

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Лубоятнкова Е. С.¹, Дупляков Д. В.^{1,2}

Острый коронарный синдром (ОКС) в разные сроки с момента выявления онкологического заболевания развивается у 1,9-4,2% пациентов, причем нередко в интактных коронарных артериях. В структуре ОКС значительно преобладает ОКС без подъема сегмента ST (>85%). Специфическими факторами риска развития ОКС является тромбоцитопения, в т.ч. возникшая после проведения химиотерапии, а также лучевая терапия. Пациенты с активным онкологическим процессом имеют более высокий риск смерти при лечении ОКС, чем пациенты с "излеченным" ранее заболеванием. Тактика ведения ОКС на фоне онкологических заболеваний остается за пределами современных рекомендаций, т.к. подобные пациенты не включались в рандомизированные клинические исследования. Вместе с тем в некоторых исследованиях авторами показана эффективность приема ацетилсалициловой кислоты, двойной антитромбоцитарной терапии, выполнения чрескожных коронарных вмешательств. Однако изменения в системе гемостаза, кардиотоксичность противоопухолевого лечения, риски лучевой терапии обуславливают необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению ОКС у пациентов этой группы.

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 140–144
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-140-144

Ключевые слова: острый коронарный синдром, онкологические заболевания, реперфузия, тромбоцитопения, лучевая терапия.

¹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ²ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара, Россия.

Лубоятнкова Е. С. — ординатор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, Дупляков Д. В.* — д.м.н., заместитель главного врача Самарского областного клинического кардиологического диспансера, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
dplyakov@yahoo.com

АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, ЛТ — лучевая терапия, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — ОКС без подъема сегмента ST, ОКСнST — ОКС с подъемом сегмента ST, ТП — тромбоцитопения, ХТЛ — химиотерапевтическое лечение, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 05.01.2017
Рецензия получена 09.01.2017
Принята к публикации 16.01.2017

ACUTE CORONARY SYNDROME IN MALIGNANCY PATIENTS

Luboyatnikova E. S.¹, Duplyakov D. V.^{1,2}

Acute coronary syndrome (ACS) during the time after diagnosis of oncologic disease, develops in 1,9-4,2% patients, and not seldom in intact coronary arteries. In ACS morbidity structure there is mostly non-ST elevation ACS (>85%). Specific factors for its development are thrombocytopenia, incl. the one caused by chemotherapy, and radiotherapy. Patients with active oncologic process have higher risk of death during ACS treatment than patients already "cured". Tactics of ACS in oncology remains outside current guidelines; as such patients were not included in randomized trials. Still, some studies showed efficacy of acetylsalicylic acid, double antiplatelet therapy, percutaneous interventions. However, hemostasis system shifts, cardiotoxicity of chemotherapeutic agents, radiotherapy risks make the multidisciplinary approach necessary in management of ACS in this sort of patients.

Russ J Cardiol 2017, 3 (143): 140–144
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-140-144

Key words: acute coronary syndrome, oncology, reperfusion, thrombocytopenia, radiation therapy.

¹Samara State Medical University, Samara; ²Samara Region Clinical Dispensary of Cardiology, Samara, Russia.

Первые 6 месяцев после выявления онкологического заболевания сопровождаются значительным увеличением риска развития и прогрессирования ишемической болезни сердца [1]. В различные сроки от постановки диагноза у 1,9-4,2% пациентов развивается острый коронарный синдром (ОКС) [2], но публикаций, посвященных сочетанию этих патологий, крайне мало. Более того, онкологические заболевания являются критерием исключения из клинических исследований, поэтому до сегодняшнего дня ОКС у подобных пациентов лечат согласно имеющимся рекомендациям. По этой причине мы решили обобщить данные исследований, опубликованных в базе данных Pubmed.

Особенности ОКС при онкологических заболеваниях

У пациентов с онкологическими заболеваниями в структуре ОКС значительно преобладает ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST), составляя около 85% [3]. Коронарная катастрофа почти у 90% пациентов возникает при прогрессировании онкологического заболевания или во время его активного лечения [3, 4]. Далеко не всегда субстратом является атеросклеротическое поражение коронарных артерий (КА). Описаны случаи развития ОКС в интактных КА в ходе инфузии 5-фторурацила, капецитабина, гемцитабина, паклитаксела [5-8].

Механизм коронарной катастрофы во время инфузии химиотерапевтического препарата до конца

Таблица 1

Гистологические формы рака у пациентов с различными типами ОКС [5, с изменениями]

Тип рака	Всего пациентов (n=456)	ОКСбпST (n=386) % (n)	ОКСнST (n=70) % (n)
Солидные опухоли	61,18 (279)	83,88% (234)	16,12% (45)
Лимфомы, лейкомии	32,89 (150)	86,67% (130)	13,33% (20)
Множественные опухоли	5,92 (27)	81,48% (22)	18,52% (5)

Таблица 2

Частота встречаемости ТП при различных гистологических формах рака [17, с изменениями]

Тип рака	Всего (n=70)	>100*10 ⁹ /л (n=43)	≤100*10 ⁹ /л (n=27)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Солидные опухоли	54 (77)	40 (93)	14 (52)	0,0001
Лимфомы и лейкомии	16 (23)	3 (7)	13 (48)	

не ясен. В качестве возможных причин рассматриваются острое развитие эндотелиальной дисфункции и спазма КА [5, 7], прямое повреждение миокарда и перикарда, а также гиперкоагуляция [9].

По данным Lin YN, et al. (2010) наибольший риск развития ОКС имеют пациенты с раком предстательной железы (ОР 1,30; 95% ДИ 1,01-1,76), а также головы и шеи (ОР 3,03; 95% ДИ 1,47-6,50) [10]. Схожие результаты показали Ogawa A, et al. (1995), в их работе риск развития инфаркта миокарда (ИМ) оказался значительно выше у пациентов с плоскоклеточным раком легких, раком головы и шеи, а также поражением урогенитального тракта [11]. В крупнейшем исследовании, проведенном в Техасе, включавшем 456 онкологических пациентов с ОКС (период лечения 2000-2006гг) наиболее распространенными (табл. 1) оказались солидные опухоли (61,18%), на втором месте лимфомы и лейкомии (32,89%), а реже всего — множественные опухоли (5,92%) [3].

Специфические факторы риска развития ОКС**Тромбоцитопения (в том числе после химиотерапии).**

Тромбоцитопения (ТП) развивается у 10-25% онкологических пациентов, ее самая частая причина — химиотерапевтическое лечение (ХТЛ) [12, 13]. Тяжесть и продолжительность ТП зависят от длительности ХТЛ, а также вида и дозы используемого химиотерапевтического препарата [13, 14]. Наличие метастазов опухоли в костный мозг и селезенку, ДВС-синдром и тромботическая микроангиопатия (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитико-уремический синдром) усугубляют тяжесть ТП [13].

ТП чаще развивается при гематогенных опухолях (табл. 2) [12], а также может быть одним из проявлений паранеопластического [15-17] и миелодиспластического синдромов [18].

ТП определяется как снижение числа тромбоцитов ≤100*10⁹/л или 50% от исходного уровня [18-20].

Однако четких критериев тяжести ТП не существует. Согласно классификации Онкологического Центра Университета Техаса (MD Anderson) выделяют три степени ТП: мягкая 50-100*10⁹/л, умеренная 20-50*10⁹/л, тяжелая <20*10⁹/л [18]. В исследовании PURSUIT выделялась тяжелая ТП (<50*10⁹/л) и очень тяжелая ТП (<20*10⁹/л) [19]. В исследовании CRUSADE ТП диагностировалась при уровне тромбоцитов ≤150*10⁹/л и выделялась легкая ТП: 100-149*10⁹/л и умеренная/тяжелая ≤100*10⁹/л [21]. Также существует понятие клинически значимой ТП (<75*10⁹/л), ассоциируемой с повышенным риском осложнений в виде кровотечений, ухудшающей прогноз у онкологических больных [22, 23].

Лучевая терапия. Риск развития ИМ оказался максимальным в первые 9 лет после проведения лучевой терапии (ЛТ) по поводу рака молочной железы (ОР 2,55; 95% ДИ 1,55-4,19; p<001), а сочетание курения с ЛТ еще больше увеличивало этот риск [24]. Несколько позже Jagsi R, et al. (2007) подтвердили неблагоприятное влияние курения в сочетании с ЛТ рака молочной железы на риск развития ИМ [25].

У пациентов с лимфомой Ходжкина проведение ЛТ в три раза увеличивало относительный риск смерти от острых форм ишемической болезни сердца, по сравнению с пациентами, не получавшими ЛТ. И чем выше была доза облучения (>30 Гр), тем выше оказался риск смерти (ОШ 3,50; 95% ДИ 2,7-4,3) [26].

Еще один важный аспект, который необходимо упомянуть, — влияние ЛТ на развитие рестеноза стента. В ходе десятилетнего наблюдения за пациентами с лимфомой, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) по поводу ИМ, ЛТ оказалась независимым предиктором развития рестеноза (ОШ 21,7; 95% ДИ 4,7-100,9; p<0,001) [27]. Однако Liang JJ, et al. (2014) показали, что проведение ЛТ как до ЧКВ, так и после него не влияет на частоту развития рестеноза стента. В группе пациентов с ЧКВ до ЛТ частота развития рестеноза оказалась сопоста-

вимой с таковой в контрольной группе — 3,2 и 6,6%, соответственно (ОР 0,6; 95% ДИ 0,2-1,6; $p=0,31$), а в группе пациентов с ЧКВ после ЛТ — 9,2 и 9,7%, соответственно (ОР 1,2; 95% ДИ 0,4-3,4; $p=0,79$) [28].

Прогноз ОКС на фоне онкологического заболевания

Пациенты с активным онкологическим процессом имеют более высокий риск смерти при ОКС, чем пациенты с “излеченным” процессом (ОР 2,12; ДИ 95% 1,47-3,04, $p<0,0001$) [3]. Наиболее высокий риск сердечной смерти в течение одного года после выписки имеют пациенты с онкологическим заболеванием, диагностированным <6 мес. до проведения первичного ЧКВ, чем больные с патологией, диагностированной ранее (ОР 3,3; 95% ДИ 1,5-7,0) [29]. Вместе с тем, в отдаленной перспективе (до 14 лет) риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов с онкологическим заболеванием, диагностированным до проведения ЧКВ, оказался сопоставим с пациентами без онкологического заболевания (ОР 1,46; 95% ДИ 0,92-2,33). Однако необходимость активного лечения онкологического заболевания после выполнения ЧКВ способствовала увеличению риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,51; 95% ДИ 1,11-2,03) [30].

Некоторые особенности ведения ОКС на фоне злокачественных заболеваний

Ацетилсалициловая кислота (АСК). Применение АСК у онкологических пациентов способствует улучшению выживаемости пациентов в течение одного года наблюдений (ОР 0,77; 95% ДИ 0,60-0,98) [3]. Между тем её назначение на фоне ТП является предметом широких споров, хотя формально ТП не является абсолютным противопоказанием для приема АСК. В исследовании, проведенном в Онкологическом Центре Университета Техаса, АСК реже назначалась больным с ОКС и сопутствующей ТП (37% против 74% в группе пациентов без ТП; $p=0,0027$), что сопровождалось более высоким риском смерти (ОР 27,13; 95% ДИ 7,40-99,44; $p<0,0001$) [18].

Несомненно, более редкое назначение АСК при ТП обусловлено опасениями врачей в связи с повышенным риском кровотечений у подобных пациентов. Kantařian H, et al. предполагают, что риск кровотечений напрямую зависит от первопричины ТП. Так, если ТП была индуцирована ХТЛ, то спонтанные кровотечения (не угрожающие жизни) развивались у больных, чей уровень тромбоцитов был ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, а при ТП как проявлении миелодиспластического синдрома, кровотечения развивались даже при более высоком уровне тромбоцитов [18].

Тромболитическая терапия. Восстановление кровотока в инфаркт-связанной КА — основная стратегия лечения ОКС. Опыт проведения тромболитической

терапии у онкологических пациентов с ОКС ограничивается единичными случаями [3]. Отдельных (щадящих) протоколов проведения тромболитической терапии у пациентов с ТП не существует, хотя Conti CR, et al. (1995) считают, что тромболитизм можно провести даже при низком уровне тромбоцитов, если отсутствуют признаки кровотечения [31].

Интервенционные вмешательства. За последнее десятилетие первичное ЧКВ стало ведущим методом реперфузионной терапии, приведя к значительному снижению госпитальной и отдаленной смертности. Опыт применения ЧКВ у пациентов с онкологическими заболеваниями увеличивается с каждым годом [9, 32, 33].

Согласно рекомендациям SCAI, у онкологических пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни >1 года выполнение ЧКВ может рассматриваться при ОКСпST и ОКСбпST высокого риска [34]. Изолированное проведение чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики следует рассмотреть при ТП $<30 \times 10^9/\text{л}$ или необходимости выполнения внесердечной операции в ближайшее время. Установку голометаллического стента следует рассмотреть у пациентов с уровнем тромбоцитов $>30 \times 10^9/\text{л}$ с запланированной внесердечной операцией/химиотерапией, которая может быть отложена на 4 недели [34], а предпочтительнее на 3 месяца [35]. Установку стента с лекарственным покрытием следует рассмотреть у пациентов с уровнем тромбоцитов $>30 \times 10^9/\text{л}$ и не нуждающихся во внесердечной операции/химиотерапии. Возможность проведения ЧКВ у пациентов с ТП $<30 \times 10^9/\text{л}$ определяется мультидисциплинарной командой (интервенционный кардиолог, онколог и гематолог) на основании оценки риска/пользы.

Проведение ЧКВ у онкологических пациентов сопровождается большим риском кардиальных и некардиальных осложнений и для расчета индекса риска осложнений может быть использован он-лайн калькулятор Американского колледжа хирургов (<http://www.surgicalriskcalculator.com/miorcardiacarrest>) [36]. Во время ЧКВ все пациенты должны получать антикоагулянтную терапию. Доза антикоагулянта должна быть достаточной для поддержания активированного времени свертывания крови во время процедуры более 250 сек [16]. У онкологических пациентов с тяжелой ТП ($<50 \times 10^9/\text{л}$) для достижения этого целевого уровня могут использоваться более низкие дозы (30-50 ЕД/кг) нефракционированного гепарина [16, 36]. Необходимость профилактического переливания тромбоцитов во время/после ЧКВ может возникнуть, если: 1) ТП $<20 \times 10^9/\text{л}$ сочетается с высокой температурой тела, лейкоцитозом, стремительным снижением уровня тромбоцитов и другими коагулопатиями; 2) ТП $<20 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов, получающих лечение по поводу опухолей

мочевого пузыря, органов малого таза, колоректальных опухолей, меланомы или некроза опухолей [34].

Госпитальная летальность при выполнении ЧКВ у пациентов с метастазирующими опухолями и ОКС-пST, так и ОКСбпST оказалась ниже, чем у пациентов тех же групп, которым не проводилось ЧКВ (11,2% и 26,2% для ОКСпST; 5,3% и 14,7% для ОКСбпST; $p < 0,001$ для обоих сравнений) [37].

Однако по данным базы Nationwide Inpatient Sample (NIS) (2002-2013гг), пациенты со злокачественными новообразованиями имели худшие результаты ЧКВ, чем пациенты без злокачественных новообразований [9]. По данным National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ, наличие онкологического заболевания оказалось одним из сильнейших независимых предикторов как госпитальной летальности (ОР 3,2; 95% ДИ 1,12-9,4), так и годичной смерти (ОР 2,12; 95% ДИ 1,3-3,4) [38]. В исследовании Velders MA, et al. (2013) пациенты с онкологическими заболеваниями, перенесшие ЧКВ, имели более чем двукратный риск смерти по сравнению с пациентами без онкологического заболевания (госпитальная летальность 17,4% и 6,5%, соответственно), а также худшую выживаемость в течение одного года после индексного события (28,1% и 11,9%) [29].

Продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ). Продолжительность ДАТТ у онкологических пациентов остается нерешенным вопросом. В рекомендациях по кардиотоксичности противоопухолевого лечения (2016) эксперты советуют минимально ограничить длительность ДАТТ [39]. Эксперты SCAI считают возможным ограничить прием ДАТТ двумя неделями после проведения чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики, четырьмя после установки голометаллического стента, шестью месяцами после установки стента с лекарственным покрытием, при подтверждении проходимости стента при помощи внутрисосудистого ультразвукового исследования или оптической когерентной томографии [34]. Однако имеются данные, что пациентам, получающим ХТЛ, целесообразно увеличить продолжительность ДАТТ в связи с задержкой эпителизации стента [40].

Сочетание АСК и клопидогреля можно использовать при уровне ТП $30-50 \times 10^9/\text{л}$ несмотря на повышенный риск кровотечений, а длительность ее должна определяться клиническими и лабораторными показателями [34, 41]. Прасугрел, тикагрелор и ингибиторы Пб/IIIa гликопротеиновых рецепторов не следует применять при ТП $< 50 \times 10^9/\text{л}$. При ТП $< 30 \times 10^9/\text{л}$ решение о выполнении ЧКВ и назначении ДАТТ должно приниматься мультидисциплинарной командой (интервенционный кардиолог, онколог и гематолог) с предварительной оценкой пользы/

риска. При ТП $> 10 \times 10^9/\text{л}$ возможно назначение только АСК [34].

Важным моментом является возможность использования ДАТТ у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта. При всех существующих рисках досрочное прекращение ДАТТ у таких пациентов увеличивает частоту сердечных осложнений после ЧКВ более чем в два раза — с 2,4 до 5,8% [42].

Если после ЧКВ возникает необходимость срочного оперативного лечения онкологического заболевания, то хотя бы один антитромбоцитарный препарат должен быть сохранен. Прерывание любого из звеньев ДАТТ может привести к развитию тромбоза стента, особенно, в случаях онкологических заболеваний, несущих риск тромбоэмболических осложнений [40]. При необходимости отмены антитромбоцитарных препаратов предлагается использовать короткодействующие внутривенные блокаторы Пб/IIIa гликопротеиновых рецепторов, хотя такой подход является спорным. После оперативного лечения необходимо возобновить прием клопидогреля с нагрузочной дозы 300 мг.

В последнее время в литературе также обсуждается вопрос безопасности длительного применения ДАТТ в отношении развития злокачественных новообразований. В исследованиях PEGASUS и DAPT был зафиксирован рост злокачественных новообразований при длительном приеме тиаенопиридинов. Однако при дальнейшем анализе оказалось, что у части пациентов эти заболевания имелись еще до включения в исследование [43]. Необходимо подчеркнуть, что в настоящее время нет достоверных доказательств связи смерти от онкологических заболеваний с приемом ДАТТ. Например, в ходе исследования PLATO злокачественные новообразования были выявлены у 115 (1,2%) пациентов, получавших тикагрелор, и у 121 (1,3%), получавших клопидогрель (ОР 0,95; 95% ДИ 0,73-1,22) [44].

Заключение

Тактика ведения ОКС у онкологических пациентов остается за границами современных рекомендаций, хотя численность пациентов этой группы неуклонно растет. Среди пациентов с онкологическими заболеваниями преобладает доля лиц с ОКСбпST. Наличие онкологического заболевания ухудшает прогноз, но стратегия выполнения ЧКВ у данной группы пациентов является оправданной.

Вместе с тем, худший прогноз, склонность к гиперкоагуляции и тромбоцитопении, кардиотоксичность противоопухолевого лечения, риски лучевой терапии обуславливают разработку научно-обоснованной схемы лечения и необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению столь трудных пациентов.

Литература

- Zoller B, Ji J, Sundquist J, et al. Risk of coronary heart disease in patients with cancer: A nationwide follow-up study from Sweden. *Eur J Canc.* 2012; 48: 121-8.
- Hancock SL, Donaldson SS, Hoppe RT. Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol.* 1993; 11 (7): 1208-15.
- Yusuf SW, Daraban N, Abbasi N, et al. Treatment and outcomes of acute coronary syndrome in the cancer population. *Clin Cardiol.* 2012; 35: 443-50.
- Svilaas T, Lefrandt JD, Gietema JA, et al. Long-term arterial complications of chemotherapy in patients with cancer. *Thromb Res.* 2016; 140: 109-18.
- Canale ML, Camerini A, Stroppa S, et al. A case of acute myocardial infarction during 5-fluorouracil infusion. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006; 7: 835-7.
- Wijesinghe N, Thompson PI, McAlister H. Acute coronary syndrome induced by capecitabine therapy. *Heart Lung Circ.* 2006; 15: 337-9.
- Kalapura T, Krishnamurthy M, Reddy CV. Acute myocardial infarction following gemcitabine therapy: a case report. *Angiology.* 1999; 50: 1021-5.
- Gemici G, Cincin A, Degertekin M, et al. Paclitaxel-induced ST-segment elevations. *J Clin Cardiol.* 2009; 32: 94-6.
- History of Cancer Confers Worse PCI Outcomes for Acute MI www.medscape.com/viewarticle/871624 available 27.11.2016
- Lin YN, Chang YJ, Chen YH, et al. Nationwide population based cohort study on the association of acute coronary syndrome in patients with malignancies. *Support Care Cancer.* 2014; 22(10): 2707-13.
- Ogawa A, Kanda T, Sugihara S, et al. Risk factors for myocardial infarction in cancer patients. *J Med* 1995; 26(5-6): 221-33.
- Sarkiss MG, Yusuf WS, Warneke CL, et al. Impact of Aspirin Therapy in Cancer Patients With Thrombocytopenia and Acute Coronary Syndromes. *Cancer.* 2007; 109(3): 621-7.
- Liebman HA. Thrombocytopenia in cancer patients. *Thromb Res.* 2014; 133: 63-9.
- Kuter DJ. Managing thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy. *Oncology (Williston Park).* 2015; 29(4): 282-94.
- Landgren O, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Autoimmunity and susceptibility to Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study in Scandinavia. *Natl Cancer Inst J.* 2006; 98: 1321-30.
- Lazutina OM, Markova LI, Belaya OL. Myocardial infarction in colon cancer *Klin Med (Mosk).* 2013; 4: 70-3. Russian (Лазутина О.М., Маркова Л.И., Беляя О.Л. Инфаркт миокарда при раке толстой кишки. *Клиническая медицина.* 2013; 4: 70-3).
- Yang K, Zhang T, Chen J, et al. Immune thrombocytopenia as a paraneoplastic syndrome in patients with nasopharyngeal cancer. *Head Neck.* 2012;34(1):127-30.
- Kantarjian H, Giles F, List A, et al. The incidence and impact of thrombocytopenia in myelodysplastic syndromes. *Cancer J.* 2007; 109(9): 1705-14.
- Clure MW, Berkowitz SD, Sparapani R, et al. Clinical significance of thrombocytopenia during a non-ST-elevation acute coronary syndrome. The platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy (PURSUIT) trial experience. *Circulation.* 1999; 99: 2892-900.
- Luzzatto G, Schafer AI. The prethrombotic state in cancer. *Semin Oncol.* 1990; 17: 147-59.
- Wang TY, Ou FS, Roe MT, et al. Incidence and prognostic significance of thrombocytopenia developed during acute coronary syndrome in contemporary clinical practice. *Circulation.* 2009; 119(18): 2454-62.
- Boero IJ, Paravati AJ, Triplett DP, et al. Modern Radiation Therapy and Cardiac Outcomes in Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 94(4): 700-8.
- Elting LS, Rubenstein EB, Martin CG, et al. Incidence, cost, and outcomes of bleeding and chemotherapy dose modification among solid tumor patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 1137-46.
- Hoening MJ, Botma A, Aleman BM, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(5): 365-75.
- Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, et al. Rates of myocardial infarction and coronary artery disease and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *Cancer.* 2007; 109(4): 650-7.
- Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors Affecting Late Mortality From Heart Disease After Treatment of Hodgkin's Disease. *JAMA.* 1993; 270(16): 1949-55.
- Schomig K, Ndrepepa G, Mehili J, et al. Thoracic radiotherapy in patients with lymphoma and restenosis after coronary stent placement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007; 70: 359-65.
- Liang JJ, Sio TT, Slusser JP, et al. Outcomes after percutaneous coronary intervention with stents in patients treated with thoracic external beam radiation for cancer. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014; 7(12): 1412-20.
- Velders MA, Boden H, Hofma SH, et al. Outcome after ST elevation myocardial infarction in patients with cancer treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2013; 112: 1867-72.
- Hess CN, Roe MT, Clare RM, et al. Relationship Between Cancer and Cardiovascular Outcomes Following Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4(7): 1-9.
- Conti CR. Thrombolytic therapy in thrombocytopenic patients. *J Clin Oncol.* 1995; 18(6): 299-300.
- Kurisu S, Iwasaki T, Ishibashi K, et al. Comparison of treatment and outcome of acute myocardial infarction between cancer patients and non-cancer patients. *Int Cardiol J.* 2013; 167: 2335-37.
- Goloshchapov-Aksenov RS, Lebedev AV, Mirzonov VA. Primary percutaneous coronary angioplasty in patients with acute coronary syndrome and concomitant cancer. *Vestn Rentgenol Radiol.* 2012; 1: 17-21. Russian (Голощяпов-Аксенов Р.С., Лебедев А.В., Мирзонов В.А. Первичная чрескожная коронарная ангиопластика у больных острым коронарным синдромом с сопутствующим онкологическим заболеванием. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2012; 1: 17-21).
- Iliescu CA, Grines CL, Herrmann J, et al. SCAI Expert Consensus Statement: Evaluation, Management, and Special Considerations of Cardio-Oncology Patients in the Cardiac Catheterization Laboratory (Endorsed by the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia e Intervencionista). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016; 87(5): 895-9.
- Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J.* 2014; 35(35): 2383-431.
- Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, et al. ACCF/SCAI/STS/AATS/ AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 appropriate use criteria for coronary revascularization focused update: A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 143: 780-803.
- Guddati AK, Joy PS, Kumar G. Analysis of outcomes of percutaneous coronary intervention in metastatic cancer patients with acute coronary syndrome over a 10-year period. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016; 142: 471-79.
- Abbott JD, Ahmed HN, Vlachos HA, et al. Comparison of outcome in patients with ST-elevation versus non-ST-elevation acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol.* 2007; 100: 190-5.
- ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 2768-801.
- Krone RJ. Managing coronary artery disease in the cancer patient. *Prog Cardiovasc.* 2010; 53: 149-56.
- Staib P, Forsch S, Niedeggen A, et al. Percutaneous coronary intervention in a patient with acute myeloid leukemia. *Dtsch Med Wochenschr.* 2012; 137(21): 1092-5.
- Shivraju A, Patel V, Fonarow GC, et al. Temporal trends in gastrointestinal bleeding associated with percutaneous coronary intervention: Analysis of the 1998-2006 Nationwide Inpatient Sample (NIS) database. *Am Heart J.* 2011; 162: 1062-68.
- Roe MT, Cyr DD, Eckart D, et al. Ascertainment, classification, and impact of neoplasm detection during prolonged treatment with dual antiplatelet therapy with prasugrel vs. clopidogrel following acute coronary syndrome. *Eur Heart J.* 2016; 37(4): 412-22.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al, for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009; 361(11): 1045-57.