară se poate declanșa brusc în timpul și chiar după chimioterapie sau radioterapie, cea mai frecventă fiind fibrilația atrială. Tulburarea de ritm poate fi determinată de comorbidități, sau direct de către tumoră, de disfuncția ventriculului stâng sau de toxicitatea tratamentului oncologic. Cea mai frecventă formă de fibrilație atrială la pacienți oncologici este fibrilația atrială postoperatorie, în special după rezecția pulmonară. Un sumar al mecanismelor fiziopatologice a fost publicat^{151,152}.

2.4.1.3 Tulburările de ritm ventriculare

Tulburările de ritm ventriculare pot fi provocate de alungirea intervalului QT, de toxicitatea acută și cronică a chimio- și radioterapiei (în special disfuncție de

Tabelul 8. Medicamente oncologice asociate cu tulburări de ritm cardiac

Tipul de tulburare de ritm	Medicamente
Bradicardie	Trioxid de arsenic, bortezomib, capecitabină, cisplatina, ciclofosfamida, doxorubicină, epirubicina, 5-FU, ifosfamida, IL-2, metotrexat, mitoxantron, paclitaxel, rituximab, talidomida.
Tahicardie sinusală	Antraciline, carmustina.
Bloc atrioventricular	Antraciline, trioxide de arsenic, bortezomib, cyclophosphamide, 5-FU, mitoxantron, rituximab, taxani, talidomida.
Tulburări de conducere	Antraciline, cisplatin, 5-FU, imatinib, taxani.
Fibrilație atrială	Agenți alchilanți (cisplatin, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan), antraciline, antimetabolizanți (capecitabina, 5-FU, gemcitabina), IL-2, interferoni, rituximab, romidepsin, TKIs cu molecula mică (ponatinib, sorafenib, sunitinib, ibrutinib), inhibitori de topoizomeraza II (amsacrin, etopozid), taxani, alcaloizi de vinca.
Tahicardii supraventriculare	Agenți alchilanți (cisplatin, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan), amsacrina, antraciline, antimetabolizanți (capecitabina, 5-FU, metotrexat), bortezomib, doxorubicina, IL-2, interferoni, paclitaxel, ponatinib, romidepsin.
Tahicardie/fibrilație ventriculară	Agenți alchilanți (cisplatin, ciclofosfamida, ifosfamida), amsacrina, antimetabolizanți (capecitabina, 5-FU, gemcitabina), trioxid de arsenic, doxorubicina, IL-2, interferoni, metotrexat, paclitaxel, inhibitori de proteaza (bortezomib, carfilzomib), rituximab, romidepsin.
Moarte subită cardiacă	Antraciline (foarte rar), trioxid de arsenic (prin torsade vârfurilor), 5-FU (probabil legat de ischemie sau spasm coronar), interferoni, nilotinib, romidepsin.

5-FU=5-fluorouracil; IL-2=interleukina 2; TKI=inhibitor de tirozinkinază

Tabelul 9. Medicamente oncologice care se asociază cu alungirea QT și torsada vârfurilor ^{151,153,154}				
Medicament	Alungirea medie a QT (ms)	Creșterea QTc >60ms (%)	QTc >500ms (%)	Torsada vârfurilor (%)
Antraciline				
Doxorubicina	14	11-14	NA	NA
Inhibitori histona deacetilaza				
Depsipeptid	14	20-23,8	NA	NA
Vorinostat	<10	2,7-6	<1	NA
Inhibitori tirozinkinaza				
Axitinib	<10	NA	NA	NA
Bosutinib	NA	0,34	0,2	NA
Cabozantinib	10-15	NA	NA	NA
Crizotinib	9-13	3,5	1,3	NA
Dasatinib	3-13	0,6-3	<1,4	NA
Lapatinib	6-13	11	6,1	NA
Nilotinib	5-15	1,9-4,7	<1,2	NA
Pazopanib	NA	NA	2	<0,3
Ponatinib	<10	NA	NA	NA
Sorafenib	8-13	NA	NA	NA
Sunitinib	9,6-15,4	1-4	0,5	<0,1
Vandetanib	36	12-15	4,3-8	Descris, %NA
Vemurafenib	13-15	1,6	1,6	Descris, %NA
Altele				
Trioxid de arsenic	35,4	35	25-60	2,5

NA=indisponibil

ventricul stâng și ischemie) și de factorii predispozanți (Tabelul 10).

2.4.1.4 Boala de nod sinusal și tulburările de conducere

Boala de nod sinusal și tulburările de conducere pot să apară după radioterapie și sunt frecvent permanente. Paclitaxel-ul și talidomida pot determina boala de nod sinusal, bradiaritmii și bloc¹⁵¹.

2.4.2 Diagnostic și tratament

Tulburările de ritm la pacienții oncologici pot să apară înainte, în timpul și imediat după tratament. Abordarea terapeutică trebuie individualizată și decizia de a utiliza medicamente antiaritmice sau dispozitive (defibrilator cardiac implantabil sau extern)¹⁵⁶ trebuie să ia în considerare raportul risc-beneficiu legat de prognosticul vital al afecțiunii cardiace și oncologice, calitatea vieții și riscul de complicații.

2.4.2.1 Intervalul QT și factorii de risc asociați pentru alungirea intervalului QT

Intervalul QT și factorii de risc asociați pentru alungirea intervalului QT (Tabelul 10) trebuie să fie evaluați înainte de tratament și în timpul acestuia. Intervalul QTc de >450 ms la bărbați și de >460 ms la femei sunt sugerate a fi limita superioară a normalului la evaluarea ECG inițială^{156,157}. Alungirea QTc >500 ms sau o creștere cu >60 ms comparativ cu ECG inițial sunt considerate îngrijorătoare, ținând cont de faptul că, torsada vârfurilor apare rareori când intervalul QTc

<500 ms¹⁵⁶. Monitorizarea ECG și a electroliților în timpul tratamentului trebuie să fie efectuată pe parcursul terapiei la începutul acesteia, după 7-15 zile de la inițierea terapiei oncologice sau schimbarea unei doze, lunar în primele trei luni și, ulterior periodic în funcție de medicamentul chimioterapic administrat și status-ul pacientului. Pacienții care prezintă diaree ar trebui să fie mai frecvent monitorizați, iar la cei care sunt în tratament cu trioxid de arsenic trebuie să se efectueze ECG săptămânal.

Tratamentul este dependent în general de corecția factorilor predispozanți (ex. diselectrolitemiile concomitente, medicamentele care alungesc intervalul QT). Lista completă cu medicamentele care alungesc intervalul QT și cu asocierile de medicamente care ar trebui evitate când acest lucru este posibil, poate fi găsită la <http://www.crediblemeds.org>. Ca recomandare generală a US Food and Drug Administration și a Agenției Europene a Medicamentului, tratamentul ar trebui să fie întrerupt temporar, diselectrolitemiile să fie corectate și factorii de risc cardiologici pentru alungirea intervalului QT trebuie să fie controlați atunci când, în timpul tratamentului, intervalul QTc este >500 ms (sau se alungește cu >60 ms comparativ cu ECG inițial)^{151,154,156}. Tratamentul poate fi reluat în doză redusă, odată cu normalizarea intervalului QTc. Deoarece cancerul se asociază cu morbiditate și mortalitate semnificativă, beneficiul eficacității tratamentului specific poate de-

Tabelul 10. Factori de risc pentru alungirea intervalului QT la pacienții oncologici	
Factori de risc pentru alungirea intervalului QT	
Corectabili	Necorectabili
<p>Dezechilibru hidroelectrolitic</p> <ul style="list-style-type: none"> • Greață și vărsături • Diaree • Tratament cu diuretice de ansă • Hipopotasemie ($\leq 3,5$ mEq/l) • Hipomagneziemie ($\leq 1,8$ mEq/l) • Hipocalcemie ($\leq 8,5$ mg/dl) <p>Hipotiroidie</p> <p>Utilizare concomitentă de medicamente care alungesc intervalul QT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antiaritmice • Antiinfecțioase • Antifungice • Psihotrope • Antidepresive • Antipsihotice • Antiemetice • Antihistaminice 	<ul style="list-style-type: none"> • Istoric familial de moarte subită (sindrom congenital de QT lung sau polimorfism genetic) • Istoric personal de sincopă • Interval QT alungit de fond • Sex feminin • Vârsta avansată • Insuficiența cardiacă • Infarctul miocardic • Afectarea funcției renale • Afectarea metabolizării hepatice a medicamentului

pășii riscul de torsada vârfurilor^{154,155,158}. În cazul în care nu există terapie alternativă, trebuie crescută frecvența monitorizării ECG a intervalului QT. Frecvența monitorizării trebuie să fie individualizată în funcție de caracteristicile pacientului și de medicamentul utilizat. Apariția unui episod de torsada vârfurilor este neobișnuită, dar necesită administrarea intravenoasă de sulfat de magneziu (10 ml) și, în anumite situații de urgență, overdrive pacing sau administrare de isoprenalină titrată pentru o frecvență cardiacă de >90 /min pentru a preveni declanșarea unor noi episoade. În caz de tulburare ventriculară susținută de ritm și instabilitate hemodinamică, se administrează șoc electric asincron.

2.4.3 Mesaje cheie

- La evaluarea inițială, tuturor pacienților trebuie să li se efectueze un traseu ECG cu 12 derivații și să se măsoare intervalul QT corectat în funcție de frecvența cardiacă utilizând formula Bazett sau Friededicia.
- La pacienții cu istoric de alungire a intervalului QT, boală cardiacă, tratament cu medicamente ce alungesc intervalul QT, bradicardie, disfuncție tiroidiană și tulburări hidro-electrolitice trebuie efectuată periodic monitorizarea ECG în 12 derivații.
- Se va lua în considerare întreruperea tratamentului sau schimbarea acestuia dacă intervalul QTc >500 ms sau alungirea QTc este cu >60 ms comparativ cu traseul ECG inițial sau dacă apar tulburări de ritm.
- Condițiile care pot provoca torsada vârfurilor, în special hipopotasemia sau bradicardia extremă

trebuie evitate la pacienții aflați în tratament cu medicamente ce alungesc intervalul QT.

- Administrarea de alte medicamente care alungesc intervalul QT trebuie minimalizată la pacienții tratați cu citostatice cu potențial de alungire a intervalului QT.

2.4.3.1 Fibrilația atrială și flutterul atrial

Abordarea inițială în ceea ce privește tratamentul pacienților cu fibrilație atrială și flutter atrial are drept obiective controlul ritmului, profilaxia tromboembolismului, prevenția accidentului vascular cerebral prin administrarea de tratament anticoagulant oral. La pacienții oncologici managementul echilibrat al riscului tromboembolic și riscului hemoragic {evaluată cu ajutorul scorului de risc CHA_2DS_2-VASc [insuficiență cardiacă congestivă sau disfuncție ventriculară stângă, hipertensiune, vârsta ≥ 75 ani (x2), diabet, accident vascular cerebral (x2), boală vasculară, vârsta 65-74 ani, sex (feminin)] și, respectiv, HAS-BLED [hipertensiune, disfuncție renală/hepatică (un punct fiecare), accident vascular cerebral, istoric sau risc de hemoragie, INR instabil, vârsta >65 ani, medicamente care cresc riscul de sângerare asociate sau consum cronic de alcool (un punct fiecare)]} constituie o provocare. Pe de o parte cancerul se poate asocia cu un status protrombotic, pe de altă parte, poate predispune și la hemoragii.

La pacienții cu scor $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$, se poate lua în considerare tratamentul anticoagulant de obicei cu antivitamină K, dacă numărul de trombocite este $>50000/mm^3$ și cu controlul periodic al valorilor INR (interval terapeutic 2-3). Se recomandă o colaborare strânsă hematolog-oncolog. Apariția fibrilației atria-

le în orice moment (de ex. în timpul chimioterapiei, chirurgiei sau radioterapiei) sugerează o predispoziție intrinsecă pentru tulburarea de ritm. În ceea ce privește profilaxia tromboembolismului, acest lucru depinde de prezența factorilor de risc pentru accident vascular cerebral, tratamentul anticoagulant fiind recomandat dacă scorul $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$. Chiar și la pacienții cu fibrilație atrială cu risc mai scăzut, profilaxia poate fi luată în considerare, având în vedere riscul de tromboembolism venos (TEV) la pacienții oncologici.

Se recomandă evaluarea completă a pacientului, inclusiv ecocardiografie, iar decizia privind tratamentul anticoagulant trebuie să ia în considerare celelalte comorbidități, riscul hemoragic și preferințele pacientului. Opțiunile de tratament anticoagulant includ heparină cu greutate moleculară mică (HGMM) (pe termen scurt și mediu), antagonist de vitamină K (AVK, de ex. acenocumarol) dacă valorile INR sunt stabile și se mențin în intervalul terapeutic sau anticoagulantele orale de generație nouă (NOAC). Acenocumarolul este frecvent evitat la pacienții oncologici care au metastaze și risc hemoragic înalt, HGMM fiind de preferat, având în vedere riscul de variație a valorilor INR. Rolul și siguranța NOAC la acest grup de pacienți urmează să fie stabilit. Deși studiile clinice au exclus în general pacienții cu număr de trombocite $< 100000 \text{ mm}^3$ sau cu supraviețuire redusă, o metaanaliză a pacienților oncologici în studiile clinice cu NOAC sugerează că acestea sunt sigure¹⁵⁹.

În general, este necesară o abordare individualizată a tratamentului fibrilației atriale și decizia de control al ritmului sau al frecvenței cardiace trebuie să fie luată în funcție de pacient și simptome. Beta-blocantele sau blocantele de calciu de tip non-dihidropiridinic pot fi utile pentru controlul frecvenței cardiace sau pentru conversia tahicardiei supraventriculare. Digitala poate fi considerată ca alternativă la pacienții care nu tolerează clasele de medicamente menționate mai sus, care asociază disfuncție sistolică sau insuficiență cardiacă.

2.4.3.2 Bradicardie sau bloc atrioventricular

Apariția bradicardiei sau a blocului atrioventricular necesită un abord terapeutic individualizat și corecția factorilor declanșatori, atunci când este posibil, înainte de a lua decizia de administrare de medicamente și/ sau de stimulare cardiacă (temporară sau permanentă).

2.5 Hipertensiunea arterială

2.5.1 Fiziopatologie și prezentare clinică

Hipertensiunea este o comorbiditate frecvent întâlnită la pacienții oncologici. Poate, de asemenea, să fie și un factor declanșator, cum este în cancerul renal¹⁶⁰.

Inhibitorii VEGF au un risc înalt (11-45%) de a induce hipertensiune nou diagnosticată sau de a destabiliza o tensiune anterior bine controlată, inclusiv hipertensiune severă în 2-20% din cazuri^{161,162}. Incidența și severitatea depind de vârsta pacientului, istoricul de hipertensiune, istoricul de boală cardiovasculară, tipul de cancer (de ex. cancer renal vs. non-renal), tipul de medicament și doza administrată, planul de tratament și de terapiile oncologice asociate. Într-o metaanaliză a studiilor clinice incidența hipertensiunii arteriale a crescut cu un factor de 7,5, 6,1 și, respectiv, 3,9 cu bevacizumab, sorafenib și sunitinib^{163,164}.

Un rezumat despre incidența hipertensiunii arteriale raportată la pacienții oncologici la care se administrează aceste medicamente se găsește în addenda la sfârșitul acestui document. Principalele mecanisme propuse sunt inhibarea căii oxidului nitric, scăderea numărului de vase, stresul oxidativ și injuria glomerulară provocată de reducerea efectului VEGF^{162,163}. Inhibarea VEGF poate, de asemenea, să producă microangiopatie renală trombotică¹⁶⁴. Hipertensiunea indusă de medicamente poate să apară de la inițiere până la un an de la debutul tratamentului. În cazul sunitinib, eficacitatea oncologică se poate corela cu apariția și gradul hipertensiunii, dar nu există evidențe că terapia antihipertensivă afectează răspunsul la tratamentul oncologic.

2.5.2 Diagnostic și tratament

Tratamentul hipertensiunii arteriale are drept scop reducerea pe termen scurt a riscului de complicații asociat acesteia, cu menținerea în același timp a terapiei citostatice în doza eficientă pentru un tratament oncologic optim¹⁶⁵. Scopul este de a decela hipertensiunea arterială ($> 140/90 \text{ mmHg}$) și de a menține tensiunea arterială $\leq 140/90 \text{ mmHg}$, sau chiar la valori mai scăzute în caz de proteinurie. Evaluarea inițială a factorilor de risc cardiovascular (inclusiv istoricul de hipertensiune și valorile actuale ale tensiunii arteriale) și instituirea tratamentului hipertensiunii arteriale trebuie să fie efectuate înainte de inițierea tratamentului cu inhibitor de VEGF. Tratamentul durerii și al stresului sunt necesare pentru a putea evalua corect valoarea tensiunii arteriale. De asemenea, și alte medicamente utilizate la acești pacienți (de ex. steroizi, antiinflamatoare nesteroidiene, eritropoetina), pot determina creșterea tensiunii arteriale. Dacă se suspicionează hipertensiune de halat alb, trebuie să fie luată în considerare monitorizarea ambulatorie a TA și încurajarea modificării stilului de viață¹⁶⁶.

După inițierea tratamentului cu inhibitori de VEGF este necesară decelarea precoce și tratamentul prompt și agresiv al tensiunii arteriale crescute pentru

a evita complicațiile severe¹⁶⁷⁻¹⁷¹. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, BRA și blocantele de canale de calciu non-dihidropiridinice (amlodipina, felodipina) sunt propuse ca primă linie de tratament¹⁷². IECA și beta-blocantele sunt de preferat la pacienții cu insuficiență cardiacă sau cu risc de a dezvolta insuficiență cardiacă sau disfuncție ventriculară stângă¹⁷³. Deoarece scăderea semnalului oxidului nitric are un rol esențial în fiziopatologia hipertensiunii¹⁶⁹, medicamentele care cresc semnalul oxidului nitric precum nebivololul, un beta I-blocant, poate reprezenta o soluție terapeutică eficientă¹¹⁶. Pot fi luate în considerare și alte beta-blocante cu efect vasodilatator, precum carvedilolul. Diltiazemul și verapamilul inhibă citocromul P450 3A4, și, deoarece mulți dintre inhibitorii VEGF sunt substrat pentru această izoenzimă, această combinație determină creșterea concentrației plasmatice a medicamentelor, motiv pentru care ar trebui să fie evitată. Inhibitorii de fosfodiesterază, precum sildenafilul și tadalafilul pot fi, de asemenea, o opțiune terapeutică antihipertensivă, deși datele actuale sunt limitate la pacienții cu hipertensiune arterială^{174,175}. Diureticele prezintă riscul de depleție electrolitică și astfel de alungire a intervalului QT și, deși pot fi utilizate, trebuie să fie administrate cu prudență și nu sunt considerate ca primă linie terapeutică, deoarece inhibitorii de VEGF pot provoca diaree severă și deshidratare^{9,172}. Cu toate acestea, datele din studii clinice sunt limitate și nu a fost dovedită superioritatea vreunei clase de medicamente antihipertensive la pacienți tratați cu inhibitori VEGF^{175,176}.

În caz de hipertensiune severă sunt necesare monitorizarea atentă și evaluarea complianței la tratament. Urmărirea periodică este obligatorie pentru a evalua eficacitatea și toleranța medicamentelor antihipertensive. Pacienții cu hipertensiune rezistentă trebuie să fie referiți unui specialist cardiooncolog pentru a minimiza întreruperea inhibitorilor VEGF.

2.5.3 Mesaje cheie

- Hipertensiunea arterială trebuie să fie tratată corespunzător, conform ghidurilor clinice actuale și tensiunea arterială trebuie să fie monitorizată înainte de inițierea terapiei oncologice și periodic în timpul tratamentului, în funcție de caracteristicile pacientului și de controlul corespunzător al tensiunii arteriale.
- La pacienții oncologici, hipertensiunea poate fi tratată cu medicamente antihipertensive convenționale, este încurajat însă tratamentul precoce și agresiv pentru a preveni apariția complicațiilor cardiovasculare (de ex. insuficiența cardiacă).

- IECA sau BRA, beta-blocantele și blocantele canalelor de calciu de tip dihidropiridinic sunt medicamentele antihipertensive de preferat. Blocantele canalelor de calciu non-dihidropiridinic ar trebui să fie evitate din cauza interacțiunii cu medicamentele oncologice.
- Reducerea dozei și augmentarea tratamentului antihipertensiv sau întreruperea inhibitorilor VEGF poate fi luată în considerare dacă tensiunea arterială nu poate fi controlată. După obținerea controlului tensiunii arteriale, administrarea de inhibitori VEGF poate fi reluată pentru a obține eficacitate oncologică.

2.6 Boala tromboembolică

2.6.1 Fiziopatologie și manifestări clinice

Celulele tumorale pot declanșa coagularea prin căi diferite, care includ efecte procoagulante, antifibrinolitice și pro-agregante, eliberarea citokinelor pro-inflamatorii și pro-angiogenetice și interacțiunea cu celulele vasculare și sanguine prin moleculele de adeziune¹⁷⁷.

2.6.1.1 Tromboza arterială

Evenimentele trombotice intra-arteriale sunt rare la pacienții cu cancer, cu o incidență de ~1%. Acestea survin cel mai frecvent în cazul metastazelor pancreatice, cancerelor mamare, colorectale și pulmonare, sub tratament chimioterapic cu antraciline sau bazate pe taxan și platinum, pacienții afectați având un prognostic rezervat¹⁷⁸. Statusul protrombotic poate facilita apariția evenimentelor embolice secundare fibrilației atriale (vezi secțiunea 2.4.3.1). Unele tratamente anti-neoplazice, în special inhibitorii VEGF, pot favoriza complicațiile tromboembolice⁹ (vezi secțiunea 2.2). La pacienții cu neoplasm mamar aflați sub tratament hormonal a fost raportată o frecvență mare a evenimentelor trombotice arteriale în cazul tratamentului cu inhibitori de aromatază comparativ cu cel cu tamoxifen, diferență care este cel puțin parțial explicată prin efectul mai favorabil al tamoxifenului asupra profilului lipidic¹⁷⁹.

2.6.1.2 Tromboza venoasă și tromboembolismul venos (TEV)

Tromboza venoasă și TEV survin frecvent la pacienții cu cancer, pot afecta peste 20% dintre pacienții spitalizați și sunt frecvent nediate diagnosticate¹⁸⁰. Acestea pot fi în legătură cu chimioterapia, inclusiv cu calea de administrare a acesteia (utilizarea cateterelor venoase centrale indwelling), cât și cu prezența propriu-zisă/ a cancerului respectiv precum și cu riscul anterior al pacientului de a dezvolta tromboza venoasă. TEV este cauza cea mai obișnuită de deces post-intervenție chirurgicală.

cală pentru cancer. Profilaxia antitrombotică va trebui administrată minim 4 săptămâni după intervenția chirurgicală. TEV este frecventă în cursul chimioterapiei și în cazul pacienților ambulatori cu cancer (cancer de vezică urinară, colon, ovar, plămân, stomac și pancreas); totuși, rolul profilaxiei este neclar. Este necesară o mai bună selecție a pacienților și/sau a agenților antitrombotici¹⁸¹. Tabelul II sumarizează factorii clinici de risc asociați cu TEV¹⁸². Unii factori biologici sunt de asemenea considerați a fi predictivi pentru apariția TEV în cancer (numărul trombocitelor, a leucocitelor, D-dimerii, etc.). Combinația dintre chimioterapice și inhibitorii VEGF crește riscul de apariție a TEV și de recurență a TEV de șase și respectiv două ori¹⁸³. În cazul pacienților cu cancer de sân, o frecvență crescută a TEV a fost raportată în cazul tratamentului cu tamoxifen comparativ cu cel cu inhibitorii de aromatază¹⁸¹.

2.6.2 Management diagnostic și terapeutic

Detectarea evenimentelor trombotice la pacienții care primesc chimioterapie se bazează în principal pe apariția simptomelor clinice. Nici o strategie de screening sistematic nu a demonstrat vreun beneficiu. Incidental, embolia pulmonară sau tromboza venoasă pot fi detectate în cursul studiilor imagistice destinate cancerului respectiv (de exemplu, în cursul tomografiei toracice cu emisie de pozitroni-computer tomografiei). Abordarea terapeutică al acestor evenimente trombotice silențioase este încă neclară. Deoarece riscul pentru reapariția recurențelor (simptomatice) și de deces este crescut, aceste situații sunt abordate uzual într-o manieră similară cazurilor de TEV simptomatice¹⁸⁴.

Decizia de a administra tratament anticoagulant pentru prevenția TEV în cazul pacienților cu cancer trebuie țină cont întotdeauna de riscul de sângerare și de speranța de viață a pacientului respectiv; aceste aspecte se pot modifica odată cu trecerea timpului, ceea ce impune reevaluarea lor periodică. Tratamentul unui episod confirmat de TEV acut în cazul pacienților stabili hemodinamic constă din administrarea HGMM timp de 3-6 luni.

Această strategie este superioară terapiei cu AVK la pacienții cu cancer în privința reducerii evenimentelor TEV dar, așa cum au arătat studiile clinice, fără nici o diferență în ceea ce privește mortalitatea sau sângerarea¹⁸⁵. Riscul de sângerare poate fi de șase ori mai mare în cazul administrării tratamentului anticoagulant pentru tromboza venoasă profundă la pacienții cu cancer comparativ cu cei fără neoplazie¹⁸⁶.

Cancerul este un puternic factor de risc pentru recurența TEV. În consecință, anticoagularea cronică tre-

buie luată în considerare după faza acută a tratamentului până când neoplasmul este considerat vindecat. Decizia de a întrerupe anticoagularea, de a menține tratamentul cu HGMM sau de a-l converti la AVK trebuie să fie discutată în mod individual, după luarea în considerare a succesului terapiei cancerului, a riscului de recurență a TEV și a riscului de sângerare, precum și a preferinței pacientului¹⁸⁷. Datele actuale referitoare la tratamentul cu NOAC sunt limitate la analiza unui subgrup de pacienți care prezentau cancer, identificați în cadrul unor studii pe loturi mari care comparau aceste medicamente cu AVK la pacienții cu TEV^{188,189}.

În general, nu au fost raportate diferențe între NOAC și AVK în ceea ce privește recurența TEV sau apariția sângerărilor. Sunt așteptate rezultatele studiilor specifice care se referă la administrarea de NOAC la pacienții cu cancer. Nu este disponibil până în prezent nici un studiu care să compare administrarea de NOAC vs HGMM. Eficiența NOAC pot fi variabilă din cauza interacțiunilor medicamentoase potențiale și a sensibilității la asocierea disfuncției renale sau hepatice¹⁹⁰.

Recurența TEV în cazul pacienților cu cancer poate continua să apară în pofida tratamentului cu AVK sau HGMM și poate fi gestionată prin trecerea de la AVK la HGMM sau la creșterea dozei HGMM¹⁹¹. Un filtru la nivelul venei cave, fie definitiv fie retractabil, poate fi implantat atunci când tratamentul anticoagulant este contraindicat sau inefficient. Totuși, trebuie luat în considerare riscul de tromboză și ocluzie a filtrului ceea ce poate determina propagarea distală a trombozei cu apariția sindromului post-trombotic. Nu a fost eviden-

Tabelul II. Factorii clinici corelați cu creșterea riscului de tromboembolism venos asociat cancerului (modificat după Khorana et al.182)

Factori asociați cancerului

- Sediul primar al cancerului (mai ales pancreas, creier, stomac, rinichi, plămân, limfom, mielom)
- Histologia (în special adenocarcinomul)
- Stadiul avansat (metastatic)
- Perioada inițială după diagnosticul cancerului

Factori asociați pacientului

- Demografici: vârstnic, sex feminin, etnia africană
- Comorbidități (infecție, boală cronică de rinichi, afecțiuni pulmonare, boală aterosclerotică, obezitate)
- Anamneză de tromboembolism venos, trombofilie moștenită
- status redus de activitate

Factori asociați tratamentului

- Chirurgie majoră
- Spitalizare
- Chimioterapie și agenți anti-angiogenetici
- Terapie hormonală
- Transfuzii
- Catetere venoase centrale

țiat, la pacienții cu cancer, nici un avantaj clinic suplimentar în cazul inserției sistematice a filtrului cav față de anticoagularea cu fondaparina¹⁹².

Nu există nici o dovadă concludentă cu privire la beneficiile trombolizei în cazul emboliei pulmonare instabile hemodinamic la pacienții cu cancer. Este de așteptat un risc crescut de sângerare, dar din cauza riscului deja ridicat de deces precoce asociat emboliei pulmonare, tromboliza poate fi luată în considerare, analizându-se caz cu caz, luând în considerare speranța de viață a pacientului ajustată în funcție de calitatea acesteia și asociată cu tipul individual de cancer. Este important să se aibă în vedere contraindicațiile terapiei fibrinolitice la pacienții cu tumori cerebrale sau cu metastaze. Poate fi luată în considerare embolectomia chirurgicală, dar orice intervenție de acest tip adaugă o morbiditate semnificativă, iar by-pass-ul cardiopulmonar impune o anticoagulare agresivă¹⁸⁹.

Managementul evenimentelor trombotice arteriale la pacienții cu cancer a fost insuficient studiat, astfel încât utilizarea terapilor antitrombotice, a trombolizei și/sau a intervenției endovasculare trebuie discutată de la caz la caz, în cadrul unui consult multidisciplinar care implică o echipă cardio-oncologică, atunci când aceasta este disponibilă. În cazul recidivelor, a fost propus controlul factorilor de risc cardiovascular și căutarea anticorpilor anti-fosfolipidici¹⁹³.

2.7 Boala arterială periferică și atacul vascular cerebral

2.7.1 Fiziopatologie și tablou clinic

2.7.1.1 Boala arterială periferică

Boala arterială periferică (BAP), formă severă aterosclerotică și nonaterosclerotică a membrelor pelvine poate să apară (până la 30%) dintre pacienții tratați cu nilotinib, ponatinib sau BCR-ABL. Inhibitorii de tirozinkinază (TKI), întrebuiți pentru tratamentul leucemiei mieloide cronice, cresc riscul BAP chiar și în absența factorilor de risc cardiovasculari, deși aceștia cresc probabilitatea apariției BAP⁷⁴. BAP poate să apară încă din primele luni de tratament, sau, ca un efect întârziat, la mai mulți ani după tratament. Alte efecte secundare de toxicitate arterială ale oncoterapiei sunt reprezentate de fenomenul Raynaud și atacul vascular ischemic (cu L- asparaginază, cisplatin, metotrexat, 5-FU și paclitaxel)¹⁹⁴.

2.7.1.2 Atacul vascular cerebral

Riscul de AVC crește – se dublează cel puțin – după radioterapie mediastinală, cervicală sau craniană¹⁹⁵. Injuria endotelială și formarea de trombi poate să apară

după iradierea vaselor mici¹⁹⁶. În vasele medii sau mari se descriu trei mecanisme: ocluzia vasa vasorum cu necroza mediei și fibroză; fibroza adventiceii și ateroscleroza accelerată, ceea ce conduce la creșterea rigidității carotidiene și a grosimii complexului intimă-medie și la dezvoltarea aterosclerozei avansate (la peste 10 ani după radioterapie)^{197,198}. Consecințe similare sunt raportate la nivelul aortei și al arterelor periferice, inclusiv artera subclavie și axul iliofemoral, cu apariția de simptome ischemice ale membrelor¹⁹⁹.

2.7.2 Diagnostic și management terapeutic

Se recomandă evaluarea riscului de BAP la începutul tratamentului (evaluarea factorilor de risc, examinare clinică, determinarea indicelui gleznă-braț). Stadiile I-2 Fontaine (asimptomatic sau cu claudicație intermitentă) necesită controlul factorilor de risc și evaluare clinică, metabolică și hemodinamică periodică²⁰⁰. Medicatia antiplachetară va fi luată în considerare mai ales la cei cu BAP simptomatică. La pacienții cu BAP severă la inițiere sau apărută în timpul terapiei antineoplazice, decizia de revascularizare va fi luată pentru fiecare caz în parte și discutată într-o întâlnire multidisciplinară cu experți în hematologie, chirurgie vasculară și cardio-oncologie²⁰¹. Pacienții iradiți pentru limfom al capului și al gâtului trebuie să facă un examen de screening ultrasonografic cerebrovascular, mai ales după 5 ani de la iradiere. Examinarea ultrasonografică duplex va fi făcută la fiecare 5 ani, sau mai devreme și/sau mai frecvent dacă rezultatele primei examinări sunt anormale. Alte localizări ale leziunilor arteriale postiradiere sunt de obicei descoperite prin examinare clinică sau când determină apariția de simptome. Controlul strict al factorilor de risc este necesar pentru a opri progresia plăcilor de aterom. Terapia antiplachetară poate fi luată în considerare. Stenozele semnificative (de ex. carotidiene) pot necesita stentare sau chirurgie^{201,202}.

2.8 Hipertensiunea pulmonară

2.8.1 Fiziopatologie și manifestări clinice

Hipertensiunea pulmonară (PAH) este o complicație rară, dar gravă determinată de unele medicamente antineoplazice și de către transplantul de celule stem din măduva osoasă²⁰³. Imatinibul, un TKI, îmbunătățește hemodinamica pacienților cu PAH avansată^{204,205}. Totuși, un medicament din aceeași familie TKI - dasatinibul, utilizat ca a doua linie de tratament pentru leucemia mielogenă cronică - poate induce o hipertensiune pulmonară precapilară severă²⁰⁶. Această efect advers apare la 8-40 luni după expunerea la dasatinib, cu manifestări clinice și hemodinamice sugestive pentru PAH. Spre deosebire de alte forme de HAP, aceasta este adesea

reversibilă după întreruperea tratamentului sau înlocuirea cu un alt TKI, de exemplu cu nilotinib. Recent, s-a sugerat faptul că ciclofosfamida și alți agenți alkilanți ar contribui la apariția bolii veno-ocluzive pulmonare²⁰⁷, implicând venule predominant mici și care reprezintă forma cea mai severă de hipertensiune pulmonară lipită de un tratament farmacologic eficace.

2.8.2 Management diagnostic și terapeutic

Evaluarea ecocardiografică inițială, inclusiv căutarea semnelor de supraîncărcare a ventriculului drept, ar trebui să fie luată în considerare la persoanele care necesită tratament cu medicamente antineoplazice care pot provoca hipertensiune pulmonară (de exemplu, dasatinib) (Tabelul 12). Această abordare poate ajuta la interpretarea examenelor ecocardiografice ulterioare de supraveghere la pacienții care acuză limitarea efortului fizic sau apariția dispneei de efort în cursul tratamentului cancerului. Pacienții cu semne ecografice care sugerează o creștere a tensiunii arteriale pulmonare față de evaluarea inițială, necesită o evaluare cardiologică pentru a se determina etiologiei acesteia, deoarece poate afecta strategia terapeutică, în special atunci când aceasta se datorează disfuncției ventriculului stâng (VS) sau hipertensiunii pulmonare cronice tromboembolice²⁰⁸.

Supravegherea cardiovasculară neinvazivă trebuie luată în considerare la toți pacienții care primesc tratament cu medicamente anti-cancer cunoscute a provoca PAH, în special în cazul apariției de novo a dispneei de efort, a fatigabilității sau anginei (Tabelul 12). Examenul ecocardiografic poate fi efectuat la fiecare 3-6 luni, la pacienții asimptomatici. Nu este clar dacă pacienții cu semne inițiale de supraîncărcare a ventriculului drept datorită comorbidităților frecvent asociate, cu presiune arterială pulmonară crescută (de exemplu, boala pulmonară obstructivă, disfuncția cardiacă stângă) prezintă un risc mai mare de apariție a PAH indusă de chimioterapie și dacă aceștia necesită o supraveghere ecocardiografică mai frecventă.

Când se suspicionează o PAH drog-indusă, este recomandată referirea pacientului către o echipă specializată în hipertensiunea pulmonară pentru a se evalua indicația de cateterism al inimii drepte²⁰⁸. Discuțiile echipei multidisciplinare trebuie purtate și cu oncologul sau hematologul referitor la raportul risc-benefit al continuării tratamentului cancerului cu medicamente destinate PAH vs oprirea sau înlocuirea medicamentului incriminat²⁰⁸.

Hipertensiunea pulmonară dasatinib-indusă este deseori reversibilă odată cu întreruperea administrării drogului, deși, de obicei, fără restabilirea hemodinamicii

Tabelul 12. Strategii de supraveghere și management al hipertensiunii pulmonare drug-indusă

Evaluarea inițială	<ul style="list-style-type: none">• Evaluează factorii de risc și afecțiunile asociate cu apariția PAH^a• Evaluează clasa NYHA/ clasa funcțională WHO• Efectuează testul de mers de 6-minute• Determină valoarea NT-proBNP• Evaluează ecocardiografic nivelul de probabilitate al hipertensiunii pulmonare
Strategia de supraveghere	<p>Asimptomatic</p> <ul style="list-style-type: none">• Evaluează clasa NYHA/ clasa funcțională WHO la fiecare 3 luni• Evaluează ecocardiografic nivelul PAP la fiecare 3 luni• la în considerare prezența altor indicații pentru cateterismul inimii drepte• la în considerare evaluarea ulterioară pentru suspiciunea de HP^a <p>Simptomatic</p> <ul style="list-style-type: none">• Evaluează clasa NYHA/ clasa funcțională WHO• Efectuează testul de mers de 6-minute• Probă de sânge pentru NT-proBNP• Evaluează ecocardiografic nivelul de probabilitate al hipertensiunii pulmonare (HP)• la în considerare indicațiile pentru cateterismul cordului drept în centrele de referință pentru HP^a• la în considerare întreruperea administrării terapiei anti-neoplazice^b

NT-proBNP = N-terminal fragment B-type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; HAP = hipertensiunea arterială pulmonară; PAP = presiunea în artera pulmonară; HP = hipertensiunea pulmonară; WHO = World Health Organization.

^a Vezi algoritmul de diagnostic pentru suspiciunea de hipertensiune pulmonară în Ghidul European Society of Cardiology (ESC)/European Respiratory Society (ERS) Guidelines on Pulmonary Hypertension (2015)²⁰⁸.

^b Hipertensiunea pulmonară dasatinib-indusă este deseori reversibilă odată cu întreruperea administrării drogului.

cardiace drepte normale²⁰⁶. Terapia țintită pentru HTP poate fi utilizată temporar sau permanent.

2.9 Alte complicații cardiovasculare ale terapiei antineoplazice

2.9.1 Bolile pericardului

Pericardita acută care poate să apară la administrarea mai multor agenți chemoterapeutici (în special antracilinele, dar și ciclofosfamida, citarabina și bleomicina), a devenit neobișnuită în timpul radioterapiei și se asociază cu tumorile mediastinale pericardiace. Pericardita acută cu durere toracică tipică, febră, modificări de ST-T și revărsate mari, care pot conduce la tamponadă cardiacă, se pot dezvolta la 2-145 luni după radioterapia toracică, cu o incidență cumulativă absolută de 2-5%. Ecocardiografia transtoracică este metoda de elecție pentru evaluarea pacienților cu boală pericardică indusă de chimioterapie, dar și examenul CT poate să ajute, în special pentru identificarea calcificărilor. Tratamentul revărsatelor pericardice constă mai ales în administrarea de anti-inflamatorii nesteroidiene și colchicină. Pericardiocenteza poate să fie necesară pentru revărsatele mari și cele cu compromitere he-

modinamică, eventual urmată de realizarea chirurgicală a unei ferestre pericardice.

Boala pericardică tardivă poate să apară la 6 luni până la 15 ani de la radioterapie^{95,209,210} și include pericardita și revărsatul pericardic cronic (de obicei asimptomatic). Deși majoritatea cazurilor se rezolvă spontan, există rapoarte de apariție a pericarditei cronice și/sau constrictive la până la 20% din pacienți după radioterapia cu doze mari^{211,212}.

2.9.2 Revărsatul pleural

Revărsatul pleural determinat de cancerul însuși, insuficiența cardiacă, infecții sau de alte cauze, este comun la pacienții neoplazici. Anumite medicamente (dastinib și imatinib) pot induce retenție de fluide sau un revărsat pleural reversibil, prin mecanisme suplimentare necunoscute²¹³.

2.9.3 Disfuncția autonomă

Injuria sistemului nervos cardiac indusă de radioterapie poate să conducă la dezechilibru simpatico-vagal caracterizat prin tahicardie sinusală neadekvată, alterarea variabilității ritmului cardiac și scăderea sensibilității. Aceasta poate conduce la creșterea pragului pentru durere și apariția ischemiei silențioase la supraviețuitorii maladiei canceroase cu boală ischemică cardiacă manifestă²¹⁴. Managementul acesteia nu diferă de cea a pacienților fără cancer.

2.10 Complicațiile cardiovasculare ale terapiei antineoplazice la populații speciale

Cardiotoxicitatea terapiei pentru cancer are caracteristici special în anumite subgrupuri clinice.

2.10.1 Cancerul pediatric

Un număr în continuă creștere de supraviețuitori ai unor forme de cancer pediatric sunt nevoiți să se confrunte toată viața cu efectele adverse ale terapiei anti-neoplazice, o parte dintre ele afectând sistemul cardiovascular⁹¹⁻⁹³. Astfel riscul dezvoltării unor complicații cardiovasculare este de 8 ori mai mare la aceștia, plasând bolile cardiace printre principalele cauze de mortalitate la cei care supraviețuiesc unei neoplazii apărute în copilărie²¹⁵. Antracilinele și radioterapia sunt cele mai frecvente cauze de cardiotoxicitate la acești pacienți²¹⁶. Rezultatele unui studiu recent care a urmărit evoluția supraviețuitorilor unui cancer apărut în copilărie, relevă apariția unor complicații cardiovasculare la 8,1% dintre cei peste 32.000 pacienți urmăriți. Terapiile pentru cancer hepatic, limfom Hodgkin și leucemie au fost asociate cu cel mai mare risc de boală cardiovasculară, IC fiind cea mai frecvent întâlnită (risc relativ 5,2 – interval de confidență 95% (CI) de 4,5-

5,9), urmată de valvulopatii (risc relativ 4,6 – CI 95% de 3,8-5,5) și boli cerebrovasculare (risc relativ 3,7 – CI 95% 3,4-4,1). Raportat la grupul control, riscul de boală cardiovasculară a variat considerabil, cu o creștere de aproape 20 de ori la pacienții tineri comparativ cu circa 1,3 ori la supraviețuitorii cu vârste peste 60 de ani, în special datorită creșterii abrupte a incidenței bolilor cardiovasculare comune²¹⁷. Un consens recent (ce armonizează ghidurile internaționale) recomandă urmărirea îndelungată (lifelong) pentru supraviețuitorii unor forme de cancer pediatric tratați fie cu doze mari de antraciline, fie cu radioterapie toracică în doze mari sau cu ambele^{91,92}.

2.10.2 Pacienții vârstnici

Pacienții vârstnici ce primesc terapii antineoplazice sunt a doua mare subpopulație afectată de cardiotoxicitate, datorită în special prevalenței crescute a factorilor de risc cardiovascular și comorbidităților. Prezența insuficienței sau disfuncției cardiace, hipertensiunii arteriale, diabetului sau bolii coronariene ischemice fac sistemul cardiovascular mult mai vulnerabil la efectul adăugat al chimioterapiei sau radioterapiei²¹⁸⁻²²⁰.

2.10.3 Gravide

Există puține evidențe legate de riscul matern al cardiotoxicității. Este de așteptat ca și cardiotoxicitatea să fie influențată de modificările farmacocinetice și farmacodinamice apărute în cursul sarcinii. Într-un studiu recent, autorii remarcă nivelul sanguin scăzut de antraciline la gravide comparativ cu femeile care nu erau însărcinate²²¹. Pe de altă parte încărcarea cardiovasculară datorată statusului hiperdinamic din sarcină poate contrabalansa această limitare observată a toxicității, astfel că rezultatul final este dificil de estimat. Datele dintr-un mic registru și un studiu caz-control ce a urmărit 10 gravide relevă că riscul de cardiotoxicitate în sarcină este similar cu cel al femeilor de aceeași vârstă (non-gravide)^{222,223}. Oricum, în absența unor certitudini privind cardiotoxicitatea la gravide, o strategie de monitorizare (incluzând evaluare cardiologică clinică și ecocardiografie) înaintea începerii chimioterapiei și reevaluarea înaintea fiecărei noi doze pare a fi cea mai potrivită opțiune.

Datele actuale (deși insuficiente, majoritatea fiind obținute in vitro sau experimental) sugerează un transfer scăzut al medicației antineoplazice (inclusive antraciline) la nivelul placentei, cu expunere limitată a fătului²²⁴. Oricum, nu este clar dacă chiar și concentrații mici de antraciline afectează dezvoltarea normală a cardiomiocitelor. Informațiile obținute prin urmărirea de lungă durată în anumite cazuri nu arată un efect car-

diotoxic semnificativ pe termen lung la copiii născuți din mame tratate cu terapii antineoplazice în timpul sarcinii²²⁵.

3. STRATEGII PENTRU PREVENȚIA ȘI AMELIORAREA COMPLICAȚIILOR CARDIO-VASCULARE ALE TERAPIEI ONCOLOGICE

3.1 Strategii de tratament pentru prevenția și recuperarea disfuncției miocardice induse de terapia oncologică

3.1.1 Înainte de instituirea terapiei oncologice

Inițierea și selecția mijloacelor terapeutice cardio-protectoare depinde de o serie de variabile clinice. Dacă există un risc mare de cardiotoxicitate datorită unor afecțiuni cardio-vasculare pre-existente, chimioterapie cu anticiclone în antecedente sau alți factori de risc slab controlați, se impune o optimizare a controlului factorilor de risc, precum și luarea în considerare a unui regim profilactic medicamentos cardio-protectiv (Tabelul 13). Pacienții oncologici cu risc scăzut inițial programați pentru o doză totală cumulativă mare de antraciclone (>250-300 mg/m² doxorubicină sau echivalent al acesteia) ar trebui de asemenea luați în considerare pentru medicație profilactică cardio-protectivă. Un mic studiu randomizat, a inclus adulți cu neoplazii hematologice, programați pentru doze mari de chimioterapie cu antraciclone și enalapril și carvedilol în doze terapeutice pentru IC vs. terapie normală, cu începerea terapiei cardiace înainte primului ciclu de chimioterapie. Scăderea fracției de ejeecție, observată în grupul de control după 6 luni de urmărire, a fost prevenită la pacienții care au primit cele două droguri cardio-protective²²⁶. Rămâne încă un fapt controversat dacă pacienții care rămân la risc inițial scăzut și care sunt supuși terapiei cu antraciclone ar putea de asemenea beneficia de tratament profilactic cu IECA, BRA sau beta-blocante, și în prezent nu există recomandări în acest sens. Într-un studiu recent, prospectiv, controlat placebo, la pacienți cu cancer precoce de sân aflați sub tratament cu antraciclone, blocantul receptorilor de angiotensină candesartan, comparat cu placebo sau cu tratament beta-blocant, a atenuat scăderea fracției de ejeecție dar nu a influențat SGL sau biomarkerii cardiaci²²⁷. În acest studiu, administrarea de metoprolol nu a influențat scăderea fracției de ejeecție determinată de chimioterapie. În mod similar, nici inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei perindopril, nici betablo-cantul nu au avut efect asupra remodelajului cardiac la

pacienții tratați cu trastuzumab în cancerul precoce de sân, deși majoritatea acestor pacienți nu mai fuseseră tratați cu antraciclone și prin urmare se aflau la risc scăzut de efecte adverse cardiace asociate tratamentului oncologic²²⁸.

Pacienții oncologici cu IC clinic pre-existent sau disfuncție semnificativă de VS la inițierea tratamentului, necesită evaluare cardiologică de specialitate, de preferat într-o clinică specializată în cardio-oncologie, acolo unde aceasta este disponibilă, și unde raportul risc – beneficiu în ceea ce privește selecția opțiunilor de chimioterapie să fie discutate cu echipa oncologică²²⁹⁻²³². Opțiunile includ selecția unor terapii chimioterapice alternative non-cardiotoxice, preparate antraciclone cu toxicitate scăzută (ex. doxorubicina lipozomală), program cu doze reduse și/sau terapie cardio-protectivă adițională (ex. IECA, beta-blocanți, antagoniști ai aldosteronului sau dexrazoxane) (Tabelul 13).

Dezrazoxane, un agent intracelular chelator al fierului, care previne reducerea fracției de ejeecție cauzată de doxorubicină, poate fi luat în considerare ca o alternativă la doxorubicină, în cazuri selecționate²³³⁻²³⁹. Într-o analiză Cochrane pe pacienți adulți cu cancer tratați cu antraciclone, dexrazoxane a redus semnificativ riscul de IC, fără evidențe în ceea ce privește rata eficacității, supraviețuirea sau apariția neoplaziilor secundare, între dexrazoxane și grupurile de control²⁴⁰. Alte metaanalize nu au arătat diferențe în ceea ce privește neoplaziile secundare la copiii tratați cu dexrazoxane^{241,242}. În prezent, utilizarea dexrazoxane în Europa este autorizată doar pentru adulți cu cancer de sân avansat sau metastazat, care au primit o doză cumulativă >300 mg/m² doxorubicină sau >540 mg/m² epirubicină și care ar beneficia de continuarea terapiei bazate pe antraciclone^{243,244}.

3.1.2 Pacienți cu creșterea troponinei

Inițierea terapiei cardioprotective ar putea fi luată în considerare la pacienții oncologici care înregistrează creșterea troponinei în timpul tratamentului cu doze mari de antraciclone incluse în regimurile chimioterapice. Un studiu clinic randomizat ce a inclus 114 pacienți care au primit doze mari de chimioterapice și care au dezvoltat creșterea precoce a troponinei (în decurs de 72 de ore după fiecare ciclu), pacienți randomizați terapiei cu enalapril vs. placebo, a demonstrat o scădere semnificativă a incidenței evenimentelor cardiace, incluzând IC și disfuncția asimptomatică de VS, după o urmărire de 12 luni, în grupul tratat cu enalapril¹¹³.

3.1.3 Pacienți cu reducerea asimptomatică a fracției de ejeție în timpul, sau după tratamentul oncologic

Scăderea fracției de ejeție conform definiției cardiotoxicității poate fi considerată ca IC stadiul B (pacienți cu boală cardiacă structurală, dar care nu au semne curente sau simptome preexistente de IC), mai ales în cazul creșterii concomitente a peptidului natriuretic. În funcție de gradul scăderii, precum și de valoarea FEVS, inițierea unuia sau a mai multor agenți terapeutici cu recomandare de ghid în tratamentul IC, ar trebui luată în considerare^{176,249}. Un studiu observațional a evaluat eficacitatea enalaprilului și a carvedilolului la pacienți cu FE $\leq 45\%$, detectată în urma administrării unor doze mari de chimioterapie bazată pe administrarea antraciclinelor. Deși nu a existat grup de control, recuperarea completă a FE a fost observată la 42% dintre pacienții tratați cu enalapril și carvedilol. De menționat, tratamentul specific cardiac în următoarele 6 luni după oprirea chimioterapieii a crescut probabilitatea recuperării FE³⁸. Într-un studiu pe termen lung, terapia optimă a IC pare să se fi asociat cu ameliorarea disfuncției VS înregistrată după chimioterapie³⁶.

3.1.4 Pacienți cu reducerea asimptomatică a strain-ului global longitudinal în timpul chimioterapieii

În prezent, nu există evidențe cu privire la ghidarea cardioprotecției specifice, în cazul în care semne precoce ale disfuncției miocardice subclinice sunt detectate în timpul monitorizării ecocardiografice a GLS^{85,90,250}. Strainul longitudinal global poate fi un instrument mai sensibil în determinarea cardiotoxicității precoce, dar, conform evidențelor existente în prezent, terapia oncologică nu ar trebui oprită, întreruptă sau redusă ca doză, doar în funcție de alterarea nou detectată a GLS.

3.1.5 Pacienți cu insuficiență cardiacă dezvoltată în timpul sau după tratamentul oncologic

Pacienții oncologici care prezintă clinic IC în timpul sau după terapia oncologică, ar trebui tratați conform recomandărilor în vigoare ale ghidurilor ESC pentru IC^{176,251}. În timpul chimioterapieii, este preferabilă adresarea către un serviciu de cardio-oncologie, și păstrarea unei legături strânse cu o echipă oncologică, necesară pentru aprecierea oportunității și a necesității întreruperii terapiei oncologice, întrerupere recomandată până la stabilizarea clinică a pacientului. Raportul risc-benefic al continuării tratamentului cu regimul pre-existent va depinde de o serie de factori clinici, incluzând severitatea disfuncției VS, status-ul IC, pro-

gnosticul neoplaziei și eficacitatea terapiei oncologice. Dacă se are în vedere reintroducerea unui drog care a generat cardiotoxicitate, este recomandată continuarea terapiei cardioprotective cu agenți de tipul IECA sau beta-blocantelor^{36,230}. Alte opțiuni includ selecția unor preparate cu un profil cardiotoxic mai puțin agresiv (ex. doxorubicina lipozomală²⁵¹⁻²⁵³) sau alte droguri mai puțin cardiotoxice (ex. dexrazoxane), acolo unde acesta este indicat (vezi secțiunea 3.1.1)^{240,254}.

3.1.6 Intervenții non-farmacologice cu efect cardio-protectiv la pacienții oncologici

Promovarea unui stil de viață sănătos, precum și controlul factorilor de risc (dieta sănătoasă, renunțarea la fumat, exercițiul fizic regulat, controlul greutateii) ar trebui ferm recomandate. Mai mult decât atât, exercițiul aerob este considerat ca fiind o strategie non-farmacologică în prevenția și/sau tratamentul cardiotoxicității induse de chimioterapie. Mersul pe jos și ciclismul, activități cu grad crescut de exercițiu fizic, au fost luate în considerare, beneficiul fiind mai mare atunci când exercițiul fizic este mai intens, dar nu epuizant, acest nivel de efort nefiind recomandat^{255,256}. Pacienții cu tratament oncologic prezintă adesea multiple efecte adverse, fizice și psiho-sociale²⁵⁷. O analiză ce a inclus 56 de studii în care au fost incluși în total 4826 pacienți, a demonstrat o ameliorare a calității vieții și a capacității de efort fizic înainte și după programul de antrenament fizic (Tabelul 14)²⁵⁸.

3.2 Prevenția evenimentelor tromboembolice

Chimioterapia crește riscul de TEV, o cauză comună de deces la pacienții din ambulator. În prezent, prevenția primară, folosind în principal HGMM, ar trebui să fie propusă pacienților ambulatorii cu risc înalt tratați prin chimioterapie (cei cu mielom multiplu care primesc agenți anti-angiogenici sau la nivel local pancreatic sau cancer pulmonar avansat sau metastatic), care nu au un risc excesiv de sângerare²⁵⁹⁻²⁶¹.

La pacienții spitalizați pentru cancer, mai multe ghiduri susțin utilizarea tromboprofilaxiei, deși o meta-analiză recentă pe subgrupuri de pacienți din studii clinice, incluzând pacienți cu cancer spitalizați pentru afecțiuni medicale, nu a găsit dovezi cu privire la vreun beneficiu sau risc global al tromboprofilaxiei primare²⁶². Există studii în derulare pentru a valida tromboprofilaxia pe baza unor factori de risc și biomarkeri. Între timp, este rezonabil să se ia în considerare tromboprofilaxia cu HGMM pe baza unei evaluări individuale a raportului beneficiu-risc²⁶³.

Tabelul 13. Strategii pentru reducerea toxicității induse de chimioterapie ^{226-228, 245-248}	
Agent chimioterapic	Potențiale măsuri cardioprotective
Toți agenții chimioterapici	Identificarea și tratarea factorilor de risc cardiovascular
	Tratarea comorbidităților (BC, IC, BAP, HTA)
	Alungirea segmentului QT și torsada varfurilor: - evitarea drogurilor care alungesc intervalul QT; - managementul anomaliilor electrolitice;
	Minimizarea iradierii cardiace
Antracicline și analogi ai acestora	Doze cumulative limitante (mg/m ²): - Daunorubicină <800 - Doxorubicină <360 - Epirubicină <720 - Mitoxantronă <160 - Idarubicină <150
	Sisteme alterate de furnizare (ex. doxorubicina lipozomală) sau perfuzie continuă
	Dexrazoxane, ca alternativă
	IECA sau BRA
	Beta-blocante
	Statine
	Exercițiu aerob
Trastuzumab	IECA
	Beta-blocante

ECA=enzima de conversie a angiotensinei; IECA=inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; BC=boală coronariană; IC=insuficiență cardiacă; HTA=hipertensiune arterială esențială; BAP=boală arterială periferică; TCR=trial controlat randomizat

Tabelul 14. Sumarizarea potențialelor beneficii ale exercițiului fizic în timpul și/sau după tratamentul oncologic
Ameliorarea:
<ul style="list-style-type: none"> • Funcției cardiorespiratorii și cardiovasculare • Compoziției corporale (prezervarea și creșterea masei musculare, scăderea masei grăsoase) • Funcției imune • Complexității ratei chimioterapiei • Forței și flexibilității musculare • Aparenței corporale, a stimei de sine și a dispoziției
Reducerea:
<ul style="list-style-type: none"> • Numărului și severității efectelor adverse, incluzând greața, fatigabilitatea și durerea • Duratei spitalizării • Reducerea stresului, depresiei și anxietății

3.3 Strategii pentru atenuarea complicațiilor legate de folosirea agenților specifici

3.3.1 Antraciclinele

Pentru a preveni disfuncția VS și IC induse de antracicline pot fi folosite diverse strategii care mențin în același timp eficacitatea antineoplazică, inclusiv reducerea dozei cumulative, utilizarea de perfuzii continue (până la 48-96 h) pentru a scădea concentrațiile plasmatiche maxime la pacienții adulți²⁶⁴⁻²⁶⁶; utilizarea de analogi (epirubicin, pixantrona)²⁶⁷ sau formule lipozomale, care sunt considerate a avea un risc mai mic de cardiotoxicitate și oferă o eficacitate antitumorală comparabilă, sau utilizarea de dexrazoxan ca agent

cardioprotectiv^{255,268-272}. Atunci când există dovezi de eficacitate egală sau superioritatea regimurilor non-antracicline, ele trebuie luate în considerare, în special la pacienții cu factori de risc cardiovascular sau cu expunere anterioară la antracicline^{87,273}.

Taxanii reduc eliminarea doxorubicinei, având drept consecință niveluri plasmatiche mai crescute²⁷⁴, și induc metabolizarea la nivel miocardic în metaboliți mai toxici²⁷⁵. Paclitaxelul utilizat în asociere cu antraciclinele le accentuează cardiotoxicitatea²⁷⁶. În aceste situații, paclitaxel este mai cardiotoxic decât docetaxel. De aceea, se recomandă administrarea de antracicline înainte de paclitaxel, separarea infuziilor și/sau limitarea dozei cumulative de doxorubicin la 360 mg/m²²⁷⁷. După cum s-a arătat mai sus, rolul medicației cardiace (inhibitori ai ECA, BRA și beta-blocante) pentru prevenirea efectelor secundare cardiace ale antraciclinei la pacienții cu funcție cardiacă normală și cu risc redus înainte de a începe tratamentul cancerului, rămâne controversat și sunt necesare mai multe date.

3.3.2 Terapia țintită HER-2

Administrarea concomitentă de antracicline și trastuzumab crește semnificativ incidența IC, dar cardiotoxicitatea poate fi redusă major prin introducerea unui interval liber de medicație între cei doi agenți²⁷⁷⁻²⁸¹. La pacienții cu metastaze care au dezvoltat IC, s-a observat asocierea dintre tratamentul cu IECA și beta-blocante și recuperarea FEVS la 12 luni, iar reluarea trata-

mentului cu trastuzumab nu a condus în mod necesar la re-apariția IC²⁸². În plus, la pacienții cu cancer de sân și FEVS normală înainte de a primi trastuzumab și terapie antraciclinică, utilizarea continuă a beta-blocanților reduce incidența IC^{37,38}. Dacă această constatare este valabilă și pentru pacienții tratați predominant cu medicație non-antraciclinică înainte de trastuzumab, rămâne de văzut și nu există nici o recomandare în acest sens²²⁸. *National Cancer Research Institute*²⁸³ recomandă că, dacă FEVS scade <45% sau cu >10% față de momentul inițial, până la o valoare cuprinsă între 45% și 49%, trastuzumab trebuie întrerupt și trebuie începută terapia cu IECA; trastuzumab poate fi reinițiat dacă FEVS este readusă la >49%. În cazul în care FEVS scade <50%, dar >44%, trastuzumab poate fi continuat, dar ar trebui să fie inițiat un IECA. În cazul în care apare această scădere în ciuda tratamentului cu IECA, pacientul ar trebui să fie adresat unui cardiolog sau, de preferință, unui serviciu de cardio-oncologie în cazul în care există această disponibilitate. În anumite cazuri, poate fi preferabil să se aleagă un beta-blocant, mai degrabă decât un IECA, în funcție de patologia asociată. Reversibilitatea disfuncției VS și posibilitatea de a relua administrarea de trastuzumab după ameliorarea IC trebuie evaluată prompt, iar abordarea trebuie individualizată, în funcție de particularitățile fiecărui caz în parte^{37,85}. Studiile aflate în derulare evaluează rolul profilactic al candesartanului (NCT00459771) și asocierilor lisinopril-carvedilol (NCT01009918) și perindopril-bisoprolol (NCT01016886) în reducerea cardiotoxicității induse de trastuzumab. Ghidurile Societății Europene de Oncologie Medicală⁸⁷ de prevenire a cardiotoxicității induse de trastuzumab recomandă un decalaj între încheierea unui regim antraciclinic și inițierea de trastuzumab, o evaluare atentă a funcției cardiace înainte de începerea tratamentului, respectiv în timpul monitorizării, și profilaxia cu IECA pentru controlul hipertensiunii arteriale sau a nou-debutatei disfuncții de VS. Exercițiile regulate de tip aerob par o strategie promițătoare pentru a atenua disfuncția VS indusă de doxorubicină²⁸⁴, dar nu și cardiotoxicitatea indusă de trastuzumab²⁸⁵.

3.3.3 Analogi pirimidinici

La pacienții cu cancer cu boală cardiacă pre-existentă care primesc medicamente care pot induce ischemie miocardică, controlul agresiv al factorilor de risc coronarieni (fumat, hipertensiune arterială, diabet zaharat, dislipidemie) urmat de tratament farmacologic conform ghidurilor ESC²⁸⁶ trebuie să precedă administrarea acestor medicamente. Pacienții tratați cu analogi pirimidinici prezintă frecvent angină pectorală,

modificări ECG ischemice, aritmii și infarct miocardic, chiar și cei cu artere coronare normale^{120,287}. Riscul crește semnificativ la pacienții cu antecedente de BC, și, de vreme ce administrarea profilactică de nitrați și/sau de blocante ale canalelor de calciu poate să nu fie eficientă, trebuie descurajată administrarea de analogi pirimidinici la acești pacienți²⁸⁸⁻²⁹⁰. Cu toate acestea, în cazul în care o terapie alternativă nu este disponibilă, se recomandă monitorizarea atentă a pacientului²⁸⁹.

3.3.4 Inhibitori ai căii de semnalizare a factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGF)

Evaluarea atentă a factorilor de risc cardiovascular la momentul inițial, monitorizarea atentă a tensiunii arteriale și oprirea tratamentului cu medicamente care cresc valorile tensionale sunt esențiale pentru managementul prompt și agresiv al hipertensiunii arteriale la pacienții tratați cu inhibitori ai căii de semnalizare a factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGF). Strategiile farmacologice au fost revizuite (a se vedea secțiunea 2.5).

3.3.5 Radioterapia

Tehnicile de radioterapie cardio-protective ar trebui să fie orientate spre reducerea dozei de radiații și a volumului cardiac expus [de la radioterapie regională la radioterapie pe zona implicată sau pe ganglionii afectați (de exemplu, în limfomul Hodgkin)]²⁹¹. Aceste rezultate pot fi atinse cu ajutorul tehnicilor moderne bazate pe o planificare 3D a tratamentului, cu o histogramă doză-volum și programe de simulare virtuală^{292,293}. Utilizând CT sau imagistica prin rezonanță magnetică, aceste sisteme software puternice sunt capabile să delimiteze cu precizie contururile formațiunii tumorale, respectiv să ghideze livrarea de radiații. Pentru a reduce doza de radiații la nivel cardiac în timpul radioterapiei, au fost descrise următoarele tehnici și strategii:

- Tehnica de inspir profund cu apnee, sau fereastră respiratorie, permițând ecranarea inimii din câmpurile tangențiale și reducerea radiațiilor la nivelul organelor cu risc, fără a compromite clinic volumul-țintă²⁹⁴.
- Surse multiple sau rotaționale ale fasciculelor de radiație (fotoni/electroni).
- Accelerator liniar de fotoni care permite tratarea pacienților cu pondere egală a portalurilor anterior și posterior, cu bloc subcarinal și tehnica câmpului în scădere.
- Unde de radiație modulate în intensitate folosind colimatoare multileaf, superioare ecranării parțiale.

- Raportarea și reducerea la minimum a dozelor de radiații primite de țesuturile normale²⁹⁵.
- Sisteme de urmărire, care constau dintr-un accelerat de particule mici, montat pe un robot industrial de uz general, cu un braț robotic, care permite energiei să fie direcționată în orice parte a corpului din orice locație. Montajul robotizat, printr-un sistem complex de formare a imaginii și software-ul performant, permite re poziționarea foarte rapidă a sursei și adaptarea generării de radiații, în funcție de mișcările pacientului și de modificarea formațiunii tumorale, cu o precizie de 0,5 mm. Această metodă de radioterapie seamănă cu un tratament chirurgical, de unde și numele de 'radiochirurgie'²⁹⁵.
- Planificarea radioterapiei pentru a minimiza distanța maximă dintre conturul cardiac anterior și marginile câmpului tangențial posterior.
- Inspirul profund voluntar în supinație, cu oprirea respirației, a redus dozele de radiații la nivelul cordului per ansamblu, ca și pentru artera descendentă anterioară, pentru unii pacienți cu cancer mamar stâng²⁹⁶. În ciuda adoptării acestor măsuri, iradierea inimii este inevitabilă atunci când volumul țintă este aproape, cum se întâmplă în cazul cancerului mamar stâng și în unele cazuri de limfom Hodgkin.

4. PROGRAME DE SUPRAVEGHERE DE LUNGĂ DURATĂ PENTRU SUPRAVIEȚUITORII DE CANCER

Populația de pacienți care a supraviețuit perioade lungi de timp după diagnosticarea și tratamentul cancerului a crescut în mod substanțial în cursul ultimei decade^{297,298}. Este necesară creșterea gradului de conștientizare a posibilității existenței patologiei cardiace în rândul supraviețuitorilor de cancer, precum și asigurarea unei dispensarizări corespunzătoare a acestor pacienți în practica clinică. Pacienții ar trebui să fie informați cu privire la riscul crescut de BCV la începutul chimioterapiei, să fie sfătuiți și sprijiniți în vederea adoptării unui stil de viață corespunzător. Ar trebui să fie instruiți să raporteze prompt semnele și simptomele precoce ale BCV.

În funcție de tipul de cancer și de tratamentul impus, pot apărea o mare varietate de complicații. În scopul clarității, numai cele mai frecvente vor fi discutate aici, dar vom evidenția o strategie de căutare a afecțiunilor cardiovasculare importante. În general, preocupările cardiovasculare pot fi rezumate în categorii referitoare

la disfuncția miocardică, boală vasculară și valvulopatii.

4.1 Disfuncția miocardică

Atât copiii cât și adulții care au supraviețuit în urma chimioterapiei bazate pe antraciline, au un risc crescut de a dezvolta disfuncție ventriculară stângă și IC, pe tot parcursul vieții^{10,34,299}. Intervalul de timp scurs de la începutul tratamentului până la dezvoltarea IC poate să fie foarte lung (> 10 ani)³⁰⁰. Astfel, chiar și în cazul pacienților asimptomatici tratați cu terapie cardiotoxică, în special antraciline, ar putea apărea disfuncția VS și IC. Screening-ul periodic utilizând metodele imagistice și biomarkerii cardiaci, cum ar fi BNP, ar trebui luat în considerare la supraviețuitori, în special la cei tratați cu doze mari, cumulative sau la care s-a demonstrat o disfuncție VS reversibilă în timpul tratamentului oncologic^{113,301}. Orice simptom sugestiv pentru IC ar trebui investigat în mod similar, deoarece multe patologii intercurrente pot demasca rezerva cardiacă scăzută la pacienții expuși anterior la antraciline. Întreruperea precoce a medicației cardioprotective din IC nu este recomandată. Cu toate că datele din studiile clinice sunt încă insuficiente, recomandarea grupului de lucru este de a continua terapia IC pe termen nelimitat, cu excepția cazului în care funcția sistolică a VS rămâne stabilă după întreruperea tratamentului IC și dacă nu este planificată continuarea terapiei oncologice. Având în vedere că disfuncția cardiacă indusă de trastuzumab este frecvent reversibilă, întreruperea tratamentului IC după normalizarea FEVS poate fi luată în considerare pentru acești pacienți.

4.2 Boala vasculară

Evaluarea pentru boală coronariană, ischemie și boală vasculară este recomandată la pacienții cu istoric de iradiere mediastinală, chiar dacă sunt asimptomatici, începând de la 5 ani post tratament, cu evaluare ulterioară la fiecare 5 ani^{302,303}. Cel puțin un studiu major a sugerat că boala cardiacă importantă este silențioasă la un procent crescut de pacienți oncologici care au fost supuși iradierii mediastinale, iar screening-ul pentru boala coronariană ischemică este recomandat³⁰⁴. Leziunile vasculare pot fi prezente în anumite arii aflate la distanță de câmpul expus radiațiilor, la pacienții tratați prin chimioterapie asociată la radioterapie³⁰⁵. Din cauza riscului crescut de accident vascular cerebral la pacienții expuși radioterapiei la nivel cervical, efectuarea ecografiei Doppler carotidiene pentru a exclude prezența aterosclerozei subclinice, ar putea fi inclusă în vederea evaluării complete a riscului cerebrovascular.

4.3 Boala valvulară

Boala valvulară indusă de radiații este o entitate recunoscută din ce în ce mai frecvent, survenită târziu după radioterapia mediastinală, cu o perioadă medie până la diagnosticare de 22 de ani³⁰⁶. O minoritate de pacienți prezintă valvele aortice normale și complet funcționale la 20 de ani de urmărire. Supraviețuitorii cancerelor din copilărie au o incidență mai mare decât era de așteptat a regurgitării tricuspidiene, însă explicația rămâne să fie elucidată³⁰⁷. La momentul diagnosticării valvulopatiei, deseori supraviețuitorii afectați nu se mai află sub supravegherea unui medic oncolog, iar diagnosticul de cancer sau antecedentele de radioterapie nu sunt menționate în datele medicale curente ale pacientului³⁰⁸. *Asociația Europeană de Imagistică Cardiovasculară și Societatea Americană de Ecocardiografie (EACVI/ASE)* recomandă o evaluare amănunțită clinică și ecocardiografică anuală la pacienții simptomatici⁹⁵. Pentru pacienții asimptomatici, documentul consens al EACVI/ASE⁹⁵ recomandă efectuarea unui screening prin ecocardiografie transtoracică la 10 ani post radioterapie, urmat de examinări seriata la fiecare 5 ani. Ecocardiografia transesofagiană aduce informații importante, în special în prezența calcificărilor sau a fibrozei, care limitează calitatea imaginii transtoracice. În plus, ecocardiografia 3D poate fi de ajutor în evaluarea morfologiei valvei mitrale. Evaluarea RMN cardiacă poate fi de asemenea utilă la cei cu rezultate ecocardiografice suboptimale sau discrepante³⁰⁹.

5. PERSPECTIVE DE VIITOR SI DIRECȚII DE CERCETARE

Cardio-oncologia este un domeniu cu multiple cerințe încă nerealizate și lacune în cunoaștere, pentru a ghida cele mai bune practici³¹⁰. Barierele care separă oncologia și cardiologia vor dispărea rapid, pentru că pentru pacienții bolnavi de cancer, vindecarea nu este de ajuns. Numărul supraviețuitorilor pe termen lung este în creștere, sănătatea cardiacă devenind o prioritate. O colaborare strânsă între oncologi și cardiologi se observă deja în unele centre, în care este clar constituită o echipă cardio-oncologică. Aceste centre, numite centre cardio-oncologice, au dezvoltat un serviciu foarte bine structurat care include profesioniști din domeniul medical (asistente, doctori, cardiologi, imagiști, oncologi etc).

Pentru cardiologi există responsabilități și provocări particulare în cadrul acestei alianțe interdisciplinare. Acestea includ o evaluare inițială atentă înaintea introducerii unei chimioterapii cu potențial cardiotoxic

și controlul optim al factorilor de risc cardiovasculari preexistenți, urmate de monitorizarea continuă în vederea depistării precoce a semnelor de cardiotoxicitate și implementarea din timp a măsurilor preventive sau terapeutice^{231,233}. Toată această activitate coordonată este crucială, pentru a reduce atât povara potențialelor complicații cardiovasculare, cât și numărul de pacienți respinși de la un tratament oncologic specific din cauza apariției unei patologii cardiovasculare potențiale^{311,312}. Oncologii și hematologii se confruntă cu o incertitudine referitoare la decizia ce presupune fie excluderea unui pacient de la tratament din cauza BCV de fond, deși terapia oncologică ar putea fi salvatoare de viață, fie administrarea tratamentului până la apariția semnelor de injurie cardiacă³¹³. Ultima strategie necesită metode sensibile și de încredere pentru detectarea precoce a toxicității cardiace (ce rămâne încă a fi definită) și strategii eficiente pentru a atenua potențiala injurie cardiacă⁸⁵. Într-adevăr, se simte nevoia urgentă a existenței mai multor date validate pentru a gestiona și sprijini în mod optim pacienții cu risc de complicații cardiovasculare și de exacerbare a bolii cardiace pe parcursul tratamentului oncologic.

Una din cele mai importante aspecte nerezolvate o reprezintă alegerea între o strategie de prevenție primară vs secundară⁶. Încă este neclar dacă prevenția primară este relevantă numai la pacienții cu risc cardiovascular foarte înalt sau atunci când se utilizează terapia cu potențial cardiotoxic ridicat. Datele privind prevalența și severitatea cardiotoxicității clinice relevante sunt în general specifice bolii și de tratamentului și lipsesc pentru multe situații clinice. De exemplu, o pacientă tânără cu cancer de sân, fără factori de risc cardiovascular, este puțin probabil să beneficieze de prevenție primară în timpul tratamentului cancerului de sân, în timp ce un pacient în vârstă cu limfom ar beneficia probabil de cardioprotecție în timpul terapiei cu antraciclină. De aceea, este neclar dacă strategia de protecție primară este justificată și cost-eficientă la populațiile cu risc scăzut. Probele existente care sprijină strategiile de prevenție cardiovasculară în cardio-oncologie sunt doar sugestive și necesită validare ulterioară^{37,230,248,314}. Odată cu încurajarea tendinței de creștere constantă a ratei de supraviețuire pentru pacienții care au prezentat cancer în copilărie, există o responsabilitate tot mai mare de a identifica pacienții cu rezultate negative asupra sănătății, legate de tratamentele oncologice din antecedente.

În timp ce prevenția primară a cardiotoxicității este încă în domeniul de cercetare, prevenția secundară a intrat deja în ghidurile practicii clinice, în ciuda între-

bărilor persistente nerezolvate²⁸⁷. Există unele dovezi asupra faptului că un bun control al factorilor de risc cardiovascular la inițierea chimioterapiei, atenuează consecințele cardiovasculare ale tratamentului oncologic la pacienții cu antecedente de hipertensiune, diabet și insuficiență cardiacă^{83,117}. Sunt necesare criteriile validate prospectiv pentru cardiotoxicitatea precoce, care ar fi reprezentative pentru morbiditatea și mortalitatea de mai târziu. Sensibilitatea abordării actuale bazată pe evaluarea seriată a FEVS este insuficientă³⁰⁴. Abordarea combinată (biomarkeri și imagistică) prezintă, de asemenea, un set de limitări¹⁰¹. Mai mulți biomarkeri circulanți (troponina I și BNP sau NT-proBNP) au fost identificați ca fiind utili pentru detectarea timpurie a disfuncției miocardice și a insuficienței cardiace legate de terapia anticancerosă^{88,89,113,315}. Cu toate acestea, sunt necesare date concludente pentru a stabili dacă biomarkerii pot prezice cu certitudine consecințele tardive relevante clinic ale tratamentului oncologic. Efectul întreruperii terapiei rămâne să fie determinat, dar nu ar trebui să fie trecut ușor cu vederea, deoarece există exemple, de întrerupere sau administrare incompletă a tratamentului cu efecte negative asupra rezultatelor tratamentului oncologic optim.

Toate aceste provocări necesită cercetări ulterioare. În acesta etapă, studii complete de mari dimensiuni, concepute în mod corespunzător ar putea oferi răspunsuri la mai multe dintre întrebările de mai sus. Spre exemplu, prevenția primară ar putea fi comparată cu o monitorizare atentă, în care măsurile de prevenție secundară ar fi declanșate de o reducere a FEVS sau o creștere semnificativă a unui biomarker cardiac³⁰². Biobanking-ul (banca de probe biologice) concomitent, nu doar pentru a testa nivelurile biomarkerilor cardiaci, dar și pentru caracterizarea genetică și epigenetică pacienților, ar putea oferi mijloace viitoare pentru a diferenția pacienții care sunt în mod particular susceptibili sau rezistenți la cardiotoxicitate după un tratament oncologic specific.

O strategie care ar putea stratifica mai bine riscul, ar identifica pacienții la care prevenția primară sau secundară ar fi cea mai benefică. Pentru a avea succes, este nevoie de:

- rafinarea factorilor predispozanți pentru dezvoltarea BCV legate de tratamentul anticanceros
- evaluarea ratei de disfuncție subclinică a VS și tranziția sa la IC cu semnificație clinică
- definirea celei mai fiabile metode de monitorizare cardiacă și
- determinarea efectului clinic și a prognosticului (în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea) după terapia cancerului.

Toate aceste acțiuni sunt în concordanță cu obiectivele registrului EACVI /Heart Failure Association Cardiac Oncology Toxicity (COT), lansat recent.

Comparând rezultatele relevante clinic cu caracteristicile genetice, epigenetice, ale biomarkerilor și cu caracteristicile imagistice, evaluate la momentul inițial și în timpul tratamentului activ al cancerului, ar putea fi furnizate date care să permită construirea unor strategii adevărate bazate pe dovezi și deschide o nouă eră în cardio-oncologie. Relevanța medicală, socială, etică și economică a unui astfel de studiu ar fi convingătoare și pentru agențiile europene care îl garantează. Unul dintre cele mai importante obiective ale acestei lucrări este de a cataliza astfel de inițiative. Alianța dintre oncologi și cardiologi ar trebui, de asemenea, să acționeze ca un lobby pentru introducerea în studiile clinice a analizei efectelor cardiovasculare secundare timpurii și tardive ale noilor tratamente oncologice, în special la pacienții cu cancer în copilărie, care au un risc crescut de probleme medicale cronice ale sistemului vascular. Companiile farmaceutice inovatoare ar trebui să recunoască faptul că se apropie momentul în care siguranța cardiovasculară va determina alegerea tratamentului personalizat al cancerului, cu toate implicațiile economice și de marketing ale unei astfel de abordări.

6. APENDICE

Tabel suplimentar. Cele mai recente comentarii și meta-analize asupra incidenței hipertensiunii la tratamentul cu principalii inhibitori VEGF

Medicament	Nr. de studii în care a fost inclus	Nr. de pacienți	Incidența hipertensiunii – toate gradele, %	Incidența hipertensiunii de stadiu 3-4, %
Bevacizumab ¹⁶⁵	20	6574	23,6	7,9
Sunitinib ¹⁶⁷	13	4999	21,6	6,8
Sorafenib ¹⁶⁸	13	2492	15,3	4,4
Axitinib ¹⁶⁹	10	1908	40,1	13,1
Vandetanib ¹⁷⁰	11	3154	24,2	6,8
Regorafenib ¹⁷¹	5	750	44,4	12,5

VEGF=factor de creștere vascular endotelial.

7. BIBLIOGRAFIE

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374–1403.
2. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, Cooper D, Gansler T, Lerro C, Fedewa S, Lin C, Leach C, Cannady RS, Cho H, Scoppa S, Hachey M, Kirch R, Jemal A, Ward E. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:220–241.
3. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:620.
4. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, Kawashima T, Yasui Y, Leisenring W, Stovall M, Chow EJ, Sklar CA, Mulrooney DA, Mertens AC, Border W, Durand JB, Robison LL, Meacham LR. Modifiable risk factors and major cardiacevents among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3673–3680.
5. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J* 2013;34:1102–1111.
6. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, Martin M, Scott JM, Scherrer-Crosbie M, Jones LW. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation* 2012;126:2749–2763.
7. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, Friedman DL, Marina N, Hobbie W, Kadan-Lottick NS, Schwartz CL, Leisenring W, Robison LL. Childhood Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1572–1582.
8. Limat S, Daguindau E, Cahn JY, Nerich V, Brion A, Perrin S, Woronoff-Lemsi MC, Deconinck E. Incidence and risk-factors of CHOP/R-CHOP-related cardiotoxicity in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:168–174.
9. Hall PS, Harshman LC, Srinivas S, Witteles RM. The frequency and severity of cardiovascular toxicity from targeted therapy in advanced renal cell carcinoma patients. *JACC Heart Fail* 2013;1:72–78.
10. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97:2869–2879.
11. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231–2247.
12. Todaro MC, Oretto L, Qamar R, Paterick TE, Carerj S, Khandheria BK. Cardioncology: state of the heart. *Int J Cardiol* 2013;168:680–687.
13. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc* 2014;89:1287–1306.
14. Truong J, Yan AT, Cramarossa G, Chan KK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: detection, prevention, and management. *Can J Cardiol* 2014;30:869–878.
15. Svoboda M, Poprach A, Dobes S, Kiss I, Vyzula R. Cardiac toxicity of targeted therapies used in the treatment for solid tumours: a review. *Cardiovasc Toxicol* 2012;12:191–207.
16. Bhawe M, Akhter N, Rosen ST. Cardiovascular toxicity of biologic agents for cancer therapy. *Oncology (Williston Park)* 2014;28:482–490.
17. Curigliano G, Mayer EL, Burstein HJ, Winer EP, Goldhirsch A. Cardiac toxicity from systemic cancer therapy: a comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:94–104.
18. Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol* 2010;144:3–15.
19. Senkus E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 2011;37:300–311.
20. Perez EA, Koehler M, Byrne J, Preston AJ, Rappold E, Ewer MS. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc* 2008;83:679–686.
21. Ryberg M, Nielsen D, Cortese G, Nielsen G, Skovsgaard T, Andersen PK. New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1058–1067.
22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687–1717.
23. Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, Tsai WY, Grann VR, Jacobson JS. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:3159–3165.
24. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1077–1084.
25. Bristow MR, Thompson PD, Martin RP, Mason JW, Billingham ME, Harrison DC. Early anthracycline cardiotoxicity. *Am J Med* 1978;65:823–832.
26. Doroshov JH. Anthracycline antibiotic-stimulated superoxide, hydrogen peroxide, and hydroxyl radical production by NADH dehydrogenase. *Cancer Res* 1983;43:4543–4551.
27. Lim CC, Zuppinger C, Guo X, Kuster GM, Helmes M, Eppenberger HM, Suter TM, Liao R, Sawyer DB. Anthracyclines induce calpain-dependent titin proteolysis and necrosis in cardiomyocytes. *J Biol Chem* 2004;279:8290–8299.
28. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalife T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, Yeh ET. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2012;18:1639–1642.
29. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996;125:47–58.
30. Franco VI, Lipshultz SE. Cardiac complications in childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Cardiol Young* 2015;25(Suppl 2):107–116.
31. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R Jr, Lawrence J, Avis N, Ellis LR, Thohan V, Jordan J, Melin SA, Torti FM, Little WC, Hamilton CA, Hundley WG. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:877–885.
32. Sawyer DB, Peng X, Chen B, Pentassuglia L, Lim CC. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:105–113.
33. Veipongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:938–945.
34. Steinerherz LJ, Steinerherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991;266:1672–1677.
35. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig M, Muggia FM. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710–717.
36. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Curigliano G, Fiorentini C, Cipolla CM. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131:1981–1988.
37. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, de Keulenaer GV, Suter TM, Anker SD, Avkiran M, de Azavedo E, Balligand JL, Brutsaert DL, Condorelli G, Hansen A, Heymans S, Hill JA, Hirsch E, Hilfiker-Kleiner D, Janssens S, de Jong S, Neubauer G, Pieske B, Ponikowski P, Pirmohamed M, Rauchhaus M, Sawyer D, Sugden PH, Wojta J, Zannad F, Shah AM. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1–10.
38. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomini G, Rubino M, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213–220.
39. Chow EJ, Chen Y, Kremer LC, Breslow NE, Hudson MM, Armstrong GT, Border WL, Feijen EA, Green DM, Meacham LR, Meeske KA, Mulrooney DA, Ness KK, Oeffinger KC, Sklar CA, Stovall M, van der Pal HJ, Weathers RE, Robison LL, Yasui Y. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 2015;33:394–402.
40. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol* 1991;9:1215–1223.
41. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Deisseroth A, Ziegler J. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med* 1981;141:758–763.

42. Mackey JR, Martin M, Pienkowski T, Rolski J, Guastalla JP, Sami A, Glaspy J, Juhos E, Wardley A, Fornander T, Hainsworth J, Coleman R, Modiano MR, Vinholes J, Pinter T, Rodriguez-Lescure A, Colwell B, Whitlock P, Provencher L, Laing K, Walde D, Price C, Hugh JC, Childs BH, Bassi K, Lindsay MA, Wilson V, Rupin M, Houe V, Vogel C, TRIO/BCIRG 001 Investigators. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:72–80.
43. Gollerkeri A, Harrold L, Rose M, Jain D, Burtneess BA. Use of paclitaxel in patients with pre-existing cardiomyopathy: a review of our experience. *Int J Cancer* 2001;93:139–141.
44. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, D'Amico R. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD006243.
45. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–792.
46. Shah MA. Update on metastatic gastric and esophageal cancers. *J Clin Oncol* 2015;33:1760–1769.
47. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, Onitilo AA, Freedman AN, Delate T, Allen LA, Nekhlyudov L, Goddard KA, Davis RL, Habel LA, Yood MU, McCarty C, Magid DJ, Wagner EH, Pharmacovigilance Study Team. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1293–1305.
48. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, Jackisch C, Cameron D, Weber HA, Heinzmann D, Dal Lago L, McFadden E, Dowsett M, Untch M, Gianni L, Bell R, Kohne CH, Vindevoghel A, Andersson M, Brunt AM, Otero-Reyes D, Song S, Smith I, Leyland-Jones B, Baselga J, Herceptin Adjuvant Trial Study Team. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1021–1028.
49. de Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, Agbor-Tarh D, Metzger-Filho O, Steinseifer J, Untch M, Smith IE, Gianni L, Baselga J, Jackisch C, Cameron DA, Bell R, Leyland-Jones B, Dowsett M, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, Suter TM. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol* 2014;32:2159–2165.
50. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE Jr, Ewer MS, Rathi V, Fehrenbacher L, Brufsky A, Azar CA, Flynn PJ, Zapas JL, Polikoff J, Gross HM, Biggs DD, Atkins JN, Tan-Chiu E, Zheng P, Yothers G, Mamounas EP, Wolmark N. 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 Clin Oncol* 2012;30:3792–3799.
51. Advani PP, Ballman KV, Dockter TJ, Colon-Otero G, Perez EA. Long-Term Cardiac Safety Analysis of NCCTG N9831 (Alliance) Adjuvant Trastuzumab Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:581–587.
52. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, Muscholl M, Bergh J, Carlo-magno C, Perren T, Passalacqua R, Bighin C, Klijn JG, Ageev FT, Hitre E, Groetz J, Iwata H, Knap M, Gnant M, Muehlbauer S, Spence A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3859–3865.
53. Cote GM, Sawyer DB, Chabner BA. ERBB2 inhibition and heart failure. *N Engl J Med* 2012;367:2150–2153.
54. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005;23:2900–2902.
55. de Azambuja E, Bedard PL, Suter T, Piccart-Gebhart M. Cardiac toxicity with anti-HER-2 therapies: what have we learned so far? *Target Oncol* 2009;4:77–88.
56. Yu AF, Yadav NU, Lung BY, Eaton AA, Thaler HT, Hudis CA, Dang CT, Steingart RM. Trastuzumab interruption and treatment-induced cardiotoxicity in early HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015;149:489–495.
57. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, de Azambuja E, Dueck AC, Viale G, Zujewski JA, Goldhirsch A, Armour A, Pritchard KI, McCulloch AE, Dolci S, McFadden E, Holmes AP, Tonghua L, Eidtmann H, Dinh P, Di Cosimo S, Harbeck N, Tjulandin S, Im YH, Huang CS, Dieras V, Hillman DW, Wolff AC, Jackisch C, Lang I, Untch M, Smith I, Boyle F, Xu B, Gomez H, Suter T, Gelber RD, Perez EA. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from the randomized phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization trial. *J Clin Oncol* 2016;34:1034–1042.
58. Krop IE, Suter TM, Dang CT, Dirix L, Romieu G, Zamagni C, Citron ML, Campono M, Xu N, Smitt M, Gianni L. Feasibility and cardiac safety of trastuzumab emtansine after anthracycline-based chemotherapy as (neo)adjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:1136–1142.
59. Lenihan D, Suter T, Brammer M, Neate C, Ross G, Baselga J. Pooled analysis of cardiac safety in patients with cancer treated with pertuzumab. *Ann Oncol* 2012;23:791–800.
60. Cameron D, Brown J, Dent R, Jackisch C, Mackey J, Pivot X, Steger GG, Suter TM, Toi M, Parmar M, Laeuffle R, Im YH, Romieu G, Harvey V, Lipatov O, Pienkowski T, Cottu P, Chan A, Im SA, Hall PS, Bubuteishvili-Pacaud L, Henschel V, Deurloo RJ, Pallaud C, Bell R. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:933–942.
61. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, Staehler M, de Souza P, Merchan JR, Boleti E, Fife K, Jin J, Jones R, Uemura H, De Giorgi U, Harmenberg U, Wang J, Sternberg CN, Deen K, McCann L, Hackshaw MD, Crescenzo R, Pandite LN, Choueiri TK. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722–731.
62. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Oudard S, Gore ME, Tarazi J, Hariharan S, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Rini BI. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:552–562.
63. Steingart RM, Bakris GL, Chen HX, Chen MH, Force T, Ivy SP, Leier CV, Liu G, Lenihan D, Lindenfeld J, Maitland ML, Remick SC, Tang WH. Management of cardiac toxicity in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *Am Heart J* 2012;163:156–163.
64. Qi WX, Shen Z, Tang LN, Yao Y. Congestive heart failure risk in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis of 36 clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:748–762.
65. Ghatlita P, Morgan CJ, Je Y, Nguyen PL, Trinh QD, Choueiri TK, Sonpavde G. Congestive heart failure with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;94:228–237.
66. Ewer MS, Suter TM, Lenihan DJ, Niculescu L, Breazna A, Demetri GD, Motzer RJ. Cardiovascular events among 1090 cancer patients treated with sunitinib, interferon, or placebo: a comprehensive adjudicated database analysis demonstrating clinically meaningful reversibility of cardiac events. *Eur J Cancer* 2014;50:2162–2170.
67. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer* 2007;7:332–344.
68. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine kinase inhibitor-associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2015;33:4210–4218.
69. Shelburne N, Adhikari B, Brel J, Davis M, Desvigne-Nickens P, Freedman A, Minasian L, Force T, Remick SC. Cancer treatment-related cardiotoxicity: current state of knowledge and future research priorities. *J Natl Cancer Inst* 2014;106.
70. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, dos Santos LV, Aprile G, Ferry DR, Melichar B, Tehfe M, Topuzov E, Zalcberg JR, Chau I, Campbell W, Sivanandan C, Pikiel J, Koshiji M, Hsu Y, Liepa AM, Gao L, Schwartz JD, Tabernero J, REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:31–39.
71. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov O, Kim TY, Cunningham D, Rougier

- P, Komatsu Y, Ajani J, Emig M, Carlesi R, Ferry D, Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohtsu A, RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1224–1235.
72. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, Park K, Gorbunova V, Kowalyszyn RD, Pikiel J, Czyzewicz G, Orlov SV, Lewanski CR, Thomas M, Bidoli P, Dakhil S, Gans S, Kim JH, Griegorescu A, Karaseva N, Reck M, Cappuzzo F, Alexandris E, Sashegyi A, Yurasov S, Perol M. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:665–673.
73. Verweij J, Casali PG, Kotasek D, Le Cesne A, Reichard P, Judson IR, Issels R, van Oosterom AT, Van Glabbeke M, Blay JY. Imatinib does not induce cardiac left ventricular failure in gastrointestinal stromal tumours patients: analysis of EORTC-ISC-AGITG study 62005. *Eur J Cancer* 2007;43:974–978.
74. Valent P, Hadziusufovic E, Scherthaner GH, Wolf D, Rea D, le Coutre P. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL kinase inhibitors. *Blood* 2015;125:901–906.
75. Groarke JD, Cheng S, Moslehi J. Cancer-drug discovery and cardiovascular surveillance. *N Engl J Med* 2013;369:1779–1781.
76. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, Hajek R, Rosinol L, Siegel DS, Mihaylov GG, Goranova-Marinovalva V, Rajnics P, Suvorov A, Niesvizky R, Jakubowiak AJ, San-Miguel JF, Ludwig H, Wang M, Maisnar V, Minarik J, Bensinger WI, Mateos MV, Ben-Yehuda D, Kukreti V, Zojwalla N, Tonda ME, Yang X, Xing B, Moreau P, Palumbo A, ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142–152.
77. Willis MS, Patterson C. Proteotoxicity and cardiac dysfunction—Alzheimer's disease of the heart? *N Engl J Med* 2013;368:455–464.
78. Russell SD, Lyon A, Lenihan DJ, Moreau P, Joshua D, ChngWJ, Palumbo A, Goldschmidt H, Hajek R, Facon T, Ludwig H, Pour L, Niesvizky R, Oriol A, Rosinol L, Suvorov A, Gaidano G, Goranova-Marinovalva V, Gillenwater HH, Mohamed N, Feng S, Dimopoulos MA. Serial echocardiographic assessment of patients (pts) with relapsed multiple myeloma (RMM) receiving carfilzomib and dexamethasone (Kd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd): a substudy of the phase 3 Endeavor Trial (NCT01568866). *Blood* 2015;126:abstract 4250.
79. Lendvai N, Devlin S, Patel M, Knapp KM, Ekman D, Grundberg I, Chung DJ, Hassoun H, Koehne G, Lesokhin AM, Landau H, Giralt SA, Korde NS, Landgren O. Biomarkers of cardiotoxicity among multiple myeloma patients subsequently treated with proteasome inhibitor therapy. *Blood* 2015;126:abstract 4257.
80. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2319–2328.
81. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van 't Veer MB, Baaijens MH, de Boer JP, Hart AA, Klokman WJ, Kuenen MA, Ouwens GM, Bartelink H, van Leeuwen FE. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007;109:1878–1886.
82. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, Taylor CW, van Leeuwen FE. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:365–375.
83. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, Marwick TH, Zhang N, Srivastava D, Griffin BP, Grimm RA, Thomas J, Phelan D, Collier P, Krull KR, Mulrooney DA, Green DM, Hudson MM, Robison LL, Plana JC. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2511–2522.
84. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000472.
85. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhaes A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1063–1093.
86. Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:121–129.
87. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, Criscitiello C, Goldhirsch A, Cipolla C, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):vii 155–vii 166.
88. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, Lamantia G, Colombo N, Cortinovis S, Dessanai MA, Nole F, Veglia F, Cipolla CM. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010;28:3910–3916.
89. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL Jr, Sebag IA, Plana JC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wiegers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:809–816.
90. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2751–2768.
91. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, Hudson MM, Kremer LC, Landy DC, Miller TL, Oeffinger KC, Rosenthal DN, Sable CA, Sallan SE, Singh GK, Steinberger J, Cochran TR, Wilkinson JD, American Heart Association Congenital Heart Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Basic Cardiovascular Sciences, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Nutrition Physical Activity and Metabolism. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:1927–1995.
92. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constine LS, Dwyer M, Nathan PC, Tissing WJ, Shankar S, Sieswerda E, Skinner R, Steinberger J, van Dalen EC, van der Pal H, Wallace WH, Levitt G, Kremer LC, International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2015;16:e123–136.
93. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, Srivastava D, Green DM, Ness KK, Daniel Donovan F, Metzger ML, Arevalo A, Durand JB, Joshi V, Hudson MM, Robison LL, Flamm SD. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2012;30:2876–2884.
94. Ewer MS. Anthracycline cardiotoxicity: clinical aspects, recognition, monitoring, treatment, and prevention. In: Ewer MS, Yeh ET, eds. *Cancer and the Heart*. Shelton, CT, USA: People's Medical Publishing House; 2013, 11–41.
95. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, Cosyns B, Coucke P, Dulgheru R, Edvardsen T, Gaemperli O, Galderisi M, Griffin B, Heidenreich PA, Nieman K, Plana JC, Port SC, Scherrer-Crosbie M, Schwartz RG, Sebag IA, Voigt JU, Wann S, Yang PC, European Society of Cardiology Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, Society of Cardiovascular Computed Tomography. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:721–740.

96. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3808–3815.
97. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang VV, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1–39.e14.
98. Hering D, Faber L, Horstkotte D. Echocardiographic features of radiation-associated valvular disease. *Am J Cardiol* 2003;92:226–230.
99. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 2003;290:2831–2837.
100. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popovic ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:77–84.
101. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wiegers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:596–603.
102. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:493–498.
103. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Koliadis TJ, d'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1–11.
104. Gottdiener JS, Mathisen DJ, Borer JS, Bonow RO, Myers CE, Barr LH, Schwartz DE, Bacharach SL, Green MV, Rosenberg SA. Doxorubicin cardiotoxicity: assessment of late left ventricular dysfunction by radionuclide cineangiography. *Ann Intern Med* 1981;94:430–435.
105. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJ, Cleland JG, Pennell DJ. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J* 2000;21:1387–1396.
106. Schwartz RG, Jain D, Storozynsky E. Traditional and novel methods to assess and prevent chemotherapy-related cardiac dysfunction noninvasively. *J Nucl Cardiol* 2013;20:443–464.
107. Thavendiranathan P, Wintersperger BJ, Flamm SD, Marwick TH. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:1080–1091.
108. Penugonda N. Cardiac MRI in infiltrative disorders: a concise review. *Curr Cardiol Rev* 2010;6:134–136.
109. Gulati A, Jabbar A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, Morarji K, Brown TD, Ismail NA, Dweck MR, Di Pietro E, Roughton M, Wage R, Daryani Y, O'Hanlon R, Sheppard MN, Alpendurada F, Lyon AR, Cook SA, Cowie MR, Assomull RG, Pennell DJ, Prasad SK. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA* 2013;309:896–908.
110. Ky B, Carver JR. Biomarker approach to the detection and cardioprotective strategies during anthracycline chemotherapy. *Heart Fail Clin* 2011;7:323–331.
111. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, Cinieri S, Martinelli G, Cipolla CM, Fiorentini C. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:517–522.
112. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, Civelli M, Peccatori F, Martinelli G, Fiorentini C, Cipolla CM. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109:2749–2754.
113. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, Watson C, O'Hanlon R, Birmingham M, Patle A, Badabagni MR, Murtagh G, Voon V, Tilson L, Barry M, McDonald L, Maurer B, McDonald K. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA* 2013;310:66–74.
114. Thakur A, Witteles RM. Cancer therapy-induced left ventricular dysfunction: interventions and prognosis. *J Card Fail* 2014;20:155–158.
115. Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, Nielsen DL. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014;15:47.
116. Copur MS, Obermiller A. An algorithm for the management of hypertension in the setting of vascular endothelial growth factor signaling inhibition. *Clin Colorectal Cancer* 2011;10:151–156.
117. Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, Fuhr HG, Andrasch H, Sigmund M. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2002;13:797–801.
118. Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P, Syrios J, Skopelitis H, Mylonakis N, Karabelis A, Tsavaris N. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:75–82.
119. Moore RA, Adel N, Riedel E, Bhutani M, Feldman DR, Tabbara NE, Soff G, Parameswaran R, Hassoun H. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2011;29:3466–3473.
120. Haugnes HS, Wethal T, Aass N, Dahl O, Klepp O, Langberg CW, Wilsgaard T, Bremnes RM, Fossa SD. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2010;28:4649–4657.
121. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J, Dearnaley DP. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1513–1523.
122. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F, Bergsland E, Ngai J, Holmgren E, Wang J, Hurwitz H. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1232–1239.
123. Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28:2280–2285.
124. Lestuzzi C, Vaccher E, Talamini R, Lleshi A, Meneguzzo N, Viel E, Scalone S, Tartuferi L, Buonadonna A, Ejiófor L, Schmoll HJ. Effort myocardial ischemia during chemotherapy with 5-fluorouracil: an underestimated risk. *Ann Oncol* 2014;25:1059–1064.
125. Arima Y, Oshima S, Noda K, Fukushima H, Taniguchi I, Nakamura S, Shono M, Ogawa H. Sorafenib-induced acute myocardial infarction due to coronary artery spasm. *J Cardiol* 2009;54:512–515.
126. McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson NO, Bennet AM, Fornander T, Gigante B, Jensen MB, Peto R, Rahimi K, Taylor CW, Ewertz M. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol* 2011;100:167–175.
127. Virmani R, Farb A, Carter AJ, Jones RM. Comparative pathology: radiation-induced coronary artery disease in man and animals. *Semin Interv Cardiol* 1998;3:163–172.
128. Brosius FC 3rd, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *Am J Med* 1981;70:519–530.
129. Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol* 1996;27:766–773.
130. McEniery PT, Dorosti K, Schiavone WA, Pedrick TJ, Sheldon WC. Clinical and angiographic features of coronary artery disease after chest irradiation. *Am J Cardiol* 1987;60:1020–1024.
131. King V, Constine LS, Clark D, Schwartz RG, Muhs AG, Henzler M, Hutson A, Rubin P. Symptomatic coronary artery disease after mantle irradiation for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:881–889.

132. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, Jensen MB, Nisbet A, Peto R, Rahimi K, Taylor C, Hall P. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 368:987–998.
133. Storey MR, Munden R, Strom EA, McNeese MD, Buchholz TA. Coronary artery dosimetry in intact left breast irradiation. *Cancer J* 2001;7:492–497.
134. Correa CR, Litt HI, Hwang WT, Ferrari VA, Solin LJ, Harris EE. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3031–3037.
135. Vijayakumar S, Rosenberg I, Spelbring D, Brandt T. Estimation of doses to heart, coronary arteries, and spinal cord in mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Med Dosim* 1991;16:237–241.
136. Orzan F, Brusca A, Conte MR, Presbitero P, Figliomeni MC. Severe coronary artery disease after radiation therapy of the chest and mediastinum: clinical presentation and treatment. *Br Heart J* 1993;69:496–500.
137. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CP, Krol AD, Hauptmann M, Kooijman K, Roesink J, van der Maazen R, Darby SC, Aleman BM, van Leeuwen FE. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2016;34:235–243.
138. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, Krol AD, Petersen EJ, Raemaekers JM, Kok WE, Aleman BM, van Leeuwen FE. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med* 2015;175:1007–1017.
139. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541–2619.
140. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen S, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carerj S, Casselman F, Cuisset T, Erol C, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GY, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg PG, Vrints C, Luis Zamorano J. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267–315.
141. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569–2619.
142. Brouwer CA, Postma A, Hooimeijer HL, Smit AJ, Vonk JM, van Roon AM, van den Berg MP, Dolsma WV, Lefrandt JD, Bink-Boelkens MT, Zwart N, de Vries EG, Tissing WJ, Gietema JA. Endothelial damage in long-term survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3906–3913.
143. de Haas EC, Oosting SF, Lefrandt JD, Wolffenbuttel BH, Sleijsen DT, Gietema JA. The metabolic syndrome in cancer survivors. *Lancet Oncol* 2010;11:193–203.
144. Prosnitz RG, Hubbs JL, Evans ES, Zhou SM, Yu X, Blazing MA, Hollis DR, Tisch A, Wong TZ, Borges-Neto S, Hardenbergh PH, Marks LB. Prospective assessment of radiotherapy-associated cardiac toxicity in breast cancer patients: analysis of data 3 to 6 years after treatment. *Cancer* 2007;110:1840–1850.
145. Gyenes G, Fornander T, Carlens P, Glas U, Rutqvist LE. Detection of radiation-induced myocardial damage by technetium-99 m sestamibi scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 1997;24:286–292.
146. Malanca M, Cimadevilla C, Brochet E, lung B, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Radiotherapy-induced mitral stenosis: a three-dimensional perspective. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:108 e101–102.
147. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, Hauptmann M, van Nimwegen FA, Krol AD, Janus CP, van Leeuwen FE, Aleman BM. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:djv008.
148. Groarke JD, Nguyen PL, Nohria A, Ferrari R, Cheng S, Moslehi J. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for noninvasive imaging for detection of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014;35:612–623.
149. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451–2496.
150. Tamargo J, Caballero R, Delpon E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review. *Drug Saf* 2015;38:129–152.
151. Lenihan DJ, Kowey PR. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist* 2013;18:900–908.
152. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, Tallman MS, Kantarjian H, Calleja E, Stone RM, Kalaycio M, Scheinberg DA, Steinherz P, Sievers EL, Coutre S, Dahlberg S, Ellison R, Warrell RP Jr. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:3852–3860.
153. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: with a special focus on cardiac repolarisation (QT interval). *Drug Saf* 2013; 36:295–316.
154. Strevel EL, Ing DJ, Siu LL. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. *J Clin Oncol* 2007;25:3362–3371.
155. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:945–953.
156. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36:2793–2867.
157. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003;289:2120–2127.
158. Bates SE, Rosing DR, Fojo T, Piekarz RL. Challenges of evaluating the cardiac effects of anticancer agents. *Clin Cancer Res* 2006;12:3871–3874.
159. Larsen TB, Nielsen PB, Skjoth F, Rasmussen LH, Lip GY. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a semi systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes. *PLoS One* 2014;9:e114445.
160. Colt JS, Schwartz K, Graubard BI, Davis F, Ruterbusch J, DiGaetano R, Purdue M, Rothman N, Wacholder S, Chow WH. Hypertension and risk of renal cell carcinoma among white and black Americans. *Epidemiology* 2011;22:797–804.
161. Milan A, Puglisi E, Ferrari L, Bruno G, Losano I, Veglio F. Arterial hypertension and cancer. *Int J Cancer* 2014;134:2269–2277.
162. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, Soria JC, Milano G, Cohen A, Khayat D, Spano JP. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol* 2009;20:807–815.

163. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J, Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2008;9:117–123.
164. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, Richardson C, Kopp JB, Kabir MG, Backx PH, Gerber HP, Ferrara N, Barisoni L, Alpers CE, Quaggin SE. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008;358:1129–1136.
165. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, Zhu X, Wu S. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2010;23:460–468.
166. Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waerber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsoufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knutti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitić JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryden L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsoufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–2219.
167. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2009;48:9–17.
168. Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Risk of hypertension in cancer patients treated with sorafenib: an updated systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2013;27:601–611.
169. Qi WX, He AN, Shen Z, Yao Y. Incidence and risk of hypertension with a novel multi-targeted kinase inhibitor axitinib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:348–357.
170. Qi WX, Shen Z, Lin F, Sun YJ, Min DL, Tang LN, He AN, Yao Y. Incidence and risk of hypertension with vandetanib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:919–930.
171. Wang Z, Xu J, Nie W, Huang G, Tang J, Guan X. Risk of hypertension with regorafenib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:225–231.
172. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, Chen HX, Durand JB, Elliott WJ, Ivy SP, Leier CV, Lindenfeld J, Liu G, Remick SC, Steingart R, Tang WH. Cardiovascular Toxicities Panel, Convened by the Angiogenesis Task Force of the National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:596–604.
173. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitler J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiger A, ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787–1847.
174. Oliver JJ, Melville VP, Webb DJ. Effect of regular phosphodiesterase type 5 inhibition in hypertension. *Hypertension* 2006;48:622–627.
175. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:564–575.
176. Facemire CS, Nixon AB, Griffiths R, Hurwitz H, Coffman TM. Vascular endothelial growth factor receptor 2 controls blood pressure by regulating nitric oxide synthase expression. *Hypertension* 2009;54:652–658.
177. Rickles FR. Mechanisms of cancer-induced thrombosis in cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006;35:103–110.
178. Di Nisio M, Ferrante N, Feragalli B, De Tursi M, Iacobelli S, Cucurullo F, Porreca E. Arterial thrombosis in ambulatory cancer patients treated with chemotherapy. *Thromb Res* 2011;127:382–383.
179. Ewer MS, Gluck S. A woman's heart: the impact of adjuvant endocrine therapy on cardiovascular health. *Cancer* 2009;115:1813–1826.
180. Lecumberri R, Marques M, Panizo A, Alfonso A, Garcia-Mouriz A, Gil-Bazo I, Hermida J, Schulman S, Paramo JA. High incidence of venous thromboembolism despite electronic alerts for thromboprophylaxis in hospitalized cancer patients. *Thromb Haemost* 2013;110:184–190.
181. Khorana AA. Risk assessment and prophylaxis for VTE in cancer patients. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9:789–797.
182. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4839–4847.
183. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res* 2006;118:555–568.
184. O'Connell CL, Liebman HA. Approach to the management of incidental venous thromboembolic events in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:1557–1560.
185. Akl EA, Kahale L, Barba M, Neumann I, Labedi N, Terrenato I, Sperati F, Muti P, Schunemann H. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD006650.
186. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Buller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:3078–3083.
187. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M, Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033–3069, 3069a–3069k.
188. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, van Bellen B, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Davidson BL, Decousus H, Raskob GE, Berkowitz SD, Wells PS, EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013;11:21.
189. Schulman S, Goldhaber SZ, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Hantel S, Feuring M, Kreuzer J. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. *Thromb Haemost* 2015;114:150–157.
190. Gerotziakas GT, Mahe I, Elalamy I. New orally active anticoagulant agents for the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Ther Clin Risk Manag* 2014;10:423–436.
191. Farge D, Deboudeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, Brillhante D, Falanga A, Gerotziakas GT, Haim N, Kakkar AK, Khorana AA, Lecumberri R, Mandalà M, Marty M, Monreal M, Mousa SA, Noble S, Pabinger I, Prandoni P, Prins MH, Qari MH, Streiff MB, Syrigos K, Bounameaux H, Buller HR. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013;11:56–70.
192. Barginear MF, Gralla RJ, Bradley TP, Ali SS, Shapira I, Greben C, Nier-Shoulson N, Akerman M, Lesser M, Budman DR. Investigating the benefit of adding a vena cava filter to anticoagulation with fondaparinux sodium in patients with cancer and venous thromboembolism in a prospective randomized clinical trial. *Support Care Cancer* 2012;20:2865–2872.
193. Villemur B, Payraud E, Seetha V, De Angelis MP, Magne JL, Perennou D, Carpentier P, Pernod G. [Arterial bypass iterative thrombosis and cancer: three cases]. *J Mal Vasc* 2014;39:14–17.

194. Plummer C, Henderson RD, O'Sullivan JD, Read SJ. Ischemic stroke and transient ischemic attack after head and neck radiotherapy: a review. *Stroke* 2011;42:2410–2418.
195. De Bruin ML, Dorresteijn LD, van't Veer MB, Krol AD, van der Pal HJ, Kappelle AC, Boogerd WV, Aleman BM, van Leeuwen FE. Increased risk of stroke and transient ischemic attack in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:928–937.
196. Yuan H, Gaber MW, Boyd K, Wilson CM, Kiani MF, Merchant TE. Effects of fractionated radiation on the brain vasculature in a murine model: blood-brain barrier permeability, astrocyte proliferation, and ultrastructural changes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:860–866.
197. Louis EL, McLoughlin MJ, Wortzman G. Chronic damage to medium and large arteries following irradiation. *J Can Assoc Radiol* 1974;25:94–104.
198. Fajardo LF. The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns. *Acta Oncol* 2005;44:13–22.
199. Jurado JA, Bashir R, Burket MW. Radiation-induced peripheral artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:563–568.
200. European Stroke Organisation, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poltermans D, Riambau V, Roffi M, Rother J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T, ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2851–2906.
201. Fokkema M, den Hartog AG, Bots ML, van der Tweel I, Moll FL, de Borst GJ. Stenting versus surgery in patients with carotid stenosis after previous cervical radiation therapy: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2012;43:793–801.
202. Gujral DM, Shah BN, Chahal NS, Senior R, Harrington KJ, Nutting CM. Clinical features of radiation-induced carotid atherosclerosis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014;26:94–102.
203. Limsuwan A, Pakakasama S, Rochanawutanon M, Hong-eng S. Pulmonary arterial hypertension after childhood cancer therapy and bone marrow transplantation. *Cardiology* 2006;105:188–194.
204. Farha S, Dweik R, Rahaghi F, Benza R, Hassoun P, Frantz R, Torres F, Quinn DA, Comhair S, Erzurum S, Asosingh K. Imatinib in pulmonary arterial hypertension: c-Kit inhibition. *Pulm Circ* 2014;4:452–455.
205. Hoepfer MM, Barst RJ, Bourge RC, Feldman J, Frost AE, Galie N, Gomez-Sanchez MA, Grimminger F, Grunig E, Hassoun PM, Morrell NW, Peacock AJ, Satoh T, Simonneau G, Tapson VF, Torres F, Lawrence D, Quinn DA, Ghofrani HA. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation* 2013;127:1128–1138.
206. Montani D, Bergot E, Gunther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, Bouvaist H, Canuet M, Pison C, Macro M, Poubreau P, Girerd B, Natali D, Guignabert C, Perros F, O'Callaghan DS, Jais X, Tubert-Bitter P, Zalcman G, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125:2128–2137.
207. Ranchoux B, Gunther S, Quarck R, Chaumais MC, Dorfmueller P, Antigny F, Dumas SJ, Raymond N, Lau E, Savale L, Jais X, Sitbon O, Simonneau G, Stenmark K, Cohen-Kaminsky S, Humbert M, Montani D, Perros F. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. *Am J Pathol* 2015;185:356–371.
208. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoyer M, Aboyans V, Vaz Carneiro A, Achenbach S, Agewall S, Allanore Y, Assateggiano R, Paolo Badano L, Albert Barbera J, Bouvaist H, Bueno H, Byrne RA, Carerj S, Castro G, Erol C, Falk V, Funck-Brentano C, Gorenflo M, Granton J, Jung B, Kiely DG, Kirchhof P, Kjellstrom B, Landmesser U, Lekakis J, Lionis C, Lip GY, Orfanos SE, Park MH, Piepoli MF, Ponikowski P, Revel MP, Rigau D, Rosenkranz S, Voller H, Luis Zamorano J. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67–119.
209. Stewart JR, Fajardo LF, Gillette SM, Constine LS. Radiation injury to the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1205–1211.
210. Applefeld MM, Wiernik PH. Cardiac disease after radiation therapy for Hodgkin's disease: analysis of 48 patients. *Am J Cardiol* 1983;51:1679–1681.
211. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, Marks LB. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76: S77–85.
212. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Baron-Esquivias G, Bogaert J, Brucato A, Gueret P, Klingel K, Lionis C, Maisch B, Mayosi B, Pavie A, Ristic AD, Sabate Tenas M, Seferovic P, Swedberg K, Tomkowski W, Achenbach S, Agewall S, Al-Attar N, Angel Ferrer J, Arad M, Assateggiano R, Bueno H, Caforio AL, Carerj S, Ceconi C, Evangelista A, Flachskampf F, Giannakoulas G, Gielen S, Habib G, Kolh P, Lambrianou E, Lancellotti P, Lazaros G, Linhart A, Meurin P, Nieman K, Piepoli MF, Price S, Roos-Hesselink J, Roubille F, Ruschitzka F, Sagrista Sauleda J, Sousa-Uva M, Uwe Voigt J, Luis Zamorano J. European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2015;36:2921–2964.
213. Chen MH, Kerkela R, Force T. Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics. *Circulation* 2008;118:84–95.
214. Ness KK, Armstrong GT. Screening for cardiac autonomic dysfunction among Hodgkin lymphoma survivors treated with thoracic radiation. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:584–585.
215. Diller L, Chow EJ, Gurney JG, Hudson MM, Kadin-Lottick NS, Kawashima TI, Leisenring WM, Meacham LR, Mertens AC, Mulrooney DA, Oeffinger KC, Packer RJ, Robison LL, Sklar CA. Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study cohort: a review of published findings. *J Clin Oncol* 2009;27: 2339–2355.
216. Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Mousannif A, Haddy N, Guerin S, Pacquement H, Aouba A, Hawkins M, Winter D, Bourhis J, Lefkopoulou D, Diallo I, de Vathaire F. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1308–1315.
217. Gudmundsdottir T, Winther JF, de Fine Licht S, Bonnesen TG, Asdahl PH, Tryggvadottir L, Anderson H, Wesenberg F, Malila N, Hasle H, Olsen JH, ALICCS study group. Cardiovascular disease in adult life after childhood cancer in Scandinavia: a population-based cohort study of 32,308 one-year survivors. *Int J Cancer* 2015;137:1176–1186.
218. Aapro M, Bernard-Marty C, Brain EG, Batist G, Erdkamp F, Krzemienecki K, Leonard R, Lluh A, Monfardini S, Ryberg M, Soubeyran P, Wedding U. Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: a SIOG expert position paper. *Ann Oncol* 2011;22:257–267.
219. Serrano C, Cortes J, De Mattos-Arruda L, Bellet M, Gomez P, Saura C, Perez J, Vidal M, Munoz-Couselo E, Carreras MJ, Sanchez-Olle G, Tabernero J, Baselga J, Di Cosimo S. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. *Ann Oncol* 2012;23:897–902.
220. Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf* 2008;31:459–467.
221. Gziri MM, Amant F, Debieve F, Van Calsteren K, De Catte L, Mertens L. Effects of chemotherapy during pregnancy on the maternal and fetal heart. *Prenat Diagn* 2012;32:614–619.
222. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, Van Eycken L, Gziri MM, Van Gemert W, Halaska M, Vergote I, Ottevanger N, Amant F. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28:683–689.
223. Gziri MM, Debieve F, de Catte L, Mertens L, Barrea C, van Calsteren K, Han SN, Heyns L, Amant F. Chemotherapy during pregnancy: effect of anthracyclines on fetal and maternal cardiac function. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91: 1465–1468.
224. Van Calsteren K, Verbesselt R, Beijnen J, Devlieger R, De Catte L, Chai DC, Van Bree R, Heyns L, de Hoon J, Amant F. Transplacental transfer

- of anthracyclines, vinblastine, and 4-hydroxy-cyclophosphamide in a baboon model. *Gynecol Oncol* 2010;119:594–600.
225. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, Gilmandyar D, Ghaffar S, Usmani A. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J* 2010;16:76–82.
226. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domenech A, Ortiz-Perez JT, de Caralt TM, Morales-Ruiz M, Perea RJ, Monzo M, Esteve J. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2355–2362.
227. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, Gravdehaug B, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bratland A, Storas TH, Hagve TA, Rosjo H, Steine K, Geisler J, Ormland T. 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. *Eur Heart J* 2016;37:1671–1680.
228. Pituskin E, Haykowsky M, Mackey JR, Thompson RB, Ezekowitz J, Koshman S, Oudit G, Chow K, Pagano JJ, Paterson I. Rationale and design of the Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardiology Oncology Research Trial (MANTICORE 101—Breast): a randomized, placebo-controlled trial to determine if conventional heart failure pharmacotherapy can prevent trastuzumab mediated left ventricular remodeling among patients with HER2+ early breast cancer using cardiac MRI. *BMC Cancer* 2011;11:318.
229. Barac A, Murtagh G, Carver JR, Chen MH, Freeman AM, Herrmann J, Ilescu C, Ky B, Mayer EL, Okwuosa TM, Plana JC, Ryan TD, Rzeszut AK, Douglas PS. Cardiovascular health of patients with cancer and cancer survivors: a roadmap to the next level. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2739–2746.
230. Clarke E, Lenihan D. Cardio-oncology: a new discipline in medicine to lead us into truly integrative care. *Future Cardiol* 2015;11:359–361.
231. Okwuosa TM, Barac A. Burgeoning cardio-oncology programs: challenges and opportunities for early career cardiologists/faculty directors. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1193–1197.
232. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:14–25.
233. Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A, Wernz JC, Rey M, Sanger J, Kramer E, Ferrans V, Hochster H, Meyers M. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:117–127.
234. Venturini M, Michelotti A, Del Mastro L, Gallo L, Carnino F, Garrone O, Tibaldi C, Molea N, Bellina RC, Pronzato P, Cyrus P, Vinke J, Testore F, Guelfi M, Lionetto R, Bruzzi P, Conte PF, Rosso R. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:3112–3120.
235. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Ewer MS, Bianchini JR, Gams RA. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy. *J Clin Oncol* 1997;15:1333–1340.
236. Lipschultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, Colan SD, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, Hurwitz CA, Moghrabi A, Samson Y, Schorin MA, Gelber RD, Sallan SE. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:145–153.
237. Marty M, Espie M, Lombart A, Monnier A, Rapoport BL, Stahlova V, Dexrazoxane Study Group. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17:614–622.
238. Huh WW, Jaffe N, Durand JB, Munsell MF, Herzog CE. Comparison of doxorubicin cardiotoxicity in pediatric sarcoma patients when given with dexrazoxane versus as continuous infusion. *Pediatr Hematol Oncol* 2010;27:546–557.
239. Asselin BL, Devidas M, Chen L, Franco VI, Pullen J, Borowitz MJ, Hutchison RE, Ravindranath Y, Armenian SH, Camitta BM, Lipschultz SE. Cardioprotection and safety of dexrazoxane in patients treated for newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia or advanced-stage lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma: a report of the Children's Oncology Group Randomized Trial Pediatric Oncology Group 9404. *J Clin Oncol* 2016;34:854–862.
240. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;6:CD003917.
241. Tebbi CK, London WB, Friedman D, Villaluna D, De Alarcon PA, Constine LS, Mendenhall NP, Spoto R, Chauvenet A, Schwartz CL. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007;25:493–500.
242. Barry EV, Vrooman LM, Dahlberg SE, Neuberger DS, Asselin BL, Athale UH, Clavell LA, Larsen EC, Moghrabi A, Samson Y, Schorin MA, Cohen HJ, Lipschultz SE, Sallan SE, Silverman LB. Absence of secondary malignant neoplasms in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia treated with dexrazoxane. *J Clin Oncol* 2008;26:1106–1111.
243. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, Cohen GI, Emami B, Gradishar WJ, Mitchell RB, Thigpen JT, Trotti A 3rd, von Hoff D, Schuchter LM. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* 2009;27:127–145.
244. European Medicines Agency. Questions and answers on the review of dexrazoxane-containing medicines, powder for solution for infusion, 500 mg. Outcome of a procedure under Article 31 of Directive 2001/83/EC as amended. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Dexrazoxane_31/WC500108011.pdf. Date last accessed 12 April 2016.
245. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, Inanc T, Oguzhan A, Eryol NK, Topsakal R, Ergin A. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2258–2262.
246. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, Akkaya H, Kaya EG, Akpek M, Kalay N, Dikilitas M, Yarlioglu M, Karaca H, Berk V, Ardic I, Ergin A, Lam YY. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol* 2013;167:2306–2310.
247. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, Inanc M, Dogan A, Yazici C, Berk V, Karaca H, Kalay N, Oguzhan A, Ergin A. Protective effects of spiro-lactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2015;17:81–89.
248. Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, Nakane T, Nakamae M, Ohta K, Yamane T, Hino M. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer* 2005;104:2492–2498.
249. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147–e239.
250. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:324–331.
251. Harris L, Batist G, Belt R, Rovira D, Navari R, Azarnia N, Welles L, Wiener E, TLC D-99 Study Group. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2002;94:25–36.
252. van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD005006.
253. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, Catane R, Kieback DG, Tomczak P, Ackland SP, Orlandi F, Mellars L, Alland L, Tendler C, CAELYX Breast Cancer Study Group. Reduced

- cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:440–449.
254. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, Jones SE, Wadler S, Desai A, Vogel C, Speyer J, Mittelman A, Reddy S, Pendergrass K, Velez-Garcia E, Ewer MS, Bianchini JR, Gams RA. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1318–1332.
255. Hayes SC, Spence RR, Galvao DA, Newton RU. Australian Association for Exercise and Sport Science position stand: optimising cancer outcomes through exercise. *J Sci Med Sport* 2009;12:428–434.
256. Jones LW, Liu Q, Armstrong GT, Ness KK, Yasui Y, Devine K, Tonzes E, Soares-Miranda L, Sklar CA, Douglas PS, Robison LL, Oeffinger KC. Exercise and risk of major cardiovascular events in adult survivors of childhood Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2014;32:3643–3650.
257. Low CA, Beckjord E, Bovbjerg DH, Dew MA, Posluszny DM, Schmidt JE, Lowery AE, Nutt SA, Arvey SR, Rechis R. Correlates of positive health behaviors in cancer survivors: results from the 2010 LIVESTRONG survey. *J Psychosoc Oncol* 2014;32:678–695.
258. Mishra SI, Scherer RV, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD008465.
259. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JJ, Balaban EP, Clarke JM, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Key NS, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Wong SL, Somerfield MR, Falanga A, American Society of Clinical Oncology. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015;33:654–656.
260. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandala M, Cavanna L, Barni S, Labianca R, Buzzi F, Scambia G, Passalacqua R, Ricci S, Gasparini G, Lorusso V, Bonizzoni E, Tonato M, PROTECT Investigators. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009;10:943–949.
261. Frere C, Debourdeau P, Hij A, Cajfinger F, Nonan MN, Panicot-Dubois L, Dubois C, Farge D. Therapy for cancer-related thromboembolism. *Semin Oncol* 2014;41:319–338.
262. Carrier M, Khorana AA, Moretto P, Le Gal G, Karp R, Zwicker JJ. Lack of evidence to support thromboprophylaxis in hospitalized medical patients with cancer. *Am J Med* 2014;127:82–86 e81.
263. Akl EA, Ramly EP, Kahale LA, Yosucio VE, Barba M, Sperati F, Cook D, Schunemann H. Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD006468.
264. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, Ewer M, Wallace S, Valdivieso M, Rasmussen SL, Blumenschein GR, Freireich EJ. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med* 1982;96:133–139.
265. Torti FM, Bristow MR, Howes AE, Aston D, Stockdale FE, Carter SK, Kohler M, Brown BW Jr., Billingham ME. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin delivered on a weekly schedule. Assessment by endomyocardial biopsy. *Ann Intern Med* 1983;99:745–749.
266. Gianni L, Munzone E, Capri G, Fulfaro F, Tarenzi E, Villani F, Spreafico C, Laffranchi A, Caraceni A, Martini C. Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: high antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study. *J Clin Oncol* 1995;13:2688–2699.
267. Boyle EM, Morschhauser F. Pixantrone: a novel anthracycline-like drug for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:601–607.
268. Safra T, Muggia F, Jeffers S, Tsao-Wei DD, Groshen S, Lyass O, Henderson R, Berry G, Gabizon A. Pegylated liposomal doxorubicin (Doxil): reduced clinical cardiotoxicity in patients reaching or exceeding cumulative doses of 500 mg/m². *Ann Oncol* 2000;11:1029–1033.
269. Lotrionte M, Palazzoni G, Natali R, Comerci G, Abbate A, Di Persio S, Biondi-Zoccai GG. Appraising cardiotoxicity associated with liposomal doxorubicin by means of tissue Doppler echocardiography end-points: rationale and design of the LITE (Liposomal doxorubicin- Investigational chemotherapy-Tissue Doppler imaging Evaluation) randomized pilot study. *Int J Cardiol* 2009;135:72–77.
270. Sparano JA, Makhson AN, Semiglazov VF, Tjulandini SA, Balashova OI, Bondarenko IN, Bogdanova NV, Manikhas GM, Oliynychenko GP, Chatikhine VA, Zhuang SH, Xiu L, Yuan Z, Rackoff WR. Pegylated liposomal doxorubicin plus docetaxel significantly improves time to progression without additive cardiotoxicity compared with docetaxel monotherapy in patients with advanced breast cancer previously treated with neoadjuvant-adjuvant anthracycline therapy: results from a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2009;27:4522–4529.
271. Rafiyath SM, Rasul M, Lee B, Wei G, Lamba G, Liu D. Comparison of safety and toxicity of liposomal doxorubicin vs. conventional anthracyclines: a meta-analysis. *Exp Hematol Oncol* 2012;1:10.
272. Lotrionte M, Palazzoni G, Abbate A, De Marco E, Mezzaroma E, Di Persio S, Frati G, Loperfido F, Biondi-Zoccai G. Cardiotoxicity of a non-pegylated liposomal doxorubicin-based regimen versus an epirubicin-based regimen for breast cancer: the LITE (Liposomal doxorubicin- Investigational chemotherapy-Tissue Doppler imaging Evaluation) randomized pilot study. *Int J Cardiol* 2013;167:1055–1057.
273. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, McIntyre KJ, Pippin JE, Bordelon JH, Kirby R, Sandbach J, Hyman WJ, Khandelwal P, Negron AG, Richards DA, Anthony SP, Mennel RG, Boehm KA, Meyer WG, Asmar L. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5381–5387.
274. Holmes FA, Rowinsky EK. Pharmacokinetic profiles of doxorubicin in combination with taxanes. *Semin Oncol* 2001;28:8–14.
275. Salvatorelli E, Menna P, Cascegna S, Liberi G, Calafiore AM, Gianni L, Minotti G. Paclitaxel and docetaxel stimulation of doxorubicin formation in the human heart: implications for cardiotoxicity of doxorubicin-taxane chemotherapies. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;318:424–433.
276. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:7685–7696.
277. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE Jr, Ewer M, Keefe D, Shannon RP, Swain SM, Brown A, Fehrenbacher L, Vogel VG, Seay TE, Rastogi P, Mamounas EP, Wolmark N, Bryant J. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005;23:7811–7819.
278. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki M, Pinter T, Valero V, Liu MC, Sauter G, von Minckwitz G, Visco F, Bee V, Buysse M, Bendahmane B, Tabah-Fisch I, Lindsay MA, Riva A, Crown J. Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273–1283.
279. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, Goldhirsch A, Untch M, Mariani G, Baselga J, Kaufmann M, Cameron D, Bell R, Bergh J, Coleman R, Wardley A, Harbeck N, Lopez RI, Mallmann P, Gelmon K, Wilcken N, Wist E, Sanchez Rovira P, Piccart-Gebhart MJ, HERA study team. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29–36.
280. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Lang I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Ruschhoff J, Suto T, Gatrexov V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD, Herceptin Adjuvant Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659–1672.
281. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingole JN, Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–1684.
282. Seicean S, Seicean A, Alan N, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Cardioprotective effect of beta-adrenoceptor blockade in patients with

- breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail* 2013;6:420–426.
283. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, Canney PA, Gilmour IM, Robb SD, Plummer CJ, Wardley AM, Verrill MW. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer* 2009;100:684–692.
284. Scott JM, Khakoo A, Mackey JR, Haykowsky MJ, Douglas PS, Jones LW. Modulation of anthracycline-induced cardiotoxicity by aerobic exercise in breast cancer: current evidence and underlying mechanisms. *Circulation* 2011;124:642–650.
285. Haykowsky MJ, Mackey JR, Thompson RB, Jones LW, Paterson DI. Adjuvant trastuzumab induces ventricular remodeling despite aerobic exercise training. *Clin Cancer Res* 2009;15:4963–4967.
286. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tenders M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document R, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys WJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hämilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003.
287. Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8:191–202.
288. Oleksowicz L, Bruckner HW. Prophylaxis of 5-fluorouracil-induced coronary vasospasm with calcium channel blockers. *Am J Med* 1988;85:750–751.
289. Eskilsson J, Albertsson M. Failure of preventing 5-fluorouracil cardiotoxicity by prophylactic treatment with verapamil. *Acta Oncol* 1990;29:1001–1003.
290. Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K, Nielsen DL. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treat Rev* 2013;39:974–984.
291. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 1993;270:1949–1955.
292. Prosnitz RG, Chen YH, Marks LB. Cardiac toxicity following thoracic radiation. *Semin Oncol* 2005;32(2 Suppl 3):S71–S80.
293. Louwe RJ, Wendling M, van Herk MB, Mijnheer BJ. Three-dimensional heart dose reconstruction to estimate normal tissue complication probability after breast irradiation using portal dosimetry. *Med Phys* 2007;34:1354–1363.
294. Bruzzaniti V, Abate A, Pinnaro P, D'Andrea M, Infusino E, Landoni V, Soriani A, Giordano C, Ferraro A, Strigari L. Dosimetric and clinical advantages of deep inspiration breath-hold (DIBH) during radiotherapy of breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2013;32:88.
295. Xu Q, Chen Y, Grimm J, Fan J, An L, Xue J, Pahlajani N, Lacouture T. Dosimetric investigation of accelerated partial breast irradiation (APBI) using CyberKnife. *Med Phys* 2012;39:6621–6628.
296. Bartlett FR, Colgan RM, Donovan EM, McNair HA, Carr K, Evans PM, Griffin C, Locke I, Haviland JS, Yarnold JR, Kirby AM. The UK HeartSpare Study (Stage IB): randomised comparison of a voluntary breath-hold technique and prone radiotherapy after breast conserving surgery. *Radiother Oncol* 2015;114:66–72.
297. McCabe MS, Bhatia S, Oeffinger KC, Reaman GH, Tyne C, Wollins DS, Hudson MM. American Society of Clinical Oncology statement: achieving highquality cancer survivorship care. *J Clin Oncol* 2013;31:631–640.
298. Lenihan DJ, Oliva S, Chow EJ, Cardinale D. Cardiac toxicity in cancer survivors. *Cancer* 2013;119(Suppl 11):2131–2142.
299. Hequet O, Le QH, Moullet I, Pauli E, Salles G, Espinouse D, Dumontet C, Thieblemont C, Arnaud P, Antal D, Bouafia F, Coiffier B. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol* 2004;22:1864–1871.
300. de Azambuja E, Ameye L, Diaz M, Vandebossche S, Aftimos P, Bejarano Hernandez S, Shih-Li C, Delhaye F, Focan C, Cornez N, Vindevooghel A, Beauduin M, Lemort M, Paesmans M, Suter T, Piccart-Gebhart M. Cardiac assessment of early breast cancer patients 18 years after treatment with cyclophosphamide-, methotrexate-, fluorouracil- or epirubicin-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 2015;51:2517–2524.
301. Mitani I, Jain D, Joska TM, Burtness B, Zaret BL. Doxorubicin cardiotoxicity: prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiocardiology in the current era. *J Nucl Cardiol* 2003;10:132–139.
302. Ewer MS, Lenihan DJ. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? *J Clin Oncol* 2008;26:1201–1203.
303. Lenihan DJ, Cardinale DM. Late cardiac effects of cancer treatment. *J Clin Oncol* 2012;30:3657–3664.
304. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, Mariscal CS, Schnittger I. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:743–749.
305. Koppelmans V, Vernooij MV, Boogerd W, Seynaeve C, Ikram MA, Breteler MM, Schagen SB. Prevalence of cerebral small-vessel disease in long-term breast cancer survivors exposed to both adjuvant radiotherapy and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2015;33:588–593.
306. Glanzmann C, Huguenin P, Lutolf UM, Maire R, Jenni R, Gumpfenberg V. Cardiac lesions after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 1994;30:43–54.
307. Armstrong GT, Joshi VM, Zhu L, Srivastava D, Zhang N, Ness KK, Stokes DC, Krasin MT, Fowler JA, Robison LL, Hudson MM, Green DM. Increased tricuspid regurgitant jet velocity by Doppler echocardiography in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *J Clin Oncol* 2013;31:774–781.
308. Copeland KA, Hosmane VR, Jurkovic C, Kolm P, Bowen J, DiSabatino A, Banbury MK, Strasser JF, Weintraub WS, Doorey AJ. Frequency of severe valvular disease caused by mediastinal radiation among patients undergoing valve surgery in a community-based, regional academic medical center. *Clin Cardiol* 2013;36:217–221.
309. Machann W, Beer M, Breunig M, Stork S, Angermann C, Seufert I, Schwab F, Kolbl O, Flentje M, Vordermark D. Cardiac magnetic resonance imaging findings in 20-year survivors of mediastinal radiotherapy for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1117–1123.
310. Lenihan DJ, Cardinale D, Cipolla CM. The compelling need for a cardiology and oncology partnership and the birth of the International CardioOncology Society. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:88–93.
311. Moselehi J, Cheng S. Cardio-oncology: it takes two to translate. *Sci Transl Med* 2013;5:187fs120.
312. Martin M, Esteva FJ, Alba E, Khandheria B, Perez-Isla L, Garcia-Saenz JA, Marquez A, Sengupta P, Zamorano J. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations. *Oncologist* 2009;14:1–11.
313. Lu CY, Srasuebkul P, Drew AK, Chen K, Ward RL, Pearson SA. Trastuzumab therapy in Australia: which patients with HER2+ metastatic breast cancer are assessed for cardiac function? *Breast* 2013;22:482–487.
314. Seicean S, Seicean A, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2384–2390.
315. Yoon GJ, Telli ML, Kao DP, Matsuda KY, Carlson RW, Witteles RM. Left ventricular dysfunction in patients receiving cardiotoxic cancer therapies are clinicians responding optimally? *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1644–1650.
316. Lancellotti P, Anker SD, Donal E, Edvardsen T, Popescu BA, Farmakis D, Filippatos G, Habib G, Maggioni AP, Jerusalem G, Galderisi M. EACVI/HFA Cardiac Oncology Toxicity Registry in breast cancer patients: rationale, study design, and methodology (EACVI/HFA COT Registry)—EURObservational Research Program of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:466–470.