

KARDIOONKOLOGISK STRATEGI I NORGE – EN ETTERLYSNING!

Klaus Murbræch¹, Jon Christiansen², Torgeir Wethal³, Cecilie E. Kiserud⁴ og Svend Aakhus^{3,5}.¹Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, ²Medisinsk avdeling, Sykehuset Innlandet Elverum, ³Klinikk for hjertemedisin, St. Olavs Hospital, ⁴Nasjonalt kompetansesenter for seneffekter etter kreftbehandling, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet og ⁵Fakultet for medisin og helsevitenskap, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, Trondheim

Moderne kreftbehandling har gitt en dramatisk bedring i overlevelse blant kreftformer hvor pasientene eksponeres for potensielt hjerteskadelig behandling, som for eksempel ved brystkreft og lymfom. Tall fra Kreftregisteret fra 2015 viser at det var registrert 3439 nye tilfeller av brystkreft og 1216 nye tilfeller av lymfom og at henholdsvis ca. 90 % og ca. 80 % var i live 5 år etter behandling. Prevalensen av disse kreftformer utgjør samlet sett vel 1 % av Norges befolkning. Kreftoverlevende opplever ofte redusert livskvalitet som følge av seneffekter av selve kreftbehandlingen. Kardiale seneffekter er fryktet i denne sammenhengen og er den hyppigste ikke-maligne årsaken til død etter kreftbehandling. På denne bakgrunn har kardiologi vokst frem som et eget fagområde som omhandler alle kardiale bivirkninger moderne kreftbehandling kan medføre. Det har etter hvert blitt et anerkjent fagområde i stor utvikling, særlig gjennom økende forskningsaktivitet i de senere årene, med fokus på tidlig diagnostikk og behandling. I den moderne kreftbehandlingen er det stråling som involverer hjertet samt kjemoterapi i form av antrasykliner (som doksorubicin og epirubicin) og monoklonale antistoffer (spesielt trastuzumab) i tillegg til enkelte andre som ligger til grunn for kardiotoxiske seneffekter.

Vår nåværende kunnskap om skader etter strålebehandling mot hjertet er i all hovedsak basert på kappefeltbestråling ved lymfom som man i Norge har benyttet siden 1960-tallet og frem til ca. 1997. Den relative risikoen for klaffesykdom, koronarsykdom, hjertesvikt og hjerneslag registrert opptil 40 år etter strålebehandling er 2 til 7 ganger høyere hos bestrålte Hodgkin-pasienter

sammenlignet med normalbefolkningen [1-4]. Blant stråleinduserte kardiale seneffekter er klaffesykdom hyppigst forekommende. Avhengig av hvordan man definerer klaffesykdom, hvilken metode brukt for å vurdere denne og ulik oppfølgingstid så finnes varierende forekomst i litteraturen, fra 10 - 50 % [4-7].

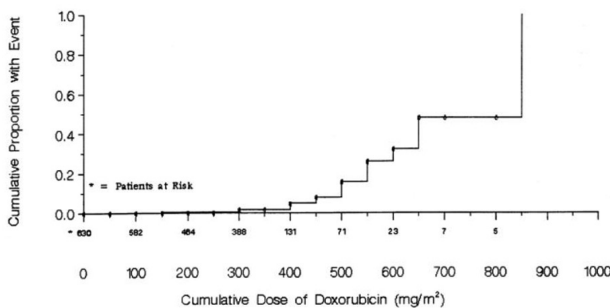
Patofysiologien som ligger til grunn for stråleindusert klaffesykdom er 2-faset og skyldes både økt kalsifisering og bindevevsdannelse på aortakusper og mitralseil, mens høyresidige klaffer ikke synes å være affisert av denne prosessen [5]. Denne utviklingen foregår over mange år, og det er arbeider som viser at det synes å være et knekkpunkt på risikokurvene mer enn 20 år etter primær stråleeksponering [8]. Videre er total stråledose mot affiserte deler av hjertet av stor betydning, hvor totale doser > 40 Gy medfører betydelig høyere risiko for klaffesykdom sammenlignet med ≤ 30 Gy [8]. Etter at man sluttet med kappefeltbestråling i Norge har man gått over til mer målrettet strålebehandling, som «involved field». Dette vil vanligvis begrense stråling for lymfompasienter til ikke mer enn 30 Gy, i tillegg er strålefeltene mindre slik at alle deler av hjertet ikke nødvendigvis blir inkludert i hovedstrålefeltet. Vi har all grunn til å tro at overgangen til «moderne strålebehandling» med mindre strålefelt/lavere dose vil redusere risikoen for stråleinduserte klaffefeil og øvrige kardiale seneffekter. Grunnet tidens essensielle betydning ved stråleinduserte kardiale seneffekter har vi foreløpig ikke lang nok observasjonstid for å få full oversikt over risiko ved moderne stråleterapier.

Antrasykliner (som doksorubicin, epirubicin og daunorubicin) ble første gang isolert fra bakterien *Streptomyces peucetius* i 1962 og har etter hvert blitt en viktig del av behandlingen ved flere ulike kreftformer, især hematologiske kreftformer som lymfomer og leukemier, samt brystkreft og sarkomer. Antrasykliner binder seg til DNA og enzymet topoisomerase II α i kreftceller, og dette hindrer videre DNA-replikasjon og fører til celledød [9]. Antrasykliner interagerer også med topoisomerase II β i kardiomyocytter, og dette er en sannsynlig årsak til kardiotoxisiteten [9]. Allerede fra slutten av 1960-tallet har det vært kjent at medikamentene kan gi hjertesvikt. I all hovedsak synes venstre ventrikel å være utsatt for klinisk relevant funksjonsnedsettelse som følge av antrasyklinbehandling, men høyre ventrikel kan også bli affisert [10, 11]. Antrasykliners kardiotoxiske effekt er doseavhengig, og tidlige studier viste en betydelig forekomst av hjertesvikt, som varierte fra 5 %, 26 % og 48 % etter kumulative doser av doksorubicin på henholdsvis 400, 550 og 700 mg/m², samtidig som hjertesvikt var svært sjelden ved doser < 250 mg/m² (figur 1)[12]. De konvensjonelle antrasyklindosene har siden blitt redusert for ikke å overskride maksimalt anbefalte doser, og i Norge i dag gir man unntaksvis mer enn doksorubicin 300 mg/m² ved lymfom, mens ved brystkreft gis vanligvis epirubicin tilsvarende ca. 240 mg/m² doksorubicin. Likevel vet man at en ikke ubetydelig andel av pasientene utvikler hjertesvikt til tross for kumulative doser

lavere enn 400 mg/m². I en større metaanalyse fra 2013 av pasienter (både barn og voksne) behandlet med antrasykliner fant man forekomst av hjertesvikt på 6 % (95 % KI 3-9 %), tilsvarende 4-5 ganger økt risiko sammenlignet med normalbefolkningen [13]. I spesielle subgrupper kan man finne enda høyere forekomst av hjertesvikt. I en nasjonal etterundersøkelse av lymfomoverlevende behandlet med høydose cellegift med autolog stamcellestøtte identifiserte vi 11 % med hjertesvikt, selv om de fleste kun hadde milde symptomer [14].

Antrasyklinindusert hjertesvikt anses som en kontinuerlig prosess hvor pasientene utvikler asymptomatisk redusert hjertefunksjon (ofte definert som ejetsjonsfraksjon (EF) < 50 %) før man utvikler klinisk manifest hjertesvikt. En konsekvens av dette er at den kliniske hjertesvikten kan opptre først mange år etter avsluttet behandling [15]. Således vil det være viktig å identifisere pasienter med såkalt asymptomatisk redusert hjertefunksjon for å kunne hindre videre hjertesviktutvikling. I normalbefolkningen vet vi at pasienter med asymptomatisk redusert hjertefunksjon har over 50 ganger større risiko for senere utvikling av hjertesvikt enn dem med normal hjertefunksjon [16]. I allerede nevnte metaanalyse fra 2013 fant man 18 % (KI 12-24 %) med asymptomatisk svekkelse i hjertefunksjon hos antrasyklinbehandlede pasienter [13], og disse tallene overstemmer godt med våre egne funn [14, 17]. Påvisning av asymptomatisk svekkelse av hjertefunksjon etter kardiotoxiske behandling er et høyt prioritert forskningsfelt for tiden.

Trastuzumab (Herceptin®) som gis ved brystkreft (ca. 20 % av alle tilfeller) har vært i klinisk bruk i vel 20 år og er et monoklonalt antistoff som blokkerer HER2-reseptoren og bidrar til at kreftcellene går i apoptose [18]. Bruken av trastuzumab er antatt å gi en reversibel reduksjon av kardiomyocyttenes kontraktilitet. I moderne brystkreftbehandling gis det vanligvis i tillegg til antrasykliner. I større studier har man identifisert en total forekomst fra 3-5 % av hjerte-



Figur 1. Kumulativ dose doxorubicin ved debut av doxorubicin-indusert hjertesvikt blant 630 pasienter (ref. 12). Totalt var den estimerte kumulative prosentandelen av pasienter med doxorubicin-indusert hjertesvikt 5 % etter 400 mg/m², 26 % etter 550 mg/m² og 48 % etter 700 mg/m².

svikt etter behandling for brystkreft, hvor tilleggsbehandling med trastuzumab økte forekomsten med 2-3 % [19]. I motsetning til antrasykliner og hjertesvikt så ser det ikke ut til at risiko for trastuzumab-assosiert hjertesvikt øker utover 1 år etter avsluttet kreftbehandling [19]. I dag er det vanlig å gi trastuzumab først etter at antrasyklin er gitt for å begrense risikoen for hjertesvikt.

I løpet av de senere år har man identifisert stadig flere typer kjemoterapeutika som synes å ha kardiale seneffekter. Menn behandlet med cisplatin for testikkelkreft ser ut til å ha økt risiko for hjerteinfarkt, generell karsykdom, hypertensjon og diabetes 20 år etter avsluttet behandling [20], mens man hos kvinner behandlet med cisplatin ikke har gjort samme observasjoner [21]. Nylig har man observert økt risiko for hjertesvikt hos myelomatosepasienter behandlet med proteasomhemmere [22]. Målrettet behandling med andre monoklonale antistoffer eller tyrosinkinasehemmere synes å være assosiert med kardiotoxisitet, og vi må forvente at det vil komme flere medikamenter i fremtiden med kardiotoxiske effekter.

Et sentralt tema for å redusere forekomst av hjertesvikt etter kardiotoxisk behandling er forebyggende tiltak. Vanlige retningslinjer for risikoreduksjon er viktige for denne populasjonen. Målet er normotensjon, normoglykemi og normolipidemi, ev. ved hjelp av medikamentell behandling. Mange studier har undersøkt assosiasjonen mellom ulike tradisjonelle kardiovaskulære risikofaktorer (hypertensjon, diabetes, hyperkolesterolemi, overvekt og røyking) i forhold til senere utvikling av cytostatika-indusert hjertesvikt. Hypertensjon synes å være den faktoren som gir størst risiko for hjertesvikt med hasardratio (HR) fra 2-4 [23, 24], mens diabetes er noe svakere assosiert med HR fra 1,5-2,0 [19, 25]. For øyeblikket pågår det flere studier som undersøker andre forebyggende tiltak mot hjertesviktutvikling, slik som trening og statinbehandling under pågående kjemoterapi, og resultater ventes innen de nærmeste årene.

Man kan også tenke seg at profylaktisk hjertesviktbehandling kan være en aktuell metode for å hindre sviktutvikling. I 2016 ble resultater fra den norske PRADA-

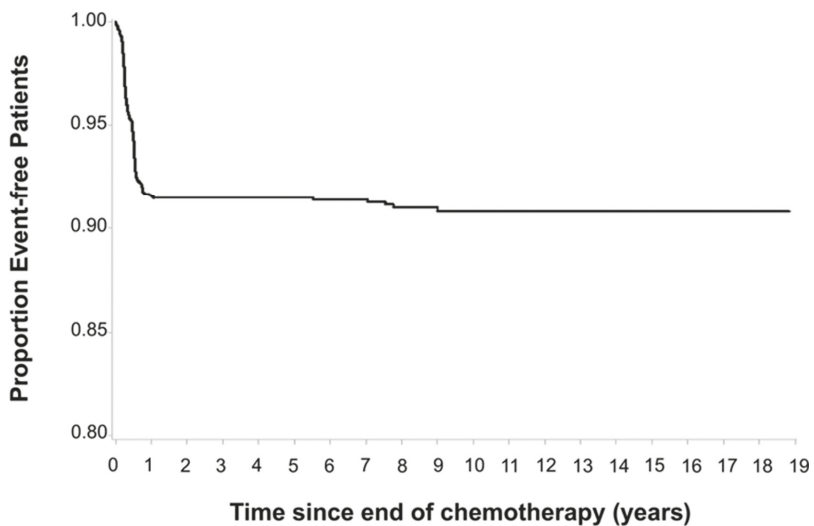
studien presentert og fikk stor internasjonal oppmerksomhet. Her undersøkte man effekten av å gi angiotensinreseptorblokker (kandesartan) og/eller betablokker (metoprolol) mot placebo i en tradisjonell brystkreftpopulasjon behandlet med antrasyklin med eller uten trastuzumab. Behandling med kandesartan forhindret et fall i EF på 2,6 prosentpoeng sammenlignet med placebo etter 1 års observasjonsperiode, men den kliniske betydningen av dette er usikker [26]. En annen studie viste at behandling med ACE-hemmer (perindopril) og betablokker (bisoprolol) ga mindre fall i EF enn placebo under behandling med trastuzumab [27], mens en studie på kandesartan mot placebo under behandling med trastuzumab ikke viste noen effekt av intervensjon etter nesten 2 års oppfølging [28]. Dette kan skyldes at reduksjonen i hjertefunksjonen sett i forbindelse med trastuzumab er reversibel og at disse pasientene har en god prognose uavhengig av om de blir behandlet med hjertesviktmedikasjon. Basert på dette er det sannsynligvis mer hensiktsmessig å gjøre en form for risikostratifisering/seleksjon før man vurderer medikamentell intervensjon, og mye av dagens forskning på dette feltet fokuserer på å optimalisere identifiseringen av pasienter med økt risiko for senere utvikling av hjertesvikt.

Et helt sentralt begrep i denne sammenhengen er kardiotoxisk reaksjon, som i følge den siste europeiske konsensusrapporten defineres som et fall i venstre ventrikkels EF > 10 % til en verdi < 50 % vurdert ved ekkokardiografi [29]. Cardinale og kollegaer publiserte i 2015 en stor studie (n = 2625) med median oppfølgingstid på 5 år som viste at man kunne identifisere nær alle (98 %) pasienter som utviklet kardiotoxisk reaksjon i løpet av det første året etter avsluttet kjemoterapi. Median tid til kardiotoxisk reaksjon etter avsluttet behandling var ca. 4 måneder (figur 2) [30]. Den samme gruppen har også vist at tidlig identifisering av pasienter som utvikler kardiotoxisk reaksjon har behandlingsmessige konsekvenser, da man ikke fant behandlingsrespons hos pasienter med kardiotoxisk reaksjon/hjertesvikt dersom man startet hjertesviktbehandling > 6 måneder etter avsluttet antrasyklinbasert kjemoterapi [31]. Fortsatt anbefales EF som

metode for å identifisere kardiotoxisk reaksjon, men EF er ikke ansett som en optimal metode for å avdekke subkliniske endringer i venstre ventrikkelfunksjon. Global longitudinell *strain* er en mer sensitiv markør og kan tenkes å være bedre egnet for å identifisere kardiotoxisk reaksjon, men foreløpig har vi ikke nok data som understøtter dette. Det pågår en internasjonal multisenterstudie hvor Oslo universitetssykehus deltar (SUCCOUR, ANZ Clinical Trial Registry) som undersøker om nettopp global longitudinell *strain* er bedre enn EF for å avdekke kardiotoxisk reaksjon og redusere senere hjertesviktutvikling etter initiering av hjertesviktmedikasjon, og resultater forventes i løpet av et par år.

I tillegg til bildediagnostikk kan vi bruke biomarkører (troponiner og NT-proBNP) for å identifisere risikoindivider. Gruppen til Cardinale har i flere studier vist at særlig normale troponiner under kjemoterapi har meget høy negativ prediktiv

verdi for senere utvikling av kardiotoxisk reaksjon/hjertesvikt [32, 33]. Disse studiene har vært gjennomført med multiple målinger ved hver cellegiftkur og kan vanskelig overføres til hverdagslig klinisk praksis med tanke på måletidspunkt og betydning av normal/forhøyet troponin. Når det gjelder NT-proBNP, er det kun publisert studier på små populasjoner som ikke har vist noen sikker nytte av denne markøren for senere utvikling av kardiotoxisk reaksjon/hjertesvikt. I litteraturen mangler vi altså større studier som undersøker nytten av å benytte biomarkører på praktisk anvendbare måletidspunkter under gjennomføring av kardiotoxisk kjemoterapi. Det pågår en stor, prospektiv multisenterstudie i USA (PREDICT, NCT01032278), som undersøker verdien av å måle troponin I og NT-proBNP før behandlingsstart, før hver cellegiftkur samt 6 og 12 måneder etter kur, og resultater forventes i løpet av 2018. Så per i dag har ikke biomarkører en definert plass i



Pts. at risk (n) 2625 2266 1958 1716 1437 1291 1010 784 608 461 410 243 174 116 68 49 25 16 7 0

Daniela Cardinale et al. *Circulation*. 2015;131:1981-1988



Copyright © American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Figur 2. Kaplan-Meier kurve som viser den kumulative insidensen av kardiotoxisitet (absolutt fall i venstre ventrikkels EF > 10 % til venstre ventrikkels EF < 50 %) i aktuell studiepopulasjon (n=2625) (ref. 29). Totalt fant man 9 % med kardiotoxisitet, hvorav 98 % ble identifisert innen det første året etter avsluttet antrasyklin-basert kjemoterapi. Studiepopulasjonen var heterogen hvor lymfom og brystkreft utgjorde 85 % av pasientene. Gjennomsnittlig kumulativ dose av doksorubicin var 300 mg/m², og pasientene hadde median oppfølgingstid på 5 år (0,5 – 19)

diagnostikken av risikoindivider for senere utvikling av kardiotoxisk reaksjon/hjertesvikt. Forhåpentligvis vet vi mer i løpet av de nærmeste årene slik at vi også kan støtte oss på biomarkører og ikke utelukkende på bildediagnostikk.

Det finnes i dag ingen organisert kardiologisk oppfølging av kreftoverlevende som har mottatt potensielt kardiotoxisk behandling. Det finnes dog et lite unntak; brystkreftpasienter som mottar trastuzumab gjennomgår rutinemessig *multi-gated acquisition scan* (MUGA) for å bestemme EF hver 3. måned under pågående behandling. Generelt anbefales lymfomoverlevende årlig kontroll hos fastlege med fokus på kardiovaskulære sykdommer og ev. henvisning til spesialist ved symptomer. I 2016 kom det gjennomarbeidede og omfattende konsensusdokumenter om håndtering av pasienter som gjennomgår potensielt kardiotoxisk behandling fra både europeisk [29] og amerikansk hold [34]. Felles for dem begge er at de har gjennomgått all tilgjengelig litteratur på feltet og er å anse som anbefalinger heller enn gjeldende retningslinjer. Begge dokumentene anbefaler at pasienter som skal behandles med potensielt kardiotoxisk kjemoterapi bør undersøkes med fortrinnsvis ekkokardiografi før oppstart og en eller annen gang innen 1 år etter avsluttet behandling. Den amerikanske rapporten er mer detaljert og konkret på hvilke pasienter dette vil være aktuelt for og sier blant annet at pasienter uten øvrige risikofaktorer som mottar lavere doser doksorubicin/epirubicin ikke trenger spesifikk oppfølging med tanke på hjertesykdom. I praksis vil nok dette omfatte en større andel av brystkreftpasienter som ikke mottar trastuzumab og letter på det merarbeidet i spesialisthelsetjenesten som anbefalingene legger opp til.

Begge rapportene erkjenner også at det fortsatt er mangelfull dokumentasjon innenfor det kardioonkologiske fagområdet som vanskeliggjør optimal screening av pasientene med bruk av både bildediagnostikk og biomarkører. Uavhengig av dette så bør det kardiologiske miljøet også i Norge innta en mer offensiv holdning til gruppen av pasienter som mottar kardiotoxisk behandling, i tråd med internasjonale anbefalinger. Det kardiologiske og onkologiske

miljøet bør sammen utarbeide nasjonale anbefalinger tilpasset vårt helsevesen basert på nåværende kunnskap, som både omfatter oppfølging under pågående kardiotoxisk behandling og langtidsoppfølging. Når det gjelder langtidsoppfølging, antar vi at et lite mindretall vil ha behov for slik spesialisert teamoppfølging, som inkluderer både onkolog, kardiolog og ev. thoraxkirurg. Uansett, det er ikke til å komme bort fra at det å innrette seg etter de siste internasjonale anbefalinger vil medføre en merbelastning for norske kardiologer i en allerede travel arbeidshverdag, og tjenestene bør utvikles og tilpasses deretter.

Referanser

- 1 van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, Krol AD, Petersen EJ, Raemaekers JM, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med.* 2015;175:1007-17.
- 2 Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:206-14.
- 3 De Bruin ML, Dorresteijn LD, van't Veer MB, Krol AD, van der Pal HJ, Kappelle AC, et al. Increased risk of stroke and transient ischemic attack in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:928-37.
- 4 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;290:2831-7.
- 5 Murbraech K, Wethal T, Smeland KB, Holte H, Loge JH, Holte E, et al. Valvular dysfunction in lymphoma survivors treated with autologous stem cell transplantation: a national cross-sectional study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9:230-9.
- 6 Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, Mariscal CS, Schnittger I. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:743-9.
- 7 Wethal T, Lund MB, Edvardsen T, Fossa SD, Pripp AH, Holte H, et al. Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study. *Br J Cancer.* 2009;101:575-81.
- 8 Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, Hauptmann M, van Nimwegen FA, Krol AD, et al. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107.

- 9 Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med*. 2012;18:1639-42.
- 10 Murbraech K, Holte E, Broch K, Smeland KB, Holte H, Rosner A, et al. Impaired Right Ventricular Function in Long-Term Lymphoma Survivors. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:528-36.
- 11 Christiansen JR, Massey R, Dalen H, Kanellopoulos A, Hamre H, Ruud E, et al. Right ventricular function in long-term adult survivors of childhood lymphoma and acute lymphoblastic leukaemia. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:735-41.
- 12 Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97:2869-79.
- 13 Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Abbate A, Lanzetta G, D'Ascenzo F, Malavasi V, et al. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity. *Am J Cardiol*. 2013;112:1980-4.
- 14 Murbraech K, Smeland KB, Holte H, Loge JH, Lund MB, Wethal T, et al. Heart failure and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in lymphoma survivors treated with autologous stem-cell transplantation: a national cross-sectional study. *J Clin Oncol*. 2015;33:2683-91.
- 15 Armenian SH, Sun CL, Francisco L, Steinberger J, Kurian S, Wong FL, et al. Late congestive heart failure after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2008;26:5537-43.
- 16 Echouffo-Tcheugui JB, Erqou S, Butler J, Yancy CW, Fonarow GC. Assessing the Risk of Progression From Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction to Overt Heart Failure: A Systematic Overview and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2016;4:237-48.
- 17 Christiansen JR, Massey R, Dalen H, Kanellopoulos A, Hamre H, Fossa SD, et al. Utility of global longitudinal strain by echocardiography to detect left ventricular dysfunction in long-term adult survivors of childhood lymphoma and acute lymphoblastic leukemia. *Am J Cardiol*. 2016;118:446-52.
- 18 Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol*. 2005;23:7820-6.
- 19 Goldhar HA, Yan AT, Ko DT, Earle CC, Tomlinson GA, Trudeau ME, et al. The temporal risk of heart failure associated with adjuvant trastuzumab in breast cancer patients: a population study. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108.
- 20 Haugnes HS, Wethal T, Aass N, Dahl O, Klepp O, Langberg CW, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 2010;28:4649-57.
- 21 Murbraech K, Solheim O, Aulie HM, Fossa SD, Aakhus S. The impact of cisplatinum-based chemotherapy on ventricular function and cardiovascular risk factors in female survivors after malignant germ cell cancer. *ESC Heart Fail*. 2015;2:142-9.
- 22 Koulaouzidis G, Lyon AR. Proteasome inhibitors as a potential cause of heart failure. *Heart Fail Clin*. 2017;13:289-95.
- 23 Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE, Jr., Ewer MS, 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;30:3792-9.
- 24 Chow EJ, Baker KS, Lee SJ, Flowers ME, Cushing-Haugen KL, Inamoto Y, et al. Influence of conventional cardiovascular risk factors and lifestyle characteristics on cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014;32:191-8.
- 25 Armenian SH, Sun CL, Shannon T, Mills G, Francisco L, Venkataraman K, et al. Incidence and predictors of congestive heart failure after autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2011;118:6023-9.
- 26 Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, 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;37:1671-80.
- 27 Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, et al. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 2017;35:870-7.
- 28 Boekhout AH, Gietema JA, Milojkovic Kerklaan B, van Werkhoven ED, Altena R, Honkoop A, et al. Angiotensin II-receptor inhibition with candesartan to prevent trastuzumab-related cardiotoxic effects in patients with early breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2016;2:1030-7.
- 29 Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:2768-801.

- 30 Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131:1981-8.
- 31 Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:213-20.
- 32 Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109:2749-54.
- 33 Cardinale D, Colombo A, Torrisci 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.
- 34 Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35:893-911.