

SúčasnÉ možnosti včasnÉho záchytu kardiotoxicity cytostatickej liečby

Current Possibilities of Early Detection of Cardiotoxicity of Cytostatic Treatment

Balážová K.¹, Kubincová D.²

¹ Oddelenie všeobecnej kardiológie, Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb a.s., Banská Bystrica, Slovenská republika

² Hematologické oddelenie, Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Kardiotoxicita onkologickej liečby sa v súčasnosti dostáva do popredia vďaka nárastu dlhodobo prežívajúcich onkologických pacientov. Týka sa to pacientov v detskom ako aj v dospelom veku. Pri liečbe pacientov treba v prvom rade myslieť na zachovanie efektívnosti liečby, ktorá nemôže ísť na úkor bezpečnosti. Kľúčovým problémom je včasné odhalenie kardiotoxicity. **Cieľ:** V našej práci sme chceli zistiť, či vzostup biomarkerov po podaní cytostatickej liečby s antracyklínmi dokáže predikovať neskorší nárast rozmeru ľavej komory (ĽK) a pokles ejekčnej frakcie ľavej komory (EF ĽK). **Materiál a metódy:** Sledovali sme 36 onkologických pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom, ktorí dostali antracyklínovú liečbu. Po skončení liečby sme stanovovali kardiologické biomarkery – vysokosenzitívny troponín I a N-terminálny prohormón mozgového natriuretického peptidu (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide – NT-proBNP) a realizovali echokardiografické vyšetrenie. **Výsledky:** Zaznamenali sme štatisticky významnú súvislosť medzi stúpajúcou hodnotou troponínu, NT-proBNP a nárastom rozmeru ĽK pred liečbou a 3 mesiace po skončení liečby. Bola zaznamenaná aj významná súvislosť medzi tendenciou k miernemu poklesu EF ĽK a nárastom rozmeru ĽK. Nebola však zaznamenaná žiadna súvislosť medzi vyššou kumulatívnou dávkou antracyklínu a nárastom rozmeru ĽK. Štatisticky významnú súvislosť sme zaznamenali jedine medzi vyššou kumulatívnou dávkou antracyklínu a stúpajúcou hodnotou troponínu I. **Záver:** U onkologických pacientov, ktorí dostávali liečbu antracyklínmi, má význam sledovať biomarkery – troponín a NTpBNP na včasný záchyt kardiotoxicity. Takisto je prínosom pravidelné echokardiografické vyšetrenie u týchto pacientov. Všetko naše úsilie by malo smerovať ku skorému zahájeniu kardioprotektívnej liečby, ktorá dokáže zabrániť rozvoju závažného srdcového zlyhávania.

Kľúčové slová

kardiotoxicita – antracyklíny – kardiomyopatia – chemoterapia – srdcové zlyhanie – onkologická liečba

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Katarína Balážová

Oddelenie všeobecnej kardiológie
Stredoslovenský ústav srdcových
a cievnych chorôb a.s.

Cesta k nemocnici 1
974 01 Banská Bystrica
Slovenská republika
e-mail: balazova.katarina@suscch.eu

Obdržané/Submitted: 6. 11. 2019

Prijaté/Accepted: 19. 2. 2020

doi: 10.14735/amko2020208

Summary

Background: Due to growing long-term survival rate of oncologic patients, there is increased interest in cardiotoxicity of oncologic treatment among medical professionals. It is concerning both paediatric and adult patients. When prescribing oncologic treatment, there should be focus on the efficacy and safety of the used drugs. Nowadays, the main problem is early diagnosis of cardiotoxicity. **Purpose:** In our work we wanted to investigate whether the increase in biomarkers after the cytostatic therapy with anthracyclines can predict further increase in the left ventricular volume and decrease of the left ventricular ejection fraction. **Materials and methods:** We were monitoring 36 patients with the diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma who received therapy with anthracyclines. After the therapy we were measuring the cardiac biomarkers NT-proBNP and high-sensitivity troponin I and performed echocardiography. **Results:** In our group of patients there is a statistically significant correlation between increased levels of troponin I, NT-proBNP and increment of the left ventricular volume measured before the treatment and 3 months after the treatment. There is also a significant inverse correlation between the left ventricular volume and left ventricular ejection fraction. There was no relationship between higher cumulative doses of anthracyclines and the increment of the left ventricular volume. There is a significant correlation between higher cumulative doses of anthracyclines and higher levels of troponin I. **Conclusion:** The measurement of biomarkers troponin I and NT-proBNP should be considered for an early diagnosis of cardiotoxicity in oncologic patients. Echocardiography is also beneficial for the diagnosis in these patients. All efforts after the diagnosis should be focused on the therapy with cardioprotective drugs, which can prevent the development of severe heart failure.

Key words

cardiotoxicity – anthracyclines – cardiomyopathy – chemotherapy – heart failure – oncologic treatment

Úvod

V súčasnosti zaznamenávame výrazný nárast vyliečených onkologických pacientov. Vzhľadom na to, že pacienti po úspešnej onkologickej liečbe prežívajú dlhodobo, začíname sa stretávať s pacientmi, u ktorých sa môžu prejaviť neskoré kardiotoxické dôsledky liečby. Tieto sa týkajú všetkých pacientov, ale najmarkantnejšie sú najmä u pacientov v detskom veku. Preto sa významnou otázkou stáva bezpečnosť protinádorovej liečby. Kľúčovou najmä z hľadiska dlhodobej prognózy je kardiovaskulárna bezpečnosť. Pri liečbe pacientov treba v prvom rade myslieť na zachovanie efektívnosti liečby, ktorá však nemôže ísť na úkor bezpečnosti. Pokiaľ nedôjde k vyliečeniu onkologického ochorenia, prognóza pacientov je nepriaznivá. Veľmi dôležitou sa však stáva aj kvalita života týchto pacientov. Tiež túto môžu nepriaznivo ovplyvniť nežiadúce účinky liečby. Týka sa to ako protinádorovej liečby, tak aj inej liečby. Navyše aj samotné onkologické ochorenie môže spôsobiť poškodenia srdca a ciev.

Samotná liečba kardiovaskulárnych komplikácií je často limitovaná onkologickým ochorením. Uvedená problematika sa preto stáva predmetom multidisciplinárnej spolupráce medzi onkológom, kardiológom a ďalšími, najmä chirurgickými odborníkmi [1,2].

Všeobecne delíme kardiovaskulárne komplikácie onkologickej liečby na 9 skupín:

1. myokardiálna dysfunkcia a srdcové zlyhanie;
2. koronárna choroba srdca;
3. chlopňové chyby;
4. arytmie, najmä pri liekoch, ktoré predlžujú QT interval;
5. arteriálna hypertenzia;
6. tromboembolická choroba;
7. periférne arteriálne ochorenie a cievna mozgová príhoda;
8. pľúcna hypertenzia;
9. perikardiálne komplikácie [1].

Cieľ

V našej práci sme chceli zistiť, či vzostup biomarkerov po podaní cytostatickej liečby s antracyklínmi dokáže predikovať neskorší nárast rozmeru ľavej komory (ĽK) a pokles ejekčnej frakcie ľavej komory (EF ĽK).

Metodika práce

V uvedenej práci sme prospektívne sledovali onkologických pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom, ktorý dostali chemoterapiu s antracyklínmi. Sledovali sme kardiologické biomarkery – vysoko-senzitívny troponín I a NT-proBNP – a ich možný vplyv na včasný záchyt kardiotoxicity. Pacienti pred zaradením do sledovania podpísali informovaný súhlas.

Biomarkery sme odoberali po skončení liečby antracyklínom. NT-proBNP sme stanovovali elektrochemiluminiscenčnou imunoanalýzou na prístroji Cobas e411 (ROCHE). Normálne hodnoty NTproBNP v našom biochemickom laboratóriu

sú 0,0–125,0 pg/ml, pre vylúčenie akútneho srdcového zlyhávania < 300 pg/ml, pre potvrdenie akútneho srdcového zlyhávania – vek < 50 rokov > 450 pg/ml, vek 50–75 rokov > 900 pg/ml, vek > 75 rokov > 1 800 pg/ml. Vysoko-senzitívny troponín sme stanovovali chemilumiscenčnou imunoanalýzou na prístroji Architect i1000 (Abbott). Normálne hodnoty v našom biochemickom laboratóriu sú 0,0–34,2 ng/ml. Echokardiografické vyšetrenie sme realizovali na prístroji EPIQ 7 (Philips). Každého pacienta sme vyšetrili na kardiologickej ambulancii.

Realizovali sme stratifikáciu rizika pacientov, elektrokardiografické vyšetrenie a následne pomocou pravidelného transtorakálneho echokardiografického sledovania sme sa zamerali na rozvoj prípadnej včasnej kardiotoxicity u týchto pacientov. Pacientom sme previedli vyšetrenie po skončení liečby a následne 3 mesiace po nej. Vzhľadom na krátky časový interval sledovania sme nemohli zaznamenať prípadný rozvoj neskorkej kardiotoxicity. Údaje o echokardiografickom vyšetrení pred zahájením liečby sme získali z dostupnej zdravotnej dokumentácie retrospektívne, nakoľko nebolo realizované na našej ambulancii.

Na štatistické spracovanie súboru sme použili MS Excel s rozšírením XLSTAT: pre vyhodnotenie závislostí bol využitý korelačný test pre Spearmanove korelačné koeficienty. Za štatisticky významnú sme považovali hodnotu $p < 0,05$.

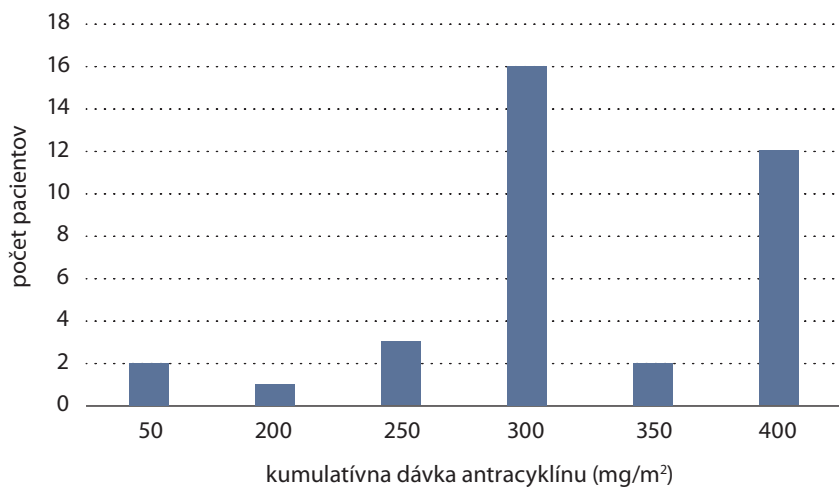
Výsledky

Sledovali sme súbor pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom, ktorí boli liečení na hematologickom oddelení alebo ambulancii Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica a ukončili chemoterapiu, ktorá mala v schéme podávanie antracyklínu od septembra 2017 do decembra 2018. Všetci pacienti podpísali pred zaradením do sledovania informovaný súhlas. Celkovo sme v našom súbore sledovali 36 pacientov, z toho 20 mužov a 16 žien.

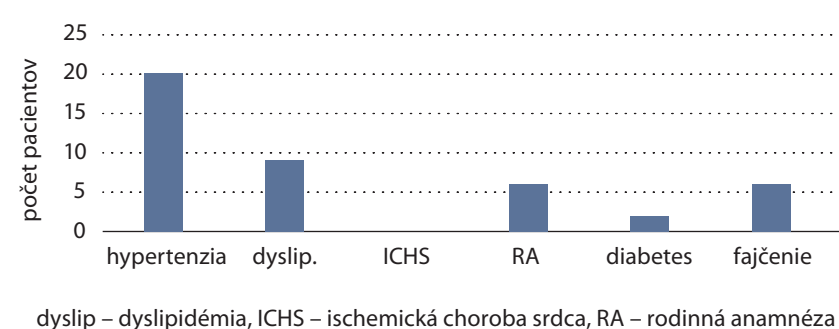
Priemerný vek 55,083 rokov (19–79 rokov). Po ukončení liečby antracyklínom sme u pacientov odobrali NT-proBNP a vysokosenzitívny troponín. U všetkých pacientov bolo realizované echokardiografické vyšetrenie pred zahájením onkologickej liečby, následne sme previedli kontrolné echokardiografické vyšetrenie po ukončení chemoterapie a 3 mesiace od ukončenia liečby. U žiadneho z nami sledovaných pacientov nebol zásadný rozdiel v echokardiografických parametroch tesne po ukončení chemoterapie, preto sme následne porovnali len parametre po 3 mesiacoch od ukončenia liečby. Jeden pacient počas sledovania zomrel na základné ochorenie. Nešlo o kardiotoxicitu chemoterapie. Dvaja pacienti dostali nižšiu kumulatívnu dávku antracyklínu – 50 mg/m², nakoľko dostávali liečbu formou kombinovaného protokolu. Jeden pacient dostal kumulatívnu dávku doxorubicínu 200 mg/m², následne ešte 14 mg/m² mitoxantrónu. Jeden pacient podstúpil po dokončení cyklu chemoterapie s doxorubicínom v kumulatívnej dávke 400 mg/m² ešte ďalšiu chemoterapiu bez antracyklínu a následne úspešnú autológnu transplantáciu kostnej drene (graf 1). Dvaja pacienti dostávali následne po chemoterapii aj rádioterapiu.

Zamerali sme na stratifikáciu pacientov z hľadiska prítomnosti rizikových faktorov kardiovaskulárnych ochorení – hypertenzia, dyslipoproteinémia, diabetes, fajčenie, pozitívna rodinná anamnéza z hľadiska kardiovaskulárnych ochorení (graf 2). V našom súbore žiadny z liečených pacientov nemal ischemickú chorobu srdca.

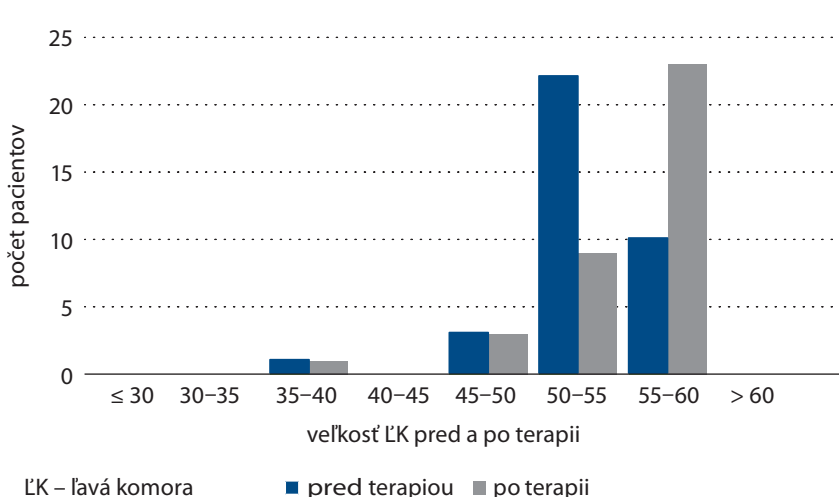
Veľkosť rozmeru ľK v mm pred liečbou antracyklínom a 3 mesiace po skončení liečby je znázornená na grafe 3.



Graf 1. Kumulatívna dávka antracyklínu.



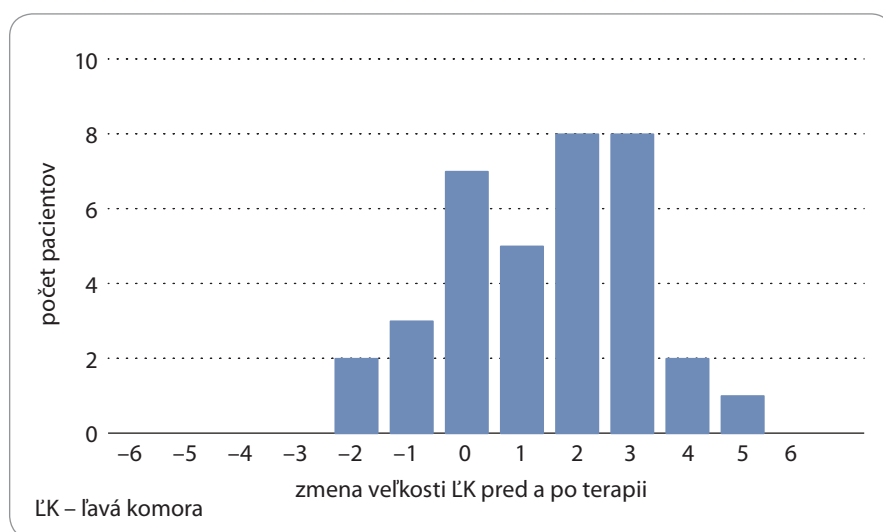
Graf 2. Výskyt rizikových faktorov v skupine pacientov.



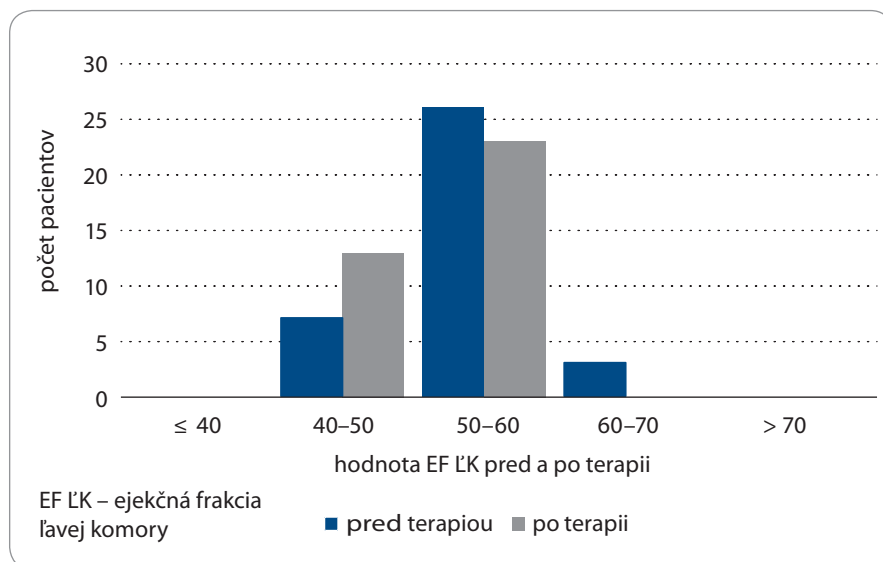
Graf 3. Veľkosť ľK pred a po terapii.

Na ďalšom grafe je ukázaná zmena veľkosti ľK pre liečbou a 3 mesiace po liečbe (graf 4).

Zaznamenali sme štatisticky významnú súvislosť medzi stúpajúcou hodnotou troponínu a nárastom roz-



Graf 4. Zmena veľkosti ĽK pred a po terapii.



Graf 5. Hodnota EF ĽK pred a po terapii.

meru ĽK pred liečbou a 3 mesiace po skončení liečby – korelačný koeficient 0,510 ($p = 0,002$). Ešte významnejšia súvislosť bola medzi stúpajúcou hodnotou NT-proBNP a nárastom rozmeru ĽK – korelačný koeficient 0,676 ($p < 0,0001$). Bola zaznamenaná aj významná súvislosť medzi tendenciou k miernemu poklesu EF ĽK a nárastom rozmeru ĽK – korelačný koeficient 0,489 ($p = 0,003$) (graf 5,6). Ďalej sme zaznamenali významnú súvislosť medzi stúpajúcou hodnotou troponínu a NTpro BPN – korelačný koeficient 0,386 ($p = 0,021$). Nebola však zaznamenaná žiadna súvislosť medzi vyššou kumulatívnou dávkou antracyklínu

a nárastom rozmeru ĽK. Štatisticky významnú súvislosť sme zaznamenali jedine medzi vyššou kumulatívnou dávkou antracyklínu a vzrastajúcou hodnotou troponínu – korelačný koeficient 0,364 ($p = 0,030$).

Vzhľadom na to, že prítomnosť diastolickej dysfunkcie ĽK bola prítomná len u pacientov, ktorí mali súčasne hypertenziu, uvedený parameter echokardiografického vyšetrenia sme u pacientov pri sledovaní nezohľadňovali.

U žiadneho z pacientov sme nezaznamenali prítomnosť významnej chlopňovej chyby, ani pľúcnej hypertenzie a perikardiálneho výpotku.

Diskusia

V súčasnosti sa pozornosť onkológov a kardiológov zameriava na možnosti včasnej diagnostiky prípadnej kardiotoxicity onkologickej liečby, čo by umožnilo zavčas zahájiť jej liečbu. Týmto by sa mohla výrazne zlepšiť kvalita života týchto pacientov v rámci dlhodobého sledovania, ako aj možnosť zníženia mortality aj morbidity týchto pacientov. V súčasnosti nie je stále jednoznačne stanovené, ktoré parametre sú najväčším prínosom pre skorý záchyt kardiotoxicity onkologickej liečby. Parametre by mali byť všeobecne dostupné a pomerne jednoducho vyšetriteľné bez ďalšej väčšej záťaže pre pacienta. Pretože kardiotoxicita indukovaná antracyklínom je kardiotoxicita typu I, je možné predpokladať prínos kardiálnych biomarkerov. Podľa najnovších údajov najviac perspektívne sa ukazuje stanovenie troponínu a NT-proBNP [3–5]. Stále však ostáva otvorená otázka, kedy uvedené biomarkery stanovovať. Ďalšou dôležitou otázkou je špecifita a senzitivita jednotlivých biomarkerov. Či má význam stanoviť NTpro BNP súčasne s vysokosenzitívnym troponínom I, alebo len jeden z uvedených markerov. Je otázne, či stačí jedna hodnota, alebo je potrebné stanoviť viacej hodnôt biomarkerov. Potom však treba určiť optimálny časový interval pre opakovania vyšetrení.

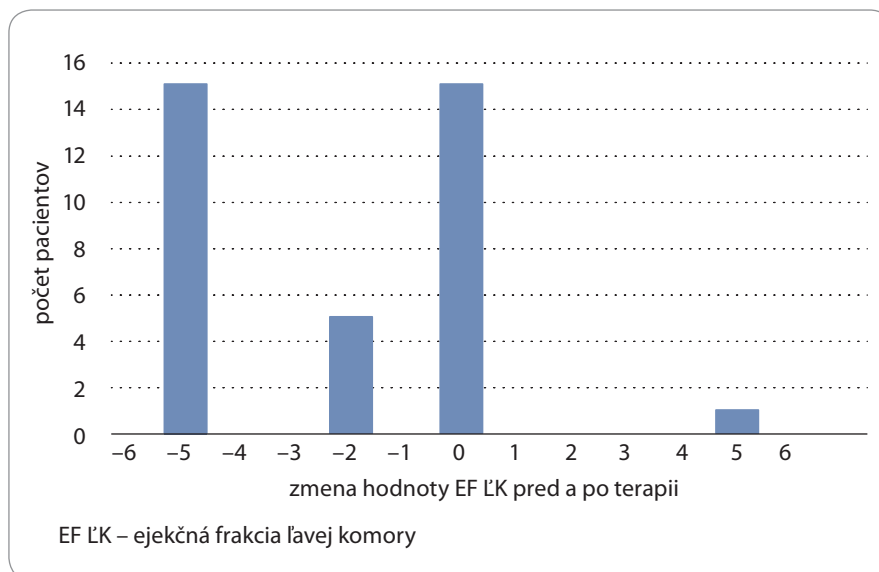
Štúdie Cardinale et al preukázala, že pacienti užíajúci vysokodávkovú liečbu doxorubicínom, ktorí mali zvýšenie plazmatického troponínu I o 0,5 ng/ml 12–72 hod po liečbe doxorubicínom, mali väčší pokles EF ĽK po 7 mesiacoch [6,7]. Okrem toho, jedinci, ktorí majú pretrvávajúci nárast troponínu I po liečbe antracyklínmi, majú väčší pokles EF ĽK v porovnaní s tými, ktorí majú len včasný nárast troponínu I [8,9].

Predpokladá sa, že u niektorých pacientov môže existovať genetická predispozícia k rozvoju antracyklínom indukovanej kardiotoxicity. Preto sa záujem sústreďuje na identifikáciu polymorfizmov génov, ktoré sú spojené s vyššou citlivosťou na kardiotoxické účinky antracyklínov. V štúdiu pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom Wojnowski et al vyhodnotili polymor-

fizmy s jedným nukleotidom v 82 kandidátskych génoch, o ktorých sa predpokladá, že môžu súvisieť s rozvojom antracyklínovej kardiotoxicity. Identifikovali polymorfizmy v génoch kódujúcich 3 proteíny: NAPD(H) oxidázu, ktorá je zodpovedná za generovanie reaktívnych foriem kyslíka, a transportéry doxorubicínu MRP1 a MRP2 [10].

V našom súbore sme stanovovali 2 biomarkery – troponín a NT-proBNP v časovom intervale tesne po dokončení chemoterapie. Je otázne, či nie je vhodnejšie načasovať odber na neskôr, príp. opakovať odber po určitom čase, napr. po týždni po 1. odbere. Taktiež je otázne, či príp. sledovať dynamiku len u pacientov, ktorí mali hodnoty biomarkerov zvýšené. Treba samozrejme prihliadať aj na ekonomický aspekt. Echokardiografia je zlatý štandard pre diagnostiku a sledovanie pacientov. Porucha diastolickej funkcie je jedným z možných parametrov pre včasný záchyt kardiotoxicity. Podľa posledných údajov najlepším ukazovateľom je globálny longitudinálny strain. Tu je však stále problém možnosti interpretácie vyšetrení vykonávaných na rôznych prístrojoch od rôznych výrobcov, navyše rôznymi vyšetrujúcimi. V súčasnosti by sme museli kvôli validite vyšetrenia robiť vyšetrenie na tom istom prístroji rovnakého výrobcu, tým istým vyšetrujúcim, čo nie je technicky ani personálne možné. Onkologickí pacienti sú sledovaní príslušným onkológom podľa typu onkologickej diagnózy a do starostlivosti kardiológa sa dostávajú až pri komplikáciách liečby. Kľúčovú úlohu tu teda zohráva onkológ a kardiológ je v úlohe konziliára, častokrát navyše pacienta vidí zakaždým iný lekár, čím sa naruší kontinuita.

Do budúcnosti sa ukazuje potreba subspecializácie – kardioonkologa príp. onkokardiologa, ktorí sa budú venovať včasnému záchytu kardiotoxicity cytostatickej liečby, nakoľko táto je rozhodujúca v zlepšení dlhodobého priaznivého výsledku liečby, a tým aj v zlepšení kvality života prežívajúcich onkologických pacientov. Ďalšou otázkou je, čo pri dlhodobom sledovaní pacientov je naozaj neskorá kardiotoxicita onkologickej liečby a čo je prirodzený vývoj a možnosť stúpajúceho výskytu kardiovasku-



Graf 6. Zmena hodnoty EF LK pred a po terapii.

lárných ochorení vzhľadom na starnutie pacientov, nakoľko s vyšším vekom výskyt kardiovaskulárnych ochorení u pacientov stúpa. U pacientov, ktorí sa dožijú vysokého veku, je to ťažké odlišiť. Onkologickí pacienti, ktorí zvládli úspešne liečbu, si zaslúžia našu zvýšenú pozornosť nakoľko s narastajúcim časovým intervalom od skončenia onkologickej liečby je riziko úmrtnosti na kardiovaskulárne ochorenia vyššie než na recidívu tumoru. Veľmi dôležitá je stratifikácia rizika pacientov pred zahájením onkologickej liečby. U pacientov, ktorí sú vo vysokom riziku, treba optimalizovať liečbu tak, aby bola pre pacienta kuratívna, ale najmenej riziková z hľadiska neskorších dôsledkov liečby. Zo strany pacientov je potrebná ich edukácia z hľadiska všeobecne platných pravidiel prevencie kardiovaskulárnych ochorení:

1. nefajčiť;
2. príjem soli obmedziť na 6 g/deň;
3. denná pohybová aktivita – 10 000 krokov denne;
4. jesť zdravé potraviny;
5. optimálna telesná hmotnosť;
6. redukcia stresu.

Záver

Kardiotoxicita ako kľúčový problém z hľadiska prežívania pacientov po onkologickej liečbe je v súčasnosti možné ovplyvniť. Za posledné obdobie sa dostávame od liečby k novej nielen se-

kundárnej, ale aj primárnej prevencii. Závažnou stále ostáva otázka neskoršej kardiotoxicity a jej možného včasného ovplyvnenia. Táto je rozhodujúca najmä u mladých prežívajúcich pacientov. Stále sa hľadá najlepšia stratégia, ako identifikovať rizikových pacientov. Ukazuje sa, že v budúcnosti nám môže pomôcť v optimalizácii liečebnej stratégie onkologických pacientov genetické vyšetrenie, najmä u vysoko rizikových a rizikových.

Nakoľko neustále pribúdajú počty vyšetrených onkologických pacientov, je otázne, kto by ich mal dlhodobo sledovať. Veľkú úlohu bude zohrávať samozrejme interdisciplinárna spolupráca, ktorá začína lekárom prvého kontaktu a následne špecialistami – onkológ, kardiológ. Zatiaľ najlepšou stratégiou sa ukazuje prísne sledovať prítomnosť rizikových kardiovaskulárnych faktorov u týchto pacientov a ich dôsledná liečba. U pacientov, ktorí dostávali vysoké dávky antracyklínov, je nutné aj pravidelné echokardiografické sledovanie – je však otázne pri dlhodobom sledovaní, v akom časovom intervale.

Ako veľmi jednoduché a účinné odporúčenie pre pacientov po onkologickej liečbe je aeróbne cvičenie, ktoré dokáže redukovať stres, depresie, úzkosť, takisto redukuje počet a trvanie hospitalizácií. Týmto jednoduchým, všeobecne dostupným a lacným opatrením mô-

žeme výrazne zlepšiť kvalitu života pacientov ako aj ich morbiditu a mortalitu. Budúcnosť zrejme ukáže potrebu kardiológov, ktorí budú užšie spolupracovať s onkológmi v snahe určenia čo najlepšej liečebnej a profylaktickej stratégie pre pacientov. Kardiatoonkológia je mladý, dynamicky sa rozvíjajúci odbor, ktorý prináša do budúcnosti veľké výzvy. Táto oblasť sa rýchlo rozvíja vďaka tomu, že mnohé moderné liečebné postupy zlepšujú možnosti vyliečenia pacientov s rakovinou a tým aj ich dlhodobé prežívanie. V posledných rokoch sa ukazuje potreba špecializovaných kliník a ambulancií na starostlivosť o týchto pacientov.

Literatúra

1. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodríguez Muñoz 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(36): 2768–2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
2. Mladosičová B et al. Kardiatoonkológia. Bratislava: SAP 2012.
3. Eichenauer DA, Engert A, André M et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 3): 70–75. doi: 10.1093/annonc/mdu181.
4. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(9): 1287–1306. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013.
5. Yeh JM, Nohria A, Diller L. Routine echocardiography screening for asymptomatic left ventricular dysfunction in childhood cancer survivors: a model-based estimation of the clinical and economic effects. *Ann Intern Med* 2014; 160(10): 661–671. doi: 10.7326/M13-2266.
6. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol* 2002; 13(5): 710–715. doi: 10.1093/annonc/mdf170.
7. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109(22): 2749–2754. doi: 10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC.
8. Volkova M, Russell R. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev* 2011; 7(4): 214–220. doi:10.2174/1573403.
9. 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): 55–166. doi: 10.1093/annonc/mds293.
10. Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M et al. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation* 2005; 112(24): 3754–3762. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.576850.