

Artículo de revisión

Nuevas técnicas de imagen cardiaca en la detección precoz de cardiotoxicidad secundaria a tratamientos oncológicos

Teresa López-Fernández^{a,*} y Paaladinesh Thavendiranathan^b^aServicio de Cardiología, Unidad de Imagen Cardiaca, Unidad de Cardio-Oncología, Hospital Universitario La Paz, IdiPaz, Madrid, España^bPeter Munk Cardiac Center, Ted Rogers Program in Cardiotoxicity Prevention, Toronto General Hospital, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Canadá

Historia del artículo:

On-line el 29 de abril de 2017

Palabras clave:

Cardiotoxicidad
Quimioterapia
Insuficiencia cardiaca
Ecocardiografía

Keywords:

Cardiotoxicity
Chemotherapy
Heart failure
Echocardiography

RESUMEN

Los indudables progresos en el campo de la oncología han disminuido la mortalidad secundaria al cáncer. Sin embargo, esta población de larga supervivencia se enfrenta ahora a un aumento de la morbimortalidad cardiovascular. Dado que la aparición de cardiotoxicidad se asocia con mal pronóstico, identificarla en una fase subclínica es importante para promover el inicio precoz de tratamientos cardioprotectores y evitar interrupciones del tratamiento oncológico. Las estrategias de detección precoz de la cardiotoxicidad incluyen el uso de biomarcadores y técnicas de imagen cardiaca. Este artículo revisa las técnicas de imagen disponibles, con sus ventajas y limitaciones, para detectar alteraciones precoces de la función miocárdica de pacientes en tratamiento antitumoral y en supervivientes al cáncer.

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Emerging Cardiac Imaging Modalities for the Early Detection of Cardiotoxicity Due to Anticancer Therapies

ABSTRACT

The undeniable advances in the field of oncology have finally led to a decrease in overall cancer-related mortality. However, this population of long-term cancer survivors is now facing a shift toward a substantial increase in cardiovascular morbidity and mortality. Because the development of overt cardiotoxicity can be associated with poor outcomes, preclinical identification of cardiac toxicity is important. This will promote early instauration of treatments to prevent overt heart dysfunction and allow oncologists to continue cancer therapy in an uninterrupted manner. Surveillance strategies for the early detection of cardiac injury include cardiac imaging and biomarkers during treatment. In this review, we outline existing cardiac imaging modalities to detect myocardial changes in patients undergoing cancer treatment and in survivors, and their strengths and limitations.

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

INTRODUCCIÓN

Los avances que se han producido en la detección y el tratamiento precoces del cáncer han permitido una disminución de un 20% en la mortalidad relacionada¹. Sin embargo, la enfermedad cardiovascular (ECV) ha pasado a ser un riesgo importante de morbilidad y mortalidad para los pacientes que sobreviven al cáncer². Por ejemplo, entre las supervivientes de cáncer de mama de más de 66 años que habían sobrevivido más de 5, la ECV superó al cáncer de mama como primera causa de muerte². Este aumento del riesgo de ECV se debe a factores de riesgo comunes al cáncer y las ECV, la influencia directa del tratamiento oncológico en el sistema cardiovascular y las lagunas existentes en la asistencia cardiaca de los pacientes con cáncer³⁻⁵. La optimización del tratamiento de los trastornos preexistentes

previa al tratamiento es importante, pero es improbable que baste como única estrategia para la prevención de la ECV. Concretamente, para la prevención de la insuficiencia cardiaca (IC) asociada al tratamiento del cáncer, son necesarias estrategias para identificar la lesión miocárdica temprana, de manera que pueda instaurarse un tratamiento dirigido para prevenir la IC clínica. Se ha demostrado que las técnicas de diagnóstico por imagen y los biomarcadores séricos son estrategias clave para identificar el daño miocárdico precoz. Los biomarcadores séricos han resultado enormemente prometedores, pero tienen algunas limitaciones; no está definido qué biomarcador es mejor utilizar ni cuáles son el momento adecuado para realizar las determinaciones y los umbrales para definir las anomalías⁶. Ha habido un entusiasmo creciente por el uso de las técnicas de imagen cardiaca en la detección del daño miocárdico, ya que aportan una evaluación directa de la función del miocardio⁷. En esta revisión, se presentan las modalidades de diagnóstico por imagen cardiaca existentes para detectar las alteraciones del miocardio en los pacientes que reciben un tratamiento oncológico y en los supervivientes, así como sus

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, P.º de la Castellana 261, planta 1, 28046 Madrid, España.

Correo electrónico: tfernandez8@gmail.com (T. López-Fernández).

Abreviaturas

2DE: ecocardiografía bidimensional
 3DE: ecocardiografía tridimensional
 CRM: cardiorresonancia magnética
 DCRTC: disfunción cardiaca relacionada con el tratamiento del cáncer
 ECV: enfermedad cardiovascular
 FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
 GLS: *strain* longitudinal global
 TC: tomografía computarizada

puntos fuertes y limitaciones. También se presentan algunas propuestas prácticas para los clínicos que participan en la asistencia cardiaca de los pacientes con cáncer.

ECOCARDIOGRAFÍA 3D

Controversias en la definición de la cardiotoxicidad

Históricamente se han utilizado diferentes definiciones de cardiotoxicidad, lo que tiene repercusiones prácticas en cómo se trata a los pacientes⁸. La controversia más intensa es la definición de la disfunción cardiaca relacionada con el tratamiento del cáncer (DCRTC), tanto en los ensayos clínicos como en los documentos de consenso^{3,9}. En la época moderna, un 5-6% de los pacientes tratados con cardiotóxicos sufre IC clínica o fallece por causas cardiovasculares^{10,11}. El deterioro asintomático de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), asociado a una mayor incidencia de IC sintomática, se ha documentado en hasta un 20% de los pacientes, según cuál sea el tratamiento oncológico utilizado¹²⁻¹⁴.

Todas las definiciones de la DCRTC se basan en una disminución secuencial de la FEVI. Lamentablemente, no hay unos umbrales universales del cambio para definir la DCRTC. El documento de consenso de la *American Society of Echocardiography* (ASE) define la DCRTC como una disminución $\geq 10\%$ de la FEVI hasta alcanzar un valor $< 53\%$ ¹⁵, basándose en las nuevas recomendaciones de la ASE y la *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI) para la cuantificación de cámaras¹⁶. Estas recomendaciones han sido avaladas por la *Canadian Cardiovascular Consensus Statement*¹⁷. Recientemente, en el artículo de posicionamiento de 2016 de la Sociedad Europea de Cardiología se ha considerado que el límite inferior de la normalidad de la FEVI determinada mediante ecocardiografía es de un 50%, en consonancia con la definición comúnmente utilizada en los registros y ensayos en pacientes con cáncer¹⁸.

Independientemente de los intervalos de referencia normales, para identificar adecuadamente la DCRTC es necesario valorar los cambios relativos entre la FEVI inicial y la observada en el seguimiento. Si la FEVI disminuye más del 10% hasta alcanzar un valor inferior al límite de la normalidad, se recomienda el empleo de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (o antagonistas del receptor de la angiotensina II) en combinación con bloqueadores beta (salvo que estén contraindicados) para prevenir un mayor deterioro de la función del ventrículo izquierdo (VI) o IC sintomática^{15,17,18}. Si la FEVI disminuye más del 10% hasta un valor que no está por debajo del límite inferior de la normalidad, debe realizarse una nueva determinación de la FEVI a la brevedad. Además, para estos pacientes debe considerarse un seguimiento ecocardiográfico precoz para evitar retrasos en el inicio del tratamiento de la IC^{15,17,18}.

Este artículo se centra en la definición de la DCRTC de la ASE (límite inferior de la normalidad de una FEVI $< 53\%$) con objeto de mejorar la detección precoz y el tratamiento temprano de la

cardiotoxicidad, que son cruciales para alcanzar una recuperación de la función cardiaca^{19,20}. De hecho, Wang et al.¹¹ demostraron que incluso una FEVI normal a menos de 5 puntos del límite inferior de la normalidad se asociaba a un aumento de cerca de 3 veces en la tasa de eventos cardíacos en los pacientes tratados con antraciclinas.

Necesidad de determinaciones precisas de la FEVI: pros y contras de la FEVI-3DE

En los pacientes con cáncer, la evaluación secuencial de la FEVI debe ser lo suficientemente fiable para identificar cambios reales de la función ventricular que conduzcan a posteriores decisiones clínicas y terapéuticas²¹. Aunque la técnica de diagnóstico por imagen utilizada para la monitorización debe basarse en la experiencia local de cada centro, cada vez se utiliza más la ecocardiografía bidimensional (2DE) debido a su amplia disponibilidad y su seguridad. Esta técnica de imagen permite obtener una caracterización de la función sistólica y diastólica, las presiones pulmonares, la función valvular, la función ventricular derecha y el pericardio. Es recomendable la grabación digital de las imágenes para permitir una comparación visual en los casos dudosos. El método recomendado para la cuantificación de la FEVI-2DE es el método de Simpson biplano modificado¹⁶. Sin embargo, como consecuencia de diversos factores (experiencia del evaluador, presunciones geométricas o definición insuficiente del borde endocárdico), la FEVI-2DE tiene una sensibilidad baja para la detección de pequeños cambios de la función del VI y se ha descrito una variabilidad test-retest entre el 9 y el 10,8%, que es superior al umbral utilizado para definir la DCRTC²². Pueden usarse medios de contraste y una detección automática del contorno para reducir la variabilidad. De hecho, en el estudio de Cannesson et al.²³, las mediciones automáticas de la FEVI-2DE mostraron una variabilidad interobservadores inferior (3,4%) a la del método biplanar manual (9,8%).

La ecocardiografía tridimensional (3DE) es una alternativa concluyente con múltiples ventajas, similares a las de la cardiorresonancia magnética (CRM)¹⁶. Aumenta la capacidad de detectar cambios menores de la FEVI, con una reproducibilidad mayor que la de la 2DE utilizando la CRM como comparación²⁴. Las mediciones volumétricas en la 3DE son independientes de las presunciones geométricas o del acortamiento apical del VI (tabla 1). La menor variabilidad test-retest del observador en la 3DE es atribuible, al menos en parte, al trazado endocárdico automático²⁵. En un estudio reciente, Thavendiranathan et al.²⁶ realizaron un seguimiento de 56 mujeres tratadas con quimioterapia mediante 2DE y 3DE, a intervalos trimestrales durante 1 año, para determinar cuál era la técnica con menor variabilidad. El uso de la 3DE sin contraste proporciona una variabilidad temporal inferior a la de la FEVI-2DE (el 5,8 frente al 9,8%), y ello es de la máxima importancia en estas pacientes.

La reproducibilidad de la 3DE puede ser especialmente relevante en pacientes con una FEVI normal baja. De 114 adultos supervivientes a cáncer infantil tratados con radioterapia torácica o antraciclinas, en 16 (14%) se observó una FEVI $< 50\%$ con CRM, patrón de referencia, pero 10 de los 16 fueron clasificados erróneamente por la 2DE como pacientes con FEVI conservada según el método biplano²⁷. En promedio, la 2DE sobrestimó la FEVI en un 5% (media de FEVI del 56% en la CRM, el 55% en la 3DE y el 61% en la 2DE con el método biplanar) y mostró unos intervalos de valores y unos límites de coincidencia más amplios. La FEVI medida con 3DE fue el parámetro ecocardiográfico más sensible para identificar una FEVI $< 55\%$ con la CRM. A la vista de estos resultados, se propuso que una FEVI-2DE en el límite inferior de la normalidad (intervalo de valores, 50-59%) justificaba una especial atención y podía requerir una más amplia evaluación cardiaca con objeto de descartar una disfunción²⁸.

Tabla 1

Técnicas de imagen para la evaluación de la cardiotoxicidad

	Ventajas	Limitaciones
FEVI-2DE	Coste bajo Disponibilidad Alta resolución temporal Abundantes datos publicados	Acortamiento apical frecuente Mala definición del borde endocárdico No se aprecian alteraciones no presentes en los planos apicales estándar Baja detección de la toxicidad subclínica
FEVI-3DE	No requiere presunciones geométricas No hay acortamiento apical Más exacta y reproducible que la FEVI-2DE	Menor resolución temporal Menos datos publicados sobre los valores normales Dependencia de la calidad de la imagen Baja detección de la toxicidad subclínica
GLS	Más exacto y reproducible que la FEVI-2DE Capaz de identificar la toxicidad subclínica Reproducible en manos expertas	Disponibilidad Específico del proveedor y del programa informático Se ve influido por las condiciones de carga Falta de ensayos clínicos aleatorizados a largo plazo
CRM	Es el método más exacto para medir la FEVI Aporta una evaluación global de los cambios del tejido miocárdico con un abanico desde las medidas funcionales de la cardiotoxicidad a la identificación de los cambios anatomopatológicos subyacentes	Falta de disponibilidad Varias contraindicaciones Baja resolución temporal Datos limitados sobre su uso en cardio-oncología
TC cardíaca	Método no invasivo para evaluar la EC Alta sensibilidad y valor predictivo negativo para la EC	Exposición a la radiación Poca especificidad para la EC obstructiva, en especial en el contexto de una placa calcificada

2DE: ecocardiografía bidimensional; 3DE: ecocardiografía tridimensional; CRM: cardioresonancia magnética; EC: enfermedad coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GLS: *strain* longitudinal global; TC: tomografía computarizada.

La ASE, la EACVI, la Sociedad Europea de Cardiología y la *Canadian Cardiovascular Consensus Statement* recomiendan realizar una cuantificación seriada de la FEVI con el mejor método disponible en el laboratorio de ecocardiografía^{15,17,18}. Actualmente, la 3DE es la técnica preferida para la monitorización longitudinal de la FEVI de los pacientes con cáncer^{26,29}. Un programa informático totalmente automático reduce la variabilidad de las mediciones de la FEVI-3DE, ahorra tiempo y facilitará la integración de la 3DE en la práctica clínica³⁰. El conocimiento experto del operador, los abordajes estandarizados y las iniciativas de mejora de la calidad en el laboratorio de ecocardiografía son elementos necesarios para alcanzar la superioridad de la FEVI-3DE^{16,24}. Esto último es especialmente importante, dado que se suele usar cambios de tan solo un 10% en la FEVI para definir la DCRTC e iniciar tratamientos de cardioprotección^{15,17,18}.

Trucos y propuestas para la práctica clínica diaria

La adquisición de imágenes en la 3DE es similar a la de la 2DE, con un tiempo de adquisición de 1-2 min desde la posición apical

Tabla 2

Trucos e indicaciones para medir por ecocardiografía 3D la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Optimización de:
<i>Calidad de la imagen y frecuencia de registro de volumen</i>
Optimizar la profundidad bidimensional, la ganancia, el enfoque y la definición del límite endocárdico
Optimizar la anchura y la profundidad del sector tridimensional para incluir todo el VI
Se debe obtener 2 o 3 volúmenes de datos para el análisis
La resolución temporal debe ser > 20 volúmenes/s
<i>Seguimiento del ECG</i>
Detección de los puntos de referencia para el análisis con el programa informático
<i>Segmentación del ciclo cardíaco</i>
<i>Identificación semiautomática o totalmente automática de los bordes</i>
<i>Asegurar que las localizaciones del ápex y el anillo mitral sean apropiadas</i>
<i>Evaluar la calidad del trazado del borde endocárdico</i>

ECG: electrocardiograma; VI: ventrículo izquierdo.

(tabla 2)^{16,25}. Se recomienda adquirir de 2 a 3 volúmenes de datos para realizar el análisis con el mejor de ellos. La resolución temporal debe ser > 20 volúmenes por segundo. El análisis generalmente se realiza *offline* mediante identificación de límites parcial o totalmente automática para delimitar el endocardio y el epicardio. Para integrar las mediciones de la 3DE en la práctica clínica, el siguiente paso lógico es el empleo de un programa informático totalmente automático (figura 1)³⁰.

DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA (STRAIN)

Imágenes de deformación frente a FEVI

La mayor parte de las medidas aplicadas para reducir la cardiotoxicidad se centran en el diagnóstico y el tratamiento tempranos de la disfunción del VI. Sin embargo, la FEVI es una medida poco sensible de la disfunción miocárdica temprana¹³. Cuando un paciente sufre una disfunción del VI, en especial con el empleo de antraciclina, la lesión miocárdica está ya establecida, y la probabilidad de recuperación, incluso con un tratamiento médico óptimo, se reduce con el paso del tiempo^{21,31}. Está por determinar todavía si estos mismos problemas se dan también con otros fármacos utilizados para tratar el cáncer. Están apareciendo datos que indican que los biomarcadores cardíacos y las nuevas técnicas de ecocardiografía pueden ser más sensibles para la detección precoz de la cardiotoxicidad^{6,15,17,18}.

El corazón tiene una estructura helicoidal formada por 3 capas de fibras miocárdicas. La función sistólica del VI es una acción coordinada entre ellas (contracción longitudinal, acortamiento circular y engrosamiento radial) y la fracción de eyección evalúa predominantemente la función radial. Técnicas como el *speckle tracking* (STE) han mejorado la evaluación no invasiva de la deformación miocárdica respecto a la 2DE convencional y aportan una información exacta en las fases iniciales de las enfermedades del miocardio³². La determinación de la deformación se denomina *strain* (deformación) miocárdico. El *strain* longitudinal global (GLS) es el parámetro más comúnmente estudiado para detectar la enfermedad preclínica³³. Es muy reproducible cuando lo evalúa un operador capacitado (variabilidad interobservadores e intraobservador < 4%)³⁴, pero los intervalos de valores normales dependen del proveedor y del programa informático utilizado^{35,36}. La EACVI y la ASE, reconociendo la necesidad crítica de estandarización de las

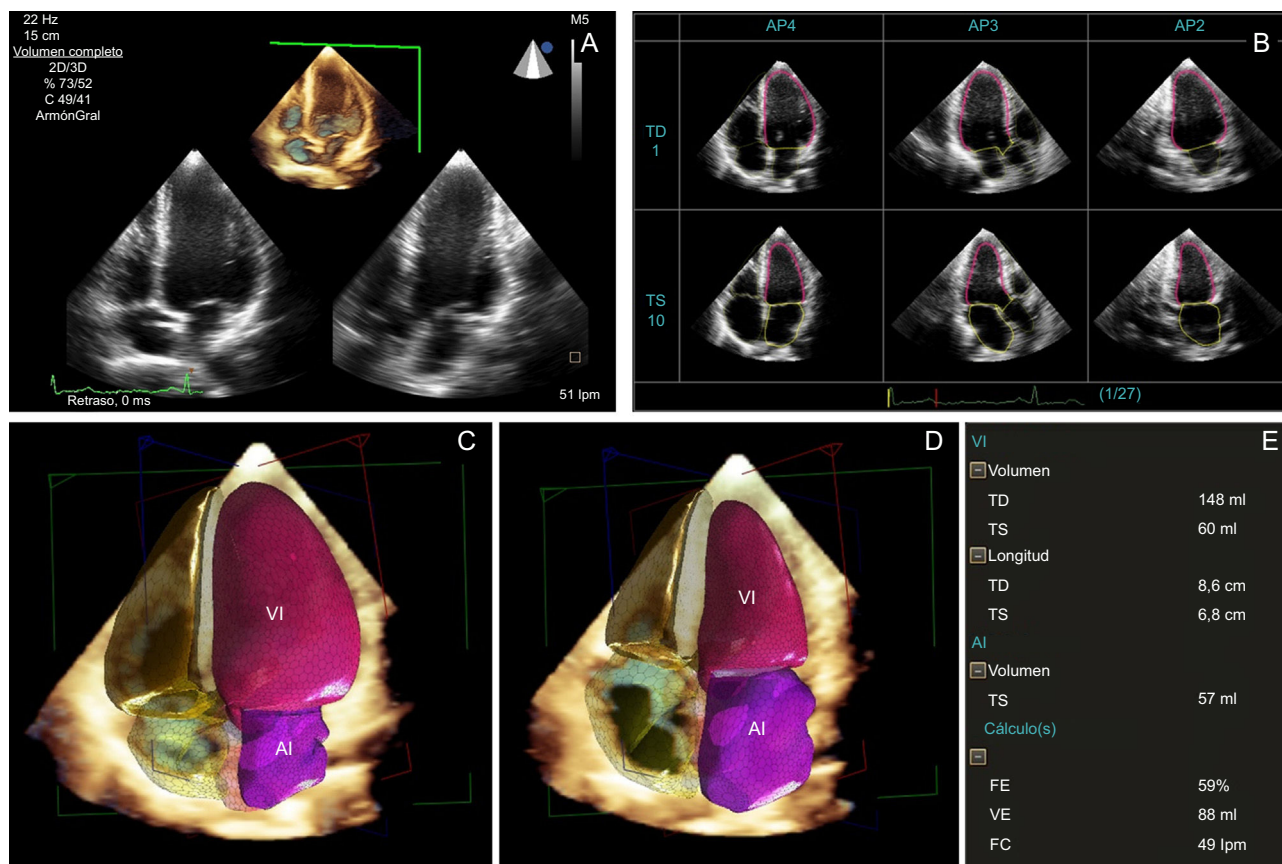


Figura 1. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en la ecocardiografía tridimensional (3DE) con un programa informático totalmente automático. A: adquisición de un volumen completo de las 4 cámaras con 3DE, en un solo latido. B: plano apical de 4 cámaras; el usuario puede modificar la localización del borde del endocardio si es necesario. C: imagen TD final. D: imagen TS. E: volúmenes y FE del VI 3D. AI: aurícula izquierda; AP2: proyección apical de 2 cámaras; AP3: proyección apical de 3 cámaras; AP4: proyección apical de 4 cámaras; FC: frecuencia cardiaca; FE: fracción de eyección; TD: telediastólica; TS: telesistólica; VE: volumen de eyección; VI: ventrículo izquierdo. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

imágenes de *strain*, invitaron a representantes técnicos de todos los proveedores interesados a participar en un esfuerzo conjunto para reducir la variabilidad interproveedores en las mediciones del *strain*³⁷. Recientemente, un estudio ha realizado una comparación directa de las mediciones del GLS usando 7 programas informáticos de STE diferentes, en un grupo de voluntarios sanos, con una media de FEVI del 60%. Los valores de GLS oscilaron entre el -18,0 y el -21,5%. Las reproducibilidades interobservadores e intraobservador del GLS fueron comparables o superiores a las de la FEVI (error medio relativo interobservadores fue del 5,4 al 8,6%, mientras que el error medio relativo intraobservador fue del 4,9 al 7,3%). La diferencia absoluta entre los proveedores en cuanto al GLS fue del 3,7% de las unidades de *strain* ($p < 0,001$), e inferior a la de la FEVI³⁸. Aunque la recomendación actual es utilizar el mismo proveedor para el seguimiento^{15,17,18}, las mejoras en la estandarización de las mediciones conducirán pronto a una monitorización de los pacientes con equipos de ecocardiografía de diferentes proveedores³⁹.

Cada vez hay más publicaciones que respaldan el uso del *strain* miocárdico en los pacientes que reciben tratamientos oncológicos, para la evaluación basal, la monitorización del tratamiento y el seguimiento de los que sobreviven al cáncer⁴⁰.

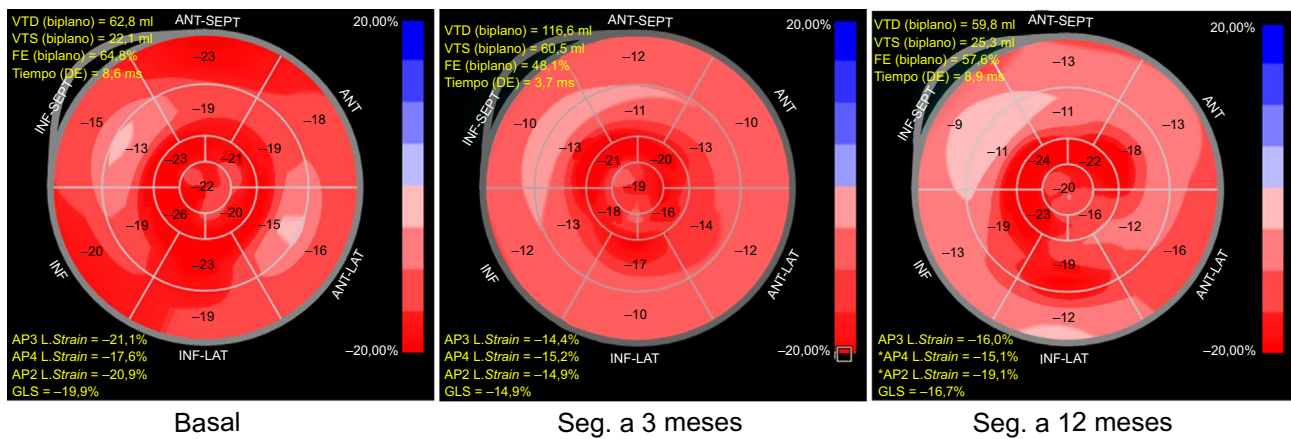
Evaluación basal de riesgo de cardiotoxicidad

Varios estudios han puesto de manifiesto la utilidad del *strain* determinado mediante STE como predictor de la evolución de los pacientes con IC³³. En los pacientes con cáncer, se ha demostrado que el GLS es superior a la FEVI por lo que respecta a la predicción

de la cardiotoxicidad. El GLS previo a la quimioterapia se asoció de manera independiente a eventos cardiacos tras una mediana de seguimiento de 4 años. Un valor absoluto de GLS $< 17,5\%$ se asoció a un aumento de 6 veces en la mortalidad de causa cardiaca o la IC sintomática⁴¹. Se ha demostrado también que el GLS previo a la quimioterapia es un instrumento eficaz para estratificar el riesgo de cardiotoxicidad de los pacientes con una FEVI basal entre el 50 y el 59%⁴². Recientemente, se ha demostrado que el *strain* circunferencial global tiene también un alto valor predictivo de la DCRTC⁴³. Estos estudios abren nuevas líneas de investigación para identificar de manera no invasiva a los pacientes con alto riesgo de IC sintomática antes del tratamiento del cáncer.

Supervisión durante el tratamiento del cáncer

En los pacientes tratados con quimioterapia, el GLS detecta la disfunción miocárdica temprana y predice la DCRTC⁴⁰. Aunque todavía hay datos disponibles respecto a su capacidad de predicción de la DCRTC a largo plazo, varios estudios han demostrado su utilidad a corto plazo^{44,45}. El grado de cambio del GLS que predijo la posterior aparición de cardiotoxicidad osciló entre el 10 y el 15% en diferentes estudios⁴⁰. En un estudio inicial se demostró, en 45 mujeres con cáncer de mama tratadas con trastuzumab/antraciclinas, que una reducción relativa del GLS del 10% a los 3 meses precedía la aparición de cardiotoxicidad (definida como una FEVI $< 50\%$ a los 6 meses)⁴⁶. En otro estudio con 81 mujeres consecutivas tratadas prospectivamente con trastuzumab (la mayoría de ellas en tratamiento también con antraciclinas), 24 (30%) sufrieron cardiotoxicidad (definida como una reducción



Monitorización del tratamiento	FEVI-2DE %	GLS %
Basal	64,8%	-19,9%
Seg. a 3 meses	48,1%	-14,9%
Seg. a 12 meses	57,6%	-16,7%

Figura 2. Monitorización del tratamiento del cáncer. Una mujer de 67 años con cáncer de mama HER2+. La paciente tenía antecedentes de tabaquismo e hipertensión leve. Se realizó una tumorectomía y se trató con antraciclinas y trastuzumab. En el seguimiento realizado a los 3 meses, se documentó una disminución asintomática del GLS y la FEVI-2DE. Con el tratamiento de enalapril y carvedilol, la disfunción cardíaca mejora sin interrumpir el tratamiento oncológico, aunque no se recupera hasta los valores basales. 2DE: ecocardiografía bidimensional; ANT: anterior; AP2 L. Strain: strain longitudinal en el plano de 2 cámaras apical; AP3 L. Strain: strain longitudinal en el plano de 3 cámaras apical; AP4 L. Strain: strain longitudinal en el plano de 4 cámaras apical; DE: desviación estándar; FE: fracción de eyección; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GLS: strain longitudinal global; INF: inferior; LAT: lateral; Seg.: seguimiento; SEPT: septal; VTD: volumen telediastólico; VTS: volumen telesistólico. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

a los 12 meses > 10% de la FEVI basal). Su predictor más potente fue la disminución relativa del GLS > 11% a los 6 meses (área bajo la curva, 0,84; intervalo de confianza del 95%, 8,3%-14,6%)⁴⁷. Una combinación de biomarcadores y el GLS aumentó la precisión diagnóstica de cardiotoxicidad, y que ambos factores fueran negativos permitió identificar un grupo de riesgo relativamente bajo de DCRTC (valor predictivo negativo de cualquiera de estos marcadores de disfunción del VI en el seguimiento, 91-97%)^{45,47}.

Una reducción relativa del GLS > 15% es el umbral definido por la ASE para identificar una disfunción del VI subclínica, mientras que un cambio < 8% no parece tener trascendencia clínica. Para evitar un diagnóstico falsamente positivo de DCRTC, el valor anormal debe confirmarse con un nuevo examen realizado de 2 a 3 semanas después¹⁵ (figura 2).

No hay evidencia sólida que indique cuál es el tratamiento clínico más apropiado cuando la única anomalía es una disminución aislada del strain. Los datos preliminares respaldan el uso de bloqueadores beta para prevenir la DCRTC en los pacientes con cáncer que presentan una disminución significativa del GLS durante el tratamiento⁴⁸. Sin embargo, será preciso demostrarlo de manera prospectiva. Si se demuestra que un abordaje basado en el strain afecta a los resultados clínicos, esto podría cambiar en el futuro el modo de dar seguimiento a los pacientes que reciben tratamientos oncológicos potencialmente cardiotoxicos, dado que se ha demostrado que este enfoque tiene una relación de coste-efectividad favorable⁴⁹.

Evaluación en los supervivientes

Debe darse seguimiento cardíaco a los pacientes que han sobrevivido a un cáncer y han recibido radioterapia cardíaca o quimioterapia, con objeto de permitir la detección de posibles toxicidades cardiovasculares, idealmente en una fase asintomática

de la enfermedad⁵⁰. En los pacientes que han sobrevivido a un cáncer en la infancia, la anomalía observada con más frecuencia en la ecocardiografía de seguimiento es una reducción significativa del GLS con FEVI conservada (el 28% de los pacientes con GLS anormal y FEVI > 50%)⁵. En la población con IC, el GLS mejora la estratificación

Tabla 3

Trucos e indicaciones para medir el strain miocárdico

Optimización de:
Calidad de la imagen bidimensional
Resolución temporal > 50 Hz
Ganancia
Enfoque
Definición del borde endocárdico durante la totalidad del ciclo cardíaco
Seguimiento del ECG y el borde endocárdico
Detección de los puntos de referencia para el análisis con el programa informático
Cierre de válvula aórtica: segmentación del ciclo cardíaco para asegurar la medición del strain sistólico máximo
Ajuste de la región de interés
Localización apropiada del ápex
Evitar la inclusión del músculo papilar
La localización del anillo mitral requiere prestar una atención cuidadosa para evitar una aparente reducción del strain regional relacionado con el análisis del tejido auricular
La región de interés no debe incluir el tracto de salida del ventrículo izquierdo
El grosor adecuado de la región de interés incluye el miocardio pero no el pericardio
La anchura de la región de interés es demasiado estrecha: sobrestimación del GLS
La región de interés es demasiado ancha: la deformación se reduce

2D: bidimensional; ECG: electrocardiograma; GLS: strain longitudinal global.

del riesgo, en especial en los pacientes con unos valores de FEVI normal bajos o levemente reducidos³³. Serán necesarios más estudios para determinar si este concepto es aplicable a los pacientes que han sobrevivido a un cáncer y si la intervención basada en el *strain* modifica los resultados clínicos a largo plazo.

Trucos e indicaciones para la práctica clínica diaria

El GLS es una medida sensible y sólida para detectar la disfunción miocárdica subclínica; sin embargo, no hay unas directrices estandarizadas para realizar la medición de manera adecuada, lo que podría contribuir a incrementar la variabilidad interobservadores. La experiencia y la formación influyen en la precisión y la validez de las mediciones del GLS⁵¹. Recientemente Negishi et al.⁵² han publicado un conjunto de instrucciones para mejorar la uniformidad entre los evaluadores en un ensayo multicéntrico internacional sobre el valor incremental del *strain* para la detección y el tratamiento de la cardiotoxicidad (SUCCOUR ACTRN12614000341628). En la [tabla 3](#) se resumen los pasos para la adquisición de imágenes de STE, así como trucos e indicaciones para la práctica clínica cotidiana. Dado que los intervalos de valores normales de las diversas técnicas no son intercambiables, debe usarse el mismo método para determinar el GLS durante el seguimiento. Es recomendable la grabación digital de las imágenes para facilitar una comparación visual en los casos dudosos.

CARDIORRESONANCIA MAGNÉTICA

Las aplicaciones de la CRM en cardio-oncología incluyen la determinación exacta de la FEVI y la caracterización del tejido miocárdico.

FEVI medida mediante cardiorresonancia magnética

Se considera la CRM el patrón de referencia para la medición de los volúmenes ventriculares y la fracción de eyección⁵³. Esto se debe a su exactitud y sus mejores características de variabilidad interobservador, intraobservadores y test-retest⁵⁴. El uso sistemático de la CRM en cardio-oncología no es viable, excepto en algunos centros seleccionados, dado que no está ampliamente disponible. Sin embargo, cuando se dispone de ella, puede aportar una evaluación más fiable de los cambios pequeños en los volúmenes y la función de los ventrículos izquierdo y derecho^{55,56}. La detección de estos pequeños cambios puede ser un marcador temprano de lesión miocárdica. Sin embargo, esta teoría no se ha evaluado prospectivamente. La aplicación práctica actual de la FEVI medida

con CRM en cardio-oncología incluye: a) determinación de la FEVI cuando hay una discrepancia entre su cuantificación y los síntomas clínicos o cuando no hay concordancia entre otras técnicas de diagnóstico por imagen, y b) identificación de la miocardiopatía subclínica en los pacientes que han sobrevivido a un cáncer²⁷.

Caracterización del tejido en la cardiorresonancia magnética

Además de la determinación exacta de la FEVI, la CRM tiene también la capacidad única de detectar y cuantificar las alteraciones miocárdicas patológicas de manera no invasiva, lo cual la convierte en un instrumento de inestimable valor en el diagnóstico de las miocardiopatías⁵⁷⁻⁵⁹. Las técnicas de CRM para la caracterización del tejido miocárdico incluyen el contraste temprano con gadolinio, las imágenes o mapas potenciados en T2 y T1 y las imágenes con contraste tardío de gadolinio⁶⁰. La técnica de contraste temprano de gadolinio permite evaluar la inflamación miocárdica basándose en el hecho de que la inflamación se asocia a hiperemia miocárdica y aumento de la permeabilidad capilar^{58,61}. El aumento del volumen de sangre en el área inflamada da lugar a una mayor concentración de los medios de contraste basados en gadolinio (GBCA) durante la fase vascular inicial. Esto puede detectarse midiendo el cociente de intensidad de señal en las imágenes de *spin echo* rápido potenciadas en T1 previas e inmediatamente posteriores al contraste^{58,62}. Otra consecuencia de la lesión del miocardio es un aumento de la permeabilidad de las membranas celulares, seguido de una pérdida de la integridad de dichas membranas⁶². Esto da lugar inicialmente a un edema intracelular que se sigue de edema intersticial. Estos cambios celulares pueden identificarse con secuencias cualitativas potenciadas en T2 o *mapping* cuantitativo T2 ([figura 3](#)), y está en aumento el interés por el empleo de secuencias de mapeo T1 previas al contraste^{57,63-66}. Se considera que un aumento de la señal de tejido en T2 o en los valores T2 o T1 cuantitativos indica edema miocárdico^{57,63-70}. Más recientemente, se ha empleado una combinación de mapeo T1 antes y después del contraste para calcular la fracción de volumen extracelular (VEC) miocárdico ([figura 3](#))⁷¹. Con una expansión del espacio extracelular secundaria a fibrosis o edema intersticial, la acumulación de GBCA extracelular será mayor y afectará a los valores de T1 del miocardio^{72,73}. Teniendo en cuenta los respectivos valores de T1 previos a los GBCA, los valores de T1 correspondientes del *pool* de sangre y el hematocrito del paciente, se puede calcular la fracción de VEC. Aunque se describió fundamentalmente para evaluar la fibrosis miocárdica intersticial difusa, el edema intersticial miocárdico también puede aumentar el VEC⁷². Por último, las imágenes con

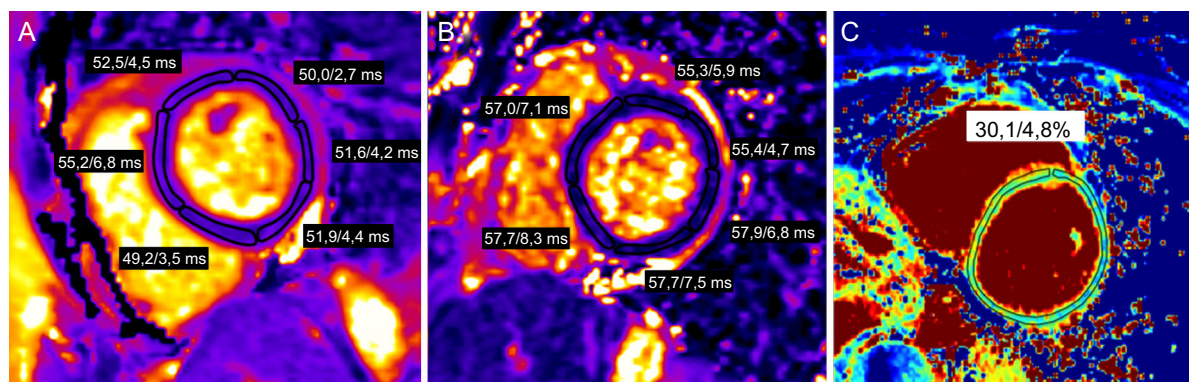


Figura 3. Técnicas de caracterización del tejido en la cardiorresonancia magnética. A y B: mapas de T2 de eje corto obtenidos antes del tratamiento del cáncer y después del empleo de antraciclinas, en los que se observa un aumento regional de los valores de T2 que indica edema miocárdico. C: mapa de volumen extracelular en el que se observa un aumento marginal del volumen extracelular en un paciente después del tratamiento oncológico. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

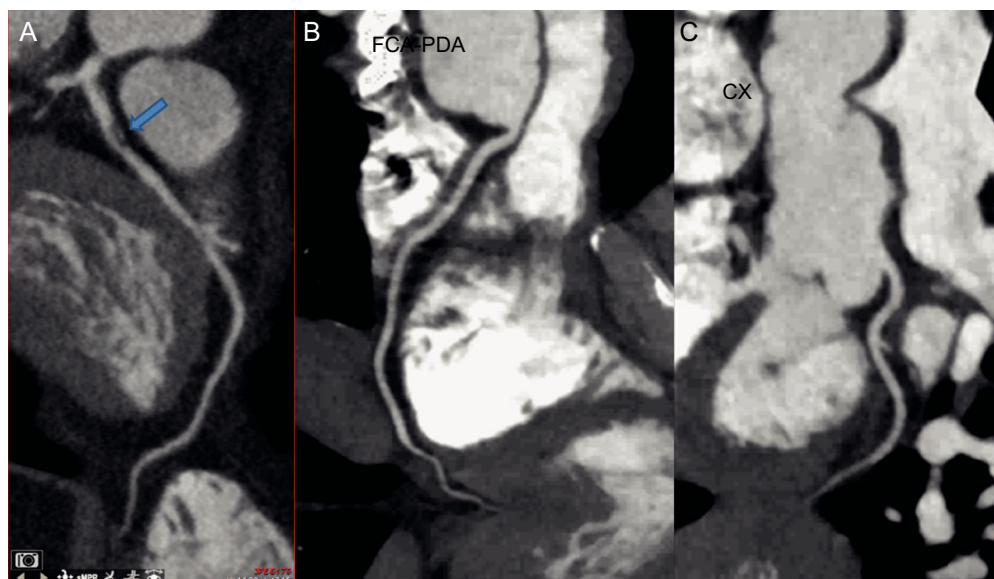


Figura 4. Angiografía por tomografía computarizada cardíaca. A: placa mixta (calcificada y no calcificada) en la arteria coronaria descendente anterior izquierda proximal. B y C: respectivamente arteria coronaria derecha y arteria circunfleja (CX) sin aterosclerosis.

contraste tardío de gadolinio pueden usarse para la identificación de la fibrosis de sustitución (cicatriz)⁷⁴. El medio de contraste de gadolinio se acumulará en el espacio extracelular expandido (a causa de la cicatriz) y reducirá los valores de T1 en esta zona. Esta cantidad de cicatriz puede identificarse entonces mediante recuperación de inversión con ponderación en T1⁷⁵.

En una reciente revisión sistemática se ha señalado la escasa literatura existente sobre el uso de la caracterización del tejido mediante CRM en cardio-oncología⁷⁶. Los estudios en modelos animales demuestran que el edema detectado mediante imágenes potenciadas en T1 y T2 permite identificar los signos más tempranos de cardiotoxicidad^{77,78}. En un estudio clínico de 46 mujeres con cáncer de mama tratadas con antraciclinas ± trastuzumab, se demostró mediante imágenes potenciadas en T2 la presencia de edema miocárdico en un 49% de los pacientes a los 1–4 meses de tratamiento. En los pacientes con edema era más probable una reducción persistente de la función ventricular derecha en el seguimiento⁵⁷. También son escasos los datos que apuntan a que con las antraciclinas se produce un aumento precoz de la captación temprana de gadolinio que permite identificar a los pacientes que después sufrirán una reducción de la FEVI. Diversos estudios han examinado también los cambios del tejido miocárdico en los pacientes que han sobrevivido a un cáncer, y han puesto de manifiesto un aumento del VEC miocárdico, lo cual indica una fibrosis difusa. En los pacientes que han sobrevivido a un cáncer pediátrico, el aumento del VEC se asoció a mala tolerancia al esfuerzo^{79,80}. A pesar del interés de estos datos, no está bien definida la trascendencia clínica de estas alteraciones del tejido miocárdico durante el tratamiento del cáncer y en los pacientes que sobreviven a un cáncer.

Trucos e indicaciones para la práctica clínica diaria

La CRM es la modalidad de elección para una medición exacta de los volúmenes y la función del VI. Su aplicación sistemática en la práctica clínica para el seguimiento de los pacientes a los que se administra un tratamiento para el cáncer no es viable actualmente. Su papel clínico actual está en los casos en que hay una discrepancia de la función del VI determinada con 2 técnicas diferentes, y las decisiones relativas a la continuación de tratamiento oncológico dependen de la determinación exacta

de la FEVI. La caracterización del tejido miocárdico es una posible aplicación única de la CRM, en especial para entender las alteraciones fisiopatológicas que aparecen en el miocardio antes de las alteraciones funcionales observadas durante y después del tratamiento del cáncer. Actualmente están en marcha varios estudios para explorar la utilidad clínica de la caracterización del tejido miocárdico en los pacientes que reciben tratamiento para el cáncer.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CARDIACA

Son escasos los datos sobre el uso de la tomografía computarizada (TC) cardíaca en la evaluación y el tratamiento de los pacientes que reciben una terapia oncológica citotóxica⁸¹. Aunque la evaluación funcional puede realizarse con la TC cardíaca, esta tiene la limitación de una resolución temporal significativamente inferior y no se la consideraría una técnica primaria para este fin. Su principal aplicación es para detectar o descartar una arteriopatía coronaria o enfermedad pericárdica. La TC puede tener utilidad en la evaluación del riesgo antes del tratamiento, mediante la identificación de la calcificación coronaria con objeto de detectar una enfermedad coronaria subclínica en pacientes con factores de riesgo establecidos. De hecho, en el estudio *Multiethnic Study of Atherosclerosis* (MESA), hubo un aumento de la prevalencia de aterosclerosis coronaria en los pacientes con un diagnóstico reciente de cáncer⁸². La identificación de estos factores de riesgo puede fomentar el uso de tratamientos basados en la evidencia, como estatinas, antes del inicio de un tratamiento oncológico cardiotoxico.

Determinados fármacos de quimioterapia, como los anti-metabolitos, los agentes antimicrotúbulo y los inhibidores de la tirosinasa, se han asociado a la aparición de coronariopatías e isquemia coronaria⁸³. Además, la radioterapia torácica se asocia a la aparición de enfermedad coronaria⁸⁴. La TC cardíaca tiene un rendimiento diagnóstico excelente en la detección de enfermedad coronaria y es bien conocido su alto valor predictivo negativo (figura 4). De hecho, varios estudios indican que la angio-TC puede ser una técnica ideal para la detección precoz de la enfermedad coronaria inducida por radiación en los pacientes que han sobrevivido a un cáncer en la edad infantil^{85,86}.

Determinadas quimioterapias, al igual que la radioterapia, se asocian a complicaciones pericárdicas. La TC cardiaca aporta una detallada evaluación del derrame o el engrosamiento del pericardio, así como de las calcificaciones pericárdicas. Cuando se sospecha una enfermedad pericárdica, tras la evaluación fisiológica mediante ecocardiografía o CRM, la TC es una excelente modalidad complementaria de diagnóstico por la imagen. El uso de la TC cardiaca en la evaluación de la enfermedad pericárdica en general se ha revisado en una publicación anterior⁸⁷.

Trucos e indicaciones para la práctica clínica diaria

La TC cardiaca de uso sistemático no tiene utilidad en cardio-oncología, pero sí tiene un posible uso en la evaluación de la enfermedad coronaria subclínica o clínica y en el estudio de una posible enfermedad pericárdica.

CONCLUSIONES

A los pacientes que reciben tratamiento para el cáncer se los debe considerar en alto riesgo de complicaciones cardiovasculares; las más frecuentes son la disfunción miocárdica y la IC. No se dispone de datos concluyentes respecto a la pauta óptima de monitorización y no se puede establecer de manera clara unas recomendaciones basadas en la evidencia. Dado que los recursos existentes son limitados, cada centro debe diseñar su propio algoritmo en función de la disponibilidad y la experiencia existente con cada técnica. En laboratorios con experiencia, debe hacerse hincapié en el uso de la FEVI-3DE y el GLS para una monitorización secuencial durante el tratamiento del cáncer. La 3DE es más exacta y reproducible que la 2DE para la determinación de la FEVI, y es la técnica con mejor reproducibilidad temporal durante el tratamiento del cáncer. El GLS para identificar la lesión miocárdica subclínica debe aplicarse en especial a los pacientes en alto riesgo. Actualmente no es viable un uso sistemático de la CRM para el seguimiento de los pacientes en tratamiento oncológico. Su uso es eficaz en caso de discrepancias entre diferentes modalidades y es necesario mantener el tratamiento del cáncer. La posible utilidad de la TC cardiaca está en la evaluación de la enfermedad coronaria subclínica o clínica y en el estudio de una posible enfermedad pericárdica. Según cuál sea la técnica utilizada y la frecuencia de la estrategia de vigilancia viable en cada centro, los equipos locales de cardio-oncología deben llegar a un consenso sobre la forma de tratar a los pacientes con una sospecha de DCRCT o una disfunción miocárdica subclínica, con objeto de estandarizar las decisiones, así como respecto al inicio de la administración de fármacos cardioprotectores o el mantenimiento o la retirada de un tratamiento oncológico que puede salvar la vida del paciente.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Miller K, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:271-289.
- Abdel-Qadir H, Austin PC, Lee DS, et al. A population-based study of cardiovascular mortality following early-stage breast cancer. *JAMA Cardiol*. 2017;2:88-93.
- Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:309-325.
- Haddy N, Diallo S, I-Fayech C, et al. Cardiac diseases following childhood cancer treatment cohort study. *Circulation*. 2016;133:31-38.
- Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, et al. Comprehensive echocardiographic detection of treatment related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer: Results from the St. Jude lifetime cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2511-2522.
- Henri C, Heinen T, Tardif JC. The role of biomarkers in decreasing risk of cardiac toxicity after cancer therapy. *Biomark Cancer*. 2016;8:39-45.
- López-Fernández T, Saura D, Rodríguez-Palomares JF, Agudé-Bruix S, Pérez de Isla L, Barba-Cosials J. Cardiac imaging 2015: A selection of topical issues. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:286-293.
- Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2012;23 Suppl 7:vii155-vii166.
- Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: Cardio-oncology. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:1287-1306.
- Thavendiranathan P, Abdel-Qadir H, Fischer HD, Camacho X, Amir E, Austin PC. Breast cancer therapy-related cardiac dysfunction in adult women treated in routine clinical practice: A population-based cohort study. *J Clin Oncol*. 2016;34:2239-2246.
- Wang L, Tan TC, Halpern EF, et al. Major cardiac events and the value of echocardiographic evaluation in patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Am J Cardiol*. 2015;116:442-446.
- Echouffo-Tcheugui JB, Ergou S, Butler J, Yancy CW, Fonarow GC. Assessing the risk of progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to overt heart failure: Asystematic overview and meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2016;4:237-248.
- Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131:1981-1988.
- Hall PS, Harshman LC, Srinivas S, Witteles RM. The frequency and severity of cardiovascular toxicity from targeted therapy in advanced renal cell carcinoma patients. *JACC Heart Fail*. 2013;1:72-78.
- Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A report from the ASE and the EACVI. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:911-939.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the ASE and the EACVI. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1-39.
- Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for evaluation and management of cardiovascular complications of cancer therapy. *Can J Cardiol*. 2016;32:831-841.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2016;37:2768-2801.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200.
- Piepoli M, Hoes W, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37:2315-2381.
- Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: Clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:213-220.
- 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;18:507-513.
- Cannesson M, Tanabe M, Suffoletto MS, 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;49:217-226.
- 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.
- Lang RM, Badano LP, Tsang W, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13:1-46.
- 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.
- Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: Comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2012;30:2876-2884.
- Toro-Salazar OH, Ferranti J, Lorenzoni R, et al. Feasibility of echocardiographic techniques to detect subclinical cancer therapeutics-related cardiac dysfunction among high-dose patients when compared with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:119-131.
- Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, et al. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: Comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2010;28:3429-3436.
- Tsang W, Salgo IS, Medvedofsky D, et al. Transthoracic 3D echocardiographic left heart chamber quantification using an automated adaptive analytics algorithm. *J Am Coll Cardiol Imaging*. 2016;9:769-782.
- Oliveira GH, Mukerji S, Hernandez AV, et al. Incidence, predictors, and impact on survival of left ventricular systolic dysfunction and recovery in advanced cancer patients. *Am J Cardiol*. 2014;113:1893-1898.
- Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus

- statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:277–313.
33. Cikes M, Solomon SD. Beyond ejection fraction: An integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:1642–1650.
 34. Cheng S, Larson MG, McCabe EL, 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.e2.
 35. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: A meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:185–191.
 36. Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, et al. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese ultrasound speckle tracking of the left ventricle (JUSTICE) study. *Circ J*. 2012;76:2623–2632.
 37. Voigt J, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: Consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovascular Imaging*. 2015;16:1–11.
 38. Farsalinos KE, Daraban AM, Unlü S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-head comparison of global longitudinal strain measurements among nine different vendors. The EACVI/ASE inter-vendor comparison study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1171–1181.
 39. Yang H, Marwick TH, Fukuda N, et al. Improvement in strain concordance between two major vendors after the strain standardization initiative. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:642–648.
 40. 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;63:2751–2768.
 41. Ali MT, Yucel E, Bouras S, et al. Myocardial strain is associated with adverse clinical cardiac events in patients treated with anthracyclines. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:522–527.
 42. Negareh M, Tan TC, Ali M, Halpern EF, Wang L, Scherrer-Crosbie M. Echocardiographic parameters of left ventricular size and function as predictors of symptomatic heart failure in patients with a left ventricular ejection fraction of 50–59% treated with anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:977–984.
 43. Narayan HK, French B, Khan AM, et al. Noninvasive measures of ventricular-arterial coupling and circumferential strain predict cancer therapeutics-related cardiac dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:1131–1141.
 44. Rhea IB, Uppuluri S, Sawada S, Schneider BP, Feigenbaum H. Incremental prognostic value of echocardiographic strain and its association with mortality in cancer patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:667–673.
 45. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:596–603.
 46. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*. 2011;107:1375–1380.
 47. 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;26:493–498.
 48. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15:324–331.
 49. Nolan MT, Plana JC, Thavendiranathan P, Shaw L, Si L, Marwick TH. Cost-effectiveness of strain-targeted cardioprotection for prevention of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Int J Cardiol*. 2016;212:336–345.
 50. Mulrooney DA, Armstrong GT, Huang S, et al. Cardiac outcomes in adult survivors of childhood cancer exposed to cardiotoxic therapy: A cross-sectional study from the St. Jude lifetime cohort. *Ann Intern Med*. 2016;164:93–101.
 51. Negishi T, Negishi K, Thavendiranathan P, Cho GY, Popescu BA, Vinereanu D. Effect of experience and training on the concordance and precision of strain measurements. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016. pii: S1936-878X(16)306209.
 52. Negishi N, Negishi T, Kurosawa K, et al. Practical guidance in echocardiographic assessment of global longitudinal strain. *JACC Imaging*. 2015;8:489–492.
 53. Valbuena-López S, Hinojar R, Puntmann VO. Cardiovascular magnetic resonance in cardiology practice: A concise guide to image acquisition and clinical interpretation. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:202–210.
 54. Ylanen K, Poutanen T, Savikurki-Heikkilä P, Rinta-Kiikka I, Eerola A, Vetteranta K. Cardiac magnetic resonance imaging in the evaluation of the late effects of anthracyclines among long-term survivors of childhood cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1539–1547.
 55. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:877–885.
 56. Grover S, Leong DP, Chakraborty A, et al. Left and right ventricular effects of anthracycline and trastuzumab chemotherapy: A prospective study using novel cardiac imaging and biochemical markers. *Int J Cardiol*. 2013;168:5465–5467.
 57. Thavendiranathan P, Walls M, Giri S, et al. Improved detection of myocardial involvement in acute inflammatory cardiomyopathies using T2 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:102–110.
 58. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in myocarditis: A JACC white paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1475–1487.
 59. Giesbrandt KJ, Bolan CW, Shapiro BP, Edwards WD, Mergo PJ. Diffuse diseases of the myocardium: MRI-pathologic review of nondilated cardiomyopathies. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200:W266–W273.
 60. Sanz J, LaRocca G, Mirelis JG. Myocardial mapping with cardiac magnetic resonance: The diagnostic value of novel sequences. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:849–861.
 61. Pajajnen H, Brasch RC, Schmiedl U, Ogan M. Magnetic resonance imaging of local soft tissue inflammation using gadolinium-DTPA. *Acta Radiol*. 1987;28:79–83.
 62. Gao X, Luo Y, Wang Y, et al. Prostate stem cell antigen-targeted nanoparticles with dual functional properties: In vivo imaging and cancer chemotherapy. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:4037–4051.
 63. Giri S, Shah S, Xue H, et al. Myocardial T2 mapping with respiratory navigator and automatic nonrigid motion correction. *Magn Reson Med*. 2012;68:1570–1578.
 64. Giri S, Chung YC, Merchant A, et al. T2 quantification for improved detection of myocardial edema. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11:56.
 65. Verhaert D, Thavendiranathan P, Giri S, et al. Direct T2 quantification of myocardial edema in acute ischemic injury. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:269–278.
 66. Usman AA, Taimen K, Wasielewski M, et al. Cardiac magnetic resonance T2 mapping in the monitoring and follow-up of acute cardiac transplant rejection: A pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:782–790.
 67. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, et al. Non-contrast T1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: A comparison to T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:42.
 68. Higgins CB, Herfkens R, Lipton MJ, et al. Nuclear magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction in dogs: Alterations in magnetic relaxation times. *Am J Cardiol*. 1983;52:184–188.
 69. Zia MI, Ghugre NR, Connelly KA, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention is associated with reduced myocardial edema, hemorrhage, microvascular obstruction and left ventricular remodeling. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:19.
 70. Zia MI, Ghugre NR, Connelly KA, et al. Characterizing myocardial edema and hemorrhage using quantitative T2 and T2* mapping at multiple time intervals post ST-segment elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:566–572.
 71. Arheden H, Saeed M, Higgins CB, et al. Measurement of the distribution volume of gadopentetate dimeglumine at echo-planar MR imaging to quantify myocardial infarction: Comparison with 99mTc-DTPA autoradiography in rats. *Radiology*. 1999;211:698–708.
 72. Kellman P, Wilson JR, Xue H, et al. Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 2: Initial clinical experience. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:64.
 73. Ugander M, Bagi PS, Booker OJ, et al. Edema by T2-weighted imaging in salvaged myocardium is extracellular, not intracellular. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13 Suppl 1:P70.
 74. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343:1445–1453.
 75. Vogel-Claussen J, Rochitte CE, Wu KC, et al. Delayed enhancement mr imaging: Utility in myocardial assessment. *Radiographics*. 2006;26:795–810.
 76. Thavendiranathan P, Wintersperger BJ, Flamm SD, Marwick TH. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: A systematic review. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:1080–1091.
 77. Cottin Y, Ribout C, Maupoil V, et al. Early incidence of adriamycin treatment on cardiac parameters in the rat. *Can J Physiol Pharmacol*. 1994;72:140–145.
 78. Lightfoot JC, D'Agostino Jr RB, Hamilton CA, et al. Novel approach to early detection of doxorubicin cardiotoxicity by gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging in an experimental model. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3:550–558.
 79. Tham EB, Haykowsky MJ, Chow K, et al. Diffuse myocardial fibrosis by T1-mapping in children with subclinical anthracycline cardiotoxicity: Relationship to exercise capacity, cumulative dose and remodeling. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:48.
 80. Jordan JH, Vasu S, Morgan TM, et al. Anthracycline-associated T1 mapping characteristics are elevated independent of the presence of cardiovascular comorbidities in cancer survivors. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.004325>.
 81. Groarke JD, Nguyen PL, Nohria A, Ferrari R, Cheng S, Moslehi J. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: The role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35:612–623.
 82. Whitlock MC, Yeboah J, Burke GL, Chen H, Klepin HD, Hundley WG. Cancer and its association with the development of coronary artery calcification: An assessment from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.115.002533>.
 83. Yeh ET, Chang HM. Oncocardiology-past, present, and future: A review. *JAMA Cardiol*. 2016;1:1066–1072.
 84. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:987–998.
 85. Daniels LA, Krol AD, De Graaf MA, et al. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation in Hodgkin lymphoma survivors: Phase II study of indication and acceptance. *Ann Oncol*. 2014;25:1198–1203.
 86. Kupeli S, Hazirolan T, Varan A, et al. Evaluation of coronary artery disease by computed tomography angiography in patients treated for childhood Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010;28:1025–1030.
 87. Verhaert D, Gabriel RS, Johnston D, Lytle BW, Desai MY, Klein AL. The role of multimodality imaging in the management of pericardial disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3:333–343.