

Kardiovaskulære komplikationer efter hjertenær strålebehandling af kræftpatienter

Kirsten Melgaard Nielsen¹, Julie I. Helene Borchsenius², Birgitte Vrou Offeren³, Seppo W. Langer⁴, Hanne Melgaard Nielsen³, Vibeke Guldbrand Rasmussen¹ & Peter Riis Hansen²

STATUSARTIKEL

1) Afdeling for Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital
2) Hjertemedicinsk Afdeling, Herlev-Gentofte Hospital
3) Onkologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
4) Onkologisk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2016;178:V05160362

Overlevelsen ved de fleste kræfttyper er bedret betydeligt i de senere år, og dermed er der behov for øget fokus på langtidsbivirkninger af kræftbehandling. I denne statusartikel fokuseres der på de kardiovaskulære komplikationer efter hjertenær strålebehandling. Alle dele af hjertet og de centrale kar kan påvirkes, og skaderne kan opstå både akut, subakut og årtier efter endt behandling [1] (**Tabel 1**).

STRÅLEBEHANDLING

I 1987 påviste *Cuzick et al*, at langtidsoverlevende strålebehandlede brystkræftpatienter (især dem, som havde haft venstresidig brystkræft), havde en overdødelighed i forhold til dem, som ikke havde fået strålebehandling [2]. Der er siden påvist en klar dosisrespons-sammenhæng [3, 4], og i metaanalyser har man dokumenteret, at stråleinducerede hjertesygdomme ofte først ses efter ≥ 15 års opfølgning [5-7]. Patienter med venstresidig brystkræft, som er blevet bestrålet, udgør pga. de anatomiske forhold antalmæssigt den største patientgruppe, som er i risiko for at få hjertelaterede komplikationer [8]. En anden relevant, men ikke så stor patientgruppe er patienter med lymfom.

I løbet af perioden 2000-2009 skiftede de danske stråleterapifdelinger dosisplanlægningssystem, såle-

des at alle stråleplaner blev baseret på CT'er. Derved tydeliggøres dels de områder, som man ønsker at bestråle, dels de normalvævsområder, som har en mere kritisk betydning mht. stråleskader, herunder hjertet (**Figur 1**), og der fokuseres derfor på hjerteskanende stråleteknikker [9, 10]. For såvel patienter med brystkræft som patienter med lymfom gælder det endvidere, at potentiel hjertetoksisk kemoterapi især antracykliner bruges i behandlingen. De fleste studier af senfølger efter strålebehandling afspejler følger af behandling givet for op til årtier siden og dermed senfølger af en ofte obsolet behandling. Viden om de kardiovaskulære senfølger har ikke mindst relevans for de mange, der blev behandlet for lang tid siden, så der kan reageres adækvat på evt. sygdomsmanifestationer. Vi kan også forsøge at ekstrapolere denne viden til patienter, som bliver behandlet nu, men dette bør gøres med forsigtighed. I mange studier anvendes begrebet *mean dose* til hjertet, men denne angivelse kan være behæftet med stor usikkerhed, idet mange andre faktorer også har betydning f.eks. individuel afstand til hjertet og venstre kranspulsåre [11].

I et studie med 6.039 patienter, som havde Hodgkins lymfom (HL), blev behandlet i perioden 1964-2004 og fulgt i en medianperiode på ni år efter strålebehandling, opstod der kardiovaskulære komplikationer hos 703 (11,6%), heraf var de hyppigste koronar hjertesygdom (19%), arytmi (16%), hjertesvigt (12%), hjerteklapsygdom (11%) og perikarditis (5%) [12].

Perikarditis

I en del ældre studier har man påvist stråleinduceret perikardiesygdom, fortrinsvis hos patienter med HL [12-14], og selvom de anvendte strålemetoder er forældede, er det stadigvæk vigtigt at erkende potentielle senkomplikationer hos patienter, som har været udsat for høje stråledoser for årtier siden.

I dyreforsøg kan stråledoser på 20-40 Gy give inflammation i perikardiet [15]. Inflammation i perikardiet kan forårsage perikarditis med enten akut, subakut eller mere protraheret forløb. Subakut perikarditis er som regel eksudativ, og ofte stilles diagnosen tilfældigt f.eks. ved CT, hvor der påvises perikardievæske (**Figur 2**). Perikardiocentese anbefales, hvis eksudatet

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Hjertenær strålebehandling i forløbet af kræftbehandling kan påvirke alle dele af hjertet og de centrale kar og være årsag til hjertelaterede komplikationer årtier efter endt behandling.
- ▶ Patienter, som har haft især venstresidig brystkræft og lymfom, der er blevet behandlet med hjertenær stråleterapi, og som tidligere har haft erkendt iskæmisk hjertesygdom, risikofaktorer for iskæmisk hjertesygdom eller samtidigt er blevet behandlet med kardiotoxisk kemoterapi, har særligt øget risiko for kardiovaskulære komplikationer.
- ▶ Kendskab til kort- og langtidskomplikationer efter hjertenær strålebehandling har relevans – også uden for rutinekontroller – for alle læger, som behandler disse patienter.

TABEL 1

Involveret væv	Diagnostisk overvejelse	Tid til præsentation efter behandling	Udredning
Perikardiet	Akut perikarditis	Dage-uger	Ekkokardiografi
	Kronisk perikardieekssudat	Uger-mdr.	Ekkokardiografi
	Konstriktiv perikarditis	År	Ekkokardiografi, MR-skanning Højresidig hjertekateterisation
Karvævet	Præmatur IHS	År	CT, SPECT-myokardiescintigrafi, KAG Ekkokardiografi (stress) Risikofaktorer
	Myokardieinfarkt	Mdr.-år	Angiografi
	Asymptomatisk IHS	År	CT, SPECT-myokardiescintigrafi, angiografi Ekkokardiografi (stress) Risikofaktorer
	Aorta ascendens-kalcifikation	År	CT, MR-skanning
	Carotisstenose	År	Perfusion imaging, MR-skanning Risikofaktorer
	TCI/stroke	Mdr.-år	Perfusion imaging, MR-skanning Risikofaktorer
Endokardiet	Klapsygdom	År	Ekkokardiografi (stress), TEE
Myokardiet	Myokarditis	Uger-mdr.	Ekkokardiografi, MR-skanning Kardielle biomarkører
	Kardiomyopati	Mdr.-år	Ekkokardiografi, evt. MUGA-skanning
	Kronisk hjertesvigt	År	Ekkokardiografi
	Diastolisk dysfunktion	År	Ekkokardiografi

IHS = iskæmisk hjertesygdom; KAG = koronarangiografi; MR = magnetisk resonans; MUGA = *multigated acquisition*; SPECT = *single photon emission-CT*; TCI = transient cerebral iskæmi; TEE = transøsofageal ekkokardiografi.

Kardiovaskulære strukturer, som kan påvirkes af hjertenær strålebehandling.

målt ved ekkokardiografi er > 2 cm og/eller ved hæmodynamisk påvirkning [13].

Kronisk perikarditis kan opstå måneder til år efter strålebehandling. Der ses betydelig fibrøs fortykkelse, kronisk konstriktion, forkalkning og adhæsioner mellem pericardium parietale og viscerale [14]. Der findes perikardieekssudat hos op mod 20% af patienterne inden for to år efter strålebehandling med en dosis på > 35 Gy [13, 14]. Konstriktiv perikarditis ses hos 5-20% og er associeret med høj stråledosis og forekomst af perikardieekssudat i det subakutte forløb [13].

Behandlingen er konventionel medicinsk med non-steroid antiinflammatoriske stoffer, steroider eller colchicin, og nyere behandlinger med interleukin-1 β -receptorantagonist (anakinra) har vist sig at være effektive til behandling af recidiverende refraktær perikarditis, ligesom også kirurgisk perikardieektomi kan komme på tale [16].

Koronarsygdom

I dyreeksperimentielle studier af strålebehandling menes koronarsygdom at være relateret til vaskulær endotelskade, der fører til arteritis, fibrose af adventitia og mediadestruktion [17]. Kun i få randomiserede studier har man undersøgt morbiditet og mortalitet af iskæmisk hjertesygdom (IHS) hos strålebehandlede kvinder med brystkræft. Efter 12 års opfølgning kunne der

ikke påvises øget forekomst af IHS [18]. Resultaterne af flere observationsstudier tyder dog på, at der efter længere tids opfølgning er en øget risiko for IHS [3-5]. I et case-kontrol-studie med danske patienter med brystkræft var risikoen for IHS øget allerede fem år efter strålebehandling [3]. Diagnosen var dog lidt usikker, da den var baseret på symptomer i form af angina (differentialdiagnosen kunne være postirradiatoriske smerter). Der blev påvist en dosis-respons-sammenhæng med øget relativ risiko på 7,4% pr. Gy til hjertet, uden at der dog kunne påvises en nedre grænseværdi [3]. Koronararterieostier og proksimale segmenter var oftest involveret. Risikoen var 6,7 gange så høj hos kvinder med kendt IHS som hos kvinder uden kendt IHS, og forekomsten af mindst én IHS-risikofaktor gav også øget risiko [3]. Den gennemsnitlige kumulative risiko for at få IHS var efter 30 år øget med 1,3% [6].

Hos asymptomatiske, tidligere strålebehandlede patienter, som havde haft HL, men ikke kendt IHS, kunne der ved stressekkokardiografi, myokardiescintigrafi eller koronarangiografi påvises regionalt påvirket ventrikelfunktion hos 21%, perfusionsdefekter hos 14% og stenoser > 50% hos 55% efter en medianopfølgingsperiode på 6,5 år [19]. CT af hjertet er en værdifuld metode til vurdering af asymptomatiske patienter [20], og der kunne hos personer, som var i alderen 17-28 år og havde overlevet HL, påvises koronarabnormaliteter

6,8 gange så ofte hos dem, der mindst to år tidligere havde fået hjertenær strålebehandling, som hos personer, som ikke havde fået hjertenær strålebehandling. I et studie med asymptomatiske patienter med øsofaguskræft kunne der hos 45% påvises perfusionsdefekter ved myokardiescintigrafi allerede seks måneder efter strålebehandling [21].

Både symptomatiske og asymptomatiske patienter med påvist IHS skal behandles efter vanlige retningslinjer [1].

Vaskulær sygdom

Strålebehandling kan inducere tidlig endotelskade, udtalt fibrose og stenosering af carotisarterierne [22].

Også øget risiko for transitorisk cerebral iskæmi og ce-

rebralt insult er påvist hos patienter, som har haft HL, er blevet strålebehandlet og har overlevet i fem år [23]. Vanlig medicinsk og/eller kirurgisk behandling skal iværksættes, hvis det findes indiceret. Strålebehandling kan bevirke udtalt forkalkning i aorta ascendens og aortabuen. Denne såkaldte porcelænsaorta er vigtig at kende, hvis der overvejes hjerteoperation, men den ses som regel først mindst ti år efter strålebehandling. Risikoen for at dø i efterforløbet af thoraxkirurgi er betydeligt forøget hos patienter, som tidligere har fået foretaget hjertenær strålebehandling, og alternative behandlingsmuligheder bør her overvejes [24].

Hjerteklapsygdom

Klapsygdom kan forekomme hos patienter, som har fået hjertenær strålebehandling, årtier efter behandlingen. I et studie med asymptomatiske patienter, som havde overlevet HL, tidligere fået høj stråledosis (> 35 Gy), blevet inkluderet i studiet i perioden 1994-1998 og blevet behandlet op til 22 år forinden, var der øget forekomst af klapsygdom efter 20 år (sammenlignet med efter ti år): aortainsufficiens (60% vs. 4%), aortastenose (16% vs. 0%) og mitralinsufficiens (52% vs. 26%) [14]. Der påvises ved ekkokardiografi ofte udtalt kalkifikation af aortaklappen og af den forreste mitralflig hos patienter, som tidligere har fået strålebehandling [14].

I et case-kontrol-studie med 1.852 femårsoverlevende efter HL (behandlet i 1965-1995 i alderen 15-41 år) havde 89 (5%) klapsygdom af mindst moderat grad, heraf havde 66 (84%) svær eller livstruende klapsygdom på diagnostidspunktet. Aortaklappen var oftest involveret (71%), mens mitralklappen var involveret hos knap halvdelen af patienterne [25]. Også her var

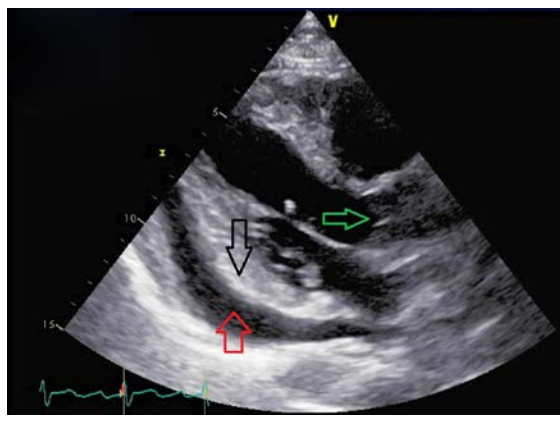
FIGUR 1

CT med 95% isodose i målområdet, som var venstre bryst (markeret med rød pil). Tangentielle felter benyttes ved adjuverende postoperativ strålebehandling ved brystbevarende operation for brystkræft eller forstadier til brystkræft. Venstre koronararterie er markeret med en sort pil, og hjerteafgrænsningen er markeret med en lilla streg.



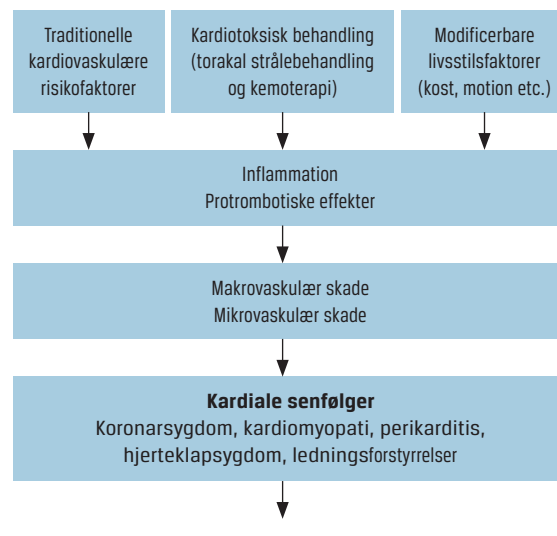
FIGUR 2

Ekkokardiografisk påvist perikardieekssudat (rød pil) to uger efter hjertenær strålebehandling hos en 39-årig patient med kræft. Venstre ventriklens bagvæg er markeret med sort pil og aortaklappen med grøn pil. Man fandt ingen maligne celler eller bakterier i perikardievæsken.



FIGUR 3

Skematisk oversigt over *multiple hit*-hypotesen.



der tale om patienter, som havde HL og blev behandlet med meget høje stråledoser og obsolete teknikker.

Myokarditis og kardiomyopati

Myokardieskade efter strålebehandling er som anført associeret med beskadigelse af mikrocirkulationen i relation til endotelskade [17]. Akut stråleinduceret myokarditis skyldes inflammation i myokardiet, og der ses reversible ST-segment- og T-taks-ændringer på ekg'et samt ofte let myokardiedysfunktion. Biomarkørværdier i plasma, f.eks. C-reaktivt protein, troponin I og kreatinkinase-MB kan være forhøjede. Der skal udføres ekkokardiografi med måling af systolisk uddrivningsfraktion (EF) og *global longitudinal strain* (GLS), og MR-skanning af hjertet bør overvejes [26]. *Multigated acquisition* (MUGA)-skanning kan have sin plads i rutinekontroller med seriemålinger af EF.

Diffus myokardiefibrose kan forekomme, især efter stråledosis > 25-30 Gy. Der ses både systolisk og diastolisk dysfunktion, ledningsforstyrrelser og autonom kardial dysfunktion. Restriktiv kardiomyopati ses som senstadie efter betydelig myokardiebeskadigelse [14]. Risikoen for, at patienter, som har været udsat for hjertenær strålebehandling, får hjertesvigt, er ca. seks gange så høj som hos søskende, der ikke har været strålebehandlet [27].

I et studie blev 1.820 kræftoverlevende (medianalder 31 år og opfølgningstid 23 år), som var blevet behandlet med antracyclinholdig kemoterapi (n = 1.050), strålebehandling (n = 306) eller begge dele (n = 464), undersøgt med ekkokardiografi (tredimensionel (3D)-EF, GLS og diastolisk funktion). Kun 6% havde nedsat 3D-EF (< 50%). Ved brug af GLS havde 32% af patienter med normal 3D-EF tegn til systolisk dysfunktion og 9% tegn til diastolisk dysfunktion [28].

BIOMARKØRER I PLASMA

Der blev foretaget seriemålinger af de kardiale biomarkører troponin I (TnI) og *brain natriuretic peptide* (BNP) i plasma hos 25 patienter, som havde torakal malignitet og havde fået medianstråledosis mod hjertet på 25 Gy givet med moderne højkonform tredimensionel teknik [29]. Efter den første strålebehandling var der ikke nogen ændringer i biomarkørerne. Ved slutningen af stråleforløbet havde to patienter nonsignifikant forhøjede TnI- og BNP-værdier. Ved første opfølgingsbesøg var TnI normaliseret, mens BNP var let forhøjet og forblev forhøjet ved de efterfølgende kontroller [29].

Der er endnu utilstrækkelig dokumentation til, at man kan anbefale måling af kardiale biomarkører hos patienter, der har fået hjertenær strålebehandling [1, 26]. Der anbefales sædvanlig medicinsk behandling og ekkokardiografisk kontrol, hvis der påvises et fald i EF til under 53% eller et fald på mindst 10% [26].

FOREBYGGELSE OG OPFØLGNING HOS PATIENTER, DER TIDLIGERE HAR FÅET HJERTENÆR STRÅLEBEHANDLING

For størsteparten af de patienter, der har været udsat for hjertenær strålebehandling, er der sket en beskedent forøgelse af den absolutte risiko for at få kardiovaskulære komplikationer, og der synes ikke at være behov for, at de får foretaget regelmæssige kontroller med ekkokardiografi eller MUGA-skanning [3, 6]. Man bør dog have fokus på visse patienter, der er kurativt behandlet for en kræftsygdom, og hvor der i behandlingen tidligere blev givet høj stråledosis til mediastinum (lymfombehandling) eller mod forsiden af hjertet (visse patienter med venstresidig brystkræft), og på overlevende efter kræft i en ung alder/som børn. Klassiske kardiovaskulære risikofaktorer, f.eks. rygning, diabetes, hypertension og dyslipidæmi, bidrager også til øget risiko for kardial sygdom og død efter hjertenær strålebehandling. Ifølge den såkaldte *multiple hit*-hypotese udgør den kardiovaskulære risiko ved adjuverende (bryst)kræftbehandling således summen af risikoen bedømt på de traditionelle risikofaktorer, livsstilsfaktorer og den kardiotoxiske behandling, herunder strålebehandling og kemoterapi (**Figur 3**) [30]. Både før, under og efter kræftbehandling må det vurderes, om patienten har forøget risiko for at få især IHS eller har tegn på udvikling af behandlingskrævende hjerte-kar-sygdom ud fra bl.a. symptomer, objektive fund og traditionelle risikofaktorer [1]. Et samarbejde mellem praktiserende læger, onkologer, hæmatologer og kardiologer er essentielt i forløbet ved udredning og behandling af patienter med kræft, hvor man overvejer at benytte kardiotoxiske kemoterapi og hjertenær strålebehandling.

KONKLUSION

Kræftoverlevende, der har fået hjertenær strålebehandling, har øget risiko for at få kardiovaskulær sygdom med multiple manifestationer. På trods af forbedrede strålebehandlingsteknikker er der stadig behov for fokus på potentielle kardiovaskulære komplikationer samt yderligere forskning på området. Et samarbejde mellem praktiserende læger, hæmatologer, onkologer og kardiologer er essentielt, når det drejer sig om kræftpatienter, der gennemgår potentielt kardiotoxiske behandlingsregimer.

SUMMARY

Kirsten Melgaard Nielsen, Julie I. Helene Borchsenius, Birgitte Vrou Offersen, Seppo W. Langer, Hanne Melgaard Nielsen, Vibeke GuldbRAND Rasmussen & Peter Riis Hansen:

Cardiovascular complications following thoracic radiotherapy in patients with cancer

Ugeskr Læger 2016;178:V05160362

Cardiovascular complications following thoracic radiotherapy in patients with cancer are well described. Advancements in surgery, radiotherapy and systemic treatments have led to an increasing number of cancer survivors and thus an increasing number of patients with long-term side effects of their cancer treatments. This article describes the short- and long-term cardiovascular morbidity and mortality following thoracic radiotherapy and further, optimal cardiovascular assessments and diagnostic tools in asymptomatic and symptomatic patients.

KORRESPONDANCE: Kirsten Melgaard Nielsen.

E-mail: melgaard@dadlnet.dk

ANTAGET: 21. juli 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 26. september 2016

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Lancellotti P, Nkomo VT, Badano L et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1013-32.
- Cuzick J, Stewart H, Peto R et al. Overview of randomized trials comparing radical mastectomy without radiotherapy against simple mastectomy with radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1987; 71:7-14.
- 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: 987-98.
- 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;34:235-43.
- Roychoudhuri R, Robinson D, Putcha V et al. Increased cardiovascular mortality more than fifteen years after radiotherapy for breast cancer: a population-based study. *BMC Cancer* 2007;7:9-18.
- 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;100:167-75.
- Aleman BM, van den Bell-Dusebout AW, de Bruin ML et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007;109:1878-86.
- Bodilsen A, Bjerre K, Offersen BV et al. Importance of margin width in breast-conserving treatment of early breast cancer. *J Surg Oncol* 2016;113:609-15.
- Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. *Radiother Oncol* 2016;118:205-8.
- Appelt AL, Vogelius IR. A method to adjust radiation dose-response relationships for clinical risk factors. *Radiother Oncol* 2012;102:352-4.
- Lorenzen EL, Brink C, Taylor CW et al. Uncertainties in estimating heart doses from 2D-tangential breast cancer radiotherapy. *Radiother Oncol* 2016;119:71-6.
- Maraldo MV, Giusti F, Vogelius IR et al. Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin's lymphoma: an analysis of nine collaborative EORTC-LYSA trials. *Lancet Haematology* 2015;2:E492-E502.
- Yusuf SW, Hassan SA, Mouhayar E et al. Pericardial disease - a clinical review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016;14:525-39.
- Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 743-9.
- Fajardo LF, Stewart JR. Experimental radiation-induced heart disease. I. Light microscopic studies. *Am J Pathol* 1970;59:299-316.
- Imazio M, Brucato A, Cemin R et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med* 2013;369:1522-8.
- Seemann I, Gabriels K, Visser NL et al. Irradiation induced modest changes in murine cardiac function despite progressive structural damage to the myocardium and microvasculature. *Radiother Oncol* 2012;103:143-50.
- Højris I, Overgaard MF, Christensen JJ et al. Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. *Lancet* 1999;23:1425-30.
- Heidenreich PA, Schnittger I, Strauss HW et al. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007;25:43-9.
- Girinsky T, M'Kacher R, Lessard N et al. Prospective coronary heart disease screening in asymptomatic Hodgkin lymphoma patients using coronary computed tomography angiography: results and risk factor analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:59-66.
- Zhang P, Hu X, Yue J et al. Early detection of radiation-induced heart disease using (99m)Tc-MIBI SPECT gated myocardial perfusion imaging in patients with oesophageal cancer during radiotherapy. *Radiother Oncol* 2015;115:171-8.
- Cheng SW, Ting AC, Lam LK et al. Carotid stenosis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:517-21.
- 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;1:928-37.
- Wu W, Masri A, Popovic ZB et al. Long-term survival of patients with radiation heart disease undergoing cardiac surgery: a cohort study. *Circulation* 2013;127:1476-85.
- Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC et al. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2015;107: 10.1093/jnci/djv008.
- 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;15:1063-93.
- Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 2009;339:b4606.
- 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 Coll Cardiol* 2015;65:2511-22.
- Gomez DR, Yusuf SW, Munsell M et al. Prospective exploratory analysis of cardiac biomarkers and electrocardiogram abnormalities in patients receiving thoracic radiation therapy with high-dose heart exposure - role of a 12-lead electrocardiogram in the diagnosis of cardiac tamponade as diagnosed by transthoracic echocardiography in patients with malignant pericardial effusion. *J Thorac Oncol* 2014;9: 1554-60.
- Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ et al. Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1435-41.