

Avaliação do comprometimento cardíaco através de parâmetros do ecocardiograma em pacientes com diagnóstico de linfoma e submetidos a quimioterapia com antracíclicos

Assessment of cardiac involvement through echocardiographic parameters in patients diagnosed with lymphoma and undergoing anthracycline chemotherapy

Cezar Emiliano Fernandes Gonçalves, Ana Paula Dariano Olcese, Cristiano Machado de Freitas, Ricardo Manoel Carvalho Ladeira, Rafael Henrique Machado, Sabrina Maia, Vera Lúcia de Piratininga Figueiredo elnara Lúcia Arce
Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

Introdução: Os linfomas são cânceres hematológicos e frequentemente requerem quimioterapia, geralmente composta por antracíclicos como a doxorrubicina que está relacionada à disfunção cardiovascular relacionada ao câncer. A ecocardiografia é recomendada para avaliar e identificar a disfunção. Este estudo busca coletar dados sobre o comprometimento cardíaco em pacientes com linfoma atendidos em um hospital público brasileiro. **Métodos:** Trata-se de um estudo de coorte prospectivo e intervencionista em pacientes com diagnóstico de linfoma submetidos a quimioterapia com antracíclico de junho de 2019 a dezembro de 2023. Foram coletados parâmetros do ecocardiograma transtorácico antes, durante e após o tratamento. Os dados foram avaliados com testes não paramétricos de Friedman e Mann-Whitney. **Resultados:** Foram recrutados 21 pacientes com diagnóstico de linfoma. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo verificada ao diagnóstico em comparação com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo pós-tratamento apresentou uma queda relativa de 21% ($p = 0,087$), e o strain longitudinal global apresentou queda relativa de 15,7% ($p = 0,007$). Não houve variação significativa da fração de ejeção do ventrículo esquerdo ao longo do tratamento de pacientes em uso de IECA/BRA, betabloqueador ou estatina. **Conclusões:** A avaliação dos riscos e benefícios do uso de antracíclicos em pacientes com disfunção ventricular deve ser realizada cautelosamente. Até o momento, não existem evidências de que abordagens farmacológicas cardioprotetoras melhorem os desfechos cardiovasculares em pacientes com diagnóstico de linfoma tratados com antracíclicos.

Descriptores: Linfoma; Antraciclinas; Cardiotoxicidade

ABSTRACT

Introduction: Lymphomas are hematological malignancies and often require chemotherapy, which generally contains anthracyclines such as doxorubicin that are related to cardiovascular dysfunction. Echocardiography is recommended to assess and identify this issue. This study aims to collect data on cardiac involvement in patients with lymphoma treated at a Brazilian public hospital. **Methods:** This is a prospective and interventional cohort study of patients diagnosed with lymphoma undergoing anthracycline chemotherapy from June 2019 to December 2023. Transthoracic echocardiogram parameters were collected before, during and after treatment. The data were evaluated using the Friedman and Mann-Whitney non-parametric tests. **Results:** It were recruited 21 patients diagnosed with lymphoma. Left ventricular ejection fraction at diagnosis compared to post-treatment LVEF showed a relative drop of 21% ($p = 0.087$), and global longitudinal strain showed a relative drop of 15.7% ($p = 0.007$). There was no significant variation in LVEF over the course of treatment in patients taking ACE inhibitors/ARBs, beta-blockers or statins. **Conclusions:** The assessment of the risks and benefits of using anthracyclines in patients with ventricular dysfunction should be carried out cautiously. To date, there is no evidence that cardioprotective pharmacological approaches improve cardiovascular outcomes in patients diagnosed with lymphoma treated with anthracyclines.

Keywords: Lymphoma; Anthracyclines; Cardiotoxicity

Correspondência:

Cezar Emiliano Fernandes Gonçalves c
E-mail: ezar.efgoncalves@iamspe.sp.gov.br
Data de submissão: 14/04/2025
Data de aceite: 29/04/2025

Trabalho realizado:

Serviço de Hematologia do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO SP.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 13º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

Os linfomas são um grupo de malignidades hematológicas que geralmente requerem tratamento sistêmico com quimioterapia e, em muitos casos, a cura é possível. No entanto, podem ocorrer efeitos adversos no sistema cardiovascular, a chamada disfunção cardiovascular relacionada à terapia do câncer (DCRC), principalmente devido aos medicamentos quimioterápicos do grupo das antraciclinas, cujo principal representante é a doxorrubicina. Atualmente, as antraciclinas continuam a ser a pedra angular da quimioterapia para várias malignidades, incluindo linfoma, leucemia mieloide aguda, sarcoma e alguns cânceres de mama, e a DCRC é geralmente caracterizada por disfunção do ventrículo esquerdo (VE) e/ou insuficiência cardíaca (IC), que é a principal causa de mortalidade em sobreviventes de câncer¹.

Os pacientes com doença cardiovascular prévia ou fatores de risco cardiovascular compõem o grupo com maior probabilidade de sofrer esse tipo de complicaçāo devido ao tratamento. Vários fatores de risco já foram identificados, incluindo idade > 65 anos ou < 18 anos, doença cardíaca valvar, disfunção ventricular basal, hipertensão e exposição concomitante à radiação².

Em geral, recomenda-se a realização de ecocardiografia transtorácica (ETT) basal antes da exposição a antraciclinas, com avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e do strain longitudinal global (SLG). Esse método não utiliza radiação ionizante, tem boa acessibilidade e custo mais baixo em comparação com modalidades alternativas de imagem³⁻⁴.

A disfunção do VE relacionada à terapia do câncer é definida como uma redução de pelo menos 10% na FEVE para um valor abaixo de 53%. O SLG é uma ferramenta que prevê a redução subsequente do FEVE com alta sensibilidade. Uma queda relativa de 15% no

SLG em comparação com a medição na linha de base é considerada um marcador precoce de DCRC e é preditiva de disfunção VE, enquanto uma redução inferior a 8% exclui o diagnóstico².

O risco de DCRC está muito associado à dose cumulativa total recebida. Há vários graus de toxicidade, que variam de IC evidente a alterações assintomáticas na função ou na estrutura cardíaca. É difícil determinar a incidência real de DCRC devido à antraciclinina, pois ela varia significativamente de acordo com os critérios usados para definir o problema⁵. Estima-se que 9% desses pacientes desenvolvem alguma forma de DCRC induzida por antraciclinina. A IC congestiva é relatada em 2-4%, alteração estrutural subclínica ocorre em cerca de 10%, arritmia (principalmente fibrilação atrial) em 12% e o aumento dos biomarcadores cardíacos em 30-35% dos pacientes^{2-3,5-6}.

Recomenda-se que todos os pacientes sejam submetidos à avaliação de risco cardiovascular e à otimização da terapia cardiovascular antes de iniciar a terapia cardiotóxica contra o câncer. Um dos principais objetivos da cardio-oncologia é a estimativa do risco personalizado de DCRC antes do início do tratamento⁷. O monitoramento de rotina da função cardíaca é recomendado antes e durante o tratamento para pacientes que recebem terapias, incluindo antraciclinas, com alto risco de disfunção VE devido à DCRC⁷⁻⁸.

O objetivo deste estudo foi obter dados de vida real para avaliar o grau de envolvimento cardíaco em pacientes diagnosticados com linfoma e submetidos à quimioterapia em um hospital público brasileiro.

MÉTODOS

Desenho do estudo e participantes

Este é um estudo de coorte prospectivo e intervencionista realizado em um único centro. Os pacientes com os seguintes

diagnósticos foram considerados elegíveis: linfoma de Hodgkin (LH), linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), linfoma de células do manto (LCM) e linfoma folicular (LV), e foram recrutados de junho de 2019 a dezembro de 2023. Todos os pacientes tinham 18 anos ou mais no momento do diagnóstico e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Foram excluídos os pacientes com disfunção ventricular prévia, doença valvar clinicamente significativa, doença cardíaca congênita, arritmias ventriculares, insuficiência cardíaca clinicamente manifesta e/ou doença arterial coronariana. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) número 69045923.0.0000.5463.

Procedimentos do estudo

A quimioterapia de primeira linha para pacientes com LH foi o protocolo ABVD com os seguintes medicamentos: doxorrubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina. Os pacientes com LDGCB, LCM e LF receberam o protocolo R-CHOP contendo rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona. Ambos os protocolos contêm uma dose de 50 mg/m² de doxorrubicina a cada ciclo, totalizando uma dose cumulativa de 300 mg/m² de doxorrubicina no final do tratamento. Os pacientes foram submetidos a ETT ao diagnóstico, antes de cada novo ciclo de quimioterapia e após o tratamento. O exame realizado por um único ecocardiografista usando um sistema de ultrassom (Affiniti 50; Phillips Healthcare, Andover MA, EUA). Todos os dados de SLG e FEVE nos ecocardiogramas foram validados da seguinte forma: todos os ecocardiogramas foram realizados por um ecocardiografista bem treinado de nível III, e todas as imagens e análises registradas foram avaliadas, revisadas e validadas tanto pelo ecocardiografista quanto por outro cardiologista e ecocardiografista certificado.

O SLG foi medido usando imagens de função automatizadas com 3 vistas apicais. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi medida usando o método Teichholz modificado.

Todos os estudos foram realizados com o mesmo equipamento. As medições e a aquisição de imagens seguiram as recomendações da *American Society of Echocardiography*. As seguintes variáveis ecocardiográficas foram avaliadas: FEVE, calculada pelo método de Teichholz, considerando o valor normal de FE > 54% para o sexo feminino, de acordo com as recomendações atuais; função diastólica, avaliada pelo uso do fluxo mitral com valores anterógrados da onda E e da onda A, doppler tecidual do anel mitral septal e lateral, medidas da onda S' (velocidade sistólica do anel mitral) e relação E/E'; onda S do ventrículo direito (cm/s); volume indexado do átrio esquerdo (mL/m²); *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE); e pressão sistólica da artéria pulmonar.

Análise estatística

Todos os dados numéricos foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Os dados descritivos são apresentados como valor absoluto (porcentagem) ou mediana (quartis inferior e superior). O teste não paramétrico de Friedman foi usado para detectar diferenças em múltiplas variáveis pareadas. O teste de Mann-Whitney foi usado para comparar variáveis não pareadas. Foi adotado um nível de significância de 5% e foi utilizado o software IBM SPSS versão 24.

RESULTADOS

Foram recrutados 21 pacientes com diagnóstico de linfoma, 2 (9,52%) com LH, 17 (89,4%) com LDGCB, 1 (5,26%) com LCM e 1 (5,26%) com LF. Dez (47,62%) eram homens e as principais comorbidades da amostra

foram dislipidemia em 10 pacientes, hipertensão arterial em 9 pacientes e diabetes mellitus não insulinodependente em 8 pacientes. Em relação ao uso de medicamentos anti-hipertensivos e hipolipemiantes, cinco (23,8%) usavam inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueador do receptor de angiotensina (BRA), quatro (19,04%) usavam betabloqueadores e 10 (47,61%) usavam estatinas (Tabela 1).

Tabela 1 - Características basais da (n = 21). Dados são n(%).

Características basais (n = 21)	
Gênero	
Masculino	10 (47,6%)
Feminino	11 (52,4%)
Diagnóstico	
LH	2 (9,52%)
LDGCB	17 (89,4%)
LCM	1 (5,26%)
LF	1 (5,26%)
Fatores de risco	
Dislipidemia	10 (47,6%)
Hipertensão	9 (42,8%)
Diabetes	8 (38%)
Terapia prévia	
IECA/BRA	5 (23,8%)
Betabloqueador	4 (19%)
Estatina	10 (47,6%)

Todos os dados obtidos do ETT foram considerados não normais de acordo com o teste de normalidade de Shapiro-Wilk. A FEVE verificada ao diagnóstico em comparação com a FEVE pós-tratamento revela uma queda mediana de 0,70 para 0,55, $p = 0,087$, ou seja, queda relativa de 21% (Figura 1). O valor do SLG mostrou uma queda mediana do valor absoluto de 19 para 16, $p = 0,007$, ou seja, queda relativa de 15,7% (Figura 2). Os volumes cardíacos são mostrados nas Figuras 3 e 4. O volume sistólico final do VE (VSF) aumentou 46% durante o tratamento ($p = 0,148$) e o volume diastólico final do VE (VDF) não sofreu alteração significativa ($p = 0,85$). Esses dados estão resumidos na Tabela 2.

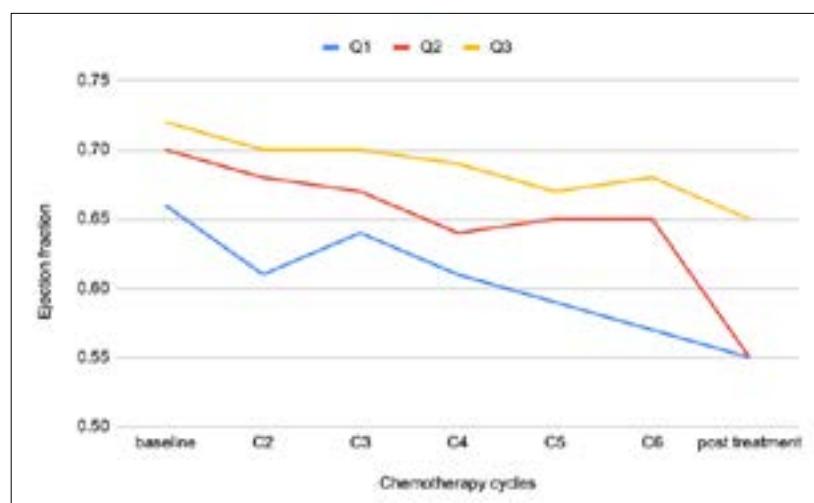


Figura 1 - FEVE através do tratamento, $p = 0,087$ (teste de Friedman).

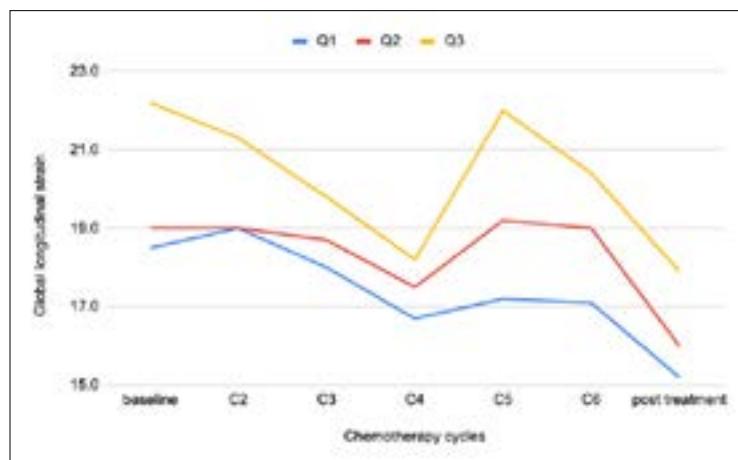


Figura 2 - SLG através do tratamento, $p = 0,007$ (teste de Friedman).

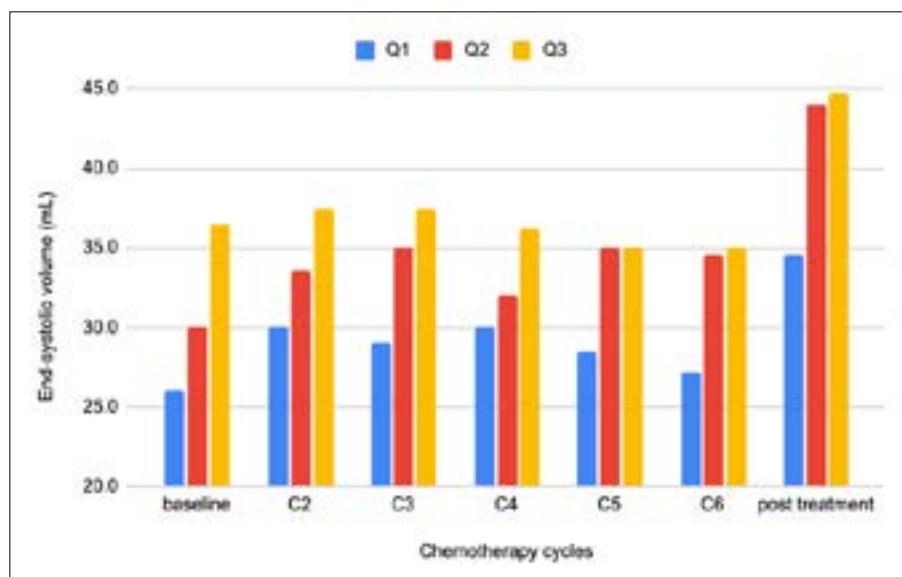


Figura 3 - VSF através do tratamento, $p = 0,148$ (teste de Friedman)

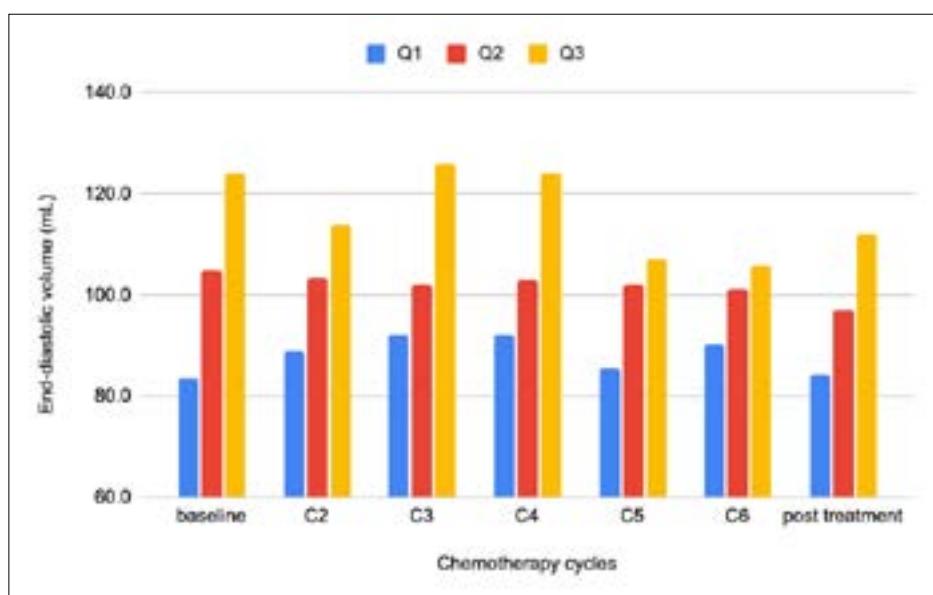


Figura 4 - VDF através do tratamento, $p = 0,85$ (teste de Friedman).

Tabela 2 - Parâmetros do ecocardiograma transtorácico. Os dados são mediana (IQR).

Ciclo de quimioterapia	FE*	SLG**	VSF#	VDF##
basal	0,70 (0,66-0,72)	19 (18,5-22,2)	30 (26-36,5)	105 (83,5-124)
C2	0,68 (0,61-0,70)	19 (19-21,3)	33,5 (30-37,5)	103,5 (89-114)
C3	0,67 (0,64-0,70)	18,7 (18-19,8)	35 (29-37,5)	102 (92-126)
C4	0,64 (0,61-0,69)	17,5 (16,7-18,2)	32 (30-36,2)	103 (92-124)
C5	0,65 (0,59-0,67)	19,2 (17,2-22)	35 (28,5-35)	102 (85,5-107)
C6	0,65 (0,57-0,68)	19 (17,1-20,4)	34,5 (27,2-35)	101 (90,2-106)
pós-tratamento	0,55 (0,55-0,65)	16 (15,2-17,9)	44 (34,5-44,7)	97 (84,2-112)

*Os dados ausentes são, respectivamente, 0, 1, 4, 7, 4, 4 e 15 para C1, C2, C3, C4, C5, C6 e pós-QT. **Os dados estão em valor absoluto. Os dados ausentes são, respectivamente, 4, 5, 9, 11, 7, 8 e 16 para C1, C2, C3, C4, C5, C6 e pós-QT. #Os dados estão em mL. Os dados ausentes são, respectivamente, 0, 1, 4, 7, 5, 5 e 15 para C1, C2, C3, C4, C5, C6 e pós-QT. ##os dados estão em mL. Os dados ausentes são, respectivamente, 0, 1, 4, 6, 4, 5 e 15 para C1, C2, C3, C4, C5, C6 e pós-QT.

Observou-se que 9 (42,8%) pacientes já estavam usando IECA, BRA ou betabloqueador antes de iniciar o tratamento e que 10 (47,6%) estavam usando estatinas. Não houve variação significativa e consistente do FEVE ao longo do tratamento nesse subgrupo de pacientes (Tabela 3).

Tabela 3 - FEVE de acordo com a terapia cardiovascular em uso. Os dados são mediana (IQR), NA = não se aplica.

Ciclo de quimioterapia	IECA/BRA e/ou betabloqueador	p	Estatina	p
basal	Não 0,71 (0,70-0,72) Sim 0,61 (0,60-0,67)	0,62	Não 0,72 (0,71-0,72) Sim 0,60 (0,60-0,61)	0,21
C2	Não 0,70 (0,69-0,71) Sim 0,60 (0,58-0,60)	0,72	Não 0,69 (0,65-0,70) Sim 0,58 (0,57-0,60)	0,56
C3	Não 0,69 (0,66-0,73) Sim 0,63 (0,62-0,64)	0,07	Não 0,66 (0,64-0,69) Sim 0,63 (0,62-0,65)	0,59
C4	Sim 0,62 (0,53-0,62)	NA	Não 0,69 (0,65-0,69) Sim 0,53 (0,44-0,62)	0,04
C5	Não 0,67 (0,65-0,69) Sim 0,56 (0,55-0,58)	0,23	Não 0,65 (0,60-0,67) Sim 0,57 (0,54-0,60)	0,52
C6	Não 0,505 (0,35-0,66) Sim 0,55 (0,49-0,65)	0,96	Não 0,55 (0,45-0,60) Sim 0,59 (0,44-0,75)	0,88
pós-tratamento	Sim 0,55 (0,55-0,65)	NA	Não 0,55 (0,55-0,65)	NA

DISCUSSÃO

Há vários mecanismos de DCRC induzida por antraciclinas, como interferência na cadeia de elétrons mitocondrial, alterações na homeostase do ferro e do cálcio, estresse oxidativo e geração de radicais livres e inibição da topoisomerase 2 com quebras de fita dupla do DNA. Alguns desses mecanismos são inerentes à ação antitumoral desses medicamentos^{5,9-11}. O ETT é recomendado como modalidade de primeira linha para avaliar a função cardíaca basal, principalmente a FEVE e o SLG^{2,10}. Durante a terapia com antraciclinas, a FEVE normalmente diminui em aproximadamente 3%. No entanto, a correlação entre essa diminuição e o desenvolvimento subsequente de IC permanece incerta³. O monitoramento de rotina da função cardíaca é recomendado antes

e durante o tratamento de pacientes que recebem antraciclinas ⁷. Na coorte deste estudo, observamos uma diminuição de 21% na FEVE, mas nenhum paciente desenvolveu IC sintomática ^{2-3, 5, 7, 9-11}.

O SLG é considerado um marcador mais sensível de DCRC do que o FEVE ³. Esse parâmetro tem sido estudado no campo da cardio-oncologia para facilitar a detecção de DCRC precoce. Uma queda relativa de 10% a 15% no SLG durante o tratamento do câncer identifica pacientes com alto risco de uma redução subsequente na FEVE ou de desenvolvimento de IC ¹². Em nosso estudo, a queda relativa do SLG foi de 15,7%, uma informação importante sobre a cardiotoxicidade que ocorre em pacientes que recebem quimioterapia para tratar o linfoma.

Um estudo prospectivo avaliou pacientes tratados com antraciclinas com outro fator de risco para IC e eles foram alocados aleatoriamente para receber proteção cardiovascular guiada por SLG (>12% de redução relativa em SLG) ou guiada por FEVE (>10% de redução absoluta de FEVE para <55%). A função VE era normal na linha de base, com FE e SLG médios de 0,59 e -20,7%, respectivamente. Os dados de três anos mostraram melhora da disfunção VE em comparação com um ano, sem diferença na variação da FEVE entre a cardioproteção guiada por SLG e FEVE ¹³. Em outro estudo, uma metanálise do desempenho prognóstico e discriminatório do SLG para DCRC mostrou que uma redução relativa limiar no SLG em comparação com a linha de base ou um valor absoluto mais baixo de SLG no início da quimioterapia pode ser usado para estratificar indivíduos com alto risco de desenvolver disfunção cardiovascular relacionada à terapia do câncer ⁶.

A ativação do sistema renina-angiotensina é reconhecida como um dos principais contribuintes para a progressão da

IC. Sabe-se também que os betabloqueadores têm um papel bem estabelecido na redução da morbidade e da mortalidade em pacientes com IC, além de propriedades antioxidantes e antiapoptóticas no cenário de lesão de cardiomiócitos ². Alguns estudos avaliaram o papel da inibição neuro-hormonal na prevenção do dano cardíaco causado pelas antraciclinas. Em um estudo de coorte prospectivo envolvendo 2.625 pacientes que receberam doses moderadas de antraciclinas, 226 (9%) desenvolveram DCRC. Entre eles, 15 (7%) sofreram morte cardíaca ou IC, e todos receberam prescrição de IECA/BRA e/ou betabloqueadores ¹⁴. Outro estudo prospectivo avaliou o efeito da terapia com betabloqueadores e bloqueadores de receptores de angiotensina para prevenir a DCRC de antraciclinas e recrutou 175 pacientes, 29% com linfoma não Hodgkin, e os pacientes randomizados para cardioproteção ou tratamento padrão apresentaram FEVE média de 0,694 e 0,691 na linha de base e 0,657 e 0,649 após 6 meses de quimioterapia, respectivamente. Eles concluíram que a combinação de candesartana e carvedilol não teve nenhum efeito cardioprotetor demonstrável em pacientes que receberam quimioterapia à base de antraciclina ¹⁵. No presente estudo, não observamos nenhuma variação na fração de ejeção do ventrículo esquerdo nos grupos de pacientes com e sem o uso de IECA/BRA e/ou betabloqueadores em comparação com pacientes que não usaram esses medicamentos.

As estatinas são conhecidas por seus efeitos pleiotrópicos, incluindo a redução da inflamação vascular e do estresse oxidativo. Como uma das principais teorias da DCRC induzida por antraciclinas é o dano causado pelos radicais livres de oxigênio, seu uso pode trazer benefícios na cardioproteção. Um estudo que envolveu pacientes com linfoma tratados com uma dose média de 300 mg/m²

de doxorrubicina ou equivalente mostrou que uma proporção menor de pacientes no grupo da atorvastatina apresentou declínios no FEVE em um ano em comparação com aqueles que receberam placebo¹⁶. Portanto, o uso de estatinas pode ser considerado em pacientes com linfoma que recebem tratamento com antraciclina. No presente estudo com dados da vida real, entretanto, não observamos nenhuma diferença na FEVE entre os pacientes que tomaram estatinas e os que não tomaram estatinas. São necessários mais estudos prospectivos e randomizados para estabelecer se há um papel claro das estatinas na prevenção da DCRC induzida por antraciclina.

Como este é um estudo de dados de pacientes de vida real em um único centro, ele tem várias limitações. Os pacientes não foram randomizados entre grupos que usavam IECA/BRA, betabloqueador e/ou estatina, por exemplo, e também obtivemos uma amostra muito limitada. No tratamento do linfoma, não apenas a doxorrubicina pode causar DCRC, mas também quimioterápicos alquilantes, como a ciclofosfamida, que vários pacientes receberam. A fração de ejeção do

ventrículo esquerdo neste estudo foi avaliada principalmente com a técnica de Teicholz e não com um método 3D, que seria mais confiável em pacientes com disfunção segmentar do VE, por exemplo.

Ainda não há nenhuma terapia na prática clínica que tenha sido definitivamente associada à proteção contra a toxicidade decorrente da quimioterapia. Ainda não está claro se IECA/BRA, betabloqueadores ou estatinas podem prevenir o desenvolvimento de IC em pacientes que recebem antraciclinas sem disfunção VE. No entanto, eles são recomendados como os agentes anti-hipertensivos de escolha em pacientes com hipertensão que necessitam de tratamento com antraciclina. Embora o bloqueio neuro-hormonal com esses medicamentos possa oferecer um pequeno efeito protetor sobre a FEVE, não há dados que demonstrem uma redução na incidência de IC clínica^{3,5}. A principal estratégia voltada para a proteção cardiovascular nesses pacientes deve se concentrar nos fatores de risco modificáveis, como controle da hipertensão, diabetes, obesidade, tabagismo e inatividade física¹⁰.

CONCLUSÃO

Os riscos e benefícios da terapia contínua com antraciclina em pacientes com disfunção do ventrículo esquerdo devem ser avaliados de forma multidisciplinar. É fundamental descartar outras causas de disfunção do ventrículo esquerdo. Ainda não há evidências de que as intervenções

farmacológicas cardioprotetoras precoces antes da administração da antraciclina ou baseadas apenas na strain longitudinal global durante o tratamento tenham benefícios para a função cardíaca e melhorem os resultados de longo prazo em pacientes tratados com antraciclinas.

REFERÊNCIAS

1. Hajjar LA, Da Costa IB, Lopes MA, Hoff PM, Diz MD, Fonseca SM, et al. Brazilian cardio-oncology guideline - 2020. Arq Bras Cardiol. 2020;115(5):1006-43.
2. Saleh Y, Abdelkarim O, Herzallah K, Abela GS. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment. Heart Fail Rev. 2021;26(5):1159-73.

3. Leong DP, Waliany S, Abdel-Qadir H, Atkins KM, Neilan TG, Lang NN, et al. Cardiovascular Considerations During Cancer Therapy: gaps in evidence and JACC. CardioOncology Expert Panel Recommendations. *JACC CardioOncol.* 2024;6(6):815-34.
4. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klei J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229-361.
5. Moreno-Arciniegas A, Cádiz L, Galán-Arriola C, Clemente-Moragón A, Ibáñez B. Cardioprotection strategies for anthracycline cardiotoxicity. *Basic Res Cardiol.* 2025;120(1):71-90.
6. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, et al. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2019;4(10):1007-18.
7. Raisi-Estabragh Z, Murphy AC, Ramalingam S, Scherrer-Crosbie M, Lopez-Fernandez T, Reynolds KL, et al. Cardiovascular Considerations Before Cancer Therapy: Gaps in Evidence and JACC: Cardio Oncology Expert Panel Recommendations. *JACC CardioOncol.* 2024;6(5):631-54.
8. Gynnild M, Vinje V, Holtrop J, Hageman S, Dorresteijn J, Visseren F, et al. External validation of the HFA-ICOS risk stratification tool for prediction of cardiovascular complications after cancer treatment. *Eur Heart J.* 2024;45(Suppl 1):S1-S2.
9. Li H, Wang M, Huang Y. Anthracycline-induced cardiotoxicity: An overview from cellular structural perspective. *Biomed Pharmacother.* 2024;179:117312.
10. Stansfeld A, Radia U, Goggin C, Mahalingam P, Benson C, Napolitano A, et al. Pharmacological strategies to reduce anthracycline-associated cardiotoxicity in cancer patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2022;23(14):1641-50.
11. Feng W, Wang Q, Tan Y, Qiao J, Liu Q, Yang B, et al. Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clin Chim Acta.* 2025;565:120000.
12. Nakanishi K, Daimon M. Early prediction of cardiotoxicity from cancer chemotherapy - Can baseline strain identify high-risk patients. *Circ J.* 2018;82(10):2477-8.
13. Negishi T, Thavendiranathan P, Penicka M, Lemieux J, Murbraech K, Miyazaki S, et al. Cardioprotection Using Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy: 3-Year Results of the SUCCOUR Trial. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2023;16(3):269-78.
14. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131(22):1981-8.
15. Henriksen PA, Hall P, Macpherson IR, Joshi SS, Singh T, Maclean M, et al. Multicenter, Prospective, Randomized Controlled Trial of High-Sensitivity Cardiac Troponin I - Guided Combination Angiotensin Receptor Blockade and Beta-Blocker Therapy to Prevent Anthracycline Cardiotoxicity: The Cardiac CARE Trial. *Circulation.* 2023;148(21):1680-90.
16. Neilan TG, Quinaglia T, Onoue T, Mahmood SS, Drobni ZD, Gilman HK, et al. Atorvastatin for Anthracycline-Associated Cardiac Dysfunction: The STOP-CA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;330(6):528-36.