



ARTIGO ORIGINAL

## Importância da deformação longitudinal na deteção da cardiotoxicidade induzida por quimioterapia e na identificação de padrões específicos de afetação segmentar



Guilherme Portugal<sup>a,\*</sup>, Luísa Moura Branco<sup>a</sup>, Ana Galrinho<sup>a</sup>, Miguel Mota Carmo<sup>a</sup>, Ana Teresa Timóteo<sup>a</sup>, Joana Feliciano<sup>a</sup>, João Abreu<sup>a</sup>, Sónia Duarte Oliveira<sup>a</sup>, Lurdes Batarda<sup>b</sup>, Rui Cruz Ferreira<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Marta, Centro Hospitalar Lisboa Central, EPE, Lisboa, Portugal

<sup>b</sup> Serviço de Oncologia Médica, Hospital de Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Lisboa, Portugal

Recebido a 10 de fevereiro de 2016; aceite a 22 de junho de 2016

Disponível na Internet a 7 de dezembro de 2016

### PALAVRAS-CHAVE

Deformação longitudinal global;  
Cardiotoxicidade;  
Trastuzumab

### Resumo

**Introdução e objetivos:** A avaliação seriada da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) é o padrão de referência na vigilância da cardiotoxicidade induzida por quimioterapia (CIT). A avaliação da deformação longitudinal com técnicas de *speckle tracking* permite uma avaliação mais detalhada da contractilidade miocárdica. O objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre a deformação longitudinal global (GLS) e regional e a incidência de CIT.

**Métodos:** Foram incluídos 158 pacientes num estudo prospetivo observacional de doentes com neoplasia da mama submetidos a quimioterapia com antraciclina, com ou sem terapêutica adjuvante com trastuzumab. Foi efetuada uma monitorização ecocardiográfica seriada de parâmetros de função sistólica e diastólica, incluindo a avaliação da deformação miocárdica longitudinal bidimensional. A incidência de CIT foi definida como uma diminuição da FEVE para valor < 53%, de acordo com o documento de consenso da Sociedade Europeia de Imagiologia Cardiovascular (EACVI). Os doentes foram classificados como tendo deterioração da contractilidade miocárdica para um valor de GLS menos negativo que -18%, de acordo com os critérios da EACVI.

**Resultados:** Durante um período de seguimento médio de 5,4 meses (1-48 meses), a incidência de CIT foi de 18,9%. Na população global observou-se uma deterioração significativa do GLS durante o tratamento com quimioterapia ( $-20,1 \pm 3,5\%$  versus  $18,7 \pm 3,4\%$ ,  $p = 0,001$ ), com compromisso do GLS detetado durante em algum período do seguimento em 61,4% dos doentes. Esta

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [gfportugal@gmail.com](mailto:gfportugal@gmail.com) (G. Portugal).

deterioração foi mais marcada no subgrupo de doentes com CIT (GLS:  $-17,2 \pm 2,5\%$ ,  $p=0,02$ ). Na análise regional da deformação longitudinal, verificou-se compromisso da contractilidade envolvendo preferencialmente os segmentos septais (seis em seis) e parede anterior (dois em três). Por regressão logística multivariada, o compromisso do GLS esteve independentemente associado ao desenvolvimento de CIT (*odds ratio* 4,88, IC 1,32-18,0,  $p=0,017$ ).

**Conclusões:** O compromisso da deformação longitudinal é frequente em doentes submetidos a quimioterapia e mostrou um padrão de distribuição predominante a nível septal e anterior. A degradação da GLS foi um preditor independente de CIT.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

## KEYWORDS

Global longitudinal strain;  
Cardiotoxicity;  
Trastuzumab

## Global and regional patterns of longitudinal strain in screening for chemotherapy-induced cardiotoxicity

### Abstract

**Introduction:** Serial echocardiographic assessment of left ventricular ejection fraction (LVEF) is the gold standard in screening for chemotherapy-induced cardiotoxicity (CIC). Measurement of myocardial deformation using speckle tracking enables more detailed assessment of myocardial contractility. The aim of this study was to determine the relationship between global and regional longitudinal strain and CIC.

**Methods:** This was a prospective study of 158 breast cancer patients undergoing chemotherapy with anthracyclines with or without adjuvant trastuzumab who underwent serial monitoring by transthoracic echocardiography with assessment of myocardial deformation. CIC was defined as a decrease in LVEF to  $<53\%$ . Global longitudinal strain (GLS) was estimated using EchoPAC BT12 software on a GE Vivid E9 cardiac ultrasound system. Patients were classified according to the 2015 ASE/EACVI criteria as having impaired myocardial deformation when GLS was reduced (less negative), with a cutoff of  $-18\%$ .

**Results:** During a mean follow-up of 5.4 months (1-48 months), the incidence of CIC was 18.9%. A decrease in GLS was observed during follow-up for the entire cohort (baseline GLS  $-20.1 \pm 3.5\%$  vs.  $-18.7 \pm 3.4\%$  at last follow-up assessment,  $p=0.001$ ). A total of 97 patients (61.4%) were observed to have impaired myocardial deformation ( $GLS \geq 18\%$ ) at some point during follow-up. This decrease was more significant in patients who eventually developed CIC (GLS  $-17.2 \pm 2.5\%$ ,  $p=0.02$ ). On analysis of regional strain, impaired contractility was observed in the septal (6 out of 6) and anterior (2 out of 3) segments. Multivariate logistic regression showed that patients who developed impaired longitudinal strain had a 4.9-fold increased risk of developing CIC (*odds ratio* 4.88, confidence interval 1.32-18.0,  $p=0.017$ ).

**Conclusions:** Worsening of myocardial deformation as assessed by speckle tracking is common in breast cancer patients undergoing chemotherapy, with predominantly septal and anterior wall involvement. Impaired myocardial deformation was independently associated with increased incidence of CIC.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introdução

As antraciclina e, mais recentemente, o trastuzumab, um anticorpo monoclonal dirigido ao recetor HER2, são rotineiramente utilizados no tratamento da neoplasia da mama<sup>1,2</sup>. No entanto, rapidamente se reconheceu que a utilização destes fármacos pode levar à degradação da função sistólica do ventrículo esquerdo, avaliada através da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e à instalação clínica de insuficiência cardíaca<sup>3-5</sup>. De facto, a cardiotoxicidade induzida por fármacos de quimioterapia (CIT) é um dos principais determinantes de prognóstico em

sobreviventes a neoplasia da mama<sup>6,7</sup>, embora apenas um pequeno subgrupo de doentes expostos a estas terapias vem a desenvolver CIT, com uma incidência descrita entre 3-12% para terapia isolada com antraciclina e até 28% em combinação com trastuzumab.

Neste contexto, são necessárias estratégias eficazes para a monitorização e deteção atempada da CIT, com especial foco na melhor compreensão dos mecanismos de degradação da contractilidade miocárdica.

A tecnologia de *speckle tracking*, hoje disponível comercialmente numa variedade de dispositivos de ecocardiografia, permite uma avaliação da deformação do miocárdio nos seus

diferentes componentes – longitudinal, radial e circunferencial. De facto, a deterioração da deformação longitudinal global (GLS) em pacientes com fração de ejeção preservada está associada à incidência de eventos adversos cardiovasculares numa variedade de contextos clínicos<sup>8,9</sup>.

O objetivo dos autores foi caracterizar a evolução da contractilidade miocárdica, conforme avaliado pela deformação longitudinal regional e GLS, em doentes submetidos a quimioterapia no tratamento de neoplasia da mama. Adicionalmente, procurou-se estabelecer se a observação de alterações da contractilidade miocárdica, precedendo a descida da FEVE, permite prever o desenvolvimento de CIT.

## Métodos

### Desenho do estudo

Foi efetuado um estudo prospetivo observacional de pacientes com neoplasia da mama submetidos a quimioterapia com antraciclina, com dose programada  $\geq 240$  mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina ou equivalente, com ou sem imunoterapia adjuvante, entre junho de 2011 e outubro de 2015. A referenciação dos doentes foi efetuada a partir do serviço de oncologia do centro hospitalar. Foram incluídos todos os doentes referenciados para avaliação ecocardiográfica prévia ao início da quimioterapia, e seguidos durante o decurso do tratamento de quimioterapia com antraciclina. Foram excluídos os doentes que referissem antecedente pessoal de patologia cardíaca, ou com achados com significado patológico no ecocardiograma inicial, definida como FEVE < 53%, diâmetro telediastólico do VE > 60 mm, espessura das paredes do VE > 12 mm, insuficiência valvular moderada ou grave ou presença de cardiopatia congénita. Foram recolhidos dados demográficos, da terapêutica antineoplásica em curso, bem como referentes às variáveis ecocardiográficas.

### Aquisição ecocardiográfica e pós-processamento

A avaliação ecocardiográfica inicial e de seguimento foram realizadas de acordo com a indicação clínica estabelecida pelo oncologista. Os ecocardiogramas foram efetuados num aparelho Vivid 9 ou Vivid 7 da marca GE. Os doentes efetuaram aquisições ecocardiográficas nos planos parasternal longo-eixo e curto-eixo, bem como apical quatro câmaras, duas câmaras e três câmaras. Um subgrupo de doentes (99 pacientes, 63,1%) foi também submetido a análise com Doppler tecidual. A FEVE foi avaliada com utilização do método de Simpson biplanar.

A análise de deformação longitudinal foi efetuada *off-line* após aquisição das incidências apical três câmaras, duas câmaras e quatro câmaras, utilizando um algoritmo semiautomático disponível no *software* EchoPAC BT 12. Os resultados para a deformação longitudinal foram analisados como avaliação regional, utilizando um modelo de 18 segmentos, e a média destes 18 segmentos foi usada para calcular a GLS. A variabilidade interobservador e intraobservador da avaliação da deformação longitudinal em pacientes submetidos a quimioterapia com antraciclina já foi previamente reportada<sup>10</sup>.

## Definições

A CIT foi definida como uma redução da FEVE abaixo de 53%, de acordo com os critérios do documento de consenso de 2014 para avaliação multimodal em doentes adultos submetidos a quimioterapia da Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE) e a Associação Europeia de Imagiologia Cardiovascular (EACVI)<sup>11</sup>. Relativamente à GLS, esta foi definida como estando alterada (menos negativa), utilizando o limiar recomendado pela ASE/EACVI para o EchoPAC BT 12 de -18%<sup>12</sup>.

## Análise estatística

A análise da variação da FEVE e GLS e segmentar foi efetuada comparando o ecocardiograma basal e os ecocardiogramas efetuados durante o seguimento. No caso de existir mais do que um ecocardiograma no período de seguimento, foi utilizado o valor correspondente à maior variação das variáveis estudadas.

Para estudar as variáveis preditoras de CIT, utilizou-se uma análise de regressão logística para a variável dependente de incidência de CIT durante o seguimento, sendo incluídas no modelo variáveis referentes aos dados demográficos, ecocardiograma basal, terapêutica antineoplásica e a presença ou ausência de compromisso do GLS durante o seguimento precedendo o desenvolvimento de CIT. As variáveis com valor de  $p < 0,05$  em análise univariada foram incluídas num modelo multivariado.

A comparação entre variáveis contínuas com distribuição normal foi efetuada com recurso ao teste de t de Student. A comparação entre variáveis categóricas foi efetuada utilizando o teste de qui-quadrado. Considerou-se um valor  $p < 0,05$  como sendo estatisticamente significativo.

## Resultados

### Caracterização da população e seguimento ecocardiográfico

Um total de 165 mulheres foram avaliadas, sendo excluídas sete doentes com disfunção VE no ecocardiograma basal, sendo incluídos 158 doentes na análise final. Observou-se uma duração de seguimento média de 5,4 meses (1-48 meses), com tempo de avaliação total de 71,1 pessoa-ano. Todos os pacientes realizaram no mínimo dois estudos ecocardiográficos, tendo em média efetuado 3,6 ecocardiogramas, com um intervalo médio entre exames de 107 dias.

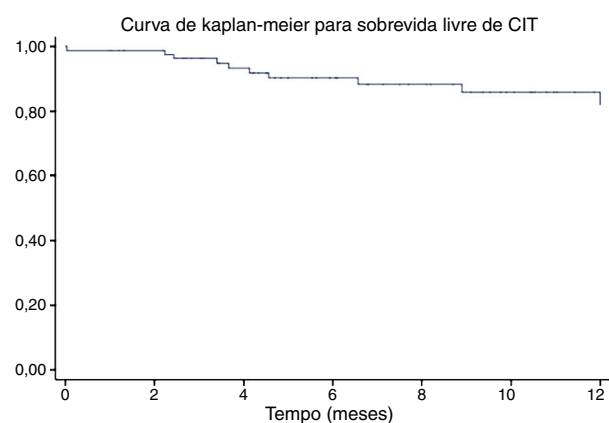
A idade média foi de 54,6 anos  $\pm$  12,9 anos, com 33% dos doentes submetidos a imunoterapia e 16,5% dos doentes submetidos a radioterapia. As variáveis ecocardiográficas basais estão descritas na [Tabela 1](#). Não se observaram óbitos de causa cardiovascular.

### Incidência de CIT durante o seguimento

A definição de CIT foi previamente referenciada nos métodos. A incidência de CIT na população estudada durante o período de seguimento foi de 18,9% ([Figura 1](#)); observou-se uma maior incidência de CIT no subgrupo de doentes

**Tabela 1** Características basais

Idade (anos)	54,6±12,9	
Sexo feminino	158 (100%)	
Quimioterapia com antraciclina	158 (100%)	
Imunoterapia	52 (33%)	
Radioterapia	26 (16,5%)	
Duração de seguimento (meses)	5,4 (1-48 meses)	
Óbito de causa oncológica	4 (2,5%)	
Variáveis ecocardiográficas	Média	Desvio padrão
Diâmetro telediastólico VE (mm)	48,5	6,3
Diâmetro telessistólico VE (mm)	29,0	5,6
Fração de encurtamento (%)	40,1%	9,2%
FEVE (%)	62,0%	8,4%
Volume telediastólico VE (mL)	75,6	23
Volume telessistólico VE (mL)	28,6	14,6
Velocidade onda E transmitral (cm/s)	75,7	20,6
Velocidade onda A transmitral (cm/s)	79,3	19,2
Rácio E/A	0,99	0,33
S' septal (cm/s)	7,47	1,77
S' lateral (cm/s)	8,89	2,45
S' tricúspide (cm/s)	12,5	2,5
Rácio E/e'	9,2	2,9

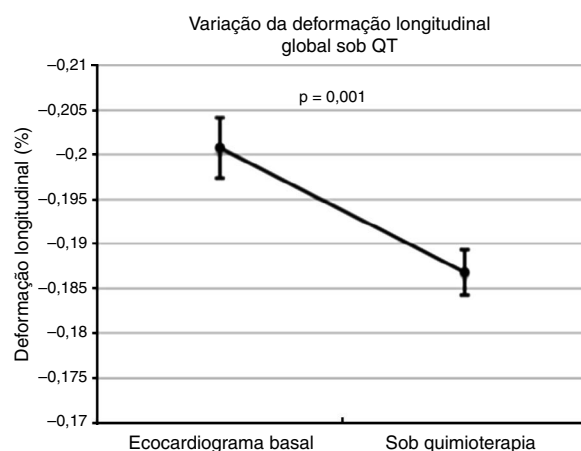
**Figura 1** Sobrevida livre de cardiotoxicidade induzida por quimioterapia (CIT).

submetidos em simultâneo a terapêutica com trastuzumab (38,1 versus 11,7%,  $p=0,001$ ).

### Deformação longitudinal global

Durante o seguimento verificou-se um agravamento significativo da GLS, passando de um valor basal de  $-20,1 \pm 3,5\%$  para  $-18,7 \pm 3,4\%$  (Figura 2,  $p=0,001$ , t de Student). Esta deterioração foi mais marcada no subgrupo de doentes que desenvolveram CIT (GLS  $-17,2 \pm 2,5\%$ ,  $p=0,02$ ). Considerando toda a população, observou-se compromisso contractilidade miocárdica numa proporção significativa dos doentes, com agravamento da GLS ultrapassando o limiar de  $-18\%$  em 61,4% dos doentes (97 doentes).

Dos 97 doentes em que se verificou agravamento da deformação longitudinal, 27 acabaram por desenvolver CIT,

**Figura 2** Evolução da deformação longitudinal global no ecocardiograma basal e sob quimioterapia para a população global de doentes. Observa-se uma deterioração da deformação longitudinal global sob quimioterapia. O valor central representa o valor de GLS médio; as barras de erro representam o intervalo de confiança de 95% para o erro padrão. QT: quimioterapia.**Tabela 2** Caracterização de desenvolvimento de CIT e compromisso da deformação longitudinal durante seguimento

	Sem CIT	CIT	Total
Deformação longitudinal preservada	58 (36,7%)	3 (1,9%)	61 (38,6%)
Agravamento da deformação longitudinal	70 (44,3%)	27 (17,1%)	97 (61,4%)
Total	128 (81,0%)	30 (18,9%)	158 (100%)

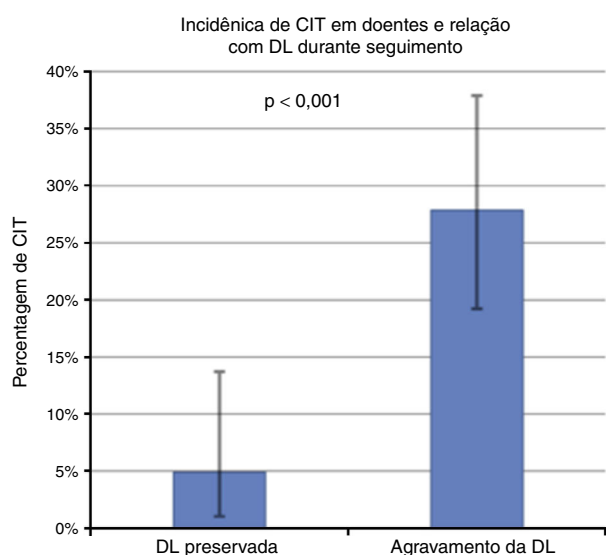
enquanto que apenas 3 em 61 doentes com deformação longitudinal preservada desenvolveram CIT (27,8 versus 4,9%,  $p<0,001$ , qui-quadrado; Tabela 2, Figura 3); nos doentes que desenvolveram agravamento do GLS e posteriormente CIT, a CIT foi precedida pelo agravamento do GLS numa média de 101 dias. Por regressão logística, o agravamento da GLS esteve associado a uma incidência aumentada de CIT (odds ratio [OR] 7,45, intervalo de confiança 2,15-25,8,  $p=0,002$ ). Numa análise multivariada, as duas variáveis independentemente associadas à incidência de CIT foram a imunoterapia (OR 3,14, IC 1,21-8,2,  $p=0,018$ ) e a diminuição da GLS para o *cut-off* de  $-18\%$  (OR 4,88, IC 1,32-18,0,  $p=0,017$ ) – Tabela 3. Uma análise de subgrupo excluindo doentes submetidos a imunoterapia também mostrou resultados semelhantes para o risco de desenvolver CIT, caso se verificasse deterioração da GLS (OR 6,24, IC 1,32-29,3,  $p=0,020$ ).

### Deformação longitudinal regional

Foi possível determinar a deformação longitudinal regional em 93,1% dos segmentos analisados, com menor sucesso no segmento laterobasal (86,1%) e posterobasal (81,4%). Quando comparado ao ecocardiograma basal, nos ecocardiogramas efetuados sob terapêutica observou-se uma

**Tabela 3** Análise univariada e multivariada de preditores de CIT

	Análise univariada	p =	Análise multivariada	p =
Idade	Odds ratio (OR) 1,01 CI 0,95-1,05	0,832		
Trastuzumab	OR 4,33 CI 1,87-10,1	0,001	OR 3,14 IC 1,21-8,2	0,018
Radioterapia	OR 2,47 CI 0,90-6,82	0,079		
Volume telediastólico	OR 0,99 CI 0,97-1,02	0,665		
Fração de ejeção	OR 0,01 CI 0,00-8,96	0,186		
Desenvolvimento de compromisso de GLS (> -18%)	OR 7,45 CI 2,15-25,83	0,002	OR 4,88 IC 1,32-18,0	0,017

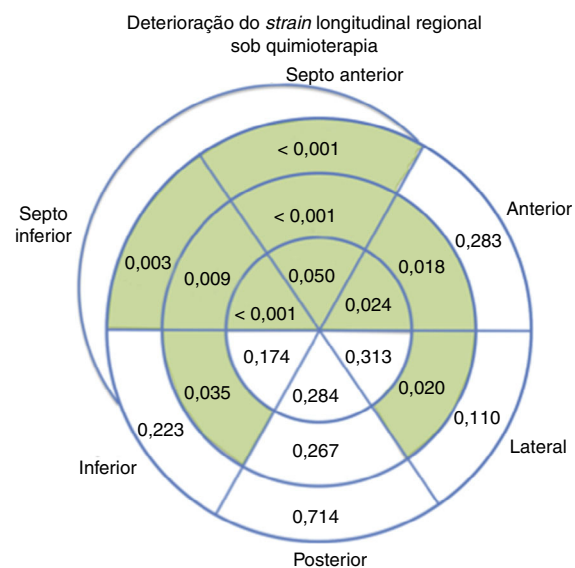


**Figura 3** Incidência de CIT após estratificação por doentes, em que se verificou ou não deterioração da deformação longitudinal global. Nos doentes com agravamento da DL durante seguimento existe uma incidência significativamente maior de CIT. As barras de erro representam o intervalo de confiança de 95% calculado através do método binomial. CIT: cardiotoxicidade induzida por quimioterapia; DL: deformação longitudinal.

deterioração da deformação longitudinal regional em dez de 18 segmentos do VE (**Figura 4**).

## Discussão

Neste estudo prospetivo de avaliação ecocardiográfica com deformação longitudinal em doentes com neoplasia da mama submetidos a quimioterapia (QT), o principal achado foi uma associação independente entre a deterioração da GLS com FEVE preservada e a incidência de CIT. De facto, nos doentes com deterioração do GLS (valor menos negativo que -18%), a incidência de CIT foi muito elevada (28,7%). Embora um valor de GLS preservado não tenha excluído o desenvolvimento de CIT na nossa população, trata-se de um achado que indica um prognóstico mais favorável do ponto de vista



**Figura 4** Deterioração da deformação regional sob quimioterapia com antraciclina. Os segmentos em que se verificou uma deterioração significativa da deformação regional (teste t de Student) estão codificados a verde.

da função cardiovascular, apresentando estes doentes uma probabilidade 4,9 vezes menor de desenvolver CIT.

Tanto quanto é conhecimento dos autores, este é o estudo com maior número de doentes alguma vez realizado na avaliação da deformação longitudinal na cardiotoxicidade induzida por fármacos antineoplásicos<sup>13</sup>. A nossa população de doentes é semelhante às avaliadas em estudos prévios de cardiotoxicidade em doentes com neoplasia da mama<sup>14,15</sup>, sugerindo que os nossos dados podem ser utilizados para identificar um subgrupo de alto risco para desenvolvimento de CIT.

Durante o decurso da quimioterapia com antraciclina observámos uma deterioração da GLS, com a maioria dos doentes apresentando pelo menos uma avaliação ecocardiográfica com GLS abaixo do limiar da normalidade. Esta observação sugere a presença de lesão subclínica da contractilidade miocárdica, mesmo em doentes que não

desenvolvem CIT, observação suportada por estudos prévios com Doppler tecidual<sup>16,17</sup>.

A utilização da análise segmentar da deformação longitudinal parece viável nesta população, com análise bem-sucedida em 93,1% dos segmentos avaliados, correspondendo em média a 17 de 18 segmentos por doente. Observou-se uma deterioração progressiva da deformação regional sob quimioterapia, sendo que esta deterioração envolveu principalmente os segmentos do septo interventricular (seis em seis) e da parede anterior, poupando a parede posterior e a maioria dos segmentos das outras paredes. Este envolvimento preferencial do septo já foi previamente descrito na avaliação ecocardiográfica com avaliação visual da cinética segmentar<sup>18</sup>, bem como por RMN cardíaca<sup>19</sup>. Este achado é também concordante com um estudo previamente publicado que refere compromisso da deformação longitudinal na parede septal, anteroseptal, anterolateral e apical em 27 doentes submetidos a quimioterapia com antraciclinas<sup>15</sup>. Embora este achado deva ser validado em estudos futuros, o reconhecimento deste padrão de envolvimento septal e anterior poderá ser útil na monitorização da cardiotoxicidade associada à QT.

O interesse na deformação longitudinal e em técnicas precoces de deteção de lesão subclínica, neste contexto, é sublinhado pelo facto de até 58% dos doentes com CIT não recuperarem uma função sistólica normal<sup>5</sup>. Embora já existam estudos multicêntricos<sup>20,21</sup> e uma meta-análise recente<sup>13</sup>, suportando a utilização de técnicas de *speckle tracking* na monitorização da cardiotoxicidade por antraciclinas e trastuzumab, estas ainda não são utilizadas de forma regular na prática clínica. Os resultados deste estudo estão em linha com os resultados previamente descritos, reforçando o valor da deformação longitudinal tanto na avaliação da cardiotoxicidade subclínica como na sinalização de doentes de alto risco para desenvolvimento de CIT.

Existem algumas limitações a este estudo. O facto de os ecocardiogramas terem sido efetuados por indicação clínica, ao invés de intervalos previamente estabelecidos, pode ter levado à ausência de dados ecocardiográficos que de outra forma teriam sido colhidos de forma sistemática em intervalos pré-definidos. A duração média de seguimento rondou os seis meses, sendo essa a duração habitual da vigilância ecocardiográfica clínica durante tratamento com fármacos cardiotoxícos; no entanto, observou-se alguma heterogeneidade na duração de seguimento, que variou entre 1-48 meses. Por essa razão, utilizou-se como evento de interesse o desenvolvimento de CIT em qualquer momento durante o seguimento, e não aos três ou seis meses, uma vez que na prática clínica este é o evento relevante, independentemente do período que decorreu entre a QT e a CIT. No entanto, esta abordagem poderá ter levado à subestimação da incidência de CIT em doentes com duração de seguimento mais curto, nos quais a exposição à terapêutica com antraciclinas pode não ter ainda atingido uma dose cumulativa suficiente para levar a degradação da função VE.

Outra limitação prende-se com o facto de um terço dos doentes apresentar neoplasia da mama HER2 positiva e ter efetuado terapêutica concomitante com trastuzumab, o que limita a generalização destes resultados para doentes sob terapia isolada com antraciclinas. No entanto, uma análise de subgrupo incluindo apenas os doentes submetidos

a monoterapia com antraciclinas mostrou resultados semelhantes ao grupo total. Finalmente, não temos informação relativa à terapêutica farmacológica empregue para a prevenção ou tratamento da cardiotoxicidade, pelo que a interpretação dos resultados deverá ter este aspeto em conta.

## Conclusões

A contractilidade miocárdica, conforme avaliada por GLS, agravou-se na maioria dos doentes submetidos a quimioterapia por neoplasia da mama. Esta deterioração parece ter um padrão de envolvimento preferencial do septo interventricular e parede anterior. O agravamento da GLS em doentes com fração de ejeção preservada associou-se de forma independente à incidência de CIT, podendo pois considerar-se como um detetor mais precoce da cardiotoxicidade do que o cálculo apenas da fração de ejeção para a monitorização, como é classicamente preconizado.

## Responsabilidades éticas

**Proteção de pessoas e animais.** Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

**Confidencialidade dos dados.** Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

**Direito à privacidade e consentimento escrito.** Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

1. Tan C, Tasaka H, Yu KP, et al. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. *Cancer*. 1967;20:333-53.
2. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:236-44.
3. Di Marco A, Gaetani M, Scarpinato B. Adriamycin: a new antibiotic with antitumor activity. *Cancer Chemother Rep*. 1969;53:33-7.
4. Abu-Khalaf MM, Juneja V, Chung GG, et al. Long-term assessment of cardiac function after dose-dense and -intense sequential doxorubicin (A), paclitaxel (T), and cyclophosphamide (C) as adjuvant therapy for high risk breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;104:341-9.
5. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol*. 2007;25:3525-33.
6. Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, et al. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2005;23:8597-605.

7. Hooning MJ, Botma A, Aleman BMP, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:365–75.
8. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, et al. Prognostic importance of impaired systolic function in heart failure with preserved ejection fraction and the impact of spironolactone. *Circulation.* 2015;132:402–14.
9. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:351–69, quiz 453–455.
10. Mavinkurve-Groothuis AMC, Weijers G, Groot-Loonen J, et al. Interobserver, intraobserver and inpatient reliability scores of myocardial strain imaging with 2-d echocardiography in patients treated with anthracyclines. *Ultrasound Med Biol.* 2009;35:697–704.
11. Plana JC, Galderisi M, Barac A, 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;27:911–39.
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:233–70.
13. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K-D, et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2751–68.
14. Elitok A, Oz F, Cizgici AY, et al. Effect of carvedilol on silent anthracycline-induced cardiotoxicity assessed by strain imaging: A prospective randomized controlled study with six-month follow-up. *Cardiol J.* 2014;2:509–15.
15. Lange SA, Jung J, Jaeck A, et al. Subclinical Myocardial Impairment Occurred in Septal and Anterior LV Wall Segments After Anthracycline-Embedded Chemotherapy and did not Worsen During Adjuvant Trastuzumab Treatment in Breast Cancer Patients. *Cardiovasc Toxicol.* 2016;16:193–206.
16. Yağci-Küpelci B, Varan A, Yorgun H, et al. Tissue Doppler and myocardial deformation imaging to detect myocardial dysfunction in pediatric cancer patients treated with high doses of anthracyclines. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2012;8:368–74.
17. Park JH, Kim YH, Hyun MC, et al. Cardiac functional evaluation using vector velocity imaging after chemotherapy including anthracyclines in children with cancer. *Korean Circ J.* 2009;39:352–8.
18. Adão R, de Keulenaer G, Leite-Moreira A, et al. Cardiotoxicity associated with cancer therapy: pathophysiology and prevention strategies. *Rev Port Cardiol.* 2013;32:395–409.
19. Thavendiranathan P, Wintersperger BJ, Flamm SD, et al. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6:1080–91.
20. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol.* 2011;107:1375–80.
21. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5:596–603.