

Les complications cardiovasculaires

Le cancer et son traitement peuvent induire des complications cardiovasculaires variées (1) conduisant le malade à l'unité de soins intensifs.

I. Complications cardiaques

On peut schématiquement diviser les complications cardiaques selon le tableau clinique (atteinte péricardique, arythmie, insuffisance cardiaque, complication coronaire) ou selon le facteur causal (envahissement néoplasique, atteinte toxique, complication infectieuse, phénomène paranéoplasique).

1. Troubles liés à l'envahissement néoplasique

C'est l'atteinte **péricardique avec épanchement évoluant vers la tamponnade** qui représente le tableau le plus fréquent. Il s'agit en fait d'un syndrome obstructif (voir ce chapitre) qui, s'il n'est pas diagnostiqué suffisamment tôt, entraînera un état de choc de type obstructif.

Les **métastases myocardiques**, si elles sont fréquemment retrouvées à l'autopsie atteignant 10 % des cas (2), sont souvent asymptomatiques et non diagnostiquées du vivant du malade. Elles peuvent cependant actuellement être mises en évidence par échocardiographie (3) et par RMN. Le piège le plus fréquemment rapporté est l'apparition de troubles électrocardiographiques simulant un tracé compatible avec un infarctus myocardique (4).

2. Cardiotoxicité des traitements

De **nombreuses complications** ont été décrites en rapport avec la thérapeutique anticancéreuse : péricardite sèche, tamponnade péricardique, arythmies cardiaques, myocardite toxique, angor et infarctus myocardique, insuffisance cardiaque (5–7).

Les agents les plus cardiotoxiques sont les **anthracyclines** responsables d'une cardiomyopathie due à une destruction des cardiomyocytes (8) et se traduisant à partir d'une certaine accumulation de dose par une insuffisance cardiaque (9–11). Le suivi par dosage de la troponine est recommandé lors de la chimiothérapie (12). Celle-ci peut se manifester de façon aiguë par un œdème pulmonaire hémodynamique (13). L'incidence de la toxicité cardiaque pour l'adriamycine peut s'évaluer respectivement à 5 %, 26 %, et 48 % pour des doses cumulées de 400 mg/m², 550 mg/m² et de 700 mg/m². Elle est irréversible et de mauvais pronostic.

Le **trastuzumab** (Herceptin[®]), anticorps dirigé contre le récepteur HER2 du facteur de croissance épidermique, très utilisé dans le traitement du cancer du sein, potentialise cette cardiotoxicité (14). Cet anticorps peut par lui-même entraîner une dysfonction cardiaque par inhibition de l'activation des récepteurs ErbB2-ErbB4 déclenchant des voies de survie des myocytes lors de l'activation de signaux de stress aigu (15,16). L'incidence de la cardiotoxicité est estimée à 4 %, lorsque le trastuzumab est administré sans anthracyclines et à 27 % lorsqu'il est donné avec des anthracyclines et le cyclophosphamide. Cette toxicité qui se manifeste par de l'insuffisance cardiaque répond au traitement médical et à l'arrêt de l'administration du trastuzumab (17) et est largement réversible à l'arrêt du traitement (18).

Les agents alkylants, **cyclophosphamide et ifosfamide**, induisent, à doses très élevées comme prescrites dans le régime de conditionnement des greffes allogéniques, une myocardite toxique pouvant aboutir dans les cas les plus graves à une nécrose diffuse du cœur (19–23). Le tableau

clinique sera très variable allant de la péricardite à la nécrose myocardique en passant par l'insuffisance cardiaque et les arythmies.

Le **5-fluorouracile** est également un agent très cardiotoxique, surtout s'il est donné en association avec du cisplatine et une irradiation thoracique (24). Le tableau clinique est fort variable : mort subite, angor, arythmies graves, insuffisance cardiaque, infarctus myocardique (25–28). Des impuretés dans la fabrication du médicament ont été rendues responsables de ces effets secondaires (29).

Divers agents peuvent entraîner des arythmies ou des troubles de conduction cardiaques : gemcitabine (30), ifosfamide (31), ansacrine (32), paclitaxel (33,34), cisplatine (35), interféron (36), cyclophosphamide (37), etc. D'autres donneront de l'ischémie myocardique éventuellement compliquée d'infarctus par atteinte vasculaire : carmustine (38), vinorelbine (39), vincristine (40), interleukine-2 (41). Une péricardite est possible, notamment avec le cyclophosphamide et la cytosine arabinoside (42). L'interleukine-2 et l'interféron- α peuvent donner de l'insuffisance cardiaque (5,43).

Sans revenir sur le trastuzumab, les **thérapies ciblées** peuvent induire de la toxicité cardiaque (44,45) comme le sunitinib ou la sorafénib (46–48), un inhibiteur de tyrosine kinase, ou le bevacizumab (49), un anticorps monoclonal antiangiogénique. Ces inhibiteurs de tyrosine kinases (sunitinib, sorafénib) et les anticorps monoclonaux dirigés contre le vascular endothelial growth factor (VEGF) circulant ou les récepteurs anti-VEGF peuvent aussi entraîner une insuffisance cardiaque ou une dysfonction systolique du ventricule gauche. La fréquence de cette toxicité reste faible. Ils peuvent également entraîner de l'hypertension artérielle.

Des myocardites sont décrites avec l'immunothérapie, notamment les anticorps bloquant les freins (inhibiteurs) de la réponse immunitaire ou **inhibiteurs des points de contacts immunitaires** (ICI) (50,51). La banque de pharmacovigilance de l'OMS VigiBase (52) montre une incidence accrue de toxicité cardiovasculaire avec ces médicaments. Y ont été identifiés 31.321 effets indésirables signalés chez des patients ayant reçu des ICI et 16.343 451 effets indésirables rapportés chez des patients traités par tout médicament (dit base de données complète). Le traitement par ICI était associé à un nombre plus élevé de cas de myocardite (5515 rapports pour la base de données complète contre 122 pour les ICI ; RR 11,21 [IC à 95% 9,33-13]), maladies péricardiques (12.800 vs 95 ; RR 3,80 [3,08–4,62]), et vascularites (33.289 contre 82 ; RR :1,56 [1,25–1,94]), y compris l'artérite temporale (696 contre 18, RR 12,99 [8,12–20,77]) et la polymyalgia rheumatica (1709 contre 16 ; RR 5,13 [3,13–8,40]). Les effets secondaires cardiovasculaires étaient sévères dans la majorité des cas (> 80%), avec la mort dans 61 (50%) des 122 cas de myocardite, 20 (21%) des 95 cas de maladie péricardique et cinq (6%) des 82 cas de vascularite. La meilleure gestion de la myocardite liée à un ICI reste à déterminer (53). Le suivi par le dosage de la troponine pourrait être utile .

Enfin la **radiothérapie thoracique** a une toxicité cardiaque aiguë se manifestant par une péricardite sèche douloureuse bénigne mais aussi tardive, source de troubles coronaires (54,55) et de péricardite souvent constrictive (56).

3. Complications infectieuses

Celles-ci sont **rare et rarement diagnostiquées** : myocardite, abcès cardiaque, péricardite infectieuse. Seules les endocardites des valves droites en rapport avec un cathéter à chambre implanté semblent relativement fréquentes, notamment chez le transplanté de moelle osseuse (57).

4. Phénomènes paranéoplasiques

La complication la plus fréquente mais rarement diagnostiquée du vivant du patient est l'**endocardite marastique**, aussi appelée **endocardite thrombotique non bactérienne**. Il conviendra de l'évoquer en présence d'une CIVD chronique et en cas d'adénocarcinome, particulièrement bronchique et pancréatique, bien que tout type de tumeur puisse en être responsable. Le tableau sera évocateur en cas d'embolies systémiques à répétition. Des examens échographiques minutieux par voie transthoracique mettent en évidence des lésions valvulaires (végétations) chez près de 20 % des patients atteints de cancer (58).

Les **tumeurs carcinoïdes** entraînent une atteinte de l'endocarde et des valves cardiaques, donnant le plus souvent une insuffisance cardiaque droite avec insuffisance tricuspide (59). L'atteinte gauche est plus rarement observée.

Le **phéochromocytome** peut induire une cardiomyopathie aux catécholamines, réversible avec le contrôle de la tumeur. Un tableau de dépression myocardique avec choc cardiogénique a été décrit (60) avec cardiomyopathie dilatée à l'échocardiographie. Une autre complication décrite est l'infarctus myocardique à coronaire saine (61).

II. Complications vasculaires

Les complications vasculaires associées au cancer sont **diverses** (52) : syndrome de Trousseau, thrombophlébites superficielles (migrantes), thromboses veineuses profondes avec embolies pulmonaires et paradoxales, thrombose artérielle, embolies sur endocardite thrombotique non bactérienne, thrombose cardiaque, embolie néoplasique, vasculites paranéoplasiques, thrombose sur phénomènes autoimmuns paranéoplasiques, aggravation d'une pathologie vasculaire préexistante.

Ces troubles sont à mettre en rapport avec l'**état d'hypercoagulabilité lié au cancer** attribué à divers phénomènes : expression anormale de facteur tissulaire par les cellules néoplasiques : sarcome, mélanome, cancer pancréas, lymphome, leucémie aiguë promyélocytaire ; facteur procoagulant du cancer (cystéine-protéase activant directement le facteur X) : leucémie aiguë promyélocytaire, mélanome, cancers du colon, du poumon, du sein et du rein ; stimulation de cellules normales à avoir une activité procoagulante : monocytes (facteur tissulaire), plaquettes, cellules endothéliales (TNF, IL-1) ; syndrome d'hyperviscosité : par nombre accru de cellules (érythrocytes, leucocytes, plaquettes) ou par protéines plasmatiques anormales (myélome multiple, macroglobulinémie de Waldenström, cryoglobulinémie, dysfibrinogénémie) ; auto-anticorps : anticardiolipine (anti-phospholipides), anti-IL8. A ces phénomènes en rapport avec le cancer s'ajoutent des facteurs de **comorbidité** (compression vasculaire, immobilisation, dysfonction hépatique, sepsis, pathologies vasculaires sous-jacentes) et certains **traitements anticancéreux**.

1. Thromboses artérielles

Les thromboses artérielles peuvent se manifester sous forme d'angor et d'infarctus myocardique, d'AVC ischémique (62), d'infarctus rénal, d'infarctus mésentérique, d'artériopathie périphérique avec ischémie distale des membres. Les principales causes en sont les **agents anticancéreux** (5FU, cisplatine, dérivés vinca), la radiothérapie, la CIVD, l'endocardite thrombotique non bactérienne (marastique), des embolies tumorales et le lymphome malin endovasculaire, la rupture artère carotide (ligature), les syndromes myéloprolifératifs.

La **chimiothérapie** est plus impliquée que l'hormonothérapie comme l'ont montré les études randomisées de traitement adjuvant conduites pour le cancer du sein (63,64). Ces thromboses surviennent toujours pendant la chimiothérapie et le plus souvent au cours des premiers cycles. Certaines associations sont particulièrement thrombogènes comme la combinaison de cisplatine et de gemcitabine (65,66). Les inhibiteurs de tyrosine kinase s'avèrent également associés à un risque accru (x 3) de thromboses artérielles (67). Les inhibiteurs de contact immunitaires dans les nouvelles immunothérapies (68) peuvent aussi causer des thromboses artérielles.

La **radiothérapie** peut donner des atteintes coronaires avec prédominance de la sténose coronaire gauche (55), atteinte d'artères périphériques prise dans le champ de radiothérapie, atteinte carotide lors d'irradiation du cou responsable d'AIT, infarctus, amaurose fugace et convulsions. Le mécanisme est une fibrose intimale intense avec sténose (et non une athéromatose) qu'il conviendra de traiter par angioplastie percutanée.

L'**embolie artérielle tumorale** est rare. Les tumeurs les plus fréquemment en cause sont les cancers du poumon (69) et les sarcomes (70). Les vaisseaux atteints sont par ordre de fréquence décroissant (71) : aorte, artères cérébrales, fémorales, iliaques, mésentériques, distales des MI, carotides, coronaires Les conséquences en sont l'ischémie ou infarctus de l'organe irrigué. Les mécanismes impliqués sont l'invasion tumorale des veines pulmonaires et de l'oreillette gauche et la manipulation chirurgicale de la tumeur (y penser en cas d'accident vasculaire en postopératoire). Le traitement repose sur l'embolctomie (72), en sachant que le diagnostic n'est jamais posé avant l'intervention. Ces embolies tumorales sont de mauvais pronostic en cas d'artère viscérale et de bon pronostic en cas d'artère périphérique.

Le traitement reposera sur une **attitude préventive**, avec réalisation d'un bilan vasculaire avant traitement du cancer et traitement des lésions significatives et correction des facteurs de risque existants (aspirine, héparine, statines). Les lésions détectées seront corrigées si possible. En cas de pathologie coronaire coexistante, une intervention précoce réduit le risque et ne retarde que de deux à trois semaines le traitement du cancer. Il faut en effet tenir compte des contre-indications éventuelles sous chimiothérapie à la thrombolysé, à une anti-agrégation et à une anticoagulation.

2. Thromboses veineuses

Sources d'embolie pulmonaire, les thromboses veineuses sont fréquentes dans le cancer et associées à un mauvais pronostic, qu'elles surviennent au début de l'affection néoplasique ou au cours de l'année précédant son diagnostic (73). **Trousseau** a décrit l'association en 1872 entre cancer et thromboses veineuses et les mécanismes liés à des altérations de la coagulation sont mieux connus (74). La **chimiothérapie** s'est avérée un agent déclenchant comme pour les thromboses artérielles (63,65,75-77). Le diagnostic sera posé en utilisant les mêmes examens que pour le patient non atteint de cancer, à l'exception des D-dimères beaucoup moins utiles pour exclure le diagnostic (78).

Le traitement (79-82) reposera sur l'administration **d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM)**, surtout en cours de traitement médicamenteux anticancéreux (83,84). En fait, les HBPM ne sont probablement pas plus efficaces que les antivitamines K pour réduire le risque de récurrence de thrombose sans effet différent sur le risque hémorragique (85). Mais cette approche s'avère beaucoup plus maniable en cas de thrombopénie récidivante au gré des cycles de chimiothérapie (86). La durée du traitement dépendra de la cause (87,88). Si la thrombose est due à la chimiothérapie, l'anticoagulation, d'une durée minimale de 3 à 6 mois en général (89), sera poursuivie jusqu'à la fin de la chimiothérapie. Si elle récidive dans le contexte d'un cancer actif, elle sera poursuivie jusqu'à rémission du cancer.

Il faut noter qu'en dehors du contexte de complications thromboemboliques, la survie en cas de cancer semble améliorée par les HBPM, dans les maladies avancées de relativement bon pronostic comme le suggèrent deux études contrôlées (90,91) même si tous les essais ne vont pas dans le même sens (92). En cas de traitement administré pour une complication thromboembolique, l'amélioration de la survie par les HBPM par rapport aux anti-vitamines K est douteuse (93,94). Le traitement anticoagulant semble donc posséder en soi un effet anticancéreux.

Les **NACO (nouveaux anticoagulants oraux)** ont fait l'objet de deux études randomisées de non infériorité. La première (95) a montré que le rivaroxaban est associé à une récurrence relativement plus faible de la maladie TEV mais à un risque d'hémorragie plus élevé par rapport à la daltéparine. La seconde (96) a conclu que l'édoxaban par voie orale était non inférieur à la daltéparine sous-cutanée en ce qui concerne l'issue composite d'une thromboembolie veineuse récurrente ou d'un saignement important. Le taux de thromboembolie veineuse récurrente était plus faible, mais le taux de saignements majeurs était plus élevé avec l'édoxaban qu'avec la daltéparine. L'apixaban oral n'est pas inférieur à la daltéparine sous-cutanée pour le traitement de la thromboembolie veineuse associée au cancer sans risque accru d'hémorragie majeure (97). La place des NACO reste donc à définir même si leur utilisation en routine est déjà recommandée (82,98).

Références

1. Keefe DL. Cardiovascular emergencies in the cancer patient. *SeminOncol*. 2000 Jun;27(0093–7754):244–55.
2. Klatt EC, Heitz DR. Cardiac metastases. *Cancer*. 1990 Mar 15;65(0008-543X):1456–9.
3. Roudaut R, Reynaud P, Koch M, Durandet Ph, Gosse Ph, Dallochio M. Métastases cardiaques. A propos de 19 cas diagnostiqués par échocardiographie bidimensionnelle. *Méd Hyg*. 1988;48:3489–94.
4. Vallot F, Berghmans T, Delhay F, Dagnelie J, Sculier JP. Electrocardiographic manifestations of heart metastasis from a primary lung cancer. *Support Cancer*. 2001 Jun;9(0941–4355):275–7.
5. Sotiriou C, Sculier JP. Toxicité cardiovasculaire de la chimiothérapie anticancéreuse : à propos d'observations réalisées en soins intensifs. *RevMed Brux*. 1995 Mar;16(0035–3639):65–7.
6. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *JClinOncol*. 2005 Oct 20;23(0732-183X):7685–96.
7. Desnos M. Cardio-oncologie. *Rev Prat*. 2018;68: 323-336.
8. Sawyer DB. Anthracyclines and heart failure. *N Engl J Med*. 2013 Mar 21;368(12):1154–6.
9. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *AnnInternMed*. 1996 Jul 1;125(0003–4819):47–58.
10. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *NEnglJMed*. 1998 Sep 24;339(0028–4793):900–5.

11. Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, Hansen J, Jensen BV, Dombernowsky P. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998 Nov;16(0732-183X):3502–8.
12. Mbarek D, Mirabel M. Traitement des cancers et risque d'insuffisance cardiaque. Une des complications les plus fréquentes et les plus graves. *Rev Prat*. 2020;70:969–70.
13. Moreb JS, Oblon DJ. Outcome of clinical congestive heart failure induced by anthracycline chemotherapy. *Cancer*. 1992 Dec 1;70(0008-543X):2637–41.
14. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *NEngl J Med*. 2001 Mar 15;344(0028–4793):783–92.
15. Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer*. 2002 Oct 1;95(7):1592–600.
16. Chien KR. Herceptin and the heart--a molecular modifier of cardiac failure. *NEngl J Med*. 2006 Feb 23;354(1533-4406 (Electronic)):789–90.
17. Perez EA, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 15;22(0732-183X):322–9.
18. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AE. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 10;25(1527-7755 (Electronic)):3525–33.
19. Buckner CD, Rudolph RH, Fefer A, Clift RA, Epstein RB, Funk DD, et al. High-dose cyclophosphamide therapy for malignant disease. toxicity, tumor response, and the effects of stored autologous marrow. *Cancer*. 1972;29:357–65.
20. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Deisseroth A, Ziegler J. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Med*. 1981 May;141(0003–9926):758–63.
21. Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC, Rapoport JM. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor. *Blood*. 1986 Nov;68(0006–4971):1114–8.
22. Mills BA, Roberts RW. Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy: a report of two cases and review of the English literature. *Cancer*. 1979 Jun;43(0008-543X):2223–6.
23. Quezado ZM, Wilson WH, Cunnion RE, Parker MM, Reda D, Bryant G, et al. High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction. *Ann Intern Med*. 1993 Jan 1;118(0003–4819):31–6.
24. Klastersky J, Sculier JP, Ries F, Dabouis G, Libert P, Schmerber J, et al. A four-drug combination chemotherapy with cisplatin, mitomycin, vindesine and 5 fluorouracil: a regimen associated with major toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1994 Dec;11(0169–5002):373–84.
25. Gradishar WJ, Vokes EE. 5-Fluorouracil cardiotoxicity: a critical review. *Ann Oncol*. 1990 Nov;1(0923–7534):409–14.
26. Freeman NJ, Costanza ME. 5-Fluorouracil-associated cardiotoxicity. *Cancer*. 1988 Jan 1;61(0008-543X):36–45.

27. Coronel B, Madonna O, Mercatello A, Caillette A, Moskovtchenko JF. Myocardiotoxicity of 5 fluorouracil. *Intensive Care Med.* 1988;14(0342-4642):429-30.
28. De Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, Shubinski RE, Bachaud JM, Lemaire L, et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *J Clin Oncol.* 1992 Nov;10(0732-183X):1795-801.
29. Lemaire L, Arellano M, Malet-Martino MC, Martino R, De Forni M. Cardiotoxicité du 5-fluorouracile: une question de formulation. *BullCancer.* 1994 Dec;81(0007-4551):1057-9.
30. Santini D, Tonini G, Abbate A, Di Cosimo S, Gravante G, Vincenzi B, et al. Gemcitabine-induced atrial fibrillation: a hitherto unreported manifestation of drug toxicity. *Ann Oncol.* 2000 Apr;11(0923-7534):479-81.
31. Kandyli K, Vassilomanolakis M, Tsoussis S, Efremidis AP. Ifosfamide cardiotoxicity in humans. *Cancer ChemotherPharmacol.* 1989;24(0344-5704):395-6.
32. Steinherz LJ, Steinherz PG, Mangiacasale D, Tan C, Miller DR. Cardiac abnormalities after AMSA administration. *Cancer TreatRep.* 1982 Mar;66(0361-5960):483-8.
33. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, Fisherman JS, Christian MC, Donehower RC. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol.* 1991 Sep;9(0732-183X):1704-12.
34. Arbusk SG, Strauss H, Rowinsky E, Christian M, Suffness M, Adams J, et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. *J NatlCancer InstMonogr.* 1993;(1052-6773 (Print)):117-30.
35. Tassinari D, Sartori S, Drudi G, Panzini I, Gianni L, Pasquini E, et al. Cardiac arrhythmias after cisplatin infusion: three case reports and a review of the literature. *Ann Oncol.* 1997 Dec;8(0923-7534):1263-7.
36. Martino S, Ratanatharathorn V, Karanes C, Samal BA, Sohn YH, Rudnick SA. Reversible arrhythmias observed in patients treated with recombinant alpha 2 interferon. *J Cancer ResClin Oncol.* 1987;113(0171-5216):376-8.
37. Sculier JP, Coune A, Klastersky J. Transient heart block. An unreported toxicity of high dose chemotherapy with cyclophosphamide and etoposide. *Acta Clin Belg.* 1985;40(0001-5512):112-4.
38. Kanj SS, Sharara AI, Shpall EJ, Jones RB, Peters WP. Myocardial ischemia associated with high-dose carmustine infusion. *Cancer.* 1991 Nov 1;68(0008-543X):1910-2.
39. Dubos C, Prevost JN, Brun J, Rousselot P. Infarctus myocardique et vinorelbine. Rapport d'un cas. *RevMal Respir.* 1991;8(0761-8425):299-300.
40. Cargill RI, Boyter AC, Lipworth BJ. Reversible myocardial ischaemia following vincristine containing chemotherapy. *RespirMed.* 1994 Oct;88(0954-6111):709-10.
41. Kragel AH, Travis WD, Steis RG, Rosenberg SA, Roberts WC. Myocarditis or acute myocardial infarction associated with interleukin-2 therapy for cancer. *Cancer.* 1990 Oct 1;66(0008-543X):1513-6.

42. Vaickus L, Letendre L. Pericarditis induced by high-dose cytarabine therapy. *Arch Med*. 1984 Sep;144(0003–9926):1868–9.
43. Schechter D, Nagler A. Recombinant interleukin-2 and recombinant interferon alpha immunotherapy cardiovascular toxicity. *Am Heart J*. 1992 Jun;123(0002–8703):1736–9.
44. Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13;375(15):1457–67.
45. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine Kinase Inhibitor–Associated Cardiovascular Toxicity in Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2015 Dec 10;33(35):4210–8.
46. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*. 2007 Dec 15;370(1474-547X (Electronic)):2011–9.
47. Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, Plana JC, Halushka M, Bickford C, et al. Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer*. 2008 Jun 1;112(0008-543X (Print)):2500–8.
48. Telli ML, Witteles RM, Fisher GA, Srinivas S. Cardiotoxicity associated with the cancer therapeutic agent sunitinib malate. *Ann Oncol*. 2008 Sep;19(1569-8041 (Electronic)):1613–8.
49. Choueiri TK, Mayer EL, Je Y, Rosenberg JE, Nguyen PL, Azzi GR, et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 20;29(1527-7755 (Electronic)):632–8.
50. Myocarditis with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):290–2.
51. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016 Nov 3;375(18):1749–55.
52. Salem J-E, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12):1579–89.
53. Groupe de Recherche en Reanimation Respiratoire du patient d’Onco-Hématologie (Grrr-OH), Lemiale V, Meert A-P, Vincent F, Darmon M, Bauer PR, et al. Severe toxicity from checkpoint protein inhibitors: What intensive care physicians need to know? *Ann Intensive Care* [Internet]. 2019 Dec [cited 2019 Mar 27];9(1). Available from: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-019-0487-x>
54. Om A, Ellahham S, Vetovec GW. Radiation-induced coronary artery disease. *Am Heart J*. 1992 Dec;124(0002–8703):1598–602.
55. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, Boyd C, Schulze K, Holowaty E. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the surveillance, epidemiology, and end-results cancer registries. *J Clin Oncol*. 1998 Aug;16(0732-183X (Print)):2625–31.

56. Spallarossa P, Tini G, Sarocchi M, Arboscello E, Grossi F, Queirolo P, et al. Identification and Management of Immune Checkpoint Inhibitor–Related Myocarditis: Use Troponin Wisely. *J Clin Oncol*. 2019 Sep 1;37(25):2201–5.
57. Martino P, Micozzi A, Venditti M, Gentile G, Girmenia C, Raccach R, et al. Catheter-related right-sided endocarditis in bone marrow transplant recipients. *RevInfectDis*. 1990 Mar;12(0162–0886):250–7.
58. Edoute Y, Haim N, Rinkevich D, Brenner B, Reisner SA. Cardiac valvular vegetations in cancer patients: a prospective echocardiographic study of 200 patients. *Am J Med*. 1997 Mar;102(0002–9343):252–8.
59. Lundin L. Carcinoid heart disease. A cardiologist’s viewpoint. *Acta Oncol*. 1991;30(0284-186X):499–502.
60. Quezado ZN, Keiser HR, Parker MM. Reversible myocardial depression after massive catecholamine release from a pheochromocytoma. *Crit Care Med*. 1992 Apr;20(0090–3493):549–51.
61. Soto FX, Cottin Y, André F, Doucet J, Amrar-vennier F, Arnould L, et al. Infarctus à coronaires saines compliqué d’état de choc révélant un phéochromocytome. *Réan Urg*. 1996;5(2):97–100.
62. Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Med Baltim*. 1985 Jan;64(0025-7974 (Print)):16–35.
63. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 1991 Feb;9(0732-183X (Print)):286–94.
64. Wall JG, Weiss RB, Norton L, Perloff M, Rice MA, Korzun AH, et al. Arterial thrombosis associated with adjuvant chemotherapy for breast carcinoma: a Cancer and Leukemia Group B Study. *Am J Med*. 1989 Nov;87(0002-9343 (Print)):501–4.
65. Numico G, Garrone O, Dongiovanni V, Silvestris N, Colantonio I, Di Costanzo G, et al. Prospective evaluation of major vascular events in patients with nonsmall cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine. *Cancer*. 2005 Mar 1;103(0008-543X):994–9.
66. Barcelo R, Lopez-Vivanco G, Mane JM, Rubio I, Munoz A, Fernandez R. Distal ischemic changes related to combination chemotherapy with cisplatin and gemcitabine: description of four cases. *Ann Oncol*. 2000 Sep;11(0923-7534 (Print)):1191–4.
67. Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(1527-7755 (Electronic)):2280–5.
68. Bar J, Markel G, Gottfried T, Percik R, Leibowitz-Amit R, Berger R, et al. Acute vascular events as a possibly related adverse event of immunotherapy: a single-institute retrospective study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2019 Oct;120:122–31.
69. Starr DS, Lawrie GM, Morris GC Jr. Unusual presentation of bronchogenic carcinoma: case report and review of the literature. *Cancer*. 1981 Jan 15;47(0008-543X (Print)):398–401.

70. Higgins R, Posner MC, Moosa HH, Staley C, Pataki KI, Mendelow H. Mesenteric infarction secondary to tumor emboli from primary aortic sarcoma. Guidelines for diagnosis and management. *Cancer*. 1991 Oct 1;68(0008-543X (Print)):1622–7.
71. Chandler C. Malignant arterial tumor embolization. *J SurgOncol*. 1993 Mar;52(0022-4790 (Print)):197–202.
72. Whyte RI, Starkey TD, Orringer MB. Tumor emboli from lung neoplasms involving the pulmonary vein. *J Thorac Cardiovasc*. 1992 Aug;104(0022-5223 (Print)):421–5.
73. Sorensen HT, Mellekjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000 Dec 21;343(0028-4793 (Print)):1846–50.
74. Rak J, Yu JL, Luyendyk J, Mackman N. Oncogenes, trosseau syndrome, and cancer-related changes in the coagulome of mice and humans. *Cancer Res*. 2006 Nov 15;66(0008-5472 (Print)):10643–6.
75. Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A meta-analysis [published erratum appears in *Ann Intern Med* 1997 Apr 15;126(8):670]. *Ann Intern Med*. 1996 Nov 1;125(9):723–9.
76. Kroger K, Weiland D, Ose C, Neumann N, Weiss S, Hirsch C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol*. 2006 Feb;17(0923-7534 (Print)):297–303.
77. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Fisher RI, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 20;24(1527-7755 (Electronic)):484–90.
78. Lee AY, Julian JA, Levine MN, Weitz JI, Kearon C, Wells PS, et al. Clinical utility of a rapid whole-blood D-dimer assay in patients with cancer who present with suspected acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1999 Sep 21;131(0003-4819 (Print)):417–23.
79. Farge D, Bosquet L, Kassab-Chahmi D, Mismetti P, Elalamy I, Meyer G, et al. 2008 French national guidelines for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: report from the working group. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010 Jan;73(1879-0461 (Electronic)):31–46.
80. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):654–6.
81. Watson HG, Keeling DM, Laffan M, Tait RC, Makris M, the British Committee for Standards in Haematology. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Br J Haematol*. 2015 Sep;170(5):640–8.
82. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020 Feb 10;38(5):496–520.

83. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *ArchInternMed*. 2002 Aug 12;162(0003–9926):1729–35.
84. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *NEnglJMed*. 2003 Jul 10;349(1533–4406):146–53.
85. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Aug 18;314(7):677.
86. Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *AnnOncol*. 2005 May;16(0923–7534):696–701.
87. Mandala M, Falanga A, Piccioli A, Prandoni P, Pogliani EM, Labianca R, et al. Venous thromboembolism and cancer: guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006 Sep;59(1040-8428 (Print)):194–204.
88. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 1;25(1527-7755 (Electronic)):5490–505.
89. Napolitano M, Saccullo G, Malato A, Sprini D, Ageno W, Imberti D, et al. Optimal Duration of Low Molecular Weight Heparin for the Treatment of Cancer-Related Deep Vein Thrombosis: The Cancer-DACUS Study. *J Clin Oncol*. 2014 Nov 10;32(32):3607–12.
90. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *JClinOncol*. 2004 May 15;22(0732-183X):1944–8.
91. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, Lensing AW, Prins MH, Piovella F, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *JClinOncol*. 2005 Apr 1;23(0732-183X):2130–5.
92. van Doormaal FF, Di NM, Otten HM, Richel DJ, Prins M, Buller HR. Randomized trial of the effect of the low molecular weight heparin nadroparin on survival in patients with cancer. *J ClinOncol*. 2011 May 20;29(1527-7755 (Electronic)):2071–6.
93. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *JClinOncol*. 2005 Apr 1;23(0732-183X):2123–9.
94. Ferretti G, Bria E, Giannarelli D, Carlini P, Felici A, Mandala M, et al. Low-molecular-weight heparin versus oral anticoagulant therapy for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism: Is there any difference in cancer-related mortality? *JClinOncol*. 2005 Oct 1;23(0732-183X):7248–50.
95. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With

Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018 Jul 10;36(20):2017–23.

96. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018 Feb 15;378(7):615–24.
97. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):1599–607.
98. Ay C, Beyer-Westendorf J, Pabinger I. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism in the age of direct oral anticoagulants. *Ann Oncol*. 2019 Jun;30(6):897–907.