

## Доклад на ESC 2016 върху сърдечно-съдовата токсичност на онкологичното лечение, разработен под надзора на комитета за практически препоръки към ESC

**Работна група по онкологично лечение и сърдечно-съдова токсичност към Европейското дружество по кардиология (European Society of Cardiology, ESC)**

**Автори/членове на работната група: Jose Luis Zamorano\*** (Председател) (Испания), **Patrizio Lancellotti\*** (Съпредседател) (Белгия), **Daniel Rodriguez Muñoz** (Испания), **Victor Aboyans** (Франция), **Riccardo Asteggiano** (Италия), **Maurizio Galderisi** (Италия), **Gilbert Habib** (Франция), **Daniel J. Lenihan**<sup>1</sup> (САЩ), **Gregory Y. H. Lip** (Обединено кралство), **Alexander R. Lyon** (Обединено кралство), **Teresa Lopez Fernandez** (Испания), **Dania Mohty** (Франция), **Massimo F. Piepoli** (Италия), **Juan Tamargo** (Испания), **Adam Torbicki** (Полша) и **Thomas M. Suter** (Швейцария)

**Комитет за практически препоръки към ESC (Committee for Practice Guidelines, CPG): Jose Luis Zamorano** (Председател) (Испания), **Victor Aboyans** (Франция), **Stephan Achenbach** (Германия), **Stefan Agewall** (Норвегия), **Lina Badimon** (Испания), **Gonzalo Barón-Esquivias** (Испания), **Helmut Baumgartner** (Германия), **Jeroen J. Vax** (Холандия), **Héctor Bueno** (Испания), **Scipione Carerj** (Италия), **Veronica Dean** (Франция), **Çetin Erol** (Турция), **Donna Fitzsimons** (Обединено кралство), **Oliver Gaemperli** (Швейцария), **Paulus Kirchhof** (Обединено кралство/Германия), **Philippe Kolh** (Белгия), **Patrizio Lancellotti** (Белгия), **Gregory Y. H. Lip** (Обединено кралство), **Petros Nihoyannopoulos** (Обединено кралство), **Massimo F. Piepoli** (Италия), **Piotr Ponikowski** (Полша), **Marco Roffi** (Швейцария), **Adam Torbicki** (Полша), **António Vaz Carneiro** (Португалия) и **Stephan Windecker** (Швейцария)

**Европейските препоръки са преведени и се разпространяват с помощта на образователен грант от Дружеството на кардиолозите в България.**

\* Копеспонденти: Jose Luis Zamorano, Head of Cardiology, University Hospital Ramon Y. Cajal, Carretera De Colmenar Km 9.100, 28034 Madrid, Spain. Tel: +34 91 336 85 15, E-mail: zamorano@secardiologia.es; Patrizio Lancellotti, University of Liège Hospital, GIGA Cardiovascular Sciences, Departments of Cardiology, Heart Valve Clinic, CHU Sart Tilman, Liège, Belgium и Gruppo Villa Maria Care and Research, Anthea Hospital, Bari, Italy. Tel: +32 4 366 7194, Fax: +32 4 366 7195, E-mail: plancellotti@chu.ulg.ac.be

<sup>1</sup> Представяващ Международното кардио-онкологично дружество (International CardioOncology Society, ICOS)

Съдържанието на тези препоръки на European Society of Cardiology (ESC) се публикува единствено за лични и образователни нужди. Не се разрешава комерсиално използване. Никаква част от Препоръките на ESC не може да бъде преведена или възпроизведена под каквато и да е форма без писмено разрешение от ESC. Разрешение може да бъде получено след изпращане на писмена молба до Oxford University Press, издател на European Heart Journal и институция упълномощена да дава такива разрешения от името на ESC (journals.permissions@oup.com).

**Отказ от отговорност:** Препоръките на ESC представят становищата на ESC постигнати след внимателно обмисляне на научните и медицинските знания и доказателствата налични към момента на публикуването им. ESC не носи отговорност в случай на противоречие, несъответствие и/или двусмислие между препоръките на ESC и други официални препоръки или насоки издадени от съответните обществени здравни органи, по-специално по отношение на добрата практика в здравеопазването или терапевтичните стратегии. Здравните специалисти са насърчавани да вземат изцяло предвид препоръките на ESC при изготвянето на клиничната си преценка, както и при определянето и прилагането на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ESC обаче не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат правилни и точни решения, съобразени със здравословното състояние на конкретния пациент и след обсъждане с него, а когато е необходимо и с лицето полагащо грижи за него. Освен това, препоръките на ESC не освобождават здравния специалист от отговорността да се запознае изцяло и внимателно със съответните официални актуални указания или насоки публикувани от компетентните обществени здравни органи, за да подходи към всеки отделен случай според утвърдените научни данни съответстващи на етичните и професионалните му задължения. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на тяхното предписване.

Рецензенти: Stephan Achenbach (Координатор на CPG) (Германия), Giorgio Minotti (Координатор на CPG) (Италия), Stefan Agewall (Норвегия), Lina Badimon (Испания), Héctor Bueno (Spain), Daniela Cardinale (Италия), Scipione Carerj (Италия), Giuseppe Curigliano (Италия), Evandro de Azambuja (Белгия), Susan Dent (Канада), Çetin Erol (Турция), Michael S. Ewer (САЩ), Dimitrios Farmakis (Гърция), Rainer Fietkau (Германия), Donna Fitzsimons (Обединено кралство), Oliver Gaemperli (Швейцария), Paulus Kirchhof (Германия/Обединено кралство), Philippe Kohl (Белгия), Paul McGale (Обединено кралство), Piotr Ponikowski (Полша), Juergen Ringwald (Германия), Marco Roffi (Швейцария), Jeanette Schulz-Menger (Германия), Justin Stebbing (Обединено кралство), Rudolf K. Steiner (Швейцария), Sebastian Szmít (Полша), Antonio Vaz Carneiro (Португалия) и Stephan Windecker (Швейцария)

Рецензенти от националните кардиологични дружества: посочени в Приложението.

Редактор: д-р Божидар Кръстев, д.м, Клиника по кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“, член на Дружеството на кардиолозите в България.

Декларациите за конфликт на интереси на всички експерти участващи в разработването на тези препоръки са качени в уебсайта на ESC <http://www.escardio.org/guidelines>.

Публикувано онлайн преди отпечатването на 26 август 2016 г.

**Ключови думи** Европейско дружество по кардиология (European Society of Cardiology) • химиотерапия • кардиотоксичност • кардио-онкология • миокардна дисфункция • аритмии • исхемия • ранно откриване • проследяване • онкологична терапия

## Съдържание

Съкращения и акроними .....	3	2.3. Клапна болест.....	15
Предисловие.....	4	2.3.1. Патофизиология и клинична картина.....	15
1. Увод.....	4	2.3.2. Диагностични и терапевтични мерки.....	15
2. Сърдечно-съдови усложнения на онкологичната терапия: патофизиология и лечение .....	5	2.4. Аритмии.....	15
2.1. Миокардна дисфункция и сърдечна недостатъчност .....	5	2.4.1. Патофизиология и клинична картина.....	15
2.1.1. Патофизиология и клинична картина.....	5	2.4.1.1. Удължаване на QT.....	15
2.1.1.1. Антрациклини.....	5	2.4.1.2. Надкамерна аритмия.....	16
2.1.1.2. Други конвенционални химиотерапии.....	6	2.4.1.3. Камерни аритмии .....	16
2.1.1.3. Имунотерапии и таргетни терапии.....	7	2.4.1.4. Дисфункция на синусовия възел и проводни нарушения .....	17
2.1.1.4. Инхибиция на сигналния път на съдови ендотелен растежен фактор.....	8	2.4.2. Диагностични и терапевтични мерки.....	17
2.1.1.5. Инхибиция на BCR-ABL киназата.....	8	2.4.2.1. QT интервал и придружаващи рискови фактори за удължаване на QT.....	17
2.1.1.6. Протеазомни инхибитори.....	8	2.4.3. Ключови моменти.....	17
2.1.1.7. Лъчетерапия.....	8	2.4.3.1. Предсърдно мъждене и предсърдно трептене.....	17
2.1.2. Диагностични и терапевтични мерки.....	9	2.4.3.2. Брадикардия или атриовентрикуларен блок.....	18
2.1.2.1. Скрининг, рискова стратификация и стратегии за ранно откриване.....	9	2.5. Артериална хипертония.....	18
2.1.2.2. Сърдечно-съдови мерки при пациенти лекувани с антрациклини .....	10	2.5.1. Патофизиология и клинична картина.....	18
2.1.2.3. Сърдечно-съдови мерки при пациенти лекувани с анти-HER2.....	11	2.5.2. Диагностични и терапевтични мерки.....	18
2.1.2.4. Сърдечно-съдови мерки при пациенти лекувани с VEGF инхибитори.....	11	2.5.3. Ключови моменти.....	19
2.1.2.5. Скрининг и стратегии за ранно откриване.....	11	2.6. Тромбоемболична болест.....	19
2.1.2.6. Диагностични средства за откриване на миокардна токсичност .....	11	2.6.1. Патофизиология и клинична картина.....	19
2.1.3. Ключови моменти .....	13	2.6.1.1. Артериална тромбоза.....	19
2.2. Коронарна артериална болест .....	13	2.6.1.2. Венозна тромбоза и тромбоемболизъм.....	19
2.2.1. Патофизиология и клинична картина.....	13	2.6.2. Диагностични и терапевтични мерки.....	19
2.2.1.1. Флуоропиримидини.....	13	2.7. Периферна съдова болест и инсулт.....	20
2.2.1.2. Цисплатин.....	13	2.7.1. Патофизиология и клинична картина.....	20
2.2.1.3. Имунни и таргетни терапевтици.....	14	2.7.1.1. Периферна артериална болест.....	20
2.2.1.4. Лъчетерапия.....	14	2.7.1.2. Инсулт.....	20
2.2.2. Диагностични и терапевтични мерки.....	14	2.7.2. Диагностични и терапевтични мерки.....	21
2.2.3. Ключови моменти.....	15	2.8. Пулмонална хипертония.....	21
		2.8.1. Патофизиология и клинична картина.....	21
		2.8.2. Диагностични и терапевтични мерки.....	21
		2.9. Други сърдечно-съдови усложнения на онкологичното лечение.....	22
		2.9.1. Перикардна болест.....	22
		2.9.2. Плеврален излив.....	22
		2.9.3. Автономна дисфункция .....	22

2.10. Сърдечно-съдови усложнения от онкологично лечение при специални популации.....	22
2.10.1. Педиатрична онкологична популация.....	22
2.10.2. Пациенти в напреднала възраст.....	22
2.10.3. Бременни.....	22
3. Стратегии за превенция и намаляване на сърдечно-съдовите усложнения на онкологичната терапия.....	23
3.1. Терапевтични възможности за превенция или възстановяване след миокардна дисфункция причинена от онкологична терапия.....	23
3.1.1. Преди кардиотоксично онкологично лечение.....	23
3.1.2. Пациенти с повишен тропонин.....	24
3.1.3. Пациенти с безсимптомно понижаване на левокамерната изтласкваща фракция по време на или след онкологично лечение.....	24
3.1.4. Пациенти с безсимптомно понижаване на глобалния надлъжен стрейн по време на химиотерапия.....	24
3.1.5. Пациенти със сърдечна недостатъчност по време на и след онкологично лечение.....	24
3.1.6. Нефармакологични намеси с кардиопротективен ефект при пациенти с онкологично заболяване.....	24
3.2. Превенция на тромбоемболичните инциденти.....	25
3.3. Стратегии за намаляване на усложненията свързани с употребата на специфични средства.....	25
3.3.1. Антрациклини.....	25
3.3.2. HER2 таргетни терапии.....	25
3.3.3. Пиримидинови аналози.....	25
3.3.4. Инхибитори на сигналния път на съдовия ендотелен растежен фактор.....	26
3.3.5. Лъчетерапия.....	26
4. Програми за дългосрочно проследяване при пациенти преживели онкологично заболяване.....	26
4.1. Миокардна дисфункция.....	26
4.2. Съдова болест.....	27
4.3. Клапна болест.....	27
5. Бъдещи перспективи и насоки за изследване.....	27
6. Приложение.....	28
7. Източници.....	29

## Съкращения и акроними

2-D	two-dimensional (двуизмерна)
3-D	three-dimensional (триизмерна)
5-FU	5-fluorouracil (5-флуороурацил)
ACE	angiotensin-converting enzyme (ангиотензин конвертира ензим)
ARB	angiotensin II receptor blocker (ангиотензин II рецепторен блокатор)
ASE	American Society of Echocardiography (Американско дружество по ехокардиография)
BNP	B-type natriuretic peptide (B-тип натриуретичен пептид)
CABG	coronary artery bypass graft (коронарен артериален байпас)
CAD	coronary artery disease (коронарна артериална болест)

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Congestive heart failure or left ventricular dysfunction, Hypertension, Age ≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled)-Vascular disease, Age 65–74, Sex category (female) Застойна сърдечна недостатъчност или левокамерна дисфункция, Хипертония, Възраст ≥75 (по 2), Диабет, Инсулт (по 2)-Съдова болест, Възраст 65–74, Полова категория (жени)
CMR	cardiac magnetic resonance (сърдечен магнитен резонанс)
COT	registry Cardiac Oncology Toxicity registry (регистър на сърдечната онкологична токсичност)
CT	computed tomography (компютърна томография)
CTRCD	Cancer Therapeutics–Related Cardiac Dysfunction (свързана с онкологични терапевтици сърдечна дисфункция)
CPG	Committee for Practice Guidelines (Комитет за практически препоръки)
CVD	cardiovascular disease (сърдечно-съдова болест)
EACVI	European Association of Cardiovascular Imaging (Европейска асоциация по сърдечно-съдова образна диагностика)
ECG	electrocardiogram/electrocardiographic (електрокардиограма/електрокардиографски)
ESC	European Society of Cardiology (Европейско кардиологично дружество)
GLS	global longitudinal strain (глобален надлъжен стрейн)
GY	gray
HAS-BLED	Hypertension, Abnormal renal/liver function (1 point each), Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (>65 years), Drugs/alcohol concomitantly (1 point each) Хипертония, Нарушена бъбрена/чернодробна функция (по 1 точка), Инсулт, Хеморагична анамнеза или предиспозиция, Лабилно международно нормализирано отношение, Напреднала възраст (>65 години), Едновременна употреба на лекарства/алкохол (по 1 точка)
HDAC	histone deacetylase (хистон деацетилаза)
HER2	human epidermal growth factor receptor 2 (рецептор 2 на човешкия епидермален фактор)
HF	heart failure (сърдечна недостатъчност)
LMWH	low molecular weight heparin (нискомолекулен хепарин)
LV	left ventricle / left ventricular (лява камера / левокамерна)
LVEF	left ventricular ejection fraction (левокамерна изтласкваща фракция)
NA	not available (няма данни)
NOAC	non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (не-витамин К антагонистични перорални антикоагуланти)
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид)
NYHA	New York Heart Association
PAD	peripheral artery disease (периферна артериална болест)

PAH	pulmonary arterial hypertension (пулмонална артериална хипертония)
PCI	percutaneous coronary intervention (перкутанна коронарна интервенция)
RCT	randomized controlled trial (рандомизирано контролирано изпитване)
T-DM1	trastuzumab-emtansine (трастузумаб-емтанзин)
TKI	tyrosine kinase inhibitor (тирозин киназен инхибитор)
VEGF	vascular endothelial growth factor (съдов ендотелен растежен фактор)
VHD	valvular heart disease (клапна сърдечна болест)
VKA	vitamin K antagonist (витамин К антагонист)
VTE	venous thromboembolism (венозен тромбоемболизъм)
WHO	World Health Organization (Световна здравна организация)

## Предисловие

Препоръките и становищата написани под надзора на Комитета за практически препоръки към ESC (Committee for Practice Guidelines, CPG) обобщават и оценяват всички съществуващи данни по дадена тема към момента на написването им с цел да подпомогнат здравните специалисти в избора на най-добрата стратегия на поведение при даден пациент с конкретно състояние, вземайки предвид влиянието върху клиничния изход, както и отношението риск–полза при специфични диагностични или терапевтични методи. Препоръките и становищата на CPG трябва да помагат на здравните професионалисти при вземането на решения в тяхната ежедневна практика. Въпреки това, окончателните решения при конкретния пациент трябва да се вземат от отговарящите здравни специалисти след обсъждане с пациента и при нужда с лицата полагащи грижи за него.

Членовете на тази работна група са така подбрани от ESC, че да представляват специалистите участващи в медицинските грижи за пациенти със съответната патология. Избраните експерти в областта предприеха в съответствие с политиката на CPG подробен преглед на публикуваните данни за мерките (включително диагностика, лечение, превенция и рехабилитация) при дадено състояние. Беше направена критична оценка на диагностичните и терапевтичните процедури, включително оценка на отношението риск–полза. Включени са и количествени данни за очаквания клиничен изход при по-големи популации, ако са налични.

Експертите от работната и рецензиращата група са предоставили стандартни декларации за конфликт на интереси касаещи всички взаимоотношения, които могат да бъдат разглеждани като потенциални източници на конфликт на интереси. Тези формуляри са събрани в общ документ и могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Всяка промяна в интереса, която възниква по време на периода на написване на документа, трябва да бъде съобщена на ESC и актуализирана. Работната група е получила изцяло финансовата си подкрепа от ESC без никакво участие на медицинската индустрия.

CPG към ESC надзирава и координира подготовката на нови препоръки и становища подготвени от работни групи, експертни групи или консенсусни панели. Комитетът отговаря и за процеса на възприемане на тези документи. Документите на CPG се подлагат на подробен преглед от CPG и външни експерти. След съответна ревизия тези документи се одобряват от всички експерти включени в работната група. Окончателният документ се одобрява от CPG за публикуване в *European Heart Journal*. Документите на CPG са разработени след внимателно съобразяване с научните и медицинските познания и доказателствата съществуващи към момента на създаването им.

Задачата за разработване на документи на CPG включва не само интеграция на най-новите изследвания, но също и създаване на образователни средства и програми за внедряване на препоръките. С цел прилагане на тези документи се създават сбити джобни версии на препоръките, обобщаващи слайдове и електронна версия предназначена за дигитални приложения (смартфони и т.н.), както и други образователни средства в зависимост от темата. Тези версии са съкратени и поради това трябва винаги при необходимост да се консултираме с пълната текстова версия, която е безплатно достъпна в уебсайта на ESC. Националните кардиологични дружества към ESC се поощряват да одобряват, превеждат и прилагат всички документи на CPG (препоръки и становища). Необходими са програми за внедряване, защото се доказва, че изходът от дадено заболяване може да бъде повлиян благоприятно от цялостното приложение на клиничните препоръки.

Нужни са обследвания и регистри за потвърждаване, че реалната ежедневна практика съответства на указанията в препоръките, което завършва цикъла между клинично изследване, написване на препоръки, разпространение на същите и прилагане в клиничната практика.

Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид Препоръките и становищата на CPG при вземането на клинични решения, както и при определянето и прилагането на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Документите на CPG обаче в никакъв случай не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат правилни решения върху конкретното състояние на всеки пациент и след консултация с пациента и при нужда лицата полагащи грижи за пациента. Задължение на медицинския специалист е да се съобразява с правилата и разпореденията отнасящи се за лекарствата и изделията към момента на предписването им.

## 1. Увод

Напредъкът в лечението доведе до подобрена преживяемост на пациентите с карцином, но и увеличи заболяемостта и смъртността поради странични ефекти от лечението.<sup>1,2</sup> Сърдечно-съдовите болести (CVDs) са един от най-честите такива странични ефекти, а безпокойството, че те могат да доведат до преждевременна заболяемост и смърт сред преживелите онкологично заболяване нараства.<sup>3</sup> Те са най-често в резултат на кардиотоксичност, която включва преки ефекти на онкологичното лечение върху сърдечната функция и структура или може да се дължат на ускорено развитие на CVD, особено при наличие на традиционни сърдечно-съдови рискови фактори.<sup>4</sup>

Въпреки че областта на кардио-онкологията получи нарастващо внимание в последните години, много аспекти на лечавата и онкологичната лекарствена CVD се нуждаят от пълно изясняване. Нещо повече, невъзможността да се предвидят дългосрочните последици от страничните ефекти на онкологичното лечение води до недооценяване или свръхдиагностика на CVD, което понякога води до неспособност за превенция на нежелани инциденти, а понякога и до неправилно спиране на потенциално животоспасяващо онкологично лечение.

Сложният проблем със CVD в резултат на предшестващо онкологично лечение налага създаване на мултидисциплинарни тимове включващи специалисти по кардиология, онкология и други свързани области. Взаимният интерес за осигуряване на оптимални грижи за пациенти с карцином и преживели такъв е важна мотивация за създаване на кардио-онкологични тимове. Въпреки това, обхватът на грижите и взаимодействието между тези дисциплини все още не е очертан. Сложността на възникващите клинични проблеми, пред които се изправят кардио-онкологите, налага създаване на препоръки очертаващи необходимите знания и умения за осигуряване на оптимални грижи и болничните условия, при които трябва да работят тези експерти. Кардио-онкологичните тимове трябва да участват и в дългосрочно проследяване на преживелите онкологично заболяване с потенциален риск от развитие на късни сърдечно-съдови усложнения, в разработката на потенциално нови лечения, които може да имат кардиотоксични ефекти, както и в оценката на сърдечни инциденти свързани с такива лекарства.

Този документ прави преглед на различните етапи на сърдечно-съдовото наблюдение и вземането на решение преди, по време на и след онкологично лечение криещо риск от потенциални сърдечно-съдови странични ефекти. Въпреки че този документ не е истинско клинично практическо ръководство, той цели да подпомогне специалистите участващи в лечението на пациенти с карцином и преживелите онкологично заболяване предоставяйки експертен консенсус върху актуалните стандарти на поведение при такива болни.

По принцип, сърдечно-съдовите усложнения от онкологичната терапия могат да бъдат разделени на девет категории, които се обсъждат в този документ:

- миокардна дисфункция и сърдечна недостатъчност (HF);
- коронарна артериална болест (CAD);
- клапна болест;
- аритмии, особено тези индуцирани от лекарства удължаващи QT;
- артериална хипертония;
- тромбоемболична болест;
- периферна съдова болест и инсулт;
- пулмонална хипертония и
- перикардни усложнения.

## 2. Сърдечно-съдови усложнения на онкологичната терапия: патофизиология и лечение

### 2.1. Миокардна дисфункция и сърдечна недостатъчност

#### 2.1.1. Патофизиология и клинична картина

Миокардната дисфункция и HF, описвани често като кардиотоксичност, са най-обезпокоителните сърдечно-съдови ус-

ложнения на онкологичните терапии и водят до нарастване на морбидността и смъртността. Колaborативните усилия на специалистите участващи в лечението на пациенти с карцином имат решаващо значение за превенция и овладяване на кардиотоксичността без компрометиране на онкологичните грижи, за максимално добър клиничен изход.<sup>5</sup> Моментът, когато кардиотоксичността става клинично манифестна, варира значително; някои видове онкологично лечение предизвикват странични ефекти, които се появяват рано след експозиция и по този начин могат да окажат неблагоприятен ефект върху онкологичната терапия, докато други генерират сърдечни увреждания водещи до клинични проблеми след години. Допълнително, някои онкологични лекарства, например антрациклини, могат да индуцират прогресивно сърдечно ремоделиране като късно последствие от по-ранното миоцитно увреждане, което води до късна кардиомиопатия, докато други може да причинят преходна сърдечна дисфункция без дългосрочни последици.

Предсказването на дългосрочната сърдечно-съдова прогноза често е предизвикателство, тъй като пациентите с карцином типично получават няколко онкологични лекарства и понякога лъчелечение, с потенциални рискове за кардиотоксични ефекти от взаимодействията между различните терапевтични методи.<sup>6</sup>

Левокамерната (LV) дисфункция и HF са относително често и сериозни странични ефекти от онкологичното лечение. Преживелите педиатричен карцином лекувани с антрациклини и/или медиастинално лъчелечение имат 15-кратно увеличен доживотен риск от HF в сравнение със съответни контроли.<sup>7</sup> При по-възрастни пациенти с предшестващ сърдечно-съдов риск краткосрочният риск от развитие на HF е също увеличен. Например, преживелите агресивен неходжкинов лимфом имат 17% 5-годишна честота на HF.<sup>8</sup> Все повече данни има за поява на LV дисфункция или HF причинени от тирозин киназни инхибитори (TKIs), особено при онкологични пациенти с предшестващи сърдечно-съдови рискови фактори.<sup>9</sup> Таблица 1 представя обзор на честотата на LV дисфункция при различни химиотерапевтични лекарства.

#### 2.1.1.1. Антрациклини

Антрациклините са високо ефективни за лечение на солидни тумори и злокачествени хематологични заболявания, а избягването на употребата им поради страх от сърдечни странични ефекти може да повлияе неблагоприятно прогнозата.<sup>22,23</sup> От друга страна, антрациклините могат да причинят необратимо сърдечно увреждане, което от своя страна повлиява прогнозата.<sup>24</sup> Примерно, доксорубицин е свързан с 5% честота на застойна HF, ако бъде достигната кумулативна доживотна доза от 400 mg/m<sup>2</sup>, а по-високите дози водят до експоненциално покачване на риска до 48% при доза 700 mg/m<sup>2</sup>.<sup>10</sup> Сред пациентите обаче съществува значителен вариабилитет в чувствителността към антрациклини. Макар че много пациенти толерират стандартни дози антрациклини без дългосрочни усложнения, свързана с лечението кардиотоксичност може да настъпи при други пациенти още с първата доза.<sup>25</sup>

Най-често приеманият патофизиологичен механизъм на антрациклин-индуцираната кардиотоксичност е хипотезата за оксидативен стрес, която предполага, че образуването на реактивни кислородни радикали и липидната пероксидация на клетъчната мембрана увреждат кардиомиоцитите. Смята се, че и други механизми играят роля в този процес.<sup>26-31</sup>

**Таблица 1. Честота на левокамерната дисфункция свързана с химиотерапевтични лекарства<sup>10-21</sup>**

Химиотерапевтични средства	Честота (%)
<b>Антрациклини (дозо-зависима)</b>	
Доксорубицин (Адриамицин) 400 mg/m <sup>2</sup> 550 mg/m <sup>2</sup> 700 mg/m <sup>2</sup>	3-5 7-26 18-48
Идарубицин (>90 mg/m <sup>2</sup> )	5-18
Епирубицин (>900 mg/m <sup>2</sup> )	0.9-11.4
Митоксантон >120 mg/m <sup>2</sup>	2.6
Липозомни антрациклини (>900 mg/m <sup>2</sup> )	2
<b>Алкилиращи средства</b>	
Циклофосфамид	7-28
Ифосфамид <10 g/m <sup>2</sup> 12.5-16 g/m <sup>2</sup>	0.5 17
<b>Антиметаболити</b>	
Клофарабин	27
<b>Антимикротубулни средства</b>	
Доцетаксел	2.3-13
Паклитаксел	<1
<b>Моноклонални антитела</b>	
Трастузумаб	1.7-20.1 <sup>28a</sup>
Бевацизумаб	1.6-4 <sup>14b</sup>
Пертузумаб	0.7-1.2
<b>Малко-молекулни тирозин киназни инхибитори</b>	
Сунитиниб	2.7-19
Пазопаниб	7-11
Сорафениб	4-8
Дасатиниб	2-4
Иматиниб мезилат	0.2-2.7
Лапатиниб	0.2-1.5
Нилотиниб	1
<b>Протеазомни инхибитори</b>	
Карфилзомиб	11-25
Бортезомиб	2-5
<b>Други</b>	
Еверолимус	<1
Темсилолимус	<1

<sup>a</sup>При употреба в комбинация с антрациклини и циклофосфамид.

<sup>b</sup>При пациенти получаващи едновременно антрациклини.

По-подробно обсъждане на клетъчните и молекулните механизми читателят може да намери в два обзора.<sup>32,33</sup>

Кардиотоксичността на антрациклините може да бъде остра, ранна или късна. Остра токсичност, предимно надкамерна аритмия, преходна LV дисфункция и електрокардиографски (ECG) промени, се развива при <1% от пациентите веднага след инфузия и е обичайно обратима. Острата сърдечна дисфункция обаче може да е израз на миоцитна увреждане, което по-нататък е възможно да еволюира в ранна или късна кардиотоксичност.

Ранните ефекти настъпват през първата година от лечението, докато късните ефекти се манифестират след няколко години (средно 7 години след лечение).<sup>34,35</sup> При пациенти лекувани с обичайно използвани антрациклинови дози и >65 годишна възраст честотата на антрациклиновата HF може да достигне 10%.<sup>10</sup> Тази класификация (ранни и късни) се базира

на ретроспективни проучвания, при които понижаването на LV изтласкваща фракция (LVEF) е определено или след развитието на HF, или при случайни изследвания при педиатрични пациенти с карцином. Скорошно проучване на Cardinale *et al.*,<sup>36</sup> включващо 2625 пациенти (среден срок на проследяване 5.2 години), е показало 9% обща честота на кардиотоксичност след антрациклиново лечение, а 98% от случаите са настъпили през първата година и са били безсимптомни. Антрациклиновата кардиотоксичност е най-често явление, което се характеризира с непрекъснато прогресивно понижение на LVEF. Много от засегнатите пациенти може първоначално да бъдат безсимптомни, а клиничните прояви се появяват години по-късно, често в контекста на други провокиращи фактори, което може да значи, че антрациклините повлияват негативно компенсаторните механизми.<sup>37</sup>

Нещо повече, ако антрациклиновата сърдечна дисфункция се открие рано и се лекува с лекарства за HF, пациентите показват често добро функционално възстановяване. Напротив, ако пациентът се идентифицира късно след началото на сърдечната дисфункция, HF в типичните случаи е трудна за лечение.<sup>38</sup> Рисковите фактори за антрациклинова кардиотоксичност включват доживотна кумулативна доза, инфузионен режим и всяко състояние, което повишава чувствителността на сърцето, включително предшестваща сърдечна болест, хипертония, едновременна употреба на други химиотерапевтици или медиастинална лъчетерапия и по-голяма възраст (>65 години).<sup>13</sup> Растящото сърце е също особено уязвимо и педиатричните пациенти лекувани с антрациклини са с изключително висок риск от антрациклинова кардиотоксичност<sup>39</sup> (Таблица 2). При пациенти с един или повече рискови фактори за антрациклинова кардиотоксичност кривата кумулативна доза vs. кардиотоксичност е изместена наляво и тези пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани или да бъдат обсъдени алтернативни химиотерапевтици.

#### 2.1.1.2. Други конвенционални химиотерапии

Други конвенционални химиотерапии, които могат да причинят миокардна дисфункция и HF, са циклофосфамид, цисплатин, ифосфамид и таксани (паклитаксел и доцетаксел). Циклофосфамидната кардиотоксичност е относително рядка и се наблюдава главно при пациенти получаващи високи

**Таблица 2. Фактори свързани с риск от кардиотоксичност след лечение с антрациклини<sup>a</sup>**

Рискови фактори
<ul style="list-style-type: none"> <li>Кумулативна доза</li> <li>Женски пол</li> <li>Възраст <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;65 години</li> <li>Педиатрична популация (&lt;18 години)</li> </ul> </li> <li>Бъбречна недостатъчност</li> <li>Съпътстваща или предшестваща лъчетерапия включваща сърцето</li> <li>Съпътстваща химиотерапия <ul style="list-style-type: none"> <li>алкилиращи или антимиотротубулни средства</li> <li>имуно- и таргетни терапии</li> </ul> </li> <li>Предшестващи състояния <ul style="list-style-type: none"> <li>Сърдечни болести свързани с повишен миокарден стрес</li> <li>Артериална хипертония</li> <li>Генетични фактори</li> </ul> </li> </ul>

<sup>a</sup>Антрациклини (даунорубицин, доксорубицин, епирубицин, идарубицин) или антраценедион (митоксантрон).

доза (>140 mg/kg) преди костномозъчна трансплантация.<sup>40</sup> HF типично настъпва до няколко дни след приложение на лекарството, а рисковите фактори включват тотална болусна доза, по-голяма възраст, комбинирана терапия с други онкологични лекарства и медиастинално облъчване.<sup>41</sup> Някои алкилиращи средства подобни на циклофосфамид, като цисплатин и ифосфамид, причиняват макар и не често HF поради няколко патологични ефекта, включително миокардна исхемия. Допълнително, платина-съдържащата химиотерапия изисква приложение на голям интравенозен обем за избягване на платиновата токсичност. Често причина за първия или повторните епизоди на HF е по-скоро обемното претоварване при пациенти с предшестващо миокардно нарушение, отколкото пряката токсичност на тези лекарства. Доцетаксел, лекарство използвано често при карцином на гърдата, в комбинация с или след антрациклини, циклофосфамид или трастузумаб изглежда също повишава честотата на HF; но приносът на отделните средства при многолекарствени схеми е често труден за оценка.<sup>42</sup> Има съобщения предпологащи, че таксаните са може би по-безопасни при пациенти с предшестваща LV дисфункция, при които антрациклини трябва да се избягват,<sup>43</sup> но абсолютният кардиотоксичен риск при таксани е неизвестен. По отношение на пациентите с карцином на гърдата обаче има много спорове, поради това че действителната полза от употреба на антрациклини vs. таксани е неясна, тъй като тя е предназначена за тумори от типа на лимфомите или саркомите. Оценка на риск-полза трябва да включва както рисковите фактори при конкретния пациент, така и потенциалната ефикасност базираща се на особеностите на тумора.

#### 2.1.1.3. Имуноterapiи и таргетни terapiи

Напоследък имуноterapiите и таргетните terapiи доведоха до значително подобрене на ефикасността на онкологичните лекарства. Инхибицията на сигнализацията на рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор (HER2) с антитела [трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб-емтанзин (T-DM1)] или TKIs (лапатиниб) доведе до подобрене на клиничния изход при пациенти с HER2-позитивен карцином на гърдата, когато се съчетае с химиотерапия.<sup>44</sup> Първоначално, когато трастузумаб е бил приложено едновременно с антрациклини в изпитване с метастатичен рак на гърдата, кардиотоксичността е била висока.<sup>45</sup> Приложението на трастузумаб след антрациклини или използването на свободен от антрациклини хемотерапевтичен режим са понижали значително честотата на клиничната HF. В широкомащабни изпитвания на адювантна терапия при карцином на гърдата, всичките с проспективна оценка на сърдечните странични ефекти, честотата на сърдечната дисфункция е вариала между 7 и 34%, а HF [New York Heart Association (NYHA) клас III или IV] между 0 и 4%. Релативният риск от сърдечна дисфункция и HF е бил съответно 5.1 и 1.8.<sup>44</sup> При едновременна употреба на трастузумаб и антиметаболити или алкилиращи средства при пациенти със стомашен карцином, честотата на сърдечната дисфункция и HF е била съответно 5% и <1%.<sup>46</sup> Тези данни показват, че едновременната или предшестващата употреба на антрациклини повишава значително кардиотоксичността на трастузумаб. В упоменатите изпитвания обаче пациентите са били относително млади (средна възраст около 50-те години) и са имали нормална или почти нормална сърдечна функция (обичайно LVEF  $\geq$ 50%) без значима предшестваща сърдечна болест. Рискът от кардиотоксичност на трастузумаб при пациенти с предшестващи сърдечни състояния е

неизвестен. Това може да обясни защо някои изследователи са установили в регистри и по-висока честота на сърдечните странични ефекти. В ретроспективно обсервационно проучване базиращо се на кодовете на Международната класификация на болестите (без достъп до данни за LVEF), кумулативната честота на комбинацията от сърдечна дисфункция или HF при пациенти лекувани с антрациклини и трастузумаб е била съответно 6.2% и 20.1% след 1 и 5 години.<sup>47</sup> Подобно покачване на кардиотоксичността във времето не се наблюдава в изпитвания с трастузумаб като адювантна терапия при карцином на гърдата; всъщност се намира нисък риск от поява на последваща кардиотоксичност след приключване на терапията с трастузумаб.<sup>48-51</sup> Данни от дългосрочно проследяване (до 10 години) са насърчителни, поради липса на късна поява на HF при пациенти с нисък базален сърдечно-съдов риск лекувани с трастузумаб.<sup>48-51</sup> За разлика от антрациклините, кардиотоксичността на трастузумаб се манифестира типично по време на лечението. Това доведе до въвеждането на различни протоколи за проследяване за кардиотоксичност, които се различават между различните страни и центрове. По принцип, трастузумаб-асоцираната кардиотоксичност не се счита за зависима от кумулативната доза, въпреки че се съобщава за двукратно повишена честота на LV дисфункция при пациенти лекувани в продължение на 24, вместо обичайните 12 месеца.<sup>49</sup> Трастузумаб-индуцираната LV дисфункция и HF са обикновено обратими след спиране на трастузумаб и/или лечение с терапии за HF.<sup>52</sup> Механизмът на анти-HER2 индуцираната лекарствена кардиотоксичност включва структурни и функционални промени в контрактилните протеини и митохондрии, но рядко води до клетъчна смърт, което обяснява потенциалната обратимост.<sup>53,54</sup> Рискови фактори за анти-HER2 индуцираната лекарствена кардиотоксичност са предшестваща експозиция на антрациклини, кратък интервал (3 седмици vs. 3 месеца) между лечението с антрациклини и анти-HER2, предшестваща артериална хипертония, ниска LVEF и по-голяма възраст.<sup>3,55</sup> Едно от най-важните клинични последствия от трастузумаб-индуцираната кардиотоксичност е прекъсване на лечението, което от своя страна води до по-често рецидивирание на карцинома.<sup>56</sup> При пациенти с HER2-позитивен карцином на гърдата получаващи адювантен трастузумаб кардиотоксичността е била най-честата причина за прекъсване на лечението: в 13.5% от случаите (в 30% HF, а в 70% безсимптомно понижение на LVEF). В повечето регистри на карцином на гърдата с трастузумаб лечението е било спряно, когато пациентите са развили HF или (при безсимптомни пациенти) когато LVEF е спаднала под 45%.<sup>52</sup> Липсват рандомизирани изпитвания доказващи, че лекарствата за HF биха подобрили функцията при пациенти с трастузумаб-асоцирана сърдечна дисфункция. Все пак, аналогично на опита при пациенти с антрациклинова кардиотоксичност, трастузумаб-асоцираната сърдечна дисфункция би могла да претърпи подобрене, когато тези пациенти се лекуват с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE).<sup>36,38</sup>

Рискът от кардиотоксичност при други таргетни анти-HER2 terapiи (лапатиниб, пертузумаб и T-DM1) изглежда подобен на този с трастузумаб. В голямо изпитване при пациенти с карцином на гърдата сравняващо ефикасността на самостоятелен адювантен трастузумаб vs. трастузумаб и адювантен лапатиниб при >8000 жени със среден срок на проследяване 4.5 години, честотата на кардиотоксичността е вариала между 2 и 5%, а 2 до 3% от жените са развили HF.<sup>57</sup> В това изпитване, при което сърдечната функция се оценява

проспективно и сравнява с предварителните данни, са били използвани съвременни схеми на адювантна или неoadювантна химиотерапия, включително антрациклини при >70% от пациентите. Кардиотоксичният риск от T-DM1 и пертузумаб също изглежда подобен на този с трастузумаб, въпреки че все още не разполагаме с проспективни данни от големи адювантни изпитвания.<sup>58,59</sup>

#### 2.1.1.4. Инхибиция на сигналния път на съдовия ендотелен растежен фактор

Инхибицията на сигналния път на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) носи полза при пациенти с диагностициране на един или няколко различни солидни карцинома, но някои VEGF инхибитори могат да имат обратими или необратими сърдечни странични ефекти, особено когато се използват с или след конвенционална химиотерапия. В голямо изпитване при пациенти с карцином на гърдата, при което е била направена проспективна оценка на сърдечната функция, анти-VEGF антиятло бевацизумаб използвано след химиотерапия е индуцирало LV дисфункция при 2% от пациентите, а HF (NYHA III или IV) при 1% от пациентите.<sup>60</sup> Подобна кардиотоксичност се установява за TKIs, като сунитиниб, пазопаниб и акситиниб. Тези лекарства индуцират сърдечна дисфункция при 3–15% от пациентите, а симптомна HF при 1–10% от пациентите.<sup>61–64</sup> Други анти-VEGF инхибитори, като сорафениб и вандетаниб също индуцират сърдечна дисфункция, но липсват проспективни данни от големи клинични изпитвания. Скорошен мета-анализ прави оценка на риска от застойна HF свързан с всички одобрени от US Food and Drug Administration VEGF рецепторни TKIs. Включени са общо 10 647 пациенти от 21 рандомизирани изпитвания фаза II и III използващи одобрени VEGF рецепторни TKIs (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, вандетаниб, кабозантиниб, понатиниб и регорафениб). Наблюденията показват сигнификантно 2.69-кратно нарастване на риска за застойна HF от всяка степен с VEGF рецепторни TKIs в сравнение с контроли, които не са получавали TKIs. Все пак, рискът от тежка HF не нараства значимо. Рискът при относително специфични TKIs (акситиниб) е подобен на този при относително неспецифични TKIs (сунитиниб, сорафениб, вандетаниб и пазопаниб).<sup>65</sup>

VEGF инхибиторите причиняват и значителна артериална хипертония, която потенциално засяга сърдечната функция.<sup>66</sup> Много онкологични анти-VEGF лекарства инхибират повече сигнални пътища и идентификацията на патофизиологичния механизъм причиняващ кардиотоксичност може да бъде трудна (вижте Таблица 3 и точка 2.5).<sup>67,68</sup> Трудна е точна оценка на прогнозата при пациенти развиващи кардиотоксичност с тези лекарства, тъй като повечето от тези медикаменти се използват при пациенти с метастатична болест и ограничена преживяемост. Все пак, може да се спекулира, че ако хипертонията се постави под контрол по време на терапията, потенциалната честота на HF може да бъде редуцирана. Същевременно, ако се развие сърдечна дисфункция, тя може да се окаже обратима при голям брой пациенти поставени на подходяща и интензивна терапия за HF.<sup>69</sup>

#### 2.1.1.5. Инхибиция на BCR-ABL киназата

Инхибицията на BCR-ABL киназата от малки молекули, като иматиниб, подобри радикално прогнозата при пациенти с няколко форми на хронична левкемия и някои видове гастро-интестинални стромални тумори Въпреки че началните съобщения предположиха риск от иматиниб-индуцирана

кардиотоксичност, анализът на големи кохорти не потвърди тези данни.<sup>73</sup> Нови по-мощни инхибитори на BCR-ABL, като нилотиниб и понатиниб, също демонстрираха връзка със сърдечно-съдови събития.<sup>74,75</sup>

#### 2.1.1.6. Протеазомни инхибитори

Протеазомните инхибитори са относително нова линия на лечение при мултиплен миелом. Бортезомиб и карфилзомиб са двете клинично достъпни лекарства причиняващи сърдечна дисфункция. Протеазомите, протеинни комплекси отговорни за разграждането на дисфункционални или ненужни протеини, имат важна поддържаща функция в кардиомиоцита, а при нарушение на тази поддържаща функция може да се очаква сърдечна дисфункция и други сърдечни проблеми.<sup>76</sup> Честотата на HF на фона на бортезомиб е относително ниска (до 4%) в сравнение с карфилзомиб, въпреки че понякога тя се агравира от едновременната употреба на стероиди.<sup>77</sup> Карфилзомиб е по-мощен и необратим протеазомен инхибитор, а предварителните данни подсказват значително по-висок риск от HF (до 25%).<sup>78,79</sup>

**Таблица 3. Фактори свързани с риск от кардиотоксичност след употреба на анти-HER2 съединения и VEGF инхибитори<sup>70-72</sup>**

Средство	Рискови фактори
<b>Анти-HER2 съединения</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Антитела               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Трастузумаб</li> <li>- Пертузумаб</li> <li>- T-DM1</li> </ul> </li> <li>Тирозин киназен инхибитор               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Лапатиниб</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Предшестващо или едновременно антрациклиново лечение (<i>кратък интервал между антрациклиново и анти-HER2 лечение</i>)</li> <li>Възраст (&gt;65 години)</li> <li>Висок BMI &gt;30 kg/mg<sup>2</sup></li> <li>Предшестваща LV дисфункция</li> <li>Артериална хипертония</li> <li>Предшестваща лъчетерапия</li> </ul>
<b>VEGF инхибитори</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Антитела               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Бевацизумаб</li> <li>- Рамуцирумаб</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Предшестваща HF, сигнификантна CAD или левостранна VHD (напр. митрална регургитация), хронична исхемична кардиомиопатия</li> <li>Предшестваща употреба на антрациклин</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Тирозин киназни инхибитори               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Сунитиниб</li> <li>- Пазопаниб</li> <li>- Акситиниб</li> <li>- Нератиниб</li> <li>- Афатиниб</li> <li>- Сорафениб</li> <li>- Дасатиниб</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Артериална хипертония</li> <li>Предшестваща сърдечна болест</li> </ul>

BMI = body mass index (индекс на телесната маса); CAD = coronary artery disease (коронарна артериална болест); HER2 = human epidermal growth factor receptor 2 (рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор); HF = heart failure (сърдечна недостатъчност); MI = myocardial infarction (миокарден инфаркт); VEGF = vascular endothelial growth factor (съдов ендотелен растежен фактор); VHD = valvular heart disease (клапна сърдечна болест).

#### 2.1.1.7. Лъчетерапия

Реалната честота на радиационната кардиотоксичност е трудна за оценка по няколко причини. Те включват дълъг



**Таблица 4. Базални рискови фактори за кардиотоксичност**

Настояща миокардна болест	Демографски и други CV рискови фактори
<ul style="list-style-type: none"> <li>Сърдечна недостатъчност (със запазена или понижена изтласкваща фракция)</li> <li>Безсимптомна LV дисфункция (LVEF &lt;50% или повишен натриуретичен пептид<sup>a</sup>)</li> <li>Данни за CAD (предшествващ миокарден инфаркт, ангина, PCI или CABG, миокардна исхемия)</li> <li>Умерена или тежка VHD с LVH или LV нарушение</li> <li>Хипертонична болест на сърцето с LV хипертрофия</li> <li>Хипертрофична кардиомиопатия</li> <li>Дилатативна кардиомиопатия</li> <li>Рестриктивна кардиомиопатия</li> <li>Сърдечна саркоидоза със засягане на миокарда</li> <li>Сигнификантни сърдечни аритмии (напр. AF, камерни тахикардии)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Възраст (педиатрична популация &lt;18 години; &gt;50 години за трастузумаб; &gt;65 години за антрациклините)</li> <li>Фамилна анамнеза за CV болест (&lt;50 години)</li> <li>Артериална хипертония</li> <li>Захарен диабет</li> <li>Хиперхолестеролемия</li> </ul>
Предшествващо кардиотоксично онкологично лечение	Рискови фактори в начина на живот
<ul style="list-style-type: none"> <li>Предшествваща употреба на антрациклин</li> <li>Предшествващо лъчелечение на гръдния кош или медиастина</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тютюнопушене</li> <li>Висок прием на алкохол</li> <li>Затлъстяване</li> <li>Обездвижване</li> </ul>

AF = atrial fibrillation ( предсърдно мъждене); CABG = coronary artery bypass graft (коронарен артериален байпас); CAD = coronary artery disease (коронарна артериална болест); CV = cardiovascular (сърдечно-съдова/и); LV = left ventricular (левокамерна, левокамерно); LVEF = left ventricular ejection fraction (левокамерна изтласкваща фракция); LVH = left ventricular hypertrophy (левокамерна хипертрофия); VHD = valvular heart disease (клапна сърдечна болест).

<sup>a</sup>B-тип натриуретичен пептид >100pg/ml или N-терминал про-B-тип натриуретичен пептид >400pg/ml при липса на алтернативна причина.

период между експозиция и клинична изява на сърдечната болест, едновременна употреба на кардиотоксична химиотерапия, непрекъснато подобряване на радиационните техники, промени в лекуваната популация и невъзможност за обясняване на сърдечната болест с предшествващата лъчелечение, въпреки нарастващото познание на сърдечно-съдовите специалисти за дългосрочните й странични ефекти. Някои проучвания са установили релативен риск от фатални сърдечно-съдови събития между 2.2 и 12.7 сред преживелите ходжкинов лимфом и между 1 и 2.2 при пациенти с карцином на гърдата.<sup>80,81</sup> Абсолютният допълнителен риск от смърт варира между 9.3 и 28 на 10 000 човеко-години проследяване.<sup>80</sup> Рискът от HF сред преживелите е нараснал 4.9 пъти.<sup>81</sup> При пациенти с карцином на гърдата лекувани в периода 1980–2000 г., рискът от кардиотоксичност е бил най-висок при пациенти подложени както на лъчелечение на лявата гръдна половина, така и на кардиотоксична химиотерапия, което предполага синергичен ефект върху сърдечния риск.<sup>82</sup> Манифестната интерстициална миокардна фиброза е честа при радиационната кардиотоксичност, като лезиите са с различни обеми и разпространение.<sup>80</sup> Сред 1820 възрастни преживели карцином в детска възраст (средна възраст 31 години; среден период след поставяне на диагноза 23 години) подложени на антрациклинова химиотерапия ( $n = 1050$ ), облъчване на гръдния кош ( $n = 306$ ) или и двете

заедно ( $n = 464$ ), 22% от преживелите подложени на изолирана лъчелечение са били с данни за диастолна дисфункция, а 27.4% са показали намален работен капацитет (<490 m при 6-минутна разходка).<sup>83</sup> Сistolна дисфункция се наблюдава по принцип при комбиниране на лъчелечението с антрациклини. HF може да се влоши и при съпътстваща радиационна клапна сърдечна болест (valvular heart disease, VHD) и CAD и с годините да претърпи развитие.

## 2.1.2. Диагностични и терапевтични мерки

### 2.1.2.1. Скрининг, рискова стратификация и стратегии за ранно откриване

Първата стъпка за идентифициране на пациентите с повишен риск от кардиотоксичност се състои от внимателна начална оценка на сърдечно-съдовите рискови фактори (Таблица 4). Ограничен брой проучвания са генерирали рискови скорове за различни кохорти онкологични пациенти.<sup>39,84</sup> Никой от тези рискови скорове обаче не е валидиран проспективно, а при калкулиране на индивидуалния риск е необходима клинична преценка. Оценката на риска задължително включва клинична анамнеза и физикално и базално изследване на сърдечната функция. В допълнение могат да се имат предвид сърдечни биомаркери (натриуретични пептиди или тропонини); за предпочитане е при контролните изследвания да се използват едни и същи видове анализи с цел повишаване на сравнимостта. Основно значение има откриването на субклинични сърдечни отклонения, които могат да повлияят на клиничното решение за избор на химиотерапия, показаната за кардиопротекция или по-чести контролни прегледи (напр. безсимптомна LV дисфункция). И накрая, базалната оценка на сърдечно-съдовите рискови фактори позволява правилна интерпретация на последващите резултати/промени по време на редовните контролни прегледи. Предварителната оценка на риска се извършва често от онкологичен тим, но насочването за кардиологична оценка е силно препоръчително при високорискови пациенти. Високият риск се определя по броя и тежестта на рисковите фактори. Пациенти с висок риск от развитие на кардиотоксичност трябва да бъдат прегледани от кардиолог с опит в тази област или при нужда от специализиран кардио-онкологичен тим.

Стратегиите за скрининг и откриване на кардиотоксичност включват образни кардиологични методи [ехокардиография, нуклеарна образна диагностика, сърдечен магнитен резонанс (cardiac magnetic resonance, CMR)] и

**Таблица 5. Еквивалентни антрациклинови дози: бързата инфузия на доксорубицин е приета за референция<sup>94</sup>**

Лекарство	Относителна кардиотоксичност	Честотата на HF се покачва >5% при превишаване на кумулативната доза (mg/m <sup>2</sup> )
Доксорубицин в бърза инфузия	1	400
Епирубицин	0.7	900
Даунорубицин	~0.75	800
Идарубицин	0.53	150

**Таблица 6. Предлагани диагностични средства за откриване на кардиотоксичност**

Методика	Актуални диагностични критерии	Предимства	Основни ограничения
<b>Ехокардиография:</b> - 3D-оценка на LVEF - 2D метод на Simpson за оценка на LVEF - GLS	<ul style="list-style-type: none"> <li>LVEF: &gt;10 процентни пункта понижение до стойност под LLN показва наличие на кардиотоксичност.</li> <li>GLS: &gt;15% относителна процентна редукция спрямо базалните стойности показва възможен риск от кардиотоксичност.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Широка достъпност.</li> <li>Липса на облъчване.</li> <li>Оценка на хемодинамиката и други сърдечни структури.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Вариации в оценките между различните изпълнители.</li> <li>Качество на образа.</li> <li>GLS: разлики между използваните ехографи, технически изисквания.</li> </ul>
<b>Нуклеарна образна кардиодиагностика (MUGA)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;10 процентни пункта понижение на LVEF при стойност &lt;50% идентифицира пациенти с кардиотоксичност.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Възпроизводимост</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Кумулативна лъчева експозиция.</li> <li>Ограничена структурна и функционална информация за другите сърдечни структури.</li> </ul>
<b>Сърдечен магнитен резонанс</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Обичайно се използва, ако другите методики са недиагностични или за потвърждаване на наличието на LV дисфункция при гранична LVEF.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Точност, възпроизводимост.</li> <li>Откриване на дифузна миокардна фиброза с помощта на T1/T2 мепинг и оценка на ECVF.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ограничена достъпност.</li> <li>Приспособимост на пациента (клаустрофобия, задържане на дишането, дълго време за получаване на данните).</li> </ul>
<b>Сърдечни биомаркери:</b> - Тропонин I - Високо-чувствителен тропонин I - BNP - NT-proBNP	<ul style="list-style-type: none"> <li>Покачането им идентифицира пациенти получаващи антрациклини, които могат да имат полза от употреба на ACE-Is.</li> <li>За рутинно приложение на BNP и NT-proBNP с цел проследяване на високорискови пациенти са нужни допълнителни изследвания.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Точност, възпроизводимост.</li> <li>Широка достъпност.</li> <li>Висока чувствителност.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Недостатъчно данни за определяне на значението на лежите повишения.</li> <li>Вариации в различните видове анализи.</li> <li>Ролята на рутинното проследяване не е ясно установена.</li> </ul>

ACE-Is = angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-инхибитори); BNP = B-type natriuretic peptide (B-тип натриуретичен пептид); ECVF = extracellular volume fraction (фракция на екстрацелуларния обем); GLS = global longitudinal strain (глобален надлъжен стрейн); LV = left ventricular (левокамерна); LLN = lower limit of normality (долна граница на нормата); LVEF = left ventricular ejection fraction (левокамерна изтласкваща фракция); MUGA = multigated radionuclide angiography (многофазова радионуклидна ангиография); NT-proBNP = N-terminal fragment B-type natriuretic peptide (N-терминален фрагмент на B-тип натриуретичен пептид).

биомаркери (тропонин, натриуретични пептиди) (вижте Таблица 6). Изборът на методика зависи от локалната експертиза и наличност, а трябва и да се имат предвид няколко важни основни принципа:

- За непрекъснат скрининг през целия период на лечение трябва да се използват едни и същи образни методи и/или лабораторни биомаркерни анализи. Категорично се препоръчва, да не се сменят скрининговите методики или анализи.
- Предпочитат се методите и тестовете с най-добра възпроизводимост.
- Предпочитат се образни методи, които дават подходяща допълнителна клинична информация (т.е. деснокамерна функция, пулмонални налягания, клапна функция, оценка на перикарда).
- Препоръчва се при възможности да се прилага висококачествен свободен от облъчване образен метод.

Точният момент и честотата на образното изследване и/или пробите за биомаркери зависят от специфичното онкологично лечение, общата кумулативна доза кардиотоксична химиотерапия, схемата и продължителността на провеждането ѝ и базалния сърдечно-съдов риск при пациента.

#### 2.1.2.2. Сърдечно-съдови мерки при пациенти лекувани с антрациклини

При пациенти подложени на адювантно лечение с антрациклини трябва да се направи базална оценка на сърдечната функция. Ако се установи систолна дисфункция или значима VHD, пациентът трябва да се консултира с онкологичния тим и трябва да се обсъдят възможностите за не-антрациклин съдържаща химиотерапия и/или кардиопротекция. Ако се използва такава, трябва да се направи повторна оценка на сърдечната функция в края на лечението, особено при пациенти с повишен риск от кардиотоксичност или с планирано последващо лечение с потенциално кардиотоксична таргетна терапия. При режими съдържащи висока доза антрациклини и при пациенти с висок базален риск след кумулативна обща доза доксорубицин (или еквивалентен препарат) от 240 mg/m<sup>2</sup> трябва да се има предвид по-ранна оценка на сърдечната функция (вижте Таблица 5).<sup>10,31,85</sup> Първоначално трябва да се направи изследване на поне един сърдечен биомаркер, високочувствителен тропонин (I или T) или натриуретичен пептид, а с всеки цикъл на антрациклин-съдържаща химиотерапия се предлага да се прави изследване за високочувствителен тропонин I.<sup>86,87</sup> До момента не е потвърдено, че тази предложена терапия предотвратява или облекчава проявите на дългосрочна токсичност, но покачането на сърдечните биомаркери идентифицира пациентите

с по-висок риск от кардиотоксичност, които биха могли да имат полза от мерки за превенция на кардиотоксичността.

### 2.1.2.3. *Сърдечно-съдови мерки при пациенти лекувани с анти-HER2*

Пациенти подложени на анти-HER2 терапия често, макар и не винаги, са получили антрациклини преди стартиране на таргетната терапия. В такива случаи наблюдението трябва да започне преди началото на приложение на антрациклини. Стандартният скрининг по време на лечение зависи от локалните протоколи и препоръки, но в типичните случаи контролните кардиологични прегледи се извършват на всеки 3 месеца по време на и веднъж след завършване на лечението с анти-HER2. Някои изследователи са установили, че честотата на клинично значимата трастузумаб-индуцирана сърдечна дисфункция е значително по-ниска, когато потвърдителна LV оценка се прави 3 седмици след началното (безсимптомно) понижение на LVEF.<sup>52</sup> Няколко проучвания демонстрираха подобрене на ранното откриване на понижена LVEF, когато по време на адювантно лечение с трастузумаб се използват на всеки 3 месеца тропонини и speckle tracking ехокардиография. Предвид вариациите във времето до появяване на трастузумаб-индуцирана LV дисфункция, при пациенти с висок базален риск трябва да се има и в предвид изследване на тропонин на всеки цикъл.<sup>88-90</sup>

### 2.1.2.4. *Сърдечно-съдови мерки при пациенти лекувани с VEGF инхибитори*

Изборът по отношение на честотата и продължителността на проследяване при различни VEGF инхибитори, за които се знае че причиняват миокардна дисфункция, все още се нуждае от уточняване. След предварителната оценка някои пациенти показват развитие на LV дисфункция скоро след началото на лечението, докато при други тя се забавя с няколко месеца. Ако началният риск е висок, вероятно е подходящо да се обсъди ранен клиничен контрол през първите 2-4 седмици след започване на терапия с таргетната молекула, например, със сунитиниб, сорафениб или пазопаниб. След това, листовките на всички тези лекарства препоръчват периодично нова оценка на сърдечната функция, но не посочват специфично кога и как. Понастоящем е разумно да се има предвид периодична ехокардиография, например, на всеки 6 месеца до стабилизиране на стойностите на LVEF. За съжаление, няма достатъчно информация подкрепяща конкретна специфична стратегия на проследяване. Едно обсервационно проучване подсказва, че на всеки 2-3 месеца трябва да се прави проследяване с тропонин или N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP), а ехокардиографията е открила миокардна токсичност при 33% от пациентите получаващи VEGF инхибитори за бъбречно-клетъчен карцином.<sup>9</sup>

### 2.1.2.5. *Скрининг и стратегии за ранно откриване*

Всички пациенти получаващи кардиотоксична химиотерапия трябва да бъдат подложени на кардиологична оценка, включително LV функция, при проследяването след приключване на лечението. Скорашно проучване съобщава за 9% честота на LV дисфункция след антрациклинова химиотерапия при голяма неселекционирана кохорта от 2625 пациенти, доловима в 98% от случаите до 12 месеца след последния химиотерапевтичен цикъл.<sup>38</sup> Дългосрочно проследяване трябва да се обсъди при тези, които развиват признаци на кардиотоксичност по време на лечението и при тези, които са започнали да получават кардиопротективна

терапия, за да се определи дали е разумно да се изпробва постепенно спиране на тази терапия. Има данни, че възрастни подложени на високи кумулативни дози антрациклини и/или облъчване на гръдния кош трябва да бъдат следени до края на живота си, каквато е препоръката при преживелите злокачествена болест в детска възраст.<sup>91,92</sup> По тази причина, в момента се разработват препоръки за проследяване на преживелите карцином с начало в зряла възраст.<sup>4,93</sup>

Предварителна ехокардиографска оценка на LV функция се препоръчва преди започване на потенциално кардиотоксично онкологично лечение при всички пациенти, независимо от клиничната анамнеза, с цел определяне на базалния риск. При нискорискови пациенти (нормална базална ехокардиограма, липса на клинични рискови фактори) трябва да влиза в съображение ехокардиографско изследване на всеки 4 цикъла анти-HER2 лечение или след 200 mg/m<sup>2</sup> доксорубицин (или еквивалент) при лечение с антрациклини. Почест контрол може да се обсъди при пациенти с абнормна базална ехокардиография (т.е. понижена или долногранична LVEF, структурна сърдечна болест) и тези с по-висок базален клиничен риск (т.е. предшествващи антрациклини, предшествващ MI, лечение за HF). При преживели пациенти със завършена по-високодозна антрациклин-съдържаща химиотерапия ( $\geq 300$  mg/m<sup>2</sup> доксорубицин или еквивалент) или с проявена кардиотоксичност (т.е. LV дисфункция) изискваща лечение по време на химиотерапията трябва да се предвиди проследяване с ехокардиография на 1 и 5 години след приключване на онкологичното лечение.

Оптималният метод, обхват и честота на проследяване при възрастни пациенти подложени на кардиотоксично онкологично лечение, които са безсимптомни към момента на началното лечение, остават неясни и често се базират по-скоро на експертен консенсус, отколкото на данни от изпитвания.<sup>95</sup> Ретроспективни обсервационни данни при възрастни пациенти с карцином на гърдата лекувани адювантно с антрациклини показват, че рискът от развитие на застойна сърдечна недостатъчност продължава да нараства при >10-годишно проследяване.<sup>96</sup> При дългосрочно проследяване на пациенти с проведено адювантно антрациклиново лечение последвано от трастузумаб обаче не е наблюдавано подобно нарастване на риска от застойна сърдечна недостатъчност.<sup>49,50</sup> Този резултат се дължи най-вероятно на факта, че последните пациенти са били значително по-млади и по тази причина рискът им от развитие на кардиотоксичност е бил по-нисък. На базата на тези наблюдения изглежда правилно при лекувани с антрациклини по-възрастни пациенти и пациенти с рискови фактори за кардиотоксичност да се провежда редовно и дългосрочно наблюдение.

### 2.1.2.6. *Диагностични средства за откриване на миокардна токсичност*

**Електрокардиография.** ECG се препоръчва при всички пациенти преди и по време на лечението. Тя е полезна за откриване на всякакви ECG признаци на сърдечна токсичност, включително тахикардия в покой, ST-T промени, проводни нарушения, удължаване на QT интервала или аритмии. Все пак, тези ECG промени не са специфични и могат да бъдат отдадени на други фактори (вижте Таблица 10). Заслужава си да се отбележи, че тези ECG промени могат да бъдат преходни и да не са свързани с развитие на хронична кардиомиопатия.

**Ехокардиография.** Ехокардиографията е метод на избор за откриване на миокардна дисфункция преди, по време на и след онкологично лечение (вижте Таблица 6).<sup>85,95</sup> В слу-

чай че не се използва триизмерна (three-dimensional, 3D) ехокардиография, която е най-добрият ехокардиографски метод за измерване на LVEF при ясни очертания на ендокарда, при тези пациенти се препоръчва двуизмерният (two-dimensional, 2D) бипланов метод на Simpson за определяне на LV обеми и изтласкваща фракция. Определението за причинена от онкологични терапевтици сърдечна дисфункция (cancer therapeutics-related cardiac dysfunction, CTRCD) е понижаване на LVEF с >10 процентни пункта до стойност под долната граница на нормата.<sup>85,97</sup> Такова понижение трябва да бъде потвърдено с повторна образна сърдечна оценка, направена 2–3 седмици след първото диагностично изследване показващо начално понижаване на LVEF. Понижението на LVEF може да бъде категоризирано допълнително като симптомно или безсимптомно или по отношение на обратимостта.<sup>85</sup> Въпреки че точният интервал не е установен, ехокардиографското изследване трябва да бъде повторено по време на проследяването с цел да се установи възстановяване или са да установи необратима LV дисфункция. Ехокардиографията позволява откриване и на други усложнения на онкологичната терапия, включително клапна и перикардна болест и данни насочващи към пулмонална хипертония.<sup>98,99</sup>

Основно ограничение на 2D ехокардиографията е нейната средна възпроизводимост, която може да се подобри чрез употреба на 3D ехокардиография. Последната показва най-добра възпроизводимост между отделните изследвания,<sup>100</sup> но остава зависима от качеството на образа, достъпността и опита на оператора. В идеалния случай, с цел намаляване на вариабилитета при последователни оценки измерванията на LVEF при пациенти с онкологична болест трябва да бъдат направени от един и същ изследовател с една и съща апаратура.<sup>85</sup>

Друг полезен ехокардиографски метод е контрастната ехокардиография показана при пациенти със субоптимални ехокардиограми, която се прави с цел подобряване на очертанията на LV ендокард. Стрес-ехокардиография може да бъде полезна за оценка на пациенти с умерена или висока предтестова вероятност за CAD, но липсват данни за прогностичната ѝ стойност за предсказване на HF при онкологични пациенти. Доплеровата образна диагностика на миокарда с визуализация на деформацията е обещаващ метод и употребата ѝ трябва да се има предвид винаги когато е възможно. Няколко скоростни проучвания показаха значението на модела на деформация за ранно откриване на LV дисфункция дължаща се на онкологична терапия.<sup>92</sup> Има съобщения, че глобалният систолен лонгитудинален миокарден стрейн (global [systolic] longitudinal [myocardial] strain, GLS) предсказва точно последващо понижаване на LVEF.<sup>101,102</sup> Релативна процентна редуция на GLS с >15% спрямо базалните данни се счита за патологична и е маркер за ранна субклинична LV дисфункция. До стандартизиране на образната оценка на стрейна със съществуващите ехокардиографски настоящите препоръки са да се използва една и съща апаратура за лонгитудинално проследяване на пациенти с карцином с цел улесняване на интерпретацията на резултатите. Тези съвременни ехокардиографски измервания, когато са възможни, се предпочитат като основа за клиничните решения, ако са извършени с достатъчна компетентност в лаборатории специализирани в изследванията за сърдечна лекарствена безопасност.<sup>103</sup>

*Диастолната дисфункция* е честа при пациенти с карцином както първоначално, така и по време на лечението; няма

доказателства обаче, че лечението трябва да бъде спряно въз основа на тази находка.

*Нуклеарна образна диагностика на сърцето.* От много години се използва оценка на LV функция с помощта на многофазова (multigated) радионуклидна ангиография за диагностициране на индуцирана от химиотерапията кардиотоксичност с добра прецизност и възпроизводимост<sup>104</sup> при малко технически ограничения. Използването ѝ обаче се ограничава от лъчевата експозиция и от получаването на малко допълнителна информация за сърдечната структура и хемодинамика (вижте Таблица 6). Тъй като ехокардиографията и многофазовата радионуклидна ангиография имат различни референтни стойности, за базални и контролни изследвания трябва да се използва една и съща методика.<sup>105,106</sup>

*Сърдечен магнитен резонанс.* CMR (cardiac magnetic resonance) е полезно средство за оценка на сърдечната структура и функция. То се използва за определяне на причината за LV дисфункция и при трудни случаи (т.е. гранични или противоречиви резултати от други образни методи).<sup>93,107</sup> Той служи и за оценка на перикарда, особено при пациенти с облъчване на гръдния кош. Късните образи с гадолиний (gadolinium) могат да бъдат полезни за откриване на циркаризация или фиброза, които имат прогностично значение в контекста на нарушена LV функция.<sup>108,109</sup> Допълнително, CMR е отличен тест за комплексна оценка при сърдечни маси и инфилтративни състояния. Уникалните възможности на CMR за тъканна характеристика (т.е. възпаление и едем) се използват, когато се извършва T2 и T1 мепинг и количествена оценка на обема на екстрацелуларната фракция (вижте Таблица 6). Дифузната антрациклинова фиброза не може да се оцени с конвенционалните методи на късно гадолиниево контрастиране.<sup>107</sup>

*Сърдечни биомаркери.* Употребата на сърдечни биомаркери влиза в съображение с цел откриване на ранно сърдечно увреждане (вижте Таблица 6). Предизвикателство при наличните публикувани данни е определянето на точния момент за лабораторно изследване в хода на химиотерапията, уточняването на горната граница на нормата за даден специфичен тест, употребата на различни лабораторни анализи, както и определянето на подходяща стратегия за действие при получаване на патологични резултати.<sup>86,110</sup> Настоящем липсват ясни доказателства в полза на отлагане или спиране на химиотерапията или таргетните терапии въз основа на новопоявили се абнормни стойности на биомаркерите, особено с използването на все по-чувствителни анализи. Патологичните биомаркерни резултати показват обаче повишен риск от кардиотоксичност.

Едноцентрови проучвания показват при пациенти получаващи високодозова комбинирана химиотерапия, че новопоявило се покачване на сърдечен тропонин I спрямо нормални базални стойности, особено когато покачванията на тропонина персистира, може би идентифицира тези, които развиват сърдечна дисфункция с неблагоприятна прогноза и които биха могли да имат полза от лечение с ACE инхибитори. При пациенти лекувани с трастузумаб, особено при предшествващо лечение с антрациклини, покачването на тропонин I дава възможност за идентифициране на пациенти, които ще получат сърдечна дисфункция, която няма да претърпи обратно развитие въпреки лечението за HF.<sup>88</sup>

Новото покачване на серумния тропонин I получено с високочувствителни тропонин I анализи при пациенти получаващи антрациклини и/или трастузумаб предсказва последваща LV дисфункция.<sup>89</sup> При пациенти с карцином на

гърдата малко проучване е демонстрирало, че комбинацията от високочувствителен тропонин и GLS вероятно има най-висока чувствителност (93%) и негативна предсказваща стойност (91%) за предвиждане на кардиотоксичност.<sup>101</sup>

Ролята на сърдечните биомаркери за откриване на кардиотоксичност, дължаща се на таргетни молекулни терапии включващи трастузумаб, е все още неясна. Данните подкрепящи проследяване с помощта на тропонин с цел предсказване на бъдеща LV дисфункция при употреба на други имуни и таргетни онкологични терапии са все още ограничени.

Употребата на натриуретични пептиди в диагностиката на HF е широко разпространена, а дори и много ниски стойности могат да идентифицират високорискови пациенти и да насочат терапията.<sup>113</sup> В условията на химиотерапия B-натриуретичният пептид (B-type natriuretic peptide, BNP) и NT-proBNP може би са полезни, но ролята им за рутинно проследяване с цел разграничаване на високорискови пациенти не е установена.<sup>114</sup> Бъдещите проучвания трябва да определят кога е оптималният момент за изследване на биомаркери при различни химиотерапии и да уточнят горните граници за всеки анализ с цел по-добро ориентиране на клинициста.

Стратегии на проследяване и лечение. Определянето на подходящото време и честотата на контролните прегледи с цел детекция на кардиотоксичност посредством ехокардиография и биомаркери трябва да са в контекста на индивидуалните особености на пациента, свързани с неговия базален сърдечно-съдов риск и спецификата на протокола на предписаното му онкологично лечение. Най-важният момент е рисковата стратификация целяща определяне на честотата на изследванията и осигуряване на условия за по-ранен преглед на по-високорисковите пациенти, за да не бъдат пропуснати ранните прояви на токсичност.<sup>115</sup> Тя се основава на експертни мнения, тъй като липсват доказателства определящи оптималната стратегия на проследяване водеща до благоприятно повлияване на клиничния изход. Необходими са по-нататъшни изследвания за установяване на оптималния момент и честота на изследване на биомаркерите при различни онкологични схеми на лечение, за уточняване на горните референтни граници на всеки анализ и за по-добро ориентиране на клинициста към подходяща кардиопротективна терапия при конкретния онкологичен пациент.

Пациентите развиващи безсимптомна LV дисфункция или HF по време на онкологична терапия вероятно имат полза от лечение с ACE инхибитори или ангиотензин II рецепторни блокери (ARBs) и бета-блокери подобно на общата популация пациенти с HF.<sup>116</sup> По-конкретно, пациенти с антрациклин-индуцирана кардиотоксичност имат по-добър сърдечен клиничен изход, когато провеждат ранно лечение с ACE-инхибитори и/или бета-блокери след откриване на сърдечна дисфункция, а комбинираната терапия е може би по-ефективна от лечението само с едно от тези средства.<sup>36,38</sup>

### 2.1.3. Ключови моменти

- Онкологични пациенти лекувани с потенциално кардиотоксична терапия имат повишен риск от развитие на HF и по тази причина трябва да се положат усилия за стриктен контрол на сърдечно-съдовите рискови фактори.
- LVEF трябва да бъде определена преди лечението и периодично по време на лечението за ранно откриване на сърдечна дисфункция при пациенти получаващи потенциално кардиотоксична химиотерапия с метод, който осигурява достатъчно качество на образите и за предпочитане с един и същ метод по време на проследяването.

- Работната група реши да приеме като долна граница на нормата за ехографска LVEF 50% в съответствие с дефиницията за кардиотоксичност използвана най-често в регистри и изпитвания при пациенти с онкологична болест.
- Пациент със сигнификантно понижение на LVEF (т.е. понижение с >10%) до стойност, която не попада под долната граница на нормата, трябва да се подложат на повторна оценка на LVEF скоро след началото и в хода на онкологичното лечение.
- При спадане на LVEF с >10% до стойности под долната граница на нормата (което означава LVEF <50%) се препоръчват, ако няма противопоказания, ACE инхибитори (или ARBs) в комбинация с бета-блокери целящи предотвратяване на по-изразена LV дисфункция и развитие на симптомна HF, тъй като при тези пациенти има повишен риск от развитие на HF.
- ACE инхибитори (или ARBs) и бета-блокери се препоръчват при пациенти със симптомна HF или безсимптомна сърдечна дисфункция при липса на противопоказания.

## 2.2. Коронарна артериална болест

### 2.2.1. Патофизиология и клинична картина

Миокардната исхемия и в по-малка степен инфарктът и исхемично-индуцираните аритмии са странични ефекти на няколко вида онкологична терапия. Механизмите, по които тези лекарства причиняват миокардна исхемия, са разнообразни и варират между пряк вазоспастичен ефект, ендотелно увреждане с остра артериална тромбоза и дългосрочни промени в липидния метаболизъм с последваща преждевременна артериосклероза (Таблица 7). Предшестващата медиастинална лъчетерапия може да ускори лекарственото коронарно увреждане.

#### 2.2.1.1. Флуоропиримидини

Флуоропиримидините, като 5-флуороурацил (5-FU) и пероралната му форма капецитабин, се използват за лечение на пациенти с гастро-интестинални и други злокачествени болести. Честотата на миокардната исхемия варира значително и може да достигне 10%, в зависимост от дозата, схемата и пътя на приложение.<sup>117</sup> Механизмите на 5-FU-индуцираната миокардна исхемия са многофакторни и включват коронарен вазоспазм и ендотелно увреждане.<sup>115</sup> Гръдната болка и исхемичните ECG промени настъпват типично в покой и по-рядко по време на усилие в рамките на броени дни след приложение на лекарството, а понякога персистират даже и след спиране на лечението. Проблемът с флуоропиримидин-индуцираната миокардна исхемия може обаче да бъде клинично подценен; скорошно проучване е установило при изследване със стрес-тест тиха исхемия при ~6–7% от третирани с 5-FU пациенти.<sup>124</sup> 5-FU може да доведе и до миокарден инфаркт.<sup>118</sup>

#### 2.2.1.2. Цисплатин

Цисплатин може да индуцира артериална тромбоза с последваща миокардна и церебро-васкуларна исхемия при ~2% от пациентите.<sup>119</sup> Патофизиологията е многофакторна, включва прокоагулантни и преки ендотелни токсични ефекти. Преживелите след лекуван с цисплатина карцином на тестиса имат по-висока честота на CAD, с абсолютен риск до 8% за период от 20 години.<sup>120,121</sup>

**Таблица 7. Патофизиологични механизми на коронарната артериална болест при онкологично лечение**<sup>7,60,81,99,117–123</sup>

Средство	Патофизиологичен механизъм	Риск от коронарна артериална болест и остър коронарен синдром
<b>Флуоропиримидини (5-FU, капецитабин, гемцитабин)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ендотелно увреждане</li> <li>• Вазоспазъм</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• До 18% манифестна миокардна исхемия</li> <li>• До 7–10%: тиха миокардна исхемия</li> </ul>
<b>Платинови съединения (цисплатин)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прокоагулантно състояние</li> <li>• Артериална тромбоза</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20-годишен абсолютен риск до 8% след рак на тестиса</li> <li>• 2% риск от артериална тромбоза</li> </ul>
<b>VEGF инхибитори (бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прокоагулантно състояние</li> <li>• Артериална тромбоза</li> <li>• Ендотелно увреждане</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Риск от артериална тромбоза: бевацизумаб 3.8%, сорафениб 1.7%, сунитиниб 1.4%</li> </ul>
<b>Лъчетерапия</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ендотелно увреждане</li> <li>• Руптура на плака</li> <li>• Тромбоза</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2–7-кратно повишен релативен риск от миокарден инфаркт</li> <li>• Кумулативна 30-годишна честота на коронарните инциденти 10% при преживели лимфом на Hodgkin</li> <li>• Рискът е пропорционален на лъчевата доза</li> </ul>

5-FU = 5-fluorouracil (5-флуороурацил); VEGF = vascular endothelial growth factor (съдов ендотелен растежен фактор).

### 2.2.1.3. Имуни и таргетни терапевтици

Сред имунните и таргетните терапевтици тези инхибиращи сигналните пътища на VEGF повишават риска от коронарна тромбоза. Сигнализирането на VEGF е важно за преживяемостта на ендотелните клетки, а инхибицията може да индуцира ендотелно увреждане. Честотата на артериалната тромбоза варира в зависимост от съединението и проучваната болест; за моноклоналното VEGF антитяло бевацизумаб тя варира между <1% при наличие на адювантен карцином на гърдата и 3.8% при метастатична болест.<sup>60,122</sup> Скоросен мета-анализ на риска от индуцирана артериална тромбоза при лечение с малкомолекулни анти-VEGF TKIs установява честота от 1.7% за сорафениб и 1.4% за сунитиниб.<sup>123</sup> Съобщава се, че сорафениб също индуцира вазоспазъм.<sup>125</sup>

### 2.2.1.4. Лъчетерапия

Супрадиафрагмалната, а сред някои пациентни групи даже и инфрадиафрагмалната, лъчетерапия може да бъде свързана с по-висока честота на исхемична сърдечна болест чрез развитие на тежка атеросклеротична и не-атеросклеротична болест усложнена с плакова руптура и тромбоза и потенциално с коронарен спазъм.<sup>126–131</sup> Остиалните лезии са често и потенциално животозастрашаващо усложнение. Най-уязвимите коронарни артерии са лявата предна десцендентна артерия при облъчване на лявата гърда и ствола на лявата коронарна артерия, артерия циркумфлекса и дясната коронарна артерия при лечение за ходжкинов лимфом.<sup>132,133</sup> Патологичен стрес-тест се установява по-често при жени облъчвани за карцином на лявата гърда в сравнение с десностранен карцином.<sup>134</sup> Еволюцията може да бъде бърза с остър коронарен синдром или внезапна смърт като начални проявления, но по-често е безсимптомна за дълъг период от време.<sup>135,136</sup> Радиационната сърдечна болест при пациенти с лимфом се манифестира типично 15–20 години след началното лечение, а по-младите пациенти са по-податливи от по-възрастните пациенти.<sup>137</sup> Преживелите ходжкинов лимфом имат четири до седем пъти по-висок риск от CAD в сравнения с цялото население и кумулативна честота на CVD до 50% 40 години след лечение.<sup>138</sup> Въз основа на тези данни изглежда разумно при пациенти лекувани с лъчетерапия редовно да се прави скрининг за сърдечни болести, като се започне 10–15 години след началното онкологично лечение и се продължи през целия живот. Рискът от разви-

тие на CAD или свързани с CAD инциденти след облъчване на гръдния кош се модифицира от няколко фактора, включително придружаваща химиотерапия с антрациклини, млада възраст, високо-фракционирани дози, липса на торакална защита, сърдечно-съдови рискови фактори и съществуваща CAD.<sup>95</sup> Рискът от миокарден инфаркт при пациенти лекувани за ходжкинов лимфом е два до седем пъти по-голям, отколкото при цялото население с кумулативна честота от 10% за 30 години.<sup>7,81,99</sup>

### 2.2.2. Диагностични и терапевтични мерки

Идентифицирането на пациентите с предшестваща CAD и други CVD е от първостепенно значение преди започване на онкологичното лечение. Данните показват, че предшестващата CAD повишава съществено риска от развитие на свързани с лечението форми на CAD.<sup>95</sup> Допълнително, пациенти, които развиват остър коронарен синдром или симптомна CAD на фона на тромбоцитопения свързана с химиотерапията, представляват особено лечебно предизвикателство и се нуждаят от индивидуализирани мултидисциплинарни мерки. Възможностите за медикаментозна и интервенционална терапия са ограничени, а употребата на антитромбоцитни лекарства и антикоагуланти е често невъзможна или трябва да се ограничи. При пациенти лекувани с перкутанна коронарна интервенция, при които впоследствие се открива онкологична болест, трябва да се стремим към минимална разумна продължителност на двойната антитромбоцитна терапия съответна на най-новите препоръки<sup>139–141</sup> с цел ограничаване на хеморагичния риск. Диагностичните алгоритми за идентифициране на CAD при пациенти с карцином са същите, както при пациенти без онкологично заболяване, а ехокардиографията трябва да бъде съставна част от диагностичния процес при тези пациенти.

Честотата и проявите на CAD след лъчетерапия са дозозависими; исторически се е приемало, че торакални дози >30 Gy причиняват съдова болест.<sup>98,122,142</sup> По-нови данни показват обаче, че значително по-ниски радиационни дози повишават риска от последваща CAD, а традиционните рискови фактори за атеросклероза даже увеличават риска още повече разширявайки рисковата популация.<sup>143</sup> Типично след лъчелечение се наблюдава дълъг латентен период с безсимптомна CAD, а пациентите може да станат симптомни ~10 години след проведената онкологична терапия.<sup>143</sup> Кли-

ничната картина на CAD е по-често атипична, а честотата на тихата исхемия е може би по-висока, отколкото при обичайните пациенти с CAD,<sup>144,145</sup> вероятно защото съпътстващата невротоксичност на лъчетерапията или химиотерапията засяга ангинозните усещания на пациента. При облъчвани пациенти се съобщава за внезапна сърдечна смърт, която се свързва с дифузна интимална хиперплазия на всички коронарни артерии или със сигнификантна стволова стеноза.<sup>128,130,136</sup> Трудно е да се предскаже бъдещата честота на радиационната CAD, тъй като въвеждането на съвременните щадящи сърцето методи на облъчване би трябвало да ограничат този проблем. Тези мерки включват намаляване на дозата, тангенциални полета и защита на сърдечните структури.

Дългосрочните усложнения от лечението за карцином на тестиса включват над два пъти по-висок риск от CAD ~10 години след проведеното лечение.<sup>120</sup> Пациентите, които типично са на двайсетина или трийсетина години към момента на засягане от карцинома, се лекуват често с основана на цисплатин химиотерапия с или без лъчелетерапия. След почти 20-годишно проследяване, в сравнение с пациентите лекувани само хирургично, пациенти лекувани с химиотерапия и/или (субдиафрагмално) облъчване имат повече сърдечно-съдови рискови фактори и 8% абсолютен риск от исхемични събития.<sup>137</sup>

### 2.2.3. Ключови моменти

- Оценката на CAD трябва да се базира на анамнеза, възраст и пол на пациента, а употребата на химиотерапевтични лекарства да се счита за рисков фактор за CAD.
- Клиничната оценка, а когато е необходимо и тестването за откриване на миокардна исхемия, има ключово значение за идентифициране на пациенти с латентна предшестваща CAD. Това може да има значение при определянето на онкологичното лечение.
- Пациенти лекувани с пиримидинови аналози трябва да се проследяват внимателно за миокардна исхемия включително редовни ECG, а химиотерапията трябва да се спре при поява на миокардна исхемия.
- Възобновяване на лекарствата след коронарен вазоспазм трябва да се обсъди, само когато липсва друга алтернатива и на фона на превантивни мерки и строго наблюдение на пациента. В такива случаи може да се има предвид предварително лечение с нитрати и/или калциеви антагонисти.
- Дългосрочното клинично проследяване и когато е нужно тестване за наличие на CAD може да бъде полезно за идентифициране на пациенти със сърдечна болест, които развиват късни усложнения от химиотерапията и лъчетерапията.

## 2.3. Клапна болест

### 2.3.1. Патофизиология и клинична картина

Химиотерапевтичните средства не засягат пряко сърдечните клапи, но VHD може да бъде наблюдавана по няколко причини, включително предшестващи клапни лезии, лъчелетерапия, инфекциозен ендокардит и вследствие на LV дисфункция.<sup>85,98,128</sup> Радиационна VHD се съобщава често, засяга ~10% от лекуваните пациенти,<sup>99,146</sup> и включва фиброза и калцификация на аортния корен, аортните клапни платна, митралния клапен пръстен и основата и средната част на

митралните клапни платна, пощадявайки върха на митралните платна и комисурите,<sup>98,99</sup> което позволява разграничаване от ревматичната болест.<sup>85</sup> При пациенти с ходжинов лимфом облъчването на сърдечните клапи увеличава риска от клинично значима VHD като първо сърдечно-съдово събитие след лечение, особено в дози >30 Gy.<sup>147</sup> При пациенти с обхващане на медиастинома обаче, които в днешно време се лекуват с 20 или 30 Gy, 30-годишният риск е увеличен само с ~1.4%.<sup>146</sup>

### 2.3.2. Диагностични и терапевтични мерки

Ехокардиографията е диагностичен метод на избор, а 3D ехокардиография може да бъде полезна, особено за оценка на комисурите на митралната клапа. При пациенти с онкологична болест след лъчелетерапия включваща сърцето с цел диагностика и проследяване за VHD се препоръчва базисна и повторна ехокардиография.<sup>80,85,95,148</sup>

За оценка на тежестта на VHD може да се използва CMR и компютърна томография (СТ), но сърдечната СТ е полезна главно за откриване на разпространена калцификация на асцендентната аорта, която може да доведе до по-висок оперативен риск и понякога да попречи на конвенционалната сърдечно-съдова хирургия. Сърдечната хирургия е често затруднена при такива пациенти, поради медиастинална фиброза, нарушено зарастване на рани и придружаваща коронарна артериална, миокардна и перикардна болест. Транскатетърната клапна имплантация (т.е. транскатетърна аортна клапна имплантация) може да се окаже подходяща в такава ситуация.<sup>149</sup>

## 2.4. Аритмии

### 2.4.1. Патофизиология и клинична картина

Пациентите с онкологична болест мога да имат широк спектър от сърдечни аритмии, включително синусова тахикардия, брадиаритмии или тахиаритмии и проводни нарушения, някои от които могат да доведат до сериозна симптоматика, да бъдат животозастрашаващи или да наложат промяна в плана за лечение на пациента (Таблица 8). Аритмия може да е налице предварително при 16–36% от пациентите лекувани за онкологична болест.<sup>11,150</sup>

#### 2.4.1.1. Удължаване на QT

Онкологични терапии, електролитни нарушения, предразполагащи фактори и придружаващи медикаменти (напр. антиеметици, кардиологични лекарства, антибиотици, психотропни средства) могат да причинят удължаване на QT (Таблица 9).<sup>11</sup> Удължаването на QT може да доведе до животозастрашаващи аритмии, като torsade de pointes. Продължителността на QT интервала и рисковите фактори за удължаване на QT трябва да бъдат под контрол преди, по време на и след онкологично лечение. Рискът от удължаване на QT варира при различните лекарства, като е най-характерен за арсениевия триоксид. Това лекарство, което се прилага за лечение на някои левкемии и миеломи, удължава QT интервала при 26–93% от пациентите, а съобщенията за камерни тахиаритмии не са редки.<sup>151</sup> Удължаване на QTc интервала се наблюдава 1–5 седмици след инфузия на арсениев триоксид и той се възвръща към нормата към края на 8-та седмица, т.е. преди втория курс химиотерапия.<sup>152</sup> Други онкологични терапии, които често индуцират удължаване на QT са изброени в Таблица 9. Сред тях лекарственият клас на TKI и

**Таблица 8. Онкологични лекарствени средства свързани със сърдечна аритмия**

Вид аритмия	Причиняващо лекарство
Брадикардия	Арсениев триоксид, бортезомиб, капецитабин, цисплатин, циклофосфамид, доксорубицин, епирубицин, 5-FU, ифосфамид, IL-2, метотрексат, митоксантрон, паклитаксел, ритуксимаб, талидомид.
Синусова тахикардия	Антрациклини, кармустин.
Атриовентрикуларен блок	Антрациклини, арсениев триоксид, бортезомиб, циклофосфамид, 5-FU, митоксантрон, ритуксимаб, таксани, талидомид.
Проводни нарушения	Антрациклини, цисплатин, 5-FU, иматиниб, таксани.
Предсърдно мъждене	Алкилиращи средства (цисплатин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан), антрациклини, антимаболити (капецитабин, 5-FU, гемцитабин), IL-2, интерферони, ритуксимаб, ромидепсин, малко-молекулни TKIs (понатиниб, сорафениб, сунитиниб, ибрутиниб), топоизомераза II инхибитори (амсакрин, етопозид), таксани, винка алкалоиди.
Надкамерни тахикардии	Алкилиращи средства (цисплатин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан), амсакрин, антрациклини, антимаболити (капецитабин, 5-FU, метотрексат), бортезомиб, доксорубицин, IL-2, интерферони, паклитаксел, протеазомни инхибитори (бортезомиб, карфилзомиб), ритуксимаб, ромидепсин.
Камерна тахикардия/мъждене	Алкилиращи средства (цисплатин, циклофосфамид, ифосфамид), амсакрин, антимаболити (капецитабин, 5-FU, гемцитабин), арсениев триоксид, доксорубицин, интерферони, IL-2, метотрексат, паклитаксел, протеазомни инхибитори (бортезомиб, карфилзомиб), ритуксимаб, ромидепсин.
Внезапна сърдечна смърт	Антрациклини (много редки съобщения), арсениев триоксид (в резултат на torsade de pointes), 5-FU (вероятно във връзка с исхемия и коронарен спазъм) интерферони, нилотиниб, ромидепсин.

-FU = 5-fluorouracil (5-флуороурацил); IL-2 = interleukin 2 (интерлевкин 2); TKI = tyrosine kinase inhibitor (тирозин киназен инхибитор).

**Таблица 9. Онкологични лекарствени средства свързани с удължаване на QT и torsade de pointes<sup>151,153,154</sup>**

Онкологични лекарствени средства	Средно удължаване на QT (ms)	Удължаване на QTc >60 ms (%)	QTc >500 ms (%)	Torsade de pointes (%)
<b>Антрациклини</b>				
Доксорубицин	14	11–14	NA	NA
<b>Хистон деацетилазни инхибитори</b>				
Депсипептид	14	20–23.8	NA	NA
Вориностат	<10	2.7–6	<1	NA
<b>Тирозин киназни инхибитори</b>				
Акситиниб	<10	NA	NA	NA
Босутиниб	NA	0.34	0.2	NA
Кабозантиниб	10–15	NA	NA	NA
Кризотиниб	9–13	3.5	1.3	NA
Дасатиниб	3–13	0.6–3	<1.4	NA
Лапатиниб	6–13	11	6.1	NA
Нилотиниб	5–15	1.9–4.7	<1.2	NA
Пазопаниб	NA	NA	2	<0.3
Понатиниб	<10	NA	NA	NA
Сорафениб	8–13	NA	NA	NA
Сунитиниб	9.6–15.4	1–4	0.5	<0.1
Вандетаниб	36	12–15	4.3–8	Описва се, % NA
Вемурафениб	13–15	1.6	1.6	Описва се, % NA
<b>Други</b>				
Арсениев триоксид	35.4	35	25–60	2.5

NA = not available (няма данни).

по-специално вандетаниб са причина за второто по честота удължаване на QT.

#### 2.4.1.2. Надкамерна аритмия

По време на химиотерапия или лъчетерапия, а даже и след това, може да възникне всякакъв вид остра надкамерна аритмия, най-често е предсърдното мъждене. Аритмията може да се дължи на коморбидности или на преки туморни ефекти, от които LV дисфункция или токсични ефекти на

онкологичното лечение. Най-честата форма на онкологично-индуцирано предсърдно мъждене е постоперативното предсърдно мъждене, по-специално при пациенти подложени на белодробна резекция. Публикуван е обзор на патогенетичните механизми.<sup>151,155</sup>

#### 2.4.1.3. Камерни аритмии

Камерните аритмии могат да се дължат на удължаване на QT, остра и хронична токсичност на химиотерапията и лъчете-



**Таблица 10. Рискови фактори за удължаване на QT при онкологични пациенти**

Рискови фактори за удължаване на QT	
Коригируеми	Некоригируеми
<b>Електролитен дисбаланс</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Гадене и повръщане</li> <li>Диария</li> <li>Лечение с бримкови диуретици</li> <li>Хипокалиемия (<math>\leq 3.5</math> mEq/L)</li> <li>Хипомагниемия (<math>\leq 1.6</math> mg/dL)</li> <li>Хипокалциемия (<math>\leq 8.5</math> mg/dL)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Фамилна анамнеза за внезапна смърт (окултен вроден LQTS или генетичен полиморфизъм)</li> <li>Лична анамнеза за синкоп</li> <li>Базално удължен QTc интервал</li> <li>Женски пол</li> <li>Напреднала възраст</li> <li>Сърдечна болест</li> <li>Миокарден инфаркт</li> <li>Нарушена бъбречна функция</li> <li>Нарушен чернодробен лекарствен метаболизъм</li> </ul>
<b>Хипотиреоидизъм</b>	
<b>Едновременна употреба на QT-удължаващи лекарства</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Антиаритмични</li> <li>Антиинфекциозни</li> <li>Антибиотици</li> <li>Антимикотични</li> <li>Психотропни</li> <li>Антидепресанти</li> <li>Антипсихотични</li> <li>Антиеметици</li> <li>Антихистаминови</li> </ul>	

LQTS = long QT syndrome (синдром на дълъг QT).

рапията (главно LV дисфункция и исхемия) и на предразполагащи фактори (Таблица 10).

**2.4.1.4. Дисфункция на синусовия възел и проводни нарушения**  
Дисфункция на синусовия възел и проводни нарушения могат да се появят след лъчетерапия и са често перманентни. Паклитаксел и талидомид могат да доведат до дисфункция на синусовия възел и брадиаритмии и сърдечен блок.<sup>151</sup>

#### 2.4.2. Диагностични и терапевтични мерки

Аритмии при онкологични пациенти могат да настъпят преди, по време на и скоро след лечението. Мерките трябва да бъдат индивидуализирани, а решенията за употреба на антиаритмични лекарства или устройства (имплантируеми или външни преносими кардиовертер дефибрилатори)<sup>156</sup> трябва да бъдат съобразени с очакваната от сърдечна и онкологична гледна точка продължителност на живота, качеството на живота и рисковете от усложнения.

##### 2.4.2.1. QT интервал и придружаващи рискови фактори за удължаване на QT

QT интервалът и придружаващите рискови фактори за удължаване на QT (Таблица 10) трябва да бъдат оценени преди и по време на лечението. QTc интервали  $>450$  ms при мъже и  $>460$  ms при жени се приемат за горна граница на нормата при начална ECG оценка.<sup>156,157</sup> QTc удължаване  $>500$  ms и  $\Delta$ QT (т.е. промяна спрямо базата)  $>60$  ms изискват особено внимание, защото torsades de pointes рядко настъпва при QTc  $<500$  ms.<sup>156</sup> ECG и изследване на електролитите трябва да се имат предвид предварително, 7–15 дни след започване или промяна на дозата, ежемесечно през първите 3 месеца и след това периодично по време на лечението, в зависимост от химиотерапевтичното лекарство и статуса на пациента. Пациенти получаващи диария трябва да бъдат контролирани по-често, а тези на лечение с арсениев триоксид трябва да се следят ежеседмично с ECG.

Подходът по принцип е свързан с корекция на предразполагащите фактори (в т.ч. съпътстващи електролитни нарушения, QT-удължаващи лекарства). Пълен списък на QT-удължаващите лекарства и кои придружаващи лекарства трябва по възможност да се избягват може да бъде намерен на <http://www.crediblemeds.org>. Общата препоръка на US Food and Drug Administration и European Medicines Agency е, че ако по време на лечението QTc е  $>500$  ms (или удължението на QTc е  $>60$  ms спрямо изходния), лечението трябва да бъде временно прекъснато, трябва да се коригират електролитните нарушения и да се постигне контрол на рисковите фактори за удължаване на QT.<sup>151,154,156</sup> Лечението трябва да бъде възобновено в редуцирана доза след нормализация на QTc. Тъй като злокачествените болести са обикновено свързани със значителна морбидност и смъртност, ползите от ефекта на таргетните терапии потенциално надхвърлят риска от torsades de pointes.<sup>154,155,158</sup> Ако не съществува възможност за алтернативна терапия, трябва ECG-мониторингът на QT-интервала да бъде по-често. Честотата на контролните изследвания трябва да се индивидуализира в зависимост от характеристиките на пациента и от причиняващото лекарство.

Развитието на залпове от torsades de pointes е необичайно, но налага интравенозно приложение на магнезиев сулфат (10 mL) и в някои остри ситуации погасяващо трансвенозно пейсиране или изоприналин титриран до сърдечна честота  $>90$  удара в минута за превенция на нови епизоди в остри условия. При поява на камерни аритмии и хемодинамична нестабилност трябва да се извърши несинхронизирана дефибрилация.

#### 2.4.3. Ключови моменти

- Предварително трябва да се направи 12-канална ECG и при всички пациенти да се измери QT-интервала коригиран спрямо сърдечната честота по формулите на Bazett или Fridericia.
- Пациенти с анамнеза за удължен QT и съответна сърдечна болест лекувани с лекарства удължаващи QT, брадикардия, тиреоидна дисфункция или електролитни нарушения трябва да бъдат контролирани с повторни 12-канални ECG.
- Да се обсъди прекъсване на лечението или алтернативни режими, ако QTc е  $>500$  ms, QTc се удължи с  $>60$  ms или се установи дизритмия.
- Състояния, за които се знае че провокират torsades de pointes, особено хипокалиемия и прекомерна брадикардия, трябва да се избягват при пациенти с лекарствено удължаване на QT.
- Излагането на други удължаващи QT лекарства трябва да бъде сведено до минимум при пациенти лекуващи се с протенциално удължаваща QT химиотерапия.

##### 2.4.3.1. Предсърдно мъждене и предсърдно трептене

Началният подход за овладяването на предсърдното мъждене и предсърдното трептене налага обичайните решения по отношение на поведението към ритъмното нарушение, тромбоемболичната профилактика и ефективната превенция на инсулта с перорални антикоагуланти. Балансът между тромбоемболичния и хеморагичния риск при предсърдно мъждене {оценени с помощта на CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc скор [Congestive heart failure or left ventricular dysfunction, Hypertension, Age  $\geq 75$  years (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74 years, Sex category (female) / Застойна сърдечна недостатъчност или левока-

мерна дисфункция, Хипертония, Възраст  $\geq 75$  години (по две), Диабет, Инсулт (по две), Съдова болест, Възраст 65–74 години, Пол (женски)] и съответно HAS-BLED скор [Hypertension, Abnormal renal/liver function (1 point each), Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (>65 years), Drugs/alcohol concomitantly (1 point each)] / Хипертония, Абнормна бъбречна/чернодробна функция (по 1 точка), Инсулт, Хеморагична анамнеза или предиспозиция, Лабилно международно нормализирано отношение, Напреднала възраст (>65 години), Едновременен прием на лекарства/алкохол (по 1 точка) е обаче особено предизвикателен при пациенти с карцином. Въпреки че онкологичната болест може да причини протромбозно състояние, тя може да предразположи и към хеморагия. От друга страна, рисковите скорове CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED не са валидизирани при пациенти с карцином. Така, решението относно анти-тромбозната терапия за превенция на инсулта може да бъде доста трудно и не трябва да се базира само на скоровете за рискова оценка използвани сред цялото население.

При пациенти с CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc скор  $\geq 2$  по принцип може да се обсъди антикоагулация, ако тромбоцитният брой е  $>50\,000/\text{mm}^3$ , обикновено с витамин К антагонист и при добър контрол на антикоагулацията ( $>70\%$  от времето в терапевтични граници). Препоръчва се тясна колаборация между хематолози и онколози. Появата на предсърдно мъждене във всеки момент (т.е. по време на химиотерапия, хирургия или лъчетерапия) предполага вътрешна предизпозиция към аритмия. Що се отнася до тромбопрофилактиката, тя също зависи от наличието на рискови фактори за инсулт, а антикоагулация се препоръчва при CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc скор  $\geq 2$ . Дори и при по-нискорискови пациенти с предсърдно мъждене може да се обсъди профилактика, предвид риска от венозен тромбоемболизъм (VTE) при пациенти с карцином.

Препоръчва се цялостна оценка на пациента включваща ехокардиография, а решението за антикоагулация трябва да отчита други коморбидности, хеморагични рискове, параметрите на пациента и неговите предпочитания. Антикоагулантите възможности включват нискомолекулен хепарин (low molecular weight heparin, LMWH) в терапевтични дози (като краткосрочна или средносрочна мярка), витамин К антагонист (VKA; т.е. варфарин) при стабилен и ефективен контрол на международното нормализирано отношение или не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант (non-VKA oral anticoagulant, NOAC). Често варфарин се избягва при онкологично болни с метастатична болест и висок хеморагичен риск, като LMWH са по традиция предпочитан вариант, предвид риска от вариации в международното нормализирано отношение. Ролята и безопасността на NOACs при тази група пациенти се нуждаят от изясняване. Въпреки че изпитванията обичайно изключват пациенти с тромбоцитен брой  $<100\,000/\text{mm}^3$  или ограничена преживяемост, мета-анализът на пациенти с карцином в изпитвания с NOAC подсказва, че тези нови лекарства са безопасни.<sup>59</sup>

По принцип е необходим индивидуализиран избор на мерките при предсърдно мъждене и решенията за честотен или ритъмен контрол трябва да бъдат съобразени с конкретния пациент и симптоматиката му. Бета-блокери или недихидропиридинови калциев антагонисти могат да спомогнат за честотния контрол при предсърдно мъждене и за прекъсване на надкамерна тахикардия. При пациенти, които не понасят тези лекарства и систолна дисфункция или HF, като алтернатива може да се обсъди дигиталис.

2.4.3.2. *Брадикардия или атриовентрикуларен блок*  
Развитието на брадикардия или атриовентрикуларен блок изисква индивидуален подход към необходимите мерки, по възможност с корекция на причиняващите фактори, преди да се вземе решение за лекарствено лечение и/или (временно или постоянно) пейсиране.

## 2.5. Артериална хипертония

### 2.5.1. Патофизиология и клинична картина

Хипертонията е често придружаващо състояние при пациенти с онкологична болест. Тя може да бъде и каузално явление, например при бъбречен карцином.<sup>160</sup> VEGF инхибиторите носят висок риск (11–45%) от предизвикване на нова хипертония или дестабилизация на контролирана преди това хипертония, включително тежка хипертония в 2–20% от случаите.<sup>161,162</sup> Честотата и тежестта зависят от възрастта на пациента, анамнезата за хипертония, анамнезата за CVD, вида карцином (т.е. бъбречноклетъчен vs. не-бъбречноклетъчен карцином), вида на лекарството и дозата, използвания режим и придружаващата онкологична терапия. В мета-анализ на клинични проучвания честотата на хипертонията е нараснала съответно с коефициент 7.5, 6.1 и 3.9 при лечение с бевацизумаб, сорафениб и сунитиниб.<sup>163,164</sup>

Обобщение на честотата на хипертонията съобщавана при пациенти с онкологична болест получаващи подобни лекарства може да бъде намерено в притурката в края на документа. Някои от главните предлагани механизми са инхибиция на пътя на азотния оксид, съдова рарификация (т.е. намаляване на броя на съдовете), оксидативен стрес и гломерулно увреждане развиващо се заради загубата на VEGF ефект.<sup>162,163</sup> VEGF инхибиция може да причини и бъбречна тромбозна микроангиопатия.<sup>164</sup> Лекарствена хипертония може да настъпи от самото начало до 1 година след започване на лечението. В случая със сунитиниб онкологичната ефикасност може би корелира с настъпването и степента на хипертонията, но няма доказателства, че антихипертензивната терапия нарушава онкологичните отговори.<sup>9</sup>

### 2.5.2. Диагностичи и терапевтични мерки

Лечението на хипертонията цели намаляване на краткосрочния риск от свързаната с нея болестност при същевременно поддържане на ефективна анти-ангиогенна терапия за оптимално онкологично лечение.<sup>165</sup> Целта е идентификация на хипертонията ( $>140/90$  mm Hg) и поддържане на нормално кръвно налягане ( $<140/90$  mm Hg или още по-ниски стойности в случай на манифестна протеинурия). Базална оценка на рисковите фактори за CVD (включително анамнеза за хипертония и настоящи стойности на кръвното налягане) и овладяване на артериалната хипертония трябва да се осъществят преди започване на VEGF инхибитор. За правилна оценка на кръвното налягане е необходим контрол на болката и стреса. Други медикаменти използвани при тези пациенти (напр. стероиди, нестероидни противовъзпалителни средства, еритропоетин) могат също да провокират или да причинят хипертония. При съмнение за хипертония на бялата престилка трябва да се предвиди амбулаторно измерване на кръвното налягане с Холтер и да се насърчат промени в начина на живот.<sup>166</sup>

Ранното откриване и овладяване на повишеното кръвно налягане след започване на VEGF инхибитори е нуж-

но за избягване на тежки усложнения; препоръчва се агресивно фармакологично лечение.<sup>167–171</sup> За лечение на първи избор се препоръчват ACE инхибитори, ARBs и не-дихидропиридинови калциеви антагонисти (амлодипин, фелодипин).<sup>172</sup> ACE инхибиторите и бета-блокери са предпочитани антихипертензивни лекарства при пациенти със HF или с риск за HF или LV дисфункция.<sup>173</sup> Понеже сигналните пътища на азотния оксид играе ключова роля в патогенезата на хипертонията,<sup>169</sup> лекарства подобряващи сигнализацията на азотния оксид, като бета1-блокери небиволол, могат да бъдат ценни при тази популация.<sup>116</sup> Други бета-блокери с вазодилатативни ефекти, като карведилол, могат също да се обсъждат. Дилтиазем и верапамил инхибират цитохром P450 3A4, а тъй като VEGF инхибиторите са субстрат на същия изоензим, комбинирането им води до повишени плазмени нива и по тази причина подобни медикаменти трябва да се избягват. Инхибиторите на фосфодиестераза-5, като силденафил и тадалафил, са също възможност за антихипертензивна терапия, въпреки че наличните данни при пациенти с артериална хипертония са ограничени.<sup>174,175</sup> Диуретиците крият риск от загуба на електролити и последващо удължаване на QT и, въпреки че те могат да бъдат използвани, това трябва да стане с повишено внимание и те не могат да се считат за терапия на първи избор, тъй като VEGF инхибиторите могат да причинят тежка диария и потенциална дехидратация.<sup>9,172</sup> Данните от проучвания обаче са минимални, що се отнася до предимствата на някой конкретен клас антихипертензивни лекарства при пациенти лекувани с тези VEGF инхибитори.<sup>175,176</sup>

При тежка хипертония е необходимо строго мониториране и оценка на придържането към лечението. Проследяването е задължително за осигуряване на ефикасност и поносимост към антихипертензивните лекарства. Пациенти с резистентна хипертония трябва да бъдат насочени за оценка от специалист по кардио-онкология или хипертония с цел да се сведе до минимум прекъсването на VEGF инхибиторите.

### 2.5.3. Ключови моменти

- Хипертонията трябва да бъде лекувана пълноценно в съответствие с последните практически клинични препоръки, а кръвното налягане трябва да бъде проследено преди започване на онкологичното лечение и периодично по време на лечението, в зависимост от особеностите на пациента и степента на контрол на артериалното налягане.
- При пациенти с онкологична болест хипертонията е податлива на конвенционални антихипертензивни средства, но за превенция на развитието на сърдечно-съдови усложнения (т.е. HF) се препоръчва ранно и агресивно лечение.
- ACE инхибиторите или ARBs, бета-блокери и дихидропиридиновите калциеви антагонисти са предпочитани антихипертензивни лекарства. За предпочитане е не-дихидропиридиновите калциеви антагонисти да се избягват, поради лекарствени взаимодействия.

При невъзможност за овладяване на кръвното налягане може да се обсъди редуция на дозата и интензификация на антихипертензивното лечение или прекъсване на VEGF инхибиторите. След постигане на добър контрол на кръвното налягане, VEGF инхибиторите могат да бъдат рестартирани с цел постигане на максимална онкологична ефикасност.

## 2.6. Тромбоемболична болест

### 2.6.1. Патофизиология и клинична картина

Туморните клетки могат да дадат начало на коагулация по няколко механизма, включително прокоагулантно, антифибринолитично и проагрегантно действие; освобождаване на проинфламаторни и проангиогенни цитокини и взаимодействие със съдови и кръвни клетки с участието на адхезионни молекули.<sup>177</sup>

#### 2.6.1.1. Артериална тромбоза

Интраартериалните тромбозни явления са редки при пациенти с карцином с честота ~1%. Те настъпват предимно при метастатичен карцином на панкреаса, гърдата, колоректален и белодробен карцином на фона на химиотерапия основана на антрациклини, таксани и платина, а засегнатите пациенти имат лоша прогноза.<sup>178</sup> Протромбозното състояние може да улесни емболични събития в резултат на предсърдно мъждене (вижте точка 2.4.3.1). Някои онкологични терапии, по-специално с VEGF инхибитори, благоприятстват появата на тромбоемболични усложнения<sup>9</sup> (вижте точка 2.2). При пациенти с карцином на гърдата подложени на хормонална терапия се съобщава за по-висока честота на артериална тромбоза при използване на инхибитори на ароматазата в сравнение с тамоксифен, което поне отчасти се обясняват с по-благоприятните ефекти на тамоксифен върху липидния профил.<sup>179</sup>

#### 2.6.1.2. Венозна тромбоза и тромбоемболизъм

Венозна тромбоза и VTE са чести при пациенти с карцином, могат да засегнат до 20% от хоспитализираните пациенти и често остават неразпознати.<sup>180</sup> Те могат да бъдат свързани с химиотерапията, включително пътя на приложението ѝ (използване на постоянни венозни катетри), а също и със самата онкологична болест и предшестващия риск от венозна тромбоза при пациента. VTE е най-честата причина за смърт след онкохирургия. Антитромбозната профилактика трябва да продължи минимум 4 седмици след хирургия. VTE е чест и по време на химиотерапевтично лечение; при амбулаторни пациенти с карцином (пикочен мехур, колон, овариум, бели дробове, стомах и панкреас), но ролята на профилактиката при тях е неясна. Необходим е по-добър подбор на пациентите и/или антитромбозните средства.<sup>181</sup> Таблица 11 обобщава клиничните рискови фактори свързани с VTE.<sup>182</sup> Някои биологични фактори също се разглеждат като предиктори на VTE при карцином (тромбоцитен брой, левкоцитен брой, d-димери и т.н.). Комбинацията от химиотерапия и VEGF инхибитори повишава риска от VTE и рецидивиращ VTE шесткратно и съответно двукратно.<sup>183</sup> При пациенти с карцином на гърдата по-висока честота на VTE се съобщава при тамоксифен в сравнение с ароматазни инхибитори.<sup>181</sup>

### 2.6.2. Диагностични и терапевтични мерки

Откриването на тромбозни прояви при пациенти подложени на химиотерапия се основава главно на клиничната симптоматика. Не е установена полза от системен скрининг. Инцидентен белодробен емболизъм или венозна тромбоза може да се открие при образна онкологична диагностика (напр. позитрон-емисионна томография на гърдния кош-компютърна томография). Подходът към тези тези безсимптомни тромбозни инциденти е все още неясен. Тъй като рискът от (симптомни) рецидиви и смъртността са повишени, тези случаи обикновено се лекуват подобно на симптомния VTE.<sup>184</sup>

**Таблица 11. Клинични фактори свързани с повишен риск от онкологичен венозен тромбоемболизъм (по Khorana *et al.*<sup>182</sup>)**

<p><b>Свързани със злокачествената болест фактори</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Първична локализация на онкологичната болест (най-вече панкреас, мозък, стомах, бъбрек, бял дроб, лимфом, миелом)</li> <li>• Хистология (особено аденокарцином)</li> <li>• Напреднал стадий (метастатичен)</li> <li>• Начален период след поставяне на онкологичната диагноза</li> </ul>
<p><b>Фактори свързани с пациента</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Демографски: по-голяма възраст, женски пол, африкански етнос</li> <li>• Коморбидности (инфекция, хронична бъбречна болест, белодробна болест, атеротромбозна болест, затлъстяване)</li> <li>• Анамнеза за венозен тромбоемболизъм, наследствена тромбофилия</li> <li>• Нисък физически капацитет</li> </ul>
<p><b>Фактори свързани с приложеното лечение</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Голяма операция</li> <li>• Хоспитализация</li> <li>• Химиотерапия и антиангиогенни средства</li> <li>• Хормонална терапия</li> <li>• Трансфузии</li> <li>• Централни венозни катетри</li> </ul>

<sup>a</sup>Антрациклини (даунорубицин, доксорубицин, епирубицин, идарубицин) или антраценедион (митоксантрон).

При решението да бъде приложена антикоагулация за превенция на VTE при пациенти с карцином трябва винаги да се има в предвид хеморагичния риск при пациента и очакваната преживяемост; те могат да претърпят промяна във времето, което налага периодична преоценка. Лечението на потвърдените епизоди на остър VTE при хемодинамично стабилни пациенти се състои от нискомолекулен хепарин (LMWH), който се прилага в продължение на 3–6 месеца. В клинични проучвания при пациенти с карцином тази стратегия е превъзхождала терапията с VKA по отношение на честотата на VTE без разлика в смъртността или хеморагиите.<sup>185</sup> Хеморагичният риск може да бъде шест пъти по-висок на фона на антикоагулация за дълбока венозна тромбоза при онкологични пациенти спрямо пациенти без карцином.<sup>186</sup> Карциномът е силен рисков фактор за рецидивирание на VTE. Следователно, след острата фаза на лечението и до момента, в който карциномът се счита за излекуван, винаги трябва да се има предвид хронична антикоагулация. Изборът между спиране на антикоагулацията, поддържащо лечение с LMWH или преминаване към VKAs трябва да се обсъжда на индивидуална основа, като се вземат предвид успехът от онкологичната терапия, рискът от рецидивирание на VTE и от хеморагия, както и предпочитанията на пациента.<sup>187</sup> Понастоящем, данните относно NOACs се свеждат до подгрупов анализ при пациенти с карцином в рамките на големи изпитвания сравняващи тези лекарства с VKAs при VTE.<sup>188,189</sup> Не се съобщава за разлики като цяло между NOACs и VKAs по отношение на рецидивирането на VTE или хеморагиите. Очакват се резултати от специфични изпитвания включващи NOACs при пациенти с карцином. В момента няма сравнителни данни между NOACs и LMWH. Отделните NOACs може би дават разлики, поради потенциални лекарствени взаимодействия и чувствителност към бъбречната или чернодробната дисфункция.<sup>190</sup>

При пациенти с онкологична болест рекурентен VTE може все пак да настъпи, въпреки терапията с VKA или

LMWH и може да се овладее чрез преминаване от VKA към LMWH или повишаване на дозата на LMWH.<sup>191</sup> При противопоказаня или неуспешна антикоагулация може да се имплантира постоянен или временен вена кава филтър. Трябва да се има предвид обаче опасността от филтърна тромбоза и оклузия водеща до дистална пропация на тромбозата с посттромботичен синдром. При пациенти с онкологична болест не е установена клинична полза от системно поставяне на вена кава филтър в допълнение към антикоагулацията с фондапаринукс.<sup>192</sup>

Липсват сигурни доказателства за полза от тромболиза в случай на хемодинамично нестабилен пулмонален тромбоемболизъм при пациенти с карцином. Очаква се повишен хеморагичен риск, но поради високата ранна смъртност свързана с белодробния емболизъм, тромболиза все пак трябва да се обсъди на индивидуална основа с отчитане на съобразената с качеството на живота очаквана преживяемост при конкретната злокачествена болест. Винаги трябва да се има предвид, че при пациенти с мозъчни тумори или метастази фибринолитична терапия е противопоказана. Може да се обсъди хирургична емболектомия, но хирургията е свързана със значителни усложнения, а кардио-пулмоналният байпас изисква агресивна антикоагулация.<sup>189</sup>

Мерките в случай на артериална тромбоза при пациенти с онкологична болест не са добре проучени, а употребата на антитромбозни терапии, тромболиза и/или ендоваскуларна интервенция трябва да се обсъждат при всеки пациент поотделно чрез мултидисциплинарни консултации включващи по възможност кардио-онкологичен тим. В случай на рецидив се предлага контрол на сърдечно-съдовите рискови фактори и търсене на антифосфолипидни антитела.<sup>193</sup>

## 2.7. Периферна съдова болест и инсулт

### 2.7.1. Патопизиология и клинична картина

#### 2.7.1.1. Периферна артериална болест

Тежка атеросклеротична и не-атеросклеротична периферна артериална болест (peripheral artery disease, PAD) на долните крайници може да настъпи (до 30%) при пациенти лекувани с нилотиниб, понатиниб или BCR-ABL TKIs използвани при хронична миелоидна левкемия, даже и в отсъствие на CVD рискови фактори, въпреки че те повишават вероятността за PAD.<sup>74</sup> PAD може да настъпи още през първите месеци терапия или като късен ефект няколко години след лечение. Други видове свързана с онкотерапия периферна артериална токсичност са феномен на Raynaud и исхемичен инсулт (напр. с L-аспаргиназа, цисплатин, метотрексат, 5-FU и паклитаксел).<sup>194</sup>

#### 2.7.1.2. Инсулт

Рискът от инсулт нараства минимум двукратно след медиастинална, цервикална или краниална лъчетерапия.<sup>195</sup> След облъчване на малките мозъчни съдове може да настъпи ендотелно увреждане и образуване на тромб.<sup>196</sup> При средни по калибър или големи съдове са описани три механизма: оклузии на vasa vasorum с медиална некроза и фиброза; адвентициална фиброза и ускорена атеросклероза, водещи до каротидна ригидност и задебеляване на интима-медиа и напреднала атеросклероза (настъпваща >10 години след лъчетерапия).<sup>197,198</sup> Подобни последствия се съобщават за аортата и други периферни артерии, включително субклавия и илиофеморалните артерии със симптоми на исхемия на долните крайници.<sup>199</sup>

### 2.7.2. Диагностични и терапевтични мерки

Препоръчва се оценка на базалния риск от PAD (рискови фактори, клиничен преглед, измерване на индекса глезенръка). Стадии 1–2 по Fontaine (безсимптомни или само с интермитентна клаудикация) изискват контрол на рисковите фактори и периодична клинична, метаболитна и хемодинамична оценка.<sup>200</sup> Антитромбоцитни лекарства трябва да се имат предвид предимно при симптомна PAD. В случай на тежка предшествваща PAD или по време на онкологичната терапия влиза в съображение индивидуализирана ревазуларизация, която трябва да се обсъди на мултидисциплинарна среща с експерти по хематология, съдова хирургия и кардио-онкология.<sup>201</sup>

Пациенти облъчени за карцином на главата и шията или лимфом трябва да бъдат подложени на церебро-васкуларен ултразвук скрининг, особено след изминали повече от 5 години след облъчването. Дуплекс ултрасонография трябва да се има предвид на 5 години или по-рано и/или по често, ако резултатите при първото изследване са патологични. Други локализации на следлъчеви артериални лезии се откриват обективно с клинично изследване или при симптоматика. Необходим е стриктен контрол на рисковите фактори, за да се спре прогресията на плаката. Може да се обсъди антитромбоцитна терапия. Сигнификантна стеноза (напр. каротидни артерии) може да наложи стентирание или хирургия.<sup>201,202</sup>

## 2.8. Пулмонална хипертония

### 2.8.1. Патофизиология и клинична картина

Пулмоналната хипертония е рядко но сериозно усложнение на някои онкологични средства и при костно-мозъчна трансплантация на стволови клетки.<sup>203</sup> TKI иматиниб е подобрил хемодинамиката при пациенти с напреднала пулмонална артериална хипертония (pulmonary arterial hypertension, PAH).<sup>204,205</sup> От друга страна, лекарството от същата TKI фамилия дасатиниб, което се използва като лечение от втора линия при хронична миелогенна левкемия, може да индуцира тежка прекапиларна пулмонална хипертония.<sup>206</sup> Това състояние се появява 8–40 месеца след излагане на дасатиниб с клинична и хемодинамична картина насочваща към PAH. За разлика от други форми на PAH, тя често е обратима след спиране на лекарството или заместването му с друг TKI, като нилотиниб. Напоследък се появиха подозрения, че циклофосфамид и други алкилиращи средства допринасят за развитие на пулмонална вено-оклузивна болест,<sup>207</sup> засягаща предимно малките венули и представляваща най-тежката форма на пулмонална хипертония, за която липсва ефективно фармакологично лечение.

### 2.8.2. Дагностични и терапевтични мерки

Предварителна ехокардиографска оценка включваща търсене на признаци за деснокамерно обременяване трябва да се има предвид при лица нуждаещи се от лечение с онкологични лекарства, които биха могли да причинят пулмонална хипертония (напр. дасатиниб) (Таблица 12). Този подход може да помогне интерпретацията на контролните ехокардиографски изследвания при пациенти съобщаващи за намален физически капацитет или диспнея при усилие по време на онкологична терапия. Пациенти с ехокардиографски признаци предполагащи предварително съществуване на повишено пулмонално артериално налягане имат нужда

**Таблица 12. Стратегии за проследяване и овладяване на лекарствената белодробна хипертония**

<b>Базална оценка</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Да се имат предвид рискови фактори и състояния свързани с PAH<sup>a</sup></li> <li>• Оценка на функционалния клас по NYHA/WHO</li> <li>• Да се има предвид 6-минутния тест с ходене</li> <li>• Да се има предвид изследване на NT-proBNP</li> <li>• Оценка на степента на ехокардиографска вероятност за PH</li> </ul>
<b>Стратегия на проследяване</b>	<p><b>Безсимптомни</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценка на функционалния клас по NYHA/WHO на всеки 3 месеца</li> <li>• Оценка на ехокардиографската степен на PAP на всеки 3 месеца</li> <li>• Да се има предвид наличието на други показатели за дясна сърдечна катетеризация</li> <li>• Да се има предвид допълнителна оценка при suspectна PH<sup>a</sup></li> </ul> <p><b>Симптомни</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценка на функционалния клас по NYHA/WHO</li> <li>• Извършване на 6-минутен тест с ходене</li> <li>• Вземане на кръв за NT-proBNP</li> <li>• Оценка на степента на ехокардиографска вероятност за PH</li> <li>• Да се обсъдят показанията за дясна сърдечна катетеризация в специализиран център по PH<sup>a</sup></li> <li>• Да се обсъди спиране на онкологичната терапия<sup>b</sup></li> </ul>

NT-proBNP = N-terminal fragment B-type natriuretic peptide (N-терминален фрагмент на B-тип натриуретичен пептид; NYHA = New York Heart Association; PAH = pulmonary arterial hypertension (пулмонална артериална хипертония); PAP = pulmonary arterial pressure (пулмонално артериално налягане); PH = pulmonary hypertension (пулмонална хипертония); WHO = World Health Organization (СЗО, Световна здравна организация).

<sup>a</sup>Вижте диагностичния алгоритъм при suspectна PH в Ръководство на Европейското кардиологично дружество и Европейското респираторно дружество 2015 по пулмонална хипертония [European Society of Cardiology (ESC)/European Respiratory Society (ERS) Guidelines on Pulmonary Hypertension (2015)]<sup>208</sup>.

<sup>b</sup>Дасатиниб-индуцираната PH обикновено е обратима след спиране на лекарството.

от кардиологична оценка за определяне на етиологията му, тъй като това може да повлияе на стратегията за онкологично лечение, особено когато се дължи на LV дисфункция или хронична тромбоемболична пулмонална хипертония.<sup>208</sup>

Неинвазивно сърдечно-съдово проследяване трябва да се има предвид при всички пациенти по време на лечението с онкологични лекарства, за които се знае че причиняват PAH, особено в случай на новопоявила се диспнея при усилие, уморяемост или ангина (Таблица 12). Ехокардиография влиза в съображение на всеки 3–6 месеца при безсимптомни пациенти. Не е ясно дали пациенти с предшествващи признаци на деснокамерно обременяване поради коморбидности свързани често с повишено пулмонално артериално налягане (напр. хронична обструктивна пулмонална болест, левостранна сърдечна дисфункция) нямат по-висок риск от химиотерапия-индуцирана PAH и имат нужда от по-често проследяване с ехокардиография.

При suspectция за лекарствена PAH се препоръчва насочване към специализиран тим по пулмонална хипертония за преценка на показанията за дясна сърдечна катетеризация.<sup>208</sup> Трябва да се проведе мултидисциплинарно обсъждане с участие на онколози или хематолози с цел преценка риск-полза дали продължаването на онкологичното лечение заедно с лекарствена терапия за PAH е за предпочитана

не пред спирането или заместването на виновното лекарство.<sup>208</sup> Дасатиниб-индуцираната пулмонална хипертония е често обратима след спиране на лечението, макар че обикновено не се възстановява напълно нормална десностранна сърдечна хемодинамика.<sup>206</sup> Таргетна терапия за РАН се използва временно или постоянно.

## 2.9. Други сърдечно-съдови усложнения на онкологичното лечение

### 2.9.1. Перикардна болест

Остър перикардит може да настъпи при употреба на няколко химиотерапевтици (предимно антрациклини, но и циклофосфамид, цитарабин и блеомицин), а по време на лъчетерапия той вече е необичаен и обикновено е свързан с перикардни медиастинални тумори. Остър перикардит с типична гръдна болка, фебрилитет, ST-T промени и големи изливи, водещи дори до тампонада, може да се развие 2–145 месеца след торакална лъчетерапия с абсолютна кумулативна честота 2–5%. Трансторакалната ехокардиография е метод на избор за оценка на пациенти със suspectна перикардна болест дължаща се на химиотерапия, но СТ може да бъде от полза, особено за идентификация на калцификация. Лечението на перикардния излив се състои предимно от нестероидни противовъзпалителни лекарства и колхицин. Перикардиоцентеза може да се наложи при големи изливи и тези предизвикващи хемодинамично компрометиране, последвана евентуално от хирургична перикардна фенестрация.

Отдалечена перикардна болест може да се развие 6 месеца до 15 години след лъчелечение<sup>95,209,210</sup> и включва перикардит и хроничен перикарден излив (обикновено безсимптомно). Въпреки че повечето случаи се резорбират спонтанно, в до 20% от пациентите се съобщава за настъпване на хроничен и/или констриктивен перикардит след приложение на високодозна лъчетерапия.<sup>211,212</sup>

### 2.9.2. Плеврален излив

Плеврален излив свързан със самия карцином, HF, инфекции или други причини се среща често при пациенти с карцином. Някои онкологични лекарства (т.е. дасатиниб и иматиниб) могат да индуцират задръжка на течности или обратим плеврален излив по допълнителни неизвестни механизми.<sup>213</sup>

### 2.9.3. Автономна дисфункция

Лъчевото увреждане на сърдечната нервна система може да доведе до симпатико-вагален дисбаланс характеризиращ се с прекомерна синусова тахикардия, нарушен вариабилитет на сърдечната честота и понижена чувствителност. Тя може да доведе до по-висок болков праг или тиха исхемия при преживели онкологична болест пациенти с манифестна CAD.<sup>214</sup> Лечението ѝ не се различава от това при не-онкологично болни.

## 2.10. Сърдечно-съдови усложнения от онкологично лечение при специални популации

Кардиотоксичността на онкологичната терапия има специфични характеристики при някои клинични подгрупи.

### 2.10.1. Педиатрична онкологична популация

Постоянно нарастващ брой преживели онкологична болест в детска възраст се изправят пред доживотни нежелани ефекти от онкологичната терапия, някои от които засягат сърдечно-съдовата система.<sup>91–93</sup> Всъщност, рискът от тежки сърдечно-съдови състояния е осемкратно повишен, което поставя сърдечната болест сред водещите причини за смърт при дългосрочна преживяемост сред педиатрична онкологична болест.<sup>215</sup> Антрациклините и лъчетерапията са най-често прилаганите кардиотоксични средства в педиатричната онкология.<sup>216</sup> Скорошно голямо проследяващо изпитване установява сърдечно-съдови усложнения при 8.1% от >32 000 пациенти преживели онкологична болест в детска възраст. Терапиите при чернодробен карцином, ходжкинов лимфом и левкемия са свързани с най-високия като цяло риск от CVD, а HF {релативен риск 5.2 [95% доверителен интервал (confidence interval, CI) 4.5–5.9]} е най-честа, следвана от клапната дисфункция [релативен риск 4.6 (95% CI 3.8–5.5)] и мозъчно-съдовите болести [релативен риск 3.7 (95% CI 3.4–4.1)]. В сравнение с контролна група, рискът от всякакъв вид CVD е вариал значително, с почти 20-кратно увеличение при млади пациенти за разлика от едва 1.3 пъти при пациенти на възраст >60 години поради стръмно нарастване на честотата на обичайната CVD.<sup>217</sup> В наскоро публикувана хармонизация на международните указания се препоръчва доживотно проследяване на преживелите онкологична болест в детска възраст лекувани с висока доза антрациклини, високодозна лъчетерапия на гръдния кош или и двете заедно.<sup>91,92</sup>

### 2.10.2. Пациенти в напреднала възраст

По-възрастните пациенти с провеждана онкотерапия са втората най-често засягана от кардиотоксичност субпопулация, до голяма степен поради често срещаните сърдечно-съдови рискови фактори и коморбидност. Всички данни за HF, сърдечна дисфункция, артериална хипертония, диабет или CAD правят сърдечно-съдовата система по-уязвима към допълнителното обременяване с химиотерапия или облъчване.<sup>218–220</sup>

### 2.10.3. Бременни

Малко са данните относно риска от кардиотоксичност за майката. Може да се очаква, че кардиотоксичността може да се повлияе от фармакокинетичните и фармакодинамичните промени настъпващи по време на бременността. В скорошен обзор авторите споменават за намалени плазмени концентрации на антрациклините при бременни vs. небременни жени.<sup>221</sup> От друга страна, сърдечно-съдовото обременяване поради високодебитното състояние при бременност може да противодейства на този ограничаващ токсичността ефект и нетният резултат е труден за предсказване. Данни от малък регистър и изпитване случай–контрола обхващащо 10 бременни жени подсказват, че рискът от кардиотоксичност при бременност е подобен на този при съответна по-възрастна женска популация.<sup>222,223</sup> Предвид неяснотите и ограничения брой бременни жени нуждаещи се от химиотерапия обаче трябва да се има предвид стратегия на проследяване включваща клиничен кардиологичен контрол и функционална ехокардиографска оценка преди започване на химиотерапията и повторна оценка преди всяка доза.

Осъдните съществуващи данни, които са предимно ин витро и експериментални, сочат слаб плацентарен трансфер

на онкологичните лекарства, включително антрациклините, с ограничена експозиция на плода.<sup>224</sup> Не е ясно обаче, дали макар и малки концентрации антрациклини не засягат нормалното развитие на кардиомиоцитите. Дългосрочното наблюдение на отделни случаи не показва сигнификантни дългосрочни кардиотоксични ефекти при деца родени от майки лекувани с онкологични средства по време на бременността.<sup>225</sup>

### 3. Стратегии за превенция и намаляване на сърдечно-съдовите усложнения на онкологичната терапия

#### 3.1. Терапевтични възможности за превенция или възстановяване след миокардна дисфункция причинена от онкологична терапия

##### 3.1.1. Преди кардиотоксично онкологично лечение

Изборът на подходящо време и средства за кардиопротекция зависи от различни клинични параметри. Ако предварителният риск от кардиотоксичност е висок поради съществуваща CVD, предшестваща антрациклин-съдържаща химиотерапия или лош контрол на сърдечно-съдовите рискови фактори, трябва да се има предвид много строга оптимизация на контрола на рисковите фактори и на профилактичния кардиопротективен медикаментозен режим (Таблица 13). При онкологични пациенти с нисък базален риск, за които се предвижда висока обща кумулативна антрациклинова доза (>250–300 mg/m<sup>2</sup> доксорубицин или еквивалент), може също да се обсъди профилактично кардиопротективно лечение. Едно малко проучване е рандомизирало възрастни с онкохематологични болести, при които е планирана висока доза антрациклинова химиотерапия, да започнат да получават еналаприл и карведилол в дози използвани за терапия на HF vs. обичайни мерки преди първия цикъл химиотерапия. Понижението на LVEF установено в контролното рамо след 6-месечен срок е било предотвратено при пациентите получили и двете кардиопротективни лекарства.<sup>226</sup> Дали пациентите с нискорисков базален профил, които са подложени на антрациклиново лечение, също имат полза от превантивно лечение с ACE инхибитори, ARBs или бета-блокери остава неуточнено и към настоящия момент не могат да бъдат дадени определени препоръки. В скорошно проспективно плацебо-контролирано изпитване при пациенти с ранен карцином на гърдата лекувани с антрациклини, ARB кандесартан сравнен с плацебо или бета-блокерна терапия е намалил понижаването на LVEF, но не е показал ефект върху GLS или сърдечните биомаркери.<sup>227</sup> В това изпитване метопролол не е предотвратил свързаното с хемотерапията понижаване на LVEF. По подобен начин, нито ACE инхибиторът периндоприл, нито бета-блокерт бизопрлол са имали ефект върху сърдечното ремоделиране при лекувани с трастузумаб пациенти с ранен карцином на гърдата, въпреки че повечето от тези пациенти не са лекувани предварително с антрациклини и следователно са били с

**Таблица 13. Стратегии за намаляване на химиотерапевтичната кардиотоксичност**<sup>226–228,245–248</sup>

Химиотерапевтици	Потенциално кардиопротективни мерки
<b>Всички химиотерапевтици</b>	Идентифициране и лечение на сърдечно-съдовите рискови фактори
	Лечение на коморбидностите (CAD, HF, PAD, HTN)
	Удължаване на QTc и torsade de pointes: - Избягване на лекарства удължаващи QT - Овлавяване на електролитните нарушения
	Минимизиране на сърдечното облъчване
<b>Антрациклини и аналози</b>	Ограничаване на кумулативната доза (mg/m <sup>2</sup> ): - Даунорубицин <800 - Доксорубицин <360 - Епирубицин <720 - Митоксантрон <160 - Идарубицин <150
	Променени системи на доставка (липозомен доксорубицин) или продължителни инфузии
	Дексразоксан като алтернатива
	ACE-Is или ARBs
	β-блокери
	Статини
	Аеробни упражнения
<b>Трастузумаб</b>	ACE-Is
	β-блокери

ACE = angiotensin converting enzyme (ангиотензин-конвертиращ ензим); ACE-I = angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE-инхибитор); CAD = coronary artery disease (коронарна артериална болест); HF = heart failure (сърдечна недостатъчност); HTN = hypertension (хипертония); PAD = peripheral artery disease (периферна артериална болест); RCT = randomized controlled trial (рандомизирано контролирано изпитване).

нисък риск от свързани с онкологичното лечение нежелани сърдечни ефекти.<sup>228</sup>

Онкологични пациенти с предшестваща клинична HF или значима LV дисфункция се нуждаят от специализиран кардиологичен преглед, за предпочитане ако е възможно в специализиран кардио-онкологичен кабинет, а възможностите за избор на химиотерапия от гледна точка риск–полза трябва да се обсъдят с онкологичния тим.<sup>229–232</sup> Възможностите включват избор на алтернативна не-кардиотоксична химиотерапия, антрациклинови препарати с по-ниска кардиотоксичност (напр. липозомен доксорубицин), режими с намалена доза и/или допълнителни кардиопротективни лекарства (напр. ACE инхибитори, бета-блокери, алдостеронови антагонисти или дексразоксан) (Таблица 13).

Интрацелуларният желязо-хелирац препарат дексразоксан превантивно характерното за доксорубицин понижаване на LV функция. Едновременното прилагане на доксорубицин и дексразоксан може да бъде алтернатива, заменяйки конвенционалните доксорубицин-променени протоколи за администрация, като например доксорубицин бавни инфузии или липозомни форми.<sup>233–239</sup> В Cochrane мета-анализ при възрастни пациенти с карцином лекувани с антрациклини, дексразоксан е довел до значимо намаляване на риска от HF без данни за разлики в степента на ефикасност, преживяемост или поява на вторични злокачествени болести между групата с дексразоксан и контролната група.<sup>240</sup> Други мета-анализи не показват липса на разлика във вторичните онкологични болести при деца лекувани с дексразоксан.<sup>241,242</sup> Понастоящем, европейското разрешение за употреба на

дексразоксан важи само за възрастни с напреднал или метастатичен карцином на гърдата, които са получили кумулативна доза >300 mg/m<sup>2</sup> доксорубицин или >540 mg/m<sup>2</sup> епирубицин и биха имали полза от продължаваща терапия на базата на антрациклин.<sup>243,244</sup>

### 3.1.2. Пациенти с повишен тропонин

Започване на кардиопротекция може да се обсъди при пациенти с онкологична болест, които имат повишен тропонин по време на лечение с висока доза антрациклин-съдържаща химиотерапия. Клинично проучване, в което 114 пациенти провеждащи лечение с високодозова химиотерапия и показващи ранно (в рамките на 72 ч. след всеки цикъл) повишение на тропонин са били рандомизирани да получават еналаприл vs. плацебо е показало сигнификантно по-ниска честота на сърдечните събития, включително HF и безсимптомна LV дисфункция, в групата лекувана с еналаприл след период от 12 месеца.<sup>112bis</sup>

### 3.1.3. Пациенти с безсимптомно понижаване на левокамерната изтласкваща фракция по време на или след онкологично лечение

Редукцията на LVEF отговаряща на определението за кардиотоксичност може да се разглежда като стадий В на HF (т.е. пациенти със структурна сърдечна болест, но без настоящи или предшестващи симптоми на HF), особено ако има придружаващо покачване на натриуретичен пептид. В зависимост от величината на понижението и стойностите на LVEF трябва да се обсъди включване на една или повече терапии препоръчвани при HF.<sup>176,249</sup>

Едно обсервационно проучване оценява ефикасността на еналаприл и карведилол при пациенти с LVEF ≤45% установена след високодозова антрациклин-базирана химиотерапия. Въпреки че липсва контролна група, пълно възстановяване на LVEF е настъпило при 42% от пациентите лекувани с еналаприл и карведилол. Нещо важно, специфичното кардиологично лечение за 6 месеца след края на химиотерапията е повишило вероятността за функционално LV възстановяване.<sup>38</sup> В едно по-дългосрочно проучване оптималната терапия за HF се оказва свързана с намаляване на LV дисфункция настъпила след химиотерапия.<sup>36</sup>

### 3.1.4. Пациенти с безсимптомно понижаване на глобалния надлъжен стрейн по време на химиотерапия

Понастоящем няма доказателства насочващи към специфична кардиопротекция, ако по време на ехокардиографското проследяване на GLS се открият ранни признаци на субклинична миокардна дисфункция.<sup>85,90,250</sup> GLS е може би по-чувствително средство за откриване на ранна кардиотоксичност, но наличните към момента данни показват, че онкологичното лечение не трябва да се прекратява, прекъсва или редуцира като доза само въз основа на новоустановена редукция на GLS.

### 3.1.5. Пациенти със сърдечна недостатъчност по време на и след онкологично лечение

Онкологично болни с клинична картина на HF по време на или след онкологично лечение трябва да бъдат лекувани съгласно сегашните препоръки на ESC при HF.<sup>176,251</sup> Ако по време на химиотерапията се появи HF, се препоръчва насочване към специализирана служба по кардио-онколо-

гия и е нужна тясна колаборация с онкологичния тим за определяне на необходимостта и продължителността на всяко прекъсване на онкологичното лечение, а прекъсване на онкологичното лечение се препоръчва до клинично стабилизиране на пациента. Рискът спрямо ползата от продължаването на онкологично лечение в съответствие с предшестващия режим зависи от няколко клинични фактора, включително тежест на LV дисфункция, клинично състояние на HF, онкологична прогноза и ефикасност на онкологичната терапия.

Ако се планира възстановяване на лекарството, което е предизвикало кардиотоксичност преди това, силно се препоръчва продължаване на кардиопротективната лекарствена терапия, например ACE инхибитори и бета-блокери.<sup>36,230</sup> Други потенциални възможности са избор на препарати с потенциално по-слабо кардиотоксичен профил (напр. липозомен доксорубицин<sup>251-253</sup>) или евентуално други по-слабо кардиотоксични лекарства (напр. дексразоксан), когато има показания (вижте точка 3.1.1).<sup>240,254</sup>

### 3.1.6. Нефармакологични намеси с кардиопротективен ефект при пациенти с онкологично заболяване

Позитивното здравословно поведение, включващо фактори от начина на живот (здравословна диета, спиране на тютюнопушенето, редовни упражнения, контрол на телесното тегло) трябва да бъде настойчиво препоръчано. Поспециално аеробните упражнения се считат за обещаваща нефармакологична стратегия за превенция и/или лечение на индуцираната от химиотерапията кардиотоксичност. Разходките и карането на велосипед, даже и при високи нива на физическо натоварване, са проверени и ползата е била по-голяма, когато натоварването е било по-интензивно, но не достига до изтощение, каквото в никакъв случай не се препоръчва.<sup>255,256</sup>

Пациенти получаващи онкологично лечение имат често различни физически и психологически нежелани ефекти. Мултидисциплинарният подход има решаващо значение като дългосрочен подход при пациенти с карцином.<sup>257</sup> Обзор на 56 изпитвания включващи 4826 участници е показал подобряване на качеството на живота и физическите възможности по време на и след програми за физическа тренировка (Таблица 14).<sup>258</sup>

**Таблица 14. Обобщение на потенциалните ползи от физически упражнения по време на и/или след онкологично лечение**

#### Подобряване на:

- Кардио-респираторната и сърдечно-съдова функция
- Телесната структура (запазване или увеличаване на мускулната маса, загуба на мазнини)
- Иммунната функция
- Вероятността за завършване на химиотерапията
- Мускулната сила и гъвкавостта
- Телесното състояние, самочувствието и настроението

#### Намаляване на:

- Броя и тежестта на нежеланите ефекти, включително гадене, лесна умора и болка
- Продължителността на хоспитализацията
- Стреса, депресията и безпокойството



## 3.2. Превенция на тромбоемболичните инциденти

Химиотерапията повишава риска от VTE, който е честа причина за смърт при амбулаторни пациенти. Понастоящем, при високорискови амбулаторни пациенти получаващи химиотерапия (с мултиплен миелом лекуван с анти-ангиогенни средства или с напреднал локален или метастатичен панкреасен или белодробен карцином) без прекомерен хеморагичен риск се препоръчва задължително първична превенция най-вече с LMWH.<sup>259–261</sup>

При пациенти, хоспитализирани за онкологична болест, няколко препоръки защитават употребата на тромبوпрофилактика, въпреки че скорошен мета-анализ на подгрупи от изпитвания включващи пациенти с онкологична болест хоспитализирани за медицински състояния не са успели да докажат някаква обща полза или риск от първичната тромبوпрофилактика.<sup>262</sup> В ход са проучвания за валидиране на тромبوпрофилактиката на базата на рискови фактори и биомаркери. Междувременно е разумно да се има предвид тромبوпрофилактика с LMWH въз основа на индивидуална оценка полза–риск.

При пациенти с централни венозни пътища има намаление на симптомната дълбока венозна тромбоза при употреба на хепарин и на безсимптомната дълбока венозна тромбоза с VKA в сравнение с никаква антикоагулация. Хепарините обаче са свързани с по-висок риск от тромбозитопения и безсимптомна дълбока венозна тромбоза в сравнение с VKA и по тази причина терапевтичното решение трябва да се индивидуализира.<sup>263</sup>

## 3.3. Стратегии за намаляване на усложненията свързани с употребата на специфични средства

### 3.3.1. Антрациклини

За превенция на LV дисфункция и HF индуцирана от антрациклини при едновременно запазване на антинеопластична ефикасност могат да се използват няколко стратегии, включително намаляване на кумулативната доза, употреба на продължителни инфузии (до 48–96 ч.) с цел намаляване на плазмените концентрации при възрастни пациенти<sup>264–266</sup>, употреба на аналози (еписурибин, пиксантрон)<sup>267</sup> или липозомни форми, за които се смята че имат по-нисък риск от кардиотоксичност и осигуряват сравнима антитуморна ефикасност или употреба на дексразоксан като кардиопротектор.<sup>255,268–272</sup> Когато има данни за еднаква ефикасност или преимущество на не-антрациклинови режими, те трябва да се имат предвид, особено при пациенти с установени сърдечно-съдови рискови фактори или предшестваща експозиция на антрациклини.<sup>87,273</sup>

Таксаните намаляват елиминацията на доксорубицин, което води до по-високи плазмени концентрации,<sup>274</sup> и насочват миокардния му метаболизъм към по-токсични метаболити.<sup>275</sup> Паклитаксел, използван в комбинация с антрациклини, засилва тяхната кардиотоксичност.<sup>276</sup> В тази ситуация паклитаксел е по-токсичен от доцетаксел. По тази причина се препоръчва приложение на антрациклини преди паклитаксел, разделност на инфузиите и/или ограничаване на кумулативната доза доксорубицин до 360 mg/m<sup>2</sup>.<sup>277</sup> Както се посочва

по-горе, ролята на сърдечната медикация (ACE инхибитори, ARBs и бета-блокери) за превенция на антрацилин-асоцираните сърдечни странични ефекти при пациенти с нормална сърдечна функция и нисък риск преди започване на онкологичното лечение остава противоречива и има нужда от повече данни.

### 3.3.2. HER2 таргетни терапии

Едновременното приложение на антрациклини и трастузумаб повишава рязко честотата на HF, но кардиотоксичността може да бъде намалена значимо чрез въвеждане на свободен от лекарства интервал между двете средства.<sup>277–281</sup> При пациенти с метастатична болест, които са развили HF, е наблюдавана връзка между лечението с ACE инхибитори и бетаблокери и възстановяването на LVEF след 12 месеца, а допълнителното повторно натоварване с трастузумаб не води задължително до повторно развитие на HF.<sup>282</sup> Допълнително, при пациенти с карцином на гърдата и нормална LVEF преди терапията с трастузумаб и антрациклини, продължителният прием на бета-блокери намалява честотата на HF.<sup>37,38</sup> Дали тази находка се отнася и за пациенти лекувани предимно с не-антрациклини преди трастузумаб, остава противоречиво и не могат да се дадат препоръки.<sup>228</sup> National Cancer Research Institute<sup>283</sup> препоръчва, ако LVEF се понижи до <45% или с >10 процентни пункта спрямо предварителната стойност до стойности между 45% и 49%, трастузумаб да бъде прекъснат и да се започнат ACE инхибитори; трастузумаб може да бъде започнат отново, ако LVEF се възстанови до >49%. Ако LVEF се понижи под 50%, но >45%, трастузумаб може да бъде продължена терапията, но трябва да се започне ACE инхибитор. Ако понижението настъпи въпреки терапията с ACE инхибитори, пациентът трябва да бъде насочен към кардиолог, а по възможност и към кардио-онкологична служба. В избрани случаи, в зависимост от коморбидностите, може да е за предпочитане да се избере по-скоро бета-блокери пред ACE инхибитор. Обратимостта на LV дисфункция и възможностите за възобновяване на приложението на трастузумаб след облекчаване на HF трябва да бъдат оценени своевременно, а мерките трябва да бъдат индивидуализирани съобразно особеностите на конкретния пациент.<sup>37,85</sup> Текущи изпитвания правят оценка на профилактичната роля на кандесартан (NCT00459771) и на комбинациите лизиноприл–карведилол (NCT01009918) и периндоприл–бизопролол (NCT01016886) за намаляване на трастузумаб-индуцираната кардиотоксичност.

Насоките на European Society for Medical Oncology<sup>87</sup> за превенция на трастузумаб-индуцираната кардиотоксичност препоръчват закъснение между завършването на антрацилин-базиращия се режим и започването на трастузумаб, внимателна оценка на сърдечната функция преди стартирането му и по време на проследяването и профилактика с ACE инхибитори за контрол на хипертонията или при новопоявила се LV дисфункция. Редовните аеробни упражнения изглеждат обещаваща стратегия за намаляване на доксорубицин-индуцираната LV дисфункция,<sup>284</sup> но не и на трастузумаб-индуцираната кардиотоксичност.<sup>285</sup>

### 3.3.3. Пиримидинови аналози

При онкологични пациенти с предшестваща CAD получаващи лекарства, които могат да предизвикат миокардна исхемия, приложението на тези лекарства трябва да бъде предшествано от агресивен контрол на рисковите фактори за CAD (тютюнопушене, хипертония, диабет, хиперлипидемия),

последван от фармакологично лечение в съответствие с препоръките на ESC<sup>286</sup>. Пациенти лекувани с пиримидинови аналози често се представят с ангина пекторис, исхемични ECG промени, аритмии и миокарден инфаркт, дори и пациенти с нормални коронарни артерии.<sup>120,287</sup> Рискът нараства рязко при пациенти с анамнеза за CAD и, тъй като профилактичното приложение на нитрати и/или калциеви антагонисти може да не бъде ефективно, при тези пациенти не се поощрява употребата на пиримидинови аналози.<sup>288–290</sup> Ако обаче няма алтернативна терапия се препоръчва строго контрол на пациента.<sup>289</sup>

### 3.3.4. Инхибитори на сигналния път на съдовия ендотелен растежен фактор

Внимателната оценка на базалните сърдечно-съдови рискови фактори, честото измерване на кръвното налягане и спирането на лекарствата, за които се знае че покачват кръвното налягане имат основно значение за осигуряване на своевременно и агресивно овладяване на хипертонията при пациенти лекувани с инхибитори на сигналния път на VEGF. Обзор на фармакологичните стратегии беше вече направен (вижте точка 2.5).

### 3.3.5. Лъчетерапия

Щадящата сърцето лъчетерапия трябва да бъде ориентирана към намаляване на лъчевата доза и на експонирания сърдечен обем [от регионално лъчелечение – към лъчетерапия на засегнатото поле или засегнатите лимфни възли (напр. при ходжкинов лимфом)].<sup>291</sup> Тези резултати могат да бъдат постигнати с помощта на модерни методи, базиращи се на 3D планиране на лечението чрез хистограма доза-обем и програми за виртуална симулация.<sup>292,293</sup> С помощта на образни методи, включително СТ или магнитен резонанс, мощни софтуерни системи са в състояние да очертаят прецизно контурите на карцинома и да насочват облъчването. За намаляване на сърдечната лъчева доза по време на лъчетерапия се описани следните методи и подходи:

- Метод с дълбоко вдишване и задържане на дишането или респираторен гейтинг, позволяващ предпазване на сърцето от тангенциални лъчеви полета и намаляване на облъчването на рисковите органи без компрометиране на прицелния клиничен обем.<sup>294</sup>
- Множествени или ротационни източници на йонизиращите лъчи (фотони/електрони).
- Фотони от линеен ускорител позволяващи лечение на пациентите с еднаква тежест на предния и задния портал, със субкаринен блок и по метода на ограничаване на полето.
- Модулирането на интензитета на йонизиращите лъчи чрез използване на многолистни колиматори превъзхожда частичната защита.
- Отчитане и минимизиране на лъчевите дози получени от здравите тъкани.<sup>95</sup>
- Проследяващи системи, състоящи се от малък линеен ускорител на частици монтиран върху индустриален робот за общи цели с рамо позволяващо насочване на енергията към всяка част на тялото и всяка локализация. Посредством сложна образна система и софтуер, монтираният робот позволява много бързо репозициониране на източника и адаптация на облъчването в зависимост от движението на пациента и модификацията на карцинома с точност до 0.5 mm. Този метод на лъчелечение

наподобява хирургично лечение и се нарича още „лъче-хирургия“.<sup>295</sup>

- Планиране на лъчетерапията с цел намаляване до минимум на максималното разстояние между предния сърдечен контур и краищата на задното тангенциално поле.
- Методът на волево задържане на дълбока инспирация в положение по гръб намалява общата сърдечна лъчева доза и тази на лявата предна десцендентна коронарна артерия при някои пациенти с карцином на лявата гърда.<sup>296</sup>

Въпреки възприемането на тези мерки, облъчването на сърцето е неизбежно, когато таргетният обем е близо, както при карцином на лявата гърда и някои случаи на ходжкинов лимфом.

## 4. Програми за дългосрочно проследяване при пациенти преживели онкологично заболяване

Популацията пациенти преживяващи дълъг период след диагностика и лечение на онкологична болест нарастна съществено през последното десетилетие.<sup>297,298</sup> Императивна е нуждата за отчитане на възможна сърдечна болест сред преживелите онкологични болести, както и осигуряване на подходящ режим на проследяване на такива пациенти в клиничната практика. Пациентите трябва да бъдат информирани за повишения риск от CVD в самото начало на химиотерапията и трябва да бъдат посъветвани и окуражени да направят подходящи промени в начина си на живот. Те трябва да бъдат информирани и да съобщават навреме за ранни прояви и симптоми на CVD.

В зависимост от онкологичната болест и лечението могат да настъпят различни видове сърдечно-съдови усложнения. За по-голяма яснота, тук ще бъдат обсъдени само най-честите, но ще бъде очертана и стратегия за скрининг на най-важните сърдечно-съдови състояния. По принцип, сърдечно-съдовите проблеми могат да бъдат обобщени в категории свързани с миокардна дисфункция, съдова болест и VHD.

### 4.1. Миокардна дисфункция

Преживелите химиотерапия на базата на антрациклини деца и възрастни са с доживотен риск от развитие на LV дисфункция и HF.<sup>10,34,299</sup> Времето изминало между лечението и развитието на HF може да бъде много дълго (>10 години).<sup>300</sup> Всъщност, даже и при безсимптомни пациенти лекувани с кардиотоксична терапия, особено антрациклини, може да настъпи LV дисфункция и HF. Периодичен скрининг с образно изследване на сърцето и биомаркери, като BNP, трябва да се имат предвид при преживелите, особено тези лекувани с високи кумулативни дози или при които е била налице обратима LV дисфункция по време на онкологично лечение.<sup>113,301</sup> Всеки симптом насочващ към HF трябва да бъде изследван по подобен начин, тъй като много интеркурентни заболявания могат да демаскират намаления сърдечен резерв при пациенти с предшестваща антрациклинова експозиция. Не се препоръчва ранно прекратяване на кардиопротективната терапия за HF. Въпреки че данни от клинични изпитвания все още липсват, препоръките на тази работна група е терапията за HF да продължи неопределено дълго, освен когато след спира-

не на терапията за HF нормалната систолна функция покаже стабилност и не се предвижда повече онкологично лечение. Тъй като трастузумаб-индуцираната сърдечна дисфункция е често обратима, при тези пациенти може да се обсъди спиране на лечението за HF след нормализация на LVEF.<sup>3</sup>

## 4.2. Съдова болест

При пациенти с анамнеза за медиастинално облъчване, даже и когато са безсимптомни, се препоръчва оценка за CAD, исхемия и съдова болест, като се започва 5 години след лечението, а след това на всеки 5 години.<sup>302,303</sup> Поне едно голямо проучване показва, че значимата сърдечна болест е непроявена при висок процент от онкологичните пациенти пациенти, които са получили медиастинално лъчелечение, а скринингът за исхемична болест на сърцето е препоръчвана практика.<sup>304</sup> Когато пациентите са получили и химиотерапия в допълнение към лъчетерапията, съдово увреждане може да има и в области намиращи се далече от полето на облъчване.<sup>305</sup> Поради повишения риск от инсулт при пациенти с предшестващо облъчване на шията, в подробната оценка на мозъчно-съдовия риск може да се включи ултразвуково скениране на каротидните артерии с цел изключване на субклинична атеросклероза.

## 4.3. Клапна болест

Предизвикана от облъчване VHD се установява все по-често в късен етап след медиастинална лъчетерапия със средно време до поставяне на диагнозата 22 години.<sup>306</sup> Пациентите с напълно нормално функционираща аортна клапа след 20-годишно проследяване са малцинство. Преживелите онкологична болест в детска възраст имат по-висока от очакваната честота на трикуспидална регургитация, за което все още не е намерено обяснение.<sup>307</sup> Засегнатите пациенти често не влизат в полезрението на онкологите към момента на диагностициране на VHD и прави впечатление, че онкологичната диагноза или анамнезата за лъчетерапия често не се споменават в актуалната медицинска документация на пациента.<sup>308</sup> European Association of Cardiovascular Imaging и American Society of Echocardiography (EACVI/ASE) препоръчват ежегодно насочена анамнеза и физикално изследване с ехокардиография при симптомни пациенти.<sup>95</sup> При безсимптомни пациенти консенсусният документ на EACVI/ASE<sup>95</sup> препоръчва скринингова трансоракална ехокардиограма 10 години след облъчване и след това периодично изследване на всеки 5 години. Трансезофагеалната ехокардиография дава допълнителна информация, особено когато има значима калциноза или фиброза, която ограничава качеството на трансоракалния образ. Допълнително, може да има полза от 3D ехокардиография за оценка на морфологията на митралната клапа. CMR може също да бъде полезен в случай на субоптимална ехокардиография или при противоречиви резултати.<sup>309</sup>

## 5. Бъдещи перспективи и насоки за изследване

Кардио-онкологията е област с много незадоволени нужди и празнини в познанията, за да бъде определена най-добрата практика.<sup>310</sup> Барьерите разделящи онкологията и кардиоло-

гията се преодоляват бързо от двете дисциплини, защото при онкоболните излекуването не е достатъчна цел. Броят на дългосрочно преживелите нараства, а фокусът върху сърдечното здраве става приоритет. Тясна колаборация между онколози и кардиолози е вече доловима в няколко центъра, в които има ясно очертан кардио-онкологичен тим. Някои центрове, наречени кардио-онкологични центрове, имат разработена добре структурирана служба, която включва няколко здравни специалисти (сестри, лекари, кардиолози, образни специалисти, онколози и т.н.) с експертиза в тази област.

Кардиолозите са изправени пред особени предизвикателства и отговорности в този нов интердисциплинарен съюз. Те включват внимателна начална оценка преди започване на потенциално кардиотоксична химиотерапия и оптимален контрол на предшестващите сърдечно-съдови рискови фактори, последвани от постоянен контрол за сърдечна безопасност чрез откриване на ранни признаци на сърдечно-съдова токсичност и своевременно приложение на превантивни или терапевтични мерки.<sup>231,233</sup> Цялата тази координирана дейност е решаваща за намаляване на потенциалните сърдечно-съдови усложнения, както и на броя пациенти, които отпадат от специфично онкологично лечение поради поява на CVD.<sup>311,312</sup> Онколози и хематолози се сблъскват с несигурността дали даден пациент да отпадне от лечение, поради предшестваща CVD, или да приложат лечение и да изчакат до поява на признаци за сърдечно увреждане.<sup>313</sup> Последната стратегия изисква надеждни и чувствителни методи за ранно откриване на сърдечна токсичност, която все още се нуждае от дефиниране, и ефективни стратегии за смекчаване на потенциалното сърдечно увреждане.<sup>85</sup> Всъщност, има неотложна нужда от повече валидирани данни какво включват оптималните грижи и подкрепа при пациенти с риск от сърдечно-съдови усложнения и изостряне на сърдечната болест в хода на онкологичното лечение.

Един от най-важните нерешени проблеми е изборът на стратегия за първична или за вторична превенция.<sup>6</sup> Все още не е ясно, дали първична превенция е обоснована само при пациенти с най-висок риск или и когато се използва терапия с потенциално висока кардиотоксичност. Данните за честотата и тежестта на клинично значимата кардиотоксичност обикновено са по принцип специфични за дадена болест и дадено лечение и липсват в много от клиничните ситуации. Например, млад пациент с карцином на гърдата без сърдечно-съдови рискови фактори най-вероятно не би имал полза от първична превенция при повечето варианти на лечение на карцинома на гърдата, докато пациент в напреднала възраст с лимфом най-вероятно би имал полза от първична превенция при антрациклинова терапия. Следователно е неясно и дали стратегията за първична превенция е оправдана и икономически ефективна сред нискорискови популации. Съществуващите доказателства подкрепящи сърдечно-съдови превантивни стратегии в кардио-онкологията са неокончателни и налагат допълнително потвърждение.<sup>37,230,248,314</sup> С окуражителната тенденция за постоянно подобряваща се преживяемост в детската онкология нараства и отговорността за идентифициране на пациенти с неблагоприятен клиничен изход свързан с предшестващо онкологично лечение.

Докато първичната превенция на кардиотоксичността е все още в изследователска фаза, вторичната превенция е навлязла вече в препоръките на клиничната практика, въпреки съществуващите нерешени въпроси.<sup>287</sup> Има известен

брой доказателства, че добрият контрол на честите сърдечно-съдови рискови фактори в началото на химиотерапията облекчава сърдечно-съдовите последици от онкологичното лечение при пациенти с анамнеза за хипертония, диабет и HF.<sup>83,117</sup> Необходими са проспективно валидизирани критерии за ранна кардиотоксичност, които предсказват късна морбидност и смъртност. Чувствителността на настоящия подход, който се базира на последователни оценки на LVEF е недостатъчна.<sup>304</sup> Подходът комбиниращ биомаркери и образна диагностика също страда от редица ограничения.<sup>101</sup> Няколко циркулиращи биомаркера (тропонин I и BNP или NT-proBNP) са идентифицирани като полезни за ранно откриване на миокардна дисфункция и манифестна HF свързани с онкологична терапия.<sup>88,89,113,315</sup> Нужни са обаче окончателни данни за да се установи дали биомаркерите предсказват надеждно клинично значими късни последици от онкологичното лечение. Остава да бъде определен ефектът от прекъсването на онкологичната терапия, но той не трябва да се пренебрегва, тъй като по принцип има примери как прекъснатите или непълните курсове на лечение са показали неблагоприятен ефект върху оптималния онкологичен клиничен изход.

Всички тези предизвикателства изискват допълнително организирано проучване. На този етап, отговори на някои от горните въпроси биха могли да дадат големи добре структурирани подробни изпитвания. Например, първичната превенция би могла да бъде сравнена с внимателно наблюдение, при което понижаването на LVEF или сигнификантното повишаване на сърдечни биомаркери води до включване на мерки за вторична превенция.<sup>302</sup> Едновременното съхранение на кръвни проби, не само за тестване на сърдечни биомаркери, но и за генетично и епигенетично характеризане на пациентите, би могло да осигури допълнителни начини за диференциране на пациенти, които са особено чувствителни или резистентни към кардиотоксичност при специфично онкологично лечение.

Стратегия, която би довела до по-добра стратификация на риска, би идентифицирала пациентите, при които първичната превенция или вторичната превенция биха били най-ползени. За да се постигне успех, има нужда от:

- Предефиниране на предразполагащите фактори за развитие на CVD свързана с онкологично лечение,
- Оценка на честотата на субклиничната LV дисфункция и прехода ѝ към манифестна HF,
- Определяне на най-надеждния метод на сърдечно проследяване и
- Определяне на клиничния ефект и изход (по отношение на морбидността и смъртността) след онкологично лечение.

## Източници

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, Kirsh 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 cardiac events 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.

Всички тези действия съответстват на целите на наско-ро публикувания регистър EACVI/Heart Failure Association Cardiac Oncology Toxicity (COT).<sup>316</sup>

Съпоставянето на клинично значимия изход с генетични, епигенетични, биомаркерни и образни характеристики, взети предварително и по време на активно онкологично лечение могат да осигурят данни, които позволяват създаването на почиващи на реални доказателства стратегии и да открият нова ера в кардио-онкологията. Медицинската, социалната, етичната и икономическата значимост на такава изпитване би убедило обществеността и европейските субсидиращи организации. Една от важните цели на настоящото становище е да катализира отива инициативи. Съюзът между онколози и кардиолози трябва да играе ролята на стимул за задължително въвеждане на анализ на ранните и късните нежелани сърдечно-съдови ефекти от нови онкологични лекарства в клиничните проучвания, особено при пациенти с педиатрична онкологична болест, които са с повишен риск от хронични медицински проблеми засягащи съдовата система. Иновативни фармацевтични компании трябва да разберат, че времето, когато сърдечно-съдовата безопасност ще определя изборът на персонализирано онкологично лечение с всичките икономически и пазарни последици от такъв подход вече настъпва.<sup>75</sup>

## 6. Приложение

**Допълнителна таблица. Най-нови обзори и мета-анализи за честотата на хипертонията при лечение с основните VEGF инхибитори**

Лекарство	Брой включени проучвания	Брой пациенти	Честота на HTN от всички степени, %	Честота на HTN от 3–4 степени, %
Бевацизумаб <sup>165</sup>	20	6754	23.6	7.9
Сунитиниб <sup>167</sup>	13	4999	21.6	6.8
Сорафениб <sup>168</sup>	13	2492	15.3	4.4
Акситиниб <sup>169</sup>	10	1908	40.1	13.1
Вандетаниб <sup>170</sup>	11	3154	24.2	6.8
Регорафениб <sup>171</sup>	5	750	44.4	12.5

HTN = hypertension (хипертония); VEGF = vascular endothelial growth factor (съдов ендотелен растежен фактор).

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, Wittel 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, Oreto L, Qamar R, Paterick TE, Carerj S, Khandheria BK. Cardiology: 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: cardiology. *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, Dobs 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 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. Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:938–945.
34. Steinherz LJ, Steinherz 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, Rozencweig 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 GW, Suter TM, Anker SD, Avkiran M, de Azambuja 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 Giacomi 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, WaldeD, Price C, Hugh JC, ChildsBH, Bassik, Lindsay MA, WilsonV, 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, Burtness 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 over-expresses 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, Vindeyoghel A, Andersson B, 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, Steinerseifer 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, Carlomagno C, Perren T, Passalacqua R, Bighin C, Klijn JG, Ageev FT, Hitre E, Groetz J, IwataH, 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, McCullough AE, Dolci S, McFaddenE, HolmesAP, TonghuaL, EidtmannH, Dinhp, DiCosimo 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, Campone 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, Pivov X, Steger GG, Suter TM, Toi M, Parmar M, Laeufle 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. Ghalatia 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, Brell 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, Taberner 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, Grigorescu 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-IG-AGITG study 62005. *Eur J Cancer* 2007;**43**:974–978.
  74. Valent P, Hadzijsufovic E, Scherthner GH, Wolf D, Rea D, le Coutre P. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 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-Marinova 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, Chng W-J, Palumbo A, Goldschmidt H, Hajek R, Facon T, Ludwig H, Pour L, Niesvizky R, Oriol A, Rosinol L, Suvorov A, Gaidano G, Goranova-Marinova 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, Kruenen MA, Ouwens GM, Bartelink H, van Leeuwen FE. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007;**109**:1878–1886.
  82. Hoening 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, Criscitello 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):vii155–vii166.
  88. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, Lamantha 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. Thavandiranathan 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, Coxsyns 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 W, 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, Kolias 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, Jabbour 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, Martinotti 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.
- 112bis. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, Martinelli G, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006;**114**:2474–2481.
113. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, Watson C, O'Hanlon R, Birmingham M, Patle A, Badabhagn 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, Kabbinnar 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, Ejiroff L, Schmol 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, Carej 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, Wolfenbuttel BH, Sleijfer 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, Dahlborg 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. Strelvel 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. Piroli SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuk KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekva 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, Piekars 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. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm 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, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Cauffield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsifoulis 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, 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, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tenders M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij 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, Mahroldt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryden L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsifoulis 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 Tox-



- ities 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, Bohm 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, Schwitter 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 E, 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 hospitalised 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, Svtil 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. Gerotziapas 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, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, Brilhante D, Falanga A, Gerotziapas GT, Haim N, Kakkar AK, Khorana AA, Lecumberri R, Mandala 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 W, 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 morphological 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, Poldermans D, Rimbau 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, Poubau 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, Hoepfer M, Aboyans V, Vaz Carneiro A, Achenbach S, Agewall S, Allanore Y, Asteggiano 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, Iung 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, Constone 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, Constone 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-Eskivias 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, Asteggiano R, Bueno H, Caforio AL, Carej S, Ceconi C, Evangelista A, Flachskampf F, Giannakoulas G, Gielen S, Habib G, Kolh P, Lambrinou E, Lancellotti P, Lazaros G, Linhart A, Meurin P, Nieman K, Piepoli MF, Price S, Roos-Hesselink J, Roubilic 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, Trygvadottir 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, Krzemieniacki K, Leonard R, Lluch 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, Taberner 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, Gravedhaug B, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bratland A, Storås TH, Hagve TA, Rosjo H, Steine K, Geisler J, Omland 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, Iliescu 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. Albini 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, Bianchine 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. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, Colan SD, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, Hurwitz CA, Moghribi 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, Llombart 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, Lipshultz 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, Moghribi A, Samson Y, Schorin MA, Cohen JH, Lipshultz 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](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 spironolactone 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, Mousavi 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, Winer 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 statement: 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, Tonorez 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 RW, 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 JI, 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, Bonizzi 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 JI. 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, Yosuico 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, Fulforo F, Tarenzi E, Villani F, Spreafico C, Laf-franchi 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/m<sup>2</sup>. *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, Tjulandin SA, Balashova OI, Bondarenko IN, Bogdanova NV, Manikhas GM, Oliyynchenko 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, Pippen 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, BellR, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitzer M, Lang I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Ruschoff J, Suto T, Greatorex 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, Ingle 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, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document R, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hämäläinen M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kerwin K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons-Sel A, 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. Olekiewicz 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-Nielsen 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, Mijneer 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 high-quality 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, Ameys L, Diaz M, Vandenberghe S, Aftimos P, Bejarano Hernandez S, Shih-Li C, Delhaye F, Focan C, Cornez N, Vindevoghel 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, Burtneis B, Zaret BL. Doxorubicin cardiotoxicity: prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiography 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 MW, 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, Jurkovicz 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, Kolbi 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 Cardiology Society. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;**53**:88–93.
311. Moslehi J, Cheng S. Cardio-oncology: it takes two to translate. *Sci Transl Med* 2013;**5**:187f120.
312. Martin M, Esteve 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.