

Az onkokardiológia kialakulása

The development of oncoradiology

Dr. Prohászka Bence, PhD hallgató

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, PhD hallgató,
prohaszkabence@gmail.com

Dr. Gráf László, főorvos

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Klinikai Onkológus,
graflaszlo08@gmail.com

Dr. Pozsonyi Zoltán, egyetemi docens, kardiológus

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika,
pozsonyizoltanimre@gmail.com

Dr. Forrai Judit, D.Sc.

Semmelweis Egyetem, Népegészségtani Intézet, Orvostörténeti Tanszéki Csoport,
forraijud@gmail.com

Initially submitted January 15, 2023; accepted for publication March 11, 2023

Absztrakt:

In our days, the worldwide leading cause of mortality is cardiovascular, and the second place is held by cancer diseases. Actually, we achieved a significant breakthrough in cancer treatment through multi-disciplinary cooperation but parallel there were emerging cardiac side effects. Several hundred years earlier all cancer patients were considered uncurable, and they were labelled this way through many centuries. Some people are thinking the same way even in our days. The first therapeutic initiatives were surgical operations aiming to remove cancer tissues. These therapeutic approach flourished in the surgeons' century by spreading of general anaesthesia. At the end of the 19th century, a new diagnostic and therapeutic approach used the X-ray technique which spread fast throughout the world. In the middle of the 20th century, scientist started to investigate the chemical weapons of warfare and discovered, that these lessened the progression of some cancer types. Thanks to these discoveries, there was introduced the first anti-cancer drug aminoptein that opened the era of chemotherapy. However, after a few years, it was realized that some patients treated by pharmaceuticals of the antraciklin groups developed heart failure. This phenomenon instigated more scientists to investigate heart-related side effects. Later, there were observed similar side effects as developing high blood pressure and ECG anomalies in patients treated with further chemicals such as HER-2 blocking herceptin and multi-kinase inhibitors. These researcher outcomes were more and more noticed in the practical cardiology in patients treated previously by chemotherapy. Finally, in 2016 the European Society of Cardiology issued the first guideline about the side effects of cancer chemotherapy patients, which started the era of on-cardiology. Since 2016, the once-cardiology become a new medical discipline that concerns the prevention of complications, and the recognition and treatment of heart-related side effects. In the same year was founded the Hungarian Onko-cardiology Society which is translating, spreading and exposing the actual guidelines and holds annual conferences for postgraduate training.

Kulcsszavak: onkológia, kardiológia, onkokardiológia, kemoterápia, kardiotoxicitás

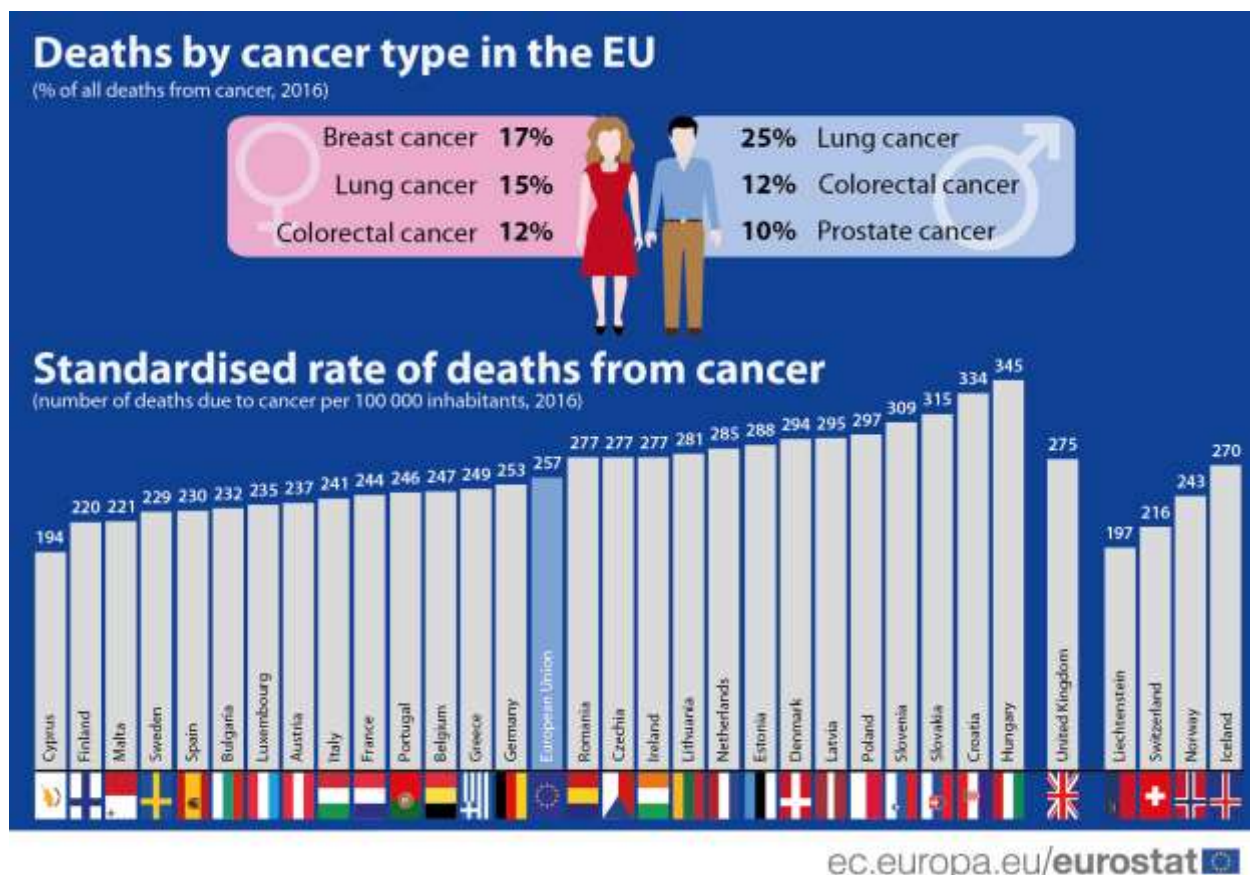
Keywords: oncology, cardiology, oncocardiology, chemotherapy, cardiotoxicity

Rövidítések

ESC: European Society of Cardiology = Európai Kardiológus Társaság, EKG: elektrokardiográf, ROS: Reactive oxidative system = Reaktív oxidációs rendszer, PEG1-alfa: peroxisome proliferator activated receptor- γ coactivator1 α = peroxiszóma proliferátor aktivált receptor-delta koaktivátor 1 alfa, PEG1-béta: peroxisome proliferator activated receptor- γ coactivator1-béta = peroxiszóma proliferátor aktivált receptor-delta koaktivátor 1 -béta, ERBB2: Receptor tyrosine-protein kinase erbB-2 = receptor tirozin-protein kináz erbB-3, ERBB3: Receptor tyrosine-protein kinase erbB-3 = receptor tirozin-protein kináz erbB3, HER2: ERBB2

Bevezető

A világon a vezető halálokok a szív-érrendszeri, második helyen pedig a daganatos megbetegedések állnak [1]. Halálozás szempontjából ez hazánkban is igaz, európa szinten viszont a daganatok okozta halálozás terén előkelő helyet foglalunk el. Az 1.képen, “Deaths by cancer type in the EU”, vagyis “Halálozás daganat fajták szerint az EU-ban”, az Eurostat 2016-os adatai láthatóak, az Európában mért daganatos halálozásról [2]. Jól látható, hogy daganatos halálozás tekintetében az élen járunk. Ezen betegségek kemoterápiás kezelésében az utóbbi években a kombinált hatóanyagú kemoterápiás protokollok, és a célzott terápiának köszönhetően a túlélés nagymértékben növekedett [3]. Ahogy ezen betegségcsoportban nőtt a várható túlélés, úgy egyre nagyobb számban jelentkezik meg a korábban csak ritkábban észlelt, hosszú-távú mellékhatások, szövődmények [4]. A kardiológusok egyre nagyobb mértékben lettek figyelmesek arra, hogy miután egy páciens kemoterápiás szerrel kezeltek, korábban nem jelenlévő kardiális betegségek alakultak ki, mint magas vérnyomás, szívritmus zavar, trombo-embóliás események, szívinfarktus és szívelégtelenség. A múltban több kutató is foglalkozott ezen témával, azonban csak az utóbbi években kezdett egyre jobban ismerté válni az orvostudományon belül.



1.kép: “Deaths by cancer type in the EU”, “Halálozás daganat fajták szerint az EU-ban” [2].

2016-ban az Európai Kardiológiai Társaság kiadta első irányelvét a témával kapcsolatban, ami a megnövekedett érdeklődéssel együtt az onko-kardiológia kialakulásához vezetett [5]. Ezen orvostudományi irányzat a kemoterápiás szerek okozta kardio-vaszkuláris mellékhatások és szövödmények prevenciójával, diagnosztikájával, és kezelésével foglalkozik [4]. A téma exponenciálisan növekvő cikkek tárgyává vált, és egyre több ismerettel lettünk gazdagabbak ennek köszönhetően. Kiderült, hogy a két betegségcsoport közös rizikófaktorokkal rendelkeznek [6-8]. Továbbá, maga a daganatos megbetegedés, különböző patomechanikai útvonalakon keresztül növeli a szívelégtelenség kialakulásának lehetőségét, és fordítva is [5, 9, 10]. A fent említett rizikó faktorok között vannak változtatható, és nem változtathatók is, mint genetikai faktorok és életkor. Változtatható faktorok között található a dohányzás, alkohol fogyasztás mértéke, elhízás és az ülő életmód [1]. A kemoterápia okozta mellékhatásokra is érvényesek a fent említett faktorok, illetve azok okozta szív-érrendszeri betegségek jelenléte a terápia kezdetekor. Prevenciójuk jelenleg ezen faktorok elkerülése, kontrollálása és terápiájából áll, amihez elkerülhetetlen a kardiológus konzultáció és az egészséges életmód. Diagnosztika terén a laboratóriumi biomarkereket, echokardiográfiát, kardiális MRI vizsgálatot, illetve egyéb nukleáris medicina belső képalkotásokat javasol az ESC ajánlása. Kemoterápia során kialakult kardiotoxikus mellékhatások bekövetkeztekor kardiális terápia megkezdését javasolják több esetben is [5]. Jelenlegi állást áttekintve, a következőkben az ide vezető utat tárgyaljuk részleteiben.

Az első kemoterápiás kezelésig vezető út

Már időszámításunk kezdetétől számított 2.évszázadban is tudtak az akkori orvosnak, sebésznek megfelelő szakmát űző emberek, hogy a daganat eltávolítását célzó műtétet követően, a daganat kiújul. Galenus (129-216), ezen korszak méltán híres görög orvosa könyvében olvasható, hogy ezen betegek gyógyíthatatlanok. Ezen gondolat évszázadokon keresztül megőrizte ezen betegekről alkotott képet. Sajnálatos módon, egészen a mai napig van aki így gondol ezen betegségről. Természetesen az akkori gyógyítók több problémába is ütköztek, még nem volt anesztézia, és a vérvesztés is jelentős problémát jelentett. Az anesztézia 1846-tól vált elérhetővé, aminek következtében megkezdődött a sebészek évszázadoként is emlegetett korszak. Rohamszerű fejlődés vette kezdetét, ami a daganatsebészetet is érintette. Ezen területen a 19.század utolsó évtizedében, William Steward Halsted (1852-1922), a Jogh Hopkins Egyetem professzora dolgozta ki a radikális emlőeltávolítás eljárását. Ezen radikális műtéti törekvések egészen a 20.század végéig fentmaradtak. W. Sampson Gandley (1872-1962), Londoni sebész volt az első akiben megfogalmazódott a gondolat, hogy a daganatok az eredeti kialakulási helyüktől eltérő területeken is növekedni képesek. Szintén egy Londoni sebész, Stephen Peget (1855-1926) volt, akinek elképzelése szerint, ez a terjedés a véráramon keresztül tud megtörténni. Ezen, korát meghaladó gondolatot mintegy 100 évvel később sikerült csak tudományos bizonyítékok alapján bebizonyítani [11]. 1896-ban, egy új lehetőség jelent meg, és terjed el villanásszerűen az egész világon. Ezen eljárással a daganatok diagnosztikájában, és terápiájában is addig nem elképzelt lehetőségek nyíltak meg. Ezen technika a röntgen sugárzás alkalmazása volt, ami egy német fizikaprofesszor, Wilhelm Conrad Röntgennek (1845-1923) köszönhető. Mintegy 3 évbe telt, hogy ezen technikát kezelési céllal kezdjék alkalmazni. Legelőször franciaországban történt ezen célú alkalmazása, ahol heteken át tartó, napi dózisu röntgen sugárzást alkalmazva látták, hogy a betegek gyógyulási hajlama javuló tendenciát mutat. Hirtelen keletkezett sikere után pedig jött a felismerés, hogy ezen sugárzás daganatok kialakulását is okozhatja [11].

Hasonlóan a genetika, mint tudományág születéséhez, ami a II. Világháború során történt atombomba robbanást túlélő emberek vizsgálatán alapult, az első kemoterápiás szer is mondhatni vérben született [12]. A világháború során alkalmazott kémiai hadviselés fejlesztéséért, illetve hatásuk megszüntetéséért több kutatót is hadirendbe állítottak. Ezen folyamat során lettek figyelmesek, hogy a nitrogén mustár gáznak kitett embereknél a lymphoma daganatok regressziót mutattak. Ennek a megfigyelésnek köszönhetően, ezen hadviselésben alkalmazott vegyszer lett az alapja a kemoterápiás szerek kifejlesztésében dolgozók kiindulási pontja. Sidney Farber volt az első, aki egy folátsavhoz kötődő anyagot, az aminopteint bemutatva, mint a gyermekek akut leukémiáját célzó kezelési hatóanyagot. Ez a szer volt a mai napig terápiás szerként használt metotrexát alapja. Először 1956-ban alkalmazták a metotrexátot egy metasztatikus choriokarcinómás beteg kezelésénél. A korábban fegyverként használt vegyszer mellékhatásait vizsgáló megfigyeléstől kezdve indult meg a kemoterápiás szerek korszaka [13].

Antraciklinek

Az antraciklinek csoportjába tartozó danorubicin volt az első olyan szer, aminek alkalmazása során kardiotoxikus szövődeményt jegyeztek le. Ezen hatóanyagot a *Streptomyces peucetius* baktériumkultúrából sikerült izolálni, és a topoisomerase II-t veszi célba, aminek gátlásával a daganatos sejtek DNS replikációját gátolja. Az első kutatások pozitív hatásáról számoltak be,

rövidtávon remisszióról száoltak be, ami akár hosszútávon is tartós lehetett leukémiás gyermekeknél. 1966-ban egy retrospektív kutatás kimutatta, hogy a danorubicinnel kezelt gyermekeknél későbbiekben kialakult pangásos szívelégtelenség összefüggést mutat a hatóanyag kumulatív dóziséval [4]. A következő vizsgálatban danorubicin helyett, egy másik antraciklin a doxorubicin képezte a kutatás tárgyát. 2018 esetet áttanulmányozva az előbbieken túl megfigyelték, hogy a hetente adagolt alacsonyabb dózisu terápia során kevesebb szívelégtelenség jelenik meg. Ezen vizsgálat kereteiben vizsgálták először a rizikófaktorokat, amik szívelégtelenséghez vezethetnek. Kialakulását növelte a korábbi mediastinális radioterápia, ciklofoszfamid alkalmazása, az idős kor, magas vérnyomás és a máj vagy kardiális megbetegedések. A cikk szerzői ekkor transvenosis kardiális biopsziát, redinukleotid cineangiográfiót - ami egy fluorescens anyag áramlásának képalkotása a véredényekben - javasoltak. EKG vizsgálatot nem tartották informatívna, a megvalósítás nehézségei és a hiányzó adatok okán. Azonban leírták, hogy 456 betegnél találtak eltéréseket, amik közül a leggyakoribbak az ST-T eltérések, sinus tachikardia, premature kamrai összehúzóadás -kamrai extrasistole-, ektópiás pitvari kontrakció -pitvari extraistole-, és low voltage voltak. A pangásos szívelégtelenség megjelenése összességében 2.2% volt, és átlagosan a kezelés kezdetétől számított 33. napon jelent meg, összesen ezen ebtegek 60%-ban halálos kimenetellel járt. Ez a vizsgálat a kardiotoxicitás rizikófaktorainak vizsgálata okán jelentős mérföldkőnek számít [14]. Ugyanezen szerző a következő cikkben a danorubicint vizsgálta, már felnőtt populációt is bevonva, és az EKG eltérések prediktív értékét is meg kívánta határozni. 5613 kezelt beteget vizsgáltak, ahol összesen 110 alkalommal figyeltek meg kardiotoxicitást. Ebből 65 pangásos szívelégtelenség, 45 pedig EKG eltérésben nyilvánult meg. Vagyis a teljes populációban 1.96%-ban találtak eltérést, ez gyermekeknél 1.6%, felnőtteknél 0.69% volt. Kardiomiopátiát hirtelen, nem megmagyarázható tachikardiában, nehézlégzésben, hepatomegáliában, kardiomegáliában, cynózisban, és biventrikuláris pangásos szívelégtelenségként definiálták. Az esetek 84%-ban a kezelés hatására a leukémia teljes regresszióban volt, amikor a kardiomiopátia megjelent, átlagosan az első dózistól számított 80. napon. Ezen betegekből 79% halt bele a kardiomiopátia szövödményeibe. EKG változások tekintetében az előfordulásuk 0.8% volt, gyerekeknél 0.49%, felnőtteknél 1.13%. Leggyakrabban ST-T eltéréseket és low voltage-ot figyeltek meg. Ezen eltérések a danorubicin első adásakor voltak többségében észlelhetőek. A végzetes kimenetelű aritmia háttere mögött boncolás során akut szívizomelhalást vélemeztek. Nem találtak összefüggést az alkalmazott dózis, és az EKG eltérések megjelenése között, illetve az EKG eltérések és a pangásos szívelégtelenség kialakulás között sem [15]. Az eddig említett kutatások a klinikumot vizsgálták, amiből kiderült, hogy a pangásos szívelégtelenség a danorubicin kumulatív dóziséval mutat összefüggést. EKG változások a dózistól nem függenek, és nem jelzik előre a szívelégtelenség kialakulását. Amennyiben viszont kialakul, többségében a későbbiekben bekövetkezett halál ennek okán alakult ki. Egyre nyilvánvalóbbá kezdett válni, hogy ezen szer esetében a kardiális szövödmények végzetes kimenetelűek lehetnek. További kutatások során, a danorubicin patomechanizmusát kívánták feltérképezni. Korábban úgy gondolták, hogy a kardiomiociták terminálisan differenciáltak. Így a bennük található tropoizomeráz II-re ezen szer nem lesz hatásra, miközben a daganatos betegségekben amúgy is nagy expresszivitást mutató tropoizomeráz II-re igen. Fent említett kardiotoxikus hatást a danorubicin reaktív oxidációs rendszerre (ROS) gyakorolt hatásával, illetve a vas-kelát képző képességének tulajdonították. Ennél fogva ezen teóriák igazolásával próbálkoztak. N-acetilciszteinnel kezelt kísérleti sejtkultúrában a ROS csökkentése

hatásosnak bizonyult, azonban klinikumban a doxorubicin okozta kardiális mellékhatások kiküszöbölésében nem volt hatása. Ugyanezen állítás vált igazzá kelát-képző hatására is. Az egyedüli effektív, kardiotoxikus mellékhatásokat bizonyítottan csökkenteni képes szer a dexarazoxan volt, ami egy tropoisomerase II katalitikus inhibitor volt. A kardiális hatások patomechanizmusa továbbra is tisztázatlan maradt, így további kutatásokat végezten ezen téren. Felfedezték, hogy a topoizomerase II alfa nagyobb mennyiségben termelődik daganatos sejtekben, ahol a sejtosztódásban töltött be szerepet. A felnőtt kardiomiocitákban ez közben egy másik izoenzim, a topoisomerase II béta termelődött, ami viszont nem volt szükséges az amúgy is osztódásra képtelen kardiomiocitákban. Egy egérpopulációban kiütötték ezen enzimet a genetikai állományból, és arra a megfigyelésre jutottak, hogy a doxorubicin okozta apoptózis elmaradt a kardiocitáákban. Elektromikroszkópos vizsgálatban a topoisomerase II bétát tartalmazó sejtekben szövettani változásokat figyeltek meg, miközben a kísérleti egérpopulációban ezek nem voltak láthatóak. Így további bizonyítékot szolgáltatott a doxorubicin és a topoisomerase II béta interakciójára. Tudásunkat tovább bővítette, amikor fény derült, hogy a doxorubicin kulcsfontosságú antioxidáns enzimek transzkripcióját is csökkenti a szívizomsejtekben. Ezen felfedezés magyarázattal szolgált, hogy a doxorubicin okozta ROS produkció miért függ össze a topoisomerase II bétával. Patomechanizmus következő kulcsa, a peroxiszóma proliferátor aktivált receptor-delta koaktivátor 1 alfa és béta (PARG1alfa PARG1béta) transzkripció faktorok gátlása volt. Ezen faktorok a mitokondriumok fehérjésszintézisében játszanak kulcsszerepet, így ezen mechanizmussal a mitokondriumokra is káros hatásra derült fény. Jelenleg az antraciklineket az emlőtumorok kezelésében a mai napig használjuk, bár námiképpen viszaszorultak a moder érában [4].

Herceptin

Antraciklineknél figyelték meg először a kemoterápiás szerek kardiális mellékhatásait, azonban nem ez volt az utolsó. A receptor tirozin-protein kináz erbB-2 (ERBB2) vagy más néven HER 2 gátlók közé tartozó trastuzumab, vagyis herceptin volt a következő vegyület, ahol ezen hatásokat megfigyelték. Ezen szert 1998-ban hagyták jóvá a betasztatikus ERBB2 (HER2) pozitív emlődaganatoknál. HER2 az emlődaganatok 20-30%-ban jellemző, aminél mitózis során a HER2 leegyszerűsítve a mitózist felgyorsítja, és kontrollálatlan sejtciklust tesz lehetővé. Trastuzumab gátolja az ERBB2/ERBB3 komplex dimerizációját az ERBB2-höz való kötődésével ami végül gátolja a működését, így csökkentve a sejtek kontrolálatlan osztódását. Az első kardiotoxicitást vizsgáló tanulmányban arra a következtetésre jutottak, hogy a herceptin önmagában is képes ilyen mellékhatásokat előidézni, azonban hatása még inkább kifejezettebb ha kombinációban alkalmazzák. Kardiotoxicitást 27%-ban figyeltek meg ciklofoszfamiddal és antraciklinnel, 13%-ban ha pacitaxellel, 8%-ban ha önmagában, és 1%-ban ha pacitaxelt egyedül alkalmazták. Ezen esetekben III-as, IV-es stádiumó szívelégtelenség alakult ki, legnagyobb mértékben a antraciklinekkel alakult ki. Nagy különbség, hogy ebben az esetben ezen szövödményeket reverzibilisként írták le, amennyiben a kezelést felfüggesztették, és a szívelégtelenségnek megfelelő protokollt alkalmaztak [4]. Ezen kutatás nagy jelentőséggel bír, ugyanis kiderült, hogy kombinált alkalmazásnál a kardiális szövödmények rátája megnövekszik, illetve egyes szereknél ezek reverzibilisnek bizonyultak. Itt írták le először, a szívelégtelenségben használt gyógyszerek pozitív hatását a szövödmények kimenetelében. HER2 gátlók csoportjában azóta több hatóanyagot is felfedeztek, azonban a trastuzumabot a mai napig alkalmazzák HER2 pozitív daganatoknál. Ezek többségében emlő, és gyomordaganatok. Ismert a szisztolés pumpafunkció rontásán

kialakuló káros hatása, amik továbbra is reverzibilisnek bizonyulnak. HER2 pozitív emlőtumoros betegeknél néhány évig folyamatosan kapnak HER2 gátlókat miközben a protokoll szerint három havonta echokardiográfiás és EKG vizsgálat történik.

További kardiotoxikus kemoterápiás szerek

Ahogy egyre több daganat terápiájában jelentek meg a kemoterápiás szerek, úgy egyre többről bebizonyult, hogy vannak kardiális mellékhatásaik. A teljesség igénye nélkül csak párat említenénk. Multikináz inhibitoroknál krónikus mieloid leukémiánál alkalmazott imatinib szisztolés szívelégtelenséget, netasztatikus vesekarcinómánál használt sinitinib magas vérnyomást, pangásos szívelégtelenséget, szintén krónikus myeloid leukémiában használt pinatinib artériás-, vénás tromboembóliás eseményeket okozhat [4]. Vastagbél daganatoknál alkalmazott 5-fluorouracilnál EKG eltérések, szívelégtelenség, miokarditist, perikarditisz [3, 5, 16]. Capecitabine esetében szintén EKG eltérések, szívelégtelenség és vazospasticus hatásokat írtak le. Bevacizumabnál, mint a metasztatikus vastagbél daganatoknál alkalmazott angiogenezis gátlónál a leggyakoribb mellékhatás a magas vérnyomás. A sajnálatos módon hosszú, azonban egyre több információ birtokában ezen események megelőzhetőek, elkerülhetőek [3].

Összefoglalás

A több évszázada fentálló gondolatnak, hogy a daganatos betegek gyógyíthatatlanok, vége lett [11] Ezen betegeknél igenis van esélye a gyógyulásra. Ezen célra multi-diszciplináris összefogásnak köszönhetően számos terápia áll lehetőségben. Természetesen mindehhez a korai felismerés, és adekvált kezelés elkerülhetetlen. Sebészeket keresztül, a fizikusokon át, a második világháború kémikusaikhoz vezető úton végül eljutottunk a kemoterápiás szerekig, amik a mai nap döntő szerepet játszanak a daganatos betegek kezelésében [13]. Sajnálatos módon, ezen szereknek több mellékhatása is van, köztük a kardiális hatások is. Az antraciklinek voltak az első vegyületek, amiknél ezt kimutatták, majd ezt követően egyre több szernél bizonyult be negatív szívre gyakorolt hatásuk [4]. A téma egyre ismertebbé vált, amiben nagy szerepe volt az ESC által kiadott 2016-os irányelvnek. Ezen mellékhatások megelőzhetőek, felismerhetőek, és kezelhetőek. Mindezt egy új orvostudományi diszciplína, az onko-kardiológia foglalja magába [5]. Szintén 2016-ban, Magyarországon megalapult a Magyar Onko-Kardiológiai Társaság Egyesület, akiknek fő célja téma szélesebb körben való megismertetése, amihez minden évben továbbképző tanfolyamokat szerveznek.

Köszönetnyilvánítás

Meg szeretném köszönni Dr. Forrai Juditnak a lehetőséget, hogy phd kurzusa során ezen cikk elkészítésére sarkalt. Dr. Gráf Lászlónak a segítséget, a kemoterápiás szerek jelen állásával kapcsolatban, illetve Dr. Pozsonyi Zoltánnak a lektorálást.

Irodalom:

1. SIMON, K., Colorectal cancer development and advances in screening. Clin Interv Aging, 2016. **11**: p. 967-76. <https://doi.org/10.2147/CIA.S109285>
2. Eurostat. World Cancer Day: 1 in 4 deaths caused by cancer 2020 04/02/2020; Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/EDN-20200204-1?inheritRedirect=true&redirect=/eurostat/news/whats->

- [new&fbclid=IwAR0DVnc3P3XaQTFp6lnChcZG2l8L9UwyjKrdydrscqILhJWv4gEcoWAf04.](#)
3. KERAMIDA, K., et al., *Cardiovascular complications of metastatic colorectal cancer treatment*. J Gastrointest Oncol, 2019. **10**(4): p. 797-806. <https://doi.org/10.21037/jgo.2019.03.04>
 4. YEH, E.T. and H.M. Chang, *Oncocardiology-Past, Present, and Future: A Review*. JAMA Cardiol, 2016. **1**(9): p. 1066-1072. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.2132>
 5. ZAMORANO, J.L., et al., *2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC)*. European Heart Journal, 2016. **37**(36): p. 2768-2801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>
 6. ZULLIG, L.L., et al., *Cardiovascular disease-related chronic conditions among Veterans Affairs nonmetastatic colorectal cancer survivors: a matched case-control analysis*. Cancer Manag Res, 2019. **11**: p. 6793-6802. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S191040>
 7. LIU, F., et al., *Cancer patients with potential eligibility for vascular endothelial growth factor antagonists use have an increased risk for cardiovascular diseases comorbidities*. J Hypertens, 2019. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002277>
 8. OGLE, K.S., et al., *Cancer and comorbidity: redefining chronic diseases*. Cancer, 2000. **88**(3): p. 653-63. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(20000201\)88:3%3C653::AID-CNCR24%3E3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(20000201)88:3%3C653::AID-CNCR24%3E3.0.CO;2-1)
 9. BERTERO, E., et al., *Linking Heart Failure to Cancer*. Circulation, 2018. **138**(7): p. 735-742. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033603>
 10. MEIJERS, W.C. and R.A. de Boer, *Common risk factors for heart failure and cancer*. Cardiovasc Res, 2019. **115**(5): p. 844-853. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz035>
 11. Society, A.C. *History of Cancer Treatments: Surgery*. 2014; Available from: <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/history-of-cancer/cancer-treatment-surgery.html>.
 12. NAKAMURA, N., *Genetic effects of radiation in atomic-bomb survivors and their children: past, present and future*. J Radiat Res, 2006. **47 Suppl B**: p. B67-73. <https://doi.org/10.1269/jrr.47.B67>
 13. Society, A.C. *History of Cancer Treatments: Chemotherapy*. 2014; Available from: <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/history-of-cancer/cancer-treatment-chemo.html#references>.
 14. Von HOFF, D.D., et al., *Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure*. Ann Intern Med, 1979. **91**(5): p. 710-7. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-91-5-710>
 15. Von HOFF, D.D., et al., *Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. A review of 110 cases*. Am J Med, 1977. **62**(2): p. 200-8. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(77\)90315-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(77)90315-1)
 16. TSAVARIS, N., et al., *5-fluorouracil cardiotoxicity is a rare, dose and schedule-dependent adverse event: a prospective study*. J buon, 2005. **10**(2): p. 205-11.