

*Cardiotoxicity of
5-fluorouracil
and capecitabine*

Karine Bouhier-Leporrier¹
Stéphane Ederhy²
Joachim Alexandre^{3,4}

¹ CHU de Caen, service d'hépatogastro-entérologie, Avenue de la Côte de Nacre, 14000 Caen

² Hôpital Saint-Antoine, Service de cardiologie, Paris

³ CHU de Caen, service de pharmacologie, 14000 Caen

⁴ Université Caen Normandie, Medical School, UNICAEN, CHU Caen, EA 4650, Signalisation, électrophysiologie et imagerie des lésions d'ischémie-reperfusion myocardique, 14000 Caen

@ Correspondance : K. Bouhier-Leporrier
bouhierleporrier-k@chu-caen.fr

Cardiotoxicité induite par le 5-fluoro-uracile et la capécitabine

▼ Résumé

La fréquence de la toxicité cardiaque du 5 fluoro-uracile (5-FU) et de ses dérivés est évaluée jusqu'à 20 % selon les études. Les mécanismes de cette toxicité sont mal élucidés et probablement multiples. Le 5-FU pourrait induire des spasmes coronariens, voire des véritables myocardites. Il pourrait aussi moduler la coagulation intravasculaire entraînant des occlusions microthrombotiques ou entraîner une dysfonction mitochondriale des cardiomyocytes. Les manifestations cliniques sont variées incluant la douleur angineuse, la plus fréquente, les troubles du rythme et l'insuffisance cardiaque. Elles peuvent survenir jusqu'à 72 heures après l'administration de 5-FU, la chronologie de survenue étant plus variable pour la capécitabine. Les événements cardiaques majeurs tels infarctus du myocarde, choc cardiogénique et mort subite surviennent chez 0 % à 2 % des patients selon les études. Des antécédents de cardiopathie ou des anomalies préexistantes de l'ECG ne semblent pas être prédictifs de la survenue de cette toxicité. La prise en charge immédiate consiste en l'arrêt de la perfusion ou du traitement per os, la réalisation d'un électrocardiogramme et d'un dosage de troponine pour éliminer un syndrome coronaire aigu. La demande d'un avis cardiologique en urgence ou selon les cas, avant l'administration suivante est nécessaire. En cas de douleur angineuse, un traitement par vasodilatateurs doit être tenté, permettant de faire disparaître les symptômes chez 69 % des patients. La réintroduction du 5-FU doit se décider au cas par cas. Le risque de récurrence des manifestations cardiaques est de 47 % à 82 %, souvent sur un mode plus précoce et plus grave. La prévention secondaire, basée sur les traitements anti-angineux est très controversée. Si la réintroduction est décidée, elle doit se faire après un bilan cardiologique complet, le plus souvent dans un service de cardiologie et sous couvert de vasodilatateurs mais sans qu'aucun consensus ne soit validé actuellement.

• **Mots clés** : 5 fluoro-uracile, capécitabine, toxicité cardiaque

▼ Abstract

The cardiac toxicity of 5-fluorouracil (5-FU) and its derivatives is evaluated up to 20% according to the studies. The mechanisms of this toxicity are poorly understood and probably multiple. 5-FU could induce coronary spasm or even true myocarditis. It may also modulate intravascular coagulation resulting in microthrombotic occlusions or mitochondrial dysfunction of cardiomyocytes. The clinical manifestations are variables, including anginal pain, the most frequent, rhythm disorders and heart failure. They can occur up to 72 hours after administration. Major cardiac events such as myocardial infarction, cardiogenic shock and sudden death occur in 0% to 2% of patients according to the studies. A history of cardiac disease or pre-existing ECG abnormalities is not predictive of the occurrence of this toxicity. Immediate management is stopping the perfusion or oral treatment, performing an electrocardiogram and a troponin assay to eliminate acute coronary syndrome. The request for a

Pour citer cet article : Bouhier-Leporrier K, Ederhy S, Alexandre J. Cardiotoxicité induite par le 5-fluoro-uracile et la capécitabine. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 882-888. doi : 10.1684/hpg.2019.1822

cardiological opinion urgently or, according to the case, before the next administration of chemotherapy is necessary. In the case of anginal pain, vasodilator therapy should be attempted, making it possible to resolve the symptoms in 69% of patients. The reintroduction of 5-FU must be decided on a case by case basis. The risk of recurrence of cardiac events is 47% to 82%, often in an earlier and more severe mode. Secondary prevention, based on anti-anginal treatments is very controversial. If reintroduction is decided, it must be done after a complete cardiological assessment, most often in a cardiology department and under the guise of vasodilators but without any consensus being validated at present.

• **Key words:** 5-fluorouracil, capecitabine, cardiac toxicity

Introduction

Le 5-fluoro-uracile (5-FU) est un agent anti-métabolite très fréquemment utilisé en oncologie en particulier dans les cancers du sein, les cancers ORL et les cancers digestifs. Très souvent associé à une autre molécule de chimiothérapie, il peut être prescrit également sous forme orale, la capécitabine, qui est son précurseur métabolique. Les complications cardiaques liées à l'emploi de cette molécule sont relativement fréquentes (incidence de 2 % à 19 % selon les études), variées (douleurs angineuses, ischémie myocardique, troubles du rythme...), de mécanisme imparfaitement connu et pouvant survenir chez le sujet indemne de cardiopathie.

La prise en charge de ces complications cardiaques n'est pas bien codifiée. Dans ce contexte, cette revue est destinée à recenser les connaissances actuelles concernant les facteurs de risque pouvant moduler l'emploi de cette molécule, les manifestations cardiaques et leur prise en charge. La réintroduction du traitement après une complication cardiaque est une question souvent soulevée et sera abordée dans cette contribution.

Physiopathologie

Les mécanismes responsables de la cardiotoxicité du 5-FU restent mal compris [1]. Initialement, devant le caractère régressif de la symptomatologie à l'arrêt de la perfusion et devant l'absence de lésions sur les gros troncs coronaires lors de la réalisation de coronarographie chez ces patients [2, 3], l'hypothèse de spasmes coronaires a été soulevée. Cette hypothèse a ensuite été confirmée avec la visualisation de spasmes lors d'angiographies coronaires [4], mais également au niveau d'artères périphériques comme l'artère brachiale [5]. Ces spasmes trouveraient leur origine dans la libération de substances vasoconstrictrices comme l'endothéline 1 [6], à l'origine d'une dysfonction endothéliale. Cependant, cette hypothèse mécanistique à l'origine de spasmes coronaires, séduisante pour expliquer la survenue de douleurs thoraciques durant la perfusion de 5-FU, ne permet pas d'expliquer toutes les manifestations cardiaques survenant sous 5-FU, en particulier celles survenant à distance de la perfusion [7]. En effet, dans certains cas, les traitements antispastiques sont inefficaces dans la prévention de la survenue de douleurs thoraciques (en lien ou pas avec un spasme coronaire). Par ailleurs, la réalisation de tests au méthergin chez ces patients n'induit pas systématiquement un spasme durant la coronarographie et les signes électrocardiographiques

(ECG) de cette cardiotoxicité apparaissent diffus (non-systématisés à un territoire coronaire) contrairement au spasme qui ne touche qu'un territoire myocardique [8]. D'autres hypothèses ont donc par la suite été avancées pour essayer d'expliquer cette cardiotoxicité. Des études expérimentales ont montré que le 5-FU agirait directement sur le muscle lisse des artères coronaires par l'intermédiaire de la protéine kinase C, en augmentant la contractilité de celui-ci et provoquant ainsi des spasmes en l'absence de dysfonction endothéliale [9]. Le 5-FU pourrait par ailleurs également moduler la coagulation intravasculaire. Une étude a démontré que chez les patients atteints de tumeurs solides, des taux plasmatiques supranormaux de facteur Von-Willebrand étaient observés chez 44 % des patients en l'absence de 5-FU *versus* 92 % après traitement par 5-FU [10]. Ces modifications peuvent conduire à l'activation de l'agrégation plaquettaire entraînant des occlusions microthrombotiques indétectables par angiographie coronaire car ne touchant pas les gros troncs coronaires. D'autres études expérimentales ont mis en évidence des modifications de l'équilibre énergétique des cardiomyocytes induites par le 5-FU. En particulier, il a été mis en évidence une dysfonction mitochondriale à l'origine d'une augmentation de la consommation en oxygène et une baisse des substrats énergétiques entraînant des ischémies cellulaires [11-13]. S'y associe la formation de réactifs oxygénés et de radicaux libres [14]. Une toxicité directe du 5-FU sur le myocarde aboutissant à une véritable myocardite confirmée histologiquement (apoptose cellulaire) a également été mise en évidence sur des modèles animaux [15]. Ce mécanisme a été suggéré pour expliquer la survenue parfois « tardive » (quelques heures ou jours après la fin de la perfusion de 5-FU) des manifestations cardiaques. Une stimulation sympathique « exagérée » à l'origine de cardiomyopathies de stress (syndrome de Takotsubo) a également été avancée à la suite de la publication de plusieurs cas cliniques [16] mais les mécanismes sous-jacents ne sont pas élucidés à ce jour. Enfin, une toxicité directe du 5-FU impliquant son métabolisme a été évoquée. En effet, le 5-FU est initialement métabolisé en 5-fluoro-bêta-alanine qui est transformé à son tour en fluoroacétate puis en fluorocitrate conduisant à une accumulation d'acide citrique et à une déplétion en adénosine triphosphate [17, 18]. Cette hypothèse est soutenue par le fait que lorsqu'un inhibiteur de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) est administré, le métabolisme du 5-FU est inhibé, permettant de prévenir les récides de cardiotoxicité induites par le 5-FU [18, 19].

/// La physiopathologie de la toxicité cardiaque du 5-FU est mal élucidée, probablement multifactorielle ///

Fréquence de la toxicité cardiaque observée lors de l'administration de 5-FU ou capécitabine

La fréquence de la toxicité cardiaque observée chez les patients traités par 5-FU ou capécitabine reste difficile à établir tant les études évaluant cette complication ont des designs significativement différents (prospectif *versus* rétrospectif), des critères de sélection et d'inclusion inhomogènes (exclusion ou non des patients avec facteurs de risque cardiovasculaire), des modalités d'administration du 5-FU (en bolus *versus* infusion continue), et traitement concomitants variables (association ou non du 5-FU à du bévacizumab, leucovorine, oxaliplatine, cyclophosphamide...). Les modalités d'évaluation cardiovasculaire sont elles aussi différentes d'une étude à l'autre allant du simple relevé d'événements cliniques à la réalisation d'évaluations intégrant un examen clinique, un ECG et un biomarqueur réalisé avant l'administration de la chimiothérapie et à intervalles réguliers.

Schématiquement, les principales complications cardiovasculaires observées sont comparables pour le 5-FU et la

capécitabine. Elles regroupent des épisodes de douleurs thoraciques avec ou sans modification d'allure ischémique de l'ECG, des variations de la pression artérielle, des épisodes d'insuffisance cardiaque, et de troubles du rythme cardiaque. Infarctus du myocarde, spasmes coronaires, choc cardiogénique ou mort subite constituent les événements les plus graves et préoccupant sous 5-FU et capécitabine, survenant cependant à une fréquence relativement faible (*tableau 1*).

Fréquence des événements cliniques sous 5-FU ou capécitabine

Près de 25 études ont porté sur l'évaluation de cette toxicité au décours de l'administration du 5-FU dans le cadre de la prise en charge d'un cancer du sein, ORL, digestif ou neuroendocrine. L'incidence d'un événement clinique (douleur thoracique, insuffisance cardiaque, syndrome coronarien aigu) variait en fonction de l'étude considérée de 0 à 20 % des patients ayant été traités par 5-FU et de 3 % à 35 % des patients traités par capécitabine (*tableau 1*). Les événements cardiaques majeurs regroupant infarctus du myocarde, choc cardiogénique et décès d'origine cardiaque étaient notés chez 0 % à 2 % des patients traités par 5-FU. La mortalité d'origine cardiovasculaire variait de 0 % à 8 % des patients traités par 5-FU et de 0 % à 0,7 % pour la capécitabine [20].

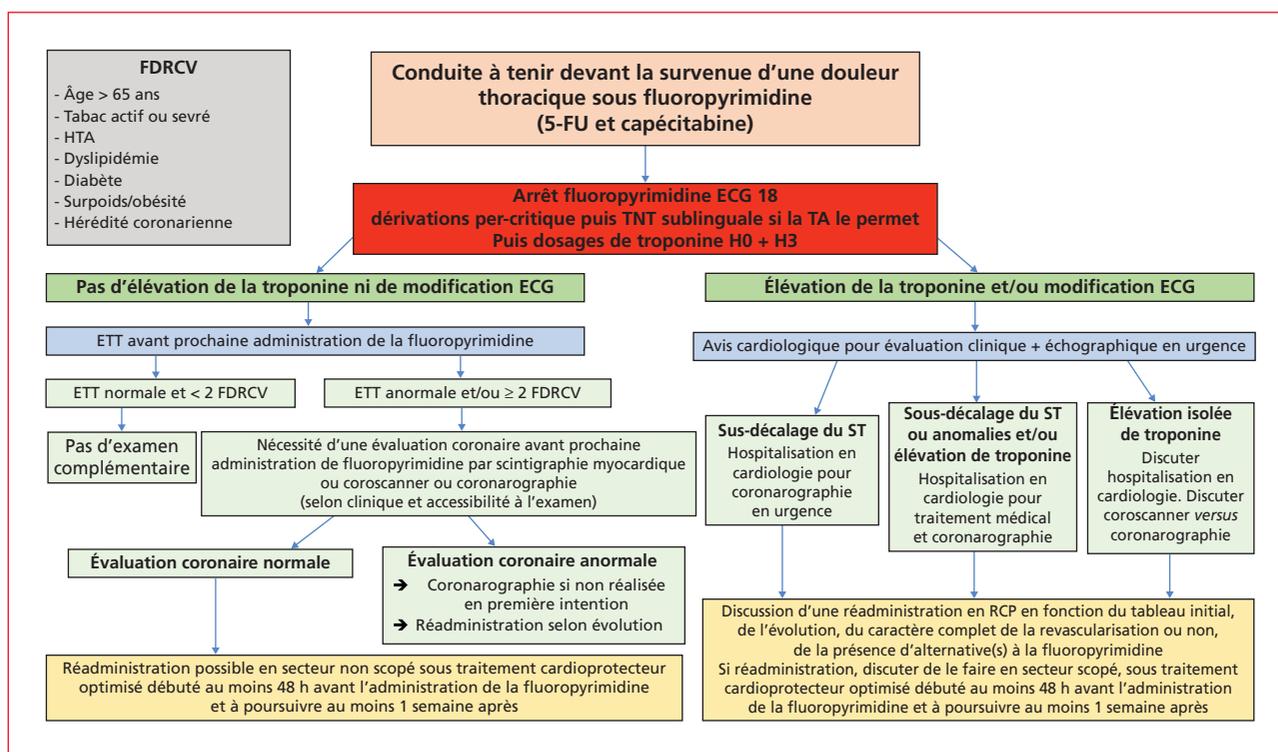


Figure 1 • Conduite à tenir devant la survenue d'une douleur thoracique sous fluoropyrimidine (5-FU et capécitabine). ECG : électrocardiogramme. ETT : échocardiographie transthoracique. ESV : extrasystoles ventriculaires. FDRCV : facteur de risque cardiovasculaire. TA : tension artérielle. TNT : trinitrine.

TABEAU 1 • Manifestations cardiaques liées aux fluoropyrimidines.**Manifestations cardiaques cliniques (0 % à 20 % des patients) :**

- Douleur thoracique sans modification de l'ECG
- Douleur thoracique avec modification de l'ECG
- Hypotension artérielle
- Dyspnée
- Troubles du rythme
- Syndrome coronarien aigu : 0 % à 2 %
- Choc cardiogénique : 0 % à 2 %
- Mort subite : 0 % à 2 %

Modifications de l'ECG (9 à 33 % des patients) :

- Sous-décalage ST : 0 à 25 %
- Négativisation des ondes T
- Tachycardie sinusale
- Bradycardie sinusale
- Fibrillation atriale
- Extrasystole ventriculaire

Modifications des biomarqueurs (29 % à 57 % des patients) :

- Élévation de la troponine au-dessus de la normale
- Élévation de la NT-proBNP au-dessus de la normale

Fréquence des modifications de l'électrocardiogramme sous 5-FU ou capécitabine

Les modifications de l'ECG sous 5-FU ont été étudiées dans neuf études, soit par la réalisation à des temps prédéfinis d'un ECG, soit par la réalisation de Holter ECG [21]. Ainsi 9 % à 33 % des patients traités par 5-FU ont présenté des modifications de l'ECG comparativement à l'ECG avant chimiothérapie, principalement sous forme de sous décalage du segment ST survenant chez 0 % à 25 % des patients exposés au 5-FU.

Des anomalies du rythme cardiaque regroupant tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, fibrillation atriale et extrasystoles ventriculaires étaient documentées par holter ECG chez près de 21 % des patients [21]. L'enregistrement Holter réalisé au décours de l'administration de 5-FU montrait la survenue de modifications de la repolarisation chez près de 68 % des patients.

■ ■ La fréquence des événements cardiaques liés au 5-FU varie de 0 % à 20 % et sont graves chez 0 % à 2 % des patients ■ ■

Fréquence des modifications des biomarqueurs cardiaques sous 5-FU ou capécitabine

Seules deux études ont évalué les variations des biomarqueurs cardiaques dont la troponine I ou T et du NT-proBNP. Il a été montré que près de 57 % des patients traités par 5 FU avaient des valeurs de troponine supérieure à 0,04 µg/L (valeur normale) avec un pic

généralement observé lors de la deuxième administration de 5-FU [22]. Le NT pro BNP a été mesuré dans deux études avec des élévations au-delà de la valeur normale mesurée chez respectivement 29 % et 48 % des patients.

Facteurs prédictifs de la toxicité cardiaque sous 5-FU et capécitabine

Les facteurs de risque ou de prédisposition à la fois sur le versant cardiologique (facteurs de risque cardiovasculaires, cardiopathie structurale pré existante à l'administration du 5-FU) ou oncologique (modalité d'administration du 5-FU, chimiothérapies concomitantes) à la toxicité au 5-FU et ou la capécitabine ont été évalués dans plusieurs études avec là aussi des résultats contradictoires.

Facteurs de risques cliniques et électrocardiogramme

Les facteurs de risques conventionnels tels que l'hypertension, la dyslipidémie, le diabète, l'obésité et le tabagisme ne constituent pas des facteurs de risque ou ne permettent pas d'identifier une population à plus haut risque de développer une toxicité sous 5-FU [20].

Un antécédent de cardiopathie ischémique constituait un facteur de risque de toxicité dans une étude mais ce résultat n'a pas été confirmé dans deux autres études [20].

Les anomalies de l'ECG relevées avant l'administration de 5-FU ne permettent pas d'identifier une population à plus haut risque d'événement cardiovasculaire [20].

Facteurs de risques oncologiques

L'administration du 5-FU en perfusion continue comparativement à l'administration en bolus a longtemps été considérée comme exposant les patients à un sur risque de toxicité cardiaque, cependant cette notion tirée de trois études consécutives n'a pas été confirmée dans un nombre comparable d'études [20].

En revanche, la coadministration du 5-FU à d'autres chimiothérapies est associée à une incidence d'événements cardiovasculaire plus importante notamment lorsque sont combinés 5-FU et cisplatine, acide folinique, bévécizumab ou panitumumab [22].

■ ■ Des antécédents de cardiopathie ou des anomalies préexistantes de l'électrocardiogramme ne sont pas prédictifs de toxicité ■ ■

Manifestations cliniques

Dans la grande majorité des cas (80 %), il s'agit de douleurs thoraciques aspécifiques ou angineuses. Elles peuvent apparaître dès la première prise de 5-FU, de

quelques heures à 72 heures après l'administration. L'ECG est alors modifié (sus ou sous-décalage du segment ST, négativation des ondes T...) dans 60 % à 80 % des cas. Il est essentiel d'avoir un ECG de référence préalable à la chimiothérapie. L'absence d'anomalie à l'ECG n'élimine pas le diagnostic. Plus rarement il peut s'agir de manifestations en lien avec une arythmie cardiaque : sensation de palpitations, dyspnée ou avec une insuffisance cardiaque inaugurale ou compliquant le syndrome coronaire ou l'arythmie.

L'administration de 5-FU pouvant être réalisée en externe lors d'une chimiothérapie ambulatoire, une des difficultés pour le clinicien va être de ne pas méconnaître et d'authentifier une douleur thoracique survenant à domicile. Il est donc essentiel d'informer le patient sur les risques cardiaques éventuels et de l'interroger avant chaque nouvelle prescription.

Les manifestations cliniques peuvent survenir dans les 72 heures après l'administration, la plus fréquente étant la douleur thoracique angineuse

Prise en charge (figure 1)

Aucune prise en charge consensuelle n'existe à l'heure actuelle. De même, aucun traitement préventif des récurrences de manifestations cardiaques survenant sous 5-FU n'a été validé et les études disponibles ne présentent pas un niveau de preuve élevé. Par conséquent, les pratiques actuelles sont très hétérogènes et de multiples schémas de prise en charge ont été publiés [23, 24]. Dans tous les cas, la survenue de manifestations cardiaques durant la perfusion de 5-FU doit conduire à un arrêt immédiat de cette thérapeutique du fait du risque de décès [25]. La première étape lors de la survenue d'une manifestation cardiaque lors de la perfusion de 5-FU est d'éliminer rapidement une urgence cardiologique et en premier lieu un syndrome coronaire aigu. La réalisation d'un ECG doit être systématique, de même que le dosage de troponine. En cas de douleur thoracique persistante et/ou de modifications ECG et/ou d'une élévation significative de la troponine, il est nécessaire de demander en urgence un avis cardiologique afin d'organiser une prise en charge spécialisée. En l'absence de ces signes de gravité, il convient de demander un avis cardiologique avant la prochaine administration de 5-FU.

L'un des cas les plus fréquents est la survenue d'une douleur angineuse pouvant possiblement être en rapport avec un spasme coronaire. Après avoir réalisé un ECG, un traitement antiangineux empirique par médicaments vasodilatateurs (inhibiteurs calciques ou dérivés nitrés) doit être tenté, bien que le niveau de preuve concernant ces thérapeutiques soit faible et les résultats discordants [26, 27]. Des travaux ont montré que cette attitude permettait de faire disparaître les symptômes chez 69 %

des patients [25, 28]. De larges études randomisées seraient nécessaires afin d'évaluer spécifiquement ces pratiques, autant en termes d'efficacité que de sécurité.

Lors d'une manifestation cardiaque, il faut arrêter la perfusion de 5-FU, faire un électrocardiogramme et un dosage de troponine

Passée la phase aiguë, va se poser la question de l'imputabilité du 5-FU dans la survenue des manifestations cardiaques. La chronologie d'apparition et de disparition de ces manifestations va être essentielle. Cette question de l'imputabilité va représenter le principal facteur conditionnant une éventuelle réintroduction du 5-FU. En effet, bien que les complications cardiaques survenant sous 5-FU soient potentiellement létales, la question de la réintroduction doit systématiquement être évoquée du fait des bénéfices oncologiques associés à cette thérapeutique et ce d'autant plus en l'absence d'alternative thérapeutique acceptable. En cas de réintroduction, aucune recommandation consensuelle n'existe actuellement concernant la conduite à adopter. Encore une fois, les pratiques sont très hétérogènes et discutables. Dans tous les cas, il faut garder à l'esprit qu'une récurrence des manifestations cardiaques, éventuellement sur un mode plus précoce et plus grave, est possible. En effet, certains travaux ont montré des récurrences allant de 47 % à 82 % des cas [29], avec une efficacité très controversée des stratégies préventives (basées principalement sur les traitements antiangineux empiriques).

En cas de réintroduction du 5-FU, le risque de récurrence est élevé. Aucun traitement préventif n'est validé

Si une réintroduction a été décidée, il paraît raisonnable d'effectuer un bilan cardiovasculaire complet au préalable afin d'exclure une cardiopathie sous-jacente. De ce fait, une consultation cardiologique comprenant la recherche de facteurs de risque cardiovasculaires, un ECG et une échographie cardiaque (cas de myocardite et de dysfonctions ventriculaires gauches décrits lors de réintroductions) paraissent nécessaires. Une exploration invasive ou non du réseau coronaire est à envisager systématiquement, *a fortiori* en cas de facteurs de risque cardiovasculaires qui par ailleurs doivent être parfaitement contrôlés. Une réintroduction sous surveillance scopée en soins intensifs peut être proposée. Le plus souvent, si une réintroduction a été décidée, celle-ci se fait sous couvert d'un traitement cardioprotecteur à base de vasodilatateurs bien qu'encore une fois, ces derniers n'aient pas clairement fait leurs preuves. Enfin, il faut discuter avec l'oncologue de l'opportunité de privilégier des bolus de 5-FU plutôt qu'une perfusion continue du fait du moindre risque de complications cardiovasculaires [30, 31].

**TAKE HOME MESSAGES**

- La fréquence de la toxicité cardiaque du 5-FU est évaluée jusqu'à 20 % en fonction des études.
- Les manifestations les plus fréquentes sont la douleur thoracique angineuse et le syndrome coronarien.
- Des antécédents de cardiopathie ou d'anomalies de l'électrocardiogramme préexistantes ne sont pas prédictifs de la survenue de cette toxicité.
- En cas de manifestation cardiaque, l'arrêt du traitement doit être immédiat et un bilan cardiologique comprenant dans un premier temps électrocardiogramme, dosage de troponine et avis cardiologique effectué.
- La réintroduction du 5-FU peut se décider au cas par cas, sous surveillance cardiologique. Elle entraîne fréquemment une récurrence de la toxicité cardiologique. Aucun traitement préventif n'a été validé.

/// Si une réintroduction est décidée elle doit préférentiellement se faire en soins intensifs, sous surveillance scopée et sous couvert de vasodilatateur ///

Conclusion

Souvent sous-estimée, la cardiotoxicité du 5-FU est relativement fréquente même chez des patients sans antécédent cardiovasculaire et semble être d'origine multifactorielle.

Les manifestations cliniques sont variées mais les douleurs thoraciques et l'atteinte ischémique prédominent. La prise en charge immédiate consiste en l'arrêt de la perfusion ou du traitement per os, la réalisation d'un ECG, d'un dosage de troponine et la demande d'un avis cardiologique en urgence ou avant l'administration suivante selon les cas. La réintroduction du 5-FU, très controversée, doit être évaluée au cas par cas, avec le cardiologue, en fonction de la présence ou non d'une alternative oncologique. Elle se fera sous surveillance cardiologique, avec administration d'un traitement à base de vasodilatateurs, mais sans consensus validé actuellement.



Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1 • Tsibiribi P, Descotes J, Lombard-Bohas C, *et al*. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil in 1350 patients with no prior history of heart disease. *Bull Cancer (Paris)* 2006 ; 93 : E27-30.

2 • Tajik R, Saadat H, Taherkhani M, Movahed MR. Angina induced by 5-fluorouracil infusion in a patient with normal coronaries. *Am Heart Hosp J* 2010 ; 8 : E111-112.

3 • Camaro C, Danse PW, Bosker HA. Acute chest pain in a patient treated with capecitabine. *Neth Heart J Mon J Neth Soc Cardiol Neth Heart Found* 2009 ; 17 : 288-91.

4 • Luwaert RJ, Descamps O, Majois F, Chaudron JM, Beauduin M. Coronary artery spasm induced by 5-fluorouracil. *Eur Heart J* 1991 ; 12 : 468-70.

5 • Südhoff T, Enderle M-D, Pahlke M, Petz C, Teschendorf C, Graeven U, Schmiel W. 5-Fluorouracil induces arterial vasoconstrictions. *Ann Oncol* 2004 ; 15 : 661-4.

6 • Cwikiel M, Zhang B, Eskilsson J, Wieslander JB, Albertsson M. The influence of 5-fluorouracil on the endothelium in small arteries. An electron microscopic study in rabbits. *Scanning Microsc* 1995 ; 9 : 561-76.

7 • Stewart T, Pavlakis N, Ward M. Cardiotoxicity with 5-fluorouracil and capecitabine : more than just vasospastic angina. *Intern Med J* 2010 ; 40 : 303-307.

8 • De Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, *et al*. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil : a prospective clinical study. *J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 1795-801.

9 • Mosseri M, Fingert HJ, Varticovski L, Chokshi S, Isner JM. 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 : 3028-33.

10 • Schalkwijk CG, Poland DC, van Dijk W, *et al*. Plasma concentration of C-reactive protein is increased in type I diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction : evidence for chronic inflammation. *Diabetologia* 1999 ; 42 : 351-357.

11 • Millart H, Brabant L, Lorenzato M, Lamiabie D, Albert O, Choisy H. The effects of 5-fluorouracil on contractility and oxygen uptake of the isolated perfused rat heart. *Anticancer Res* 1992 ; 12 : 571-6.

12 • Tamatsu H, Nakazawa M, Imai S, Watari H. 31P-topical nuclear magnetic resonance (31P-TMR) studies of cardiotoxic effects of 5-fluorouracil (5-FU) and 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR). *Jpn J Pharmacol* 1984 ; 34 : 375-9.

13 • Durak I, Karaayvaz M, Kavutcu M, *et al*. Reduced antioxidant defense capacity in myocardial tissue from guinea pigs treated with 5-fluorouracil. *J Toxicol Environ Health A* 2000 ; 59 : 585-9.

14 • Matsubara I, Kamiya J, Imai S. Cardiotoxic effects of 5-fluorouracil in the guinea pig. *Jpn J Pharmacol* 1980 ; 30 : 871-9.

15 • Becker K, Erckenbrecht JF, Häussinger D, Frieling T. Cardiotoxicity of the antiproliferative compound fluorouracil. *Drugs* 1999 ; 57 : 475-84.

16 • Grunwald MR, Howie L, Diaz LA. Takotsubo cardiomyopathy and Fluorouracil: Case report and review of the literature. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : e11-14.

17 • Guo X-D, Harold N, Saif MW, *et al*. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of oral eniluracil, fluorouracil and leucovorin given on a weekly schedule. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003 ; 52 : 79-85.

18 • Arellano M, Malet-Martino M, Martino R, Gires P. The anti-cancer drug 5-fluorouracil is metabolized by the isolated perfused rat liver and in rats into highly toxic fluoroacetate. *Br J Cancer* 1998 ; 77 : 79-86.

19 • Diasio RB, Beavers TL, Carpenter JT. Familial deficiency of dihydropyrimidine dehydrogenase. Biochemical basis for familial pyrimidinemia and severe 5-fluorouracil-induced toxicity. *J Clin Invest* 1988 ; 81 : 47-51.

20 • Polk A, Shahmarvand N, Vistisen K, *et al*. Incidence and risk factors for capecitabine-induced symptomatic cardiotoxicity: A retrospective study of 452 consecutive patients with metastatic breast cancer. *BMJ Open* 2016 ; 6 : e012798.

21 • Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, Nielsen DL. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014 ; 15 : 47.

22 • Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K, Nielsen DL. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: A systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treat Rev* 2013 ; 39 : 974-84.

23 • Clasen SC, Ky B, O'Quinn R, Giantonio B, Teitelbaum U, Carver JR. Fluoropyrimidine-induced cardiac toxicity: Challenging the current paradigm. *J Gastrointest Oncol* 2017 ; 8 : 970-979.

24 • Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, *et al*. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: A review. *Ther Adv Med Oncol* 2018 ; 10 : 1758835918780140.

25 • Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: Revisited. *Expert Opin Drug Saf* 2009 ; 8 : 191-202.

26 • Eskilsson J, Albertsson M. Failure of preventing 5-fluorouracil cardiotoxicity by prophylactic treatment with verapamil. *Acta Oncol Stockh Swed* 1990 ; 29 : 1001-3.

27 • Ambrosy AP, Kunz PL, Fisher GA, Witteles RM. Capecitabine-induced chest pain relieved by diltiazem. *Am J Cardiol* 2012 ; 110 : 1623-6.

28 • Jensen SA, Sørensen JB. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006 ; 58 : 487-493.

29 • Bakouboula B, Morel O, Douchet MP, Chauvin M. Reversible cardiogenic shock under 5-fluorouracil treatment. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2005 ; 54 : 216-219.

30 • Saif MW, Garcon MC, Rodriguez G, Rodriguez T. Bolus 5-fluorouracil as an alternative in patients with cardiotoxicity associated with infusion 5-fluorouracil and capecitabine: A case series. *Vivo Athens Greece* 2013 ; 27 : 531-4.

31 • Cianci G, Morelli MF, Cannita K, *et al.* Prophylactic options in patients with 5-fluorouracil-associated cardiotoxicity. *Br J Cancer* 2003 ; 88 : 1507-1509.