

KJEMOTERAPI-INDUSERT KARDIOTOKSISITET VED KREFTBEHANDLING

*Nina Eide Hasselberg, Sebastian Imre Sarvari og Thor Edvardsen,
Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet*

Fremskritt innen kreftbehandling har medført redusert morbiditet og mortalitet ved en rekke kreftformer. Kjemoterapi brukes enten alene eller i kombinasjon med strålebehandling og/eller kirurgi. Mange kjemoterapeutika har potensiell toksisk effekt. Kardiotoxisitet viser seg ofte som lett til alvorlig hjertesvikt, men også hypertensjon, arytmier, iskemisk hjertesykdom, tromboembolisme og perikarditt med perikardeffusjon kan utvikles (1).

Kjemoterapi-indusert kardiotoxisitet øker i omfang. Dette skyldes at flere kreftpasienter overlever lenge etter kreftdiagnose og kjemoterapibehandling. I tillegg er det stadig flere eldre pasienter, med kardiovaskulær komorbiditet, som diagnostiseres med kreft (2).

Antrasykliners og trastuzumabs toksiske effekt på hjertet har vært kjent lenge. På grunn av deres gode effekt i behandling av ulike kreftformer, er de fortsatt høyaktuelle onkologiske medikamenter. Nyere kjemoterapeutika som angriper kreftcellers viabilitet og proliferasjon ved å hemme vekstfaktorer eller angiogenese, har også potensiell kardiotoxisk effekt.

Cellulær basis for kjemoterapi-indusert kardiotoxisitet

Kjemoterapi-indusert kardiotoxisitet inndeles i to typer.

Type 1-kardiotoxisitet

Type 1-kardiotoxisitet er eksemplifisert ved antrasykliners. De gir celledestruksjon som er synlig på myokardbiopsi. Skaden er kumulativt doseavhengig, og den er oftest irreversibel.

- Akutt type 1-kardiotoxisiteten sees hos < 1% av pasientene og kommer i løpet av første uken med kjemoterapibehandling som et dramatisk bilde av akutt hjertesvikt. Myocyttnekrose gir utslipp av biomarkører. Denne formen for type 1-toksisitet er reversibel.
- Kronisk type 1-kardiotoxisitet kan vise seg opptil 20 år etter avsluttet antrasyklin-behandling. Denne formen er progressiv, irreversibel og resulterer ofte i dilatert kardiomyopati. Histologisk viser myocytterne myofibrill-desorganisasjon, vakuoledannelse og oppsvulming av mitokondrier (3).

Skademekanisme ved type 1-toksisitet:

1. Antrasykliner bindes til enzymet topoisomerase II og fører til kutt i dobbelt-DNA. Følgelig blir DNA-polymerasen hemmet, og syntesen av DNA, RNA og proteiner avtar. Myocytter er imidlertid ikke aktivt replikerende celler, og andre mekanismer er nok viktigere for den uttalte myocyttskaden.
2. Oksidativ stress: Hjertets oksygenforbruk er opptil 20 ganger høyere enn tumorcellers, og 1/3 av myocyttenes volum utgjøres av mitokondrier. I dette oksygenrike miljøet fører antrasyklinene til dannelsen av frie oksygenradikaler. Oksygenradikalene virker tilbake på antrasyklinene som initierer to ulike skade-veier:
 - "p38 MAP kinase pathway": Myokard-remodellering fra matriksmetalloproteinase-aktivering og nedsatt proteinsyntese gir venstre ventrikkel (VV)-dysfunksjon.
 - "p53-pathway": Øket aktivitet av det pro-apoptotiske proteinet Bax og redusert aktivitet av det anti-

apoptotiske proteinet Bcl-2 gir øket apoptose av myocytterne.

- Behandling med antioksidanter virker in vitro der cellene blir helt resistente mot alle effekter av antrasyklinene. Dog har man ikke klart å gjenspele samme resultat i kliniske studier.
3. "Sarcopeni" er en betegnelse som stammer fra antrasyklinenes morfologiske effekt på myocytterne. Sarcomerer forsvinner via direkte titin-degradering samt via hemming av transkripsjonsfaktorer for flere andre sarcomer-proteiner (3).

Type 2-kardiotoksisitet

Type 2-toksisitet gir cellulær dysfunksjon med nedsatt kontraktilitet uten destruksjon og tap av myocytter. Det tilkommer ingen histologiske forandringer. Skaden er ikke doseavhengig, og den er generelt reversibel ved seponering av medikamentet.

Skademekanisme ved type 2-toksisitet:

Denne kardiotoksisiteten er eksemplifisert med tyrosin-kinase-hemmere (TKI) som trastuzumab, sunitinib og nilotinib. Toksisiteten skyldes hemming av signalveier for overlevelse som er like for myocytter og tumorceller. Monoklonale antistoffer, eksemplifisert ved trastuzumab (Herceptin®), blokkerer ligander i å interagere med reseptorer ekstracellulært eller hindrer dimerisering av reseptorene (figur 1). Begge mekanismer leder til hindret aktivering

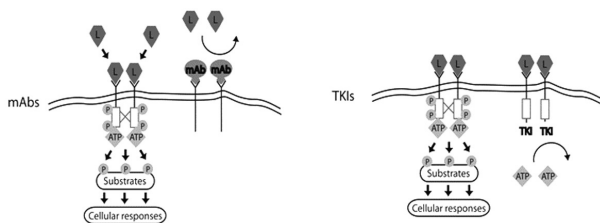
av nedstrøms-signalisering inne i cellen. Dermed vil signalveier for overlevelse eller beskyttelse mot skade skrus av. Trastuzumabs toksisitet viser seg som økt apoptose, antistoff-avhengig celledmediert cytotoxiskitet, endret adrenerg respons via "cross talk" mellom G-protein-koblede reseptorer, mitokondriell dysfunksjon og redusert kapillær angiogenese.

For å bekjempe stress og skade fra antrasykliner er myocytterne helt avhengige av at signalveier for celleproliferasjon og resistens mot apoptose skrus på. Trastuzumab angriper disse funksjonene og hindrer myocytterne i å restituere fra "antrasyklinangrepet". Dette forklarer den uttalte toksisiteten som oppstår ved kombinasjon av antrasykliner og trastuzumab (2).

I tillegg til monoklonale antistoffer finnes mindre molekyl-TKI. Disse molekylene går intracellulært og påvirker reseptoraktivitet fra cellens cytosol. Eksempler er sunitinib og nilotinib som begge uselektivt hindrer ATP-binding til kinase-setene på reseptorenes intracellulære deler. Dermed holdes reseptorene inaktive, fosforylering av substrat hindres og signalveier stopper opp. Siden hemmingen av signalveier er uselektiv kan kardiotoksisiteten bli uttalt.

Omfang - et problem aktuelt for kardiologer?

Globalt affiserer brystkreft 1 av 9 kvinner i løpet av livet (4). I USA diagnostiseres 200 000 nye tilfeller årlig, og hvert år dør 40 000 kvinner i USA av brystkreft. I tillegg er det i USA i dag 2 millioner brystkreftoverlevende kvinner i risiko for sen kardiotoksisitet etter gjennomgått kjemoterapi. Mortalitetsdata viser at vanligste årsak for død 10 år etter brystkreftdiagnosen er kardiovaskulær sykdom (5). For pasienter som får kreftdiagnosen i alderen 60-70 år, er det like vanlig at de får en alvorlig kardiovaskulær hendelse som tilbakefall av brystkreft. For pasienter som diagnostiseres med brystkreft i tidlig stadium og som er over 50 år gamle, er det fire ganger mer sannsynlig at de vil dø av ikke-



Figur 1. Type 2-skademekanismer. Ligand (L)-binding til reseptor fører til reseptor-dimerisering, fosforylering og aktivering av intracellulær tyrosin kinase-seter. Substrater blir da fosforylert via ATP, og viktige signalveier i cellen initieres. Venstre figur: Monoklonale antistoff (mAB) hindrer ligand-binding til reseptor. Høyre figur: Tyrosin-kinase-hemmere (TKI) blokkerer ATP i å reagere med kinase-setet, og hindrer da fosforylering av substrat. Begge mekanismer hemmer signalveier for skadebeskyttelse og overlevelse av cellen. (Modifisert fra Chen et al. "Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics". *Circulation* 2008).

kreftrelatert tilstand (med kardiovaskulær årsak utgjørende 45 % av disse) enn av brystkreft. Dette skyldes hovedsakelig suksessen i brystkreftbehandlingen de senere år. Et viktig poeng er at den demografiske profilen til brystkreftpasientene er nærmest identisk med den typiske hjertepasienten med tanke på alder og andre kardiovaskulære risikofaktorer.

Antrasykliner ble introdusert på 1960-tallet og er fortsatt et av de vanligste kjemoterapeutika i bruk i dag. Hos voksne er de en del av førstelinjebehandlingen ved brystkreft, sarkom og lymfom. Hos barn med kreft inngår de i > 50 % av alle kjemoterapiregimene og bidrar > 75 % til overlevelseshraten. 10 % utvikler kjemoterapi-indusert kardiotoxiskitet opptil 20-30 år etter avsluttet behandling (6,7). En metaanalyse beskriver mellom 1 og 20 % forekomst av kardiotoxiskitet ved bruk av ulike typer og doser av antrasykliner (8). I en studie hvor lavdose antrasyklin ble gitt i 4 sykluser, påviste man fall i ejectivesfraksjon (EF) ≥ 10 % av EF-utgangsverdi hos 18 % av pasienter som var asymptomatiske 3 uker etter siste kur. Ytterligere 7 % hadde hjertesvikt-symptomer i tillegg til EF-fall (9).

For brystkreft der tumoren er human-epidermal-growth-factor-receptor-2 (HER2)-positiv vil kvinnen behandles med trastuzumab. HER2 finnes i 25-30 % av brystkreftsvulster og er assosiert med øket risiko for residiv, metastasering og død. Trastuzumab blokkerer HER2 (10). Den er godkjent for behandling av både lokalavansert og metastatisk brystkreft der tumorcellene overuttrykker denne reseptoren. Flere studier har vist at ved trastuzumab som adjuvant behandling til konvensjonell kjemoterapi med antrasyklin, reduseres residivrisiko for brystkreft med 50 % og risiko for død med 1/3 (11). Ulempen er at risikoen for kardiotoxiskitet øker ved bruk av trastuzumab. En studie viste at 27 % utviklet kardial dysfunksjon ved kombinasjonsbehandling med antrasyklin, cyclofosfamid og trastuzumab, mot kun 8 % i regimet uten trastuzumab (10). Langvarig behandling øker risikoen for kardiotoxiskitet, og følgelig vil de som behandles med trastuzumab i opptil 5 år grunnet metastatisk sykdom, være ekstra utsatt.

New England Journal of Medicine publiserte i 2011 en studie hvor man vurderte brystkreftoverlevelse og kardiotoxiskitet ved 3 ulike kjemoterapi-regimer (12). Pasienter som fikk kombinasjonsregime med blant annet ett års behandling med trastuzumab uten antrasyklin hadde utviklet mindre hjertesvikt og hadde samtidig ikke dårligere 5 års kreftoverlevelse enn regimet som inneholdt antrasyklin uten trastuzumab. Subklinisk kardiotoxiskitet med EF-fall > 10 % av EF-utgangsverdi var hyppigere hos pasienter som fikk antrasyklin i tillegg til trastuzumab. En ny observasjonell registerstudie publisert i 2012 med 12 500 brystkreftpasienter fulgt over median 4,4 år, viste overraskende høy insidens av trastuzumab-indusert kardiotoxiskitet. Ved en sammenlikning med pasienter som ikke mottok kjemoterapi, var hasard-ratio for kardiomyopatiutvikling 1,5, 4,1 og 7,2 for henholdsvis antrasyklin alene, trastuzumab alene og kombinasjonen av antrasyklin og trastuzumab. Funnene er viktige ettersom de viser at trastuzumab-indusert kardiotoxiskitet er mye hyppigere i klinisk praksis enn hva som rapporteres fra kontrollerte studier der eldre pasienter med øket risiko er ekskludert (13).

Angiogenese-hemmende kjemoterapeutika som sunitinib, sorafenib og bevacizumab gir hypertensjon samt arteriell og venøs tromboembolisme. I en studie på pasienter behandlet med sunitinib for gastrointestinale stromale tumorer fant man økte troponinverdier, signifikant fall i EF og økt forekomst av hypertensjon etter behandling.

Flere kjemoterapeutika gir QTc-forlengelse. Vandetanib, en TKI godkjent for bruk i behandling av medullært tyreoidcarcinom, har i studier vist uttalt QTc-forlengelse med forekomst av *torsades de pointes*.

Monitorering av kardiotoxiskitet

Det er avgjørende med tidlig diagnostisering av kjemoterapi-indusert kardiotoxiskitet for å øke sannsynligheten for behandlingsrespons og god prognose. Anamnesen, klinisk undersøkelse, EKG samt å oppdage tidlige tegn som nedsatt arbeidskapasitet

og økt hvilepuls er viktig. For å vurdere VV-funksjon direkte har man tradisjonelt målt EF ved MUGA (multiple gated acquisition angiography). Denne undersøkelsen gir kun informasjon om EF og VV-volum og involverer ioniserende stråling. I dag er det vanligere å bruke ekkokardiografi for å vurdere VV-funksjonen. Enkelte biomarkører viser lovende diagnostisk og prognostisk verdi.

Ekkokardiografi

Todimensjonal ekkokardiografi er den vanligste ikke-invasive metode for å monitorere VV-funksjon og detektere systolisk og diastolisk dysfunksjon, perikardeffeksjon eller klaffefeil.

Innen kreftbehandling er EF den parameteren man oftest følger for å vurdere endring i VV-funksjon. EF er en godt etablert prediktor for kardial morbiditet og mortalitet, men metoden har sine begrensninger i form av å være avhengig av geometriske forutsetninger, bildeklarhet og fyllingsgrad. I tillegg har målt EF stor intra- og interoperatør variabilitet. Dette er av betydning etter som små forskjeller i EF, for eksempel EF på 49 % versus 51 %, kan være avgjørende for kjemoterapi-indikasjonen (se retningslinjer under). Kontrast- og 3D-ekkokardiografi kan øke nøyaktigheten i EF-målingen. Uansett er EF et indirekte mål på myokardfunksjon, og det er vist at tidlig reduksjon i VV-funksjon ikke fanges opp av EF-måling ved todimensjonal ekkokardiografi (7).

Todimensjonal *speckle tracking strain*-ekkokardiografi (2D-STE) er en vinkelavhengig, kvantitativ teknikk for å vurdere VV global og regional systolisk funksjon ved å måle relativ deformasjon (=strain) av myokard. Studier viser at subkliniske endringer i myokardfunksjon kan fanges opp med 2D-STE. Flere studier har vist at hos pasienter behandlet med antrasykliner og/eller trastuzumab fant man klar reduksjon i VV-funksjon målt ved *strain* før man så fall i EF (14,15). I tillegg har man hos antrasyklin-behandlede pasienter med normal EF funnet lavere VV-funksjon vurdert ved 2D-STE enn hos kontroller.

Det er vist at ekkokardiografisk påvist diastolisk dysfunksjon er et tidlig tegn på kjemoterapiindusert kardiotoksisitet, også ved normal EF (16).

Vevsdoppler er egnet til å detektere tidlig kardiotoksisitet ved kjemoterapibehandling. En studie sammenliknet ulike modaliteters evne til å detektere tidlig kardial toksisitet hos brystkreftpasienter med antrasyklin- og trastuzumab-behandling (17). Biomarkører predikerte ikke tidlig skade, og bruk av konvensjonell MUGA detekterte skade først etter 6 måneder. Vevsdoppler-parametre derimot, hadde evnen til å detektere subtile og tidlige endringer i kardial funksjon. Man fikk diagnostisert toksisitet 3 måneder tidligere enn ved bruk av tradisjonelle MUGA.

Magnetisk resonansundersøkelse

Magnetisk resonans (MR)undersøkelse er gullstandard for måling av systolisk funksjon, og kontrastundersøkelse med gadolinium kan påvise myokardskade og myokardfibrose før EF faller (18). MR er validert for serie-monitorering av EF hos brystkreftpasienter som mottar trastuzumab (19). Dog er MR-undersøkelsen dyr, det er begrenset tilgjengelighet og undersøkelsen er kontraindisert hos pasienter med ulike implanterte fremmedlegemer eller uttalt nyresvikt.

Kardial MR med gadoliniumopptak på brystkreftpasienter behandlet med trastuzumab har vist at kontrastopptak i lateralveggen av venstre ventrikel er hyppig (17,20). Dette funnet stiller spørsmål til teorien om at trastuzumab-toksisitet alltid er reversibel.

Biomarkører

Biomarkørmåling kan være en enkel måte å fortløpende vurdere utvikling av kardiotoksisitet under og etter kjemoterapibehandling. Det er ønskelig med biomarkører som bidrar til deteksjon av subklinisk sykdom, bekrefter diagnoser, monitorerer sykdomsprogresjon og behandlingsrespons, risikostratifiserer og identifiserer høyrisikopasienter som vil være kandidater for profylaktiske tiltak.

Flere studier har vist at troponin I og T og natriuretiske peptider kan brukes for tidlig deteksjon av kjemoterapi-indusert kardiotoksisitet og at disse biomarkører blir patologisk forhøyet før VV-dysfunksjon med EF-fall er åpenbar (21). Troponin er den mest undersøkte biomarkøren. I en italiensk studie med 700 kreftpasienter behandlet

med ulike kjemoterapiregimer, ble troponin I målt fra 0 til 72 timer etter hver enkelt kjemoterapikur, samt en måned etter hver sykklus (22). Totalt under oppfølging på 3 år viste 30 % av pasientene forhøyede troponinverdier. Kvinner med forhøyede troponinverdier både tidlig og sent etter gitt kjemoterapikur, hadde signifikant større EF-reduksjon samt flere kumulative kardiale hendelser. Troponin-verdi tidlig korrelerte med grad av EF-reduksjon ved oppfølging. Pasienter uten troponinstigning hadde ingen signifikant reduksjon i EF under oppfølgingen.

Patologisk troponinverdi har vist høy negativ prediktiv verdi, fra 93-100 %, mens den positive prediktive verdien ikke er like god (50-84 %) (15,22,23). Likevel er funnene for troponin ikke konsistent replikert, og flere studier på troponin som markør for kjemoterapi-indusert kardiotoxisitet har vært negative. NT-proBNP og CRP har inntil nå vist seg å være mindre sensitive enn troponinene til å identifisere kardiotoxisitet på et tidlig stadium.

Man vet ikke sikkert når i forhold til kjemoterapikur og hvor ofte troponin bør måles, samt hva som er en akseptert terskel for en unormal troponinverdi ved kjemoterapi-indusert kardiotoxisitet. Den pågående multisenterstudien *PREDICT* vil gi viktig informasjon om biomarkørers evne til tidlig å detektere utvikling av hjertesvikt sammenliknet med klinisk undersøkelse og EF-måling.

Risiko, forebygging og behandling av kjemoterapi-indusert kardiotoxisitet

Risiko for utvikling av kardiotoxisitet avhenger delvis av pasientrelaterte faktorer. For antrasyklin-relatert kardiotoxisitet er det vist at høy alder, hypertensjon og høy kroppsmasseindeks er risikofaktorer. Hypertensjon, røyking, koronarsykdom i familien, diuretika-bruk, klaffesykdom, diabetes og antrasyklin-behandling er vist å være risikofaktorer for trastuzumab-indusert kardiomyopati (20,6).

Risiko for kardiotoxisitet er også avhengig av faktorer relatert til administrering av medikamentet. Doseringsintervall,

kumulativ dose, administreringsmåte, kombinasjon av flere kjemoterapeutika eller strålebehandling er av betydning. Interaksjoner med andre kardiotoxiske medikamenter øker risikoen. For antrasykliner har man funnet at kumulativ dose er viktigste risikofaktor for kardiotoxisitet utvikling. Dosene 400 mg/m², 550 mg/m² og 700 mg/m² gir henholdsvis 3-5 %, 7-26 % og 18-48 % sannsynlighet for kardiotoxisitet.

Forebyggende tiltak er å bestrebe lavest mulig kumulativ dose, gi kontinuerlige infusjoner for å redusere serumkonsentrasjonene og unngå administrering av andre kardiotoxiske medikamenter samtidig. Medikamentfritt intervall mellom administrering av antrasyklin og trastuzumab bør være så langt som mulig. Fra kardiologens ståsted ønsker man å stoppe administrering av kjemoterapi ved sikre tegn på kardiotoxisitet. For trastuzumab kan man eventuelt prøve å readministrere medikamentet hvis VV-funksjon tar seg opp etter en pause fra medikamentet. Doseringsregime og seponering av medikament må naturligvis veies opp mot pasientens kreftprognose om man stopper kjemoterapi. Samarbeid mellom onkolog og kardiolog er helt avgjørende for å fatte riktig avgjørelse.

Antrasyklinenes oksidative toksisitet kan hemmes med dexrazoxane som binder jern og dermed reduserer dannelse av frie oksygenradikaler. Dog har man sett økt forekomst av sekundær malignitet ved bruk av dexrazoxane ved kreftbehandling hos barn. Dexrazoxane er derfor ikke anbefalt rutinemessig som forebyggende behandling ved antrasyklinbehandling. Medikamentet kan vurderes hos voksne pasienter med metastatisk kreftsykdom hvor man planlegger langvarig høydose antrasyklinbehandling.

Kjemoterapi-utløst kardiotoxisitet behandles som hjertesvikt forøvrig med β -blokkere, ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorblokkere og aldosteron-antagonister. En studie viste at ved å starte behandling (ACE-hemmer og evt. β -blokker) for antrasyklin-indusert kardiomyopati innen 1-2 måneder etter start av antrasyklinbehandling, vil 64 % av pasientene gjenvinne normal hjertefunksjon, mot ingen pasienter hvis behandling ble startet etter 6 måneder (24). En annen studie viste trastuzumab-indusert fall i EF allerede etter

3 måneder med behandling. Ved seponering av medikament sammen med konvensjonell hjertesviktbehandling gjenvant 60 % av kvinnene kardial funksjon etter 6 måneder, mens 40 % viste ingen bedring eller forverring av EF. Disse studiene taler for at trastuzumab-indusert kardiotoksisitet ikke alltid er reversibel (20).

Retningslinjer for oppfølging av kardiotoksisitet etter kreftbehandling

I USA anbefaler de amerikanske organisasjonene for kardiologi (ACC, AHA, HFSA) og onkologi (ASCO) EF-måling før kjemoterapibehandling starter og å gjenta denne målingen regelmessig med et "gitt tidsintervall", uten nærmere presisering av tidsintervallets varighet. Norsk Bryst Cancer Gruppe har vedtatt å bruke følgende retningslinjer for monitorering av hjertefunksjon ved trastuzumab-behandling: Før behandling samt ved regelmessige 3 måneders kontroller skal EF måles. EF-verdien er avgjørende for beslutning om videre trastuzumab-administrasjon. Ved EF > 50 % kan behandling kontinuieres. Ved EF < 50 % og fall \geq 10 EF %-poeng fra siste måling skal man ta en pause i trastuzumab behandling på 3 uker før ny vurdering. Det samme gjelder hvis EF er \leq 44 %.

Symptomer på hjertesvikt skal også føre til at kjemoterapibehandlingen revurderes.

Britiske retningslinjer anbefaler β -blokkere og ACE-hemmere allerede ved tidlige og lette objektive tegn til redusert VV-funksjon. Internasjonalt er det ikke enighet om hjertesviktbehandling før pasienter utvikler symptomer i tillegg til disse tidlige objektive tegnene (25). Det er naturligvis ikke uproblematisk å skille ut sikre hjertesviktsymptomer hos en pasient som gjennomgår kjemoterapi med mange uspesifikke bivirkninger. Kakeksi ved kreft og hjertesvikt likner hverandre.

Måling av biomarkører for diagnostikk, oppfølging eller prognosesetting er per i dag ikke anbefalt.

Oppsummering

- Kardiotoksisitet ved kjemoterapi er vanlig. Problemet øker i omfang på grunn av at stadig flere kjemoterapibehandlede pasienter overlever kreftsykdom og fordi vi får flere nye kjemoterapeutika på markedet med potensielle kardiotoksiske effekter.
- Tidlig deteksjon kan hindre irreversibel skade på hjertet ved å avslutte eller ta en pause i behandlingen.
- I dag anbefales EF-målinger før, under og etter kjemoterapi. Ellers skal symptomer vekke mistanke og føre til ytterligere utredning av hjertefunksjon. Biomarkører er ikke anbefalt som screening for utvikling av kardiotoksisitet.
- Flere studier må gjøres for å finne ut hva som er de beste og mest sensitive metoder for å detektere kardiotoksisitet på et tidlig stadium.
- For å veie viktigheten av kjemoterapiens effekt mot faren for kardiomyopatiutvikling er et godt og fortløpende samarbeid mellom onkologer og kardiologer avgjørende.

Målet er å unngå at dagens kurerte kreftpasient blir morgendagens hjertesviktspasient.

Referanser

- 1 Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004;109:3122-31.
- 2 Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, de Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, 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.
- 3 Chen B, Peng X, Pentassuglia L, Lim CC, Sawyer DB. Molecular and cellular mechanisms of anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol* 2007;7:114-21.
- 4 Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000;342:564-71.

- 5 Colzani E, Liljegren A, Johansson AL, Adolfs-son J, Hellborg H, Hall PF, et al. Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age, and tumor characteristics. *J Clin Oncol* 2011;29:4014-21.
- 6 Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL, Janssens S, Crijns HJ, Moens AL. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J Mol Cell Cardiol* 2012;52:1213-25.
- 7 Tsai HR, Gjesdal O, Wethal T, Haugaa KH, Fossa A, Fossa SD, et al. Left ventricular function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy with or without anthracycline therapy. *Am J Cardiol* 2011;107:472-7.
- 8 Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C, Meropol NJ, Cohen GI, Broder G, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. *J Clin Oncol* 1999;17:3333-55.
- 9 Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Kaufman PA, Martino S, Dakhil SR, et al. Effect of doxorubicin plus cyclophosphamide on left ventricular ejection fraction in patients with breast cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial. *J Clin Oncol* 2004;22:3700-4.
- 10 Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
- 11 Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
- 12 Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-83.
- 13 Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, Onitilo AA, Freedman AN, Delate T, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1293-305.
- 14 Poterucha JT, Kutty S, Lindquist RK, Li L, Eidem BW. Changes in left ventricular longitudinal strain with anthracycline chemotherapy in adolescents precede subsequent decreased left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:733-40.
- 15 Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol* 2011;107:1375-80.
- 16 Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, Costa B, Himberlin C, Jouannaud C, et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:141-6.
- 17 Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2263-70.
- 18 Jiji RS, Kramer CM, Salerno M. Non-invasive imaging and monitoring cardiotoxicity of cancer therapeutic drugs. *J Nucl Cardiol* 2012;19:377-88.
- 19 Fallah-Rad N, Lytwyn M, Fang T, Kirkpatrick I, Jassal DS. Delayed contrast enhancement cardiac magnetic resonance imaging in trastuzumab induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:5.
- 20 Wadhwa D, Fallah-Rad N, Grenier D, Krahn M, Fang T, Ahmadie R, et al. Trastuzumab mediated cardiotoxicity in the setting of adjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective study. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:357-64.
- 21 Ky B, Carver JR. Biomarker approach to the detection and cardioprotective strategies during anthracycline chemotherapy. *Heart Fail Clin* 2011;7:323-31.
- 22 Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109:2749-54.
- 23 Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010;28:3910-6.
- 24 Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De GG, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213-20.
- 25 Hysing J, Wist E. Cardiotoxic effects of trastuzumab. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2011;131:2239-41.