

## 专家共识

### 多模态影像技术对成人癌症患者治疗期间及治疗后的评价：

### 来自美国超声心动图学会和欧洲心血管影像协会的调查报告

Juan Carlos Plana, MD, FASE, Chair, Maurizio Galderisi, MD, FESC, Co-Chair, Ana Barac, MD, PhD,  
Michael S. Ewer, MD, JD, Bonnie Ky, MD, FASE, Marielle Scherrer-Crosbie, MD, PhD, FASE,  
Javier Ganame, MD, PhD, FASE, Igal A. Sebag, MD, FASE, Deborah A. Agler, RCT, RDCS, FASE,  
Luigi P. Badano, MD, PhD, FESC, Jose Banchs, MD, FASE, Daniela Cardinale, MD, PhD, FESC,  
Joseph Carver, MD, Manuel Cerqueira, MD, Jeanne M. DeCara, MD, FASE, Thor Edvardsen, MD, PhD, FESC,  
Scott D. Flamm, MD, MBA, Thomas Force, MD, Brian P. Griffin, MD, Guy Jerusalem, MD, PhD,  
Jennifer E. Liu, MD, FASE, Andreia Magalhães, MD, Thomas Marwick, MBBS, PhD, MPH,  
Liza Y. Sanchez, RCS, FASE, Rosa Sicari, MD, PhD, FESC, Hector R. Villarraga, MD, FASE,  
and Patrizio Lancellotti, MD, PhD, FESC, Cleveland, Ohio; Naples, Padua, Milan, and Pisa, Italy; Washington,  
District of Columbia; Houston, Texas; Philadelphia, Pennsylvania; Boston, Massachusetts; Hamilton, Ontario and  
Montreal, Quebec, Canada; Chicago, Illinois; Oslo, Norway; Liege, Belgium; New York, New York; Lisbon, Portugal; Hobart,  
Australia; Rochester, Minnesota

中文版翻译：华中科技大学同济医学院附属协和医院 超声科 王 静

第四军医大学西京医院超声诊断科 王 静

中文版校正：美国布朗大学心内科 姜 宁

美国爱因斯坦 医学院附属医院心内科 张黎黎

起草单位：From the Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio (J.C.P., D.A.A., M.C., S.D.F., and B.P.G.); Federico II  
University Hospital, Naples, Italy (M.G.); Medstar Washington Hospital Center, Washington, District of Columbia (A.B.); MD  
Anderson Cancer Center, University of Texas, Houston, Texas (M.S.E., J.B., and L.Y.S.); the University of Pennsylvania,  
Philadelphia, Pennsylvania (B.K.); Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts (M.S.-C.); McMaster University,  
Hamilton, Ontario, Canada (J.G.); Jewish General Hospital and McGill University, Montreal, Quebec, Canada (I.A.S.); the  
University of Padua, Padua, Italy (L.P.B.); the European Institute of Oncology, Milan, Italy (D.C.); Abramson Cancer Center at  
the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania (J.C.); University of Chicago Medicine, Chicago, Illinois (J.M.D.C.);

Oslo University Hospital and the University of Oslo,Oslo, Norway (T.E.); Temple University, Philadelphia, Pennsylvania (T.F.); theUniversity of Liege, Liege, Belgium (G.J. and P.L.); Memorial Sloan-KetteringCancer Center, New York, New York (J.E.L.); Santa Marie University Hospital,Lisbon, Portugal (A.M.); Menzies Research Institute Tasmania, Hobart, Australia(T.M.); CNR Institute of Clinical Physiology, Pisa, Italy (R.S.); and the Mayo Clinic,

Rochester, Minnesota (H.R.V.).

**作者申明** : The following authors reported no actual or potential conflicts of interest in relation to this document: Juan Carlos Plana, MD, FASE, Maurizio Galderisi, MD, FESC, Marielle Scherrer-Crosbie, MD, PhD, FASE, Javier Ganame, MD, PhD, FASE, Deborah A. Agler, RCT, RDCS, FASE, Luigi P. Badano, MD, PhD, FESC, Jose Banchs, MD, FASE, Daniela Cardinale, MD, Joseph Carver, MD, Thor Edvardsen, MD, PhD, FESC, Brian Griffin, MD, Guy Jerusalem, MD, PhD, Jennifer E. Liu, MD, FASE, Andreia Magalhães, MD, Liza Y. Sanchez, RCS, FASE, Rosa Sicari, MD, PhD, FESC, Hector R. Villarraga, MD, FASE, and Patrizio Lancellotti, MD, PhD, FESC. The following authors reported relationships with one or more commercial interests: Ana Barac, MD, received research funding and lectures honoraria from Genentech and consultancy fees from Cell Therapeutics. Manuel Cerqueira, MD, received a grant from Perceptive Informatics, Inc; consults for GE Healthcare, FluoroPharma and Astellas; and serves on the speakers bureau for Astellas. Jeanne M. DeCara, MD, served as a consultant for Epsilon Imaging and Methylgene. Michael S. Ewer, MD, JD, consults or serves as advisory board member for Roche Laboratories, Cell Therapeutics, GlaxoSmithKline, and Boehringer Ingelheim. Scott D. Flamm, MD, MBA, serves on advisory boards for Philips Healthcare, Bayer Healthcare, and TeraRecon and received institutional research support from Siemens Healthcare. Thomas Force, MD consults for GlaxoSmithKline. Bonnie Ky, MD, FASE, received an investigator-initiated award from Pfizer, Inc. Thomas Marwick, MBBS, PhD, MPH, received research funding from the National Health and Medical Research Council in Australia and the Royal Hobart Hospital Foundation, an equipment grant from Philips Medical Systems and Siemens, and a project grant from GE Medical Systems. Igal A. Sebag, MD, FASE, serves on the speakers bureau for Lantheus.

**索要单行本地址** : Reprint requests: American Society of Echocardiography, 2100 Gateway Centre Boulevard, Suite 310, Morrisville, NC 27560 (E-mail: ase@asecho.org).

0894-7317/\$36.00

美国超声心动图学会版权所有

<http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.07.012>

**关键词**: 化疗, 阿霉素, 曲妥珠单抗, 左心室功能障碍, 三维超声心动图, 早期发现, 应变, 生物标志物

#### 缩写

ASE = 美国超声心动图协会

BNP = 脑型利钠肽

CAD = 冠状动脉疾病

CMR = 心脏核磁共振

CTRCD = 癌症治疗相关性心功能障碍

DTI = 组织多普勒成像

EACVI = 欧洲心血管影像协会

EAE = 欧洲超声心动图协会

GLS = 整体纵向应变

HF = 心力衰竭

LGE = 钆剂延迟强化

LV = 左心室

LVEF = 左心室射血分数

MUGA = 多门控血池显像

NT-proBNP = 氮末端B型脑钠肽前体

RV = 右心室

STE = 斑点追踪超声心动图

3D = 三维

3DE = 三维超声心动图

TnI = 肌钙蛋白I

2D = 二维

2DE = 二维超声心动图

VEGF = 血管内皮生长因子

## 目录

### I. 癌症治疗相关性心功能障碍912

#### A. 定义，分类及毒性机制912

##### 1. 癌症治疗相关性心功能障碍的定义（CTRCD） 912

##### 2. 毒性机制的分类913

###### a. I型癌症治疗相关性心功能障碍913

###### b. II型癌症治疗相关性心功能障碍 913

### II. 超声心动图评估癌症患者心脏结构和功能 914

- A. 左心室收缩功能914
- B. 左心室舒张功能915
- C. 右心室功能 915
- D. 瓣膜性心脏病916
- E. 心包疾病917
- F. 三维超声心动图 918
- G. 心脏超声造影919
- H. 负荷超声心动图919
- I. 其他 920

### III. 亚临床左心室功能障碍的检测920

- A. 采用成像技术检测亚临床左心室功能障碍 920
  - 1. 左心室射血分数作为检测亚临床左心室功能障碍的一个指标920
  - 2. 舒张功能障碍：早期征象和预后价值 920
  - 3. 采用组织多普勒速度成像检测亚临床左心室功能障碍 922
  - 4. 采用应变和应变率成像检测亚临床左心室功能障碍 922
- B. 采用生物标志物检测亚临床左心室功能障碍924
  - 1. 肌钙蛋白 924
  - 2. 其他生物标志物 926
- C. 影像学技术和生物标志物的综合方法 926
- D. 早期检测亚临床左心室功能障碍对治疗方式的意义 926

### IV. 其他成像技术 927

- A. 放射性核素显像监测化疗引起的心脏毒性 927
  - 1. 多门控血池显像 927
  - 2. 多门控血池显像与其他成像技术比较 927
- B. 心脏核磁共振监测癌症治疗相关性心功能障碍 928
  - 1. 心脏核磁共振评估心脏结构和功能 928

2. 心脏核磁共振和超声心动图 928

3. 优于LVEF：先进的CMR评估929

C. 具体挑战 929

V. 综合方法 930

A. 基线评估和监测 930

1. I型药物 930

2. II型药物 930

B. 亚临床左心室功能障碍的检测 931

执行摘要 932

通告与免责声明 933

参考文献 933

## I. 癌症治疗相关性心功能障碍

### A. 定义，分类及毒性机制

随着蒽环类药物广泛应用于肿瘤治疗领域，肿瘤治疗导致的心功能障碍在20世纪60年代便首次得到了确认<sup>1</sup>。继而，与蒽环类药物相关的心力衰竭（HF）被认为是重要的副作用。因此，内科医生开始通过限制药物的剂量来避免心功能障碍<sup>2</sup>。在过去的几十年里，人们采用了多种方法检测心功能障碍。随着时间的推移，以下两种检测心功能障碍的手段被证明非常有效：心内膜心肌活检和心脏影像技术测量左心室射血分数（LVEF）。其中，心内膜心肌活检被证明是对鉴定蒽环类药物引起的左心室功能障碍最敏感和特异的指标，并成为上世纪70年代的金标准。然而，随着治疗恶性肿瘤的药物累积剂量的减少，加之活检操作的有创性，以及无创心脏成像技术的飞速发展，人们对心内膜心肌活检的关注已经慢慢减弱了。尽管无创心脏成像技术评估LVEF有其计算技术的局限性，但这种非侵入性的评价方法变得非常重要，已经成为用于监测有潜在心脏毒性的癌症治疗期间和治疗后患者心功能改变最广泛使用的策略<sup>3-5</sup>。

引起左心室功能障碍的时间可因药物的不同而有所差异。在使用蒽环类药物的情况下，心脏损伤会立即发生<sup>6</sup>；而其他药物的使用和能够检测到心功能障碍之间的时间窗似乎更加可变。尽管如此，心脏有着强大的储备能力，直到大量的心脏储备消耗完毕，损伤才会以收缩期或舒张期参数变化为形式表现出来。因此，早期心脏损伤可能不会很明显，有的患者直到接受治疗后几年甚至几十年后才会出现心脏毒性。这种情况特别常见于那些儿童时期罹患癌症而幸存至成年的患者。

不是所有的癌症治疗都会以相同的方式影响心脏。因此，这些治疗药物不能被视为一类药物。

### 1. 癌症治疗相关性心功能障碍的定义（CTRCD）

长期以来，CTRCD一直有着不同的定义<sup>7</sup>。专家委员会达成共识将CTRCD定义为：LVEF下降幅度>10%，但是该值应<53%（二维超声心动图正常参考值见第二节）。应重复心脏影像学检查以确认LVEF的降低。重复研究应在第一次研究显示LVEF下降后2到3周进行。LVEF降低可以进一步细分为有症状或无症状的，或LVEF的可逆性变化。

- 可逆的：LVEF下降幅度在基准值的5%之内；
- 部分可逆的：LVEF下降幅度比最低值提高≥10%，但比基准值降低>5%；
- 不可逆的：LVEF下降幅度比最低值提高<10%，并且比基准值降低>5%；
- 不确定的：未对患者做再次评估。

在这个专家共识中，CTRCD的分类是以药物的毒性机制为基础的（表1）。

## 2. 毒性机制的分类

### I型CTRCD

阿霉素被认为是通过产生活性氧自由基导致剂量依赖型心功能障碍。最近，有研究者采用动物模型提出，阿霉素导致的CTRCD是由心肌细胞内的拓扑异构酶-IIb形成三元复合物（拓扑异构酶-IIb-蒽环类药物-脱氧核糖核酸）介导的。这些复合物引起脱氧核糖核酸双链断裂和转录组变化，导致线粒体生物合成缺陷以及活性氧自由基形成<sup>8</sup>。蒽环类药物引起的损伤依赖于其累积剂量。心脏损伤与原有疾病，用药时的心脏储备情况，共存的损伤因素以及个体差异（包括遗传变异性）有关。电子显微镜观察活检的心肌组织，显示有不同程度的心肌细胞损伤：从空泡水肿到心肌纤维排列紊乱到最终细胞死亡<sup>9</sup>。一旦出现心肌细胞死亡，就很难通过再生而得到补充代替。就这一点而言，发生在细胞水平的心脏损伤可以被视为是不可逆的，尽管心功能可以通过治疗得到维持和代偿，例如抗心肌重构药物和/或相对较少应用的机械装置干预。与I型CTRCD有关的药物包括所有的蒽环类药物（阿霉素，表柔比星和伊达比星）和米托蒽醌。现在认为这些药物可以增加长期心功能障碍，增加发病率和死亡率<sup>10,11</sup>。

### II型CTRCD

还有很多药物不会直接导致剂量依赖型细胞损伤。有相当多的证据表明：第一，蒽环类药物药物导致心肌细胞损伤的典型电镜表现没有在这些药物中见到；第二，在很多情况下，这些药物可以持续使用数十年，而没有出现I型药物常见的进行性心功能障碍；最后，如果在使用这类药物治疗前或治疗时，没有同时给予I型CTRCD药物，在停药后心功能大多（虽然不总是）能够恢复<sup>10</sup>。曲妥珠主要用于HER2阳性乳腺癌患者的靶向治疗。此报告将曲妥珠单抗作为II型CTRCD药物的典型代表，为接受，（将在本报告第五节做一总结）从而对心功能评估提供证据和一致性建议。如果患者采用I型药物（阿霉素）和II型药物（曲妥珠单抗）相继给药或者同时给药的治疗方案，他们的心功能的评估和影像学检查将变得更加复杂。这样相继或者同时给药可能会通过破坏勉强代偿细胞赖以生存的微环境而间接的增加细胞死亡，导致人们认为给与II型药物时也可导致细胞死亡。我们承认，由于多种诱发因素，心脏毒性药物的累及剂量的调整，以及其他药物也会增加氧化应激和破坏细胞稳定性，因此本报告中涉及的工作方法原则并不是基于大规模的临床数据。

自曲妥珠单抗被批准使用以来，大量药物进入癌症治疗体系，包括小分子酪氨酸激酶抑制剂。但是由于这些药物的激酶靶点不同，很难对这些药物进行全面的概括。然而，最有问题的是那些以血管内皮生长因子（VEGF）和VEGF受体作为靶点的药物。这些药物通常和重度体循环动脉高压和缺血事件有关。在这些患者中，CTRCD的发展和细胞内收缩功能的一过性损伤和受损心室的后负荷增加有关。这些药物中最受大家关注的是那些非选择性药物，包括舒尼替尼和索拉非尼，因为这些药物除了预定的靶点外，还可作用于其他50种不同的激酶<sup>12</sup>。因为那些“脱靶”的激酶在心脏和血管系统中发挥重要的作用，因此会导致这些药物的毒性风险增加。由于心肌损伤的非特异性和不可预测性，对服用这些药物的患者的心功能监测提出一般性建议还是很困难的。对如何采用统一的方法管理这些病人，已经进行了许多尝试，还没提出指南就全部停止了；其中有一个主要针对高血压<sup>13</sup>，而其他的侧重于CTRCD<sup>14</sup>。这些方法中对并发症的严密管理是非常紧迫的。

## 要点

- 高效的化疗药物可能引起CTRCD。
- CTRCD分类如下：
  1. I型CTRCD的代表性药物是蒽环类药物。它是剂量依赖性的，引起细胞凋亡；因此，它的作用在细胞水平是不可逆的。早期检测和及时治疗能够阻止左室重构和心衰症状的进展。
  2. II型CTRCD的代表性药物是曲妥珠单抗。它不是剂量依赖性的，本身不会导致细胞凋亡，它的作用经常是可逆的。

## II. 超声心动图评估癌症患者心脏结构和功能

超声心动图因其具有广泛的实用性、重复性、通用性、无辐射，在有肾脏疾病的患者亦比较安全，奠定了该技术是癌症患者化疗前、中、后心脏影像学评价的基石。除了评估左、右心室的大小径线、静息及负荷状态下收缩和舒张功能，超声心动图还可以对心脏瓣膜、主动脉以及心包进行综合评估<sup>15</sup>。表2汇总了目前推荐使用的心脏-肿瘤学-超声心动图研究方案。

### A. 左室收缩功能

使用过可能具有心脏毒性的化疗药物的患者需要对其左心室进行基线和纵向随访评估。<sup>16,17</sup>

超声心动图对左室功能进行监测最常用的指标是LVEF。建议在超声心动图检查室采用目前最好的方法准确计算LVEF。应尽可能采用一致的方法来评估患者治疗期间和治疗后LVEF。尤其重要的是，用于随访计算LVEF的超声心动图数字图像应通过目测方法与该患者以往检查的图像进行比较，从而减少观察者之间的差异。像之前报道的<sup>18,19</sup>，对有病史或临床表现提示左室收缩功能障碍（已知的心肌缺血或非缺血性损伤）的患者，以及那些根据传统风险因素（年龄、性别、高血压、高脂血症和早发冠心病[CAD]家族史）判断有较高心血管事件风险的患者，基线时的图像是特别有用的。其他影像学检测，例如多门控血池显像（MUGA）和心脏核磁共振成像（CMR），已被用来计算LVEF。CMR被认为是计算左室容积和LVEF的参考标准。然而，超声心动图适合对左室结构和功能进行系列评估。诸如心肌声学造影，三维超声心动图（3DE）、组织多普勒成像（DTI）以及斑点追踪超声心动图（STE）等多种现代技术联合应用，谨慎地权衡了成本效益和临床预测价值（讨论部分详见本文第二和第三部分）。根据美国超声心动图学会（ASE）和欧洲超声心动图协会（EAE）的联合建议，对于左室容积的量化和LVEF的计算，首选的方法是二维超声（2DE）改良双平面辛普森法（图1a和1b）<sup>20</sup>。历史上曾经通过M型超声或2DE测量短轴缩短分数代替LVEF对肿瘤患者（特别是儿童）进行评估。然而并不提倡使用这种方法，因为它对LVEF的计算只考虑了左室的两个壁（前间隔和下侧壁）。癌症患者常合并有CAD，同时可观察到化疗药物引起的CTRCD，其心脏损害可能是局部的，不是整体的，有必要通过容量评估计算LVEF<sup>21</sup>。ASE和EAE的心腔定量指南，将LVEF $\geq$ 55%作为一个正常参考标准<sup>20</sup>。来自6个数据库包括Asklepios, FLEMINGHO, CARDIA5和CARDIA25, Padua 3D Echo Normal, 以及Normal Reference Ranges for Echocardiography（NORRE）study的最新数据显示，采用双平面辛普森法测量LVEF的正常参考值为 $63\pm 5\%$ ，在53-73%范围内应属正常<sup>22-26</sup>。本报告也将这些新数据纳入现在的指南，使其更加完善。将患者基线和随访进行对比研究时，LVEF的变化可以更确切地显示左室损伤。此外，LVEF的计算应该与室壁运动评分相结合。静息状态下基于左室16个节段得到的室壁运动评分，对蒽环类药物引起的CTRCD的评估，要比单独使用LVEF更敏感<sup>27</sup>。

关于心功能监测用来评估CTRCD的几个研究报告已经发表，特别是蒽环类药物，是最常见的诱发心脏毒性的药物<sup>28-35</sup>。但是，在静息状态下以化疗期间或化疗后LVEF的变化来定义CTRCD一直存在争议。事实上，使用不同的LVEF截断值和测量方法（Teichholz，双平面辛普森法，或面积长度法）已经影响了不同研究结果之间的比较和循证数据的收集<sup>36,37</sup>。尽管指南提出需要对可能的有心脏毒性的治疗进行监测<sup>33,38-40</sup>，但是关于CTRCD的超声扫查和随访建议的循证数据仍有限<sup>41</sup>。

尽管LVEF是在普通人群中是一个有力的心脏事件的预测指标，但它用于探查左室功能细微变化的灵敏度相对较低。由于以下几个因素，由传统2DE测得的LVEF常常不能反映左室收缩功能的细微变化。这些因素包括对LV的几何形状的假设，不能完全显示真正左室心尖部，没有考虑到微小的局部室壁功能运动的异常，以及测量本身的可变性<sup>42</sup>。同样很重要的一点要记住的是这些测值具有负荷依赖性的特点。患者心脏负荷情况在化疗间期很容易发生变化，可能会影响LVEF（由于化疗静脉给药引起容量扩增，或呕吐、腹泻引起的容量减少）。

Otterstad等<sup>43</sup>于1997年报道通过一系列测量，2DE可以鉴别出LVEF8.9%的变化。最近一项对接受化疗但无心衰症状的癌症患者的研究显示，采用2DE测量对其LVEF进行纵向评估，测值的变异性的95%可信区间的上限为9.8%（范围9.0%-10.8%）。在这项研究中，Thavendiranathan等<sup>44</sup>按照ASE推荐的方法采用双平面法测量LVEF(心尖四腔和两腔切面)，与Otterstad等采用心尖四腔和三腔切面不同；并且在计算观察者间的变异时对观察者内部的变异进行调整。他们得出的结论是，2DE在检测LVEF的差异接近10%的时候是可靠的。但因为同样幅度的变化也用来诊断CTRCD，故2DE的敏感性也受到质疑。因此，采用新的超声心动图技术例如STE应变技术对早期亚临床左室功能障碍的检测，已成为研究热点（见本文第三部分）。当无法使用这种技术时，采用简单的超声技术如M型超声测量二尖瓣环收缩期位移，和/或脉冲多普勒测量二尖瓣环收缩期速度评估左室长轴功能，可以作为LVEF的辅助指标来评估左室收缩功能<sup>45-49</sup>。二尖瓣环收缩期位移对图像质量要求较低。尽管还没有相应的截断值可以预测CTRCD，但是其进行性的下降也可提示亚临床左室功能障碍发生的可能性增加。

## 要点

- 超声心动图是可用于病人在癌症治疗前、中、后进行评估。建议在超声心动图检查室采用最好的方法准确计算LVEF（最理想的是三维超声）。
- 当采用2DE时，首选改良双平面辛普森法。
- LVEF应与室壁运动评分指数相结合。
- 当没有条件使用斑点追踪超声心动图（STI）计算左室整体纵向应变（GLS）时，建议采用M型超声心动图评估二尖瓣环位移和/或脉冲DTI评估二尖瓣环收缩期峰值速度（s'）。
- 2DE测得的LVEF常常不能评估左室收缩功能的细微变化。

## B. 左室舒张功能

根据ASE和EAE对左室舒张功能的联合建议，应对左室舒张功能进行综合全面的评估，包括舒张功能的分级，和左室充盈压的估测（通过E/e'比值）<sup>50</sup>。在肿瘤疾病中，采用E/e'比值一直是存有疑问的，因为E和e'两个速度参数在这些患者中的波动可能是负荷状态变化的结果，与化疗（恶心、呕吐和腹泻）有关，而不是左室舒张功能真正发生变化所致。因此，舒张功能参数仍没有体现出预测化疗药物引发的CTRCD的价值（参见第三节A段的讨论部分）。

## 要点

- 尽管没有发现舒张功能参数在CTRCD中的预后价值，但是根据ASE和EAE的建议，除收缩功能的评估外，仍应采用传统方法对左室舒张功能的评估，包括舒张功能的分级和左室充盈压的估测。

## C. 右室功能

在肿瘤患者中，右室异常发生可能有多种原因：之前就已经存在的右室功能不全，肿瘤累及（原发或转移），或者是化疗导致的心脏毒性的结果。这也许表明右室功能也受化疗影响，因此CTRCD的早期研究经常包括右室活检<sup>51</sup>。然而，右室受累的概率和其预后价值还没有得到充分的研究。只有一项研究报告了37例患者在接受蒽环类化疗药物治疗后相对较短的时间间隔内，超声心动图发现右室收缩和舒张功能指标的亚临床减低，尽管这些指标大多数仍在正常范围内<sup>52</sup>。

右室的评估应该包括对右室大小（至少右室基底部直径）和右房大小（面积）的定性和定量评估，以及右室长轴功能的定量评估，包括M型超声测量三尖瓣环收缩期位移（Figure 2a）、脉冲多普勒测量三尖瓣环收缩期峰值速度s'（Figure 2b）以及右室的径向功能（面积变化分数）<sup>53</sup>。指南建议指出，在技术上能可能的时候还应提供右室收缩压。在那些接受达沙替尼，一种酪氨酸酶抑制剂治疗的患者中尤其重要，因为肺动脉高压可能是一个特异性并发症<sup>54</sup>。

## 要点

- 尽管在进行化疗的病人中，右室功能障碍的预后价值还有待证实，但由于右室可能受累，仍需要对右室的大小和功能进行定量评估。

#### D. 瓣膜性心脏病

化疗药物似乎没有直接影响到心脏瓣膜。然而，肿瘤患者发生瓣膜性心脏病有多种原因，包括之前已经存在的瓣膜病变<sup>55-57</sup>，同时给予放射治疗<sup>58</sup>，严重感染作为化疗并发症，以及CTRCD。

原发性或继发性心脏肿瘤几乎很少因其局部效应累及瓣膜；而肿瘤晚期患者，非细菌性血栓性或消耗性心内膜炎（Figure 3a和3b）的患者可能发生<sup>59,60</sup>。最常见的受累瓣膜是左室瓣叶。瓣膜病变的大小差异很大，从微小的病变到很大的病变，都有可能引起瓣膜闭合问题和返流，偶尔还会很严重。严重的瓣膜狭窄是很罕见的。然而，对患者影响较大的是这些病变导致的血栓栓塞问题，而不是血流动力学障碍。

现在或之前接受放疗的患者可能会出现瓣膜疾病<sup>61-63</sup>。最新的ASE和EACVI联合指南就放疗对瓣叶装置的影响进行了详细的描述<sup>58</sup>，并建议正在进行放疗的患者应根据指南来进行心脏影像评估。

化疗可以导致全血细胞减少，并导致菌血症和败血症，这些反过来又可能导致心内膜炎风险增加，形成赘生物和瓣膜返流。这些在那些本身就有瓣膜疾病（如二尖瓣脱垂<sup>55</sup>或主动脉瓣二叶畸形）的患者，或在血管通路上留置中心静脉导管的患者中更容易发生<sup>64</sup>。

CTRCD可能导致瓣膜疾病的发生。这往往表现为左室功能障碍或继发于左室重构导致二尖瓣瓣环扩张和心尖牵拉，从而导致二尖瓣返流。CTRCD还可能造成右室功能障碍或肺动脉高压，从而导致继发性三尖瓣返流。继发性二尖瓣和三尖瓣返流发生于CTRCD晚期，往往发生在明显心功能不全和心室几何形状发生重构之后。

超声心动图是评价癌症患者心瓣膜病的首选检查。对瓣膜狭窄或返流的严重程度的评估需要以最新的ASE和EAE指南为基础<sup>65-68</sup>。尽管一个完整的经胸多普勒超声心动图对瓣膜的病理改变和血流动力学变化的评估已经足够了，但是经食道超声心动图对可疑心内膜炎的评估可能更有价值<sup>69</sup>。计算机断层扫描和CMR对瓣膜疾病的常规评估并通常不是必须的，但是在对瓣膜结构的肿瘤浸润或怀疑放疗导致缩窄性或限制性心肌病的评估上是很有价值的<sup>70</sup>。对有严重瓣膜返流的患者，CMR对其心室容积和功能的评估可能是有价值的。

在基线时有瓣膜疾病或在化疗过程中病情有进展的患者，需要进行更频繁的超声心动图检查。虽然每个患者需要根据其个体临床特征制定随访方案，但是对于特定瓣膜病变患者的随访和干预需要按AHA/ACC和ESC指南<sup>71,72</sup>来进行。

#### 要点

- 正在进行化疗的患者应该仔细评估其心脏瓣膜的情况。
- 在基线时有瓣膜疾病或在化疗过程中病情有进展的患者，在治疗过程中和治疗后应进行一系列超声心动图检测，仔细评估瓣膜的结构和功能。

#### E. 心包疾病

心包疾病在肿瘤患者中是相对常见的。它可能是继发于肿瘤的心脏转移，或者是放疗<sup>73,74</sup>和/或化疗造成的结果<sup>75</sup>。

由化疗疾病引起的心包疾病通常表现为心包炎，伴或不伴心肌炎。心包炎可能与心包积液伴不同程度的血流动力学障碍有关。

某些化疗药物与心包疾病有关。蒽环类药物<sup>75-78</sup>，环磷酰胺<sup>79-84</sup>和阿糖胞苷<sup>85-89</sup>都与心包炎和心包积液急性或亚急性进展有关，可能伴或不伴心肌炎。甲磺酸伊马替尼<sup>90,91</sup>，达沙替尼<sup>92,93</sup>，这两种药物都是酪氨酸酶抑制剂，与胸腔和心包积液有关，并可能发展出现心包填塞。用于治疗黑色素瘤的 $\alpha$ -干扰素<sup>94-98</sup>可以引起心包炎和心包积液；在用此药的患者约26%可以发生维甲酸综合征，其特点是发热、低血压、急性肾功衰、胸腔和心包积液<sup>99,100</sup>。也有报道使用白消胺后

可出现心包和心内膜纤维化<sup>101</sup>。其它与心包疾病有关的药物有甲氨蝶呤<sup>102-105</sup>、三氧化二砷<sup>106, 107</sup>，较少见的还有5-氟尿嘧啶<sup>108</sup>和紫杉醇<sup>109</sup>。

经胸超声心动图是对疑似心包疾病患者进行初次评估的首选方法。在大多数情况下，超声心动图不仅可以用于诊断，还可以指导心包穿刺术。心包炎患者的超声心动图检查可以是完全正常或有少量心包积液的征象。心包积液应当根据公认的方法进行定量和分级，以便于进行后续的评估比较（图4）<sup>110</sup>。心包填塞的评估（恶性积液较常见）也应根据已发布的指南进行<sup>70, 111-113</sup>。

当存在心包增厚，特别有右心衰竭和心输出量降低的临床征象而心室大小和功能正常时，还应对其缩窄型改变进行评估。缩窄型心包炎常与放疗引起的心脏毒性有关<sup>58, 114, 115</sup>，但也有高剂量化疗给药后发生的报道<sup>116</sup>。超声心动图对缩窄型心包炎的诊断评估应根据已发布的指南进行<sup>70, 110, 117-119</sup>。

对于肿瘤患者，鉴别限制性心肌病和缩窄型心包炎是极具挑战的，因为这两种疾病有许多地方重叠<sup>70</sup>。

在某些情况下，其他影像学检查如CT和CMR，也可以作为对超声心动图的补充评价方式。特别是原发性心脏肿瘤的评估，不管是否累及心包都推荐使用CT或CMR；当超声心动图仔细评估后仍不能确诊的缩窄型心包炎也建议使用CT和CMR协助诊断<sup>70</sup>。CMR钆剂延迟强化显像（LGE）在识别患者的心包缩窄是否为一过性的有重要作用，这些患者能积极抗感染治疗中获益，而不用心包切除。

## 要点

- 肿瘤患者出现心包疾病可以与肿瘤心脏转移有关，也可以是化疗和/或放疗导致的结果。
- 根据标准的方法对心包积液进行定量和分级。
- 应仔细探查心包填塞的超声和多普勒信号，特别是那些有恶性积液的患者。
- 当评估心脏原发性肿瘤，不论是否有心包受累时；或者仔细超声评估后仍不能确诊为缩窄型心包炎时，可采用CMR进行进一步评估。

## F. 3DE

虽然3DE比2DE更能准确测量左室形态正常时的左室容积<sup>120</sup>，但是2DE计算LVEF的准确度和3DE一样，因为2DE对容积的低估程度在收缩期和舒张期是类似的。然而，当CMR测量LVEF<50%时，3DE（敏感性，53%；假阴性率47%）准确度超过2DE（敏感性和假阴性率分别为25%和75%），这种情况已在儿童期癌症幸存者中观察到<sup>121</sup>。这个结果可通过以下事实加以说明：3DE对容积的测量不受左室几何假设、切面缩短、或者心尖两腔和四腔切面方位的影响，而2DE的准确性经常受这些因素的影响（Figure 5）。

此外，对有CTRC风险的患者进行一系列评估需要采用的影像学技术具有可重复性；在不同的时间点对图像进行定量分析，以及需要由不同的人进行图像采集和分析时都能提供一致的结果。为了解决这个问题，最近一项研究<sup>44</sup>比较不同的超声技术（二维双平面辛普森法、二维三平面法、有或没有造影的三维超声心动图）对正在进行化疗且心功能稳定的癌症患者LVEF进行一系列评估，以确定随访1年时测试-再测试变异性最低的技术。在56例患者的试验中，非造影3DE的时间变异性远低于其它技术。非造影3DE测量LVEF提供了一个理想的时间变异性，为5.6%（95%可信区间为5.0%-6.2%），而2D超声技术则表现出较高的差异（9.8%）。3DE还具有最好的观察者内部、观察者之间的差异以及测试-再测试变异性。较低的测试-再测试变异性 and 准确的LVEF测量一样重要，这就需要坚持选用最佳的影像学技术使变异性最小。相对于2DE来说，3DE的优势主要和它受图像采集差异的影响较小，而这在2DE中很常见<sup>122, 123</sup>；3DE通过自动或半自动的方法识别心内膜，而2DE则是手动跟踪心内膜轮廓。和手动描记相比，半自动识别心内膜可以提高重复性之前就已经被报道了<sup>124, 125</sup>。因此，三维超声心动图似乎是监测化疗对心脏影响的首选技术<sup>126</sup>。然而，认识到该技术的局限性也很重要。因为其花费较高目前3DE还没有广泛应用，对图像质量要求高，并且专业操作才能使以上的优越性得以体现。最近一项Tsang等<sup>127</sup>研究证明进行质量改进和正规标准的分析方法可以消除系统性偏差，提高观察者之间测量左室容积的一致性。目前推荐超声心动图报告上采用双平面辛普森法计算LVEF，并和以前的研究进行比较。如

果可以的话，鼓励采用3DE对LVEF进行连续性评估来监测CTRCD。预计在未来的几年，更便宜、更自动化和人性化，对超声操作依赖程度较低的3DE仪器可以得到更广泛的应用。

## 要点

- 在监测癌症患者左室功能和CTRCD中，三维超声心动图是首选的技术。其优点包括：在LVEF低于正常低限时3DE比2DE有高的准确性，更好的重复性以及较低的时间变异。
- 目前3DE的花费较大、实用性较低、高度依赖图像质量，以及需要对操作者进行培训都限制了其在肿瘤患者中的应用。

## G. 心脏超声造影

当心内膜显示不够清楚时，心室容积的可能会被低估<sup>128</sup>。进行化疗的患者（特别是乳房切除术后和胸壁放疗后的乳腺癌患者）心内膜往往出现中断不能清晰显示。根据ASE对超声造影剂的临床应用共识和EAE对心肌超声造影的指南<sup>129, 130</sup>，在心尖切面无法清晰显示2个或以上连续的左室心肌节段心内膜结构时应考虑使用超声造影剂（图6）。

目前没有足够的文献支持在癌症患者中将造影剂用于3DE评估左室容积<sup>122</sup>。最近一项关于正常进行化疗的癌症患者的研究显示，造影剂增强在3DE测量左室容积和LVEF中并没有明显的优势（比单独使用3DE时的可重复性更低，时间变异性更高）<sup>44</sup>。这主要有两方面潜在的原因。第一，超声伪影的增强或减弱可能会影响一些重要结构如二尖瓣的显示，从而导致左心室轮廓描记出现变异和误差。第二，大部分患者采用谐波技术后都有足够的声窗，这不符合造影剂使用的传统标准。

## 要点

- 超声心动图显示化疗病人的心内膜结构中中断时，心肌造影剂的使用可能是非常有用的。
- 根据目前的指南，在心尖切面无法清晰显示2个或以上连续的左室心肌节段心内膜结构时应考虑使用超声造影。
- 在对癌症患者的纵向随访中，指南不推荐将超声造影剂和3DE相结合使用。

## H. 负荷超声心动图

负荷超声心动图是一种指南推荐的用于检测和预测稳定型CAD的技术，对评估中等或高度预发性CAD（不能解释的心电图表现或者不能进行运动）的癌症患者可能很有用的<sup>131</sup>；这些CAD患者正在接受的治疗，可能会引起心肌缺血（氟尿嘧啶、贝伐单抗、索拉非尼和舒尼替尼）<sup>132</sup>。

此外，负荷超声心动图在以下两个方面也非常有用的：（1）亚临床左室功能障碍的评估；（2）CTRCD患者心脏收缩储备功能的评估。

尽管运动<sup>27</sup>和多巴酚丁胺负荷超声心动图都<sup>27, 112, 133-140</sup>已经被用于癌症患者，评估蒽环类药物引起的CTRCD，但是这些研究的结果是不确定甚至矛盾的。其中有一项前瞻性研究，对49例女性乳腺癌患者每个化疗周期之前及停止化疗后1个月、4个月和7个月，采用低剂量多巴酚丁胺负荷超声评估左室收缩功能储备。结果发现左室收缩功能储备下降5个单位可以预测后期出现的LVEF降低<50%<sup>140</sup>。因此，多巴酚丁胺可以通过评估心脏储备而对疾病进行早期诊断。

如果患者出现CTRCD，进行负荷超声时左室功能的瞬时恢复预测患者可能有一个较好地临床结局<sup>141</sup>。

## 要点

- 负荷超声心动图有助于对有中等或高度预发性CAD（不能解释的心电图表现或者不能进行运动），同时接受可能引起心肌缺血的化疗药物的患者进行评估。
- 负荷超声心动图可能有助于评估出现CTRCD的患者的心脏收缩储备。

## I. 其他

如果有植入性器械、隧道式导管、或者经外周静脉置入中央静脉导管时，建议报告导管尖端在上腔静脉至右房之间的位置，以及是否血栓或赘生物。

## III. 亚临床左室功能障碍的检测

### A. 采用成像技术检测亚临床左室功能障碍

#### 1. LVEF作为检测亚临床左室功能障碍的一个指标

尽管治疗期间LVEF降低和症状的心力衰竭有关<sup>31, 34, 35</sup>，但在治疗期间和治疗后用LVEF连续性评估来确认CTRCD，预防后期出现心衰仍存在争议<sup>2, 5, 30</sup>。最近，有一项关于使用蒽环类药物（包括使用和未使用曲妥珠单抗）的女性乳腺癌患者的大型研究，肯定了基线LVEF测量和使用蒽环类药物后LVEF测量在预测随后出现心衰中的价值。在这项研究中，尽管使用蒽环类药物后LVEF<55%的患者占的比例相当低（10%-20%），但是仍发现在基线时或使用蒽环类药物后LVEF的降低（包括LVEF在50%-54%范围内）与随访中心血管事件的高发生率有关<sup>142</sup>。不幸的是，用药后检测到LVEF的下降对治疗来说太晚了<sup>143</sup>，因而需要更敏感的反应左室功能障碍的指标。

#### 2. 舒张功能障碍：早期征象和预后价值

在一个小型前瞻性研究中，等容舒张时间的延长先于并能预测LVEF下降>10%，后者发生至少晚3个月<sup>144</sup>。然而，一些大样本研究虽然证明了化疗后左室舒张功能指标很早会发生变化，但不足以产生预后价值<sup>145</sup>。

在使用蒽环类药物后心肌做功指数在早期就会出现显著性增加，并且有两项研究报道了其能预测后来出现的LVEF下降<sup>146, 147</sup>。心肌做功指数的预后价值在后来的研究中都再没能被证实<sup>148</sup>。

有两项研究报告了使用蒽环类药物后出现了左室舒张功能障碍；而这些患者尽管LVEF正常，但其舒张功能障碍与室壁运动异常有关<sup>149</sup>。另一项研究表明，LVEF正常的患者给予蒽环类药物治疗后，二尖瓣E/A比值的下降和STE测得的纵向应变的减低有关<sup>150</sup>。然而，目前还不清楚这些发现有什么临床意义。

因此，可以得出的结论是采用多普勒检测舒张功能指标在早期检测CTRCD中没有什么意义，因为它们不能预测随后发生的HF（表3）。

#### 3. 采用DTI速度成像检测亚临床左室功能障碍

一些研究者已经证明，使用蒽环类药物的患者二尖瓣环舒张期速度（e'）早期就会出现下降（图7c和7d）<sup>48, 150-152</sup>，甚至在治疗过程中<sup>153</sup>和治疗结束后数年内都是下降的<sup>150</sup>。二尖瓣环舒张期e'下降似乎具有异质性<sup>150, 151, 154</sup>，提示局部室壁的压力、心肌细胞凋亡和纤维化的差异。

Negishi等<sup>155</sup>的一项研究报道，出现CTRCD的患者e'下降10%。不过，这种下降没有统计学差异（P=.09），不能预测后期出现LVEF的下降（P=0.14）。

在阿霉素引起心脏损伤的动物模型<sup>6</sup>和蒽环类药物治疗的慢性患者随访中都报道了DTI测量的收缩期峰值速度（s'）是降低的<sup>150</sup>。另一个研究报道了42例乳腺癌患者采用曲妥珠单抗辅助治疗后，s'早期即明显减低，并且可作为化疗后左室收缩功能变化的潜在预测指标<sup>156</sup>。然而，应当注意的是，经过6个月的治疗，有症状的HF患者在本研究中占24%，这在接受化疗的人群中比率相当高。这些研究结果是否可以推广到HF发病率低的患者中还是未知的。

## 要点

- LVEF基线水平或在使用蒽环类药物后的下降与随访过程中心脏事件的高发生率相关。
- 尽管已经提出左室舒张功能的改变（多普勒评估二尖瓣前向血流和脉冲DTI测得e'）先于收缩功能的改变，但是这并不支持这些指标可以预测后期出现CTRCD。

## 4. 采用应变和应变率成像检测亚临床左心室功能障碍

最近的一个系统性回顾研究显示：2014年21个同行评审的研究报告了通过癌症治疗患者形变参数（应变、应变率和扭转）的敏感性检测亚临床左室该功能障碍（表4汇总这些研究）<sup>157</sup>。这些研究对单独蒽环类药物治疗或与其他疗法联合应用的患者，在治疗期间和治疗完成后（幸存者研究）进行评估。

蒽环类药物引起的心肌收缩功能的下降似乎非常快，即在第一次蒽环类药物给药2小时后就出现了<sup>47</sup>。其他大多数研究显示，应变指数的下降先于LVEF，并且在随后的癌症治疗过程中依然存在。应用DTI<sup>158</sup>和STI<sup>153, 156, 159-161</sup>测得的径向、纵向应变和应变率的早期减低在接受蒽环类药物治疗（在一些研究与紫杉烷和曲妥珠单抗有协同作用）的患者中已被证实，伴或不伴有随后LVEF的减低。在一个小样本的研究中，蒽环类药物给药三个周期后径向应变指标的下降早于纵向应变的指标<sup>158</sup>。也有报道蒽环类药物治疗后早期整体<sup>160</sup>和局部<sup>161</sup>圆周应变减低。在治疗期间，纵向应变减低的程度平均在10%至20%，这取决于研究人群、分析方法和治疗情况。

有研究对19名接受蒽环类药物的儿童在治疗中及结束时左室收缩功能的局部损害进行评估。研究表明主要涉及室间隔及心尖形态，在治疗结束后部分改善<sup>159</sup>。蒽环类药物治疗后似乎没有特定心肌层（心内膜下、中层心肌或心外膜下）更易受损，因为纵向和径向（以及圆周）应变都发生了改变。这个结果与阿霉素引起的CTRCD的试验模型是一致的，即心肌细胞的凋亡发生在整个心肌层<sup>6</sup>。

有趣的是，Hare等<sup>162</sup>报道经过蒽环类和曲妥珠单抗治疗的患者，其纵向或径向整体收缩应变没有任何变化（但纵向和径向应变率有轻微下降）。对心脏功能的细微变化来说，应变率可能比应变更加敏感。然而，应变率的应用在临床实践中似乎更具挑战性。

早期测量收缩期形变指数在预测左室收缩功能方面的价值已经在许多研究中，包括动物<sup>6</sup>和人<sup>153, 156, 159, 160</sup>的试验中被证实了。对81例接受蒽环类药物以及紫杉烷和曲妥珠单抗治疗的乳腺癌患者随访15个月，每三个月进行一次超声心动图检查，结果发现在心尖四腔和两腔切面测得的左室基底段和中间段收缩期纵向应变峰值的平均值可以预测随后出现的CTRCD。在这项研究中，CTRCD被定义为在剩余的治疗期间（此后的12个月）LVEF下降>10%且LVEF<55%。在后期发展为HF的患者中，采用EchoPAC软件（GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin）计算其纵向应变值均>-19%（图8a-8d）。尽管三个方向的应变值都降低，但是径向和圆周应变都不能预测随后出现的CTRCD<sup>160</sup>。局部应变的预测价值也在一些小型、随访期较短的研究中被报道<sup>153, 156, 159</sup>。重要的是，尽管在整个治疗期间纵向应变和LVEF持续，至少是部分持续下降<sup>160</sup>，但是在接下来的几年中它们如何演变发展，这些早期心肌形变测值能否预测LVEF持续性下降或出现HF症状还是未知的。

Negishi等<sup>155</sup>最近发表一项研究，在81例接受曲妥珠单抗治疗（包含有或没有使用蒽环类药物）的乳腺癌女性患者中，寻找能够预测12个月内出现的CTRCD的最佳心肌形变指标。结果发现在6个月随访测量的ΔGLS（GLS的变化）是CTRCD最强有力的预测因子。其最佳临界值为11%（95%的可信区间：8.3%-14.6%），敏感性为65%，特异性为94%。众所周知，ΔGLS优于异常节段数目的变化，s'和e'速度值。他们得出结论认为，在这些患者中测量基线应变指标，其95%的可信区间表明与基线相比GLS下降的幅度<8%似乎是没有临床意义的，而下降的幅度>15%则很可能是有临床意义的（见图9a和9b中计算实例）。他们的研究证实了Sawaya等<sup>160</sup>的发现，这次采用传统的心尖三个切面共18个节段的

平均值计算GLS。此研究还显示，对于那些在基线时没有测量应变指标的患者，建议将GLS的临界值定为-19%，可信区间在-20.5%左右。不过，应变的绝对值的曲线下面积较小，因而应变的变化是更好的指标。

最后，还有四项研究对癌症长期幸存者（治疗后2-30年）的心肌形变指标进行评估<sup>150, 154, 163, 164</sup>。其中有两项研究进行更长时间的随访，给予了更大剂量的蒽环类药物，结果发现这些患者的LVEF（或缩短分数）有轻度下降<sup>163, 164</sup>。相反，与年龄匹配的对照组相比，这四项研究都检测到纵向和径向（以及圆周）应变指标均减低，表明这指标在检测亚临床左室功能障碍中的敏感性。因此，STE似乎成为检测亚临床左室功能障碍的首选影像学技术。GLS的正常值取决于心肌的测量位置、不同厂家的超声设备以及不同版本的分析软件，因而文献报道的测值都有相当大的差异。最近发表的两项大型研究中评估左室二维应变的正常值范围，结果显示性别对左室心肌形变也有影响<sup>165, 166</sup>。Kocabay等<sup>165</sup>报道了GLS的正常均值，男性为-20.7±2，女性为-22.1±1.8。这些测值与使用同样超声设备的Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle（JUSTICE）的研究<sup>166</sup>报道几乎相同。值得注意的是应变值会随着年龄的增加而下降<sup>166, 167</sup>。因此，目前还不能给出一个通用的正常值或正常值下限。表5总结了Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle（JUSTICE）的研究结果，根据超声设备、性别和年龄给出了GLS的平均值。Cheng等<sup>168</sup>最近对Framingham Heart Study研究人群的后代进行2D STE的重复性的评估。结果显示所有整体应变测值的观察者之间组内相关系数≥0.84，GLS的平均变异系数≤4%。在总共8个月的观察期内，观察者内部组内相关系数≥0.91，GLS的平均变异系数≤6%。故作者认为由经过培训的人员进行操作，2D STE的重复性还是可接受的。然而，在技术上还是有很大的局限性（表6）。目前，在一些非学术中心和社区医院，还没有关于GLS的重复性的数据。超声医师和负责解读的内科医师都存在学习曲线，因而很有必要对其进行专门的培训和质量监控（如观察者内部和观察者之间的变异，以及测试-再测试的变异性）。当开展一项应变的研究项目时，建议最初就指定一个内科医生，如果可能的话，由一个技师负责操作、解释，并随时比较结果。一旦掌握技巧和经验，可以将这些经验传授给其他医生、技术和受训人员。不过，最重要的限制还是不同厂家超声设备之间的差异<sup>166, 169</sup>。事实上，不同的超声心动图仪器和分析软件可有不同的结果，特别是圆周和径向应变，故随着时间的变化个体间数据的比较也会出现问题。认识到应变成像标准化的迫切需要，EACVI和ASE邀请所有感兴趣的供应商技术代表，为减少应变测量中不同超声仪器之间的变异而共同努力<sup>170</sup>。目前在实施标准化的同时，使用2D STE对癌症患者的收缩功能进行一系列评估时，就应该使用同一厂商的仪器和软件版本完成每个患者的比较。

每个超声心动图实验室对癌症患者的随访都应努力将应变纳入其超声评估方案中。

## 要点

- 可以采用DTI或2D STE测量心肌形变（应变），因2D STE没有角度依赖性而更推荐使用。
- GLS是检测早期亚临床左室功能障碍的一个最佳指标。
- 理想的情况是，化疗过程中的患者的超声测值应与基线测值进行比较。对于基线时有应变指标的患者，其GLS下降的幅度<8%似乎是没有意义的；而与基线相比下降的幅度>15%则很可能是异常的。
- 当采用STE对癌症患者进行纵向随访时，应采用相同供应商的超声仪器。

## B. 采用生物标志物检测亚临床左心室功能障碍

生物标志物可能成为一个强有力的诊断工具用来满足一些关键尚未实现的临床需求，对CTRCD进行早期识别、评估和监测。生物标记检测具有微创、易重复和没有显著风险的特征。尽管有内在的分析变异，但是通过减少观察者内部和观察者之间的变异，特别是变异系数<10%的标准分析方法是可以采纳的<sup>171</sup>。

### 1. 肌钙蛋白

肌钙蛋白是诊断心肌损伤的金标准<sup>172, 173</sup>。肌钙蛋白I（TnI）是检测蒽环类药物引起心肌损伤的敏感和特异的指标。研究表明肌钙蛋白的升高能识别那些后续可能出现CTRCD的患者。

其中，规模最大的一项研究检测了703名癌症患者在高剂量化疗的每个周期和化疗后1个月的TnI<sup>174</sup>。根据最后一次化疗给药72小时（早期）内和1个月（晚期）后任何能检测到的TnI水平，这些患者被分为三个亚组。其中，495名患者额早期（72小时内）和晚期的TnI值<0.08 ng/ml；145名患者只有早期TnI值增高；而63名患者两个时期的TnI值都增高。

这种TnI的释放形式可识别患者发生CTRCD的不同风险，TnI阳性的患者大多会发生CTRCD。此外，与TnI一过性的增高相比，TnI的持续性增高与CTRCD的加重和心脏事件发生率的升高有关。TnI阳性和LVEF最大减低值的相关性范围从0.78到0.92，阳性和阴性预测值分别为84%和9%。高阴性预测值有助于鉴别低风险CTRCD。然而，与TnI一过性的增高相比，TnI的持续性增高与CTRCD的程度和高心脏事件发生率有关。另外一些小规模的研究也证实肌钙蛋白升高与后续LVEF的下降是有关联的<sup>175-177</sup>。

肌钙蛋白也可被用来识别接受新型靶向抗癌药物治疗的患者的早期心肌损伤。其中，规模最大的一项研究是在251名乳腺癌患者中进行的，研究证明TnI阳性和心脏事件发生率增高和恢复痊愈的可能性降低有关<sup>178</sup>。也有其他人研究TnI在接受阿霉素和曲妥珠单抗治疗的乳腺癌患者的变化<sup>160</sup>。在接受蒽环类药物治疗后出现心脏毒性的女性患者中，TnI的平均浓度是32 pg/ml（范围10-56pg/ml），而未接受治疗的女性的TnI平均浓度为17 pg/ml（范围5-35pg/ml）。此外，TnI浓度>30 pg/ml的患者后续发生CTRCD的特异性为73%，阴性预测值为77%。相反，Morris等<sup>179</sup>研究证明在接受曲妥珠单抗和酪氨酸激酶抑制剂拉帕替尼治疗的患者中，TnI的升高很常见，占患者的67%；而这些升高与一系列MUGA扫描检测到的后续出现CTRCD无关。

Schmidinger等<sup>180</sup>也报道了10%的采用舒尼替尼或索拉菲尼治疗转移性肾癌的患者出现TnT水平升高。在这里，肌钙蛋白T被当做亚临床功能障碍的替代指标。这些数据都表明肌钙蛋白可以当做使用传统或新型抗癌药物的患者是否发生CTRCD的评价指标。

TnI已经被用来评估接受新型抗VEGF单克隆抑制剂和酪氨酸激酶抑制剂的转移性实体瘤的患者<sup>181</sup>。11%的患者在治疗过程中TnI水平升高。 $\beta$ 阻滞剂和阿司匹林可使TnI值恢复至正常水平；这使得患者可以再次接受试验药物的挑战。在接下来的观察期间（平均随访时间为3个月），没有患者出现TnI水平升高或心脏事件。

目前，将肌钙蛋白作为一项临床生物标记物广泛应用于监测CTRCD还有许多困难。第一，肌钙蛋白评估的最佳时机仍是问题，因为在每个化疗周期内单次测量TnI能否进行充分预测，以及是否需要多次评估仍不清楚。此外，阳性临界值即最大阳性值和阴性预测值的确定，最优实验平台的建立，在检测下限较低时变异系数的最小化仍然是我们需要努力的重要目标。

## 2. 其他生物标记物

利钠肽，例如脑钠肽（BNP）和N末端脑钠肽前体（NT-proBNP）也已经在化疗患者中被检测，这些标记物的升高是充盈压异常的典型表现，但是关于它们的效用还存在争议，缺乏一致性。

在一项即时检验的研究中，对109名接受蒽环类药物治疗的患者的利钠肽进行一系列检测发现，有11个患者BNP>200pg/ml，后来发生CTRCD的风险也增高<sup>182</sup>。在一个小型回顾性研究中，高剂量化疗后BNP持续升高72个小时的患者，从基线到12个月后左室舒张和收缩功能指标恶化，LVEF从降低62.8 $\pm$ 3.4%至45.6 $\pm$ 11.5%<sup>183</sup>。

相反，在另一个100人的研究中，13名接受蒽环类药物治疗的患者NT-proBNP出现一过性升高，与左室收缩和舒张功能无关<sup>184</sup>。其他小型研究也证明，BNP和左室舒张功能没有相关性<sup>113, 160, 185, 186</sup>或仅仅在横断面研究有相关<sup>187</sup>。

一个大样本研究-利用生物标志物检测和识别心脏毒性和描述性治疗试验的有效性研究<sup>188</sup>正在进行中，旨在综合判断生物标志物的即时检测在预测接受蒽环类药物治疗患者的心脏毒性中的作用。

## 要点

- 在使用可能引起心脏毒性的化疗药物的患者中，肌钙蛋白升高可能是早期检测毒性的一项敏感指标。
- 与肌钙蛋白相反，利钠肽的血清浓度尽管可以反映心脏充盈压升高，但在早期识别CTRCD中的效用还缺乏一致性。

### C. 影像学技术和生物标志物的综合方法

超声参数和生物标志物相结合形成的综合方法在预测癌症治疗后出现CTRCD可能是有用和有增量价值的。这种综合方法能够与影像学技术并行使用或减少连续使用影像学技术的频率，也有望成为更积极的监测策略（例如影像技术和生物标志物交替使用）。Sawaya<sup>et</sup>等<sup>160</sup>发表了关于蒽环类药物和曲妥珠单抗治疗乳腺癌患者的研究，结果表明给予蒽环类药物治疗后，应用超灵敏的肌钙蛋白水平同时结合STE应变影像技术可将其特异性由单独采用一种指标时（73%）提高至93%。超灵敏的肌钙蛋白水平的升高或GLS下降>19%两者结合可使敏感性增至87%，而单独使用这两种指标时的敏感性分比为48%和74%。一些中心采用标准的超声心动图，临床预选时间间隔（如曲妥珠单抗治疗间隔为3个月）和生物标志物相结合的方法，评估曲妥珠单抗每个疗程前（如每3周）潜在CRTCD的高危患者。然而，关键需要更多的研究，以进一步证明这种方法的有效性。

#### 要点

- 综合方法在预测癌症治疗后出现CTRCD可能更有价值。

### D. 早期检测亚临床左室功能障碍对治疗的意义

虽然有报道称联合方法对HF的治疗是有效的，但是如果CTRCD引起的HF诊断较晚，通常疗效不佳。因此，应该把重点转向HF的预防。HF预防最可能的途径是对所有患者预防性用药或进行早期识别和治疗。

认识到对亚临床左室功能障碍预防用药的有效性是建立一个筛查策略的重要步骤；如果治疗没有意义，就没有必要进行筛查。抗癌治疗前预防性使用一些药物（如铁螯合剂、血管紧张素转换酶抑制剂、β受体阻滞剂或他汀类药物）对减少抗癌药物的心肌毒性可能是有帮助的<sup>189</sup>。最有效的药物可能是右雷佐生<sup>190, 191</sup>和他汀类药物<sup>192, 193</sup>。血管活性药物的应用首先可能是其副作用带来的风险（特别是头晕和低血压）<sup>194</sup>；有限的证据仅支持血管紧张素转换酶抑制、血管紧张素受体阻滞剂抑制剂和β受体阻滞剂<sup>195-199</sup>。鉴于抗癌治疗方案相关的无症状左室功能障碍和潜在副作用的发生频率，早期发现和治疗可能是最佳的途径。

对亚临床左室功能障碍的治疗是基于应用生物标志物和影像学早期识别心肌疾病。这种方法最吸引人的地方在于它对于任何患者都有潜在的好处，那些没有左室功能障碍的人也不会因为治疗而增加负担。弊端是要尽可能足够精确地筛选和识别所有有风险的患者，对于有些可能已经发展为心肌损害的患者，治疗可能只起到部分作用。

Cardinale和Sandri<sup>171</sup>发现高剂量蒽环类药物化疗的病人会释放TnI。他们团队在这个人群中证明了在LVEF减低前<sup>178</sup>或减低初期<sup>143</sup>给予卡托普利治疗是有用的<sup>178</sup>。最初在114例癌症幸存者TnI的研究显示，只有未经心肌保护治疗的患者出现LVEF明显减低，左室容量增加<sup>178</sup>。但是这个实验缺少安慰剂，非盲法且无临床终点。进一步研究证明了LVEF减低后启动心脏保护治疗对于化疗病人的作用和局限性<sup>143</sup>。在一项连续纳入201个因蒽环类药物治疗导致心肌病引起的左室功能障碍（LVEF<45%）患者的研究中<sup>143</sup>，检测到LVEF减低后立即给予卡托普利（可能的话给予卡维地洛）治疗。后续随访36±27个月，在连续测量LVEF的基础上，42%的患者被认为是反应者，13%为部分反应者，45%为无反应者。对心脏保护治疗有反应的患者比部分反应者和无反应者心脏事件的发生率低。在化疗结束后至开始出现HF才给予卡托普利治疗，随着给药时间延迟的增加，治疗的反应率逐渐降低，6个月后观察LVEF没有完全恢复。

对于曲妥珠单抗后亚临床左室功能障碍的患者使用β受体阻滞剂治疗后也有类似的阳性发现<sup>200</sup>。在42例GLS下降≥11%的患者中，有19例给予β受体阻滞剂治疗6个月后发现LVEF明显升高（从52.6±5.6%增加至57.4±6.0%），而没有给予β受体阻滞剂的患者LVEF没有变化（从56.7±5.9%到56.0±5.2%，组间P=.001）。此外，来自一个最近的小样本研究的数据显示β受体阻滞剂在减少肿瘤转移、复发，特别是减少乳腺癌死亡率中可以作为一种新的药物发挥重要作用<sup>201</sup>。

#### 要点

- 小型研究表明有些药物（例如右雷佐生、β受体阻滞剂、血管紧张素受体阻滞剂和他汀类药物）在预防或早期治疗CTRCD中可能有用，但是目前现有的数据还不足以提供确切的建议。

## IV. 其他成像技术

### A. 放射性核素显像监测化疗引起的心脏毒性

#### 1. 多门控血池显像 (MUGA)

在20世纪70年代末首次采用首过或平衡法核素心室造影（也称MUGA）评估左室功能，以确定那些接受蒽环类药物治疗的患者在出现HF症状之前LVEF就已经减低<sup>202</sup>。当临床上出现无症状的LVEF下降而停用蒽环类药物后，患者的心功能没有进一步恶化，甚至在一些患者中开始恢复，尤其是积极给予最佳的HF治疗药物。因此通过MUGA检查发现无症状但LVEF减低的患者要比等到出现充血性心力衰竭症状更可取，到那时CTRCD则是不可逆的。如果一系列MUGA检查报告安全，即使基线LVEF不正常也可以蒽环类药物<sup>203</sup>。基于这些结果，就采用MUGA检测蒽环类药物引起的心脏毒性提出以下建议：

1. 如果基线水平LVEF>50%
  - a. 药物剂量为250-300 mg/m<sup>2</sup>时测量
  - b. 药物剂量为450 mg/m<sup>2</sup>时测量
  - c. 每次给予剂量超过450 mg/m<sup>2</sup>之前进行测量
  - d. 如果LVEF从基线水平减少≥10%且LVEF≤50%时中断治疗
2. 如果基线水平LVEF<50%
  - a. 如果LVEF<30%时不进行治疗
  - b. 每次用药前都进行一系列测量
  - c. 如果LVEF从基线水平减少≥10%或LVEF≤30%时中断治疗

这些早期的报道表明，在不可逆的损伤发生后会出现CTRCD的临床症状，而无症状的LVEF下降可能是永久性损伤的早期征象。目前人们致力于在左室收缩功能减低之前采用负荷试验和检测纤维化进行早期诊断。采用运动负荷试验评估左室储备功能（正常左室功能储备定义为LVEF增加≥5个单位）显示其对CTRCD的早期检测敏感性更高<sup>202, 204</sup>。但由于特异性相对较低，大多数癌症患者运动能力受限，且需要患者进行仰卧位踏车运动，目前该试验很少使用。与之前提到的超声心动图类似，MUGA测量左室舒张有显著的变异，因而限制了其在临床上的广泛应用<sup>205</sup>。

#### 2. MUGA和其他成像技术比较

作为一项三维影像技术，MUGA测量LVEF的准确性和重复性始终优于标准2DE<sup>206, 207</sup>。在一些研究中，MUGA获得的参数和其他三维影像技术如CMR和新型的三维超声心动图有较高的相关性，但个别参数如左室容积和LVEF在这些影像学技术中仍有显著不同<sup>206, 208</sup>。总之，这些研究发现指出，不同的影像技术测得的LVEF不能互换，因而建议在高危患者中监测LVEF连续变化时应选择单一的影像技术。

采用MUGA技术检测蒽环类药物引起的CTRCD得到标准化，且重复性较高，已被广泛、有效的应用于各种研究中心、社区医院和内科医生诊所<sup>33</sup>。基于以上发现，MUGA已被广泛应用于一般的临床实践，以及为所有类型肿瘤研发新型化疗药物的药效试验中<sup>209</sup>。MUGA用于评估癌症患者治疗期间及治疗后的优点包括以下：

1. 在长期随访的临床实践中被广泛应用：在20世纪80年代，已有大量发表的论文确立了MUGA在评估蒽环类药物治疗所有类型的成人和儿童肿瘤中发挥的效用。基于以上证据，MUGA被广泛应用于各项临床试验，并转向临床实践中。
2. 很少技术局限：<sup>99m</sup>Tc标记红细胞和平面影像技术适用于所有患者，不受肥胖、声窗差、或者有心脏装置如起

搏器或除颤器的限制。该技术已被广泛应用，且成本与其它可替代的方法相当。

3. MUGA的高重复性和低变异使其很适合进行连续性测试。与2DE定性评估LVEF相比较，MUGA连续测量时观察者内部和观察者之间的变异度和变异系数较小<sup>210</sup>。这使得测量的重复性较高，这对于连续检测和评估LVEF早期恶化至关重要。

MUGA最主要的缺点是有辐射，使用20-30 mCi的<sup>99m</sup>Tc高锝酸盐使患者接受约5-10 mSv的辐射剂量。虽然这种低水平的辐射量尚未发现可以增加患癌风险，但是保证辐射的剂量“可合理达到的尽可能低”，同时评估MUGA对每个患者的利弊是良好的医疗习惯<sup>131</sup>。另外，目前 $\gamma$ 摄影机在对左室容积和LVEF重要测值还不甚理想。早在20世纪70和80年代，MUGA采用单头、小视野的 $\gamma$ 摄影机选择最佳位置使得患者左右心室分离获得最佳显示效果，并且采用末端倾斜技术以避免与左心房重叠。现在的 $\gamma$ 摄影机主要采用大视野或双头系统，不能对患者进行最佳定位。因此，过去报道的 $\gamma$ 摄影机测量LVEF的高重复性并不适用与现在的系统。此外，MUGA不提供关于右室功能，左房和右房大小，或者是否存在瓣膜或心包疾病的相关信息，因此常被作为超声心动图的辅助或补充技术。

## B. CMR监测CTRCD

自20世纪80年代初期，CMR技术就已经开始成为心血管系统成像的重要手段，在过去的几十年里，随着硬件和软件技术的提升，CMR越来越多的被大家使用和接受<sup>211</sup>。CMR被当做是评估左室和右室容积和功能的参考标准；研究证实，CMR在检测心肌缺血方面，即使不比心脏核素显像有优势，至少也能达到相同的诊断效力<sup>212</sup>。随着钆延迟强化技术（LGE）的到来，CMR联合正电子发射断层扫描（PET）技术已成为现在检测存活心肌的金标准<sup>213</sup>。然而就是最近，大量研究者开始探索CMR在检测化疗药物引起心脏毒性导致的急性和慢性并发症方面的独特作用，并将CMR的评估效力与其他成像技术进行比较<sup>214, 215</sup>。这些最初的报道表明CMR在癌症患者中的重要作用，得到快速发展。

### 1. CMR评估心脏结构和功能

CMR是一种得到广泛确认的评估先天性和后天性心脏异常结构的临床工具，因其具有广阔视野、灵活的扫描平面以及不产生电离辐射，比超声心动图和核素显像更受欢迎<sup>216</sup>。对判断左室和右室功能方面，CMR可以提供真正的3D容积覆盖，因其高对比度噪声比率能非常准确地识别心内膜和心外膜界限，避免了其他影像学方法由于依赖几何模型假设导致左室容积、质量及功能评估的准确性降低等问题（图10）。这些特征为更准确地进行功能评估奠定了框架基础。最近的一项研究纳入了91例接受蒽环类药物引起LVEF减低的患者，CMR成像证明蒽环类药物的剂量和左室质量成反比，因而说明CMR有可能提供关于CTRCD患者额外诊断和预后方面的信息。由CMR得到的参数也可用来预测未来发生的心血管事件；对以上病人平均随访88个月后发现，左室质量的减少和蒽环类药物剂量的增加都与不良心血管事件的高发率有关<sup>214</sup>。

### 2. CMR和超声心动图

CMR对于左室容积、左室质量和LVEF的评估，最好的办法是获得一套从房室瓣环至心尖水平的连续的短轴切面序列。短轴切面还可用于右室容量和射血分数的评估。电影稳态自由进动序列是目前用于测量这些参数的方法<sup>217</sup>。CMR测量LVEF和左室容量具有高度的准确性和可重复性<sup>218</sup>，且被证实左室容量和质量的测量上重复性高于超声心动图<sup>111, 219, 220</sup>。因此，CMR的一个显著优势就是在临床研究中可以将其测得的左室容积作为临床结果的参数<sup>221, 222</sup>。

在大部分研究中，CMR和超声心动图在测量上高度相关。然而，其绝对值可能有差异<sup>223, 224</sup>。在一项有52例HF患者的研究中，CMR、超声心动图以及放射性核素心室造影测得的LVEF是有差异的<sup>219</sup>。最近，Armstrong等<sup>221</sup>报道了一组长期接受化疗的癌症幸存者，CMR和3DE对LVEF的测量结果类似，而2DE测得的数据则偏高约5%。这项规模最大的关于2DE、3DE和CMR的直接对照研究表明，3DE要优于2DE；但是2DE和3DE在识别CMR已证实的LVEF低于临界值50%的患者仍不理想。这些数据都表明，当超声心动图显示左室功能障碍的临界值时，CMR对LVEF的测量也许是首选的方法。本委员会推荐在对CTRCD进行治疗评估而需要中断化疗方案时，或超声心动图因技术限制或图像质量的影响导致其测量LVEF有争议或不可靠的情况下，应该考虑使用CMR。CMR对心外包块的评估也有很大的优势<sup>225</sup>。CMR、超声

心动图以及核素显像技术得到的测值是不同的，不能将其中的一种和其他的方法进行比较。在肿瘤治疗过程中和治疗后，理想的情况是采用一种技术用于基线的评估和随访研究中。

与超声心动图相比，CMR的缺点包括较差的灵活性和实用性，以及较高的运行成本<sup>221</sup>。此外，CMR检查还需要考虑幽闭恐惧症和磁性设备引起的损伤。CMR成像的禁忌症还包括体内有磁性物质的一些癌症患者，这些磁性物质存在于患者乳腺组织的扩张期内（如Contour Profile Tissue Expander [Mentor, Santa Barbara, CA]，内有磁性注塑圆顶），用于乳房切除术后乳房重建。

### 3. 优于LVEF：先进的CMR评估

与其它影像学方法，造影剂增强CMR显像具有评估心肌组织特征的独特能力。这项技术能够非常准确的显示心肌纤维化的情况，并常用于检测心肌瘢痕和心肌病<sup>226</sup>。所有的CMR造影剂都含有钆，目前所有美国食品和药物管理局批准的机构都在适应症外使用造影增强CMR。它们的主要缺陷是可能引起肾源性系统性纤维化，这是一种十分少见但非常严重的不良情况<sup>227</sup>。在肾功能不全的患者中其患病风险会增加，因此增强CMR应用于无明显肾功能异常的患者中。造影剂注入体内后钆会在正常心肌中蓄积数秒钟。注入造影剂后10-20分钟可以观察到LGE，说明有心肌纤维化。在接受蒽环类药物治疗引起CTRCD的患者中，经常不出现LGE（图11）<sup>121, 124</sup>。LGE是最常用的排除其它原因的心肌病，如心肌梗死、结节性心肌病、或者心肌淀粉样变。最近，一项单中心研究发现，在接受HER2治疗<sup>156</sup>的患者心脏侧壁出现LGE的情况再没出现过。CMR也可用于评估心脏转移性肿瘤或肿瘤浸润至心脏。

最近，钆剂造影也被用于T1加权显像，成为一种新的、定量CMR技术用来发现一些LGE不能显示的细微心肌异常，如弥漫性纤维化<sup>228, 229</sup>。近期，一项小型队列研究纳入13例接受蒽环类药物治疗且左室功能正常的患者，结果显示服用的蒽环类药物剂量尽管与左室容积的增加有关，但与心肌纤维化没有相关性<sup>230</sup>。采用这项技术，Neilan等<sup>231</sup>最近报道了42例接受蒽环类药物治疗的患者，与年龄、性别均匹配的对照组相较，其细胞外容量增加，可作为心肌纤维化的一个替代指标。并且发现细胞外容量与左房容积呈正相关，而与左室舒张功能呈负相关。尽管这项技术显示出未来诊断甚至可能预测心肌病发病风险方面的前景，但是目前它的应用仅限于研究中。

### C. 具体挑战

乳腺癌患者（本指南适用于大多数患者）的心脏影像检查还面临着一些具体的挑战。由于乳房切除术，放疗或乳房内植入物的存在都对2DE、3DE以及应变成像的图像采集造成一定困难，从而限制了这些技术的可行性。在报告中阐明这些限制因素非常重要，并且避免报告那些采用不适合技术完成的研究的相关发现。在这些特殊的情况下，使用超声造影剂（见第二部分G）对于准确计算射血分数非常有用。如果在使用造影剂后双平面辛普森法仍无法计算LVEF，则推荐使用CMR。如果患者乳腺组织内有扩张器存在，则需要了解期内是否有磁性物质成分。

### 要点

- 采用MUGA计算LVEF具有高度可重复性。主要的局限是有辐射，不能对心包疾病、瓣膜性心脏病以及右室功能进行评估报告。
- 在最初的可重复性研究没有采用最新和最常用的双头γ摄影机，因而其不同研究之间的重复性仍未知。
- CMR是评估左室和右室容量以及LVEF的参考标准。它的主要弊端是CMR尚未被广泛使用。在需要中断化疗或当超声心动图、平衡放射性核素造影不能准确计算LVEF时，CMR显得特别有用。
- 采用标准预防措施保证CMR的安全性也需要注意，包括考虑电磁干扰。这在乳腺癌患者中应特别考虑，因为其乳腺组织内用于乳房重建的扩张器对CMR检测来说可能是很危险的。
- 认识到不同的技术应采用不同的正常参考值是很重要的。因此，应该用相同的技术完成癌症患者治疗前基线的评估、治疗过程中以及治疗后的随访研究。

## V. 综合方法

这部分展示了本报告作者所在的学术机构进行的临床实践的共识。我们认识到只有有限的科学数据支持其内容，尚缺乏A类证据（随机临床试验）。这些内容体现的是我们现在所掌握的知识。随着新的数据的出现，我们期望这些内容会得到更新。

## A. 基线评估和监测

- 心内科医生和肿瘤科医生之间的合作是绝对必要的。
- 对每一个有计划使用可能引起心脏毒性药物的患者进行基线心脏评估会是非常理想的。然而，这点常常难以办到。
- 如果不能对每一个患者进行基线评估，那么建议对那些CTRCD高风险的患者进行基线评估，例如诊断明确心血管疾病或有心血管疾病高危因素，左室功能障碍，年龄>65岁，计划使用高剂量I型化疗药物的（>350 mg/m<sup>2</sup>），或者使用I型和II型联合化疗的病人（图12）。
- 基线心脏评估除了详细的病史和体格检查外，还应包括心电图评估心脏节律，检测反映静息时心肌缺血的征象，以及心脏影像学检查（常见为超声心动图）评估心脏结构和功能进行影像学（见表2中心脏-肿瘤超声心动图方案）。
- 基线评估最好能包括GLS和/或肌钙蛋白。尽管GLS在正常人中为负值，但在这一部分为简单起见，我们采用它的绝对值（没有负号）。
- 治疗前评估也许有助于心内科医生给肿瘤科医生提供关于已知或潜在风险的建议。
- 如果LVEF<53%<sup>22-26</sup>，GLS低于正常下限（表5），和/或肌钙蛋白升高，就应考虑咨询心内科医生，由心内科医生和肿瘤科医生一起讨论评估风险/获益比值，而后由肿瘤科医生决定治疗方案（图13-15）。
- 如果超声心动图质量欠佳则推荐使用CMR。
- 根据患者使用的抗癌药物的类型进行随访评估（图13）。

### 1. I型药物

- 在过去，蒽环类药物的累及剂量超过400 mg/m<sup>2</sup>就会引起人们的关注，因为它有5%的风险导致心衰。然而，阿霉素相关的CTRCD风险是一个连续的范围从0.2%到100%，累及剂量从150 mg/m<sup>2</sup>到850 mg/m<sup>2</sup>。在Swain等<sup>30</sup>研究中，心血管事件最早出现递增是当用药剂量在250到350 mg/m<sup>2</sup>之间（占9%-18%）<sup>232</sup>。最新的关于使用低剂量环磷酰胺（<375 mg/m<sup>2</sup>）的患者的数据表明治疗后6个月后26%的患者发生亚临床左室功能障碍（LVEF<50%）<sup>233</sup>。因此，组委会建议对于化疗剂量<240mg/m<sup>2</sup>的患者完成化疗后要要进行随访。对于用药剂量超过240mg/m<sup>2</sup>的患者，谨慎起见最好在每个化疗周期前进行一次额外评估（图13和15）。

### 2. II型药物

- 使用曲妥珠单抗的患者化疗期间每3个月进行一次超声心动图检查（图14和15）。
- 已知有冠状动脉疾病的患者，在使用其他酪氨酸酶抑制剂（舒尼替尼，索拉非尼）时应考虑可能带来的血流动力学负担；还应根据个体风险进行评估，密切监测和治疗高血压和有症状的心血管病高风险的患者。虽然没有相关数据，但我们仍建议对使用VEGF或VEGF受体阻滞剂的患者在基线，随访1个月及3个月时进行超声心动图评估。

## B. 亚临床左室功能障碍的检测

- 在化疗期间，对患者进行纵向随访以评估是否出现CTRCD或亚临床左室功能障碍（GLS异常[图16]或肌钙蛋白升高[图17]）。如果患者出现这些改变，就应考虑咨询心内科医生，由心内科医生和肿瘤科医生一起决定是否继续用药，改变治疗方案，和/或考虑开始使用保护心脏的药物进行讨论。
- 亚临床左室功能障碍检测的理想策略是将化疗过程中测得的GLS和基线时测值进行比较，使患者作为自身对照。GLS下降的幅度>15%则很可能是异常的，而下降的幅度<8%似乎是没有临床意义的（图9a和9b）。异常的GLS需要进行重复性试验来确认。重复性检查应在初次显示异常后2-3周后进行。
- 当比较LVEF和GLS测值时，须记住这些测值具有负荷依赖性的特点。组委会建议报告患者化疗药物静脉输注期间进行超声心动图检查的时间（治疗前或治疗后的天数）以及在检查过程中测量的生命体征（血压和心率），需要认识到患者心脏负荷情况在化疗间期很容易发生变化，可能会影响GLS测值（由于化疗静脉给药引起容量扩增，或呕吐、腹泻引起的容量减少）
- 需要在每个化疗周期前或化疗后24小时内测量患者的肌钙蛋白水平。在治疗期间肌钙蛋白升高（参考值由各自实验室的试验平台决定）的患者后来出现心血管事件的风险较高。如果发生这种情况，建议咨询心内科医生。
- 肌钙蛋白水平可以增加GLS的预测价值。如果两者都是异常，那么对CTRCD预测的特异性会从73%增加至93%。如果两者都正常，那么阴性预测值可增加至91%<sup>160</sup>。
- 出现CTRCD的患者，其NT-proBNP升高提示左室充盈压升高。NT-proBNP的阴性预测值可能有用，但是随着时间

的推移NT-proBNP的变异性导致其使用受限。在这方面需要进一步的研究。

- 指南指出如果化疗引起的CTRCD需要进行心脏保护治疗而被迫中断化疗方案时，或者由于技术限制或超声图像质量欠佳导致其对LVEF的测量有争议或不可靠时，建议使用CMR。
- 虽然小规模研究表明心脏保护治疗在亚临床左室功能障碍的患者中的作用，但还缺乏确定性的证据（随机临床试验）来支持这种治疗策略。
- 如果出现左室功能变化而化疗继续时，需要在每个化疗周期前进行额外的心脏影像学评估，理想的情况是对患者的GLS和肌钙蛋白也进行评估；同时应认识到随着化疗的继续发生心脏不良事件的风险会增加。患者对风险-收益的理解也要有充分的记录。
- 在没有可以改变患者发生心脏事件风险的因素（伴随风险因子或放疗）的情况下，如果在化疗期间GLS保持平稳，并且在I型药物化疗完成后随访6个月是仍正常；或者治疗期间肌钙蛋白阴性，那么对CTRCD进行额外的影像学监测就没有必要了。
- 当化疗没有引起CTRCD或亚临床功能障碍，继续接受放疗的患者应按照ASE和EACVI的专家共识进行随访。
- 治疗结束后，特别是对那些没有采用早期检测亚临床左室功能障碍进行随访的患者，组委会建议医疗保健提供者每年对其进行临床心血管评估，选择进一步心脏影像学检查，寻找心血管疾病的早期体征和症状。

## 实施摘要

### 1. 化疗相关的心功能障碍

- 高效化疗药物可能会引起CTRCD。
- CTRCD定义为LVEF下降超过10个百分点到<53%（2DE正常参考值）。LVEF的下降要通过反复的心脏影像学检查来确认。重复性检查应在初次诊断显示LVEF下降2至3周后进行评估。LVEF下降可以被进一步分为有症状和无症状；也可根据可逆性分为可逆（LVEF在基线5个百分点内）；部分可逆（LVEF提高超过至少10个百分点，但仍低于基线水平超过5个百分点）；不可逆（LVEF仍在最低点的10个百分点内），或者不确定（患者不能进行再次评估）。
- CTRCD分类如下：
  1. I型CTRCD：以蒽环类药物为代表。具有剂量依赖性，会导致细胞凋亡，因而其作用在细胞水平上是不可逆的。早期检测和及时治疗可能会阻止左室重构和心衰综合征的发展。
  2. II型CTRCD：以曲妥珠单抗为代表。没有剂量依赖性，本身不会引起细胞凋亡，其作用通常是可逆的。

### 2. 超声心动图评估癌症患者心脏结构和功能

#### 2.1. 左室收缩功能

- 超声心动图是对癌症患者化疗前、化疗过程中及化疗后进行评估的首选方法。
- LVEF的计算应该在超声心动图室选择最佳的方法完成（理想的方法是3DE）。
- 当使用2DE计算LVEF时，首选的方法是改良的双平面辛普森法。
- LVEF应该与室壁运动评分的计算相结合。
- 如果不能用STE评估GLS，建议采用M型超声心动图测量二尖瓣环位移，和/或脉冲多普勒测量二尖瓣环收缩期峰值速度（s'）对左室长轴功能进行定量评估。
- 2DE测量LVEF，常常不能检测出左室收缩功能的细微变化。

#### 2.2. 左室舒张功能

- 根据ASE/EAE关于左室舒张功能评估的指南，尽管尚未发现舒张功能参数可以预测CTRCD，采用传统方法评估左室舒张功能，包括舒张功能分级和无创评估左室充盈压，都应和收缩功能一起被加入对癌症患者的评估中。

#### 2.3. 右室功能

- 虽然右室功能障碍在化疗病人中的预测价值还没有被证实；但由于患者可能出现右室受累，故应进行右室大小和功能的定量评估。

#### 2.4. 瓣膜疾病

- 进行化疗的患者应仔细评估其心脏瓣膜的情况。
- 在基线时有瓣膜疾病或在化疗过程中病情有进展的患者，在治疗过程中和治疗后对患者而进行一系列超声心动图检

查，再次评估瓣膜的结构和功能。

### 2.5. 心包疾病

- 肿瘤患者的心包疾病可以与肿瘤心脏转移有关，也可以是化疗和/或放疗导致的结果。
- 应根据标准的方法对心包积液进行定量和分级。
- 应仔细探查心包填塞的超声和多普勒信号，特别是那些有恶性积液的患者。
- 当评估心脏原发性肿瘤，不论是否有心包受累时；或者仔细超声评估后仍不能确诊为缩窄型心包炎时，可采用CMR进行进一步评估。

### 2.6. 3DE

- 在监测癌症患者左室功能和CTRCD中，3DE是首选的超声技术。其优点包括：在LVEF低于正常低限时3DE比2DE有高的准确性，更好的重复性以及较低的时间变异。
- 目前3DE的花费较大、实用性较低、高度依赖图像质量，以及需要对操作者进行培训都限制了其在肿瘤患者中的应用。

### 2.7. 心脏超声造影

- 超声心动图显示化疗病人的心内膜结构中中断时，心肌造影剂的使用可能是非常有用的。
- 根据目前的指南，在心尖切面无法清晰显示2个或以上连续的左室心肌节段心内膜结构时应该考虑使用超声造影。
- 在对癌症患者的纵向随访中，指南不推荐将超声造影剂和3DE相结合使用。

### 2.8. 负荷超声心动图

- 负荷超声心动图有助于对有中等或高度预发性CAD（不能解释的心电图表现或者不能进行运动），同时接受可能引起心肌缺血的化疗药物（氟尿嘧啶，贝伐单抗，索拉非尼和舒尼替尼）的患者进行评估。
- 负荷超声心动图可能有助于评估出现CTRCD的患者的心脏收缩储备。

## 3. 亚临床左心室功能障碍的检测

- LVEF基线水平或在使用蒽环类药物后的下降与随访过程中心脏事件的高发生率相关。
- 尽管已经提出左室舒张功能的改变（多普勒评估二尖瓣前向血流和脉冲DTI测得e'）先于收缩功能的改变，但是这并不支持这些指标可以预测后期出现CTRCD。
- 可以采用DTI或2D STE测量心肌形变（应变），因2D STE没有角度依赖性而更推荐使用。
- GLS是检测早期亚临床左心室功能障碍的一个最佳指标。
- 理想的情况是，化疗过程中的患者的超声测值应与基线测值进行比较。对于基线时有应变指标的患者，其GLS下降的幅度<8%似乎是没有意义的；而与基线相比下降的幅度>15%则很可能是异常的。
- 当采用STE对癌症患者进行纵向随访时，应采用相同供应商的超声仪器。
- 在使用可能引起心脏毒性的化疗药物的患者中，肌钙蛋白升高可能是早期检测毒性的一项敏感指标。
- 与肌钙蛋白相反，利钠肽的血清浓度尽管可以反映心脏充盈压升高，但在早期识别CTRCD中的效用还缺乏一致性。
- 综合方法在预测癌症治疗后出现CTRCD可能是有增量价值的。
- 小型研究表明有许多药物（例如右雷佐生、β受体阻滞剂、血管紧张素受体阻滞剂和他汀类药物）在预防或早期治疗CTRCD中可能非常有用，但是目前现有的数据还不能形成确切的建议。

## 4. 其他成像方式

- 采用MUGA计算LVEF具有高度可重复性。主要的局限是有辐射，不能对心包疾病、瓣膜性心脏病以及右室功能进行评估报告。
- 最新和最常使用的双头γ摄影机不能用于最初的可重复性研究，因而其不同研究之间的重复性仍未知。
- CMR是评估左室和右室容量以及LVEF的参考标准。它的主要弊端是尚未广泛应用。在需要中断化疗或当超声心动图、平衡放射性核素造影不能准确计算LVEF时，CMR显得特别有用。
- 采用标准预防措施保证CMR的安全性也需要注意，包括考虑电磁干扰。这在乳腺癌患者中应特别考虑，因为其乳腺组织内用于乳房重建的扩张器对CMR检测来说可能是很危险的。

- 认识到不同的技术应采用不同的正常参考值是很重要的。因此，应该用相同的技术完成癌症患者治疗前基线的评估、治疗过程中以及治疗后的随访研究。

## 通告与免责声明

本报告由ASE和EACVI联合发布，供ASE和EACVI成员参考。本报告内容仅为推荐建议，不作为制定临床诊疗方案的唯一依据，也不作为对任何员工的纪律处罚依据。本报告中的申明和建议主要是基于专家意见，而非科学验证的数据。无论在商业还是在其他用途上，关于此报告所提供信息的完整性和准确性，ASE和EACVI没有表达或暗示任何保证。对您，您的患者，或者任何第三方基于该文件信息所做的任何决定，或采取的任何行为，ASE和EACVI都不承担责任。您所使用的本报告中的信息，既不是ASE和EACVI为您提供的医疗建议，也不构成ASE和EACVI与您或其他人之间建立医生-病人的关系的一部分。

## 参考文献

1. Tan C, Tasaka H, Yu KP, Murphy ML, Karnofsky DA. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. *Cancer* 1967;20:333-53.
2. Alexander J, Dainiak N, Berger HJ, Goldman L, Johnstone D, Reduto L, et al. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardiology. *N Engl J Med* 1979;300:278-83.
3. Lenzhofer R, Dudczak R, Gumhold G, Graninger W, Moser K, Spitz KH. Noninvasive methods for the early detection of doxorubicin-induced cardiomyopathy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983;106:136-42.
4. Ramos A, Meyer RA, Korfhagen J, Wong KY, Kaplan S. Echocardiographic evaluation of adriamycin cardiotoxicity in children. *Cancer Treat Rep* 1976;60:1281-4.
5. Ewer MS, Ali MK, Mackay B, Wallace S, Valdivieso M, Legha SS, et al. A comparison of cardiac biopsy grades and ejection fraction estimations in patients receiving Adriamycin. *J Clin Oncol* 1984;2:112-7.
6. Neilan TG, Jassal DS, Perez-Sanz TM, Raheer MJ, Pradhan AD, Buys ES, et al. Tissue Doppler imaging predicts left ventricular dysfunction and mortality in a murine model of cardiac injury. *Eur Heart J* 2006;27:1868-75.
7. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, Martin M, Scott JM, Scherrer-Crosbie M, et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation* 2012;126:2749-63.
8. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalife T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2012;18:1639-42.
9. Friedman MA, Bozdech MJ, Billingham ME, Rider AK. Doxorubicin cardiotoxicity. Serial endomyocardial biopsies and systolic time intervals. *JAMA* 1978;240:1603-6.
10. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005;23:2900-2.
11. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1077-84.
12. Lal H, Kolaja KL, Force T. Cancer genetics and the cardiotoxicity of the therapeutics. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:267-74.
13. Ewer M, Suter D, Lenihan DJ, Niculescu L, Breazna A, Motzer RJ, et al. Sunitinib-related hypertension is a randomized placebo-controlled trial of GIST patients. *J Clin Oncol* 2010;28. abstract 10059-abstract 10059.
14. Ewer MS, Perez EA, Baselga J, Bell R, Brutsaert D, Marty M, et al. P176 Cardiac safety guidelines for the adjuvant use of trastuzumab (Herceptin) in HER2-positive early breast cancer. *The Breast* 2007;16:S63.
15. Daher IN, Kim C, Saleh RR, Plana JC, Yusuf SW, Banchs J. Prevalence of abnormal echocardiographic findings in cancer patients: a retrospective evaluation of echocardiography for identifying cardiac abnormalities in cancer patients. *Echocardiography* 2011;28:1061-7. 16. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1091-110.
16. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1091-110.
17. American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, et al. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force,

- American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance American College of Chest Physicians. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:229-67.
18. Steingart RM, Bakris GL, Chen HX, Chen MH, Force T, Ivy SP, et al. Management of cardiac toxicity in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *Am Heart J* 2012;163:156-63.
  19. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, de Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1-10.
  20. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
  21. Isner JM, Ferrans VJ, Cohen SR, Witkind BG, Virmani R, Gottdiener JS, et al. Clinical and morphologic cardiac findings after anthracycline chemotherapy. Analysis of 64 patients studied at necropsy. *Am J Cardiol* 1983;51:1167-74.
  22. Muraru D, Badano LP, Peluso D, Dal Bianco L, Casablanca S, Kocabay G, et al. Comprehensive analysis of left ventricular geometry and function by three-dimensional echocardiography in healthy adults. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:618-28.
  23. Rietzschel ER, De Buyzere ML, Bekaert S, Segers P, De Bacquer D, Cooman L, et al. Rationale, design, methods and baseline characteristics of the Asklepios Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:179-91.
  24. Kuznetsova T, Herbots L, Lopez B, Jin Y, Richart T, Thijs L, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Circ Heart Fail* 2009;2:105-12.
  25. Friedman GD, Cutter GR, Donahue RP, Hughes GH, Hulley SB, Jacobs DR Jr, et al. CARDIA: study design, recruitment, and some characteristics of the examined subjects. *J Clin Epidemiol* 1988;41:1105-16.
  26. Lancellotti P, Badano LP, Lang RM, Akhaladze N, Athanassopoulos GD, Barone D, et al. Normal Reference Ranges for Echocardiography: rationale, study design, and methodology (NORRE Study). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:303-8.
  27. Bountiokos M, Doorduijn JK, Roelandt JR, Vourvouri EC, Bax JJ, Schinkel AF, et al. Repetitive dobutamine stress echocardiography for the prediction of anthracycline cardiotoxicity. *Eur J Echocardiogr* 2003;4:300-5.
  28. Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, Hansen J, Jensen BV, Dombernowsky P. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3502-8.
  29. Nielsen D, Jensen JB, Dombernowsky P, Munck O, Fogh J, Brynjolf I, et al. Epirubicin cardiotoxicity: a study of 135 patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1990;8:1806-10.
  30. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97:2869-79.
  31. Mitani I, Jain D, Joska TM, Burntess B, Zaret BL. Doxorubicin cardiotoxicity: prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiocardiology in the current era. *J Nucl Cardiol* 2003;10:132-9.
  32. 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;86:1697-700.
  33. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, Sager P, D'Souza A, Manatunga A, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *Am J Med* 1987;82:1109-18.
  34. 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;13:699-709.
  35. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiotoxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991;266:1672-7.
  36. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD006243.
  37. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20:1215-21.
  38. Youssef G, Links M. The prevention and management of cardiovascular complications of chemotherapy in patients with cancer. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:233-43.
  39. Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer* 2002;95:1592-600.
  40. Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ, Winer EP. American Society of Clinical Oncology Chemotherapy and Radiotherapy Expert Panel. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2002;20:2895-903.
  41. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, Jacobs L, Schwartz C, Virgo KS, et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol* 2007;25:3991-4008.
  42. Jacobs LD, Salgo IS, Goonewardena S, Weinert L, Coon P, Bardo D, et al. Rapid online quantification of left ventricular volume from real-time three-dimensional echocardiographic data. *Eur Heart J* 2006;27:460-8.
  43. Otterstad JE, Froeland G, St John Sutton M, Holme I. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional

- echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. *Eur Heart J* 1997;18:507-13.
44. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popovic ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:77-84.
  45. Ewer MS, Ewer SM. Long-term cardiac safety of dose-dense anthracycline therapy cannot be predicted from early ejection fraction data. *J Clin Oncol* 2009;27:6073-5.
  46. Karakurt C, Kocak G, Ozgen U. Evaluation of the left ventricular function with tissue tracking and tissue Doppler echocardiography in pediatric malignancy survivors after anthracycline therapy. *Echocardiography* 2008;25:880-7.
  47. Ganame J, Claus P, Eyskens B, Uyttebroeck A, Renard M, D'hooge J, et al. Acute cardiac functional and morphological changes after Anthracycline infusions in children. *Am J Cardiol* 2007;99:974-7.
  48. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, Costa B, Himberlin C, Jouannaud C, et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:141-6.
  49. Kapusta L, Thijssen JM, Groot-Loonen J, Antonius T, Mulder J, Daniels O. Tissue Doppler imaging in detection of myocardial dysfunction in survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Ultrasound Med Biol* 2000;26:1099-108.
  50. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165-93.
  51. Mason JW, Bristow MR, Billingham ME, Daniels JR. Invasive and noninvasive methods of assessing Adriamycin cardiotoxic effects in man: superiority of histopathologic assessment using endomyocardial biopsy. *Cancer Treat Rep* 1978;62:857-64.
  52. Tanindi A, Demirci U, Tacoy G, Buyukberber S, Alsancak Y, Coskun U, et al. Assessment of right ventricular functions during cancer chemotherapy. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:834-40.
  53. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713: quiz 786-8.
  54. Montani D, Bergot E, Gunther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125:2128-37.
  55. Bansal RC. Infective endocarditis. *Med Clin North Am* 1995;79:1205-40.
  56. Roberts WC. The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol* 1970;26:72-83.
  57. Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1999;341:1-7.
  58. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler J, Bogaert J, Davin L, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:721-40.
  59. Edoute Y, Haim N, Rinkevich D, Brenner B, Reisner SA. Cardiac valvular vegetations in cancer patients: a prospective echocardiographic study of 200 patients. *Am J Med* 1997;102:252-8.
  60. Eiken PW, Edwards WD, Tazelaar HD, McBane RD, Zehr KJ. Surgical pathology of nonbacterial thrombotic endocarditis in 30 patients, 1985-2000. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1204-12.
  61. Hamza A, Tunick PA, Kronzon I. Echocardiographic manifestations of complications of radiation therapy. *Echocardiography* 2009;26:724-8.
  62. Heidenreich PA, Kapoor JR. Radiation induced heart disease: systemic disorders in heart disease. *Heart* 2009;95:252-8.
  63. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, Mariscal CS, Schnittger I. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:743-9.
  64. Tomlinson D, Mermel LA, Ethier MC, Matlow A, Gillmeister B, Sung L. Defining bloodstream infections related to central venous catheters in patients with cancer: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2011;53:697-710.
  65. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1-23: quiz 101-2.
  66. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:611-44.
  67. Cosyns B, Garbi M, Separovic J, Pasquet A, Lancellotti P. Education Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging Association (EACVI). Update of the Echocardiography Core Syllabus of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:837-9.
  68. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:777-802.
  69. Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:631-8.
  70. Klein AL, Abbara S, Agler DA, Appleton CP, Asher CR, Hoit B, et al. American society of echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with pericardial disease: endorsed by the society for

- cardiovascular magnetic resonance and society of cardiovascular computed tomography. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:965-1012. e15.
71. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr., Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e1-142.
  72. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451-96.
  73. Morton DL, Glancy DL, Joseph WL, Adkins PC. Management of patients with radiation-induced pericarditis with effusion: a note on the development of aortic regurgitation in two of them. *Chest* 1973;64:291-7.
  74. Gaya AM, Ashford RF. Cardiac complications of radiation therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17:153-9.
  75. Krupicka J, Markova J, Pohlreich D, Kozak T, Linkova H, Diehl V, et al. Echocardiographic evaluation of acute cardiotoxicity in the treatment of Hodgkin disease according to the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Leuk Lymphoma* 2002;43:2325-9.
  76. Tohda S, Kobayashi H, Suzuki T, Koyama T, Kamiyama T, Nakamura Y, et al. Acute pericarditis caused by daunorubicin in acute myelocytic leukemia. *Rinsho Ketsueki* 1988;29:874-8.
  77. Casey DJ, Kim AY, Olszewski AJ. Progressive pericardial effusion during chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2012;87:521-4.
  78. Dazzi H, Kaufmann K, Follath F. Anthracycline-induced acute cardiotoxicity in adults treated for leukaemia. Analysis of the clinico-pathological aspects of documented acute anthracycline-induced cardiotoxicity in patients treated for acute leukaemia at the University Hospital of Zurich, Switzerland, between 1990 and 1996. *Ann Oncol* 2001;12:963-6.
  79. Katayama M, Imai Y, Hashimoto H, Kurata M, Nagai K, Tamita K, et al. Fulminant fatal cardiotoxicity following cyclophosphamide therapy. *J Cardiol* 2009;54:330-4.
  80. Santos GW, Sensenbrenner LL, Burke PJ, Colvin M, Owens AH Jr., Bias WB, et al. Marrow transplantation in man following cyclophosphamide. *Transplant Proc* 1971;3:400-4.
  81. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Deisseroth A, Ziegler J. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med* 1981;141:758-63.
  82. Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC, Rapoport JM. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor. *Blood* 1986;68:1114-8.
  83. Yamamoto R, Kanda Y, Matsuyama T, Oshima K, Nannya Y, Suguro M, et al. Myopericarditis caused by cyclophosphamide used to mobilize peripheral blood stem cells in a myeloma patient with renal failure. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:685-8.
  84. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol* 1991;9:1215-23.
  85. Gahler A, Hitz F, Hess U, Cerny T. Acute pericarditis and pleural effusion complicating cytarabine chemotherapy. *Onkologie* 2003;26:348-50.
  86. Reykdal S, Sham R, Kouides P. Cytarabine-induced pericarditis: a case report and review of the literature of the cardiopulmonary complications of cytarabine therapy. *Leuk Res* 1995;19:141-4.
  87. Yamada T, Tsurumi H, Hara T, Sawada M, Oyama M, Moriwaki H. Cytarabine-induced pericarditis. *Rinsho Ketsueki* 1998;39:1115-20.
  88. Hermans C, Straetmans N, Michaux JL, Ferrant A. Pericarditis induced by high-dose cytosine arabinoside chemotherapy. *Ann Hematol* 1997;75:55-7.
  89. Vaickus L, Letendre L. Pericarditis induced by high-dose cytarabine therapy. *Arch Intern Med* 1984;144:1868-9.
  90. Barton JC, Jones SC, Lamberth WC, Reymann MT, Scott VC. Cardiac tamponade associated with imatinib mesylate therapy of chronic myelogenous leukemia. *Am J Hematol* 2002;71:139-40.
  91. Breccia M, D'Elia GM, D'Andrea M, Latagliata R, Alimena G. Pleural pericardial effusion as uncommon complication in CML patients treated with imatinib. *Eur J Haematol* 2005;74:89-90.
  92. Breccia M, Alimena G. Pleural/pericardial effusions during dasatinib treatment: incidence, management and risk factors associated to their development. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9:713-21.
  93. Krauth MT, Herndlhofer S, Schmook MT, Mitterbauer-Hohendanner G, Schlogl E, Valent P. Extensive pleural and pericardial effusion in chronic myeloid leukemia during treatment with dasatinib at 100 mg or 50 mg daily. *Haematologica* 2011;96:163-6.
  94. Rauw J, Ahmed S, Petrella T. Pericardial effusion and tamponade following interferon alpha treatment for locally advanced melanoma. *Med Oncol* 2012;29:1304-7.
  95. Cervera Miguel JJ, Vallalta M, Iranzo E, Navarro Ibanez V. Pericardial effusion associated with interferon therapy. *Med Clin (Barc)* 2004;122:636-7.
  96. Velasco J, Orinueta I, Sanjuan AZ, Ortiz de Zarate Z. Pericardial effusion associated to interferon in an immunocompetent patient. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28:749-50.
  97. Wisniewski B, Denis J, Fischer D, Labayle D. Pericarditis secondary to interferon alpha in chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:315-6.

98. Popescu C, Arama V, Gliga S. Acute pericarditis due to pegylated interferonalpha therapy for chronic HCV hepatitis - case report. *BMC Gastroenterol* 2011;11:30-230. X-11-30.
99. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Ogden A, et al. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1997;337:1021-8.
100. Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, Weiss M, Warrell RP Jr. The "retinoic acid syndrome" in acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med* 1992;117:292-6.
101. Terpstra W, de Maat CE. Pericardial fibrosis following busulfan treatment. *Neth J Med* 1989;35:249-52.
102. Forbat LN, Hancock BW, Gershlick AH. Methotrexate-induced pericarditis and pericardial effusion; first reported case. *Postgrad Med J* 1995;71:244-5.
103. Savoia F, Gaddoni G, Casadio C, Patrizi A, Spadola G, Bassi P, et al. A case of aseptic pleuropericarditis in a patient with chronic plaque psoriasis under methotrexate therapy. *Dermatol Online J* 2010;16:13.
104. Mohyuddin T, Elyan M, Kushner I. Pericarditis: a rare complication of methotrexate therapy. *Clin Rheumatol* 2007;26:2157-8.
105. Palungwachira P, Palungwachira P, Laohathai P. Methotrexate induced pericarditis and pericardial effusion in psoriatic patient. *J Med Assoc Thai* 1998;81:141-5.
106. Huang SY, Chang CS, Tang JL, Tien HF, Kuo TL, Huang SF, et al. Acute and chronic arsenic poisoning associated with treatment of acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1998;103:1092-5.
107. Ueda K, Nagai S, Miyashita SI, Kaise T, Ichikawa M, Kumano K, et al. Arsenic-induced pericardial and pleural effusion without acute promyelocytic leukemia differentiation syndrome. *Leuk Res* 2010;34:e25-6.
108. Calik AN, Celik E, Velibey Y, Cagdas M, Guzelburc O. Initial dose effect of 5-fluorouracil: rapidly improving severe, acute toxic myopericarditis. *Am J Emerg Med* 2012;30:257.e1-3.
109. Vincenzi B, Santini D, Frezza AM, Rocci L, Tonini G. Docetaxel induced pericardial effusion. *J Exp Clin Cancer Res* 2007;26:417-20.
110. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, Erbel R, Rienmuller R, Adler Y, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:587-610.
111. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Cardiac tamponade and pericardial effusion: respiratory variation in transvalvular flow velocities studied by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:1020-30.
112. Pepi M, Muratori M. Echocardiography in the diagnosis and management of pericardial disease. *J Cardiovasc Med* 2006;7:533-44.
113. Wann S, Passen E. Echocardiography in pericardial disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:7-13.
114. Applefeld MM, Cole JF, Pollock SH, Sutton FJ, Slawson RG, Singleton RT, et al. The late appearance of chronic pericardial disease in patients treated by radiotherapy for Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1981;94:338-41.
115. Kane GC, Edie RN, Mannion JD. Delayed appearance of effusive constrictive pericarditis after radiation for Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1996;124:534-5.
116. Tulleken JE, Kooiman CG, van der Werf TS, Zijlstra JG, de Vries EG. Constrictive pericarditis after high-dose chemotherapy. *Lancet* 1997;350:1601.
117. Oki T, Tabata T, Yamada H, Abe M, Onose Y, Wakatsuki T, et al. Right and left ventricular wall motion velocities as diagnostic indicators of constrictive pericarditis. *Am J Cardiol* 1998;81:465-70.
118. Sengupta PP, Mohan JC, Mehta V, Arora R, Pandian NG, Khandheria BK. Accuracy and pitfalls of early diastolic motion of the mitral annulus for diagnosing constrictive pericarditis by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol* 2004;93:886-90.
119. Sohn DW, Kim YJ, Kim HS, Kim KB, Park YB, Choi YS. Unique features of early diastolic mitral annulus velocity in constrictive pericarditis. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:222-6.
120. Badano LP, Boccia F, Muraru D, Bianco LD, Peluso D, Bellu R, et al. Current clinical applications of transthoracic three-dimensional echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound* 2012;20:1-22.
121. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, Srivastava D, Green DM, Ness KK, et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2012;30:2876-84.
122. Jenkins C, Moir S, Chan J, Rakhit D, Haluska B, Marwick TH. Left ventricular volume measurement with echocardiography: a comparison of left ventricular opacification, three-dimensional echocardiography, or both with magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2009;30:98-106.
123. King DL, Harrison MR, King DL Jr., Gopal AS, Kwan OL, DeMaria AN. Ultrasound beam orientation during standard two-dimensional imaging: assessment by three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1992;5:569-76.
124. Cannesson M, Tanabe M, Suffoletto MS, McNamara DM, Madan S, Lacomis JM, et al. A novel two-dimensional echocardiographic image analysis system using artificial intelligence-learned pattern recognition for rapid automated ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:217-26.
125. Muraru D, Badano LP, Piccoli G, Gianfagna P, Del Mestre L, Ermacora D, et al. Validation of a novel automated border-detection algorithm for rapid and accurate quantitation of left ventricular volumes based on three-dimensional echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:359-68.
126. Mor-Avi V, Lang RM. Is echocardiography reliable for monitoring the adverse cardiac effects of chemotherapy? *J Am Coll Cardiol* 2013;61:85-7.
127. Tsang W, Kenny C, Adhya S, Kapetanakis S, Weinert L, Lang RM, et al. Interinstitutional measurements of left ventricular

- volumes, speckle tracking strain, and dyssynchrony using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1253-7.
128. Yu EH, Sloggett CE, Iwanochko RM, Rakowski H, Siu SC. Feasibility and accuracy of left ventricular volumes and ejection fraction determination by fundamental, tissue harmonic, and intravenous contrast imaging in difficult-to-image patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:216-24.
  129. Mulvagh SL, Rakowski H, Vannan MA, Abdelmoneim SS, Becher H, Bierig SM, et al. American Society of Echocardiography Consensus Statement on the Clinical Applications of Ultrasonic Contrast Agents in Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:1179-201: quiz 1281.
  130. Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL, et al. Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:194-212.
  131. Douglas PS, Carr JJ, Cerqueira MD, Cummings JE, Gerber TC, Mukherjee D, et al. Developing an action plan for patient radiation safety in adult cardiovascular medicine: proceedings from the Duke University Clinical Research Institute/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Think Tank held on February 28, 2011. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1833-47.
  132. Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Incidence, Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231-47.
  133. Jarfelt M, Kujacic V, Holmgren D, Bjarnason R, Lannering B. Exercise echocardiography reveals subclinical cardiac dysfunction in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:835-40.
  134. De Wolf D, Suys B, Maurus R, Benoit Y, Verhaaren H, Matthijs D, et al. Dobutamine stress echocardiography in the evaluation of late anthracycline cardiotoxicity in childhood cancer survivors. *Pediatr Res* 1996;39:504-12.
  135. De Wolf D, Suys B, Verhaaren H, Matthijs D, Taeymans Y. Low-dose dobutamine stress echocardiography in children and young adults. *Am J Cardiol* 1998;81:895-901.
  136. Cottin Y, L'huillier I, Casasnovas O, Geoffroy C, Caillot D, Zeller M, et al. Dobutamine stress echocardiography identifies anthracycline cardiotoxicity. *Eur J Echocardiogr* 2000;1:180-3.
  137. Lanzarini L, Bossi G, Laudisa ML, Klersy C, Arico M. Lack of clinically significant cardiac dysfunction during intermediate dobutamine doses in long-term childhood cancer survivors exposed to anthracyclines. *Am Heart J* 2000;140:315-23.
  138. Elbl L, Hrstkova H, Chaloupka V, Novotny J, Michalek J. The evaluation of left ventricular function in childhood cancer survivors by pharmacological stress echocardiography. *Neoplasma* 2003;50:191-7.
  139. Hamada H, Ohkubo T, Maeda M, Ogawa S. Evaluation of cardiac reserved function by high-dose dobutamine-stress echocardiography in asymptomatic anthracycline-treated survivors of childhood cancer. *Pediatr Int* 2006;48:313-20.
  140. Civelli M, Cardinale D, Martinoni A, Lamantia G, Colombo N, Colombo A, et al. Early reduction in left ventricular contractile reserve detected by dobutamine stress echo predicts high-dose chemotherapy-induced cardiac toxicity. *Int J Cardiol* 2006;111:120-6.
  141. Grosu A, Bombardini T, Senni M, Duino V, Gori M, Picano E. End-systolic pressure/volume relationship during dobutamine stress echo: a prognostically useful non-invasive index of left ventricular contractility. *Eur Heart J* 2005;26:2404-12.
  142. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE Jr., 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* 2005;23:7811-9.
  143. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, DeGiacomi G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213-20.
  144. Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, Hadley TJ, Sullivan DM, Kupersmith J. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:62-9.
  145. Dorup I, Levitt G, Sullivan I, Sorensen K. Prospective longitudinal assessment of late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: the role of diastolic function. *Heart* 2004;90:1214-6.
  146. Eidem BW, Sapp BG, Suarez CR, Cetta F. Usefulness of the myocardial performance index for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Am J Cardiol* 2001;87:1120-2. A9.
  147. Ishii M, Tsutsumi T, Himeno W, Eto G, Furui J, Hashino K, et al. Sequential evaluation of left ventricular myocardial performance in children after anthracycline therapy. *Am J Cardiol* 2000;86:1279-81. A9.
  148. Rohde LE, Baldi A, Weber C, Geib G, Mazzotti NG, Fiorentini M, et al. Tei index in adult patients submitted to adriamycin chemotherapy: failure to predict early systolic dysfunction. Diagnosis of adriamycin cardiotoxicity. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007;23:185-91.
  149. Pellicori P, Calicchia A, Lococo F, Cimino G, Torromeo C. Subclinical anthracycline cardiotoxicity in patients with acute promyelocytic leukemia in long-term remission after the AIDA protocol. *Congest Heart Fail* 2012;18:217-21.
  150. Ho E, Brown A, Barrett P, Morgan RB, King G, Kennedy MJ, et al. Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart* 2010;96:701-7.
  151. Nagy AC, Tolnay E, Nagykalnai T, Forster T. Cardiotoxicity of anthracycline in young breast cancer female patients: the possibility of detection of early cardiotoxicity by TDI. *Neoplasma* 2006;53:511-7.
  152. Nagy AC, Cserep Z, Tolnay E, Nagykalnai T, Forster T. Early diagnosis of chemotherapy-induced cardiomyopathy: a prospective tissue Doppler imaging study. *Pathol Oncol Res* 2008;14:69-77.

153. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol* 2011;107:1375-80.
154. Ganame J, Claus P, Uyttebroeck A, Renard M, D'hooge J, Bijmens B, et al. Myocardial dysfunction late after low-dose anthracycline treatment in asymptomatic pediatric patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1351-8.
155. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:493-8.
156. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2263-70.
157. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. 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.
158. Jurcut R, Wildiers H, Ganame J, D'hooge J, De Backer J, Denys H, et al. Strain rate imaging detects early cardiac effects of pegylated liposomal Doxorubicin as adjuvant therapy in elderly patients with breast cancer. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:1283-9.
159. Poterucha JT, Kutty S, Lindquist RK, Li L, Eidem BW. Changes in left ventricular longitudinal strain with anthracycline chemotherapy in adolescents precede subsequent decreased left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:733-40.
160. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, 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.
161. Stoodley PW, Richards DA, Hui R, Boyd A, Harnett PR, Meikle SR, et al. Two-dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:945-52.
162. Hare JL, Brown JK, Leano R, Jenkins C, Woodward N, Marwick TH. Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab. *Am Heart J* 2009;158:294-301.
163. Cheung YF, Hong WJ, Chan GC, Wong SJ, Ha SY. Left ventricular myocardial deformation and mechanical dyssynchrony in children with normal ventricular shortening fraction after anthracycline therapy. *Heart* 2010;96:1137-41.
164. Tsai HR, Gjesdal O, Wethal T, Haugaa KH, Fossa A, Fossa SD, et al. Left ventricular function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy with or without anthracycline therapy. *Am J Cardiol* 2011;107:472-7.
165. Kocabay G, Muraru D, Peluso D, Cucchini U, Mihaila S, Padayattil-Jose S, et al. Normal left ventricular mechanics by two-dimensional speckle tracking echocardiography. Reference values in healthy adults. *Rev Esp Cardiol* 2014.
166. Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, Yuda S, Sakata K, Ohte N, et al. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circ J* 2012;76:2623-32.
167. Kuznetsova T, Herbots L, Richart T, D'hooge J, Thijs L, Fagard RH, et al. Left ventricular strain and strain rate in a general population. *Eur Heart J* 2008;29:2014-23.
168. Cheng S, Larson MG, McCabe EL, Osypuk E, Lehman BT, Stanchev P, et al. Reproducibility of Speckle-Tracking-Based Strain Measures of Left Ventricular Function in a Community-Based Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1258-1266.
169. Risum N, Ali S, Olsen NT, Jons C, Khouri MG, Lauridsen TK, et al. Variability of global left ventricular deformation analysis using vendor dependent and independent two-dimensional speckle-tracking software in adults. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:1195-203.
170. A Unique Collaboration to Advance Strain Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2013;26:A21-2.
171. Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:121-9.
172. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361:858-67.
173. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, Ettinger SM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:e215-367.
174. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109:2749-54.
175. Auner HW, Tinchon C, Linkesch W, Tiran A, Quehenberger F, Link H, et al. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Ann Hematol* 2003;82:218-22.
176. Specchia G, Buquicchio C, Pansini N, Di Serio F, Liso V, Pastore D, et al. Monitoring of cardiac function on the basis of serum troponin I levels in patients with acute leukemia treated with anthracyclines. *J Lab Clin Med* 2005;145:212-20.
177. Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytemir K, Aksoy S, Aksoy S, et al. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann Oncol* 2005;16:798-804.
178. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical

- and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010;28:3910-6.
179. Morris PG, Chen C, Steingart R, Fleisher M, Lin N, Moy B, et al. Troponin I and C-reactive protein are commonly detected in patients with breast cancer treated with dose-dense chemotherapy incorporating trastuzumab and lapatinib. *Clin Cancer Res* 2011;17:3490-9.
  180. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, Bojic A, Bojic M, Schukro C, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5204-12.
  181. Ederhy S, Massard C, Dufaitre G, Balheda R, Meuleman C, Rocca CG, et al. Frequency and management of troponin I elevation in patients treated with molecular targeted therapies in phase I trials. *Invest New Drugs* 2012;30:611-5.
  182. Lenihan DJ, Massey MR, Baysinger KB, Adorno CL, Warneke CL, Steinert D, et al. Superior Detection of Cardiotoxicity during Chemotherapy Using Biomarkers. *J Card Fail* 2007;13:S151.
  183. Romano S, Fratini S, Ricevuto E, Procaccini V, Stifano G, Mancini M, et al. Serial measurements of NT-proBNP are predictive of not-high-dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. *Br J Cancer* 2011;105:1663-8.
  184. Dodos F, Halbsguth T, Erdmann E, Hoppe UC. Usefulness of myocardial performance index and biochemical markers for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults. *Clin Res Cardiol* 2008;97:318-26.
  185. Knobloch K, Tepe J, Lichtinghagen R, Luck HJ, Vogt PM. Monitoring of cardiotoxicity during immunotherapy with Herceptin using simultaneous continuous wave Doppler depending on N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Clin Med* 2007;7:88-9. author reply 89.
  186. Knobloch K, Tepe J, Rossner D, Lichtinghagen R, Luck HJ, Busch KH, et al. Combined NT-pro-BNP and CW-Doppler ultrasound cardiac output monitoring (USCOM) in epirubicin and liposomal doxorubicin therapy. *Int J Cardiol* 2008;128:316-25.
  187. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, Remes J, Vuolteenaho O, Hartikainen J. Natriuretic peptides as markers of cardiotoxicity during doxorubicin treatment for non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 1999;62:135-41.
  188. Fish M, Lenihan DJ. Effectiveness of using biomarkers to detect and identify cardiotoxicity and describe treatment (PREDICT). 2013; (Accessed 2014 Mar 11) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01311843>.
  189. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013;49:2900-9.
  190. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:145-53.
  191. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD003917.
  192. Seicean S, Seicean A, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2384-90.
  193. Acar Z, Kale A, Turgut M, Demircan S, Durna K, Demir S, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:988-9.
  194. Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, Paridon SM, Chin AJ, Rychik J, et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol* 2004;22:820-8.
  195. Blaes AH, Gaillard P, Peterson BA, Yee D, Virnig B. Angiotensin converting enzyme inhibitors may be protective against cardiac complications following anthracycline chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122:585-90.
  196. Seicean S, Seicean A, Alan N, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Cardioprotective Effect of Beta-Adrenoceptor Blockade in Breast Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: A Follow-Up Study of Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2013;6:420-6.
  197. 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.
  198. Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, Nakane T, Nakamae M, Ohta K, et al. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer* 2005;104:2492-8.
  199. Cadeddu C, Piras A, Mantovani G, Deidda M, Dessi M, Madeddu C, et al. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment. *Am Heart J* 2010;160:487.e1-7.
  200. Negishi T, Negishi K, Agler D, Plana JC, Haluska B, Marwick T. Cardioprotective effect of beta-blockade during chemotherapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:E1248.
  201. Powe DG, Entschladen F. Targeted therapies: Using beta-blockers to inhibit breast cancer progression. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:511-2.
  202. Gottdiener JS, Mathisen DJ, Borer JS, Bonow RO, Myers CE, Barr LH, et al. Doxorubicin cardiotoxicity: assessment of late left ventricular dysfunction by radionuclide cineangiography. *Ann Intern Med* 1981;94:430-5.
  203. Choi BW, Berger HJ, Schwartz PE, Alexander J, Wackers FJ, Gottschalk A, et al. Serial radionuclide assessment of doxorubicin cardiotoxicity in cancer patients with abnormal baseline resting left ventricular performance. *Am Heart J* 1983;106:638-43.
  204. Palmeri ST, Bonow RO, Myers CE, Seipp C, Jenkins J, Green MV, et al. Prospective evaluation of doxorubicin cardiotoxicity by rest and exercise radionuclide angiography. *Am J Cardiol* 1986;58:607-13.
  205. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3808-15.

206. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJ, Cleland JG, et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J* 2000;21:1387-96.
207. Naik MM, Diamond GA, Pai T, Soffer A, Siegel RJ. Correspondence of left ventricular ejection fraction determinations from two-dimensional echocardiography, radionuclide angiography and contrast cineangiography. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:937-42.
208. Mogelvang J, Stokholm KH, Saunamaki K, Reimer A, Stubgaard M, Thomsen C, et al. Assessment of left ventricular volumes by magnetic resonance in comparison with radionuclide angiography, contrast angiography and echocardiography. *Eur Heart J* 1992;13:1677-83.
209. Jiji RS, Kramer CM, Salerno M. Non-invasive imaging and monitoring cardiotoxicity of cancer therapeutic drugs. *J Nucl Cardiol* 2012;19:377-88.
210. van Royen N, Jaffe CC, Krumholz HM, Johnson KM, Lynch PJ, Natale D, et al. Comparison and reproducibility of visual echocardiographic and quantitative radionuclide left ventricular ejection fractions. *Am J Cardiol* 1996;77:843-50.
211. Abbasi SA, Ertel A, Shah RV, Dandekar V, Chung J, Bhat G, et al. Impact of cardiovascular magnetic resonance on management and clinical decision-making in heart failure patients. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:89-429 X-15-89.
212. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CEMARC): a prospective trial. *Lancet* 2012;379:453-60.
213. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, Momose M, Sammer A, Haas F, et al. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation* 2002;105:162-7.
214. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Pena-Herrera D, Shah RV, Jerosch-Herold M, Francis SA, et al. Left ventricular mass in patients with a cardiomyopathy after treatment with anthracyclines. *Am J Cardiol* 2012;110:1679-86.
215. Smith G, Kotwinski P, Carpenter JP, Hugh M, Pennell D. Cardiovascular magnetic resonance imaging in early anthracycline cardiotoxicity. *J Cardiovasc Magn Reson* 2009;11:P18.
216. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *J Cardiovasc Magn Reson* 2004;6:727-65.
217. Kawel N, Turkbey EB, Carr JJ, Eng J, Gomes AS, Hundley WG, et al. Normal left ventricular myocardial thickness for middle-aged and older subjects with steady-state free precession cardiac magnetic resonance: the multiethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:500-8.
218. The clinical role of magnetic resonance in cardiovascular disease. Task Force of the European Society of Cardiology, in collaboration with the Association of European Paediatric Cardiologists. *Eur Heart J* 1998;19:19-39.
219. Bellenger NG, Davies LC, Francis JM, Coats AJ, Pennell DJ. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2000;2:271-8.
220. Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2002;90:29-34.
221. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, Bluemke DA, Lima JA. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes, and medical practice. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:837-48.
222. Vogel-Claussen J, Finn JP, Gomes AS, Hundley GW, Jerosch-Herold M, Pearson G, et al. Left ventricular papillary muscle mass: relationship to left ventricular mass and volumes by magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30:426-32.
223. Alfakih K, Bloomer T, Bainbridge S, Bainbridge G, Ridgway J, Williams G, et al. A comparison of left ventricular mass between two-dimensional echocardiography, using fundamental and tissue harmonic imaging, and cardiac MRI in patients with hypertension. *Eur J Radiol* 2004;52:103-9.
224. Missouriis CG, Forbat SM, Singer DR, Markandu ND, Underwood R, MacGregor GA. Echocardiography overestimates left ventricular mass: a comparative study with magnetic resonance imaging in patients with hypertension. *J Hypertens* 1996;14:1005-10.
225. Goldman M, Matthews R, Meng H, Bilfinger T, Kort S. Evaluation of cardiac involvement with mediastinal lymphoma: the role of innovative integrated cardiovascular imaging. *Echocardiography* 2012;29:E189-92.
226. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000;343:1445-53.
227. Perez-Rodriguez J, Lai S, Ehst BD, Fine DM, Bluemke DA. Nephrogenic systemic fibrosis: incidence, associations, and effect of risk factor assessment—report of 33 cases. *Radiology* 2009;250:371-7.
228. Iles L, Pflugler H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta SN, et al. Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1574-80.
229. Ugander M, Oki AJ, Hsu LY, Kellman P, Greiser A, Aletas AH, et al. Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology. *Eur Heart J* 2012;33:1268-78.
230. Tham E, Chow K, Spavor M, Pagano JJ, Haykowsky M, Thompson RJ. Degree of diffuse fibrosis measured by MRI correlates with LV remodeling in childhood cancer survivors after anthracycline chemotherapy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13:P276.
231. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Shah RV, Feng JH, Pena-Herrera D, Mandry D, et al. Myocardial extracellular volume by cardiac magnetic resonance imaging in patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Am J Cardiol* 2013;111:717-

22.

232. Korinek J, Kjaergaard J, Sengupta PP, Yoshifuku S, McMahon EM, Cha SS, et al. High spatial resolution speckle tracking improves accuracy of 2-dimensional strain measurements: an update on a new method in functional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:165-70.
233. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R Jr., Lawrence J, Avis N, Ellis LR, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:877-85.
234. Mornos C, Petrescu L. Early detection of anthracycline-mediated cardiotoxicity: the value of considering both global longitudinal left ventricular strain and twist. *Can J Physiol Pharmacol* 2013;91:601-7.
235. Baratta S, Damiano M, Marchese M, Trucco J, Rizzo M, Bernok F, et al. Serum Markers, Conventional Doppler Echocardiography and Two-dimensional Systolic Strain in the Diagnosis of Chemotherapy-Induced Myocardial Toxicity. *Rev Argent Cardiol* 2013;81:151-8.
236. Mavinkurve-Groothuis AM, Marcus KA, Pourier M, Loonen J, Feuth T, Hoogerbrugge PM, et al. Myocardial 2D strain echocardiography and cardiac biomarkers in children during and shortly after anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukaemia (ALL): a prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:562-9.
237. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:356-64.
238. Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Hong KS, Oh DJ. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:618-24.

图片

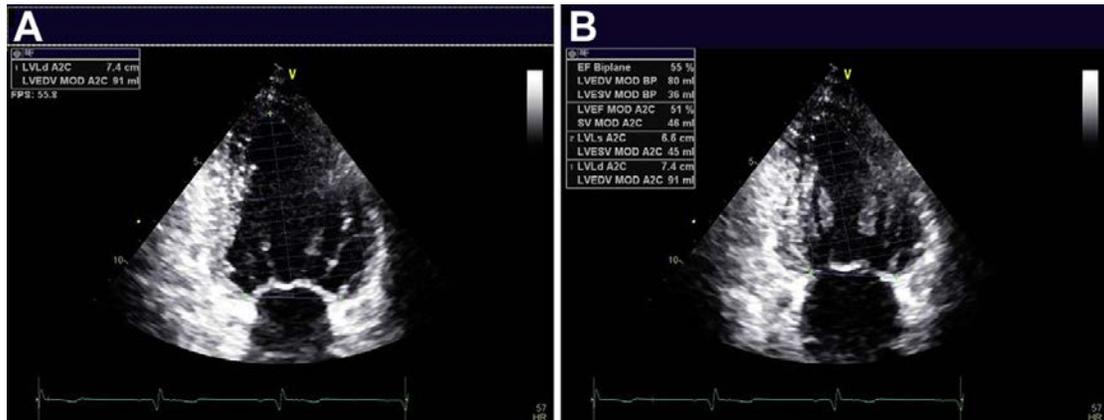


图1采用双平面辛普森法计算LVEF (A) 舒张末期心尖两腔切面; (B) 收缩末期心尖两腔切面

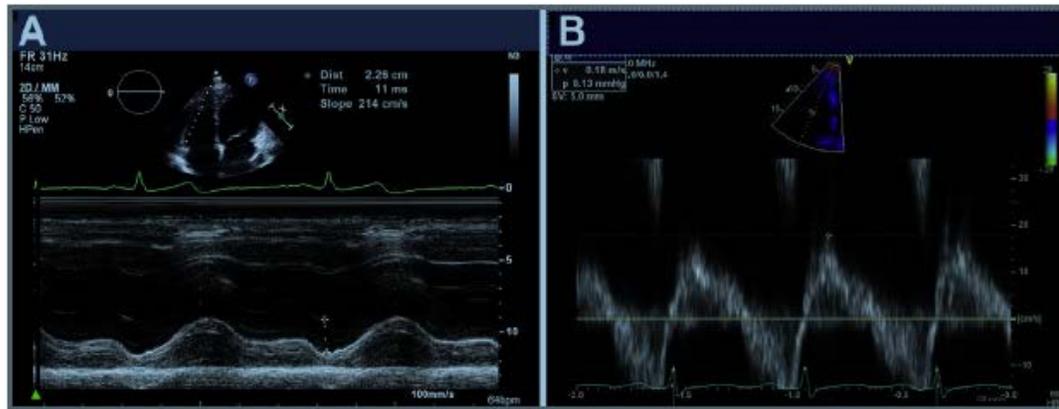


图2 (A) 在心尖切面测量接受蒽环类药物化疗患者三尖瓣环收缩期收缩期位移 (TAPSE), TAPSE正常, 测值为2.26 cm (<1.6 cm为异常); (B) 脉冲多普勒测量完成曲妥珠单抗化疗6个月后患者的三尖瓣环收缩期峰值速度, 速度正常, 测值为18 cm/sec (<10 cm/sec为异常)。

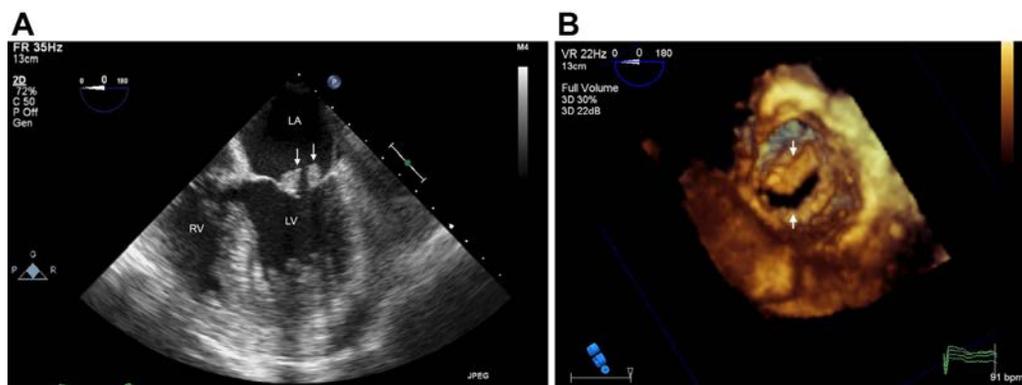


图3 一位86岁女性转移性胰腺癌患者合并消耗性心内膜炎，经食道超声心尖四腔切面和二尖瓣三维重建显示其二尖瓣前、后瓣叶边缘弥漫性受累。



图4 一位转移性肺癌患者的胸骨旁长轴切面。降主动脉前方（心包积液）和后方（胸腔积液）均可见超声液性暗区。右室游离壁前方也可见超声液性暗区（心包积液）。超声表现符合环状心包积液的特征。

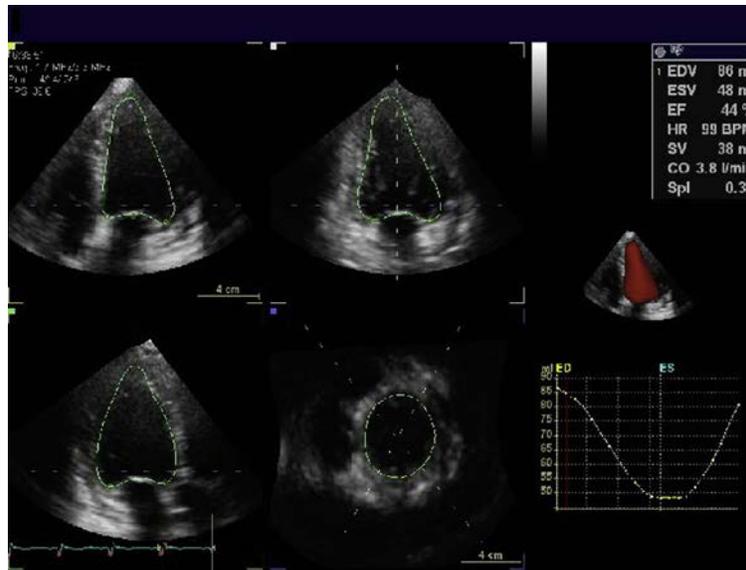


图5 对一位使用曲妥珠单抗化导致CTRCD的患者，采用实时三维超声心动图半自动计算LVEF。LVEF测值异常，为44%（正常>53%）。

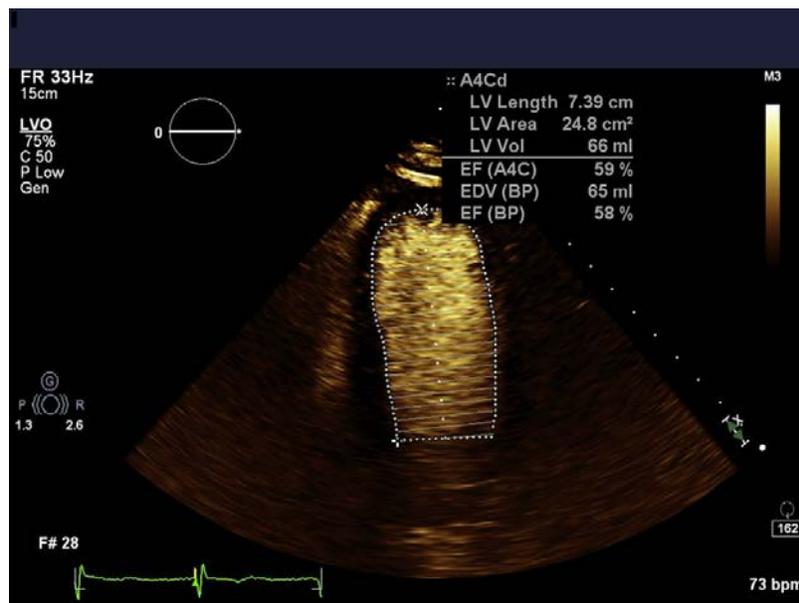


图6 一位二维超声图像质量欠佳的患者，注射造影剂后在心尖四腔切面采用辛普森法描记舒张末期心内膜计算LVEF。

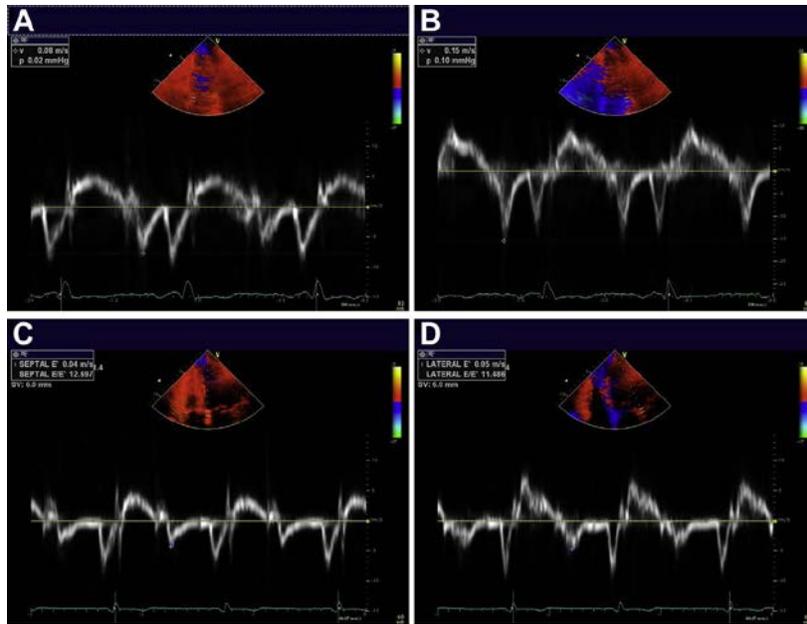


图7 蒽环类药物导致的CTRCD的患者脉冲多普勒e'速度下降 (A, B) 开始治疗前, 间隔和侧壁二尖瓣环e'速度分别为8 cm/sec和15cm/sec; (C, D) 蒽环类药物化疗过程中, 间隔和侧壁二尖瓣环e'速度下降至4 cm/sec和5cm/sec。

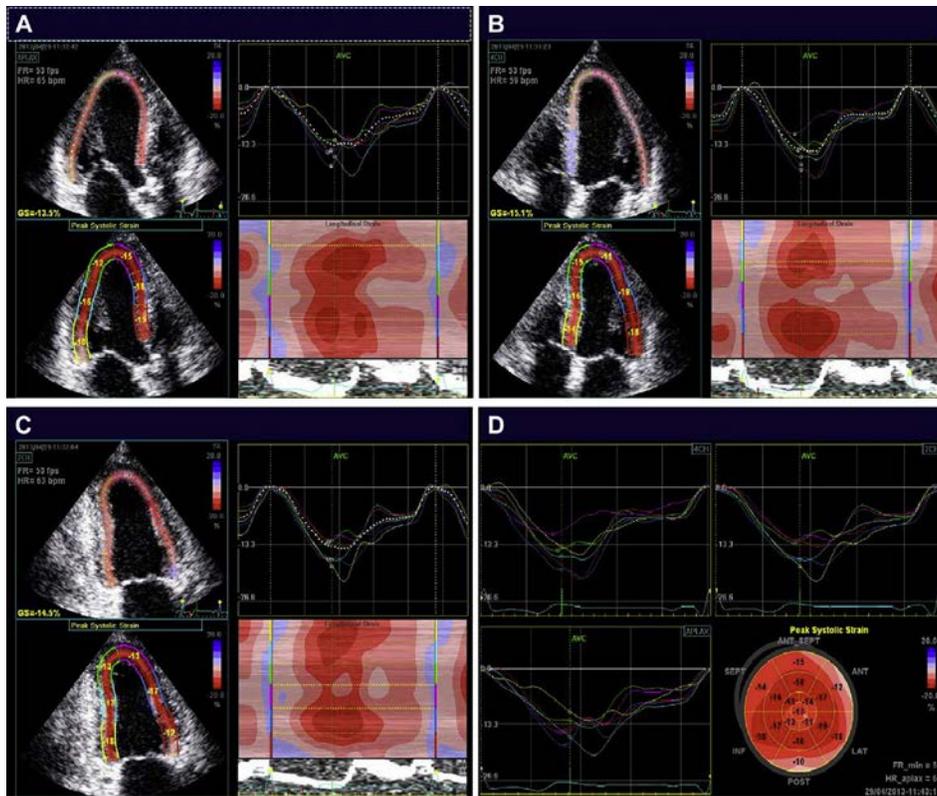


图8 对一位接受阿霉素和曲妥珠单抗化疗后出现CTRCD的乳腺癌患者，采用斑点追踪技术在心尖长轴切面（A）、四腔切面（B）、两腔切面（C）评估GLS，随后生成应变曲线和牛眼图。每一个节段都有一个数值和彩色标记的应变值。这个患者心功能障碍似乎是局部的，有一些节段比其他节段受累严重。

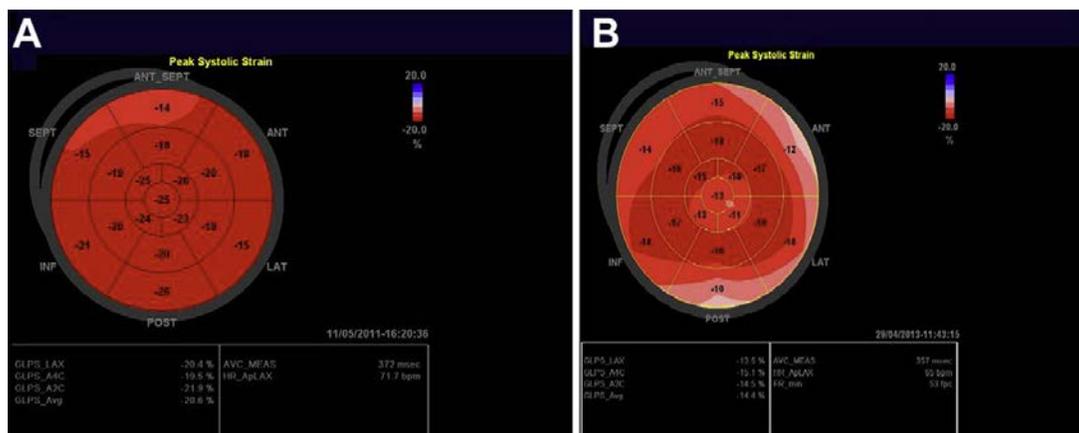


图9 图8中的患者GLS牛眼图。（A）基线时GLS和局部纵向应变；（B）在患者接受蒽环类药物和曲妥珠单抗化疗3个月时GLS和局部纵向应变。结果显示GLS由-20.6%下降至-14.4%（下降30%）。因此GLS的下降认为是有临床意义的（比基线下降幅度>15%）。

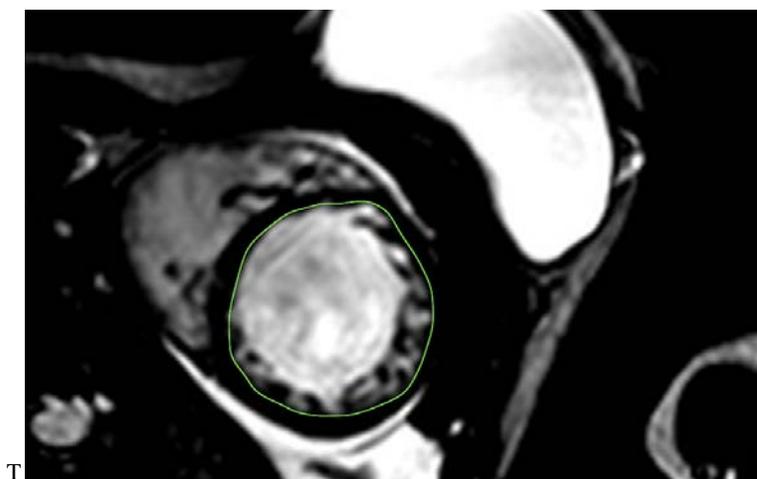


图10 CMR成像在舒张末期短轴切面定量评估左室容量。在心动周期内包含整个左室的连续性图像上描记心内膜轮廓（绿线）。在患者胸部前方可见左侧植入的乳房假体，患者有乳房切除术和乳房重建的病史。

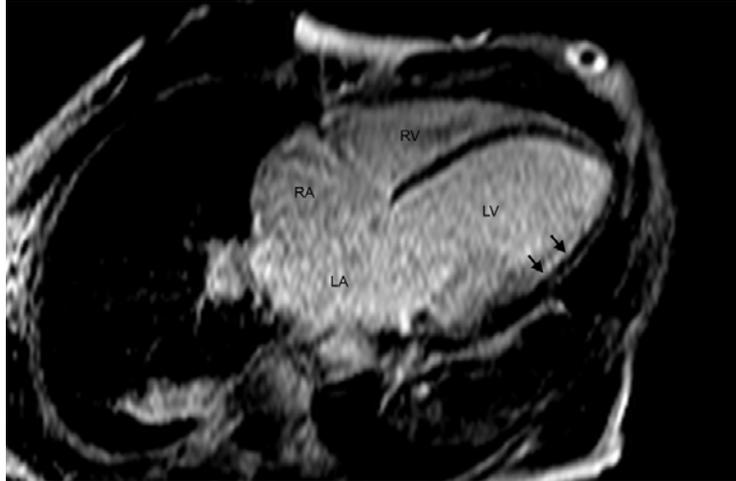


图11 在一位蒽环类药物导致的心肌病患者中，采用CMR钆剂延迟增强（LGE）技术在四腔切面显像。左室扩张，室壁变薄；没有出现LGE。

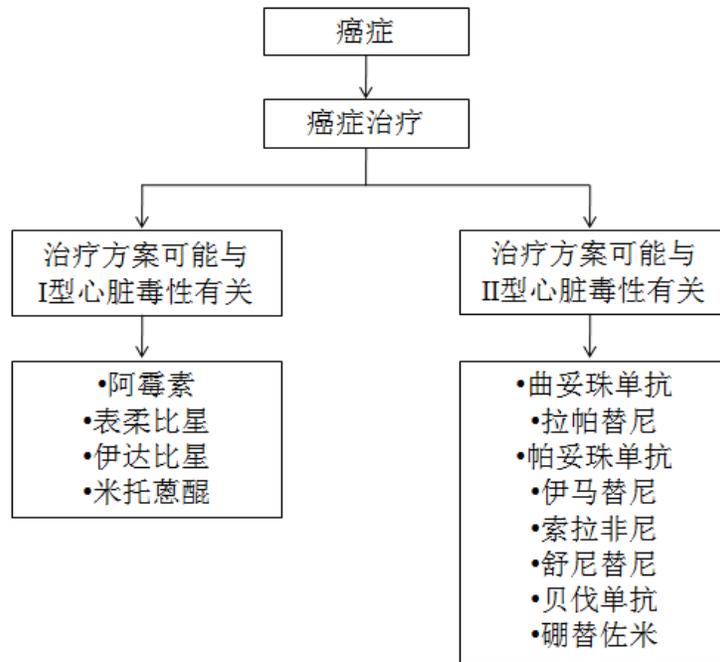


图12 根据I型或II型CTRCD制定癌症治疗方案

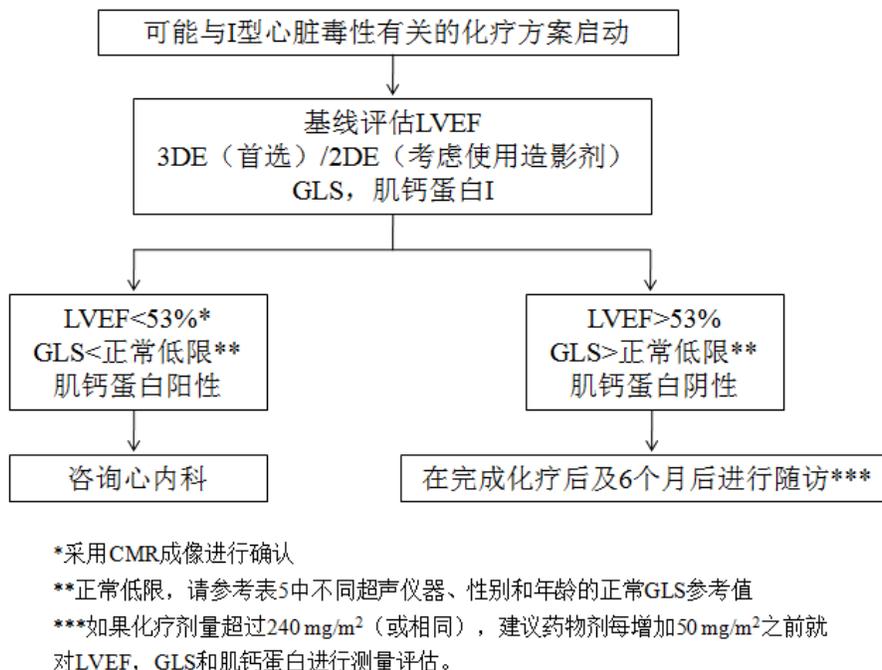


图13可能与I型心脏毒性有关的化疗方案启动。建议基线评估包括LVEF, GLS和肌钙蛋白。如果任何一个出现异常, 建议咨询心内科医生。如果化疗剂量<240 mg/m<sup>2</sup>或刚好是这个剂量时, 建议在完成化疗后及6个月进行随访, 一旦超过这个剂量, 建议药物剂量每增加50 mg/m<sup>2</sup>之前就对LVEF, GLS和肌钙蛋白进行测量评估。

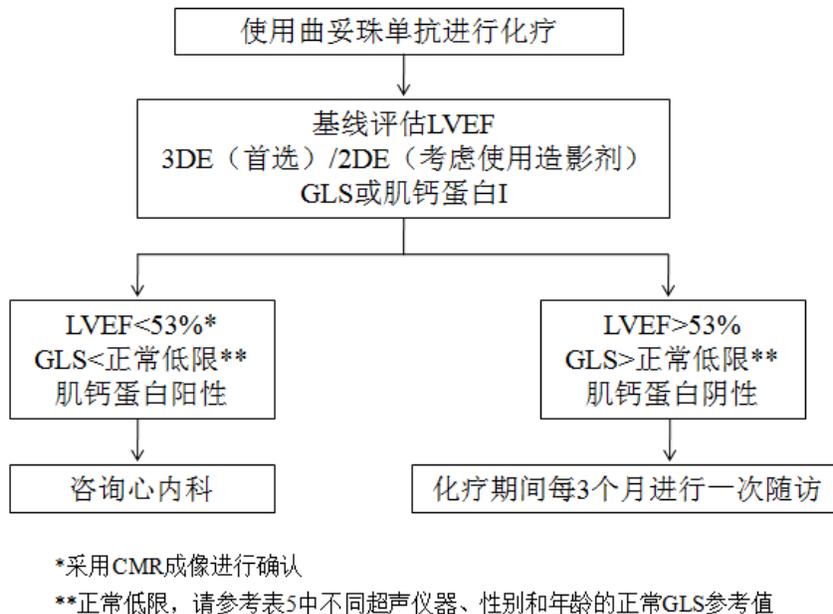
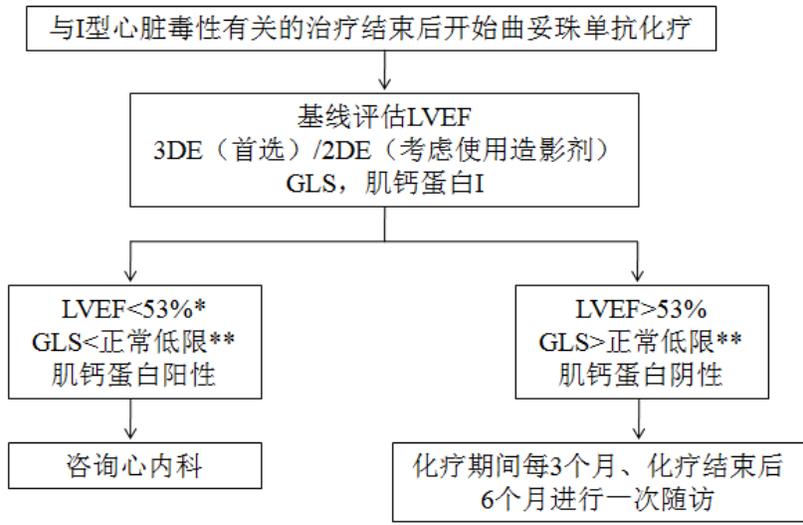
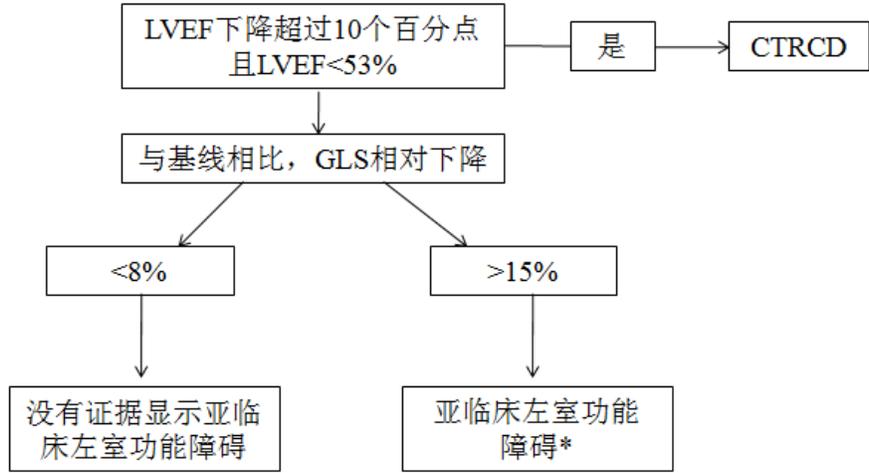


图14使用曲妥珠单抗进行化疗。建议基线评估包括LVEF, GLS和肌钙蛋白。化疗期间每3个月测量进行一次随访, 测量评估LVEF, GLS和肌钙蛋白。



\*采用CMR成像进行确认  
 \*\*正常低限，请参考表5中不同超声仪器、性别和年龄的正常GLS参考值

图15与I型心脏毒性有关的治疗结束后开始曲妥珠单抗化疗。建议基线评估包括LVEF，GLS和肌钙蛋白。化疗期间每3个月、化疗结束后6个月测量进行一次随访，测量评估LVEF，GLS和肌钙蛋白。



\*目前支持心脏保护治疗亚临床左室功能障碍的数据仍有限

图16采用GLS早期检测亚临床左室功能障碍。没有诊断为CTRCD时，建议使用GLS来识别亚临床左室功能障碍。如果基线时测量了应变，那么与基线相比，GLS下降>15%很可能是有临床意义的，而下降<8%则没有临床意义。

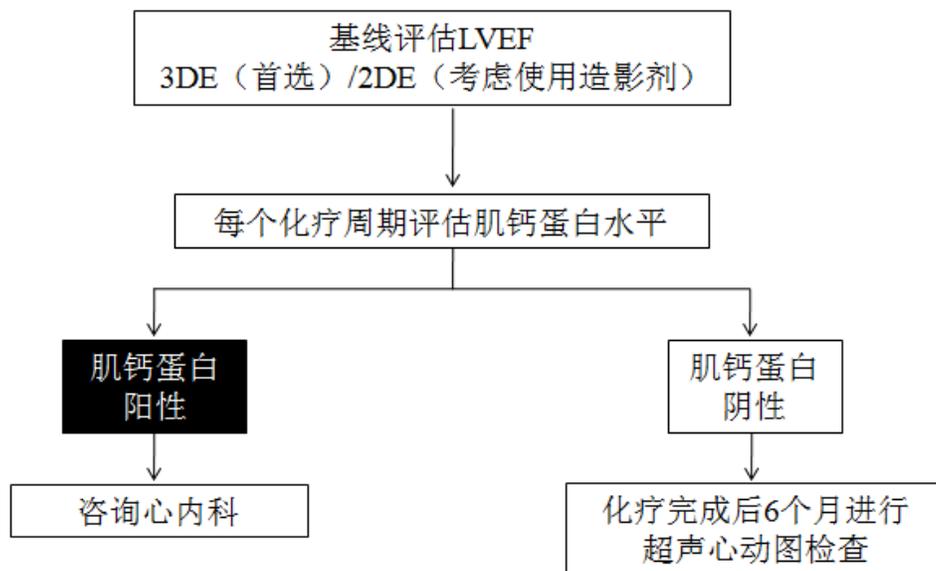


图17 采用生物标志物早期检测亚临床左室功能障碍

表格

表 1 I型和II型CTRCD的特点

	I型	II型
代表药物	阿霉素	曲妥珠单抗
临床病程以及对抗重构药物治疗 ( $\beta$ 受体阻滞剂, ACE抑制剂) 的反应	可能稳定, 但潜在的损伤似乎是永久和不可逆的; 数月或数年后再次发作可能与连续的心脏负荷有关	在中断治疗 2-4 个月后 (可逆的), 恢复的可能性高 (恢复到或接近基线时的心功能状态)
剂量效应	累积剂量, 剂量依赖性	没有剂量依赖性
二次给药效果	高度可能再次出现进行性心功能障碍; 可能导致难治性心衰或死亡	越来越多证据显示二次给药相对安全 (仍需要额外数据)
超微结构	空泡; 心肌排列紊乱和中断; 心肌细胞坏死 (随着时间的推移, 细胞变化消退)	没有明显超微结构异常 (尽管没有深入彻底的研究)

ACE, 血管紧张素转换酶

表 2 推荐的心脏-肿瘤学-超声心动图研究方案

标准经胸超声心动图
<ul style="list-style-type: none"><li>• 根据ASE/EAE指南和IAC-Echo规范</li></ul>
2D应变图像采集
<ul style="list-style-type: none"><li>• 心尖三腔、四腔和两腔切面</li><li>• 动态图像采集<math>\geq 3</math>个心动周期</li><li>• 采集的图像保持相同的2D帧频和图像深度</li><li>• 保持帧频在40-90帧/秒，或者<math>\geq</math>心率的40%</li><li>• 主动脉VTI（主动脉射血时间）</li></ul>
2D应变分析
<ul style="list-style-type: none"><li>• 定量分析节段和整体应变（GLS）</li><li>• 四格式显示在心尖切面各节段应变曲线</li><li>• 在牛眼图上显示整体应变</li></ul>
2D应变成像缺陷
<ul style="list-style-type: none"><li>• 心脏异位</li><li>• 呼吸造成图像平移</li></ul>
三维图像采集
<ul style="list-style-type: none"><li>• 心尖四腔切面全容积评估左室容积并计算LVEF</li><li>• 单个或多个心动周期时间和空间分辨率</li></ul>
报告
<ul style="list-style-type: none"><li>• 患者化疗药物静脉输注期间进行超声心动图检查的时间（治疗前或治疗后的天数）</li><li>• 生命体征（BP, HR）</li><li>• 3D LVEF/2D双平面辛普森法</li><li>• GLS（超声仪器，软件和所使用的版本）</li><li>• 如果没有GLS，测量间隔和侧壁s'和MAPSE</li><li>• RV: TAPSE, s', FAC</li></ul>

BP, 血压; FAC, 面积变化分数; HR, 心率; IAC-Echo, 国际认证委员会超声心动图; MAPSE, 二尖瓣环收缩期位移; TAPSE, 三尖瓣环收缩期位移; RV, 右室; VTI, 速度时间积分

表3 临床研究评估癌症患者的舒张功能参数并证明其在后期出现心脏毒性中的预测价值

研究	研究对象	治疗	进行超声心动图检查的时间	研究发现	LVEF下降	预测价值/相关性
Stoddard 等 (1992) <sup>144</sup>	26 位成年人; 平均年龄 48 岁	阿霉素>200 mg/m <sup>2</sup>	基线, 化疗开始后 3 周和 3 个月	化疗第 3 周时 IVRT 和 E 峰减速时间延长	9/26 (35%)	IVRT 延长>37%可以预测 LVEF 下降>10% (敏感性 78%, 特异性 88%)
Dorup 等 (2004) <sup>145</sup>	88 位 ALL 患者, 66 位肾母细胞瘤, 年龄未报道	ALL: 柔红霉素 90, 180, 或 270 mg/m <sup>2</sup> ; 肾母细胞瘤: 阿霉素 303 mg/m <sup>2</sup>	化疗结束后 1.5 年, 6.5 年	E 峰和 E/A 比值减低, IVRT 和 E 峰减速时间延长	未报道	13%的 E 峰减低的患者随访 1.5 年时发现短轴缩短分数下降
Tassan-Mangina 等 (2006) <sup>48</sup>	16 位; 平均年龄 38 岁	阿霉素 211 mg/m <sup>2</sup>	化疗前, 化疗结束后 1-3 个月和 3.5 年	早期 FU 时发现二尖瓣 E 峰和 DTI 舒张期速度 (E) 减低; 晚期 FU 时这些变化更显著	4/16 (25%)	所有 LVEF 减低的患者早期随访时发现 IVRT 缩短

ALL, 急性淋巴细胞白血病; FU, 随访; IVRT, 等容舒张时间。

表4 临床研究采用斑点追踪技术形变参数检测患者癌症治疗过程中和治疗后出现的亚临床左室功能障碍

研究	超声心动图技术	癌症类型	样本量	年龄 (岁)	女性 (%)	治疗	进行超声心动图检查的时间	治疗前超声参数	治疗后超声参数	心脏毒性发生率 (%)	预测心脏毒性的阈值	超声设备, 重复性
Mornos 等 (2013) <sup>234</sup>	斑点追踪超声心动图	乳腺, 淋巴瘤, ALL, AML, 骨肉瘤	74 患者 & 37 对照	51±11	58	蒽环类药物	治疗前, 治疗后 6, 12, 24, 52 周	GLS - 21.2±2.5%, GRS 47.8±5.3%	GLS - 19.0±2.4%, GRS 41.1±5.4% (6 周)	13	ΔGLS 2.8% (相对于 13.1%), 随访 6 周时测量 ΔGLS 预测第 24-52 周出现心脏毒性的敏感性为 79%, 特异性为 73%	GE, GLS 的观察者内部 ICC 为 0.95, 观察者之间为 0.91
Negishi 等 (2013) <sup>155</sup>	斑点追踪超声心动图	乳腺	81	50±11	100	曲妥珠单抗, 阿霉素 46%, 放疗 62%	曲妥珠单抗治疗前及治疗后 6, 12 个月	GLS - 20.7±2.6%, GLSR - 1.17±0.24/s, GLSR-E 1.36±0.28/s	GLS - 18.3±2.1%, GLSR - 1.00±0.15/s, GLSR-E 1.20±0.28/s (后来出现心脏毒性患者 6 个月随访时)	30	在治疗前和随访 6 个月时 GLS 变化 ≥11% 预测第 12 个月出现心脏毒性的敏感性为 65%, 特异性为 95%; 或随访 6 个月时 GLS > -20.5 预测第 12 个月出现心脏毒性的敏感性为 96%, 特异性为 66%	GE, GLS 的观察者内部 ICC (95% 可信区间) 为 0.85 (0.54%-0.96%), GLSR 为 0.91 (0.70-0.98/s), GLSR-E 为 0.90 (0.66-0.97/s); 观察者之间分别为 0.71 (0.23%-0.92%), 0.85 (0.28-0.97/s), 0.87 (0.56-0.97/s)
Baratta 等 (2013) <sup>235</sup>	斑点追踪超声心动图	乳腺	36	47±16	58	阿霉素 58%, 曲妥珠单抗 22%	治疗前, 治疗开始后 2, 3, 4 和 6 个月	GLS - 20.3±2.7%, GRS 53.1±4%	GLS -18.9±2.5% (3 个月), GRS 53.1±4% (4 个月)	19.4	随访 3 个月时 GLS 下降 ≥15% 的敏感性为 86%, 特异性为 86%; 随访 4 个月时 GRS 下降 ≥10% 的敏感性为 86%, 特异性为 69%	GE, GLS 的观察者之间/内部绝对差均值为 0.6 (1.4%) / 0.2 (1.1%); GRS 为 3.4 (7.1%) / 3.2 (6.6%)
Sawata 等 (2012) <sup>160</sup>	斑点追踪超声心动图	乳腺	81	50±10	100	阿霉素, 表柔比星, 曲妥珠单抗, 放疗 60%	蒽环类药物治疗前及治疗 3, 6, 9, 12, 15 个月	GLS -21±2%, GRS 53±15%, GCS -18±4%	GLS -19±2%, GRS 50±17%, GCS -16±4% (3 个月)	32	随访 3 个月时 GLS < -19% 预测后期出现心脏毒性的敏感性为 74%, 特异性为 73%	GE, 与之前的研究报告的重复性一致 <sup>(153)</sup>
Sawata 等 (2011) <sup>153</sup>	斑点追踪超声心动图	乳腺	43	49±10	100	阿霉素, 表柔比星	蒽环类药物治疗前	GLS - 20.5±2.2%, GCS -18±4%	GLS - 19.3±2.4%, GCS -15±4%	21	随访 3 个月时 GLS 下降 ≥10% 预测第 6	GE, GLS 观察者内部的平均绝对误差为-

图						星, 曲妥珠单抗, 放疗 11.6%	及治疗 3, 6 个月				个月出现心脏毒性的敏感性为 78%, 特异性为 79%	0.14 (1.1%), 观察者之间为 0.5 (1.5%)
Fallah-Rad 等 (2011) <sup>156</sup>	斑点追踪超声心动图	乳腺	42	47±9	100	表柔比星, 阿霉素, 曲妥珠单抗, 放疗 98%	蒽环类药物, 曲妥珠单抗治疗前及治疗 3, 6, 9, 12 个月	GLS - 19.8±1.8%, GRS 41.4±15.2%	GLS -16.4±1.1, GRS 34.5±15.2% (加入曲妥珠单抗治疗 3 个月)	24	GLS 下降 2.0% 预测后期出现心脏毒性的敏感性为 79%, 特异性为 82%; GRS 下降 0.8% 的敏感性为 86%, 特异性为 81%	GE, GLS 的观察者内部 ICC (COV) 为 0.94 (3.5%), GRS 为 0.91 (3.2%), 观察者之间 ICC 分别为 0.90 (5.2%), 0.82 (5.4%)
Hare 等 (2009) <sup>162</sup>	组织多普勒和乳腺斑点追踪超声心动图	乳腺	35	51±8	100	阿霉素, 表柔比星, 曲妥珠单抗, 放疗 77%	蒽环类药物治疗前和/或治疗后每 3 个月随访一次	STE GLSR - 1.30±0.21/s, STE RSR 2.02±0.61/s	STE GLSR - 1.24±0.18/s (3 个月), STE RSR 2.02±0.61/s (6-9 个月)	14	GLSR 的绝对值下降 >1 个标准差 (平均随访 22±6 个月)	GE, 2D GLS 的观察者内部/之间 ICC 为 0.94/0.91; GLRS 为 0.94/0.91; GRS 为 0.86/0.50; GRSR 为 0.83/0.65
Mavinkurve-Groothuis 等 (2013) <sup>236</sup>	斑点追踪超声心动图	ALL	60 患者 & 60 对照	6 (2.2-15.4)	38	蒽环类药物, 放疗 100%	蒽环类药物治疗前及治疗 10 周, 12 个月	GLS - 18.2±3.1%, GLSR - 1.44±0.3/s, GRS 66.8±1%, GCS -19.4±4.3%	GLS - 16.7±5.2%, GLSR - 1.20±0.4/s, GRS 55.2±16%, GCS -16.9±3.1% (12 个月)	0	应变值不能预测左室短轴缩短分数的下降	GE, 没有数据

AC, 阿霉素; ALL, 急性淋巴细胞白血病; AML, 急性成肌细胞性白血病; CHF, 充血性心力衰竭; CREC, 心脏检查和评估委员会; FEC, 5-氟尿嘧啶, 表柔比星, 环磷酰胺; 4CH, 四腔; FS, 短轴缩短分数; GCS, 整体环向应变; GLSR, 整体纵向应变率; GLSR-E, 整体纵向舒张早期应变率; GRS, 整径向应变; GRSR, 整体径向应变率; LS, 纵向应变; LSR, 纵向应变率; NPV, 阴性预测值; PPV, 阳性预测值; RSR, 径向应变率; SAX, 短轴; 2CH, 两腔。  
 经Journal of the American College of Cardiology允许转载。

表5 不同超声设备，年龄和性别测得的GLS

超声设备	年龄组 (岁)						P值
	0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	≥60	
<b>V1</b>							
全部	-22.1±2.4	-21.2±1.9	-21.1±2.1	-21.4±2.0	-21.0±2.2	-20.3±1.9	.0218
男性	-21.7±3.1	-20.9±1.9	-20.6±1.9	-20.9±1.8	-21.0±1.9	-19.7±1.4	.1982
女性	-22.4±1.6	-22.3±1.6	-22.8±1.8	-22.6±2.1	-23.3±1.9	-20.9±2.1	.0348
P值 (男性vs女性)	.4292	.0316	<.0001	.0178	.0029	.1381	
<b>V2</b>							
全部	-19.9±2.5	-19.0±2.1	-19.5±2.2	-18.2±2.5	-17.6±2.5	-16.7±2.1	<.0001
男性	-19.4±2.7	-18.8±2.0	-19.1±2.3	-17.9±2.8	-16.9±2.3	-15.8±1.4	.0019
女性	-20.5±2.2	-20.6±2.3	-20.2±2.0	-19.3±0.9	-20.4±1.5	-17.3±2.3	.0002
P值 (男性vs女性)	.1349	.0248	.1083	.4316	.0294	.0928	
<b>V3</b>							
全部	-21.4±1.7	-20.2±2.1	-20.4±2.3	-19.4±2.2	-18.5±2.6	-17.8±2.8	<.0001
男性	-21.6±2.0	-20.2±2.0	-20.4±2.2	-19.8±2.3	-18.7±2.6	-16.3±3.1	<.0001
女性	-21.2±1.5	-20.2±2.4	-20.4±2.8	-18.7±1.8	-18.3±2.8	-18.6±2.3	.0141
P值 (男性vs女性)	.6076	.9787	.9201	.1415	.7374	.0668	

V1, Vivid 7或者Vivid E9 (通用电气医疗集团); V2, iE33 (飞利浦医疗系统); V3, Artida或Aplio (东芝医疗系统) 经*Circulation* 杂志<sup>166</sup>允许转载。

表6 GLS的优势和局限性

GLS	
优势	<ul style="list-style-type: none"> <li>与LVEF相比，在预测普通人群的全因死亡率更有优势<sup>237</sup></li> <li>改进心衰患者的危险分层<sup>238</sup></li> <li>能够识别进行心脏毒性治疗的患者早期左室功能障碍，并预测随后出现的CTRCD<sup>155, 160</sup></li> <li>当由经过培训的人员操作后具有较好重复性</li> </ul>
局限性	<ul style="list-style-type: none"> <li>非常依赖2D超声图像质量</li> <li>受心脏负荷情况的影响</li> <li>缺乏长期随机临床试验评估GLS预测LVEF持续性下降或症状性心衰的价值</li> <li>在一些非学术中心和社区医院，还没有关于GLS的重复性的数据</li> <li>超声仪器和分析软件特异性</li> </ul>