

# Srčno popuščanje in onkološko zdravljenje

## Heart failure and oncologic treatment

Lučka Boltežar,<sup>1</sup> Gregor Poglajen<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup> Program za napredovalo srčno popuščanje in transplantacije srca, Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

### Korespondenca/ Correspondence:

Gregor Poglajen, e: gregor.poglajen@kclj.si

### Ključne besede:

poškodba miokarda; antraciklini; preprečevanje srčnega popuščanja; zdravljenje srčnega popuščanja

### Key words:

myocard injury; anthracyclins; heart failure prevention; heart failure treatment

Prispelo: 25. 2. 2019

Sprejeto: 29. 4. 2020

### Izvleček

Srčno popuščanje po onkološkem zdravljenju je vse bolj aktualna tema, ki zahteva hitro obravnavo ter čimprejšnje zdravljenje. K nastanku močno prispevajo bolnikovi predobstoječi dejavniki. Vedno najpogosteje uporabljamo delitev poškodb miokarda na tip I (predstavnik so antraciklini) in tip II (glavni predstavnik je trastuzumab), svojstvena entiteta pa je tudi obsevalno zdravljenje. Evropsko združenje za kardiologijo je objavilo priporočila za presejanje in sledenje onkoloških bolnikov. Glavna priporočena presejalna metoda pa je ehokardiografija. Uporaba ostalih slikovnih in laboratorijskih metod je odvisna od dostopnosti osnovne preiskave. Letošnja priporočila Evropskega združenja za internistično onkologijo prvič svetujejo uvajanje kardioprotektivnega zdravljenja pri ogroženi populaciji. Za doseganje optimalnih rezultatov zdravljenja pa je potrebna individualna obravnava vsakega bolnika.

### Abstract

Heart failure after oncological treatment is a hot topic in oncology as well as in cardiology and it demands quick diagnostic and therapeutic interventions. The most commonly used classification of myocardial damage is still type I (anthracycline-like) and type II (trastuzumab-like) myocardial injury. Radiotherapy is also a significant contributor to cardiotoxicity in oncologic patients. The European Society of Cardiology has published guidelines regarding surveillance and follow up of such patients, the golden standard of imaging techniques being echocardiography. Other imaging techniques and laboratory modalities could be used but are not widely available. This year's recommendations of the European Society of Medical Oncology advise considering the use of cardioprotective medications before and during therapy in individuals with known cardiovascular risk factors. However, individual approach to every patient is of paramount importance.

**Citirajte kot/Cite as:** Lučka Boltežar, Gregor Poglajen. Srčno popuščanje in onkološko zdravljenje. Zdrav Vestn. 2020;89(7–8):432–45.

**DOI:** 10.6016/ZdravVestn.2934

## 1 Uvod

V letu 2016 je po podatkih Registra raka v Sloveniji zbolelo 15.072 bolnikov (1). Razvoj stroke in farmacevtske industrije prinašata v vsakdanjo klinično prakso nova in zahtevnejša zdravila, katerih stranski učinki in mehanizmi delovanja pogosto še niso v celoti opredeljeni. Neželjeni učinki onkološkega

zdravljenja na srčno-žilni sistem pa so vse bolj prepoznavan zaplet. Pomembni pa so zlasti zato, ker narašča populacija bolnikov z ozdravljivim rakom. Pri teh bolnikih je po uspešnem onkološkem zdravljenju namreč pričakovana življenjska doba dolga, zato nanjo lahko pomembno negativno vplivajo posle-

dice onkološkega zdravljenja. Neželene učinke onkološkega zdravljenja lahko glede na čas nastanka ločimo na zgodnje in pozne. V analizi slednjih je Evropsko združenje za kardiologijo (ESC) opredelilo devet kategorij srčno-žilnih zapletov: disfunkcija miokarda in srčno popuščanje, koronarna bolezen, boleznj zaklopk, aritmije, arterijska hipertenzija, tromboembolične bolezni, periferna žilna bolezen, pljučna hipertenzija ter zapleti na ravni perikarda (2). Sindrom srčnega popuščanja velja pri bolnikih z rakom za enega pomembnejših zapletov onkološkega zdravljenja, saj pomembno zvišuje obolevnost in umrljivost te skupine bolnikov.

V tem preglednem članku želimo predstaviti mehanizme nastanka srčnega popuščanja po različnih oblikah onkološkega zdravljenja in predstaviti možnosti preprečevanja srčnega popuščanja ter strategije tega zdravljenja pri onkoloških bolnikih.

## 2 Mehanizmi nastanka srčnega popuščanja pri sistemskem zdravljenju raka in radioterapiji

Kardiotoksična zdravila delimo glede na tip okvare miokarda, ki jo povzročajo, in glede na njeno trajnost. Okvara tipa I je povezana s celično smrtjo in tako z nepovratno okvaro miokarda. Največkrat ta tip poškodbe vidimo pri zdravljenju z antraciklini. Okvara tipa II, pri kateri je glavni predstavnik trastuzumab, pa naj bi bila (vsaj delno) ozdravljiva (2-4). V običajni klinični praksi pa je delitev na okvaro miokarda po tipu I in II zabrisana, saj se bolniki pogosto zdravijo s kombinacijo kemoterapevtikov, bodisi hkrati bodisi zaporedoma, pri čemer je toksični učinek teh zdravil na miokard najverjetneje sinergističen (5). Splošni dejavniki

tveganja za nastanek kardiotoksičnosti povzema Tabela 1. Najbolj dovzetni za razvoj kardiotoksičnosti so tako bolniki z družinsko nagnjenostjo za srčno-žilne bolezni, z že obstoječo boleznijo srca ter bolniki z nezdravim življenjskim slogom.

### 2.1 Poškodba miokarda tipa I

Poškodbo miokarda tipa I največkrat predstavljamo z modelom antraciklinske kardiotoksičnosti. Predlaganih mehanizmov za nastanek antraciklinske kardiotoksičnosti je več. Antraciklini se vežejo na DNK, zavirajo topoizomerozo II-beta, kar vodi v okvaro popravljanih mehanizmov DNK; okvarijo pa tudi sintezo proteinov in povzročajo sproščanje prostih kisikovih radikalov. Vsi naštetni učinki lahko vodijo v apoptozo kardiomiocitov (5,7). Zdravljenje z antraciklini tako vodi v izgubo mase kardiomiocitov, zaradi česar veljajo njihovi učinki za nepovratne. Dejavniki tveganja, ki so povezani z nastankom antraciklinske kardiotoksičnosti, so: kumulativni odmerek uporabljenega antraciklina, starost pod 18 let ali nad 65 let ob začetku zdravljenja, ženski spol, kronična ledvična bolezen, kakršno koli obsevanje v predelu srca, sočasno zdravljenje z zaviralci mikrotubulov, alkilizirajočimi substancami, imunoterapijo ali s tarčno terapijo ter posamezne značilnosti bolnika (določeni genetski polimorfizmi (8), arterijska hipertenzija, obstoječe srčno-žilne bolezni, sladkorna bolezen, kajenje, menopavza ipd.) (2,5). Antraciklinska kardiotoksičnost je lahko akutna, subakutna ali pozna. Akutna antraciklinska kardiotoksičnost je izredno redka in se klinično večinoma kaže s spremembami v EKG, z nadprekatnimi motnjami ritma in prehodno disfunkcijo levega in/ali desnega prekata. Subakutna antraciklinska kardiotoksičnost se praviloma

**Tabela 1:** Splošni dejavniki, zaradi katerih so bolniki dovzetnejši za razvoj kardiotoksičnosti (2,6). LP – levi prekat, PCI – perkutana angioplastika, CABG – aortokoronarni obvod.

Demografski dejavniki	Dejavniki življenjskega sloga	Trenutno kardiološko stanje	Dosedanja kardiotskična terapija
Starost (pediatrska populacija < 18 let, starost nad 65 let pri zdravljenju z antraciklini ter starost nad 50 let pri zdravljenju s trastuzumabom).	Kajenje.	Srčno popuščanje (ne glede na iztisni delež LP).	Predhodno zdravljenje z antraciklini.
Družinska anamneza o zgodnji srčno-žilni bolezni (nastop pred 50. letom).	Čezmerna telesna teža.	Disfunkcija LP brez simptomov.	Predhodno obsevanje mediastinuma ali prsne stene.
Arterijska hipertenzija.	Pretirano uživanje alkohola.	Povišane vrednosti serumskih bioloških označevalcev pred začetkom onkološkega zdravljenja.	
Sladkorna bolezen.	Pretežno sedeči življenjski slog brez zadostne telesne dejavnosti.	Koronarna bolezen (prestani miokardni infarkt, angina pectoris, stanje po PCI ali CABG).	
Hiperholesterolemija.		Zmerna ali huda okvara zaklopk s hipertrofijo ali z okrnjeno funkcijo LP.	
		Hipertenzivna bolezen srca s hipertrofijo LP.	
		Kardiomiopatije:	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>sarkoidoza srca s prizadetostjo miokarda,</li> <li>pomembne srčne aritmije (npr. fibrilacija preddvorov, prekatne tahikardije).</li> </ul>	

izrazi v prvih 12 mesecih po začetku zdravljenja z antraciklini, medtem ko se pozna antraciklinska kardiotoksičnost pojavi kasneje. Klinično se praviloma pokaže kot sindrom srčnega popuščanja nekaj let po zaključku zdravljenja. V literaturi ni enotne definicije za pozno antraciklinsko kardiotoksičnost. Nekateri avtorji jo opredeljujejo že v prvem letu po končanem zdravljenju (9), nekateri postavljajo mediano na 7 let po končanem zdravljenju (2,10), opisana pa je tudi kardiotoksičnost 20 let po končanem zdravljenju (10). Če srčno popuščanje odkrijemo dovolj zgodaj, lahko z ustreznim zdravljenjem napredovanje sorazmerno učinkovito upočasnimo. Pri bolnikih s pozno obliko antraciklinske kardiotoksičnosti in napredovalim srčnim popuščanjem pa je praviloma odgovor na zdravljenje srčnega popuščanja slab, zato je treba razmisliti o nefarmakoloških oblikah zdravljenja srčnega popuščanja (11). Kumulativni odmerki antraciklinov so povezani z višjim tveganjem za nastanek srčnega popuščanja. Pomembno tveganje (več kot 5 % verjetnosti) za nastanek srčnega popuščanja po antraciklinskem zdravljenju se pojavi

pri kumulativnem odmerku doksorubicina nad 400 mg/m<sup>2</sup>, epirubicina nad 900 mg/m<sup>2</sup>, idarubicina nad 150 mg/m<sup>2</sup> in daunorubicina nad 800 mg/m<sup>2</sup> (2).

Med ostalimi klasičnimi kemoterapevtiki povzročajo srčno popuščanje tudi ciklofosamid, ifosfamid, paklitaksel, docetaksel ter cisplatin, vendar vsi v veliko manjšem odstotku kot antraciklini (2,5).

## 2.2 Poškodba miokarda tipa II

Trastuzumab je najbolj raziskano s kardiotoksičnostjo povezano monoklonsko protitelo, ki se veže na receptor 2 humanega epidermalnega rastnega faktorja (anti-Her2) in se uporablja večinoma, a ne izključno, pri zdravljenju raka dojke, ki ima čezmerno izražen receptor Her2. Ostala zdravila anti-Her2, ki so trenutno v uporabi v Sloveniji, so lapatinib (inhibitor tirozin kinaze, ki se prav tako veže na receptor Her2), pertuzumab (protitelo anti-Her2) ter T-DM1 (konjugat protitelesa in zdravila, pri katerem je na trastuzumab vezana citotoksična substanca emtansin (DM1)). Receptorji Her2 so izraženi tudi na kardiomioci-

**Tabela 2:** Diagnostične metode za odkrivanje srčnega popuščanja (povzeto po (2) in (6)). LP – levi prekat, GLS – globalni longitudinalni strain, IDLP – iztisni delež levega prekata, BNP – natriuretični peptid B, NT-proBNP – N-terminalni segment B tipa natriuretičnega peptida, ACE – angiotenzin-konvertaza.

Diagnostična metoda	Trenutna diagnostična merila
Ehokardiografija (3D ocena iztisnega deleža LP, 2D ocena iztisnega deleža LP po Simpsonu, GLS)	IDLP: znižanje za 10 % pod spodnjo mejo normale pomeni kardiotoksičnost. GLS: relativno znižanje > 12 % od bazalne meritve kaže na možnost kardiotoksičnosti ali absolutno znižanje za 5 %.
Izotopna ventrikulografija LP	Znižanje za 10 % iztisnega deleža LP na vrednost pod 50 % pomeni kardiotoksičnost.
Magnetnoresonančno slikanje srca	Večinoma gre za dopolnilno metodo, kadar druge tehnike niso konkluzivne, ali za potrditev disfunkcije LP ob mejno patološkem IDLP.
Serumski biološki označevalci (troponin I, visoko občutljivi troponin I, BNP, NT-proBNP)	Porast troponina lahko odkrije bolnike, za katere bi bil dodatek inhibitorja ACE ob zdravljenju z antraciklini koristen. Rutinska uporaba BNP in NT-proBNP pri spremljanju bolnikov z visokim tveganjem zahteva dodatne raziskave.

tih (5). Splošno sprejeti domnevni mehanizem delovanja zdravil anti-Her2 so spremembe v strukturi in funkciji kontraktilnih proteinov ter mitohondrijev v miokardu, ki pa ne vodijo v celično smrt, temveč v okvaro krčljivostnih elementov kardiomiocitov. To je ključni razlog za prenehanje kardiotoksičnosti trastuzumaba (2). Klinično se kardiotoksičnost trastuzumaba večinoma kaže kot akutno znižanje iztisnega deleža levega prekata (IDL) ali kot srčno popuščanje s simptomi, ki pa ob prekinitvi zdravljenja ter uvedbi podpornega kardioprotektivnega zdravljenja praviloma izzveni (2). Zdravljenje s trastuzumabom vodi v sindrom srčnega popuščanja v 1,7–4,1 %, disfunkcija levega prekata brez simptomov pa je pogostejša (7,1–18,6 %) (12). V Cochranovi metaanalizi leta 2012 je bilo sorazmerno tveganje za srčno popuščanje po zdravljenju s trastuzumabom 1,8 % pri analiziranju skoraj 12.000 žensk s Her2 pozitivnim rakom dojke (13). Incidenca kardiotoksičnosti se lahko še poveča pri bolnikih, ki se hkrati zdravijo z antraciklini (2,5,13). Ker sočasno uporabo antraciklinov in trastuzumaba odsvetujejo, se pri zdravljenju raka dojke zdravili uporabljata zaporedno (14). Kardiotoksičnost ostalih zdravil anti-Her2 je podobna kot toksičnost trastuzumaba (15-17).

Zaviralci žilnega endotelnega rastnega faktorja (VEGF) so prav tako skupina zdravil, ki lahko povzročata okvaro miokarda po tipu II, kar lahko vodi v nastanek srčnega popuščanja. Mehanizem kardiotoksičnosti je kompleksen, saj ti v celici zavirajo več signalnih poti hkrati. Na miokard vplivajo tako protitelesa proti VEGF (bevacizumab, ramucirumab) kot tudi inhibitorji tirozinske kinaze (2). V metaanalizi več kot 10.000 bolnikov je bilo tveganje za nastanek srčnega popuščanja 2,69-krat večje v primerjavi s kontrolnimi skupinami, v ka-

terih se bolniki niso zdravili z zaviralci VEGF. Metaanaliza je zajela zdravljenje z naslednjimi tirozin-kinaznimi inhibitorji: sunitinibom, sorafenibom, pazopanibom, aksitinibom, vandetanibom, cabozantinibom, ponatinibom in regorafenibom (18). Napoved izida in dinamiko posledic kardiotoksičnosti zaviralcev VEGF je težko oceniti, saj se v večji meri ta zdravila uporabljajo za zdravljenje metastatske bolezni. Zato večina bolnikov umre, preden bi se razvile pozne posledice zdravljenja (2).

### 2.3 Poškodbe miokarda po zdravljenju z obsevanjem

Škodljivi učinki radioterapije na srce so poznani že dolgo (5). Srčno popuščanje po obsevanju se lahko pokaže akutno kot miokarditis, pogosteje pa se pojavi po daljšem obdobju (več letih, celo desetletjih (19)). Obsevanje lahko povzroči endotelno, mikrovaskularno in makrovaskularno poškodbo, poškodbe in okvare zaklopk ter perikarditis. Srčno popuščanje po radioterapiji nastane zaradi intersticijske fibroze miokarda (19), klinično sliko pa določa količina in razporeditev nastale fibroze (19,20). Fibroza miokarda se ponavadi razvije pri obsevalnem odmerku nad 30 Gy (19). Prisotnost klasičnih dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni ter morebitno zdravljenje s kardiotoksičnimi zdravili še dodatno zvišajo verjetnost nastanka srčnega popuščanja pri bolnikih, ki so bili v sklopu zdravljenja raka tudi obsevani (2,5). Največkrat vidimo škodljive učinke obsevanja pri bolnicah, zdravljenih zaradi zgodnjega raka dojke, ali pri bolnikih po zdravljenju limfoma v mediastinumu (19), pri katerih srca ne moremo v celoti izločiti iz obsevanega polja. Pomembno je vedeti, da se srčno popuščanje lahko pojavi tudi desetletja po obsevanju mediastinuma (21).

## 2.4 Novejša zdravila in imunoterapija

V srčno popuščanje lahko vodijo tudi ishemični srčni dogodki, ki se pojavljajo pri zdravljenju z različnimi kemoterapevtiki (fluoropirimidini, derivati platin) kot tudi pri zdravljenju s tarčnimi zdravili (zaviralci VEGF), po zdravljenju z radioterapijo ali po zdravljenju s hormonskimi zdravili, npr. aromatazni inhibitorji, s katerimi več let zdravimo bolnice z rakom dojk (2,22). Pravi razcvet v onkologiji trenutno doživlja imunoterapija, zlasti zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk, ki povzročata sicer redke neželene učinke na srcu, saj se pojavijo sv manj kot 1 % (23)). Zaviralci imunskih kontrolnih točk delujejo po mehanizmu sprostitve imunskega sistema, ki potem napade tumorske, občasno pa tudi lastne celice. Zaenkrat smo našli v literaturi opise nekaj primerov miokarditisa, (tudi fulminantno potekajočih), ki so nastali v sklopu zdravljenja z imunoterapijo (24–26). Dolgoročne posledice zdravljenja z imunoterapijo na srčno-žilni sistem zaenkrat še niso znane, saj gre za novejša zdravila in dolgoročnih izkušenj z njimi še ni.

## 3 Možnosti preprečevanja srčnega popuščanja pri onkoloških bolnikih

### 3.1 Splošno presejanje

Pri vsakem bolniku, ki ga bomo zdravili z enim od možno kardiotoksičnih zdravil, je potrebno najprej določiti osnovne dejavnike tveganja za razvoj kardiotoksičnosti (Tabela 1) ter z nefarmakološkimi ukrepi poskušati vplivati na tiste dejavnike, ki se lahko uredijo (spodbujanje k zdravemu življenjskemu slogu, redna aerobna vadba, prenehanje

kajenja in opustitev pitja alkoholnih pijač) (2). Nadaljnje presejalne metode so nato laboratorijske (določitve natriuretičnih peptidov, določitve troponina I ali T) in slikovne (ehokardiografija, magnetnoresonančno slikanje srca, izotopna ventrikulografija levega prekata). Priporočila Evropskega združenja za kardiologijo sicer dopuščajo izbiro glede na lokalno dostopnost ter zmožnosti (slabša dostopnost magnetnoresonančnega slikanja in izotopne ventrikulografije), vendar priporočajo uporabo istega algoritma pri sledenju posameznega bolnika (2). Objavljenih je bilo tudi več različnih točkvalnih napovednih modelov kardiotoksičnosti, ki pa se še niso prospektivno validirali, zato jih v vsakodnevni praksi širše ne uporabljamo (2,5). Predlagane diagnostične metode so predstavljene v Tabeli 2. V začetku leta 2020 so bila objavljena tudi priporočila Evropskega združenja za internistično onkologijo (ESMO) za nadziranje in kardiološko obravnavo onkoloških bolnikov (6).

#### 3.1.1 Ehokardiografija

Kot glavna metoda presejanja se priporoča ehokardiografija. Če je le možno, se priporoča 3D ocena iztisnega deleža levega prekata, kolikor pa 3D ocena IDLP ni možna, pa smernice še vedno priporočajo oceno iztisnega deleža levega prekata z 2D metodo po Simpsonu (2,4,6). Okvara miokarda zaradi kardiotoksičnosti se opredeli kot upad IDLP za 10 % pod spodnjo normalno mejo (4). Če med zdravljenjem s kardiotoksičnimi kemoterapevtiki zabeležimo znake okvare miokarda, je potrebno ultrazvočno preiskavo srca zaradi potrditve kardiotoksičnosti ponoviti po 2–3 tednih (4).

Zaradi ponovljivosti metode se priporoča, da preiskavo, če je le mogoče, opravlja isti preiskovalec (4). Uporaba ehokardiografije s kontrastom je smi-

selna pri slabi vidljivosti. Stresna ehokardiografija lahko opozori na bolnike z visokim tveganjem za razvoj kardiotoksičnosti, čeprav zaenkrat še ni dovolj podatkov, ki bi podpirali rutinsko uporabo te preiskave pri presejanju bolnikov pred začetkom onkološkega zdravljenja (2). Meritve deformacije miokarda se zelo priporočajo, saj z oceno GLS (*angl.* global longitudinal strain) ugotovimo moteno sistolično funkcijo miokarda, še preden pride do znižanja globalnih parametrov sistolične funkcije miokarda (največkrat uporabljamo IDLP) (27). O kardiotoksičnosti govorimo, ko se GLS zmanjša za 12 % ali več od izhodiščne vrednosti, ali pa kadar gre za absolutno znižanje za 5 ali več (6). GLS naj bi bil boljše ponovljiv z manjšimi odstopanji variabilnosti kot klasično merjenje IDLP (6). Diastolična disfunkcija se pogosto ugotovi pri bolnikih z rakom tako pred začetkom zdravljenja kot med zdravljenjem. Zaenkrat nimamo dokazov, ki bi podpirali spremembe načrta bolnikovega onkološkega zdravljenja zgolj na osnovi prisotnosti diastolične disfunkcije (2).

Izotopna ventrikulografija in magnetnoresonančno slikanje (MRI)

Izotopna ventrikulografija je dobro ponovljiva metoda, vendar bolnika izpostavi sevanju in da veliko manj informacij o morfolgiji in strukturi srca kot ehokardiografija (5). MRI srca je natančna slikovna metoda, ki da veliko informacij o strukturi in funkciji miokarda, največkrat pa jo uporabljamo kot dopolnilno metodo za razjasnitev vzroka disfunkcije levega prekata (28). Uporabna je tudi za oceno perikarda, zlasti pri bolnikih, ki so jim obsevali prsni koš. Uporaba Gadolinijevega kontrastnega sredstva omogoči najnatančnejše oceniti fibrozo miokarda od vseh ostalih slikovnih modalitet (2,28). Vendar lahko s to metodo zaradi same narave zajema slike

in večinoma kvalitativne analize zgrešimo difuzno fibrozo miokarda po zdravljenju z antraciklini (28).

Določanje serumskih bioloških označevalcev poškodbe miokarda in srčnega popuščanja

Določitev serumskih bioloških označevalcev poškodbe miokarda in srčnega popuščanja je verjetno smiselna pri zgodnjem odkrivanju kardiotoksičnosti, vendar le na podlagi njihovih povišanih vrednosti, a brez drugih dokazov disfunkcije miokarda, prekinitve ali sprememba onkološkega zdravljenja ni na mestu (2,6). Potrebne so dodatne raziskave za opredelitev optimalnega časovnega okvira za določanje teh bioloških označevalcev ter njihovih referenčnih vrednosti, ki bi usmerjale nadaljnje ukrepe ter napovedovale izid pri bolniku (2,5,6). Posamezna priporočila za določanje serumskih označevalcev glede na uporabljeno metodo zdravljenja so predstavljena v nadaljevanju.

Priporočila ESC zaključujejo, da se morata izbor metod in pogostnost izvajanja nadzora kardiotoksičnosti med/po onkološkem zdravljenju prilagoditi vsakemu bolniku posebej kot tudi dostopnosti ter zmožnostim v okolju obravnave (2).

## 3.2 Presejanje glede na vrsto onkološkega zdravljenja

### 3.2.1 Antraciklini

Za vse bolnike, ki imajo predvideno zdravljenje z antraciklini, se priporoča izhodiščna ocena srčne funkcije (2,4,6,29). Če je sistolična funkcija znižana (IDLP pod 40 %) oziroma je prisotna pomembna patologija na zaklopkah, je potreben posvet s kardiologom oziroma razmislek o zamenjavi terapevtskega režima (opustitev antraciklinov, zamenjava za drugo, nekardiotoksično zdravilo (29)). Pri zdravljenju z višjimi

odmerki antraciklinov je treba ponovno oceniti srčno funkcijo (ehokardiografija, vključujoč 3D oceno IDLP in GLS) (4) takoj, ko se doseže kumulativni odmerek doksorubicina  $250 \text{ mg/m}^2$  ali ekvivalentni odmerek drugega antraciklina, nato pa pred vsakimi dodatnimi v višini  $50 \text{ mg/m}^2$  (2,4,6,30). Priporoča se tudi ultrazvočno spremljanje 12 in 18 mesecev od začetka zdravljenja z antraciklini, ne glede na prejeti kumulativni odmerek (6,29,30). Po zaključku zdravljenja z antraciklini je po novih priporočilih ESMO smiselno bolnika spremljati z UZ 6–12 mesecev in 2 leti po zaključku zdravljenju, če nima simptomov (6).

Pri bolnikih, ki bodo prejeli antracikline, se priporoča tudi izhodiščna določitev serumskih bioloških označevalcev za poškodbo srčne mišice in srčnega popuščanja – visoko občutljiv troponin I ali T ter natriuretični peptidi (2,6). Meritve troponina ter natriuretičnih peptidov so smiselne ob vsakem ciklusu antraciklinov (6). Zgodnji porast vrednosti troponina I ob zdravljenju z antraciklini je v 34 % povezan z nastankom diasto-

lične disfunkcije (31). Troponin je pri tej populaciji uporaben zlasti zaradi svoje visoke negativne napovedne vrednosti. To pomeni, da imajo bolniki, pri katerih ob zdravljenju z antraciklini porasta troponina ni, le minimalno tveganje za nastanek zgodnje kardiotoksičnosti (32). Vendar pa zaenkrat še ni bilo dokazano, da bi redno določanje troponina preprečilo oziroma zmanjšalo število srčnih dogodkov zaradi pozne kardiotoksičnosti po zdravljenju z antraciklini (2). Priporočila ESC zaključujejo, da nam porast katerega koli od serumskih bioloških označevalcev poškodbe srčne mišice in srčnega popuščanja lahko opredeli bolnike, ki so bolj ogroženi za nastanek srčnega popuščanja in verjetno potrebujejo skrbnejši nadzor (2). Nova priporočila ESMO pa svetujejo uvedbo kardioprotektivnega zdravljenja na podlagi zabeleženega porasta troponina (6).

V raziskavi Cardinalove s sodelavci se je v analizi preko 2.500 bolnikov izkazalo, da gre v večini primerov antraciklinske kardiotoksičnosti za disfunkcijo levega prekata brez simptomov, ki se zgodi v

**Tabela 3:** Povzetek priporočil za sledenje bolnikov (2,4,6,24,25). 1 – če gre za zdravljenje metastatske bolezni, se priporoča izhodiščna ocena in nato nadaljnje ocene glede na potek bolezni ter klinično sliko. \* – če je le mogoče, se priporoča 3D ocena, sicer 2D. \*\* – lahko se sledenje izvaja tudi z izotopno ventrikulografijo, vendar se priporoča ehokardiografija. \*\*\* – upošteva se merilo, ki je izpolnjeno prej. VEGF – vaskularni endotelni rastni faktor, GLS – globalni longitudinalni strain.

Način zdravljenja	Priporočila
Zdravljenje z antraciklini <sup>1</sup>	Izhodiščna ocena z ehokardiografijo, vključujoč 3D* oceno IDLP, GLS in troponin I (ali izotopna ventrikulografija**). Ehokardiografija z GLS ob doseženem kumulativnem odmerku doksorubicina $250 \text{ mg/m}^2$ , nato pa po vsakih dodatnih $50 \text{ mg/m}^2$ . Ehokardiografija 6–12 mesecev in 2 leti od začetka zdravljenja.
Zdravljenje s trastuzumabom <sup>1</sup>	Izhodiščna ocena z ehokardiografijo, vključujoč 3D* oceno IDLP, GLS in troponin I Ehokardiografija vsake 3 mesece zdravljenja, ki vključuje GLS ter določitev troponina I. Ehokardiografija še 12 in 18 mesecev od začetka zdravljenja.
Zdravljenje z zaviralci VEGF	Izhodiščna ocena z ehokardiografijo. Pri bolnikih z visokim tveganjem ponovna ocena po 2–4 tednih zdravljenja. Ehokardiografija vsakih 6 mesecev.
Zdravljenje z radioterapijo	Če se je bolnik zdravil tudi z drugimi kardiotoksičnimi snovmi glej priporočila: začetek presejanja 5 let po končanem zdravljenju ali po 30. letu starosti***



prvem letu po zdravljenju (9). To govori v prid rednemu presejanju vseh bolnikov po končanem antraciklinskem zdravljenju. Ista delovna skupina je tudi ugotovila, da ob antraciklinski kardiotoksičnosti zagotavlja vodi zgodnje uvajanje terapije srčnega popuščanja (v njihovem primeru z enalaprilom in karvedilolom) v bistveno učinkovitejše zdravljenje srčnega popuščanja, kar še dodatno podpira redno ultrazvočno spremljanje bolnikov, zdravljenih z antraciklini (11).

### 3.2.2 Trastuzumab

Podobno kot pred začetkom zdravljenja z antraciklini se pred začetkom zdravljenja s trastuzumabom priporoča izhodiščno ultrazvočno oceniti delovanje srca. Med zdravljenjem s trastuzumabom se pri asimptomatskih bolnikih ultrazvočna ocena delovanja srca priporoča vsake 3 mesece zdravljenja (2,4,6,29). Če je ultrazvočni izvid normalen, se priporoča ultrazvočno sledenje še 6–12 mesecev in 2 leti po zaključenem zdravljenju (4,6) oz. še 12 in 18 mesecev od začetka zdravljenja (29,30). Pri bolnikih z visokim tveganjem za nastanek kardiotoksičnosti se priporoča tudi redno določanje troponina (2). Povišane vrednosti troponina so bile pri dopolnilnem zdravljenju s trastuzumabom namreč povezane z nastankom akutne kardiotoksičnosti ter z razvojem trajnih okvar miokarda (33). V raziskavi Sawaya s sodelavci sta se visoko občutljivi troponin I ter GLS, določena po zdravljenju z antraciklini in pred začetkom zdravljenja s trastuzumabom, izkazala za napovedna dejavnika s trastuzumabom povezane kardiotoksičnosti s 93-odstotno občutljivostjo in z 91 % negativne napovedne vrednosti (34).

### 3.2.3 Zaviralci VEGF

Natančni časovni okvir sledenja srčne funkcije pri zdravljenju z zaviralci VEGF

še ni določen. Vsekakor je priporočljivo v izhodišču oceniti delovanja srca, nato pa pri bolnikih z visokim tveganjem ponovno oceniti stanje po 2–4 tednih od začetka zdravljenja s sunitinibom, so-rafenibom in pazopanibom ter nadaljnje spremljati stanje vsakih 6 mesecev (2). Priporočljive so tudi stalne meritve krvnega tlaka (arterijska hipertenzija je eden najpogostejših stranskih učinkov tega zdravljenja) ter prilagoditve antihipertenzivne terapije v luči urejanja dejavnikov bolnikovega srčno-žilnega tveganja (6).

### 3.2.4 Radioterapija

Glavne možnosti preventive poškodb miokarda pri zdravljenju z radioterapijo so izboljšane tehnike obsevanja, ki so natančnejše in bolj frakcionirane z nižjimi odmerki in manjšimi poškodbami okolnega tkiva (19). Po zdravljenju z obsevanjem so priporočila za presejanje precej različna. Večinoma se priporoča začetek presejanja 5 let po zaključenem zdravljenju ali po 30. letu starosti. Odvisno je od tega, katero merilo je izpolnjeno prej (19). Nato pa se spremljanje nadaljuje vsakih 3–5 let (6). Velikokrat pa gre za bolnike, ki so bili hkrati zdravljeni tudi z antraciklini ali trastuzumabom, zato v tem primeru sledimo smernicam, ki veljajo za sledenje po zdravljenju s temi zdravili. Priporočajo se v prvi vrsti metode, ki ne obremenjujejo bolnika s sevanjem in so neinvazivne (19).

### 3.2.5 Imunoterapija

Priporočila za sledenje bolnikov, ki se zdravijo z imunoterapijo (zlasti z zaviralci imunskih kontrolnih točk), temeljijo na konsenzu strokovnjakov s podatki iz retrospektivnih analiz ali opazovalnih prospektivnih študij. Če bolnik med zdravljenjem razvije simptome, ki govorijo v prid kardiotoksičnosti, se je potrebno takoj posvetovati s kardiologom,

določiti serumske biološke označevalce, odrediti ehokardiografijo oziroma magnetnoresonančno slikanje srca, če sumimo na miokarditis. Redno presejanje asimptomatskih bolnikov ali dolgoročno kardiološko spremljanje bolnikov ni potrebno. Svetuje se le spremljanje tistih bolnikov, pri katerih je prišlo do kardiotoksičnosti (6).

Priporočila za kardiološko sledenje bolnikov med onkološkim zdravljenjem in po njem povzema Tabela 3.

## 4 Preprečevanje in zdravljenje srčnega popuščanja, povzročene ga z onkološkim zdravljenjem

### 4.1 Preprečevanje srčnega popuščanja pri onkoloških bolnikih

Profilaktična uporaba kardioprotektivnih zdravil (zaviralcev ACE, sartanov, blokatorjev beta in mineralokortikoidnih antagonistov) pri vseh bolnikih zaenkrat zaradi neenotnih podatkov v literaturi glede učinkovitosti tovrstnega pristopa še ni širše sprejeta. Cochranova metaanaliza (13), ki je zajela vse do tedaj objavljene randomizirane raziskave kardioprotektivnih zdravil pri bolnikih z rakom, je pokazala, da nobeno od testiranih zdravil ni statistično značilno obvarovalo srce. V dveh manjših raziskavah s 50 bolniki sta se karvedilol (35) in nebivolol (36) izkazala kot učinkovita pri preprečevanju znižanja IDLP, v retrospektivni analizi 315 bolnikov pa so bolniki, ki so jemali blokatorje beta med onkološkim zdravljenjem, imeli manjšo incidenco srčnega popuščanja pri zdravljenju tako z antraciklini kot s trastuzumabom (37). Prospektivna, randomizirana raziskava OVERCOME je dokazala nižjo pojavnost srčnega po-

puščanja in znižanja IDLP pri preventivni uporabi kombinacije enalapрила in karvedilola pri bolnikih, zdravljenih z antraciklini (38). Objavljeni sta bili tudi dve raziskavi s pozitivnimi učinki na sartan valsartan (39) in telmisartan (40). Pokazali sta, da lahko sartani (valsartan) ob zdravljenju z antraciklini uspešno preprečijo prehodni porast končnega diastoličnega premera levega prekata ter spremembe intervala QTc v EKG (39) in preprečijo upad GLS, kar omogoči telmisartan (40). V raziskavi 83 bolnic z rakom dojke, zdravljenih z antraciklini, se je dodatno izkazalo še, da profilaktično jemanje spironolaktone uspešno preprečuje razvoj tako sistolične kot diastolične disfunkcije miokarda (41). Pri bolnikih, ki so imeli pozitivno vrednost troponina med zdravljenjem z antraciklini, se je izkazalo, da jemanje zaviralca ACE pomembno zmanjšuje upad IDLP in verjetnost nastanka srčnega popuščanja (42). Opazovalna retrospektivna analiza na približno 200 bolnicah z rakom dojke, ki so prejemale zdravljenje z antraciklini, pa je dokazala, da so bile bolnice manjkrat hospitalizirane zaradi simptomatskega srčnega popuščanja, če so kontinuirano jemale statine, kot tiste, ki statinov niso prejemale ali jih niso jemale kontinuirano (43). Trenutno potekajo prospektivne randomizirane raziskave o kardioprotektivni vlogi statinov.

Na osnovi teh podatkov priporočila ESC svetujejo razmislek o uvedbi kardioprotektivnega zdravljenja pri bolnikih s pozitivno vrednostjo troponina I (2). Smernice ESMO pa svetujejo uvedbo kardioprotektivnih zdravil (zaviralci ACE, sartani ter blokatorji beta) pred začetkom zdravljenja pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za kardiotoksičnost, če bodo zdravljeni s kardiotoksičnimi zdravili (6). Dekszazosan je kot kardioprotektivno zdravilo se priporoča le še pri zdravljenju metastatskega raka

dojke, če je bil že dosežen maksimalni kumulativni odmerek doksorubicina 300 mg/m<sup>2</sup> (6,29).

Smernice ESMO priporočajo uvedbo kardioprotektivnih zdravil tudi pri bolnikih na zdravljenju z antraciklini še brez simptomov, pri katerih ugotovimo padec IDLP za več kot 10 % od izhodiščne meritve na 50 % ali na znižanje IDLP 40–50 %. Prav tako priporočajo uvedbo zdravil pri bolnikih še brez simptomov, zdravljenih s trastuzumabom in padcem IDLP za več kot 10 % od izhodišča ali znižanje IDLP 40–50 %. Novost v priporočilih ESMO v primerjavi s smernicami ESC je priporočilo o uvedbi kardioprotektivne terapije pri bolnikih brez simptomov z normalnim IDLP, ne glede na vrsto kardiotoksičnih zdravil in znižanjem GLS (absolutno znižanje za 5 % ali več ali relativno znižanje za 12 % ali več). Prav tako priporočila ESMO svetujejo uvedbo kardioprotektivne terapije pri bolnikih, zdravljenih z antraciklini, pri katerih med zdravljenjem ugotovimo povišani troponin (ob seveda hkratni izključitvi ishemične srčne bolezni) (6).

Raziskav ali priporočil o kardioprotektivni obravnavi ob zdravljenju z imunoterapijo zaenkrat še ni.

## 4.2 Zdravljenje srčnega popuščanja pri onkoloških bolnikih

Če se pri onkološkem bolniku razvije sindrom srčnega popuščanja, sta potrebna čimprejšnje dokončno diagnosticiranje vzrokov za srčno popuščanje in uvedba kardioprotektivnih zdravil glede na veljavna priporočila ESC (44).

Tudi pri onkoloških bolnikih je pri diagnosticiranju etiologije srčnega popuščanja potrebno pomisliti na klasične vzroke srčnega popuščanja (ishemično bolezen srca, bolezen zaklopk, okvaro srca zaradi hipertenzije in kardiomio-

patije). V nekaterih primerih lahko namreč (npr. z revaskularizacijo miokarda, popravno/menjavo zaklopk, ureditvijo krvnega tlaka) pomembno vplivamo na potek in izid zdravljenja srčnega popuščanja (44). Z onkološkim zdravljenjem povezana toksična kardiomiopatija je navadno diagnoza, ki jo postavimo, ko izključimo vse ostale, pogostejše vzroke za srčno popuščanje. Dokončna diagnoza toksične kardiomiopatije je sicer histološka. Toda biopsijo miokarda v praksi napravimo le v primerih, ko z neinvazivnimi preiskavami diagnoze ne moremo dokazati dovolj zanesljivo ali pa, ko bi histološki izvid lahko pomembno spremenil nadaljnje onkološko zdravljenje ali pa zdravljenje srčnega popuščanja.

Neodvisno od diagnosticiranja etiologije srčnega popuščanja moramo takoj, ko pri bolniku dokažemo srčno popuščanje (klinična slika, povišani natriuretični peptidi, znaki okvare srca na ehokardiografiji), pričeti uvajati kardioprotektivna zdravila. Vedno več je namreč dokazov, da je zgodnje uvajanje povezano z večjim uspehom zdravljenja toksične kardiomiopatije (45). Pri bolnikih s toksično kardiomiopatijo, ki je nastala zaradi onkološkega zdravljenja, veljajo enaka načela zdravljenja srčnega popuščanja kot pri splošni populaciji. Pri bolnikih, ki razvijejo fenotip srčnega popuščanja z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata (IDLP < 40 %; t. i. HF<sub>r</sub>EF); zdravljenje temelji na kombinaciji zaviranja renin-angiotenzin-aldosteronske osi (z zaviralci ACE, sartani, blokatorji receptorjev beta in mineralokortikoidnimi antagonisti) ter nevrohumoralne modulacije z neprilizin-skimi zaviralci (z njimi nadomestimo zaviralce ACE oz. sartane). Napovedna vloga tega zdravljenja je pri bolnikih s fenotipom srčnega popuščanja z ohranjenim iztisnim deležem (IDLP > 50 %; t. i. HF<sub>p</sub>EF) manj jasna. Zaenkrat očitnih

dokazov za uporabo kardioprotektivnih zdravil pri tej populaciji bolnikov ni. Ne glede na fenotip srčnega popuščanja pri onkoloških bolnikih s srčnim popuščanjem uporabljamo tudi simptomatska zdravila (diuretike, nitrate, digoksin), s katerimi učinkovito zmanjšujemo simptome in znake srčnega popuščanja, ne vplivamo pa na izid bolezni.

Trajanje zdravljenja srčnega popuščanja pri onkoloških bolnikih ni jasno opredeljeno. Glede vrste in trajanja zdravljenja se odločamo glede na bolnikove izhodiščne laboratorijske in slikovne izvide, glede na njihove trende izboljševanja ali slabšanja ter glede na bolnikovo počutje. Pri popolni restituciji srčne funkcije lahko ob vztrajajočih normalnih laboratorijskih in slikovnih izvidih razmišljamo o zmanjšanju ali celo ukinitvi kardioprotektivnih zdravil (za slednje se odločamo redko). Pri slabšanju srčnega popuščanja kljub optimalnem zdravljenju z zdravili pa tudi pri tej populaciji bolnikov pride v poštev razmislek o drugih ukrepih (npr. resinhronizacijski srčni spodbujevalnik). Pri bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem pa velja poskusiti z infuzijo levosimendana (44). Ker je aktivna maligna bolezen oz. maligna bolezen v zadnjih 5 letih absolutni zadržek za presadi-

tev srca oz. mehansko podporo krvnega obtoka, onkološki bolniki pa za tovrstno zdravljenje večinoma niso primerni. V primeru pa, da je od zaključka zdravljenja minilo že več kot 5 let in so bolniki v stabilni remisiji, sta presaditev srca oz. mehanska podpora obtoka možni tudi pri teh bolnikih. Dokončno mnenje glede tega pri nas vedno poda transplantacijski konzilij programa za napredovalo srčno popuščanje in transplantacije srca.

## 5 Zaključek

Srčno popuščanje je pomembna posledica onkološkega zdravljenja. Pravočasno diagnosticiranje, zgodnje zdravljenje ter napotitev v kardiološko obravnavo lahko pomembno izboljša izid pri bolnikih, ki po sicer uspešnem onkološkem zdravljenju razvijejo srčno popuščanje. V svetu zaradi vse večjega števila kardio-onkoloških bolnikov ustanavljajo fokusirane kardio-onkološke centre, ki zagotavljajo bolj standardizirano obravnavo teh bolnikov. Tovrstnega modela obravnave zaenkrat pri nas še ni. Tako pravočasno in kakovostno obravnavo kardio-onkoloških bolnikov zagotavljamo z dobrim sodelovanjem med onkologom, družinskim zdravnikom ter kardiologom.

## Literatura

1. Rak v Sloveniji 2015. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2016.
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodríguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768-801.
3. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol.* 2005;23(13):2900-2.
4. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. 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. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(9):911-39.
5. Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. *Circ Heart Fail.* 2016;9(1):e002661.

6. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al.; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31(2):171-90.
7. Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, Azarova AM, Tsai YC, Ban Y, et al. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res.* 2007;67(18):8839-46.
8. Blanco JG, Sun CL, Landier W, Chen L, Esparza-Duran D, Leisenring W, et al. Anthracycline-related cardiomyopathy after childhood cancer: role of polymorphisms in carbonyl reductase genes—a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1415-21.
9. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131(22):1981-8.
10. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA.* 1991;266(12):1672-7.
11. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(3):213-20.
12. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, Onitilo AA, Freedman AN, Delate T, et al.; 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(17):1293-305.
13. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4(4):CD006243.
14. Žgajnar J. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojk. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2014.
15. 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(3):791-800.
16. Krop IE, Suter TM, Dang CT, Dirix L, Romieu G, Zamagni C, et al. 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(10):1136-42.
17. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, de Azambuja E, Dueck AC, Viale G, et al. 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(10):1034-42.
18. Ghatalia P, Morgan CJ, Je Y, Nguyen PL, Trinh QD, Choueiri TK, et al. Congestive heart failure with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;94(2):228-37.
19. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(23):2319-28.
20. Filopei J, Frishman W. Radiation-induced heart disease. *Cardiol Rev.* 2012;20(4):184-8.
21. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, Krol AD, Petersen EJ, Raemaekers JM, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med.* 2015;175(6):1007-17.
22. Matthews A, Stanway S, Farmer RE, Strongman H, Thomas S, Lyon AR, et al. Long term adjuvant endocrine therapy and risk of cardiovascular disease in female breast cancer survivors: systematic review. *BMJ.* 2018;363:k3845.
23. Haanen J, Carbone F, Robert C, Kerr K, Peters S, Larkin J, et al. Management of Toxicities from Immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2017;28(4):iv119-42.
24. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1749-55.
25. Tadokoro T, Keshino E, Makiyama A, Sasaguri T, Ohshima K, Katano H, et al. Acute lymphocytic myocarditis with anti-PD-1 antibody nivolumab. *Circ Heart Fail.* 2016;9(10):e003514.
26. Läubli H, Balmelli C, Bossard M, Pfister O, Glatz K, Zippelius A. Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. *J Immunother Cancer.* 2015;3(1):11.
27. 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(5):493-8.
28. Thavandiranathan 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(6):1080-91.
29. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al.; ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23(7):vii155-66.
30. Hamo CE, Bloom MW, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 2: Prevention, Treatment, Guidelines, and Future Directions. *Circ Heart Fail.* 2016;9(2):e002843.
31. Cardinale D, Bacchiani G, Beggiato M, Colombo A, Cipolla CM. Strategies to prevent and treat cardiovascular risk in cancer patients. *Semin Oncol.* 2013;40(2):186-98.
32. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation.* 2004;109(22):2749-54.

33. Cardinale D, Colombo A, Torrasi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol*. 2010;28(25):3910-6.
34. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(5):596-603.
35. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2258-62.
36. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, Akkaya H, Kaya EG, Akpek M, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):2306-10.
37. 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(3):420-6.
38. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, de Caralt TM, et al. 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(23):2355-62.
39. Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, Nakane T, Nakamae M, Ohta K, et al. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer*. 2005;104(11):2492-8.
40. Cadeddu C, Piras A, Mantovani G, Deidda M, Dessì M, Madeddu C, et al. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment. *Am Heart J*. 2010;160(3):487.e1-7.
41. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, Inanc M, Dogan A, Yazici C, et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(1):81-9.
42. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006;114(23):2474-81.
43. 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(23):2384-90.
44. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
45. Fadol AP. Management of Chemotherapy-Induced Left Ventricular Dysfunction and Heart Failure in Patients With Cancer While Undergoing Cancer Treatment: the MD Anderson Practice. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:24.