

Stanowisko ESC dotyczące toksycznego wpływu leczenia onkologicznego na układ sercowo-naczyniowy w 2016 roku, opracowane pod auspicjami Komisji ESC do spraw Wytycznych Postępowania

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw toksycznego wpływu leczenia onkologicznego na układ sercowo-naczyniowy

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: Jose Luis Zamorano*, przewodniczący (Hiszpania), Patrizio Lancellotti*, współprzewodniczący (Belgia), Daniel Rodriguez Muñoz (Hiszpania), Victor Aboyans (Francja), Riccardo Asteggiano (Włochy), Maurizio Galderisi (Włochy), Gilbert Habib (Francja), Daniel J. Lenihan¹ (Stany Zjednoczone), Gregory Y.H. Lip (Wielka Brytania), Alexander R. Lyon (Wielka Brytania), Teresa Lopez Fernandez (Hiszpania), Dania Mohty (Francja), Massimo F. Piepoli (Włochy), Juan Tamargo (Hiszpania), Adam Torbicki (Polska), Thomas M. Suter (Szwajcaria)

Komisja ESC do spraw Wytycznych Postępowania (CPG): Jose Luis Zamorano, przewodniczący (Hiszpania), Victor Aboyans (Francja), Stephan Achenbach (Niemcy), Stefan Agewall (Norwegia), Lina Badimon (Hiszpania), Gonzalo Barón-Esquivias (Hiszpania), Helmut Baumgartner (Niemcy), Jeroen J. Bax (Holandia), Héctor Bueno (Hiszpania), Scipione Carerj (Włochy), Veronica Dean (Francja), Çetin Erol (Turcja), Donna Fitzsimons (Wielka Brytania), Oliver Gaemperli (Szwajcaria), Paulus Kirchhof (Niemcy/Wielka Brytania), Philippe Kolh (Belgia), Patrizio Lancellotti (Belgia), Gregory Y.H. Lip (Wielka Brytania), Petros Nihoyannopoulos (Wielka Brytania), Massimo F. Piepoli (Włochy), Piotr Ponikowski (Polska), Marco Roffi (Szwajcaria), Adam Torbicki (Polska), António Vaz Carneiro (Portugalia), Stephan Windecker (Szwajcaria)

***Autorzy, do których należy kierować korespondencję:**

Jose Luis Zamorano, Head of Cardiology, University Hospital Ramon Y. Cajal, Carretera De Colmenar Km 9.100, 28034 Madrid, Hiszpania, tel: +34 91 336 85 15, e-mail: zamorano@secardiologia.es; Patrizio Lancellotti, University of Liège Hospital, GIGA Cardiovascular Sciences, Departments of Cardiology, Heart Valve Clinic, CHU Sart Tilman, Liège, Belgia oraz Gruppo Villa Maria Care and Research, Anthea Hospital, Bari, Włochy, tel: +32 4 366 7194, faks: +32 4 366 7195, e-mail: plancellotti@chu.ulg.ac.be

¹Reprezentujący International Cardiology Society (ICOS)

Niniejsze wytyczne ESC opublikowano wyłącznie do użytku prywatnego i edukacyjnego. Nie zezwala się na wykorzystywanie w celach komercyjnych. Żadna część wytycznych ESC nie może być tłumaczona ani kopiowana w żadnej postaci bez wcześniejszej pisemnej zgody ESC. Pozwolenie można uzyskać, zwracając się z pisemną prośbą do wydawnictwa *Oxford University Press*, wydawcy czasopisma *European Heart Journal* i strony upoważnionej do wydawania takich zezwoleń w imieniu ESC (journals@permissions@oup.com).

Oświadczenie: Wytyczne ESC reprezentują stanowisko tego towarzystwa i powstały po dokładnej ocenie dowodów naukowych dostępnych w czasie, kiedy przygotowano niniejszy dokument. *European Society of Cardiology* nie ponosi odpowiedzialności w przypadku jakichkolwiek sprzeczności, rozbieżności i/lub niejednoznaczności między wytycznymi ESC a jakimikolwiek innymi oficjalnymi zaleceniami lub wytycznymi wydanymi przez odpowiednie instytucje zdrowia publicznego, zwłaszcza w odniesieniu do właściwego wykorzystywania strategii opieki zdrowotnej lub leczenia. Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej, aby w pełni uwzględniali te wytyczne ESC, gdy dokonują oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Wytyczne ESC nie znoszą jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności pracowników opieki zdrowotnej za podejmowanie właściwych i dokładnych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z danym pacjentem oraz, jeżeli jest to właściwe i/lub konieczne, z opiekunem pacjenta. Wytyczne ESC nie zwalniają też pracowników opieki zdrowotnej z konieczności pełnego i dokładnego rozważenia odpowiednich, oficjalnych uaktualnionych zaleceń lub wytycznych wydanych przez kompetentne instytucje zdrowia publicznego w celu odpowiedniego postępowania z każdym pacjentem w świetle naukowo akceptowanych danych odnoszących się do ich zobowiązań etycznych i zawodowych. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich stosowania (przepisywania).

©The European Society of Cardiology 2016. Wszystkie prawa zastrzeżone.

Prośby o zezwolenia prosimy kierować na adres e-mail: journals.permissions@oup.com

Tłumaczenie: dr n. med. Piotr Jędrusiak; konsultacje tłumaczenia i korekta: prof. dr hab. n. med. Adam Torbicki, dr hab. n. med. Sebastian Szmít, dr hab. n. med. Bronisław Bednarz, prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, dr n. med. Urszula Grochowicz

Recenzenci dokumentu: Stephan Achenbach, koordynator recenzji ze strony CPG (Niemcy), Giorgio Minotti, koordynator recenzji ze strony CPG (Włochy), Stefan Agewall (Norwegia), Lina Badimon (Hiszpania), Héctor Bueno (Hiszpania), Daniela Cardinale (Włochy), Scipione Carerj (Włochy), Giuseppe Curigliano (Włochy), Evandro de Azambuja (Belgia), Susan Dent (Kanada), Çetin Erol (Turcja), Michael S. Ewer (Stany Zjednoczone), Dimitrios Farmakis (Grecja), Rainer Fietkau (Niemcy), Donna Fitzsimons (Wielka Brytania), Oliver Gaemperli (Szwajcaria), Paulus Kirchhof (Niemcy/Wielka Brytania), Philippe Kolh (Belgia), Paul McGale (Wielka Brytania), Piotr Ponikowski (Polska), Juergen Ringwald (Niemcy), Marco Roffi (Szwajcaria), Jeanette Schulz-Menger (Niemcy), Justin Stebbing (Wielka Brytania), Rudolf K. Steiner (Szwajcaria), Sebastian Szmit (Polska), Antonio Vaz Carneiro (Portugalia), Stephan Windecker (Szwajcaria)

Formularze dotyczące potencjalnych konfliktów interesów wszystkich ekspertów zaangażowanych w powstanie niniejszych wytycznych są dostępne na stronie internetowej ESC pod adresem: www.escardio.org/guidelines.

Słowa kluczowe: Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC), chemioterapia, kardiotoxyczność, kardiopneumologia, dysfunkcja mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, niedokrwienie, wczesne wykrywanie, nadzór, leczenie onkologiczne

Spis treści

Skróty i akronimy	1195	2.2.1.1. Fluoropirymidyny	1207
Przedmowa	1196	2.2.1.2. Cisplatyna.....	1208
1. Wprowadzenie	1196	2.2.1.3. Immunoterapia i leczenie ukierunkowane molekularnie	1208
2. Sercowo-naczyniowe powikłania leczenia onkologicznego: patofizjologia i postępowanie.....	1197	2.2.1.4. Radioterapia	1208
2.1. Dysfunkcja mięśnia sercowego i niewydolność serca	1197	2.2.2. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne	1209
2.1.1. Patofizjologia i obraz kliniczny	1197	2.2.3. Podsumowanie	1209
2.1.1.1. Antracykliny.....	1198	2.3. Wady zastawkowe	1209
2.1.1.2. Inne konwencjonalne chemioterapie.....	1199	2.3.1. Patofizjologia i obraz kliniczny	1209
2.1.1.3. Immunoterapia i leczenie ukierunkowane molekularnie....	1199	2.3.2. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne	1210
2.1.1.4. Hamowanie szlaku sygnałowego czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego.....	1200	2.4. Zaburzenia rytmu serca	1210
2.1.1.5. Hamowanie kinazy BCR-ABL....	1201	2.4.1 Patofizjologia i obraz kliniczny	1210
2.1.1.6. Inhibitory proteasomu.....	1201	2.4.1.1. Wydłużenie odstępu QT.....	1210
2.1.1.7. Radioterapia	1202	2.4.1.2. Nadkomorowe zaburzenia rytmu	1211
2.1.2. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne	1202	2.4.1.3. Komorowe zaburzenia rytmu	1211
2.1.2.1. Metody oceny przesiewowej, stratyfikacji ryzyka i wczesnego wykrywania	1202	2.4.1.4. Dysfunkcja węzła zatokowego i zaburzenia przewodzenia	1211
2.1.2.2. Postępowanie kardiologiczne u pacjentów stosujących antracykliny	1204	2.4.2. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne	1211
2.1.2.3. Postępowanie kardiologiczne u pacjentów stosujących leki anti-HER2.....	1204	2.4.2.1. Odstęp QT i czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT.....	1212
2.1.2.4. Postępowanie kardiologiczne u pacjentów stosujących inhibitory VEGF	1204	2.4.3. Podsumowanie	1213
2.1.2.5. Metody przesiewowej oceny i wczesnego wykrywania.....	1204	2.4.3.1. Migotanie i trzepotanie przedsionków.....	1213
2.1.2.6. Narzędzia diagnostyczne wykorzy- stywane do wykrywania toksycznego wpływu na mięsień sercowy	1205	2.4.3.2. Bradykardia lub blok przedsionkowo-komorowy	1213
2.1.3. Podsumowanie	1207	2.5. Nadciśnienie tętnicze.....	1214
2.2. Choroba wieńcowa.....	1207	2.5.1. Patofizjologia i obraz kliniczny	1214
2.2.1. Patofizjologia i obraz kliniczny	1207	2.5.2. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne	1214
		2.5.3. Podsumowanie	1214
		2.6. Powikłania zakrzepowo-zatorowe.....	1215
		2.6.1. Patofizjologia i obraz kliniczny	1215
		2.6.1.1. Zakrzepica tętnicza.....	1215
		2.6.1.2. Zakrzepica żylna i żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.....	1215
		2.6.2. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne	1215

2.7. Choroba naczyń obwodowych i udar mózgu	1216
2.7.1. Patofizjologia i obraz kliniczny	1216
2.7.1.1. Choroba tętnic obwodowych.....	1216
2.7.1.2. Udar mózgu	1216
2.7.2. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne	1216
2.8. Nadciśnienie płucne	1217
2.8.1. Patofizjologia i obraz kliniczny	1217
2.8.2. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne	1217
2.9. Inne powikłania leczenia onkologicznego dotyczące układu sercowo-naczyniowego.....	1218
2.9.1. Choroby osierdza.....	1218
2.9.2. Płyn w opłucnej.....	1218
2.9.3. Dysfunkcja układu autonomicznego.....	1218
2.10. Kardiologiczne powikłania leczenia onkologicznego w szczególnych populacjach pacjentów	1218
2.10.1. Populacja pediatryczna.....	1218
2.10.2. Pacjenci w podeszłym wieku	1219
2.10.3. Kobiety w ciąży	1219
3. Metody prewencji i ograniczania kardiologicznych powikłań leczenia onkologicznego	1219
3.1. Możliwości terapii w celu prewencji lub odwracania dysfunkcji mięśnia sercowego wywołanej przez leczenie onkologiczne.....	1219
3.1.1. Przed kardiotoksycznym leczeniem onkologicznym.....	1219
3.1.2. Pacjenci ze zwiększonym stężeniem troponiny.....	1220
3.1.3. Pacjenci z bezobjawowym zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory podczas leczenia onkologicznego lub po nim	1220
3.1.4. Pacjenci z bezobjawowym zmniejszeniem globalnego skurczowego odkształcenia podłużnego mięśnia sercowego podczas chemioterapii	1220
3.1.5. Pacjenci z niewydolnością serca podczas leczenia onkologicznego oraz po nim.....	1221
3.1.6. Interwencje niefarmakologiczne o działaniu kardioprotekcyjnym u pacjentów z nowotworem.....	1221
3.2. Prewencja incydentów zakrzepowo-zatorowych.....	1221
3.3. Strategie ograniczania powikłań związanych ze stosowaniem poszczególnych metod leczenia.....	1222
3.3.1. Antracykliny.....	1222
3.3.2. Leki anty-HER2	1222
3.3.3. Analogi pirimidyn.....	1222
3.3.4. Inhibitory szlaku sygnałowego VEGF.....	1223
3.3.5. Radioterapia	1223
4. Programy długoterminowego nadzoru nad pacjentami, którzy przebyli leczenie z powodu nowotworu	1223
4.1. Dysfunkcja mięśnia sercowego.....	1223
4.2. Choroby naczyń	1224
4.3. Wady zastawkowe	1224
5. Perspektywy i kierunki przyszłych badań naukowych	1224
6. Dodatek	1226
Piśmiennictwo	1226

Skróty i akronimy

5-FU	5-fluorouracyl
ACE	konwertaza angiotensyny
AF	migotanie przedsionków
ARB	antagonista receptora angiotensynowego
ASE	<i>American Society of Echocardiography</i>
BNP	peptyd natriuretyczny typu B
CAD	choroba wieńcowa
CHA ₂ DS ₂ -VASc (skala)	zastoinowa HF lub dysfunkcja LV: 1 punkt; nadciśnienie tętnicze: 1 punkt; wiek ≥ 75 lat: 2 punkty; cukrzyca: 1 punkt; przebyty udar mózgu: 2 punkty; choroba naczyń: 1 punkt; wiek 65–74 lat: 1 punkt; płeć żeńska: 1 punkt
CI	przedział ufności
CMR	rezonans magnetyczny serca
CPG	<i>Committee for Practice Guidelines</i>
CV	sercowo-naczyniowy
CVD	choroby układu sercowo-naczyniowego
EACVI	<i>European Association of Cardiovascular Imaging</i>
EKG	elektrokardiogram
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
GLS	globalne skurczowe odkształcenie podłużne mięśnia sercowego
HAS-BLED (skala)	nadciśnienie tętnicze: 1 punkt; nieprawidłowa czynność nerek/wątroby: 1 punkt za każde; przebyty udar mózgu: 1 punkt; przebyte krwawienie lub skłonność do krwawień: 1 punkt; chwiejne wartości INR: 1 punkt; podeszły wiek (> 65 lat): 1 punkt; jednoczesne stosowanie niektórych leków/spożywanie alkoholu: 1 punkt za każde
HER2	receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu
HF	niewydolność serca
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany
LMWH	heparyna drobnocząsteczkowa
LV	lewa komora
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory
NOAC	doustne leki przeciwzakrzepowe niebędące antagonistami witaminy K
NT-proBNP	N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PAD	choroba tętnic obwodowych
PAH	tętnicze nadciśnienie płucne
RR	ryzyko względne
QTc	skorygowany odstęp QT
T-DM1	trastuzumab z emtansyną
TKI	inhibitor kinaz tyrozynowych
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
VHD	wada zastawkowa serca
VKA	antagonista witaminy K
VTE	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Przedmowa

Wytyczne i stanowiska ekspertów przygotowywane pod auspicjami Komisji ESC do spraw Wytycznych Postępowania (CPG) są dokumentami podsumowującymi i oceniającymi wszystkie dowody z badań naukowych dotyczące danego zagadnienia, które są dostępne w momencie ich przygotowywania. Ich celem jest ułatwienie lekarzom wyboru najlepszych strategii postępowania u pacjentów obciążonych danym schorzeniem, z uwzględnieniem zarówno wyniku leczenia, jak i stosunku ryzyka do korzyści w przypadku poszczególnych metod diagnostycznych lub terapeutycznych. Celem wytycznych jest pomóc lekarzom w ich codziennej praktyce, jednak ostateczne decyzje dotyczące danego pacjenta muszą być podejmowane indywidualnie przez lekarza prowadzącego w porozumieniu z pacjentem i, w razie potrzeby, z jego opiekunem.

Członkowie Grupy Roboczej, która opracowała niniejsze stanowisko, zostali wybrani przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) spośród specjalistów zaangażowanych w opiekę medyczną nad pacjentami obciążonymi omawianymi chorobami. Wybrani eksperci w danej dziedzinie dokonali dokładnego przeglądu opublikowanych wyników dotyczących postępowania (w tym rozpoznawania, leczenia, prewencji i rehabilitacji) w omawianym schorzeniu zgodnie z zasadami przyjętymi przez CPG. Dokonano krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych, w tym również stosunku ryzyka do korzyści. Uwzględniono szacunkowe obliczenia dotyczące oczekiwanych efektów leczenia w większych populacjach, jeżeli takie dane były dostępne.

Ekspertsi wchodzący w skład zespołów piszących i recenzujących wytyczne wypełnili formularze deklaracji interesów w odniesieniu do wszystkich powiązań, które mogłyby być postrzegane jako rzeczywiste lub potencjalne źródła konfliktów interesów. Formularze te połączono w jeden dokument, który można znaleźć na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Wszelkie zmiany deklaracji interesów, które następują w okresie przygotowywania wytycznych, muszą być zgłaszane do ESC, a formularze — odpowiednio aktualizowane. Grupa Robocza otrzymała wsparcie finansowe wyłącznie od ESC, bez żadnego zaangażowania przemysłu medycznego.

Komisja CPG nadzoruje i koordynuje przygotowywanie nowych wytycznych i stanowisk przez grupy robocze i inne grupy ekspertów. Komisja jest również odpowiedzialna za proces uzyskiwania poparcia dla wytycznych. Te dokumenty CPG są dokładnie analizowane i recenzowane przez CPG oraz zewnętrznych ekspertów. Po wprowadzeniu odpowiednich zmian wytyczne akceptują wszyscy eksperci będący członkami grupy roboczej. Ostateczna wersja dokumentu zostaje przyjęta przez CPG do publikacji w czasopiśmie *European Heart Journal*. Dokumenty CPG opracowano po dokładnej analizie wiedzy naukowej i medycznej oraz wyników badań dostępnych w momencie opracowywania danego dokumentu.

Zadanie opracowywania dokumentów CPG nie ogranicza się jedynie do podsumowania wyników najnowszych badań naukowych, ale ma na celu także stworzenie narzędzi edukacyjnych i programów wdrażania zaleceń. W celu rozpowszechnienia wytycznych opracowywano skrócone wersje kieszonkowe, podsumowujące zestawy przeźroczyste, wersje elektroniczne dla użytkowników urządzeń cyfrowych (takich jak smartfony itd.), a także inne narzędzia edukacyjne w zależności od tematu. Są to wersje skrócone, dlatego też w razie potrzeby należy sięgnąć do pełnej wersji wytycznych, dostępnej bezpłatnie i bez ograniczeń na stronie internetowej ESC. Zaleca się, aby krajowe towarzystwa naukowe należące do ESC tłumaczyły, wdrażały i rozpowszechniały wszystkie dokumenty CPG (wytyczne i stanowiska ekspertów). Należy zwrócić uwagę na konieczność programowego wprowadzania do praktyki klinicznej nowych zaleceń, ponieważ wykazano, że może to korzystnie wpływać na wyniki leczenia.

Potrzebne są również badania przekrojowe i rejestry w celu potwierdzenia, że rzeczywista codzienna praktyka jest zgodna z tym, co zaleca się w wytycznych. W ten sposób będzie można zamknąć obieg, na który składają się wyniki badań klinicznych, przygotowywane wytyczne oraz wprowadzenie ich w życie i rozpowszechnianie w ramach praktyki klinicznej.

Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej, aby w pełni uwzględniali te wytyczne i stanowiska ekspertów opracowane przez CPG, gdy dokonują oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Te dokumenty CPG nie zdejmują jednak w jakikolwiek sposób z pracowników opieki zdrowotnej indywidualnej odpowiedzialności za podejmowanie właściwych i dokładnych decyzji, z uwzględnieniem stanu zdrowia danego chorego oraz po konsultacji z danym pacjentem oraz, jeżeli jest to właściwe i/lub konieczne, również z jego opiekunem. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa także odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich przepisywania/stosowania.

1. Wprowadzenie

Postęp w zakresie terapii umożliwił poprawę przeżywalności pacjentów z nowotworami, ale spowodował również zwiększenie chorobowości i śmiertelności z powodu powikłań leczenia [1, 2]. Do jednych z najczęstszych następstw tego typu należą choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD), dlatego też istnieją coraz większe obawy, że mogą one prowadzić do przedwczesnej chorobowości i zgonów wśród pacjentów, którzy przeżyli nowotwór [3]. Może to być efekt kardiotoksyczności, czyli bezpośredniego wpływu leczenia onkologicznego na czynność i budowę serca lub też następstwo przyspieszonego rozwoju CVD, zwłaszcza w przypadku występowania tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (CV) [4].

Mimo że w ostatnich latach zainteresowanie kardioonkologią jest coraz większe, wiele aspektów CVD wywoływanych

przez radio- i chemioterapię jest jednak wciąż nie w pełni wyjaśnionych. Co więcej, niemożność przewidywania długoterminowych następstw efektów ubocznych leczenia onkologicznego, do których dochodzi w układzie CV, prowadzi do niedostatecznej lub nadmiernej rozpoznawalności CVD, co czasem skutkuje niepowodzeniem zapobiegania zdarzeniom niepożądanym, a niekiedy niewłaściwym przerwaniem potencjalnie ratującej życie terapii onkologicznej.

Złożoność problematyki CVD, będących konsekwencją wcześniejszej terapii onkologicznej, wymaga tworzenia wielodyscyplinarnych zespołów obejmujących specjalistów z zakresu kardiologii, onkologii i innych pokrewnych dziedzin. Wspólne zainteresowanie zapewnieniem optymalnej opieki nad chorymi na nowotwór i pacjentami, którzy przebyli leczenie onkologiczne, jest ważną motywacją do rozwoju zespołów kardiatoonkologicznych. Zakres tej opieki i interakcji między zaangażowanymi dziedzinami nie zostały jednak jeszcze zdefiniowane. Złożoność problemów klinicznych, przed którymi stają kardiatoonkolodzy, będzie wymagać określenia zarówno wymogów szkoleniowych pozwalających na uzyskanie wiedzy i umiejętności niezbędnych do sprawowania optymalnej opieki, jak i warunków praktyki szpitalnej, w których ci eksperci będą działać. Te zespoły kardiatoonkologiczne powinny być również zaangażowane w długoterminowy nadzór nad pacjentami, którzy przebyli leczenie onkologiczne, a u których istnieje możliwość wystąpienia późnych powikłań w obrębie układu CV, w badania nad potencjalnymi nowymi metodami terapii onkologicznej, które mogą się cechować kardiotoxycznością, a także w ocenę zdarzeń sercowych związanych z takim leczeniem.

W niniejszym dokumencie omówiono różne etapy monitorowania układu CV i podejmowania decyzji dotyczących leczenia kardiologicznego przed leczeniem onkologicznym, w jego trakcie i po zakończeniu terapii mogącej wywoływać działania niepożądane w układzie CV. Mimo że ten dokument nie ma rangi formalnych wytycznych, jego celem jest wsparcie specjalistów zaangażowanych w leczenie chorych na nowotwory oraz osób, które przebyły leczenie onkologiczne, poprzez przedstawienie stanowiska ekspertów dotyczącego obecnych standardów opieki nad takimi pacjentami.

Zasadniczo, powikłania leczenia onkologicznego dotyczące układu CV można podzielić na 9 głównych kategorii, które omówiono w niniejszym dokumencie:

- dysfunkcja mięśnia sercowego i niewydolność serca (HF);
- choroba wieńcowa (CAD);
- wady zastawkowe;
- zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza wywołane lekami wydłużającymi odstęp QT;
- nadciśnienie tętnicze;
- choroby zakrzepowo-zatorowe;
- choroba naczyń obwodowych i udar mózgu;
- nadciśnienie płucne oraz
- powikłania osierdziowe.

2. Sercowo-naczyniowe powikłania leczenia onkologicznego: patofizjologia i postępowanie

2.1. DYSFUNKCJA MIĘŚNIA SERCOWEGO I NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

2.1.1. Patofizjologia i obraz kliniczny

Dysfunkcja mięśnia sercowego i HF, często określane mianem 'kardiotoksyczności', są najbardziej niepokojącymi powikłaniami leczenia onkologicznego dotyczącymi układu CV, które mogą być przyczyną zwiększenia chorobowości i śmiertelności. Wspólne wysiłki specjalistów zaangażowanych w leczenie chorych na nowotwory mają zasadnicze znaczenie dla prewencji i terapii kardiotoksyczności bez ograniczania możliwości leczenia onkologicznego w celu maksymalizacji ogólnych wyników terapii u pacjentów [5]. Moment klinicznego ujawnienia się kardiotoksyczności może być bardzo różny: niektóre metody leczenia onkologicznego wywołują powikłania wcześniej po ekspozycji, co może niekorzystnie wpływać na leczenie onkologiczne, podczas gdy inne powodują uszkodzenia serca, które dopiero po latach prowadzą do problemów klinicznych. Ponadto niektóre leki przeciwnowotworowe, np. antracykliny, mogą wywoływać postępującą przebudowę serca jako późną konsekwencję wcześniejszego uszkodzenia miocytów, prowadzącą do odległej kardiomiopatii, podczas gdy inne mogą powodować przemijającą dysfunkcję serca bez długoterminowych następstw.

Przewidywanie długoterminowego rokowania dotyczącego układu CV jest często trudne, ponieważ pacjenci z nowotworami typowo otrzymują wiele leków przeciwnowotworowych, a czasami są również poddawani radioterapii, natomiast efekty kardiotoksyczne mogą wynikać z interakcji między różnymi metodami leczenia [6].

Zaburzenia czynności lewej komory (LV) i HF są stosunkowo częstymi i poważnymi skutkami ubocznymi leczenia onkologicznego. Wśród pacjentów, którzy przebyli nowotwór w dzieciństwie, leczonych antracyklinami i/lub poddawanych radioterapii celowanej na śródpiersie, ryzyko wystąpienia HF w ciągu całego życia jest zwiększone 15-krotnie w porównaniu z odpowiednio dobraną grupą kontrolną [7]. U starszych pacjentów z uprzednio stwierdzonymi czynnikami ryzyka CV krótkoterminowe ryzyko wystąpienia HF również jest zwiększone. Na przykład, wśród pacjentów, którzy przebyli agresywnego chłoniaka nieziarnicznego, 5-letnia zapadalność na jawną klinicznie HF wynosi 17% [8]. Zwiększa się również świadomość występowania dysfunkcji LV lub HF wywołanej przez inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI), zwłaszcza u pacjentów onkologicznych z uprzednio występującymi czynnikami ryzyka CV [9]. W tabeli 1 podsumowano dane na temat częstości występowania dysfunkcji LV w związku ze stosowaniem różnych środków wykorzystywanych w terapii przeciwnowotworowej.

2.1.1.1. Antracykliny

Antracykliny są bardzo skuteczne w leczeniu guzów litych i nowotworów hematologicznych, a unikanie ich stosowania z powodu obaw o kardiologiczne działania niepożądane może niekorzystnie wpływać na rokowanie [22, 23]. Z kolei, antracykliny mogą powodować nieodwracane uszkodzenie serca, co również wpływa na rokowanie [24]. Na przykład, stosowanie doksorubicyny wiąże się z rozwojem zastoinowej HF u 5% pacjentów, gdy osiągnię się łączną dawkę 400 mg/m² w ciągu całego życia, a większe dawki prowadzą do wykładniczego wzrostu ryzyka, nawet do 48% przy dawce 700 mg/m² [10]. Między pacjentami występuje jednak istotna zmienność wrażliwości na antracykliny. Podczas gdy wielu z nich toleruje antracykliny w standardowych dawkach bez odległych powikłań, u innych kardiotoxyczność związana z leczeniem może wystąpić już po pierwszej dawce [24].

Najpowszechniej akceptowanym patofizjologicznym mechanizmem kardiotoxyczności wywołanej przez antracykliny jest hipoteza stresu oksydacyjnego, zgodnie z którą wytwarzanie wolnych rodników tlenowych i peroksydacja lipidów błony komórkowej powodują uszkodzenie kardiomiocytów. Uważa się, że rolę mogą odgrywać również inne mechanizmy [26–31]. Mechanizmy komórkowe i molekularne szczegółowo omówiono w dwóch pracach przeglądowych na ten temat [32, 33].

Kardiotoxyczność antracyklin może być ostra, wczesna lub późna. Ostra toksyczność, manifestująca się głównie nadkomorowymi zaburzeniami rytmu, przemijającą dysfunkcją LV oraz zmianami w elektrokardiogramie (EKG), występuje u mniej niż 1% pacjentów bezpośrednio po wlewie i jest zwykle odwracalna. Ostra dysfunkcja serca może jednak również odzwierciedlać uszkodzenie miocytów, które ostatecznie może prowadzić do wczesnej lub późnej kardiotoxyczności. Nie ma strategii o udowodnionej wartości, które pozwoliłyby określić, czy dysfunkcja serca jest odwracalna, czy postępująca, ale sposobem identyfikacji pacjentów zagrożonych odległą kardiotoxycznością może być stwierdzenie wzrostu stężenia biomarkerów sercowych.

Wczesne efekty występują w ciągu pierwszego roku terapii, natomiast odległe efekty manifestują się po kilku latach (mediana 7 lat od leczenia) [34, 35]. U pacjentów w wieku powyżej 65 lat leczonych powszechnie stosowanymi dawkami antracyklin częstość występowania HF związanej z antracyklinami może wynosić nawet 10% [10]. Ten podział (na wczesną i późną kardiotoxyczność) jest oparty na retrospektywnych badaniach, w których spadek wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) określano albo po wystąpieniu HF, albo podczas losowej oceny pacjentów pediatrycznych z nowotworem. W niedawno przeprowadzonym badaniu obejmującym 2625 osób (średni czas obserwacji 5,2 roku), które opublikowali Cardinale i wsp. [36], stwierdzono, że łączna częstość występowania kardiotoxyczności po leczeniu antracyklinami wyniosła 9%, a 98% przypadków wystąpiło w ciągu

Tabela 1. Częstość występowania dysfunkcji lewej komory związanej z lekami wykorzystywanymi w terapii przeciwnowotworowej [10–21]

Leki wykorzystywane w terapii przeciwnowotworowej	Częstość występowania (%)
antracykliny (zależnie od dawki)	
doksorubicyna (adriamycyna)	
400 mg/m ²	3–5
550 mg/m ²	7–26
700 mg/m ²	18–48
idarubicyna (> 90 mg/m ²)	5–18
epirubicyna (> 900 mg/m ²)	0,9–11,4
mitoksantron (> 120 mg/m ²)	2,6
antracykliny w postaci liposomalnej (> 900 mg/m ²)	2
leki alkilujące	
cyklofosfamid	7–28
ifosfamid	
< 10 g/m ²	0,5
12,5–16 g/m ²	17
antymetabolity	
klofarabina	27
leki antymikrotubularne	
docetaksel	2,3–13
paklitaksel	< 1
przeciwciała monoklonalne	
trastuzumab	1,7–20,1 [28] ^a
bewacizumab	1,6–4 [14] ^b
pertuzumab	0,7–1,2
drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych	
sunitinib	2,7–19
pazopanib	7–11
sorafenib	4–8
dasatinib	2–4
mesylan imatinibu	0,2–2,7
lapatinib	0,2–1,5
nilotinib	1
inhibitory proteasomu	
karfilzomib	11–25
bortezomib	2–5
różne	
ewerolimus	< 1
temsirolimus	< 1

^aW połączeniu z antracyklinami i cyklofosfamidem

^bU pacjentów otrzymujących jednocześnie antracykliny

pierwszego roku i było bezobjawowych. Kardiotoxyczność wywołana przez antracykliny jest najprawdopodobniej zjawiskiem charakteryzującym się ciągłym, postępującym spadkiem LVEF. Wielu pacjentów z tym stanem może być

Tabela 2. Czynniki związane z ryzykiem kardiotoxyczności w następstwie leczenia antracyklinami^a

Czynniki ryzyka
• Łączna dawka
• Płeć żeńska
• Wiek
— 65 lat
— Populacja pediatryczna (< 18 lat)
• Niewydolność nerek
• Jednoczesna lub wcześniejsza radioterapia obejmująca serce
• Jednoczesna chemioterapia
— Leki alkilujące lub antymikrotubularne
— Immunoterapia lub terapia ukierunkowana molekularnie
• Upřednio występujące stany
— Choroby serca związane ze zwiększonym napięciem jego ścian
— Nadciśnienie tętnicze
— Czynniki genetyczne

^aantracykliny (daunorubicyna, doksorubicyna, epirubicyna, idarubicyna) lub antracenedion (mitoksantron)

początkowo bezobjawowych, a objawy kliniczne występują dopiero po latach, często pod wpływem innych czynników wyzwalających, co może wskazywać na to, że antracykliny niekorzystnie wpływają na mechanizmy kompensacyjne [37].

Co więcej, jeżeli dysfunkcja serca związana ze stosowaniem antracyklin zostanie wykryta wcześniej i zastosuje się farmakoterapię HF, u pacjentów często obserwuje się znaczną poprawę czynnościową. Jeżeli natomiast identyfikacja tego stanu nastąpi późno po wystąpieniu dysfunkcji serca, HF jest zwykle trudna do leczenia [38]. Do czynników ryzyka kardiotoxyczności związanej z antracyklinami należą: łączna dawka w ciągu całego życia, sposób podawania leku i wszystkie stany zwiększające podatność serca na uszkodzenie, w tym upřednio występująca choroba serca, nadciśnienie tętnicze, jednoczesne stosowanie innego rodzaju chemioterapii lub radioterapii celowanej na śródpiersie oraz starszy wiek (> 65 lat) [13]. Szczególnie podatne na uszkodzenie jest również rozwijające się serce, dlatego ryzyko kardiotoxyczności związanej z antracyklinami u pacjentów pediatrycznych przyjmujących te leki jest bardzo duże (tab. 2) [39]. U osób z jednym lub wieloma czynnikami ryzyka kardiotoxyczności związanej z antracyklinami krzywa zależności między łączną dawką a kardiotoxycznością jest przesunięta w kierunku występowania kardiotoxyczności przy mniejszych dawkach i tacy chorzy powinni być uważnie monitorowani lub należy u nich rozważyć alternatywną chemioterapię.

2.1.1.2. Inne konwencjonalne chemioterapie

Do innych konwencjonalnych środków wykorzystywanych w chemioterapii, które mogą wywoływać dysfunkcję mięśnia sercowego i HF, należą: cyklofosfamid, cisplatyna, ifosfamid oraz taksany (paklitaksel i docetaksel). Kardiotoxyczność związana z cyklofosfamidem jest stosunkowo rzadka i obserwuje się ją głównie u pacjentów otrzymujących duże dawki (> 140 mg/kg) przed przeszczepieniem szpiku kostnego [40]. Niewydolność serca typowo występuje w ciągu dni od podania leku, a do czynników ryzyka należą: łączna dawka w bolusach, starszy wiek pacjenta, stosowanie w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi i napromienianie śródpiersia [41]. Niektóre leki alkilujące podobne do cyklofosfamidu, takie jak cisplatyna i ifosfamid, rzadko wywołują HF, która jest spowodowana kilkoma efektami patologicznymi, w tym niedokrwieniem mięśnia sercowego. Ponadto chemioterapia z użyciem związków platyny wymaga podawania dużych objętości płynów dożylnie w celu uniknięcia toksyczności związanej z platyną. To przeciążenie objętościowe u pacjentów z upřednio występującą dysfunkcją serca, a nie samo bezpośrednie działanie toksyczne tych leków, jest często przyczyną pierwszego lub kolejnego epizodu HF. Wydaje się, że docetaksel, lek stosowany często w raku piersi w połączeniu (jednocześnie lub później) z antracyklinami, cyklofosfamidem lub trastuzumabem, także zwiększa częstość występowania HF, ale często trudno jest ocenić udział poszczególnych składników terapii wielolekowej w tym efekcie [42]. Na podstawie niektórych doniesień można sądzić, że taksany mogą być bezpieczniejsze u pacjentów z upřednio występującą dysfunkcją LV, u których należy unikać stosowania antracyklin [43], ale bezwzględne ryzyko kardiotoxyczności taksanów jest nieznanne. Toczy się jednak poważna debata dotycząca pacjentek z rakiem piersi, u których rzeczywiste korzyści z podawania antracyklin w porównaniu z taksanami nie są tak jasne jak w przypadku leczenia nowotworów, takich jak chłoniaki lub mięsaki. Ocena stosunku korzyści do ryzyka powinna obejmować zarówno czynniki ryzyka występujące u danego pacjenta, jak i potencjalną skuteczność leku na podstawie charakterystyki nowotworu.

W ostatnim czasie metody immunoterapii i leczenia celowanego spowodowały znaczne zwiększenie skuteczności leków przeciwnowotworowych. Hamowanie szlaku sygnałowego receptora typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2) za pomocą przeciwciał [trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab z emtansyną (T-DM1)] lub TKI (lapatinib) poprawiło wyniki terapii u chorych na raka piersi wykazującym ekspresję receptora HER2, kiedy takie leczenie stosuje się w połączeniu z chemioterapią [44]. Początkowo kardiotoxyczność była duża, kiedy w próbie klinicznej chore na przerzutowego raka piersi przyjmowały trastuzumab jednocześnie z antracyklinami [45]. Podawanie trastuzumabu po antracyklinach lub stosowanie schematu chemioterapii nieobjętego antracyklin spowodowało znaczne zmniejszenie częstości występowania jawnej klinicznie HF. W kilku dużych próbach klinicznych adiuwantowego leczenia raka

2.1.1.3. Immunoterapia i leczenie ukierunkowane molekularnie

W ostatnim czasie metody immunoterapii i leczenia celowanego spowodowały znaczne zwiększenie skuteczności leków przeciwnowotworowych. Hamowanie szlaku sygnałowego receptora typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2) za pomocą przeciwciał [trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab z emtansyną (T-DM1)] lub TKI (lapatinib) poprawiło wyniki terapii u chorych na raka piersi wykazującym ekspresję receptora HER2, kiedy takie leczenie stosuje się w połączeniu z chemioterapią [44]. Początkowo kardiotoxyczność była duża, kiedy w próbie klinicznej chore na przerzutowego raka piersi przyjmowały trastuzumab jednocześnie z antracyklinami [45]. Podawanie trastuzumabu po antracyklinach lub stosowanie schematu chemioterapii nieobjętego antracyklin spowodowało znaczne zmniejszenie częstości występowania jawnej klinicznie HF. W kilku dużych próbach klinicznych adiuwantowego leczenia raka

piersi, w których działania niepożądane dotyczące serca były oceniane prospektywnie, częstość występowania dysfunkcji serca wynosiła 7–34%, a częstość występowania HF w III lub IV klasie czynnościowej wg *New York Heart Association* (NYHA) — 0–4%. Względne ryzyko dysfunkcji serca i HF wyniosło odpowiednio 5,1 oraz 1,8 [44]. Kiedy trastuzumab stosowano jednocześnie z antymetabolitami i lekami alkilującymi u pacjentów z rakiem żołądka, częstość występowania dysfunkcji serca i HF wyniosła odpowiednio 5% oraz < 1% [46]. Te dane wskazują, że jednoczesne lub wcześniejsze stosowanie antracyklin znacznie zwiększa kardiotoxyczność trastuzumabu. W wyżej wspomnianych próbach klinicznych oceniano jednak relatywnie młode osoby (mediana wieku 50–60 lat) z prawidłową lub prawie prawidłową czynnością serca (zwykle LVEF \geq 50%), bez istotnej wcześniejszej choroby serca. Ryzyko kardiotoxyczności trastuzumabu u pacjentów z uprzednio występującą chorobą serca jest nieznane. Może to również tłumaczyć, dlaczego niektórzy badacze w rejestrach stwierdzali większą częstość działań niepożądanych dotyczących serca. W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym opartym na kodach Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (bez dostępu do danych na temat LVEF) skumulowana zapadalność na dysfunkcję serca i HF łącznie u chorych leczonych antracyklinami i trastuzumabem wyniosła 6,2% po roku oraz 20,1% po 5 latach [47]. Podobnego wzrostu kardiotoxyczności z upływem czasu nie zaobserwowano w próbach klinicznych, w których trastuzumab stosowano w ramach leczenia adiuwantowego w raku piersi, a nawet stwierdzono małe ryzyko nowej kardiotoxyczności po zakończeniu terapii trastuzumabem [48–51]. Dane pochodzące z długoterminowej obserwacji (do 10 lat) są uspokajające, ponieważ nie obserwuje się HF o późnym początku u pacjentów z początkowo małym ryzykiem CV, którzy byli leczeni trastuzumabem [48–51]. W przeciwieństwie do antracyklin, kardiotoxyczność trastuzumabu ujawnia się typowo podczas leczenia. Doprowadziło to do wprowadzenia różnych protokołów nadzoru w celu wykrywania kardiotoxyczności, które różnią się między krajami i ośrodkami. Zasadniczo, uważa się, że kardiotoxyczność związana z trastuzumabem nie jest zależna od łącznej dawki, chociaż stwierdzano 2-krotnie większą częstość występowania dysfunkcji LV, jeśli chorych leczono przez 24 miesiące zamiast standardowo przez 12 miesięcy [49]. Dysfunkcja LV i HF wywołane przez trastuzumab są zwykle odwracalne po przerwaniu podawania trastuzumabu i/lub zastosowaniu leczenia HF [52]. Mechanizm kardiotoxyczności wywołanej przez leki anti-HER2 obejmuje strukturalne i czynnościowe zmiany białek kurczliwych i mitochondriów, ale rzadko prowadzi do śmierci komórek, co tłumaczy potencjał odwracalności tych zmian [53, 54]. Do czynników ryzyka kardiotoxyczności spowodowanej lekami anti-HER2 należą: wcześniejsza ekspozycja na antracykliny, krótki odstęp (3 tygodnie

vs. 3 miesiące) między leczeniem antracyklinami a leczeniem anti-HER2, uprzednio występujące nadciśnienie tętnicze, niska LVEF i starszy wiek [3, 55]. Jedną z najistotniejszych klinicznych implikacji kardiotoxyczności wywołanej przez trastuzumab jest przerwanie tego leczenia, które wiąże się ze wzrostem częstości występowania nawrotów nowotworu [56]. U chorych na raka piersi z nadekspresją receptora HER2 poddanych adiuwantowemu leczeniu trastuzumabem kardiotoxyczność była najczęstszym powodem przerwania tej terapii (u 13,5% chorych, w 30% przypadków z powodu HF, a w 70% przypadków z powodu bezobjawowego spadku LVEF). W większości prób klinicznych będących podstawą rejestracji trastuzumabu do leczenia raka piersi podawanie leku przerywano w przypadku wystąpienia HF lub (u bezobjawowych chorych) spadku LVEF poniżej 45% [52]. Nie ma randomizowanych prób klinicznych, które dowiodłyby, że leki stosowane w terapii HF poprawiają czynność serca u chorych z dysfunkcją serca związaną z trastuzumabem. Jest jednak prawdopodobne, przez analogię do doświadczenia z pacjentami z kardiotoxycznością wywołaną przez antracykliny, że dysfunkcja serca związana z trastuzumabem zmniejszy się po zastosowaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) [36, 38].

Ryzyko kardiotoxyczności innych leków anti-HER2 (lapatinib, pertuzumab, T-DM1) wydaje się podobne do ryzyka związanego ze stosowaniem trastuzumabu. W dużej próbie klinicznej u chorych na raka piersi, w której porównano skuteczność adiuwantowego leczenia samym trastuzumabem z terapią trastuzumabem i lapatinibem u ponad 8000 kobiet, częstość występowania kardiotoxyczności podczas mediany 4,5 roku obserwacji wyniosła 2–5%, a HF wystąpiła u 2–3% kobiet [57]. W tej próbie klinicznej, w której czynność serca oceniano prospektywnie, porównując ją z wynikami oceny na początku obserwacji, zastosowano nowoczesne schematy chemioterapii adiuwantowej lub neoadiuwantowej, w tym antracykliny u ponad 70% pacjentek. Ryzyko kardiotoxyczności T-DM1 i pertuzumabu również wydaje się podobne do ryzyka związanego ze stosowaniem trastuzumabu, chociaż dotychczas nie ma prospektywnych danych z dużych prób klinicznych dotyczących leczenia adiuwantowego [58, 59].

2.1.1.4. Hamowanie szlaku sygnałowego czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego

Hamowanie szlaku sygnałowego czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) przynosi korzyści pacjentom, u których rozpoznano jeden z kilku różnych guzów litych, ale niektóre z inhibitorów VEGF mogą wywoływać odwracalne lub nieodwracalne kardiologiczne powikłania, zwłaszcza gdy stosuje się je w połączeniu z konwencjonalną chemioterapią lub po niej. W dużej próbie klinicznej u chorych na raka piersi, w której prospektywnie oceniano czynność serca, bewacizumab (przeciwciało anti-VEGF) stosowany po chemioterapii wywołał dysfunkcję LV u 2%

chorych, a HF (w III lub IV klasie wg NYHA) u 1% chorych [60]. Kardiotoxyczność stwierdzono też w przypadku TKI — sunitinibu, pazopanibu i axitinibu. Leki te powodują dysfunkcję serca u 3–15% pacjentów oraz objawową HF u 1–10% osób [61–64]. Stosowanie innych inhibitorów VEGF, takich jak sorafenib i wandetanib, również prowadzi do dysfunkcji serca, ale nie ma perspektywnych danych z dużych prób klinicznych. W niedawnej metaanalizie oceniono ryzyko zastoinowej HF związanej ze wszystkimi TKI działającymi na receptor VEGF, które zostały zarejestrowane przez amerykańską *Food and Drug Administration*. W analizie uwzględniono łącznie 10 647 pacjentów z 21 randomizowanych prób klinicznych II i III fazy, w których oceniano zarejestrowane TKI działające na receptor VEGF (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, wandetanib, kabozantinib, ponatinib i regorafenib). Wśród pacjentów otrzymujących TKI działające na receptor VEGF stwierdzono istotny, 2,69-krotny wzrost ryzyka zastoinowej HF dowolnego stopnia nasilenia w porównaniu z grupą kontrolną niestosującą TKI. Ryzyko wystąpienia ciężkiej HF nie było jednak istotnie zwiększone. Ryzyko związane z przyjmowaniem relatywnie swoistych TKI (axitinib) było podobne jak w przypadku podawania relatywnie nieswoistych TKI (sunitinib, sorafenib, wandetanib i pazopanib) [65].

Inhibitory VEGF mogą również wywoływać istotne nadciśnienie tętnicze, potencjalnie wpływając w ten sposób na czynność serca [66]. Wiele leków przeciwnowotworowych z grupy anti-VEGF hamuje liczne szlaki sygnałowe i identyfikacja mechanizmu patofizjologicznego będącego przyczyną kardiotoxyczności może być trudna (patrz tab. 3 i rozdz. 2.5) [67, 68]. Trudno jest też dokładnie ocenić rokowanie u pacjentów z kardiotoxycznością wywołaną przez te leki, ponieważ większość z nich jest stosowana u osób z chorobą przerzutową, w przypadku której przewidywana długość dalszego życia jest ograniczona. Można jednak spekulować, że jeżeli w trakcie leczenia onkologicznego nadciśnienie tętnicze będzie kontrolowane, to pewien potencjał HF może zostać zmniejszony. Podobnie, jeżeli wystąpi dysfunkcja serca, to u dużej liczby pacjentów może być ona odwracalna poprzez zastosowanie właściwej intensywnej farmakoterapii HF [69].

2.1.1.5. Hamowanie kinazy BCR-ABL

Hamowanie kinazy BCR-ABL przez małe cząsteczki, takie jak imatinib, spowodowało znaczną poprawę rokowania u pacjentów z kilkoma postaciami przewlekłych białaczek i niektórymi guzami podścieliska w przewodzie pokarmowym. Mimo że wstępne doniesienia wskazywały na ryzyko kardiotoxyczności wywoływanej przez imatinib, analiza dużych grup nie potwierdziła tych danych [73]. Związek z incydentami CV stwierdzono również w przypadku nowszych, silniejszych inhibitorów kinazy BCR-ABL, takich jak nilotinib i ponatinib [74, 75].

Tabela 3. Czynniki związane z ryzykiem kardiotoxyczności w następstwie stosowania leków anti-HER2 i inhibitorów VEGF [70–72]

Lek	Czynniki ryzyka
Leki anti-HER2	
<ul style="list-style-type: none"> Przeciwciała: <ul style="list-style-type: none"> — trastuzumab — pertuzumab — trastuzumab z emtansyną inhibitor kinaz tyrozynowych: <ul style="list-style-type: none"> — lapatinib 	<ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsze lub jednoczesne leczenie antracyklinami (krótki czas między leczeniem antracykliną a leczeniem anti-HER2) Wiek (> 65 lat) Wysoki wskaźnik masy ciała > 30 kg/m² Wcześniejsza dysfunkcja lewej komory Nadciśnienie tętnicze Wcześniejsza radioterapia
Inhibitory VEGF	
<ul style="list-style-type: none"> Przeciwciała: <ul style="list-style-type: none"> — bewacizumab — ramucirumab 	<ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsza niewydolność serca, istotna choroba wieńcowa lub wada zastawkowa lewej połowy serca (np. niedomykalność mitralna), przewlekła kardiomiopatia niedokrwienna Wcześniejsze leczenie antracyklinami
<ul style="list-style-type: none"> Inhibitory kinaz tyrozynowych: <ul style="list-style-type: none"> — sunitinib — pazopanib — axitinib — neratinib — afatinib — sorafenib — dasatinib 	<ul style="list-style-type: none"> Nadciśnienie tętnicze Wcześniejsza choroba serca

HER2 — receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu;
VEGF — czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

2.1.1.6. Inhibitory proteasomu

Inhibitory proteasomu są relatywnie nową grupą leków stosowanych w terapii szpiczaka mnogiego. Dwoma klinicznie dostępnymi lekami z tej grupy, które potencjalnie wywołują dysfunkcję serca, są bortezomib i karfilzomib. Proteasomy, kompleksy białkowe odpowiedzialne za degradację dysfunkcyjnych lub niepotrzebnych białek, odgrywają ważną rolę podtrzymującą w kardiomiocytach, a więc w przypadku zaburzenia tej czynności można się spodziewać dysfunkcji serca i innych problemów kardiologicznych [76]. Częstość występowania HF w trakcie stosowania bortezomibu jest stosunkowo mała (do 4%) w porównaniu z karfilzomibem, chociaż czasami dochodzi do jej zwiększenia przy jednoczesnym stosowaniu steroidów [77]. Karfilzomib jest silniejszym, nieodwracalnym inhibitorem proteasomu, a wstępne dane wskazują na znacznie większe (do 25%) ryzyko HF [78, 79].

2.1.1.7. Radioterapia

Rzeczywista częstość występowania kardiotoxyczności wywołanej przez napromienianie jest trudna do oceny z kilku przyczyn. Należy do nich długi czas od ekspozycji do wystąpienia objawów klinicznych choroby serca, jednoczesne stosowanie kardiotoxycznej chemioterapii, stały postęp technik radioterapii, zmiany w obrębie leczonej populacji, a także niewiązanie chorób serca z wcześniejszą radioterapią mimo wzrostu świadomości jej długoterminowych efektów ubocznych w układzie CV wśród kardiologów. Wyniki niektórych badań wykazały, że względne ryzyko śmiertelnego incydentu CV wynosiło 2,2–12,7 wśród pacjentów, którzy przebyli chłoniaka Hodgkina, oraz 1–2,2 wśród chorych na raka piersi [80, 81]. Bez względu na wzrost ryzyka umieralności wynosi 9,3–28 na 10 000 osobolat obserwacji [80]. Wśród pacjentów, którzy przebyli leczenie onkologiczne, ryzyko HF było zwiększone 4,9-krotnie [81]. Wśród chorych na raka piersi leczonych w latach 1980–2000 ryzyko kardiotoxyczności było największe u tych osób, u których zastosowano zarówno napromienianie lewej piersi, jak i kardiotoxyczną chemioterapię, co wskazuje na synergistyczny wpływ na ryzyko sercowe [82]. W przypadku kardiotoxyczności wywołanej przez radioterapię często stwierdza się nasilone śródmiąższowe włóknienie mięśnia sercowego, ze zmianami o zmiennej objętości i rozkładzie [80]. Wśród 1820 dorosłych osób, które przebyły leczenie onkologiczne w dzieciństwie (mediana wieku: 31 lat, mediana czasu od rozpoznania: 23 lata) i były poddane chemioterapii z użyciem antracyklin (n = 1050), radioterapii celowanej na klatkę piersiową (n = 306) lub obu tym sposobom leczenia (n = 464), cechy dysfunkcji rozkurczowej stwierdzono u 22% pacjentów poddanych tylko radioterapii, a zmniejszoną tolerancję wysiłku (dystans 6-minutowego marszu < 490 m) — u 27,4% chorych [83]. Dysfunkcję skurczową obserwuje się zwykle w przypadku połączenia radioterapii ze stosowaniem antracyklin. Niewydolność serca może być również nasilana przez współistniejącą wadę zastawkową serca (VHD) i CAD wywołaną przez radioterapię, a jej rozwój może następować w ciągu lat.

2.1.2. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne

2.1.2.1. Metody oceny przesiewowej, stratyfikacji ryzyka i wczesnego wykrywania

Pierwszym krokiem w identyfikacji pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka kardiotoxyczności jest dokładna ocena czynników ryzyka CV występujących przed leczeniem onkologicznym (tab. 4). W kilku badaniach opracowano skalę ryzyka dla różnych grup pacjentów onkologicznych [39, 84]. Żadna z tych skal ryzyka nie została jednak perspektywnie zweryfikowana i ocena indywidualnego ryzyka musi mieć charakter kliniczny. Określenie ryzyka powinno obejmować wywiady, badanie przedmiotowe i początkową ocenę czynności serca. Dodatkowo można rozważyć oznaczenie biomarkerów sercowych (peptydy natriuretyczne lub troponiny), najlepiej z wykorzystaniem tych samych

Tabela 4. Czynniki ryzyka kardiotoxyczności występujące przed leczeniem onkologicznym

Obecna choroba mięśnia sercowego	Czynniki demograficzne i inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego
<ul style="list-style-type: none"> Niewydolność serca (z zachowaną lub zmniejszoną frakcją wyrzutową) Bezobjawowa dysfunkcja LV (LVEF < 50% lub duże stężenie peptydu natriuretycznego^a) Choroba wieńcowa (przebyty zawał serca, dławica piersiowa, przeszłorna interwencja wieńcowa lub pomostowanie tętnic wieńcowych, niedokrwienie mięśnia sercowego) Umiarkowana lub ciężka wada zastawkowa z przerostem LV lub upośledzeniem czynności LV Nadciśnieniowa choroba serca z przerostem LV Kardiomiopatia przerostowa Kardiomiopatia rozstrzeniowa Kardiomiopatia restrykcyjna Sarkoidoza serca z zajęciem mięśnia sercowego Istotne zaburzenia rytmu serca (np. migotanie przedsionków, tachyarytmie komorowe) 	<ul style="list-style-type: none"> Wiek (populacja pediatriczna < 18 lat; > 50 lat dla trastuzumabu, > 65 lat dla antracyklin) Przedwczesna choroba układu sercowo-naczyniowego w wywiadach rodzinnych (< 50 lat) Nadciśnienie tętnicze Cukrzyca Hipercholesterolemia
Wcześniejsze kardiotoxyczne leczenie onkologiczne	Czynniki ryzyka zależne od stylu życia
<ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsze stosowanie antracyklin Wcześniejsza radioterapia celowana na klatkę piersiową lub śródpiersie 	<ul style="list-style-type: none"> Palenie tytoniu Duże spożycie alkoholu Otyłość Siedzący tryb życia

LV — lewa komora; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory
^aStężenie peptydu natriuretycznego typu B > 100 pg/ml lub N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B > 400 pg/ml, jeżeli nie ma alternatywnej przyczyny

Tabela 5. Równoważność dawek antracyklin w odniesieniu do doksorubicyny w szybkim wlewie [94]

Lek	Relatywna kardiotoxyczność	Częstość występowania niewydolności serca > 5%, jeżeli łączna dawka [mg/m ²] przekracza:
doksorubicyna w szybkim wlewie	1	400
epirubicyna	0,7	900
daunorubicyna	ok. 0,75	800
idarubicyna	0,53	150

Tabela 6. Proponowane narzędzia diagnostyczne do wykrywania kardiotoxyczności

Metoda	Obecnie dostępne kryteria diagnostyczne	Zalety	Główne ograniczenia
Echokardiografia: <ul style="list-style-type: none"> • LVEF: ocena trójwymiarowa • LVEF: ocena dwuwymiarowa, metoda Simpsona • GLS 	<ul style="list-style-type: none"> • LVEF: spadek o > 10 punktów procentowych do wartości poniżej dolnej granicy normy sugeruje kardiotoxyczność • GLS: względny spadek o > 15% w stosunku do wartości początkowej może sugerować kardiotoxyczność 	<ul style="list-style-type: none"> • Powszechna dostępność • Brak napromienienia • Ocena hemodynamiki i innych struktur serca 	<ul style="list-style-type: none"> • Zmienność między obserwatorami • Jakość obrazów • GLS: zmienność między dostawcami sprzętu, wymogi techniczne
Wentrykulografia radioizotopowa techniką bramkowaną (MUGA)	<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie LVEF o > 10 punktów procentowych do wartości < 50% identyfikuje pacjentów z kardiotoxycznością 	<ul style="list-style-type: none"> • Powtarzalność 	<ul style="list-style-type: none"> • Skumulowana ekspozycja na promieniowanie • Ograniczone informacje strukturalne i czynnościowe na temat innych struktur serca
Rezonans magnetyczny serca	<ul style="list-style-type: none"> • Typowo wykorzystywany, kiedy inne metody są niediagnostyczne lub w celu potwierdzenia dysfunkcji LV w przypadku granicznych wartości LVEF 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokładność, powtarzalność • Wykrywanie rozlanego włókienia mięśnia sercowego za pomocą mapowania T2 i T1 oraz oceny frakcji objętości zewnątrzkomórkowej 	<ul style="list-style-type: none"> • Ograniczona dostępność • Adaptacja pacjenta (klaustrofobia, wstrzymanie oddechu, długie czasy akwizycji)
Biomarkery sercowe: <ul style="list-style-type: none"> • Troponina I • Troponina I metodą o dużej czułości • BNP • NT-proBNP 	<ul style="list-style-type: none"> • Wzrost stężenia identyfikuje pacjentów otrzymujących antracykliny, którzy mogą odnieść korzyść ze stosowania inhibitorów ACE • Rutynowe wykorzystywanie oznaczeń BNP i NT-proBNP do monitorowania pacjentów z grupy dużego ryzyka wymaga dalszych badań 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokładność, powtarzalność • Powszechna dostępność • Duża czułość 	<ul style="list-style-type: none"> • Dane niewystarczające do określenia znaczenia niewielkiego wzrostu stężenia • Zmienność między różnymi testami wykrywającymi dany biomarker • Rola w ramach rutynowego nadzoru nie została jednoznacznie ustalona

ACE — konwertaza angiotensyny; BNP — peptyd natriuretyczny typu B; GLS — globalne skurczowe odkształcenie podłużne mięśnia sercowego; LV — lewa komora; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; NT-proBNP — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

testów diagnostycznych, które będą stosowane w trakcie dalszej obserwacji, co zwiększy możliwość porównywania wyników. Zasadnicze znaczenie ma wykrywanie subklinicznych nieprawidłowości w sercu, które mogą wpłynąć na decyzje kliniczne dotyczące wyboru chemoterapii, wskazań do kardioprotekcji lub zwiększonej częstotliwości nadzoru (np. bezobjawowa dysfunkcja LV). Początkowa ocena czynników ryzyka CV umożliwia też właściwą interpretację późniejszych wyników/zmian stwierdzonych podczas systematycznego monitorowania. Początkowej oceny ryzyka dokonuje często zespół onkologiczny, ale zdecydowanie zaleca się, aby pacjentów z grupy dużego ryzyka kierować na ocenę kardiologiczną. Duże ryzyko można stwierdzić na podstawie zarówno liczby czynników ryzyka, jak i ich nasilenia. Pacjenci z grupy dużego ryzyka wystąpienia kardiotoxyczności powinni być badani przez kardiologa mającego doświadczenie w tej dziedzinie lub w razie potrzeby przez zespół specjalistów z zakresu kardioonkologii.

Strategie przesiewowej oceny i wykrywania kardiotoxyczności obejmują obrazowanie serca [echokardiografia, metody medycyny nuklearnej, rezonans magnetyczny serca (CMR)] oraz oznaczenia biomarkerów (troponina, peptydy natriuretyczne) (patrz tab. 6). Wybór metod zależy od lokalnego doświadczenia i dostępności, ale należy brać pod uwagę kilka ważnych podstawowych zasad:

- Ta sama metoda obrazowania i/lub test diagnostyczny służący do oznaczania biomarkera powinny być wykorzystywane do dalszych przesiewowych ocen w trakcie całego procesu leczenia. Zdecydowanie odradza się zmiany metod obrazowania lub testów diagnostycznych do oznaczania biomarkerów.
- Preferowane są te metody obrazowania i testy diagnostyczne do oznaczania biomarkerów, które charakteryzują się największą powtarzalnością.
- Preferowane są metody obrazowania, które dostarczają dodatkowych istotnych informacji klinicznych (np. na

temat czynności prawej komory, ciśnienia w łożysku płucnym, czynności zastawek, oceny osierdzia).

- Preferowane są wysokiej jakości metody obrazowania, które nie wiążą się z napromienianiem, jeżeli są one dostępne.

Dokładny moment oraz częstotliwość obrazowania i/lub oznaczeń biomarkerów będą zależeć od konkretnego leczenia onkologicznego, łącznej dawki kardiotoksycznej chemioterapii, protokołu i czasu podawania leków, a także początkowego ryzyka CV u danego pacjenta.

2.1.2.2. Postępowanie kardiologiczne u pacjentów stosujących antracykliny

U pacjentów poddanych adiuwantowemu leczeniu antracyklinami należy ocenić czynność serca przed leczeniem. Jeżeli stwierdzi się istotną dysfunkcję skurczową lub VHD, postępowanie u pacjenta trzeba przedyskutować z zespołem onkologicznym, rozważając możliwości chemioterapii bez użycia antracyklin i/lub zastosowania kardioprotekcji. Jeżeli zostaną wdrożone antracykliny, należy ponownie ocenić czynność serca na zakończenie leczenia, zwłaszcza jeżeli u pacjenta występuje zwiększone ryzyko kardiotoksyczności lub później zostanie zastosowane kolejne leczenie, które może być kardiotoksyczne. W przypadku schematów terapii obejmujących większe dawki antracyklin oraz u pacjentów z dużym początkowym ryzykiem proponuje się wcześniejszą ocenę czynności serca po podaniu łącznej dawki 240 mg/m² doksorubicyny (lub dawki równoważnej, patrz tab. 5) [10, 31, 85]. Początkowo można rozważyć oznaczenie co najmniej jednego biomarkera sercowego — troponiny (I lub T) oznaczanej metodą o dużej czułości lub peptydu natriuretycznego, a pomiar stężenia troponiny I metodą o dużej czułości proponuje się po każdym cyklu chemioterapii obejmującej antracykliny [86, 87]. Dotychczas nie potwierdzono, aby taka strategia zapobiegała incydentom toksyczności w dłuższej obserwacji lub zmniejszała częstość ich występowania, ale wzrost stężenia biomarkerów sercowych identyfikuje pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka kardiotoksyczności, którzy mogą odnosić korzyści ze stosowania środków zapobiegających kardiotoksyczności.

2.1.2.3. Postępowanie kardiologiczne u pacjentów stosujących leki anti-HER2

Pacjenci stosujący leki anti-HER2 często, chociaż nie zawsze, otrzymują antracykliny przed rozpoczęciem leczenia celowanego. W takich przypadkach nadzór należy rozpocząć przed podaniem antracyklin. Standardowa przesiewowa ocena podczas terapii zależy od miejscowych protokołów i zaleceń, ale typowo monitorowania serca dokonuje się co 3 miesiące w trakcie leczenia anti-HER2 oraz raz po jego zakończeniu. Niektórzy autorzy stwierdzili, że częstość występowania klinicznie istotnej dysfunkcji serca wywołanej przez trastuzumab jest znacznie mniejsza, kiedy przeprowadza się potwierdzającą ocenę LV po 3 tygodniach od początkowego

stwierdzenia (bezobjawowego) spadku LVEF [52]. W kilku badaniach wykazano poprawę wczesnego wykrywania zmniejszenia LVEF, gdy wykorzystuje się oznaczenia troponiny i echokardiograficzną technikę śledzenia markerów akustycznych co 3 miesiące podczas adiuwantowego leczenia trastuzumabem. Biorąc pod uwagę zmienność czasową występowania dysfunkcji LV wywołanej przez trastuzumab, u pacjentów z dużym początkowym ryzykiem można rozważyć oznaczanie troponiny podczas każdego kursu leczenia [88–90].

2.1.2.4. Postępowanie kardiologiczne u pacjentów stosujących inhibitory VEGF

Optymalna charakterystyka czasowa strategii nadzoru w przypadku różnych inhibitorów VEGF wywołujących dysfunkcję mięśnia sercowego wciąż wymaga ustalenia. Po początkowej ocenie dysfunkcja LV rozwija się u niektórych pacjentów wkrótce po rozpoczęciu leczenia, natomiast u innych występuje z opóźnieniem kilku miesięcy. Jeżeli ryzyko przed terapią jest duże, właściwe może być rozważenie wczesnej kontrolnej oceny klinicznej w ciągu pierwszych 2–4 tygodni od rozpoczęcia celowanej terapii molekularnej, np. sunitinibem, sorafenibem lub pazopanibem. W charakterystyce tych wszystkich produktów leczniczych stwierdzono, że później jest wskazana okresowa ponowna ocena czynności serca, ale nie określono szczegółowo, kiedy i w jaki sposób należy tego dokonywać. Obecnie rozsądne jest, aby rozważyć okresową echokardiografię, np. co 6 miesięcy aż do czasu uzyskania stabilnej wartości LVEF. Dostępne są jednak jedynie ograniczone dane przemawiające za jakąkolwiek konkretną strategią nadzoru. Z jednego badania obserwacyjnego wynika, że nadzór co 2–3 miesiące z wykorzystaniem oznaczeń troponiny lub N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) oraz echokardiografii umożliwił wykrycie toksycznego wpływu na mięsień sercowy u 33% pacjentów stosujących inhibitory VEGF z powodu raka nerki [9].

2.1.2.5. Metody przesiewowej oceny i wczesnego wykrywania

U wszystkich pacjentów poddanych kardiotoksycznej chemioterapii należy dokonywać oceny serca, w tym czynności LV, podczas kontroli po zakończeniu leczenia. W niedawnym badaniu stwierdzono, że częstość występowania dysfunkcji LV po chemioterapii antracyklinami w dużej nioselekcjonowanej grupie obejmującej 2625 pacjentów wyniosła 9%, a 98% przypadków wykryto w ciągu 12 miesięcy od ostatniego kursu chemioterapii [38]. Długoterminowy nadzór należy rozważyć u tych osób, u których podczas leczenia wystąpiła kardiotoksyczność, a także tych, u których rozpoczęto podawanie leku lub leków kardioprotekcyjnych, aby można było określić, czy właściwa jest próba odstawienia leku. Nowe dane pozwalają sądzić, że osobom dorosłym narażonym na działanie dużej łącznej dawki antracyklin i/lub poddanych radioterapii celowanej na klatkę piersiową należy oferować nadzór do końca życia. Takie postępowanie

jest obecnie zalecane u osób, które przebyły leczenie onkologiczne w dzieciństwie [91, 92]. Obecnie trwają prace nad zaleceniami dotyczącymi monitorowania pacjentów, którzy przebyli leczenie onkologiczne w wieku dorosłym [4, 93].

Początkową echokardiograficzną ocenę czynności LV zaleca się przed rozpoczęciem potencjalnie kardiotoxycznego leczenia onkologicznego u wszystkich pacjentów, niezależnie od wywiadów klinicznych, w celu potwierdzenia początkowego ryzyka. U osób z grupy małego ryzyka (prawidłowy początkowy echokardiogram, bez klinicznych czynników ryzyka) należy rozważyć nadzór obejmujący echokardiografię co 4 kursy leczenia anty-HER2 lub po podaniu dawki 200 mg/m² doksorubicyny (lub dawki równoważnej) w trakcie leczenia antracyklinami. Częstszy nadzór można rozważyć u pacjentów z nieprawidłowym początkowym echokardiogramem (np. zmniejszona lub niska prawidłowa LVEF, strukturalna choroba serca), a także u chorych ze zwiększonym ryzykiem klinicznym przed leczeniem (np. wcześniejsze leczenie antracyklinami, przebyty zawał serca, leczona HF). U pacjentów, którzy przebyli leczenie onkologiczne, a w trakcie leczenia zostali poddani chemioterapii obejmującej większe dawki antracyklin (≥ 300 mg/m² doksorubicyny lub dawka równoważna) lub wystąpiła u nich kardiotoxyczność (np. upośledzenie czynności LV) wymagająca leczenia, można rozważyć kontrolne badanie echokardiograficzne w ramach nadzoru po upływie roku oraz 5 lat od zakończenia leczenia onkologicznego.

Optymalne metody, zakres nadzoru i jego częstotliwość u osób dorosłych, które poddano kardiotoxycznemu leczeniu onkologicznemu i były one bezobjawowe w momencie początkowej oceny, pozostają niejasne i są często oparte na opinii ekspertów, a nie na danych z prób klinicznych [95]. Retrospektywne dane obserwacyjne uzyskane u starszych chorych na raka piersi objętych adiuwantowym leczeniem antracyklinami wskazują, że ryzyko wystąpienia zastoinowej HF stale rośnie w ciągu > 10 lat obserwacji [96]. Nie zanotowano natomiast takiego wzrostu ryzyka zastoinowej HF w odległej obserwacji u chorych leczonych adiuwantowo antracyklinami, a następnie trastuzumabem [49, 50], co wynika najprawdopodobniej z tego, że ta ostatnia grupa była znacznie młodsza, a więc ryzyko wystąpienia kardiotoxyczności było w niej mniejsze. Na podstawie tych obserwacji wydaje się właściwe, aby prowadzić systematyczny długoterminowy nadzór u pacjentów w podeszłym wieku, a także u chorych z czynnikami ryzyka kardiotoxyczności, którzy byli leczeni antracyklinami.

2.1.2.6. Narzędzia diagnostyczne wykorzystywane do wykrywania toksycznego wpływu na mięsień sercowy

Elektrokardiografia. Wykonywanie EKG zaleca się u wszystkich pacjentów przed leczeniem i w trakcie terapii. Jest to metoda przydatna w celu wykrywania wszelkich elektrokardiograficznych objawów toksycznego wpływu na

serce, w tym spoczynkowej tachykardii, zmian ST-T, zaburzeń przewodzenia, wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu. Te nieprawidłowości w EKG nie są jednak swoiste i mogą się wiązać z innymi czynnikami (patrz tab. 10). Należy podkreślić, że zmiany w EKG mogą być przejściowe i nie są związane z rozwojem przewlekłej kardiomiopatii.

Echokardiografia. Echokardiografia jest metodą z wyboru w wykrywaniu dysfunkcji mięśnia sercowego przed leczeniem onkologicznym, w trakcie takiej terapii i po jej zakończeniu (patrz tab. 6) [85, 95]. Jeżeli nie wykorzystuje się echokardiografii trójwymiarowej, która jest najlepszą techniką echokardiograficzną do pomiaru LVEF, kiedy granica wsierdzia jest wyraźnie widoczna, to zalecaną metodą szacowania objętości LV i LVEF u tych pacjentów jest dwupłaszczyznowa metoda Simpsona w echokardiografii dwuwymiarowej. Dysfunkcję serca związaną z leczeniem onkologicznym definiuje się jako zmniejszenie LVEF o ponad 10 punktów procentowych do wartości poniżej dolnej granicy normy [85, 97]. Ten spadek powinien zostać potwierdzony w ponownym obrazowaniu serca po 2–3 tygodniach od pierwszego badania, w którym stwierdzono redukcję LVEF. Spadek LVEF można dalej kategoryzować jako objawowy lub bezobjawowy, a także w zależności od jego odwracalności [85]. Mimo że dokładny przedział czasowy nie został ustalony, badanie echokardiograficzne powinno zostać powtórzone w trakcie dalszej obserwacji w celu potwierdzenia poprawy czynności lub wykrycia nieodwracalnej dysfunkcji LV. Echokardiografia umożliwia również wykrycie innych powikłań leczenia onkologicznego, w tym wad zastawkowych, chorób osierdzia i nieprawidłowości wskazujących na nadciśnienie płucne [98, 99].

Głównym ograniczeniem echokardiografii dwuwymiarowej jest jej jedynie umiarkowana powtarzalność, którą można poprawić poprzez zastosowanie techniki trójwymiarowej. Ta ostatnia wiąże się z najlepszą powtarzalnością z dnia na dzień [100], ale zależy od jakości obrazu, dostępności i doświadczenia operatora. W celu seryjnej oceny pacjentów z nowotworem najlepiej byłoby, aby pomiary LVEF były wykonywane przez tego samego obserwatora za pomocą tego samego sprzętu w celu zmniejszenia zmienności [85].

Do innych użytecznych technik echokardiograficznych należy echokardiografia kontrastowa, wskazana u pacjentów z suboptymalnymi echokardiogramami w celu poprawy wizualizacji granic wsierdzia LV. Echokardiografia obciążeniowa może być pomocna w ocenie osób z pośrednim lub dużym prawdopodobieństwem CAD, ale nie ma danych na temat jej wartości prognostycznej pod względem przewidywania HF u chorych na nowotwór. Doplerowskie obrazowanie prędkości ruchu i odkształceń mięśnia sercowego jest obiecującym narzędziem diagnostycznym i należy rozważyć jego zastosowanie, jeżeli metoda ta jest dostępna. W kilku niedawno przeprowadzonych badaniach wykazano wartość obrazowania odkształceń mięśnia sercowego we wczesnym

wykrywaniu dysfunkcji LV wtórnej do leczenia onkologicznego [92]. Istnieją doniesienia, że ocena globalnego skurczowego odkształcenia podłużnego mięśnia sercowego (GLS) pozwala dokładnie przewidywać późniejsze zmniejszenie LVEF [101, 102]. Za nieprawidłowy uważa się względny spadek GLS o ponad 15% w porównaniu z początkową wartością, który jest wskaźnikiem wczesnej subklinicznej dysfunkcji LV. Do czasu uzyskania pełnej standaryzacji obrazowania odkształceń przez różnych dostawców sprzętu zaleca się, aby do prospektywnej obserwacji pacjentów z nowotworem wykorzystywać ten sam sprzęt, co ułatwi interpretację wyników. Te zaawansowane pomiary echokardiograficzne, jeżeli są dostępne, są preferowane jako podstawa decyzji klinicznych, jeżeli dokonuje się ich z odpowiednią biegłością w pracowniach oceniających kardiologiczne bezpieczeństwo leczenia onkologicznego [103].

Dysfunkcja rozkurczowa jest częsta u pacjentów z nowotworem, zarówno na początku obserwacji, jak i w trakcie leczenia, jednak nie ma danych wskazujących, że na tej podstawie należy przerywać terapię.

Metody medycyny nuklearnej. Ocena czynności LV za pomocą wentrykulografii radioizotopowej techniką bramkowaną jest od lat wykorzystywana do rozpoznawania kardiotoxyczności wywołanej przez chemioterapię, z dobrą dokładnością i powtarzalnością [104] oraz niewieloma ograniczeniami technicznymi. Ograniczenie tej metody stanowi jednak ekspozycja na promieniowanie, a ponadto dostarcza ona niewiele dodatkowych informacji na temat struktur serca i parametrów hemodynamicznych (patrz tab. 6). Ponieważ wartości referencyjne w echokardiografii i wentrykulografii radioizotopowej są różne, do początkowej i późniejszej oceny należy wykorzystywać tę samą metodę [105, 106].

Rezonans magnetyczny serca. Badanie to stanowi pomocne narzędzie służące do oceny budowy i czynności serca. Metoda ta przydaje się do określania przyczyny dysfunkcji LV oraz wyjaśniania czynności lewej i prawej połowy serca w trudnych przypadkach (tj. graniczne lub sprzeczne wyniki uzyskane za pomocą innych metod obrazowych) [93, 107]. Służy również do oceny osierdzia, zwłaszcza u pacjentów po napromienieniu klatki piersiowej. Ocena późnego wzmocnienia kontrastowego po podaniu gadolinu może być przydatna w wykrywaniu blizny lub włóknienia, które mogą mieć implikacje prognostyczne w kontekście upośledzenia czynności LV [108, 109]. Ponadto CMR jest doskonałą metodą wszechstronnej oceny nieprawidłowych mas i nacieków zapalnych w sercu. Wykorzystanie unikalnych możliwości charakteryzowania tkanek za pomocą CMR (np. oceny zapalenia i obrzęku) będzie zależeć od akceptacji mapowania T2 i T1 oraz ilościowej oceny frakcji objętości zewnątrzkomórkowej (patrz tab. 6). Rozlanego włóknienia wywołanego przez antracykliny nie można oceniać za pomocą konwencjonalnych technik późnego wzmocnienia kontrastowego po podaniu gadolinu [107].

Biomarkery sercowe. Podczas kardiotoxycznej chemioterapii można rozważyć wykonanie oznaczeń biomarkerów sercowych w celu wykrycia wczesnego uszkodzenia serca (patrz tab. 6). Biorąc pod uwagę dostępne opublikowane dane, problemy obejmują wybór momentu oceny laboratoryjnej w stosunku do momentu chemioterapii, definicję górnej granicy zakresu wartości prawidłowych dla danego testu diagnostycznego, stosowanie różnych metod laboratoryjnych, a także wybór strategii postępowania w przypadku nieprawidłowego wyniku testu [86, 110]. Nie ma obecnie jednoznacznych dowodów na to, że należy wstrzymać lub przerywać chemioterapię lub leczenie ukierunkowane molekularnie na podstawie nowego nieprawidłowego wyniku oznaczenia biomarkera sercowego, zwłaszcza jeżeli wykorzystuje się testy o coraz większej czułości. Nieprawidłowy wynik oznaczenia biomarkera wskazuje jednak na zwiększone ryzyko kardiotoxyczności.

Wyniki badań jednośrodkowych wskazują, że u pacjentów poddanych skojarzonej chemioterapii w dużych dawkach nowy wzrost stężenia sercowej troponiny I w stosunku do początkowej wartości prawidłowej może identyfikować chorych, u których rozwija się dysfunkcja serca związana ze złym rokowaniem, zwłaszcza jeżeli zwiększone stężenie troponiny się utrzymuje, i którzy mogą odnosić korzyści z leczenia inhibitorami ACE [111–113]. U osób leczonych trastuzumabem, szczególnie w przypadku wcześniejszej ekspozycji na antracykliny, wzrost stężenia troponiny I może identyfikować pacjentów, u których rozwinię się dysfunkcja serca i nie nastąpi poprawa mimo leczenia HF [88].

Nowy wzrost stężenia troponiny I w surowicy wykryty za pomocą testu o dużej czułości u pacjentów otrzymujących antracykliny i/lub trastuzumab pozwala przewidywać późniejszą dysfunkcję LV [89]. U chorych na raka piersi wyniki małego badania wykazały, że połączenie oznaczeń troponiny za pomocą testu o dużej czułości oraz oceny GLS może charakteryzować się największą czułością (93%) i ujemną wartością predykcyjną (91%) w odniesieniu do przewidywania przyszłej kardiotoxyczności [101].

Rola biomarkerów sercowych w wykrywaniu kardiotoxyczności spowodowanej leczeniem ukierunkowanym na cele molekularne, w tym trastuzumabem, jest wciąż niejasna. Dostępne są jedynie ograniczone dowody przemawiające za przydatnością nadzoru z wykorzystaniem oznaczeń stężenia troponiny w celu przewidywania przyszłej dysfunkcji LV związanej ze stosowaniem innego immunologicznego i ukierunkowanego molekularnie leczenia onkologicznego.

Oznaczenia peptydów natriuretycznych są powszechnie wykorzystywane w wykrywaniu HF, a nawet bardzo małe stężenia mogą identyfikować pacjentów z grupy dużego ryzyka i dostarczać wskazówek terapeutycznych [113]. W kontekście chemioterapii przydatne mogą być oznaczenia peptydu natriuretycznego typu B (BNP) i NT-proBNP, ale ich rola w ramach rutynowego nadzoru w celu identyfikacji pacjentów

z grupy dużego ryzyka nie została ustalona [114]. Przyszłe badania powinny określić optymalny moment oznaczania biomarkerów podczas różnego rodzaju chemioterapii, a także potwierdzić górną granicę zakresu wartości prawidłowych dla każdego testu diagnostycznego w celu dostarczenia klinicystom lepszych informacji.

Strategie nadzoru i leczenia. Moment wykrywania kardiotoksyczności za pomocą echokardiografii i oznaczeń biomarkerów musi być zindywidualizowany i uwzględniać u pacjentów początkowe ryzyko CV oraz zastosowany protokół leczenia onkologicznego. Najważniejszym elementem jest stratyfikacja ryzyka w celu ustalenia częstości tej oceny i zapewniania, że u osób z grupy większego ryzyka będzie ona dokonywana wcześniej, aby nie przeoczyć wczesnej toksyczności [115]. Jest to oparte na opinii ekspertów, ponieważ nie ma dowodów dotyczących optymalnej strategii nadzoru, która korzystnie wpływałaby na kliniczne wyniki terapii. Przyszłe badania powinny określić optymalny moment oznaczania biomarkerów w przypadku różnych schematów leczenia nowotworów, potwierdzić górną granicę zakresu wartości prawidłowych dla każdego testu diagnostycznego, a także dostarczyć klinicystom lepszych informacji pozwalających ukierunkować leczenie kardioprotekcyjne na właściwych pacjentów z nowotworem.

Chorzy, u których podczas leczenia onkologicznego rozwinęła się bezobjawowa dysfunkcja LV lub HF, odniosą prawdopodobnie korzyści z terapii inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) oraz beta-adrenolitykami, podobnie jak ogólna populacja osób z HF [116]. Zwłaszcza u pacjentów z kardiotoksycznością wywołaną przez antracykliny wyniki leczenia są lepsze, jeżeli wcześniej po wykryciu dysfunkcji serca zastosuje się terapię inhibitorem ACE i/lub beta-adrenolitykiem, a leczenie skojarzone może być bardziej skuteczne niż podawanie każdego z tych leków oddzielnie [36, 38].

2.1.3. Podsumowanie

- U pacjentów z nowotworem poddanych potencjalnie kardiotoksycznemu leczeniu istnieje duże ryzyko wystąpienia HF i w związku z tym należy u nich stosować terapię zachowawczą mającą na celu ścisłą kontrolę czynników ryzyka CV.
- W celu wczesnego wykrywania dysfunkcji serca u pacjentów poddanych potencjalnie kardiotoksycznej chemioterapii należy oceniać LVEF przed leczeniem oraz okresowo podczas leczenia, stosując metodę zapewniającą wystarczającą jakość obrazowania, najlepiej tę samą przez cały okres obserwacji.
- Grupa ekspertów opracowująca niniejsze stanowisko zdecydowała, że za dolną granicę prawidłowej LVEF w ocenie echokardiograficznej należy uznać 50%, zgodnie z definicją kardiotoksyczności przyjmowaną często w rejestrach i próbach klinicznych u pacjentów z nowotworami.

- U chorych z istotnym spadkiem LVEF (np. o $> 10\%$) do wartości większej niż dolna granica normy wskazana jest ponowna ocena LVEF, początkowo po upływie krótkiego czasu, a potem podczas całego okresu leczenia onkologicznego.
- Jeżeli LVEF zmniejszy się o ponad 10 punktów procentowych do wartości mniejszej niż dolna granica normy (LVEF $< 50\%$), zaleca się zastosowanie inhibitora ACE (lub ARB) w połączeniu z beta-adrenolitykiem w celu zapobiegania dalszej dysfunkcji LV lub rozwojowi HF, chyba że takie leczenie jest przeciwwskazane, ponieważ u tych pacjentów istnieje duże ryzyko rozwoju HF.
- U chorych z objawową HF lub bezobjawową dysfunkcją serca zaleca się zastosowanie inhibitorów ACE (lub ARB) i beta-adrenolityków, chyba że taka terapia jest przeciwwskazana.

2.2. CHOROBA WIĘNCOWA

2.2.1. Patofizjologia i obraz kliniczny

Efektami ubocznymi kilku metod leczenia onkologicznego są niedokrwienie mięśnia sercowego oraz, w mniejszym stopniu, zawał serca i zaburzenia rytmu spowodowane niedokrwieniem. Mechanizmy, za których pośrednictwem te leki wywołują niedokrwienie mięśnia sercowego, są różnorodne, od bezpośredniego działania naczynioskurczowego, poprzez uszkodzenie śródbłonna i ostrą zakrzepicę tętniczą, aż do długoterminowych zmian metabolizmu lipidów i spowodowanej tym przedwczesnej miażdżycy (tab. 7). Wcześniejsza radioterapia celowana na śródpiersie może zwiększać uszkodzenie tętnic wieńcowych związane z lekami przeciwnowotworowymi.

2.2.1.1. Fluoropirimidyny

Fluoropirimidyny, takie jak 5-fluorouracyl (5-FU) oraz jego postać do podawania doustnego, kapecitabina, stosuje się w leczeniu pacjentów z rakiem przewodu pokarmowego i innymi nowotworami. Częstość występowania niedokrwienia mięśnia sercowego wykazuje znaczną zmienność, ale może wynosić nawet 10% w zależności od dawki, schematu podawania leku oraz drogi jego podawania [117]. Mechanizmy niedokrwienia mięśnia sercowego wywoływanego przez 5-FU są wieloczynnikowe i obejmują skurcz naczyń wieńcowych i uszkodzenie śródbłonna [115]. Ból w klatce piersiowej i zmiany niedokrwienne w EKG występują typowo w spoczynku, natomiast rzadziej podczas wysiłku, w ciągu dni od podania leku i czasami utrzymują się nawet po przerwaniu terapii. Problem niedokrwienia mięśnia sercowego wywoływanego przez fluoropirimidyny może być jednak niedoszacowany klinicznie: w niedawno przeprowadzonym badaniu stwierdzono nieme niedokrwienie u 6–7% pacjentów otrzymujących 5-FU, u których wykonano badanie obciążeniowe [124]. 5-FU może również wywołać ostry zawał serca [118].

Tabela 7. Patofizjologiczne mechanizmy choroby wieńcowej w związku z leczeniem nowotworu [7, 60, 81, 99, 117–123]

Metoda leczenia	Mechanizmy patofizjologiczne	Ryzyko choroby wieńcowej i ostrego zespołu wieńcowego
Fluoropirimidyny (5-fluorouracyl, kapecytabina, gemcytabina)	<ul style="list-style-type: none"> Uszkodzenie śródbłonna Skurcz naczyń 	<ul style="list-style-type: none"> Objawowe niedokrwienie mięśnia sercowego: do 18% pacjentów Nieme niedokrwienie: do 7–10% pacjentów
Związki platyny (cisplatyna)	<ul style="list-style-type: none"> Stan prozakrzepowy Zakrzepica tętnicza 	<ul style="list-style-type: none"> Po nowotworze jądra 20-letnie bezwzględne ryzyko: do 8% Ryzyko zakrzepicy tętniczej: 2%
Inhibitory VEGF (bewacizumab, sorafenib, sunitinib)	<ul style="list-style-type: none"> Stan prozakrzepowy Zakrzepica tętnicza Uszkodzenie śródbłonna 	<ul style="list-style-type: none"> Ryzyko zakrzepicy tętniczej: bewacizumab 3,8%, sorafenib 1,7%, sunitinib 1,4%
Radioterapia	<ul style="list-style-type: none"> Uszkodzenie śródbłonna Pęknięcie blaszki miażdżycowej Zakrzepica 	<ul style="list-style-type: none"> Względne ryzyko zawału serca: 2–7-krotny wzrost Skumulowana 30-letnia częstość występowania incydentów wieńcowych u pacjentów po ziarnicy złośliwej: 10% Ryzyko proporcjonalne do dawki promieniowania

VEGF — czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

2.2.1.2. Cisplatyna

Cisplatyna może wywoływać zakrzepicę tętniczą, prowadzącą do niedokrwienia mięśnia sercowego lub mózgu u ok. 2% pacjentów [119]. Patofizjologia jest wieloczynnikowa, obejmuje działanie prozakrzepowe i bezpośredni toksyczny wpływ na śródbłonek. Wśród chorych leczonych w przeszłości cisplatyną z powodu raka jądra obserwuje się większą zapadalność na CAD, której bezwzględne ryzyko wynosi do 8% w ciągu 20 lat [120, 121].

2.2.1.3. Immunoterapia i leczenie ukierunkowane molekularnie

Spośród metod immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie te, które hamują szlak sygnałowy VEGF, wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy w tętnicach wieńcowych. Szlak sygnałowy VEGF jest ważny dla przeżycia komórek śródbłonna i jego zahamowanie może wywoływać uszkodzenie śródbłonna. Częstość występowania zakrzepicy tętniczej różni się w zależności od leku i choroby; dla monoklonalnego przeciwciała anti-VEGF, bewacizumabu, wynosi od mniej niż 1% w przypadku adiuwantowego leczenia raka piersi do 3,8% w nowotworach przerzutowych [60, 122]. W niedawno przeprowadzonej metaanalizie dotyczącej ryzyka zakrzepicy tętniczej wywołwanej przez drobnocząsteczkowe TKI o działaniu anti-VEGF stwierdzono, że łączna częstość występowania wyniosła 1,7% w przypadku sorafenibu i 1,4% w przypadku sunitinibu [123]. Istnieją również doniesienia, że sorafenib wywołuje skurcz naczyń [125].

2.2.1.4. Radioterapia

Radioterapia powyżej przepony, a w niektórych grupach pacjentów również poniżej przepony może się wiązać z większą zapadalnością na chorobę niedokrwinną serca

ze względu na rozwój nasilonej choroby miażdżycowej i niemiażdżycowej, powikłanej pękaniem blaszek miażdżycowych i zakrzepicą, a potencjalnie również skurczem naczyń wieńcowych [126–131]. Częstym i potencjalnie zagrażającym życiu powikłaniem są zwichnięcia ostialne. Najbardziej eksponowanymi tętnicami wieńcowymi są: gałąź przednia zstępująca lewej tętnicy wieńcowej podczas napromieniania lewej piersi oraz pień lewej tętnicy wieńcowej, gałąź okalająca lewej tętnicy wieńcowej i prawa tętnica wieńcowa podczas leczenia chłoniaka Hodgkina [132, 133]. Wśród kobiet po napromienieniu z powodu nowotworu lewej piersi stwierdzono większą częstość występowania nieprawidłowości w badaniu obciążeniowym w porównaniu z tymi, które leczono z powodu nowotworu prawej piersi [134]. Ewolucja może być szybka, z ostrym zespołem wieńcowym lub nagłym zgonem jako pierwszym przejawem choroby, ale częściej choroba nie powoduje objawów przez długi czas [135, 136]. Choroba serca związana z napromienianiem u pacjentów z chłoniakiem typowo ujawnia się 15–20 lat po początkowym leczeniu, a młodszy pacjenci są bardziej podatni na jej wystąpienie niż osoby starsze [137]. Wśród chorych, którzy przeżyli chłoniaka Hodgkina, ryzyko CAD jest zwiększone 4–7-krotnie w porównaniu z populacją ogólną, a skumulowana zapadalność na CVD po 40 latach od leczenia wynosi nawet 50% [138]. Na podstawie tych danych wydaje się właściwe, aby dokonywać systematycznej przesiewowej oceny w kierunku chorób serca u pacjentów po radioterapii, rozpoczynając ją 10–15 lat po początkowym leczeniu nowotworu i kontynuując do końca życia. Ryzyko wystąpienia CAD lub incydentów związanych z CAD po napromienieniu klatki piersiowej jest modyfikowane przez kilka czynników, w tym jednoczesną chemioterapię antracyklinami, młody wiek, duże dawki frakcjonowane, niestosowanie osłon klatki piersiowej, czynniki ryzyka CV oraz już obecną CAD [95]. Ryzyko zawału serca u pacjentów

leczonych z powodu chłoniaka Hodgkina jest 2–7-krotnie większe niż w populacji ogólnej, a skumulowana częstość występowania wynosi 10% po 30 latach [7, 81, 99].

2.2.2. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne

Zasadnicze znaczenie przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego ma identyfikacja pacjentów z uprzednio występującą CAD i innymi CVD. Dostępne dane wskazują na to, że uprzednio występująca CAD znacznie zwiększa ryzyko rozwoju CAD związanej z leczeniem onkologicznym [95]. Ponadto u pacjentów, u których wystąpi ostry zespół wieńcowy lub objawowa CAD w okresie małopłytkowości w trakcie chemioterapii, istnieją szczególne problemy terapeutyczne i wymagają one indywidualnego, zastosowania terapii wielodyscyplinarnej. Możliwości leczenia zachowawczego i inwazyjnego są wtedy ograniczone, ponieważ stosowanie leków przeciwplatekcyjnych oraz przeciwzakrzepowych jest często niemożliwe lub musi być ograniczane. U pacjentów poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej, u których później wykryje się nowotwór złośliwy, minimalny okres kontynuowania podwójnego leczenia przeciwplatekowego powinien być tak długi, jak jest to rozsądne zgodnie z najnowszymi wytycznymi [139–141] w celu ograniczenia ryzyka krwawienia. Algorytmy diagnostyczne wykorzystywane do wykrywania CAD u pacjentów z nowotworem są takie same jak u osób bez nowotworu, a jednym z elementów diagnostyki u tych chorych powinna być echokardiografia.

Zapadalność na CAD po radioterapii i moment jej wystąpienia zależą od dawki. W przeszłości uważano, że dawki pochłonięte w obrębie klatki piersiowej > 30 Gy wywołują chorobę naczyń [98, 122, 142]. Nowsze dane wskazują jednak, że już znacznie mniejsze dawki promieniowania zwiększają ryzyko późniejszej CAD, a tradycyjne czynniki ryzyka miażdżycy zwiększają to ryzyko jeszcze bardziej, co rozszerza zagrożoną populację [143]. Typowo po radioterapii występuje długi okres latencji, w którym CAD jest bezobjawowa, a objawy mogą wystąpić ok. 10 lat po początkowym leczeniu nowotworu [143]. Obraz kliniczny CAD jest częściej nietypowy, a częstość występowania niemożliwego niedokrwienia może być większa niż u pacjentów z CAD wywołaną klasycznymi czynnikami ryzyka [144, 145], być może z powodu jednoczesnej neurotoksyczności radioterapii lub też zmiany postrzegania dławicy przez pacjentów w następstwie chemioterapii. Opisywano nagłe zgony sercowe u chorych po radioterapii związane z rozlaną hiperplazją błony wewnętrznej wszystkich tętnic wieńcowych lub istotnym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej [128, 130, 136]. Trudno jest przewidzieć przyszłą skalę CAD wywołanej przez radioterapię, ponieważ wprowadzenie współczesnych technik ochrony serca przed promieniowaniem powinno zmniejszyć ten problem. Te środki zapobiegawcze obejmują zmniejszenie dawki, stosowanie pól stycznych i osłanianie struktur serca.

Do odległych powikłań leczenia raka jądra należy ponad 2-krotny wzrost ryzyka CAD ok. 10 lat po początkowym leczeniu [120]. Chorzy ci, którzy w momencie rozpoznania nowotworu są typowo w wieku 20–40 lat, często są poddani wielolekowej chemioterapii opartej na cisplatynie, w połączeniu z radioterapią lub bez niej. Po prawie 20 latach obserwacji w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko chirurgicznie wśród osób poddanych chemioterapii i/lub radioterapii (poniżej przepony) stwierdzono więcej czynników ryzyka CV oraz bezwzględne ryzyko incydentu niedokrwinnego wynoszące 8% [137].

2.2.3. Podsumowanie

- Ocena w kierunku CAD powinna być oparta na wywiadach oraz wieku i płci pacjenta, z uwzględnieniem leków wykorzystywanych do chemioterapii jako czynnika ryzyka CAD.
- Zasadnicze znaczenie dla identyfikacji pacjentów z utajoną uprzednio występującą CAD ma ocena kliniczna, w razie potrzeby uzupełniona o badania wykrywające niedokrwienie mięśnia sercowego.
- Pacjenci leczeni analogami pirymidyny powinni być ściśle monitorowani w kierunku niedokrwienia mięśnia sercowego za pomocą systematycznej rejestracji EKG, a w przypadku wystąpienia niedokrwienia mięśnia sercowego chemioterapię należy wstrzymać.
- Ponowne podanie leku po wystąpieniu skurczu naczyń wieńcowych powinno być zarezerwowane dla sytuacji, w których nie ma możliwości alternatywnego leczenia, i dokonywane tylko w warunkach profilaktyki oraz ścisłego monitorowania pacjenta. W takim przypadku można rozważyć wcześniejsze podanie azotanów i/lub antagonistów wapnia.
- Długoterminowa ocena kliniczna oraz w razie potrzeby diagnostyka w celu wykrycia CAD mogą być przydatne w identyfikacji pacjentów z chorobą serca, u których rozwijają się odległe powikłania chemioterapii i radioterapii.

2.3. WADY ZASTAWKOWE

2.3.1. Patofizjologia i obraz kliniczny

Środki wykorzystywane do chemioterapii nie wywierają bezpośredniego wpływu na zastawki serca, ale u pacjentów z nowotworami obserwuje się VHD z różnych przyczyn, w tym z powodu uprzednio występujących wad zastawek, radioterapii, infekcyjnego zapalenia wsierdzia oraz wtórnie do dysfunkcji LV [85, 98, 128]. Występowanie VHD wywołanej przez radioterapię opisuje się jako częste, bo dotyczy ok. 10% leczonych pacjentów [99, 146], a zmiany patologiczne obejmują włóknienie i zwapnienia opuszki aorty, płatków zastawki aortalnej, pierścienia mitralnego oraz podstawy i środkowej części płatków zastawki mitralnej, z oszczędzeniem ich końców oraz spoidel [98, 99],

Tabela 8. Leki przeciwnowotworowe związane z zaburzeniami rytmu serca

Rodzaj zaburzeń rytmu serca	Leki
Bradykardia	trójtlenek arsenu, bortezomib, kapecytabina, cisplatyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, epirubicyna, 5-FU, ifosfamid, interleukina-2, metotreksat, mitoksantron, paklitaksel, rituximab, talidomid
Tachykardia zatokowa	antracykliny, karmustyna
Blok przedsionkowo-komorowy	antracykliny, trójtlenek arsenu, bortezomib, cyklofosfamid, 5-FU, mitoksantron, rituximab, taksany, talidomid
Zaburzenia przewodzenia	antracykliny, cisplatyna, 5-FU, imatinib, taksany
Migotanie przedsionków	leki alkilujące (cisplatyna, cyklofosfamid, ifosfamid, melfalan), antracykliny, antymetabolity (kapecytabina, 5-FU, gemcytabina), interleukina-2, interferony, rituximab, romidepsyna, drobnocząsteczkowe TKI (ponatinib, sorafenib, sunitinib, ibrutinib), inhibitory topoizomerazy II (amsakryna, etopozyd), taksany, alkaloidy barwinka różyczkowego (vinca)
Częstoskurcze nadkomorowe	leki alkilujące (cisplatyna, cyklofosfamid, ifosfamid, melfalan), amsakryna, antracykliny, antymetabolity (kapecytabina, 5-FU, metotreksat), bortezomib, doksorubicyna, interleukina-2, interferony, paklitaksel, ponatinib, romidepsyna
Częstoskurcz komorowy/ /migotanie komór	leki alkilujące (cisplatyna, cyklofosfamid, ifosfamid), amsakryna, antymetabolity (kapecytabina, 5-FU, gemcytabina), trójtlenek arsenu, doksorubicyna, interferony, interleukina-2, metotreksat, paklitaksel, inhibitory proteasomu (bortezomib, karfilzomib), rituximab, romidepsyna
Nagły zgon sercowy	antracykliny (bardzo rzadko), trójtlenek arsenu (wtórnie do <i>torsade de pointes</i>), 5-FU (prawdopodobnie w związku ze skurczem naczyń wieńcowych i niedokrwieniem), interferony, nilotinib, romidepsyna

5-FU — 5-fluorouracyl; TKI — inhibitory kinaz tyrozynowych

co umożliwi odróżnienie od wad reumatycznych [85]. U osób z chłoniakiem Hodgkina napromienienie zastawek serca może zwiększać ryzyko klinicznie istotnej VHD jako pierwszego incydentu CV po leczeniu, zwłaszcza w przypadku dawek pochłoniętych > 30 Gy [147]. Natomiast u pacjentów z zajęciem śródpiersia leczonych jednocześnie dawkami 20 Gy lub 30 Gy 30-letnie ryzyko może wzrosnąć o ok. 1,4% [146].

2.3.2. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne

Metodą diagnostyczną z wyboru jest echokardiografia. Przydatna może być echokardiografia trójwymiarowa, zwłaszcza do oceny spoidel zastawki mitralnej. W celu rozpoznania i obserwacji VHD u pacjentów z nowotworem zaleca się wykonywanie badania echokardiograficznego przed radioterapią oraz ponownie po radioterapii z napromienieniem serca [80, 85, 95, 148].

Do oceny stopnia ciężkości VHD można wykorzystywać CMR i tomografię komputerową, ale tomografia komputerowa serca jest przydatna głównie do wykrywania rozległych zwapnień w aorcie wstępującej, które mogą być przyczyną większego ryzyka operacyjnego i czasami uniemożliwiają konwencjonalną operację. Operacja serca u takich pacjentów jest często trudna z powodu włóknienia śródpiersia, upośledzonego gojenia się ran oraz współistniejących zmian chorobowych w obrębie tętnic wieńcowych, mięśnia sercowego i osierdzia. Odpowiednim rozwiązaniem w takiej sytuacji może być przezcewnikowa implantacja zastawki (np. aortalnej) [149].

2.4. ZABURZENIA RYTMU SERCA

2.4.1. Patofizjologia i obraz kliniczny

U pacjentów z nowotworami mogą występować różne zaburzenia rytmu, w tym tachykardia zatokowa, bradyarytmie, tachyarytmie i zaburzenia przewodzenia, z których niektóre mogą być przyczyną nasilonych objawów czy zagrożenia życia lub też spowodować zmianę planu terapii (tab. 8). Arytmie mogą występować na początku obserwacji u 16–36% leczonych pacjentów z nowotworem [11, 150].

2.4.1.1. Wydłużenie odstępu QT

Wydłużenie odstępu QT może być spowodowane stosowaniem leków przeciwnowotworowych (tab. 9), zaburzeniami elektrolitowymi, czynnikami predysponującymi oraz jednoczesnym przyjmowaniem innych preparatów (np. przeciwwymiotnych, kardiologicznych, psychotropowych, antybiotyków) [11]. Wydłużenie QT może prowadzić do zagrażających życiu zaburzeń rytmu, takich jak *torsade de pointes*. Długość odstępu QT i czynniki ryzyka jego wydłużenia powinny być kontrolowane przed leczeniem, w trakcie leczenia oraz po leczeniu onkologicznym. Ryzyko wydłużenia odstępu QT jest różne w zależności od leku, ale najistotniejsze w przypadku stosowania trójtlenku arsenu. Lek ten, wykorzystywany do terapii niektórych białaczek i szpiczaków, wydłuża odstęp QT u 26–93% pacjentów i nierzadko stwierdza się zagrażające życiu tachyarytmie komorowe [151]. Wydłużenie odstępu QT zaobserwowano po 1–5 tygodniach od wlewu trójtlenku arsenu, z powrotem do wartości początkowych przed upływem

Tabela 9. Leki przeciwnowotworowe związane z wydłużeniem odstępu QT i występowaniem *torsade de pointes* [151, 153, 154]

Leki przeciwnowotworowe	Średnie wydłużenie odstępu QT [ms]	Wzrost QTc o > 60 ms (%)	QTc > 500 ms (%)	Torsade de pointes (%)
antracykliny				
doksorubicyna	14	11–14	Brak danych	Brak danych
inhibitory deacetylazy histonów				
depsipeptyd	14	20–23,8	Brak danych	Brak danych
worinostat	< 10	2,7–6	< 1	Brak danych
inhibitory kinaz tyrozynowych				
axitinib	< 10	Brak danych	Brak danych	Brak danych
bosutinib	Brak danych	0,34	0,2	Brak danych
kabozantinib	10–15	Brak danych	Brak danych	Brak danych
krizotinib	9–13	3,5	1,3	Brak danych
dasatinib	3–13	0,6–3	< 1,4	Brak danych
lapatinib	6–13	11	6,1	Brak danych
nilotinib	5–15	1,9–4,7	< 1,2	Brak danych
pazopanib	Brak danych	Brak danych	2	< 0,3
ponatinib	< 10	Brak danych	Brak danych	Brak danych
sorafenib	8–13	Brak danych	Brak danych	Brak danych
sunitinib	9,6–15,4	1–4	0,5	< 0,1
wandetanib	36	12–15	4,3–8	Opisywano, brak danych na temat odsetka
wemurafenib	13–15	1,6	1,6	Opisywano, brak danych na temat odsetka
inne				
trójtlenek arsenu	35,4	35	25–60	2,5

QTc — skorygowany odstęp QT

8 tygodni, tj. przed drugim kursem chemioterapii [152]. Inne leki przeciwnowotworowe, które często powodują wydłużenie odstępu QT, wymieniono w tabeli 9. Wśród nich drugie miejsce pod względem częstości występowania wydłużenia odstępu QT po ich zastosowaniu zajmują TKI, zwłaszcza wandetanib.

2.4.1.2. Nadkomorowe zaburzenia rytmu

Podczas chemioterapii lub radioterapii, a nawet po jej zakończeniu może wystąpić każdy rodzaj nadkomorowych zaburzeń rytmu, z których najczęstsze jest migotanie przedsionków (AF). Arytmia może się wiązać z chorobami współistniejącymi lub wynikać z bezpośredniego wpływu nowotworu, dysfunkcji LV lub toksycznego działania leczenia onkologicznego. Najczęstszą postacią AF związanego z nowotworem jest pooperacyjne AF, zwłaszcza u pacjentów poddawanych resekcji płuca. Opublikowano prace przeglądowe na temat mechanizmów patogenetycznych [151, 155].

2.4.1.3. Komorowe zaburzenia rytmu

Komorowe zaburzenia rytmu mogą się wiązać z wydłużeniem odstępu QT, ostrym i przewlekłym działaniem

toksycznym chemioterapii i radioterapii (głównie dysfunkcja oraz niedokrwienie LV), a także czynnikami predysponującymi (tab. 10).

2.4.1.4. Dysfunkcja węzła zatokowego i zaburzenia przewodzenia

Dysfunkcja węzła zatokowego i zaburzenia przewodzenia mogą wystąpić w następstwie radioterapii i są często trwałe. Również paklitaxel i talidomid mogą wywoływać dysfunkcję węzła zatokowego, bradyarytmie i zaburzenia przewodzenia [150].

2.4.2. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne

Zaburzenia rytmu u pacjentów z nowotworami mogą występować przed leczeniem, w trakcie terapii lub wkrótce po jej zakończeniu. Postępowanie powinno być zindywidualizowane, a przy podejmowaniu decyzji dotyczących stosowania leków antyarytmicznych lub urządzeń (wszczepiane lub zewnętrzne kardiowertery-defibrylatory) [156] należy uwzględniać wzajemny niekorzystny wpływ choroby serca i nowotworu na przewidywaną długość życia, jakość życia, a także ryzyko powikłań.

Tabela 10. Czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT u pacjentów z nowotworem

Czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT	
Dające się skorygować	Niedające się skorygować
<p>Zaburzenia elektrolitowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nudności i wymioty • Biegunka • Leczenie diuretykami pętlowymi • Hipokaliemia ($\leq 3,5$ mmol/l) • Hipomagnezemia ($\leq 1,6$ mg/dl) • Hipokalcemia ($\leq 8,5$ mg/dl) <p>Niedoczynność tarczycy</p> <p>Jednoczesne stosowanie leków wydłużających odstęp QT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antyarytmiczne • Przeciwniekcyjne • Antybiotyki • Przeciwgrzybicze • Psychotropowe • Przeciwdepresyjne • Przeciwpowietniczne • Przeciwwymiotne • Przeciwhistaminowe 	<ul style="list-style-type: none"> • Nagły zgon w wywiadach rodzinnych (utajony wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT lub polimorfizmy genetyczne) • Omdlenie w wywiadach • Wydłużenie skorygowanego odstępu QT przed leczeniem • Płeć żeńska • Zaawansowany wiek • Choroba serca • Zawał serca • Upośledzona czynność nerek • Upośledzenie wątrobowego metabolizmu leków

2.4.2.1. Odstęp QT i czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT

Odstęp QT i czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT (tab. 10) należy oceniać przed leczeniem oraz w trakcie jego trwania. W wytycznych za górną granicę wartości prawidłowych w EKG sprzed terapii przyjmuje się skorygowany odstęp QT (QTc) > 450 ms u mężczyzn i > 460 ms u kobiet [156, 157]. Za szczególnie niepokojące uważa się wydłużenie QTc do > 500 ms i zmianę długości odstępu QT o > 60 ms w stosunku do wartości początkowej, ponieważ *torsade de pointes* rzadko występuje, kiedy QTc wynosi < 500 ms [156]. Ocenę EKG i monitorowanie stężenia elektrolitów podczas leczenia należy rozważyć na początku obserwacji, po 7–15 dniach od rozpoczęcia leczenia lub zmian dawkowania, co miesiąc w ciągu pierwszych 3 miesięcy, a następnie okresowo podczas terapii w zależności od leków wykorzystywanych do chemioterapii oraz stanu pacjenta. Jeżeli występuje biegunka, monitorowanie powinno być częstsze, a u pacjentów przyjmujących trójtlenek arsenu należy co tydzień kontrolować EKG.

Postępowanie opiera się zasadniczo na korygowaniu czynników predysponujących (np. współistniejące zaburzenia elektrolitowe, stosowanie innych leków wydłużających odstęp QT). Pełną listę leków wydłużających odstęp QT oraz informacje na temat tego, które leki nie powinny być jednocześnie stosowane, jeżeli jest to możliwe, można znaleźć w na stronie

internetowej: <http://www.crediblemeds.org>. Amerykańska *Food and Drug Administration* oraz *European Medicines Agency* zalecają, aby w przypadku stwierdzenia podczas leczenia QTc > 500 ms (lub wydłużenia QTc o > 60 ms w stosunku do wartości początkowej) leczenie czasowo przerwać, skorygować zaburzenia elektrolitowe i skontrolować sercowe czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT [151, 154, 156]. Do leczenia w zmniejszonej dawce można powrócić, gdy QTc ulegnie normalizacji. Ponieważ obecność nowotworu złośliwego wiąże się zwykle ze znaczną chorobowością i śmiertelnością, korzyści wynikające ze skuteczności terapii celowanej mogą przeważać nad ryzykiem *torsade de pointes* [154, 155, 158]. Jeżeli nie ma alternatywnego leczenia, należy zwiększyć częstość monitorowania odstępu QT. Częstość monitorowania powinna być zindywidualizowana w zależności od charakterystyki pacjenta oraz leku, który spowodował wydłużenie odstępu QT.

Wystąpienie gromadnych epizodów *torsade de pointes* jest rzadkie, ale wymaga dożylnego podania siarczanu magnezu (10 ml), a w niektórych ostrych sytuacjach przezżylną stymulacji szybkim rytmem narzuconym (*overdrive*) lub podania izoprenaliny w dawce powodującej przyspieszenie czynności serca do > 90 uderzeń na minutę w celu zapobiegania kolejnym ostrym epizodom. Jeżeli wystąpi utrwalona arytmia komorowa i dojdzie do niestabilności hemodynamicznej, konieczna jest defibrylacja.

2.4.3. Podsumowanie

- U wszystkich pacjentów należy początkowo zarejestrować 12-odprowadzeniowe EKG i zmierzyć odstęp QT, skorygowany względem częstości rytmu serca za pomocą wzoru Bazetta lub Fridericii.
- Pacjenci, u których w wywiadach stwierdza się wydłużenie odstępu QT, istotne choroby serca, stosowanie leków wydłużających odstęp QT, bradykardię, dysfunkcję tarczycy lub zaburzenia elektrolitowe, powinni być monitorowani za pomocą powtarzanego 12-odprowadzeniowego EKG.
- Należy rozważyć przerwanie leczenia lub zastosowanie alternatywnego schematu terapii, jeżeli QTc wynosi > 500 ms lub uległ wydłużeniu o > 60 ms bądź stwierdza się zaburzenia rytmu.
- U pacjentów z polekowym wydłużeniem odstępu QT należy unikać stanów sprzyjających występowaniu *torsade de pointes*, zwłaszcza hipokaliemii i skrajnej bradykardii.
- U chorych poddanych chemioterapii potencjalnie wydłużającej odstęp QT należy minimalizować ekspozycję na inne leki wydłużające odstęp QT.

2.4.3.1. Migotanie i trzepotanie przedsionków

Wstępne postępowanie u pacjentów z migotaniem i trzepotaniem przedsionków wymaga podjęcia decyzji dotyczących kontroli rytmu, profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz skutecznego zapobiegania udarom mózgu za pomocą doustnego leczenia przeciwzakrzepowego. U osób z nowotworami jest jednak szczególnie trudno dokonać bilansu ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwawień w związku z AF i jego leczeniem, ocenianego odpowiednio za pomocą skal CHA₂DS₂-VASc oraz HAS-BLED [skala CHA₂DS₂-VASc — zastoinowa HF lub dysfunkcja LV: 1 punkt; nadciśnienie tętnicze: 1 punkt; wiek ≥ 75 lat: 2 punkty; cukrzyca: 1 punkt; przebyty udar mózgu: 2 punkty; choroba naczyń: 1 punkt; wiek 65–74 lat: 1 punkt; płeć żeńska: 1 punkt; skala HAS-BLED — nadciśnienie tętnicze: 1 punkt; nieprawidłowa czynność nerek/wątroby: 1 punkt za każde; przebyty udar mózgu: 1 punkt; przebyte krwawienie lub skłonność do krwawień: 1 punkt; chwiejne wartości INR: 1 punkt; podeszły wiek (> 65 lat): 1 punkt; jednoczesne stosowanie niektórych leków/spożywanie alkoholu: 1 punkt za każde]. Nowotwór może wywoływać stan prozakrzepowy, ale może również sprzyjać krwawieniom. Z kolei skale CHA₂DS₂-VASc i HAS-BLED nie zostały zweryfikowane u pacjentów z nowotworami. Decyzja o leczeniu przeciwzakrzepowym w celu zapobiegania udarom mózgu może więc być dość trudna i nie powinna być oparta tylko na skalach ryzyka stosowanych w populacji ogólnej.

U pacjentów z ≥ 2 punktami w skali CHA₂DS₂-VASc leczenie przeciwzakrzepowe można zasadniczo rozważać, jeżeli liczba płytek wynosi $> 50\ 000/\text{mm}^3$. Zwykle stosuje się w tym celu antagonistów witaminy K, dążąc do dobrej

kontroli leczenia przeciwzakrzepowego [$> 70\%$ czasu leczenia w terapeutycznym zakresie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) czasu protrombinowego. Wskazana jest ścisła współpraca z hematologami/onkologami. Wystąpienie AF w dowolnym momencie (np. w trakcie chemioterapii, leczenia chirurgicznego lub radioterapii) wskazuje na naturalną skłonność do arytmii. Jeżeli chodzi o profilaktykę przeciwzakrzepową, to zależy ona od występowania czynników ryzyka udaru mózgu, a antykoagulację zaleca się w przypadku ≥ 2 punktów w skali CHA₂DS₂-VASc. Profilaktykę można też rozważyć w przypadku mniejszego ryzyka u pacjentów z AF, biorąc pod uwagę ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) u pacjentów z nowotworem.

Zaleca się pełną ocenę pacjentów, włącznie z echokardiografią, a przy podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia przeciwzakrzepowego należy uwzględnić obecność chorób współistniejących, ryzyko krwawienia oraz preferencje pacjenta. Możliwości terapii przeciwzakrzepowej obejmują stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH) w dawce terapeutycznej (jako krótko- i średnioterminowy środek), antagonistów witaminy K (VKA), jeżeli można uzyskać stabilną i skuteczną kontrolę INR, a także doustne leki przeciwzakrzepowe niebędące antagonistami witaminy K (NOAC). U pacjentów z przerzutami i dużym ryzykiem krwawienia często unika się podawania warfaryny, a tradycyjnie preferowanym rozwiązaniem są LMWH, biorąc pod uwagę ryzyko zmienności INR. Rola i bezpieczeństwo NOAC w tej grupie osób wciąż wymagają wyjaśnienia. Mimo że z prób klinicznych zasadniczo wyłączano pacjentów z liczbą płytek $< 100\ 000/\text{mm}^3$ lub ograniczonym przeżyciem, metaanaliza wyników uzyskanych u chorych na nowotwór uczestniczących w próbach klinicznych z użyciem NOAC wskazuje, że te nowe leki są bezpieczne [159].

Zasadniczo, potrzebne jest zindywidualizowane podejście do pacjenta z AF, a decyzje o wyborze strategii kontroli częstości rytmu komór lub rodzaju rytmu serca powinny być ukierunkowane na pacjenta i zależne od objawów klinicznych. Beta-adrenolityk lub antagonist wapnia nienależący do grupy pochodnych dihydropirydyny może ułatwić kontrolę częstości rytmu komór w obrębie AF, a także supresję częstoskurczów nadkomorowych. Alternatywnym rozwiązaniem u osób nietolerujących powyższych leków, z dysfunkcją skurczową LV lub HF mogą być glikozydy naparstnicy.

2.4.3.2. Bradykardia lub blok przedsionkowo-komorowy

Wystąpienie bradykardii lub bloku przedsionkowo-komorowego wymaga indywidualnego podejścia do leczenia, z korekcją czynników przyczynowych, jeżeli jest to możliwe, zanim podejmie się decyzje dotyczące stosowania leków i/lub stymulacji (czasowej lub stałej).

2.5. NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

2.5.1. Patofizjologia i obraz kliniczny

Nadciśnienie jest częstą chorobą współistniejącą u pacjentów z nowotworem. Może to być również czynnik przyczynowy, jak np. w raku nerki [160]. Stosowanie inhibitorów VEGF wiąże się z dużym ryzykiem (11–45%) wywołania nowego nadciśnienia lub destabilizacji uprzednio dobrze kontrolowanego nadciśnienia, w tym wystąpienia ciężkiego nadciśnienia w 2–20% przypadków [161, 162]. Częstość występowania i stopień ciężkości nadciśnienia zależą od wieku pacjenta, wcześniejszych wywiadów nadciśnienia i CVD, rodzaju nowotworu (rak nerki lub inny), rodzaju i dawki leku, schematu dawkowania, a także innego stosowanego leczenia onkologicznego. W metaanalizie prób klinicznych zapadalność na nadciśnienie w trakcie stosowania bewacizumabu, sorafenibu i sunitinibu była zwiększona odpowiednio 7,5-, 6,1- i 3,9-krotnie [163, 164].

Podsumowanie częstości występowania nadciśnienia opisywanej u pacjentów z nowotworem, którzy otrzymują te leki, zamieszczono na końcu niniejszego dokumentu. Niektórymi z głównych proponowanych mechanizmów są: hamowanie szlaku tlenu azotu, rozrzedzenie naczyń, stres oksydacyjny i uszkodzenie kłębuszków nerkowych spowodowane brakiem działania VEGF [162, 163]. Hamowanie VEGF może być również przyczyną mikroangiopatii zakrzepowej w naczyniach nerkowych [164]. Nadciśnienie związane z działaniem tych leków może wystąpić w okresie od momentu rozpoczęcia terapii do roku od początku leczenia. W przypadku sunitinibu skuteczność przeciwnowotworowa może korelować z występowaniem nadciśnienia i jego stopniem ciężkości, ale nie ma dowodów, że terapia hipotensyjna zaburza odpowiedź na leczenie onkologiczne [9].

2.5.2. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne

Leczenie nadciśnienia ma na celu redukcję krótkoterminowego ryzyka związanej z nim chorobowości, przy jednoczesnym utrzymaniu skutecznego działania antyangiogenego w ramach optymalnego leczenia nowotworu [165]. Celem jest rozpoznanie nadciśnienia ($> 140/90$ mm Hg) i utrzymanie odpowiedniej kontroli ciśnienia ($< 140/90$ mm Hg lub mniej w przypadku jawnego białkomoczu). Przed wdrożeniem inhibitora VEGF należy ocenić czynniki ryzyka CVD (w tym nadciśnienie w wywiadach i aktualne wartości ciśnienia tętniczego) oraz stosowane leczenie nadciśnienia. Dokładna ocena wartości ciśnienia wymaga opanowania bólu i stresu u pacjenta. Inne leki stosowane u tych chorych (np. steroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, erytropoetyna) również mogą sprzyjać nadciśnieniu lub je wywoływać. Jeżeli podejrzewa się nadciśnienie białego fartucha, należy rozważyć ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego i zachęcać do zmiany stylu życia [166].

Po rozpoczęciu leczenia inhibitorami VEGF konieczne jest wczesne wykrywanie wzrostów ciśnienia i reagowanie na nie, aby można było uniknąć ciężkich powikłań. Zaleca się intensywną farmakoterapię [167–171], a jako leki pierwszego rzutu proponuje się inhibitory ACE, ARB oraz dihydropirydynowych antagonistów wapnia (amlodipina, felodipina) [172]. Inhibitory ACE i beta-adrenolityki są preferowanymi lekami hipotensyjnymi u pacjentów z HF, a także zagrożonych HF lub dysfunkcją LV [173]. Ponieważ upośledzenie szlaku sygnałowego tlenu azotu odgrywa ważną rolę w patogenezie nadciśnienia [169], leki zwiększające wydzielanie tlenu azotu, takie jak beta₁-adrenolityk — nebiwolol, mogą być cenne w tej populacji [116]. Można również rozważyć inne beta-adrenolityki o działaniu naczyniorozkurczowym, takie jak karwedilol. Diltiazem i werapamil hamują izoformę 3A4 cytochromu P450, a ponieważ wiele inhibitorów VEGF to substraty tego enzymu, takie połączenie prowadzi do wzrostu stężenia leku w osoczu, a więc należy go unikać. Inhibitory 5-fosfodiesterazy, takie jak sildenafil i tadalafil, również mogłyby być przydatne w obniżaniu ciśnienia tętniczego, ale dostępne są jedynie ograniczone dane odnoszące się do pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [174, 175]. Diuretyki stwarzają ryzyko utraty elektrolitów oraz spowodowanego tym wydłużenia odstępu QT i chociaż mogą być stosowane, nie powinny być rozważane jako leki pierwszego rzutu, ponieważ inhibitory VEGF mogą wywoływać nasiloną biegunkę będącą przyczyną odwodnienia [9, 172]. Dostępne są jednak jedynie minimalne dowody z prób klinicznych, które wskazywałyby na przewagę konkretnej klasy leków hipotensyjnych u pacjentów leczonych inhibitorami VEGF [175, 176].

Jeżeli występuje ciężkie nadciśnienie, konieczne są ściśle monitorowanie i ocena przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów. W celu zapewnienia skuteczności i tolerancji leków hipotensyjnych niezbędne są wizyty kontrolne. Pacjenci z nadciśnieniem opornym powinni być kierowani do specjalistów kardiologii lub hipertensjologów w celu zminimalizowania przerw w stosowaniu inhibitorów VEGF.

2.5.3. Podsumowanie

- Nadciśnienie powinno być odpowiednio leczone zgodnie z aktualnymi wytycznymi, a ciśnienie tętnicze należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego oraz okresowo podczas terapii, w zależności od charakterystyki pacjenta i kontroli ciśnienia.
- Nadciśnienie u pacjentów z nowotworami można leczyć, stosując konwencjonalne leki hipotensyjne, ale zachęca się do wczesnej i intensywnej terapii w celu zapobiegania rozwojowi powikłań CV (tj. HF).
- Preferowanymi lekami hipotensyjnymi są inhibitory ACE, ARB i antagoniści wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny. Najlepiej unikać stosowania niedihydropirydynowych antagonistów wapnia ze względu na interakcje lekowe.

- Jeżeli ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane, można rozważyć zmniejszenie dawki inhibitora VEGF i intensyfikację leczenia hipotensyjnego lub przerwanie podawania inhibitora VEGF. Kiedy zostanie uzyskana kontrola ciśnienia, można ponownie rozpocząć podawanie inhibitora VEGF w celu osiągnięcia maksymalnej skuteczności leczenia onkologicznego.

2.6. POWIKŁANIA ZAKRZEPOWO-ZATOROWE

2.6.1. Patofizjologia i obraz kliniczny

Komórki nowotworowe mogą inicjować wykrzepianie różnymi szlakami, w tym poprzez aktywność prozakrzepową, antyfibrynolityczną i proagregacyjną, uwalnianie cytokin prozapalnych i proangiogennych, a także interakcje z komórkami naczyń i krwi za pośrednictwem cząsteczek adhezyjnych [177].

2.6.1.1. Zakrzepica tętnicza

Incydenty zakrzepicy tętniczej są rzadkie u pacjentów z nowotworami, ponieważ występują z częstością ok. 1%. Dochodzi do nich głównie w przerzutowym raku trzustki, piersi, jelita grubego lub płuca, w trakcie stosowania antracyklin oraz chemioterapii opartej na taksanach i związkach platyny, a u pacjentów z takimi incydentami rokowanie jest złe [178]. Stan prozakrzepowy może sprzyjać incydentom zakrzepowym wtórnym do AF (patrz rozdz. 2.4.3.1). Przyjmowanie niektórych leków przeciwnowotworowych, zwłaszcza inhibitorów VEGF, może sprzyjać powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (patrz rozdz. 2.2) [9]. U chorych z rakiem piersi poddanych terapii hormonalnej obserwuje się większą częstość występowania incydentów zakrzepicy tętniczej podczas stosowania inhibitorów aromatazy w porównaniu z tamoksyfenem, co można przynajmniej częściowo wytłumaczyć korzystniejszym wpływem tamoksyfenu na profil lipidowy [179].

2.6.1.2. Zakrzepica żylna i żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Zakrzepica żylna i VTE są częste u chorych na nowotwory. Mogą występować nawet u 20% hospitalizowanych pacjentów i często pozostają nierozpoznane [180]. Mogą się wiązać z chemioterapią, w tym z drogą podawania leku (stosowanie cewników wprowadzonych do żyły centralnej), a także z samym nowotworem oraz wcześniejszym ryzykiem zakrzepicy żylnnej u pacjenta. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa stanowi najczęstszą przyczynę zgonu po operacji z powodu nowotworu. Profilaktyka przeciwzakrzepowa powinna być stosowana przez co najmniej 4 tygodnie po operacji. Często VTE stwierdza się u ambulatoryjnych chorych na nowotwory (pęcherza moczowego, okrężnicy, jajnika, płuca, żołądka i trzustki) podczas chemioterapii, ale rola profilaktyki jest niejasna. Konieczna jest poprawa doboru pacjentów i/lub leków przeciwzakrzepowych [181]. W tabeli 11 podsumowano kliniczne czynniki ryzyka związane z VTE [182]. Za predyktory

Tabela 11. Czynniki kliniczne związane ze zwiększonym ryzykiem żylną choroby zakrzepowo-zatorowej w związku z nowotworem (zmodyfikowane na podstawie Khorana i wsp. [182])

<p>Czynniki związane z nowotworem</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwotna lokalizacja nowotworu (głównie trzustka, mózg, żołądek, nerki, płuca, chłoniak, szpiczak) • Typ histologiczny (zwłaszcza gruczolakorak) • Zaawansowane stadium (przerzuty) • Początkowy okres po rozpoznaniu nowotworu
<p>Czynniki związane z pacjentem</p> <ul style="list-style-type: none"> • Charakterystyka demograficzna: starszy wiek, płeć żeńska, afrykańskie pochodzenie etniczne • Choroby współistniejące (zakażenia, przewlekła choroba nerek, choroby płuc, choroby miażdżycowo-zakrzepowe, otyłość) • Wywiady żylną choroby zakrzepowo-zatorowej, dziedzicznej trombofilii • Mała sprawność ruchowa
<p>Czynniki związane z leczeniem</p> <ul style="list-style-type: none"> • Duża operacja • Hospitalizacja • Chemioterapia i leki antyangiogenne • Terapia hormonalna • Przetoczenia • Cewnik w żyłę centralnej

VTE u pacjentów z nowotworem uważa się również niektóre czynniki biologiczne (liczba płytek, liczba leukocytów, stężenie dimeru D itd.). Połączenie chemioterapii ze stosowaniem inhibitorów VEGF zwiększa ryzyko VTE 6-krotnie, a ryzyko nawrotu VTE — 2-krotnie [183]. U chorych na raka piersi obserwuje się większą częstość występowania VTE podczas przyjmowania tamoksyfenu w porównaniu z inhibitorami aromatazy [181].

2.6.2. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne

Wykrywanie incydentów zakrzepowych u pacjentów poddawanych chemioterapii opiera się głównie na objawach klinicznych. Nie wykazano korzyści z jakiegokolwiek strategii systematycznej oceny przesiewowej. Przypadki zatorowości płucnej lub zakrzepicy żylnnej mogą być wykrywane w badaniach obrazowych wykonywanych z powodu nowotworu (np. pozytonowa tomografia emisyjna z tomografią komputerową klatki piersiowej). Postępowanie w przypadku tych niemych klinicznie incydentów zakrzepowych jest wciąż niejasne. Ponieważ ryzyko (objawowych) nawrotów i zgonu jest zwiększone, zwykle stosuje się podobne leczenie jak w objawowej VTE [184].

Podjmując decyzję o podaniu leku przeciwzakrzepowego w celu zapobiegania VTE u pacjentów z nowotworem, należy zawsze uwzględnić ryzyko krwawienia i przewidywany czas trwania życia pacjenta, które z czasem mogą się zmieniać, co stwarza konieczność wykonywania ponow-

nej okresowej oceny. Leczenie potwierdzonego epizodu ostrej VTE u hemodynamicznie stabilnych chorych polega na podawaniu LMWH przez 3–6 miesięcy. U pacjentów z nowotworem ta strategia ma przewagę nad leczeniem za pomocą VKA pod względem mniejszej częstości występowania incydentów VTE, ale bez różnicy pod względem śmiertelności i częstości występowania krwawień w próbach klinicznych [185]. Ryzyko krwawienia podczas leczenia przeciwzakrzepowego z powodu zakrzepicy żył głębokich u pacjentów z nowotworem może być 6-krotnie większe niż u osób bez nowotworu [186]. Nowotwór jest silnym czynnikiem ryzyka nawrotu VTE. W rezultacie należy rozważyć przewlekłą antykoagulację po ostrej fazie terapii, do czasu uznania nowotworu za wyleczony. Wybór między przerwaniem antykoagulacji a jej kontynuowaniem za pomocą LMWH lub zmianą na VKA powinien być rozważany indywidualnie, z uwzględnieniem skuteczności leczenia onkologicznego, ryzyka nawrotu VTE i krwawienia, a także preferencji pacjenta [187]. Obecnie dostępne dane na temat NOAC ograniczają się do analiz podgrup pacjentów z nowotworem uczestniczących w dużych próbach klinicznych, w których porównywano te leki z VKA w terapii VTE [188, 189]. W tych analizach nie stwierdzono różnic między NOAC a VKA pod względem zarówno nawrotów VTE, jak i krwawień. Oczekiwane są wyniki prób klinicznych z użyciem NOAC przeprowadzonych w populacjach pacjentów z nowotworem. Nie ma obecnie dostępnych porównań NOAC z LMWH. Poszczególne NOAC mogą się różnić między sobą ze względu na potencjalne interakcje lekowe i wrażliwość na dysfunkcję nerek lub wątroby [190].

Mimo stosowania terapii za pomocą VKA lub LMWH u pacjentów z nowotworem wciąż może dojść do nawrotu VTE, który można leczyć, zamieniając VKA na LMWH lub zwiększając dawkę LMWH [191]. Jeżeli leczenie przeciwzakrzepowe jest przeciwwskazane lub zawodzi, można wszczepić stały lub czasowy filtr do żyły głównej dolnej. Należy jednak wziąć pod uwagę ryzyko zakrzepicy w obrębie filtra i niedrożności żyły głównej dolnej, prowadzących do dystalnej propagacji skrzepliny i zespołu pozakrzepowego. Nie stwierdzono klinicznej przewagi systematycznego wszczepiania filtra do żyły głównej dolnej w połączeniu z leczeniem przeciwzakrzepowym fondaparinuxem u pacjentów z nowotworem [192].

Nie ma jednoznacznych dowodów na korzyści z trombolizy w przypadku niestabilnej hemodynamicznie zatorowości płucnej u pacjentów z nowotworem. Należy oczekiwać zwiększonego ryzyka krwawienia, ale ze względu na duże ryzyko wczesnego zgonu w związku z zatorowością płucną wciąż można indywidualnie rozważać trombolizę, uwzględniając przewidywany czas trwania i jakość życia w związku z nowotworem u danego pacjenta. Należy pamiętać o przeciwwskazaniach do leczenia fibrynolitycznego u osób z guzami mózgu lub przerzutami do mózgu. Można rozważać chirurgiczną embolektomię, ale operacja wiąże się z istotną

chorobowością, a zastosowanie krążenia pozaustrojowego wymaga intensywnej antykoagulacji [189].

Leczenie incydentów zakrzepicy tętniczej u pacjentów z nowotworem było przedmiotem niewielu badań i analiz. Leczenie przeciwzakrzepowe, trombolizę i/lub interwencje wewnątrznaczyniowe należy rozważać indywidualnie, po wielodyscyplinarnej konsultacji z zespołem kardiologicznym, jeżeli jest to możliwe. W przypadku nawrotów proponuje się kontrolę czynników ryzyka CV oraz poszukiwanie przeciwciał antyfosfolipidowych [193].

2.7. CHOROBA NACZYŃ OBWODOWYCH I UDAR MÓZGU

2.7.1. Patofizjologia i obraz kliniczny

2.7.1.1. Choroba tętnic obwodowych

Ciężka miażdżycowa i niemiażdżycowa choroba tętnic obwodowych (PAD) w obrębie kończyn dolnych mogą być obecne aż u 30% pacjentów leczonych nilotinibem lub ponatinibem, lekami z grupy inhibitorów kinazy BCR-ABL wykorzystywanymi w terapii przewlekłej białaczki szpikowej, nawet w przypadku niewystępowania czynników ryzyka CVD, chociaż te ostatnie zwiększają prawdopodobieństwo pojawienia się PAD [74]. Choroba tętnic obwodowych może wystąpić już w pierwszych miesiącach terapii lub jako późny efekt po kilku latach od leczenia. Do innych efektów toksycznych w tętnicach obwodowych związanych z leczeniem onkologicznym należą objaw Raynauda i udar niedokrwienny (w przypadku L-asparaginazy, cisplatyny, metotreksatu, 5-FU i paklitakselu) [194].

2.7.1.2. Udar mózgu

Ryzyko udaru mózgu jest zwiększone, co najmniej 2-krotnie, po radioterapii celowanej na śródpiersie, szyję lub głowę [195]. W następstwie napromienienia małych naczyń mózgu może dojść do uszkodzenia śródbłonna i wytworzenia się skrzepliny [196]. Opisano trzy mechanizmy dotyczące średnich i dużych naczyń: niedrożność *vasa vasorum* z martwicą i włóknieniem błony środkowej, włóknienie przydanki i przyspieszoną miażdżycę prowadzącą do wzrostu sztywności oraz grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej w tętnicach szyjnych, a także zaawansowaną miażdżycę (rozwijającą się po ponad 10 latach od radioterapii) [197, 198]. Podobne konsekwencje opisywano w aorcie i innych tętnicach obwodowych, w tym w tętnicach podkolanowych, biodrowych i udowych, z objawami niedokrwienia kończyny [199].

2.7.2. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne

Zaleca się ocenę ryzyka PAD przed leczeniem onkologicznym (określenie czynników ryzyka, badanie kliniczne, pomiar wskaźnika kostka–ramię). Stadia 1 i 2 według Fontaine'a (bez objawów klinicznych lub tylko chromanie przestankowe) wymagają kontroli czynników ryzyka oraz okresowej oceny klinicznej, metabolicznej i hemodyna-

micznej [200]. Stosowanie leków przeciwplatek należy rozważać głównie w objawowej PAD. W przypadku ciężkiej PAD przed leczeniem lub w trakcie leczenia onkologicznego decyzje dotyczące rewaskularyzacji powinny być zindywidualizowane i omawiane podczas wielodyscyplinarnego spotkania ekspertów z zakresu hematologii, chirurgii naczyniowej i kardiologii [201].

U pacjentów poddanych radioterapii z powodu nowotworu głowy lub szyi należy wykonywać przesiewowe badania ultrasonograficzne naczyń, zwłaszcza po upływie 5 lat od napromienienia. Ultrasonografię z oceną dopplerowską można rozważać co najmniej co 5 lat bądź też wcześniej i/lub częściej, jeżeli wyniki pierwszego badania są nieprawidłowe. Zmiany po radioterapii występujące w innych tętnicach są zwykle wykrywane podczas oceny klinicznej lub kiedy powodują objawy. W celu zahamowania progresji rozwoju zmian miażdżycowych wymagana jest ścisła kontrola czynników ryzyka. Można rozważyć wdrożenie terapii przeciwplatekowej. Istotne zwężenia (np. w tętnicach szyjnych) mogą wymagać stentowania lub leczenia chirurgicznego [201, 202].

2.8. NADCIŚNIENIE PŁUCNE

2.8.1. Patofizjologia i obraz kliniczny

Nadciśnienie płucne jest rzadkim, ale poważnym powikłaniem stosowania niektórych leków przeciwnowotworowych, a także przeszczepienia komórek macierzystych szpiku kostnego [203]. Lek z grupy TKI, imatinib, poprawiał parametry hemodynamiczne u pacjentów z zaawansowanym tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH) [204, 205]. Z kolei inny TKI, dasatinib, stosowany jako lek drugiego rzutu w przewlekłej białaczce szpikowej, może wywoływać ciężkie przedwłośniczkowe nadciśnienie płucne [206]. Stan ten występuje po 8–40 miesiącach od ekspozycji na dasatinib, a obraz kliniczny i hemodynamiczny wskazują na PAH. W przeciwieństwie do innych form PAH, ta jest często odwracalna po przerwaniu podawania leku lub zamianie na inny TKI, taki jak nilotinib. Ostatnio zwrócono uwagę na to, że cyklofosamid i inne leki alkilujące mogą przyczyniać się do rozwoju choroby zarostowej żył płucnych [207], która zajmuje głównie małe żyłki i jest najcięższą postacią nadciśnienia płucnego, w przypadku której nie ma żadnej skutecznej farmakoterapii.

2.8.2. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne

U osób wymagających stosowania leków przeciwnowotworowych, które mogą wywoływać nadciśnienie płucne (np. dasatinib), należy rozważyć ocenę echokardiograficzną przed leczeniem, obejmującą poszukiwanie cech przeciążenia prawej komory (tab. 12). Takie podejście może ułatwić interpretację wyników późniejszych badań echokardiograficznych u pacjentów, którzy podczas leczenia onkologicznego zgłaszają zmniejszenie tolerancji wysiłku fizycznego lub duszność wysiłkową. Pacjenci, u których obraz echokardiograficzny

Tabela 12. Strategie nadzoru i leczenia w przypadku polekowego nadciśnienia płucnego

Początkowa ocena	<ul style="list-style-type: none"> Rozważyć czynniki ryzyka PAH i stany towarzyszące^a Ocenić klasę czynnościową wg NYHA/WHO Rozważyć 6-minutową próbę marszu Rozważyć oznaczenie NT-proBNP Ocenić echokardiograficzny poziom prawdopodobieństwa PH
Strategia nadzoru	<p>Pacjenci bezobjawowi</p> <ul style="list-style-type: none"> Co 3 miesiące ocenić klasę czynnościową wg NYHA/WHO Co 3 miesiące ocenić echokardiograficznie ciśnienie w tętnicy płucnej Rozważyć występowanie innych wskazań do cewnikowania prawej połowy serca Rozważyć dalszą ocenę w kierunku PH^a <p>Pacjenci objawowi</p> <ul style="list-style-type: none"> Ocenić klasę czynnościową wg NYHA/WHO Przeprowadzić 6-minutową próbę marszu Pobrać krew w celu oznaczenia stężenia NT-proBNP Ocenić echokardiograficzny poziom prawdopodobieństwa PH Rozważyć wskazania do cewnikowania prawej połowy serca w ośrodku referencyjnym dla pacjentów z PH^a Rozważyć przerwanie leczenia onkologicznego^b

NT-proBNP — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; NYHA — *New York Heart Association*; PAH — tętnicze nadciśnienie płucne; PH — nadciśnienie płucne; WHO (*World Health Organisation*) — Światowa Organizacja Zdrowia

^aPatrz algorytmy diagnostyczne w przypadku podejrzenia nadciśnienia płucnego zawarte w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) i Europejskiego Towarzystwa Chorób Układu Oddechowego (ERS, *European Respiratory Society*) dotyczących nadciśnienia płucnego (2015) [208]

^bNadciśnienie płucne wywołane przez dasatinib jest zwykle odwracalne po przerwaniu podawania leku

wskazuje na zwiększone ciśnienie w tętnicy płucnej, przed leczeniem onkologicznym wymagają oceny kardiologicznej w celu określenia etiologii tego stanu, ponieważ może to wpłynąć na strategię terapii nowotworu, zwłaszcza jeżeli wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej wynika z dysfunkcji LV lub przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego [208].

U wszystkich chorych podczas stosowania leków przeciwnowotworowych wywołujących PAH należy rozważyć nieinwazyjny nadzór kardiologiczny, zwłaszcza w przypadku pojawienia się duszności wysiłkowej, męczliwości lub dławicy (tab. 12). U bezobjawowych pacjentów można rozważyć echokardiografię co 3–6 miesięcy. Nie jest jasne, czy pacjenci z początkowo stwierdzanymi cechami przeciążenia prawej komory z powodu chorób współistniejących, które często wiążą się ze zwiększonym ciśnieniem w tętnicy płuc-

nej (np. przewlekła obturacyjna choroba płuc, dysfunkcja w obrębie lewej połowy serca), są narażeni na zwiększone ryzyko PAH wywołanego przez chemioterapię i wymagają przeprowadzania częstszych kontrolnych badań echokardiograficznych.

Jeżeli podejrzewa się PAH wywołane przez leki, zaleca się skierowanie pacjenta do wyspecjalizowanego zespołu zajmującego się nadciśnieniem płucnym, aby określił wskazania do cewnikowania prawej połowy serca [208]. Wskazane są wielodyscyplinarne konsultacje z onkologami lub hematologami w celu oceny stosunku korzyści do ryzyka w przypadku kontynuacji stosowania leku będącego przyczyną PAH w porównaniu z przerwaniem tego leczenia lub zastąpieniem go innym [208]. Nadciśnienie płucne wywołane przez dasatinib jest często odwracalne po przerwaniu podawania leku, chociaż zwykle nie dochodzi do całkowitej normalizacji parametrów hemodynamicznych krążenia płucnego [206]. Czasowo lub stale stosuje się celowane leczenie PAH.

2.9. INNE POWIKŁANIA LECZENIA ONKOLOGICZNEGO DOTYCZĄCE UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

2.9.1. Choroby osierdzia

Ostre zapalenie osierdzia może wystąpić podczas stosowania kilku leków wykorzystywanych do chemioterapii (głównie antracykliny, ale również cyklofosfamidu, cytarabiny i bleomycyny), natomiast stało się ono rzadkie podczas radioterapii. Zwykle wiąże się ono z guzami śródpiersia zajmującymi osierdzie. Ostre zapalenie osierdzia z typowym bólem w klatce piersiowej, gorączką, zmianami ST-T w EKG oraz dużą ilością płynu w worku osierdziowym, prowadzącą nawet do tamponady serca, może wystąpić po 2–145 miesiącach od radioterapii celowanej na klatkę piersiową, a łączna bezwzględna częstość występowania tego stanu wynosi 2–5%. Metodą z wyboru w ocenie pacjentów z podejrzeniem choroby osierdzia spowodowanej chemioterapią jest echokardiografia przeklatkowa, ale pomocna może być również tomografia komputerowa, zwłaszcza w celu wykrywania zwapnień. Leczenie w przypadku obecności płynu w worku osierdziowym polega głównie na stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych i kolchicyny. Nakłucie osierdzia może być konieczne w przypadku dużej ilości płynu lub zaburzeń hemodynamicznych, a ostatecznym leczeniem jest chirurgiczne wytworzenie okienka osierdziowego.

Opóźniona choroba osierdzia, zapalenie osierdzia lub przewlekły płyn w worku osierdziowym (zwykle bezobjawowy), można stwierdzić po upływie od 6 miesięcy do 15 lat po radioterapii [95, 209, 210]. Mimo że większość przypadków ustępuje samoistnie, istnieją doniesienia o występowaniu przewlekłego i/lub zaciągającego zapalenia osierdzia po radioterapii z użyciem dużych dawek promieniowania nawet u 20% pacjentów [211, 212].

2.9.2. Płyn w opłucnej

Płyn w opłucnej związany z samym nowotworem, HF, zakażeniami lub innymi przyczynami często stwierdza się u pacjentów z nowotworem. Niektóre leki przeciwnowotworowe (np. dasatinib i imatinib) mogą powodować retencję płynów lub gromadzenie się płynu w jamach opłucnowych w wyniku nieznanych patomechanizmów [213].

2.9.3. Dysfunkcja układu autonomicznego

Uszkodzenie unerwienia serca w wyniku radioterapii może prowadzić do nierównowagi aktywności układu współczulnego i nerwu błędnego, charakteryzującej się nieadekwatną tachykardią zatokową, modyfikacją naturalnej zmienności rytmu serca oraz zmniejszoną czułością odpowiedzi układu autonomicznego. Może to prowadzić do zwiększenia proggu bólu lub występowania niemego niedokrwienia u pacjentów będących po leczeniu onkologicznym, u których ujawnia się CAD [214]. Leczenie nie różni się od postępowania u osób bez nowotworu.

2.10. KARDIOLOGICZNE POWIKŁANIA LECZENIA ONKOLOGICZNEGO W SZCZEGÓLNYCH POPULACJACH PACJENTÓW

Kardiotoksyczność leczenia onkologicznego ma szczególną charakterystykę w niektórych podgrupach klinicznych.

2.10.1. Populacja pediatryczna

Coraz większa liczba pacjentów, którzy przebyli leczenie onkologiczne w dzieciństwie, musi zmagać się z dożywotnymi efektami ubocznymi leczenia onkologicznego, z których część dotyczy układu CV [91–93]. Ryzyko wystąpienia ciężkich CVD jest w tej grupie zwiększone aż 8-krotnie, co powoduje, że w długoterminowej obserwacji choroby serca należą do najczęstszych przyczyn zgonu u osób, które przebyły leczenie onkologiczne w dzieciństwie [215]. Kardiotoksyczność leczenia nowotworów w dzieciństwie wiąże się najczęściej ze stosowaniem antracyklin i radioterapii [216]. W niedawno przeprowadzonym dużym badaniu obserwacyjnym powikłania ze strony układu CV stwierdzono u 8,1% spośród ponad 32 000 osób, które przebyły nowotwór w dzieciństwie. Z największym łącznym ryzykiem CVD wiązało się leczenie raka wątroby, chłoniaka Hodgkina i białaczek, a najczęstszymi problemami były kolejno: HF [ryzyko względne (RR) 5,2; 95% przedział ufności (CI) 4,5–5,9], dysfunkcja zastawki (RR 4,6; 95% CI 3,8–5,5) oraz choroba naczyniowo-mózgowa (RR 3,7; 95% CI 3,4–4,1). W porównaniu z grupą kontrolną ryzyko dowolnej CVD wykazywało znaczną zmienność, z prawie 20-krotnym wzrostem ryzyka wśród młodych pacjentów w porównaniu z ryzykiem względnym wynoszącym zaledwie 1,3 wśród osób po przebytym nowotworze w wieku > 60 lat, co wynika z następującego wraz z wiekiem znacznego wzrostu zapadalności na CVD

niezwiązanego z nowotworem [217]. W ostatnio opublikowanych ujednoczonych międzynarodowych wytycznych zalecono dożywnotnią obserwację pacjentów po przebytych leczeniu przeciwnowotworowym w dzieciństwie, u których stosowano antracykliny, radioterapię z użyciem dużych dawek obejmujących klatkę piersiową lub obie te metody terapii [91, 92].

2.10.2. Pacjenci w podeszłym wieku

Osoby starsze, u których stosuje się leczenie onkologiczne, stanowią drugą subpopulację najczęściej dotkniętą kardiotoxycznością ze względu na częste występowanie klasycznych czynników ryzyka CV oraz chorób współistniejących. Wywiady HF, dysfunkcji serca, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy lub CAD powodują, że układ CV jest bardziej wrażliwy na dodatkowe obciążenia wynikające z chemioterapii lub napromienienia [218–220].

2.10.3. Kobiety w ciąży

Dostępnych jest bardzo niewiele danych na temat ryzyka u matki wynikającego z kardiotoxyczności. Można oczekiwać, że zmiany farmakokinetyczne i farmakodynamiczne następujące podczas ciąży mogą wpływać na kardiotoxyczność. Autorzy niedawno przeprowadzonego przeglądu wspomnieli o zmniejszonym stężeniu antracyklin w surowicy u kobiet w ciąży w porównaniu z pacjentkami niebędącymi w ciąży [221]. Z kolei, przeciążenie układu CV wynikające ze stanu krążenia hiperkinetycznego podczas ciąży może działać przeciwnie do tego efektu ograniczenia toksyczności i wypadkowy rezultat trudno jest przewidzieć. Dane z małego rejestru i badania kliniczno-kontrolnego obejmującego 10 kobiet w ciąży wskazują, że ryzyko kardiotoxyczności podczas ciąży jest podobne jak w dobranej pod względem wieku populacji pacjentek niebędących w ciąży [222, 223]. Biorąc jednak pod uwagę niepewności dotyczące tych kwestii i ograniczoną liczbę kobiet w ciąży wymagających chemioterapii, należy rozważyć strategie monitorowania obejmującą kliniczną ocenę serca oraz ocenę czynnościową za pomocą echokardiografii przed rozpoczęciem chemioterapii a także ponownie przed zastosowaniem każdej jej kolejnej dawki.

Nieliczne dostępne dane, pochodzące głównie z badań *in vitro* i prac eksperymentalnych, wskazują na mały stopień przenikania leków przeciwnowotworowych, w tym antracyklin, przez łożysko, co wiąże się z ograniczoną ekspozycją płodu [224]. Nie jest jednak jasne, czy nawet małe stężenia antracyklin nie mogą wpływać na prawidłowy rozwój kardiomiocytów. Długoterminowa obserwacja w przypadkach ekspozycji nie wskazuje na istotne odległe efekty kardiotoxyczne u dzieci urodzonych przez matki, u których podczas ciąży stosowano leczenie onkologiczne [225].

3. Metody prewencji i ograniczania kardiologicznych powikłań leczenia onkologicznego

3.1. MOŻLIWOŚCI TERAPII W CELU PREWENCJI LUB ODWRACANIA DYSFUNKCJI MIĘŚNIA SERCOWEGO WYWOŁANEJ PRZEZ LECZENIE ONKOLOGICZNE

3.1.1. Przed kardiotoxycznym leczeniem onkologicznym

Moment zastosowania i wybór metod kardioprotekcji zależy od różnych zmiennych klinicznych. Jeżeli początkowe ryzyko kardiotoxyczności jest duże z powodu uprzednio występującej CVD, wcześniejszego stosowania chemioterapii obejmującej antracykliny lub źle kontrolowanych czynników ryzyka CV, to wówczas konieczna jest ścisła optymalizacja kontroli czynników ryzyka, a także należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie leków kardioprotekcyjnych (tab. 13).

Tabela 13. Strategie ograniczania kardiotoxyczności wywołanej przez chemioterapię [226–228, 245–248]

Leki wykorzystywane w chemioterapii	Potencjalne metody kardioprotekcji
wszystkie leki	Identyfikacja i leczenie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego Leczenie chorób współistniejących (CAD, HF, choroba tętnic obwodowych, nadciśnienie tętnicze) Wydłużenie QTc i <i>torsade de pointes</i> : • Unikanie stosowania leków wydłużających odstęp QT • Leczenie zaburzeń elektrolitowych Minimalizacja napromienienia serca
antracykliny i ich analogi	Ograniczanie łącznej dawki [mg/m ²] • daunorubicyna < 800 • doksorubicyna < 360 • epirubicyna < 720 • mitoksantron < 160 • idarubicyna < 150 Zmienione systemy podawania (doksorubicyna w postaci liposomalnej) lub wlewy ciągłe Deksrazoksan jako dodatkowy środek Inhibitory ACE lub ARB Beta-adrenolityki Statyny Wysiłek aerobowy
trastuzumab	Inhibitory ACE Beta-adrenolityki

ACE — konwertaza angiotensyny; ARB — antagonist receptoru angiotensynowego; CAD — choroba wieńcowa; HF — niewydolność serca; QTc — skorygowany odstęp QT

U pacjentów z nowotworem i małym początkowym ryzykiem, u których planuje się zastosowanie dużej łącznej dawki antracyklin (> 250–300 mg/m² dokсорubicyny lub dawka równoważna), również można rozważyć profilaktyczne podanie leków kardioprotekcyjnych. W małym badaniu przypisano losowo osoby dorosłe z nowotworami układu krwiotwórczego, u których zaplanowano chemioterapię antracykliną w dużej dawce, do stosowania enalaprilu i karwedilolu w dawkach wykorzystywanych w terapii HF lub wdrożenia chemioterapii bez wcześniejszego włączenia do terapii wspomnianych leków kardiologicznych. U pacjentów, którzy otrzymali oba leki kardioprotekcyjne, uniknięto spadku LVEF stwierdzonego w trakcie 6-miesięcznej obserwacji w grupie kontrolnej [226]. Kwestia, czy pacjenci z małym początkowym ryzykiem leczenia antracyklinami również odnoszą korzyści z profilaktycznego stosowania inhibitorów ACE, ARB lub beta-adrenolityków, pozostaje kontrowersyjna i obecnie nie można sformułować zalecenia na ten temat. W niedawno przeprowadzonej prospektywnej próbie klinicznej kontrolowanej placebo u chorych z wczesnym rakiem piersi leczonych antracyklinami stosowanie kandesartanu ograniczyło zmniejszenie LVEF w porównaniu z placebo lub beta-adrenolitykiem, natomiast nie miało wpływu na GLS ani biomarkery sercowe [227]. W tej próbie klinicznej metoprolol nie zapobiegł spadkowi LVEF związanemu z chemioterapią. Podobnie, ani inhibitor ACE, perindopril, ani beta-adrenolityk, bisoprolol, nie wpłynęły na przebudowę serca u pacjentów z wczesnym rakiem piersi leczonych trastuzumabem, chociaż większość z tych chorych nie była wcześniej leczona antracyklinami, a więc ryzyko kardiologicznych efektów ubocznych związanych z leczeniem nowotworu było u nich mniejsze [228].

Pacjenci z nowotworem i jawną klinicznie HF lub istotną dysfunkcją LV przed leczeniem onkologicznym wymagają specjalistycznej oceny kardiologicznej, najlepiej w wyspecjalizowanym ośrodku kardioonkologicznym, jeśli to możliwe, a stosunek korzyści do ryzyka w przypadku różnych możliwości chemioterapii powinien zostać przedyskutowany z zespołem onkologicznym [229–232]. Możliwości postępowania obejmują wybór alternatywnej niekardiotoksycznej chemioterapii, preparatów antracyklin charakteryzujących się mniejszą kardiotoxycznością (np. dokсорubicyna w postaci liposomalnej), podanie mniejszych dawek i/lub zastosowanie dodatkowych leków kardioprotekcyjnych (np. inhibitory ACE, beta-adrenolityki, antagoniści aldosteronu lub deksrazoksan) (tab. 13).

Deksrazoksan, lek wywierający wewnątrzkomórkowe działanie chelatujące żelazo, zapobiega pogorszeniu czynności LV pod wpływem dokсорubicyny i w związku z tym w wybranych przypadkach można rozważyć jego stosowanie w połączeniu z dokсорubicyną [233–239]. W metaanalizie badań przeprowadzonych u dorosłych pacjentów z nowotworem leczonych antracyklinami, której wyniki opublikowano w Cochrane Library, stwierdzono, że deksrazoksan istotnie zmniejszał ryzyko HF, bez danych wskazujących na różnicę odsetka skuteczności leczenia, przeżywalności lub występo-

wania wtórnych nowotworów między grupą otrzymującą deksrazoksan a grupą kontrolną [240]. W innych metaanalizach nie wykazano różnic w występowaniu wtórnych nowotworów u dzieci leczonych deksrazoksanem [241, 242]. Deksrazoksan jest obecnie zarejestrowany w Europie tylko do stosowania u osób dorosłych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, które otrzymały łączną dawkę > 300 mg/m² dokсорubicyny lub > 540 mg/m² epirubicyny i odniosłyby korzyści z dalszego leczenia antracyklinami [243, 244].

3.1.2. Pacjenci ze zwiększonym stężeniem troponiny

Rozpoczęcie leczenia kardioprotekcyjnego można rozważyć u pacjentów z nowotworem, u których podczas chemioterapii obejmującej duże dawki antracyklin nastąpił wzrost stężenia troponiny. W próbie klinicznej, w której 114 chorych z wczesnym wzrostem stężenia troponiny w trakcie stosowania antracykliny w dużej dawce (w ciągu 72 godzin po każdym kursie terapii) przypisano losowo do grup przyjmujących enalaprilu lub placebo, u osób leczonych enalaprilem wykazano istotnie mniejszą częstość występowania incydentów sercowych, w tym HF i bezobjawowej dysfunkcji LV, podczas 12-miesięcznej obserwacji [86].

3.1.3. Pacjenci z bezobjawowym zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory podczas leczenia onkologicznego lub po nim

Zmniejszenie LVEF odpowiadające definicji kardiotoxyczności można traktować jako HF w stadium B (tj. strukturalna choroba serca bez obecnych ani wcześniejszych objawów HF), zwłaszcza jeżeli jednocześnie stwierdza się wzrost stężenia peptydu natriuretycznego. W zależności od wielkości spadku LVEF oraz jej bezwzględnej wartości można rozważyć rozpoczęcie stosowania jednej lub więcej metod terapii HF zalecanych w wytycznych [176, 249].

W badaniu obserwacyjnym oceniano skuteczność enalaprilu i karwedilolu u pacjentów z LVEF ≤ 45% wykrytą po zastosowaniu chemioterapii obejmującej dużą dawkę antracykliny. Mimo że nie było grupy kontrolnej, całkowita normalizacja LVEF nastąpiła u 42% pacjentów leczonych enalaprilem i karwedilolem. Co ważne, normalizacja czynności LV nastąpiła tylko w tych przypadkach, w których leczenie kardiologiczne zastosowano w ciągu 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii [38]. W innym, dłuższym badaniu optymalne leczenie HF wiązało się ze zmniejszeniem dysfunkcji LV stwierdzonej po chemioterapii [36].

3.1.4. Pacjenci z bezobjawowym zmniejszeniem globalnego skurczowego odkształcenia podłużnego mięśnia sercowego podczas chemioterapii

Obecnie nie ma dowodów, aby podejmować decyzje o zastosowaniu leczenia kardioprotekcyjnego, jeżeli stwierdzi się wczesne cechy subklinicznej dysfunkcji mięśnia sercowego, dokonując pomiarów GLS podczas kontrolnych badań echokardiograficznych [85, 90, 250]. Ocena GLS może być

bardziej czułym narzędziem wykrywania wczesnej kardiotoxyczności, ale na podstawie obecnie dostępnych danych nie należy odstawiać, czasowo przerywać lub zmniejszać dawki leczenia onkologicznego na podstawie samego nowo wykrytego zmniejszenia GLS.

3.1.5. Pacjenci z niewydolnością serca podczas leczenia onkologicznego oraz po nim

Pacjenci z nowotworem, u których podczas leczenia onkologicznego lub po nim stwierdza się jawną klinicznie HF, powinni być leczeni zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC dotyczącymi HF [176, 251]. Jeżeli HF wystąpi podczas chemioterapii, preferowane jest skierowanie pacjenta do specjalistycznego ośrodka kardiologicznego, a w celu określenia potrzeby oraz czasu trwania okresu przerwania terapii przeciwnowotworowej wymagana jest ścisła współpraca z zespołem onkologicznym. Zaleca się przerwanie leczenia onkologicznego do czasu uzyskania stabilnego stanu klinicznego pacjenta. Stosunek korzyści do ryzyka w związku z dalszym stosowaniem wcześniejszego schematu terapii będzie zależeć od kilku czynników klinicznych, w tym stopnia ciężkości dysfunkcji LV, obrazu klinicznego HF, rokowania związanego z nowotworem oraz skuteczności leczenia onkologicznego.

Jeżeli planowane jest ponowne podanie leku, który wcześniej wywołał kardiotoxyczność, zdecydowanie zaleca się kontynuowanie leczenia kardioprotekcyjnego, takiego jak stosowanie inhibitorów ACE i beta-adrenolityków [36, 230]. Inne możliwości obejmują wybór preparatów o potencjalnie mniej kardiotoxycznej charakterystyce (np. dokсорubicyna w postaci liposomalnej [251–253]) lub być może innych sposobów zmniejszania kardiotoxyczności (np. deksrazoksan), jeżeli istnieją ku temu wskazania (patrz rozdz. 3.1.1) [240, 254].

3.1.6. Interwencje nefarmakologiczne o działaniu kardioprotekcyjnym u pacjentów z nowotworem

Zdecydowanie zalecane są zachowania prozdrowotne, w tym takie elementy stylu życia, jak zdrowy sposób odżywiania się, zaprzestanie palenia tytoniu, systematyczny wysiłek fizyczny i kontrola masy ciała. Za obiecującą nefarmakologiczną strategię prewencji i/lub leczenia kardiotoxyczności wywołanej przez chemioterapię uważa się zwłaszcza aerobowy wysiłek fizyczny. Oceniano chodzenie i jazdę na rowerze, w tym również wysiłek o istotnej intensywności. Korzyści były większe, jeśli wysiłek był intensywniejszy, jednak nie aż do wyczerpania, które należy zdecydowanie odradzać [255, 256].

U pacjentów poddanych leczeniu onkologicznemu często występują liczne fizyczne i psychologiczne działania niepożądane. W długoterminowej opiece nad chorymi na nowotwór niezbędne jest podejście wielodyscyplinarne [257]. W przeglądzie 56 prób klinicznych obejmujących 4826 osób wykazano poprawę jakości życia i sprawności fizycznej podczas programu treningu wysiłkowego i po jego zakończeniu (tab. 14) [258].

Tabela 14. Podsumowanie potencjalnych korzyści z wysiłku fizycznego podczas leczenia i/lub po leczeniu przeciwnowotworowym

<p>Poprawa/zwiększenie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wydolności sercowo-oddechowej i czynności układu sercowo-naczyniowego • Budowy ciała (zachowanie lub zwiększenie masy mięśni, zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej) • Czynności układu odpornościowego • Odsetka pacjentów kontynuujących chemioterapię aż do jej planowego końca • Siły mięśniowej i gibkości • Wizerunku ciała, samooceny i nastroju
<p>Zmniejszenie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Częstości występowania i nasilenia działań niepożądanych, w tym nudności, męczliwości i bólu • Czasu trwania hospitalizacji • Stresu, depresji i lęku

3.2. PREWENCJA INCYDENTÓW ZAKRZEPOWO-ZATOROWYCH

Chemioterapia zwiększa ryzyko VTE, która jest częstą przyczyną zgonu pacjentów ambulatoryjnych. Obecnie należy proponować prewencję pierwotną, głównie za pomocą LMWH, u ambulatoryjnych pacjentów z grupy dużego ryzyka poddanych chemioterapii (ze szpiczakiem mnogim leczonym preparatami antyangiogennymi, a także miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem trzustki lub płuca), u których nie występuje nadmierne ryzyko krwawienia [259–261].

W kilku wytycznych zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów hospitalizowanych z powodu nowotworu, chociaż w niedawno przeprowadzonej metaanalizie podgrup w próbach klinicznych obejmujących pacjentów z nowotworem, którzy byli hospitalizowani z przyczyn internistycznych, nie stwierdzono globalnych korzyści ani ryzyka w związku z pierwotną profilaktyką przeciwzakrzepową [262]. Obecnie trwają badania w celu weryfikacji wartości profilaktyki przeciwzakrzepowej opartej na czynnikach ryzyka i biomarkerach. Do czasu uzyskania wyników tych badań rozsądne jest rozważanie profilaktyki przeciwzakrzepowej za pomocą LMWH na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

U pacjentów z cewnikiem w żyłę centralnej stwierdzono zmniejszenie częstości występowania objawowej zakrzepicy żył głębokich podczas stosowania heparyny, a także zmniejszenie częstości występowania bezobjawowej zakrzepicy żył głębokich w trakcie przyjmowania VKA w porównaniu z brakiem antykoagulacji. Stosowanie heparyn wiąże się jednak z większym ryzykiem małopłytkowości i bezobjawowej zakrzepicy żył głębokich w porównaniu ze stosowaniem VKA, a więc decyzje terapeutyczne powinny być zindywidualizowane [263].

3.3. STRATEGIE OGRANICZANIA POWIKŁAŃ ZWIĄZANYCH ZE STOSOWANIEM POSZCZEGÓLNYCH METOD LECZENIA

3.3.1. Antracykliny

Można stosować kilka strategii zapobiegania dysfunkcji LV i HF wywołanej przez antracykliny przy jednoczesnym zachowaniu skuteczności przeciwnowotworowej, w tym zmniejszenie łącznej dawki; stosowanie ciągłych wlewów (trwających do 48–96 godzin) w celu redukcji maksymalnego stężenia w osoczu u dorosłych pacjentów [264–266]; stosowanie analogów (epirubicyna, piksantron) [267] lub preparatów liposomalnych, w przypadku których uważa się, że korelują z mniejszym ryzykiem kardiotoxyczności, zapewniając podobną skuteczność przeciwnowotworową; a także stosowanie deksrazoksanu jako środka kardioprotekcyjnego [268–272]. Jeżeli uzyskano dowody równej skuteczności lub przewagi schematów leczenia nieobejmujących antracyklin, to należy je rozważyć, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka CV lub po wcześniejszej ekspozycji na antracykliny [87, 273].

Taksany zmniejszają eliminację doksorubicyny, co powoduje wzrost jej stężenia w osoczu [274], a także sprzyjają jej metabolizmowi w mięśniu sercowym do bardziej toksycznych metabolitów [275]. Paklitaksel stosowany w połączeniu z antracyklinami zwiększa ich kardiotoxyczność [276]. W tej sytuacji paklitaksel jest bardziej kardiotoxyczny niż docetaksel. Zaleca się więc podawanie antracyklin przed paklitaksem, rozdzielanie wlewów i/lub zmniejszenie łącznej dawki doksorubicyny do 360 mg/m² [277]. Jak wspomniano, rola leków kardiologicznych (inhibitory ACE, ARB i beta-adrenolityki) w zapobieganiu powikłaniom kardiologicznym związanym z antracyklinami u pacjentów z prawidłową czynnością serca i małym ryzykiem przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego pozostaje kontrowersyjna i potrzebnych jest więcej danych na ten temat.

3.3.2. Leki anti-HER2

Jednoczesne podawanie antracyklin i trastuzumabu znacznie zwiększa częstość występowania HF, ale kardiotoxyczność można istotnie zmniejszyć, wprowadzając odstęp czasu między podaniem tych dwóch leków [277–281]. U pacjentów z chorobą przerzutową, u których rozwinęła się HF, zaobserwowano związek między leczeniem inhibitorami ACE i beta-adrenolitykami a poprawą LVEF po 12 miesiącach, a kolejne podanie trastuzumabu niekoniecznie prowadziło do ponownego wystąpienia HF [282]. Ponadto stwierdzono, że u chorych na raka piersi, z prawidłową LVEF przed leczeniem trastuzumabem i antracykliną, przewlekłe podawanie beta-adrenolityków zmniejsza częstość występowania HF [37, 38]. Kontrowersyjne pozostaje, czy to samo dotyczy również osób, u których przed zastosowaniem trastuzumabu stosowano głównie leczenie nieobejmujące antracyklin, i obecnie nie można sformułować żadnych zaleceń dotyczących tej kwestii [228]. *National Cancer Re-*

search Institute [283] zaleca, aby w przypadku zmniejszenia LVEF do < 45% lub o ponad 10 punktów procentowych do wartości 45–49% przerwać podawanie trastuzumabu i wdrożyć inhibitor ACE. Stosowanie trastuzumabu można rozpocząć ponownie, gdy LVEF wzrośnie do > 49%. Jeżeli LVEF zmniejszy się do wartości poniżej 50%, ale powyżej 44%, podawanie trastuzumabu można kontynuować, ale należy wdrożyć też inhibitor ACE. Jeżeli spadek LVEF nastąpi mimo leczenia inhibitorem ACE, pacjenta trzeba skierować do kardiologa, a najlepiej do zespołu kardioonkologicznego, jeżeli taki jest dostępny. W zależności od chorób współistniejących w wybranych przypadkach preferowany może być wybór beta-adrenolityku, a nie inhibitora ACE. Odwracalność dysfunkcji LV i możliwość powrotu do podawania trastuzumabu po uzyskaniu poprawy HF muszą być oceniane bez zbędnej zwłoki, a postępowanie powinno być zindywidualizowane w zależności od charakterystyki pacjenta [37, 85]. Trwają próby kliniczne, w których ocenia się profilaktyczną rolę kandesartanu (NCT00459771), połączenia lisinoprilu i karwedilolu (NCT01009918) oraz połączenia perindoprilu i bisoprololu (NCT01016886) w zmniejszaniu kardiotoxyczności wywołanej przez trastuzumab.

W wytycznych *European Society for Medical Oncology* [87] dotyczących zapobiegania kardiotoxyczności wywołanej przez trastuzumab zaleca się opóźnienie między zakończeniem leczenia opartego na antracyklinie a rozpoczęciem podawania trastuzumabu, dokładną ocenę czynności serca przed rozpoczęciem terapii oraz w trakcie obserwacji, a także profilaktyczne stosowanie inhibitorów ACE w celu kontroli nadciśnienia lub w przypadku wystąpienia nowej dysfunkcji LV.

Systematyczny wysiłek aerobowy wydaje się obiecującą strategią redukcji dysfunkcji LV wywołanej przez doksorubicynę [284], ale nie dotyczy to kardiotoxyczności wywołanej przez trastuzumab [285].

3.3.3. Analogi pirimidyn

U pacjentów z nowotworem i uprzednio stwierdzoną CAD, którzy otrzymują preparaty mogące wywołać niedokrwienie mięśnia sercowego, podanie tych leków powinna poprzedzać intensywna kontrola czynników ryzyka CAD (palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hiperlipidemia), a następnie farmakoterapia zgodnie z wytycznymi ESC [286]. U pacjentów leczonych analogami pirimidyn często obserwuje się dławicę piersiową, nieprawidłowości w EKG związane z niedokrwieniem, zaburzenia rytmu serca i zawał serca, nawet u chorych z prawidłowymi tętnicami wieńcowymi [120, 287]. Ryzyko zwiększa się znacznie u pacjentów z CAD w wywiadach, a ponieważ profilaktyczne podawanie azotanów i/lub antagonistów wapnia może nie być skuteczne, należy odradzać stosowanie analogów pirimidyn u tych osób [288–290]. Jeżeli jednak nie ma możliwości alternatywnego leczenia, zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów [289].

3.3.4. Inhibitory szlaku sygnałowego VEGF

Uważna ocena czynników ryzyka CV na początku obserwacji, ścisła kontrola ciśnienia tętniczego i przerwanie podawania innych leków powodujących wzrost ciśnienia tętniczego są niezbędne w celu zapewnienia niezwłocznej i intensywnej terapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów leczonych inhibitorami szlaku sygnałowego VEGF. Strategie farmakoterapii omówiono w innym miejscu niniejszego dokumentu (patrz rozdz. 2.5).

3.3.5. Radioterapia

Techniki radioterapii oszczędzającej serce powinny być ukierunkowane na zmniejszenie dawki promieniowania i narażonej objętości serca (od radioterapii regionalnej do radioterapii celowanej na zajęte pole lub węzeł chłonny, np. w chłoniaku Hodgkina) [291]. Te wyniki można osiągnąć, stosując nowoczesne techniki oparte na trójwymiarowym planowaniu leczenia z wykorzystaniem histogramów dawka–objętość i programów do wirtualnej symulacji [292, 293]. Systemy oprogramowania o dużej mocy obliczeniowej bazujące na obrazowaniu za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego umożliwiają dokładne określenie kształtów nowotworu w celu odpowiedniego ukierunkowania aplikacji promieniowania. Opisano kilka technik i strategii w celu zmniejszenia dawki promieniowania pochłanianej przez serce podczas radioterapii.

- Technika wstrzymywania oddechu w fazie głębokiego wdechu, inaczej bramkowania oddechowego, umożliwiająca osłonięcie serca przed polami stycznymi i zmniejszenie napromienienia narażonych narządów bez niekorzystnego wpływu na kliniczną objętość docelową [294].
- Mnogie lub obracające się źródła wiązek promieniowania (fotonów/elektronów).
- Liniowe akceleratory fotonów umożliwiające leczenie pacjentów z równoważnym napromienianiem od przodu i tyłu, z zastosowaniem osłony podostrogowej i techniki kurczącego się pola.
- Wiązki promieniowania z modulacją intensywności za pomocą kolimatorów wielolistkowych, które mają przewagę nad częściowymi osłonami.
- Raportowanie i minimalizacja dawek promieniowania pochłoniętych przez zdrowe tkanki [295].
- Systemy monitorowania składające się z małego liniowego akceleratora cząstek zamontowanego na robocie przemysłowym ogólnego zastosowania z ruchomym ramieniem, co umożliwia skierowanie energii z dowolnego miejsca w kierunku dowolnej części ciała. Zamocowanie na robocie w połączeniu ze złożonym systemem obrazowania i oprogramowaniem umożliwia bardzo szybkie zmiany położenia źródła i adaptację aplikacji promieniowania w zależności od ruchów pacjenta i modyfikacji nowotworu z dokładnością wynoszącą 0,5 mm.

Ta metoda radioterapii przypomina leczenie chirurgiczne i jest określana mianem „radiochirurgii” [295].

- Planowanie radioterapii w celu zminimalizowania odległości między przednim brzegiem sylwetki serca a tylnymi krawędziami pola stycznego.
- Technika świadomego wstrzymywania oddechu w fazie głębokiego wdechu w pozycji leżącej na plecach, która spowodowała zmniejszenie napromienienia całego serca i gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej u niektórych chorych na raka lewej piersi [296].

Mimo wprowadzenia tych środków napromienienie serca jest nieuniknione, jeżeli objętość docelowa znajduje się blisko niego, jak w raku lewej piersi oraz niektórych przypadkach chłoniaka Hodgkina.

4. Programy długoterminowego nadzoru nad pacjentami, którzy przebyli leczenie z powodu nowotworu

Populacja pacjentów przeżywających długi czas po rozpoznaniu i leczeniu nowotworu zwiększyła się znacznie w ciągu ostatniego dziesięciolecia [297, 298]. Konieczne jest zwiększenie świadomości potencjalnej choroby serca u pacjentów, którzy przebyli leczenie przeciwnowotworowe, a także zapewnienie odpowiedniej obserwacji w przypadku takich chorych w praktyce klinicznej. W momencie rozpoczęcia chemioterapii pacjenci muszą być informowani o występującym u nich zwiększonym ryzyku CVD, a także powinni otrzymywać zalecenia i wsparcie w celu wprowadzenia odpowiednich modyfikacji stylu życia. Należy ich również instruować, aby niezwłocznie zgłaszali wczesne objawy podmiotowe i przedmiotowe CVD.

W zależności od rodzaju nowotworu i jego leczenia mogą wystąpić różne powikłania w układzie CV. W celu zapewnienia odpowiedniej przejrzystości poniżej omówiono tylko najczęstsze z nich, przedstawiając strategię przesiewowego poszukiwania ważnych stanów nieprawidłowych w układzie CV. Ogólnie rzecz ujmując, problemy dotyczące układu CV można podsumować w ramach trzech kategorii: dysfunkcji mięśnia sercowego, chorób naczyń i VHD.

4.1. DYSFUNKCJA MIĘŚNIA SERCOWEGO

Zarówno u dzieci, jak i u osób dorosłych, którzy przebyli chemioterapię opartą na antracyklinach, występuje dożywotnie ryzyko rozwoju dysfunkcji LV i HF [10, 34, 299]. Czas od leczenia do wystąpienia HF może być bardzo długi (> 10 lat) [300]. Dlatego też nawet u bezobjawowych pacjentów poddanych leczeniu kardiotoksycznemu, zwłaszcza antracyklinami, mogą wystąpić dysfunkcja LV i HF. U pacjentów, którzy przebyli leczenie przeciwnowotworowe, zwłaszcza jeżeli zastosowano u nich duże łączne dawki lub podczas

leczenia onkologicznego wystąpiła odwracalna dysfunkcja LV, należy rozważyć okresową przesiewową ocenę obejmującą obrazowanie serca i oznaczenia biomarkerów, takich jak BNP [113, 301]. Podobną diagnostykę należy prowadzić w przypadku jakichkolwiek objawów sugerujących HF, ponieważ wiele chorób współistniejących może ujawnić zmniejszoną rezerwę sercową u osób narażonych uprzednio na działanie antracyklin. Nie zaleca się wczesnego przerywania kardioprotekcyjnej terapii HF. Mimo że wciąż nie ma danych z prób klinicznych, Grupa Robocza przygotowująca niniejszy dokument zaleca, aby leczenie HF kontynuować bezterminowo, chyba że prawidłowa czynność skurczowa LV pozostaje stabilna po zaprzestaniu terapii HF i nie planuje się dalszego leczenia onkologicznego. Ponieważ dysfunkcja serca wywołana przez trastuzumab jest często odwracalna, u tych pacjentów, można rozważyć zaprzestanie leczenia HF po normalizacji LVEF [3].

4.2. CHOROBY NACZYŃ

Ocenę w kierunku CAD, niedokrwienia i chorób naczyń zaleca się u chorych z wywiadami napromienienia śródpiersia, dokonując jej po upływie 5 lat od leczenia, a następnie co najmniej co 5 lat [302, 303]. Przynajmniej z jednego dużego badania wynika, że istotna choroba serca jest niema klinicznie u znacznego odsetka pacjentów z nowotworem, u których napromieniono śródpiersie i przesiewowe wykrywanie choroby niedokrwiennej serca jest zalecaną praktyką [304]. Do uszkodzenia naczyń może dochodzić w obszarach oddalonych od pola radioterapii, jeżeli u pacjentów oprócz radioterapii stosuje się również chemioterapię [305]. Ze względu na zwiększone ryzyko udaru mózgu u chorych po wcześniejszym napromienieniu szyi ultrasonograficzna ocena tętnic szyjnych w celu wykluczenia subklinicznej miażdżycy może być elementem wszechstronnej oceny ryzyka naczyniowo-mózgowego.

4.3. WADY ZASTAWKOWE

Wady zastawkowe wywołane przez napromienienie są coraz częściej wykrywanym schorzeniem występującym późno po radioterapii śródpiersia, a mediana czasu do rozpoznania wynosi 22 lata [306]. W 20-letniej obserwacji jedynie u mniejszości pacjentów obserwuje się całkowicie prawidłowo funkcjonującą zastawkę aortalną. U osób, które przebyły leczenie przeciwnowotworowe w dzieciństwie, stwierdza się większą od spodziewanej częstość występowania niedomykalności trójdzielnej, ale na razie nieznanym jest wyjaśnienie tej obserwacji [307]. W momencie rozpoznania VHD pacjent, który przebył leczenie przeciwnowotworowe, często nie jest już pod opieką specjalisty prowadzącego leczenie onkologiczne, a o rozpoznaniu nowotworu lub przebytej radioterapii często nie ma żadnej wzmianki w bieżącej dokumentacji medycznej chorego [308]. *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI) i *American Society of Echocardiography* (ASE) zalecają ukierunkowane coroczne badania podmiotowe i przedmiotowe, połączone z echokardiografią u objawowych pacjentów

[95]. W stanowisku EACVI/ASE [95] u osób bez objawów zaleca się wykonanie przesiewowej echokardiografii przezklatkowej po 10 latach od napromienienia, a następnie seryjną ocenę co 5 lat. Echokardiografia przezprzełykowa dostarcza ważnych dodatkowych informacji, zwłaszcza w przypadku występowania istotnych zwapnień lub włóknienia, które ograniczają jakość obrazowania przezklatkowego. Ponadto w ocenie morfologii zastawki mitralnej pomocna może być echokardiografia trójwymiarowa. U pacjentów z suboptymalną jakością obrazowania lub rozbieżnymi wynikami echokardiografii przydatny może być również CMR [309].

5. Perspektywy i kierunki przyszłych badań naukowych

Kardioonkologia jest dziedziną wielu niezrealizowanych potrzeb oraz posiadającą luki w wiedzy koniecznej do ustanowienia dobrych praktyk klinicznych [310]. Przeszkody oddzielające onkologię i kardiologię są szybko likwidowane ze strony obu tych dyscyplin, ponieważ u pacjentów z nowotworem samo wyleczenie nie jest wystarczające. Liczba osób, u których uzyskuje się długoterminowe przeżycie, rośnie i jednym z priorytetów staje się stan zdrowia układu CV. Ścisła współpraca między onkologami a kardiologami jest już zauważalna w niektórych ośrodkach, w których działają wyraźnie wyodrębnione zespoły kardioonkologiczne. W niektórych placówkach, nazywanych kardioonkologicznymi, zorganizowano dobrze usystematyzowane struktury obejmujące kilka grup personelu opieki zdrowotnej (pielęgniarki, lekarze, kardiolodzy, specjaliści zajmujący się obrazowaniem, onkolodzy itd.) z doświadczeniem w tej dziedzinie.

Kardiolodzy muszą sprostać szczególnym wyzwaniom i obowiązkom w ramach tej nowej międzydiscyplinarnej współpracy. Należą do nich: uważna początkowa ocena przed rozpoczęciem potencjalnie kardiotoksycznej chemioterapii i optymalna kontrola uprzednio występujących czynników ryzyka CV, a następnie stałe monitorowanie kardiologicznego bezpieczeństwa leczenia w celu wykrycia wczesnych objawów toksycznego wpływu na układ CV i niezwłocznego zastosowania środków zapobiegawczych lub terapeutycznych [231, 233]. Cała ta skoordynowana aktywność ma zasadnicze znaczenie dla zmniejszenia zarówno obciążeń wynikających z potencjalnych powikłań w układzie CV, jak i liczby pacjentów wyłączonych z przyczynowej terapii nowotworu z powodu wystąpienia CVD [311, 312]. Onkolodzy i hematolodzy stają w obliczu niepewności, czy zdyskwalifikować pacjenta z leczenia z powodu uprzednio występującej CVD, mimo że terapia nowotworu może uratować życie, czy też zastosować leczenie i czekać na wystąpienie objawów uszkodzenia serca [313]. Ta druga strategia wymaga wiarygodnych i czułych metod wczesnego wykrywania kardiotoksyczności, która wciąż wymaga zdefiniowania, a także skutecznych strategii ograniczania potencjalnego uszkodzenia serca [85]. Istnieje pilna potrzeba uzyskania większej liczby zweryfikowanych

danych w celu optymalnej terapii i wspierania pacjentów zagrożonych powikłaniami w układzie CV oraz nasileniem choroby serca podczas leczenia onkologicznego.

Jedną z najważniejszych nierozstrzygniętych kwestii jest wybór między strategią prewencji pierwotnej i wtórnej [6]. Wciąż nie jest jasne, czy prewencja pierwotna jest właściwa tylko u pacjentów z największym ryzykiem CV lub podczas stosowania terapii o dużym potencjale kardiotoxycznym. Dane na temat częstości występowania i nasilenia klinicznie istotnej kardiotoxyczności odnoszą się zasadniczo tylko do określonych chorób oraz sposobów leczenia, a w wielu sytuacjach klinicznych ich brakuje. Na przykład, jest mało prawdopodobne, aby młoda pacjentka z rakiem piersi bez czynników ryzyka CV odniosła korzyści z prewencji pierwotnej podczas stosowania większości metod leczenia raka piersi, natomiast pacjent w podeszłym wieku z chłoniakiem prawdopodobnie odniesie korzyści z kardioprotekcji podczas terapii antracyklinami. Jest zatem również niejasne, czy strategia prewencji pierwotnej jest uzasadniona i efektywna kosztowo w populacjach małego ryzyka. Dostępne dowody przemawiające za strategiami prewencji CV w kardiatoonkologii mają jedynie wstępny charakter i wymagają dalszej weryfikacji [37, 230, 248, 314]. Wraz z zachęcającą tendencją do stałego wzrostu przeżywalności w nowotworach wieku dziecięcego zwiększa się również konieczność identyfikacji pacjentów z niepomysłnymi efektami zdrowotnymi związanymi z wcześniejszym leczeniem onkologicznym.

Podczas gdy pierwotna prewencja kardiotoxyczności jest wciąż w fazie badań naukowych, prewencja wtórna została już ujęta w wytycznych dotyczących praktyki klinicznej mimo istotnych niewyjaśnionych kwestii [287]. Uzyskano pewne dowody, że dobra kontrola częstych czynników ryzyka CV w momencie rozpoczynania chemioterapii ogranicza niekorzystne konsekwencje leczenia onkologicznego w układzie CV u pacjentów z wywiadami nadciśnienia tętniczego, cukrzycy lub HF [83, 117]. Potrzebne są prospektywnie zweryfikowane kryteria wczesnej kardiotoxyczności, które byłyby reprezentatywne dla późnej chorobowości i śmiertelności. Czułość obecnie wykorzystywanego podejścia opartego na seryjnej ocenie LVEF jest niewystarczająca [304]. Z kolei podejście oparte na łącznym wykorzystywaniu oznaczeń biomarkerów i badań obrazowych także ma pewne ograniczenia [101]. Pomiar kilku krążących biomarkerów (troponina I i BNP lub NT-proBNP) okazał się przydatny we wczesnym wykrywaniu dysfunkcji mięśnia sercowego i jawnej HF związanej z leczeniem onkologicznym [88, 89, 113, 315]. Potrzebne są jednak jednoznaczne dane, które rozstrzygną, czy biomarkery pozwalają wiarygodnie przewidywać istotne klinicznie późne konsekwencje leczenia onkologicznego. Efekty przerwania terapii nowotworu muszą dopiero zostać określone, ale nie powinny być lekceważone, ponieważ istnieją przykłady, że przerwanie leczenia lub jego niepełny kurs niekorzystnie wpływają na optymalne wyniki terapii nowotworu.

Wszystkie te wyzwania wymagają dalszych skoordynowanych badań. W obecnym stadium w odpowiedzi na kilka spośród powyższych pytań mogłyby pomóc duże, właściwie zaprojektowane, wszechstronne próby kliniczne. Na przykład, prewencję pierwotną można porównać z uważną obserwacją, podczas której stosowanie środków z zakresu prewencji wtórnej byłoby inicjowane w przypadku spadku LVEF lub istotnego wzrostu stężenia biomarkera sercowego [302]. Jednoczesne przechowywanie próbek krwi, nie tylko na potrzeby oznaczania biomarkerów sercowych, ale również w celu genetycznego i epigenetycznego scharakteryzowania pacjentów, mogłoby w przyszłości stać się sposobem identyfikowania osób, które są szczególnie podatne lub odporne na kardiotoxyczność związaną z określonym sposobem leczenia onkologicznego.

Strategia, która umożliwiłaby lepszą stratyfikację ryzyka, pozwoliłaby na identyfikację pacjentów, u których prewencja pierwotna lub wtórna byłaby najbardziej korzystna. Aby można było osiągnąć ten cel, potrzeba:

- lepiej określić czynniki predysponujące do rozwoju CAD w związku z leczeniem onkologicznym;
- ocenić częstość występowania subklinicznej dysfunkcji LV i jej progresji do jawnej HF;
- zdefiniować najbardziej wiarygodny sposób monitorowania czynności serca oraz
- określić kliniczne efekty i wyniki leczenia (pod względem chorobowości i śmiertelności) po zastosowaniu leczenia onkologicznego.

Wszystkie te działania są zgodne z celami rejestru *Cardiac Oncology Toxicity (COT)* zainicjowanego ostatnio przez dwie agendy ESC, EACVI oraz *Heart Failure Association* [316].

Zestawienie klinicznie istotnych wyników leczenia z genetyczną i epigenetyczną charakterystyką pacjentów oraz wynikami oznaczeń biomarkerów i badań obrazowych przed leczeniem nowotworu, a także w jego trakcie mogłoby dostarczyć danych pozwalających na opracowanie strategii, które byłyby rzeczywiście oparte na dowodach z badań naukowych i zapoczątkowały nową epokę w kardiatoonkologii. Medyczne, społeczne, etyczne i ekonomiczne znaczenie takiej próby klinicznej byłoby przekonujące dla opinii publicznej oraz europejskich agend przyznających granty na badania naukowe. Jednym z ważnych celów niniejszego stanowiska jest wspieranie takich inicjatyw. Współpraca onkologów z kardiologami powinna również posłużyć jako lobby na rzecz wprowadzenia do protokołów prób klinicznych analizy wczesnych i późnych sercowo-naczyniowych powikłań nowych leków przeciwnowotworowych, zwłaszcza u pacjentów z nowotworami wieku dziecięcego, u których istnieje zwiększone ryzyko przewlekłych problemów w układzie CV. Innowacyjne firmy farmaceutyczne powinny zdać sobie sprawę z tego, że czas, w którym kardiologiczne bezpieczeństwo terapii będzie przesądzać o wyborze zindywidualizowanego leczenia onkologicznego, ze wszystkimi ekonomicznymi i marketingowymi konsekwencjami takiego podejścia, jest już bardzo bliski [75].

6. Dodatek

Tabela uzupełniająca. Najnowsze prace przeglądowe i meta-analizy dotyczące częstości występowania nadciśnienia tętniczego w związku z leczeniem głównymi inhibitorami czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego

Lek	Liczba uwzględnionych badań	Liczba pacjentów	Częstość występowania nadciśnienia tętniczego dowolnego stopnia (%)	Częstość występowania nadciśnienia tętniczego 3.–4. stopnia (%)
bewacizumab [165]	20	6754	23,6	7,9
sunitinib [167]	13	4999	21,6	6,8
sorafenib [168]	13	2492	15,3	4,4
axitinib [169]	10	1908	40,1	13,1
wandetanib [170]	11	3154	24,2	6,8
regorafenib [171]	5	750	44,4	12,5

Piśmiennictwo

- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation*, 2012; 126: 2749–2763.
- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA et al.; 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 et al. 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 et al. Cardioncology: state of the heart. *Int J Cardiol*, 2013; 168: 680–687.
- Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Anthracyclines induce calpain-dependent titin proteolysis and necrosis in cardiomyocytes. *J Biol Chem*, 2004; 279: 8290–8299.
- Zhang S, Liu X, Bawa-Khalife T et al. 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 et al. 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 et al. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? *Prog Cardiovasc Dis*, 2010; 53: 105–113.
- Vejppongsa 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 et al. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA*, 1991; 266: 1672–1677.
- Von Hoff DD, Layard MW, Basa P et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*, 1979; 91: 710–717.
- Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*, 2015; 131: 1981–1988.
- Eschenhagen T, Force T, Ewer MS et al. 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 et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 213–220.

39. Chow EJ, Chen Y, Kremer LC et al. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *J Clin Oncol*, 2015; 33: 394–402.
40. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol*, 1991; 9: 1215–1223.
41. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ et al. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med*, 1981; 141: 758–763.
42. Mackey JR, Martin M, Pienkowski T et al. TRIO/BCIRG 001 Investigators. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol*, 2013; 14: 72–80.
43. Gollerkeri A, Harrold L, Rose M et al. Use of paclitaxel in patients with pre-existing cardiomyopathy: a review of our experience. *Int J Cancer*, 2001; 93: 139–141.
44. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 4: CD006243.
45. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*, 2001; 344: 783–792.
46. Shah MA. Update on metastatic gastric and esophageal cancers. *J Clin Oncol*, 2015; 33: 1760–1769.
47. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS 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: 1293–1305.
48. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ et al., 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 et al. 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 et al. 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, Dockett TJ et al. 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 et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the Herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol*, 2007; 25: 3859–3865.
53. Cote GM, Sawyer DB, Chabner BA. ERBB2 inhibition and heart failure. *N Engl J Med*, 2012; 367: 2150–2153.
54. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 2900–2902.
55. de Azambuja E, Bedard PL, Suter T, Piccart-Gebhart M. Cardiac toxicity with anti-HER-2 therapies: what have we learned so far? *Target Oncol*, 2009; 4: 77–88.
56. Yu AF, Yadav NU, Lung BY et al. 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 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: 1034–1042.
58. Krop IE, Suter TM, Dang CT 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: 1136–1142.
59. Lenihan D, Suter T, Brammer M et al. 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 et al. 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 et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2013; 369: 722–731.
62. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P et al. 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 et al. Management of cardiac toxicity in patients receiving vascular endothelial growth factor signalling 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. Ghatlani P, Morgan CJ, Je Y et al. 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 et al. Cardiovascular events among 1090 cancer patients treated with sunitinib, interferon, or placebo: a comprehensive adjudicated database analysis demonstrating clinically meaningful reversibility of cardiac events. *Eur J Cancer*, 2014; 50: 2162–2170.
67. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer*, 2007; 7: 332–344.
68. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine kinase inhibitor-associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, 2015; 33: 4210–4218.
69. Shelburne N, Adhikari B, Brell J et al. 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 et al., REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet*, 2014; 383: 31–39.
71. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E et al., 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 et al. 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 et al. 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, Hadzijusufovic E, Scherthaner GH et al. 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 et al., 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 et al. 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 et al. Biomarkers of cardiotoxicity among multiple myeloma patients subsequently treated with proteasome inhibitor therapy. *Blood*, 2015; 126: abstract 4257.
80. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler K, 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 et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2007; 109: 1878–1886.
82. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM et al. 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 et al. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Am Heart Assoc*, 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 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. *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 et al. 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 et al. 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 et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63: 809–816.
90. Thavandiranathan P, Poulin F, Lim KD et al. 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 et al. 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 et al. 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–e136.
93. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N et al. 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 et al., 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 et al. 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 et al. 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. Thavandiranathan P, Grant AD, Negishi T et al. 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 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: 596–603.
102. Negishi K, Negishi T, Hare JL et al. 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 et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015; 16: 1–11.
104. Gottdiener JS, Mathisen DJ, Borer JS et al. 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 et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J*, 2000; 21: 1387–1396.
106. Schwartz RG, Jain D, Storozynsky E. Traditional and novel methods to assess and prevent chemotherapy-related cardiac dysfunction noninvasively. *J Nucl Cardiol*, 2013; 20: 443–464.
107. 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: 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann Oncol*, 2002; 13: 797–801.
118. Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Effort myocardial ischemia during chemotherapy with 5-fluorouracil: an underestimated risk. *Ann Oncol*, 2014; 25: 1059–1064.
125. Arima Y, Oshima S, Noda K et al. Sorafenib-induced acute myocardial infarction due to coronary artery spasm. *J Cardiol*, 2009; 54: 512–515.
126. McGale P, Darby SC, Hall P et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *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 et al. Clinical and angiographic features of coronary artery disease after chest irradiation. *Am J Cardiol*, 1987; 60: 1020–1024.
131. King V, Constone LS, Clark D et al. 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 et al. 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 et al. Coronary artery dosimetry in intact left breast irradiation. *Cancer J*, 2001; 7: 492–497.
134. Correa CR, Litt HL, Hwang WT et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med*, 2015; 175: 1007–1017.
139. Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. 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 et al. 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. Steg PG, James SK, Atar D et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). 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 et al. Endothelial damage in long-term survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*, 2013; 31: 3906–3913.
143. de Haas EC, Oosting SF, Lefrandt et al. The metabolic syndrome in cancer survivors. *Lancet Oncol*, 2010; 11: 193–203.
144. Prosnitz RG, Hubbs JL, Evans ES et al. 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 et al. 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 et al. Radiotherapy-induced mitral stenosis: a three-dimensional perspective. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010; 23: 108e101–102.
147. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC et al. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst*, 2015; 107: djv008.
148. Groarke JD, Nguyen PL, Nohria A et al. 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. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al., Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). 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 et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2001; 19: 3852–3860.
153. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: with a special focus on cardiac repolarisation (QT interval). *Drug Saf*, 2013; 36: 295–316.
154. Strevel EL, Ing DJ, Siu LL. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. *J Clin Oncol*, 2007; 25: 3362–3371.
155. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63: 945–953.
156. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*, 2015; 36: 2793–2867.
157. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA*, 2003; 289: 2120–2127.
158. Bates SE, Rosing DR, Fojo T, Piekarz RL. Challenges of evaluating the cardiac effects of anticancer agents. *Clin Cancer Res*, 2006; 12: 3871–3874.
159. Larsen TB, Nielsen PB, Skjoth F et al. 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 et al. Hypertension and risk of renal cell carcinoma among white and black Americans. *Epidemiology*, 2011; 22: 797–804.
161. Milan A, Puglisi E, Ferrari L et al. Arterial hypertension and cancer. *Int J Cancer*, 2014; 134: 2269–2277.
162. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F et al. 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 et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1129–1136.
165. Ranpura V, Pulipati B, Chu D et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al., 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 et al. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. *Thromb Haemost*, 2015; 114: 150–157.
190. Gerotziakas GT, Mahe I, Elalamy I. New orally active anticoagulant agents for the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Ther Clin Risk Manag*, 2014; 10: 423–436.
191. Farge D, Deboudeau P, Beckers M et al. 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 et al. 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 et al. [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 et al. 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 et al. Effects of fractionated radiation on the brain vasculature in a murine model: blood-brain barrier permeability, astrocyte proliferation, and ultrastructural changes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006; 66: 860–866.
197. Louis EL, McLoughlin MJ, Wortzman G. Chronic damage to medium and large arteries following irradiation. *J Can Assoc Radiol*, 1974; 25: 94–104.
198. Fajardo LF. The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns. *Acta Oncol*, 2005; 44: 13–22.
199. Jurado JA, Bashir R, Burket MW. Radiation-induced peripheral artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2008; 72: 563–568.
200. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML et al., European Stroke Organisation. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Imatinib in pulmonary arterial hypertension: c-Kit inhibition. *Pulm Circ*, 2014; 4: 452–455.
205. Hooper MM, Barst RJ, Bourge RC et al. 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 et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*, 2012; 125: 2128–2137.
207. Ranchoux B, Gunther S, Quarck R et al. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. *Am J Pathol*, 2015; 185: 356–371.

208. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 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 et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010; 76: S77–85.
212. Adler Y, Charron P, Imazio M et al., 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J*, 2010; 16: 76–82.
226. Bosch X, Rovira M, Sitges M 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: 2355–2362.
227. Gulati G, Heck SL, Ree AH et al. 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 et al. Rationale and design of the Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-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 et al. Cardiovascular health of patients with cancer and cancer survivors: a roadmap to the next level. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 65: 2739–2746.
230. Clarke E, Lenihan D. Cardio-oncology: a new discipline in medicine to lead us into truly integrative care. *Future Cardiol*, 2015; 11: 359–361.
231. Okwuosa TM, Barac A. Burgeoning cardio-oncology programs: challenges and opportunities for early career cardiologists/faculty directors. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 66: 1193–1197.
232. Albini A, Pennesi G, Donatelli F et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*, 2004; 351: 145–153.
237. Marty M, Espie M, Llombart A et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 2258–2262.
246. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O et al. 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 et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*, 2015; 17: 81–89.

248. Nakamae H, Tsumura K, Terada Y 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: 2492–2498.
249. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; 5: CD005006.
253. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. PROTECHT 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 et al. Therapy for cancer-related thromboembolism. *Semin Oncol*, 2014; 41: 319–338.
262. Carrier M, Khorana AA, Moretto P et al. 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 et al. Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014; 10: CD006468.
264. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B E et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med*, 1982; 96: 133–139.
265. Torti FM, Bristow MR, Howes AE et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Appraising cardiotoxicity associated with liposomal doxorubicin by means of tissue Doppler echocardiography end-points: rationale and design of the LITE (Liposomal doxorubicin-Investigational chemotherapy-Tissue Doppler imaging Evaluation) randomized pilot study. *Int J Cardiol*, 2009; 135: 72–77.
270. Sparano JA, Makhson AN, Semiglazov VF et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus docetaxel significantly improves time to progression without additive cardiotoxicity compared with docetaxel monotherapy in patients with advanced breast cancer previously treated with neoadjuvant-adjuvant anthracycline therapy: results from a randomized phase III study. *J Clin Oncol*, 2009; 27: 4522–4529.
271. Rafiyath SM, Rasul M, Lee B et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Paclitaxel and docetaxel stimulation of doxorubicinol 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 et al. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 7685–7696.
277. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Cardioprotective effect of beta-adrenoceptor blockade by 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013; 34: 2949–3003.
287. Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert Opin Drug Saf*, 2009; 8: 191–202.
288. Oleksowicz L, Bruckner HW. Prophylaxis of 5-fluorouracil-induced coronary vasospasm with calcium channel blockers. *Am J Med*, 1988; 85: 750–751.
289. Eskilsson J, Albertsson M. Failure of preventing 5-fluorouracil cardiotoxicity by prophylactic treatment with verapamil. *Acta Oncol*, 1990; 29: 1001–1003.
290. Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K, Nielsen DL. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treat Rev*, 2013; 39: 974–984.
291. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA*, 1993; 270: 1949–1955.
292. Prosnitz RG, Chen YH, Marks LB. Cardiac toxicity following thoracic radiation. *Semin Oncol*, 2005; 32 (2 suppl. 3): S71–S80.
293. Louwe RJ, Wendling M, van Herk MB, Mijnheer BJ. Three-dimensional heart dose reconstruction to estimate normal tissue complication probability after breast irradiation using portal dosimetry. *Med Phys*, 2007; 34: 1354–1363.
294. Bruzzaniti V, Abate A, Pinnaro P et al. 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 et al. Dosimetric investigation of accelerated partial breast irradiation (APBI) using CyberKnife. *Med Phys*, 2012; 39: 6621–6628.
296. Bartlett FR, Colgan RM, Donovan EM et al. 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 et al. 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 et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol*, 2004; 22: 1864–1871.
300. de Azambuja E, Ameye L, Diaz M et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Cardiac lesions after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother Oncol*, 1994; 30: 43–54.
307. Armstrong GT, Joshi VM, Zhu L et al. Increased tricuspid regurgitant jet velocity by Doppler echocardiography in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *J Clin Oncol*, 2013; 31: 774–781.
308. Copeland KA, Hosmane VR, Jurkovic C et al. 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 et al. 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 CardiOncology 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, Esteva FJ, Alba E et al. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations. *Oncologist*, 2009; 14: 1–11.
313. Lu CY, Srasuebkul P, Drew AK et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al., 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.

Cite this article as: Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D et al. Stanowisko ESC dotyczące toksycznego wpływu leczenia onkologicznego na układ sercowo-naczyniowy w 2016 roku, opracowane pod auspicjami Komisji ESC do spraw Wytucznych Postępowania. *Kardiologia Pol*, 2016; 74: 1193–1233. doi: 10.5603/KP.2016.0156.