



© Jeff Metzger / Fotolia.com

Unterschätztes Risiko

Kardiotoxizität onkologischer Therapien

KARIN OECHSLE UND CARSTEN BOKEMEYER

Zytostatika-, Strahlen- und zielgerichtete Therapien greifen oftmals nicht nur den Tumor, sondern auch das Herz von Krebspatienten an. Die Folgen für die Herzfunktion können auch erst Jahre nach der Behandlung zum Vorschein kommen. Deshalb ist eine lebenslange ärztliche Beobachtung der Patienten nötig.

Seit Jahren ist eine Vielzahl Zytostatika- oder Strahlentherapie-induzierter Kardiotoxizitäten bekannt. Dies sind vor allem die Kardiomyopathie, Myokardischämien, Perikarditis oder Herzrhythmusstörungen. Mit der Entwicklung moderner Substanzgruppen, wie den monoklonalen Antikörpern und den Tyrosinkinase-Inhibitoren, hat sich das Bild an Kardiotoxizitäten onkologischer Therapien weiter vervielfältigt. Leider bestehen nur begrenzt pharmakologische Optionen zur Reduktion des Kardiotoxizitätsrisikos oder zur Therapie einer manifesten Kardiotoxizität.

Chemotherapie-induzierte Kardiotoxizität

Die häufigste Form der Chemotherapie-induzierten Kardiotoxizität tritt bei Therapie mit Anthrazyklinen auf. Es wird eine dosisunabhängige, reversible Frühform mit ST-Streckenveränderungen und Rhythmusstörungen, die nur selten klinisch evident werden, von einer dosisabhängigen, nicht reversiblen Spätform unterschieden: der Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie. Diese ist mit steigender Dosis auf morphologischer

Ebene bei den meisten Patienten nachweisbar und entsteht pathogenetisch aus einer Lipidperoxidation der Mitochondrienmembran von Kardiomyozyten, die zur Myokardfibrose führen kann. Die Häufigkeit der Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie scheint unterschätzt, da sie auch erst viele Jahre nach Abschluss der Chemotherapie klinisch evident werden kann und Verlaufskontrollen der Herzfunktion häufig nicht ausreichend lange durchgeführt werden. In einer Langzeitanalyse von M.-Hodgkin-Patienten, die in jungem Alter eine Anthrazyklin-haltige Chemotherapie plus ggf. eine Mediastinalbestrahlung erhalten hatten, zeigte sich, dass die Zahl an Patienten mit klinisch relevanter Einschränkung der Herzfunktion auch nach 20–30 Jahren weiter ansteigt. Das kumulative Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis lag bei diesen Patienten bei 7,9% [Aleman BM et al. 2007].

Der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten einer Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie ist das Überschreiten der kumulativen Schwellendosis, die heute für alle Anthrazykline bekannt ist. Sie ist definiert als die kumulativ applizierte

Dosis, ab der die Kardiomyopathie-Rate über 5% ansteigt. Dies entspricht etwa der Rate an spontaner, nicht Zytostatika-induzierter Kardiomyopathie in vergleichbaren Patientenkollektiven. Die moderneren Anthrazykline, wie Epirubicin, Idarubicin und Mitoxantron, haben zwar eine größere therapeutische Breite als die „klassischen“ Anthrazykline, können aber ab einer bestimmten Schwellendosis ebenfalls eine Kardiomyopathie verursachen.

Neben der kumulativen Gesamtdosis sind wichtige Risikofaktoren für das Auftreten einer Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie: eine hohe Einzeldosis, eine kurze Applikationsdauer durch Bolusgabe, kardiale Vorerkrankungen, ein Diabetes mellitus, ein bestehender Nikotinabusus, ein hohes oder junges Alter und weibliches Geschlecht. Außerdem können eine zusätzliche Mediastinalbestrahlung und die Kombination mit anderen Zytostatika das Risiko erhöhen, wie zum Beispiel die Kombination mit den Oxazaphosphorinen, Cyclophosphamid und Ifosfamid, oder die Kombination mit dem HER2-neu-Antikörper Trastuzumab.

| Zytostatika-induzierte Kardiotoxizitäten | | Tab. 1 |
|--|--|--------|
| Kardiotoxizität | Zytostatika | |
| Arrhythmie | Anthrazykline, 5-Fluorouracil, Paclitaxel, Cisplatin | |
| Bradykardie | Paclitaxel, Ifosfamid | |
| Hypertonie | Cisplatin, Paclitaxel (bis 20%), Etoposid | |
| Kardiomyopathie | Anthrazykline, Cyclophosphamid, Ifosfamid | |
| Myokardischämie | 5-Fluorouracil, Cisplatin, Anthrazykline, Vincaalkaloide | |
| Perikarditis | Anthrazykline, Actinomycin D, Cyclophosphamid/Ifosfamid | |

Außer den Anthrazyklinen können auch zahlreiche andere Zytostatika kardiotoxische Effekte hervorrufen. Unter Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) oder seinem oralen Derivat, Capecitabin, treten bei etwa 2 % der Patienten Myokardischämien auf, die sich von subklinischen ST-Streckenveränderungen bis zum akuten Myokardinfarkt manifestieren können. Das Risiko steigt bei Patienten mit vorbestehender koronarer Herzkrankung oder in der Kombination mit Cisplatin auf bis zu 15 % an. Der Therapieabbruch ist meist die einzige Option bei Patienten mit manifesten Myokardischämien, da Risikoreduktionen durch Gabe von Nitraten bzw. Kalziumantagonisten, die Umstellung auf wöchentliche Applikationsschemata oder die Kombination mit Folsäure nicht gesichert sind. Beim zweiten 5-FU-Derivat UFT ist die Kardiotoxizität wahrscheinlich geringer ausgeprägt als beim klassischen 5-FU. Der in Deutschland nicht zugelassene Thymidylat-Synthase-Inhibitor Raltitrexed scheint sogar gar keine kardiotoxischen Effekte auszulösen, was auf nicht Thymidylat-Synthase-vermittelte Mechanismen bei der 5-FU-induzierten Kardiotoxizität schließen lässt.

Eine Übersicht über die wichtigsten Zytostatika-induzierten kardialen Nebenwirkungen zeigt Tab. 1.

Chemotherapie-induzierte Kardiomyopathie

Aufgrund der begrenzten medikamentösen Möglichkeiten zur Kardioprotektion sollte die Therapieentscheidung für eine potenziell kardiotoxische Chemotherapie immer eine individuelle Risikoabschätzung beinhalten. Während bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz

NYHA IV der Einsatz einer potenziell kardiotoxischen Therapie generell nicht empfohlen wird, sollte bei Patienten ohne kardiologische Vorerkrankung bzw. bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz < NYHA III vor Beginn der Therapie eine risikoadaptierte Diagnostik durchgeführt werden. Die Standardmethodik zur Erfassung der Herzfunktion ist hierbei weiterhin die Echokardiografie. Zusätzlich sind eine Blutdruckmessung, ein EKG, Labordiagnostik und eine Röntgenaufnahme des Thorax nötig, um Risikofaktoren zu erfassen. Eine Verlaufskontrolle mittels Echokardiografie wird derzeit bei Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von > 50 % vor Therapiebeginn spätestens bei Erreichen der kumulativen Schwellendosis und bei Patienten mit einer LVEF < 50 % vor jedem neuen Anthrazyklin-haltigen Chemotherapiezyklus empfohlen. Bei einem Abfall der LVEF um > 10 % oder einer Reduktion der LVEF unter 40–45 % in Ruhe sollte man einen Abbruch der Anthrazyklin-Therapie erwägen.

Seit Jahren werden Serummarker zur Früherkennung einer Anthrazyklin-induzierten Kardiotoxizität untersucht. Ein Anstieg der Serumspiegel von Troponin I oder von B-typischem natriuretischem Peptid (BNP) gelten heute zwar als prädiagnostisch für einen späteren kardiomyopathiebedingten Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion, der endgültige Stellenwert und vor allem die klinisch relevanten Grenzwerte sind aber noch nicht ausreichend definiert, sodass diese Messungen derzeit nicht Einzug in die klinische Routine halten sollten [Dolci A et al. 2008].

Die einzige kardioprotektive Substanz, deren Einsatz in Addition zur Chemo-

therapie in bestimmten Therapiesituationen in internationalen Leitlinien empfohlen wird, ist Dexrazoxan. Dexrazoxan ist seit 2007 in Deutschland zur Vorbeugung von chronischer kumulativer Kardiotoxizität durch Verwendung von Doxorubicin oder Epirubicin bei Patienten mit fortgeschrittener und/oder metastasierter Krebserkrankung nach vorheriger Anthrazyklin-haltiger Behandlung zugelassen. Zugrunde lag eine randomisierte Studie an mit einer kumulativen Doxorubicin-Dosis von 250 mg/qm vorbehandelten Mammakarzinom-Patientinnen, die eine erneute Anthrazyklin-Therapie mit oder ohne zusätzliches Dexrazoxan erhielten [Marty M et al. 2006]. Es fand sich eine signifikante Reduktion klinisch relevanter Kardiotoxizität von 39 auf 13 % durch die Addition von Dexrazoxan ohne Einfluss auf die Effektivität der Chemotherapie. Da sechs der sieben vorliegenden randomisierten Studien zum Einsatz von Dexrazoxan an Mammakarzinom-Patientinnen durchgeführt wurden, kann keine generelle Empfehlung für den Einsatz bei anderen Tumorentitäten ausgesprochen werden. Die ASCO (American Society of Clinical Oncology)-Leitlinien empfehlen den Einsatz von Dexrazoxan nur bei Patienten nach Überschreiten einer kumulativen Anthrazyklin-Dosis von > 300 mg/m², die von einer Therapiefortsetzung profitieren [Hensley ML et al. 2009].

Eine weitere Option zur Kardioprotektion ist der Ersatz der „klassischen“ Anthrazykline durch liposomal verkapselte Derivate. Allerdings ist die vergleichbare Effektivitätsdosis zu den konventionellen Anthrazyklinen nicht für alle Tumorentitäten und Therapiekonzepte etabliert. Ein randomisierter Vergleich zwischen „klassischem“ Anthrazyklin und dem liposomalen Vertreter im Rahmen von Phase-III-Studien liegt nur für einzelne Regimes und Tumorentitäten vor, sodass der Austausch der klassischen Substanzen durch liposomale Anthrazykline nicht grundsätzlich empfohlen werden kann.

Die therapeutischen Optionen bei einer klinisch relevanten Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie sind sehr begrenzt, sodass die Beendigung der Anthrazyklin-Therapie meist die wichtigste Maßnahme bei manifester Kardiotoxizi-

tät bleibt. Die weiteren Therapieoptionen entsprechen im Wesentlichen den allgemeinen kardiologischen Richtlinien zur Therapie der Herzinsuffizienz mit ACE-Hemmern, β -Blockern und Diuretika.

In einer Studie an 201 Patienten mit Anthrazyklin-induzierter Kardiomyopathie (LVEF < 45 %) erzielte die Gabe von Enalapril bei fehlenden Kontraindikationen, und wenn möglich auch von Carvedilol bei insgesamt 42 % der Patienten eine komplette Erholung der LVEF. Interessanterweise lag die Erholungsrate bei Patienten, bei denen mit der kardiologischen Therapie innerhalb von 1–2 Monaten begonnen wurde, bei 62 %, während bei Therapiebeginn nach > 4 Monaten nur noch bei 7 % der Patienten eine Erholung der Herzfunktion erreicht werden konnte [Cardinale D et al. 2010]. Neben der engmaschigen kardiologischen Diagnostik ist also auch die frühzeitige Einleitung kardiologischer Therapien von entscheidender Bedeutung.

Kardiotoxizität zielgerichteter Therapien

Mit der Entwicklung von einer Vielzahl neuer, sog. zielgerichteter Therapien in der Behandlung von Malignomen hat sich das Spektrum potenziell auftretender Kardiotoxizitäten deutlich erweitert. Seit Jahren bekannt ist bei der Applikation von monoklonalen Antikörpern die Kreislaufdysregulation durch Hypotension im Rahmen einer Zytokinausschüttung mit Fieber, Schüttelfrost, Bronchospasmus und Hypoxie.

Die Beobachtung, dass die Kombination des HER2-neu-Antikörpers Trastuzumab mit Anthrazyklinen bei Mammakarzinom-Patientinnen zu einer erhöhten Rate an Kardiotoxizität mit 16 % gegenüber 3 % bei alleiniger Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie führt, zeigte erstmals das direkte kardiotoxische Potential zielgerichteter Therapien. Die Trastuzumab-induzierte Kardiomyopathie ist nicht streng dosisabhängig, weist keine ultrastrukturellen Veränderungen auf und zeigte eine hohe Erholungsrate 2–4 Monate nach Beendigung der Therapie. Da unter dem ebenfalls gegen HER2-gerichteten Tyrosinkinase-Inhibitor Lapatinib eine geringere Kardiotoxizitätsrate beschrieben wird, werden neben direkt HER2-vermittelten Mechanismen

| Beispielhafte Kardiotoxizitäten zielgerichteter Substanzen | | Tab. 2 |
|--|---|--------|
| Kardiotoxizität | Substanz | |
| Myokardischämie | Sunitinib, Sorafenib, Erlotinib, Bevacizumab | |
| Angioödem | Imatinib, Dasatinib, Trastuzumab | |
| Arrhythmie | Sunitinib, Sorafenib, Trastuzumab, Imatinib | |
| Arterielle Hypertonie | Bevacizumab, Sunitinib | |
| Arterielle vaskuläre Ereignisse | Bevacizumab | |
| Bradykardie | Thalidomid | |
| Hypotonie | Monoklonale Antikörper (Zytokinausschüttung) | |
| Kardiomyopathie | Trastuzumab | |
| Kongestives Herzversagen | Trastuzumab, (Imatinib) | |
| QT-Zeit-Verlängerung | Nilotinib, Dasatinib, Lapatinib, Arsentrioxid, Vorinostat | |
| Perikarderguss | Dasatinib | |
| Ventrikuläre Dysfunktion | Sunitinib, Sorafenib, Dasatinib, Lapatinib, Trastuzumab, Imatinib | |
| Venöse Thrombembolien | Erlotinib, Lenalidomid, Thalidomid | |

nach [Yeh ET et al. 2009; Cheng H et al. 2010; Albini A et al. 2010]

zusätzlich HER2-unabhängige, antikörpervermittelte Mechanismen vermutet [Yeh ET et al. 2009].

Nach Applikation des Anti-VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)-Antikörpers Bevacizumab wurden erhöhte Raten an arterieller Hypertonie (bis 35 %), Herzversagen (1–2 %) Myokardischämien (ca. 2 %), und anderen arteriellen thrombembolischen Ereignissen (ca. 4 %) beschrieben. Der Mechanismus der durch verschiedene antiangiogenetische Therapeutika ausgelöste arteriellen Hypertonie ist derzeit nicht vollständig bekannt. Es wird eine VEGF-vermittelte Reduktion der Nitritoxid-Produktion und damit die Einschränkung der Vasodilatationsfähigkeit vermutet; diskutiert werden aber auch Effekte am Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Präklinische Untersuchungen zeigen, dass die Bevacizumab-induzierte kardiale Dysfunktion bis zum Herzversagen zum einen indirekt durch unkontrollierte, wiederum ebenfalls Bevacizumab-induzierte Hypertonien verursacht werden. Zum anderen reduziert die Angiogenese-Hemmung auch direkt die Adaptionsfähigkeit des Myokards an erhöhte Drücke. Als Ursache für die arteriellen thrombembolischen Komplikationen von Bevacizumab wird diskutiert: die Hemmung

der VEGF-vermittelten Proliferation der Endothelzellen mit endothelialer Dysfunktion nach Mikrotraumen und erhöhte Gewebefaktoraktivität durch freiliegendes subendotheliales Kollagen [Yeh ET et al. 2009; Cheng H et al. 2010].

Auch gegen VEGFR (VEGF-Rezeptor) gerichtete Tyrosinkinase-Inhibitoren können über verschiedene Mechanismen kardiovaskuläre Nebenwirkungen hervorrufen, auch wenn hier teilweise noch widersprüchliche Daten vorliegen. Im Rahmen klinischer Studien sind zum Beispiel für Sunitinib Raten an relevanter arterieller Hypertonie von 15–50 %, sowie an klinisch manifester Einschränkung der Herzfunktion von 2–25 % beschrieben worden. Dies bestätigte eine systematische Analyse von 86 Patienten mit Sunitinib- oder Sorafenib-Therapie bei metastasiertem Nierenzellkarzinom, die gezielt ein kardiologisches Monitoring erhielten. Hier wurden unter Therapie EKG-Veränderungen bei 40 %, messbare kardiovaskuläre Ereignisse bei 34 % und klinisch manifeste Beschwerden bei 18 % der Patienten gefunden. Alle kardiovaskulären Ereignisse waren bei adäquater Therapie reversibel und ohne Auswirkung auf das Gesamtüberleben [Schmidinger M et al. 2008]. In einer weiteren retrospektiven Analyse lag unter Therapie

mit Sunitinib die Rate an Hypertensionen III bei 10 %, an Einschränkungen der LEVF bei 70 % und an kongestivem Herzversagen bei 7 %. In der multivariaten Analyse erwiesen sich eine vorbekannte Hypertonie und koronare Herzkrankungen als negative prädiktive Faktoren [Di Lorenzo G et al. 2009].

Auch für eine Vielzahl weiterer Tyrosinkinase-Inhibitoren oder für andere moderne Substanzen sind in Toxizitätsanalysen klinischer Studien oder in kleineren gezielten Analysen verschiedene kardiovaskuläre Effekte aufgetreten. Tab. 2 gibt einen Überblick über das Spektrum dieser Kardiotoxizitäten. Insgesamt müssen aber für die meisten aufgeführten Substanzen gezielte, kardiologisch überwachte Analysen folgen, um Inzidenz, Ausmaß und klinische Relevanz dieser kardiotoxischen Effekte abschließend definieren zu können.

Zur Prophylaxe oder Therapie von Kardiotoxizitäten zielgerichteter Therapien existieren bisher keine offiziellen Empfehlungen. In aktuellen Review-Arbeiten, die die bisherigen Daten zu potenziellen Kardiotoxizitäten von modernen onkologischen Therapiestrategien analysierten, werden vor, während und nach Therapie, sowie im Rahmen der Nachsorge Blutdruckmessungen, Röntgen-Thorax, EKG und Echokardiografie empfohlen [Yeh ET et al. 2009; Noonan DM et al. 2010]. Konkrete Bestimmungen zur Häufigkeit der Untersuchungen während der Therapie und im Rahmen der Nachsorge bzw. zur risikoadaptierten Diagnostik existieren bisher nicht. Bis zum Vorliegen weiterer Erkenntnisse gilt es, die Patienten unter Therapie mit potenziell kardiotoxischen Therapien entsprechend dem individuellen Risikoprofil engmaschig internistisch bzw. kardiologisch zu überwachen, um frühzeitig eine adäquate kardiologische Therapie einleiten zu können.

Strahlentherapie-induzierte Kardiotoxizität

Auch bei der Strahlentherapie-induzierten Kardiotoxizität muss eine akute Form, die sich meist in einer Perikarditis manifestiert, von chronischen Formen unterschieden werden, die erst lange nach Ende der Bestrahlung evident werden können. Pathophysiologisch bildet die

Schädigung der Gefäßintima durch freie Radikale mit konsekutiver Entzündungsreaktion die Grundlage für Langzeiteffekte, wie Myokardfibrose, koronararterielle Lumenverengungen, Störungen im Reizleitungssystem und typischerweise Klappendestruktionen.

Durch die Entwicklung modernerer Bestrahlungstechniken kann das Kardiotoxizitätsrisiko zwar gesenkt werden, es bleibt aber, vor allem nach synchroner systemischer Chemotherapie, ein Langzeitkardiotoxizitätsrisiko, dessen Ausmaß bei den modernen Bestrahlungstechniken abschließend erst in mehreren Jahrzehnten definiert werden kann. Eine amerikanische Analyse evaluierte die Daten von über 100.000 Mammakarzinom-Patientinnen aus den Jahren 1973–2001 nach einer adjuvanten Strahlentherapie und fand eine abnehmende Rate der kardialen Mortalität mit dem Diagnosezeitraum Mortalitätsrate 1,58 vs. 1,2 für < 10 vs. > 15 Jahre Nachbeobachtung [Darby SC et al. 2005]. Inwieweit diese reduzierte Rate auf die verminderte Toxizität der modernen Bestrahlungsmodalitäten oder auf die verkürzte Nachbeobachtungszeit zurückzuführen ist, müssen zukünftige Untersuchungen zeigen. In einer europäischen Analyse von über 7.000 Mammakarzinom-Patientinnen wurde gezeigt, dass bei Patientinnen, die in den 70-iger Jahren bestrahlt worden waren, das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen um das 1,5-Fache erhöht war, während dieser Unterschied bei den in den 80-iger Jahren bestrahlten Patientinnen nicht mehr signifikant war [Hoening MJ et al. 2007].

Auch die Möglichkeiten der Prophylaxe und Therapie der Strahlentherapie-induzierten Kardiotoxizität sind bis heute sehr begrenzt, sodass die strenge Indikationsstellung in Abwägung potenzieller Risikofaktoren der Patienten, wie kardiale Vorerkrankungen, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und Nikotinabusus, weiter von entscheidender Bedeutung bleibt. Die Nachsorge von Patienten nach einer thorakalen Bestrahlung, insbesondere in Kombination mit systemischer Chemotherapie, sollte außerdem lebenslang kardiologische Verlaufskontrollen beinhalten, um mögliche kardiale Spätfolgen frühzeitig zu erkennen.

Zusammenfassung

Obwohl die meisten Zytostatika- oder Strahlentherapie-induzierten Kardiotoxizitäten seit vielen Jahren bekannt sind, wird die langfristige Bedeutung dieser Effekte im klinischen Alltag weiterhin unterschätzt. Mit der Entwicklung moderner zielgerichteter Substanzen hat sich das Spektrum an potenziell kardiotoxischen Therapien in der Onkologie außerdem weiter vervielfältigt. Da pharmakologische Optionen zur Reduktion des Kardiotoxizitätsrisikos oder zur Therapie einer manifesten Kardiotoxizität nur sehr begrenzt zur Verfügung stehen, sollte eine genaue Abwägung zwischen der potenziellen Effektivität einer geplanten onkologischen Therapie und dem individuellen Risikoprofil der Patienten für das Auftreten einer kardialen Nebenwirkung einen essentiellen Bestandteil der Therapieplanung darstellen. Patienten unter potenziell kardiotoxischer Therapie, auch mit modernen zielgerichteten Substanzen, müssen engmaschig internistisch überwacht und frühzeitig einer kardiologischen Diagnostik und Therapie zugeführt werden. Die kardiologische Überwachung sollte, insbesondere nach Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie und/oder thorakaler Radiatio, lebenslang fortgeführt werden.

Literatur online unter
www.im-focus-onkologie.de

Autoren:

Dr. med. Karin Oechsle, Hamburg
Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer, Hamburg

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Karin Oechsle
Klinik und Poliklinik für Onkologie, Hämatologie, KMT
mit Sektion Pneumologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Hubertus-Wald-Tumorzentrum
Universitäres Cancer Center Hamburg
Martinistr. 52, 20246 Hamburg
E-Mail: k.oechsle@uke.uni-hamburg.de

Für die Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS)
Internet: www.asors.de

Literatur:

1. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van't Veer MB, Baaijens MH, de Boer JP, Hart AA, Klokman WJ, Kuenen MA, Ouwens GM, Bartelink H, van Leeuwen FE. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007; 109: 1878–86.
2. Dolci A, Dominici R, Cardinale D, Sandri MT, Panteghini M. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *Am J Clin Pathol* 2008; 130: 688–95.
3. Marty M, Espié M, Llombart A, Monnier A, Rapoport BL, Stahalova V; Dexrazoxane Study Group. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2006; 17: 614–22.
4. Hensley ML, Haggerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, Cohen GI, Emami B, Gradishar WJ, Mitchell RB, Thigpen JT, Trotti A 3rd, von Hoff D, Schuchter LM. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* 2009; 27: 127–45.
5. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, Rubino M, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 213–20.
6. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2231–47.
7. Cheng H, Force T. Molecular mechanisms of cardiovascular toxicity of targeted cancer therapeutics. *Circ Res* 2010; 106: 21–34.
8. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, Bojic A, Bojic M, Schukro C, Ruhsam M, Hejna M, Schmidinger H. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5204–12.
9. Di Lorenzo G, Autorino R, Bruni G, Carteni G, Ricevuto E, Tadini M, Ficarella C, Romano C, Aieta M, Giordano A, Giuliano M, Gonnella A, De Nunzio C, Rizzo M, Montesarchio V, Ewer M, De Placido S. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann Oncol* 2009; 20: 1535–42.
10. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 14–25.
11. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005; 6: 557.
12. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, et al. Long term risk of cardiovascular disease in 10-years survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 365.