

# Kemoterapi ve Radyoterapiye Bağlı Kardiyovasküler Toksikite

## Cardiovascular Toxicity Due to Chemotherapy and Radiotherapy

• İbrahim İlker ÇETİN, • Hazım Alper GÜRSU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye



### ÖZ

Çocukluk çağı kanserlerinde sağ-kalım sonrası kardiyovasküler hastalık riski kontrol gruplarına göre 8-10 kat daha fazla bulunmuştur. Bu konuda yapılan çalışmalar kardiyovasküler hastalıklardan ölüm riskinin tedavi tamamlandıktan 5-10 yıl sonra belirgin arttığını, tanı üzerinden 30 yıldan uzun süre geçen hastalarda kardiyak toksisiteye bağlı hastalıkların en önemli mortalite nedeni olduğunu göstermiştir. Bu nedenle tedavi sırasında ve sonrasında hastaların düzenli takibi gerekmektedir. Örneğin, antrasiklin tedavisi verilen ve tedavi üzerinden 10 yıldan uzun süre geçen hastaların yaklaşık yarısında, hiçbir semptom bulunmasa bile subklinik kardiyak hastalık bulunmaktadır. Sağ-kalım sonrası tüm hastalar dikkate alındığında bu rakam %25'in üzerindedir. Bu sonuçlar subklinik bulguların yıllar içerisinde kötüleşeceğini göstermektedir. Çocuklarda kemoterapiye bağlı toksisiteyi ve uzun dönemde toksisitenin nasıl sonuçlanacağını tahmin etmek her zaman mümkün değildir. Direkt miyokard hasarı yanında miyokardiyal fonksiyon kaybı yada vasküler hemodinaminin bozulması gibi kemoterapiye bağlı değişiklikler kardiyovasküler sistemi etkileyebilir. Kardiyovasküler sistem ayrıca radyasyon hasarına da açıktır. Temel mekanizma interstisyel fibrozis gelişmesidir. Tedavisi devam eden hastalarda kardiyovasküler sistem ile ilgili bazal değerlerin elde edilmesi ve erken bulguların saptanabilmesi amacıyla düzenli aralarla tanıl değerlendirmesi yapılmalıdır. Tedavisi tamamlanan hastalarda ise genel kabul görmüş yaklaşım asemptomatik hastalarda bu değerlendirmenin 5 yılda bir yapılması, semptomatik hastalarda ise semptomlar başladığında yapılarak bulgulara göre sıklığının belirlenmesi gerektiği şeklindedir. Ayrıca en düşük etkili dozun belirlenmesi, alternatif doz ve uygulama metodlarının geliştirilmesi, protokollere kardiyak koruyucu ajanların eklenmesi, radyoterapi kullanımı ve dozunun azaltılması ile kardiyak toksisiteye bağlı hastalık insidansının azaltılması üzerine yeni tedavi protokolleri geliştirilmelidir. Sağ-kalım sonrası obezitenin önlenmesi, metabolik sendrom ve hipertansiyon ile mücadele, hiperlipidemisinin önlenmesi, erken ateroskleroz gelişiminin takibi, aritmi açısından dikkatli olunması, sigara, alkol kullanımı ve madde alışkanlığı ile mücadele de önemlidir.

**Anahtar Sözcükler:** Çocukluk Çağı, Kanser, Kemoterapi, Radyoterapi, Toksikite

### ABSTRACT

The risk of cardiovascular disease in childhood cancers after survival was found to be 8-10 times higher than the control groups. Studies have shown that the risk of death from cardiovascular diseases increases significantly after 5-10 years following the completion of treatment, and it is the most important cause of mortality in patients given the diagnosis for more than 30 years. Therefore, regular follow-up of patients is required during and after treatment. For example, approximately half of patients who have been treated with anthracycline and whose treatment have been completed for more than 10 years ago have subclinical cardiac disease, even if no symptoms are present. Considering all patients after survival, this is over 25%. These results indicate that subclinical findings will worsen over the years. It is not always possible to predict the chemotherapy associated toxicity in children and how long-term toxicity will result. Chemotherapy-induced changes, such as loss of myocardial function, or loss of vascular hemodynamics, as well as direct myocardial damage, may affect the cardiovascular system. The cardiovascular system is also susceptible to radiation damage. The main mechanism is the development of interstitial fibrosis. In patients undergoing treatment, diagnostic evaluation should be performed at regular intervals in order to obtain basal values related to the cardiovascular system and to detect early findings. In patients whose treatment have been completed, the generally accepted approach is to perform this evaluation every 5 years in asymptomatic patients and to determine the frequency according to symptoms and findings in symptomatic patients. In addition, new treatment protocols should be

developed on the basis of determination of lowest effective dose, development of alternative dosage and application methods, addition of cardiac protective agents to protocols, reduction of the use and dose of radiotherapy to reduce disease incidence due to cardiac toxicity. Prevention of obesity, metabolic syndrome, hypertension and hyperlipidemia, follow-up of early atherosclerosis, caution in terms of arrhythmia, prevention of smoking, alcohol use and substance abuse are also important after survival.

**Key Words:** Cancer, Chemotherapy, Childhood, Radiotherapy, Toxicity

## GİRİŞ

Tüm çocukluk çağı kanserleri için 5 yıllık sağ-kalım 1970'li yılların sonunda %60'ın altında iken, bu rakam 2000'li yılların başında %80'in üzerine çıkmıştır. Tanı üzerinden 30 yıldan uzun süre geçen hasta oranı %25 civarındadır. Aynı dönemde ALL, AML, non-Hodgkin lenfoma, nöroblastoma, yumuşak doku ve "germ" hücreli tümörler gibi pek çok çocukluk çağı kanser insidansında artış olmuştur (1-3).

Sağ-kalım oranının artıyor olması, erken ve geç dönemde ortaya çıkabilecek, yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilecek ve hatta erken mortaliteden sorumlu olabilecek kemoterapi ve radyoterapi ilişkili toksisiteyi gündeme getirmiştir. Hastalar değerlendirilirken genel sağlık durumu, ruh sağlığı, fonksiyonel durum, aktivite kısıtlılığı, kanser ilişkili ağrı ve kanser ilişkili endişe başlıkları altında 6 farklı durum sorgulanmalıdır. 1980'li yılların sonunda hastaların %40'ı civarında bu bahsedilen sağlık durumlarından en az biri mevcut iken, günümüzde kanser tanısı üzerinden 30 yıldan fazla zaman geçmiş olan hastalarda bu rakam %70'in üzerindedir. Öyleki, kanser tanısı üzerinden 30 yıldan fazla zaman geçmiş olan hastalarda kemoterapi ilişkili ikincil tümörlere yada toksisite ilişkili kardiyak ve pulmoner hastalıklara bağlı mortalite, ilk kanserin rekürrensi yada progresyonuna bağlı mortaliteden daha yüksek hale gelmiştir. Bu hastalarda kardiyak toksisiteye bağlı hastalıklar en önemli mortalite nedenidir. Bu nedenle tedavi sırasında ve sonrasında hastaların düzenli takibi gerekmektedir. Ayrıca, yeni tedavi protokolleri yarar-zarar dengesini sağlamak amacıyla en düşük etkili dozun belirlenmesi, alternatif doz ve uygulama metodlarının geliştirilmesi, protokollere kardiyak koruyucu ajanların eklenmesi, hematolojik ve düşük evreli "solid" doku tümörlerinde radyoterapi kullanımı ve dozunun azaltılması ile kardiyak toksisiteye bağlı hastalık insidansının azaltılması üzerine yoğunlaşmıştır. Kanser tedavisi klinik, biyolojik ve genetik faktörler ışığında risk analizi yaklaşımı ile her hasta için "özel" olmalıdır (1-3).

## PATOFİZYOLOJİ

Kemoterapiye bağlı toksisite doza bağımlı olabileceği gibi ilk dozda da ortaya çıkabilir. Tedavi protokolü içerisinde yer alan diğer ajanlar ve birlikte radyoterapi uygulanması toksisiteyi artırabilir. Çocuklarda kemoterapiye bağlı toksisiteyi ve kalp gibi rejenerasyon kapasitesi düşük olan organlarda uzun dönemde toksisitenin nasıl sonuçlanacağını tahmin etmek her zaman mümkün olamamaktadır. Direkt miyokard hasarı yanında miyokardiyal fonksiyon kaybı yada vasküler hemodinaminin

bozulması gibi kemoterapiye bağlı değişiklikler kardiyovasküler sistemi etkileyebilir. Kardiyak ritmin bozulması, miyokard iskemisi, hipertansiyon, ventriküler disfonksiyon gibi pek çok değişiklik çok farklı mekanizmalar ile oluşabilmektedir (1,2,4).

### Kemoterapiye Bağlı Kardiyovasküler Değişiklikler

#### Ritim Değişiklikleri

Hastalarda direkt Purkinje sistemi etkilenecek (paklitaksel), santral sedatif etki yada vazovagal aktivite yoluyla (talidomid) bradikardi gelişebilir. Hücre içerisine potasyum girişinin yavaşlaması nedeniyle QT intervalinde uzama (amsacrin, arsenik trioksit, tirozin kinaz inhibitörleri, antrasiklinler, 5-FU) meydana gelebilir. Bu durum uzamış repolarizasyon nedeniyle VT yada VF için zemin hazırlar. Ventriküler ekstra atımlar, sinüs nod disfonksiyonu ve azalmış QRS voltajı (antrasiklinler) ile karşılaşılabılır. Miyokardite ikincil (mitoksantron), iskemiye ikincil (trastuzumab, 5-FU), ileti gecikmesi (trastuzumab) yoluyla aritmi gelişebilir (1,2,4).

#### Miyokardiyal İskemi

Antimetabolitler (5-FU, kapesitabin), mikrotübül hedefleyici ajanlar (paklitaksel, doketaksi), monoklonal antikor bazlı tirozin kinaz inhibitörleri (bevasizumab), küçük moleküllü tirozin kinaz inhibitörleri (sorafenib, erlotinib) miyokardiyal iskemiye neden olurlar. Endotelial NO sentaz aktivitesinin inhibisyonu nedeniyle oluşan koroner arter spazmı, direkt miyosit hasarı ve koagülasyon sisteminin aktivasyonu muhtemel faktörlerdir(1,2,4).

#### Hipertansiyon

Antrasiklinler, ifosfamid, metotreksat, sisplatin ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) reseptörleri üzerinden NO sentez inhibisyonu yapan tirozin kinaz inhibitörleri (bevacizumab, sorafenib, sunitinib) endotel hasarı ve periferel vasküler dirençte artışa neden olarak vazokonstriksiyon yoluyla hipertansiyon gelişimine neden olabirler(1,2,4).

#### Ventrikül Disfonksiyonu

Antrasiklinler (doksorubisin), tirozin kinaz inhibitörleri (imatini, dasatinib, nilotinib, sunitinib, sorafenib), monoklonal antikorlar (trastuzumab, lapatinib), alkilleyici ajanlar (siklofosfamid, ifosfamid, sisplatin, mitomisin) direkt miyosit hasarı, reaktif oksijen radikalleri, vasküler endotel hasarı, miyokardiyal inflamasyon gibi mekanizmalarla ventrikül disfonksiyonuna neden olabirler. Örneğin antrasiklinler demir iyonları ile kompleks oluşturarak reaktif oksijen radikallerinin (hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri) oluşmasına, hücre içi enerji metabolizmasının bozulmasına, ciddi oksidatif stres oluşturarak hücrel hasara neden olmaktadır (1,2,4).

## Radyoterapiye Bağlı Kardiyovasküler Değişiklikler

Radyoterapi Hodgkin lenfoma, beyin tümörleri, Wilms tümörü ve sarkomalarda halen tedavinin kritik bir parçasıdır. Perikard, miyokard, kalp kapakları, ileti sistemi ve koroner arterler farklı düzeylerde radyasyon hasarına açıktır. Temel mekanizma interstisyel fibrozis gelişmesidir. Kalp kapaklarında yetmezlik veya darlık oluşması, erken ateroskleroz gelişmesi, restriktif ventrikül disfonksiyonu, restriktif perikardit gibi bulgular doza ve tedavi sonrası geçen süreye bağlı olarak gelişebilmektedir (2).

## EPİDEMİYOLOJİ

Çocukluk çağı kanserlerinde sağ-kalım sonrası üçüncü en sık ölüm nedeni ilk kanserin tekrarlama ve ikincil kanser gelişiminden sonra gelen kardiyovasküler sistem ile ilgili hastalıklardır. Aynı yaşa sahip kontrol gruplarına göre bu risk 8-10 kat daha fazla bulunmuştur. Bu konuda yapılan çalışmaların çoğunun kesitsel olmasına rağmen, uzun süreli izleme dayalı daha az sayıda çalışmada göstermiştir ki, kardiyovasküler hastalıklardan ölüm riski tedavi tamamlandıktan 5-10 yıl sonra belirgin artmakta, 30 yıldan sonra bile plato yapmamakta ve 30 yıldan sonra ölüm nedeni olarak ilk sıraya yerleşmektedir (2,4).

Antrasiklinlerin çocukluk çağı kanserlerinde kullanımı günümüzde %60 civarındadır. Radyoterapinin doz ve uygulama alanı ise giderek azalmıştır. Antrasiklin tedavisi verilen ve tedavi üzerinden 10 yıldan uzun süre geçen hastaların yaklaşık yarısında, hiçbir semptom bulunmasa bile subklinik kardiyak hastalık bulunmaktadır. Sağ-kalım sonrası tüm hastalar dikkate alındığında bu rakam %25'in üzerindedir. Bu sonuçlar subklinik bulguların yıllar içerisinde kötüleşeceğini göstermektedir. Subklinik kardiyak hastalık tanımı olarak kılma fraksiyonunun %30'un altında olmasıdır. Subklinik bulguların erken saptanarak tedaviye erken başlanması kötüleşmeyi geciktirebilir ve hatta önleyebilir düşüncesi günümüzdeki pek çok çalışmanın çıkış noktası olmaktadır. Kümülatif doz, tanı anında hasta yaşı (<5 yaş) ve tanıdan sonra geçen süre (>5 yıl) kardiyak hastalık gelişimini belirleyen faktörlerdir. Ayrıca birlikte verilen radyoterapinin ve kız cinsiyetin riski artırdığı belirlenmiştir. C282Y mutasyonu gibi (Hereditör Hemokromatozis ile ilişkili) genetik faktörlerin de kardiyak toksisite riskini artırdığı bilinmektedir (2-4).

Antrasiklin kullanımı sonrası perikardiyal, vasküler yada kalp kapak hastalıkları ventrikül disfonksiyonuna göre daha nadir görülmektedir ve bu nedenle daha az çalışılmışlardır. Son yıllarda yapılan çalışmalar diyastolik ventrikül disfonksiyonunun, sistolik ventrikül disfonksiyonundan daha erken başladığını göstermiştir. Ayrıca, bu çalışmalara göre ventrikül disfonksiyonu için güvenli bir doz yoktur. Örneğin 30 yılın sonunda kümülatif doz <250 mg/m<sup>2</sup> olan hastalara göre >250 mg/m<sup>2</sup> olan hastalarda doksorubisin ilişkili kardiyak hastalık riski 2 kat fazla bulunmuştur. Benzer durum mediastinel radyoterapi uygulanan hastalar için de geçerlidir. Radyasyon dozu <20 Gy olan

hastalara göre >20 Gy olan hastalarda koroner arter hastalığı riski 6 kat fazla saptanmıştır (2-5).

Antrasiklinlere bağlı kardiyak toksisite akut, erken başlangıçlı kronik progresif ve geç başlangıçlı kronik progresif olmak üzere 3 ayrı şekilde ortaya çıkabilir. Akut form tedavi sırasında görülen, erken başlangıçlı kronik form tedavi tamamlandıktan sonraki 1 yıl içerisinde görülen, geç başlangıçlı kronik form ise 1 yıldan sonra görülen toksisite şeklidir. Akut toksisite hafif olabildiği gibi ağır kalp yetmezliği ve hatta fatal aritmiler görülebilir. Kronik toksisite ise hafif başlar ve her iki formu da progresif seyredir. Diğer kemoterapi ajanları antrasiklinler kadar çalışılmamış olsa da, örneğin siklofosfamide bağlı kardiyak toksisitenin yüksek doz, erken yaş ve diğer ajanlar ile (sisplatin yada antrasiklinler) kombinasyon uygulandığında arttığı saptanmıştır (1,2,4).

## KARDİOVASKÜLER TOKSİSİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu amaçla elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi, radyonüklid anjiyografi, kardiyak MR, endomiokardiyal biyopsi, koroner BT anjiyografi ve nükleer kardiyak görüntüleme metodları kullanılabilir. Ekokardiyografi ile hasta takibi halen temel yaklaşımdır. Yaygın olması, taşınabilir olması, çoğu zaman sedasyon ihtiyacı olmaması ve gerçek zamanlı sonuç alınması nedeniyle tercih edilmektedir. Son yıllarda konvansiyonel ekokardiyografiye göre daha sensitif sonuçlar veren doku Doppler ve "speckle tracking" ekokardiyografi metodları geliştirilmiştir. Ekokardiyografi teknik olarak yapılamıyor ise radyonüklid anjiyografi yapılabilir, ancak hem iyonize radyasyon kullanılması ve hem de diyastolik ventrikül fonksiyonu hakkında bilgi vermemesi dezavantajlardır. Kardiyak MR ise hem yaygın değildir, zaman alır, pahalıdır ve hem de sedasyon gerektirebilir. Diğer metodlar ise özel durumlarda tercih edilebilecek tetkiklerdir ve kullanımları uzmanlaşmış merkezlerde mümkün olabilmektedir (2,5,6).

## Tedavi Sırasında Monitörizasyon

Kardiyovasküler sistem ile ilgili bazal değerlerin elde edilmesi ve erken bulguların saptanabilmesi amacıyla düzenli aralarla ekokardiyografi yapılmalıdır. Bazal bulgulara göre ejeksiyon fraksiyonunda yada kılma fraksiyonunda %10'dan fazla azalma (semptom varlığında %5), ejeksiyon fraksiyonunun %55, kılma fraksiyonunun %30'un altına düşmesi kötüleşme (ventrikül disfonksiyonu) olarak değerlendirilir. Bu durum aynı anda en az iki ayrı test ile (ekokardiyografi, radyonüklid anjiyografi yada kardiyak MR) gösterildiğinde antrasiklin tedavisi sonlandırılmalıdır. EKG bulguları (QT intervalinde uzama, voltaj supresyonu), kardiyak biyobelirteç (Troponin) ve BNP düzeyleri de kardiyak toksisite açısından uyarıcı olmaktadır (2,7).

## Tedavi Sonrasında Monitörizasyon

Asemptomatik hastalarda subklinik kardiyak hastalığın gösterilmiş olmasının klinik pratikte ne anlama geldiği halen

tam olarak netlik kazanmamıştır. Bu nedenle henüz standart bir hasta izlem önerisi yoktur. Genel kabul görmüş yaklaşım asemptomatik hastalarda 5 yılda bir yapılması, semptomatik hastalarda ise semptomlar başladığında yapılarak bulgulara göre sıklığının belirlenmesi gerektiği şeklindedir. Ancak kan basıncı, EKG bulguları, lipid profili, glukoz düzeyi ve komorbid risk faktörleri yılda bir yada iki yılda bir yapılan her kontrolde değerlendirilebilir. Sigara ve alkol kullanımı, hareketsiz yaşam tarzı ve madde alışkanlığı her kontrolde sorgulanmalıdır. Kümülatif antrasiklin dozu 100 mg/m<sup>2</sup> üzerine çıktığında hipertansiyon riskinin 1.5 kat arttığı gösterilmiştir. Hastalarda ayrıca radyoterapi ilişkili yada ifosfamid, metotreksat ve sisplatin ilişkili hipertansiyon gelişebilmektedir. Örneğin, nakil öncesi tüm vücut radyasyonu uygulanan hematopoetik kök hücre nakli yapılmış hastalarda 30 yıllık izlem sonunda hipertansiyon insidansı %35 civarında olmaktadır (2).

### KARDİYOVASKÜLER TOKSİSİTENİN ÖNLENMESİ

Bu amaçla antrasiklin kümülatif dozu azaltılabilir, ancak tedavi etkinliğinin azalmaması gerekmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalar antrasiklinler için emniyetli bir doz bulunmadığını göstermiştir. Antrasiklin preparatlarının lipozom içeresine enkapsülasyonu ile oluşturulan lipozomal antrasiklinler (Doxil) hedef organda toplanmakta, böylelikle plazma antrasiklin düzeyi yükselmekte ve toksisitesi oldukça düşük olmaktadır. Bir doksorubisin epimeri olan epirubisin gibi antrasiklin analogları ile de toksisitenin azaltılabileceği gösterilmiştir. Ayrıca idarubisinin de yapısal analogu olduğu daunorubisinden daha düşük toksisiteye neden olduğu bilinmektedir. Antrasiklinin devamlı infüzyonu ile serum konsantrasyonu düşük tutularak toksisitesi azaltılabilir. Bir demir şelatörü olan deksrazoksan kullanılarak antrasiklin ile demir iyonları arasında kompleks oluşumu önlenmiş ve ayrıca yapılan çalışmalarla antrasiklin etkinliğinin azalmadığı gösterilmiştir. Nötral pH'lı normal dokuda hidroksil radikallerinin oluşumunu azaltan, tümör dokusunda ise asidik pH nedeniyle aktif metabolitine dönüşemeyen amifostin de toksisiteyi azaltabilmektedir. A, C ve E vitamini, selenyum ve coenzim-Q10 gibi antioksidanlar tedaviye eklenebilir. Ancak bahsedilen bu yaklaşımlara rağmen toksisite konusunda uzun dönem sonuçlar halen tartışmalıdır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) veya  $\beta$ -bloker ajanlar tedaviye eklendiğinde kılma fraksiyonunda ve sol ventrikül boyutlarında düzelme olmakta, ancak uzun dönemde etkileri sınırlı kalmaktadır. Radyoterapinin toksik etkisi ise "3-boyutlu", "intensity modulated", "stereotactic" ve "proton terapisi" gibi yeni geliştirilen teknikler sayesinde hem verilen doz ayarlanarak hem de uygulanan alan sınırları net olarak belirlenerek azaltılabilmektedir (2,5,8-11).

### KARDİYOVASKÜLER TOKSİSİTENİN İZLEMİ ve TEDAVİSİ

Kalp yetmezliği semptom ve bulguları olmayan, kardiyak bulguları normal olan hastalarda temel yaklaşım sigara ve alkol

kullanımını engellemek, sağlıklı beslenme ve hareketli yaşam tarzının kazandırılması, metabolik sendrom ve hipertansiyon ile mücadeledir. Kalp yetmezliği semptom ve bulguları olmayan, ancak ventriküler disfonksiyon bulguları olan (subklinik kalp hastalığı) hastalarda ACE inhibitörü (enalapril), ARB (valsartan, telmisartan) veya  $\beta$ -bloker (metoprolol, karvedilol, nebivolol) tedavisi ile süreç yavaşlatılabilir. Kalp yetmezliği semptom veya bulguları ile birlikte ventriküler disfonksiyon bulguları olan hastalarda antikonjestif ajanlarla kalp yetmezliği tedavisi verilmelidir. Tedaviye dirençli kalp yetmezliği olan hastalarda ise ECMO, ventrikül destek cihazları, yapay kalp uygulamaları ile destek sağlanmalıdır. Bu aşamada kalp nakli diğer tedavi seçeneklerinden biridir. Ancak kalp nakli sonrası uygulanan immunsupresyonun ilk kanserin rekürens riskini yada ikincil kanser gelişmesi riskini artırdığı bilinmelidir (1-5,12-16).

Ayrıca sağ-kalım sonrası obezitenin önlenmesi, metabolik sendrom ve hipertansiyon ile mücadele, hiperlipideminin önlenmesi, erken ateroskleroz gelişiminin takibi, aritmi açısından dikkatli olunması, sigara, alkol kullanımı ve madde alışkanlığı ile mücadele de önemlidir (2).

### KAYNAKLAR

1. Berardi R, Caramanti M, Savini A, Chiorrini S, Pierantoni C, Onofri A, et al. State of the art for cardiotoxicity due to chemotherapy and to targeted therapies: A literature review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88: 75-86.
2. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents and young adults who receive cancer therapy: Pathophysiology, course, monitoring, management, prevention and research directions. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 128: 1927-95.
3. Bhakta N, Liu Q, Yeo F, Baassiri M, Ehrhardt MJ, Srivastava DK, et al. Cumulative burden of cardiovascular morbidity among pediatric, adolescent and young adult Hodgkin Lymphoma survivors: An analysis from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1325-34.
4. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: Incidence, pathogenesis, diagnosis and management. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2231-47.
5. Truong J, Yan AT, Cramarossa G, Chan KK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: Detection, prevention and management. *Can J Cardiol* 2014; 30: 869-78.
6. Altena R, Perik PJ, van Veldhuisen DJ, de Vries EG, Gietema JA. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: Strategies for early detection. *Lancet Oncol* 2009; 10: 391-9.
7. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109: 2749-54.
8. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351: 145-53.

9. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006; 114: 2474-81.
10. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, Sallan SE, Silverman LB, Miller TL, et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukemia: Long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 950-961.
11. Tacyildiz N, Ozyoruk D, Ozelci Kavas G, Yavuz G, Unal E, Dincaslan H, et al. Selenium in the prevention of anthracycline-induced cardiac toxicity in children with cancer. *J Oncol* 2012; DOI: 10.1155/2012/651630.
12. Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, Nakane T, Nakamae M, Ohta K, et al. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan on acute cardiotoxic changes after standart chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone. *Cancer* 2005; 104: 2492-8.
13. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2258-62.
14. Cadeddu C, Piras A, Mantovani G, Deidda M, Dessi M, Madeddu C, et al. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress and early ventricular impairment. *Am Heart J* 2010; 160: 487 (e1-7).
15. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, Karavidas A, Anagnostopoulos N, Marinakis T, et al. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: A prospective, parallel group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol* 2010; 85: 894-6.
16. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, Akkaya H, Kaya EG, Akpek M, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: A randomized control study. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2306-10.