

Renata Pacholczak^{1,2}, Jerzy Dropiński³, Jerzy Andrzej Walocha¹, Jacek Musiał³

¹Katedra Anatomii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

²Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

³II Katedra Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Uszkodzenie śródbłonna naczyń przez leki przeciwnowotworowe

Anti-cancer agents and endothelium

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Pacholczak R, Dropiński J, Walocha J, Musiał J. Anti-cancer agents and endothelium. *Oncol Clin Pract* 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0032. Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Renata Pacholczak
 Centrum Onkologii
 — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
 Oddział w Krakowie
 e-mail: renata.pacholczak@gmail.com

STRESZCZENIE

Rozwój onkologii w ostatnich latach przełożył się na znaczącą poprawę skuteczności leczenia i rokowanie chorych na nowotwory złośliwe. Z tego względu coraz większą wagę przykłada się do późnych następstw leczenia onkologicznego. Wyniki badań wskazują, że powikłania sercowo-naczyniowe są najczęstszą przyczyną przedwczesnych zgonów u chorych wyleczonych z choroby nowotworowej. Choć kardiotoxyczność niektórych chemioterapeutyków jest znanym zjawiskiem, to wydaje się jednak, że patofizjologia wielu powikłań kardiologicznych leczenia onkologicznego może być bardziej złożona. Zaburzenia czynności śródbłonna są pierwszym etapem rozwoju miażdżycy naczyń i pojawiają się one jeszcze przed klinicznie jawną manifestacją chorób sercowo-naczyniowych. Rozpoznanie tych zaburzeń w codziennej praktyce lekarskiej nie jest łatwe, jednak istnieją metody badań laboratoryjnych i obrazowych, które umożliwiają skuteczną ocenę stanu śródbłonna naczyniowego. W przedstawionej pracy przeglądowej omówiono wpływ leczenia onkologicznego na funkcje śródbłonna. Przedstawiono także dostępne metody detekcji uszkodzenia śródbłonna oraz działania mogące zredukować ryzyko następstw sercowo-naczyniowych u chorych onkologicznych.

Słowa kluczowe: śródbłonek, nowotwory, chemioterapia, radioterapia

ABSTRACT

Recent advances in oncology have improved the treatment outcomes and life expectancy of cancer patients; therefore, late effects of oncological treatment are of high clinical importance. Recent studies have shown that cardiovascular events are among the leading causes of premature morbidity in cancer survivors. Cardiotoxicity of some chemotherapeutic agents have been already confirmed; however, this issue seems to be more complex. Endothelium dysfunction is one of the first recognisable signs of atherosclerosis, which occurs long before the development of overt cardiovascular disease. Thus, it could be considered as an initial step, leading to increased risk of cardiovascular events. This process is not easy to recognise; however, there are some laboratory tests and imaging techniques that provide an insight into the progression of endothelial dysfunction. In this review we discuss the influence of oncological treatment on endothelium, according to the hypothesis that it increases cardiovascular morbidity and mortality in cancer survivors. Additionally, we present diagnostic and therapeutic measures that could reduce cardiovascular risk in cancer patients.

Key words: endothelium, cancer, chemotherapeutic agents, radiotherapy

Tłumaczenie: lek. Maciej Kawecki
 Copyright © 2018 Via Medica
 ISSN 2450-1646

Wstęp

Postęp w diagnostyce, leczeniu przyczynowym oraz leczeniu wspomagającym przełożył się na wydłużenie czasu przeżycia chorych na nowotwory złośliwe. Choć działania niepożądane chemioterapii i radioterapii

(RTH) są dobrze poznane, dotychczas mniej uwagi poświęcano odległym następstwom leczenia onkologicznego. Chorzy wyleczeni z nowotworów mają istotnie zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (*cardiovascular events*) w porównaniu z populacją ogólną [1]. Przeżyta RTH wiąże się z 3-krotnym wzrostem ryzyka

zawału serca (MI, *myocardial infarction*) oraz rozwoju niewydolności serca [2]. Ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych jest jeszcze większe u chorych poddanych leczeniu przeciwnowotworowemu w dzieciństwie [3–5].

Leki onkologiczne ze znanym profilem kardiotoxyczności obejmują między innymi antracykliny, taksany, 5-fluorouracyl (5-FU), cisplatynę, cyklofosfamid, niektóre przeciwciała monoklonalne oraz drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz [6–9]. Większość tych leków, jak również RTH, wykazują działanie kardiotoxyczne poprzez generowanie stopniowych, subklinicznych uszkodzeń komórek śródbłonka, co w konsekwencji zwiększa ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Niespecyficzne uszkodzenia śródbłonka zaburzają homeostazę naczyń oraz prowadzą do sekwencyjnego powstawania zmian patologicznych, takich jak zwężenie naczyń krwionośnych, zwiększenie adhezji leukocytów, aktywacja płytek krwi, powstawanie zakrzepów, zaburzenia krzepnięcia, indukcja miejscowego stanu zapalnego oraz powstawanie zmian miażdżycowych naczyń. Zasadniczo nie jest to proces łatwy do rozpoznania, głównie z uwagi na brak wczesnych objawów klinicznych. Niemniej zaburzenia funkcji śródbłonka są czynnikiem zwiększającym ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dodatkowo w wielu przypadkach trudno jest jednoznacznie określić, czy przyczyną zaburzeń sercowo-naczyniowych jest leczenie onkologiczne, czy też są to objawy choroby współistniejącej, niezależnej od nowotworu [10].

W niniejszej pracy przeglądowej omówiono wpływ leków cytotoxycznych na śródbłonek naczyń, którego uszkodzenie odpowiada za zwiększoną chorobowość i śmiertelność wśród chorych wyleczonych z nowotworów. Teoria ta stanowi część całościowego modelu wyjaśniającego przyczyny przyspieszonego rozwoju zmian miażdżycowych u chorych poddanych leczeniu przeciwnowotworowemu. Omówiono także dostępne w praktyce klinicznej metody oceny stanu funkcjonalnego śródbłonka naczyniowego oraz działania mogące poprawić rokowanie po zdarzeniach sercowo-naczyniowych w grupie chorych wysokiego ryzyka.

Śródbłonek i homeostaza naczyniowa

Śródbłonek odgrywa kluczową rolę w zachowaniu homeostazy naczyniowej. Pełni on funkcję nie tylko bariery pomiędzy składnikami krążącymi we krwi i tkankami, ale ma także znaczenie w procesie przekazywania sygnałów regulujących kurczliwość naczyń [11].

Homeostaza naczyniowa opiera się na równowadze pomiędzy czynnikami wazokonstrykcyjnymi oraz wazodylatacyjnymi. Tlenek azotu (NO) jest pochodzącym ze śródbłonka czynnikiem rozkurczającym naczynia, odpowiadającym za zachowanie właściwego napięcia naczyniowego. Śródbłonkowa syntaza NO (eNOS)

jest enzymem katalizującym powstawanie NO z L-argininy. Jej aktywność jest indukowana naprężeniami ścinającymi w obrębie ściany naczyń krwionośnych oraz niektórymi cząsteczkami sygnałowymi [12]. Prostacykliny, działające niezależnie od NO, są generowane przez system cyklooksygenaz i także regulują wazodylatację. Do głównych czynników zwiększających napięcie naczyniowe należą konwersja angiotensyny I do angiotensyny II zachodząca na powierzchni śródbłonka i generowanie endoteliny oraz wazokonstrykcyjnych prostanoidów [13].

Poznane czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak palenie tytoniu, dyslipidemia, otyłość, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze czy przewlekły stan zapalny [14], zaburzają równowagę pomiędzy czynnikami wazokonstrykcyjnymi oraz wazodylatacyjnymi na rzecz wazokonstrykcji. Stan ten bywa nazywany także „niedoborem NO”, gdyż to tlenek azotu jest głównym czynnikiem odpowiedzialnym za zachowanie właściwego napięcia naczyniowego. W konsekwencji dochodzi do wzrostu produkcji czynników prozakrzepowych oraz prozapalnych przez śródbłonek, co zapoczątkowuje sekwencję zdarzeń prowadzących ostatecznie do rozwoju zmian miażdżycowych [15].

Ocena funkcji śródbłonka

Dysfunkcja śródbłonka naczyń może być uważana za przedkliniczny etap rozwoju miażdżycy. Optymalnie stan ten mógłby być wykryty przed powstaniem blaszki miażdżycowej, kiedy można mówić o odwracalności procesu. Wczesne wykrycie zaburzeń śródbłonka umożliwiłoby zahamowanie rozwoju jawnej klinicznie miażdżycy, a w konsekwencji prowadziłoby do redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Obecnie dostępnych jest wiele metod diagnostycznych mogących służyć ocenie stanu śródbłonka naczyniowego.

Ekspozycja na czynniki związane z ryzykiem sercowo-naczyniowym prowadzi do złuszczenia się komórek śródbłonka i uwolnienia licznych czynników auto- i parakrynnych. Złuszczone komórki śródbłonka wykryte we krwi określane są jako krążące komórki śródbłonka (CECs, *circulating endothelial cells*) i rzadko są obecne we krwi zdrowych osób. Niemniej pojawiają się one w krwioobiegu w przebiegu chorób związanych z obecnością wielonaczyniowych uszkodzeń, takich jak MI, niewydolność serca, udar mózgu, cukrzyca, systemowe zapalenia naczyń, toczeń rumieniowaty układowy, choroby zakaźne oraz nowotwory. Co więcej, CECs mogą być także uwalniane lokalnie jako reakcja na angioplastykę naczyń wieńcowych [16].

Uszkodzenie śródbłonka prowadzi do zwiększenia ekspresji molekuł adhezyjnych, takich jak selektyna E, endotelina 1, cząsteczka adhezyjna śródbłonka naczyniowego 1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule-1*), oraz do zwiększenia stężenia krążących cytokin pro-

zapalnych, takich jak interleukina-6 (IL-6) czy białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*). Aktywowane komórki śródbłonka wydzielają także glikoproteiny pochodzenia śródbłonkowego, takie jak czynnik von Willebranda (vWF, *von Willebrand factor*), czy inne cząsteczki będące wskaźnikami aktywności prozakrzepowej, w tym rozpuszczalna trombomodulina (sTM, *soluble thrombomodulin*) czy tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA, *tissue plasminogen factor*) [9, 13, 17, 18].

Asymetryczna dimetyloarginina (ADMA, *asymmetric dimethylarginine*) to nowy, obiecujący, biomarker, który jest endogennie syntetyzowany przez metylację argininy i odpowiada za przeciwdziałanie wazodylatacji zależnej od śródbłonka. Osiągane jest to przez inhibicję eNOS oraz generowanie ponadtlenków. Zwiększone stężenia ADMA obserwowano u chorych na hipertriglicerydemię, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, przewlekłą niewydolność serca oraz u osób ze stwierdzoną insulinoopornością [19, 20].

Zależna od śródbłonka gra naczyniowa, której przebieg określony jest przez zdolność śródbłonka do generowania NO, może być oceniana za pomocą pomiaru rozszerzalności tętnicy ramiennej zależnej od przepływu (FMD, *brachial artery flow-mediated dilatation*), nieinwazyjnej metody ultrasonograficznej opracowanej przez Celermayera [21, 22]. Metoda ta umożliwia ocenę zdolności śródbłonka do odpowiedzi na przekrwienie (napięcie ściągające), która powinna prowadzić do wzrostu generowania NO, a w konsekwencji rozszerzenia ocenianego naczynia. Stopień nasilenia miażdżycy może być oceniany przy użyciu ultrasonograficznego pomiaru grubości kompleksu warstwy środkowej i wewnętrznej (IMT, *intima-media thickness*) tętnicy szyjnej wspólnej lub poprzez ocenę sztywności aorty w rutynowym badaniu echokardiograficznym przez ścianę klatki piersiowej [17]. Ocena tętnic szyjnych umożliwia wykrycie subklinicznych zmian w budowie ściany naczynia, stanowiących istotny czynnik ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych bez innych obciążeń kardiologicznych. Opisane wyżej badania są nieinwazyjne oraz stosunkowo łatwe do wykonania, co przekłada się na ich istotną przydatność kliniczną [14].

Wpływ leków przeciwnowotworowych na homeostazę śródbłonka naczyniowego

Zaburzenia czynności śródbłonka są częstym zjawiskiem w obrębie nowotworu [23]. Badania *in vitro* oraz *in vivo* sugerują, że niektóre komórki nowotworowe mogą indukować apoptozę w obrębie śródbłonka, uniemożliwiając mu zachowanie odpowiedniej integralności. Dodatkowo w procesie powstawania przerzutów komórka nowotworowa musi wejść w liczne interakcje z komórkami śródbłonka, umożliwiające przemieszczenie się komórki nowotworowej z wnętrza naczynia

do otaczających tkanek [24]. Zaburzenia czynności śródbłonka naczyniowego powstają także w przebiegu działania leków przeciwnowotworowych, których efekt przeciwsródbłonkowy jest pierwszym elementem toksyczności naczyniowej [25].

Leki cytotoksyczne uszkadzające śródbłonek można podzielić, uwzględniając ich mechanizm działania, na antybiotyki przeciwnowotworowe (np. bleomycyna i antracykliny), alkaloidy roślinne (np. taksany, alkaloidy barwinka), substancje alkilujące (np. cisplatyna, cyklofosfamid), antymetabolity (np. 5-FU) oraz leki ukierunkowane na cele molekularne (np. bewacyzumab, sunitynib, sorafenib). Mechanizm działania oraz rola RTH zostaną omówione w dalszej części artykułu.

Antybiotyki przeciwnowotworowe, takie jak bleomycyna czy antracykliny (doksorubicyna [adriamycyna] czy daunorubicyna), są używane w leczeniu chorych na liczne nowotwory lite i hematologiczne (np. mięsaki, rak piersi, chłoniak Hodgkina czy szpiczak mnogii). Działają one przez interkalację DNA, czyli trwałe wbudowanie się do nici DNA, oraz hamowanie aktywności topoizomerazy, co uniemożliwia podział komórki. Mechanizm działania prowadzi także do zmniejszenia syntezy białek oraz zwiększenia generacji reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*), bezpośrednio uszkadzających DNA [26]. Cechą charakterystyczną antracyklin jest ich stosunkowo dobrze poznany efekt kardiotoxyczny, będący nieodwracalnym, kumulacyjnym i zależnym od dawki następstwem stosowania tych leków. Zjawisko to stanowi podstawowe ograniczenie stosowania antracyklin w praktyce klinicznej. Niemniej, jedynie nieliczne badania opisują wpływ antracyklin na śródbłonek.

Indukowane antracyklinami uszkodzenie śródbłonka naczyniowego wydaje się być złożonym procesem. Najbardziej powszechna teoria zakłada, że jest to proces związany z generowaniem wolnych rodników w mechanizmie związanym z eNOS. Doksorubicyna może wiązać eNOS, co prowadzi do oderwania elektronu od domeny oksygenazy tego enzymu. Skutkuje to zmniejszeniem stężenia NO oraz zwiększeniem produkcji ponadtlenków. Spadek stężenia NO powoduje przejście śródbłonka w stan prozakrzepowy oraz istotnie zaburza proces wazodylatacji. Dodatkowo wygenerowany stres oksydacyjny może powodować bezpośrednie uszkodzenia w obrębie komórek śródbłonka [6, 8, 27–30]. Badania prowadzone na hodowlach *in vivo* wykazały, że doksorubicyna bezpośrednio wiąże się z DNA śródbłonka, powodując zależne od dawki zluszczenie się komórek śródbłonka oraz ich apoptozę [31, 32]. Proces ten jest potęgowany przez mechanizm prowadzący do akumulacji antracyklin w obrębie jądra komórek śródbłonka [33]. Inna możliwa droga powstawania zależnych od doksorubicyny uszkodzeń śródbłonka polega na generowaniu zaburzeń gospodarki lipidowej, będącym częstym następstwem ekspozycji na leki cytotoksyczne [6, 34].

W pracy Jenei i wsp. [4] wyraźnie wykazano, że po podaniu doksorubicyny FMD gwałtownie obniża się do 4%, czemu towarzyszy istotne zmniejszenie się stężenia osocznego NO. Co ciekawe, antracykliny mogą wywoływać nie tylko ostre, ale także przewlekłe działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego, co zaobserwowano w wieloletniej obserwacji chorych wyleczonych z nowotworów wieku dziecięcego [3, 4, 35].

Taksany (docetaksel, paklitaksel) są lekami przeciwnowotworowymi uzyskanymi z roślin z rodzaju *Taxus*, używanymi w leczeniu między innymi chorych na nowotwory złośliwe płuca, jajników, piersi oraz gruczołu krokowego [36, 37]. Taksany są lekami zaburzającymi cykl komórkowy i hamującymi mitozę przez blokowanie funkcjonowania wrzeciona kariokinetycznego. Efekt ten jest powodowany nadmierną stabilizacją mikrotubul, co w konsekwencji prowadzi do indukcji apoptozy [38]. Zjawisko dotyczy komórek będących w fazie G2 oraz M cyklu komórkowego, co uniemożliwia im ukończenie podziału komórkowego i prowadzi do akumulacji komórek w fazie G2 [39]. Jednocześnie cytoskielet tubulinowy jest krytycznym elementem prawidłowo funkcjonującej bariery śródbłonkowej, a ekspozycja na taksany prowadzi do nadmiernej przepuszczalności śródbłonka nie tylko w obrębie guza, ale także wszystkich naczyń w obrębie prawidłowych tkanek [37, 40]. Taksany mogą dodatkowo nasilać efekt wywołany przez antracykliny, prowadząc do zwiększenia ich stężenia w osoczu [41]. Schematy chemioterapii łączące taksany i doksorubicynę wykazują efekt synergistyczny w zakresie wywołania uszkodzeń śródbłonka naczyniowego [42]. Jak wykazały badania Hotchkiss i wsp. [37], taksany powodują także zmniejszenie zdolności do migracji i proliferacji komórek śródbłonka w trzech modelach farmakokinetycznych *in vitro*. Opisany efekt zaburzenia migracji komórek śródbłonka spowodowany był zahamowaniem reorientacji centrosomu, co stwierdzono przy stężeniach taksanów istotnie niższych od tych, które indukują apoptozę przez zaburzenie funkcji mikrotubul. W badaniu Belotti i wsp. [43] zaobserwowano hamujący wpływ paklitakselu na proliferację, chemotaksję, migrację oraz zdolność do formowania sznurów w modelu angiogenezy Matrigel, co potwierdziło *in vitro* potencjał antyangiogeny paklitakselu.

Cisplatyna jest lekiem alkilującym stosowanym w przypadku nowotworów złośliwych jąder [5], jajników [44, 45], układu moczowo-płciowego [46], a także płuca oraz narządów głowy i szyi [47]. Z uwagi na akumulację cisplatyny w osoczu, schematy chemioterapii oparte na tym cytostatyku wykazują zdolność do indukcji przewlekłego uszkodzenia komórek śródbłonka. Cisplatyna może zostać wykryta w osoczu nawet wiele lat [20] po zakończonym leczeniu z powodu raka jądra [48]. Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem cisplatyny obejmują nudności, wymioty, supresję

szpiku oraz uszkodzenie nerek. Do typowych działań niepożądanych związanych z funkcjonowaniem naczyń krwionośnych należą objawy Reynaud, zawał serca, udar mózgu oraz indukcja nadciśnienia tętniczego [5, 44, 45, 49].

Uszkodzenie komórek śródbłonka oraz występująca w konsekwencji nadmierna aktywacja układu krzepnięcia może tłumaczyć naczyniowo-pochodne działania niepożądane związane z cisplatyną. Ponadto lek ten hamuje proliferację oraz indukuje apoptozę komórek śródbłonka *in vitro* w obrębie hodowli komórkowych śródbłonka naczyń krwionośnych skóry [50]. Cisplatyna wykazuje także potencjał do hamowania migracji komórek śródbłonka w modelach angiogenezy *in vitro* Matrigel, ale wyłącznie w stężeniach hamujących jednocześnie proliferację komórkową [43]. Pochodne platyny mogą indukować uwalnianie IL-1 oraz IL-6 ze śródbłonka w mechanizmie reakcji zapalnej (np. poprzez nadmierną produkcję nadtlenu wodoru) [47]. Leczenie schematami chemioterapii opartymi na cisplatynie w grupie chorych na zarodkowe i niezarodkowe nowotwory złośliwe jądra wiązało się z istotnym wzrostem stężenia vWF w osoczu wkrótce po rozpoczęciu chemioterapii, co ustępowało dopiero wiele miesięcy po zakończeniu podawania leku [51, 52]. Biorąc pod uwagę, że vWF jest uwalniany głównie z uszkodzonych komórek śródbłonka, wyniki te potwierdzają potencjał cisplatyny do indukowania uszkodzeń w obrębie śródbłonka naczyniowego. Co więcej, lek ten zwiększa zdolność płytek krwi do agregacji w mechanizmie nadmiernej generacji kwasu arachidonowego oraz jego pochodnych w modelach opartych na bogatopłytkowym osoczu, co może tłumaczyć patomechanizm powikłań zakrzepowo-zatorowych indukowanych cisplatyną [53]. Inna ciekawa hipoteza wiąże naczyniopochodne działania niepożądane cisplatyny nie tylko z bezpośrednim efektem toksycznym w obrębie śródbłonka, ale także ze zwężeniem naczyń krwionośnych w przebiegu indukowanej cisplatyną hipomagnezmi. Cisplatyna powoduje uszkodzenie kanalikowe nerek i zmniejsza reabsorpcję jonów magnezu ze światła kanalików nerkowych, co prowadzi do zwiększenia napływu jonów wapnia do macierzy komórkowej, co z kolei może powodować skracanie się komórek mięśni gładkich [44, 45].

Inny lek alkilujący, **cyklofosfamid**, znalazł zastosowanie w leczeniu chorych na nowotwory hematologiczne (chłoniaki, białaczki, szpiczak mnogi), raka piersi, a także, jako lek immunosupresyjny w leczeniu chorób autoimmunologicznych [54]. Zakłada się, że cyklofosfamid bezpośrednio uszkadza komórki śródbłonka, powodując ucieczkę osocza do przestrzeni pozanaczyniowej [55]. Colleoni i wsp. [56] zaobserwowali istotne zmniejszenie stężenia naczyniopochodnego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) u chorych na raka piersi otrzymujących cyklofosfamid doustnie

w dawkach metronomicznych, co może przekładać się na efekt antyangiogeny. Obserwację tę potwierdzili Folkman i wsp. [57], którzy wykazali, że systemowego podawanie cyklofosfamidu, antracyklin oraz paklitakselu (ale nie innych leków przeciwnowotworowych) hamowało powstawanie nowych naczyń w mysiej rogówce. Akroleina, będąca podstawowym metabolitem cyklofosfamidu, wykazuje potencjał do generowania bezpośredniego uszkodzenia *in vitro* komórek śródbłonkowych (znakowana ^{51}Cr linia komórek śródbłonkowych wyizolowana z bydłych tętnic płucnych) [58]. Bocci i wsp. [59] opisali pierwszy aktywny metabolit cyklofosfamidu (4-hydroksycyklofosfamid), który wykazywał zdolność do hamowania aktywności ludzkich komórek śródbłonka wywodzących się z żyły pępowinowej (HUVEC, *human umbilical vein endothelial cell line*), w stężeniach niewywołujących jednocześnie apoptozy.

5-fluorouracyl oraz jego doustna forma będąca prolekiem — kapecytabina — znalazły zastosowanie w leczeniu chorych na raki gruczołowe przewodu pokarmowego, raka piersi, nowotwory ginekologiczne oraz nowotwory narządów głowy i szyi. Wpływ 5-FU na śródbłonek badano w modelu króliczym, oceniając stan śródbłonka małych tętnic po ekspozycji na 5-FU za pomocą transmisyjnego mikroskopu elektronowego. Zaobserwowano bezpośredni efekt cytotoksyczny 5-FU na komórki śródbłonka prowadzący do uszkodzenia funkcji śródbłonka oraz nadmiernego formowania skrzeplin [60, 61]. Badania na ludzkich i bydłych liniach komórkowych wykazały zwiększenie uwalniania prostacyklin po 48-godzinnej inkubacji komórek bydłego śródbłonka z 5-FU, co wyjaśniałoby patomechanizm przecieku wtórnego do uszkodzenia komórek śródbłonka [62]. Focacceti i wsp. [63] opisali w modelu ksenograftów raka jelita grubego zmiany w ultrastrukturze śródbłonka różnych organów wyindukowane ekspozycją na 5-FU. Uszkodzenie śródbłonka dodatkowo nasilone było przez zwiększenie stężenia ROS oraz nasilenie procesów autofagii komórkowej [63]. W grupie 10 chorych otrzymujących ciągle wlew 5-FU trwający, 4 lub 5 dni, stwierdzono istotne podwyższone stężenie fibrynopeptydu A (podjednostki fibrynogenu odszczepianego przez trombinę) spowodowane podawanym lekiem. U większości chorych stężenie fibrynopeptydu A oznaczone w 24. godzinie wlewu było podwyższone w porównaniu z wartościami sprzed wlewu, ale jednocześnie ulegało normalizacji wkrótce po zakończeniu podawania 5-FU. Wyniki te sugerują istotny wpływ 5-FU na aktywację wewnątrznaczyniowych procesów krzepnięcia [64].

Liczne dostępne doniesienia opisują przypadki chorych, u których doszło do niedokrwienia mięśnia serca po wlewie 5-FU [64, 65]. Możliwym wyjaśnieniem patogenezy tego zjawiska jest powodowany przez 5-FU skurcz mięśni gładkich zależny od kinazy białkowej C [66]. Südhoff i wsp. [67] u 50% badanych chorych

po wlewie 5-FU stwierdzili skurcz tętnicy ramiennej z jednoczesnym wzrostem stężenia endoteliny w osoczu.

Uszkodzenie śródbłonka jest także jednym z działań niepożądanych nowych **leków ukierunkowanych molekularnie**, zwłaszcza inhibitorów VEGF [36, 38, 54, 68]. Grupa ta obejmuje zarówno przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko VEGF (takie jak bewacyzumab, stosowany w leczeniu chorych na raka jelita grubego, płuca i nerki), jak i drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych [takie jak sunitynib czy sorafenib, stosowane w leczeniu chorych na przerzutowego raka nerki czy nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumour*)] [36, 54]. Leczenie z zastosowaniem inhibitorów VEGF zazwyczaj wiąże się z wystąpieniem nadciśnienia tętniczego stwierdzanego nawet u 32% chorych (w przypadku bewacyzumabu) [69–71]. Dodatkowo obserwuje się umiarkowany wzrost ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych [68, 72]. Mechanizm molekularny powodujący rozwój nadciśnienia tętniczego w przebiegu leczenia lekami ukierunkowanymi na VEGF jest słabo poznany. Veronese i wsp. [73] nie stwierdzili istotnych zmian w poziomie ekspresji receptora VEGF po 3 tygodniach leczenia inhibitorami VEGF, pomimo rozwoju nadciśnienia tętniczego u części chorych. Oznacza to, że nadciśnienie tętnicze indukowane hamowaniem funkcji VEGF jest najprawdopodobniej niezależne od stopnia ekspresji receptora VEGF. Dodatkowo w badaniu tym nie wykryto związku nadciśnienia tętniczego z retencją sodu, wzrostem stężenia katecholamin, reniny oraz aldosteronu czy związku z zaburzeniami czynności nerek. Inną teorię zaproponowali Mir i wsp. [74], którzy sugerują, że u chorych otrzymujących inhibitory VEGF wzrasta ryzyko wystąpienia zatorów cholesterolowych, co może przełożyć się na eskalację ryzyka ostrych powikłań sercowo-naczyniowych. W innym badaniu nie zaobserwowano zmiany w napięciu naczyniowym po dożylnym podaniu bewacyzumabu [75]. Niemniej wyniki niektórych badań sugerują powstawanie zaburzeń w obrębie mikrokrążenia kapilar skórnych na grzbietowej powierzchni palców w przebiegu leczenia ukierunkowanego na VEGF, które można wykryć przy użyciu wideo kapilaroskopii [76].

Drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych o właściwościach antyangiogeny (sunitynib i sorafenib) działają poprzez blokadę różnych kinaz tyrozynowych związanych z receptorami błonowymi oraz śródkomórkowymi, jednak podobnie jak w przypadku bezpośredniego zablokowania VEGF i jego receptora, patomechanizm indukowanego w ten sposób uszkodzenia śródbłonka jest bardziej złożony [38]. W modelach zwierzęcych Thijs i wsp. [77] udowodnili, że ekspozycja na wysokie stężenia sunitynibu prowadziła do zmniejszenia FMD w mechanizmie redukcji uwalniania śródbłonkowego NO. Niemniej w badaniu tym nie zaobserwowano redukcji FMD wraz z rozwojem

nadciśnienia tętniczego u chorych otrzymujących sunitynib. W związku z tym prawdopodobnym wydaje się, że indukowane sunitynibem nadciśnienie tętnicze nie jest zależne od śródbłonka, a może zależeć od redukcji średnicy arterioli. Wyniki nowych badań sugerują, że zahamowanie szlaku sygnałowego receptora dla płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR, *platelet derived growth factor receptor*) prowadzi do zaburzeń w mikrokrażeniu wieńcowym w mechanizmie utraty pericytów, odpowiedzialnych za mechaniczne utrzymanie stabilności naczyń [78, 79]. Zarówno sunitynib, jak i sorafenib są także inhibitorami receptora dla czynnika wzrostu komórek macierzystych (c-Kit lub CD117), który wykazuje ekspresję na powierzchni prekursorów komórek progenitorowych śródbłonka i którego blokada uniemożliwia przemieszczanie się komórek progenitorowych do uszkodzonej okolicy [80].

Należy podkreślić, że nie tylko leki przeciwnowotworowe są odpowiedzialne za uszkodzenie śródbłonka w przebiegu leczenia chorych na nowotwory złośliwe. **Radioterapia** jest kolejnym czynnikiem zdolnym do bezpośredniego uszkodzenia komórek śródbłonkowych naczyń. Potwierdzono bezpośredni wpływ RTH na powstawanie miażdżycy w licznych mechanizmach. Napromienianie zwiększa stężenia ROS, co prowadzi do oksydacji lipoprotein oraz indukcji zapalenia w obrębie naczynia [81]. Powoduje to pogrubienie ściany naczyń krwionośnych [82] lub też do bezpośredniego uszkodzenia śródbłonka i naczyń zaopatrujących naczynia, czego następstwem może być nekroza w obrębie ścian tętnic [83]. W modelu zwierzęcym (model tętnicy usznej u królików) wykazano zmniejszoną odpowiedź śródbłonka na acetylocholinę po uprzednim napromienianiu, czemu towarzyszyły zmiany morfologiczne w obrębie śródbłonka (skurczenie się komórek, poszerzenie połączeń międzykomórkowych, zluszczenie się komórek śródbłonka) zależne od redukcji ekspresji eNOS [84]. W dostępnej literaturze liczne są doniesienia poświęcone chorobie zakrzepowo-zarostowej tętnic w obrębie obszarów poddanych wcześniejszej RTH [82, 83, 85–87]. Beckman i wsp. [88] potwierdzili zależne od śródbłonka zmniejszenie wskaźnika FMD w obrębie tętnicy pachowej indukowane RTH z pól zewnętrznych w grupie chorych na raka piersi. W grupie młodych chorych bez czynników ryzyka sercowo-naczyniowego grubość kompleksu IMT była wyraźnie większa po przebytej RTH na obszar szyi (0,46 mm vs. 0,41 mm). Dodatkowo obecność zmian miażdżycowych stwierdzono u 18% leczonych chorych [89]. Dostępne wyniki pozwalają założyć, że RTH pogarsza funkcjonowanie śródbłonka głównie w mechanizmie zmniejszonej biodostępności śródbłonkowego NO, czemu towarzyszy przyspieszony rozwój zmian miażdżycowych, prowadzący do większego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz okluzji tętnic.

Możliwe metody protekcji śródbłonka

Modyfikacje stylu życia

Podstawowymi metodami ochrony śródbłonka są interwencje nefarmakologiczne, które mają korzystny wpływ na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Można do nich zaliczyć wysiłek fizyczny, utrzymanie właściwej masy ciała, rzucenie palenia czy stosowanie diety śródziemnomorskiej [90]. W niedawno opublikowanych wynikach badania pilotażowego Jones i wsp. [91] ocenili wpływ ćwiczeń aerobowych na wskaźnik FMD tętnicy ramiennej u kobiet z nowo rozpoznany rakiem piersi. W grupie wykonującej ćwiczenia fizyczne zaobserwowano poprawę wskaźnika FMD. Niemniej, najprawdopodobniej z uwagi na małą liczebność grupy, różnica w FMD pomiędzy grupą stosującą ćwiczenia i niestosującą ćwiczeń nie osiągnęła progu istotności statystycznej.

Stosowanie antyoksydantów

Większość leków przeciwnowotworowych oraz RTH uszkadzają śródbłonek w mechanizmie generacji nadmiernej ilości ROS. W związku z powyższym wiele związków wymiatających wolne rodniki zostało poddanych ocenie w ramach badań klinicznych pod kątem redukcji uszkodzenia śródbłonka. Niestety, większość dotychczasowych wyników jest rozczarowująca [6]. Niemniej deksrazoksan — związek helatujący cząsteczki żelaza — został zatwierdzony do stosowania w prewencji kardiotoxyczności indukowanej antracyklinami. Redukuje on powstawanie ROS w obrębie kardiomiocytów, jednak jego wpływ na śródbłonek nie został dobrze opisany [92]. Niektóre doniesienia sugerują, że suplementacja witaminy D ma korzystny wpływ na funkcję śródbłonka w zakresie poprawy wskaźnika FMD tętnicy ramiennej [93]. Zastosowanie witaminy D wydaje się być szczególnie interesujące w grupie chorych na nowotwory, jako że liczne prace w modelach *in vivo* oraz *in vitro* wskazują na jej antyangiogenne właściwości [94]. Dostępne wyniki metaanalizy oceniającej skuteczność suplementacji witaminy D [93] sugerują istotne zmniejszenie śmiertelności spowodowanej nowotworami oraz zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. Określenie wpływu witaminy D na śródbłonek wymaga dalszych badań, zwłaszcza w kontekście różnych dawek witaminy D stosowanych w suplementacji. Heitzer i wsp. [95] wykazali, że witamina E korzystnie wpływa na funkcję śródbłonka w grupie chorych z licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Dodatkowo dostępne badania na modelach zwierzęcych sugerują, że niedobór witaminy C w diecie może prowadzić do przyspieszenia procesów aterogenezy [96]. Mimo że suplementacji witaminą E oraz C poświęca się w ostatnim czasie dużo uwagi,

dostępne wyniki badań klinicznych nie potwierdziły korzystnego wpływu takiego postępowania, zwłaszcza w grupie chorych z rozpoznaną chorobą wieńcową [97]. Z uwagi na fakt, że leki przeciwnowotworowe uszkadzają śródbłonek w różnych mechanizmach, stosowanie antyoksydantów jako wyłącznej metody zapobiegania uszkodzeniu śródbłonka może się okazać niewystarczające.

Leczenie hipolipemizujące

Dostępne wyniki badań klinicznych wyraźnie wskazują na poprawę funkcjonowania śródbłonka po zastosowaniu leczenia hipolipemizującego. Można to osiągnąć dzięki modyfikacji diety lub zastosowaniu inhibitorów reduktazy HMG-CoA (statyn). Statyny nie tylko zapobiegają formowaniu się zmian miażdżycowych oraz stabilizują strukturę już obecnych zmian, ale przede wszystkim zmniejszają ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ponadto statyny oraz inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI, *angiotensin converting enzyme inhibitors*) powodują rozszerzenie naczyń przez zwiększenie dostępności osoczowej NO [38, 98]. Efekt plejotropowy w zakresie eNOS odgrywa istotną rolę w protekcji śródbłonka.

Inne leki

Niektóre leki powszechnie stosowane w kardiologii wykazują także korzystny efekt na śródbłonek naczyńniowy. Trzecia generacja β -adrenolityków (karwedilol, nebiwolol) wykazuje silne działanie przeciwutleniające oraz dodatkowe właściwości, takie jak stymulacja receptora β_3 , który wykazuje zdolność do aktywacji eNOS oraz zwiększania uwalniania NO [90, 99, 100]. Tiklopidyna redukuje stężenie tromboksanu oraz zwiększa produkcję prostacyklin, co może hamować formowanie się zmian miażdżycowych [23]. Inhibitory konwertazy angiotensyny zmniejszają produkcję angiotensyny II, zmniejszają syntezę NADPH (która jest stymulowana przez angiotensynę II), co redukuje ilość generowanych ROS. Dodatkowo ACEI prowadzą do stabilizacji bradykinin, co skutkuje zwiększeniem uwalniania NO oraz prostacyklin [90, 101].

U chorych, u których doszło do zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) z 60% do 40% po zastosowanej kardiotoksycznej chemioterapii (antracykliny, trastuzumab, inhibitory kinaz tyrozynowych), zastosowanie ACEI, β -adrenolityków oraz statyn spowodowało poprawę czynności serca i zwiększenie średniej LVEF do 53% [102]. Udowodniono korzystny wpływ ACEI w prewencji pierwotnej dysfunkcji serca indukowanej antracyklinami [103]. Część dostępnych danych sugeruje korzyść z połą-

czenia chemioterapii z ACEI/antagonistami receptora angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blocker*) w zakresie przeżycia całkowitego u chorych na różne typy nowotworów złośliwych [104].

Skurcz naczyń indukowany cisplatyną może być skutecznie leczony antagonistami kanału wapniowego (CCB, *calcium channel blocker*) [105]. Wstrzymanie wlewu 5-FU w połączeniu z zastosowaniem CCB oraz nitratów zazwyczaj daje dobre efekty w przypadku objawów niedokrwienia mięśnia sercowego [65].

Nowe interwencje

Räsänen i wsp. [106] przeanalizowali skuteczność terapii genowej ukierunkowanej na naczyniowy śródbłonkowy czynnik wzrostu B (VEGF-B) na myszach wcześniej eksponowanych na doksorubicynę. Wyniki w zakresie kardioprotekcji i korzystnego wpływu na śródbłonek są obiecujące. Zapobiegawcze zastosowanie związków ukierunkowanych na VEGF-B zmniejszyło indukowane doksorubicyną zaburzenia funkcji śródbłonka w teście relaksacji aorty po podaniu acetylocholinyl po wcześniejszej indukcji skurczu fenylefryną. Niestety, pomimo obiecujących wyników osiągniętych na zwierzętach, droga do implementacji tego typu rozwiązań w praktyce klinicznej jest długa.

Wnioski

Integralność śródbłonka odgrywa podstawową rolę w zachowaniu homeostazy naczyniowej. Zaburzenia w jego funkcji prowadzą do rozwoju zmian miażdżycowych, a w konsekwencji do wzrostu ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (takich jak udar mózgu, zawał czy niewydolność serca). Chorzy na nowotwory złośliwe są obciążeni wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych także z uwagi na dysfunkcję śródbłonka naczyniowego indukowaną lekami przeciwnowotworowymi (większość z nich wykazuje potencjał do generowania wolnych rodników). Sprawność śródbłonka może być oceniana różnymi technikami laboratoryjnymi i obrazowymi. Niestety, implementacja tych technik do praktyki klinicznej nie jest prosta i wymaga odpowiedniej walidacji. Chorzy mogą odnieść korzyść z wczesnych interwencji ukierunkowanych na ochronę i odzyskanie funkcji śródbłonka. Umożliwia to nie tylko redukcję ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale także zmniejszenie ryzyka wystąpienia i nasilenie działań niepożądanych związanych z chemioterapią, co jest szczególnie cenne z perspektywy dalszego leczenia onkologicznego.

Konflikt interesów: autorzy nie zgłaszają żadnego konfliktu interesów

Piśmiennictwo

1. Mulrooney DA, Blaes AH, Duprez D. Vascular injury in cancer survivors. *J Cardiovasc Transl Res.* 2012; 5(3): 287–295, doi: [10.1007/s12265-012-9358-7](https://doi.org/10.1007/s12265-012-9358-7), indexed in Pubmed: [22456863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22456863/).
2. Hooning MJ, Botma A, Aleman BMP, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(5): 365–375, doi: [10.1093/jnci/djk064](https://doi.org/10.1093/jnci/djk064), indexed in Pubmed: [17341728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17341728/).
3. Jang WJ, Choi DY, Jeon IS. Vascular endothelial dysfunction after anthracyclines treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Korean J Pediatr.* 2013; 56(3): 130–134, doi: [10.3345/kjp.2013.56.3.130](https://doi.org/10.3345/kjp.2013.56.3.130), indexed in Pubmed: [23559975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23559975/).
4. Jenei Z, Bárdi E, Magyar MT, et al. Anthracycline causes impaired vascular endothelial function and aortic stiffness in long term survivors of childhood cancer. *Pathol Oncol Res.* 2013; 19(3): 375–383, doi: [10.1007/s12253-012-9589-6](https://doi.org/10.1007/s12253-012-9589-6), indexed in Pubmed: [23242567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23242567/).
5. Reilley MJ, Jacobs LA, Vaughn DJ, et al. Cardiovascular risk in long-term survivors of testicular cancer. *Cancer.* 2008; 112(9): 1949–1953, doi: [10.1002/cncr.23389](https://doi.org/10.1002/cncr.23389), indexed in Pubmed: [18338810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18338810/).
6. Schimmel KJM, Richel DJ, van den Brink RBA, et al. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev.* 2004; 30(2): 181–191, doi: [10.1016/j.ctrv.2003.07.003](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2003.07.003), indexed in Pubmed: [15023436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15023436/).
7. Yeh ETH, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation.* 2004; 109(25): 3122–3131, doi: [10.1161/01.CIR.0000133187.74800.B9](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000133187.74800.B9), indexed in Pubmed: [15226229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15226229/).
8. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation.* 2012; 126(23): 2749–2763, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100560](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100560), indexed in Pubmed: [23212997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23212997/).
9. Haykowsky MJ, Mackey JR, Thompson RB, et al. Cardiovascular risk profile of patients with HER2/neu-positive breast cancer treated with anthracycline-taxane-containing adjuvant chemotherapy and/or trastuzumab. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16(5): 1026–1031, doi: [10.1158/1055-9965.EPI-06-0870](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0870), indexed in Pubmed: [17507633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17507633/).
10. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, et al. Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2005; 23(2): 233–246, doi: [10.1097/00004872-200502000-00001](https://doi.org/10.1097/00004872-200502000-00001), indexed in Pubmed: [15662207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15662207/).
11. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42(7): 1149–1160, doi: [10.1016/s0735-1097\(03\)00994-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00994-x), indexed in Pubmed: [14522472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14522472/).
12. Govers R, Rabelink TJ. Cellular regulation of endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2001; 280(2): F193–F206, doi: [10.1152/ajprenal.2001.280.2.F193](https://doi.org/10.1152/ajprenal.2001.280.2.F193), indexed in Pubmed: [11208594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11208594/).
13. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation.* 2007; 115(10): 1285–1295, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859), indexed in Pubmed: [17353456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17353456/).
14. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Heart Journal.* 2007; 28(19): 2375–2414, doi: [10.1093/eurheartj/ehm316](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm316).
15. Liao JK. Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation. *J Clin Invest.* 2013; 123(2): 540–541, doi: [10.1172/JCI66843](https://doi.org/10.1172/JCI66843), indexed in Pubmed: [23485580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23485580/).
16. Erdbruegger U, Haubitz M, Woywodt A. Circulating endothelial cells: a novel marker of endothelial damage. *Clin Chim Acta.* 2006; 373(1–2): 17–26, doi: [10.1016/j.cca.2006.05.016](https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.05.016), indexed in Pubmed: [16836991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16836991/).
17. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, et al. Inflammatory response and the endothelium. *Thromb Res.* 2004; 114(5–6): 329–334, doi: [10.1016/j.thromres.2004.06.045](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.06.045), indexed in Pubmed: [15507262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15507262/).
18. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation.* 2003; 108(17): 2054–2059, doi: [10.1161/01.CIR.0000089191.72957.ED](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000089191.72957.ED), indexed in Pubmed: [14581384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14581384/).
19. Landim MB, Casella Filho A, Chagas AC. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and endothelial dysfunction: implications for atherogenesis. *Clinics (Sao Paulo).* 2009; 64(5): 471–478, doi: [10.1590/s1807-59322009000500015](https://doi.org/10.1590/s1807-59322009000500015), indexed in Pubmed: [19488614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19488614/).
20. Böger RH, Vallance P, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a key regulator of nitric oxide synthase. *Atheroscler Suppl.* 2003; 4(4): 1–3, doi: [10.1016/s1567-5688\(03\)00027-8](https://doi.org/10.1016/s1567-5688(03)00027-8), indexed in Pubmed: [14664896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14664896/).
21. Healy B, Ojrio C. Endothelial Cell Dysfunction : An Emerging Endocrinopathy Linked To Coronary Disease. *JACC.* 1990; 16(2): 7–8.
22. Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, et al. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension.* 2010; 55(5): 1075–1085, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150821](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150821), indexed in Pubmed: [20351340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20351340/).
23. Morganti M, Carpi A, Nicolini A, et al. Atherosclerosis and cancer: common pathways on the vascular endothelium. *Biomed Pharmacother.* 2002; 56(7): 317–324, doi: [10.1016/s0753-3322\(02\)00242-1](https://doi.org/10.1016/s0753-3322(02)00242-1), indexed in Pubmed: [12418578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12418578/).
24. Kebers F, Lewalle JM, Desreux J, et al. Induction of endothelial cell apoptosis by solid tumor cells. *Exp Cell Res.* 1998; 240(2): 197–205, doi: [10.1006/excr.1998.3935](https://doi.org/10.1006/excr.1998.3935), indexed in Pubmed: [9596992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9596992/).
25. de Vos FY, Willemse PHB, de Vries EGE, et al. Endothelial cell effects of cytotoxics: balance between desired and unwanted effects. *Cancer Treat Rev.* 2004; 30(6): 495–513, doi: [10.1016/j.ctrv.2004.05.003](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2004.05.003), indexed in Pubmed: [15325031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15325031/).
26. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, et al. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev.* 2004; 56(2): 185–229, doi: [10.1124/pr.56.2.6](https://doi.org/10.1124/pr.56.2.6), indexed in Pubmed: [15169927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15169927/).
27. Duquaine D, Hirsch GA, Chakrabarti A, et al. Rapid-onset endothelial dysfunction with adriamycin: evidence for a dysfunctional nitric oxide synthase. *Vasc Med.* 2003; 8(2): 101–107, doi: [10.1191/1358863x03vm476oa](https://doi.org/10.1191/1358863x03vm476oa), indexed in Pubmed: [14518612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14518612/).
28. Vásquez-Vivar J, Martasek P, Hogg N, et al. Endothelial nitric oxide synthase-dependent superoxide generation from adriamycin. *Biochemistry.* 1997; 36(38): 11293–11297, doi: [10.1021/bi971475e](https://doi.org/10.1021/bi971475e), indexed in Pubmed: [9333325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9333325/).
29. Rajagopalan S, Politi PM, Sinha BK, et al. Adriamycin-induced free radical formation in the perfused rat heart: implications for cardiotoxicity. *Cancer Res.* 1988; 48(17): 4766–4769, indexed in Pubmed: [2842038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2842038/).
30. Volkova M, Russell R. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev.* 2011; 7(4): 214–220, doi: [10.2174/157340311799960645](https://doi.org/10.2174/157340311799960645), indexed in Pubmed: [22758622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22758622/).
31. Murata T, Yamawaki H, Yoshimoto R, et al. Chronic effect of doxorubicin on vascular endothelium assessed by organ culture study. *Life Sci.* 2001; 69(22): 2685–2695, doi: [10.1016/s0024-3205\(01\)01352-2](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(01)01352-2), indexed in Pubmed: [11712671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11712671/).
32. Wu S, Ko YS, Teng MS, et al. Adriamycin-induced cardiomyocyte and endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. *J Mol Cell Cardiol.* 2002; 34(12): 1595–1607, doi: [10.1006/jmcc.2002.2110](https://doi.org/10.1006/jmcc.2002.2110), indexed in Pubmed: [12505058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12505058/).
33. Majzner K, Wojcik T, Szafraniec E, et al. Nuclear accumulation of anthracyclines in the endothelium studied by bimodal imaging: fluorescence and Raman microscopy. *Analyst.* 2015; 140(7): 2302–2310, doi: [10.1039/c4an01882f](https://doi.org/10.1039/c4an01882f), indexed in Pubmed: [25599102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25599102/).
34. Lundman P, Eriksson MJ, Stühlinger M, et al. Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38(1): 111–116, doi: [10.1016/s0735-1097\(01\)01318-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01318-3), indexed in Pubmed: [11451259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11451259/).
35. Chow AY, Chin C, Dahl G, et al. Anthracyclines cause endothelial injury in pediatric cancer patients: a pilot study. *J Clin Oncol.* 2006; 24(6): 925–928, doi: [10.1200/JCO.2005.03.5956](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.5956), indexed in Pubmed: [16484703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16484703/).
36. Ryberg M. Cardiovascular toxicities of biological therapies. *Semin Oncol.* 2013; 40(2): 168–177, doi: [10.1053/j.seminoncol.2013.01.002](https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2013.01.002), indexed in Pubmed: [23540742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23540742/).
37. Hotchkiss KA, Ashton AW, Mahmood R, et al. Inhibition of Endothelial Cell Function in Vitro and Angiogenesis in Vivo by Docetaxel (Taxotere): Association with Impaired Repositioning of the Microtubule Organizing Center 1 Supported by grants from the National Cancer P01-CA13330, Aventis Pharmac. 2002; 1(November): 1191–1200.
38. Morbidelli L, Donnini S, Ziche M. Targeting endothelial cell metabolism for cardio-protection from the toxicity of antitumor agents. *Cardio-Oncology.* 2016; 2(1), doi: [10.1186/s40959-016-0010-6](https://doi.org/10.1186/s40959-016-0010-6).
39. Milross CG, Mason KA, Hunter NR, et al. Enhancement of tumor radio-response of a murine mammary carcinoma by paclitaxel. *Cancer Res.* 1994; 54(13): 3506–3510, indexed in Pubmed: [7912167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7912167/).
40. Verweij J, Clavel M, Chevalier B. Paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere): not simply two of a kind. *Ann Oncol.* 1994; 5(6): 495–505, indexed in Pubmed: [7918121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7918121/).
41. Salvatorelli E, Menna P, Cascegnà S, et al. Paclitaxel and docetaxel stimulation of doxorubicinol formation in the human heart: implications for cardiotoxicity of doxorubicin-taxane chemotherapies. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006; 318(1): 424–433, doi: [10.1124/jpet.106.103846](https://doi.org/10.1124/jpet.106.103846), indexed in Pubmed: [16614166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16614166/).
42. Vassilakopoulou M, Mountzios G, Papamechael C, et al. Paclitaxel chemotherapy and vascular toxicity as assessed by flow-mediated and nitrate-mediated vasodilatation. *Vasc Pharmacol.* 2010; 53(3–4): 115–121, doi: [10.1016/j.vph.2010.05.002](https://doi.org/10.1016/j.vph.2010.05.002), indexed in Pubmed: [20470900](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20470900/).
43. Belotti D, Vergani V, Drudis T, et al. The microtubule-affecting drug paclitaxel has antiangiogenic activity. *Clin Cancer Res.* 1996; 2(11): 1843–1849, indexed in Pubmed: [9816139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9816139/).

44. Gamble GE, Tyrrell P. Acute stroke following cisplatin therapy. *Clinical Oncology*. 1998; 10(4): 274–275, doi: [10.1016/s0936-6555\(98\)80022-8](https://doi.org/10.1016/s0936-6555(98)80022-8), indexed in Pubmed: [9764385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9764385/).
45. Içli F, Karaoğuz H, Dinçol D, et al. Severe vascular toxicity associated with cisplatin-based chemotherapy. *Cancer*. 1993; 72(2): 587–593, indexed in Pubmed: [8319192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8319192/).
46. Czaykowski PM, Moore MJ, Tannock IF. High risk of vascular events in patients with urothelial transitional cell carcinoma treated with cisplatin based chemotherapy. *J Urol*. 1998; 160(6 Pt 1): 2021–2024, doi: [10.1097/00005392-199812010-00022](https://doi.org/10.1097/00005392-199812010-00022), indexed in Pubmed: [9817314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9817314/).
47. Shi Y, Inoue S, Shinozaki R, et al. Release of cytokines from human umbilical vein endothelial cells treated with platinum compounds in vitro. *Jpn J Cancer Res*. 1998; 89(7): 757–767, doi: [10.1111/j.1349-7006.1998.tb03281.x](https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.1998.tb03281.x), indexed in Pubmed: [9738983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9738983/).
48. Gietema JA, Meinardi MT, Messerschmidt J, et al. Circulating plasma platinum more than 10 years after cisplatin treatment for testicular cancer. *Lancet*. 2000; 355(9209): 1075–1076, doi: [10.1016/s0140-6736\(00\)02044-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02044-4), indexed in Pubmed: [10744098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10744098/).
49. Meinardi MT, Gietema DJ, van Veldhuisen W. Long-term chemotherapy-related cardiovascular morbidity. *Cancer Treat Rev*. 2000; 26(1): 269–286.
50. Nuver J, De Haas EC, Van Zweeden M, et al. Vascular damage in testicular cancer patients: a study on endothelial activation by bleomycin and cisplatin in vitro. *Oncol Rep*. 2010; 23(1): 247–253, doi: [10.3892/or](https://doi.org/10.3892/or), indexed in Pubmed: [19956889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19956889/).
51. Dieckmann KP, Struss WJ, Budde U. Evidence for acute vascular toxicity of cisplatin-based chemotherapy in patients with germ cell tumour. *Anti-cancer Res*. 2011; 31(12): 4501–4505, indexed in Pubmed: [22199322](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22199322/).
52. Nuver J, Smit AJ, van der Meer J, et al. Acute chemotherapy-induced cardiovascular changes in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23(36): 9130–9137, doi: [10.1200/JCO.2005.01.4092](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.4092), indexed in Pubmed: [16301596](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16301596/).
53. Togna GI, Togna AR, Franconi M, et al. Cisplatin triggers platelet activation. *Thromb Res*. 2000; 99(5): 503–509, doi: [10.1016/s0049-3848\(00\)00294-2](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(00)00294-2), indexed in Pubmed: [10973681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10973681/).
54. Bonita R, Pradhan R. Cardiovascular toxicities of cancer chemotherapy. *Semin Oncol*. 2013; 40(2): 156–167, doi: [10.1053/j.seminoncol.2013.01.004](https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2013.01.004), indexed in Pubmed: [23540741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23540741/).
55. Taniguchi I. Clinical Significance of Cyclophosphamide-induced Cardiotoxicity. *Intern Med*. 2005; 44(2): 89–90, doi: [10.2169/internal-medicine.44.89](https://doi.org/10.2169/internal-medicine.44.89).
56. Colleoni M, Rocca A, Sandri MT, et al. Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. *Ann Oncol*. 2002; 13(1): 73–80, doi: [10.1093/annonc/mdf013](https://doi.org/10.1093/annonc/mdf013), indexed in Pubmed: [11863115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11863115/).
57. Folkman J. New perspectives in clinical oncology from angiogenesis research. *Eur J Cancer*. 1996; 32A(14): 2534–2539, doi: [10.1016/s0959-8049\(96\)00423-6](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(96)00423-6), indexed in Pubmed: [9059344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9059344/).
58. Kachel DL, Martin WJ. Cyclophosphamide-induced lung toxicity: mechanism of endothelial cell injury. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994; 268(1): 42–46, indexed in Pubmed: [8301583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8301583/).
59. Bocci G, Nicolaou K, Kerbel R. Protracted Low-Dose Effects on Human Endothelial Cell Proliferation and Survival In Vitro Reveal a Selective Antiangiogenic Window for Various Chemotherapeutic Drugs. *Cancer Res*. 2002; 62:6938–6943. <http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/abstract/62/23/6938%5Cnpapers2://publication/uuid/024740E1-87EE-43D7-AC32-90260C1B9C25>.
60. Cwikiel M, Eskilsson J, Wieslander JB, et al. The appearance of endothelium in small arteries after treatment with 5-fluorouracil. An electron microscopic study of late effects in rabbits. *Scanning Microsc*. 1996; 10(3): 805–818; discussion 819, indexed in Pubmed: [9813641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9813641/).
61. Cwikiel M, Zhang B, Eskilsson J, et al. The influence of 5-fluorouracil on the endothelium in small arteries. An electron microscopic study in rabbits. *Scanning Microsc*. 1995; 9(2): 561–576, indexed in Pubmed: [8714749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8714749/).
62. Cwikiel M, Eskilsson J, Albertsson M, et al. The influence of 5-fluorouracil and methotrexate on vascular endothelium. An experimental study using endothelial cells in the culture. *Ann Oncol*. 1996; 7(7): 731–737, doi: [10.1093/oxfordjournals.annonc.a010723](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a010723), indexed in Pubmed: [8905032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8905032/).
63. Focaccetti C, Bruno A, Magnani E, et al. Effects of 5-fluorouracil on morphology, cell cycle, proliferation, apoptosis, autophagy and ROS production in endothelial cells and cardiomyocytes. *PLoS One*. 2015; 10(2): e0115686, doi: [10.1371/journal.pone.0115686](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115686), indexed in Pubmed: [25671635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25671635/).
64. Kuzel T, Esparaz B, Green D, et al. Thrombogenicity of intravenous 5-fluorouracil alone or in combination with cisplatin. *Cancer*. 1990; 65(4): 885–889, doi: [10.1002/1097-0142\(19900215\)65:4<885::aid-cncr2820650410>3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19900215)65:4<885::aid-cncr2820650410>3.0.co;2-h), indexed in Pubmed: [2297659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2297659/).
65. Kim SM, Kwak CH, Lee B, et al. A case of severe coronary spasm associated with 5-fluorouracil chemotherapy. *Korean J Intern Med*. 2012; 27(3): 342–345, doi: [10.3904/kjim.2012.27.3.342](https://doi.org/10.3904/kjim.2012.27.3.342), indexed in Pubmed: [23019400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23019400/).
66. Mosseri M, Fingert HJ, Varticovski L, et al. In vitro evidence that myocardial ischemia resulting from 5-fluorouracil chemotherapy is due to protein kinase C-mediated vasoconstriction of vascular smooth muscle. *Cancer Res*. 1993; 53(13): 3028–3033, indexed in Pubmed: [8391384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8391384/).
67. Südhoff T, Enderle MD, Pahlke M, et al. 5-Fluorouracil induces arterial vasoconstrictions. *Ann Oncol*. 2004; 15(4): 661–664, doi: [10.1093/annonc/mdh150](https://doi.org/10.1093/annonc/mdh150), indexed in Pubmed: [15033676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15033676/).
68. Berardi R, Caramanti M, Savini 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(1): 75–86, doi: [10.1016/j.critrevonc.2013.02.007](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.02.007), indexed in Pubmed: [23522920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23522920/).
69. Choueiri TK, Mayer EL, Je Y, et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *J Clin Oncol*. 2011; 29(6): 632–638, doi: [10.1200/JCO.2010.31.9129](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.9129), indexed in Pubmed: [21205755](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21205755/).
70. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer*. 2007; 96(12): 1788–1795, doi: [10.1038/sj.bjc.6603813](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603813), indexed in Pubmed: [17519900](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17519900/).
71. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intra-aortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367(14): 1287–1296, doi: [10.1056/nejmoa1208410](https://doi.org/10.1056/nejmoa1208410).
72. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99(16): 1232–1239, doi: [10.1093/jnci/djm086](https://doi.org/10.1093/jnci/djm086), indexed in Pubmed: [17686822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17686822/).
73. Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty KT, et al. Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006. *J Clin Oncol*. 2006; 24(9): 1363–1369, doi: [10.1200/JCO.2005.02.0503](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.0503), indexed in Pubmed: [16446323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16446323/).
74. Mir O, Mouthon L, Alexandre J, et al. Bevacizumab-induced cardiovascular events: a consequence of cholesterol emboli syndrome? *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99(1): 85–86, doi: [10.1093/jnci/djk011](https://doi.org/10.1093/jnci/djk011), indexed in Pubmed: [17202119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17202119/).
75. Thijs AMJ, van Herpen CML, Sweep FC, et al. Role of endogenous vascular endothelial growth factor in endothelium-dependent vasodilation in humans. *Hypertension*. 2013; 61(5): 1060–1065, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00841](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00841), indexed in Pubmed: [23509076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23509076/).
76. Mourad JJ, des Guez G, Debbabi H, et al. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann Oncol*. 2008; 19(5): 927–934, doi: [10.1093/annonc/mdm550](https://doi.org/10.1093/annonc/mdm550), indexed in Pubmed: [18056916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18056916/).
77. Thijs AMJ, van Herpen CML, Verweij V, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation does not initiate the development of sunitinib-associated hypertension. *J Hypertens*. 2015; 33(10): 2075–2082, doi: [10.1097/HJH.0000000000000662](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000662), indexed in Pubmed: [26203967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26203967/).
78. Chintalgattu V, Rees ML, Culver JC, et al. Coronary microvascular pericytes are the cellular target of sunitinib malate-induced cardiotoxicity. *Sci Transl Med*. 2013; 5(187): 187ra69, doi: [10.1126/scitranslmed.3005066](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005066), indexed in Pubmed: [23720580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23720580/).
79. Lindahl P, Betsholtz C, Lindahl P, et al. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science*. 1997; 277(5323): 242–245, doi: [10.1126/science.277.5323.242](https://doi.org/10.1126/science.277.5323.242), indexed in Pubmed: [9211853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9211853/).
80. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer*. 2007; 7(5): 332–344, doi: [10.1038/nrc2106](https://doi.org/10.1038/nrc2106), indexed in Pubmed: [17457301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17457301/).
81. Ushio-fukai M, Griendling KK, Becker PL, et al. Ionizing Radiation Accelerates Aortic Lesion Formation in Fat-Fed Mice via SOD-Inhibitable Processes. *Arter Thromb Vasc Biol*. 2014(February): 1387–1393.
82. Dunsmore LD, LoPonte MA, Dunsmore RA. Radiation-induced coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1986; 8(1): 239–244, doi: [10.1016/s0735-1097\(86\)80120-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(86)80120-6), indexed in Pubmed: [3711522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3711522/).
83. Hashmonai M, Elami A, Kuten A, et al. Subclavian artery occlusion after radiotherapy for carcinoma of the breast. *Cancer*. 1988; 61(10): 2015–2018, doi: [10.1002/1097-0142\(19880515\)61:10<2015::aid-cncr2820611014>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19880515)61:10<2015::aid-cncr2820611014>3.0.co;2-z), indexed in Pubmed: [3282639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3282639/).
84. Qi F, Sugihara T, Hattori Y, et al. Functional and morphological damage of endothelium in rabbit ear artery following irradiation with cobalt60. *Br J Pharmacol*. 1998; 123(4): 653–660, doi: [10.1038/sj.bjp.0701654](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0701654), indexed in Pubmed: [9517384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9517384/).
85. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, et al. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA*. 2003; 290(21): 2831–2837, doi: [10.1001/jama.290.21.2831](https://doi.org/10.1001/jama.290.21.2831), indexed in Pubmed: [14657067](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14657067/).
86. Campen CJ, Kranick SM, Kasner SE, et al. Cranial irradiation increases risk of stroke in pediatric brain tumor survivors. *Stroke*. 2012;

- 43(11): 3035–3040, doi: [10.1161/STROKEAHA.112.661561](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.661561), indexed in Pubmed: [22968468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22968468/).
87. Brant-Zawadzki M, Anderson M, DeArmond SJ, et al. Radiation-induced large intracranial vessel occlusive vasculopathy. *AJR Am J Roentgenol.* 1980; 134(1): 51–55, doi: [10.2214/ajr.134.1.51](https://doi.org/10.2214/ajr.134.1.51), indexed in Pubmed: [6766037](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6766037/).
 88. Beckman JA, Thakore A, Kalinowski BH, et al. Radiation therapy impairs endothelium-dependent vasodilation in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37(3): 761–765, doi: [10.1016/s0735-1097\(00\)01190-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)01190-6), indexed in Pubmed: [11693749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11693749/).
 89. Meeske KA, Siegel SE, Gilsanz V, et al. Premature carotid artery disease in pediatric cancer survivors treated with neck irradiation. *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 53(4): 615–621, doi: [10.1002/pbc.22111](https://doi.org/10.1002/pbc.22111), indexed in Pubmed: [19533651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19533651/).
 90. Park KH, Park WJ. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches. *J Korean Med Sci.* 2015; 30(9): 1213–1225, doi: [10.3346/jkms.2015.30.9.1213](https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.9.1213), indexed in Pubmed: [26339159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26339159/).
 91. Jones LW, Fels DR, West M, et al. Modulation of circulating angiogenic factors and tumor biology by aerobic training in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Prev Res (Phila).* 2013; 6(9): 925–937, doi: [10.1158/1940-6207.CAPR-12-0416](https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-12-0416), indexed in Pubmed: [23842792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23842792/).
 92. Cadeddu C, Mercurio V, Spallarossa P, et al. Preventing antitubercular drug-related cardiomyopathy: old and new therapeutic strategies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016; 17 Suppl 1: S64–S75, doi: [10.2459/JCM.0000000000000382](https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000382), indexed in Pubmed: [27183527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27183527/).
 93. Stojanović M, Radenković M. Vitamin D versus placebo in improvement of endothelial dysfunction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Cardiovasc Ther.* 2015; 33(3): 145–154, doi: [10.1111/1755-5922.12122](https://doi.org/10.1111/1755-5922.12122), indexed in Pubmed: [25850709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25850709/).
 94. Mantell DJ, Owens PE, Bundred NJ, et al. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circ Res.* 2000; 87(3): 214–220, doi: [10.1161/01.res.87.3.214](https://doi.org/10.1161/01.res.87.3.214), indexed in Pubmed: [10926872](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10926872/).
 95. Heitzer T, Ylä-Herttuala S, Wild E, et al. Effect of vitamin E on endothelial vasodilator function in patients with hypercholesterolemia, chronic smoking or both. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33(2): 499–505, doi: [10.1016/s0735-1097\(98\)00584-1](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00584-1), indexed in Pubmed: [9973031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9973031/).
 96. Keaney J, Vita J. Atherosclerosis, oxidative stress, and antioxidant protection in endothelium-derived relaxing factor action. *Prog Cardiovasc Dis.* 1995; 38(2): 129–154, doi: [10.1016/s0033-0620\(05\)80003-9](https://doi.org/10.1016/s0033-0620(05)80003-9).
 97. Frcpe KY. Vitamin E in cardiovascular disease: has the die been cast? *Asia Pacific J Clin Nutr.* 2002; 11: 443–447.
 98. Hindler K, Cleeland CS, Rivera E, et al. The role of statins in cancer therapy. *Oncologist.* 2006; 11(3): 306–315, doi: [10.1634/theoncologist.11-3-306](https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-3-306), indexed in Pubmed: [16549815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16549815/).
 99. Cardinale D, Bacchiani G, Beggato M, et al. Strategies to prevent and treat cardiovascular risk in cancer patients. *Semin Oncol.* 2013; 40(2): 186–198, doi: [10.1053/j.seminoncol.2013.01.008](https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2013.01.008), indexed in Pubmed: [23540744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23540744/).
 100. Kalinowski L, Dobrucki LW, Szczepanska-Konkel M, et al. Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation.* 2003; 107(21): 2747–2752, doi: [10.1161/01.CIR.0000066912.58385.DE](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000066912.58385.DE), indexed in Pubmed: [12742996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12742996/).
 101. Rajagopalan S, Harrison DG. Reversing endothelial dysfunction with ACE inhibitors. A new trend. *Circulation.* 1996; 94(3): 240–243, indexed in Pubmed: [8759059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8759059/).
 102. Thakur A, Witteles RM. Cancer therapy-induced left ventricular dysfunction: interventions and prognosis. *J Card Fail.* 2014; 20(3): 155–158, doi: [10.1016/j.cardfail.2013.12.018](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.12.018), indexed in Pubmed: [24378722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24378722/).
 103. Abdel-Rahman O, Alorabi M. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the prophylaxis of anthracycline or trastuzumab-related cardiac dysfunction: preclinical and clinical considerations. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015; 15(7): 829–837, doi: [10.1586/14737140.2015.1047766](https://doi.org/10.1586/14737140.2015.1047766), indexed in Pubmed: [26013380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26013380/).
 104. Li X, Sun J, Hu S. The renin-angiotensin system blockers as adjunctive therapy for cancer: a meta-analysis of survival outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017; 21(6): 1375–1383. <http://insights.ovid.com/crossref?an=00000421-9000000000-98964>.
 105. Hartmann JT, Kollmannsberger C, Kanz L, et al. Platinum organ toxicity and possible prevention in patients with testicular cancer. *Int J Cancer.* 1999; 83(6): 866–869, doi: [10.1002/\(sici\)1097-0215\(19991210\)83:6<866::aid-ijc34>3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19991210)83:6<866::aid-ijc34>3.0.co;2-9), indexed in Pubmed: [10597214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10597214/).
 106. Räsänen M, Degerman J, Nissinen TA, et al. VEGF-B gene therapy inhibits doxorubicin-induced cardiotoxicity by endothelial protection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016; 113(46): 13144–13149, doi: [10.1073/pnas.1616168113](https://doi.org/10.1073/pnas.1616168113), indexed in Pubmed: [27799559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27799559/).