

CZU: 616.12-073.97+616.12-008.1:615.277.3
<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.18>

ROLUL ECOCARDIOGRAFIEI ÎN PREVENIREA ȘI MONITORIZAREA CARDIOTOXITĂȚII TRATAMENTULUI ANTITUMORAL

Daniela BURSACOVSKI, doctorand.
e-mail: daniela.bursacovschi@gmail.com

Rezumat.

În lucrare este prezentat sumarul literaturii, în care se aduc rezultatele cercetărilor referitor la parametrii ecocardiografici pentru detectarea precoce și monitoringul cardiotoxicității tratamentului antitumoral. În timp ce fracția de ejeecție a ventriculului stâng este în prezent cel mai utilizat indice pentru cuantificarea funcției cardiace în cardio-oncologie, există o serie de indici în curs de cercetare pentru a se dovedi valoarea lor prognostică în apariția evenimentelor cardiace adverse în timpul terapiei cancerului, cum ar fi indicii derivați din metoda Doppler, parametrii speckle tracking, rata deformării cât și parametrii derivați de ecocardiografia tridimensională, ce pot oferi o sensibilitate suplimentară și o valoare prognostică substanțială pentru ulterioarele evenimente cardiovasculare adverse.

Cuvinte cheie: cardiotoxicitate, insuficiență cardiacă, prognostic ecocardiografic.

Summary. The role of echocardiographic parameters in the prevention and monitoring of cardiac toxicity on antitumor treatments.

The paper presents a summary of the literature that includes the results of the research on the echocardiographic parameters for the early detection and monitoring of the cardiac toxicity of the antitumor treatment. While the left ventricular ejection fraction is currently the most widely used index to quantify cardiac function in cardio-oncology, there are a number of indices under investigation to prove their prognostic value in the occurrence of adverse cardiac events during cancer therapy. Such indices derived from the Doppler method, speckle tracking parameters, strain rate as well as parameters derived from three-dimensional echocardiography, which can provide additional sensitivity and substantial prognostic value for future cardiovascular events.

Key words: cardiac toxicity, heart failure, echocardiographic prognosis.

Резюме. Роль параметров эхокардиографии в профилактике и мониторинге кардиотоксичности при противоопухолевом лечении.

В работе представлен обзор литературы содержащий результаты исследований эхокардиографических показателей для раннего выявления и мониторинга кардиотоксичности противоопухолевого лечения. В то время как фракция выброса левого желудочка в настоящее время является наиболее широко используемым показателем для количественной оценки сердечной функции в кардиоонкологии, исследуется ряд показателей, подтверждающих их прогностическую ценность в отношении возникновения неблагоприятных сердечных событий во время терапии рака, таких как полученные индексы из метода Доплера, параметры спекл-трассировки, скорость деформации, а также параметры, полученные из трехмерной эхокардиографии, которые могут обеспечить дополнительную чувствительность и существенное прогностическое значение.

Ключевые слова: кардиотоксичность, сердечная недостаточность, эхокардиографический прогноз.

Introducere

Bolile cardiovasculare și complicațiile cardiovasculare ale tratamentului antitumoral la pacienții cu diferite forme de cancer reprezintă la moment o problemă medicală în deplină ascensiune, care determină în rezultat și o creșterea substanțială a morbidității și mortalității premature [1]. Una dintre cele mai frecvente complicații ale terapiei cancerului este apariția disfuncției de ventricul stâng în majoritatea cazurilor datorită folosirii în tratament a antraciclinelor și a inhibitorilor receptorilor de creștere epidermală umană de tip 2 (HER2). Spre exemplu, limfomul non-hodgkin este cea mai frecventă malignitate hematologică din întreaga lume, care se referă la diverse clase de

proliferare a celulelor B și T limfocitare [2] folosește în schema sa de tratament antracilinele. Conform ultimelor date GLOBOCAN, în anul 2018 au fost atestate circa 509.600 de cazuri noi la nivel global, ce reprezintă 2,8% din totalul tipurilor de cancer din întreaga lume, incidența fiind mai înaltă în țările aflate în curs de dezvoltare comparativ cu cele înalt dezvoltate [3]. Rata de supraviețuire la 5 ani de la diagnostic a crescut de la 46% în anul 1975 la 72,7% pentru anii 2010-2016. Această creștere a supraviețuirii se datorează noilor scheme/preparate chimioterapice utilizate în tratament [4]. Astfel, mulți dintre supraviețuitorii de cancer au un risc sporit de dezvoltare a complicațiilor cardiovasculare ca urmare a tratamentului aplicat.

Opțiunile terapeutice actualmente includ combinații complexe dintre preparate chimioterapice, radioterapie și tratament chirurgical [5]. Posibilitatea de a înțelege aceste variate efecte adverse cardiovasculare este extrem de importantă pentru prevenția efectivă a lor și managementul corespunzător. Severitatea efectelor cardiotoxice depinde de mai mulți factori, printre care: mecanismul de acțiune a preparatului chimioterapic, doza inițială și cumulativă, metoda de administrare, prezența factorilor de risc cardiovascular, paternul genetic și vârsta pacienților [6]. Efectele adverse ale terapiei antitumorale se pot manifesta imediat în timpul derulării tratamentului, sau se pot manifesta timp de luni sau chiar ani de la sfârșitul regimului terapeutic. Printre multiplele efecte adverse cardiovasculare asociate terapiei cancerului frecvent raportate se numără disfuncția miocardică a ventriculului stâng cu formele sale asimptomatice și până la insuficiența cardiacă, ischemia cardiacă, hipertensiunea arterială, tromboembolismul venos, evenimentele aritmice și patologia pericardului [7].

Definiția cardiotoxicității

Mai multe terminologii și definiții au fost propuse anterior pentru a descrie spectrul cardiotoxicității cardiovasculare asociate terapiei cancerului (CTR-CVT), ceea ce a condus la inconsecvențe în diagnosticul și managementul acestor complicații [8]. Necesitatea de a optimiza aceste definiții a fost adesea declarată și recunoscută și a avut ca rezultat adoptarea definiției internaționale a CTR-CVT de către Asociația Europeană de Hematologie, Societatea Europeană pentru Radiologie Terapeutică și Oncologie și Societatea Internațională de Cardio-Oncologie care în colaborare cu Societatea Europeană de Cardiologie au elaborat primul ghid privind managementul complicațiilor cardiovasculare. Ghidul dat se axează pe definițiile privind disfuncția cardiacă asociată terapiei cancerului (CTRCD), miocardita determinată de inhibitorii punctelor de control imun, toxicitatea vasculară asociată terapiei cancerului, hipertensiunea arterială asociată terapiei cancerului și aritmiile cardiace asociate terapiei cancerului. Pentru injuria cardiacă, cardiomiopatie și insuficiența cardiacă, descriptoriv a fost aprobat termenul de CTRCD, deoarece captează un spectru larg de posibile prezentări și legătură etiologică cu domeniul larg al diferitelor terapii pentru cancer, inclusiv chimioterapie, terapii imune, și radioterapie [9].

Din cauza toxicității cardiovasculare substanțiale a regimurilor antitumorale se atestă un interes clinic semnificativ pentru detectarea cât mai precoce a CTRCD până la scăderea fracției de ejejecției a ventriculului stâng (FE VS) și apariția semnelor de

insuficiență cardiacă, în scopul îmbunătățirii raportului risc-beneficiu. Cu toate că cele mai mari rate ale cardiotoxicității au fost raportate pentru antracicliline și inhibitorii HER2 și alți agenți au fost asociați cu dezvoltarea disfuncției de ventricul stâng clinice sau sub-clinice, așa ca agenții alkilanti, inhibitorii de proteasomi, inhibitorii vasculari de creștere endotelială cât și inhibitorii de tirozin-kinază. Alte regimuri antitumorale prevăd asocierea dintre mai multe clase de chimioterapice, cum ar fi de exemplu pacienții tratați pentru limfom non-Hodgkin care sunt expuși riscului de evenimente adverse cardiovasculare, riscul de insuficiență cardiacă fiind deosebit de mare. Un regim cu ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină și prednisolon, cu (R-CHOP) sau fără (CHOP) rituximab este tratamentul standard de primă linie pentru limfomul non-Hodgkin agresiv, iar doxorubicina și ciclofosfamida sunt ambele asociate cu disfuncția ventriculară stângă [10]. Ghidul din 2022 pe cardio-oncologie al Societății Europene de Cardiologie (ESC) recomandă metodele de screening initial al pacienților ce urmează să efectueze un tratament cu potențial cardiotoxic (ecocardiografia transtoracală, peptide netriuretice, troponine cardiace) în dependență de gradul de risc obținut la evaluările prin scara HFA-ICOS conform tipului de tratament antitumoral. Astfel, conform ultimilor recomandări CTRCD se împarte în 2 forme: simptomatică și asimptomatică. CTRCD simptomatică este grupată la rândul ei în forma foarte severă, severă, moderată și ușoară care de fapt corespund definiției insuficienței cardiace conform Ghidului ESC pentru 2021. Forma CTRCD asimptomatică întrunește la rândul ei 3 forme: severă (fracția de ejejecție a ventriculului stâng (FE VS) < 40%), moderată (reducerea FE VS \geq 10% la o FE VS 40-49% SAU < 10% la o valoare a FE VS 40-49% și o descreștere a strainului global longitudinal (GLS) > 15% și/sau creștere nouă în biomarkerii cardiaci) și forma ușoară (FE VS \geq 50% și scădere a GLS > 15% de la inițial și/sau o creștere nouă a biomarkerilor cardiaci) [9,11]. În studiul HERA sa folosit o scădere a FE VS mai mare sau egală cu 10% până la mai puțin de 50% [12]. În alte studii însă, se pune accent pe schimbarea cantitativă absolută a FE VS în timp [13].

Evaluarea funcției sistolice ventriculare stângi

În general, se admite că FE VS de până la debutul tratamentului chimioterapic este predictivă pentru inducerea CTRCD ulterioare, cel puțin la populația adultă, însă valoarea inițială a acesteia nu este pe deplin stabilită. În studiul HERA sa demonstrat că persoanele cu o FE VS inițială de 55-60% au fost mai predispușe pentru dezvoltarea evenimentelor cardiace, în comparație cu persoanele cu FE VS \geq 60% și

în același caz pentru o FE VS de 60-65% comparativ cu o FE VS $\geq 65\%$ [14]. Într-un studiu mai amplu pe 1664 de pacienți supuși terapiei secvențiale cu doxorubicină și trastuzumab, atât FE VS pre-doxorubicină, cât și pre-trastuzumab au fost asociate cu dezvoltarea ulterioară a insuficienței cardiace clasa NYHA III și IV. Pacienții cu o FE VS de circa 50-54% au avut o incidență mai mare a insuficienței cardiace comparativ cu cei cu o FE VS de 55-64% sau $\geq 65\%$ [15].

Un studiu mic a evaluat FE VS la 30 de pacienți adulți cu limfom non-Hodgkin după tratamentul cu doxorubicină și a sugerat că afectarea funcției ventriculare stângi în timpul tratamentului cu doxorubicină poate fi prezisă după etapele timpurii de tratament chimioterapic, cu o scădere cu 4% a FE VS după o doză cumulativă de 500 mg/m² de doxorubicină, având o sensibilitate de 90% și o specificitate de 72% în prezicerea cardiotoxicității ulterioare în timpul tratamentului [16]. Un studiu mai amplu realizat de Jensen și colab., totuși, nu a susținut valoarea predictivă a FE VS măsurată în timpul tratamentului cu antraciline [17]. Este discutabil și acuratețea aprecierii FE VS care este limitată de calitatea imaginii, condițiile de pre-sarcină a ventriculului stâng, prezența anomaliilor regionale de mișcare a peretelui ventricular stâng [18]. Atât în cazul insuficienței cardiace sistolice, cât și în cazul celei diastolice, FE VS a demonstrat o valoare prognostică limitată [19] și este privită ca un marker insensibil pentru afectarea funcțională a ventriculului stâng, deoarece mecanismele compensatorii miocardice permit un debit ventricular adecvat chiar și în prezența disfuncției cardiomiocitelor [20]. Rata de apariție a insuficienței cardiace și a cardiotoxicității raportate în literatură se bazează pe datele publicate în urmă cu mai mult de 30 de ani, variind în linii mari de la 7% la 65% [21]. Cu toate acestea, se cunosc puține despre gradul de scădere a FE VS cauzată de antraciline în era protocoalelor moderne de chimioterapie. O meta-analiză largă efectuată în baza a 19 trialuri care au inclus 660 de pacienți a ajuns la concluzia că amplexarea terapiei post-antraciline cu afectarea FE VS pare mai mică decât cea descrisă anterior cu regimurile de dozare moderne. Acest lucru poate îmbunătăți acuratețea calculului pentru studiile clinice viitoare care evaluează rolul terapiei cardioprotectoare [22]. Acualmente, se pune accent pe ecocardiografia tridimensională (3D) ca modalitate preferată pentru evaluarea FE VS și a volumelor cardiace, fapt ce se datorează variabilității sale mai mici inter- și intra-observaționale și în cadrul re-evaluărilor repetate. Ecocardiografia 3D este probabil să devină mai larg acceptată în practica de rutină datorită achiziției îmbunătățite a imaginilor și implementării algoritmilor de analiză semi -sau complet automati-

zați. Fezabilitatea FE VS determinată prin metoda 3D la pacientele cu cancer de sân cu imagini ecocardiografice adecvate a fost de 88% la momentul inițial și 66% după terapia cu atraciline, redusă în timpul urmării datorită radioterapiei concomitente, mastectomiei stângi sau protezei de sân stâng [23].

Strain- ul global longitudinal a apărut ca un nou marker al disfuncției ventriculare subclinice, care demonstrează o asociere mai puternică cu prognosticul pacienților decât FE VS în cadrul populațiilor cu boli cardiace non-oncologice [24]. Acest lucru reflectă faptul că funcția longitudinală a ventriculului stâng poate fi redusă mai precoce și această componentă a funcției ventriculare are o influență limitată asupra FE VS. Mai mulți cercetători au raportat o sensibilitate mai mare și o fizabilitate test-retest fie nu mai inferioară, fie superioară a GLS-ului comparativ cu FE VS [25]. O serie de studii observaționale arată potențialul predictiv a unui GLS redus pentru a prezice cu acuratețe o scădere viitoare a FE VS și o cardiotoxicitate semnificativă [26]. Un studiu recent pe 116 pacienți cu cancer de sân a susținut supravegherea ecocardiografică în serie folosind GLS pentru a ghida terapia cardioprotectivă și a menține pacienții sub terapia neîntreruptă cu trastuzumab [27]. Studiul SUC-COR care se află în desfășurare evaluează prospectiv valoarea inițierii terapiei cardioprotective generată de reducerea în GLS față de așteptarea unei scăderi a FE VS detectată prin metoda 3D [28]. Estimarea GLS ar trebui să se bazeze pe trei poziții apicale (axa lungă) și să nu fie înlocuită cu o singură poziție longitudinală din cauza dezacordului substanțial în diagnosticul cardiotoxicității. O reducere medie a GLS-ului cu 13,6% de la valoarea inițială prezice o scădere viitoare a FE VS cu o limită superioară de 95% de reducere a GLS de sub 15%. Utilizarea limitei de 15% pentru GLS prin urmare, este pragul recomandat de monitorizare în timpul terapiei cancerului. Deși mai puțin fezabilă și reproductibilă, strain-ul circumferențial global derivat din metoda 2D sau 3D poate servi și ca marker suplimentar al disfuncției miocardice, dar necesită mai multe studii pentru a fi validat [29, 30].

Evaluarea funcției diastolice ventriculare stângi

Disfuncția diastolică a ventriculului stâng reprezintă incapacitatea ventriculului stâng de a umple până la un volum telediastolic normal și de a asigura un volum bătaie adecvat. Disfuncția diastolică a ventriculului stâng este rezultatul afectării relaxării ventriculare și a rigidității crescute a ventriculului stâng, cu presiunile de umplere crescute. Ecocardiografia este tehnica imagistică primară folosită pentru diagnosticul disfuncției diastolice. Pentru o evaluare complexă a funcției diastolice a ventriculului stâng, se

cercetează următorii parametri: viteza maximă a umplerii diastolice precoce (unda E), viteza maximă a umplerii diastolice tardive (unda A), raportul E/A, timpul de decelerare al undei E (TDE), timpul de relaxare izovolumetrică (TRIV), viteza undei e' și a', raportul E la e', viteza regurgitării valvei tricuspide, fracția de golire a atriului stâng estimată prin raportul dintre integrala viteză timp (VTI) a undei A la VTI a in-fluxului mitral total. Informația asupra funcției diastolice fiind completată cu parametrii de la nivel de venă pulmonară: VTI sistolică, VTI diastolică, durata refluxului atrial. Actualmente datele privitor la impactul chimioterapiei asupra funcției diastolice sunt puține și multe din ele sunt contradictorii. Într-un studiu pe paciente cu cancer de sân tratate cu antraciclone și trastuzumab pe circa 361 de pacienți sa apreciat o scădere modestă a funcției diastolice la perioade de follow-up de lungă durată [31]. O meta-analiză largă a studiat influența antraciclonei asupra funcției diastolice în baza a 892 de pacienți cu cancer de glandă mamară din 13 studii, datele analizate au arătat că: raportul E/A a arătat o scădere modestă la momentul de urmărire; timpul de decelerare al undei E nu a fost influențat de tratamentul cu antraciclone; nici viteza undei e' diastolică precoce a inelului mitral, nici raportul E/e' nu au fost modificate semnificativ la 1 an de urmărire; FE VS și GLS au arătat o reducere semnificativă la sfârșitul terapiei; pacienții care au primit doze de antraciclone în doza cumulativă totală de peste 400 mg/m² au avut o modificare semnificativă a raportului E/A și e' la etapa finală de urmărire [32]. Un alt studiu publicat în *Circulation* pe 151 de pacienți a studiat impactul terapiei cu antraciclone asupra funcției diastolice la pacienții cu limfom non-Hodgkin și au fost comparați parametrii diastolici la pacienții care au atins doza cumulativă de doxorubicină mai mare de 250 mg/m² față de cei care au atins doze mai mici, astfel în rezultat sa arătat că e' lateral a scăzut la 1 an de urmărire la persoanele care au primit doze mai mari de doxorubicină. Aceste modificări ale undei e' lateral ar putea reflecta anomalii de relaxare precoce legate de chimioterapia pe bază de antraciclone și sugerează că modificările undei e' lateral ar trebui luate în considerare de la sine, în timp ce raportul E/e' a fost normal [33]. Un alt moment de luat în considerare este că parametrii funcției diastolice depind de preîncărcarea cardiacă, ritmul cardiac, vârsta și diferențele în tehnica de măsurare. La pacienții cu cancer, preîncărcarea ar putea fi ușor influențată de deshidratare din cauza evenimentelor adverse gastrointestinale în timpul chimioterapiei. Acest lucru poate explica modificările observate în raportul E/A după finalizarea terapiei [34]. Condițiile de pre-sarcină cardiacă ar putea influența și raportul

E/e'. În plus, tahicardia sinusală este frecventă la pacienții aflați sub chimioterapie, ceea ce determină o reducere falsă a E/A din cauza fuziunii undelor E și A. În plus, E/A scade odată cu vârsta și diferențele de tehnică de măsurare între diferite laboratoare ar putea influența, de asemenea, rezultatele [35].

Patologia valvulară

Patologiile valvulare apar cel mai frecvent la supraviețuitorii radioterapiei mediastinale sau de hemitorace stâng, care cel mai adesea se manifestă după ani întregi de la finalizarea curei anti-tumorale. Progresia valvulopatiilor este adesea graduală prin fibroză și calcificare ce rezultă în disfuncție valvulară cu stenoză sau/ și regurgitări [36]. Incidența patologiei valvulare induse de radioterapie a fost atestată la cei cu radiație mediastinală fiind de la 7% până la 39% la 10 ani de la finalizarea tratamentului și de la 12% până la 60% la 20 de ani de la finalizarea tratamentului la pacienții asimptomatici, afectând cel mai adesea valva mitrală și aortică [37].

Strategiile de supraveghere a supraviețuitorilor de cancer care au primit radioterapie ar trebui să țină cont de factorii de risc clinic, de asocierea chimioterapiei (cum ar fi antraciclonele) și de doza și locația expunerii la radiații. Recomandările expuse de către consensul de experți ai Societății Internaționale de Cardio-Oncologie presupune de a lua în considerare o investigație prin ecocardiografie de la 6 până la 12 luni după terminarea terapiei și la fiecare 5 ani pentru a detecta cardiomiopatia indusă, disfuncția valvulară și boala pericardului [38].

Patologia pericardului

Ecocardiografia este modalitatea imagistică de primă linie pentru evaluarea funcției diastolice, a interdependenței ventriculare și a dovezilor presiunii intracardice crescute în cadrul unei efuzii pericardice, astfel fiind utilă în detectarea cât și monitorizarea bolilor de pericard. Cel mai frecvent patologia pericardului este indusă de radioterapie, incidența pericarditei și a efuziunii pericardice poate fi de până la 20% și, respectiv, 36% [39]. Cordul este un organ radiosensibil, expunerea radioactivă trebuie redusă la maxim posibil deoarece nu există o doză certă de siguranță. Actualmente noul ghid pe Cardio-oncologie din 2022 recomandă aprecierea riscului radioterapiei în baza dozei medii cardiace și nu a dozei de radiație prescrisă, ce nu poate reflecta cu acuratețe doza de expunere a inimii. Conform aceluiași ghid, pacientul poate fi considerat cu risc scăzut când se expune o parte redusă a inimii la o doză medie cardiacă redusă. La o doză prescrisă ≥ 35 Gy, doza medie cardiacă nu poate fi apreciată, date limitate despre expunerea cardiacă la un așa regim nu permit de a face diferență

între riscul înalt și foarte înalt. Astfel, o ecocardiografie transtoracală inițială trebuie luată în considerare la pacienții cu boli cardiovasculare precedente radio-terapiei la un volum ce cuprinde cordul în câmpul de acțiune.

Limitele ecocardiografiei

În ciuda studiilor multiple din laboratoarele de cercetare care indică reproductibilitate, repetabilitate și fiabilitate adecvată pentru parametrii ecocardiografici folosiți, poate exista totuși încă o variabilitate temporală în măsurarea FE VS care poate fi de la 8% la 10% pentru ecocardiografia 2D. [40].

Sa demonstrat că utilizarea unor metode mai complexe, deși acum automatizate, de evaluare cardiacă, cum ar fi metoda 3D, îmbunătățește acuratețea și reproductibilitatea, dar este posibil să nu fie disponibilă pe scară largă în toate clinicile. În plus, utilizarea unei substanțe de contrast poate oferi mai multă fiabilitate decât imagistica prin 3D pentru evaluările clinice în afara clinicilor de bază. Interpretabilitatea și utilitatea unei evaluări cuprinzătoare a ecoului se bazează pe achiziția adecvată a imaginii, care poate fi afectată negativ de obiceiul corpului sau de comorbidități, cum ar fi boala pulmonară.

În această situație, ar fi oportun să se ia în considerare alte modalități de imagistică, cum ar fi RMN-ul cardiac, pentru a evalua semnele de cardiotoxicitate. [41].

Concluzii

Asociația de Insuficiență Cardiacă și Societatea Internațională de Cardio-Oncologie au elaborat un scor de risc care conține 7 categorii: boli cardiovasculare precedente, date imagistice cardiace, biomarkeri cardiaci, vârsta și factori de risc cardiovascular, tratament antitumoral, expuneri precedente la tratament cardiotoxic, stil de viață. Scorul dat a fost elaborat pentru 6 tipuri de medicație și nu pot fi extrapolat pentru alte tipuri de cancer, astfel în baza evaluării pacienților după acest scor de risc se obțin 4 categorii – risc scăzut, moderat, înalt și foarte înalt. Categoriile de risc fiind folosite ulterior la aprecierea periodicității evaluării ecocardiografice de-alungul desfășurării tratamentului anti-tumoral. O ecocardiografie comprehensivă (aprecierea volumelor și a masei miocardice a ventriculului stâng, GLS, parametrii funcției diastolice ventriculare stângi, dimensiunile ventriculului drept, TAPSE, variația procentuală a ariei ventriculului drept, funcția sistolică longitudinală exprimată prin S' lateral, aria atriului drept, viteza maximă de regurgitare a valvei tricuspide) se recomandă la toți pacienții cu cancer cu risc înalt și foarte înalt pentru toxicitate cardiovasculară până la debutul terapiei anti-tumorale.

Ecocardiografia transtoracală este metoda preferată pentru stratificarea inițială a riscului: evaluarea cantitativă a funcției ventriculului stâng și a ventriculului drept, dilatarea camerelor cardiace, hipertrofia ventriculară stânga, dereglări de kinetică locală, disfuncția diastolică, patologia valvulară, presiunea arterială pulmonară, patologia pericardului. Ecocardiografia prin 3D este de preferință pentru FE VS și a volumelor cardiace. GLS este recomandat pentru detectarea afectării sistolice precoce, în particular pentru pacienții cu risc moderat și înalt, iar testele funcționale ecocardiografice de apreciere a ischemiei miocardice ar trebui efectuate la pacienții simptomatici dacă există suspiciune a patologiei coronariene, în special până la inițierea terapiei cu potențial toxic vascular.

Bibliografie

1. Lee Chuy K, Yu AF. Cardiotoxicity of Contemporary Breast Cancer Treatments. *Curr Treat Options Oncol*. 2019 May 9; 20(6):51.
2. Thandra, K.C., Barsouk, A., Saginala, K., Padala S.A., et.al. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med. Sci*. 2021; 9:5.
3. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin*. 2018; 68, 394–424.
4. Sibo Tian, Kim M. Hirshfield, Salma K. Jabbour, Deborah Toppmeyer, Bruce G. Haffty, Atif J. Khan, and Sharad Goyal. Serum Biomarkers for the Detection of Cardiac Toxicity after Chemotherapy and Radiation Therapy in Breast Cancer Patients. *Front Oncol*. 2014; 4: 277.
5. Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J* 2013;34:1102–11.
6. Juan Carlos Plana, Maurizio Galderisi, Ana Barac, Michael S. Ewer, Bonnie Ky, Marielle Scherrer-Crosbie. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, Volume 15, Issue 10, 1 October 2014, Pages 1063–1093.
7. John V. McGowan, Robin Chung, Angshuman Maulik, Izabela Piotrowska, J. Malcolm Walker, and Derek M. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardio-vasc Drugs Ther*. 2017; 31(1): 63–75.
8. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J* 2022; 43:280–299.
9. Alexander R Lyon, Teresa López-Fernández, Liam S Couch, Riccardo Asteggiano, et.al., ESC Scientific Document Group, 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic

Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, 2022; 43 (41): 4243–4244.

10. Marijke Linschoten, Janine A M Kamphuis, Anna van Rhenen et. al. Cardiovascular adverse events in patients with non-Hodgkin lymphoma treated with first-line cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) or CHOP with rituximab (R-CHOP): a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Haematology* 2020; 7 (4): e295–e308.

11. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J* 2022; 43:280–299.

12. Procter M, Suter TM, de Azambuja E, Dafni U, van Dooren V, Muehlbauer S, et al. Longer-Term Assessment of Trastuzumab-Related Cardiac Adverse Events in the Herceptin Adjuvant (HERA) Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28:3422–8.

13. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, et al. Protective Effects of Carvedilol Against Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48:2258–62.

14. de Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, Agbor-Tarh D, Metzger-Filho O, Steinseifer J, et al. Trastuzumab-Associated Cardiac Events at 8 Years of Median Follow-Up in the Herceptin Adjuvant Trial (BIG 1-01). *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 20; 45–46

15. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE, Ewer M, Keefe D, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2–overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology*. 2005; 23:7811–9.

16. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, Hartikainen J. Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients. *Br J Cancer*. 2002; 86 (11):1697–1700.

17. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol*. 2002; 13(5):699–709.

18. Shah AM, Solomon SD. Myocardial deformation imaging: current status and future directions. *Circulation*. 2012; 125:e244–8.

19. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JV, Swedberg K, Yusuf S, et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation*. 2005; 112:3738–44.

20. Altena R, Perik PJ, van Veldhuisen DJ, de Vries EGE, Gietema JA. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. *Lancet Oncology*. Elsevier Ltd; 2009 (10): 391–9.

21. Khan AA, Ashraf A, Singh R, Rahim A, Rostom W, Hussain M, Renner I, Collins NJ. Incidence, time of occurrence and response to heart failure therapy in patients with anthracycline cardiotoxicity. *Intern Med J*. 2017; 47:104–109.

22. Prajith Jeyaprakash, Sukhmandeep Sangha, Katherine Ellenberger, Shanthosh Sivapathan, Faraz Pathan and Kazuaki Negishi. Cardiotoxic Effect of Modern Anthracycline Dosing on Left Ventricular Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo Arms From Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10:e018802.

23. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020;22:1504–1524.

24. Verdonschot JA, Merken JJ, Brunner-La Rocca HP, Hazebroek MR, Eurlings C, Thijssen E, Wang P, Weerts J, van Empel V, Schummers G, Schreckenber M, van den Wijngaard A, Lumens J, Brunner HG, Heymans SR, Krapels IP, Knackstedt C. Value of speckle tracking-based deformation analysis in screening relatives of patients with asymptomatic dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:549–558.

25. Baron T, Berglund L, Hedin EM, Flachskampf FA. Test-retest reliability of new and conventional echocardiographic parameters of left ventricular systolic function. *Clin Res Cardiol* 2019;108:355–365.

26. Charbonnel C, Convers-Domart R, Rigaudeau S, Taksin AL, Baron N, Lambert J, Ghez S, Georges JL, Farhat H, Lambert J, Rousselot P, Livarek B. Assessment of global longitudinal strain at low-dose anthracycline-based chemotherapy, for the prediction of subsequent cardiotoxicity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18:392–40.

27. Santoro C, Esposito R, Lembo M, Sorrentino R, De Santo I, Luciano F, Casciano O, Giuliano M, De Placido S, Trimarco B, Lancellotti P, Arpino G, Galderisi M. Strain-oriented strategy for guiding cardioprotection initiation of breast cancer patients experiencing cardiac dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; 20:1345–1352.

28. Negishi T, Thavendiranathan P, Negishi K, Marwick TH; SUCCOUR Investigators. Rationale and design of the Strain Surveillance of Chemotherapy for Improving Cardiovascular Outcomes: the SUCCOUR Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11:1098–1105.

29. Zhang KW, Finkelman BS, Gulati G, Narayan HK, Upshaw J, Narayan V, Plappert T, Englefield V, Smith AM, Zhang C, Hundley WG, Ky B. Abnormalities in 3-dimensional left ventricular mechanics with anthracycline chemotherapy are associated with systolic and diastolic dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11:1059–1068.

30. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, et al. Assessment of prognostic value of left ventricular global longitudinal

strain for early prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2019; 4:1007–1018.

31. Upshaw J.N., Finkelman B., Hubbard R.A., Smith A.M., Narayan H.K., Arndt L., Domchek S., DeMichele A., Fox K., Shah P., et al. Comprehensive Assessment of Changes in Left Ventricular Diastolic Function With Contemporary Breast Cancer Therapy. *Pt 2JACC Cardiovasc. Imaging*. 2020;13:198–210.

32. Mincu RI, Lampe LF, Mahabadi AA, Kimmig R, Rassaf T, Totzeck M. Left Ventricular Diastolic Function Following Anthracycline-Based Chemotherapy in Patients with Breast Cancer without Previous Cardiac Disease-A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021;10(17):3890.

33. Reema T, Boddicker N, Martinez J, et. al. Evaluating Diastolic Function by Echocardiography in a Prospective Cohort of Patients with Hodgkin (HL) and Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) Who Received Anthracycline-Based Chemotherapy. *Circulation*. 2021; 144:A10607.

34. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., Ewer M.S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I.A., Agler D.A., Badano L.P., et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2014;27:911–939.

35. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F., 3rd, Dokainish H., Edvardsen T., Flachskampf F.A., Gillebert T.C., Klein A.L., Lancellotti P., et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2016; 17:1321–1360.

36. Desai MY, Windecker S, Lancellotti P, et al. Prevention, diagnosis, and management of radiation-associated cardiac disease: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(7):905 – 927.

37. Negishi T, Miyazaki S, Negishi K. Echocardiography and cardio-oncology. *Heart Lung Circ*. 2019; 28(9):1331 – 1338.

38. Negishi T, Miyazaki S, Negishi K. Echocardiography and cardio-oncology. *Heart Lung Circ*. 2019; 28(9):1331 – 1338.

39. Quintana RA, Bui LP, Moudgil R, et al. Speckle-tracking echocardiography in cardio-oncology and beyond. *Tex Heart Inst J*. 2020; 47(2):96 – 107.

40. Khouri MG, Ky B, Dunn G, et al. Echocardiography core laboratory reproducibility of cardiac safety assessments in cardio-oncology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018; 31(3):361 – 371.e3.

41. Lenihan, Daniel, J. et al. *The Washington Manual of Cardio-Oncology*. Available from: Wolters Kluwer, Wolters Kluwer Health, 2021; 8 – 16.