

CARDIOTOXICIDADE DAS TERAPIAS ANTINEOPLÁSICAS: DESAFIOS E PERSPECTIVAS NA PRÁTICA CARDIOLÓGICA

Claudina Mendes Horevicht;
Angelo Alencar Mello;
Elen Silveira Yaginuma;
Gabriela Bonilha Nogueira;
José Roberto Britto Lopes;
Luis Henrique Silveira Moreira;
Pablo Cezar Carvalho;
Steffany Carmo Royer;
Anderson Augusto Mesquita de Oliveira;
Andressa Braga Barros

Resumo As terapias antineoplásicas, fundamentais no tratamento de diversos tipos de câncer, têm apresentado importantes implicações na saúde cardiovascular dos pacientes oncológicos. Com o avanço dos tratamentos oncológicos, incluindo quimioterapia, radioterapia, terapias-alvo e imunoterapia, aumentou-se significativamente a sobrevida dos pacientes, ao custo, muitas vezes, de efeitos adversos cardiovasculares relevantes. A cardiotoxicidade associada a essas terapias tornou-se um desafio clínico crescente, exigindo a atenção de cardiologistas, especialmente no contexto da cardio-oncologia. As manifestações cardiovasculares variam de acordo com o tipo de agente terapêutico utilizado. Antraciclina, por exemplo, são notoriamente associadas à disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca. Inibidores da tirosina quinase podem provocar hipertensão arterial, enquanto a imunoterapia pode desencadear miocardite, pericardite e arritmias, muitas vezes com desfechos graves. A radioterapia, particularmente quando direcionada à região torácica, pode causar doença arterial coronariana, fibrose miocárdica e valvopatias. A detecção precoce e o monitoramento contínuo da função cardiovascular são cruciais para minimizar os danos e possibilitar a continuidade segura do tratamento oncológico. Métodos como ecocardiografia com strain longitudinal global, biomarcadores cardíacos (troponina, BNP/NT-proBNP) e ressonância magnética cardíaca são ferramentas valiosas para a estratificação de risco e seguimento desses pacientes. O manejo da cardiotoxicidade envolve estratégias preventivas, como ajuste de dose, uso de agentes cardioprotetores (ex.: dexrazoxano), e, em alguns casos, a interrupção temporária ou definitiva da terapia antineoplásica. A abordagem multidisciplinar, envolvendo oncologistas e cardiologistas, é essencial para o equilíbrio entre eficácia oncológica e preservação da função cardiovascular. Assim, compreender os mecanismos de cardiotoxicidade e adotar protocolos de vigilância personalizados é fundamental para a prática clínica moderna, visando melhorar a qualidade de vida e o prognóstico de longo prazo dos pacientes oncológicos.

Palavras-chave: Neoplasias. Cardiopatias. Cardiotoxicidade. Quimioterapia antineoplásica. Cuidados cardiovasculares em oncologia.

1. INTRODUÇÃO

A introdução de medicamentos antineoplásicos tem sido um ponto de virada para a melhora do prognóstico em pacientes oncológicos. Porém, um grande número de agentes quimioterápicos tem efeitos cardiovasculares adversos, levando ao início agudo ou tardio de disfunção cardíaca, comumente referida como cardiotoxicidade. Embora a definição de cardiotoxicidade não seja universalmente aceita, na prática clínica, ela comumente indica um declínio na função cardíaca dos pacientes, medida como fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Várias organizações e comitês clínicos definiram a cardiotoxicidade usando diferentes alterações de limiar na FEVE¹.

O tratamento com antraciclina, ou seja, a classe de medicamentos quimioterápicos que gerou mais preocupações sobre cardiotoxicidade, está associado a uma incidência de disfunção cardíaca que varia entre 2% e 48%²⁻⁷. O Cardiac Review and Evaluation Committee (CREC), um estudo retrospectivo que avaliou a cardiotoxicidade do agente anti-HER2 trastuzumabe, com ou sem tratamento concomitante com antraciclina, definiu cardiotoxicidade como uma redução da FEVE de pelo menos 5% para menos de 55%, com sinais ou sintomas de

insuficiência cardíaca congestiva (ICC), ou uma diminuição da FEVE de pelo menos 10% para menos de 55% sem sinais ou sintomas associados⁸.

Embora a avaliação da FEVE seja um procedimento clínico bem estabelecido para o reconhecimento precoce de efeitos colaterais cardiotoxícos, prevenindo danos cardíacos irreversíveis e insuficiência cardíaca (IC), uma redução da FEVE pode não ser um parâmetro eficaz para detectar uma disfunção miocárdica subclínica, que posteriormente evolui para uma ICC sintomática^{9,10}.

Durante as últimas décadas, os efeitos cardiotoxícos de várias classes de medicamentos quimioterápicos, como antraciclinas, fluoropirimidinas, taxanos e agentes alquilantes, e de terapias direcionadas, a exemplo de anticorpos monoclonais e inibidores de quinase, foram documentados, e os mecanismos moleculares subjacentes foram investigados para sugerir e desenvolver estratégias potenciais para evitar ou reduzir esses efeitos. Com base na análise fisiopatológica retrospectiva de pacientes com câncer e IC após quimioterapia, os efeitos colaterais cardiotoxícos podem ser definidos como irreversíveis (tipo I) ou reversíveis (tipo II)^{11,12}.

A cardiotoxicidade irreversível (tipo I) é observada em regimes anticâncer que causam lesão e perda de miócitos cardíacos. Esses efeitos são observados principalmente após a administração de antraciclinas e medicamentos alquilantes, e em menor grau com fluoropirimidinas. De acordo com a classe de agentes anticâncer, os mecanismos subjacentes podem envolver mecanismos intrínsecos e/ou indiretos do cardiomiócito. Por exemplo, as antraciclinas estão associadas a uma alta incidência de IC, como consequência de danos cardíacos irreversíveis por meio do comprometimento dos mecanismos dos cardiomiócitos, levando à morte celular¹³⁻¹⁵.

Apesar da administração de drogas alquilantes e fluoropirimidinas também causar morte de cardiomiócitos e, com isso, danos cardíacos irreversíveis, o mecanismo principal parece ser mediado por uma disfunção da vasculatura e/ou isquemia tromboembólica. Os agentes anticâncer também podem prejudicar a função dos cardiomiócitos sem induzir a morte celular. Esse tipo de disfunção cardíaca é reversível e está associado a uma menor incidência de IC (cardiotoxicidade tipo II). Mecanicamente, foi sugerido que a cardiotoxicidade reversível pode ser consequente à desregulação dos mecanismos intrínsecos dos cardiomiócitos e/ou alteração de outras populações cardíacas e fatores extracelulares, em particular fatores parácrinos, influenciando por sua vez a função dos cardiomiócitos⁴.

Os anticorpos monoclonais direcionados ou inibidores da tirosina quinase (TKIs) são tipicamente associados a danos cardíacos reversíveis, e seus efeitos adversos resultam do comprometimento da sinalização de fatores cardioprotetores para cardiomiócitos, como a Neuregulina-1 (NRG1), ou para outras populações de células cardíacas, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)^{13,16}.

A compreensão dos diferentes mecanismos celulares e moleculares pelos quais classes comuns de quimioterapia e medicamentos de terapia direcionada induzem efeitos cardiotoxícos é essencial para o desenvolvimento de estratégias eficientes de prevenção, detecção precoce e tratamento. Várias abordagens terapêuticas já foram propostas para lidar com os efeitos colaterais cardiotoxícos das terapias anticâncer, incluindo medicamentos quelantes de ferro, β -bloqueadores, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2), inibidores seletivos da corrente de sódio de entrada tardia (INaL), inibidores da fosfodiesterase-5, agentes metabólicos, estatinas e fatores de crescimento¹⁷.

2. COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES E TERAPIAS ANTICÂNCERÍGENAS

2.1. Quimioterapia convencional

2.1.1 Mecanismos de cardiotoxicidade induzida por antraciclina

Antraciclinas, um dos exemplos mais representativos de quimioterapias, separadas do micróbio do solo *Streptomyces peucetius* var. *caesius* são uma classe de antibióticos citostáticos que podem dificultar a síntese de DNA e RNA, ao se incorporarem em pares de bases, para formar complexos estáveis e suprimir a atividade da topoisomerase (Top) II, dando origem a danos no DNA e inibindo a proliferação e o metabolismo celular¹⁸. O Top II β desempenha um papel relevante na regulação do DNA, ao facilitar quebras temporárias de fita simples ou dupla durante processos vitais, como replicação, transcrição, recombinação e remodelação da

cromatina do DNA. A ligação da doxorubicina ao DNA e às isoformas do Top II leva à formação de um complexo ternário que concentra Top II, doxorubicina e DNA, resultando na indução de quebras de fita dupla do DNA¹⁹.

O dexrazoxano é o medicamento mais promissor aprovado para a prevenção da cardiotoxicidade induzida por antraciclina, e seus efeitos cardioprotetores são dependentes do Top IIβ²⁰. Como medicamentos antitumorais de amplo espectro e eficaz, as antraciclina são prescritas para tratar tumores sólidos e malignidades hematológicas. Mas, elas também são bem conhecidas por sua cardiotoxicidade²¹.

Seus mecanismos de cardiotoxicidade tendem a ser altamente complexos e, atualmente, é claro que as antraciclina induzirão danos aos miócitos por meio da geração de radicais livres²¹. Por exemplo, a doxorubicina causa acúmulo de radicais livres nos cardiomiócitos por meio de uma série de reações, levando à peroxidação lipídica da membrana celular, danos ao retículo endoplasmático, mitocôndrias e ácido nucleico, além de causar séria perda de efluentes de cálcio no retículo sarcoplasmático. Os mecanismos de cardiotoxicidade também podem envolver o acúmulo de doxorubicinol, que é um metabólito da doxorubicina nos cardiomiócitos e nas citocinas pró-inflamatórias circulantes²².

2.1.2 Cardiotoxicidade das antraciclina

A cardiotoxicidade causada por antraciclina pode ser classificada em aguda ou crônica, sendo a toxicidade crônica a manifestação mais prevalente e importante. A cardiotoxicidade aguda também é dividida em toxicidade aguda ou subaguda, enquanto a crônica é classificada em dois tipos, de início precoce e de início tardio. Essa progressão representa um continuum e não apenas fases distintas, o que fornece uma compreensão mais abrangente de sua fisiopatologia. A lesão inicial infligida às células do miocárdio, embora muitas vezes não reconhecida, foi documentada. Essa lesão diminui a reserva cardíaca e prepara o cenário para estressores subsequentes, que gradualmente levam à descompensação cardíaca e a vários graus de disfunção. Esse comprometimento cardíaco progressivo e cumulativo pode contribuir para o início tardio da disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer^{23,24}.

A cardiotoxicidade aguda é rara e ocorre dentro de uma semana após uma única injeção de antraciclina ou um curso de terapia. Pode se manifestar como atividade elétrica cardíaca instantânea anormal, miocardite, arritmias, pericardite, troponina elevada ou IC aguda^{23,24}. Alterações no ECG foram observadas em 20% a 30% dos pacientes. Arritmias, incluindo taquicardia supraventricular, ventricular e limítrofe, acometeram 0,7% dos pacientes, enquanto arritmias mais graves, como fibrilação atrial ou flutter atrial, foram menos comuns²⁵. Em um estudo retrospectivo de 64 pacientes com câncer de mama em estágio inicial, os resultados sugeriram que, em todos os três grupos, a incidência de anormalidades no ECG atingiu o pico durante a reação tóxica aguda – dentro de uma semana após a conclusão da quimioterapia – e o nível de troponina T cardíaca (cTnT) dentro de uma semana após a quimioterapia foi maior do que em vários pontos de tempo um ano após a quimioterapia²⁶.

A cardiotoxicidade progressiva crônica de início precoce se refere à cardiotoxicidade detectada no prazo de um ano após a conclusão da quimioterapia e pode continuar a progredir após a cessação do tratamento quimioterápico. A de início tardio ocorre dentro de décadas após a quimioterapia com um início insidioso. Uma vez que ocorre a lesão miocárdica aguda inicial, a função ventricular diminui de forma irreversível e pode se manifestar como arritmias, cardiomiopatia e IC. Em relação à quimioterapia adjuvante para carcinoma de mama, a incidência de ICC após tratamento com antraciclina varia de 0% a 1,6%, chegando a até 2,1% entre pacientes tratados com doxorubicina e paclitaxel sequencial²⁷.

Hershman et al²⁸ avaliaram a cardiotoxicidade da doxorubicina em pacientes idosos com linfoma e analisaram a associação entre doxorubicina e ICC estabelecendo modelos de riscos proporcionais de Cox. Foi provado que a aplicação de doxorubicina pode aumentar o risco de desenvolver ICC em 29%. Entre os pacientes que usam terapia com doxorubicina, 74% dos sobreviventes não sofreram de ICC, enquanto a proporção de pacientes sem doxorubicina foi de 79% em um período de oito anos.

2.1.3 Gestão e acompanhamento da cardiotoxicidade induzida por antraciclina

Os fatores de risco associados às antraciclina podem ser divididos em duas categorias: fatores de risco relacionados ao paciente e fatores de risco relacionados ao tratamento²⁹. Os fatores de risco relacionados ao paciente incluem quase todos os fatores de risco para danos cardíacos, como doença cardiovascular preexistente, histórico familiar de doença cardiovascular, idade (<5 ou >65 anos), sexo feminino e estilo de vida pouco saudável,

incluindo tabagismo e consumo excessivo de álcool. Os fatores de risco relacionados ao tratamento incluem a dose cumulativa de antraciclinas, que é considerada a mais importante entre todos os fatores de risco, combinação com outros tratamentos, como, por exemplo, trastuzumabe, radioterapia torácica ou mediastinal e ciclofosfamida, e administração rápida de antraciclinas. Os sobreviventes de câncer que estão em risco devem ser submetidos a exames regulares para fatores de risco cardiovascular tradicionais³⁰.

2.2 Radioterapia

2.2.1 Mecanismo de cardiotoxicidade induzida por radioterapia

A radioterapia pode gerar cardiotoxicidade ou doença cardíaca induzida por radiação, causada pela ruptura da integridade da barreira endotelial pela radiação, que induz uma série de reações, como estresse oxidativo, regulação positiva de fatores inflamatórios/pró-fibróticos, deposição de colágeno, proliferação de cardiomiócitos, miofibroblastos e células endoteliais. Resulta em aumento da espessura íntima-média, lesões da parede arterial e aterosclerose acelerada³¹. Também induz a diminuição na densidade microvascular, o que leva à isquemia miocárdica, estresse oxidativo e morte celular³².

Cardiomiócitos danificados e mortos são varridos por macrófagos e substituídos por amiloide e fibrina, então ocorre calcificação ou cicatrização. Alguns experimentos com animais mostram que a radiação pode afetar a função mitocondrial por meio da via Nrf2, e o aumento no número de mastócitos pode desempenhar um papel protetor na ruptura da integridade da barreira endotelial pela radiação³³. Essas alterações eventualmente levam à isquemia miocárdica, IC, arritmia, movimento anormal da parede cardíaca e, em alguns casos, pericardite e doença valvar^{34,35}.

2.2.2 Cardiotoxicidade da radioterapia no câncer de mama

A radioterapia é uma terapia essencial para o câncer de mama. Darby et al³⁵ sugeriram que a radioterapia aumentou o risco de eventos coronários adversos primários em pacientes com câncer de mama, com quase metade do aumento ocorrendo dentro de 10 anos após o tratamento e durando até 30 anos após o tratamento. Quando a dose cardíaca média (MHD) foi de 4,9 Gy, o risco de eventos coronários foi proporcional à MHD, e o risco subiu em 7,4% por Gy em média. Um estudo validou e aprimorou ainda mais o modelo de predição, descobrindo que a incidência cumulativa de eventos coronários maiores aumentou em 16,5% por Gy de MHD ao longo de nove anos após o tratamento³⁶.

No entanto, essa relação linear entre a incidência de doença cardíaca e MHD nem sempre parece ser consistente, sendo razoável considerar que doses subestruturais cardíacas específicas refletem melhor a correlação entre radiação e cardiotoxicidade. Além disso, o aumento da MHD pode ser o resultado de um aumento na dose subestrutural média. Por exemplo, a dose ventricular direita tem ligações estreitas com a MHD e a incidência de doenças cardíacas adversas foi maior quando a dose média do vaso descendente anterior esquerdo excedeu 2,8 Gy^{37,38}.

2.2.3 Cardiotoxicidade da radioterapia no linfoma de Hodgkin

Semelhante ao câncer de mama, pacientes com linfoma de Hodgkin apresentam cardiotoxicidade após radioterapia. Van Nimwegen et al³⁹ foram os primeiros a demonstrar uma relação linear entre MHD e o risco de eventos coronários em sobreviventes de linfoma de Hodgkin, com um aumento de 1 Gy em MHD relacionado a um crescimento de 7,4% no risco geral de doença cardíaca coronária.

Um estudo de acompanhamento de sobreviventes pediátricos da doença de Hodgkin, submetidos à radioterapia mediastinal, revelou que doença cardíaca sintomática/assintomática ocorreu em 50 de 1132 pacientes após o tratamento, com defeitos valvares sendo a manifestação cardiotóxica mais comum (, seguidos por doença arterial coronariana, cardiomiopatia, distúrbios de condução e anormalidades pericárdicas. Os resultados também consideraram que a utilização de doses menores de radioterapia poderia diminuir a incidência de doenças cardíacas⁴⁰.

2.2.4 Cardiotoxicidade da radioterapia no câncer de pulmão de células não pequenas

A radioterapia também é uma abordagem importante para pacientes que sofrem de câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC). Pesquisadores sugeriram que a incidência de eventos cardíacos de grau ≥ 3 em pacientes com CPNPC localmente avançado excedeu 10% em dois anos após receber radioterapia⁴¹. Atkins et al⁴² conduziram um estudo retrospectivo,

envolvendo 748 pacientes com CPNPC localmente avançado, que indicou que a incidência cumulativa de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) foi de 5,8% e a mortalidade por todas as causas superior a 71,3% em dois anos de acompanhamento, sendo o risco de MACE intimamente relacionado ao MHD.

Em outra análise retrospectiva, de 701 indivíduos diagnosticados com CPNPC localmente avançado, o MHD excedendo 7 Gy foi relacionado a um aumento na incidência de MACE em um ano e mortalidade por todas as causas em dois anos⁴³. A prevalência de complicações cardíacas em pacientes com câncer de pulmão foi de cerca de 25% a 30%, sugerindo que uma proporção significativa de pacientes com câncer de pulmão pode ter maior probabilidade de desenvolver MACE após radioterapia, devido a fatores de risco cardiovascular pré-existentes ou histórico de doença cardíaca ao considerar a ruptura da integridade da barreira endotelial pela radiação⁴⁴.

2.2.5 Gestão e acompanhamento da cardiotoxicidade induzida pela radioterapia

Estudos de coorte demonstraram que a incidência de ruptura da integridade da barreira endotelial pela radiação sintomática é baixa nos primeiros 10 anos após a radioterapia, mas exibe um aumento notável depois disso. Uma possível recomendação implica que o rastreamento para ruptura da integridade da barreira endotelial pela radiação deve ser realizado a cada cinco anos ou na presença de sintomas, independentemente da duração da radioterapia. A detecção precoce de ruptura da integridade da barreira endotelial pela radiação subclínica e o início oportuno da terapia podem melhorar o prognóstico a longo prazo de sobreviventes de câncer em risco de eventos cardíacos. Portanto, os testes de rastreamento podem ser realizados com mais frequência (a cada dois ou três anos) após 10 anos da radioterapia e anualmente para pacientes com alto risco de progressão da doença, como aqueles com calcificação coronária, doença valvar inicial e risco de doença arterial coronariana⁴⁵.

2.3. Terapia Alvo

2.3.1 Mecanismo de cardiotoxicidade induzida por trastuzumabe

O trastuzumabe, um anticorpo monoclonal anti-ERBB2 (receptor do fator de crescimento epidérmico 2) humanizado (mAb), é comumente administrado no tratamento do câncer de mama em ambientes clínicos, sendo usado sozinho ou com outros medicamentos, como antraciclina e paclitaxel. Pode efetivamente prolongar a sobrevivência de pacientes com câncer de mama avançado, que são HER-2 (receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2)-positivo. Inicialmente, acreditava-se que a cardiotoxicidade causada por mAbs era semelhante às antraciclinas, mas mais tarde foi classificado como um agente Tipo II. Estudos sugeriram que, quando usado em combinação com antraciclinas, o trastuzumabe contribui e estimula a cardiotoxicidade causada por antraciclinas ao afetar vários mecanismos celulares relacionados à sobrevivência e reparo do miocárdio⁴⁶.

Atualmente, o trastuzumabe parece ter dois mecanismos possíveis para induzir cardiotoxicidade. O ERBB2 é vital para a proliferação e função dos cardiomiócitos e atua como uma coenzima de ERBB4 e NRG1, que combinadas promovem a heterodimerização de ERBB4/ERBB2 juntamente com a ativação das vias ERK-MAPK e PI3K-Akt, capazes de causar a proliferação e contração dos cardiomiócitos. O trastuzumabe afeta o crescimento, desenvolvimento, a sobrevivência e função normal dos cardiomiócitos, ao inibir a montagem de complexos-chave envolvidos neste processo, além de reduzir a capacidade dos cardiomiócitos de reagir a eventos de estresse, levando à cardiotoxicidade⁴⁷.

Os medicamentos anti-ERBB2 não são igualmente cardiotoxícos, como o lapatinibe, que bloqueia o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e pode causar menos efeitos cardiotoxícos do que o trastuzumabe⁴⁸. Além disso, ele aumenta a proporção de proteínas pró-apoptóticas BCL-XS, interrompe a integridade das membranas mitocondriais e ativa as vias de apoptose⁴⁹.

2.3.2 Cardiotoxicidade do trastuzumabe

A cardiotoxicidade do trastuzumabe pode se manifestar como IC, cardiomiopatia e diminuição assintomática da FEVE, podendo até levar à insuficiência cardíaca grave ou à morte. Ensaio clínico demonstraram uma incidência significativamente maior de cardiotoxicidade, incluindo uma redução assintomática na fração de ejeção ou insuficiência cardíaca significativa em três anos em pacientes com câncer de mama HER-2 positivo em estágio inicial, recebendo

quimioterapia combinada com trastuzumabe, em comparação com quimioterapia isoladamente⁵⁰.

A incidência de classe III ou IV da NYHA também foi de quase 4% em pacientes recebendo quimioterapia combinada com trastuzumabe, enquanto a proporção de insuficiência cardíaca classe III ou IV da NYHA em pacientes recebendo quimioterapia isoladamente foi próxima a 0%. Porém, estudos subsequentes observaram uma incidência significativamente maior de cardiotoxicidade do tratamento com trastuzumabe em comparação com ensaios clínicos anteriores, possivelmente devido a diferentes definições de doença cardiotóxica e ao fato de que os ensaios clínicos tendiam a envolver mais mulheres jovens⁵⁰.

Um estudo de 45.537 pacientes mais velhas com câncer de mama inicial descobriu que a incidência de IC ou cardiomiopatia foi de 26,7% em pacientes que receberam trastuzumabe sozinho versus 28,2% em pacientes que receberam uma combinação de antraciclina e trastuzumabe, e que indivíduos tratados apenas com antraciclina tiveram uma menor incidência, equivalente a 15,3%. O relatório destaca ainda a porcentagem de desenvolvimento de IC ou cardiomiopatia em mulheres saudáveis⁵¹.

Em outro estudo retrospectivo, que incluiu dados de 12.500 pacientes com câncer de mama, foi sugerido que, dentro de cinco anos de tratamento, a incidência de IC ou cardiomiopatia atinge 4,3% em pacientes que recebem antraciclina sozinha, 12,1% em pacientes que recebem trastuzumabe sozinho e 20,1% em pacientes que recebem antraciclina combinada com trastuzumabe⁵². A toxicidade cardíaca também se mostrou mais óbvia em pacientes que receberam trastuzumabe e paclitaxel do que naquelas que usaram paclitaxel sozinho⁵³.

2.3.3 Cardiotoxicidade de outros medicamentos direcionados ao HER2

Pertuzumabe, outro mAb que tem como alvo o HER-2, também induz cardiotoxicidade. Outros agentes que têm como alvo o HER2, como pertuzumabe, lapatinibe, trastuzumabe emtansina (T-DM1) e neratinibe, demonstraram ter níveis mais baixos de cardiotoxicidade em comparação com o trastuzumabe. O pertuzumabe é frequentemente usado com trastuzumabe em terapia neoadjuvante, terapia adjuvante e terapia metastática⁵⁴.

Uma revisão sistemática e meta-análise, reunindo dados de vários estudos, não mostrou nenhuma diferença significativa no risco de disfunção sistólica ventricular esquerda assintomática/leve entre os grupos pertuzumabe e placebo, quando combinados com trastuzumabe, quimioterapia ou T-DM1, respectivamente⁵⁵. Alguns estudos também indicaram que pertuzumabe tem pouco risco cardíaco adicional para trastuzumabe⁵⁴.

Aproximadamente 0,2% dos pacientes tratados com lapatinibe apresentaram disfunção sistólica de grau III/IV, assim como eventos cardíacos assintomáticos que ocorreram em 1,4%. Atualmente, não há evidências suficientes para finalizar a cardiotoxicidade do neratinibe e do T-DM1⁵⁶. A incidência de eventos adversos cardíacos não pareceu se alterar em pacientes que receberam trastuzumabe anteriormente, independentemente da adição desses novos agentes direcionados⁵⁷.

2.3.4 Gestão e acompanhamento da cardiotoxicidade induzida por terapias direcionadas

Os fatores de risco mais importantes para cardiotoxicidade de medicamentos direcionados ao HER2 provavelmente são a exposição prévia a antraciclinas. Fatores de risco adicionais podem incluir idade, fatores de risco cardiovascular preexistentes, tabagismo e obesidade. Além disso, a cardiotoxicidade do trastuzumabe parece ser independente da dose acumulada, o que é diferente das antraciclinas⁵⁴.

Banke et al⁵⁸ descobriram que em quase 10.000 pacientes, com uma mediana de 5,4 anos de acompanhamento, o trastuzumabe foi associado a um risco duas vezes maior de IC tardia em comparação à quimioterapia isoladamente, apesar do baixo risco absoluto. O acompanhamento de longo prazo do estudo SAFE-HEaRt oferece informações de segurança importantes e contínuas sobre o uso da terapia direcionada ao HER2 em pacientes com função cardíaca comprometida, apesar da raridade do desenvolvimento tardio de disfunção cardíaca⁵⁹.

3. PREVENÇÃO DA CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA

O risco de cardiotoxicidade deve ser estimado antes do início da quimioterapia. O risco depende do tipo de terapia usada, da presença de fatores de risco cardiovascular (CV) e da predisposição individual do paciente submetido ao tratamento. Até agora, muitas características e fatores que aumentam o risco de cardiotoxicidade foram identificados. Alguns deles são específicos para um tipo particular de medicamento anticâncer (por exemplo, antraciclinas),

embora uma grande proporção possa abranger toda a população de pacientes submetidos à quimioterapia⁶⁰.

De acordo com uma declaração de especialista, a realização de uma avaliação de risco CV basal é crítica para todos os pacientes encaminhados para terapias de câncer cardiotoxícas, de modo a prever o risco de cardiotoxicidade, estabelecer um plano de monitoramento e prevenir complicações CV. Os fatores de risco de cardiotoxicidade mais importantes incluem DCVs preexistentes, uma elevação inicial de biomarcadores cardíacos, a presença de vários fatores de risco CV e um histórico de tratamento com medicamentos anticâncer cardiotoxícos ou irradiação torácica⁶¹.

Primeiramente, deve-se prestar mais atenção à presença de fatores de risco CV e DCVs preexistentes, com ênfase particular na hipertensão, doença arterial coronariana, disfunção assintomática do VE, IC, doença cardíaca valvular, cardiomiopatia e arritmia^{60,62}. Entre eles, os fatores de risco mais fortes para o desenvolvimento de IC e sua deterioração são a idade e a disfunção VE preexistente⁶³. Na sequência, o esquema de tratamento medicamentoso anticâncer, incluindo os tipos de medicamentos, suas dosagens e suas formulações, deve ser cuidadosamente planejado. Além disso, terapias usadas anteriormente, especialmente aquelas com antraciclina e irradiação, devem ser consideradas⁶⁰.

A cardiotoxicidade é detectada por meio de vários métodos, como ecocardiografia, imagem cardíaca nuclear, imagem de ressonância magnética cardíaca (RMC) e biomarcadores cardíacos. É razoável usar um regime de quimioterapia selecionado individualmente para prevenir a cardiotoxicidade. Esses regimes são eficazes no tratamento da doença subjacente e resultam nos menores impactos adversos no sistema CV⁶⁰.

Em estudo, Russo et al⁶⁴ observaram que a redução do estresse oxidativo e a melhora da função mitocondrial, como resultado da atividade da fenilalanina-butiramida, protegem contra a cardiotoxicidade experimental da doxorubicina, enquanto Li et al⁶⁵ relataram que um bloqueio de PI3Ky pode simultaneamente prevenir a cardiotoxicidade induzida por antraciclina e reduzir o crescimento tumoral. Os efeitos adversos da radioterapia envolvendo o mediastino devem ser minimizados. Pacientes que desenvolvem IC ou disfunção sistólica assintomática do VE provavelmente se beneficiarão do tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor da angiotensina II e β -bloqueadores. Até o momento, a eficácia farmacológica da prevenção primária não foi confirmada em todos os pacientes submetidos à quimioterapia^{60,66}.

A prevenção primária da cardiotoxicidade induzida por antraciclina é controversa. O estudo Carvedilol Effect in Preventing Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity (CECCY)⁶⁷ não mostrou alterações significativas na fração de ejeção do VE durante um período de acompanhamento de seis meses em pacientes com câncer de mama HER-2 negativo. No entanto, descobriu-se que o carvedilol exerce um efeito protetor sobre a lesão miocárdica. O estudo PRevention of cArdiac Dysfunction during Adjuvant breast cancer therapy (PRADA)⁶⁸, por sua vez, não relatou efeito significativo na atenuação do declínio da fração de ejeção do VE (LVEF) com o uso de metoprolol em pacientes com câncer de mama tratados com antraciclina como terapia adjuvante. Porém, o estudo mostrou alívio significativo no declínio da FEVE em pacientes recebendo candesartana.

A prevenção primária com β -bloqueadores e IECA também foi avaliada em pacientes com câncer de mama HER-2 positivo tratadas com trastuzumabe como parte do estudo Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardiology Oncology Research (MANTICORE)⁶⁹. O uso profilático de bisoprolol e perindopril não foi eficaz na prevenção da remodelação do VE, mas levou à atenuação do declínio da FEVE em pacientes tratadas com trastuzumabe.

4. DIAGNÓSTICO DE CARDIOTOXICIDADE RELACIONADA A MEDICAMENTOS ANTICÂNCER

4.1. Modalidades de Imagem

A ecocardiografia desempenha um papel importante na identificação precoce e no monitoramento da cardiotoxicidade relacionada ao tratamento anticâncer. Segundo diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) sobre tratamentos de câncer e toxicidade CV, a ecocardiografia basal deve ser realizada em todos os pacientes submetidos à terapia anticâncer potencialmente cardiotoxíca. Técnicas de ecocardiografia bidimensional e tridimensional são usadas para avaliar a FEVE em pacientes específicos antes, durante e após o tratamento anticâncer. Uma redução de mais de 10% na FEVE para um valor abaixo do limite inferior da normalidade (50 a 55%) sugere a presença de disfunção cardíaca relacionada à terapia do

câncer, que deve então ser confirmada com mais imagens antes de sua categorização como sintomática ou assintomática⁶⁰.

Alterações sutis na função do VE também podem ser detectadas com o uso da ecocardiografia de rastreamento de manchas (STE) e da avaliação da deformação longitudinal global (GLS) do VE⁷⁰. Esta técnica permite que os profissionais detectem deficiências na função sistólica do VE muito antes da FEVE diminuir. Uma redução percentual relativa de >15% no GLS do VE durante a terapia pode sugerir um risco de cardiotoxicidade⁶⁰.

Resultados do estudo Strain sUrveillance of Chemotherapy for improving Cardiovascular Outcomes (SUCCOUR)⁷⁰, que incluiu 331 pacientes tratados com antraciclina com outro fator de risco de IC, apoiam o uso do GLS do VE na vigilância da toxicidade cardíaca. A redução do GLS do VE é prognóstica de uma redução subsequente na FEVE ou disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer, definida como uma redução sintomática da FEVE de >5% ou uma queda assintomática na FEVE de >10%, em comparação com uma linha de base para <55%, ao longo de um período de acompanhamento de um ano⁷¹.

Além disso, o início da terapia cardioprotetora guiado pelo GLS do VE resulta em uma redução significativamente menor na FEVE em comparação com o tratamento usual. Keramida et al⁷² relataram que o GLS do ventrículo direito também pode ser usado como um marcador valioso de cardiotoxicidade. O limiar do GLS do ventrículo direito usado para diagnosticar cardiotoxicidade no estudo foi igual a uma redução relativa $\geq 14,8\%$ no GLS em relação ao valor basal.

Não existem intervalos de tempo estabelecidos para monitorar pacientes quanto à disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer. As recomendações atuais sugerem repetir uma avaliação cardíaca a cada 2 a 3 semanas após uma ecocardiografia diagnóstica para confirmar a presença de efeitos tóxicos relacionados à quimioterapia no miocárdio⁶⁰.

A ecocardiografia também deve ser realizada em consultas de acompanhamento para monitorar a função sistólica e diastólica do paciente⁷³. Não há recomendações padrão, no entanto, quanto à duração do período de observação ou à frequência da avaliação ecocardiográfica em cenários clínicos. O exame também desempenha um papel importante na detecção de outras complicações cardiovasculares associadas ao tratamento do câncer, como doença valvar cardíaca, hipertensão pulmonar e doenças pericárdicas⁶⁰.

4.2 Ressonância magnética cardíaca

A imagem de RMC é uma modalidade não invasiva que oferece imagens cardíacas com excelente qualidade e reprodutibilidade. Ela permite uma avaliação precisa da função cardíaca em pacientes em tratamento para câncer⁷⁴. Normalmente, é usada quando outras modalidades de imagem fornecem resultados inconclusivos. A imagem de RMC é considerada um método padrão-ouro para avaliar o tamanho da câmara, morfologia e função do ventrículo direito, anormalidades do movimento da parede, função sistólica e diastólica, função valvar, massas cardíacas e o pericárdio. Também é usada para detectar cicatrizes ou fibrose⁶⁰.

A avaliação da função cardíaca usando a imagem de RMC é importante em cardiomiopatias infiltrativas, nas quais a disfunção cardíaca ocorre devido à deposição de várias substâncias patológicas no miocárdio. As cardiomiopatias infiltrativas mais observadas em pacientes tratados para neoplasias são amiloidose e hemocromatose⁷⁵. O acúmulo de amiloides no miocárdio leva à disfunção diastólica grave, arritmias e comprometimento do fluxo sanguíneo coronário, sendo a imagem de RMC útil para estabelecer um diagnóstico de amiloidose nos estágios iniciais da doença, quando nenhum espessamento miocárdico pode ser observado ou quando a ecocardiografia é inconclusiva⁷⁴.

As características típicas da amiloidose em exames de RMC incluem um padrão global de realce tardio transmural ou subendocárdico de gadolínio, valores T1 nativos aumentados (contraste pré-gadolínio) e volume extracelular elevado no mapeamento T1 pós-contraste^{73,74,76}. Além disso, a imagem de RMC pode ser usada na detecção de hemocromatose secundária em pacientes com câncer que recebem transfusões de sangue repetidas⁷³.

Foi observado que a sobrecarga de ferro leva à disfunção cardíaca, hepática e endócrina, e a imagem de RMC é a técnica de imagem eleita para detectar isso, pois permite uma avaliação qualitativa dos depósitos de ferro no miocárdio^{74,77}. Foi demonstrado que o tempo de relaxamento T2 diminui à medida que os depósitos de ferro no miocárdio aumentam⁷⁸.

Além disso, a imagem de RMC oferece técnicas exclusivas de caracterização de tecidos, que podem desempenhar um papel significativo no diagnóstico de inflamação e edema no miocárdio para pacientes tratados para câncer. O mapeamento nativo de T1 e T2 pode ser relevante na detecção e monitoramento do envolvimento cardíaco com terapias relacionadas ao

câncer, pois fornece evidências de envolvimento inflamatório precoce, fibrose intersticial e remodelação⁷⁹.

As primeiras anormalidades cardíacas relacionadas à quimioterapia do câncer podem ser vistas com a imagem de RCM dentro de semanas após o tratamento e incluem edema miocárdico e diminuição da FEVE. Importante mencionar que em cenários crônicos, tipicamente meses a anos após a ocorrência de cardiotoxicidade relacionada à terapia do câncer, FEVE prejudicada, fibrose miocárdica e diminuição do índice de massa do VE podem ser observados. As principais limitações desta modalidade de imagem, no entanto, são a disponibilidade limitada, os longos tempos de aquisição e seu custo relativamente alto em comparação com a ecocardiografia⁷³.

4.3. Biomarcadores sanguíneos

Uma variedade de biomarcadores foi introduzida para melhorar o diagnóstico precoce e monitorar a cardiotoxicidade. Apenas alguns são usados no tratamento de pacientes submetidos à quimioterapia, incluindo troponina I e peptídeos natriuréticos – peptídeo natriurético tipo B (BNP) e peptídeo natriurético tipo B N-terminal pro (NT-proBNP)^{60,80}. Porém, apenas alguns estudos investigaram o papel de biomarcadores cardíacos estabelecidos ou novos na estratificação de pacientes em risco⁶⁰. A maioria encontrou uma relação significativa entre troponina I elevada e o desenvolvimento de disfunção do VE em pacientes submetidos à quimioterapia com vários medicamentos anticâncer, incluindo trastuzumabe, lapatinibe, sunitinibe e antraciclina⁸⁰⁻⁸². Pacientes com aumento da troponina I durante o tratamento também apresentam um risco significativamente maior de eventos CV adversos. O valor das troponinas na previsão de MACE e do risco de morte CV em pacientes tratados com TKIs, por sua vez, não foi confirmado⁶⁰.

Muitos estudos demonstraram a utilidade dos peptídeos natriuréticos, especialmente antraciclina e TKIs, na predição da cardiotoxicidade associada ao tratamento anticâncer^{60,83}. No entanto, mais pesquisas são necessárias para entender melhor as fisiopatologias dos biomarcadores CV em pacientes com câncer submetidos ao tratamento anticâncer⁸⁴. Nos últimos anos, os pesquisadores têm se concentrado na utilidade de outros biomarcadores em cardi-oncologia, incluindo os marcadores de estresse oxidativo (mieloperoxidase), em que níveis elevados se correlacionam com um risco aumentado de cardiotoxicidade⁸⁴.

Alterações em algumas expressões de microRNA também desempenham papéis importantes na cardiotoxicidade induzida por trióxido de arsênio e podem se tornar uma estratégia preventiva promissora no futuro⁶⁰. Outros estudos confirmaram os valores preditivos de miRNAs-29b, miRNAs-499 e miRNA-1 em pacientes tratados com antraciclina^{85,86}. Alguns novos biomarcadores, incluindo DNA mt circulante, comprimento do telômero e atividade da telomerase, podem ser úteis na detecção precoce de cardiotoxicidade induzida por quimioterapia⁸⁷.

Bauckneht et al⁸⁸ realizaram tomografias por emissão de pósitrons (PET) com fluorodeoxiglicose (FDG) de neuroblastoma em modelos de camundongos e confirmaram correlações significativas entre a captação de FDG e os índices de estresse oxidativo. Esse trabalho apoia o potencial da FDG-PET como um biomarcador precoce de cardiotoxicidade relacionada à doxorrubicina. Uma quantidade limitada de dados de tomografias por emissão de pósitrons (PET) com FDG em pacientes com câncer apoia a ideia de uma mudança metabólica associada a subtipos ou terapias distintas de câncer. Embora muitos autores tenham investigado os papéis de ST-2, galactina-3 e GDF-15, estudos futuros são necessários para estabelecer suas eficiências clínicas⁶⁰.

5. COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES E TERAPIA DO CÂNCER

O tratamento das complicações CV depende do seu tipo, da sua gravidade e da quimioterapia utilizada. Em alguns casos, os sintomas de cardiotoxicidade são completamente ou parcialmente reversíveis após a descontinuação da quimioterapia. Outros pacientes, no entanto, requerem tratamento de longo prazo⁶⁰.

Em qualquer caso de cardiotoxicidade, deve-se considerar a redução da dosagem, método e duração da quimioterapia ou a troca para outro medicamento com eficácia semelhante, além de quaisquer possíveis benefícios e riscos. Duas questões terapêuticas difíceis envolvem disfunção assintomática do VE (FEVE < 50%) e IC, que podem ocorrer após o tratamento não apenas com antraciclina, mas também com outros medicamentos, como agentes alquilantes – a exemplo do trastuzumabe – ou TKIs do receptor VEGF^{60,89}.

Pacientes que desenvolvem IC ou disfunção sistólica assintomática do VE provavelmente se beneficiarão do tratamento com IECA, bloqueadores do receptor da angiotensina II ou β -bloqueadores⁶⁰. Entretanto, são necessários ensaios clínicos randomizados em larga escala para confirmar esta estratégia. Pacientes que desenvolvem hipertensão arterial após tratamento com inibidores de VEGF, por sua vez, devem receber tratamento anti-hipertensivo⁹⁰.

O prolongamento do intervalo QT é uma das complicações CV mais importantes evitáveis e deve ser reconhecido em todos os pacientes submetidos a tratamento anticâncer. Existem vários fatores de risco que podem causar prolongamento do intervalo QT, incluindo medicamentos anticâncer, fatores de risco coexistentes, tratamento concomitante e efeitos colaterais associados a terapias contra o câncer. Para melhorar o gerenciamento do prolongamento do intervalo QT, é importante combinar medidas preventivas com a medição regular do intervalo QT. Em pacientes com prolongamento do intervalo QT, modificações e/ou descontinuação do tratamento podem ser sugeridas com base no grau de prolongamento do intervalo QT⁹⁰.

A cardiologia intervencionista desempenha um papel importante na cardio-oncologia. Em pacientes submetidos à terapia com fluoropirimidina (por exemplo, 5-fluorouracil), os sintomas de isquemia podem aparecer na forma de angina ou síndromes coronárias agudas e exigirem tratamento com intervenção coronária percutânea⁶⁰. Além disso, a tomografia de coerência óptica e o ultrassom intravenoso podem fornecer informações úteis sobre a descontinuação precoce da terapia antiplaquetária dupla em pacientes com câncer e de um stent liberador de fármacos que requer cirurgia relacionada ao câncer ou outros procedimentos invasivos⁹¹.

Dados sobre o uso de intervenções percutâneas guiadas por reserva de fluxo fracionada (FFR) e razão livre de onda instantânea (iFR) em pacientes com câncer são escassos. Considera-se, no entanto, que a implementação de FFR e iFR pode reduzir o número de intervenções coronárias desnecessárias e terapia antiplaquetária dupla, diminuindo assim o risco de complicações hemorrágicas em pacientes com câncer⁹¹.

Pacientes com histórico de tratamento de câncer ou aqueles submetidos à terapia anticâncer que apresentam infarto agudo do miocárdio (IAM) apresentam maior carga de comorbidades em comparação àqueles sem câncer. Foi observado que a maioria dos pacientes com câncer com IAM são tratados conservadoramente sem ICP, com mortalidade hospitalar permanecendo alta e com piores desfechos clínicos em comparação aos pacientes sem câncer⁶⁰.

Uma atenção especial deve ser dada aos pacientes que apresentaram eventos tromboembólicos. O câncer é um importante fator de risco para complicações tromboembólicas, que aumentam significativamente durante o tratamento com alguns medicamentos anticâncer. É importante comparar o risco de tromboembolismo com o risco de sangramento para cada paciente individual, uma vez que os pacientes com câncer também apresentam alto risco de sangramento⁶⁰.

Definida como uma contagem de plaquetas abaixo de 100.000/mm³, a trombocitopenia é observada em 10% a 25% dos pacientes com câncer⁹²⁻⁹⁴. Segundo a Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, pacientes com câncer com trombocitopenia, submetidos a angiografia coronária, não necessitam de transfusão profilática de plaquetas, a menos que seja recomendado pela equipe de oncologia devido a uma contagem de plaquetas abaixo de 200.000/mL e um dos seguintes critérios⁹⁵:

- alta temperatura corporal;
- leucocitose;
- rápida diminuição do número de plaquetas; ou
- outros comprometimentos da coagulação.

Uma transfusão profilática de plaquetas também pode ser recomendada se a contagem de plaquetas estiver abaixo de 20.000/mL em pacientes recebendo tratamento para tumores sólidos ginecológicos, colorretais, necróticos ou de bexiga ou melanoma. Acredita-se que uma contagem de plaquetas acima de 40.000–50.000/mL significa que é seguro realizar a maioria das intervenções coronárias em pacientes com câncer⁹⁵.

A anticoagulação em pacientes com câncer e trombocitopenia é controversa. A anticoagulação terapêutica é recomendada para tratar trombose aguda em pacientes com cânceres hematológicos e contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$. Em pacientes com câncer com contagem de plaquetas abaixo de $50 \times 10^9/L$, as doses ótimas de anticoagulação não são conhecidas, e a decisão de aplicar tratamento terapêutico deve ser feita individualmente^{96,97}.

Para trombocitopenia grave e trombose venosa aguda, transfusões de plaquetas, para aumentar a contagem de plaquetas acima de $5 \times 10^9/L$, ou a colocação de um filtro de veia cava inferior recuperável, podem ser consideradas^{98,99}. A decisão de reduzir a dose de heparina de baixo peso molecular (HBPM) em pacientes com câncer com tromboembolismo venoso crônico e contagem de plaquetas abaixo de $5 \times 10^9/L$ deve ser tomada individualmente, pois ainda faltam dados para dar suporte a qualquer estratégia clínica específica. No caso de tromboembolismo venoso subagudo ou crônico e contagem de plaquetas abaixo de $5 \times 10^9/L$, deve-se considerar meia dose ou uma dose profilática de HBPM¹⁰⁰.

Em qualquer caso de cardiotoxicidade associada à quimioterapia, oncologistas e cardiologistas devem cooperar estreitamente com o objetivo de otimizar o tratamento oncológico, enquanto usam uma terapia eficaz e individualizada para lidar com complicações CV. Também, é importante enfatizar o papel da reabilitação cardio-oncológica (CORE) e do exercício estruturado em pacientes com câncer. Além de melhorar a capacidade circulatória e respiratória em pacientes com câncer, o CORE também visa identificar precocemente aqueles pacientes que estão em risco de desenvolver disfunção cardíaca e tratar complicações cardiovasculares associadas à terapia do câncer¹⁰¹.

REFERÊNCIAS

1. Lambert J, Thavendiranathan P. Controversies in the definition of cardiotoxicity: do we care? *Am Coll Cardiol.* 2016. Disponível em: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/07/07/14/59/controversies-in-the-definition-of-cardiotoxicity>
2. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of anthracyclines. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:26.
3. Menna P, Salvatorelli E. Primary prevention strategies for anthracycline cardiotoxicity: a brief overview. *Chemotherapy.* 2017;62:159–68.
4. Mercurio V, Pirozzi F, Lazzarini E, Marone G, Rizzo P, Agnetti G, et al. Models of heart failure based on the cardiotoxicity of anticancer drugs. *J Card Fail.* 2016;22:449–58.
5. Menna P, Paz OG, Chello M, Covino E, Salvatorelli E, Minotti G. Anthracycline cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(Suppl. 1):S21–36.
6. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev.* 2004;56:185–229.
7. Sawyer DB. Anthracyclines and heart failure. *N Engl J Med.* 2013;368:1154–6.
8. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 2002;20:1215–21.
9. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, 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 Hear J Cardiovasc Imaging.* 2014;15:1063–93.
10. Vaduganathan M, Prasad V. Cardiovascular risk assessment in oncological clinical trials: is there a role for centralized events adjudication? *Eur J Heart Fail.* 2016;18:128–32.
11. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol.* 2005;23:2900–2.
12. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J.* 2013;34:1102–11.
13. Ky B, Vejpongsa P, Yeh ETH, Force T, Moslehi JJ. Emerging paradigms in cardiomyopathies associated with cancer therapies. *Circ Res.* 2013;113:754–64.

14. Gammella E, Maccarinelli F, Buratti P, Recalcatti S, Cairo G. The role of iron in anthracycline cardiotoxicity. *Front Pharmacol.* 2014;5:25.
15. Hahn VS, Lenihan DJ, Ky B. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: basic mechanisms and potential cardioprotective therapies. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000665.
16. Molinaro M, Ameri P, Marone G, Petretta M, Abete P, Di Lisa F, et al. Recent advances on pathophysiology, diagnostic and therapeutic insights in cardiac dysfunction induced by antineoplastic drugs. *Biomed Res Int.* 2015;2015:138148.
17. 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.
18. Bhagat A, Kleinerman ES. Anthracycline-induced cardiotoxicity: causes, mechanisms, and prevention. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1257:181–92.
19. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31:63–75.
20. Jirkovsky E, Jirkovska A, Bavlovic-Piskackova H, Skalicka V, Pokorna Z, Karabanovich G, Kollarova-Brazdova P, Kubes J, Lencova-Popelova O, Mazurova Y, et al. Clinically translatable prevention of anthracycline cardiotoxicity by dexrazoxane is mediated by topoisomerase II beta and not metal chelation. *Circ Heart Fail.* 2021;14:e008209.
21. Rajagopalan S, Politi PM, Sinha BK, Myers CE. Adriamycin-induced free radical formation in the perfused rat heart: implications for cardiotoxicity. *Cancer Res.* 1988;48:4766–9.
22. Keizer HG, Pinedo HM, Schuurhuis GJ, Joenje H. Doxorubicin (adriamycin): a critical review of free radical-dependent mechanisms of cytotoxicity. *Pharmacol Ther.* 1990;47:219–31.
23. Jain D, Ahmad T, Cairo M, Aronow W. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: identification, prevention and treatment. *Ann Transl Med.* 2017;5:348.
24. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf.* 2000;22:263–302.
25. Frishman WH, Sung HM, Yee HC, Liu LL, Keefe D, Einzig AI, Dutcher J. Cardiovascular toxicity with cancer chemotherapy. *Curr Probl Cancer.* 1997;21:301–60.
26. Hu GF, Fu HX, Ma JF, Hu MF, Zhao ZN, Hu C, Yang J. Clinical observation on the anthracyclines-induced cardiotoxicity in patients with early-stage breast cancer. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2018;46:987–92.
27. Trudeau M, Charbonneau F, Gelmon K, Laing K, Latreille J, Mackey J, McLeod D, Pritchard K, Provencher L, Verma S. Selection of adjuvant chemotherapy for treatment of node-positive breast cancer. *Lancet Oncol.* 2005;6:886–98.
28. Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, Tsai WY, Grann VR, Jacobson JS. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008;26:3159–65.
28. Sawicki KT, Sala V, Prever L, Hirsch E, Ardehali H, Ghigo A. Preventing and treating anthracycline cardiotoxicity: new insights. *Annu Rev Pharm Toxicol.* 2021;61:309–32.
29. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of anthracyclines. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:26.

30. Stewart FA, Heeneman S, Te Poele J, Kruse J, Russell NS, Gijbels M, Daemen M. Ionizing radiation accelerates the development of atherosclerotic lesions in ApoE^{-/-} mice and predisposes to an inflammatory plaque phenotype prone to hemorrhage. *Am J Pathol.* 2006;168:649–58.
31. Haubner F, Ohmann E, Pohl F, Prantl L, Strutz J, Gassner HG. Effects of radiation on the expression of adhesion molecules and cytokines in a static model of human dermal microvascular endothelial cells. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2013;54:371–9.
32. Boerma M, Sridharan V, Mao XW, Nelson GA, Cheema AK, Koturbash I, Singh SP, Tackett AJ, Hauer-Jensen M. Effects of ionizing radiation on the heart. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2016;770:319–27.
33. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms. *Front Oncol.* 2015;5:39.
34. Lewis GD, Farach A. Cardiovascular toxicities of radiation therapy. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2019;15:274–81.
35. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:987–98.
36. van den Bogaard VA, Ta BD, van der Schaaf A, Bouma AB, Middag AM, Bantema-Joppe EJ, van Dijk LV, van Dijk-Peters FB, Marteijs LA, de Bock GH, et al. Validation and modification of a prediction model for acute cardiac events in patients with breast cancer treated with radiotherapy based on three-dimensional dose distributions to cardiac substructures. *J Clin Oncol.* 2017;35:1171–8.
37. Badiyan SN, Puckett LL, Vlacich G, Schiffer W, Pedersen LN, Mitchell JD, Bergom C. Radiation-induced cardiovascular toxicities. *Curr Treat Options Oncol.* 2022;23:1388–404.
38. Zureick AH, Grzywacz VP, Almahariq MF, Silverman BR, Vayntraub A, Chen PY, Gustafson GS, Jawad MS, Dilworth JT. Dose to the left anterior descending artery correlates with cardiac events after irradiation for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;114:130–9.
39. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CP, Krol AD, Hauptmann M, Kooijman K, Roesink J, van der Maazen R, Darby SC, et al. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2016;34:235–43.
40. Schellong G, Riepenhausen M, Bruch C, Kotthoff S, Vogt J, Bolling T, Dieckmann K, Potter R, Heinecke A, Bramswig J, et al. Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease in children and adolescents: report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55:1145–52.
41. Dess RT, Sun Y, Matuszak MM, Sun G, Soni PD, Bazzi L, Murthy VL, Hearn JWD, Kong FM, Kalemkerian GP, et al. Cardiac events after radiation therapy: combined analysis of prospective multicenter trials for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35:1395–402.
42. Atkins KM, Rawal B, Chaunzwa TL, Lamba N, Bitterman DS, Williams CL, Kozono DE, Baldini EH, Chen AB, Nguyen PL, et al. Cardiac radiation dose, cardiac disease, and mortality in patients with lung cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2976–87.
43. Atkins KM, Chaunzwa TL, Lamba N, Bitterman DS, Rawal B, Bredfeldt J, Williams CL, Kozono DE, Baldini EH, Nohria A, et al. Association of left anterior descending coronary artery radiation dose with major adverse cardiac events and mortality in patients with non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol.* 2021;7:206–19.

44. Banfill K, Giuliani M, Aznar M, Franks K, McWilliam A, Schmitt M, Sun F, Vozenin MC, Faivre Finn C, IASLC Advanced Radiation Technology committee. Cardiac toxicity of thoracic radiotherapy: existing evidence and future directions. *J Thorac Oncol.* 2021;16:216–27.
45. Lestuzzi C, Mascarin M, Coassin E, Canale ML, Turazza F. Cardiologic long-term follow-up of patients treated with chest radiotherapy: when and how? *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:671001.
46. Nicolazzi MA, Carnicelli A, Fuorlo M, Scaldaferrì A, Masetti R, Landolfi R, Favuzzi AMR. Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer. *Eur Rev Med Pharm Sci.* 2018;22:2175–85.
47. Barish R, Gates E, Barac A. Trastuzumab-induced cardiomyopathy. *Cardiol Clin.* 2019;37:407–18.
48. Tocchetti CG, Ragone G, Coppola C, Rea D, Piscopo G, Scala S, De Lorenzo C, Iaffaioli RV, Arra C, Maurea N. Detection, monitoring, and management of trastuzumab-induced left ventricular dysfunction: an actual challenge. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:130–7.
49. Riccio G, Coppola C, Piscopo G, Capasso I, Maurea C, Esposito E, De Lorenzo C, Maurea N. Trastuzumab and target therapy side effects: is still valid to differentiate anthracycline type I from type II cardiomyopathies? *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12:1124–31.
50. Maurea N, Coppola C, Ragone G, Frasci G, Bonelli A, Romano C, Iaffaioli RV. Women survive breast cancer but fall victim to heart failure: the shadows and lights of targeted therapy. *J Cardiovasc Med.* 2010;11:861–8.
51. Chen J, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2504–12.
52. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, Onitilo AA, Freedman AN, Delate T, Allen LA, Nekhlyudov L, Goddard KA, Davis RL, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:1293–305.
53. De Keulenaer GW, Doggen K, Lemmens K. The vulnerability of the heart as a pluricellular paracrine organ: lessons from unexpected triggers of heart failure in targeted ErbB2 anticancer therapy. *Circ Res.* 2010;106:35–46.
54. Dempsey N, Rosenthal A, Dabas N, Kropotova Y, Lippman M, Bishopric NH. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review of clinical risk factors, pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2-directed therapies. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;188:21–36.
55. Alhussein MM, Mokbel A, Cosman T, Aghel N, Yang EH, Mukherjee SD, Dent S, Ellis PM, Dhesy-Thind S, Leong DP. Pertuzumab cardiotoxicity in patients with HER2-positive cancer: a systematic review and meta-analysis. *CJC Open.* 2021;3:1372–82.
56. Sendur MA, Aksoy S, Altundag K. Cardiotoxicity of novel HER2-targeted therapies. *Curr Med Res Opin.* 2013;29:1015–24.
57. Jerusalem G, Lancellotti P, Kim SB. HER2+ breast cancer treatment and cardiotoxicity: monitoring and management. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;177:237–50.
58. Banke A, Fosbol EL, Ewertz M, Videbaek L, Dahl JS, Poulsen MK, Cold S, Jensen MB, Gislason GH, Schou M, et al. Long-term risk of heart failure in breast cancer patients after adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab. *JACC Heart Fail.* 2019;7:217–24.
59. Khoury K, Lynce F, Barac A, Geng X, Dang C, Yu AF, Smith KL, Gallagher C, Pohlmann PR, Nunes R, et al. Long-term follow-up assessment of cardiac safety in SAFE-HEaRt, a clinical trial

evaluating the use of HER2-targeted therapies in patients with breast cancer and compromised heart function. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;185:863–8.

60. Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur. Heart J.* 2016;37:2768–2801.

61. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Moslehi JJ, Groarke JD, Bergler-Klein J, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: A position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1945–60.

62. Armenian SH, Lacchetti C, Lenihan D. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract.* 2017;13:270–5.

63. Polonsky TS, Decara JM. Risk factors for chemotherapy-related cardiac toxicity. *Curr Opin Cardiol.* 2019;34:283–8.

64. Russo M, Guida F, Paparo L, Trinchese G, Aitoro R, Avagliano C, Fiordelisi A, Napolitano F, Mercurio V, Sala V, et al. The novel butyrate derivative phenylalanine-butyramide protects from doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:519–28.

65. Li M, Sala V, De Santis MC, Cimino J, Cappello P, Pianca N, Di Bona A, Margaria JP, Martini M, Lazzarini E, et al. Phosphoinositide 3-Kinase Gamma Inhibition Protects From Anthracycline Cardiotoxicity and Reduces Tumor Growth. *Circulation.* 2018;138:696–711.

66. Nicol M, Baudet M, Cohen-Solal A. Subclinical Left Ventricular Dysfunction during Chemotherapy. *Card Fail Rev.* 2019;5:31–6.

67. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR, das Dores Cruz F, Gonçalves Brandão SM, Rigaud VOC, Higuchi-dos-Santos MH, Hajjar LA, Filho RK, Hoff PM, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2281–90.

68. Heck SL, Gulati G, Hoffmann P, Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Storås TH, Ree AH, Gravdehaug B, Røsjø H, Steine K, Geisler J, et al. Effect of candesartan and metoprolol on myocardial tissue composition during anthracycline treatment: The PRADA trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;19:544–52.

69. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, Pagano JJ, Chow K, Thompson RB, Vos LJ, et al. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-Breast): A randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol.* 2017;35:870–7.

70. Tops LF, Delgado V, Marsan NA, Bax JJ. Myocardial strain to detect subtle left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:307–13.

71. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, Aakhus S, Miyazaki S, Shirazi M, Galderisi M, et al. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:392–401.

72. Keramida K, Farmakis D, Bingcang J, Sulemane S, Sutherland S, Bingcang RA, Ramachandran K, Tzavara C, Charalampopoulos G, Filippiadis D, et al. Longitudinal changes of right ventricular deformation mechanics during trastuzumab therapy in breast cancer patients. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:529–35.

73. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, 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. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27:911–39.
74. Loffler AI, Salerno M. Cardiac MRI for the evaluation of oncologic cardiotoxicity. *J Nucl Cardiol.* 2018;25:2148–58.
75. Jeong D, Patel A, François CJ, Gage KL, Fradley MG. Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Oncology. *Cancer Control.* 2017;24:147–60.
76. Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13:1368–83.
77. Schempp A, Lee J, Kearney S, Mulrooney DA, Smith AR. Iron Overload in Survivors of Childhood Cancer. *J Pediatr Hematol.* 2016;38:27–31.
78. Kebed KY, Lang RM, Patel AR. Myocardial Tissue Characterization with CMR for the Definitive Diagnosis of Infiltrative Cardiomyopathies. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13:156–62.
79. Haslbauer JD, Lindner S, Valbuena-Lopez S, Zainal H, Zhou H, D'Angelo T, Pathan F, Arendt CA, Bug G, Serve H, et al. CMR imaging biosignature of cardiac involvement due to cancer-related treatment by T1 and T2 mapping. *Int J Cardiol.* 2019;275:179–86.
80. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, Lamantia G, Colombo N, Cortinovis S, Dessanai MA, et al. Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity: Clinical and Prognostic Implications of Troponin I Evaluation. *J Clin Oncol.* 2010;28:3910–6.
81. 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.
82. Tan LL, Lyon AR. Role of Biomarkers in Prediction of Cardiotoxicity During Cancer Treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018;20:1–14.
83. Wang YD, Chen SX, Ren LQ. Serum B-type natriuretic peptide levels as a marker for anthracycline-induced cardiotoxicity. *Oncol Lett.* 2016;11:3483–92.
84. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL, Sebag IA, Plana JC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, et al. Early Increases in Multiple Biomarkers Predict Subsequent Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer Treated With Doxorubicin, Taxanes, and Trastuzumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:809–16.
85. Leger KJ, Leonard D, Nielson D, De Lemos JA, Mammen PP, Winick NJ. Circulating microRNAs: Potential Markers of Cardiotoxicity in Children and Young Adults Treated With Anthracycline Chemotherapy. *J Am Heart Assoc.* 2017;6.
86. Rigaud V, Ferreira LR, Ayub-Ferreira SM, Ávila MS, Brandão SM, Cruz FD, Santos MH, Cruz CB, Alves MS, Issa VS, et al. Circulating miR-1 as a potential biomarker of doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Oncotarget.* 2016;8:6994–7002.
87. Quryshi N, Toro LEN, Ait-Aissa K, Kong A, Beyer AM. Chemotherapeutic-Induced Cardiovascular Dysfunction: Physiological Effects, Early Detection—The Role of Telomerase to Counteract Mitochondrial Defects and Oxidative Stress. *Int J Mol Sci.* 2018;19:797.
88. Bauckneht M, Pastorino F, Castellani P, Cossu V, Orengo AM, Piccioli P, Emionite L, Capitanio S, Yosifov N, Bruno S, et al. Increased myocardial 18F-FDG uptake as a marker of Doxorubicin-induced oxidative stress. *J Nucl Cardiol.* 2020;27:2183–94.

89. Dobbin SJH, Cameron AC, Petrie MC, Jones RJ, Touyz RM, Lang NN. Toxicity of cancer therapy: What the cardiologist needs to know about angiogenesis inhibitors. *Heart*. 2018;104:1995–2002.
90. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement D, Coca A, De Simone G, Dominiczak A, et al. 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press*. 2018;27:314–40.
91. Coppola C, Rienzo A, Piscopo G, Barbieri A, Arra C, Maurea N. Management of QT prolongation induced by anti-cancer drugs: Target therapy and old agents. Different algorithms for different drugs. *Cancer Treat Rev*. 2018;63:135–43.
92. Elting LS, Rubenstein EB, Martin CG, Kurtin D, Rodriguez S, Laiho E, Kanesan K, Cantor SB, Benjamin RS. Incidence, cost, and outcomes of bleeding and chemotherapy dose modification among solid tumor patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia. *J Clin Oncol*. 2001;19:1137–46.
93. Radmilovic J, Di Vilio A, D'Andrea A, Pastore F, Forni A, Desiderio A, Ragni M, Quaranta G, Cimmino G, Russo V, et al. The Pharmacological Approach to Oncologic Patients with Acute Coronary Syndrome. *J Clin Med*. 2020;9:3926.
94. Hakim DA, Dangas GD, Caixeta A, Nikolsky E, Lansky AJ, Moses JW, Claessen B, Sanidas E, White HD, Ohman EM, et al. Impact of baseline thrombocytopenia on the early and late outcomes after ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: Analysis from the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) trial. *Am Heart J*. 2011;161:391–6.
95. Iliescu CA, Grines CL, Herrmann J, Yang EH, Cilingiroglu M, Charitakis K, Hakeem A, Toutouzas KP, Leesar MA, Marmagiolis K. SCAI Expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (endorsed by the cardiological society of india, and sociedad Latino Americana de Cardiologia interve. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87:E202–E23.
96. Napolitano M, Saccullo G, Marietta M, Carpenedo M, Castaman G, Cerchiara E, Chistolini A, Contino L, Falanga A, Federici AB, et al. Platelet cut-off for anticoagulant therapy in thrombocytopenic patients with blood cancer and venous thromboembolism: An expert consensus. *Blood Transfus*. 2019;17:171–80.
97. Annibali O, Napolitano M, Avvisati G, Siragusa S. Incidence of venous thromboembolism and use of anticoagulation in hematological malignancies: Critical review of the literature. *Crit Rev Oncol*. 2018;124:41–50.
98. Ibrahim RB, Skewes MD, Kuriakose P. 'Sailing in troubled waters': A review of the use of anticoagulation in adult cancer patients with thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27:615–30.
99. Damascelli B, Ticha V, Patelli G, Lanocita R, Morosi C, Civelli E, Di Tolla G, Frigerio LF, Ciceri E, Garbagnati F, et al. Use of a Retrieable Vena Cava Filter with Low-intensity Anticoagulation for Prevention of Pulmonary Embolism in Patients with Cancer: An Observational Study in 106 Cases. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22:1312–9.
100. Babilonia KM, Golightly LK, Gutman JA, Hassell KL, Kaiser JN, Kiser TH, Klem PM, Trujillo TC. Antithrombotic Therapy in Patients With Thrombocytopenic Cancer. *Clin Appl Thromb*. 2014;20:799–806.
101. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, La Gerche A, Ligibel JA, Lopez G, Madan K, et al. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e997–e1012.