

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti Klinik Kılavuzları Komitesi Çatısında Hazırlanmış Olan 2016 Kanser Tedavileri ve Kardiyovasküler Toksosite ESC Durum Bildirgesi

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti Kanser Tedavileri ve Kardiyovasküler Toksikite Çalışma Grubu (ESC)

Yazarlar/Çalışma Grubu: Jose Luis Zamorano* (Başkan) (İspanya), Patrizio Lancellotti* (Eş-başkan) (Belçika), Daniel Rodriguez Muñoz (İspanya), Victor Aboyans (Fransa), Riccardo Asteggiano (İtalya), Maurizio Galderisi (İtalya), Gilbert Habib (Fransa), Daniel J. Lenihan I (A.B.D.), Gregory Y. H. Lip (İngiltere), Alexander R. Lyon (İngiltere), Teresa Lopez Fernandez (İspanya), Dania Mohty (Fransa), Massimo F. Piepoli (İtalya), Juan Tamargo (İspanya), Adam Torbicki (Polonya), and Thomas M. Suter (İsviçre)

ESC Klinik Kılavuzlar Komitesi (KKK): Jose Luis Zamorano (Başkan) (İspanya), Victor Aboyans (Fransa), Stephan Achenbach (Almanya), Stefan Agewall (Norveç), Lina Badimon (İspanya), Gonzalo Barón-Esquivias (İspanya), Helmut Baumgartner (Almanya), Jeroen J. Bax (Hollanda), Héctor Bueno (İspanya), Scipione Carerj (İtalya), Veronica Dean (Fransa), Çetin Erol (Türkiye), Donna Fitzsimons (İngiltere), Oliver Gaemperli (İsviçre), Paulus Kirchhof (İngiltere/Almanya), Philippe Kolh (Belçika), Patrizio Lancellotti (Belçika), Gregory Y. H. Lip (İngiltere), Petros Nihoyannopoulos (İngiltere), Massimo F. Piepoli (İtalya), Piotr Ponikowski (Polonya), Marco Roffi (İsviçre), Adam Torbicki (Polonya), António Vaz Carneiro (Portekiz), ve Stephan Windecker (İsviçre)

Döküman hakemleri: Stephan Achenbach (KKK hakem koordinatörü) (Almanya), Giorgio Minotti (KKK hakem koordinatörü) (Almanya), Stefan Agewall (Norveç), Lina Badimon (İspanya), Héctor Bueno (Spain), Daniela Cardinale (İtalya), Scipione Carerj (İtalya), Giuseppe Curigliano (İtalya), Evandro de Azambuja (Belçika), Susan Dent (Kanada), Çetin Erol (Türkiye), Michael S. Ewer (A.B.D.), Dimitrios Farmakis (Yunanistan), Rainer Fietkau (Almanya), Donna Fitzsimons (İngiltere), Oliver Gaemperli (İsviçre), Paulus Kirchhof (Almanya/İngiltere), Philippe Kohl (Belçika), Paul McGale (İngiltere), Piotr Ponikowski (Polonya), Juergen Ringwald (Almanya), Marco Roffi (İsviçre)

Çevirenler: Uzm. Dr. Özcan Örsçelik, Uzm. Dr. F. Onur Mutluer,
Uzm. Dr. Buğra Özkan, Prof. Dr. İ. Türkay Özcan

Çeviri Kontrolü: Prof. Dr. Cafer Zorkun, Prof. Dr. Aylin Yıldırım

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti Klinik Kılavuzları Komitesi Çatısında Hazırlanmış Olan 2016 Kanser Tedavileri ve Kardiyovasküler Toksosite ESC Durum Bildirgesi

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti Kanser Tedavileri ve Kardiyovasküler Toksikite Çalışma Grubu (ESC)

Yazarlar/Çalışma Grubu: Jose Luis Zamorano* (Başkan) (İspanya), Patrizio Lancellotti* (Eş-başkan) (Belçika), Daniel Rodriguez Muñoz (İspanya), Victor Aboyans (Fransa), Riccardo Asteggiano (İtalya), Maurizio Galderisi (İtalya), Gilbert Habib (Fransa), Daniel J. Lenihan I (A.B.D.), Gregory Y. H. Lip (İngiltere), Alexander R. Lyon (İngiltere), Teresa Lopez Fernandez (İspanya), Dania Mohty (Fransa), Massimo F. Piepoli (İtalya), Juan Tamargo (İspanya), Adam Torbicki (Polonya), and Thomas M. Suter (İsviçre)

ESC Klinik Kılavuzlar Komitesi (KKK): Jose Luis Zamorano (Başkan) (İspanya), Victor Aboyans (Fransa), Stephan Achenbach (Almanya), Stefan Agewall (Norveç), Lina Badimon (İspanya), Gonzalo Barón-Esquivias (İspanya), Helmut Baumgartner (Almanya), Jeroen J. Bax (Hollanda), Héctor Bueno (İspanya), Scipione Carerj (İtalya), Veronica Dean (Fransa), Çetin Erol (Türkiye), Donna Fitzsimons (İngiltere), Oliver Gaemperli (İsviçre), Paulus Kirchhof (İngiltere/Almanya), Philippe Kolh (Belçika), Patrizio Lancellotti (Belçika), Gregory Y. H. Lip (İngiltere), Petros Nihoyannopoulos (İngiltere), Massimo F. Piepoli (İtalya), Piotr Ponikowski (Polonya), Marco Roffi (İsviçre), Adam Torbicki (Polonya), António Vaz Carneiro (Portekiz), ve Stephan Windecker (İsviçre)

Döküman hakemleri: Stephan Achenbach (KKK hakem koordinatörü) (Almanya), Giorgio Minotti (KKK hakem koordinatörü) (Almanya), Stefan Agewall (Norveç), Lina Badimon (İspanya), Héctor Bueno (Spain), Daniela Cardinale (İtalya), Scipione Carerj (İtalya), Giuseppe Curigliano (İtalya), Evandro de Azambuja (Belçika), Susan Dent (Kanada), Çetin Erol (Türkiye), Michael S. Ewer (A.B.D.), Dimitrios Farmakis (Yunanistan), Rainer Fietkau (Almanya), Donna Fitzsimons (İngiltere), Oliver Gaemperli (İsviçre), Paulus Kirchhof (Almanya/İngiltere), Philippe Kohl (Belçika), Paul McGale (İngiltere), Piotr Ponikowski (Polonya), Juergen Ringwald (Almanya), Marco Roffi (İsviçre)

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

'Uluslararası Kardiyonkoloji Cemiyeti'ni (ICOS: International CardioOncology Society) temsil ediyor.

Bu Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) Kılavuzları sadece kişisel ve eğitim amacıyla yayımlanmıştır. Ticari kullanımı yasaktır. ESC kılavuzlarının hiçbir kısmı ESC'den yazılı izin alınmadan tercüme edilemez ya da çoğaltılamaz. İzin, European Heart Journal'ın yayımcısı olan ve ESC adına bu izinleri elinde bulunduran Oxford Üniversitesi Yayınları'na (Oxford University Press) yapılacak yazılı başvuru ile alınabilir (journals.permission@oup.com).

Uyarı: ESC kılavuzları ESC'nin görüşlerini yansıtır ve yayımlanma anında mevcut olan bilimsel ve tıbbi bilgiler dikkatlice değerlendirildikten sonra hazırlanır. ESC, ESC kılavuzlarıyla ilgili halk sağlığı otoriteleri tarafından yayımlanmış olan, özellikle sağlık hizmetinin veya tedavi stratejilerinin iyi kullanımı ile ilgili resmi tavsiyeler veya kılavuzlar arasında saptanabilecek çatışmalar, uyumsuzluklar ve/veya belirsizlikler durumunda ESC sorumluluk kabul etmez. Sağlık profesyonellerinin, klinik yargılara ulaşırken, koruma, tanı veya tedaviye yönelik tıbbi stratejilerini belirlerken, KKK kılavuzlarını ve durum bildirelerini tamamen dikkate almaları teşvik edilmektedir. Bununla birlikte, bu KKK dökümanları, hiçbir zaman, her bir hastanın sağlık durumuyla ilgili uygun ve doğru kararların, uygun/gerekli hallerde hastayla veya yasal temsilcisiyle iletişim halinde, verilmesi sürecinde sağlık profesyonelinin bireysel sorumluluğunun önüne geçmeyecektir. ESC kılavuzları sağlık profesyonellerini, her vakayı etik ve ahlaki sorumluluklarına uygun, bilimsel olarak kabul gören veriler ışığında değerlendirebilmek için, yetkili halk sağlığı otoritelerinin bastığı resmi güncellenmiş kılavuzları dikkate alma sorumluluğundan tamamen muaf tutmaz. Reçete yazım aşamasında, ilaçlar ve tıbbi cihazlara yönelik kural ve düzenlemelerin doğrulanması da yine sağlık profesyonelinin sorumluluğundadır.

© Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti 2016. Tüm hakkı saklıdır. İzin için lütfen e-posta atın: journals.permission@oup.com.

Jeanette Schulz-Menger (Almanya), Justin Stebbing (İngiltere), Rudolf K. Steiner (İsviçre), Sebastian Szmít (Polonya), Antonio Vaz Carneiro (Portekiz), ve Stephan Windecker (İsviçre)

Bu kılavuzun hazırlanmasında rol alan tüm uzmanların beyanları ESC web sitesinde yer almaktadır:

<http://www.escardio.org/guidelines>.

Baskı öncesi online yayın, 26 Ağustos 2016

Anahtar sözcükler

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti • kemoterapi • kardiyotoksisite • kardiyonkoloji • miyokart fonksiyon bozukluğu • aritmiler • iskemi • erken tespit • izlem • kanser tedavisi

İçindekiler

Kısaltmalar.....	3	2.4.1.2 Supraventriküler aritmiler.....	14
Önsöz.....	3	2.4.1.3 Ventriküler aritmiler.....	14
1. Giriş.....	4	2.4.1.4 Sinüs nodu fonksiyon bozukluğu ve iletim defektleri.....	15
2. Kanser tedavisinin kardiyovasküler komplikasyonları: patofizyoloji ve yaklaşım.....	4	2.4.2 Tanı ve tedavi yaklaşımı.....	15
2.1 Miyokart fonksiyon bozukluğu ve kalp yetmezliği.....	4	2.4.2.1 QT aralığı ve QT uzamasıyla ilişkili risk faktörleri.....	15
2.1.1 Patofizyoloji ve klinik prezentasyon.....	4	2.4.3 Kilit noktalar.....	16
2.1.1.1 Antrasiklinler.....	5	2.4.3.1 Atriyal fibrilasyon ve atriyal flutter.....	16
2.1.1.2 Diğer geleneksel kemoterapiler.....	6	2.4.3.2 Bradikardi veya atriyoventriküler blok.....	16
2.1.1.3 İmmünoterapiler ve hedefe yönelik tedaviler.....	6	2.5 Arteriyel hipertansiyon.....	16
2.1.1.4 Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) sinyal yolağının inhibisyonu.....	7	2.5.1 Patofizyoloji ve klinik görünüm.....	16
2.1.1.5 BCR-ABL kinaz inhibisyonu.....	7	2.5.2 Tanı ve tedavi yaklaşımı.....	17
2.1.1.6 Proteazom inhibitörleri.....	7	2.5.3 Kilit noktalar.....	17
2.1.1.7 Radyoterapi.....	8	2.6 Tromboembolik hastalık.....	17
2.1.2 Tanı ve tedavi yaklaşımı.....	8	2.6.1 Patofizyoloji ve klinik prezentasyon.....	17
2.1.2.1 Hastalarda, risk sınıflaması ve erken tanı yöntemleri.....	8	2.6.1.1 Arteriyel tromboz.....	17
2.1.2.2 Antrasiklinler ile tedavi edilen hastaların kardiyovasküler yönetimi.....	9	2.6.1.2 Venöz tromboz ve tromboembolizm.....	17
2.1.2.3 Anti-HER2 ile tedavi edilen hastaların kardiyovasküler yönetimi.....	10	2.6.2 Tanı ve tedavi yaklaşımı.....	18
2.1.2.4 VEGF inhibitörleri ile tedavi edilen hastaların kardiyovasküler yönetimi.....	10	2.7 Periferik damar hastalığı ve inme.....	18
2.1.2.5 Tarama ve erken tanı yöntemleri.....	10	2.7.1 Patofizyoloji ve klinik prezentasyon.....	18
2.1.2.6 Miyokart toksisitesini saptamada kullanılan yöntemler.....	10	2.7.1.1 Periferik arter hastalığı.....	18
2.1.3 Kilit noktalar.....	12	2.7.1.2 İnme.....	19
2.2 Koroner arter hastalığı.....	12	2.7.2 Tanı ve tedavi yaklaşımı.....	19
2.2.1 Patofizyoloji ve klinik görünüm.....	12	2.8 Pulmoner hipertansiyon.....	19
2.2.1.1 Floroprimidinler.....	12	2.8.1 Patofizyoloji ve klinik prezentasyon.....	19
2.2.1.2 Sisplatin.....	12	2.8.2 Tanı ve tedavi yaklaşımı.....	19
2.2.1.3 İmmün ve hedefe yönelik tedaviler.....	12	2.9 Kanser tedavisinin diğer kardiyovasküler komplikasyonları.....	20
2.2.1.4 Radyoterapi.....	13	2.9.1 Perikardiyal hastalık.....	20
2.2.2 Tanı ve tedavi yaklaşımı.....	13	2.9.2 Plevral efüzyon.....	20
2.2.3 Kilit noktalar.....	13	2.9.3 Otonom disfonksiyon.....	20
2.3 Kapak hastalığı.....	13	2.10 Özel hasta gruplarında kanser tedavisinin kardiyovasküler komplikasyonları.....	20
2.3.1 Patofizyoloji ve klinik görünüm.....	13	2.10.1 Pediatrik kanser hastaları.....	20
2.3.2 Tanı ve tedavi yaklaşımı.....	14	2.10.2 Yaşlı hastalar.....	20
2.4 Aritmiler.....	14	2.10.3 Gebeler.....	20
2.4.1 Patofizyoloji ve klinik görünüm.....	14	3. Kanser tedavisinin kardiyovasküler komplikasyonlarının önlenmesi ve hafifletilmesi için stratejiler.....	21
2.4.1.1 QT uzaması.....	14	3.1 Kanser tedavisine bağlı miyokart fonksiyon bozukluğunun önlenmesi ve tedavi edilmesine yönelik tedavi seçenekleri.....	21
2.4.1.2 Supraventriküler aritmiler.....	14	3.1.1 Kardiyotoksik kanser tedavisi öncesi.....	21
2.4.1.3 Ventriküler aritmiler.....	14		
2.4.1.4 Sinüs nodu fonksiyon bozukluğu ve iletim defektleri.....	15		
2.4.2 Tanı ve tedavi yaklaşımı.....	15		
2.4.2.1 QT aralığı ve QT uzamasıyla ilişkili risk faktörleri.....	15		
2.4.3 Kilit noktalar.....	16		
2.4.3.1 Atriyal fibrilasyon ve atriyal flutter.....	16		
2.4.3.2 Bradikardi veya atriyoventriküler blok.....	16		

3.1.2 Troponin yüksekliği tespit edilen hastalar.....	21
3.1.3 Kanser tedavisi sırasında veya sonrasında asemptomatik sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azalması tespit edilen hastalar	21
3.1.4 Kemoterapi sırasında asemptomatik global longitudinal strain azalması tespit edilen hastalar.....	22
3.1.5 Kanser tedavisi sırasında veya sonrasında kalp yetmezliği tespit edilen hastalar.....	22
3.1.6 Kanser hastalarında kardiyoprotektif etkiler sergileyen ilaç dışı girişimler.....	22
3.2 Tromboembolik olayların önlenmesi.....	22
3.3 Belirli ajanların kullanılmasıyla ilişkili komplikasyonların azaltılmasına yönelik stratejiler	22
3.3.1 Antrasiklinler	22
3.3.2 HER2-hedefli tedavi.....	23
3.3.3 Pirimidin analogları	23
3.3.4 Vasküler endotelial büyüme faktörü sinyal yolağı inhibitörleri	23
3.3.5 Radyoterapi.....	23
4. Kanseriyenen hastalarda uzun dönem takip programları.....	24
4.1 Miyokart fonksiyon bozukluğu.....	24
4.2 Damar hastalıkları	24
4.3 Kapak hastalığı.....	24
5. Geleceğe bakış ve araştırma konuları	24
6. Ek.....	25
7. Kaynaklar.....	26

Kısaltma listesi

2-B	2-boyutlu
3-B	3-boyutlu
5-FU	5-flourourasil
ADE	Anjiyotensin-dönüştürücü enzim
AF	Atriyal fibrilasyon
ARB	Anjiyotensin II reseptör blokörü
ASE	Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti*
BNP	B-tipi natriüretik peptid
BT	bilgisayarlı tomografi
CHA2DS2-VASc	Konjestif kalp yetmezliği veya sol ventrikül disfonksiyonu (Congestive Heart Failure), Hipertansiyon, Yaş (Age) ≥75 (2 puan), Diyabet, İnme (Stroke) (2 puan)-Damar hastalığı (Vascular disease), Yaş 65-74, Cinsiyet (Sex category-female)
COT	Kardiyak Onkoloji Toksikite Kayıtları
DMAH	Düşük molekül ağırlıklı heparin
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EACVI	Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Birliği*
EKG	Elektrokardiyogram/elektrokardiyografik
ESC	Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
GLS	Global longitudinal strain
GY	Gray
HAS-BLED	Hipertansiyon, anormal böbrek/karaciğer fonksiyonları (her biri 1 puan), İnme (Stroke), Kanama (Bleeding) hikayesi veya eğilimi, Değişken (Labile) uluslararası normalize edilmiş oran (INR), Yaşlı (Elderly) (>65 yaş), İlaç (Drugs)/alkol kullanımı (her biri 1 puan)

HDAC	Histon deasetilaz
HER2	İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (human epidermal growth factor receptor 2)
KABG	Koroner arter baypas grefti
KAH	Koroner arter hastalığı
KKH	Kalp kapak hastalığı
KMR	Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme
KTİKD	Kanser Tedavileriyle-İlişkili Kardiyak Disfonksiyon
KVH	Kardiyovasküler hastalık
KY	Kalp yetmezliği
SoV	Sol ventrikül
SoVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
NOAK	Non-vitamin K oral antikoagülan
NT-proBNP	N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid
NYHA	New York Kalp Cemiyeti (New York Heart Association)
PAD	Periferik arter hastalığı
PAH	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PKG	Perkütan koroner girişim
RKÇ	Randomize kontrollü çalışma
T-DM1	Trastuzumab-emtansine
TKI	Tirozin kinaz inhibitörü
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor)
VKA	Vitamin K antagonisti
VKI	Vücut kitle indeksi
VTE	Venöz tromboembolizm

Önsöz

ESC klinik kılavuzlar komitesi (KKK) çatısı altında yazılan kılavuzlar ve durum bildireleri, belirli tanı veya tedavi girişimlerinin risk-fayda oranlarının yanında, hastalıkların sonlanımları üzerine olabilecek etkilerini de göz önüne alarak, o konuda dokümanın yazım anında mevcut olan bütün kanıtları özetleyerek ve değerlendirerek, sağlık çalışanlarının bu duruma sahip hastada en uygun yönetim stratejilerini seçmelerine yardımcı olmayı amaçlar. KKK kılavuzları ve durum bildireleri sağlık çalışanlarının günlük uygulamalarında kararlar vermelerinde onlara yardımcı olmalıdır. Bununla birlikte, hastayı ilgilendiren son karar, hasta ve yasal bakıcısı ile iletişim içinde, sorumlu sağlık profesyonelleri tarafından verilmelidir.

Bu çalışma grubunun üyeleri, ESC tarafından, belirli bir duruma sahip hastaların bakımında rol alan profesyonelleri temsil edecek şekilde seçildi. Seçilen uzmanlar, KKK ilkeleri doğrultusunda, konuda yayımlanmış kanıtların (tanı, tedavi, önleme ve rehabilitasyonu içerecek şekilde) kapsamlı bir incelemesini yaptı. Tanı ve tedavi prosedürlerinin, risk-fayda oranı da dahil, eleştirel gözle değerlendirmesi yapıldı. Veriler mevcut olduğunda, daha büyük popülasyonlarda beklenen sağlık sonlanımlarına yönelik çıkarımlar yapıldı.

Yazım ve gözden geçirme panellerinin uzmanları menfaat çakışmalarına yol açabilecek gerçek ya da potansiyel ilişkileri için beyanda bulundular. Bu formlar ESC web sitesine eklendi (<http://www.escardio.org/guidelines>). Çıkar ilişkileri beyannamesinde yazım aşamasında meydana gelebilecek değişiklikler ESC'ye bildirilir ve gerekli güncellemeler yapılır. Çalışma grubu, sağlık endüstri-

risinden herhangi bir yardım almamış, bütün finansal desteğini ESC'den almıştır.

ESC KKK, çalışma grupları, uzman grupları veya uzlaşma panelleri tarafından geliştirilen yeni kılavuzlar ve durum bildirgele-
rinin hazırlanma sürecini yönetir ve koordine eder. KKK ayrıca bu dokümanlar için destek de sağlar. KKK dokümanları KKK ve dışardan uzmanlar tarafından yoğun bir incelemeye tabi tutulur. Gerekli gözden geçirmeler yapıldıktan sonra bu dokümanlar çalışma grubunda yer alan bütün uzmanlar tarafından onaylanır. Dokümanın son hali European Heart Journal'da yayımlanmak üzere KKK tarafından onaylanır. KKK dokümanları bilimsel ve tıbbi bilgiler, ve dokümanın hazırlanma aşamasında mevcut olan kanıtlar dikkatlice değerlendirildikten sonra hazırlanır.

KKK dokümanlarının geliştirilmesi süreci en son araştırmaların gelen verilerin eklenmesi kadar, eğitim araçlarının ve tavsiyelerin uygulanmasını artırıcı programların hazırlanmasını da kapsamaktadır. Bu dokümanların uygulanması için konuya bağlı olarak başka eğitim materyallerinin yanında, yoğunlaştırılmış cep kılavuzu versiyonları, özet slaytlar ve dijital uygulamalar (akıllı telefonlar, vb) için elektronik versiyonları da hazırlanır. Bu versiyonlar birbirine bağlıdır ve ihtiyaç duyulduğunda, her zaman ESC web sitesinde yer alan tam versiyona başvurulmalıdır. ESC'ye bağlı ulusal kardiyoloji cemiyetleri, KKK dokümanlarının (kılavuzlar ve durum bildirgeleri) desteklenmesi, tercümesi ve uygulanması konusunda teşvik edilmektedir. Uygulama programlarına ihtiyaç duyulmaktadır çünkü hastalıkların sonlanımlarının, klinik tavsiyelerin hassasiyetle uygulanmasından olumlu yönde etkilendiği gösterilmiştir.

Günlük uygulamaların kılavuz tavsiyeleri ile uyum sağladığının doğrulanması için anketler ve düzenli tutulmuş hasta kayıtlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu şekilde klinik araştırmalar, kılavuzların yazılması, dağıtılması ve klinik uygulamaları değiştirmesi şeklindeki döngü tamamlanmış olacaktır.

Sağlık profesyonellerinin, karar verirken, koruma, tanı veya tedaviye yönelik tıbbi stratejilerini belirlerken, KKK kılavuzlarını ve durum bilgilerini tamamen dikkate almaları teşvik edilmektedir. Bununla birlikte, bu KKK dokümanları, hiçbir zaman, ayrı ayrı her bir hastanın sağlık durumuyla ilgili uygun ve doğru kararların, uygun/gerekli hallerde hastayla veya yasal temsilcisiyle iletişim halinde verilmesi sürecinde, sağlık profesyonellerinin bireysel sorumluluklarının önüne geçmeyecektir. Reçete yazım aşamasında ilaçlar ve tıbbi cihazlara yönelik kural ve düzenlemelerin doğrulanması da yine sağlık profesyonelinin sorumluluğundadır.

I. Giriş

Tedavideki gelişmeler kanser hastalarının sağ kalımını artırmış ama aynı zamanda tedavi yan etkilerine bağlı olarak morbidite ve mortalitede de artışa neden olmuştur.^{1,2} Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) bu yan etkilerden en sık görülenleridir ve bu yan etkilerin kanseri yenen hastalarda erken morbidite ve mortaliteye yol açabileceği hususunda gittikçe artan bir endişe vardır.³ Bu durum kanser tedavisinin direkt kardiyotoksik etkisinin sonucu olabilir, ya da özellikle geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerin varlığında, hızlanmış kardiyovasküler hastalık gelişimine bağlı olabilir.⁴

Kardiyovasküler hastalıklar son yıllarda giderek artan düzeylerde ilgi çekmektedir. Buna rağmen hem radyoterapiye hem de kanser kemo-
terapisine bağlı KVH'nin birçok yönü aydınlatılmayı beklemektedir. Buna ek olarak, kanser tedavisine bağlı kardiyovasküler yan etkilerin uzun dönem sonuçlarının tahmin edilememesi, KVH yetersiz ya da yanlış tanısıyla sonuçlanmaktadır, bu durum bazen istenmeyen sonuçların önlenememesi ya da potansiyel olarak hayat kurtarıcı olan kanser tedavisine gereksiz ara verilmesi ile sonuçlanmaktadır.

Geçmişteki kanser tedavisine bağlı gelişen KVH olarak tanımlanabilecek bu problemin, kardiyoloji, onkoloji ve diğer ilgili alanlardaki uzmanların oluşturduğu multidisipliner ekiplerin kurulmasını gerektirmektedir. Kanser ve kanserle yaşayan hastalar için ideal bakıma sağlanmasına duyulan ortak ilgi, kardiyovasküler ekiplerinin kurulması için önemli bir motivasyon kaynağıdır. Bununla birlikte, bakımın kapsamı ve farklı disiplinler arasındaki etkileşimin nasıl olacağı henüz tüm yönleriyle tanımlanmamıştır. Kardiyologlar ve Onkologlar tarafından cevaplanması gereken klinik soruların karmaşıklığı, ideal bakım için gerekli olan bilgi, beceri ve bu uzmanların faaliyet göstereceği hastane şartlarını açıklayan bir yazılı programın tanımlanmasını gerekli kılmaktadır. Bu kardiyovasküler ekipleri aynı zamanda kanserle yaşayan ve geç başlangıçlı kardiyovasküler hastalıklar açısından da risk taşıyan hastaların uzun dönem takibi, kardiyotoksik etkilere sahip olabilecek potansiyel yeni tedavilerin geliştirilmesi ve bu ilaçlara bağlı kardiyak olayların değerlendirilmesinde de rol almalıdır.

Bu doküman, potansiyel kardiyovasküler yan etkilere sahip kanser tedavisi öncesinde, sırasında ve sonrasında kardiyovasküler takip ve karar sürecinin değişik basamaklarını gözden geçirmektedir. Bu belge, resmi bir klinik uygulama kılavuzu olmamakla birlikte, kanserli hastaların tedavisinde rol alan profesyonellere, bu hastalar için mevcut olan güncel tıbbi bakım standartlarıyla ilgili üzerinde fikir birliğine varılmış bir uzman görüşü sunmayı hedefler.

Genel olarak, kanser tedavisinin kardiyovasküler komplikasyonları, bu belgede de tartışılmış olan dokuz gruba ayrılabilir:

- miyokart fonksiyon bozukluğu ve kalp yetmezliği (KY)
- koroner arter hastalığı (KAH)
- kapak hastalıkları
- aritmiler, özellikle QT-uzamasına sebep olan ilaçların induklediği ritim bozuklukları
- arteriyel hipertansiyon
- tromboembolik hastalık
- periferik damar hastalığı ve inme
- pulmoner hipertansiyon ve
- perikardiyal komplikasyonlar

2. Kanser tedavisinin kardiyovasküler komplikasyonları: patofizyoloji ve yaklaşım

2.1 Miyokart fonksiyon bozukluğu ve kalp yetmezliği

2.1.1 Patofizyoloji ve klinik prezentasyon

Miyokart fonksiyon bozukluğu ve kalp yetmezliği, sıklıkla tanımlandığı şekliyle kardiyotoksikite, kanser tedavilerinin en endişe verici kardiyovasküler komplikasyonlarıdır ve morbidite ve mortalitede

artışa neden olurlar. Kanser tedavisi aksatılmadan kardiyotoksitenin engellenmesi ve yönetilmesi için, hastanın tedavi niteliğini açısından, kanser hastalarının tedavisinde rol oynayan uzmanların ortak çabası kritik bir önem taşır.⁵ Kardiyotoksitenin klinik olarak kendini gösterdiği nokta oldukça değişkenlik gösterir; bazı kanser tedavilerinin kardiyovasküler yan etkileri uygulamadan hemen sonra ortaya ve onkolojik tedaviyi kesintiye uğratabilecek kadar kötü yönde etkilerler. Diğerleri ise ancak yıllar sonra klinik belirti veren kardiyak hasar oluştururlar. Buna ilaveten antrasiklinler gibi ilaçlar, erken safhada oluşan miyokart hasarına bağlı ilerleyici kardiyak yeniden şekillenmeye, buna bağlı olarak geç dönemde ortaya çıkan kardiyomiopatiye neden olurlar. Diğerleri ise uzun vadede kalıcı sonuçları olmayan, geçici kardiyak disfonksiyona yol açabilir.

Uzun dönem kardiyovasküler prognoz tahmini sıklıkla zordur, çünkü kanserli hastalar tipik olarak kombine edilmiş kanser ilaçları ve bazen radyoterapi alırlar. Bu da değişik tedavi modaliteleri arasındaki etkileşime bağlı olarak artmış kardiyotoksiste potansiyeline sahiptir.⁶

Sol ventrikül (SoV) disfonksiyonu ve kalp yetmezliği göreceli olarak siktir ve kanser tedavisinin ciddi yan etkileridir. Pediatrik yaş grubunda antrasiklin ve/veya mediyastinal radyoterapi ile tedavi edilen hastalar, eşleştirilmiş kontrollere göre 15 kat artmış hayat-boyu KY riskine sahiptir.⁷ Kanser kemoterapisi öncesinde kardiyovasküler riske sahip daha yaşlı hastalarda, kısa-dönem kalp yetmezliği gelişme riski de artmıştır. Örnek olarak, agresif non-Hodgkin lenfomadan hayatta kalan hastalar 5 yılda %17 klinik KY insidansına sahiptir.⁸ Tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI), özellikle diğer kardiyovasküler risk faktörlerine sahip kanser hastalarında neden olduğu SoV disfonksiyonu ve KY gittikçe artan oranda tespit edilmektedir.⁹ Tablo 1'de farklı ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkan SoV fonksiyon bozukluğu sıklığı özetlenmektedir.

2.1.1.1 Antrasiklinler

Antrasiklinler solid tümörlerin ve hematolojik malignitelerin tedavisinde yüksek etkinliğe sahiptir. Bu ilaçların kardiyak yan etkilere bağlı endişeler nedeniyle kullanımlarından kaçınılması prognozu kötü etkileyebilir.^{22,23} Diğer yandan, antrasiklinler geri dönüşümü olmayan kardiyak hasar yapabilir, bu da prognozu etkiler.²⁴ Örnek olarak, doksorubisin, 400 mg/m²'lik kümülatif hayat-boyu doza ulaşıldığı zaman %5 KY insidansı ile ilişkilidir ve daha yüksek dozlar riskte logaritmik bir artışa sebep olur, 700 mg/m²'lik dozda %48'e kadar artan risk vardır.¹⁰ Unutulmaması gereken nokta, antrasikline hassasiyet açısından hastalar arasında kayda değer bir değişkenlik bulunduğuudur. Bir çok hasta standart dozda antrasiklinleri uzun-dönem komplikasyonlar olmadan tolere ederken, diğer hastalarda tedaviye bağlı kardiyotoksiste hemen ilk dozdan sonra ortaya çıkabilmektedir.²⁵

Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisteye ilgili en sık kabul gören mekanizma oksidatif stres hipotezidir. Bu hipotezde, reaktif oksijen moleküllerinin oluşumu ve hücre zarı lipid peroksidasyonunun kardiyomiyoisit hasarına sebep olduğu öne sürülmektedir.²⁶⁻³¹ Başka mekanizmaların varlığı da düşünülmektedir. Hücresel ve moleküler mekanizmaların ayrıntıları için ilgili derlemelere başvurulmalıdır.^{32,33}

Antrasiklin kardiyotoksitesi akut, erken veya geç dönemde ortaya çıkabilir. Akut toksisite (özellikle supraventriküler taşikardi, geçici SoV fonksiyon bozukluğu ve EKG değişiklikleri) hastaların %1'den azında ilaç infüzyonunun hemen ardından gelişir ve genelde geri dönüşlüdür. Ancak akut kardiyak disfonksiyon, aynı zamanda, er ya da geç kardiyotoksisteye dönüşecek olan miyosit hasarının bir yansıması da olabilir. Kardiyak disfonksiyonun geri dönüşlü mü, ilerleyici mi olduğunu ayırdedebilecek (kanıtlanmış) bir strateji yok-

Tablo 1 Kemoterapiye bağlı sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun görülme sıklığı¹⁰⁻²¹

Risk Faktörleri	İnsidans (%)
Antrasiklinler (doza bağımlı)	
Doksorubisin (Adriamisin) 400 mg/m ²	3-5
550 mg/m ²	7-26
700 mg/m ²	18-48
Idarubisin (>90 mg/m ²)	5-18
Epirubisin (>900 mg/m ²)	0.9-11.4
Mitoksanton (>120 mg/m ²)	2.6
Lipozomal antrasiklinler (>900 mg/m ²)	2
Alkileyici ajanlar	
Siklofosamid	7-28
İfosamid <10 g/m ²	0.5
12.5-16 g/m ²	17
Antimetabolitler	
Klofarabin	27
Antimikrotübül ajanlar	
Docetaksel	2.3-13
Paklitaksel	<1
Monoklonal antikolar	
Trastuzumab	1.7-20.1 ^{28a}
Bevasizumab	1.6-4 ^{14b}
Pertuzumab	0.7-1.2
Küçük molekülü tirozin kinaz inhibitörleri	
Sunitinib	2.7-19
Pazopanib	7-11
Sorafenib	4-8
Dasatinib	2-4
İmatinib mesilat	0.2-2.7
Lapatinib	0.2-1.5
Nilotinib	1
Proteazom inhibitörleri	
Karfilzomib	11-25
Bortezomib	2-5
Diğer	
Everolimus	<1
Temsirolimus	<1

^aAntrasiklinlerle birlikte kullanılan hastalarda.

^bAntrasiklinlerle birlikte kullanılan hastalarda.

tur; ancak, kardiyak biyobelirteçlerdeki artış uzun dönem kardiyotoksiste gelişimi riski taşıyan hastaları belirlemede kullanılabilir.

Erken yan etkiler tedavinin ilk yılında, geç yan etkiler ise birkaç yıldan sonra (tedaviyi takiben ortalama 7 yıl sonra) ortaya çıkarlar.^{34,35} Sık kullanılan antrasiklin dozlarıyla tedavi edilen ve <65 yaş hastalarda, antrasiklinle ilişkili KY hızı yüksek (%10) düzeylerinde

olabilir.¹⁰ SoVEF'de erken ya da geç dönemde azalma tanımlaması; retrospektif çalışmalarda KY'nin ortaya çıkması ile veya pediyatrik kanser hastalarında rastgele yapılan değerlendirmeler baz alınarak yapılmıştır. Cardinale ve ark.nın³⁶ 2625 hastayı dahil ettikleri, ortama takip süresi 5,2 yıl olan güncel çalışması, antrasiklin tedavisi sonrası %9 genel kardiyotoksitesite insidansı ortaya koydu. Bu çalışmada vakaların %98'i ilk yılda ortaya çıktı ve asemptomatikti. Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksitesite büyük olasılıkla SoVEF'de sürekli ve ilerleyici bir azalma ile karakterize bir fenomendir. Etkilenen hastaların büyük çoğunluğu başlangıçta asemptomatik ve klinik bulgular yıllar sonra, çoğunlukla tetikleyici başka faktörlerin varlığında ortaya çıkar. Bu da antrasiklinlerin kompensatuar mekanizmaları negatif yönde etkilediğine işaret edebilir.³⁷

Ayrıca, eğer antrasiklinle ilişkili kardiyak disfonksiyon erken tespit edilirse ve KY ilaçlar ile tedavi edilirse, hastalar sıklıkla iyi fonksiyonel iyileşme sergilerler. Diğer yandan, hastalar kardiyak disfonksiyonun başlangıcından sonra geç dönemde saptanırsa, kalp yetmezliği tedavisi daha güçtür.³⁸ Antrasikline bağlı kardiyotoksitesite risk faktörleri: hayat boyu kümülatif doz, infüzyon rejimi, ve kardiyak duyarlılığı artıran, önceden var olan kalp hastalığı, eşlik eden diğer kemoterapi ilaçlarının kullanımı, radyasyon tedavisi ve ileri yaş (>65) gibi faktörleri içermektedir.¹³ Gelişmekte olan kalp çok daha hassastır ve antrasiklinlerle tedavi edilen çocuk hastalar antrasiklin kardiyotoksitesitesi açısından son derece yüksek risk altındadır.³⁹ (Tablo 2) Antrasiklin kardiyotoksitesitesi risk faktörlerinden bir veya birden fazlasına sahip hastalarda, kümülatif doza karşılık kardiyotoksitesite eğrisi sola kaymıştır. Bu hastalar yakından takip edilmelidir ya da alternatif kemoterapiler kullanılmalıdır.

2.1.1.2 Diğer geleneksel kemoterapiler

Miyokardiyal fonksiyon bozukluğunu ve KY indükleyebilen diğer geleneksel kemoterapiler sisplatin ve taksanlardır (Paklitaksel ve docetaksel). Siklofosamid kardiyotoksitesitesi göreceli olarak nadirdir ve ağırlıklı olarak kemik iliği nakli öncesi yüksek doz (>140 mg/kg) alan hastalarda görülür.⁴⁰ Kalp yetmezliği tipik olarak ilacın verilmesini takiben günler içerisinde görülür ve toplam bolus doz, ileri yaş, diğer kanser ilaçları ile kombinasyon tedavisi ve radyas-

yon ışınlaması risk faktörleridir.⁴¹ Siklofosamid benzer özellik gösteren sisplatin ve ifosamid gibi bazı alkilleyici ajanlar iskemiye de içeren bir dizi patofizyolojik mekanizma ile nadiren KY'ne neden olabilir. Buna ek olarak, platin içeren kemoterapiler, bu ilaçlara bağlı toksisitenin önlenmesi için beraberinde yüksek miktarda intravenöz volüm verilmesini gerektirir. Altta yatan miyokardiyal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, bu ilaçların direkt toksisitesinden çok, sıklıkla volüm yüklenmesi ilk veya tekrar eden kalp yetmezliği episodlarının nedenidir. Meme kanserinde sık kullanılan bir ilaç olan docetaksel, diğer antrasiklinler, siklofosamid veya trastuzumabla kombinasyon halinde ya da bu ilaçtan sonra verildiğinde, kalp yetmezliği insidansını artırır gibi görünmektedir. Bununla birlikte, çoklu ilaç kullanımlarında ayrı ayrı her bir ilacın tabloya katkısını değerlendirmek vakaların çoğunda güçtür.⁴² Bazı raporlar önceden varolan SoV disfonksiyonu olan hastalarda taksanların daha güvenli olabileceğini önermektedir, bu hastalarda antrasiklinlerden kaçınılmalıdır,⁴³ ancak taksanların mutlak kardiyovasküler riskleri de bilinmemektedir. Özellikle meme kanseri gibi, antrasiklinlerin taksanlara karşı avantajlarının, lenfomalar ya da sarkomlarda olduğu kadar net olmadığı durumlarda kaydedeğer bir tartışma vardır. Risk-fayda değerlendirmesi, tümörün karakteristik özellikleri yanında, hem hastaların bireysel risk faktörlerini, hem de tedavilerin potansiyel etkinliğini içerecek şekilde yapılmalıdır.

2.1.1.3 İmmünoterapiler ve hedefe yönelik tedaviler

Yakın zamanda, immünoterapiler ve hedefe yönelik tedaviler kanser ilaçlarının etkinliğinde önemli derecede iyileşmeye neden olmuştur. Antikorlarla [trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab-emptansine (T-DM1)] veya TKI'lerle (lapatinib) insan-epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (HER-2) sinyal yolağının inhibisyonu, diğer kemoterapilerle kombine edildiğinde HER-2 pozitif meme kanseri hastalarında sonlanımları iyileştirdi.⁴⁴ Başlangıçta, bir metastatik meme kanseri çalışmasında trastuzumab antrasiklinlerle bir arada kullanıldığında kardiyotoksitesite sıklığının yüksek olduğu tespit edildi.⁴⁵ Trastuzumabın antrasiklinlerden sonra verilmesi, ya da antrasiklinsiz bir kemoterapi rejiminin kullanılması klinik KY sıklığını önemli ölçüde azalttı. Kardiyak yan etkilerin ileriye dönük olarak değerlendirildiği meme kanserinde adjuvan tedavi çalışmalarında, kardiyak disfonksiyon sıklığı %7-34 düzeyindeydi, KY (NYHA III-IV) sıklığı ise 0-4 % arasındaydı. Kardiyak disfonksiyon ve KY için bağlı risk sırasıyla 5,1 ve 1,8 idi.⁴⁴ Trastuzumab gastrik kanser hastalarında antimetabolitler veya alkilleyici ajanlarla birlikte kullanıldığında, kardiyak disfonksiyon ve KY sıklığı sırasıyla %5 ve <%1 idi.⁴⁶ Bu verilere göre daha önce antrasiklin kullanımı ya da trastuzumab ile birlikte verilmesi trastuzumaba bağlı kardiyotoksitesiteyi önemli ölçüde artırmaktadır. Bununla birlikte, bahsi geçen çalışmalarda hastalar göreceli olarak gençti (ortalama yaş 50) ve normal ya da normale-yakın (genelde \geq %50) kardiyak fonksiyona sahipti. Hastaların önemli kısmında kardiyak hastalık öyküsü yoktu. Önceden kardiyak sorunları olan hastalarda ise, trastuzumabın kardiyotoksitesite riski bilinmemektedir. Bu bulgu, bazı araştırmacıların kayıt çalışmalarında daha yüksek oranda trastuzumaba bağlı kardiyak yan etki oranları bulmalarını da açıklayabilir. Hastalık kodlarının uluslararası sınıflandırmasına (ICD) dayanan (SoVEF değerlerinin analiz edilmediği) bir geriye dönük ve gözlemsel çalışmada, antrasiklinler ve trastuzumabla tedavi edilen hastalarda, kardiyak disfonksiyon ve KY'nin kümülatif insidansı, 1 yıl ve 5 yıl sonra sırasıyla %6,2 ve %20,1'di.⁴⁷ Trastuzumabın meme kanserinde adjuvan olarak kullanıldığı çalışmalarda ise zamana bağlı olarak kardiyotoksitesitede benzer artış saptanmadı. Hatta, trastuzumab tedavisinin

Tablo 2 Antrasiklin tedavisine bağlı kardiyotoksitesite için risk faktörleri^a

Risk Faktörleri
• Kümülatif doz
• Kadın cinsiyet
• Yaş
– >65 yaş
– Pediyatrik popülasyon
• Böbrek yetmezliği
• Aynı anda veya daha önce kalbi de içine alan anatomik bölgeye radyoterapi
• Eşlik eden kemoterapi
– alkilleyici veya antimikrotübül ajanlar
– immünoterapi veya hedefe yönelik tedaviler
• Önceden varolan durumlar
– Duvar stresini artıran kalp hastalıkları
– Arteriyel hipertansiyon
– Genetik faktörler

^aAntrasiklinler (daunorubisin, doksorubisin, epirubisin, idarubisin) veya antrasenediyon (mitoksantron)

tamamlanmasını takiben düşük oranda yeni ortaya çıkan kardiyotoksosite tespit edildi.⁴⁸⁻⁵¹ Öncesinde düşük kardiyovasküler riske sahip ve trastuzumabla tedavi edilen hastalarda, geç başlangıçlı KY açısından 10 yıla kadar uzun dönem takip sonuçları ümit vadecidir.⁴⁸⁻⁵¹ Antrasiklinlere kıyasla, trastuzumab toksisitesi genelde tedavi sırasında ortaya çıkar. Bu durum, ülkeler ve merkezler arasında değişen kardiyotoksosite izlem protokollerinin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Genelde, trastuzumaba bağlı kardiyotoksisitenin doza bağlı olmadığına inanılmaktadır, buna karşın hastalar her zamanki 12 aylık rejim yerine 24 ay tedavi aldıklarında 2 kata kadar fazla SoV disfonksiyonu bildirilmiştir.⁴⁹ Trastuzumabın indüklediği SoV disfonksiyonu ve KY genellikle trastuzumabın kesilmesi ve/veya KY tedavileriyle geri dönüşlüdür.⁵² Anti-HER2 ilaçla indüklenen kardiyotoksosite kontraktıl proteinlerde ve mitokondrielerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere bağlı olarak gelişir fakat nadiren hücre ölümüne yol açar. Bu da hasarın ve bulguların neden geri dönüşümlü olabildiğini açıklar.⁵³⁻⁵⁴ Anti-HER2 ilaçla indüklenmiş kardiyotoksisitenin risk faktörleri: daha önceden antrasiklinlere maruziyet, antrasiklinlerle anti-HER2 tedavi arasında kısa süre (3 hafta-3 ay arası), önceden arteriyel hipertansiyon hikayesi, düşük SoVEF ve daha ileri yaş olarak sayılabilir.⁵⁵ Trastuzumab nedeniyle kardiyotoksitelerin en önemli etkisi, kanser rekürrensleriyle sonuçlanabilecek tedavi aksamalarına sebep olmasıdır.⁵⁶ Adjuvan trastuzumab alan HER-2 pozitif meme kanseri hastalarında, yapılan bir çalışmaya göre, hastaların %13,5'ünde tedaviye ara verilmesinin en önemli nedeni kardiyotoksiteydi (%30'unda KY, %70'inde asemptomatik SoVEF azalması). Trastuzumab alan meme kanserli hastaların kayıtlarının incelendiği çalışmaların çoğunda, kalp yetersizliği semptomları ortaya çıktığında ya da asemptomatik hastalarda SoVEF <%45 olunca tedaviye son verilmiştir.⁵² Trastuzumabın indüklediği kardiyotoksite görülen hastalarda kullanılacak kalp yetmezliği ilaçlarının kardiyak fonksiyonları iyileştirdiğine dair randomize çalışma mevcut değildir. Fakat, antrasikline bağlı kardiyotoksite gelişen hastalardaki tecrübelerle paralel olarak, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) inhibitörü kullanımının bu hastalarda kardiyak disfonksiyonda iyileşme sağlayabileceği öne sürülebilir.^{36,38}

Diğer anti-HER2 hedefli tedavilerin kardiyotoksosite riski de (lapatinib, pertuzumab, T-DMI) trastuzumaba benzer şekildedir. Medyan takip süresi 4,5 yıl olan ve >8000 meme kanseri hastanın dahil edildiği, tek başına adjuvan trastuzumab ile trastuzumab ve adjuvan lapatinibin karşılaştırıldığı büyük bir klinik çalışmada kardiyotoksosite %2-5 düzeyindeydi ve hastaların %2 ile %3'ünde KY geliştiği saptandı.⁵⁷ Kardiyak fonksiyonların prospektif olarak takip edildiği ve bazal değerlerle karşılaştırıldığı bu çalışmada, antrasiklinler (hasta grubunun %70'inde kullanılmıştır) de dahil olmak üzere, modern adjuvan ve neoadjuvan kemoterapi rejimlerinin etkileri karşılaştırılmıştır. Adjuvan kemoterapi ile ilgili büyük çapta çalışmalarının prospektif verileri henüz yayımlanmamış olsa da, T-DMI ve pertuzumabla kardiyotoksosite riski de trastuzumaba benzer görünmektedir.^{58,59}

2.1.1.4 Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) Sinyal Yolağının İnhibisyonu

VEGF sinyal yolağının inhibisyonu bir dizi solid kanserde fayda sağlar, fakat VEGF inhibitörlerinden bazıları, özellikle geleneksel kemoterapilerle bir arada veya bunları takiben kullanıldığı zaman, geri dönüşlü veya geri dönüşsüz kardiyak yan etkilere yol açabilir.

Meme kanseri hastaları üzerinde yapılmış ve kardiyak fonksiyonların ileriye dönük olarak değerlendirildiği bir çalışmada, kemoterapi sonrası kullanılan anti-VEGF antikoru olan bevacizumab hastaların %2'sinde SoV disfonksiyon ve %1'inde KY (NYHA III-IV) indüklemiştir.⁶⁰ Benzer olarak, sunitinib, pazopanib ve aksitinib gibi TKİ'ler de kardiyotoksosite sebebidir. Bu ilaçlar hastaların %3-15'inde kardiyak disfonksiyon, 1-10%unda semptomatik KY nedenidir.⁶¹⁻⁶⁴ Sorafenib ve vandetanib gibi diğer anti-VEGF inhibitörleri de kardiyak disfonksiyon indükleyebilir ancak prospektif ve geniş çaplı klinik çalışmalardan elde edilmiş veriler yoktur. Son zamanlarda yayınlanan retrospektif bir meta analiz, FDA onayı almış ve konjestif kalp yetersizliği ile ilişkilendirilen tüm TKİ'leri değerlendirmiştir. Onaylanmış VEGF reseptör TKİ'lerinin kullanıldığı (sunitinib, sunitinib, sorafenib, pazopanib, aksitinib, vandetanib, kabozantinib, ponatinib ve regorafenib) faz II ve faz III randomize 21 çalışmaya katılan 10647 hasta bu meta-analize dahil edilmiştir. TKİ almayan kontrollere oranla, VEGF reseptör TKİ alan hastalarda, tüm klinik düzeylerde KY riskinde 2.69 kat artış gözlemlenmiştir. Fakat; ciddi KY riski önemli derecede artmamıştır. Göreceli olarak özgül TKİ'ler (aksitinib), göreceli olarak özgül olmayan TKİ'lerle (sunitinib, sorafenib, vandetanib and pazopanib) benzer sonuçlara sahiptir.⁶⁵

VEGF inhibitörleri, kardiyak fonksiyonları etkileyebilecek derecede arteriyel hipertansiyon yapar.⁶⁶ Birçok VEGF kanser ilacı birden fazla sinyal yolağını inhibe eder ve kardiyotoksiteye yol açan patofizyolojik mekanizmanın tam olarak tespit edilmesi zordur (Tablo 3, bölüm 2.5).^{67,68} Bu ilaçlarla kardiyotoksite yaşayan hastaların prognozunu tam olarak değerlendirmek, çoğunlukla yaşam beklentisinin sınırlı olduğu metastatik kanser hastalarında kullanıldıklarından dolayı zordur. Ancak yine de, tedavi sırasında hipertansiyon kontrol altında tutulursa, potansiyel KY gelişiminin önlenebileceği öne sürülebilir.⁶⁹ Buna benzer olarak, kardiyak disfonksiyon gelişirse, uygun KY ilaçlarının yoğun kullanımı sayesinde hastaların büyük çoğunluğunda bu durum geri dönüşlü olabilir.⁶⁹

2.1.1.5 BCR-ABL Kinaz İnhibisyonu

BCR-ABL kinazın imatinib gibi küçük moleküllerle inhibisyonu bazı lösemi türleri ve gastrointestinal stromal tümörlerin kimi formlarında prognozu ciddi derecede iyileştirmiştir. İlk raporlar imatinibe bağlı kardiyotoksiteye işaret etmiş olsa da, büyük kohortların analizi bu bulguyu doğrulamamıştır.⁷³ Nilotinib ve ponatinib gibi yeni ve daha potent BCR-ABL inhibitörlerinin de kardiyovasküler olaylarla ilgili gösterilmiştir.^{74,75}

2.1.1.6 Proteazom İnhibitörleri

Proteazom inhibitörleri multiple miyelom tedavisinde kullanılan yeni bir tedavi seçeneğidir. Bortezomib ve karfilzomib, bu gruba dahil, klinik kullanımda olan, potansiyel olarak kardiyak disfonksiyona neden olabilecek iki ilaçtır. Disfonksiyonel veya ihtiyaç olmayan proteinlere dönüşmeden sorumlu protein kompleksleri olan proteozomlar kardiyomiyositlerde önemli bakım işlevlerine sahiptir ve bu bakım fonksiyonu zarar görürse kardiyak disfonksiyon ve diğer kardiyak sorunlar oluşabilir.⁷⁶ Bortezomib altında KY insidansı (%4'e kadar) karfilzomibe oranla göreceli olarak daha düşüktür, buna rağmen steroidlerin birlikte kullanımıyla sıklığı artabilir.⁷⁷ Karfilzomib daha potent ve geri dönüşsüz proteazom inhibitörüdür ve ön veriler önemli oranda daha fazla KY riskine işaret etmektedir (%25'e kadar).^{78,79}

Tablo 3 Anti-HER2 bileşikleri veya VEGF inhibitörleriyle tedaviyi takiben gelişen kardiyotoksosite için risk faktörleri⁷⁰⁻⁷²

Ajan	Risk Faktörü
Anti HER-2 bileşikler	
<ul style="list-style-type: none"> - Antikorlar - Trastuzumab - Pertuzumab - T-DMI - Tirozin kinaz inhibitörü - Lapatinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Önceden kullanılmış olan ya da aynı anda alınan antrasiklin tedavisi (antrasiklin ve anti-HER2 tedavisi arası kısa süre) • Yaş >65 • Yüksek Vücut Kitle İndeksi >30 kg/m² • SoV disfonksiyonu öyküsü • Arteriyel hipertansiyon • Radyoterapi öyküsü
VEGF inhibitörleri	
<ul style="list-style-type: none"> - Antikorlar - Bevasizumab - Ramusirumab 	<ul style="list-style-type: none"> • KY mevcudiyeti, önemli KAH, sol taraflı KKH (örn. mitral yetmezlik), kronik iskemik kardiyomyopati • Antrasiklin öyküsü
<ul style="list-style-type: none"> - Tyrosine kinase inhibitors - Sunitinib - Pazopanib - Aksitinib - Neratinib - Afatinib - Sorafenib - Dasatinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Arteriyel hipertansiyon • Kalp hastalığı öyküsü

VKI: Vücut kitle indeksi, KAH: koroner arter hastalığı, HER2: insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2, KY: Kalp yetmezliği, VEGF: vasküler endotelial büyüme faktörü; KKH: Kalp kapak hastalığı.

2.1.1.7 Radyoterapi

Radyasyona bağlı kardiyotoksitenin değerlendirilmesi bir dizi nedenden dolayı zordur. Bunlar; maruziyet ve kalp hastalığının ortaya çıkışı arasında geçen süre, radyasyon tekniklerinde sürekli devam eden iyileşmeler, tedavi edilen popülasyonda değişimler ve hekimlerin kardiyotoksiteyi gittikçe artan oranda tanıyabilmesine rağmen daha önce alınan tedavi ile ortaya çıkan hastalık arasındaki ilişkiyi kuramamaktır. Bazı çalışmalarda ölümcül kardiyovasküler olayların göreceli riski Hodgkin lenfoma nedeniyle tedavi edilen hastalarda 2,2-12,7 arasında, meme kanseri nedeniyle tedavi alan hastalarda ise 1-2.2 kat arttığı saptanmıştır.^{80,81} Mortalite için mutlak risk artışı 9,3-28/10000 kişi-yıl takip süresi olarak tespit edilmiştir.⁸⁰ Hayatta kalanlarda, KY riski 4,9 kat artmıştır.⁸¹ 1980-2000 yılları arasında tedavi edilen meme kanseri hastalarında, kardiyotoksosite riski, sol meme radyoterapisi ve kardiyotoksik kemoterapi alan hastalarda, diğer hasta gruplarına oranla daha yüksekti. Bu da, bu tedaviler arasında kardiyotoksosite açısından sinerjistik bir etkiye işaret etmektedir.⁸² Değişen hacimler ve dağılımlarda lezyonlarla karakterize interstisyel miyokardiyal fibrosis, radyoterapi-ilişkili kardiyotoksitede sık karşılaşılan bir bulgudur.⁸⁰ Bir çalışmada, erişkin yaştaki çocukluk çağı kanserini yenmiş 1820 hasta, (medyan 31 yaş, tanıdan sonra geçen medyan süre 23 yıl) antrasiklin kemoterapisi (n=1050), göğüse yöneltilmiş radyoterapi (n=306) veya her ikisine (n=464) maruziyet kollarına ayrılmıştır. Bu gruplar sonlanımlar açısından karşılaştırılmıştır. Sadece radyoterapi maruziyeti tespit edilen hastaların %22'sinde

Tablo 4 Kardiyotoksosite için bazal risk faktörleri

Miyokardiyal Hastalık	Demografik ya da Diğer KV Risk Faktörleri
<ul style="list-style-type: none"> • Kalp yetmezliği (Azalmış ya da korunmuş EF) • Asemptomatik SoV disfonksiyon (SoVEF <%50 veya natriüretik peptid düzeylerinin yüksek olması) • KAH (geçirilmiş ME, anjina, PKG veya KABG, miyokardiyal iskemi) • Orta veya ciddi KKH, SoVH veya SoV bozulma ile • Sol ventrikül hipertrofi ve hipertansif kalp hastalığı • Hipertrofik kardiyomyopati • Dilate kardiyomyopati • Restriktif kardiyomyopati • Miyokart tutulumu olan kardiyak sarkoidoz • Önemli kardiyak aritmiler (örn: AF, ventriküler taşiaritmiler) 	<ul style="list-style-type: none"> • Yaş (pediatrik popülasyon <18 yaş, trastuzumab için >50 yaş, antrasiklinler için >65 yaş) • Ailede erken yaşta KV hastalık (<50 yaş) • Arteriyel hipertansiyon • Diyabetes mellitus • Hyperkolesterolemi
Kardiyotoksik kanser tedavisi hikayesi	Yaşam tarzı risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none"> • Antrasiklin kullanım • Göğüs veya mediastene radyasyon tedavisi 	<ul style="list-style-type: none"> • Sigara • Yoğun alkol tüketimi • Obezite • Sedenter yaşam

AF: Atriyal fibrilasyon, KABG: Bypass operasyonu, KAH: Koroner arter hastalığı, KV: kardiyovasküler, SoV: sol ventrikül, EF: ejeksiyon fraksiyonu, SoVH: sol ventrikül hipertrofisi, KKH: Kalp kapak hastalığı.

*Alternatif açıklayıcı neden yokluğunda B-tipi natriüretik peptid >100pg/ml veya N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid >400 pg/ml.

diyastolik disfonksiyon gelişmiştir ve yine bu hastaların %27,4'ü azalmış efor kapasitesi sergilemiştir (<490 m, 6-dakika yürüme).⁸³ Sistolik disfonksiyon, genellikle radyoterapinin antrasiklinlerle kombine edildiği hastalarda gözlemlenir. Kalp yetmezliği tablosu ise aynı süreçte gelişen, radyasyona bağlı kalp kapak hastalığı ve KAH nedeniyle de tetiklenebilir ve yıllar içinde gelişebilir.

2.1.2 Tanı ve tedavi yaklaşımı

2.1.2.1 Hastalarda, risk sınıflaması ve erken tanı yöntemleri

Kardiyotoksosite için artmış riskli hastaların belirlenmesinde birinci basamak, kardiyovasküler risk faktörlerinin ayrıntılı değerlendirilmesidir (Tablo 4). Sınırlı sayıda çalışma farklı onkolojik hasta grupları için risk puanları geliştirilerek yapılmıştır.^{39,84} Ancak, bu risk faktörlerinden hiçbirisi prospektif bir şekilde doğrulanmamıştır. Bu nedenle bireysel seviyede risk değerlendirilirken klinik değerlendirme de gereklidir. Risk değerlendirmesi klinik hikâye, fizik muayene ve kardiyak fonksiyonların temel ölçümlerini içermelidir. Ayrıca, tercihen takip boyunca kullanılacak kardiyak biyobelirteç (natriüretik peptidler veya troponin) karşılaştırılabilirliği arttırmak için düşünülebilir. Kemoterapi seçimine ilişkin klinik kararı, kardiyak koruma için endikasyonu veya izlem sıklığının artırılmasını etkileyebilen subklinik kardiyak bozuklukların saptanması önemlidir (belirti vermemiş SoV fonksiyon bozukluğu gibi). Sonuçta bazal kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesi düzenli takip sırasında sonraki sonuçların/ değişikliklerin doğru yorumlanmasını sağlar. Başlangıçtaki değer-

lendirme sıklıkla onkoloji takımı tarafından gerçekleştirilir ancak yüksek riskli hastaların kardiyolojik değerlendirilme için sevkı ısrarla önerilmektedir. Yüksek riske, risk faktörlerinin sayısı ve ciddiyeti ile karar verilebilir. Kardiyotoksisite gelişimi açısından yüksek riskli hastalar bu alanda uzman bir kardiyolog tarafından veya eğer gerekli ise uzman bir kardiyoloji-onkoloji ekibi tarafından değerlendirilmelidir.

Görüntüleme ve kardiyotoksisitenin saptanma yöntemleri kardiyak görüntüleme [ekokardiyografi, nükleer görüntüleme, kardiyak manyetik rezonans (KMR)] ve biyobelirteçleri (troponin, natriüretik peptitler) (Tablo 6) içerir. Yöntemlerin seçiminde yerel uzmanlık ve ulaşılabilirliğin yanında çeşitli temel ilkeler göz önünde bulundurulmalıdır:

- Tedavi seyri boyunca devamlı izlem için aynı görüntüleme yöntemi ve/veya biyobelirteç kullanılmalıdır. Yöntemler veya tahliller arasında karşılıklı geçişler kesinlikle engellenmelidir.

Tablo 5 Doksorubisinin hızlı infüzyonu referans alınarak hazırlanan antrasiklin denklik dozu⁹⁴

İlaç	Karşılaştırmalı kardiyotoksisite	Aşıldığında KY insidansında >%5 artışına neden olan kümülatif doz (mg/m ²)
Doksorubisin	1	400
Epirubisin	0.7	900
Daunorubisin	~0.75	800
Idarubisin	0.53	150

- En iyi tekrarlanabilir yöntem veya tahlil tercih edilmelidir.
- Durumla ilgili ek bilgi sağlayan görüntüleme yöntemleri tercih edilmelidir (sağ ventrikül fonksiyonları, pulmoner basınçlar, kapak fonksiyonları, perikardiyal değerlendirme gibi).
- Eğer var ise radyasyon içermeyen yüksek kaliteli görüntüleme yöntemleri tercih edilmelidir.

Görüntüleme ve /veya biyobelirteç takip zamanı ve sıklığı kanser türüne, kardiyotoksik kemoterapinin toplam kümülatif dozuna, kemoterapötöğün gönderim protokolü ve süresine ve hastanın bazal kardiyovasküler riskine bağlıdır.

2.1.2.2 Antrasiklinler ile tedavi edilen hastaların kardiyovasküler yönetimi

Adjuvan antrasiklinlerle tedavi edilen hastaların bazal kardiyak fonksiyonları değerlendirilmelidir. Sistolik fonksiyon bozukluğu veya önemli kalp kapak hastalığı saptanırsa, hasta onkoloji takımı ile konsülte edilmeli ve antrasiklin içermeyen kemoterapi ve/veya kardiyak koruma seçenekleri düşünülmelidir. Kullanılması durumunda, özellikle hasta kardiyotoksisite için yüksek riske sahipse veya iyileştirmeyi amaçlayan potansiyel kardiyotoksik ardışık tedaviler izlenecekse tedavi sonunda kardiyak fonksiyon tekrar değerlendirilmelidir. Daha yüksek doz antrasiklin ihtiva eden rejimlerde ve bazal riski yüksek olan hastalarda 240 mg/m² toplam kümülatif doksorubisin (veya eşdeğeri) dozlarından sonra erken kardiyak değerlendirme düşünülmelidir (Tablo 5).^{10,31,85} Başlangıçta en az bir kardiyak biyobelirteç ölçümü – yüksek duyarlılıklı troponin (I veya T) veya natriüretik peptit – düşünülebilir ve antrasiklin ihtiva eden kemoterapinin her tekrarında yüksek duyarlılıklı troponin I çalışılması önerilir.^{86,87} Şimdiye kadar bu önerilen strateji uzun dönem toksisite olaylarının engellenmesi veya iyileşmesi için doğrulanmasa da kardiyak biyobelirteçlerin yükselmesi

Tablo 6 Kardiyotoksisitenin saptanmasında önerilen tanı araçları

Teknik	Mevcut tanı kriterleri	Avantajlar	Ana kısıtlılıklar
Ekokardiyografi: • 3D SoVEF • 2D SoVEF (Simpson) • GLS	• NAS'nin altında bir değere SVAO'nun %10'dan fazla azalması kardiyotoksisiteyi destekler • GLS'de bazal değerden %15'den fazla düşüş kardiyotoksisite riskini destekleyebilir	• Yaygınlık • Radyasyon yokluğu • Hemodinami ve diğer kardiyak yapıların değerlendirilmesi	• Gözlemciler arasındaki değişkenlik • Görüntü kalitesi • GLS: cihazlar arasındaki değişkenlik, teknik gereksinimler
Nükleer kardiyak görüntüleme (MUGA)	• SVAO'da %50'nin altına >%10'luk bir düşüş kardiyotoksisite olarak tanımlanır	• Tekrarlanabilirlik	• Kümülatif radyasyon miktarı • Diğer kardiyak yapıları üzerinde sınırlı yapısal ve fonksiyonel bilgi
Kardiyak manyetik rezonans	• Tipik olarak diğer teknikler tanısal değilse veya SVAO sınırda ise SoV fonksiyon bozukluğu varlığını doğrulamak için kullanılır	• Doğruluk, tekrarlanabilirlik • T1/T2 haritalama kullanılarak yaygın miyokardiyal fibrozisi saptama ve HDVF değerlendirme	• Yaygın değildir • Hasta uyumu (klostrofobi, nefes tutma, uzun işlem süresi)
Kardiyak biyobelirteçler: • Troponin I • Yüksek duyarlılıklı Troponin I • BNP • NT-proBNP	• Artış, ADE-i'lerinden fayda görebilecek antrasiklin alan hastaları tanımlar. • Yüksek riskli hastaların izleminde BNP ve NT-proBNP'nin rutin yerinin daha fazla araştırmaya ihtiyacı vardır.	• Doğruluk, tekrarlanabilirlik • Yaygınlık • Yüksek duyarlılık	• Hafif yükselişleri anlamlı kabul etmek için yetersiz kanıt • Farklı tahliller ile değişkenlik • Rutin kullanımdaki yeri net değil.

ADE-i = anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; BNP = B-tip natriüretik peptit; HDVF = hücre dışı volüm fraksiyonu; GLS = global longitudinal strain; MUGA = multi-gated radyonüklid angiografi; NT-proBNP = N-terminal B-tip natriüretik peptit; SoV = sol ventrikül; NAS = normalin alt sınırı; SVAO = sol ventrikül atım oranı.

kardiyotoksiste için yüksek riskli hastaları belirler. Bu hastalarda kardiyotoksistenin önlenmesi için kardiyak biyobelirteç ölçümleri faydalı olabilir.

2.1.2.3 Anti-HER2 ile tedavi edilen hastaların kardiyovasküler yönetimi

Anti-HER2 tedavisi alan hastalar hedefe yönelik tedaviye başlamadan önce sıklıkla (daima değil) antrasiklin alırlar. Böylesi durumlarda izlem, antrasiklin verilmesinden önce başlamalıdır. Tedavi sırasında standart görüntüleme yerel protokollere ve önerilere bağlıdır ancak tipik olarak kardiyak izlem anti-HER2 tedavisi boyunca her 3 ayda bir ve tedavi tamamlandıktan sonra bir kez yapılmalıdır. Bazı araştırmacılar, başlangıçta trastuzumab sebebiyle kardiyotoksisteye bağlı asemptomatik SoVEF azalması ortaya çıkan hastalarda, 3 hafta sonra yapılan sol ventrikül değerlendirmelerinde daha iyi sonuç alındığını bildirmişlerdir.⁵² Çok sayıda çalışmada adjuvan trastuzumab tedavisi boyunca her üç ayda bir troponin ve speckle tracking ekokardiyografi ile değerlendirmenin SoVEF düşüşünün erken tespitini dolayısı ile daha çabuk iyileşmeye neden olduğunu göstermiştir. Trastuzumab kaynaklı sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun ortaya çıkış zamanındaki değişkenlik göz önünde tutulursa, başlangıçta yüksek riske sahip hastalara her tedavi siklusunda troponin ölçümü düşünülebilir.

2.1.2.4 VEGF inhibitörleri ile tedavi edilen hastaların kardiyovasküler yönetimi

Miyokardiyal fonksiyon bozukluğuna neden olduğu bilinen çeşitli VEGF inhibitörleri için uygun takip stratejileri henüz oluşturulmamıştır. İlk değerlendirmelerinde normal olan hastaların bir bölümünde SoV fonksiyon bozukluğu tedaviye başladıktan hemen sonra ortaya çıkarken, kimi hastada da aylar sonra görülebilir. Bazal risk yüksekse sunitinib, sorafenib veya pazopanib ile hedefe yönelik moleküler tedavi başladıktan 2-4 hafta sonra erken klinik takip uygun olabilir. Bu ilaçların etiketleri, kardiyak fonksiyonların düzenli aralıklarla değerlendirilmesini önermektedir fakat özellikle ne zaman ve nasıl olacağı belirtilmemiştir. Güncel olarak stabil SVAO değerleri elde edilene kadar (örneğin her 6 ayda bir) periyodik ekokardiyografi yapılması mantıklıdır. Ancak herhangi bir özel takip stratejisini desteklemek için sınırlı sayıda kanıt bulunmaktadır. Ekokardiyografi ve troponin veya N-terminal tip-B natriüretik peptid (NT-proBNP) ile her 2-3 ayda bir takibi öneren gözlemsel bir çalışmada renal cell karsinom için VEGF inhibitörü alan hastaların %33'ünde miyokardiyal toksisteye saptanmıştır.⁹

2.1.2.5 Tarama ve erken tanı yöntemleri

Kardiyotoksik kemoterapi alan her hasta tedavi tamamlandıktan sonraki takiplerde sol ventrikül fonksiyonlarını da içeren kardiyak değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Yakın tarihte yayınlanan 2625 hastalık non-selektif bir kohortta, son antrasiklin kemoterapisinden itibaren %98'i 12 ay süreyle takip edilen hastalarda %9 oranında SoV yetersizliği saptanmıştır.³⁸ Kesmeyi denemenin uygun olup olmadığını saptamak için tedavi sırasında kardiyotoksiste gelişenlerde ve kalp koruyucu tedavi başlanılarda uzun dönem takip düşünülmelidir. Yeni ortaya çıkan veriler yüksek kümülatif antrasiklin dozları ve/veya göğüs radyoterapisine maruz kalan erişkinlere ömür boyu takip önerilmesi gerektiğini öne sürmektedir ve bu şimdilerde çocukluk çağı kanserinden hayatta kalanlarda da önerilmektedir.^{91,92} Ek olarak erişkin çağda başlayan kanserlerde, hayatta kalanların takibi için öneriler halihazırda yeterli değildir.^{4,93}

Klinik hikayeye bakmaksızın bazal riski doğrulamak için potansi-

yel kardiyotoksik kanser tedavisi başlanmadan önce tüm hastaların sol ventrikül fonksiyonları değerlendirilmelidir. Riski düşük olan hastalar için (normal başlangıç ekokardiyografi, klinik risk faktörlerinin olmaması) anti-HER2 tedavisinin her 4 kez tekrarında veya antrasiklinlerle tedavide doksorubisinin (veya eşdeğerleri) 200 mg/m²'yi aşan dozlarında ekokardiyografi ile takip düşünülmelidir. Daha sık takip başlangıçta anormal ekokardiyografi (azalmış veya düşük-normal SVAO, yapısal kalp hastalıkları gibi) ve daha yüksek bazal klinik riskli olan hastalar (eski antrasiklin tedavisi, geçirilmiş Mİ, tedavi edilmiş KY gibi) için düşünülebilir. Yüksek doz antrasiklin içeren kemoterapiyi (≥ 300 mg/m² doksorubisin veya bu doza denk gelen eşdeğeri) tamamlayıp veya kemoterapi sırasında tedavi gerektiren kardiyotoksiste (SoV bozukluğu gibi) gelişip sağ kalanlarda takip kontrolleri için kanser tedavisinin tamamlanmasından 1. ve 5. yıllarda ekokardiyografi düşünülebilir. Kardiyotoksik kanser tedavisi alıp başlangıç tedavisinden beri asemptomatik olan erişkinlerde en uygun yaklaşım, takip sıklığı ve kapsamı belirsizliğini sürdürmektedir ve çalışma verilerinden ziyade uzman görüşlerine dayanmaktadır.⁹⁵ Adjuvan antrasiklin ile tedavi edilen akciğer kanserli yaşlı hastaların geriye dönük gözlemsel verileri konjestif kalp yetmezliği gelişme riskinin takipteki 10 yıl boyunca yüksek kaldığını göstermiştir.⁹⁶ Ancak konjestif kalp yetmezliği riskinde görülen böylesi bir artış, adjuvan antrasiklini takiben trastuzumab ile tedavi edilen hastaların uzun dönem takibinde yoktur.^{49,50} Bu bulgular muhtemelen incelenen grubun göreceli olarak daha genç ve kardiyotoksiste gelişme riski düşük olan hastalardan oluşmasına bağlıdır. Bu gözlemlere dayanılarak yaşlı hastalarda ve antrasiklinler ile tedavi edilen kardiyotoksiste için risk faktörleri olan hastalarda düzenli ve uzun süreli takip uygundur denilebilir.

2.1.2.6 Miyokart toksitesini saptamada kullanılan yöntemler

Elektrokardiyografi. EKG tedavi öncesinde ve sırasında tüm hastalara önerilir. Bu yöntem istirahat taşikardisi, ST-T dalga değişiklikleri, ileti bozuklukları, QT uzaması veya aritmileri içeren kardiyak toksistenin herhangi bir EKG bulgusunun saptanmasında yararlıdır. Ancak bu EKG bozuklukları spesifik değildir ve diğer faktörlerle ilgili olabilir (Tablo 10). Ayrıca belirtilmelidir ki bu EKG değişiklikleri geçici olabilir ve kronik kardiyomiopati gelişimi ile ilişkili değildir.

Ekokardiyografi. Ekokardiyografi kanser tedavisi öncesinde sonrasında ve tedavi sırasında miyokardiyal işlev bozukluğunun saptanması için tercih edilen yöntemdir (Tablo 6).^{85,95} Endokardiyal sınırlar belirgin olduğunda SoVEF'nin hesaplanmasında en iyi ekokardiyografik yöntem olan üç boyutlu ekokardiyografi kullanılmayacaksa, bu hastalarda sol ventrikül hacimleri ve ejeksiyon fraksiyonunun hesaplanmasında iki boyutlu biplan Simpson metodu önerilir. Kanser kemoterapisinin neden olduğu kardiyak işlev bozukluğu, SoVEF'de normalin alt sınırından >%10 azalması bir değere %10'luk bir düşüş olarak tanımlanır.^{85,97} Bu düşüş sol ventrikül işlevlerindeki ilk bozulmanın gösterilmesinden sonraki 2-3. haftalarda tekrarlayan kardiyak görüntüleme yapılarak doğrulanmalıdır. SoVEF'deki azalma semptomatik, asemptomatik veya geriye dönülebilirliğine göre daha ileri biçimde sınıflanabilir.⁸⁵ Doğru tekrar aralığı belirlenememesine rağmen, iyileşmeyi doğrulamak veya geri dönüşümsüz sol ventrikül işlev bozukluğunu saptamak için ekokardiyografik inceleme takip boyunca tekrarlanmalıdır. Ekokardiyografi kapak hastalıkları, perikardiyal hastalıklar ve pulmoner hipertansiyonu gösteren bulgular dâhil kanser tedavisinin

diğer komplikasyonlarını da saptayabilir.^{98,99} 2 boyutlu ekokardiyografinin ana kısıtlılığı onun göreceli olarak orta düzeyde tekrarlanabilir olmasıdır. Bu durum 3 boyutlu ekokardiyografi kullanımı ile iyileştirilebilir. 3 boyutlu ekokardiyografi en iyi günlük tekrarlanabilirlik ile ilişkilidir,¹⁰⁰ fakat görüntü kalitesi, yaygınlığı ve operatör deneyimine bağlıdır. Kanseri hastaların tekrarlayan muayeneleri süresince SoVEF ölçümleri, değişkenliği azaltmak için ideal olarak aynı gözlemci ve aynı donanım ile yapılmalıdır.⁸⁵

Kontrast ekokardiyografiyi de içeren diğer yararlı ekokardiyografik teknikler, yeterli ekokardiyografik değerlendirme yapılamayan hastalarda sol ventrikül endokardiyal sınırların daha net görüntülenebilmesi için gereklidir. Stres ekokardiyografi koroner arter hastalığı için orta ve yüksek oranda (test öncesi) koroner arter hastalığı olasılığı bulunan hastaların değerlendirilmesinde yardımcı olabilir fakat bu tetkikin kanserli hastalarda kalp yetmezliğinin önlenmesi açısından prognostik değerine ikişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır. Miyokardiyal doppler görüntüleme ve strain görüntüleme gelecek vadede bir yöntemdir ve imkân varsa kullanımı düşünülmelidir. Birkaç yeni çalışma kanser tedavisine bağlı sol ventrikül işlev bozukluğunun erken saptanmasında strain görüntülemenin değerini gösterdi.⁹² Miyokardiyal global sistolik longitudinal strain (GLS)'nin SoVEF'de sonraki bir azalmayı doğru tahmin ettiği bildirilmiştir.^{101,102} Başlangıç GLS'den %15'lik bir rölafat düşüş anormal olarak kabul edilmeli, ayrıca sol ventrikül subklinik işlev bozukluğunun erken bir işareti olarak düşünülmelidir. Farklı tedarikçiler tarafından strain görüntülemenin standartlaştırılması tam olarak sağlanıncaya kadar, güncel öneri kanserli hastaların takibi boyunca sonuçların yorumunu kolaylaştırmak için benzer ekipmanın kullanılmasıdır. Bu ileri ekokardiyografik ölçümler ulaşılabilir ise, kardiyak güvenilirlik çalışmaları yapan laboratuvarlarda yeterli tecrübe ile yapıldığında klinik kararlara temel oluşturur.¹⁰³

Hem başlangıçta hem de tedavi sırasında diyastolik işlev bozukluğu kanserli hastalarda yaygındır. Ancak bu bulgulara dayanarak tedavinin durdurulması gerektiğini gösteren kanıt yoktur.

Nükleer kardiyak görüntüleme. Sol ventrikül işlevlerini değerlendirmede kullanılan multigated radyonüklid anjiyografi, kemoterapi nedeniyle kardiyotoksitesinin tanısında tekrarlanabilirlik, yüksek hassasiyet ve az teknik kısıtlılık özellikleriyle yıllardır kullanılmaktadır.¹⁰⁴ Ancak bu yöntemin kullanımı radyasyon maruziyeti dolayısıyla kısıtlıdır, kardiyak yapı ve hemodinami hakkında sınırlı ek bilgi sağlar (Tablo 6). Ekokardiyografi ve multigated radyonüklid anjiyografi farklı referans değerlere sahip olduğundan, başlangıçta ve takipte aynı teknik uygulanmalıdır.^{105,106}

Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme. KMR kardiyak yapı ve fonksiyonu değerlendirmede yardımcı bir araçtır. Sol ventrikül işlev bozukluğu nedenini saptamada ve zor vakalarda (diğer görüntüleme yöntemlerinden sınırdan veya tartışmalı sonuçlar elde edilmesi gibi) sol ve sağ ventrikül işlevlerini aydınlatmada faydalıdır.^{93,107} KMR özellikle göğüse ışın alan hastalarda perikardiyal değerlendirilmeyi de sağlar. Geç gadolinum görüntüleme skar veya fibrozisi saptamada yararlı olabilir ve bu durum etkilenmiş sol ventrikül işlevleri açısından prognostik işaret olabilir.^{108,109} Ek olarak KMR kardiyak kütenin ve infiltratif durumların kapsamlı değerlendirilmesinde mükemmel bir yöntemdir. KMR'nin eşiz doku tanımlama yeteneğinin kullanımı T2 ve T1 haritalama ve hücre dışı hacim fraksiyon ölçümünün alınmasına bağlıdır (Tablo 6). Yaygın antrasiklin fibrozisi geleneksel geç gadolinum artışı tekniği ile değerlendirilemez.¹⁰⁷

Kardiyak biyobelirteçler. Kardiyotoksik kemoterapi boyunca kardiyak biyobelirteçlerin kullanımı erken kardiyak hasarı saptamak amacıyla düşünülebilir (Tablo 6). Mevcut yayınlarda anormal bir sonuç halinde uygulanacak stratejinin yanı sıra, kemoterapiye ilişkin laboratuvar değerlendirmesinin zamanlaması, belirli bir test için normalin en üst sınırının tanımı, farklı laboratuvar tahlillerinin kullanımı da tartışmalıdır.^{86,110} Özellikle artan bir şekilde hassas tahlillerin kullanımı sonucu yeni bir anormal kardiyak biyobelirteç değeri temelinde güncel olarak kemoterapi veya hedefe yönelik tedavileri kesmeye veya ara vermeye dair net bir kanıt yoktur. Ancak anormal bir biyobelirteç değeri kardiyotoksiste için artmış bir riskin göstergesidir. Hastaların yüksek doz kombinasyon kemoterapisi aldığı tek merkezli çalışmalar normal sınırdan son dönemde yükselmiş bir kardiyak troponin I'nın, özellikle de kalıcı bir yükseklik varlığında, kötü prognozlu kardiyak işlev bozukluğu gelişenleri ve ADE inhibitörleri ile tedaviden fayda görecekları tanımlayabileceğini gösterir.¹¹¹⁻¹¹³ Özellikle önceden antrasiklin maruziyeti olan ve trastuzumab tedavisi alan hastalarda troponin I yüksekliği, kardiyak işlev bozukluğu gelişecek ve kalp yetmezliği için tedaviye rağmen düzelmeye olmayacak hastaları tanımlar.⁸⁸ Antrasiklin ve/veya trastuzumab alan hastalarda yüksek duyarlılıklı troponin I tahlili ile saptanan serum troponin I'nın yeni yüksekliği sonradan ortaya çıkacak olan sol ventrikül işlev bozukluğunun habercisidir.⁸⁹ Akciğer kanserli hastalarda küçük bir çalışma yüksek duyarlılıklı troponin ile GLS kombinasyonunun gelişecek kardiyotoksiteyi öngördürmede en yüksek hassasiyet (%93) ve negatif prediktif değeri (%91) sağlayabileceğini gösterdi.¹⁰¹

Trastuzumab dahil hedefe yönelik moleküler tedaviler kaynaklı kardiyotoksitesiyi saptamada kardiyak biyobelirteçlerin rolü helen net değildir. Diğer immün ve hedefe yönelik kanser tedavilerinin kullanımı sonucu gelişebilecek sol ventrikül işlev bozukluğunu öngördürmede troponin kullanımını destekleyen kanıtlar halen sınırlıdır.

Kalp yetmezliğini saptamada natriüretik peptitlerin kullanımı yaygın olarak kabul edilmiştir ve çok düşük seviyelerde bile yüksek riskli hastaları belirleyebilir ve tedaviyi yönlendirir.¹¹³ Kemoterapi bağlamında B-tip natriüretik peptit (BNP) ve NT-proBNP faydalı olabilir fakat rutin takipte yüksek riskli hastaları tanımlamada rolleri belirlenmemiştir.¹¹⁴ Gelecek araştırmalar farklı kemoterapiler için biyo belirteç ölçümlerinin doğru zamanlamasını belirlemeyi ve daha iyi klinisyen rehberi için herbir tahlilin üst sınırları doğrulamayı gerektirir.

Gözlem ve tedavi stratejileri. Kardiyotoksiste izleminde kullanılan ekokardiyografi ve biyobelirteçlerin zamanlaması başlangıç kardiyovasküler risk ve planlanan spesifik kanser tedavi protokolü bakımından tedaviyi kişiselleştirilmeyi gerektirir. En önemli unsur değerlendirme sıklığını belirlemek ve atlanmış erken toksisiteden kaçınmak amacıyla daha erken kontrollü yüksek riskli hastaları saptamak için risk sınıflaması yapılmasıdır.¹¹⁵ Bu uzman görüşüne dayanmaktadır ve klinik sonuçlara olumlu etki edecek uygun izlem stratejisine ilişkin kanıt yoktur. Gelecekteki araştırmalar uygun biçimde gruplanmış kanser hastalarında, farklı kanser tedavi yolları için biyobelirteç ölçümlerinin uygun zamanlamasını, herbir test için üst sınırların tayinini ve kardiyak korunmayı hedefleyen ve klinisyeni yönlendirebilecek rehberleri oluşturmaya yönelmelidir.

Kanser tedavisi sırasında kalp yetmezliği veya asemptomatik sol ventrikül işlev bozukluğu gelişen hastalar genel kalp yetmezliği popülasyonuna benzer şekilde ADE inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör bloker (ARBler) ve beta-blokör tedavisinden fayda görebilirler.¹¹⁶ Daha özel olarak, antrasiklin kaynaklı kardiyotok-

sisitesi olan hastalar kardiyak fonksiyon bozukluğu saptanmasının ardından erken dönemde ADE inhibitörleri ve/veya beta blokörler ile tedavi edildiklerinde daha iyi bir kardiyak sonlanıma sahiptirler ve kombinasyon tedavisi herbirinin tek başına tedavisinden daha etkili olabilir.^{36,38}

2.1.3 Kilit noktalar

- Kardiyotoksikite etkisi olan ilaçlarla tedavi edilen kanser hastalarında kalp yetmezliği gelişme riski yüksektir. Bundan dolayı bu hastalar kardiyovasküler risk faktörlerinin sıkı kontrolünü amaçlayan tıbbi bakım almalıdır.
- Potansiyel kardiyotoksik kemoterapi alan hastalarda kardiyak işlev bozukluğunun erken tanısı için SoVEF (yeterli görüntü kalitesinin sağlandığı ve tercihen takip boyunca aynı metot ile tedavi öncesi ve tedavi boyunca) düzenli olarak bakılmalıdır.
- Kılavuz hazırlama grubu kanserli hastaları konu alan çalışmalarda yaygın bir şekilde kullanılan kardiyotoksikite tanımına paralel olarak ekokardiyografide normal SoVEF alt sınırını %50 olarak kabul etmeyi kararlaştırdı.
- SoVEF, normal sınırdan daha aşağı bir değere düşmeden anlamlı ölçüde azalma olan (örneğin >%10'luk bir azalma) bir hastaya kanser tedavisi süresince ve hemen ardından tekrarlayan SoVEF tayini yapılmalıdır.
- Bu hastalarda kalp yetmezliği gelişim riski yüksek olduğundan, kontrendike olmadıkça, SoVEF normalin alt sınırından aşağı (bir değere >%10 düşerse), ADE inhibitörleri (veya ARBler) ile beta bloker kombinasyonu gelecekteki semptomatik kalp yetmezliği gelişimini veya sol ventrikül işlev bozukluğunu önlemek için önerilir.
- Kontrendike olmadıkça asemptomatik kardiyak işlev bozukluğu veya semptomatik kalp yetmezliği olan hastalara ADE inhibitörleri (veya ARBler) ve beta blokerler önerilir.

2.2 Koroner arter hastalığı

2.2.1 Patofizyoloji ve klinik görünüm

Miyokardiyal iskemi ve daha az ölçüde enfarktüs ve iskemi kaynaklı aritmiler bazı kanser tedavilerinin olumsuz etkileridir. Bu ilaçların neden olduğu miyokardiyal iskemi mekanizmaları çeşitlidir ve

endotel hasarı ve akut arteriyel tromboz yapan direk vazospastik bir etkiden, prematür aterosklerozla sonuçlanan uzun dönem lipid metabolizması değişikliklerine kadar uzanır (Tablo 7). Eski mediastinal radyoterapi ilaç kaynaklı koroner hasarı hızlandırabilir.

2.2.1.1 Flopirimidinler

5-florourasil (5-FU) ve onun oral formu olan kapesitabin gibi flopirimidinler gastrointestinal ve diğer maligniteleri olan hastaların tedavisinde kullanılır. Miyokardiyal iskemi görülme sıklığı, büyük ölçüde değişkenlik gösterir ve doza, zamanlamaya ve uygulama yoluna bağlı olarak %10 kadar artabilir.¹¹⁷ 5-FU kaynaklı miyokardiyal iskemi mekanizması multifaktördür ve koroner vazospazm ve endotelial hasarı içerir.¹¹⁵ Daha az sıklıkla egzersiz sırasında meydana gelen göğüs ağrısı ve iskemik EKG değişikliği tipik olarak istirahat, ilaç uygulanan günlerde oluşur, bazen tedavi kesilmesinden sonra bile devam eder. Ancak flopirimidin kaynaklı miyokardiyal iskemi klinik olarak gözden kaçabilir; yeni bir çalışmada stres testi kullanılarak incelenen 5-FU tedavisi alan hastaların ~%6-7'sinde sessiz iskemi rapor edilmiştir.¹²⁴ 5-FU kullanımını akut miyokart enfarktüsü ile de sonuçlanabilir.¹¹⁸

2.2.1.2 Sisplatin

Sisplatin hastaların ~%2'sinde miyokardiyal ve serebrovasküler iskemiye izleyen arteriyel trombozlara neden olabilir.¹¹⁹ Patofizyoloji prokoagülan ve direk endotelial toksik etkileri de dâhil multifaktördür. Testiküler kanser nedeni sisplatin tedavisi alan hastalar 20 yılda %8'e varan mutlak bir riskle yüksek oranda koroner arter hastalığı insidansına sahiptirler.^{120,121}

2.2.1.3 İmmün ve hedefe yönelik tedaviler

Bağımsızlık ve hedefe yönelik tedaviler arasında, VEGF sinyal yolunu inhibe edenlerin, koroner tromboz için artmış bir riski vardır. VEGF sinyalleri, endotel hücre sağkalımı için önemlidir ve inhibisyon, endotel hasarını indükleyebilir. Arteriyel tromboz insidansı incelenen bileşiğe ve hastalığa bağlı olarak değişir; monoklonal VEGF antikorunu bevasizumab için adjuvan göğüs kanserinde %1'den metastatik hastalıklarda %3.8'e kadar değişir.^{60,122} Anti-VEGF küçük molekül hedefli TKI'leri tarafından indüklenen arteriyel tromboz riski konu alan yakın tarihli bir meta-analiz, sorafenib için %1.7 ve

Tablo 7 Kanser tedavisi ve koroner arter hastalığı patofizyolojisi^{7,60,81,99,117-123}

Ajan	Patofizyolojik mekanizma	Koroner arter hastalığı ve akut koroner sendrom riski
Fluopirimidinler (5-FU, kapesitabine, gemitabin)	<ul style="list-style-type: none"> • Endotel hasarı • Vazospazm 	<ul style="list-style-type: none"> • %18'e kadar aşırı miyokart iskemisi görülür • %7-10'a kadar: sessiz miyokart iskemisi
Platin bileşikler (cisplatin)	<ul style="list-style-type: none"> • Prokoagülan durum • Arteriyel tromboz 	<ul style="list-style-type: none"> • Testis kanseri sonrası %8'e kadar varan 20 yıllık mutlak risk. • %2 arteriyel tromboz riski
VEGF inhibitörleri (bevasizumab, sorafenib, sunitinib)	<ul style="list-style-type: none"> • Prokoagülan durum • Arteriyel tromboz • Endotel hasarı 	<ul style="list-style-type: none"> • Arteriyel tromboz riski: bevacizumab %3.8, sorafenib %1.7, sunitinib %1.4
Radyoterapi	<ul style="list-style-type: none"> • Endotel hasarı • Plak rüptürü • Tromboz 	<ul style="list-style-type: none"> • 2-7 kat artmış rölatif miyokart enfarktüsü riski • Hodgkin lenfomadan sağ kalanlarda %10'luk kümülatif 30 yıllık koroner olay insidansı • İşinleme dozu ile orantılı risk

5-FU=5-florourasil; VEGF = vasküler endotelial büyüme faktörü.

sunitinib için %1.4 genel bir insidans bulmuştur.¹²³ Sorafenib'in vazospazm oluşturduğu da bildirilmiştir.¹²⁵

2.2.1.4 Radyoterapi

Supradiafragmal ve bazı hasta gruplarında infradiyafragm radyoterapi bile, plak rüptürü ve tromboz ile komplike olabilen şiddetli aterosklerotik ve non-aterosklerotik hastalığın gelişimi yoluyla yüksek bir iskemik kalp hastalığı insidansı ile ve potansiyel olarak koroner spazmla ilişkili olabilir.¹²⁶⁻¹³¹ Ostial lezyonlar sıkı ve hayatı tehdit eden potansiyel bir komplikasyondur. Sol meme ışınlaması esnasında sol ön inen arter ve Hodgkin lenfoma tedavisi sırasında sol ana koroner arter, sirkumfleks ve sağ koroner arterler en çok radyoterapiye maruz kalan koronerlerdir.^{132,133} Sağ-terafı kansere kıyasla sol meme kanseri için radyoterapi alan kadınlarda stres testi anormalliklerinde daha yüksek bir prevalans görülmüştür.¹³⁴ Gelişim, başlangıç belirtileri olarak akut koroner sendrom veya ani ölümlerle hızlı olabilir, ancak daha sıklıkla uzunca bir süre asemptomatiktir.^{135,136} Lenfoma hastalarında radyasyona bağlı kalp hastalığı tipik olarak ilk tedaviden 15-20 yıl sonra ortaya çıkar ve daha küçük yaşta hastalar yaşlı hastalara göre daha duyarlıdır.¹³⁷ Hodgkin lenfomada hayatta kalanlar, genel popülasyona kıyasla dört ila yedi kat artmış bir koroner arter hastalığı riskine ve tedavi sonrası 40 yıl %50'ye varan kümülatif kardiyovasküler hastalık insidansına sahiptirler.¹³⁸ Bu verilere dayanarak, radyoterapi alan hastalara kardiyak hastalıklar için başlangıç tedavisinden 10-15 yıl sonra başlayan ve ömür boyu devam eden düzenli kardiyak tarama yapılması uygun görünmektedir. Göğüs radyasyonundan sonra koroner arter hastalığı veya koroner arter hastalığı ile ilişkili olayların gelişme riski, antrasiklinlerle eş zamanlı kemoterapi, genç yaş, yüksek fraksiyonlu dozlar, torakal koruyucu eksikliği, kardiyovasküler risk faktörleri ve yerleşmiş KAH da dahil olmak üzere çeşitli faktörler tarafından etkilenebilir.⁹⁵ Hodgkin Lenfoma tedavisi almış olan hastalarda miyokart enfarktüsü riski, 30 yılda %10'luk bir kümülatif insidans ile genel popülasyondan iki-yedi kat daha yüksektir.^{7,81,99}

2.2.2 Tanı ve tedavi yaklaşımı

Önceden mevcut KAH ve diğer KVH'lı hastaların tanımlanması, kanser tedavisine başlamadan önce büyük önem taşır. Veriler, önceden mevcut olan KAH'nın tedavi ile ilişkili KAH gelişme riskini önemli ölçüde artırdığını göstermektedir.⁹⁵ Buna ek olarak, kemoterapi sırasında, trombositopeni mevcudiyetinde akut koroner sendrom veya semptomatik KAH gelişen hastalar tedavi için belirli bir zorluk oluşturur ve vakalara göre multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Tıbbi ve girişimsel tedaviler için seçenekler sınırlıdır çünkü antiplatelet ilaçların ve antikoagülanların kullanımı sıklıkla mümkün değildir veya sınırlandırılmalıdır.

Perkütan koroner girişimle tedavi edilen, daha sonra malignite saptanan hastalarda kanama riskini sınırlamak için, en güncel kılavuzlara¹³⁹⁻¹⁴¹ göre, ikili antiplatelet tedavinin zorunlu olan en kısa süresine makul seviyede uyulmalıdır. Kanserli hastalarda KAH'nı tanımlamak için kullanılan tanı algoritmaları kanser olmayan hastalardakiyle aynıdır, ve ekokardiyografi bu hastalardaki tanınal çalışmaların bir parçası olarak kullanılmalıdır.

Radyoterapi sonrası KAH insidansı ve başlangıç doza bağlıdır; tarihsel olarak >30 Gy'lik torasik dozların vasküler hastalığa neden olduğu düşünülmektedir.^{98,122,142} Bununla birlikte, yeni veriler, daha düşük radyasyon dozlarının daha sonraki KAH riskini

artırdığını ve ateroskleroz için geleneksel risk faktörlerinin risk altındaki popülasyonu arttırarak riski daha da büyüttüğünü gösterdi.¹⁴³ Genellikle, radyasyon tedavisinden sonra uzun sessiz bir asemptomatik koroner arter hastalığı dönemi vardır ve hastalar ilk kanser tedavisinden ~ 10 yıl sonra semptomatik hale gelebilirler.¹⁴³ KAH'nın prezantasyonu genellikle atipiktir ve sessiz iskeminin prevalansı, muhtemelen eşzamanlı radyoterapi nörotoksitesi veya hastanın anjina algısını etkileyen kemoterapi nedeniyle klasik KAH'lı hastalardan daha yüksek olabilir.^{144,145} Radyasyona maruz hastalarda ani kardiyak ölüm rapor edilmiştir ve tüm koroner arterlerin diffüz intimal hiperplazisine veya anlamlı sol ana koroner arter stenozuna bağlıdır.^{128,130,136} Uygulanan güncel kalp koruyucu radyasyon tekniklerinin problemi azaltması nedeni ile gelecekte radyasyon ilişkili koroner arter hastalığı yükünü önlemek zordur. Bu önlemler dozda ve yüzey alanında azalma ile kardiyak yapıların korunmasını içerir.

Testiküler kanser tedavisinin uzun vadeli komplikasyonları, ilk tedaviden ~10 yıl sonra iki kattan fazla artmış bir KAH riskini içerir.¹²⁰ Kanserden etkilendiklerinde genellikle 20'li veya 30'lu yaşlarda olan bu hastalar, yaygın olarak, radyoterapinin eklendiği veya eklenmediği, çok ilaca dayalı sispilin bazlı kemoterapi ile tedavi edilirler.

Yaklaşık 20 yıllık takipten sonra, sadece cerrahi ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında, kemoterapi ve/veya (diyafram altı) radyasyon ile tedavi edilen hastalar, daha fazla kardiyovasküler risk faktörlerine ve iskemik olaylar için %8'lik mutlak bir riske sahiptirler.¹³⁷

2.2.3 Kilit noktalar

- KAH'nın değerlendirilmesi, kemoterapi ilaçlarının kullanımını da KAH için bir risk faktörü olarak göz önüne tutarak, hastanın geçmişi, yaşı ve cinsiyetine göre yapılmalıdır.
- Miyokardiyal iskeminin belirlenmesi için klinik değerlendirme ve gerektiğinde test yapılması, gizli KAH mevcudiyeti olan hastaların saptanmasında kilit rol oynar. Bunun, kanser tedavisinin seçiminde etkileri olabilir.
- Pirimidin analogları ile tedavi edilen hastalar, düzenli EKG'ler kullanarak miyokardiyal iskemi için yakından izlenmeli ve miyokart iskemisi gelişirse kemoterapi verilmemelidir.
- Koroner vazospazm sonrası ilacın tekrarlanması, başka alternatiflerin bulunmadığı durumlarda ve hastaya yalnızca profilaksi altında ve yakından izlem ile uygulanır. Bu durumda nitratlar ve / veya kalsiyum kanal blokerleri ile ön işlem düşünülmelidir.
- Kemoterapi ve radyoterapinin uzun dönem komplikasyonları gelişebilecek kalp hastalarını ayırtedebilmek için uzun süreli klinik izlem ve gerekirse KAH varlığının araştırılması yararlı olabilir.

2.3 Kapak hastalığı

2.3.1 Patofizyoloji ve klinik görünüm

Kemoterapötik ajanlar doğrudan kalp kapakçıklarını etkilemez, ancak önceden var olan kapak lezyonları, radyoterapi, enfektif endokardit ve SoV işlev bozukluğuna sekonder olmak üzere çeşitli nedenlerle kanserli hastalarda KKH gözlenebilir.^{85,98,128} Radyasyona bağlı KKH'nın, tedavi edilen hastaların genel olarak ~ %10'unu etkilediği bildirilmiştir.^{99,146} ve aortik kök, aortik küspisler, mitral kapak

anülusu ve mitral kapakçıklarının taban ve orta bölümlerinde kalsifikasyon ve fibrozisi içerir.^{98,99} Mitral kapak uçlarının ve komissürlerin korunması romatizmal hastalıktan ayırmasına fırsat verir.⁸⁵ Hodgkin lenfoma hastalarında, kalp kapaklarına olan radyasyon dozu, özellikle 30 Gy üzerinde tedaviden sonraki ilk kardiyovasküler olay şeklinde klinik olarak anlamlı KKH riskini artırabilir.¹⁴⁷ Bununla birlikte, bugün 20 veya 30 Gy ile tedavi edilen mediastinal tutulumu olan hastalar için, 30 yıllık risk yalnızca ~%1,4 artacaktır.¹⁴⁶

2.3.2 Tanı ve tedavi yaklaşımı

Ekokardiyografi tercih edilen değerlendirme yöntemidir ve 3D ekokardiyografi, özellikle mitral kapak komissürlerinin değerlendirilmesi için yararlı olabilir. Kanserli hastalarda KKH tanısı ve takibi için kalbi de içeren radyoterapi sonrası başlangıçta ve takipte yineleyen ekokardiyografi önerilmektedir.^{80,85,95,148} KKH şiddetini değerlendirmek için KMR ve bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılabilir, ancak kardiyak BT esasen çıkan aortun yaygın kalsifikasyonlarının saptanması için yararlıdır (varlığı daha yüksek bir operatif riske ve bazen konvansiyonel kardiyovasküler cerrahiyi önlemeye neden olabilir). Bu hastalarda kardiyak cerrahi; mediastinal fibrozis, bozulmuş yara iyileşmesi ve koroner arter, miyokardiyal ve perikardiyal hastalık birlikteliği nedeniyle sıklıkla zordur. Transkateter kapak implantasyonu (örneğin transkateter aort kapak implantasyonu) bu durumda uygun bir seçenek olabilir.¹⁴⁹

2.4 Aritmiler

2.4.1 Patofizyoloji ve klinik görünüm

Kanserli hastalar; bazıları şiddetli semptomlara neden olabilen veya hayatı tehdit edebilen veya hastanın tedavi planında bir değişiklik meydana getirebilen sinüs taşikardisi, bradiaritmiler veya taşiaritmiler ve iletim bozuklukları dâhil geniş bir kardiyak aritmi spektrumuna maruz kalabilir (Tablo 8). Aritmiler, tedavi edilen kanserli hastaların %16-36'sında başlangıçta (tedavi öncesinde) mevcut olabilir.^{11,150}

2.4.1.1 QT uzaması

QT uzamasına kanser tedavileri (Tablo 9), elektrolit bozuklukları, predispozan faktörler ve birlikte kullanılan ilaçlar (örn., Anti-emetikler, kardiyak ilaçlar, antibiyotikler, psikotropolar) neden olabilir.¹¹ QT süresinin uzatılması, torsade de pointes gibi hayatı tehdit edici aritmilere yol açabilir. QT aralığının süresi ve QT uzaması için risk faktörleri, kanser tedavisi öncesinde, tedavi sırasında ve sonrasında kontrol edilmelidir. QT uzaması riski, farklı ilaçlara göre değişmekle birlikte arsenik trioksit en ilişkili olanıdır. Bazı lösemiler ve miyelomları tedavi etmek için kullanılan bu ilaç hastaların %26-93'ünde QT aralığını uzatır ve hayatı tehlike arz eden ventriküler taşiaritmilerin oranı seyrek değildir.¹⁵¹ QTc aralığının uzaması, arsenik trioksit infüzyonundan 1-5 hafta sonra gözlenmiş ve daha sonra, 8 hafta sonunda, diğer bir deyişle, kemoterapinin ikinci küründen önce, bazale dönmüştür.¹⁵² QT uzamasına sıkça neden olan diğer kanser tedavileri Tablo 9'da listelenmiştir. Bunların arasında TKI ilaç sınıfı ve özellikle vandetanib, QT uzamasının ikinci en yüksek insidansına sahiptir.

2.4.1.2 Supraventriküler aritmi

Atrial fibrilasyonun en sık görüldüğü her tür supraventriküler aritmi kemoterapi veya radyoterapi sırasında veya sonrasında bile akut olarak oluşabilir. Aritmi komorbiditelere veya doğrudan tümör etkilerine, SoV disfonksiyonuna veya kanser tedavisinin toksik etkilerine bağlı olabilir. Kansere bağlı atriyal fibrilasyonun en yaygın şekli, özellikle de akciğer rezeksiyonu yapılan hastalarda postoperatif atriyal fibrilasyondur. Patogenetik mekanizmalara genel bir bakış içeren derlemeler referanslarda sunulmuştur.^{151,155}

2.4.1.3 Ventriküler aritmiler

Ventriküler aritmiler, QT uzamasına, kemoterapi ve radyoterapinin akut ve kronik toksisitesine (temelde SoV işlev bozukluğu ve iskemik nedenli) ve predispozan faktörlere bağlı olabilir (Tablo 10).

Tablo 8 Kardiyak aritmilerle ilişkili kanser ilaçları

Aritmi tipi	Neden olan ilaç
Bradikardi	Arsenik trioksit, bortezomib, kapesitabin, sisplatin, siklofosfamid, doksorubisin, epirubisin, 5-FU, ifosfamid, IL-2, metotreksat, mitoksantron, paklitaksel, rituksimab, talidomid.
Sinüs taşikardisi	Antrasiklinler, karmustin.
Atriyovenriküler blok	Antrasiklinler, Arsenik trioksit, bortezomib, siklofosfamid, 5-FU, mitoksantron, rituksimab, taksanlar, talidomid.
İleti kusurları	Antrasiklinler, sisplatin, 5-FU, imatinib, taksanlar.
Atriyal fibrilasyon	Alkilye ajanlar (cisplatin, siklofosfamid, ifosfamid, melfalan), Antrasiklinler, antimetabolitler (kapesitabin, 5-FU, gemsitabin), IL-2, interferonlar, rituksimab, romidepsin, küçük moleküllü TKI'yi (ponatinib, sorafenib, sunitinib, ibrutinib), topoizomeraz II inhibitörleri (amsakrin, etoposid), taksanlar, vinka alkaloidleri.
Supraventriküler taşikardiler	Alkilye ajanlar (sisplatin, siklofosfamid, ifosfamid, melfalan), amsakrin, antrasiklinler, antimetabolitler (kapesitabin, 5-FU, metotreksat), bortezomib, doksorubisin, IL-2, interferonlar, paklitaksel, ponatinib, romidepsin.
Ventriküler taşikardi/fibrilasyon	Alkilye ajanlar (sisplatin, siklofosfamid, ifosfamid), amsakrin, antimetabolitler (kapesitabin, 5-FU, gemsitabin), arseniktrioksit, doksorubisin, interferonlar, IL-2, metotreksat, paklitaksel, proteozom inhibitörleri (bortezomib, carfilzomib), rituksimab, romidepsin.
Ani kardiyak ölüm	Antrasiklinler (çok nadir olarak raporlanmıştır), arsenik trioksit (Torsade de pointes'e ikincil), 5-FU (Muhtemelen iskemik ve koroner spazm ile ilişkili), interferonlar, nilotinib, romidepsin.

5-FU=5-florourasil; IL-2=interlökin 2; TKI=tirozinkinaz inhibitörü.

Tablo 9 QT uzaması ve Torsade de Pointes ile ilişkili kanser ilaçları^{151,153,154}

Kanser ilaçları	Ortalama QT uzaması (ms)	QTc >60 ms uzama (%)	QTc >500 ms (%)	Torsade de pointes (%)
Antrasiklinler				
Doksorubisin	14	11-14	NA	NA
Histon deasetilaz inhibitörleri				
Depsipeptid	14	20-23.8	NA	NA
Vorinostat	<10	2.7-6	<1	NA
Tirozin Kinaz İnhibitörleri				
Aksitinib	<10	NA	NA	NA
Bosutinib	NA	0.34	0.2	NA
Kabozantinib	10-15	NA	NA	NA
Krizotinib	9-13	3.5	1.3	NA
Dasatinib	3-13	0.6-3	<1.4	NA
Lapatinib	6-13	11	6.1	NA
Nilotinib	5-15	1.9-4.7	<1.2	NA
Pazopanib	NA	NA	2	<0.3
Ponatinib	<10	NA	NA	NA
Sorafenib	8-13	NA	NA	NA
Sunitinib	9.6-15.4	1-4	0.5	<0.1
Vandetanib	36	12-15	4.3-8	Tanımlanmış, % NA
Vemurafenib	13-15	1.6	1.6	Tanımlanmış, % NA
Diğerleri				
Arsenik trioksit	35.4	35	25-60	2.5

NA = belirsiz.

Tablo 10 Kanser hastalarında QT uzaması için risk faktörleri

QT uzaması için risk faktörleri	
Düzeltililebilir	Düzeltililemez
Elektrolit bozuklukları <ul style="list-style-type: none"> Bulantı ve kusma Diyare Loop diüretikleri ile tedavi Hipokalemi (≤ 3.5 mEq/L) Hipomagnezemi (≤ 1.6 mg/dL) Hipokalsemi (≤ 8.5 mg/dL) Hipotiroidizm	<ul style="list-style-type: none"> Ailede ani ölüm öyküsü (gizli doğumsal LQTS veya genetik polimorfizmler) Senkop öyküsü Bazal QTc aralığında uzama Kadın cinsiyet İleri yaş Kalp hastalığı Miyokart enfarktüsü Böbrek fonksiyonlarında bozulma Karaciğerin ilaç metabolizmasında bozulma
QT uzatıcı ilaçların eşzamanlı kullanımı <ul style="list-style-type: none"> Anti-aritmik Anti-enfektif Antibiyotik Antifungal Psikotropik Antidepresan Antipsikotik Antiemetik Antihistamin 	

LQTS = Uzun QT Sendromu.

2.4.1.4 Sinüs nodu fonksiyon bozukluğu ve iletim defektleri

Radyoterapi sonrası sinüs düğümü fonksiyon bozukluğu ve iletim kusurları ortaya çıkabilir ve genellikle kalıcıdır. Paklitaksel ve talidomid sinüs düğümü fonksiyon bozukluğu, bradiaritmiler ve kalp bloğu ile sonuçlanabilir.¹⁵¹

2.4.2 Tanı ve tedavi yaklaşımı

Kanserli hastalardaki aritmiler, tedaviden önce, tedavi sırasında ve tedaviden hemen sonra ortaya çıkabilir. Yönetim bireyselleştirilmeli ve anti-aritmik ilaçların veya cihaz tedavisinin (implante edilebilir veya harici giyilebilir kardiyoverter defibrilatörler)¹⁵⁶ kullanımı ile ilgili kararlarda, kardiyak ve kansere bağlı ömür beklentisi, yaşam kalitesi ve komplikasyon riskleri göz önüne alınmalıdır.

2.4.2.1 QT aralığı ve QT uzamasıyla ilişkili risk faktörleri

QT aralığı ve QT uzamasıyla ilişkili risk faktörleri (Tablo 10) tedavi öncesinde ve sırasında değerlendirilmelidir. Başlangıçtaki EKG değerlendirmesinde erkeklerde >450 ms kadınlarda >460 ms olan QTc aralıkları normalin üst limiti için bir çizgi olarak önerilir.^{156,157} QTc uzaması >500 ms ve >60 ms olan bir Δ QT (yani başlangıca göre değişim) özellikle kaygı verici olarak kabul edilir, çünkü torsades de pointes nadiren QTc <500 ms olduğunda ortaya çıkar.¹⁵⁶ Tedavi esnasında EKG ve elektrolit takibi başlangıçta, başlangıçtan 7-15 gün sonra veya doz değişikliğinde, ilk 3

ayda aylık olarak ve daha sonra tedavi boyunca periyodik olarak kemoterapi ve hasta durumuna göre değerlendirilmelidir. Diyare olan hastalar daha sık izlenmeli ve bunlardan arsenik trioksit ile tedavi alanlar EKG ile haftalık olarak izlenmelidir.

Yönetim genellikle predispozan faktörlerin düzeltilmesine (örneğin eşlik eden elektrolit anormallikleri, QT uzatan ilaçlar) bağlıdır. QT aralığını uzatan ilaçların tam listesi ve mümkün olduğunda kaçınılması gereken ilaç birliktelikleri <http://www.crediblemeds.org> adresinde bulunabilir. ABD Gıda ve İlaç İdaresi ve Avrupa İlaç Ajansı'nın (EMA) genel önerisi, tedavide QTc >500 ms olduğunda (veya QTc uzaması başlangıç değerinin >60 ms üzerindeyse), tedavinin geçici olarak kesilmesi, elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi ve QT'yi uzatan kardiyak risk faktörlerinin kontrolü şeklindedir.^{151,154,156} QTc normalleştikten sonra tedavi düşük dozda devam ettirebilir. Malignite genellikle ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğundan, hedefe yönelik tedavilerin etkinliğinden elde edilen yararlar, torsade de pointes riskini aşma potansiyeline sahiptir.^{154,155,158} Alternatif bir tedavi mevcut değilse, QT aralığının EKG izlem sıklığı artırılmalıdır. İzleme sıklığı hastanın özelliklerine ve ilaca bağlı olarak bireyselleştirilmelidir.

Torsade de pointes gelişimi nadirdir ancak magnezyum sülfatın (10 mL) intravenöz uygulamasını gerektirir ve bazı akut durumlarda overdrive transvenöz pacing veya dakikada >90 bir kalp atım hızına titre edilen isoprenalin yeni atakları önlemek için kullanılır. Sürekli ventriküler aritmiler ve hemodinamik instabilite ortaya çıkarsa, senkronize olmayan defibrilasyon yapılmalıdır.

2.4.3 Kilit noktalar

- Bazal 12-lead ECG kaydı alınmalıdır ve Bazett veya Fridericia formülü ile kalp hızına göre düzeltilmiş QT aralığı tüm hastalarda elde edilmelidir.
- QT uzaması, bilinen kalp hastalığı, QT'yi uzatan ilaçlar ile tedavi, bradikardi, tiroid işlev bozukluğu veya elektrolit bozuklukları olan hastalar tekrarlanan 12-lead ECG çekimleri ile takip edilmelidir.
- QTc >500 ms, QTc uzaması >60 ms veya ritim bozuklukları ile karşılaşıldığında tedaviye ara verme veya alternatif rejimler düşünülmelidir.
- İlaç kaynaklı QT uzaması olan hastalarda özellikle hipokalemi ve ciddi bradikardi gibi torsades de pointes'i tetiklediği bilinen durumlardan kaçınılmalıdır.
- Potansiyel olarak QT'yi uzatan kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda, QT'yi uzatan diğer ilaçların kullanımı en aza indirilmelidir.

2.4.3.1 Atriyal fibrilasyon ve atriyal flutter

Atriyal fibrilasyon ve atriyal fluttera yönelik ilk yaklaşım ritim yönetimi, tromboembolik profilaksisi ve oral antikoagülasyon ile etkili inme korumasına dair olağan kararları gerektirir. Ancak atriyal fibrilasyon'un tromboemboli ve kanama riskleri arasındaki denge {CHA2DS2-VASc [Konjestif kalp yetmezliği veya sol ventrikül işlev bozukluğu, Hipertansiyon, Yaş ≥75 (iki puan), Diyabet, İnme (iki puan), Vasküler hastalık, 65-74 arası yaş, Cinsiyet (kadın)] ve HAS-BLED [Hipertansiyon, Anormal böbrek/karaciğer fonksiyonları (her biri 1'er puan), İnme, Kanama hikayesi veya yatkınlığı, Labil international normalized ratio (INR), Yaşlılık (>65 yaş), eşzamanlı

ilaç/alkol (her biri 1'er puan) skorları} özellikle kanserli hastalarda zordur. Kanser protrombotik bir duruma neden olabilirken kanamaya yatkınlık da oluşturabilir. Diğer taraftan CHA2DS2-VASc ve HAS-BLED risk skorları kanserli hastalarda doğrulanmamıştır. Bu nedenle inmeyi önlemek için antitrombotik tedavi kararı oldukça zorlayıcı olabilir ve bu karar sadece genel popülasyon için kullanılan risk ölçme skorlarına dayalı olmamalıdır.

CHA2DS2-VASc skoru ≥2 olan hastalarda antikoagülasyon, eğer trombosit sayısı >50000/mm³ ise yaygın olarak bir vitamin K antagonisti ve iyi bir antikoagülasyon kontrolü ile genellikle düşünülebilir (Terapötik aralıkta kalma süresi >%70). Hematolojist/ onkolojist ile yakın irtibat tavsiye edilir. Herhangi bir anda (örneğin kemoterapi, ameliyat veya radyoterapi sırasında) atrial fibrilasyon gelişimi, aritmi için intrensek bir yatkınlık akla getirir. Tromboprofilaksi açısından bu, yine de, antikoagülasyonun CHA2DS2-VASc ≥2 skoruyla önerileceği inme risk faktörlerinin varlığına bağlıdır. Kanserli hastalarda venöz tromboemboli riski düşünüldüğünde, düşük riskli atrial fibrilasyonlu hastalarda bile profilaksi uygulanabilir.

Ekokardiyografi dâhil hastanın tam değerlendirilmesi tavsiye edilir ve antikoagülasyonla ilgili kararlar diğer komorbiditeleri, kanama risklerini, hasta değerlerini ve tercihlerini dikkate alınmalıdır. Antikoagülasyon seçenekleri düşük molekül ağırlıklı heparini (DMAH) (kısa ve orta vadeli önlem olarak), INR kontrolü stabil ve etkili ise bir vitamin K antagonistini veya VKA olmayan oral antikoagülanı (non-VKA oral antikoagülan, NOAK) içerir. INR'deki değişiklik riski göz önüne alındığında metastatik hastalık ve yüksek kanama riski olan kanser hastalarında warfarin'den genellikle kaçınılır, DMAH geleneksel olarak tercih edilen seçenektir. NOAK'ların rolü ve güvenliği bu hasta grubunda hala belirsizliğini korumaktadır. Çalışmalar genellikle platelet sayısının <100 000/mm³ olan veya sınırlı sağkalımı olan hastaları dışlarsa da, kanserli hastalarda yapılan NOAK çalışmalarının bir meta-analizi bu yeni ilaçların güvenli olduğunu ileri sürdü.¹⁵⁹

Genellikle atrial fibrilasyon'un yönetiminde bireysel yaklaşım gereklidir ve hız veya ritim kontrolü hakkındaki kararlar hasta merkezli ve semptomlar doğrultusunda olmalıdır. Bir beta-bloker veya non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokleri atrial fibrilasyonda hız kontrolüne ve supraventriküler taşikardinin baskılanmasına yardımcı olabilir. Dijitaler, sistolik işlev bozukluğu veya kalp yetmezliği olan ve önceki tedavilere intoleransı olan hastalarda bir alternatif olarak düşünülebilir.

2.4.3.2 Bradikardi veya atriyoventriküler blok

Bradikardi veya atriyoventriküler bloğun gelişimi, uygulanabilir olduğunda ilaç ve/veya pacing (geçici veya kalıcı) kararları verilmeden önce nedensel faktörlerin düzeltilmesi ile birlikte kişiselleştirilmiş bir yaklaşım gerektirir.

2.5 Arteriyel hipertansiyon

2.5.1 Patofizyoloji ve klinik görünüm

Hipertansiyon, kanserli hastalarda sık görülen bir morbiditedir. Böbrek kanseri gibi nedensel bir faktör de bulunabilir.¹⁶⁰ VEGF inhibitörleri, vakaların %2-20'sinde şiddetli hipertansiyon da dahil olmak üzere yeni hipertansiyonu indüklemeye veya kontrol altına

daki hipertansiyonu instabil hale getirmede yüksek riske sahiptir (%11-45).^{161,162} İnsidans ve şiddet hastanın yaşına, hipertansiyon öyküsüne, KVH öyküsüne, kanserin tipine (örneğin böbrek veya böbrek dışı hücre kanseri), ilaç türü ve dozuna, kullanılan tedavi programına ve ilgili kanser tedavilerine bağlıdır. Klinik çalışmalara ait bir meta-analizinde hipertansiyon sıklığı bevasizumab, sorafenib ve sunitinib altında sırasıyla 7.5, 6.1 ve 3.9 kat artmıştır.^{163,164}

Bu ilaçları alan kanser hastalarında bildirilen hipertansiyon insidansının bir özetini, bu belgenin sonundaki ek bölümde bulabilirsiniz. Nitrik oksit yolu inhibisyonu, vasküler seyrelme (yani azalmış damar sayısı), oksidatif stres ve VEGF etkisinin kaybindan kaynaklanan glomerüler hasar ileri sürülen ana mekanizmaların bir kısmını temsil eder.^{162,163} VEGF inhibisyonu renal trombotik mikroanjiyopatiye neden olabilir.¹⁶⁴ İlaça bağlı hipertansiyon, başlangıçtan ilk tedavinin 1 yıl sonrasına kadar gelişebilir. Sunitinib kullanılması durumunda, kanser tedavisindeki yararı hipertansiyonun oluşumu ve derecesi ile ilişkili olabilir, ancak antihipertansif tedavinin onkolojik yanıtını bozduğu yönünde bir kanıt bulunmamaktadır.⁹

2.5.2 Tanı ve tedavi yaklaşımı

Hipertansiyonun yönetimi, optimal kanser tedavisi için etkili anti-anjiyojenik tedavi sürdürülürken, ilgili morbiditelerinin kısa vadeli riskini azaltmayı amaçlamaktadır.¹⁶⁵ Hedef, hipertansiyonu (>140/90 mmHg) tanımlamak ve kan basıncını korumaktır (<140/90 mmHg veya aşikar proteinüri durumunda daha düşük). Bir VEGF inhibitörünün başlanmasından önce KVH risk faktörlerinin (hipertansiyon öyküsü ve mevcut kan basıncı seviyeleri dahil olmak üzere) bazal değerlendirilmesi ve arteriyel hipertansiyon tedavisi uygulanmalıdır. Tansiyonu uygun şekilde değerlendirmek için ağırlı kontrolü ve stres yönetimi gereklidir. Bu hastalarda kullanılan diğer ilaçlar (örneğin steroidler, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, eritropoetin) hipertansiyona yatkınlığa neden olabilir veya hipertansiyona neden olabilir. Beyaz önlük hipertansiyonundan şüphelendiğinde ambulatuvar kan basıncı ölçümü düşünülmeli ve yaşam tarzı değişikliği teşvik edilmelidir.¹⁶⁶

VEGF inhibitörlerinin başlandıktan sonra, şiddetli komplikasyonları önlemek için kan basıncının yükselmesinin erken teşhisi ve reaktif yönetimi gereklidir ve agresif farmakolojik tedavi önerilir.¹⁶⁷⁻¹⁷¹ ADE inhibitörleri, ARB'ler ve non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri (amlodipin, felodipin) birinci basamak tedaviler olarak önerilir.¹⁷² ADE inhibitörleri ve beta blokerler kalp yetmezliği bulunan ya da kalp yetmezliği veya sol ventrikül işlev bozukluğu riski olan hastalarda tercih edilen antihipertansif ilaçlardır.¹⁷³ Azalmış nitrik oksit sinyali, hipertansiyon patogeneğinde önemli bir rol oynadığından¹⁶⁹ nitrik oksit sinyalinin artıran beta1-bloker nebivolol gibi ilaçlar bu popülasyonda değerli bir seçenek olabilir.¹¹⁶ Karvedilol gibi vazodilatör etkileri olan diğer beta blokerler de düşünülebilir. Diltiazem ve Verapamil'den, sitokrom P450 3A4'ü inhibe eder ve birçok VEGF inhibitörü bu izoenzimin bir substratı olduğundan, bu kombinasyon artmış ilaç plazma seviyeleri ile sonuçlanır ve bu nedenle kaçınılmalıdır. Sildenafil ve tadalafil gibi fosfodiesteraz-5 inhibitörleri de antihipertansif tedavi seçeneği sunabilir, ancak mevcut veriler arteriyel hipertansiyonlu hastalarda sınırlıdır.^{174,175} Diüretiklerin elektrolit bozukluğu ve buna bağlı QT uzaması riski vardır ve kullanılabilirliğine rağmen dikkatli olunmalıdır ve birinci basamak tedavisi olarak düşünülmemelidir çünkü

VEGF inhibitörleri ciddi diyare ve potansiyel dehidrasyona neden olabilir.^{9,172} Bununla birlikte, bu VEGF inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda bir antihipertansif ilaç sınıfının üstünlüğünü öne süren, kanıta dayalı çok az çalışma bulunmaktadır.^{175,176}

Şiddetli hipertansiyon varlığında, yakın izlem ve tedavi uyumunun değerlendirilmesi gereklidir. Antihipertansif ilaçların etkinliğini ve toleransını sağlamak için takip zorunludur. Dirençli hipertansiyonu olan hastalar, VEGF inhibitörlerinin kesilmesini en aza indirmek için kardiyonkoloji veya hipertansiyon uzmanına yönlendirilmelidir.

2.5.3 Kilit noktalar

- Hipertansiyon mevcut olan klinik uygulama kılavuzlarına göre yeterince tedavi edilmeli ve kanser tedavisine başlamadan önce ve hastanın özelliklerine ve yeterli kan basıncı kontrolüne bağlı olarak periyodik bir şekilde tedavi boyunca kan basıncı izlenmelidir.
- Kanserli hastalardaki hipertansiyon, klasik antihipertansif tedavi ile yönetilebilir, ancak erken ve agresif tedavi, kardiyovasküler komplikasyonların (örneğin KY) gelişimini önlemek için önerilir.
- ADE inhibitörleri veya ARB'ler, beta blokerler ve dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri, tercih edilen antihipertansif ilaçlardır. Non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerlerinden, ilaç etkileşimleri nedeniyle tercihen kaçınılmalıdır.
- Kan basıncı kontrol edilemezse, antihipertansif tedavinin doz azaltımı ve takviyesi veya VEGF inhibitörlerinin bırakılması düşünülebilir. Kan basıncı kontrolü sağlandıktan sonra, maksimum anti kanser etkinliği elde etmek için VEGF inhibitörleri yeniden başlatılabilir.

2.6 Tromboembolik hastalık

2.6.1 Patofizyoloji ve klinik prezentasyon

Tümör hücreleri prokoagulan, antifibrinolitik ve pro-agregasyon gibi çeşitli mekanizmalar ile pro-inflamatuar ve pro-anjiyojenik sitokinlerin salınımı, damar ve kan hücrelerinin adezyon molekülleri sayesinde etkileşimi ile koagülasyonu tetikleyebilir.¹⁷⁷

2.6.1.1 Arteriyel tromboz

Intraarteriyel trombotik olaylar kanser hastalarında nadir görülür ve insidansı yaklaşık %1 civarındadır. Çoğunlukla metastatik pankreas, meme, kolorektal ve akciğer kanseri olan ve antrasiklinler taxane- ve platinum içerikli kemoterapi gören hastalarda görülür ve etkilenen hastaların prognozu kötüdür.¹⁷⁸ Protrombotik durum atriyal fibrilasyona bağlı embolik olay gelişmesini kolaylaştırır (bkz. Bölüm 2.4.3.1) Özellikle VEGF inhibitörleri gibi bazı kanser tedavileri tromboembolik komplikasyonların gelişmesini kolaylaştırabilir⁹ (bkz. Bölüm 2.2). Hormonal tedavi gören meme kanseri hastalarında; aromataz inhibitörleri ile tedavi gören hastalarda tamoxifen alanlara göre daha fazla arteriyel trombotik olay rapor edilmiştir, bu durum an azından tamoksifenin lipid profili üzerine olumlu etkileri ile açıklanabilir.¹⁷⁹

2.6.1.2 Venöz tromboz ve tromboembolizm

Venöz tromboz ve VTE kanser hastalarında sık meydana gelir, hastaneye yatırılan hastaların %20'sini etkileyebilmektedir ve sık-

lıkla tanı konamamakta, gözden kaçmaktadır.¹⁸⁰ Venöz tromboz ve VTE gelişmesi kemoterapi, kemoterapinin uygulanma yolu (kalıcı venöz kateter kullanımı), kanserin kendisi ve hastanın önceki risk faktörleri ile ilişkili olabilir. Kanser tedavisi için yapılan ameliyatlardan sonra ölümün en sık nedeni VTE dir. Cerrahi sonrası en az 4 hafta antitrombotik profilaksi verilmelidir. Ayaktan kemoterapi gören kanser hastalarında (mesane, kolon, over, akciğer, mide ve pankreas) VTE sık görülür; bununla birlikte profilaksinin rolü net değildir. Hasta ve/veya antitrombotik ajan seçiminin dikkatli yapılması gerekir.¹⁸¹ Tablo 11 de VTE ile ilişkili klinik risk faktörleri özetlenmiştir.¹⁸² Kanser hastalarında bazı biyolojik faktörlerin de VTE gelişiminde öngörücü olabileceği düşünülmüştür (trombosit sayısı, lökosit sayısı, d-dimer vs.). Kemoterapi ve VEGF inhibitörlerinin kombinasyonu VTE riskini ve tekrarlayan VTE riskini sırasıyla 6 kat ve 2 kat artırır.¹⁸³ Tamoksifen ile tedavi edilen meme kanseri hastalarında aromataz inhibitörleri ile tedavi edilenlere göre daha fazla VTE rapor edilmiştir.¹⁸¹

2.6.2 Tanı ve tedavi yaklaşımı

Kemoterapi gören hastalarda trombotik olayların taranmasına klinik semptomlara göre karar verilir. Faydası olan bir sistematik tarama yöntemi gösterilememiştir. Kanser tanısı amacıyla görüntüleme sırasında tesadüfi olarak pulmoner emboli ve venöz tromboz görüntülenebilir (örn. göğüs pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi). Bu sessiz trombotik olayların yönetimi hala net değildir. Bu hastalar, artmış tekrarlama ve mortalite riski nedeniyle genellikle semptomatik VTE hastaları gibi tedavi edilmektedir.¹⁸⁴

Kanser hastalarında VTE den koruma için antikoagülasyon kararı her zaman hastanın kanama riski ve yaşam beklentisi göz önünde bulundurularak verilmelidir; bu durumlar zaman içinde değişebileceğinden dolayı belirli aralıklarla yeniden değerlendirme gerekmektedir. Kesinleşmiş akut VTE atağı olan hemodinamik olarak stabil hastaların tedavisi 3-6 ay süre ile DMAH verilmesinden oluşur. Klinik çalışmalarda bu stratejinin VTE olaylarını VKA'ya göre

daha fazla azaltırken, mortalite ve kanama açısından fark yaratmadığı gösterilmiştir.¹⁸⁵ Derin ven trombozu için antikoagülasyon tedavisi alan kanser hastalarında kanama riski kanser olmayan hastalara göre 6 kat daha fazla olabilir.¹⁸⁶ Kanser VTE tekrarlama için güçlü bir risk faktörüdür. Dolayısıyla tedavinin akut fazında başlayan kronik antikoagülasyon, kanserin kür olduğu gösterilene kadar devam edilmelidir. Kanser tedavisinin başarılı olduğu düşünüldükten sonra antikoagülasyonun kesilmesi, DMAH altında devam edilmesi veya tedavinin VKA ne çevrilmesine hasta bazlı olarak karar vermek gerekir.¹⁸⁷ Bu karar verilirken VTE'nin tekrarlama ve kanama riski ile hastanın tercihi göz önünde bulundurulur.^{188,189} NOAK'lar hakkındaki güncel veriler VTE tedavisinde bu ilaçlar ile VKA'lerini karşılaştıran büyük çalışmaların kanserli hastaların alt grup analizleri ile sınırlıdır. Genel olarak gerek VTE tekrarinin önlenmesinde gerekse kanama sıklığında NOAK'lar ve VKA arasında fark bulunmamıştır. Kanser hastalarında spesifik NOAK tedavisini inceleyen çalışmaların sonuçları beklenmektedir. NOAK'lar ile DMAH tedavisini karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Potansiyel ilaç etkileşimleri ve renal veya hepatik disfonksiyona sensitiviteyi nedeniyle değişik NOAK'lar farklı etkiler gösterebilir.¹⁹⁰

Kanserli hastalarda VKA veya DMAH tedavisine rağmen tekrarlayan VTE ler meydana gelebilir, bu durumda VKA tedavisi DMAH ile değiştirilebilir veya DMAH dozu artırılabilir.¹⁹¹ Antikoagülasyon tedavinin kontraendike olduğu veya yetersiz olduğu durumlarda geçici veya kalıcı vena kava filtresi yerleştirilebilir. Bununla birlikte, filtre trombozu ve posttrombotik sendromda trombozun distale doğru ilerleyerek tıkanmaya neden olabilmesi akılda tutulmalıdır. Kanser hastalarında fondoparinix ile antikoagülasyona ek olarak vena kava filtresinin sistematik olarak yerleştirilmesinin klinik faydası izlenmemiştir.¹⁹²

Kanserli olan ve hemodinamik olarak stabil olmayan pulmoner embolisi olan hastalarda trombolitik tedavinin faydalı olduğunu gösteren kesin kanıt yoktur. Artmış kanama riski beklenmektedir, fakat pulmoner emboli ile ilişkili erken ölüm riskinin yüksek olması nedeniyle kansere özgü yaşam beklentisi de dikkate alınarak her vaka ayrı olarak değerlendirilip trombolizis düşünülebilir. Beyin tümörü veya metastazı olan hastalarda trombolitik tedavinin kontrendike olduğu unutulmamalıdır. Cerrahi embolektomi düşünülebilir, fakat cerrahi ile morbiditede artma olur ve kardiyopulmoner bypass yoğun antikoagülasyon gerektirir.¹⁸⁹

Kanserli hastalarda arteriyel trombotik olayların yönetimi net değildir, antitrombotik, trombolitik ve/veya endovasküler girişim seçeneklerinin hangisinin kullanılacağına mümkünse kardiyonkoloji takımını içeren multidisipliner konsültasyon ile bireysel olarak karar vermek gerekir. Rekürrens durumunda, kardiyovasüler risk faktörlerinin kontrolü ve antifosfolipit antikoru için araştırma önerilmiştir.¹⁹³

2.7 Periferik damar hastalığı ve inme

2.7.1 Patofizyoloji ve klinik prezentasyon

2.7.1.1 Periferik arter hastalığı

Kronik myeloid lösemi tedavisi için nilotinib, ponatinib veya BCR-ABL TKI ile tedavi edilen hastalarda alt ekstremitelerde ciddi aterosklerotik veya non-aterosklerotik periferik arter hastalığı (PAH) ortaya çıkabilir (%30 a kadar). KVH risk faktörleri olma-

Tablo 11 Kanser ile ilişkili venöz tromboembolizmde artışa neden olan risk faktörleri (Khorana ve ark.'dan değiştirilerek alınmıştır¹⁸²)

Kanser ile ilişkili faktörler

- Primer kanser yeri (çoğunlukla pankreas, beyin, mide, böbrek, akciğer, lenfoma, miyelom)
- Histoloji (özellikle adenokarsinom)
- İlerlemiş evre (metastatik)
- Kanser tanısı sonrası ilk periyot

Hasta ile ilişkili faktörler

- Demografik özellikler: ileri yaş, kadın cinsiyet, Afrika kökenli olmak
- Komorbid durumlar (enfeksiyon, kronik böbrek hastalığı, akciğer hastalığı, aterosklerotik hastalık, obezite)
- Venöz tromboembolizm öyküsü, kalıtsal trombofili
- Düşük fiziksel performans

Tedavi ile ilişkili faktörler

- Majör cerrahi
- Hastaneye yatmak
- Kemoterapi ve anti-angiyojenik ajanlar
- Hormon tedavisi
- Transfüzyonlar
- Santral venöz kateterler

yan hastalarda bile ilerde PAH ortaya çıkma olasılığı artar.⁷⁴ PAH kanser tedavisinin ilk aylarında veya yıllar sonra gelişebilir. Kanser tedavisi ile ilişkili diğer periferik arteriyel toksisiteler Raynaud's sendromu ve iskemik inmeyi içerir (örn: L-asparaginase, cisplatin, metotreksat, 5-FU ve paklitaksel).¹⁹⁴

2.7.1.2 İnme

Mediastinal, servikal veya kraniyal radyoterapi sonrasında inme riski –en az iki kat- artar.¹⁹⁵ Beyindeki küçük damarlarda radyasyonun etkisi ile endotel hasarı ve trombüs formasyonu gelişebilir. Orta ve büyük damarlarda 3 mekanizma tanımlanmıştır: medial nekroz ve fibrozis ile vaso vasorum oklüzyonu; adventisyel fibrozis ve hızlanmış aterosklerozis, karotis sertliğinde ve intima media kalınlığında artma ve ilerlemiş aterosklerozis neden olur (radyoterapiden >10 yıl sonra gelişir).^{197,198} Aorta, subklavian ve iliofemoral arterleri de içeren diğer periferik arterlerde de, iskemik ekstremiteler semptomları ile beraber benzer sonuçlar rapor edilmiştir.¹⁹⁹

2.7.2 Tanı ve tedavi yaklaşımı

PAH'in başlangıç riski değerlendirilmesi (risk faktörü değerlendirmesi, fizik muayene, ankle-brachial index ölçümü) önerilir. Fontaine evre 1-2 (asemptomatik veya sadece intermitan klidkasyo olması) ise risk faktörü kontrolü ve düzenli klinik, metabolik ve hemodinamik takip gerekir.²⁰⁰ Antiplatelet ilaçlar çoğunlukla semptomatik PAH hastalarında düşünülmelidir. Başlangıçta veya kanser tedavisi sırasında ciddi PAH gelişmesi durumunda revascularizasyon kararı bireyselleştirilmeli ve hematoloji, kalp damar cerrahisi ve kardiyolojik uzmanlarından oluşan bir ekiple multidisipliner olarak karar verilmelidir.²⁰¹

Baş ve boyun bölgesi kanseri veya lenfoma nedeniyle radyasyon terapisi gören hastalar özellikle üzerinden 5 yıldan fazla süre geçtiyse serebrovasküler ultrason ile incelenmelidir. Dupleks görüntüleme her 5 yılda bir önerilir. Eğer ilk muayenede anormal sonuçlar var ise daha erken ve/veya daha sık yapılabilir. Radyasyon sonrası arteriyel lezyonların yerleştiği diğer yerler genellikle semptomlarla veya fizik muayene ile farkedilir. Plak progresyonunu durdurmak için sıkı risk faktörü yönetimi gerekmektedir. Antiplatelet tedavi gerekebilir. Önemli darlıklar için (örn. Karotis arter) stentleme veya cerrahi gerekebilir.^{201,202}

2.8 Pulmoner hipertansiyon

2.8.1 Patofizyoloji ve klinik prezentasyon

Pulmoner hipertansiyon bazı kanser ajanlarının ve kemik iliği kök hücre transplantasyonunun nadir görülen fakat ciddi bir komplikasyondur.²⁰³ İlerlemiş pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) hastalarında TKI imatinib hemodinamiyi düzeltebilir.^{204,205} Bununla birlikte, kronik myeloid lösemi tedavisinde ikinci basamak tedavide kullanılan benzer TKI ailesinden dasatinib ciddi prekapiller PAH gelişmesine neden olabilir.²⁰⁶ Bu durum PAH'ı düşündürülen klinik ve hemodinamik görüntüyle, dasatinibe maruz kaldıktan sonra 8 ile 40 ay arasında ortaya çıkar. PAH'ın diğer formlarından farklı olarak ilacın kesilmesi veya nilotinib gibi başka bir TKI ile değiştirilmesi ile geri dönüşümlü olabilir. Yakın zamanda siklofosfamid ve diğer alkali ajanların pulmoner veno-oklüziv hastalık gelişmesinde katkısının olduğu düşünülmüştür, bu grup ağırlıklı

olarak küçük venüllerin etkilendiği ve etkili bir farmakolojik tedavinin bulunmadığı en ciddi grubu oluşturur.²⁰⁷

2.8.2 Tanı ve tedavi yaklaşımı

Pulmoner hipertansiyona neden olabilen kanser ilaçlarını kullanan hastalarda (örn. Dasatinib) sağ ventrikül yüklenme bulgularının da araştırıldığı başlangıç ekokardiyografi değerlendirmesi yapılmalıdır (Tablo 12). Bu yaklaşım kanser tedavisi sırasında egzersiz kısıtlılığı veya egzersiz dispnesi gelişmesi durumunda kontrol ekokardiyografi bulgularının yorumlanmasına yardımcı olur. Başlangıç pulmoner arter basıncına göre artma olması durumunda, bu durumun etyolojisini belirlemek için kardiyolojik değerlendirme gerekir ve özellikle pulmoner arter basıncındaki artma, SoV disfonksiyonu veya kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ile ilişkili ise bu durum kanser tedavisi stratejisini değiştirebilir.²⁰⁸

PAH'a neden olabilen kanser tedavisi kullanan hastaların özellikle yeni gelişen egzersiz dispnesi, halsizlik veya angina varlığında invaziv olmayan kardiyak değerlendirme ile takip edilmesi önerilir (Tablo 12). Aseptomatik hastalarda ekokardiyografinin 3-6 ayda bir yapılması önerilir. Başlangıçta sıklıkla artmış PAH ile ilişkili komorbid durumlara bağlı sağ ventrikül yüklenmesi olan hastalarda (örn. Kronik obstruktif akciğer hastalığı, sol ventrikül disfonksiyonu) kemoterapi ile ilişkili PAH riskinin artıp artmadığı ve bu hastaların daha sıkı aralıklarla ekokardiyografi ile takip edilmesinin gerekliliği bilinmemektedir.

Tablo 12 Takip stratejisi ve ilaçla indüklenen pulmoner hipertansiyonun yönetimi

Başlangıç değerlendirmesi	<ul style="list-style-type: none"> Risk faktörlerini ve PAH^a ile ilişkili durumları değerlendir NYHA/WHO fonksiyonel sınıf belirlenmesi 6 dakika yürüme testini değerlendir NT-proBNP değerlendir Eko ile PH olasılığını değerlendir
Takip stratejisi	<p>Aseptomatik</p> <ul style="list-style-type: none"> Her 3 ayda bir NYHA/WHO fonksiyonel sınıfını belirle Her 3 ayda bir eko ile PAB belirle. Sağ kalp kateterizasyonunun diğer endikasyonlarını ara PH şüphesi varsa daha ileri değerlendirme yöntemlerini düşün^a <p>Semptomatik</p> <ul style="list-style-type: none"> NYHA/WHO fonksiyonel sınıf belirle 6 dakika yürüme testi yap NT-proBNP için kan örneği al Eko ile PH olasılığını değerlendir PH referans merkezinde sağ kalp kateterizasyonu için değerlendir Kanser tedavisine ara verilmesini değerlendir^b

NT-proBNP = N-terminal B-tip natriüretik peptit; NYHA = New York Kalp Cemiyeti; PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon; PAB = pulmoner arteriyel basınç; PH = pulmoner hipertansiyon; WHO = Dünya Sağlık Örgütü.

^aPulmoner hipertansiyon şüphesinde Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) / Avrupa Solunum Derneği (ERS) pulmoner hipertansiyon kılavuzları (2015)²⁰⁸ tanı algoritmalarına bakınız.

^bDasatinib kaynaklı PH genelinde ilaç kesildiğinde geri döndürülebilir.

İlaç ile ilişkili PAH dan şüphelenilmesi durumunda sağ kalp kateeterizasyonu endikasyonunun değerlendirilmesi amacı ile hasta özelleşmiş pulmoner hipertansiyon takımına refere edilir.²⁰⁸ Kanseri tedavisine PAH ilaç tedavisi ile birlikte devam edilmesi veya suçlu ilacın kesilmesine/değiştirilmesine onkoloji veya hematoloji ile multidisipliner olarak karar verilmelidir.²⁰⁸ Dasatinibin indüklediği PAH genellikle ilacın kesilmesiyle geri döner fakat sağ kalp hemodinamisinde düzelleme her zaman olmayabilir.²⁰⁶ PAH için geçici veya kalıcı hedef tedavi kullanılır.

2.9 Kanseri tedavisinin diğer kardiyovasküler komplikasyonları

2.9.1 Perikardiyal hastalık

Değişik kemoterapi ilaçları akut perikardite neden olabilir (özellikle antrasiklinler olmak üzere siklofosamid, cytarabine ve bleomycin). Radyoterapi sırasında sık görülmemekle beraber genellikle perikardiyal mediastinal tümörler ile ilişkilidir. Tipik göğüs ağrısı, ateş, ST-T değişiklikleri ve tamponada yol açabilen geniş efüzyon ile birlikte olan akut perikardit toraksa uygulanan radyoterapiden 2-145 ay sonra meydana gelebilir ve absolut kümülatif insidansı %2-5 dir. Kemoterapi ile ilişkili perikardiyal hastalıktan şüphelenilmesi durumunda seçilecek tanı yöntemi transtorasik ekokardiyografi olmakla beraber özellikle kalsifikasyonların tanımlanmasında BT de yardımcı olabilir. Perikardiyal efüzyonun tedavisi öncelikli olarak non steroid anti inflamatuvar ilaçlar ve kolşisinini içerir. Hemodinamik bozukluğa neden olan geniş efüzyon varlığında perikardiyosentez gerekebilir, takibinde cerrahi perikardiyal pencere açılması gerekebilir.

Radyasyon terapisinden 6 ay-15 yıl sonra perikardit ve kronik perikardiyal efüzyon (genellikle asemptomatik) gibi gecikmiş perikardiyal hastalık meydana gelebilir.^{95,209,210} Birçok vaka kendiliğinden gerileyebilmekle beraber yüksek doz radyoterapi uygulaması sonrası %20'ye kadar kronik ve/veya konstruktif perikardit gelişebilir.^{211,212}

2.9.2 Plevral efüzyon

Plevral efüzyon kanserin kendisi, kalp yetmezliği, enfeksiyonlar veya kanser hastalarında sık görülen diğer durumlar ile ilişkilidir. Bazı kanser ilaçları (örn. dasatinib ve imatinib) sıvı retansiyonunu azaltır veya bilinmeyen ek mekanizmalar ile geri dönüşümlü plevral efüzyonlara neden olabilir.²¹³

2.9.3 Otonom disfonksiyon

Radyoterapi kardiyak sinir sistemine hasar vererek sempatik-vagal dengenin bozulması ile uygunsuz sinüs taşikardisi, değişmiş kalp hızı varyabilitesi ve azalmış sensiviteye neden olur. Bu nedenle belirgin koroner arter hastalığı olan kanserli hastalarda ağrı eşliğinin artması veya sessiz iskemiyeye neden olabilir.²¹⁴ Bu durumun yönetimi kanser olmayan hastalardaki gibidir.

2.10 Özel hasta gruplarında kanser tedavisinin kardiyovasküler komplikasyonları

Kanser tedavisine bağlı kardiyotoksitenin bazı klinik alt gruplara has özellikleri vardır.

2.10.1 Pediatrik kanser hastaları

Kanseri yenen çocukluk çağı kanser hastalarının sayısı giderek artmaktadır, ve bu hastalar kanser terapilerinin hayat boyu süren ve kardiyovasküler sistemi de etkileyebilen yan etkileriyle yüzleşmek zorundadır.⁹¹⁻⁹³ Ciddi kardiyovasküler hastalık riskinin 8 kat artmasından dolayı çocukluk çağı kanser hastalıklarından kurtulanlar arasında ölüm sebepleri arasında kardiyak hastalıklar ilk sıralarda yer almaktadır.²¹⁵ Çocukluk çağı kanserlerinde en yaygın kullanılan kardiyotoksik ajanlar antrasiklinler ve radyoterapidir.²¹⁶ Yakın zamanda yapılan 32.000'den fazla çocukluk çağında kanseri yenen hastayı içeren büyük bir izlem çalışmasında %8.1 oranında kardiyovasküler komplikasyon geliştiği saptanmıştır. Hepatik kanser, Hodgkin lenfoma ve lösemi tedavileri KVH'lar için en yüksek genel riske sahiptirler, en sık KY {rölatif risk 5.2 [%95 güven aralığı (GA) 4.5-5.9]}, sonrasında kapak hastalıkları [rölatif risk 4.6 (%95 GA 3.8-5.5)] ve serebrovasküler hastalıklar görülmektedir [rölatif risk 3.7 (%95 GA 3.4-4.1)]. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, herhangi bir kardiyovasküler hastalık riski önemli ölçüde farklılık göstermekte ve 60 yaş üstü hastalarda yaştan dolayı genel kardiyovasküler hastalıklarının artmasıyla hastaların neredeyse 1.3'ü hayatta kalırken, genç hastalarda bu sayı neredeyse 20 katına çıkar.²¹⁷ Uluslararası kılavuz önerilerinin incelendiği yakın zamanlı bir yayında, yüksek doz antrasiklin veya göğüs bölgesine yüksek doz radyasyon veya her ikisi birden uygulanan ve çocukluk çağında kanseri yenen hastalarda hayat boyu takip önerilmektedir.^{91,92}

2.10.2 Yaşlı hastalar

Kanser tedavisi gören yaşlı hastalar sık görülen kardiyovasküler risk faktörlerinin ve komorbiditelerin fazlalığı nedeniyle kardiyotoksiteden etkilenen en sık ikinci grubu oluşturur. Kalp yetmezliği, kardiyak disfonksiyon, arteriyel hipertansiyon, diyabet veya koroner arter hastalığı kardiyovasküler sistemin kemoterapi veya radyoterapinin hasarına daha duyarlı hale gelmesini sağlar.²¹⁸⁻²²⁰

2.10.3 Gebe hastalar

Kardiyotoksitenin maternal riski hakkında çok az kanıt vardır. Kardiyotoksitenin gebelik sırasındaki farmakokinetik ve farmakodinamik değişikliklerden etkilenebileceği beklenmektedir. Yakın zamanda yapılan bir derlemede gebelerde, gebe olmayanlara göre plazma antrasiklin düzeylerinin daha az olduğundan bahsedilmiştir. Diğer taraftan gebelerde artmış outputa bağlı kardiyovasküler yüklenme durumu toksisite limiti etkisini dengeler, net sonucu tahmin etmek zordur. Küçük bir kayıt çalışması ve 10 gebeden oluşan vaka kontrol çalışmasının verilerine göre gebelerdeki kardiyotoksite riskinin benzer yaşta kadınlarla farklı olmadığı görülmüştür.^{222,223} Kemoterapi gereken gebe sayısının kısıtlılığı ve belirsizliklere rağmen, izlem stratejisi, klinik kardiyak değerlendirme ve ekokardiyografik fonksiyonel ölçümlerin kemoterapi başlanmadan önce yapılması ve her dozdan önce tekrarlanması önerilir.

Varolan sınırlı sayıdaki verilerin çoğu in vitro ve deneysel olup antrasiklinleri de içeren kanser ilaçlarının plasentadan geçişinin az olduğunu bildirmektedir ve fetüs ilaçlara daha az maruz kalır.²²⁴ Bununla birlikte küçük konsantrasyonlardaki antrasiklinin kardiyomiyositlerin normal gelişimi üzerine etkisi bilinmemektedir. Uzun süreli gözlemlerde gebe iken antrasiklin verilen annelerin çocuklarında önemli uzun dönem kardiyotoksik etki gösterilememiştir.²²⁵

3. Kanser tedavisinin kardiyovasküler komplikasyonlarının önlenmesi ve hafifletilmesi için stratejiler

3.1 Kanser tedavisine bağlı miyokart fonksiyon bozukluğunun önlenmesi ve tedavi edilmesine yönelik tedavi seçenekleri

3.1.1 Kardiyotoksik kanser tedavisi öncesi

Kardiyak korumanın seçimi ve zamanlaması çeşitli klinik varyasyonlara bağlıdır. Başlangıçta, daha önceden var olan KVH, antrasiklin içeren kemoterapiye maruziyet öyküsü, iyi kontrol edilemeyen kardiyovasküler risk faktörleri gibi nedenlerle kardiyotoksikite riski yüksekse, daha sıkı bir risk faktörü kontrolü ve profilaktik kalp koruyucu tedavi önerilir (Tablo 13). Başlangıçta düşük riskli olan ve yüksek doz total kümülatif antrasiklin planlanan (>250-300 mg/m² doksorubisin veya eşdeğeri) kanser hastalarına profilaktik kalp koruyucu tedavi önerilmeli. Küçük bir çalışmada hematolojik malignite nedeniyle yüksek doz antrasiklin tedavisi planlanan yetişkin hastalarda kemoterapinin başlanmasından önce bir gruba kalp yetmezliği tedavisinde verilen dozlarda enalapril ve karvedilol başlanırken diğer gruba standart tedavi uygulanmış. Kontrol grubunda 6 aylık takipte sol ventrikül EF de düşme izlenirken kardiyak koruyucu tedavi verilen grupta SoVEF korunmuştur.²²⁶ Başlangıçta düşük riskli olan ve antrasiklin tedavisi planlanan hastalarda ADE inhibitörleri, ARB veya beta bloker ile kalp koruyucu tedavi başlanması tartışmalıdır ve bu konuda yapılmış herhangi bir öneri bulunmamaktadır. Yakın zamanda yapılan prospektif, plasebo-kontrollü bir çalışmada antrasiklinle tedavi edilen erken evre meme kanserli hastalarda kandesartanın, plasebo ve bir beta bloker tedavisine göre SoVEF'deki düşmeyi azalttığı fakat GLS veya kardiyak biyomarkerlar üzerine etkili olmadığı bulunmuştur.²²⁷ Bu çalışmada metoprolölün kemoterapi ile ilişkili SoVEF azalması üzerine koruyucu etkisinin olmadığı görülmüştür. Benzer olarak daha önce antrasiklinle tedavi edilmemiş, kanser tedavisi ile ilişkili yan etki riski düşük olan ve trastuzumab ile tedavi edilen erken evre meme kanseri hastalarında ADE inhibitörü olan perindoprilin veya beta bloker olan bisoprolölün kardiyak remodelling üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür.²²⁸

Önceden klinik kalp yetmezliği veya önemli sol ventrikül disfonksiyonu olan kanser hastalarının başlangıçta bir kardiyoloji uzmanı tarafından hatta mümkünse özelleşmiş kardiyoloji-onkoloji kliniğinde değerlendirilmesi önerilir.²²⁹⁻²³² Kemoterapi seçenekleri risk-yarar durumuna göre onkoloji takımı tarafından tartışmalıdır. Kardiyotoksik olmayan alternatif kemoterapi seçimi, düşük kardiyotoksik etkili antrasiklin preparatı seçilmesi (örn. Liposomal doksorubisin), azaltılmış doz uygulaması ve/veya kardiyak koruyucu tedavi (örn. ADE inhibitörü, beta bloker, aldosteron antagonistleri veya deksrazoksane) gibi seçenekler vardır (Tablo 13).

Deksrazoksane, hücre içi demir bağlayıcı bir ajan olup doksorubisin ile ilişkili SoV fonksiyonunun azalmasını koruyabilir ve seçilmiş hastalarda doksorubisin alternatif olabilir.²³³⁻²³⁹ Kokran meta-analizinde antrasiklin ile tedavi edilen yetişkin kanser hastalarında, deksrazoksane'in kalp yetmezliği riskini azalttığı ve etkinlik, hayatta kalma ve ikincil malignitelerin tekrarlaması açısından deksrazoksane ile kontrol grubu arasında fark olmadığı görülmüştür.²⁴⁰ Diğer metaanalizlerde deksrazoksane ile tedavi edilen çocuklarda ikincil

Tablo 13 Kemoterapinin indüklediği kardiyotoksisiteyi azaltma stratejileri^{226-228,245-248}

Kemoterapi ilacı	Potansiyel kardiyak koruyucu önlem
Bütün kemoterapi ilaçları	Kardiyovasküler risk belirle ve tedavi et Komorbiditeleri tedavi et (KAH, KY, PAD, HT) QTc uzaması ve torsade de pointes: - QT yi uzatan ilaçlardan kaçın - Elektrolit bozukluklarını düzelt Kardiyak radyasyonu minimize et
Antrasiklinler ve analogları	Kümülatif dozu sınırla (mg/m ²) - Daunorubisin <800 - Doksorubisin <360 - Epirubisin <720 - Mitoksantron <160 - İdarubisin <150 Farklı ilaç uygulama sistemleri (lipozomal doksorubisin) veya sürekli infüzyon Alternatif olarak Deksraksoksan kullan ADE-i veya ARB'ler Beta blokerler Statinler Aerobik egzersiz
Trastuzumab	ADE-i Beta blokerler

ADE = anjiotensin dönüştürücü enzim; ADE-i = anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; KAH = koroner arter hastalığı; KY = kalp yetmezliği; HT = hipertansiyon; PAD = periferik arter hastalığı.

malignitelerde fark görülmemiştir.^{241,242} Günümüzde Avrupa'da deksrazoksane sadece yetişkinlerde ileri evre veya metastatik meme kanseri olan, >300 mg/m² doksorubisin veya >540 mg/m² epirubisin kümülatif dozu alan ve antrasiklin tedavisinin devam etmesinden fayda görebilecek hastalarda kullanılmaktadır.^{243,244}

3.1.2 Troponin yüksekliği tespit edilen hastalar

Yüksek doz antrasiklin içeren kemoterapi rejimi kullanılan ve tedavi sırasında troponinde artış olan hastalarda kardiyoprotektif tedavinin başlanması düşünülebilir. Yüksek doz kemoterapi alan ve troponin değerlerinde erken dönemde yükselme olan (her kürden sonraki 72 s içinde) 114 hastanın randomize edildiği bir çalışmada, troponin yüksekliği olan hastalar enalapril ve kontrol gruplarına randomize edilmiş. Enalapril ile tedavi edilen grupta, 12 aylık takipte daha düşük oranda kalp yetmezliği ve asemptomatik SoV disfonksiyonunu da içeren olay görülmüştür.¹¹³

3.1.3 Kanser tedavisi sırasında veya sonrasında asemptomatik sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azalması tespit edilen hastalar

Özellikle eşlik eden natriüretik peptid yüksekliği varsa, SoVEF düşüklüğünün evre B KY olarak tanımlanması düşünülebilir (örn. yapısal kalp hastalığı olan fakat şimdi veya geçmişte semptomu olmayan hastalar) SoVEF oranına ve azalma miktarına bağlı olarak kılavuzlara uygun bir veya daha fazla ilaçla KY tedavisi başlanmalıdır.^{176,249}

Gözlemsel bir çalışmada yüksek doz antrasiklin içeren kemoterapiyi takiben SoVEF <%45 olan hastalarda enalapril ve karvedilolün etkinliği incelenmiştir. Kontrol grubu olmamasına rağmen enalapril ve karvedilol ile tedavi edilen hastaların %42'sinde tam SoVEF düzelmesi meydana gelmiştir. Özellikle kanser tedavisi bittikten sonraki 6 aylık sürede kardiyak-spesifik tedavi ile SoV fonksiyon düzelmesi olasılığı artmıştır.³⁸ Uzun süreli bir başka çalışmada optimal KY tedavisi ile kemoterapi sonrası SoV fonksiyonlarında düzelmenin ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır.³⁶

3.1.4 Kemoterapi sırasında asemptomatik global longitudinal strain azalması tespit edilen hastalar

EKO da GLS ölçümüyle subklinik myokardiyal fonksiyon bozukluğunun erken bulguları izlenen hastalarda spesifik kardiyak koruma ile ilgili önerilerde bulunacak bir kanıt yoktur.^{85,90,250} GLS kardiyotoksitenin erken belirlenmesinde yardımcı bir araç olabilir fakat güncel kanıtlar eşliğinde sadece yeni gelişen GLS azalmasında kanser tedavisi kesilmemeli, ara verilmemeli veya doz azaltılmamalıdır.

3.1.5 Kanser tedavisi sırasında veya sonrasında kalp yetmezliği tespit edilen hastalar

Kanser tedavisi sırasında ve sonrasında klinik KY bulguları gelişen hastalar güncel ESC KY kılavuzlarına göre tedavi edilmelidir.^{176,251} KY, KT sırasında meydana gelirse, hasta mümkünse kardiyolojik alanında uzmanlaşmış bir merkeze referans edilmeli, kemoterapiye ara verilmesinin gerekliliği ve ne kadar süre ara verileceği ile ilgili olarak onkoloji takımı ile beraber değerlendirilmelidir. Tedavinin devamının risk-fayda SoV disfonksiyonunun ciddiyeti, klinik KY durumu, kanserin prognozu ve kanser tedavisinin etkinliği gibi birçok klinik faktöre bağlıdır.

Eğer daha önceden kardiyotoksiteye neden olan bir ilacın başlanması planlanıyorsa ADE inhibitörleri, beta bloker gibi kardiyak koruyucu tedavi ile beraber devam edilmesi önerilir.^{36,230} Diğer seçenekler daha düşük kardiyotoksik profilde ilaç seçilmesi (örn liposomal doksorubicin²⁵¹⁻²⁵³) veya endike olması durumunda daha az kardiyotoksik ilaçların (örn deksrazoksane) seçilmesi (bölüm 3.1.1'e bakınız).^{240,254}

3.1.6 Kanser hastalarında kardiyoprotektif etkiler sergileyen ilaç dışı girişimler

Hayat tarzı değişiklikleri (sağlıklı beslenme, sigarayı bırakma, düzenli egzersiz, kilo kontrolü) mutlaka önerilmelidir. Kemoterapinin indüklediği kardiyotoksikite korunma ve/veya tedavisinde farmakolojik olmayan strateji olarak özellikle aerobik egzersizler önerilir. Yürüme, bisiklet sürme ve hatta ileri derecede fiziksel egzersiz test edilmiştir ve egzersizin yoğunluğu arttıkça daha faydalı olduğu görülmüştür. Fakat hastaların bitkin düşecek kadar yoğun egzersiz yapmalarını önerilmelidir.^{255,256}

Kanser tedavisi gören hastalarda birçok fiziksel ve fizyolojik yan etkiler görülmektedir. Kanserli hastaların uzun süreli yönetiminde multidisipliner bir yaklaşım gereklidir.²⁵⁷ 4826 katılımcı ve 56 çalışmayı içeren bir derlemede egzersiz programı sırasında ve sonrasında yaşam kalitesi ve fiziksel yeteneklerde düzelleme görülmüştür (Tablo 14).²⁵⁸

Tablo 14 Kanser tedavisi sırasında ve/veya sonrasında egzersizin potansiyel faydaları

Arttırır

- Kardiyorespiratuvar ve kardiyovasküler fonksiyon
- Vücut yapısı (kas kütlelerinin korunması veya artması, yağ kütlelerinin azalması)
- İmmun fonksiyon
- Kemoterapiyi tamamlama oranları
- Kas gücü ve esnekliği
- Vücut görünümü, özsaygı ve ruh hali

Azaltır

- Bulantı, halsizlik ve ağrı gibi yan etkilerin sayısı ve şiddeti
- Hastanede yatış süresi
- Stres, depresyon ve anksiyete

3.2 Tromboembolik olayların önlenmesi

Kemoterapi ile VTE riski artar, bu da ayakta tedavi gören kanser hastalarında sık görülen bir ölüm sebebidir. Günümüzde çoğunlukla DMAH ile yapılan primer koruma, ayakta kemoterapi alan yüksek riskli (antiangiogenik ajanlar alan multiple myeloma hastaları veya lokal ilerlemiş veya metastatik pankreas veya AC kanseri) olup düşük kanama riski olan hastalarda uygulanır.²⁵⁹⁻²⁶¹

Yakın zamanda yayınlanan ve medikal tedavi için hastaneye yatırılan kanser hastalarını inceleyen çalışmaların alt gruplarıyla yapılan bir metaanalizde birincil tromboproflaksinin herhangi bir global faydası veya zararı bulunamamış olmasına rağmen, bir çok kılavuz kanser için hastaneye yatırılan hastalarda tromboproflaksi uygulanmasını destekler.²⁶² Risk faktörleri ve biyomarkere göre tromboprofilaksi yapılmasını inceleyen çalışmalar devam etmektedir. Bununla birlikte kişisel risk-fayda değerlendirmesi yapılarak DMAH ile tromboproflaksinin değerlendirilmesi uygun olur.

Santral venöz kateteri olan hastalarda antikoagülan tedavi verilmeyen hastalarla kıyasla heparin kullanımı ile semptomatik derin ven trombozunda, VKA kullanımında asemptomatik derin ven trombozunda azalma olur. Bununla beraber VKA ile karşılaştırıldığında heparin verilen hastalarda daha fazla trombositopeni ve asemptomatik derin ven trombozu riski vardır. Bu nedenle tedavi kararı kişiselleştirilmelidir.²⁶³

3.3 Belirli ajanların kullanılmasıyla ilişkili komplikasyonların azaltılmasına yönelik stratejiler

3.3.1 Antrasiklinler

SoV disfonksiyonu ve kemoterapinin indüklediği kalp yetmezliğinden korunurken antineoplastik etkinliği devam ettirebilecek için birkaç strateji mevcuttur; Bunlar kümülatif dozun azaltılması, yetişkin hastalarda pik plazma miktarının azaltılması için sürekli infüzyon şeklinde verilmesi (48-96 saate kadar),²⁶⁴⁻²⁶⁶ analog ilaçların kullanılması (epirubicin, piksantrone)²⁶⁷ veya kardiyotoksiteyi azaltıp benzer antitümör etkinlik sağlayabilecek deksrazoksane gibi lipozomal formlar verilmesidir.^{255,268-272} Özellikle kardiyovasküler risk faktörleri olan ve daha önce antrasiklinlere maruz kalan hastalarda antrasiklin içermeyen rejimlerin eşit etkinliğe sahip veya üstün olduğu düşünülen durumlarda bu ajanlar tercih edilmelidir.^{87,273}

Taksanlar doksorubisinin eliminasyonunu azaltarak plazma seviyesini ve miyokardiyal metabolizmasını artırarak²⁷⁴ daha toksik metabolitlere dönüşmesini sağlar.²⁷⁵ Paklitaksel antrasiklin ile kombine edildiğinde kardiyotoksik etkisini artırır.²⁷⁶ Bu durumda paklitaksel docetaksel den daha kardiyotoksiktir. Bu nedenle antrasiklin uygulamasının paklitakselden önce verilmesi gerekir, ayrı zamanlarda infüzyonla verilmeli ve/veya kümülatif doksorubisin dozu 360 mg/m²'yi geçmemelidir.²⁷⁷ Kardiyak fonksiyonları normal olan kanser tedavisine başlamadan önce kardiyak ilaç tedavisinin (ADEİ, ARB ve BB) rolü tartışmalıdır ve daha çok veriye ihtiyaç vardır.

3.3.2 HER2-hedefli tedavi

Antrasiklinlerin ve trastuzumabın birlikte kullanıldığı durumlarda KY insidansı belirgin şekilde artmıştır fakat iki ilacın verilmesi arasında ilaçsız zaman bulunması durumunda kardiyotoksik etki belirgin olarak azalır.²⁷⁷⁻²⁸¹ Metastatik hastalığı olup kalp yetmezliği gelişen hastalarda, ADE inhibitörleri ve beta blokerler ile tedavi ile 12 ayda SoVEF'de düzelme olduğu ve tekrar KY gelişmesi için trastuzumab başlanması şart olmadığı gözlenmiştir.²⁸² Ek olarak SoVEF'si normal olan ve daha önce trastuzumab ve antrasiklin tedavisi alan meme kanserli hastalarda beta bloker kullanımı KY insidansını azaltır.^{37,38} Bu durum trastuzumab tedavisinden önce antrasiklin olmayan ajan verilen hastalar için de doğru olsa da bu durum hala tartışmalıdır ve net bir öneri yapılamamıştır.²²⁸ Ulusal Kanser Araştırmaları Enstitüsü²⁸³ SoVEF'nin <%45 olması veya başlangıç değerine göre >%10 azalma olması durumunda trastuzumaba ara verilmesini ve ADE inhibitörü başlanmasını önerir ve eğer SoVEF >%49 olursa trastuzumabın tekrar başlanabileceğini önermektedir. Eğer SoVEF %50'nin altına düşerse fakat >%44 ise trastuzumaba devam edilebilir fakat ADE inhibitörü de eklenmelidir. Eğer ADE inhibitörü tedavisine rağmen azalma devam ederse hasta bir kardiyoğa, hatta mümkünse kardiyo-onkoloji servisine referedilmeli. Bazı seçilmiş hastalarda komorbiditelere bağlı olarak ADE inhibitörü yerine beta bloker verilebilir. SoV disfonksiyonunun geri dönüştürülebilirliği ve KY düzelmesinden sonra trastuzumabın yeniden başlanabileceği fırsatının değerlendirilmesi hızlı bir şekilde yapılmalı ve karar verilirken kişisel özellikler göz önünde bulundurulmalıdır.^{37,85} Kandesartan (NCT00459771), lisinopril-carvedilol (NCT01009918) ve perindopril-bisoprolol (NCT01016886) kombinasyonunun trastuzumabın indüklediği kardiyotoksisteden koruyucu rolünü araştıran çalışmalar devam etmektedir.

Avrupa Medikal Onkoloji Derneği kılavuzu,⁸⁷ trastuzumabın indüklediği kardiyotoksisteden korunmak için antrasiklin içeren rejimin bitimiyle trastuzumab tedavisinin başlanması arasında bir süre ara olmasını, tedavinin öncesinde, sırasında ve sonrasında kardiyak fonksiyonların dikkatlice incelenmesini ve hipertansiyonun kontrolü ve yeni gelişen SoV disfonksiyonunun ADE inhibitörleri ile profilaksisini önerir.

Düzenli egzersiz doksorubisinin indüklediği SoV disfonksiyonunun²⁸⁴ azalmasında umut verici bir strateji olmasına rağmen trastuzumabın indüklediği kardiyotoksistede rolü yoktur.²⁸⁵

3.3.3 Primidin analogları

Daha önceden KAH olan ve miyokardiyal iskemi oluşturabilecek ilaç alan hastalarda KAH risk faktörlerinin (sigara, hipertan-

siyon, diyabet, hiperlipidemi) agresif kontrolü ve öncesinde ESC kılavuzlarındaki²⁸⁶ önerilere göre ilaç tedavisi verilmelidir. Normal koroner arterleri olan ve primidin analogları ile tedavi edilen hastalarda bile angina pektoris, iskemi ile ilişkili EKG değişiklikleri, aritmiler ve miyokart enfarktüsü sıkça görülebilir.^{120,287} KAH öyküsü olan hastalarda risk belirgin şekilde artar, nitrat ve/veya kalsiyum kanal blokerlerinin profilaktik uygulaması bile işe yarayabilir, bu hastalarda primidin analogları ile tedavi önerilmemektedir.²⁸⁸⁻²⁹⁰ Bununla birlikte alternatif bir tedavi seçeneği yoksa bu ilaçların verilmesi durumunda yakın takip gerekmektedir.

3.3.4 Vasküler endotelial büyüme faktörü sinyal yolu inhibitörleri

Başlangıçta dikkatli bir kardiyovasküler risk faktörü değerlendirilmesi yapılmalıdır, VGEF sinyal yolu inhibitörü kullanan hastaların kan basıncı yakından takip edilmeli ve kan basıncında yükselme yapan ilaçlar kesilmelidir. Kan basıncında yükselme olması durumunda hipertansiyon çabuk ve agresif bir şekilde düzeltilmelidir. Farmakolojik stratejiler daha önceki bölümlerde özetlenmiştir (bölüm 2.5'e bakınız).

3.3.5 Radyoterapi

Kalp koruyucu radyoterapi teknikleri, maruz kalınan kardiyak hacmi ve radyasyon dozunu azaltmaya yönelik olmalıdır. [Bölgesel radyoterapiden ilgili alan veya ilgili nod radyoterapisine(örneğin; Hodgkin lenfoma'da olduğu gibi)].²⁹¹ Bu sonuçlara doz-volüm histogram'ı ve sanal gerçeklik gibi programları planlayarak 3 boyutlu tedavilere dayalı modern teknikleri kullanarak ulaşılabilir.^{292,293} Bilgisayarlı Tomografi (BT) veya Manyetik Rezonans görüntülemeyi kullanarak, güçlü yazılım sistemleri kanserin kontürlerini eksiksiz bir biçimde çizebilir ve radyasyon uygulanması konusunda bir rehberlik yapabilir. Radyoterapi sırasında kardiyak radyasyon dozunu azaltmak için, aşağıdaki teknikler ve stratejiler tanımlanmıştır:

- Derin inspirasyonda nefes tutma tekniği ya da solunumsal gating, tanjansiyal alanlardan kalbi korumaya ve klinik olarak hedeflenen radyoterapi dozundan ödün vermeden radyasyonun risk altındaki organlara indirgenmesine yardımcı olur.²⁹⁴
- Birden fazla veya rotasyonel radyasyon ışın kaynakları (Fotonlar/Elektronlar)
- Lineer hızlandırıcı fotonlar, ön ve arka portalları eşit ağırlıkta olan hastaların subkarinal blok ve daralan alan tekniği ile tedavisine olanak tanır.
- Multileaf kolimatör kullanan yoğunluk ayarlı radyoterapi kısmi korumadan daha üstündür.
- Normal doku tarafından alınan radyasyon dozunun asgariye indirilmesi ve raporlanması.²⁹⁵
- Genel amaçlı bir endüstriyel robot üzerine monte edilen küçük bir doğrusal parçacık hızlandırıcısından oluşan takip sistemi, enerjinin herhangi bir yerden vücudun herhangi bir yerine yönlendirilmesini sağlar. Kompleks bir görüntüleme sistemi ve yazılımı aracılığıyla bu robotik cihaz, hastanın hareketine ve kanser modifikasyonuna göre 0,5 mm'lik bir doğrulukla radyasyon kaynağına uyum ve çok hızlı yeniden konumlandırılmasını sağlar. Bu radyoterapi tedavi yöntemi, cerrahi tedaviyi andırır ve buna 'radyocerrahi' adı da verilir.²⁹⁵
- Ön kardiyak kontür ve arka tanjansiyal alan kenarları arasındaki azami uzaklığı en aza indirmek için radyoterapinin plan-

lanması

- Sırtüstü derin inspirasyonda nefes tutma tekniği, sol taraflı göğüs kanseri hastalarının bazılarında, tüm kalp ve sol ön inen koroner arter radyasyon miktarını azaltmıştır.²⁹⁶

Özellikle Sol meme kanseri ve bazı Hodgkin lenfoma türleri gibi kalbe yakın hedeflerin varlığında bu önlemler kalbin radyasyondan korunmasında yeterli olmayabilir.

4. Kanseriyenen hastalarda uzun dönem takip programları

Geçtiğimiz dekatta kanser tanısı ve tedavisinden sonra uzun süre hayatta kalan popülasyonda artma olmuştur.^{297,298} Kanseriyenen hastalarda olası kardiyak hastalıklar hakkında farkındalığın artırılması zorunludur ve klinik pratikte bu tür hastaların uygun takibine yardımcı olur. Hastalar kemoterapinin başlangıcında artmış KAH riski açısından bilgilendirilmeli ve uygun yaşam tarzı değişiklikleri hakkında önerilerde bulunularak bu yönde desteklenmelidirler. Hastalar KAH'ın erken belirtiyeni ve bulgularını hızlıca doktorlarına iletmesi konusunda bilgilendirilmelidir.

Kansere ve tedavisine bağlı olarak kardiyovasküler komplikasyonların çeşidi artabilir. Bu kılavuzun daha net olması amacıyla sadece en sık görülen komplikasyonlar tartışılmış, fakat önemli kardiyovasküler durumların gözden geçirilerek özetlenmiştir. Genel olarak kardiyovasküler endişeler miyokart fonksiyon bozukluğu, vasküler hastalıklar ve kalp kapak hastalıkları olarak özetlenebilir.

4.1 Miyokart fonksiyon bozukluğu

Kanseriyenen ve antrasiklin tedavisi almış olan pediyatrik ve yetişkin hastalarda ömür boyu kalp yetmezliği ve SoV disfonksiyonu gelişmesi riski vardır.^{10,34,299} Tedavi ile kalp yetmezliği gelişmesi arasındaki süre çok uzun olabilir (>10 yıl).³⁰⁰ Bu nedenle özellikle antrasiklinler gibi kardiyotoksik ilaçlarla tedavi gören asemptomatik hastalarda bile SoV disfonksiyonu ve KY gelişme potansiyeli vardır. Hayatta kalan ve özellikle yüksek kümülatif dozlar ile tedavi gören ve kanser tedavisi sırasında reversible SoV disfonksiyonu gelişen hastalar kardiyak görüntüleme ve BNP gibi biyomarkerler ile aralıklı olarak gözlenmelidir.^{113,301} KY'ni düşündüren herhangi bir semptom görülmesi durumunda benzer şekilde araştırılmalıdır. Araya giren birçok hastalık daha önce antrasiklin alan hastalarda azalmış kardiyak rezervin belirtilerini belirginleştirebilir. Kalp koruyucu kalp yetmezliği tedavisinin erken kesilmesi önerilmemektedir. Klinik çalışma verilerinin eksikliğine rağmen, Çalışma Grubu kalp yetmezliği tedavisinin, tedavi kesilmesine rağmen stabil seyreden normal sistolik SoV fonksiyonunun olması ve daha fazla kanser tedavisi planlanmaması dışında sürekli devam edilmesini önermektedir. Trastuzumabın indüklediği kardiyak disfonksiyonun sıklıkla geri dönüşlü olmasından dolayı bu hastalarda SoVEF'nin normale dönmesinden sonra KY tedavisi kesilebilir.³

4.2 Damar hastalıkları

Mediasten bölgesine radyasyon tedavisi alan hastalar asemptomatik olsalar bile tedaviden 5 yıl sonra ve sonrasında her 5 yılda bir KAH, iskemi ve vasküler hastalık açısından değerlendirilmelidir.^{302,303} En azından bir büyük çalışmada, mediastene radyasyon alan hastaların çoğunda sessiz önemli kardiyak hastalık

olduğu gösterilmiş ve pratikte bu hastalarda iskemik kalp hastalığı araştırılması önerilmiştir.³⁰⁴ Radyoterapiye ilave olarak kemoterapi alan hastalarda radyasyon bölgesine uzak alanlarda da damar hasarı meydana gelebilir.³⁰⁵ Daha önce boyun radyasyonuna maruz kalmış hastalarda inme riskinin artması nedeniyle, subklinik ateroskleroz ihtimalini ortadan kaldırmak için karotid arterlerin ultrasonla taraması kapsamlı bir serebrovasküler risk değerlendirilmesi için dâhil edilebilir.

4.3 Kapak hastalığı

Valvüler kapak hastalığı mediastinal radyoterapinin son zamanlarda artan geç komplikasyonudur ve ortalama tanı konma süresi 22 yıldır.³⁰⁶ 20 yıllık takipte az sayıda hastada tamamen normal fonksiyonda aortik kapak vardır. Çocukluk çağı kanserden kurtulanlarda beklenenden daha fazla TY görülür, bu durumun açıklaması net değildir.³⁰⁷ Etkilenen hastalar KKH tanısı konduğunda sıklıkla kanser uzmanının takibinde değildir ve çarpıcı olarak hastaların medikal kayıtlarında kanser hastalığı veya radyasyon öyküsü sıklıkla yer almaz.³⁰⁸ Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Birliği ve Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti (EACVI/ASE) asemptomatik hastalarda yıllık anamnez ve EKO ile fizik muayene önermektedir.⁹⁵ Asemptomatik hastalar içinse radyasyon sonrası 10. yılda ve sonraki her 5 yılda bir ekokardiyografik inceleme önerilir.⁹⁵ Özellikle önemli kalsifikasyon veya fibrozis gibi transtorasik görüntüyü kısıtlayan durumların varlığında TÖE önemli ek bilgiler verebilir. Ek olarak mitral kapak morfolojisinin değerlendirilmesinde 3D EKO faydalı olabilir. Ekokardiyografinin yetersiz olduğu veya tutarsız sonuçların olduğu durumlarda kardiyak MR yararlı olabilir.³⁰⁹

5. Geleceğe bakış ve araştırma konuları

Kardiyo-onkoloji alanında cevaplanmamış birçok sorun vardır ve tedaviye kılavuz edecek bilgiler eksiktir.³¹⁰ Kanser hastalarında kür yeterli değildir, bu nedenle kardiyo-onkoloji ve onkoloji bölümleri aralarındaki iletişimi arttırmaktadır. Kalp sağlığına öncelikli olarak odaklanılması ile uzun süre hayatta kalan hastaların sayısı artmıştır. Kardiyo-onkoloji takımından bahsedilen merkezlerde kardiyo-onkoloji ve onkoloji bölümleri arasında yakın işbirliği vardır. Bazı merkezler, bu alanda uzmanlaşmış bir çok sağlık çalışanını (hemşire, doktor, kardiyo-onkoloji uzmanı, görüntüleme uzmanı, onkoloji uzmanı vs.) içeren iyi yapılmış merkezlerdir ve bunlara kardiyo-onkoloji merkezleri denir.

Ortaya çıkan bu disiplinler arası oluşumda kardiologların karşılaştığı bazı zorluklar ve sorumluluklar vardır. Bunlar kardiyotoksik potansiyeli olan kemoterapi başlanması öncesinde dikkatli bir başlangıç değerlendirmesi ve varolan kardiyovasküler risk faktörlerinin optimal kontrolü, takiplerde kardiyovasküler toksisite bulgularının gelişmesinin erken işaretlerinin güncel uygulamalara göre koruma ve tedavisidir.^{231,233} Bu koordine çalışmalar potansiyel kardiyovasküler toksisite yükünün ve acil KAH nedeniyle tedaviyi bırakmak zorunda kalan hastaların azaltılması konusunda hayati derecede önemlidir.^{311,312} Onkoloji ve hematoloji uzmanları bazal KAH olan hastalarda kanser tedavisinin hayat kurtarıcı etkisine rağmen verilmemesi gerektiği mi yoksa tedavinin başlanıp

kardiyak hasar bulgularının gelişmesine kadar devam mı edilmesi gerektiğinin belirsizliği ile yüzüzedirler.³¹³ İkinci strateji kardiyak toksisitenin erken fark edilmesi için güvenli ve duyarlı yöntemlerin kullanılmasını ve potansiyel kardiyak hasarın azaltılmasını gerektirir.⁸⁵ Kardiyovasküler komplikasyon gelişme riski yüksek olan ve kanser tedavisi sırasında kardiyak hastalığı kötüleşen hastaların optimal yönetimi için daha kesinleşmiş verilere acilen ihtiyaç vardır.

Çözülmemiş sorunların en önemlilerinden bir tanesi de birincil korumanın mı yoksa ikincil korumanın mı seçileceğidir.⁶ Birincil korumanın sadece yüksek riskli hastalara mı uygulanması gerektiği ya da yüksek kardiyotoksik potansiyeli olan tedaviden önce de kullanılması gerekliliği hala net değildir. Prevelans ve kardiyotoksisite ile ilişkili klinik bulguların şiddeti ile ilgili veriler genel hastalıklar ve spesifik tedavilerle sınırlı olup bir çok klinik durumu içermez. Örneğin, kardiyovasküler risk faktörü olmayan genç meme kanseri hastasının birçok meme kanseri tedavisi sırasında primer korumadan fayda görmesi çok olası değilken, lenfoması olan yaşlı bir hastanın antrasiklin tedavisi sırasında kardiyak korumadan fayda görebilecektir. Bu nedenle düşük riskli popülasyonda primer korumanın maliyet-etkinliği net değildir. Kardiyonkolojide kardiyak korumayı destekleyen mevcut kanıtlar sadece destekleyici düzeydedir ve daha fazla onay görmesi gerekir.^{37,230,248,314} Çocukluk çağı kanserleri sonrasında hayatta kalanların sayısının giderek artmasıyla hastaların daha önce aldığı kanser tedavisi ile ilgili yan etkilerin tanımlanması konusundaki sorumluluklarımız artmıştır.

Kardiyotoksisiteden birincil koruma hala araştırılan bir alan iken, cevaplanmamış sorular olmasına rağmen ikincil koruma klinik pratik kılavuzlarında yer almıştır.²⁸⁷ Hipertansiyon, diyabet ve KY hikâyesi olan hastalarda kemoterapinin başlangıcında genel kardiyovasküler risk faktörlerinin iyi kontrolü ile kanser tedavisinin kardiyovasküler sonuçlarında düzelmeye gösteren kanıtlar vardır.^{83,117} Geç dönemde gelişecek olan morbidite ve mortaliteyi temsil edecek erken kardiyotoksisite kriterlerinin iyi tanımlanması gerekir. Günümüzdeki SoVEF'nin seri değerlendirilmesine dayalı yaklaşımın sensitivitesi yetersizdir.³⁰⁴ Biyomarkerların ve görüntüleme yöntemlerinin birlikte kullanılmasının da bazı kısıtlılıkları vardır.¹⁰¹ Kanser tedavisi ile ilişkili miyokardiyal fonksiyon bozukluğu ve aşikar KY nin erken tespit edilmesinde faydalı olan biyomarkerlar mevcuttur (troponin I ve BNP veya NT-proBNP).^{88,89,113,315} Bununla birlikte, kanser tedavisinin geç sonuçları ile ilişkili klinik hakkında biyomarkerların güvenilir olup olmadığının belirlenmesi için daha kesin veriler gerekmektedir. Kanser tedavisinin kesilmesinin etkisi belirlenmeye devam edilmekle birlikte, genel olarak kesintiler veya eksik tedavi nedeni ile optimal kanser tedavisi sonuçları olumsuz yönde etkilenmiş örnekler olduğu için, hafife alınmamalıdır.

Tüm bu soruların cevabı için daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir. Bu noktada büyük, uygun düzenlenmiş, karşılaştırmalı çalışmalar yukarıdaki soruların çoğuna cevap sağlayabilecektir. Örneğin birincil koruma ile SoVEF'de azalma veya kardiyak biyomarkerlarda anlamlı yükselme sonrasında yapılan ikincil koruma dikkatli bir gözlemlerle karşılaştırılabilir.³⁰² Kan örneği alınmasının amacı sadece kardiyak biyomarker bakılması için değildir, kan örnekleri ile hastaların genetik ve epigenetik özellikleri belirlenerek gelecekte spesifik kanser tedavisine dirençli hastalar ile duyarlı hastaların ayırt edilmesi sağlanabilir.

Riskleri daha iyi bir şekilde katmanlaştırabilen bir strateji hangi hastalarda birincil veya ikincil koruma önlemlerinin daha çok işe yarayacağını belirleyebilir. Bunu başarmak için aşağıdakilerle ihtiyaç vardır;

- Kanser tedavisiyle ilişkili kardiyovasküler hastalıklarının oluşumundaki predispozan etkenleri tanımlamak.
- Subklinik sol ventrikül disfonksiyonunun sıklığını ve aşikar kalp yetmezliğine dönüşmesini değerlendirmek,
- En güvenilir kardiyak görüntüleme yaklaşımını tanımlamak,
- Kanser tedavisinden sonra morbidite ve ölüm oranı açısından tedavinin klinik etkisini ve sonucunu ayırt etmek.

Bu faaliyetlerin hepsi son zamanlarda Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Birliği (EACVI) ve Kalp Yetmezliği Birliği Kardiyak Onkoloji Toksikite Birliği (COT) tarafından aynı amaç için bir bütün halinde başlatılmıştır.³¹⁶

Başlangıçta ve aktif kanser tedavisi sırasında incelenmiş genetik, epigenetik, biyobelirteç ve görüntüleme ayırt edici özelliklerini karşılaştırarak elde edilen alakalı klinik sonuçlar, doğru kanıtlara dayalı stratejilerin oluşturulmasına yol açacak bilgileri bize sağlayabilir ve kardiyonkoloji alanında yeni bir çağ açabilir. Bu ölçekteki bir çalışmanın sonuçları medikal, sosyal, ahlaki ve ekonomik alanlarda kamu ve Avrupa Hibe Kurumları açısından ikna edici olur. Bu makalenin en önemli hedeflerinden bir tanesi böyle inisiyatifleri kolaylaştırmaktır. Onkologlar ve kardiyologlar tarafından oluşturulan bu birlik ayrıca özellikle vasküler sistem ile ilgili kronik medikal sorunlar bakımından yüksek risk taşıyan çocukluk döneminde kanser olan hastalar için, klinik çalışmalarda kullanılan yeni kanser ilaçlarının erken ve geç kardiyovasküler yan etkilerinin analizini yapma konusunda bir lobi olarak hareket etmelidir. Yenilikçi farmasötik firmaların kardiyovasküler güvenliğinin böyle bir yaklaşımın bütün ekonomik ve pazarlama sonuçlarıyla kişiye özel kanser tedavisini belirleyebilecek olmanın yakın bir zamanda gerçekleşeceğinin farkına varmaları gerekmektedir.

6. Ek

İlave Tablo Major VEGF inhibitörü tedavisi alan hastalarda hipertansiyon sıklığı araştırılan en son derleme ve meta analizler

İlaç	Çalışma sayısı	Hasta sayısı	Tüm evre HT sıklığı, %	Evre 3-4 HT sıklığı, %
Bevasizumab ¹⁶⁵	20	6754	23.6	7.9
Sunitinib ¹⁶⁷	13	4999	21.6	6.8
Sorafenib ¹⁶⁸	13	2492	15.3	4.4
Aksitinib ¹⁶⁹	10	1908	40.1	13.1
Vandetanib ¹⁷⁰	11	3154	24.2	6.8
Regorafenib ¹⁷¹	5	750	44.4	12.5

HT = hipertansiyon; VEGF = vasküler endotelial büyüme faktörü.

7. Kaynaklar

- 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.
- 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.
- Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:620.
- 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.
- Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J* 2013;34:1102–1111.
- 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.
- 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.
- Limat S, Daguindau E, Cahn JY, Nerich V, Brion A, Perrin S, Voronoff-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.
- Hall PS, Harshman LC, Srinivas S, Witteles RM. The frequency and severity of cardiovascular toxicity from targeted therapy in advanced renal cell carcinoma patients. *JACC Heart Fail* 2013;1:72–78.
- 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.
- Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231–2247.
- Todaro MC, Oreto L, Qamar R, Paterick TE, Carerj S, Khandheria BK. Cardiology: state of the heart. *Int J Cardiol* 2013;168:680–687.
- Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc* 2014;89:1287–1306.
- Truong J, Yan AT, Cramarossa G, Chan KK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: detection, prevention, and management. *Can J Cardiol* 2014;30:869–878.
- Svoboda M, Poprach A, Dobes S, Kiss I, Vyzula R. Cardiac toxicity of targeted therapies used in the treatment for solid tumours: a review. *Cardiovasc Toxicol* 2012;12:191–207.
- Bhave M, Akhter N, Rosen ST. Cardiovascular toxicity of biologic agents for cancer therapy. *Oncology (Williston Park)* 2014;28:482–490.
- 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.
- Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol* 2010;144:3–15.
- Senkus E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 2011;37:300–311.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Bristow MR, Thompson PD, Martin RP, Mason JW, Billingham ME, Harrison DC. Early anthracycline cardiotoxicity. *Am J Med* 1978;65:823–832.
- Doroshov JH. Anthracycline antibiotic-stimulated superoxide, hydrogen peroxide, and hydroxyl radical production by NADH dehydrogenase. *Cancer Res* 1983;43:4543–4551.
- 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.
- 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.
- Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996;125:47–58.
- Franco VI, Lipshultz SE. Cardiac complications in childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Cardiol Young* 2015;25(Suppl 2):107–116.
- Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R Jr, Lawrence J, Avis N, Ellis LR, Thohan V, Jordan J, Melin SA, Torti FM, Little WC, Hamilton CA, Hundley WG. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:877–885.
- 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.
- Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:938–945.
- 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.
- Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig M, Muggia FM. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710–717.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Deisseroth A, Ziegler J. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med* 1981;141:758–763.
- Mackey JR, Martin M, Pienkowski T, Rolski J, Guastalla JP, Sami A, Gaspy J, Juhos E, Wardley A, Fornander T, Hainsworth J, Coleman R, Modiano MR, Vinholes J, Pinter T, Rodriguez-Lescure A, Colwell B, Whitlock P, Provencher L, Laing K, Walde D, Price C, Hugh JC, Childs BH, Bassi K, Lindsay MA, Wilson V, Rupin M, Houe V, Vogel C, TRIO/BCIRG 001 Investigators. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:72–80.
- 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.
- 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.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–792.
- Shah MA. Update on metastatic gastric and esophageal cancers. *J Clin Oncol* 2015;33:1760–1769.
- 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, Vindeoghel A, Andersson M, Brunt AM, Otero-Reyes D, Song S, Smith I, Leyland-Jones B, Baselga J, Herceptin Adjuvant Trial Study Team. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1021–1028.
 49. de Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, Agbor-Tarh D, Metzger-Filho O, Steinseifer J, Untch M, Smith IE, Gianni L, Baselga J, Jackisch C, Cameron DA, Bell R, Leyland-Jones B, Dowsett M, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, Suter TM. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol* 2014;32:2159–2165.
 50. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE Jr, Ewer MS, Rathi V, Fehrenbacher L, Brufsky A, Azar CA, Flynn PJ, Zapas JL, Polikoff J, Gross HM, Biggs DD, Atkins JN, Tan-Chiu E, Zheng P, Yothers G, Mamounas EP, Wolmark N. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:3792–3799.
 51. Advani PP, Ballman KV, Dockert 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, Iwata H, Knap M, Gnant M, Muehlbauer S, Spence A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3859–3865.
 53. Cote GM, Sawyer DB, Chabner BA. ERBB2 inhibition and heart failure. *N Engl J Med* 2012;367:2150–2153.
 54. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005;23:2900–2902.
 55. de Azambuja E, Bedard PL, Suter T, Piccart-Gebhart M. Cardiac toxicity with anti-HER2 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, McFadden E, Holmes AP, Tonghua L, Eidtmann H, Dinh P, Di Cosimo S, Harbeck N, Tjulandin S, Im YH, Huang CS, Dieras V, Hillman DW, Wolff AC, Jackisch C, Lang I, Untch M, Smith I, Boyle F, Xu B, Gomez H, Suter T, Gelber RD, Perez EA. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from the randomized phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization trial. *J Clin Oncol* 2016;34:1034–1042.
 58. Krop IE, Suter TM, Dang CT, Dirix L, Romieu G, Zamagni C, Citron ML, 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, Laeuffle R, Im YH, Romieu G, Harvey V, Lipatov O, Pienkowski T, Cottu P, Chan A, Im SA, Hall PS, Bubutshvili-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 N, 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 SR, 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. Ghatalia 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, Deiner 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, Zalberg JR, Chau I, Campbell WW, Sivanandan C, Pikiel J, Koshiji M, Hsu Y, Liepa AM, Gao L, Schwartz JD, Taberero 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-ISG-AGITG study 62005. *Eur J Cancer* 2007;43:974–978.
 74. Valent P, Hadzijušufovic E, Scherthaner 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, Hajeck 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 WJ, 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, ChngW-J, Palumbo A, Goldschmidt H, Ha'jek 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, Giralat SA, Korde NS, Landgren O. Biomarkers of cardiotoxicity among multiple myeloma patients subsequently treated with proteasome inhibitor therapy. *Blood* 2015;126:abstract 4257.
 80. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2319–2328.

81. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van 't Veer MB, Baaijens MH, de Boer JP, Hart AA, Klokman WJ, Kuenen MA, Ouwens GM, Bartelink H, van Leeuwen FE. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007;109:1878–1886.
82. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, Taylor CW, van Leeuwen FE. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:365–375.
83. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, Marwick TH, Zhang N, Srivastava D, Griffin BP, Grimm RA, Thomas J, Phelan D, Collier P, Krull KR, Mulrooney DA, Green DM, Hudson MM, Robison LL, Plana JC. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2511–2522.
84. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000472.
85. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCaro JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhaes A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1063–1093.
86. Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:121–129.
87. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, Criscitiello C, Goldhirsch A, Cipolla C, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):vii155–vii166.
88. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, Laman-tia G, Colombo N, Cortinovis S, Dessanai MA, Nole F, Veglia F, Cipolla CM. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010;28:3910–3916.
89. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL Jr, Sebag IA, Plana JC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wiegers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:809–816.
90. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2751–2768.
91. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, Hudson MM, Kremer LC, Landy DC, Miller TL, Oeffinger KC, Rosenthal DN, Sable CA, Sallan SE, Singh GK, Steinberger J, Cochran TR, Wilkinson JD, American Heart Association Congenital Heart Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Basic Cardiovascular Sciences, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Nutrition Physical Activity and Metabolism. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:1927–1995.
92. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constine LS, Dwyer M, Nathan PC, Tissing WJ, Shankar S, Sieswerda E, Skinner R, Steinberger J, van Dalen EC, van der Pal H, Wallace WH, Levitt G, Kremer LC, International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2015;16:e123–136.
93. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, Srivastava D, Green DM, Ness KK, Daniel Donovan F, Metzger ML, Arevalo A, Durand JB, Joshi V, Hudson MM, Robison LL, Flamm SD. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2012;30:2876–2884.
94. Ewer MS. Anthracycline cardiotoxicity: clinical aspects, recognition, monitoring, treatment, and prevention. In: Ewer MS, Yeh ET, eds. *Cancer and the Heart*. Shelton, CT, USA: People's Medical Publishing House; 2013, 11–41.
95. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, Cosyns B, Coucke P, Dulgheru R, Edvardsen T, Gaemperli O, Galderisi M, Griffin B, Heidenreich PA, Nieman K, Plana JC, Port SC, Scherrer-Crosbie M, Schwartz RG, Sebag IA, Voigt JU, Wann S, Yang PC, European Society of Cardiology Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, Society of Cardiovascular Computed Tomography. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:721–740.
96. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3808–3815.
97. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang VW, 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 PR, 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 EAC-VI/ 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, Storozyński 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, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Laman-tia 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, Laman-tia G, Civelli M, Peccatori F, Martinelli G, Fiorentini C, Cipolla CM. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109:2749–2754.
113. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, Watson C, O'Hanlon R, Birmingham M, Patle A, Badabagnhi MR, Murtagh G, Voon V, Tilson L, Barry M, McDonald L, Maurer B, McDonald K. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA* 2013;310:66–74.
114. Thakur A, Witteles RM. Cancer therapy-induced left ventricular dysfunction:

- interventions and prognosis. *J Card Fail* 2014;20:155–158.
115. Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, Nielsen DL. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014;15:47.
 116. Copur MS, Obermiller A. An algorithm for the management of hypertension in the setting of vascular endothelial growth factor signaling inhibition. *Clin Colorectal Cancer* 2011;10:151–156.
 117. Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, Fuhr HG, Andrasch H, Sigmund M. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2002;13:797–801.
 118. Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P, Syrios J, Skopelitis H, Mylonakis N, Karabelis A, Tsavaris N. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:75–82.
 119. Moore RA, Adel N, Riedel E, Bhutani M, Feldman DR, Tabbara NE, Soff G, Parameswaran R, Hassoun H. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2011;29:3466–3473.
 120. Haugnes HS, Wethal T, Aass N, Dahl O, Klepp O, Langberg CW, Wilsgaard T, Bremnes RM, Fossa SD. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2010;28:4649–4657.
 121. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J, Dearnaley DP. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1513–1523.
 122. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F, Bergsland E, Ngai J, Holmgren E, Wang J, Hurwitz H. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1232–1239.
 123. Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28:2280–2285.
 124. Lestuzzi C, Vaccher E, Talamini R, Lleshi A, Meneguzzo N, Viel E, Scalone S, Tartuferi L, Buonadonna A, Ejiófor L, Schmoll HJ. Effort myocardial ischemia during chemotherapy with 5-fluorouracil: an underestimated risk. *Ann Oncol* 2014;25:1059–1064.
 125. Arima Y, Oshima S, Noda K, Fukushima H, Taniguchi I, Nakamura S, Shono M, Ogawa H. Sorafenib-induced acute myocardial infarction due to coronary artery spasm. *J Cardiol* 2009;54:512–515.
 126. McGale P, Darby SC, Hall P, Adolphson 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, Kjekshus K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimov L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carerj S, Casselman F, Cuisset T, Erol C, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GY, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg PG, Vrints C, Luis Zamorano J. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267–315.
 141. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569–2619.
 142. Brouwer CA, Postma A, Hooimeijer HL, Smit AJ, Vonk JM, van Roon AM, van den Berg MR, Dolsma WV, Lefrandt JD, Bink-Boelkens MT, Zwart N, de Vries EG, Tissing WJ, Gietema JA. Endothelial damage in long-term survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3906–3913.
 143. de Haas EC, Oosting SF, Lefrandt JD, Wolffenbuttel BH, 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, Dahlberg S,

- Ellison R, Warrell RP Jr. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:3852–3860.
153. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: with a special focus on cardiac repolarisation (QT interval). *Drug Saf* 2013;36:295–316.
 154. Strevell 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, Parisis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:945–953.
 156. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC). *Eur Heart J* 2015;36:2793–2867.
 157. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003;289:2120–2127.
 158. Bates SE, Rosing DR, Fojo T, Piekarz RL. Challenges of evaluating the cardiac effects of anticancer agents. *Clin Cancer Res* 2006;12:3871–3874.
 159. Larsen TB, Nielsen PB, Skjoth F, Rasmussen LH, Lip GY. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a semi systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes. *PLoS One* 2014;9:e114445.
 160. Colt JS, Schwartz K, Graubard BI, Davis F, Ruterbusch J, DiGaetano R, Purdue M, Rothman N, Wacholder S, Chow WH. Hypertension and risk of renal cell carcinoma among white and black Americans. *Epidemiology* 2011;22:797–804.
 161. Milan A, Puglisi E, Ferrari L, Bruno G, Losano I, Veglio F. Arterial hypertension and cancer. *Int J Cancer* 2014;134:2269–2277.
 162. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, Soria JC, Milano G, Cohen A, Khayat D, Spano JP. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol* 2009;20:807–815.
 163. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J, Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2008;9:117–123.
 164. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, Richardson C, Kopp JB, Kabir MG, Backx PH, Gerber HP, Ferrara N, Barisoni L, Alpers CE, Quaggin SE. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008;358:1129–1136.
 165. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, Zhu X, Wu S. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2010;23:460–468.
 166. 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, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrarini R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knutti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, 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, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryden L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–2219.
 167. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2009;48:9–17.
 168. Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Risk of hypertension in cancer patients treated with sorafenib: an updated systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2013;27:601–611.
 169. Qi WX, He AN, Shen Z, Yao Y. Incidence and risk of hypertension with a novel multi-targeted kinase inhibitor axitinib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:348–357.
 170. Qi WX, Shen Z, Lin F, Sun YJ, Min DL, Tang LN, He AN, Yao Y. Incidence and risk of hypertension with vandetanib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:919–930.
 171. Wang Z, Xu J, Nie W, Huang G, Tang J, Guan X. Risk of hypertension with regorafenib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:225–231.
 172. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, Chen HX, Durand JB, Elliott WJ, Ivy SP, Leier CV, Lindenfeld J, Liu G, Remick SC, Steingart R, Tang WH. Cardiovascular Toxicities Panel, Convened by the Angiogenesis Task Force of the National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:596–604.
 173. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, 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, Schwitzer J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher 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, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M, Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033–3069, 3069a–3069k.
 188. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, van Bellen B, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Davidson BL, Decousus H, Raskob GE, Berkowitz SD, Wells PS, EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013;11:21.
 189. Schulman S, Goldhaber SZ, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Hantel S, Feuring M, Kreuzer J. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. *Thromb Haemost* 2015;114:150–157.
 190. 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, Brillhante D, Falanga A, Gerotzafias GT, Haim N, Kakkak 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 morphologic patterns. *Acta Oncol* 2005;44:13-22.
199. Jurado JA, Bashir R, Burket MV. Radiation-induced peripheral artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:563-568.
200. European Stroke Organisation, Tenders M, Abovans 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, Riambau V, Roffi M, Rother J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T, ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2851-2906.
201. Fokkema M, den Hartog AG, Bots ML, van der Tweel I, Moll FL, de Borst GJ. Stenting versus surgery in patients with carotid stenosis after previous cervical radiation therapy: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2012;43:793-801.
202. Gujral DM, Shah BN, Chahal NS, Senior R, Harrington KJ, Nutting CM. Clinical features of radiation-induced carotid atherosclerosis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014;26:94-102.
203. Limsuwan A, Pakakasama S, Rochanawutanon M, Hong-eng S. Pulmonary arterial hypertension after childhood cancer therapy and bone marrow transplantation. *Cardiology* 2006;105:188-194.
204. Farha S, Dweik R, Rahaghi F, Benza R, Hassoun P, Frantz R, Torres F, Quinn DA, Chahair S, Erzurum S, Asosingh K. Imatinib in pulmonary arterial hypertension: c-Kit inhibition. *Pulm Circ* 2014;4:452-455.
205. Hoepfer MM, Barst RJ, Bourge RC, Feldman J, Frost AE, Galie N, Gomez-Sanchez MA, Grimminger F, Grunig E, Hassoun PM, Morrell NW, Peacock AJ, Satoh T, Simonneau G, Tapson VF, Torres F, Lawrence D, Quinn DA, Ghofrani HA. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation* 2013;127:1128-1138.
206. Montani D, Bergot E, Gunther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, Bouvaist H, Canuet M, Pison C, Macro M, Poubreau P, Girerd B, Natali D, Guignabert C, Perros F, O'Callaghan DS, Jais X, Tubert-Bitter P, Zalcman G, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125:2128-2137.
207. Ranchoux B, Gunther S, Quarck R, Chamaus 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, Klepetkoff W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pieard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoepfer M, Abovans 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, Jung B, Kiely DG, Kirchhof P, Kjellstrom B, Landmesser U, Lekakis J, Lionis C, Lip GY, Orfanos SE, Park MH, Piepoli MF, Ponikowski P, Revel MP, Rigau D, Rosenkranz S, Voller H, Luis Zamorano J. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67-119.
209. Stewart JR, Fajardo LF, Gillette SM, Constine LS. Radiation injury to the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1205-1211.
210. Applefeld MM, Wiernik PH. Cardiac disease after radiation therapy for Hodgkin's disease: analysis of 48 patients. *Am J Cardiol* 1983;51:1679-1681.
211. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, Marks LB. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S77-85.
212. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Baron-Esquivias G, Bogaert J, Brucato A, Gueret P, Klingel K, Lionis C, Maisch B, Mayosi B, Pavie A, Ristic AD, Sabate Tenas M, Seferovic P, Swedberg K, Tomkowski W, Achenbach S, Agewall S, Al-Attar N, Angel Ferrer J, Arad M, Asteggiano R, Bueno H, Caforio AL, Carerj S, Ceconi C, Evangelista A, Flachskampf F, Giannakoulas G, Gielen S, Habig G, Kolh P, Lambrinou E, Lancellotti P, Lazaros G, Linhart A, Meurin P, Nieman K, Piepoli MF, Price S, Roos-Hesselink J, Roubille F, Ruschitzka F, Sagrista Sauleda J, Sousa-Uva M, Uwe Voigt J, Luis Zamorano J. European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2015;36:2921-2964.
213. Chen MH, Kerkela R, Force T. Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics. *Circulation* 2008;118:84-95.
214. Ness KK, Armstrong GT. Screening for cardiac autonomic dysfunction among Hodgkin lymphoma survivors treated with thoracic radiation. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:584-585.
215. Diller L, Chow EJ, Gurney JG, Hudson MM, Kadin-Lottick NS, Kawashima TI, Leisenring WM, Meacham LR, Mertens AC, Mulrooney DA, Oeffinger KC, Packer RJ, Robison LL, Sklar CA. Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study cohort: a review of published findings. *J Clin Oncol* 2009;27:2339-2355.
216. Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Mousannif A, Haddy N, Guerin S, Pacquement H, Aouba A, Hawkins M, Winter D, Bourhis J, Lefkopoulou D, Diallo I, de Vathaire F. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1308-1315.
217. Gudmundsdottir T, Winther JF, de Fine Licht S, Bonnesen TG, Asdahl PH, Tryggvadottir L, Anderson H, Wesenberg F, Malila N, Hasle H, Olsen JH, ALiCCS study group. Cardiovascular disease in adult life after childhood cancer in Scandinavia: a population-based cohort study of 32,308 one-year survivors. *Int J Cancer* 2015;137:1176-1186.
218. Aapro M, Bernard-Marty C, Brain EG, Batist G, Erdkamp F, Krzemieniecki K, Leonard R, Lluh A, Monfardini S, Ryberg M, Soubeyran P, Wedding U. Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: a SIOG expert position paper. *Ann Oncol* 2011;22:257-267.
219. Serrano C, Cortes J, De Mattos-Arruda L, Bellet M, Gomez P, Saura C, Perez J, Vidal M, Munoz-Couselo E, Carreras MJ, Sanchez-Olle G, Tabernero J, Baselga J, Di Cosimo S. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. *Ann Oncol* 2012;23:897-902.
220. Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf* 2008;31:459-467.
221. Gziri MM, Amant F, Debieve F, Van Calsteren K, De Catte L, Mertens L. Effects of chemotherapy during pregnancy on the maternal and fetal heart. *Prenat Diagn* 2012;32:614-619.
222. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, Van Eycken L, Gziri MM, Van Gemert W, Halaska M, Vergote I, Ottevanger N, Amant F. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28:683-689.
223. Gziri MM, Debieve F, de Catte L, Mertens L, Barrea C, van Calsteren K, Han SN, Heyns L, Amant F. Chemotherapy during pregnancy: effect of anthracyclines on fetal and maternal cardiac function. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:1465-1468.
224. Van Calsteren K, Verbesselt R, Beijnen J, Devlieger R, De Catte L, Chai DC, Van Bree R, Heyns L, de Hoon J, Amant F. Transplacental transfer of anthracyclines, vinblastine, and 4-hydroxy-cyclophosphamide in a baboon model. *Gynecol Oncol* 2010;119:594-600.
225. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, Gilmandyar D, Ghaffar S, Usmani A. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J* 2010;16:76-82.

226. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domenech A, Ortiz-Perez JT, de Caralt TM, Morales-Ruiz M, Perea RJ, Monzo M, Esteve J. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2355–2362.
227. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, Gravdehaug B, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bratland A, Storas TH, Hage TA, Rosjo H, Steine K, Geisler J, Omland T. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *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. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:14–25.
233. Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A, Wernz JC, Rey M, Sanger J, Kramer E, Ferrans V, Hochster H, Meyers M. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:117–127.
234. Venturini M, Michelotti A, Del Mastro L, Gallo L, Carnino F, Garrone O, Tibaldi C, Molea N, Bellina RC, Pronzato P, Cyrus P, Vinke J, Testore F, Guelfi M, Lionetto R, Bruzzi P, Conte PF, Rosso R. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:3112–3120.
235. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Ewer MS, Bianchini JR, Gams RA. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy. *J Clin Oncol* 1997;15:1333–1340.
236. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, Colan SD, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, Hurwitz CA, Moghrabi A, Samson Y, Schorin MA, Gelber RD, Sallan SE. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:145–153.
237. Marty M, Espie M, Llobart A, Monnier A, Rapoport BL, Stahalova 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, Sposto 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, Neuber DS, Asselin BL, Athale UH, Clavell LA, Larsen EC, Moghrabi A, Samson Y, Schorin MA, Cohen HJ, 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. 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, Gunbakmaz 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, Mousoudi 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 stand: optimising cancer outcomes through exercise. *J Sci Med Sport* 2009;12:428–434.
256. Jones LW, Liu Q, Armstrong GT, Ness KK, Yasui Y, Devine K, Tonorezoz 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, Reches 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 JJ, Balaban EP, Clarke JM, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkak AK, Key NS, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Wong SL, Somerfield MR, Falanga A. American Society of Clinical Oncology. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015;33:654–656.

260. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandala M, Cavanna L, Barni S, Labianca R, Buzzi F, Scambia G, Passalacqua R, Ricci S, Gasparini G, Lorusso V, Bonizzoni E, Tonato M, PROTECT Investigators. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009;10:943–949.
261. Frere C, Debourdeau P, Hij A, Cajfinger F, Nonan MN, Panicot-Dubois L, Dubois C, Farge D. Therapy for cancer-related thromboembolism. *Semin Oncol* 2014;41:319–338.
262. Carrier M, Khorana AA, Moretto P, Le Gal G, Karp R, Zwicker JL. 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, Yosuiico VE, Barba M, Sperati F, Cook D, Schunemann H. Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD006468.
264. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, Ewer M, Wallace S, Valdivieso M, Rasmussen SL, Blumenschein GR, Freireich EJ. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med* 1982;96:133–139.
265. Torti FM, Bristow MR, Howes AE, Aston D, Stockdale FE, Carter SK, Kohler M, Brown BW Jr., Billingham ME. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin delivered on a weekly schedule. Assessment by endomyocardial biopsy. *Ann Intern Med* 1983;99:745–749.
266. Gianni L, Munzone E, Capri G, Fulfaro F, Tarenzi E, Villani F, Spreafico C, Laffranchi A, Caraceni A, Martini C. Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: high antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study. *J Clin Oncol* 1995;13:2688–2699.
267. Boyle EM, Morschhauser F. Pixantrone: a novel anthracycline-like drug for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:601–607.
268. Safra T, Muggia F, Jeffers S, Tsao-Wei DD, Groshen S, Lyass O, Henderson R, Berry G, Gabizon A. Pegylated liposomal doxorubicin (Doxil): reduced clinical cardiotoxicity in patients reaching or exceeding cumulative doses of 500 mg/m². *Ann Oncol* 2000;11:1029–1033.
269. Lotrionte M, Palazzoni G, Natali R, Comerchi 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, Makhsos AN, Semiglazov VF, Tjulandin SA, Balashova OI, Bondarenko IN, Bogdanova NV, Manikhas GM, Olynychenko 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 anthracycline therapy: results from a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2009;27:4522–4529.
271. Rafiyath SM, Rasul M, Lee B, Wei G, Lamba G, Liu D. Comparison of safety and toxicity of liposomal doxorubicin vs. conventional anthracyclines: a meta-analysis. *Exp Hematol Oncol* 2012;1:10.
272. Lotrionte M, Palazzoni G, Abbate A, De Marco E, Mezzaroma E, Di Persio S, Frati G, Loperfido F, Biondi-Zoccai G. Cardiotoxicity of a non-pegylated liposomal doxorubicin-based regimen versus an epirubicin-based regimen for breast cancer: the LITE (Liposomal doxorubicin-Investigational chemotherapy-Tissue Doppler imaging Evaluation) randomized pilot study. *Int J Cardiol* 2013;167:1055–1057.
273. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, McIntyre KJ, Pippin JE, Bordelon JH, Kirby R, Sandbach J, Hyman WJ, Khandelwal P, Negron AG, Richards DA, Anthony SP, Mennel RG, Boehm KA, Meyer WG, Asmar L. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5381–5387.
274. Holmes FA, Rowinsky EK. Pharmacokinetic profiles of doxorubicin in combination with taxanes. *Semin Oncol* 2001;28:8–14.
275. Salvatorelli E, Menna P, Cascegnà 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, Busse 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, Wilsken N, Wist E, Sanchez Rovira P, Piccart-Gebhart MJ, HERA study team. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29–36.
280. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Lang I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Ruschoff J, Suto T, Greaux V, Ward C, Strahle 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, Dakil 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, Buono 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, Hämöls M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003.
287. Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8:191–202.
288. Oleksowicz L, Bruckner HW. Prophylaxis of 5-fluorouracil-induced coronary vasospasm with calcium channel blockers. *Am J Med* 1988;85:750–751.
289. Eskilsson J, Albertsson M. Failure of preventing 5-fluorouracil cardiotoxicity by prophylactic treatment with verapamil. *Acta Oncol* 1990;29:1001–1003.
290. Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K, Nielsen DL. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treat Rev* 2013;39:974–984.
291. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 1993;270:1949–1955.
292. Prosnitz RG, Chen YH, Marks LB. Cardiac toxicity following thoracic radiation. *Semin Oncol* 2005;32(2 Suppl 3):S71–S80.
293. Louwe RJ, Wendling M, van Herk MB, Mijnhoeve 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, Vandenbossche S, Aftimos P, Bejarano Hernandez S, Shih-Li C, Delhaye F, Focan C, Cornez N, Vindevoghel A, Beauvain M, Lemort M, Paesmans M, Suter T, Piccart-Gebhart M. Cardiac assessment of early breast cancer patients 18 years after treatment with cyclophosphamide-, methotrexate-, fluorouracil- or epirubicin-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 2015;51:2517–2524.
301. Mitani I, Jain D, Joska TM, Burtness B, Zaret BL. Doxorubicin cardiotoxicity: prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide 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, Kolbl O, Flentje M, Vordermark D. Cardiac magnetic resonance imaging findings in 20-year survivors of mediastinal radiotherapy for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1117–1123.
310. Lenihan DJ, Cardinale D, Cipolla CM. The compelling need for a cardiology and oncology partnership and the birth of the International CardioOncology Society. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:88–93.
311. Moslehi J, Cheng S. Cardio-oncology: it takes two to translate. *Sci Transl Med* 2013;5:187fs120.
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, Filipatos 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.