

Håndtering af hjertekomplikationer sekundært til medicinsk kræftbehandling

Ann Banke¹, Anne Polk², Dorte Nielsen², Lars Videbæk¹, Ulrik Overgaard³, Emil Loldrup Fosbøl⁴, Merete Vaage-Nielsen⁵, Kirsten Melgaard Nielsen⁶ & Morten Schou⁵

STATUSARTIKEL

- 1.** Hjertemedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital
- 2.** Onkologisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital
- 3.** Klinik for Blodsygdomme, Rigshospitalet
- 4.** Hjertemedicinsk Afdeling, Rigshospitalet
- 5.** Kardiologisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital
- 6.** Afdeling for Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2018;180:V04170269

Traditionel kræftbehandling som stråleterapi og antracyklinbehandling, har igennem årtier været kendt for at kunne medføre kardiovaskulære komplikationer. De senere år har der ligeledes været fokus på kardiovaskulære bivirkninger af nyere kræftbehandlinger som bl.a. trastuzumab [1].

I takt med at befolkningen lever længere, og prognosen for hjerte- og kræftpatienter er forbedret, er prævalensen af en række hjerte- og kræftsygdomme øget [2]. En større andel af kræftpatienterne vil på denne baggrund have kardiovaskulær komorbiditet og øget risiko for kardiovaskulære komplikationer under og efter kræftbehandlingen, hvorved krydsfeltet mellem kardiologi, onkologi og hæmatologi er voksende [1].

I denne artikel beskrives den eksisterende viden om kardiovaskulære komplikationer (kardiotoksicitet) af den medicinske kræftbehandling med fokus på antracykliner, trastuzumab og 5-fluorouracil (5-FU). Eksempler på andre relevante stofgrupper er nævnt i **Tabel 1** [1]. Bivirkninger af strålebehandling er tidligere beskrevet i Ugeskrift for Læger [5].

Kardiotoksicitet kan bl.a. manifestere sig som iskæmiske symptomer, rytmeforstyrrelser eller påvirkning af venstre ventrikels pumpefunktion, eventuelt som symptomatisk hjertesygt (Tabel 1), og kan sætte ind akut (inden for dage), subakut (uger til måneder efter behandlingen) eller adskillige år efter behandlingen. Risikoen for kardiotoksicitet afhænger af både dosis og kombination af kardiotokiske præparater samt indivi-

duelle risikofaktorer og underliggende hjertesygdom (Tabel 2) [1, 6].

ANTRACYKLINER

Et antracyklin er en topoisomerase II-inhibitor, og behandling med antracyklin (Tabel 3) eller beslægtede atracenedioner (mitoxantron) kan medføre kardiotoksicitet [7]. Antracykliner anvendes alene eller i kombination med andre kemoterapeutika ved brystkræft, sarkomer og en række hæmatologiske tilstande. Myocytksaden er afhængig af kumulativ dosis og beskrives ofte som irreversibel, men reversibilitet er set i klinisk praksis [8]. Risikofaktorer for udvikling af kardiotoksicitet er som anført i Tabel 2. Patienten har ofte asymptotisk påvirkning af venstre ventrikels pumpefunktion, peri(myo)karditis, eller hjertesygtsymptomer [1, 7]. Sjældnere ses der rytmeforstyrrelser eller angina. Incidensen af kardiotoksicitet er observeret at være 8% efter 30 års opfølgning hos voksne, der har overlevet en kræftsygdom i barnealderen [9], og lignende incidenser findes ved langtidsopfølgning hos voksne, der er blevet behandlet med antracyklin [7].

De studier, hvor man har undersøgt effekten af primær profylakse med statin, betablokade og angiotensininkonverterende enzym-inhibitorer (ACE-I), er små, af varierende kvalitet og med stor risiko for publikationsbias [10]. Kardioprotektion med dexrazoxan er også omdiskuteret [11]. Optimal behandling af kardiovaskulære risikofaktorer, tilstande og symptomer inden påbegyndelse af behandling med et antracyklin anbefales derfor [1, 3].

Kardiotoksicitet kan opstå både under og op til adskillige år efter en behandling. Hvis enten minor eller major kardiotoksicitet forekommer, er det i observationale studier påvist, at hurtig henvisning til optitrering i ACE-I og betablokade øger sandsynligheden for remission af venstre ventrikels funktion og hjertesygtsymptomer [12]. Ved fald i venstre ventrikels uddrivningsfraktion til < 50% anbefales det, at patienten henvises til en hjertesygtklinik mhp. regelret udredning og behandling af hjertesygt samt ophør med/pausering af antracyklinbehandling. Der vil sædvanligvis være indikation for livslang behandling med ACE-I og betablokade. Genoptagelse af antracyklinbehandling vurderes i relation til kræftens aggressivitet, kemoterapeutiske

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Forekomsten af kardiotoksicitet er veldokumenteret under trastuzumabbehandling.
- ▶ Kardiotoksicitet under 5-fluorouracilbehandling og langtidseffekterne ved behandling med både trastuzumab og antracykliner bygger på relativt få retrospektive opgørelser, og der mangler i høj grad forskning i form af multicenterstudier og dobbeltblindede randomiserede studier. Vores vi-
- den om monitorering er overordentlig sparsom.
- ▶ Pga. flere ældre kræftpatienter og overlevere efter kræft vil forekomsten af kardiotoksicitet med stor sandsynlighed stige.
- ▶ Onkologer, hæmatologer og kardiologer bør indgå i tæt samarbejde om patienter, der har høj risiko for kardiotoksicitet under kræftbehandling.

TABEL 1

Typer af kardiotoksicitet.

Type	Specifikationer	Eksempler på stofgrupper
Nedsat pumpefunktion/hjertesvigt ^a	Minor kardiotoksicitet: fald i LVEF på > 10%-point, men fortsat > 50%, ± hjertesvigsymptomer Major kardiotoksicitet: fald i LVEF til < 50% eller > 10%-point, når LVEF < 50% ved baseline, ± hjertesvigsymptomer	Antracyklinderivater Trastuzumab Tyrosinkinaseinhibitorer Cyclophosphamid
Arteriel iskæmi	Koronararterier: karspasmer, endotelskade, tromboser og følgende rytmefforstyrrelser Mulig generel øget risiko for arterielle tromboser	5-FU Cisplatin VEGF-I
Rytmefforstyrrelser	Atriflimren QT-forlængelse Ventrikulær takarytmie Bradykardi AV-blok	5-FU Arseniktrioxid Tyrosinkinaseinhibitorer Antracyklinderivater Cisplatin
Hypertension	Introducering af ny hypertension Destabilisering af velbehandlet hypertension	VEGF-I Tyrosinkinaseinhibitorer
Perikardiesygdom	Perikarditis Perikardieeffusion: akut eller kronisk	Cyclophosphamid Antracyklinderivater Transretinoinsyre Tyrosinkinaseinhibitorer
Venøs tromboemboli	Især øget risiko ved operation/hospitalisering og permanente venøse katetre Risikoen øges ved kombinationsbehandling	VEGF-I

AV = atrioventrikulært; FU = fluorouracil; LVEF = venstre ventrikels uddrivningsfraktion; VEGF-I = vascular endothelial growth factor-inhibitorer. a) Modificeret efter [3, 4].

alternativer, sværhedsgraden af fald i pumpefunktionen og hjertesvigsymptomer. Fra onkologisk/hæmatologisk side har man mulighed for at øge infusionstiden eller ændre til et liposomalt antracyklin, om end der er sparsom evidens herfor [13]. Svært hjertesvigt, der inkluderer højre ventrikkel, og medfølgende overhydrering kan forekomme [14]. Da prognosen ved hjerte-transplantation tidligt efter en kræftsygdom er dårlig, er man tilbageholdende med dette før fem års recidiv-

frihed er opnået [15]. Venstre ventrikkel *assist device* er en mulighed. Profylaktisk planterbar kardioverter defibrillator kan overvejes hos yngre symptomatiske patienter med en uddrivningsfraktion fra venstre ventrikkel på < 35%. Ved venstresidigt grenblok målt på EKG bør biventrikulær pacemaker desuden overvejes.

TRASTUZUMAB

Trastuzumab anvendes i såvel adjuverende øjemed som ved dissemineret brystkræft og ved metastatisk ventrikulær kræft, når tumoren udtrykker receptoren *human epidermal growth factor receptor 2* (HER-2). Trastuzumab er et antistof, der er rettet mod HER-2 og

TABEL 2

Risikofaktorer for kardiotoksicitet.

Eksisterende hjertesygdom	Hjertesvigt eller asymptotisk venstre ventrikeldysfunktion Isekæmisk hjertesygdom Venstre ventrikel-hypertrofi Hypertension Betydende arytmier, f.eks. ventrikulær takykardi og atrieflimren Kardiomyopatier
Anden kræftbehandling	Tidlige antracyklinbehandling Hjertenær strålebehandling Kombinationskemoterapi
Demografiske og livsstilsrelaterede faktorer	Alder: < 18 år eller > 65 år Familier disposition til kardiovaskulær sygdom Diabetes Dyslipidæmi Rygning Overvægt

TABEL 3

Summering af de hyppigste bivirkninger ved antracyklinderivater, trastuzumab og 5-fluorouracil.

Indholdsstof	Komplikation	Hyppighed, %
Antracyklinderivater F.eks. epirubicin (> 900 mg/m ²), doxorubicin (> 550 mg/m ²) og idarubicin (> 90 mg/m ²) ^a	Akut perimyokarditis Subakut eller kronisk hjertesvigt/nedsat pumpefunktion	< 1 5-10
Trastuzumab	Subakut hjertesvigt/ nedsat pumpefunktion	< 5/11
5-fluorouracil og capecitabin	Myokardieiskæmi, tromboemboli	< 5

a) Risikoen for toksicitet er øget markant over de i parentes angivne doser [1].

fremmer celleproliferation og -vækst og ligeledes findes på kardiale myocytter [16], hvorved myokardiet ved behandling kan påvirkes med udvikling af venstre ventrikeldysfunktion til følge. Risikoen for påvirkningen af myokardiet øges ved tilstedeværelse af kardiovaskulære risikofaktorer og forudgående anden kardiotoksisk behandling. Påvirkningen er dog ofte reversibel, når trastuzumabbehandlingen pauseres eller indstilles [1, 17].

De kliniske symptomer spænder fra asymptomatisk nedsat pumpefunktion af venstre ventrikkel til fulminant hjertesvigt, og kardiotoksicitet ses primært under behandlingen [17]. I randomiserede kliniske studier er forekomsten af symptomatisk hjertesvigt ved trastuzumabbehandling for brystkræft opgjort til 3% med en relativ risiko på 5 og en forekomst af asymptomatisk fald i hjertets pumpefunktion på 11% med en relativ risiko på 2 [18]. Observationelle studier tyder på en mulig højere incidens i uselekterede brystkraeftpopulationer [17, 19]. Evidensen for en klinisk betydning af primær profylakse med betablokade og/eller ACE-I under trastuzumabbehandling er endnu meget begrænset [20]. Kardiotoksicitet inddeltes i minor og major (Tabel 1) på samme måde som ved brug af antracyklin og behandles efter samme retningslinjer [4].

5-FLUOROURACIL OG DERIVATER

Gruppen omfatter 5-FU (intravenøs behandling), capecitabin og S-1 (perorale behandlinger). Stofferne anvendes ofte i kombination med andre kemoterapeutika. Kardiotoksicitet ses hyppigst i form af angina pectoris, men akut koronart syndrom (AKS), hjerterytmeafstyrrelser, nedsat pumpefunktion, hjertestop og pludselig død kan forekomme. I større studier har man fundet en incidens på symptomatisk kardiotoksicitet på 1-5%,

men incidensen kan afhænge af dosis, tidligere hjertesygdom, administrationsform og anden samtidig behandling med kemoterapi [21].

De patofisiologiske mekanismer er relativt ukendte, men karspasmer er en mulig årsag [22]. Elektrokardiografiske studier har vist asymptomatisk myokardiekemi og asymptomatiske arytmier, hvilket tyder på, at subklinsk manifestation kan være hyppig [23]. Kardiotoksicitet forekommer hyppigst i første serie af behandlingen, men kan forekomme på ethvert tidspunkt i forløbet. Symptomdebut sker oftest under behandlingen eller i de første døgn efter. Der findes ingen veldefinerede risikofaktorer, men hjertesygdom og aktiv rygning har i nogle studier været disponerende faktorer [22]. Det anbefales, at patienterne får taget EKG inden behandlingsstart og informeres om at henvende sig ved brystsmerter/åndenød/hjertebanken. Ved misstanke om kardiotoksicitet pauseres behandlingen, og kardiologisk tilsyn/indlæggelse iværksættes. Der ses oftest reversibilitet med symptomophør timer til dage efter behandlingsophør. Observation for AKS anbefales for at udelukke myokardieinfakt. Monitorering med telemetri til symptomfrihed, typisk i 24 timer efter behandling med 5-FU og evt. længere efter behandling med capecitabin og S-1 (længere udskillelsestid) anbefales [1, 3].

Invasiv koronarangiografi, myokardiescintigrafi eller hjerte-CT kan af differentialdiagnostiske grunde være hensigtsmæssigt. I svære tilfælde anbefales ophør med 5-FU, i lettere tilfælde kan dosisreduktion samt antianginaterapi med nitroglycerin og/eller en calciumantagonist overvejes (sparsom evidens), og næste behandling kan foregå under telemetri.

BILLEDDIAGNOSTISK MONITORERING

Monitorering af venstre ventrikels pumpefunktion i et behandlingsforløb kan foretages med ekkokardiografi, *multiple-gated acquisition* (MUGA)-skanning eller MR-skanning. Undersøgelserne har hver for sig fordele og ulemper (Tabel 4), men serielle bestemmelser af hjertets pumpefunktion ved en metode med beskeden undersøgelses- og observatørvariation vil være at foretrække. De tre undersøgelsesmodaliteter har ikke samme normalreference, hvorfor resultater fra forskellige undersøgelsestyper ikke umiddelbart kan sammenlignes [24, 25].

Todimensional ekkokardiografi er behæftet med en betydelig observatørvariation, som mindskes ved tredimensional ekkokardiografi og/eller anvendelse af kontraststof [25]. Der er fortsat beskeden evidens for anvendelse af avancerede ekkokardiografiske mål for diastolisk dysfunktion samt myokardiets forkortningsfraktion (*global longitudinal strain*) til identifikation af tidlige tegn på kardiotoksicitet, og disse mål benyttes ikke rutinemæssigt i dansk klinisk praksis [26]. MUGA-

TABEL 4

Evaluering af billeddiagnostiske modaliteter og biomarkører.

	Tilgængelighed	Præcision	Egnet til serielle målinger	Ulemper
Ekkokardiografi	+++	+(+)	+(+)	Varierende indblik – mulig forbedring ved kontrast/3-d
MUGA-skanning	++	++(+)	++(+)	Bestrålning og udelukkende information om pumpefunktion
MR-skanning	+	+++	+++	Metalimplantater, tilgængelighed
Biomarkører	++	+	++	Endnu ikke evidens for anvendelse

MUGA = *multiple-gated acquisition*.

+++ angiver bedst tilgængelighed, præcision og egnethed til serielle målinger ved sammenligning af modaliteterne, tilsvarende er + dårligst.

skanningens begrænsning er primært, at der ikke opnås oplysninger om øvrige kardiale forhold, som kan have betydning for pumpefunktionen, som f.eks. klappatologi, regional myokardiefunktion og perikardiesyndrome. MR-skanning anses for guldstandarden pga. den høje billede-mæssige oplosning, der giver mulighed for høj præcision i vurderingen af både anatomiske og funktionelle forhold, men tilgængeligheden er fortsat begrænset [24, 25].

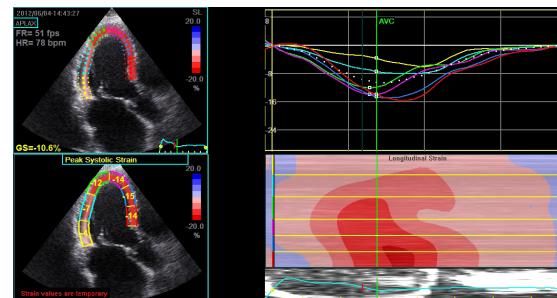
I European Society of Medical Oncology-guidelines foreslås det, at patienter, der er i behandling med trastuzumab og antracykliner, skal have bestemt venstre ventrikels pumpefunktion ved *baseline* og efter henholdsvis 3, 6, 9, 12 og 18 måneder [4]. Dette er imidlertid en ikke-evidensbaseret konsensusanbefaling, og et dansk studie har vist, at man ikke ud fra pumpefunktionen kan forudsige, hvem der får klinisk hjerte-svigt [27].

MONITORING MED KARDIALE BIOMARKØRER

Der foreligger observationelle studier, hvor man foreslår, at man ud fra niveauer af troponiner og natriuretiske peptider kan prædiktere kardiotoksicitet og død ved behandling med antracykliner og trastuzumab [26], men der findes også studier, hvor måling af *brain natriuretic peptide*-niveau ikke kan erstatte en MUGA-skanning ved monitorering [28]. Et enkelt studie har vist, at man ud fra troponinniveau kan identificere de patienter, der har gavn af ACE-I, men studiet har flere metodologiske svagheder [29]. Man har ikke i nogen studier belyst konsekvenserne i form af frataget kemoterapi, recidiv af kræft eller død ved implementering af kardiale biomarkører, og det er ikke undersøgt, hvor mange billeddiagnostiske undersøgelser man kan spare ved at indføre monitorering med kardiale biomarkører. Monitorering med biomarkører i form af troponiner eller natriuretiske peptider anbefales derfor ikke for nuværende, og der er behov for mere forskning på området.

EKG

EKG-optagelse inden behandlingsstart bør overvejes hos alle patienter, som skal gennemgå potentiel kardiotoksisk behandling, og dette kan være udgangspunkt for monitoreringen af patienten, særligt ved behandlinger, hvor der er risiko for QT-forlængelse (Tabel 1) [1]. EKG ved behandlingsstart er ligeledes en del af den overordnede risikostratificering af patienten. Om EKG-monitorering og klinisk stillingtagen til f.eks. asymptotisk *non-sustained* ventrikulær takykardi, atrieflimmen eller første- og andengrads atrioventrikulært blok resulterer i en bedret kardiovaskulær sikkerhed eller øget forekomst af kræftrecidiv pga. seponering af kemoterapi, er uafklaret [30].



Ekkokardiografisk billede til udregning af myokardiets forkortningsfraktion, hvilket primært bruges i forskningssammenhæng inden for kardionkologien.

KONKLUSION

Artiklen omhandler den nuværende viden om forebyggelse, monitorering og behandling af kardiotoksicitet induceret af antracykliner, trastuzumab, 5-FU og dervative. Området er præget af små primært retrospektive studier og ikke evidensbaserede konsensusanbefalinger, hvorfor det er forfatternes konklusion, at der i høj grad mangler data fra multicenterstudier, dobbeltblindede randomiserede studier og større databaser/registre. Det anbefales, at onkologer, hæmatologer og kardiologer arbejder tæt sammen lokalt på dette felt.

SUMMARY

Ann Banke, Anne Polk, Dorte Nielsen, Lars Videbæk, Ulrik Overgaard, Emil Loldrup Fosbøl, Merete Vaage-Nielsen, Kirsten Melgaard Nielsen & Morten Schou:

Management of cardiovascular complications secondary to medical treatment of cancer

Ugeskr Læger 2018;180:V04170269

As the prognoses of both heart and cancer patients have improved along with a longer life expectancy in the general population, the prevalence of both heart- and cancer diseases is increasing. Thus, a larger proportion of cancer patients will have cardiovascular co-morbidity and an increased risk of cardiovascular complications during and after cancer treatment. In this article, the current knowledge on the prevention, monitoring and treatment of cardiotoxicity induced by medical anti-cancer treatment with focus on anthracyclines, trastuzumab and 5-fluorouracil is described.

KORRESPONDANCE: Ann Banke. E-mail: Ann.Banke@rsyd.dk

ANTAGET: 26. oktober 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 12. februar 2018

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

LITTERATUR

- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D 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.
- Sundhedsdatastyrelsen, Dødsårsagsregisteret, Tal og analyse 2015. <http://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/andre-analyser-og-rapporter/doedsaarsagsregisteret> (28. feb 2017).
- Schou M, Videbæk L, Banke A et al. Kardiologisk håndtering af cancerpatienter før, under og efter behandling med kardiotoxiske antineoplastika og strålterapi. Dansk Cardiologisk Selskab, 2016.
- Khoury MG, Douglas PS, Mackey JR et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation* 2012;126:2749-63.

5. Nielsen KM, Borchsenius JI, Offersen BV et al. Kardiovaskulære komplikationer efter hjertenær strålebehandling af kræftpatienter Ugeskr Læger 2016;178:V05160362.
6. Curigliano G, Cardinale D, Suter T et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2012;23(suppl 7):vii155-vii166.
7. Volkova M, Russell R 3rd. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. Curr Cardiol Rev 2011;7:214-20.
8. Appel JM, Sander K, Hansen PB et al. Left ventricular assist device as bridge to recovery for anthracycline-induced terminal heart failure. Congest Heart Fail 2012;18:291-4.
9. 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.
10. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer 2013;13:2900-9.
11. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO et al. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. Cochrane Database Syst Rev 2011;6:CD003917.
12. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. Circulation 2015;131:1981-8.
13. van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN et al. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. Cochrane Database Syst Rev 2010;12:CD005006.
14. Oliveira GH, Dupont M, Naftel D et al. Increased need for right ventricular support in patients with chemotherapy-induced cardiomyopathy undergoing mechanical circulatory support: outcomes from the INTERMACS Registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). J Am Coll Cardiol 2014;63:240-8.
15. Sigurdardottir V, Bjortuft O, Eiskjær H et al. Long-term follow-up of lung and heart transplant recipients with pre-transplant malignancies. J Heart Lung Transplant 2012;31:1276-80.
16. Hudis CA. Trastuzumab – mechanism of action and use in clinical practice. N Engl J Med 2007;357:39-51.
17. Onitilo AA, Engel JM, Stankowski RV. Cardiovascular toxicity associated with adjuvant trastuzumab therapy: prevalence, patient characteristics, and risk factors. Ther Adv Drug Saf 2014;5:154-66.
18. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012;4: CD006242.
19. Chen J, Long JB, Hurria A et al. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. J Am Coll Cardiol 2012;60:2504-12.
20. 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;37:1671-80.
21. Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K et al. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. Cancer Treat Rev 2013;39:974-84.
22. Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M et al. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. BMC Pharmacol Toxicol 2014;15:47.
23. Lestuzzi C, Vaccher E, Talamini R et al. Effort myocardial ischemia during chemotherapy with 5-fluorouracil: an underestimated risk. Ann Oncol 2014;25:1059-64.
24. 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.
25. Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N et al. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. J Clin Oncol 2010;28:3429-36.
26. 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.
27. Nielsen D, Jensen JB, Dombernowsky P et al. Epirubicin cardiotoxicity: a study of 135 patients with advanced breast cancer. J Clin Oncol 1990;8:1806-10.
28. Daugaard G, Lassen U, Bie P et al. Natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline induced reduction in left ventricular ejection fraction. Eur J Heart Fail 2005;7:87-93.
29. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. Circulation 2006;114:2474-81.
30. Rezkalla S, Kloner RA, Ensley J et al. Continuous ambulatory ECG monitoring during fluorouracil therapy: a prospective study. J Clin Oncol 1989;7:509-14.