



Dépistage précoce de la cardiotoxicité de la chimiothérapie par l'échocardiographie et les biomarqueurs myocardiques

Early screening of cardiotoxicity of chemotherapy by echocardiography and myocardial biomarkers

Imen Bouhlel¹, Imen Chabchoub², Emna Hajri¹, Samia Ernez¹, Jeridi Gouider¹

1- Service de cardiologie hôpital Farhat Hached Sousse. Faculté de médecine de Sousse

2- Service de carcinologie Hôpital Farhat Hached Sousse. Faculté de médecine de Sousse

RÉSUMÉ

Introduction : la cardiotoxicité reste la complication la plus invalidante de la chimiothérapie anticancéreuse surtout si elle se manifeste par une défaillance cardiaque. Un dépistage précoce de l'atteinte myocardique, avant l'altération de la FEVG permettrait d'instaurer les mesures nécessaires afin d'éviter l'évolution vers l'insuffisance cardiaque.

Objectif : Détecter précocement la cardiotoxicité de la chimiothérapie anti-cancéreuse, à travers des paramètres cliniques, échocardiographiques et biologiques.

Méthodes : Etude prospective comparative sur des patients traités par une chimiothérapie anti-cancéreuse pour tout type de cancer confondu. Chaque patient a bénéficié avant sa première cure de chimiothérapie, ainsi que trois semaines après, d'une évaluation clinique, électrocardiographique, échocardiographique et d'un dosage des marqueurs biologiques.

Résultats : l'interrogatoire avec les patients s'est acharné à la recherche des signes évocateurs d'insuffisance cardiaque ; ces données ont été vérifiées avec celles de l'échographie cardiaque avec une étude exhaustive de la fonction biventriculaire gauche et droite respectivement les suivantes : pour l'étude du VG (FEVG (Tei) : avant CT : 67.75 ± 5.53 , après CT $64,7 \pm 5,6\%$, $p=0.002$; FEVG (SBP) : avant CT : 64.5 ± 3.83 , après CT $61,85 \pm 1,9\%$, $p<0.001$; SLGVG : avant CT : -21.85 ± 1.9 , après CT : $-20.08 \pm 1.63\%$, $p<0.001$) et pour l'étude du VD (TAPSE : avant CT : 22.9 ± 3.02 , après CT : $21 \pm 2,86$, $p=0.014$; SLGVD : avant CT : -23.42 ± 2.69 , après CT : $-21.67 \pm 2.6\%$, $p=0.004$). Les variations des taux de troponines et de BNP n'étaient pas significatives.

Conclusion : la chimiothérapie anticancéreuse présente des effets néfastes cardiovasculaires qui peuvent être dépistés et contrôlés essentiellement par un suivi clinique et échocardiographique et prévenus par l'utilisation d'agents protecteurs.

Mots clés : cardiotoxicité-chimiothérapie-dépistage

SUMMARY

Introduction: cardiotoxicity remains the most serious complication of anticancer chemotherapy, especially if it manifests by heart failure. Early detection of myocardial involvement, before alteration of LVEF, would involve the necessary measures to be taken to prevent progression to heart failure.

Aim: Early detection of the cardiotoxicity of anti-cancer chemotherapy, through clinical, echocardiographic and biological parameters.

Methods: Prospective comparative study in a cohort of 100 patients treated with anti-cancer cardiotoxic chemotherapy for any type of cancer. Each patient received before his first course of chemotherapy, as well as three weeks after, a clinical evaluation, electrocardiography, echocardiography and an assay of biological markers.

Results: for the LV study (LVEF (Tei): before CT: 67.75 ± 5.53 , after CT $64.7 \pm 5.6\%$, $p = 0.002$; LVEF (SBP): before CT: 64.5 ± 3.83 , after CT $61.85 \pm 1.9\%$, $p < 0.001$; SLGVG: before CT: -21.85 ± 1.9 , after CT: $-20.08 \pm 1.63\%$, $p < 0.001$) and for the study of the DV (TAPSE: before CT: 22.9 ± 3.02 , after CT: 21 ± 2.86 , $p = 0.014$; SLGVD: before CT: -23.42 ± 2.69 , after CT: $-21.67 \pm 2.6\%$, $p = 0.004$). Variations in troponin levels and BNP was not significant.

Conclusion: anticancer chemotherapy has harmful cardiovascular effects which can be detected and controlled by echocardiographic monitoring and biological markers and prevented by the use of protective agents.

Key words : cardiotoxicity-chemotherapy-screening

Correspondance

Imen Bouhlel

Service de cardiologie hôpital Farhat Hached Sousse / faculté de médecine de Sousse

E-mail : bouhlelimen61@yahoo.fr

INTRODUCTION

Les cancers sont de plus en plus fréquents dans le monde et sont dominés par le cancer du sein aussi bien dans le monde qu'en Tunisie (1). La mortalité par cancer a baissé d'une façon considérable d'une part grâce aux moyens de dépistage et de diagnostic précoce et d'autre part grâce à la progression des différents traitements anticancéreux. La prévalence des maladies cardiovasculaires chez les patients cancéreux est plus élevée que dans la population générale (2). La cardiotoxicité reste la complication la plus invalidante surtout si elle se manifeste par une insuffisance cardiaque. Elle peut entraîner un arrêt du traitement anticancéreux et compromettre le pronostic vital des patients.

Un dépistage précoce de l'atteinte myocardique, avant l'altération de la FEVG, permettrait l'instauration de mesures de cardioprotection afin d'éviter l'évolution vers l'insuffisance cardiaque.

Nous proposons d'évaluer la cardiotoxicité de la chimiothérapie anticancéreuse à travers des paramètres cliniques, biologiques et échocardiographique, et d'élaborer un diagramme de dépistage et prise en charge des patients sous chimiothérapie cardiotoxique.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude prospective comparative réalisée au laboratoire d'échographie cardiaque du CHU Farhat Hached de Sousse, en collaboration avec le service de carcinologie médicale du même hôpital, à propos des patients traités par une chimiothérapie cardiotoxique colligés entre juin et août 2018. Nous n'avons pas inclus dans notre étude les patients hypertendus, diabétiques, insuffisants rénaux et ceux déjà traités par chimiothérapie cardiotoxique.

Chaque patient a bénéficié avant la première cure d'une évaluation clinique cardiovasculaire, un électrocardiogramme, une échographie cardiaque, réalisée par le même opérateur, et un dosage des troponines et du BNP. Trois semaines après la cure les patientes sont convoquées pour le recueil des mêmes paramètres initiaux.

Pour l'analyse statistique la comparaison des moyennes par séries indépendantes ont été effectuées moyennant le test t de student, la comparaison des pourcentages par le test de Chi-deux de Pearson, le seuil de signification statistique a été fixée à 0.05.

RÉSULTATS

Nous avons colligé 100 patients. Une prédominance féminine a été notée (85% vs 15%). L'âge moyen de notre population était de 41ans±10 ans, le cancer du sein était la localisation prédominante dans notre population La chimiothérapie était adjuvante dans 90% des cas. Les anthracyclines représentent les molécules les plus utilisées (72.3%). La dose cumulée d'anthracyclines était entre 240 et 360 mg/m².

A l'examen clinique initial aucun patient n'avait un signe de dysfonction ventriculaire gauche. Les électrocardiogrammes initiaux étaient tous normaux. Les taux initiaux de troponines ultrasensibles et de BNP étaient normaux pour l'âge selon les réactifs utilisés. L'étude de la fonction diastolique du ventricule gauche a montré : une surface de l'oreillette gauche à 18.37±2.53cm², E/A=1.27±0.3, E/e'=5.4±.29

La fonction systolique du ventricule gauche évaluée par la méthode Teicholtz était : 67.75±5.53%, par la méthode Simpson était : 64.5±3.83% et par la méthode 2D strain à -21.85±1.9%. la moyenne du débit cardiaque était de 4.7±0.62ml/min.

L'étude du ventricule droit a objectivé un TAPSE à 22.9±3.02mm, une onde S' à 13.3±1.26cm/s et des pressions artérielles pulmonaires systoliques (PAPS) à 20.20±8.19. la moyenne de la fonction VD par 2D Strain était -23.42±2.69%

Trois semaines Après la première dose de chimiothérapie cumulative, constituée principalement d'anthracycline et secondairement de trastuzumab les signes fonctionnels recherchés sont ceux en faveur d'une insuffisance cardiaque, de trouble de rythme et de la conduction ou encore de poussée hypertensive, 50% des patients ont rapporté l'apparition d'une dyspnée récente dont 1% seulement était en insuffisance cardiaque, 17% ont décrits des palpitations et 13% des douleurs thoraciques. Sur les électrocardiogrammes de repos nous avons noté une tachycardie sinusale, plusieurs extrasystoles supraventriculaires, un passage bref en fibrillation auriculaire et des troubles de la repolarisation a type de sous décalage du segment ST chez 7.69% des patients, le reste des ECG étaient normaux.

Sur le plan biologique il y' avait une élévation du taux des troponines chez 9% des patients majoritairement en rapport avec une insuffisance rénale aigue ou une

septicémie et des BNP chez 6% des patients mais qui n'était pas significative.

Pour les paramètres échocardiographiques : la SOG était $19 \pm 2.53 \text{ cm}^2$, $p=0.084$; le rapport E/A était 1.53 ± 1.28 , $p=0.34$ et E/e' à 5.86 ± 1.62 , $p=0.067$, l'évaluation de la fonction systolique du ventricule gauche par la méthode Teicholtz était : $64.7 \pm 5.6\%$, $p=0.002$ Simpson à $61.85 \pm 3.95\%$, $p<0.001$ et par 2D strain à $-20.08 \pm 1.63\%$, $p<0.001$; une baisse du SLG >15% a été notée chez 1% des patients (-23% avant CT à -17% après CT) Pour l'étude du VD : TAPSE était $21 \pm 2.86 \text{ mm}$, $p=0.014$ l'onde S' : $14 \pm 1.25 \text{ cm/s}$, $p=0.087$, les PAPS étaient $19.3 \pm 8.54 \text{ mmHg}$, $p=0.071$ la VCI $11.55 \pm 2.56 \text{ mm}$, $p=0.062$. La fonction systolique du ventricule droit évaluée par le 2D strain était $-21.67 \pm 2.6\%$, $p=0.004$.

L'échocardiographie a aussi permis de faire le diagnostic d'épanchement péricardique chez 23% des patients.

Tableau 1 : Tableau récapitulatif de l'étude du VG avant et après la première cure de chimiothérapie.

ETUDE DU VG	Avant chimiothérapie	Après la 1 ^{ère} cure de chimiothérapie	P
SOG	$18.37 \pm 2.53 \text{ cm}^2$	$19.00 \pm 2.53 \text{ cm}^2$	0.084
E/A	1.27 ± 0.3	1.53 ± 1.28	0.346
E/e'	5.4 ± 1.29	5.86 ± 1.62	0.067
FEVG (Tei)	$67.75 \pm 5.53\%$	$64.7 \pm 5.6\%$	0.002
FEVG (SB)	$64.5 \pm 3.83\%$	$61.85 \pm 3.95\%$	<0.001
DC	$4.7 \pm 0.62 \text{ ml/min}$	$4.41 \pm 0.33 \text{ ml/min}$	0.47
SL2CAV	$-21.75 \pm 2.83\%$	$-20.87 \pm 2.03\%$	—
SL3CAV	$-20.46 \pm 3.54\%$	$-20.27 \pm 3.24\%$	—
SL4CAV	$-20.88 \pm 3.46\%$	$-20.35 \pm 3.00\%$	—
SLG (VG)	$-21.85 \pm 1.9\%$	$-20.08 \pm 1.63\%$	<0.001

Tableau 2 : Tableau récapitulatif de l'étude du VD avant et après la 1^{ère} cure de chimiothérapie.

Etude du VD	Avant chimiothérapie	Après la 1 ^{ère} cure de chimiothérapie	P
TAPSE	$22.9 \pm 3.02 \text{ mm}$	$21 \pm 2.86 \text{ mm}$	0.014
S'	$13.3 \pm 1.26 \text{ cm/s}$	$14 \pm 1.25 \text{ cm/s}$	0.087
PAPS	$20.2 \pm 8.19 \text{ mmHg}$	$19.3 \pm 8.54 \text{ mmHg}$	0.071
VCI	$12.05 \pm 2.32 \text{ mm}$	$11.55 \pm 2.56 \text{ mm}$	0.062
SLGVD	$-23.42 \pm 2.69\%$	$-21.67 \pm 2.6\%$	0.004

DISCUSSION

L'étude de la cardiotoxicité précoce de la chimiothérapie nous a permis d'instaurer un traitement cardioprotecteur par ARAll chez 1% de notre population chez qui nous avons détecté une altération significative de la valeur du SLG du VG, nous avons pu conclure qu'un **dépistage des variations** infra clinique de la fonction ventriculaire évitera une insuffisance cardiaque clinique dans 1% des cas, ce qui est considérable dans une population initialement sans facteurs de risque de cardiotoxicité, ce pourcentage sera plus significatif si la totalité de la population recevant la chimiothérapie cardiotoxique est impliquée. L'utilisation du speackle traking pour le monitoring de la fonction biventriculaire nous a permis de sélectionner les patients candidats à un traitement cardioprotecteur ou nécessitant une modification de leur schéma thérapeutique. Le suivi de nos patients a souffert de plusieurs difficultés essentiellement en rapport avec la disponibilité de leur traitement.

Sélection des patients à risque de cardiotoxicité :

Selon un rapport du groupe de travail de l'ESC sur la toxicité cardiovasculaire des chimiothérapies publié en 2016 (3), la cardiotoxicité induite par les anticancéreux est définie par une baisse de la fraction d'éjection : -de 10 % et FEVG <50% en absence de symptômes ; -de 5 % et FEVG <50 % avec symptômes d'insuffisance cardiaque ; -de 15% de la valeur du SLGVG. Mais elle recouvre également, l'hypertension qui apparait après la prise des anticancéreux, l'ischémie myocardique, les coronaropathies, les valvulopathies, l'hypertension pulmonaire, les péricardites et les événements thromboemboliques. Elle peut être aigue ou chronique, transitoire ou permanente, survenant sur des cellules avec un faible potentiel de restitution, elle est plus grave en présence de facteurs de risque. Les molécules cardiotoxiques couramment utilisées en chimiothérapie sont les anthracyclines, 5 fluorouraciles et les cyclophosphamides. Nous détaillons la cardiotoxicité induite par les anthracyclines utilisées au cours du traitement de nos patients. Il s'agit d'un agent intercalant de l'ADN qui inhibe la topo isomérase II, ils participent à la formation de radicaux libres toxiques sur les myocytes et sont responsables de 10 à 50% de cardiotoxicité qui peut atteindre 2% de mortalité. La cardiotoxicité, dose cumulative, est imprévisible, pouvant survenir précocement dès la première cure ou même des années après l'arrêt de

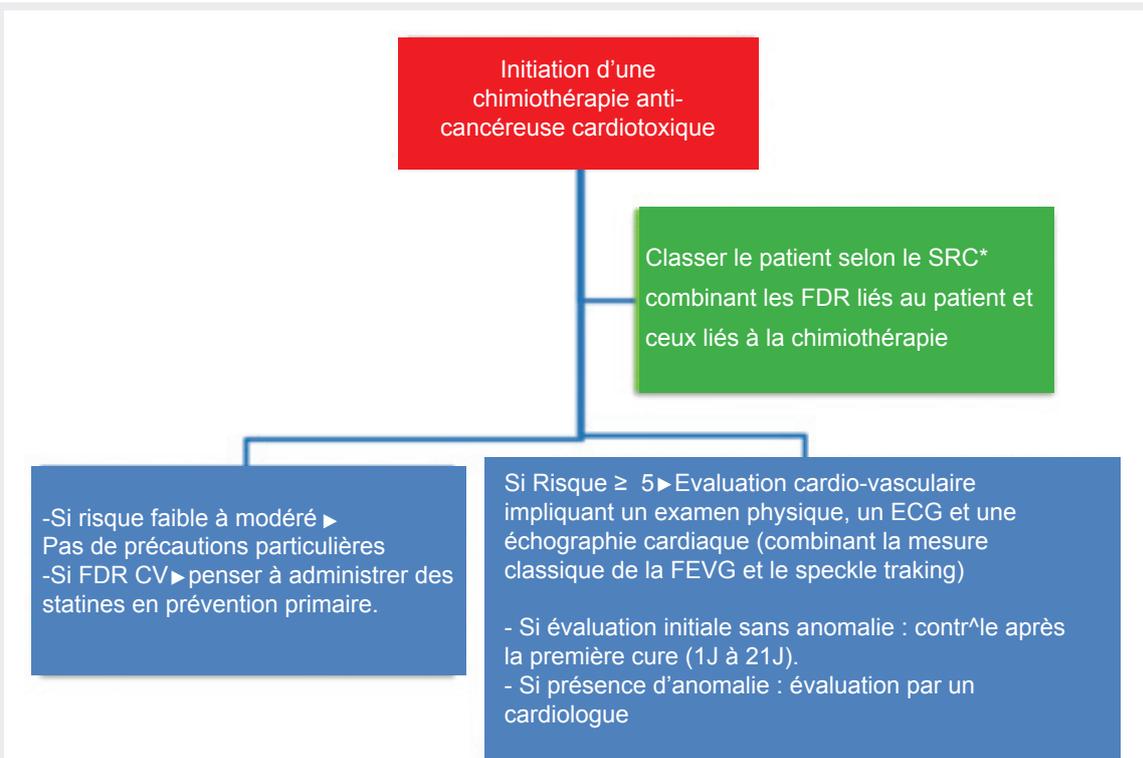


Figure 1. algorithme de prise en charge initiale d'un patient sous chimiothérapie cardiotoxique

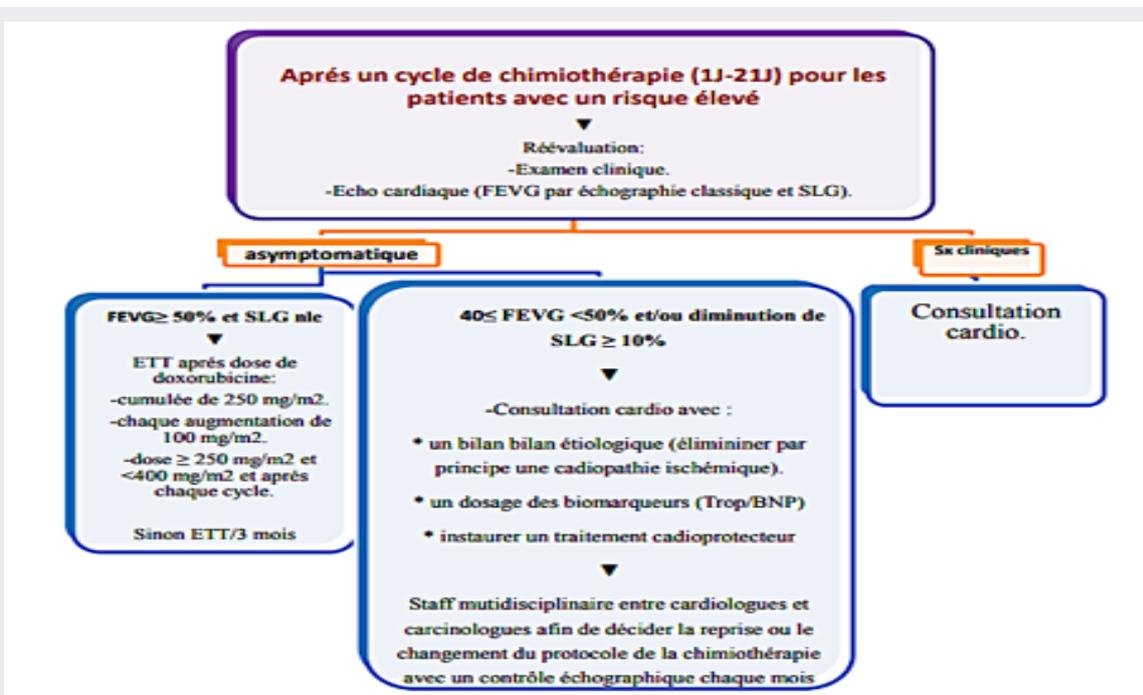


Figure 2. algorithme de suivi des patients sous chimiothérapie cardiotoxique

la chimiothérapie. Le seuil de toxicité est fixé à 550mg/m² (4-5). Les manifestations de la cardiotoxicité sont réparties entre trouble de rythme supra ventriculaire, insuffisance cardiaque et ischémie myocardique (6).

Les facteurs de risque de cardiotoxicité sont répartis en des facteurs liés au patients : la présence de cardiopathie sous-jacente, une irradiation médiastinale concomitante, insuffisance hépatique, hypertension artérielle, le diabète, les âges extrêmes et l'exposition aux anthracyclines et radiothérapie thoracique ; et des facteurs de risque liés à la chimiothérapie, rappelons qu'un score de risque est dit élevé s'il y'a exposition aux anthracyclines (3)

Les moyens de dépistage précoce de la cardiotoxicité :

La prévention de la toxicité cardiaque des anthracyclines a beaucoup progressé au cours des dernières années, qui ont été marquées par l'établissement de protocoles de surveillance thérapeutique mieux formalisés et le recours plus large aux thérapeutiques associées. Comme les signes cliniques d'insuffisance cardiaque sont d'apparition tardive les paramètres biologiques et échocardiographiques sont indispensables pour la détection infra clinique des signes précoces de cette complication.

Des séries antérieures ont objectivé un apport très limité des mesures de la FEVG par les méthodes classiques dans le dépistage précoce de la cardiotoxicité de la chimiothérapie (7-10). En revanche cette évaluation est possible avec l'avènement du 2D strain, le GLS semble mesurer la fonction et la contractilité myocardiques (% de déformabilité) avec le plus de fiabilité. Un GLS <10 à 20% (15 % pour l'ESC (3)) est l'indication précoce d'une altération de la fraction d'éjection (11-12).

Globalement, les approches intégratives incluant de l'imagerie et les biomarqueurs semblent être les plus efficaces (13). La troponine cardiaque (CTnI) et le BNP et NT Pro BNP, notamment, sont de bons biomarqueurs de la cardiotoxicité (14). Toutefois, aujourd'hui, seule la troponine figure dans les recommandations de bonne pratique. Cardinale et al. (14) utilisent la troponine I en fin de traitement chez des patients (dont 45 % ont été traités pour un cancer du sein) ayant reçu de fortes doses de chimiothérapie (dose moyenne de 490 mg/m² d'anhracyclines). Enfin, concernant les autres biomarqueurs, d'inflammation, de stress oxydatif, de dysfonction endothéliale, d'ischémie myocardique ou

de nécrose, les données de la revue de la littérature sont également positives (HS-CRP, IL6, vWF, FABP, neuroguiline-1...). Ils ne sont toutefois pas encore recommandés en routine.

Les moyens de prévention :

Avant d'entamer une cure de chimiothérapie anticancéreuse cardiotoxique le carcinologue doit effectuer un dépistage des FDR CV ainsi qu' un historique minutieux de la maladie cancéreuse et lister les traitements anticancéreux antérieurs, ainsi Chaque patient bénéficiera d'un examen physique, d'un ECG de base, d'une échocardiographie objectivant la fonction systolique bi ventriculaire par les méthodes classiques et par speackle tracking et d'un dosage de base des biomarqueurs cardiaques [troponines (TnI ou Tnt) et BNP ou NT-pro BNP]. D'autres modalités d'imagerie alternatives peuvent être envisagées pour l'évaluation de la fonction VG comme l'échographie 3D, le MUGA scanner et l'IRM cardiaque dont l'indication est posée en fonction des résultats de l'ETT classique.

En absence de FDRCV un traitement cardioprotecteur systématique par IEC ou ARA II n'est pas indiqué.

Si le patient a des ATCDs de maladie cardiovasculaire et/ou qu'il est à risque moyen à élevé de cardiotoxicité et/ou qu'il présente des anomalies à l'ECG ou à l'échocardiographie (FEVG <50% mais ≥40%), il faut bénéficiera d'un traitement cardioprotecteur à base d'IEC/ARA II et/ou bêtabloquants (BB) avant de débiter sa chimiothérapie.

Chez les patients atteints de cardiomyopathie préexistante, qui nécessitent une chimiothérapie à base d'anhracycline, l'administration concomitante de dexrazoxane dès le début du traitement par anhracycline peut être envisagée quel que soit le type de cancer.

Les patients présentant une dyslipidémie peuvent bénéficier d'un traitement par statines pendant un traitement anticancéreux actif, en particulier la chimiothérapie cardiotoxique.

Pour ceux avec une FEVG <40%, le traitement à l'anhracycline, en particulier, n'est pas recommandé à moins qu'il n'existe pas d'autres options de traitement anticancéreux efficaces.

Le dosage de la BNP et du NT-Pro-BNP seul en routine chez les patients qui reçoivent un traitement anticancéreux

ne peut pas prédire de la cardiotoxicité.

Après la première cure de chimiothérapie cardiotoxique quatre cas de figures se présentent :

1-Si le patient est asymptomatique avec une FEVG \geq 50%, un SLG -18 et -20% et un dosage des troponines normal ; une réévaluation de la fonction VG suivant les principes d'imagerie généraux est recommandée après une dose cumulée de doxorubicine 250 mg/m² ou de son anthracycline équivalente, après environ chaque 100 mg / m² supplémentaire (ou environ épirubicine 200 mg / m²) au-delà de 250 mg / m² et à la fin du traitement, même si <400 mg / m².

2-Si le patient est asymptomatique avec une FEVG <50% mais \geq 40% et une diminution \geq 10% par rapport à sa valeur initiale et/ou diminution du SLG \geq 10% par rapport à la valeur initiale, les évaluations suivantes sont recommandées :

- Consultation en cardiologie (de préférence un spécialiste en cardio-oncologie).

- Envisager l'initiation de traitements cardioprotecteurs (IEC, ARAll et/ou BB), s'ils ne sont pas déjà prescrits. Une statine peut être envisagée selon le risque CV.

- Un examen physique, une réévaluation la FEVG et un dosage des biomarqueurs cardiaques [Troponines (Tnl ou Tnt)].

- Un changement du protocole de chimiothérapie est recommandé.

3-Chez les patients asymptomatiques sous traitement anticancéreux cardiotoxique et élévation de la troponine cardiaque, les mesures suivantes doivent être envisagées avec poursuite du traitement :

- Eliminer une cause extracardiaque d'augmentation des troponines

- Consultation en cardiologie, de préférence un spécialiste en cardio-oncologie.

- Envisager une évaluation de la FEVG et de la GLS par une échocardiographie.

- Évaluation appropriée pour exclure la cardiopathie ischémique comme comorbidité.

- Envisager l'initiation de traitements cardioprotecteurs (IEC, ARAll et/ou BB), s'ils ne sont pas déjà prescrits.

- Envisager l'initiation du dexrazoxane chez les patients subissant une chimiothérapie à base d'anthracycline.

4-Si FEGVG < 40% ou diminue de plus de 20% de sa valeur initiale, un arrêt du traitement par anthracyclines s'impose.

CONCLUSION

Bien qu'elle améliore la mortalité des patients atteints par cancer, la chimiothérapie anticancéreuse présente des effets néfastes cardiovasculaires qui peuvent être dépistés par le repérage de la population à haut risque de cardiotoxicité ; ces complications sont contrôlés par le monitoring de la fonction bi-ventriculaire par les paramètres échocardiographiques classiques couplés au 2D strain et prévenus par la modification du protocole de la chimiothérapie et l'administration d'agents cardioprotecteurs.

REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013
2. Al-kindi SG, Oliveira GH. Prevalence of preexisting cardiovascular disease in patients with different types of cancer: the unmet need for onco-cardiology. *MayoClin. Proc* 2016; 91:81-3
3. Zamorano JL et coll. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC The Task Force for cancer treatments Committee for Practice Guidelines: and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Sep 21; 37(36):2768-2801. Epub 2016 Aug 26.
4. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2017; 35:893-911.
5. Tassan S. Mangina Tissue Doppler imaging and conventional echography after anthracyclin treatment. *Eur J echocardio* 2006
6. Monsuez JJ : complications cardiaques des chimiothérapies anticancéreuses : aspects cliniques .la lettre du cardiologue. n°421. Janvier 2009
7. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001 Mar 15;344(11):783-92.
8. Jensenby et al. Functional monitoring of anthracyclin cardiotoxicity: a prospective, blinded, long term observational study of outcome in

120patients. *Ann Oncol*, 2002; 13: 699-709.

9. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin. *Cancer*. 2003; 97(11):2869-79.
10. Nielsen et al. Epirubicin cardiotoxicity: a study of 135 patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol*, 1990; 8: 1 806-10.
11. Abdel-Qadir H, Amir E, Thavendiranathan P. Prevention, detection, and management of chemotherapy-related cardiac dysfunction. *Can J Cardiol*. 2016;32(7):891-9
12. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, de Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the heart failure Association of the European Society of cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(1):1 -10
13. 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(5): 596-603.
14. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, Civelli M, Peccatori F, Martinelli G, Fiorentini C, Cipolla CM. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004 Jun 8;109(22):2749-54.