

Utilidad de las técnicas de deformación miocárdica (*strain*) para evaluar cardiotoxicidad en pacientes con enfermedades oncológicas y tratamiento quimioterápico

Dr. Francisco L. Moreno-Martínez^{1,2} , Dr. Samuel Hernández Sarmiento³, Dra. Cristina V. del Pino Hernández³, Dr. José A. Gómez Guindal²  y Dr. Carlos E. Rodríguez Camacho² 

¹ Servicio de Cardiología, Cardiocentro Ernesto Che Guevara. Santa Clara, Villa Clara, Cuba

² Servicio de Cardiología, Hospital General de Fuerteventura Virgen de la Peña. Fuerteventura, Las Palmas, España.

³ Servicio de Oncología, Hospital General de Fuerteventura Virgen de la Peña. Fuerteventura, Las Palmas, España.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 3 de octubre de 2020

Aceptado: 26 de noviembre de 2020

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Abreviaturas

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

SLG: *strain* longitudinal global

ST-2D: *speckle-tracking* bidimensional

RESUMEN

Introducción: La evaluación de la función miocárdica es fundamental para la toma de decisiones durante el seguimiento de pacientes con enfermedades oncológicas que reciben quimioterapia. Con las técnicas de *speckle-tracking* bidimensional se puede determinar el grado de deformación de la fibra miocárdica y obtener una medida más directa de la función sistólica que la que aporta la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

Objetivo: Evaluar la función miocárdica, mediante ecocardiografía, en pacientes con enfermedades oncológicas y tratamiento quimioterápico.

Método: Se realizó un estudio descriptivo longitudinal prospectivo en 21 pacientes con diagnóstico de enfermedad oncoproliferativa e indicación de quimioterapia con trastuzumab, en el Hospital de Fuerteventura (España), entre enero de 2017 y mayo de 2020. A todos se les realizó ecocardiograma transtorácico con técnica de *speckle-tracking* (*strain* longitudinal global) antes del tratamiento y durante el seguimiento.

Resultados: Predominaron las mujeres (95,2%) con diagnóstico de cáncer de mama (90,5%) y la edad promedio fue de 53,8 años (rango 38-75). La FEVI y el *strain* longitudinal global fueron normales (100%) antes del inicio de la quimioterapia. Fue necesario suspender el tratamiento en 3 pacientes (14,3%); pero solo en 2 de ellos (9,5%) por cardiotoxicidad detectada por ecocardiografía. Cinco pacientes (23,8%) presentaron síntomas de insuficiencia cardíaca, 1 (4,8%) tenía cardiotoxicidad y en los otros 4 (19,0%) se demostró ausencia de disfunción miocárdica, por lo que se pudo continuar el tratamiento con seguridad.

Conclusiones: El ecocardiograma con técnica de *speckle-tracking* bidimensional fue de vital importancia para evaluar la función miocárdica y guiar el tratamiento quimioterápico en pacientes con enfermedades oncológicas.

Palabras clave: Ecocardiografía, Cardiotoxicidad inducida por quimioterápicos, Insuficiencia cardíaca, *Strain* longitudinal global, Quimioterapia

Usefulness of myocardial strain techniques to assess cardiotoxicity in patients with oncologic diseases undergoing chemotherapy

ABSTRACT

Introduction: Assessment of myocardial function is critical for decision making during the follow-up of patients with oncologic diseases undergoing chemotherapy.

✉ FL Moreno-Martínez

Cardiocentro Ernesto Che Guevara
Calle Cuba N° 610 e/ Barcelona y
Capitán Velasco. Santa Clara 50200.
Villa Clara, Cuba.

Correo electrónico:

flmorenom@yahoo.com

Contribución de los autores

FLMM: Concepción y diseño de la investigación; obtención, análisis e interpretación de los datos, y redacción del manuscrito.

SHS, CVPH y JAGG: Obtención y análisis del dato primario, y ayuda en la redacción del manuscrito.

CERC: Interpretación de los datos y ayuda en la redacción del manuscrito.

Todos los autores revisaron críticamente el manuscrito y aprobaron el informe final.

Nota de los autores

Esta investigación se presentó en el congreso SEC 2020 y fue concebida como trabajo final del Máster Universitario en Diagnóstico por la Imagen en Cardiología (SEC-UCAM) del primer autor.

Two-dimensional speckle-tracking techniques help to determine the degree of myocardial fiber deformation and provide a more direct measure of systolic function than left ventricular ejection fraction (LVEF)

Objectives: To evaluate myocardial function by means of echocardiography in patients with oncological diseases undergoing chemotherapy.

Method: A prospective longitudinal descriptive study was performed in 21 patients diagnosed with cancer and with indication for chemotherapy with trastuzumab, in the Hospital of Fuerteventura (Spain), between January 2017 and May 2020. All underwent transthoracic echocardiography with speckle-tracking technique (global longitudinal strain) before treatment and during follow-up.

Results: Women (95.2%) with a diagnosis of breast cancer (90.5%) predominated and the mean age was 53.8 years (range 38-75). Left ventricular ejection fraction and global longitudinal strain were normal (100%) before starting chemotherapy. It was necessary to suspend treatment in 3 patients (14.3%); but only in 2 of them (9.5%) due to cardiotoxicity detected by echocardiography. Five patients (23.8%) presented symptoms of heart failure, 1 (4.8%) had cardiotoxicity and in the other 4 (19.0%) the absence of myocardial dysfunction was demonstrated, so that treatment could be continued safely.

Conclusions: Two-dimensional speckle-tracking echocardiography was of vital importance for assessing myocardial performance and guiding chemotherapy in patients with oncologic diseases.

Keywords: Echocardiography, Chemotherapy-induced cardiotoxicity, Heart failure, Global longitudinal strain, Chemotherapy

INTRODUCCIÓN

El desarrollo científico ha hecho posible la detección cada vez más temprana de los diversos tipos de cáncer, por lo que existe la posibilidad de aplicar precozmente el tratamiento más oportuno y lograr mayor supervivencia de estos pacientes¹; pero, a su vez, también ha aumentado el desarrollo de complicaciones cardiovasculares relacionadas con su tratamiento².

Mattiuzzi y Lippi³ plantean que, según estadísticas de la Organización Mundial de la Salud, el cáncer representa la mayor carga mundial de enfermedad y discapacidad, en ambos sexos, seguida por la cardiopatía isquémica —que aun es la principal causa de muerte— y la enfermedad cerebrovascular. Además, los sobrevivientes de cáncer tienen 15 veces más probabilidades de desarrollar insuficiencia cardíaca².

La quimioterapia es una estrategia terapéutica que puede producir cardiotoxicidad, efecto secundario bien establecido de varios medicamentos antineoplásicos, particularmente antraciclinas y trastuzumab^{2,4}; y esta complicación representa la principal causa de mortalidad y morbilidad de origen cardiovascular en quienes sobreviven la enfermedad oncológica^{2,5}. Por esta razón, la evaluación de la función miocárdica es fundamental para la toma de decisiones durante el seguimiento de este tipo de

pacientes⁵. Con la técnica de *speckle-tracking* bidimensional (ST-2D) se puede determinar el grado de deformación de la fibra miocárdica y obtener una medida más directa de la función sistólica que la que aporta la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)^{4,6}, que se basa en medidas volumétricas, y es una medida poco sensible de la disfunción miocárdica temprana^{7,8}.

El objetivo de este trabajo ha sido evaluar la función miocárdica mediante técnicas de deformación (*strain*) por ST-2D en pacientes con enfermedades oncológicas y tratamiento quimioterápico.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo longitudinal prospectivo en 21 pacientes, seleccionados de forma intencional, con diagnóstico de enfermedad oncoproliferativa e indicación de quimioterapia con trastuzumab, en el Hospital General de Fuerteventura Virgen de la Peña, España, entre enero de 2017 y mayo de 2020.

Ecocardiograma

A todos los pacientes se les realizó ecocardiograma transtorácico para evaluar la función ventricular antes del inicio del tratamiento y al finalizar la quimioterapia. En aquellos con ciclos prolongados, el

segundo ecocardiograma se realizó a los 3 meses. Ningún paciente fue excluido de la investigación, en los que tenían una ventana acústica deficiente se empleó contraste ecocardiográfico (SonoVue) para definir mejor el borde endocárdico.

Los estudios se realizaron con un ecocardiógrafo Vivid S70 (General Electric, EEUU) y un transductor de 2,5 MHz. Se midieron la FEVI, por el método de Simpson biplano, y la deformación (strain) longitudinal global (SLG) con técnica de ST-2D en las vistas apicales de dos, tres y cuatro cámaras; además de las otras mediciones anatómicas y funcionales que se realizan en un ecocardiograma transtorácico completo, según las recomendaciones de la Sociedad Estadounidense de Ecocardiografía (*American Society of Echocardiography* [ASE])⁹ y la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular (*European Association of Cardiovascular Imaging* [EACVI])¹⁰. Los estudios se efectuaron con el torso desnudo y en posición de decúbito lateral izquierdo, con sincronización electrocardiográfica.

Cardiotoxicidad

Según las recomendaciones de las guías y los documentos de consenso de la EACVI⁶, la Sociedad Española de Cardiología⁷ y la ASE¹¹, se definió la presencia de cardiotoxicidad cuando se encontró una reducción de la FEVI > 10%, con FEVI final < 53%, o una reducción del SLG igual o mayor del 15% respecto a los valores iniciales, independientemente a la presencia o ausencia de síntomas de insuficiencia cardíaca.

Obtención y procesamiento de la información

El dato primario se obtuvo a partir de las historias clínicas y las informes ecocardiográficos, y fue procesado con la versión 24 del software estadístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*). Para la comparación de las variables entre el primer y segundo ecocardiograma se aplicó la prueba *t-Student* para muestras pareadas.

Aspectos éticos

La realización del ecocardiograma forma parte del protocolo de atención y tratamiento a los pacientes con enfermedad oncológica, coordinado entre los servicios de oncología y cardiología del hospital donde se desarrolló este estudio. Pero para su in-

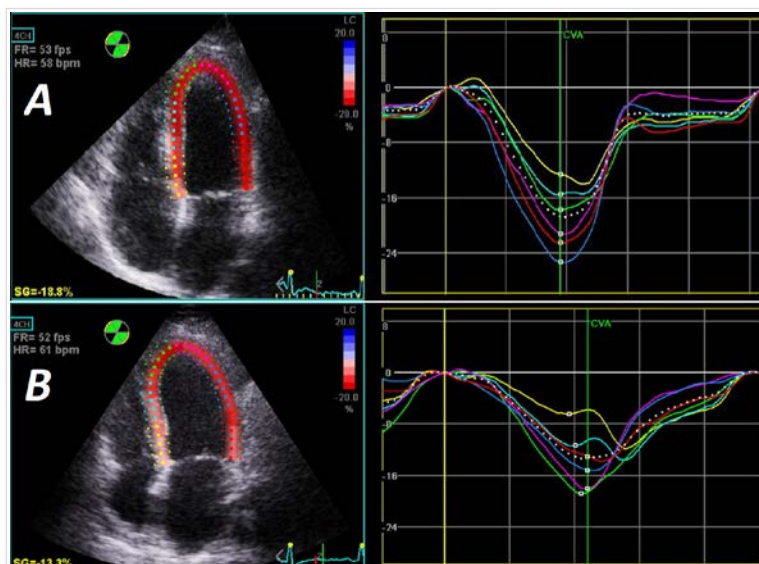


Figura 1. Strain longitudinal global de una paciente con cardiotoxicidad. **A.** Antes de iniciar la quimioterapia (-18,8%). **B.** Posterior a la administración de trastuzumab (-13,3%; reducción del 29%).

clusión en la investigación los pacientes firmaron el consentimiento informado. Sus datos solo se utilizaron con fines investigativos y se garantizó su confidencialidad.

Esta investigación cuenta con la aprobación del Comité de Ética del hospital antes mencionado.

RESULTADOS

La gran mayoría de los pacientes son mujeres (95,2%) y la edad promedio de la muestra, al momento del diagnóstico, fue de 53,8 años (rango entre 38 y 75). Predominó el carcinoma ductal infiltrante de mama (90,5%) y hubo poca prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, el más relevante fue el hábito de fumar (38,1%). La FEVI ($63,2 \pm 3,4\%$) y el strain longitudinal global ($-19,9 \pm 1,3\%$), de forma general, fueron normales (100%) antes del inicio de la quimioterapia (**Tabla**) y mostraron diferencias estadísticas significativas con los resultados posteriores a la aplicación del tratamiento ($57,4 \pm 9,6$; $p=0,02$ y $-18,0 \pm 3,4$; $p=0,04$; respectivamente); pero, de igual forma, dentro de parámetros normales, salvo en los pacientes con cardiotoxicidad (**Figura 1**).

Durante el seguimiento 5 pacientes (23,8%) presentaron síntomas de insuficiencia cardíaca, 1 (4,8%) tenía cardiotoxicidad y en los otros 4 (19,0%) se demostró ausencia de disfunción miocárdica, por lo que se pudo continuar el tratamiento con seguridad

(Figura 2). El tratamiento fue suspendido en 3 pacientes (14,3%); pero solo en 2 de ellos (9,5%) por cardiotoxicidad detectada por ecocardiografía, incluido el que tuvo síntomas de insuficiencia cardíaca (Figura 3). En el tercero la suspensión fue debida a intolerancia a la quimioterapia.

Tabla. Características basales de los pacientes (n=21).

Característica	Nº	%
Edad (años)	53,8 ± 11,4	
Sexo femenino	20	95,2
Factores de riesgo CV		
Hipertensión arterial	5	23,8
Diabetes mellitus	1	4,8
Dislipidemia	5	23,8
Hábito de fumar	8	38,1
Obesidad	6	28,6
Localización del tumor		
Mama izquierda	7	33,3
Mama derecha	12	57,2
Estómago	2	9,5
FEVI inicial (%)	63,2 ± 3,4*	
FEVI posquimioterapia (%)	57,4 ± 9,6*	
SLG inicial (%)	-19,9 ± 1,3**	
SLG posquimioterapia (%)	-18,0 ± 3,4**	

Los datos muestran n (%) y media ± desviación estándar.

* p=0,02

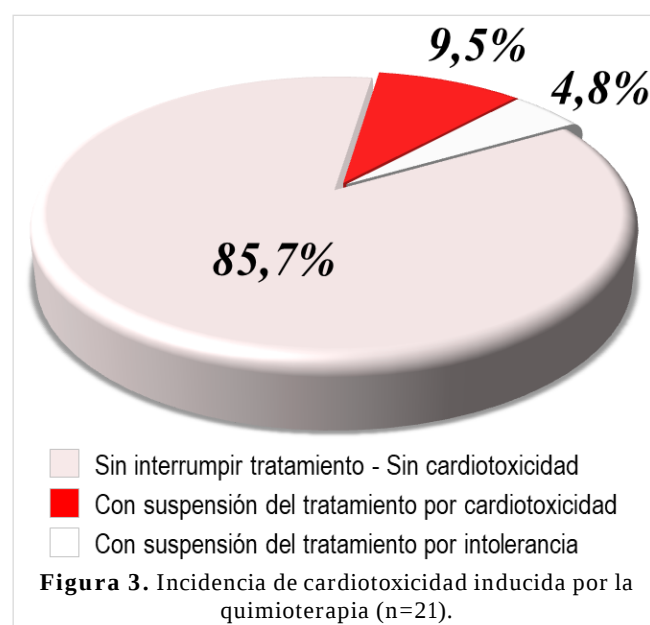
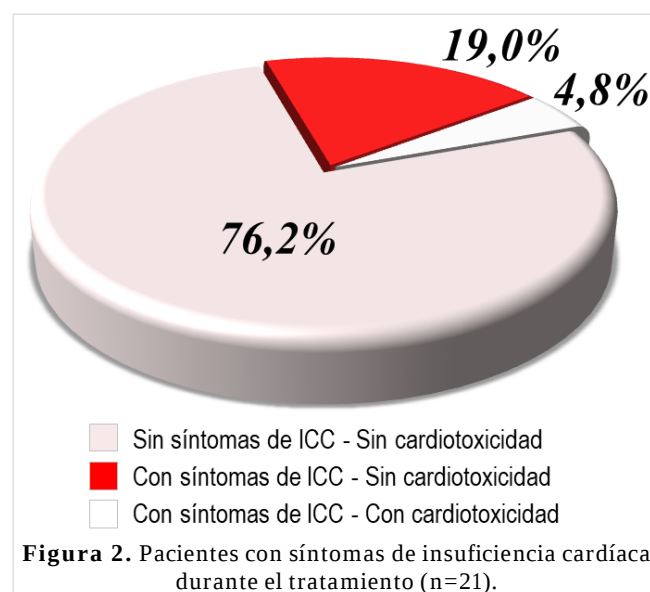
** p=0,04

CV, cardiovascular; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; SLG, *strain* longitudinal global.

DISCUSIÓN

La supervivencia después del cáncer ha aumentado considerablemente en las últimas décadas gracias, especialmente, a los avances terapéuticos (quimioterapia, radioterapia y cirugía)²; pero no se puede olvidar el aporte importante del diagnóstico por imágenes.

Con el paso de los años se han propuesto varias definiciones de cardiotoxicidad. La más comúnmente utilizada es la reducción del 10% de la FEVI respecto al valor basal, siempre y cuando esta segunda medición sea menor a 53-55%⁷, en dependencia del autor. Sin embargo, el SLG ha surgido como un mar-



cador sensible de disfunción ventricular subclínica, y su uso ha ganado especial interés en el campo de la cardio-oncología para facilitar la detección temprana de esta complicación terapéutica^{4,7}. Una reducción >15% del SLG del ventrículo izquierdo durante el tratamiento del cáncer identifica a los pacientes con mayor riesgo de una reducción posterior de la FEVI y el desarrollo de insuficiencia cardíaca⁴.

Los resultados de la investigación que se presenta coinciden con los de otros autores respecto a la

edad de los pacientes, la incidencia del cáncer y su localización^{3,5,12,13}. En 2018 se diagnosticaron un total de 18,08 millones de nuevos casos en el mundo, donde predominaron los tumores de pulmón, mama y próstata. En las mujeres, el cáncer de mama fue, con diferencia, el más frecuente (2,09 millones de casos) y en los varones, el de estómago (0,68 millones de casos) ocupó la tercera posición³.

La reducción general de la FEVI y el SLG posterior a la quimioterapia, encontrada en esta investigación, se explica por el escaso tamaño muestral donde las disminuciones extremas de los valores de estas variables, en los pacientes con cardiotoxicidad, produjeron una reducción significativa de la sumatoria general. Este resultado estadístico, aunque de escasa relevancia clínica —al permanecer dentro del rango de la normalidad—, podría responder al efecto depresor de la quimioterapia sobre la fibra miocárdica. De hecho, se reconoce que el tratamiento con anticuerpos monoclonales como el trastuzumab (utilizado en este estudio) puede producir un daño habitualmente reversible, tras su retirada, transitorio e independiente de la dosis —a diferencia del modelo de cardiotoxicidad dosis-dependiente y frecuentemente irreversible generado por las antraciclinas— y alterar la expresión génica de reparación miocárdica mediante la vía de la neuregulina-1, que promueve la supervivencia y el desarrollo de los miocardiocitos, lo que forma parte del fundamento fisiopatológico de la cardiotoxicidad tipo 2^{2,14,16}.

En este sentido, nuestros resultados coinciden con los de Portugal *et al.*¹⁷, quienes observaron una disminución significativa del SLG para toda su cohorte durante el seguimiento ($-20,1 \pm 3,5\%$ vs. $-18,7 \pm 3,4\%$, $p=0,001$), aunque la media permanecía dentro de los parámetros normales; y definieron la alteración de la deformación miocárdica como un SLG $\geq -18\%$, en algún momento durante el seguimiento, que fue más significativa en los pacientes que finalmente desarrollaron cardiotoxicidad (SLG $-17,2 \pm 2,5\%$, $p=0,02$).

La incidencia de esta complicación terapéutica en la actual investigación (9,5%) es similar a la encontrada en otros estudios, pero inferior a la media. Oikonomou *et al.*⁵, en un metanálisis que incluyó 21 estudios y 1782 pacientes con cáncer, tratados con antraciclinas con o sin trastuzumab, encontraron una incidencia de cardiotoxicidad entre 9,3% y 43,8% (media de 21%), con un seguimiento promedio de 4,2 a 23 meses; y para Portugal *et al.*¹⁷ esta incidencia fue de 18,9% en 158 pacientes con cáncer de mama,

igual esquema terapéutico y un seguimiento medio de 5,4 meses (1-48 meses).

La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de cardiotoxicidad no fue relevante, salvo el hábito de fumar; no obstante, el reducido número de casos de esta investigación no permite hacer inferencias ni extrapolar los resultados a otras poblaciones. En cambio, nuestra conducta ante los pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca coincide con la planteada por Fei *et al.*¹⁸, quienes consideran que el SLG es útil para la estratificación de riesgo, predecir la recuperación posterior de la función miocárdica y guiar el tratamiento con antraciclinas y trastuzumab; porque esta técnica ecocardiográfica también tiene un alto valor predictivo negativo⁷.

Gripp *et al.*⁴ encontraron que una reducción del SLG de 14% —o un valor absoluto de $-16,6\%$ como punto de corte— permitieron la identificación precoz de pacientes que podrían desarrollar cardiotoxicidad inducida por antraciclinas y trastuzumab. Oikonomou *et al.*⁵ plantean que la medición del SLG tras el inicio de quimioterapia potencialmente cardiotóxica tiene gran valor pronóstico para la detección de disfunción miocárdica relacionada con el tratamiento del cáncer; sin embargo, los datos limitados sobre sus valores de corte óptimos destacan la necesidad de estudios multicéntricos prospectivos más amplios^{5,19}. Por su parte, otros autores indican que la disfunción miocárdica, incluso en fase subclínica, secundaria a cardiotoxicidad inducida por quimioterapia se puede detectar precozmente mediante el uso de SLG por ST-2D²⁰ y que la alteración precoz de esta variable es un buen predictor del desarrollo posterior de la cardiotoxicidad relacionada con estos fármacos¹³. Por eso, la aplicación de esta técnica ecocardiográfica permite el inicio precoz del tratamiento oportuno^{7,20}, lo que favorece la posibilidad de recuperación más rápida de la función ventricular y el reinicio de la necesaria quimioterapia en muchos pacientes^{16,18}.

Portugal *et al.*¹⁷ plantean que el empeoramiento del SLG por ST-2D es común en pacientes de cáncer de mama tras la quimioterapia, con afectación predominante del septum interventricular y la pared anterior del ventrículo izquierdo; además, encontraron que este deterioro de la función miocárdica se asoció de forma independiente con aumento de la incidencia de cardiotoxicidad y, quienes lo presentaron, tuvieron un riesgo 4,9 veces mayor de desarrollarla (OR 4,88; IC 1,32-18,0; $p=0,017$). Por su parte, Charbonnel *et al.*²¹ demostraron que un SLG mayor

de -17,45%, obtenido después de la quimioterapia, es un predictor independiente de futura cardiotoxicidad, hallazgo que debe animar a los médicos a realizar evaluaciones ecocardiográficas precoces durante el tratamiento con antraciclinas. Estos autores plantean, que a partir de este valor de corte (SLG > -17,45%) se debe iniciar el tratamiento cardioprotector con betabloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, y establecer un seguimiento ecocardiográfico personalizado para cada paciente.

Es evidente que los avances en las técnicas de imágenes, especialmente en la ecocardiografía, han demostrado la superioridad del SLG mediante ST-2D, basado en las tres vistas apicales, para la detección precoz de cardiotoxicidad^{22,23}. Thavendiranathan *et al.*²³ la consideran su técnica preferida.

El pronóstico de la Organización mundial de la Salud para el año 2060 —según describen Mattiuzzi y Lippi³— es que las muertes por cáncer aumentarán 2,08 veces y superarán a las causadas por cardiopatía isquémica, que tendrán un incremento menor (1,76 veces); por lo tanto, a partir de 2030, las neoplasias malignas se convertirán en las principales causas de mortalidad en el mundo. Razón más que suficiente para no escatimar esfuerzos en la detección precoz de las complicaciones cardiovasculares de su tratamiento. Durante e incluso después de la terapia del cáncer se debe garantizar una adecuada atención cardiovascular para detectar y tratar tempranamente la posible cardiotoxicidad^{2,4-8}, lo que favorecerá la supervivencia de estos pacientes con una mejor calidad de vida.

CONCLUSIONES

La medición del *strain* longitudinal global por ecocardiografía con *speckle-tracking* bidimensional fue de vital importancia para evaluar la función miocárdica, detectar precozmente alteraciones sugerentes de cardiotoxicidad y guiar el tratamiento quimioterápico en pacientes con enfermedades oncológicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hulvat MC. Cancer Incidence and Trends. *Surg Clin North Am.* 2020;100(3):469-81. [DOI]
2. Nakanishi K, Daimon M. Early prediction of cardiotoxicity from cancer chemotherapy - Can Baseline strain identify high-risk patients? *Circ J.* 2018; 82(10):2477-8. [DOI]
3. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health.* 2019;9(4):217-22. [DOI]
4. Gripp EA, Oliveira GE, Feijó LA, Garcia MI, Xavier SS, Sousa AS. Global longitudinal strain accuracy for cardiotoxicity prediction in a cohort of breast cancer patients during anthracycline and/or trastuzumab treatment. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(2):140-50. [DOI]
5. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis 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(10):1007-18. [DOI]
6. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, *et al.* Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(1):1-11. [DOI]
7. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis A, García Sanz R, Mazón Ramos P. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(6):474-86. [DOI]
8. López-Fernández T, Thavendiranathan P. Nuevas técnicas de imagen cardiaca en la detección precoz de cardiotoxicidad secundaria a tratamientos oncológicos. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(6):487-95. [DOI]
9. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, *et al.* Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(1):1-64. [DOI]
10. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, *et al.* Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017; 18(12):1301-10. [DOI]
11. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, *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(9):911-39. [DOI]
12. Toufan M, Pourafkari L, Ghahremani Nasab L, Esfahani A, Sanaat Z, Nikanfar A, *et al*. Two-dimensional strain echocardiography for detection of cardiotoxicity in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2017;9(1):29-34. [DOI]
13. Arciniegas Calle MC, Sandhu NP, Xia H, Cha SS, Pellikka PA, Ye Z, *et al*. Two-dimensional speckle tracking echocardiography predicts early subclinical cardiotoxicity associated with anthracycline-trastuzumab chemotherapy in patients with breast cancer. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 [citado 30 Sep 2020];18(1):1037. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4935-z>
14. Gómez A, Rebollo E, Américo C, Janssen B, Pazos A, Castillo C, *et al*. Cardiotoxicidad por trastuzumab en pacientes con cáncer de mama. Serie de casos. *Rev Urug Cardiol*. 2019;34(1):85-107.
15. Morales Yera RA, Sierra Pérez L, Triana Díaz A. Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. *CorSalud* [Internet]. 2018 [citado 27 Sep 2020];10(1):68-77. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/295/632>
16. Almeida AG. Subclinical cardiotoxicity in cancer therapy: The impact of early detection. *Rev Port Cardiol*. 2017;36(1):17-9. [DOI]
17. Portugal G, Moura Branco L, Galrinho A, Mota Carmo M, Timóteo AT, Feliciano J, *et al*. Global and regional patterns of longitudinal strain in screening for chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Rev Port Cardiol*. 2017;36(1):9-15. [DOI]
18. Fei HW, Ali MT, Tan TC, Cheng KH, Salama L, Hua L, *et al*. Left ventricular global longitudinal strain in HER-2 + breast cancer patients treated with anthracyclines and trastuzumab who develop cardiotoxicity is associated with subsequent recovery of left ventricular ejection fraction. *Echocardiography*. 2016;33(4):519-26. [DOI]
19. Ye L, Yang ZG, Selvanayagam JB, Luo H, Yang TZ, Perry R, *et al*. Myocardial strain imaging by echocardiography for the prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients: A meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(3):881-2. [DOI]
20. Alam S, Chandra S, Saran M, Chaudhary G, Sharma A, Bhandhari M, *et al*. To study the usefulness and comparison of myocardial strain imaging by 2D and 3D echocardiography for early detection of cardiotoxicity in patients undergoing cardiotoxic chemotherapy. *Indian Heart J*. 2019;71(6):468-75. [DOI]
21. Charbonnel C, Convers-Domart R, Rigaudeau S, Taksin AL, Baron N, Lambert J, *et al*. Assessment of global longitudinal strain at low-dose anthracycline-based chemotherapy, for the prediction of subsequent cardiotoxicity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(4):392-401. [DOI]
22. Santoro C, Arpino G, Esposito R, Lembo M, Paciolli I, Cardalesi C, *et al*. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(8):930-6. [DOI]
23. Thavendiranathan P, Negishi T, Côté MA, Penicka M, Massey R, Cho GY, *et al*. Single versus standard multiview assessment of global longitudinal strain for the diagnosis of cardiotoxicity during cancer therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8):1109-18. [DOI]

Usefulness of myocardial strain techniques to assess cardiotoxicity in patients with oncologic diseases undergoing chemotherapy

Francisco L. Moreno-Martínez^{1,2} , MD; Samuel Hernández Sarmiento³, MD; Cristina V. del Pino Hernández³, MD; José A. Gómez Guindal² , MD; and Carlos E. Rodríguez Camacho² , MD

¹ Department of Cardiology, *Cardiocentro Ernesto Che Guevara*. Santa Clara, Villa Clara, Cuba

² Department of Cardiology, *Hospital General de Fuerteventura Virgen de la Peña*. Fuerteventura, Las Palmas, España.

³ Department of Oncology, *Hospital General de Fuerteventura Virgen de la Peña*. Fuerteventura, Las Palmas, España.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: October 3, 2020

Accepted: November 26, 2020

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Abbreviations

2D-ST: two-dimensional speckle-tracking

GLS: global longitudinal strain

LVEF: left ventricle ejection fraction

ABSTRACT

Introduction: Assessment of myocardial function is critical for decision making during the follow-up of patients with oncologic diseases undergoing chemotherapy. Two-dimensional speckle-tracking techniques help to determine the degree of myocardial fiber deformation and provide a more direct measure of systolic function than left ventricular ejection fraction (LVEF).

Objectives: To evaluate myocardial function by means of echocardiography in patients with oncological diseases undergoing chemotherapy.

Method: A prospective longitudinal descriptive study was performed in 21 patients diagnosed with cancer and with indication for chemotherapy with trastuzumab, in the Hospital of Fuerteventura (Spain), between January 2017 and May 2020. All underwent transthoracic echocardiography with speckle-tracking technique (global longitudinal strain) before treatment and during follow-up.

Results: Women (95.2%) with a diagnosis of breast cancer (90.5%) predominated and the mean age was 53.8 years (range 38-75). Left ventricular ejection fraction and global longitudinal strain were normal (100%) before starting chemotherapy. It was necessary to suspend treatment in 3 patients (14.3%); but only in 2 of them (9.5%) due to cardiotoxicity detected by echocardiography. Five patients (23.8%) presented symptoms of heart failure, 1 (4.8%) had cardiotoxicity and in the other 4 (19.0%) the absence of myocardial dysfunction was demonstrated, so that treatment could be continued safely.

Conclusions: Two-dimensional speckle-tracking echocardiography was of vital importance for assessing myocardial performance and guiding chemotherapy in patients with oncologic diseases.

Keywords: Echocardiography, Chemotherapy-induced cardiotoxicity, Heart failure, Global longitudinal strain, Chemotherapy

Utilidad de las técnicas de deformación miocárdica (strain) para evaluar cardiotoxicidad en pacientes con enfermedades oncológicas y tratamiento quimioterápico

RESUMEN

Introducción: La evaluación de la función miocárdica es fundamental para la toma de decisiones durante el seguimiento de pacientes con enfermedades oncológicas que reciben quimioterapia. Con las técnicas de speckle-tracking bidimensional se puede determinar el grado de deformación de la fibra miocárdica y obte-

✉ FL Moreno-Martínez
Cardiocentro Ernesto Che Guevara
Calle Cuba N° 610 e/ Barcelona y
Capitán Velasco. Santa Clara 50200.
Villa Clara, Cuba.
E-mail address:
flmorenom@yahoo.com

Contribución de los autores

FLMM: Idea and design of the research; data collection, analysis and interpretation and manuscript writing.

SHS, CVPH y JAGG: Raw data collection and helping in the manuscript writing.

CERC: Data interpretation and helping in the manuscript writing.

All authors critically reviewed the manuscript and approved the final report.

Authors' note

This research was presented at the SEC 2020 Congress and it was conceived as final paper for the Master of Sciences degree on Diagnostic through Images in Cardiology (SEC-UCAM) of the first author of this article.

ner una medida más directa de la función sistólica que la que aporta la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

Objetivo: Evaluar la función miocárdica, mediante ecocardiografía, en pacientes con enfermedades oncológicas y tratamiento quimioterápico.

Método: Se realizó un estudio descriptivo longitudinal prospectivo en 21 pacientes con diagnóstico de enfermedad oncoproliferativa e indicación de quimioterapia con trastuzumab, en el Hospital de Fuerteventura (España), entre enero de 2017 y mayo de 2020. A todos se les realizó ecocardiograma transtorácico con técnica de speckle-tracking (strain longitudinal global) antes del tratamiento y durante el seguimiento.

Resultados: Predominaron las mujeres (95,2%) con diagnóstico de cáncer de mama (90,5%) y la edad promedio fue de 53,8 años (rango 38-75). La FEVI y el strain longitudinal global fueron normales (100%) antes del inicio de la quimioterapia. Fue necesario suspender el tratamiento en 3 pacientes (14,3%); pero solo en 2 de ellos (9,5%) por cardiotoxicidad detectada por ecocardiografía. Cinco pacientes (23,8%) presentaron síntomas de insuficiencia cardíaca, 1 (4,8%) tenía cardiotoxicidad y en los otros 4 (19,0%) se demostró ausencia de disfunción miocárdica, por lo que se pudo continuar el tratamiento con seguridad.

Conclusiones: El ecocardiograma con técnica de speckle-tracking bidimensional fue de vital importancia para evaluar la función miocárdica y guiar el tratamiento quimioterápico en pacientes con enfermedades oncológicas.

Palabras clave: Ecocardiografía, Cardiotoxicidad inducida por quimioterápicos, Insuficiencia cardíaca, Strain longitudinal global, Quimioterapia

INTRODUCTION

Scientific development has made it possible to detect various types of cancer at increasingly early stages, thus making it possible to apply the most appropriate treatment at an early stage and to achieve greater survival of these patients¹; but, at the same time, the development of cardiovascular complications related to their treatment has also increased².

Mattiuzzi and Lippi³ state that, according to World Health Organization statistics, cancer represents the greatest global burden of disease and disability in both genders, followed by ischemic heart disease – which is still the leading cause of death – and cerebrovascular disease. In addition, cancer survivors have 15 times more probabilities of developing heart failure².

Chemotherapy is a therapeutic strategy that can produce cardiotoxicity, a well-established side effect of several antineoplastic drugs, particularly anthracyclines and trastuzumab^{2,4}; and this complication represents the main cause of mortality and morbidity of cardiovascular origin in those who survive oncologic disease^{2,5}. For this reason, the evaluation of the myocardial function is essential for decision making during the follow-up of this type of patient⁵. Using two-dimensional speckle-tracking (2D-ST) technique helps to determine the degree of my-

ocardial fiber strain as well as to obtain a more direct measure of systolic function than using left ventricle ejection fraction (LVEF)^{4,6}, which is based on volumetric measurements and it is an insensitive measure of early myocardial dysfunction^{7,8}.

The aim of this study was to evaluate myocardial function using 2D-ST strain technique in patients with oncological diseases and chemotherapy treatment.

METHOD

A prospective longitudinal descriptive study was carried out in 21 patients intentionally selected with a diagnosis of oncological disease and indication for chemotherapy with trastuzumab, in the Hospital General de Fuerteventura Virgen de la Peña, Spain, between January 2017 and May 2020.

Echocardiography

All patients underwent transthoracic echocardiogram to assess ventricular function before the start of treatment and at the end of chemotherapy. In those with prolonged cycles the second echocardiogram was performed at three months. No patient was excluded from the research. In those with a poor acoustic window, echocardiographic contrast (SonoVue) was used to better define the endocardial

border.

The studies were performed with a Vivid S70 echocardiograph (General Electric, USA) and a 2.5 MHz transducer. The LVEF and the global longitudinal strain (GLS) were measured, using the biplane Simpson's method and the 2D-ST technique in the apical two-, three- and four-chambers views respectively; in addition to the other anatomical and functional measurements performed in a comprehensive transthoracic echocardiogram, according to the recommendations of the American Society of Echocardiography (ASE)⁹ and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)¹⁰. Echocardiograms were carried out with naked torso and in the left lateral decubitus position, with electrocardiographic synchronization.

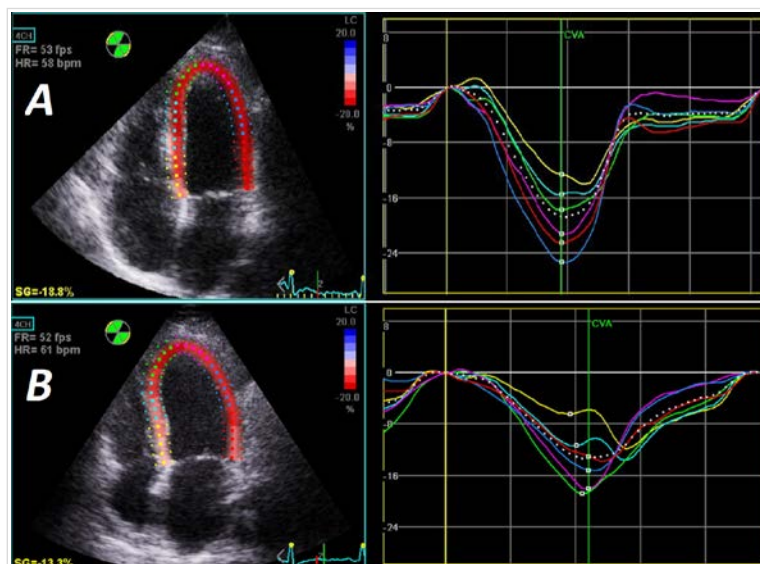


Figure 1. Global longitudinal strain of a patient with cardiotoxicity. **A.** Before starting chemotherapy (-18.8%). **B.** After the administration of trastuzumab (-13.3%, reduction of 29%).

Cardiotoxicity

According to the recommendations of the guidelines and consensus documents of the EACVI⁶, the Spanish Society of Cardiology⁷ and the ASE¹¹, the presence of cardiotoxicity was defined when a reduction in LVEF $> 10\%$ was found, with final LVEF $< 53\%$, or a reduction in GLS equal to or greater than 15% with respect to baseline values, regardless the presence or absence of heart failure symptoms.

Data collection and processing

The raw data were obtained from the medical records and echocardiographic reports and they were processed with the 24th version of the Statistical Package for Social Sciences (SPSS). For comparison of the variables between the first and the second echocardiograms, the Student's t test for paired samples was applied.

Ethical aspects

The performance of echocardiogram is part of the protocol for the care and treatment of patients with oncological disease, coordinated between the Departments of Oncology and Cardiology of the hospital where this study was carried out. However, in order to be included in the study, the patients signed the informed consent form. Their data were used only for research purposes and their confidentiality

was guaranteed.

This research counts on the approval of the Ethics Committee of the aforementioned hospital.

RESULTS

The vast majority of patients were women (95.2%) and the mean age of the sample at the moment of the diagnosis was 53.8 years old (range between 38 and 75). Breast infiltrating ductal carcinoma predominated (90.5%) and there was a low prevalence of cardiovascular risk factors, the most relevant one being smoking habit (38.1%). The LVEF ($63.2 \pm 3.4\%$) and the global longitudinal strain ($-19.9 \pm 1.3\%$), generally speaking, were normal (100%) before the start of chemotherapy (**Table**) and showed significant statistical differences compared to post-treatment results (57.4 ± 9.6 ; $p=0.02$ and -18.0 ± 3.4 ; $p=0.04$; respectively); but, similarly, within normal parameters, except in patients with cardiotoxicity (**Figure 1**).

During the follow-up five patients (23.8%) presented symptoms of heart failure, one (4.8%) had cardiotoxicity and in the other four (19.0%) the absence of myocardial dysfunction was demonstrated, so that treatment could be continued safely (**Figure 2**). Treatment was suspended in three patients (14.3%); but only in two of them (9.5%) due to cardiotoxicity detected by echocardiography, including the one who had symptoms of heart failure (**Figure 3**). In

Table. Patients' basal characteristics (n=21).

Characteristic	Nº	%
Age (years)	53.8 ± 11,4	
Females	20	95.2
CV risk factors		
High blood pressure	5	23.8
Diabetes mellitus	1	4.8
Dyslipidemia	5	23.8
Smoking habit	8	38.1
Obesity	6	28.6
Tumor location		
Left breast	7	33.3
Right breast	12	57.2
Stomach	2	9.5
Initial LVEF (%)	63.2 ± 3.4*	
Post chemotherapy LVEF (%)	57.4 ± 9.6*	
Initial GLS (%)	-19.9 ± 1.3**	
Post chemotherapy GLS (%)	-18.0 ± 3.4**	

Data express n (%) and mean ± standard deviation.

* p=0.02

** p=0.04

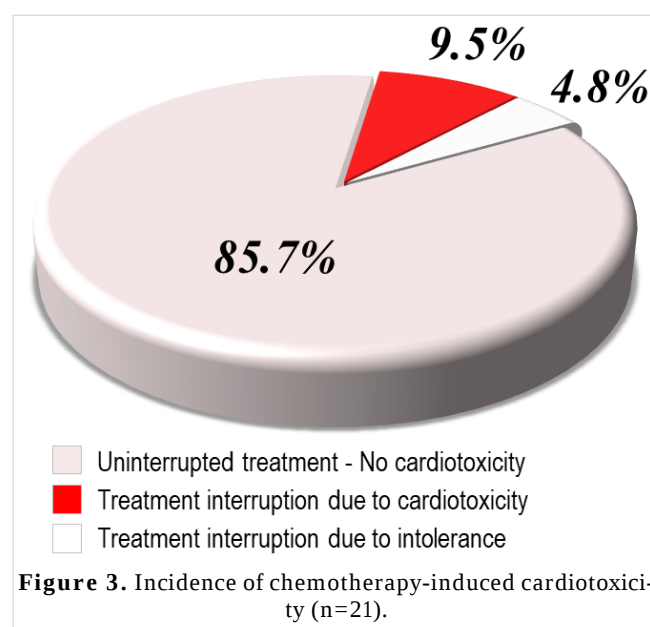
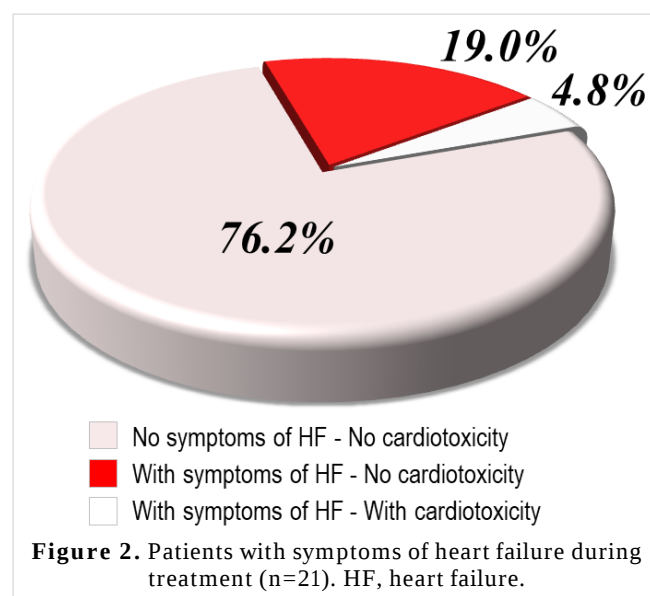
CV, cardiovascular; GLS, global longitudinal strain; LVEF, left ventricle ejection fraction.

the third patient the discontinuation was due to intolerance to chemotherapy.

DISCUSSION

Survival after cancer has increased considerably in recent decades thanks, especially, to therapeutic advances (chemotherapy, radiotherapy and surgery)²; but the important contribution of diagnostic imaging cannot be forgotten.

Several definitions of cardiotoxicity have been proposed over the years. The most commonly used is a 10% reduction in LVEF from baseline, as long as this second measurement is less than 53-55%⁷, depending on the author. However, GLS has emerged as a sensitive marker of subclinical ventricular dysfunction, and its use has gained special interest in the field of cardio-oncology to facilitate early detection of this therapeutic complication^{4,7}. A >15% reduction in left ventricular GLS during cancer treatment identifies patients at increased risk for a sub-



sequent reduction in LVEF and the development of heart failure⁴.

The results of the presented research are consistent with those of other authors with respect to patients age, cancer incidence and location^{3,5,12,13}. In 2018, a total of 18.08 million new cases were diagnosed worldwide, where lung, breast and prostate tumors predominated. In females, breast cancer was, by far, the most frequent one (2.09 million cases); and in males, stomach cancer (0.68 million cases) ranked third³.

The overall reduction in LVEF and GLS after chemotherapy, found in this research, is explained by the small sample size where the extreme decreases in the values of these variables, in patients with cardiotoxicity, produced a significant reduction in the overall sum. This statistical result, although of little clinical relevance –as it remains within the normal range–, could respond to the depressant effect of chemotherapy on myocardial fiber. In fact, it is recognized that treatment with monoclonal antibodies such as trastuzumab (used in this study) can produce a damage that is usually reversible after withdrawal, transient and regardless to the dose. This in contrast to the dose-dependent and frequently irreversible model of cardiotoxicity generated by anthracyclines, which is often irreversible, and alter myocardial repair gene expression via the neuregulin-1 pathway that promotes myocardiocyte survival and development, which is part of the pathophysiological basis of type 2 cardiotoxicity^{2,14-16}.

In this regard, our results coincide with those of Portugal *et al.*¹⁷, who observed a significant decrease in GLS for their entire cohort during follow-up ($-20.1 \pm 3.5\%$ vs. $-18.7 \pm 3.4\%$, $p=0.001$), although the mean remained within normal parameters; and defined altered myocardial strain as a $GLS \geq -18\%$, at some point during follow-up, which was more significant in patients who eventually developed cardiotoxicity ($GLS -17.2 \pm 2.5\%$, $p=0.02$).

The incidence of this therapeutic complication in the current research (9.5%) is similar to that found in other studies, but lower than the mean. Oikonomou *et al.*⁵, in a meta-analysis that included 21 studies and 1782 cancer patients treated with anthracyclines with or without trastuzumab, found an incidence of cardiotoxicity between 9.3% and 43.8% (mean 21%), with a mean follow-up of 4.2 to 23 months; and for Portugal *et al.*¹⁷ this incidence was 18.9% in 158 breast cancer patients, same therapeutic scheme and a mean follow-up of 5.4 months (1-48 months).

The prevalence of cardiovascular risk factors and cardiotoxicity was not relevant, except for smoking habit; however, the small number of cases in this investigation does not allow inferences to be made or the results to be extrapolated to other populations. In contrast, our approach to patients with symptoms of heart failure coincides with that proposed by Fei *et al.*¹⁸, who consider GLS to be useful for risk stratification, predicting subsequent recovery of myocardial function and guiding treatment with anthracyclines and trastuzumab; because this echocardiographic technique also has a high nega-

tive predictive value⁷.

Gripp *et al.*⁴ found that a GLS reduction of 14% –or an absolute value of -16.6% as a cut-off point– allowed early identification of patients who could develop anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity. Oikonomou *et al.*⁵ suggest that GLS measurement after initiation of potentially cardiotoxic chemotherapy is of great prognostic value for the detection of cancer treatment-related myocardial dysfunction; however, the limited data on its optimal cutoff values highlight the need for larger prospective multicenter studies^{5,19}. Other authors indicate that myocardial dysfunction, even in the subclinical phase, secondary to chemotherapy-induced cardiotoxicity can be early detected using GLS by 2D-ST²⁰ and that early alteration of this variable is a good predictor of a subsequent development of cardiotoxicity related to these drugs¹³. Therefore, the application of this echocardiographic technique allows early initiation of timely treatment^{7,20}, which favors the possibility of more rapid recovery of ventricular function and the resumption of the necessary chemotherapy in many patients^{16,18}.

Portugal *et al.*¹⁷ state that worsening of GLS by 2D-ST is common in breast cancer patients after chemotherapy, with predominant involvement of the interventricular septum and the anterior wall of the left ventricle; they also found that this impairment of myocardial function was independently associated with an increased incidence of cardiotoxicity and those who presented it had a 4.9-fold increased risk of developing it (OR 4.88; CI 1.32-18.0; $p=0.017$). Charbonnel *et al.*²¹ demonstrated that an GLS greater than -17.45%, obtained after chemotherapy, is an independent predictor of future cardiotoxicity, a finding that should encourage physicians to perform early echocardiographic evaluations during treatment with anthracyclines. These authors suggest that from this cutoff value ($GLS > -17.45\%$) cardioprotective treatment with beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors should be initiated, and a personalized echocardiographic follow-up should be established for each patient.

It is evident that advances in imaging techniques, especially in echocardiography, have demonstrated the superiority of GLS by 2D-ST, based on the three apical views, for the early detection of cardiotoxicity^{22,23}. Thavendiranathan *et al.*²³ consider it their favorite technique.

The prognosis of the World Health Organization for the year 2060 –as described by Mattiuzzi and Lippi³– is that deaths due to cancer will increase 2.08

times and will surpass those caused by ischemic heart disease, which will have a smaller increase (1.76 times); therefore, from 2030 on, malignant neoplasms will become the leading causes of mortality in the world. More than enough reason to spare no effort in the early detection of the cardiovascular complications of their treatment. During and even after cancer therapy, adequate cardiovascular care should be guaranteed to be able to early detect and treat a possible cardiotoxicity^{2,4-8}, which will favor the survival of these patients with a better life quality.

CONCLUSIONS

The measurement of global longitudinal strain by echocardiography with two-dimensional speckle-tracking was of vital importance for assessing myocardial performance, detecting early alterations suggestive of cardiotoxicity, and guiding chemotherapy in patients with oncologic diseases.

REFERENCES

1. Hulvat MC. Cancer Incidence and Trends. *Surg Clin North Am.* 2020;100(3):469-81. [DOI]
2. Nakanishi K, Daimon M. Early prediction of cardiotoxicity from cancer chemotherapy - Can Baseline strain identify high-risk patients? *Circ J.* 2018; 82(10):2477-8. [DOI]
3. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health.* 2019;9(4):217-22. [DOI]
4. Gripp EA, Oliveira GE, Feijó LA, Garcia MI, Xavier SS, Sousa AS. Global longitudinal strain accuracy for cardiotoxicity prediction in a cohort of breast cancer patients during anthracycline and/or trastuzumab treatment. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(2): 140-50. [DOI]
5. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis 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(10):1007-18. [DOI]
6. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(1):1-11. [DOI]
7. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis A, García Sanz R, Mazón Ramos P. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(6):474-86. [DOI]
8. López-Fernández T, Thavendiranathan P. Nuevas técnicas de imagen cardiaca en la detección precoz de cardiotoxicidad secundaria a tratamientos oncológicos. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(6):487-95. [DOI]
9. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(1):1-64. [DOI]
10. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017; 18(12):1301-10. [DOI]
11. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, 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(9):911-39. [DOI]
12. Toufan M, Pourafkari L, Ghahremani Nasab L, Esfahani A, Sanaat Z, Nikanfar A, et al. Two-dimensional strain echocardiography for detection of cardiotoxicity in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2017;9(1):29-34. [DOI]
13. Arciniegas Calle MC, Sandhu NP, Xia H, Cha SS, Pellikka PA, Ye Z, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography predicts early subclinical cardiotoxicity associated with anthracycline-trastuzumab chemotherapy in patients with breast cancer. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 [cited Sep 30, 2020];18(1):1037. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4935-z>
14. Gómez A, Rebollo E, Américo C, Janssen B, Pazos

- A, Castillo C, *et al.* Cardiotoxicidad por trastuzumab en pacientes con cáncer de mama. Serie de casos. *Rev Urug Cardiol.* 2019;34(1):85-107.
15. Morales Yera RA, Sierra Pérez L, Triana Díaz A. Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. *CorSalud* [Internet]. 2018 [cited Sep 27, 2020];10(1): 68-77. Available at: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/295/632>
16. Almeida AG. Subclinical cardiotoxicity in cancer therapy: The impact of early detection. *Rev Port Cardiol.* 2017;36(1):17-9. [DOI]
17. Portugal G, Moura Branco L, Galrinho A, Mota Carmo M, Timóteo AT, Feliciano J, *et al.* Global and regional patterns of longitudinal strain in screening for chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Rev Port Cardiol.* 2017;36(1):9-15. [DOI]
18. Fei HW, Ali MT, Tan TC, Cheng KH, Salama L, Hua L, *et al.* Left ventricular global longitudinal strain in HER-2 + breast cancer patients treated with anthracyclines and trastuzumab who develop cardiotoxicity is associated with subsequent recovery of left ventricular ejection fraction. *Echocardiography.* 2016;33(4):519-26. [DOI]
19. Ye L, Yang ZG, Selvanayagam JB, Luo H, Yang TZ, Perry R, *et al.* Myocardial strain imaging by echocardiography for the prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients: A meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(3):881-2. [DOI]
20. Alam S, Chandra S, Saran M, Chaudhary G, Sharma A, Bhandhari M, *et al.* To study the usefulness and comparison of myocardial strain imaging by 2D and 3D echocardiography for early detection of cardiotoxicity in patients undergoing cardiotoxic chemotherapy. *Indian Heart J.* 2019;71(6): 468-75. [DOI]
21. Charbonnel C, Convers-Domart R, Rigaudeau S, Taksin AL, Baron N, Lambert J, *et al.* Assessment of global longitudinal strain at low-dose anthracycline-based chemotherapy, for the prediction of subsequent cardiotoxicity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(4):392-401. [DOI]
22. Santoro C, Arpino G, Esposito R, Lembo M, Pacifolla I, Cardalesi C, *et al.* 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(8): 930-6. [DOI]
23. Thavendiranathan P, Negishi T, Côté MA, Penicka M, Massey R, Cho GY, *et al.* Single versus standard multiview assessment of global longitudinal strain for the diagnosis of cardiotoxicity during cancer therapy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018; 11(8):1109-18. [DOI]