



Universitatea *Transilvania* din Braşov
Şcoala Doctorală Interdisciplinară
Departament: *Discipline Fundamentale, Profilactice şi Clinice*

Doctorand Alina V. BOBOCEA (căsătorită BISOC)

**Diagnosticul precoce al cardiomiopatiei induse de
antracicline prin utilizarea biomarkerilor, a
ecocardiografiei clasice şi testării ECG de efort**

**The early findings on biomarkers, 2D
echocardiography and exercise stress test in
anthracycline-induced cardiomyopathy**

**Conducător ştiinţific
Prof.univ. dr. Mariana RĂDOI**

BRAŞOV, 2014

D-lui (D-nei)

COMPONENȚA
Comisiei de doctorat

Numită prin ordinul Rectorului Universității „Transilvania” din Brașov
Nr. 6880 din 29.09.2014

PREȘEDINTE:	Prof. univ.dr. Aurel MIRONESCU Universitatea „Transilvania” din Brașov
CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:	Prof. univ.dr. Mariana RĂDOI Universitatea „Transilvania” din Brașov
REFERENȚI:	Prof. univ.dr. Tiberiu NANEA Universitatea de Medicină și Farmacie ”Carol Davila” București Prof. univ.dr. Dumitru ZDRENGHEA Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca Prof. univ.dr. Dana POP Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Data, ora și locul susținerii publice a tezei de doctorat: 12.12.2014, ora 15:00,
corpul K, sala KP 18

Eventualele aprecieri sau observații asupra conținutului lucrării vă rugăm să
le transmiteți în timp util, pe adresa: alina_bisoc@yahoo.com

Totodată vă invităm să luați parte la ședința publică de susținere a tezei de
doctorat.

Vă mulțumim.

CUPRINS

	Pg. teza	Pg. rezumat
PARTEA GENERALĂ.....	7	10
1. INTRODUCERE.....	7	10
2. ANTRACICLINELE.....	8	10
2.1. Aspecte generale.....	8	10
2.2. Toxicitatea antraciclinelor.....	9	10
2.2.1. Toxicitatea acută.....	9	11
2.2.2. Toxicitatea cronică.....	11	11
2.3. Doze uzuale pentru tratamentul cu antraciclina.....	13	11
2.4. Afectarea cardiacă la pacienții cu boală neoplazică.....	14	11
3. CARDIOMIOPATIA INDUSĂ DE ANTRACICLINE.....	15	11
3.1. Definiție.....	15	11
3.2. Incidență.....	16	12
3.3. Factorii de risc pentru cardiomiopatia indusă de antraciclina.....	16	12
3.4. Tablou clinic.....	17	12
3.5. Explorări paraclinice.....	19	13
3.6. Cardiotoxicitatea acută / subacută.....	25	15
3.7. Cardiotoxicitatea cronică precoce / tardivă.....	26	15
3.8. Mecanismele cardiotoxicității induse de antraciclina.....	27	15
3.9. Modificările morfopatologice în cardiomiopatia indusă de antraciclina.....	30	16
3.10. Profilaxia cardiotoxicității indusă de antraciclina.....	32	16
4. TROPONINELE CARDIACE.....	34	16
4.1. Rolul troponinei în structura fibrei miocardice.....	34	-
4.2. Valoarea diagnostică a troponinei ca marker de leziune miocitară.....	35	-
4.3. Valoarea prognostică a troponinei ca marker de leziune miocitară la pacienții cu boală cardiacă ischemică.....	39	-
4.4. Valoarea prognostică a troponinei ca marker de leziune miocitară în alte afecțiuni cardiace.....	40	-
4.5. Valoarea prognostică a troponinei în alte afecțiuni.....	41	-
4.6. Valoarea prognostică a troponinei în populația generală.....	43	-

4.7.	Valoarea prognostică a troponinelor în cardiomiopatia post-antracicline...	44	-
4.8.	Metode de determinare a troponinelor cardiace.....	46	-
5.	PEPTIDELE NATRIURETICE.....	47	17
5.1.	Rolul peptidelor natriuretice.....	47	-
5.2.	Valoarea diagnostică și prognostică în insuficiența cardiacă.....	47	-
5.3.	Valoarea prognostică în cardiomiopatia post-antracicline.....	48	-
PARTEA SPECIALĂ.....		50	17
1.	INTRODUCERE.....	50	17
2.	SCOPUL ȘI OBIECTIVELE LUCRĂRII.....	51	17
3.	MATERIAL ȘI METODĂ.....	52	18
3.1.	Modelul teoretic al cercetării.....	52	18
3.2.	Lotul de studiu.....	52	18
3.3.	Protocolul de studiu.....	53	18
3.4.	Colectarea datelor.....	54	-
3.5.	Definirea grupurilor de studiu.....	55	19
4.	ANALIZA STATISTICĂ.....	55	19
5.	REZULTATE.....	56	20
5.1.	Datele demografice și caracteristicile clinice ale pacienților la includere...	56	21
	Sexul.....	57	-
	Vârsta.....	57	-
	Indicele de masă corporală.....	59	-
5.2.	Factorii de risc cardiovascular la pacienții incluși în studiu.....	62	21
5.3.	Tratamentul cardiologic al pacienților incluși în studiu.....	64	21
5.4.	Evaluarea ecocardiografică.....	65	22
5.4.1.	Datele 2D-ETT la momentul inițierii terapiei cu antracicline.....	66	-
5.4.2.	Datele 2D-ETT la 3 luni de tratament cu antracicline.....	68	-
5.4.3.	Datele 2D-ETT la 3 luni de tratament cu antracicline.....	73	-
5.4.4.	Dinamica parametrilor 2D-ETT în cele trei momente de evaluare.....	76	-
5.5.	Evaluarea prin testare la efort.....	79	23
5.5.1.	Evaluarea clinică și prin testare de efort înainte de inițierea terapiei cu		

antracicline.....	79	-
5.5.2. Evaluarea clinică și prin testare de efort după 3 luni de tratament cu antracicline.....	83	-
5.5.3. Evaluarea clinică și prin testare de efort după 6 luni de tratament cu antracicline.....	87	-
5.5.4. Dinamica parametrilor testării de efort la pacienții cu CIA diagnosticată la 6 luni.....	90	-
5.6. Evaluarea biomarkerilor.....	93	24
5.6.1. Nivelele plasmaticice ale hs-cTnT în cele 6 luni de supraveghere.....	94	-
5.6.2. Nivelele plasmaticice ale NT-proBNP în cele 6 luni de supraveghere.....	101	-
6. DISCUȚII.....	111	25
7. CONCLUZII.....	130	30
8. LIMITELE STUDIULUI.....	133	33
9. BIBLIOGRAFIE.....	134	34
ANEXE.....	155	53
1. Consimțământ informat pentru pacient.....	155	-
2. Rezumat.....	157	53
3. Curriculum vitae (limba română).....	159	54
4. Curriculum vitae (limba engleză).....	161	56

CONTENTS

	Pg. thesis	Pg. summary
GENERAL SECTION	7	10
1. INTRODUCTION.....	7	10
2. ANTHRACYCLINES.....	8	10
2.1. General aspects.....	8	10
2.2. Anthracycline toxicity.....	9	10
2.2.1. Acute toxicity.....	9	11
2.2.2. Chronic toxicity.....	11	11
2.3. Usual dose for treatment with anthracyclines.....	13	11
2.4. Heart disease in patients with neoplastic disease.....	14	11
3. ANTHRACYCLINE-INDUCED CARDIOMYOPATHY.....	15	11
3.1. Definition.....	15	11
3.2. Incidence.....	16	12
3.3. Risk factors.....	16	12
3.4. Clinical picture.....	17	12
3.5. Paraclinical explorations.....	19	13
3.6. Acute / subacute cardiotoxicity.....	25	15
3.7. Early / late chronic cardiotoxicity.....	26	15
3.8. Mechanisms of anthracycline-induced cardiotoxicity.....	27	15
3.9. Morphological changes in anthracycline-induced cardiomyopathy.....	30	16
3.10. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity.....	32	16
4. CARDIAC TROPONINS.....	34	16
4.1. The role of troponin in myocardial fibre structure.....	34	-
4.2. The diagnostic value of troponin as a marker of myocardial injury.....	35	-
4.3. The prognostic value of troponin as a marker of myocardial injury in patients with ischemic heart disease.....	39	-
4.4. The prognostic value of troponin as a marker of myocardial injury in other cardiac diseases.....	40	-
4.5. The prognostic value of troponin in other diseases.....	41	-

4.6.	The prognostic value of troponin in general population.....	43	-
4.7.	The prognostic value of troponins in post-anthracycline cardiomyopathy..	44	-
4.8.	Methods for the determination of cardiac troponins.....	46	-
5.	NATRIURETIC PEPTIDES.....	47	17
5.1.	The role of natriuretic peptides.....	47	-
5.2.	The diagnostic and prognostic value in heart failure.....	47	-
5.3.	The prognostic value in post-anthracycline cardiomyopathy.....	48	-
PERSONAL STUDIES.....		50	17
1.	INTRODUCTION.....	50	17
2.	PURPOSE AND OBJECTIVES OF THE PAPER.....	51	17
3.	MATERIAL AND METHOD.....	52	18
3.1.	Theoretical framework of research.....	52	18
3.2.	Study group.....	52	18
3.3.	Study protocol.....	53	18
3.4.	Data collection.....	54	-
3.5.	Definition of the study groups.....	55	19
4.	STATISTICAL ANALYSIS.....	55	19
5.	RESULTS.....	56	20
5.1.	Demographic data and clinical characteristics of the patients at the inclusion in the study.....	56	
	Gender.....	57	-
	Age.....	59	-
	Body mass index.....	62	-
5.2.	Cardiovascular risk factors in patients included in the study.....	64	21
5.3.	Cardiology treatment of patients included in the study.....	65	21
5.4.	Echocardiographic assessment.....	66	22
5.4.1.	Echocardiographic assessment at the inclusion in the study.....	68	-
5.4.2.	Echocardiographic assessment after 3 months.....	73	-
5.4.3.	Echocardiographic assessment after 6 months.....	76	-
5.4.4.	Dynamics of echocardiographic parameters in the three moments of		

assessment.....	79	23
5.5. Assessment by exercise test.....	79	-
5.5.1. Assessment by exercise stress test at the inclusion in the study.....	83	-
5.5.2. Assessment by exercise stress test after 3 months.....	87	-
5.5.3. Assessment by exercise stress test after 6 months.....	90	-
5.5.4. Dynamics of the parameters obtained during the exercise stress test in the three moments of assessment.....	93	24
5.6. Assessment of biomarkers.....	94	-
5.6.1. Cardiac troponin T assessed by high sensitivity techniques.....	101	-
5.6.2. N-terminal fraction of B-type natriuretic peptide.....	111	25
6. DISCUSSIONS.....	130	30
7. CONCLUSIONS.....	133	33
8. LIMITATIONS OF THE STUDY.....	134	34
BIBLIOGRAPHY.....	155	53
ANNEXES.....	-	-
1. Informed consent.....	-	-
2. Abstract.....	157	53
3. Curriculum vitae (romanian).....	159	54
4. Curriculum vitae (english).....	161	56

ABREVIERI

CIA= cardiomiopatie indusă de antraciline

ATP= adozin trifosfat

BIC= boală cardiacă ischemică

HTA= hipertensiune arterială

DZ= diabet zaharat

KD=kilodaltoni

AMP= adozin monofosfat

CK (MB)= creatin-fosfochinaza (izoenzima MB)

cTnT= troponina cardiacă T

cTnI= troponina cardiacă I

hs-cTnT= troponina cardiacă T determinată prin tehnici de înaltă sensibilitate

IMA= infarct miocardic acut

CV=coeficient de variație

FDA= Food and Drug Administration

BPOC= bronhopneumopatie cronică obstructivă

SOFA= sequential organ failure assessment score

SAPS= simplified acute physiology score

CCLM= Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

AVC= accident vascular cerebral

ROC=receiver operating characteristic

NYHA= New York Heart Association

RMN= rezonanță magnetică nucleară

ECG= electrocardiogramă

2D-ETT= ecocardiografie 2D transtoracică

NT-proANP= fracțiunea N-terminală a peptidului natriuretic de tip A

NT-proBNP= fracțiunea N-terminală a peptidului natriuretic de tip A

VTDVS= volumul telediastolic al ventriculului stâng

VTSVS= volumul telesistolic al ventriculului stâng

FEVS= fracția de ejecție a ventriculului stâng

PARTEA GENERALĂ

1. INTRODUCERE

Reducerea mortalității și morbidității la pacienții cu cancer în urma terapiei curente este o realizare majoră în tratamentul pacienților neoplazici. Prin mecanismele de acțiune, tratamentele antineoplazice pot avea efecte adverse cardiovasculare semnificative, ce pot determina cardiomiopatie și insuficiență cardiacă cu reducerea supraviețuirii cu diminuarea considerabilă a beneficiului terapiei antineoplazice. Magnitudinea acestei probleme rămâne încă neclară datorită faptului că în studiile clinice curente nu au fost înrolați pacienți vârstnici sau cu comorbidități cardiovasculare semnificative ce cresc riscul apariției cardiomiopatiei induse de chimioterapie [1]. Rămâne neclar dacă evenimentele adverse cardiovasculare pot fi semnalizate prin analiza bazată pe mecanismele de acțiune ale chimioterapiei și ce evaluări paraclinice ar trebui efectuate pentru diagnosticul precoce al acestora. Screening-ul pacienților, monitorizarea funcției cardiovasculare în timpul chimioterapiei și optimizarea schemelor terapeutice, gestionarea efectelor adverse cardiovasculare, sunt susceptibile de a deveni tot mai importante la pacienții cu cancer.

2. ANTRACICLINELE

2.1. Aspecte generale

Antraciclina sunt agenți antitumorali ce fac parte din clasa antibioticelor antimetabolice. Sunt medicamente cu spectru de acțiune larg, cu rol important în tratamentul leucemiilor, limfoamelor și a multor tumori solide. Primele antraciclina au fost descoperite în 1950 de către Brokmann și Bauer, când a fost izolată daunorubicina din mediul de cultură al speciei *Streptomyces peucetius* varianta Caesius [7].

2.1. Toxicitatea antraciclinelor

Toxicitatea antraciclinelor este acută și cronică.

2.1.1. Toxicitatea acută

Toxicitatea acută / subacută a medicației citostatice este inerentă și trebuie acceptată. Se produce datorită lezării cu predilecție a țesuturilor rapid proliferative, respectiv: măduva hematopoietică, mucoasa digestivă, tegumentele, fanerele și gonadele. Fenomenele toxice sunt în general reversibile, mai ales cele de la nivelul țesuturilor cu turnover crescut. Unele

citostatice precum doxorubicina și epirubicina determină toxicitate cumulată și leziuni cardice ireversibile iar doza totală administrată nu poate depăși limitele de toleranță, consecințele putând fi grave și ireversibile [12].

2.1.1. Toxicitatea cronică

Toxicitatea cardiacă cronică este în relație cu doza cumulată de antracicline. Cardiomiopatia cronică apare după luni de tratament, uneori după ani de zile de la terminarea tratamentului citostatic.

Manifestările toxicității cardiovasculare sunt influențate de tipul chimioterapeuticului utilizat și includ, alături de disfuncția miocardică, bradicardia, ischemia miocardică, tromboembolismul venos, hipertensiunea arterială [19] [20].

2.1. Doze uzuale pentru tratamentul cu antracicline

Pentru limitarea reacțiilor adverse se fac recomandări specifice pentru dozele zilnice și pentru dozele cumulate ale antraciclinelor. Pentru doxorubicină doza cumulată totală este de 450 mg/m², pentru daunorubicină este de 600 mg/m², pentru epirubicină este de 900 mg/m² iar pentru indarubicina este de 225 mg/m².

2.1. Afectarea cardiacă la pacienții cu boală neoplazică

Afectarea cardiacă în neoplazii, în afara administrării tratamentului oncologic, poate avea două cauze: anemia și determinarea tumorală secundară cardiacă. Aceasta din urmă apare în faza terminală a unei neoplazii cu evoluție lungă.

3. CARDIOMIOPATIA INDUSĂ DE ANTRACICLINE

3.1. Definiție

Ghidul ACC/AHA/ASE publicat în anul 2003 definește cardiomiopatia indusă de antracicline prin deteriorarea fracției de ejeție a ventriculului stâng sub tratament cu antracicline sub valoarea normală de 50%, cu peste 10 unități procentuale sau cu peste 20% comparativ cu valoarea inițială, sau cu peste 5% dacă inițial avea o valoare < 50% [29] [30].

Ghidul de oncologie publicat în anul 2012 (ESMO Clinical Practice Guidelines) definește cardiomiopatia antraciclinică prin:

- simptome de insuficiență cardiacă;
- semne de insuficiență cardiacă: galop S3, tahicardie sau ambele;
- Reducerea fracției de ejeție a ventriculului stâng față de statusul pre-chimioterapie:
 - cu ≤5% până la o valoare <55% cu semne sau simptome de insuficiență cardiacă;
 - cu ≥10% până la o valoare <55% fără semne sau simptome de insuficiență cardiacă [31].

Consensul experților Societății Americane de Ecocardiografie și Asociației Europene de Imagistică Cardiovasculară publicat în anul 2014 în *European Heart Journal* a definit cardiomiopatia indusă de antraciline prin scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng cu peste 10 unități procentuale comparativ cu valoarea anterioară inițierii chimioterapiei sau prin scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng măsurată prin ecocardiografie 2D transtoracică sub valoarea de 53 % [32].

În cazul majorității agenților antineoplazici, disfuncția cardiacă poate apărea acut (în timpul chimioterapiei) și cronic cu debut precoce (în primul an de tratament) sau cu debut tardiv (la peste un an de la finalizarea chimioterapiei) [33] [34]. Ultima formă este cea mai frecventă și de obicei ireversibilă.

Studiile clinice din ultimii 20 ani au utilizat diverse definiții care nu iau în discuție afectarea subclinică miocardică, așa cum poate fi detectată prin biopsie endomiocardică sau prin tehnici imagistice avansate precum ecocardiografia cu studiul deformării miocardice sau rezonanța magnetică. De aceea se consideră că nu s-a găsit încă definiția ideală a cardiotoxicității.

2.1. Incidență

Incidența raportată a cardiotoxicității indusă de antraciline diferă foarte mult între studii, datorită folosirii unor definiții și metode de evaluare diferite, populații diferite și durata evaluării diferită. Cardiotoxicitatea acută este descrisă la < 1 % din pacienți imediat după administrarea intravenoasă a antraciclinelor și se manifestă ca insuficiență cardiacă acută [35]. Cardiomiopatia simptomatică cronică cu debut precoce apare la 1,6 % - 2,1 % din pacienți în timpul chimioterapiei sau în primul an după terminarea curelor de citostatice. Cardiomiopatia cronică tardivă are o incidență de 1,6 % - 5 % și apare la peste un an de la terminarea chimioterapiei. Cardiomiopatia cronică precoce și tardivă se manifestă în majoritatea cazurilor drept cardiomiopatie dilatativă cu evoluție progresivă [31].

2.1. Factorii de risc pentru cardiotoxicitatea indusă de antraciline

Asociat toxicității chimioterapiei au fost identificați o serie de factori ce sporesc vulnerabilitatea la citotoxicitatea antraciclinelor. Factorii de risc ai cardiotoxicității antraciclinice includ factorii demografici, factorii majori de risc cardiovascular, bolile cardiace preexistente, bolile cronice severe, interacțiunile medicamentoase, sexul feminin [36].

2.1. Tablou clinic

Manifestările clinice ale cardiotoxicității includ durerea retrosternală, palpitațiile ce au ca substrat tulburările de ritm și conducere, hipotensiunea arterială, fenomenele de insuficiență cardiacă.

2.1. Explorări paraclinice

Electrocardiograma de repaus

Modificările ce apar pe electrocardiograma de repaus sunt apreciate de unii autori ca prezente din etapa subclinică a cardiotoxicității, deoarece, de cele mai multe ori sunt asimptomatice. O serie de autori consideră că examinarea electrocardiografică nu pune în evidență modificări care ar putea contribui la stabilirea unui diagnostic precoce al sindromului de cardiotoxicitate indus de antraciline [45].

Ecocardiografia și ventriculografia cu radionuclizi

Recomandările ACC/AHA/ASE privind metodele non-invazive de monitorizare cardiologică în practica clinică pentru deteriorarea funcției sistolice a ventriculului stâng sunt reprezentate de ventriculografia cu radionuclizi și ecocardiografie [29] [30].

Ventriculografia cu radionuclizi este considerată cea mai sensibilă și mai specifică metodă pentru diagnosticul precoce al cardiotoxicității induse de antraciline. S-a observat scăderea vitezei de umplere ventriculară în diastolă și durata prelungită a primei faze de umplere ventriculară la pacienții aflați sub terapie antitumorală, în condițiile în care examenul ecocardiografic nu a arătat modificări patologice [47] [48].

Examinarea ecocardiografică pune în evidență deteriorarea funcției sistolice a ventriculului stâng care se accentuează în timp și odată cu creșterea dozei cumulate de antraciline. Scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng și disfuncția diastolică au fost descrise și la pacienți căror li s-au administrat citostatice în copilărie [49] [50].

Examinarea ecocardiografică 2D transtoracică în modul B, modul M și Doppler este cea mai utilizată metodă non-invazivă pentru evaluarea și monitorizarea remodelării miocardice în cardiotoxicitatea indusă de antraciline. Funcția diastolică evaluată prin parametrii fluxului diastolic transmitral este alterată în timpul și după tratamentul cu antraciline [54] [55] [56].

Imagistica de tip Doppler miocardic sau tisular este o tehnică ecocardiografică neinvazivă, relativ nouă care utilizează principiul Doppler pentru cuantificarea velocităților miocardice. Această tehnică are acuratețe superioară în aprecierea disfuncției ventriculare prin măsurarea deformării miocardice și a ratei de deformare miocardică longitudinală, radială și circumferențială în timpul contracției și relaxării miocardice. Convențional se măsoară viteza sistolică maximă (s') la nivelul inelului mitral septal și/sau lateral care este un indicator al funcției sistolice globale cu valoare independentă [58] [59].

Ecocardiografia de stress

Ecocardiografia de „stress” poate obiectiva disfuncția cardiacă inaparentă în repaus prin evaluarea rezervei funcționale la pacienții asimptomatici. Rezultatele unor studii seriate au arătat că anomaliile funcționale asimptomatice sunt amplificate de administrarea de dobutamină sau de exercițiul fizic [67] [68] [69]. Unele studii au confirmat faptul că modificările ecocardiografice după proba de efort preced scaderea fracției de ejeție a ventriculului stâng la examinarea de repaus la pacienții simptomatici [70].

Imunoscintigrafia miocardică

Această metodă este considerată eficientă în diagnosticul precoce al cardiotoxicității indusă de antraciline. Se utilizează anticorpi monoclonali anti-miocite cardiace care se leagă de miocitele afectate. Gradul de acumulare a anticorpilor în miocard este direct proporțional cu doza cumulată de citostatice [72] [73].

Rezonanța magnetică nucleară

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) este considerată la ora actuală standardul de aur pentru cuantificarea noninvazivă a fracției de ejeție a ventriculului stâng în cazul afectării miocardice. Contrastul tardiv cu gadolinium poate detecta zone mici de distrucție miocardică ireversibilă [74] [75].

Scintigrafia miocardică

Scintigrafia cu metaiodobenzylguanidină marcată cu iod radiactiv 123 (123I-MIBG) generează imagini scintigrafice ale inervației eferente simpatice a cordului. Cu ajutorul acestei tehnici s-a observat o denervare simpatică a miocardului care apare precoce, înaintea deteriorării fracției de ejeție a ventriculului stâng [79].

Biopsia endomiocardică

Biopsia endomiocardică este metoda cea mai fidelă de diagnostic a cardiotoxicității indusă de antraciline. Această metodă pune în evidență modificări histologice corelate cu doza cumulată de citostatice, dar, în ciuda avantajelor, este limitată de caracterul său invaziv.

În literatura de specialitate se menționează o nouă metodă de diagnostic a cardiotoxicității antracilinice care folosește anticorpi monoclonali antimiocardici marcați radioactiv. Acuratețea și specificitatea acestei metode este comparabilă cu cea a biopsiei miocardice [84].

Au fost propuse multiple strategii pentru detecția precoce a cardiomiopatiei induse de antraciline, care au inclus efectuarea seriată a biopsiei endomiocardice, ventriculografiei cu radionuclizi și ecocardiografiei [84].

2.1. Cardiotoxicitatea acută / subacută

Cardiotoxicitatea acută / subacută poate surveni în orice moment pe parcursul chimioterapiei sau la câteva săptămâni după terminarea tratamentului. Nu se corelează cu doza de antracicline administrată. Se poate manifesta prin modificări electrocardiografice, tulburări supraventriculare sau ventriculare de ritm, tulburări de conducere atrio-ventriculare până la bloc atrio-ventricular complet, tablou de mio-pericardită, disfuncție ventriculară cu sau fără manifestări clinice de insuficiență cardiacă acută [88].

2.1. Cardiotoxicitatea cronică precoce / tardivă

Cardiotoxicitatea cronică precoce apare în primul an de tratament și se manifestă de cele mai multe ori sub forma unei cardiomiopatii toxice dependente de doză, cu evoluție progresivă spre decompensare cardiacă globală. Cardiotoxicitatea cronică precoce este mai frecventă decât cea acută și, din punct de vedere clinic, este cea mai importantă formă de cardiotoxicitate indusă de antracicline. Este unanim acceptat faptul că insuficiența cardiacă congestivă este progresivă, iar incidența ei crește odată cu creșterea dozei cumulate. Manifestările clinice de insuficiență cardiacă se pot instala însă și după mai mult de zece ani de la încheierea chimioterapiei, cardiotoxicitatea tardivă fiind o problemă îngrijorătoare de sănătate la adulți. Cardiotoxicitatea tardivă a fost studiată la supraviețuitorii cancerelor tratate cu antracicline în copilărie.

2.1. Mecanismele cardiotoxicității induse de antracicline

Efectul citostatic al antraciclinelor este produs prin două mecanisme: legarea de ADN-ul dublu catenar - ce determină rupturi simple și duble ale acestuia și inhibarea topoisomerasei II - enzimă cu rol fundamental în metabolismul ADN-ului. Aceste mecanisme au loc în celulele cu "turn-over" rapid, ce includ și celulele neoplazice.

Mecanismul prin care antraciclinele determină cardiotoxicitate este incomplet elucidat și pare a fi multifactorial. Se consideră că mecanismele prin care antraciclinele exercită un efect toxic asupra cordului sunt de două tipuri, și anume:

a) Mecanisme de tip 1: prin care antraciclinele determină moartea celulelor miocardice prin necroză și apoptoză, caracteristica fundamentală a acestui mecanism fiind ireversibilitatea [104] [105].

b) Mecanisme de tip 2: prin care antraciclinele determină disfuncția celulelor miocardice, fără moartea miocitelor prin necroză sau apoptoză, situație în care cardiotoxicitatea poate fi reversibilă [104] [105].

2.1. Modificările morfopatologice în cardiomiopatia indusă de antraciclina

Din punct de vedere morfopatologic, leziunile produse de antraciclina sunt nespecifice. În cazul cardiotoxicității acute tabloul modificărilor histologice este de mai multe tipuri, în funcție de etapa în care se află procesul de distrucție miocardică. Principalele modificări morfologice ce caracterizează efectul cardiotoxic acut al antraciclinelor sunt reprezentate de degranularea mastocitelor și reducerea volumului nucleului miocitelor cardiace, ca urmare a condensării cromatinei [120]. În cazul cardiotoxicității tardive, tabloul histopatologic este caracterizat prin pierderea de miofibrile, vacuolizarea citoplasmatică, edemațierea reticulului sarcoplasmic, edemațierea mitocondriilor, fibroza interstițială fără reacție inflamatorie. Prezența leziunilor a fost corelată cu doza cumulată de antraciclina și cu cardiotoxicitatea evidențiată clinic și paraclinic.

2.1. Profilaxia cardiotoxicității indusă de antraciclina

Sunt descrise mai multe metode de reducere a riscului de cardiotoxicitate. Printre acestea se numără: modificarea regimului de administrare, utilizarea unor agenți antitumorali mai puțin toxici (farmorubicina, idarubicina), utilizarea preparatelor cardioprotectoare. Cele mai recente cercetări s-au axat în principal pe încercarea de a încapsula doxorubicina în microsferă liposomală. În prezent singurul medicament care clinic s-a dovedit a fi eficient este dexrazoxanul, ce pare să aibă atât efecte antioxidante cât și proprietăți chelatoare iar beneficiul este argumentat de menținerea îndelungată a efectului cardioprotector și de faptul că nu interferă cu acțiunea antitumorală a antraciclinelor [125]. Cardiomiopatia indusă de antraciclina trebuie tratată agresiv cu diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, beta-blocante, spironolactonă, digitală. Date recent publicate arată o rată de răspuns la tratament de 55%. Inițierea precoce a tratamentului pare a fi un factor independent de predicție pentru îmbunătățirea funcției sistolice a ventriculului stâng [130]. Transplantul cardiac poate reprezenta o opțiune pentru pacienții cu deteriorare severă a funcției sistolice a ventriculului stâng, dacă neoplazia este controlată [131].

4. TROPONINELE CARDIACE

Utilizarea troponinelor cardiace ca biomarkeri ai cardiotoxicității antraciclinice a fost evaluată în mai multe studii clinice cu un număr total de aproximativ 1500 pacienți adulți [175-184]. În ultimii ani, studiile clinice în care cTnI a fost determinată prin tehnici ultrasensibile, reconfirmă creșterea nivelului cTnI ca biomarker al cardiotoxicității [55] [248] corelativ cu gradul disfuncției cardiace [55]. Adoptarea unei definiții univoce pentru nivelul plasmatic al

troponinei care să detecteze leziunea miocitară indusă de chimioterapie ar face din aceste teste instrumente utile pentru monitorizarea tratamentului cu antraciline.

5. PEPTIDELE NATRIURETICE

Aplicabilitatea peptidelor natriuretice ca markeri pentru cardiotoxicitatea antraciclinoasă a fost investigată într-un număr limitat de studii. Rezultatele unora dintre aceste studii au sugerat că peptidele natriuretice ar putea fi valoroase pentru detectarea cardiotoxicității clinice și subclinice. Chiar dacă sunt disponibile unele date promițătoare, acestea nu sunt suficiente în prezent pentru recomandarea utilizării de rutină în practica clinică a peptidelor natriuretice în detectarea precoce a cardiotoxicității [6].

PARTEA SPECIALĂ

1. INTRODUCERE

Cardiomiopatia antraciclinoasă acută / subacută este rară și poate să apară în orice moment în timpul tratamentului cu antraciline sau la câteva săptămâni de la terminarea tratamentului. Se manifestă prin modificări electrocardiografice, tulburări de ritm sau de conducere, mio-pericardită sau disfuncție ventriculară stângă acută [88]. Cardiomiopatia cronică se manifestă prin alterarea progresivă a funcției miocardice, ca insuficiență cardiacă clinică sau subclinică. Cardiomiopatia indusă de chimioterapie poate fi precoce dacă se manifestă în primul an sau tardivă dacă apare după un an sau la distanță de la terminarea tratamentului cu antraciline [88]. Eficiența profilaxiei CIA face ca identificarea riscului și precocitatea diagnosticului să fie obiective importante în practica clinică pentru pacienții cu cancer și indicație de tratament cu antraciline.

2. SCOPUL ȘI OBIECTIVELE LUCRĂRII

Lucrarea a avut drept scop evaluarea factorilor de risc ai cardiomiopatiei indusă de antraciline, a modificărilor ecocardiografice de repaus și efort și a parametrilor ecocardiografiei 2D transtoreacice în relație cu nivelele plasmatice ale hs-cTnT și NT-proBNP înainte ca deteriorarea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS%) să fie diagnostică pentru cardiomiopatia antraciclinoasă (CIA).

Obiective

Obiectivele lucrării au fost:

1. Identificarea factorilor de risc ai cardiomiopatiei antraciclince și evaluarea protecției oferită de tratamentul acestora la pacienții cu neoplazii și tratați cu antraciclince;
2. Evaluarea în dinamică a parametrilor funcției sistolice și diastolice a ventriculului stâng pe ecocardiografia 2D transtoracică (2D-ETT), înainte ca scăderea FEVS să fie diagnostică pentru CIA;
3. Aprecierea în dinamică a toleranței la efort și a modificărilor electrocardiografe de efort ce preced diagnosticul ecocardiografic al CIA;
4. Estimarea nivelelor plasmaticice ale hs-cTnT și NT-proBNP în corelație cu dinamica toleranței la efort, a modificărilor ECG de efort și a modificărilor 2D-ETT ce preced scăderea diagnostică pentru CIA a FEVS%.

3. MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost prospectiv prin model de cercetare de tip cvasiexperiment cu seriere temporală. Au fost eligibili pacienții cu cancer și indicație de tratament oncologic cu antraciclince cu vârsta peste 18 ani la care: 1) înainte de inițierea terapiei cu antraciclince FEVS a fost > 50%, 2) nu a existat istoric de accident coronarian acut sau procedură de revascularizare miocardică, 3) în timpul supravegherii nu a fost identificată o altă cauză a scăderii FEVS%, în afara terapiei cu antraciclince.

Lotul de studiu

Lotul final analizat la 6 luni a fost format din 68 pacienți cu cancer și indicație de tratament cu antraciclince, referiți pentru control cardiologic de patru centre oncologice din Brașov și Secția de hematologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Brașov. Studiul s-a desfășurat în perioada 2012-2014 și a obținut aprobarea Comitetului local de etică. Pacienții au semnat la înrolare consimțământul informat (Anexa nr.1). Tipul de neoplazie a fost: 38 paciente (55,9%) au avut cancer de sân, 21 pacienți (30,9%) cancer pulmonar și 9 pacienți (13,2%) limfoame maligne. Pacienții au primit doza cumulată de doxorubicină între 220-280 mg/m² până la 3 luni și 420-500 mg/m² până la 6 luni.

Protocolul de studiu

Pentru pacienții eligibili s-a efectuat examen clinic complet, electrocardiograma (ECG) de repaus, testul ECG de efort, ecocardiografia 2D transtoracică (2D-ETT) și s-au recoltat probe de sânge pentru dozarea nivelelor plasmaticice ale hs-cTnT și NT-proBNP la momentul inițial, la 3 și 6 luni după începerea tratamentului cu antraciclince.

S-au apreciat durerile toracice sugestive pentru angină pectorală, manifestările de insuficiență ventriculară stângă, factorii de risc cardiovascular, antecedentele personale de boală aterosclerotică coronariană și tratamentul cardiologic. S-au notat înălțimea și greutatea și s-a calculat suprafața corporală după formula DuBois și indicele de masă corporală (BMI).

Tensiunea arterială (TA) a fost măsurată cu singomanometru Omron M6 Comfort. Valoarea tensiunii arteriale a fost înregistrată ca medie a două măsurători după 5 minute de repaus.

ECG de repaus s-a efectuat cu electrocardiograf NIHON KOHDEN Cardiofax GEM. Pe ECG de repaus s-au apreciat modificările ischemice și tulburările de ritm cardiac.

Ecocardiografia 2D transtoracică s-a realizat cu ecocardiograf ALOKA Prosound SSD-4000SV. S-au măsurat volumele telediastolic și telesistolic ale ventriculului stâng în secțiunea apical 4 camere și s-au raportat la suprafața corporală (VTDVS/m² și respectiv VTSVS/m²). S-a calculat fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) prin metoda Simpson biplan modificată. S-a apreciat aria și volumul indexat al atrului stâng (AS) pe secțiunea apical 4 camere și disfuncția diastolică prin evaluarea Doppler pulsat a fluxului diastolic transmitral și Doppler tisular pulsat a velocităților miocardice la nivelul inelului mitral în secțiunea apical 4 camere (unda E, unda A, unda e', raportul E/A, E/e', timpul de relaxare izovolumetrică, timpul de decelerare al undei E) [230].

S-a efectuat testare ECG de efort limitată de dispnee sau durere toracică, pe covor rulant, aparat SCHILLER, protocol Bruce. S-a notat capacitatea maximă de efort (METs) și frecvența cardiacă la capacitatea maximă de efort tolerată. Testul ECG de efort a fost interpretat ca pozitiv pentru ischemie miocardică dacă a apărut subdenivelare orizontală sau descendentă de segment ST \geq 1 mm în cel puțin două derivații contingente. Pacienții cu test de efort pozitiv la înrolare au fost considerați cu boală cardiacă ischemică.

Determinarea hs-cTnT și NT-proBNP s-a efectuat pe aparat Cobas e411 prin electrochemiluminiscență Roche.

Tratamentul cardiologic a fost optimizat în fiecare etapă de supraveghere pentru obținerea "țintelor terapeutice" pentru factorii de risc cardiovascular, în funcție de riscul estimat pentru fiecare pacient prin utilizarea diagramei SCORE indicată țărilor cu risc cardiovascular înalt [231].

Definirea grupurilor de studiu

Cele două grupuri de studiu au fost: grupul cu cardiomiopatie indusă de antraciline (CIA) – diagnosticată la 6 luni de supraveghere (grupul 1) și grupul fără CIA la 6 luni de supraveghere (grupul 2). Diagnosticul CIA a fost stabilit conform recomandărilor ghidului ACC/AHA/ASE din 2003 [29] [30] atunci când FEVS a scăzut sub valoarea de 50 %, sau cu peste 10 unități comparativ cu valoarea de la includere sau atunci când FEVS a scăzut cu mai mult de 20% față de valoarea inițială. FEVS inițială sub 50% a fost criteriu de excludere.

4. ANALIZA STATISTICĂ

Baza de date s-a întocmit prin utilizarea programului Microsoft Excel. Analiza statistică s-a efectuat prin utilizarea programului GraphPad InStat 3 și SPSS 20.0. Tipul de distribuție a

variabilelor continue a fost apreciat prin intermediul testului Kolmogorow-Smirnov și Skewness-Kurtosis. Rezultatele sunt prezentate ca mediană și percentile 25 și 75 pentru variabilele continue cu distribuție non-Gaussiană și ca medie și deviație standard pentru cele cu distribuție Gaussiană. Pentru compararea variabilelor continue s-a aplicat testul nonparametric Mann-Whitney dacă variabilele au avut distribuție non-Gaussiană și testul t cu corecție Welch pentru variabilele cu distribuție Gaussiană. Variabilele nominale au fost exprimate procentual (%). Pentru compararea variabilelor nominale s-a utilizat testul Fisher sau X^2 . Pentru variabilele cantitative s-a aplicat testul nonparametric Mann-Whitney. Aprecierea dinamicii modificărilor parametrilor obținuți la testul de efort și a nivelelor plasmatice ale hs-cTnT la momentul inițial, 3 și 6 luni la pacienții cu CIA s-a efectuat prin analiza mixtă a varianței (ANOVA mixtă). S-a aplicat testul de corelație Spearman pentru variabilele cantitative și testul Pearson pentru variabilele nominale. Valoarea $p < 0,05$ a fost considerată statistic semnificativă.

5. REZULTATE

În perioada 2012-2014 au fost incluși în studiu 71 pacienți cu cancer și indicație de tratament cu doxorubicină conform criteriilor de includere stabilite. Dintre aceștia, 40 pacienți (56,3%) au avut cancer de sân, 22 pacienți (31%) cancer pulmonar și 9 pacienți (12,7%) limfoame maligne.

Doza cumulată de doxorubicină a fost între 220-280 mg/m² până la 3 luni și 420-500 mg/m² până la 6 luni.

După 3 luni de tratament cu antraciline, 3 pacienți au fost diagnosticați cu CIA prin scăderea FEVS sub 50%. Acești pacienți au întrerupt terapia cu antraciline și au fost excluși din evaluarea de la 6 luni și din analiza statistică. Lotul supravegheat timp de 6 luni a fost format din 68 pacienți, dintre care 38 pacienți (55,9%) cu cancer de sân, 21 pacienți (30,9%) cu cancer pulmonar și 9 pacienți (13,2%) cu limfoame maligne. Evaluarea de la 6 luni a fost urmată de împărțirea lotului inițial în două grupuri, funcție de intensitatea scăderii la 6 luni față de momentul inițial a FEVS %. Grupul 1 a inclus pacienții la care la 6 luni scăderea FEVS% a fost diagnostică pentru CIA prin scăderea FEVS sub 50 %, sau cu > 10 unități sau cu > 20 % față de valoarea inițială, în absența identificării altei cauze de disfuncție cardiacă decât terapia cu antraciline. Grupul 2 a inclus pacienții care au evoluat la 6 luni fără scăderea diagnostică pentru CIA a FEVS%. Grupul 1 a fost format din 15 pacienți (22,1 %) iar Grupul 2 din 53 pacienți (77,9 %) cu boală neoplazică tratată cu antraciline. CIA asimptomatică a fost diagnosticată la 3 pacienți la 3 luni și la încă 15 pacienți la 6 luni, incidența CIA precoce în întreg grupul fiind de 25,3%.

Datele studiului nostru relevă apariția “CIA precoce” asimptomatică la 25,3 % din pacienții cu boală neoplazică tratați cu antraciclina și supravegheați cardiologic timp de 6 luni după inițierea chimioterapiei.

5.1. Datele demografice și caracteristicile clinice ale pacienților la includere

Datele demografice și caracteristicile clinice la includere ale lotului studiat sunt prezentate în *Tabelul 1*. Datele sunt exprimate ca medie ± deviație standard pentru vârstă și indicele de masă corporală și ca număr absolut și procente relative pentru variabila categorială sex.

Tabelul 1: Datele demografice și caracteristici clinice

Parametru	Lotul de studiu	Grupul 1	Grupul 2	p
Număr pacienți	68	15 (22,05%)	53 (77,95%)	
Bărbați	27 (39,7%)	5 (33,3%)	22 (42%)	0,7762
Femei	41 (60,3%)	10 (66,7%)	31 (58%)	
Vârsta (ani)	56,6±10,2	62,5±7,2	54,9±10,4	0,0090
Indicele de masă corporală (kg/m ²)	28,3±3,6	29±3,6	28,1±3,6	0,2671

În lotul nostru de studiu vârsta medie a pacienților a fost 56,6 ani cu limite între 23 și 73 ani. În grupul pacienților care au evoluat la 6 luni cu cardiomiopatie antraciclinală, vârsta medie a fost 62,5 ani (cu limite între 44 și 73 ani), semnificativ mai mare comparativ cu vârsta medie a pacienților care au evoluat fără CIA și care a fost 54,9 ani (cu limite între 23 și 71 ani) (p=0,009).

5.2. Factorii de risc cardiovascular la pacienții incluși în studiu

La pacienții studiați de noi nu au existat diferențe semnificative privitoare la incidența factorilor de risc cardiovascular (fumat, hipertensiune arterială, diabet zaharat, dislipidemie aterogenă, obezitate). Cu toate acestea, în modelul de regresie logistică factorii de risc independenți asociați cu dezvoltarea cardiomiopatiei induse de tratamentul cu antraciclina au fost reprezentați de vârstă (p=0,034), de prezența hipertensiunii arteriale (p=0,03), a diabetului zaharat (p=0,026) și a bolii cardiace ischemice preexistente diagnosticată prin test ECG de efort “pozitiv” la includere (p=0,05). Dislipidemia aterogenă, obezitatea, sexul și fumatul nu s-au dovedit predictorii pentru CIA.

5.3. Tratamentul cardiologic al pacienților incluși în studiu

În studiul nostru, tratamentul cardiologic recomandat și optimizat în fiecare etapă de supraveghere pentru obținerea “țintelor terapeutice” pentru factorii de risc cardiovascular în funcție de riscul estimat pentru fiecare pacient prin utilizarea diagramei SCORE indicată țărilor

cu risc cardiovascular înalt, a inclus inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei/sartani, beta-blocante, statine, diuretice, aspirină, și nu au existat diferențe statistic semnificative între cele două grupuri cu privire la tratamentul cardiologic prescris.

5.4. Evaluarea ecocardiografică prin 2D-TTE

La examinarea prin ecocardiografie 2D transtoracică (2D-ETT) s-au urmărit fracția de ejeție a ventriculului stâng, volumele telediastolic și telesistolic ale ventriculului stâng raportate la suprafața corporală, aria și volumul indexat al atriului stâng și prezența disfuncției diastolice în toate cele trei momente de evaluare.

Datele studiului nostru privitoare la evoluția parametrilor remodelării și disfuncției cardiace apreciată prin ecocardiografie 2D transtoracică la pacienții diagnosticați cu CIA asimptomatică la 6 luni au relevat remodelare dilatativă progresivă a VS și scădere progresivă a FEVS începând de la 3 luni de tratament. Valoarea mediană a fracției de ejeție a ventriculului stâng la includere a fost de 60,1 % și s-a încadrat în limite normale, fără diferențe semnificative între cele două grupuri (61,5 % în grupul 1 vs. 60,1 % în grupul 2, $p=0,8417$). După 3 luni de tratament cu antraciline FEVS a scăzut la 57,6 % în lotul de studiu și semnificativ la grupul pacienților cu CIA (54,2 % în grupul 1 vs. 58,5 % în grupul 2, $p=0,0002$), pentru ca la 6 luni să ajungă la valoarea mediană de 55,6 %, semnificativ mai mică la pacienții din grupul 1 comparativ cu cei din grupul 2 (49,1 % vs. 56,2 %, $p=0,0001$).

Fracția de ejeție a ventriculului stâng a scăzut semnificativ la pacienții cu cardiomiopatie antracilinică începând de la 3 luni de tratament chimioterapic ($p=0,0001$) fără a atinge însă nivelul diagnostic de deteriorare, inițial prin dilatarea ușoară a volumului telesistolic indexat al ventriculului stâng care devine semnificativă începând de la 3 luni de tratament ($p=0,0001$) și fără creșterea volumului telediastolic ($p=0,683$), pentru ca la 6 luni remodelarea cardiacă să se producă prin dilatarea moderată a volumului telesistolic indexat ($p=0,0001$) cu un volum telediastolic indexat la limita superioară a normalului ($p=0,0001$). La pacienții care nu au evoluat cu cardiomiopatie antracilinică volumele telesistolic și telediastolic indexate ale VS s-au menținut în limite normale pe parcursul celor 6 luni de supraveghere.

Disfuncția diastolică a ventriculului stâng evaluată prin parametrii fluxului diastolic transmitral nu a diferit semnificativ între cele două grupuri la momentul includerii în studiu (33 % în grupul 1 vs. 15,1 % în grupul 2, $p=0,1416$). La pacienții care au evoluat cu CIA, după 3 luni de la inițierea tratamentului cu antraciline disfuncția diastolică a apărut la 60 % dintre aceștia, pentru ca la evaluarea de la 6 luni să fie prezentă la toți pacienții. La pacienții care nu au evoluat cu CIA, disfuncția diastolică la 3 luni a apărut la 22,6 % dintre aceștia, iar la 6 luni s-a observat la încă 7,5 % din pacienți. Au existat diferențe semnificative statistic privind incidența

disfuncției diastolice nou apărute între cele două grupuri la evaluarea de la 3 ($p=0,0002$) și 6 luni ($p=0,0001$). Incidența disfuncției diastolice la pacienții cu CIA devine semnificativă precoce, în primele 3 luni ($p=0,005$), dar nu și pe parcursul intervalului 3-6 luni ($p=0,91$).

S-a remarcat o dilatare ușoară a volumului indexat al atrului stâng încă de la momentul includerii în studiu la pacienții care au evoluat la 6 luni cu CIA, cu diferență semnificativă statistic între cele două grupuri ($p=0,0017$). La acești pacienți volumul indexat al atrului stâng a înregistrat o dilatare moderată după 3 luni și severă după 6 luni de la inițierea tratamentului cu antraciline. Dilatarea atrială la pacienții care au evoluat cu CIA apare semnificativă în toate momentele de evaluare.

Pentru apariția disfuncției diastolice la 3 luni s-a obținut o sensibilitate de 60 %, specificitate de 77 % pentru evoluția cu CIA la 6 luni, cu valoare predictivă pozitivă de 43 % și valoare predictivă negativă de 87 %.

5.5. Evaluarea prin testare la efort

Tensiunea arterială în repaus:

Monitorizarea tensiunii arteriale sub tratament antihipertensiv a arătat faptul că valoarea tensiunii arteriale sistolice sub tratament antihipertensiv nu se modifică semnificativ pe parcursul celor 6 luni. În lotul de studiu, mediana tensiunii arteriale diastolice sub tratament a avut valoarea de 75 mmHg la includere, 85 mmHg la 3 luni și 90 mmHg după 6 luni de la inițierea chimioterapiei și a crescut semnificativ la grupul pacienților care au dezvoltat cardiomiopatie antracilinică atât în intervalul includere-3 luni ($p=0,0001$) cât și în intervalul 3-6 luni ($p=0,006$). Evoluția cu persistența tensiunii arteriale diastolice la 6 luni de 90 mmHg sub tratament antihipertensiv s-a corelat cu CIA.

Testarea ECG de efort:

La evaluarea prin test ECG de efort s-au urmărit inițial aspectul electrocardiografei de repaus, eventualele modificări ischemice, tulburări de ritm sau de conducere și s-a măsurat frecvența cardiacă de repaus. La testul de efort s-au notat capacitatea maximă de efort (METs), frecvența cardiacă la efortul maxim tolerat și criteriile electrocardiografice pentru test ECG de efort pozitiv.

Pe electrocardiograma de repaus s-au înregistrat modificări nespecifice ale segmentului ST și ale undei T în toate cele trei momente de evaluare.

La momentul initial testul de efort a evidențiat un procent mai mare de pacienți cu criterii ECG pentru test pozitiv în grupul 1 comparativ cu grupul 2 (40 % vs. 11 %, $p=0,0186$) în

condițiile unei toleranțe la efort și răspuns al frecvenței cardiace similare. Am interpretat aceste modificări ca fiind secundare ischemiei miocardice preexistente. Comparativ cu evaluarea inițială, subdenivelarea de segment ST ≥ 1 mm în cel puțin două derivații contingente a fost consemnată pe electrocardiograma de efort de la 3 luni la 5 pacienți (33,3%) în grupul 1 și 1 pacient (1,9%) în grupul 2, cu diferență semnificativă a incidenței modificărilor de segment ST la efort între cele două grupuri ($p=0,0014$). Pozitivarea testului de efort la 3 luni a avut o sensibilitate de 33,3 %, specificitate de 98,1 %, valoare predictivă pozitivă de 83,3 % și valoare predictivă negativă de 83,9 % pentru evoluția cu CIA la 6 luni. La 6 luni testul de efort a avut criterii ECG pentru test pozitiv la încă 1 pacient (8,5%) din grupul 1 iar în grupul 2 nu au mai existat alți pacienți cu criterii ECG pentru test de efort pozitiv.

Frecvența cardiacă la testul de efort a scăzut semnificativ la pacienții care au evoluat cu CIA începând după 3 luni de la inițierea tratamentului cu antraciline ($p=0,0001$) și a continuat la 6 luni ($p=0,0001$), în condițiile scăderii semnificative a capacității maxime de efort atât la 3 luni ($p=0,001$) cât și după 6 luni ($p=0,0001$) de la inițierea tratamentului cu antraciline. Incidența subdenivelării de segment ST ≥ 1 mm la testul de efort devine semnificativă precoce, în primele 3 luni ($p=0,0001$), dar nu și pe parcursul intervalului 3-6 luni ($p=0,06$). Pacienții cu modificări de segment ST la efort care au apărut după 3 luni de tratament cu antraciline au fost considerați cu leziuni citotoxice miocardice produse de chimioterapie.

La evaluarea de la 3 luni, parametrii independenți obținuți la testul de efort asociați cu dezvoltarea cardiomiopatiei indusă de tratamentul cu antraciline au fost reprezentați de apariția subdenivelării segmentului ST pe electrocardiograma de efort ($p=0,03$) și scăderea frecvenței cardiace la efortul maxim tolerat ($p=0,014$). Scăderea capacității maxime de efort nu s-a dovedit predictor pentru evoluția către CIA.

5.6. Evaluarea biomarkerilor

Biomarkerii evaluați au fost hs-cTnT și NT-proBNP. În studiul nostru, la momentul includerii nu au existat diferențe semnificative ale valorilor mediane ale hs-cTnT și respectiv NT-proBNP între grupul 1 și grupul 2 (0,00713 ng/ml vs. 0,00435 ng/ml, $p=0,0848$; respectiv 88 pg/ml vs. 79 pg/ml, $p=0,6626$). Nivelele plasmatice ale hs-cTnT și respectiv NT-proBNP au crescut progresiv și semnificativ la pacienții cu CIA atât la 3 luni (0,00998 ng/ml vs. 0,00498 ng/ml, $p=0,0003$ și respectiv 126,5 pg/ml vs. 94,5 pg/ml, $p=0,0001$) cât și la 6 luni de la inițierea tratamentului cu antraciline (0,01006 ng/ml vs. 0,00643 ng/ml, $p=0,0001$ și respectiv 198 pg/ml vs. 110 pg/ml, $p=0,0001$). Procentele de creștere a hs-cTnT și respectiv NT-proBNP au fost semnificativ mai mari la grupul pacienților care au evoluat cu CIA comparativ cu cei care au evoluat fără CIA atât în intervalul includere-3 luni (38,5 % vs. 0,6 %, $p=0,0001$ și respectiv 49,2

% vs. 16,1 %, $p=0,0009$) cât și în intervalul 3-6 luni (30 % vs. 8,5 %, $p=0,0483$ și respectiv 55,7 % vs. 8,2 %, $p=0,0001$). Valorile hs-cTnT și ale NT-proBNP la 3 luni au fost predictorii pentru evoluția CIA la 6 luni. La 3 luni, nivelul plasmatic al NT-proBNP s-a corelat cu procentul de creștere a hs-cTnT ($\rho=-0,289$, $p=0,017$), dar nu și cu nivelul plasmatic al hs-cTnT ($\rho=0,081$, $p=0,017$).

Valoarea cutoff a hs-cTnT la 3 luni $>0,008$ ng/ml a avut o sensibilitate de 66,7 % și o specificitate de 67,9 % pentru evoluția către CIA la 6 luni, cu o valoare predictivă pozitivă de 54,5 % și o valoare predictivă negativă de 87,8%. Pentru un procent de creștere a hs-cTnT în primele 3 luni >20 % sensibilitatea a fost de 80 % și specificitatea de 81%, cu putere predictivă pozitivă de 54,5 % și putere predictivă negativă de 93,5 %. Pentru o valoare cutoff a NT-proBNP la 3 luni $>118,5$ pg/ml s-a obținut o sensibilitate de 80 % și o specificitate de 79,2 % pentru evoluția către CIA la 6 luni, cu o valoare predictivă pozitivă de 52,2 % și o valoare predictivă negativă de 93,3%, iar pentru un procent de creștere a NT-proBNP în primele 3 luni $>25,5$ % sensibilitatea a fost de 66,7 % și specificitatea de 62,2 %, cu putere predictivă pozitivă de 33,3 % și putere predictivă negativă de 86,7 %. Predictorii independenți la 3 luni pentru cardiomiopatia indusă de antraciline au fost nivelul plasmatic al NT-proBNP $>118,5$ pg/ml ($p=0,002$) și valoarea hs-cTnT $>0,008$ pg/ml asociată cu o creștere procentuală >20 % ($p=0,001$).

6. DISCUȚII

Antracilinele sunt medicamente a căror eficiență antineoplazică poate fi redusă de cardiotoxicitate, cardiomiopatia dilatativă cu disfuncție sistolică de VS fiind cea mai frecventă formă a cardiomiopatiei induse de antraciline [130]. Incidența cardiomiopatiei induse de antraciline a fost raportată între 5% și 65% cu mențiunea că incidența formelor precoce, inclusiv a celor asimptomatice a fost relativ ușor de apreciat prin respectarea „protocolului de screening” recomandat de ghidurile de diagnostic și tratament al cardiomiopatiei induse de chimioterapice deoarece acestea apar în timpul terapiei sau în primul an de la întreruperea terapiei. În raport cu datele din literatură, datele studiului nostru au relevat incidență de 25,3 % a CIA precoce asimptomatică în intervalul de supraveghere de 6 luni, CIA fiind diagnosticată la 3 luni la 3 pacienți (2,3%) și la 6 luni la încă 15 pacienți (22 %). Revizuirea în 2014 a datelor din literatură referitoare la incidența cardiomiopatiei induse de doxorubicină la doze cumulate sub 500 mg/m² a prezentat incidență de 4 - 35% a cardiomiopatiei citotoxice [242]. Factorii de risc ai apariției CIA precoce asimptomatică la 6 luni la pacienți tratați cu doxorubicină în doză cumulată < 500 mg/m² au fost vârsta peste 60 ani fără implicație semnificativă a sexului feminin în creșterea riscului, spre deosebire de datele din literatură care subliniază riscul crescut pentru cardiotoxicitate antracilinică la femei [23]. Datele din literatură explică riscul crescut de

cardiotoxicitate la doxorubicină prin acumularea acesteia în țesutul adipos și expunerea crescută la doxorubicină pe termen lung și sugerează ca explicație pentru riscul crescut al cardiotoxicității la femei faptul că țesutul adipos este de regulă excesiv la femei față de bărbați [238]. Dacă acceptăm explicația anterior prezentată, valorile similare ale IMC în grupul pacienților ce au evoluat cu sau fără CIA pot fi responsabile de absența diferenței în incidența CIA funcție de sex. Semnalăm că TA diastolică ≥ 90 mmHg la 6 luni a fost predictor al evoluției cu CIA la 6 luni, aspect ce impune supravegherea și controlul medicamentos al HTA ca măsură terapeutică importantă în reducerea riscului de apariție a CIA precoce.

Asemănător cu rezultatele din literatură [36] [44] [243], studiul nostru a identificat ca factori de risc ai evoluției cu CIA: hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și boala coronariană diagnosticată la includerea în studiu prin test ECG de efort pozitiv.

Diferențele ce apar între diverse studii clinice cu referire la implicarea factorilor de risc în cardiotoxicitatea antracinelor au fost relaționate cu diferențe în dozele cumulate de antraciline, cu perioadele de supraveghere ce au variat de la luni la ani și cu criteriile de diagnostic imagistic a CIA.

Monitorizarea imagistică a funcției cardiace este recomandată în timpul și după chimioterapie pentru diagnosticul precoce al disfuncției cardiace [72] [246]. În mod curent în timpul terapiei aprecierea disfuncției cardiace se face prin determinarea FEVS% pe 2D-ETT sau prin ventriculografie cu radionuclizi înainte de administrarea fiecărei curei de antraciline [31]. Este din ce în ce mai mult discutat faptul că deoarece modificările FEVS% apar târziu și sunt influențate de factori hemodinamici, scăderea FEVS% are sensibilitate și putere predictivă mică pentru obiectivarea citotoxicității subclinice [130] [247], modificările FEVS% apreciate prin 2D-TTE fiind mai puțin recomandate de experții în imagistică cardiovasculară pentru diagnosticul precoce al CIA. Subliniem că biopsia endomiocardică, considerată standard de diagnostic, nu este utilizată în practică datorită invazivității și costului ridicat [72] [246] [248].

Accesul limitat în practica clinică la aceste tehnici a orientat studiul nostru către identificarea modificărilor morfologiei și funcției cardiace apreciată prin 2D-ETT corelativ cu evaluarea toleranței la efort și a biomarkerilor miocitotoxicității (hs-cTnT) și disfuncției cardiace (NT-proBNP) pentru un diagnostic precoce al cardiomiopatiei induse de doxorubicină. Importanța încă actuală a determinării FEVS prin 2D-ETT în diagnosticul CIA este relevată și de folosirea acestei metode în evaluările clinice în studii foarte recente efectuate în SUA și publicate în anul 2014 pentru precizarea valorii biomarkerilor în diagnosticul cardiotoxicității “noilor chimioterapice” (trastuzumab, taxani și doxorubicina) [249]. Ecocardiografia 2D transtoracică este încă considerată ca cea mai cost-eficientă metodă neinvazivă și gold standard de diagnostic neinvaziv al cardiomiopatiei citotoxice indusă de chimioterapice [250].

La evaluarea prin test ECG de efort s-au urmărit inițial aspectul electrocardiogramei de repaus, eventualele modificări ischemice, tulburări de ritm sau de conducere și s-a măsurat frecvența cardiacă de repaus. La testul de efort s-au notat capacitatea maximă de efort (METs), frecvența cardiacă la efortul maxim tolerat și criteriile electrocardiografice pentru test ECG de efort pozitiv.

În acest studiu, pacienții cu modificări de segment ST la efort care au apărut la includere au fost diagnosticați cu ischemie miocardică determinată probabil prin boală coronariană, iar cei la care subdenivelarea de segment ST a apărut după 3 luni de tratament cu antraciline au fost considerați cu leziuni citotoxice miocardice determinate de chimioterapie. Este bine cunoscut faptul că citotoxicitatea chimioterapicelor determină prin creșterea “stress”-ului oxidativ modificări ale metabolismului intramiocitar cu reducerea bazală a rezervelor de ATP, fenomen definit ca “stress” - energetic. Reducerea “stress”-ului oxidativ și implicit a celui metabolic prin ranolazină explică beneficiile terapiei cu ranolazină la pacienții cu cardiomiopatie indusă de chimioterapie [258]. “Stress”-ul energetic de repaus asociat cardiotoxicității antracinelor, accentuat în condiții de efort prin creșterea consumului energetic intramiocitar, agravează depleția de ATP și, în mod similar cu depleția ischemică de ATP, poate determina subdenivelare “neischemică” a segmentului ST la efort, la pacienții cu leziuni miocitare citotoxice. Pe ECG de repaus subdenivelarea segmentului ST este cel mai frecvent ischemică, dar poate fi explicată și prin leziuni neischemice între care sunt recunoscute leziunile inflamatorii, imunologice și citotoxice. Relația subdenivelării de segment ST la efort cu citotoxicitatea este sugerată de corelația creșterii la 3 luni a nivelului hs-cTnT cu subdenivelarea de segment ST la grupul de pacienți la care CIA a fost diagnosticată ecocardiografic la 6 luni.

Pentru grupul de pacienți ce la 6 luni au fost diagnosticați cu CIA, supoziția reducerii rezervelor energetice intramiocitare prin reducerea ATP-ului intramiocitar poate explica și reducerea concomitantă la 3 luni a toleranței la efort, expresie posibilă a diminuării adaptării funcției cardiace la efort la pacienții cu leziuni citotoxice la care disfuncția contractilă nu este încă exprimată prin scăderea FEVS% la nivelul la care această scădere este diagnostică pentru CIA. Datele noastre sugerează că testarea de efort ce în practica curentă nu face parte din arsenalul de metode de monitorizare a tratamentului chimioterapic, poate oferi indicii de apariție a cardiomiopatiei prin evidențierea reducerii progresive a toleranței la efort la pacienții care în timpul chimioterapiei prezintă subdenivelare de segment ST la efort, în asociere cu creșterea nivelelor hs-cTnT.

În studiul nostru am ales ca evaluare prin biomarker de citotoxicitate miocardică nivelul seric al hs-cTnT, pentru care detecția este realizată la concentrația de 3 ng/L, iar valoarea recent comunicată a percentilei 99 cu coeficient de variație $\leq 10\%$ este 14 ng/L. Unicitatea valorii

percentilei 99 cu coeficient de variație $\leq 10\%$ pentru hs-cTnT este dată de folosirea unei singure metode de testare pe aparat Cobas e411 prin electrochemiluminiscență Roche, metodă pe care am folosit-o și noi în acest studiu. În grupul pacienților care au prezentat la 6 luni disfuncție sistolică pe 2D-ETT diagnostică pentru CIA, predictorul independent pentru apariția CIA a fost creșterea procentuală $> 20\%$ a nivelului hs-cTnT în primele 3 luni. Nivelul plasmatic al hs-cTnT de 0,008 ng/ml (8 ng/L) la 3 luni nu s-a dovedit predictor pentru evoluția CIA la 6 luni. Rezultatele studiului nostru sunt concordante cu cele ale studiilor clinice anterioare care au precizat că creșterea troponinelor poate preceda cu 3 luni apariția cardiomiopatiei antraciclince [174]. Remarcăm că nivelul hs-cTnT asociat cu CIA diagnosticată la 6 luni a fost 10 ng/L semnificativ crescut față de nivelul hs-TnT de la 3 luni, dar rămas sub valoarea percentilei 99 cu coeficient de variație $\leq 10\%$ a hs-cTnT.

Apare important de subliniat că și în studiul nostru valoarea predictivă negativă a dinamicii nivelelor serice a hs-cTnT în primele 3 luni de tratament cu doxorubicină oferă criterii de infirmare a riscului de apariție a CIA precoce atunci când nivele serice ale hs-TnT nu depășesc 8ng/L și când creșterea procentuală a acestora este sub 20% din valoarea inițială. Datele noastre referitoare la importanța pentru predicția riscului de apariție a CIA precoce prin creșterea procentuală de 20% a nivelului hs-cTnT la 3 luni față de momentul inițial diferențiază informațiile oferite de nivelele hs-cTnT pentru diagnosticul necrozei miocardice, apreciat de la valori ale hs-TnT > 14 ng/L (percentila 99 cu coeficient de variație $\leq 10\%$) cu dinamică de creștere a nivelului hs-TnT $> 50\%$ față de nivelul inițial [140]. Dinamica diferită a creșterii hs-cTnT în cardiomiopatia precoce indusă de antraciclince, ce realizează în final creștere de 100% a nivelului hs-TnT, poate fi explicată prin diferențierile în eliberarea troponinelor cardiace în miocitoliza citotoxică apoptotică din CIA față de cea necrotică din infarctul acut de miocard.

Faptul că în acest studiu nivelele inițiale, la 3 și 6 luni au fost sub valoarea percentilei 99 a hs-TnT cu CV $\leq 10\%$ sugerează nevoia de stabilire a valorii percentilei 99 a hsTnT în populația diverselor zone geografice și etnii, recomandare făcută de altfel în urmă cu mulți ani și pentru stabilirea nivelelor percentilei 99 cu CV $\leq 10\%$ a troponinelor cardiace determinate prin metode imunologice. Datele noastre susțin astfel observațiile ce reies din consensul experților în imagistică cardiovasculară din 2014 conform cărora „determinarea platformei optime și minimalizarea coeficientului de variație“, definirea valorii “cutoff” și a ritmicității determinărilor nivelelor serice a troponinelor cardiace pentru predicția pozitivă sau negativă a riscului CIA, necesită studii viitoare [32].

În studiul nostru nivelul plasmatic al NT-proBNP a avut după 3 luni de tratament cu antraciclince valori semnificativ crescute la pacienții ce au dezvoltat CIA la 6 luni, valoarea cutoff a NT-proBN la 3 luni predictivă pentru CIA fiind de 118,5 ng/ml, mai scăzută comparativ cu cea

recomandată ca “valoare cutoff” pentru diagnosticul insuficienței cardiace cronice în Ghidul din anul 2012 elaborat de Societatea Europeană de Cardiologie pentru managementul insuficienței cardiace cronice și acute [205]. Creșterea nivelului plasmatic al NT-proBNP la 3 luni a precedat scăderea diagnostică pentru CIA a FEVS, dar nu a atins nivelul de la care creșterea este diagnostică pentru insuficiența cardiacă cronică. Creșterea nivelelor plasmaticice ale NT-proBNP s-a asociat cu creșterea volumului telesistolic indexat al VS și apariția disfuncției diastolice de VS. La 6 luni, atunci când FEVS determinată prin 2D-ETT a fost diagnostică pentru CIA, nivelul plasmatic al NT-proBNP a crescut la valoarea mediană de 198 ng/ml, ce se înscrie în cadrul valorilor diagnostice ale insuficienței cardiace cronice [205]. Considerăm importantă sublinierea că nivelul seric al NT-proBNP > 118 pg/mL la 3 luni de la inițierea terapiei cu doxorubicină a fost predictor independent pentru CIA precoce și că nivelele ale NT-proBNP sub 118pg/mL au avut valoare predictivă negativă de peste 90% pentru apariția CIA precoce.

Datele noastre sugerează că pentru diagnosticul precoce al CIA asimptomatice, monitorizarea prin dozarea NT-proBNP și 2D-ETT, poate indica riscul de evoluție spre CIA atunci când creșterea nivelelor serice ale NT-proBNP se asociază cu apariția disfuncției diastolice a VS, persistența nivelelor crescute fiind în corelație cu apariția disfuncției sistolice diagnostică pentru CIA. Studii anterior efectuate nu au stabilit valoarea “cutoff” a NT-proBNP pentru diagnosticul CIA la pacienții cu disfuncție diastolică izolată a VS și au apreciat că nivelele plasmaticice ale NT-proBNP și BNP sunt complementare diagnosticului imagistic al CIA [206-211].

În mod concluziv, studiul nostru a evidențiat faptul că apariția la 3 luni a disfuncției diastolice, în paralel cu reducerea toleranței la efort, apariția subdenivelării segmentului ST \geq 1mm pe ECG de efort în asociere cu creșterea nivelelor serice ale hs-cTnT \geq 0,008 pg/ml și creștere procentuală > 20% a hs-cTnT, și cu nivelele ale NT-proBNP \geq 118,5 ng/ml, sunt expresia cardiotoxicității cu remodelare dilatativă incipientă apreciată prin creșterea DTSVS și scăderea progresivă, dar încă nediagnostică a FEVS, fiind predictor pentru apariția CIA la 6 luni.

Datele studiului nostru permit avertizarea pentru riscul de cardiomiopatie antraciclincă precoce, ca urmare a informațiilor evaluării la 3 luni a pacienților tratați cu antraciline, prin utilizarea 2D-ETT, testării ECG de efort, și a biomarkerilor ce includ hs-cTnT și NT-proBNP, conform *Figurii 1*.

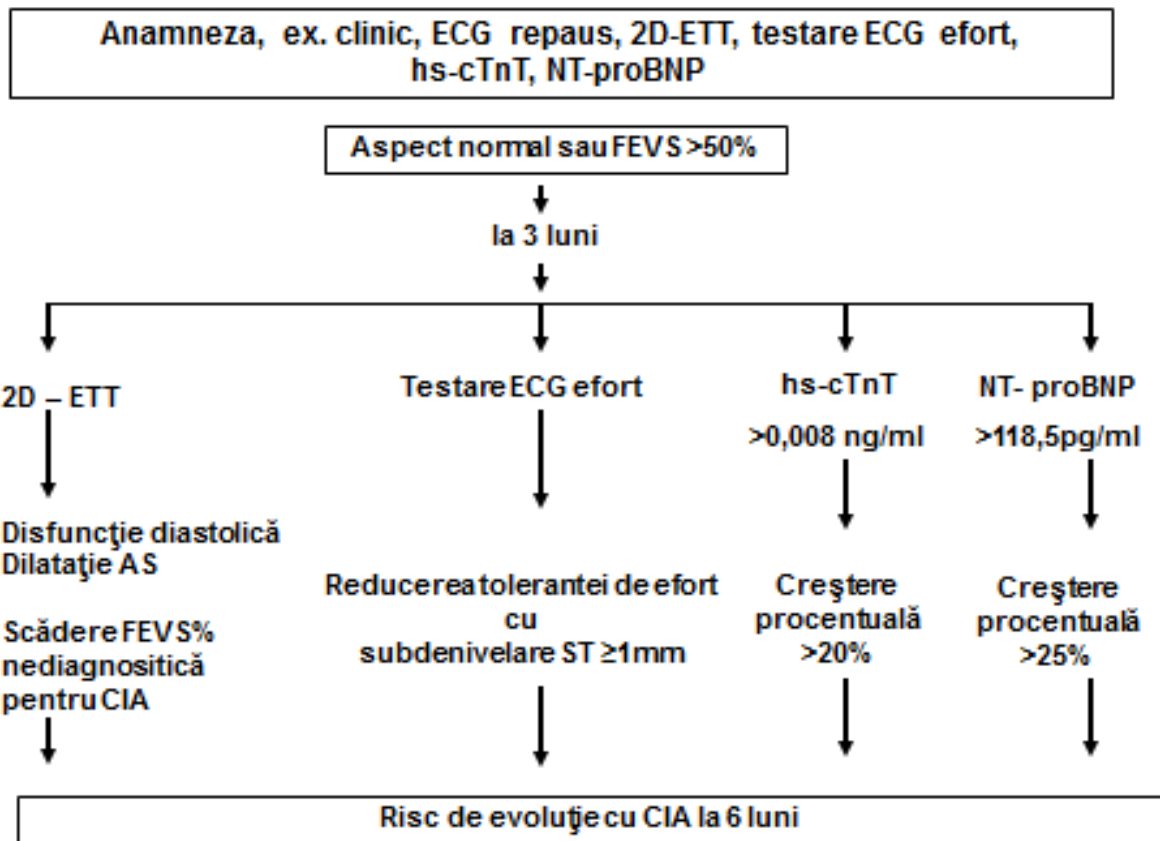


Figura 6.3: Algoritm de diagnostic precoce al cardiomiopatiei induse de antraciline

7. CONCLUZII

- Datele studiului relevă apariția cardiomiopatiei antraciclince precoce asimptomatică la 25% din pacienții cu boală neoplazică tratați cu antraciline și supravegheați cardiologic timp de 6 luni, incidență ce subliniază nevoia supravegherii atente a pacienților cu cancer tratați cu antraciline pentru diagnosticul citotoxicității miocitare, știut fiind faptul că leziunile induse de antraciline sunt ireversibile.
- Factorii de risc independent asociați cu apariția cardiomiopatiei indusă precoce de tratamentul cu antraciline au fost: vârsta, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și boala cardiacă ischemică preexistentă. Tratamentul cardiologic a fost recomandat, optimizat și monitorizat în fiecare etapă de supraveghere pentru obținerea “țintelor terapeutice” pentru factorii de risc cardiovascular în funcție de riscul estimat pentru fiecare pacient prin utilizarea diagramei SCORE indicată țărilor cu risc cardiovascular înalt. Evoluția cu tensiune arterială diastolică la 6 luni de 90 mmHg sub tratament antihipertensiv s-a corelat cu apariția cardiomiopatiei antraciclince.

- Evaluările în dinamică ale modificărilor ecocardiografice pe 2D-ETT, au relevat la pacienții la care cardiomiopatia antraciclincă a fost diagnosticată la 6 luni:
 - Scăderea semnificativă a FEVS% de la 3 luni fără ca această scădere să atingă valoarea diagnostică pentru cardiomiopatia antraciclincă. Scăderea FEVS% a fost paralelă cu remodelarea ventriculului stâng relevată inițial de dilatarea ușoară dar statistic semnificativă a volumului telesistolic indexat a ventriculului stâng, pentru ca la 6 luni remodelarea cardiacă să includă și creșterea volumului telediastolic indexat ce a ajuns la limita superioară a normalului.
 - Disfuncția diastolică a ventriculului stâng, statistic semnificativ mai frecventă în primele 3 luni, fără ca incidența acesteia să se modifice în intervalul 3-6 luni. Apariția la 3 luni a disfuncției diastolice a avut 60 % sensibilitate, 77 % specificitate, 43 % valoare predictivă pozitivă și 87 % valoare predictivă negativă pentru apariția ulterioară a cardiomiopatiei antraciclince.
 - Parametrii ecocardiografici evaluați la 3 luni, independent asociați cu apariția cardiomiopatiei indusă de antraciclincă la 6 luni au fost: creșterea volumului telesistolic indexat al ventriculului stâng și apariția disfuncției diastolice.

- Testarea de efort, limitată de simptome, efectuată la 3 luni a relevat la pacienții ce au evoluat cu cardiomiopatie antraciclincă diagnosticată la 6 luni următoarele:
 - Reducerea semnificativă a toleranței la efort și a frecvenței cardiace la pragul de efort maxim tolerat.
 - Apariția subdenivelării de segment ST ≥ 1 mm în cel puțin două derivații contingente, ce a avut 33,3 % sensibilitate, 98,1 % specificitate, 83,3 % valoare predictivă pozitivă și 83,9 % valoare predictivă negativă pentru evoluția cu cardiomiopatie antraciclincă.
 - Parametrii testului de efort independent asociați cu evoluția spre cardiomiopatie indusă de antraciclincă au fost: apariția subdenivelării segmentului ST pe electrocardiograma de efort și scăderea frecvenței cardiace la efortul maxim tolerat.

- Nivelul plasmatic al hs-cTnT a crescut semnificativ la 3 luni, creșterea procentuală cu 20% fiind predictivă pentru riscul de apariție a cardiomiopatiei la 6 luni. Valoarea cutoff la 3 luni a hs-TnT $> 0,008$ ng/ml a avut 66,7 % sensibilitate și 67,9 % specificitate pentru

evoluția către cardiomiopatia antraciclincă la 6 luni, cu 54,5 % valoare predictivă pozitivă și 87,8% valoare predictivă negativă. Creșterea procentuală cu peste 20 % a nivelului hs-cTnT în primele 3 luni a avut 80 % sensibilitate, 81 % specificitate, 54,5 % putere predictivă pozitivă și 93,5 % putere predictivă negativă pentru apariția în următoarele 3 luni a cardiomiopatiei antraciclince.

- Creșterea procentuală cu peste 20 % a nivelului hs-cTnT în primele 3 luni a fost predictor independent pentru evoluția cu cardiomiopatie antraciclincă precoce.

- Nivelul plasmatic al NT-proBNP la 3 luni, pentru valoarea cutoff > 118,5 pg/ml, apare cu 80 % sensibilitate, 79,2 % specificitate, 52,2 % valoare predictivă pozitivă și 93,3 % valoare predictivă negativă pentru evoluția către cardiomiopatia antraciclincă la 6 luni. Creșterea procentuală a NT-proBNP cu peste 25,5 % în primele 3 luni a avut 66,7 % sensibilitate și 62,2 % specificitate, 33,3 % putere predictivă pozitivă și 86,7 % putere predictivă negativă pentru evoluția în următoarele 3 luni cu cardiomiopatie antraciclincă.
 - Nivelul plasmatic al NT-proBNP >118,5 pg/ml și valoarea hs-cTnT >0,008 pg/ml asociată cu creșterea procentuală >20% au fost predictorii independenți la 3 luni pentru cardiomiopatia indusă de antraciclince.

- Studiul a sugerat un algoritm de supraveghere clinică al pacienților cu boală neoplazică tratați cu antraciclince prin utilizarea 2D-ETT și a testării ECG de efort în asociere cu determinarea nivelurilor serice ale hs-cTnT și NT-proBNP.

- Studiul sugerează că modificările electrocardiografe de efort asociate cu creșterea valorilor serice ale hs-cTnT sunt secundare leziunilor miocitare induse de antraciclince ce preced, alături de apariția disfuncției diastolice și creșterea nivelurilor plasmatice ale NT-proBNP, remodelarea ventriculară cu profil dilatativ și scăderea diagnostică pentru cardiomiopatia antraciclincă a fracției de ejeție a ventriculului stâng.

8. LIMITELE STUDIULUI

- Modelul teoretic al cercetării de tip cvasiexperiment fără lot de control datorită aspectelor etice.
- Numărul de 71 pacienți incluși în studiu, nu permite generalizarea rezultatelor, dar sugerează prin rezultatele obținute necesitatea continuării acestui studiu.
- Diagnosticul cardiomiopatiei indusă de antraciline a fost stabilit prin determinarea ecocardiografică a fracției de ejeție a ventriculului stâng, metodă mai puțin sensibilă în evaluarea disfuncției cardiace în raport cu tehnicile 3D-ETT sau cu cele ce utilizează Doppler tisular, dar accesibilă, cost-eficientă, și recomandată de ghidurile actuale și utilizată în practica curentă.
- Perioada de supraveghere de 6 luni cu estimarea relației între apariția cardiomiopatiei precoce și cardiotoxicitatea subclinică estimată la 3 luni de la începutul chimioterapiei nu oferă informații asupra riscului de apariție a cardiomiopatiei antracilinice tardive.

BIBLIOGRAFIE

- [1] Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, de Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, Avkiran M, de Azambuja E, Balligand JL, Brutsaert DL, Condorelli G, Hansen A, Heymans S, Hill JA, Hirsch E, Hilfiker-Kleiner D, Janssens S, de Jong S, Neubauer G, Pieske B, Ponikowski P, Pirmohamed M, Rauchhaus M, Sawyer D, Sugden PH, Wojta J, Zannad F, Shah AM. 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):1-10.
- [2] Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig M, Muggia FM. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91(5):710-717.
- [3] Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97(11):2869-2879.
- [4] 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(25):3808–3815.
- [5] Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation* 2005;111(21):2837–2849.
- [6] Horacek JM, Vasatova M, Pudil R, Tichy M, Zak P, Jakl M, Jebavy L, Maly J. Biomarkers for the early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity: current status. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2014;158(1):1-7.
- [7] Di Marco A, Cassinelli G, Arcamone F. The discovery of daunorubicin. *Cancer Treat Rep* 1981;65(4):3-8.
- [8] Di Marco A, Gaetani M, Scarpinato B. Adriamycin (NSC-123,127): a new antibiotic with antitumor activity. *Cancer Chemother Rep* 1969;53(1):33–37.
- [9] Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004;56(2):185-229.
- [10] Weiss RB. The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin? *Semin Oncol* 1992;19(6):670-686.
- [11] Hajnal K. Anticancerose. În: Chimie farmaceutică. Chimioterapice cu specificitate limitată. Litografia Universității de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș 2011:136-149.
- [12] Hortobágyi GN. Anthracyclines in the treatment of cancer. An overview. *Drugs* 1997;54(4):1-7.
- [13] Herman EH, Zhang J, Hasinoff BB, Clark JRJ, Ferrans VJ. Comparison of the structural changes induced by doxorubicin and mitoxantrone in the heart, kidney and intestine and characterization of the Fe(III)-mitoxantrone complex. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29(9):2415–2430.
- [14] Bristow MR, Thompson PD, Martin RP, Mason JW, Billingham ME, Harrison DC. Early anthracycline cardiotoxicity. *Am J Med* 1978;65(5):823–832.
- [15] Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996;125(1):47-58.

- [16] Avilés A, Arévila N, Díaz Maqueo JC, Gómez T, García R, Nambo MJ. Late cardiac toxicity of doxorubicin, epirubicin, and mitoxantrone therapy for Hodgkin's disease in adults. *Leuk Lymphoma* 1993;11(3-4):275-279.
- [17] Johnson SA, Richardson DS. Anthracyclines in haematology: pharmacokinetics and clinical studies. *Blood Rev* 1998;12(1):52-71.
- [18] Zuckerman KS. Hematopoietic Abnormalities in Patients With Cancer. *Cancer Control* 1998;5(2):6-11.
- [19] Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004;109(25):3122-31
- [20] Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *JACC* 2009; 53(24):2231-47
- [21] Theodoulou M, Seidman AD. Cardiac effects of adjuvant therapy for early breast cancer. *Semin Oncol* 2003;30(6):730-739.
- [22] Hale ER, Lipshultz S, Constine L. Latent injury after the double-edged sword of chemo/radiation. In: 2005 ASCO Educational Book. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology; 2005:739-746.
- [23] Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, Orav EJ, Gelber RD, Colan SD. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995;332(26):1738-1743.
- [24] Ferrans VJ, Clark JR, Zhang J, Yu ZX, Herman EH. Pathogenesis and prevention of doxorubicin cardiomyopathy. *Tsitologiia* 1997;39(10):928-937.
- [25] Lind M, Vernon C, Cruickshank D, Wilkinson P, Littlewood T, Stuart N, Jenkinson C, Grey-Amante P, Doll H, Wild D. The level of haemoglobin in anaemic cancer patients correlates positively with quality of life. *British Journal of Cancer* 2002;86(8):1243-1249.
- [26] Gottdiener JS, Katin MJ, Borer JS, Bacharach SL, Green MV. Late cardiac effects of therapeutic mediastinal irradiation. Assessment by echocardiography and radionuclide angiography. *N Engl J Med* 1983;308(10):569-572.
- [27] Levine MN. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy. *Thromb Haemost* 1997;78(1):133-136.
- [28] Doll DC, Ringenberq QS, Yarbrow JW. Vascular toxicity associated with antineoplastic agents. *J Clin Oncol* 1986;4(9):1405-1417.
- [29] Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, O'Gara PT, Carabello BA, Russell RO Jr, Cerqueira MD, St John Sutton MG, DeMaria AN, Udelson JE, Kennedy JW, Verani MS, Williams KA, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Faxon DP, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO. ACC/AHA/ASNC Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging—Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation* 2003;108(11):1404-1418.
- [30] Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H,

- Thys DM, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO. 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). *Circulation* 2003;108(9):1146-1162.
- [31] Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, Criscitiello C, Goldhirsch A, Cipolla C, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):155-166.
- [32] Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhães A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27(9):911-939.
- [33] Shan K, Lincoff AM, Young JB (1996) Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 125:47-58
- [34] Jurcut R, Wildiers H, Ganame J, D'hooge J, Paridaens R, Voigt JU. Detection and Monitoring of Cardiotoxicity - What Does Modern Cardiology Offer? *Supportive Care in Cancer* 2008;16(5):437-45
- [35] Solymar L, Marky I, Mellander L, Sabel KG. Echocardiographic findings in children treated for malignancy with chemotherapy including adriamycin. *Pediatr Hematol Oncol* 1988;5(3):209-216.
- [36] Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol* 1998;25(4):72-85.
- [37] Dent RG, McColl I. Letter: 5-Fluorouracil and angina. *Lancet* 1975;1(7902):347-348.
- [38] Kleiman NS, Lehane DE, Geyer CE Jr, Pratt CM, Young JB. Prinzmetal's angina during 5-fluorouracil chemotherapy. *Am J Med* 1987;82(3):566-568.
- [39] Anand AJ. Fluorouracil cardiotoxicity. *Ann Pharmacother* 1994;28(3):374-378.
- [40] de Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, Shubinski RE, Bachaud JM, Lemaire L, Canal P, Chevreau C, Carrié D, Soulié P, et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *J Clin Oncol* 1992;10(11):1795-1801.
- [41] de Forni M, Bugat R, Sorbette F, Delay M, Bachaud JM, Chevreau C. Cardiotoxicity of continuous intravenous infusion of 5-fluorouracil: clinical study, prevention and physiopathology. Apropos of 13 cases. *Bull Cancer* 1990;77(5):429-438.
- [42] Fradley MG, Barrett CD, Clark JR, Francis SA. Ventricular Fibrillation Cardiac Arrest due to 5-Fluorouracil Cardiotoxicity. *Tex Heart Inst J* 2013;40(4):472-476.
- [43] Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, Nakane T, Nakamae M, Ohta K, Yamane T, Hino M. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer* 2005;104(11):2492-2498.

- [44] Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, Martinelli G, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006;114(23):2474-2481.
- [45] Ali MK, Soto A, Maroongroge D, Bekheit-Saad S, Buzdar AU, Blumenschein GR, Hortobagyi GN, Tashima CK, Wiseman CL, Shullenberger CC. Electrocardiographic changes after adriamycin chemotherapy. *Cancer* 1979;43(2):465-471.
- [46] Kishi S, Yoshida A, Yamauchi T, Tsutani H, Lee JD, Nakamura T, Naiki H, Ueda T. Torsade de pointes associated with hypokalemia after anthracycline treatment in a patient with acute lymphocytic leukemia. *Int J Hematol* 2000;71(2):172-179.
- [47] Maini CL, Sciuto R, Ferraironi A, Vici P, Tofani A, Festa A, Conti F, Lopez M. Clinical relevance of radionuclide angiography and antimyosin immunoscintigraphy for risk assessment in epirubicin cardiotoxicity. *J Nucl Cardiol* 1997;4(6):502-508.
- [48] Suzuki J, Yanagisawa A, Shigeyama T, Tsubota J, Yasumura T, Shimoyama K, Ishikawa K. Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity by radionuclide angiocardiology. *Angiology* 1999;50(1):37-45.
- [49] Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, Doyen C, Weynants P, Kremer R, Pouleur H. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. *Am Heart J* 1989;118(1):92-98.
- [50] Ewer MS, Ali MK, Gibbs HR, Swafford J, Graff KL, Cangir A, Jaffe N, Thapar MK. Cardiac diastolic function in pediatric patients receiving doxorubicin. *Acta Oncol* 1994;33(6):645-649.
- [51] Villani F, Meazza R, Materazzo C. Non-invasive monitoring of cardiac hemodynamic parameters in doxorubicin-treated patients: comparison with echocardiography. *Anticancer Res* 2006;26(1B):797-801.
- [52] Germanakis I, Kalmanti M, Parthenakis F, Nikitovic D, Stiakaki E, Patrianakos A, Vardas PE. Correlation of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels with left ventricle mass in children treated with anthracyclines. *Int J Cardiol* 2006;108(2):212-215.
- [53] Rathe M, Carlsen NL, Oxhøj H. Late cardiac effects of anthracycline containing therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(7):663-667.
- [54] Karakurt C, Koçak 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(8):880-887.
- [55] Cottin Y, Touzery C, Coudert B, Gilles A, Walker P, Massing JL, Toubeau M, Riedinger-Berriolo A, Caillot D, Louis P, et al. Impairment of diastolic function during short-term anthracycline chemotherapy. *Br Heart J* 1995;73(1):61-64.
- [56] Bu'Lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin RP. Left ventricular diastolic function after anthracycline chemotherapy in childhood: relation with systolic function, symptoms, and pathophysiology. *Br Heart J* 1995;73(4):340-350.
- [57] Carlson RG, Mayfield WR, Normann S, Alexander JA. Radiation-associated valvular disease. *Chest* 1991;99(3):538-545.
- [58] Korinek J, Wang J, Sengupta PP, Miyazaki C, Kjaergaard J, McMahan E, Abraham TP, Belohlavek M. Two-dimensional strain--a Doppler-independent ultrasound method for

- quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18(12):1247-1253.
- [59] Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17(10):1021-1029.
- [60] Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(19):1903-1914.
- [61] Neilan TG, Jassal DS, Perez-Sanz TM, Raheer MJ, Pradhan AD, Buys ES, Ichinose F, Bayne DB, Halpern EF, Weyman AE, Derumeaux G, Bloch KD, Picard MH, Scherrer-Crosbie M. Tissue Doppler imaging predicts left ventricular dysfunction and mortality in a murine model of cardiac injury. *Eur Heart J* 2006;27(15):1868-1875.
- [62] 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(2):294-301.
- [63] Ho E, Brown A, Barrett P, Morgan RB, King G, Kennedy MJ, Murphy RT. 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(9):701-707.
- [64] Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T, Tian G, Kirkpatrick ID, Singal PK, Krahn M, Grenier D, Jassal DS. 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(22):2263-2270.
- [65] Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, Gosavi S, Carver JR, Wiegers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol* 2011;107(9):1375-1380.
- [66] Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol* 2006;47(7):1313-1327.
- [67] Yildirim A, Tunaoğlu FS, Pinarli FG, İlhan M, Oğuz A, Karadeniz C, Olguntürk R, Oğuz D, Kula S. Tissue and flow myocardial performance index measurements taken during dobutamine stress echocardiography for early diagnosis of late anthracycline cardiotoxicity. *Pediatr Cardiol* 2010;31(1):96-105.
- [68] 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(3):313-320.
- [69] Klewer SE, Goldberg SJ, Donnerstein RL, Berg RA, Hutter JJ Jr. Dobutamine stress echocardiography: a sensitive indicator of diminished myocardial function in asymptomatic doxorubicin-treated long-term survivors of childhood cancer. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(2):394-401.

- [70] Fukazawa R, Ogawa S, Hirayama T. Early detection of anthracycline cardiotoxicity in children with acute leukemia using exercise-based echocardiography and Doppler echocardiography. *Jpn Circ J* 1994;58(8):625-634.
- [71] De Wolf D, Suys B, Maurus R. Dobutamine stress echocardiography in the evaluation of late anthracycline cardiotoxicity in childhood cancer survivors. *Pediatr Res* 1996;39(3):504-512.
- [72] Ganz WI, Sridhar KS, Ganz SS, Gonzalez R, Chakko S, Serafini A. Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Oncology* 1996;53(6):461-470.
- [73] Ng TC, Daugherty JP, Evanochko WT, Digerness SB, Durant JR, Glickson JD. Detection of antineoplastic agent induced cardiotoxicity by ³¹P NMR of perfused rat hearts. *Biochem Biophys Res Commun* 1983;110(1):339-347.
- [74] Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, Lytwyn M, Golian M, Fang T, Summers AR, Singal PK, Barac I, Kirkpatrick ID, Jassal DS. 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(21):3429-3436.
- [75] Altena R, Perik PJ, van Veldhuisen DJ, de Vries EG, Gietema JA. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. *Lancet Oncol* 2009;10(4):391-399.
- [76] Wassmuth R, Lentzsch S, Erdbruegger U, Schulz-Menger J, Doerken B, Dietz R, Friedrich MG. Subclinical cardiotoxic effects of anthracyclines as assessed by magnetic resonance imaging—a pilot study. *Am Heart J* 2001;141(6):1007-1013.
- [77] Fallah-Rad N, Lytwyn M, Fang T, Kirkpatrick I, Jassal DS. Delayed contrast enhancement cardiac magnetic resonance imaging in trastuzumab induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10(1):5.
- [78] Jurcut R, Wildiers H, Ganame J, D'hooge J, Paridaens R, Voigt JU. Detection and monitoring of cardiotoxicity—what does modern cardiology offer? *Support Care Cancer* 2008;16(5):437-445.
- [79] Lekakis J, Prassopoulos V, Athanassiadis P, Kostamis P, Moulopoulos S. Doxorubicin-induced cardiac neurotoxicity: study with iodine 123-labeled metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *J Nucl Cardiol* 1996;3(1):37-41.
- [80] de Geus-Oei LF, Mavinkurve-Groothuis AM, Bellersen L, Gotthardt M, Oyen WJ, Kapusta L, van Laarhoven HW. Scintigraphic techniques for early detection of cancer treatment-induced cardiotoxicity. *J Nucl Med* 2011;52(4):560-571.
- [81] Panjra GS, Jain D. Monitoring chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of cardiac nuclear imaging. *J Nucl Cardiol* 2006;13(3):415-426.
- [82] Jeon TJ, Lee JD, Ha JW, Yang WI, Cho SH. Evaluation of cardiac adrenergic neuronal damage in rats with doxorubicin-induced cardiomyopathy using iodine-131 MIBG autoradiography and PGP 9.5 immunohistochemistry. *Eur J Nucl Med* 2000;27(6):686-693.
- [83] Meredith IT, Eisenhofer G, Lambert GW, Dewar EM, Jennings GL, Esler MD. Cardiac sympathetic nervous activity in congestive heart failure. Evidence for increased neuronal norepinephrine release and preserved neuronal uptake. *Circulation* 1993;88(1):136-145.
- [84] Ewer M, Benjamin RS. Cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. In: Perry MC, ed. *The Chemotherapy Sourcebook*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:458-468.

- [85] Ewer M, Benjamin RS. Cardiac complications. In: Holland J, Frei E III, Kufe DW, et al. Eds. *Cancer Medicine*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lea & Febiger; 2003:3197-3215.
- [86] Hayek ER, Speakman E, Rehmus E. Acute doxorubicin cardiotoxicity. *N Engl J Med* 2005;352(23):2456-2457.
- [87] Hequet O, Le QH, Moullet I, Pauli E, Salles G, Espinouse D, Dumontet C, Thieblemont C, Arnaud P, Antal D, Bouafia F, Coiffier B. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol* 2004;22(10):1864-1871.
- [88] Floyd J, Morgan JP, Perry MC. Cardiotoxicity of anthracycline-like chemotherapy agents. In: UpToDate [Internet]. Version 19.1. Waltham (MA): 2010.
- [89] Guglin M, Aljayeh M, Saiyad S, Ali R, Curtis AB. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. *Europace* 2009;11(12):1579-1586.
- [90] Steinberg JS, Cohen AJ, Wasserman AG, Cohen P, Ross AM. Acute arrhythmogenicity of doxorubicin administration. *Cancer* 1987;60(6):1213-1218.
- [91] Kilickap S1, Akgul E, Aksoy S, Aytemir K, Barista I. Doxorubicin-induced second degree and complete atrioventricular block. *Europace* 2005;7(3):227-230.
- [92] Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, Schlüter G, Schmidt A, Rosenberger A, Vonhof S, Bickeböller H, Toliat MR, Suk EK, Tzvetkov M, Kruger A, Seifert S, Kloess M, Hahn H, Loeffler M, Nürnberg P, Pfreundschuh M, Trümper L, Brockmöller J, Hasenfuss G. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation* 2005;112(24):3754-3762.
- [93] Luminari S, Montanini A, Caballero D, Bologna S, Notter M, Dyer MJ, Chiappella A, Briones J, Petrini M, Barbato A, Kayitalire L, Federico M. Nonpegylated liposomal doxorubicin (Myocet™) combination (R-COMP) chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results from the phase II EUR018 trial. *Ann Oncol* 2010;21(7):1492-1499.
- [94] Tirelli U, Errante D, Van Glabbeke M, Teodorovic I, Kluin-Nelemans JC, Thomas J, Bron D, Rosti G, Somers R, Zagonel V, Noordijk EM. CHOP is the standard regimen in patients > or = 70 years of age with intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16(1):27-34.
- [95] Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, Cinieri S, Martinelli G, Cipolla CM, Fiorentini C. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(2):517-522.
- [96] Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, Jones A. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer* 2010;10:337.
- [97] Von Hoff DD, Rozenzweig M, Layard M, Slavik M, Muggia FM. Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. A review of 110 cases. *Am J Med* 1977;62(2):200-208.
- [98] Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991;324(12):808-815.

- [99] van der Pal HJ, van Dalen EC, Hauptmann M, Kok WE, Caron HN, van den Bos C, Oldenburger F, Koning CC, van Leeuwen FE, Kremer LC. Cardiac function in 5-year survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study. *Arch Intern Med* 2010;170(14):1247-1255.
- [100] Barrett-Lee PJ, Dixon JM, Farrell C, Jones A, Leonard R, Murray N, Palmieri C, Plummer CJ, Stanley A, Verrill MW. Expert opinion on the use of anthracyclines in patients with advanced breast cancer at cardiac risk. *Ann Oncol* 2009;20(5):816-827.
- [101] Lang D, Hilger F, Binswanger J, Andelfinger G, Hartmann W. Late effects of anthracycline therapy in childhood in relation to the function of the heart at rest and under physical stress. *Eur J Pediatr* 1995;154(5):340-345.
- [102] Postma A, Bink-Boelkens MT, Beaufort-Krol GC, Kengen RA, Elzenga NJ, Schasfoort-van Leeuwen MJ, Schraffordt koops H, Kamps WA. Late cardiotoxicity after treatment for a malignant bone tumor. *Med Pediatr Oncol* 1996;26(4):230-237.
- [103] Abraham R, Bassler RL, Green MD. A risk-benefit assessment of anthracycline antibiotics in antineoplastic therapy. *Drug Saf* 1996;15(6):406-429.
- [104] Volkova M, Russell R. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev* 2011;7(4):214-220.
- [105] Carson DA, Ribeiro JM. Apoptosis and disease. *Lancet* 1993;341(8855):1251-1254.
- [106] Tewey KM, Rowe TC, Yang L, Halligan BD, Liu LF. Adriamycin-induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II. *Science* 1984;226(4673):466-468.
- [107] Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, Azarova AM, Tsai YC, Ban Y, Liu LF. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res* 2007;67(18):8839-8846.
- [108] Ichikawa Y, Ghanefar M, Bayeva M, Wu R, Khechaduri A, Naga Prasad SV, Mutharasan RK, Naik TJ, Ardehali H. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *J Clin Invest* 2014;124(2):617-630.
- [109] Bottone AE, Voest EE, de Beer EL. Impairment of the actin-myosin interaction in permeabilized cardiac trabeculae after chronic doxorubicin treatment. *Clin Cancer Res* 1998;4(4):1031-1037.
- [110] DeAtley SM, Aksenov MY, Aksenova MV, Jordan B, Carney JM, Butterfield DA. Adriamycin-induced changes of creatine kinase activity in vivo and in cardiomyocyte culture. *Toxicology* 1999;134(1):51-62.
- [111] Konorev EA, Kennedy MC, Kalyanaraman B. Cell-permeable superoxide dismutase and glutathione peroxidase mimetics afford superior protection against doxorubicin-induced cardiotoxicity: the role of reactive oxygen and nitrogen intermediates. *Arch Biochem Biophys* 1999;368(2):421-428.
- [112] Kalabus JL, Sanborn CC, Jamil RG, Cheng Q, Blanco JG. Expression of the anthracycline-metabolizing enzyme carbonyl reductase 1 in hearts from donors with Down syndrome. *Drug Metab Dispos* 2010;38(12):2096-2099.
- [113] Wang X, Liu W, Sun CL, Armenian SH, Hakonarson H, Hageman L, Ding Y, Landier W, Blanco JG, Chen L, Quiñones A, Ferguson D, Winick N, Ginsberg JP, Keller F, Neglia JP, Desai S, Sklar CA, Castellino SM, Cherrick I, Dreyer ZE, Hudson MM, Robison LL, Yasui Y, Relling MV, Bhatia S. Hyaluronan synthase 3 variant and anthracycline-related cardiomyopathy: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2014;32(7):647-653.

- [114] Sawyer DB, Fukazawa R, Arstall MA, Kelly RA. Daunorubicin-induced apoptosis in rat cardiac myocytes is inhibited by dexrazoxane. *Circ Res* 1999;84(3):257-265.
- [115] Lipshultz SE. Exposure to anthracyclines during childhood causes cardiac injury. *Semin Oncol* 2006;33(3 suppl 8):8-14.
- [116] Unverferth DV, Fertel RH, Talley RL, Magorien RD, Balcerzak SP. The effect of first-dose doxorubicin on the cyclic nucleotide levels of the human myocardium. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981;60(1):151-154.
- [117] Rowan RA, Masek MA, Billingham ME. Ultrastructural morphometric analysis of endomyocardial biopsies. Idiopathic dilated cardiomyopathy, anthracycline cardiotoxicity, and normal myocardium. *Am J Cardiovasc Pathol* 1988;2(2):137-144.
- [118] Mackay B, Ewer MS, Carrasco CH, Benjamin RS. Assessment of anthracycline cardiomyopathy by endomyocardial biopsy. *Ultrastruct Pathol* 1994;18(1-2):203-211.
- [119] Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, Colan SD. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2629-2636.
- [120] Steinherz LJ, Yahalom J. Cardiac toxicity. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:2904-2921.
- [121] Ewer MS, Ali MK, Mackay B, Wallace S, Valdivieso M, Legha SS, Benjamin RS, Haynie TP. A comparison of cardiac biopsy grades and ejection fraction estimations in patients receiving Adriamycin. *J Clin Oncol* 1984;2(2):112-117.
- [122] Eksborg S, Bjorkholm M, Hast R, Fagerlund E. Plasma pharmacokinetics of idarubicin and its 13-dihydro metabolite: A comparison of bolus versus 2h infusion during a 3 day course. *Anti-Cancer Drugs* 1997;8(1):42-47.
- [123] Ewer MS, Jaffe N, Ried H, Zietz HA, Benjamin RS. Doxorubicin cardiotoxicity in children: comparison of a consecutive divided daily dose administration schedule with single dose (rapid) infusion administration. *Med Pediatr Oncol* 1998;31(6):512-515.
- [124] Kolonias D, Podona T, Savaraj N, Gate L, Cossum P, Lampidis TJ. Comparison of annamycin to adriamycin in cardiac and MDR tumor cell systems. *Anticancer Res* 1999;19(2A):1277-1283.
- [125] Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, Jones SE, Wadler S, Desai A, Vogel C, Speyer J, Mittelman A, Reddy S, Pendergrass K, Velez-Garcia E, Ewer MS, Bianchini JR, Gams RA. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1318-1332.
- [126] Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, Colan SD, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, Hurwitz CA, Moghrabi A, Samson Y, Schorin MA, Gelber RD, Sallan SE. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351(2):145-153.
- [127] Al-Nasser IA. In vivo prevention of adriamycin cardiotoxicity by cyclosporin A or FK506. *Toxicology* 1998;131(2-3):175-181.
- [128] Okamoto M, Miyazaki H, Tsuzuki M, Ino T, Ezaki K, Hirano M. Long-term selective beta 1-blockade therapy for a patient with anthracycline-induced cardiomyopathy. *Rinsho Ketsueki* 1995;36(11):1305-1310.

- [129] Kraft J, Grille W, Appelt M, Hossfeld DK, Eichelbaum M, Koslowski B, Quabeck K, Kuse R, Büchner T, Hiddemann W, et al. Effects of verapamil on anthracycline-induced cardiomyopathy: preliminary results of a prospective multicenter trial. *Haematol Blood Transfus* 1990;33:566-570.
- [130] Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, Rubino M, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(3):213-220.
- [131] Armitage JM, Kormos RL, Griffith BP, Fricker FJ, Hardesty RL. Heart transplantation in patients with malignant disease. *J Heart Transplant* 1990;9(6):627-630.
- [132] Levitt G, Bunch K, Rogers CA, Whitehead B. Cardiac transplantation in childhood cancer survivors in Great Britain. *Eur J Cancer* 1996;32A(5):826-830.
- [134] Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jørgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992;327(3):146-150.
- [135] Solaro RJ, Rarick HM. Troponin and tropomyosin: proteins that switch on and tune in the activity of cardiac myofilaments. *Circ Res* 1998;83(5):471-480.
- [136] Cannon CP, Lee TH. Approach to the patient with chest pain. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E. *Braunwald's Heart Disease*. 8th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, Co. 2008;1195-1206.
- [137] Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337(23):1648-1653.
- [138] Polanczyk CA, Lee TH, Cook EF, Walls R, Wybenga D, Printy-Klein G, Ludwig L, Gulbrandsen G, Johnson PA. Cardiac troponin I as a predictor of major cardiac events in emergency department patients with acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(1):8-14.
- [139] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(23):2999-3054.
- [140] Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, Hochman JS, Krumholz HM, Lamas GA, Mullany CJ, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr; Anbe DT, Kushner FG, Ornato JP, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 2008;117(2):296-329.
- [141] Giannitsis E, Roth HJ, Leithäuser RM, Scherhag J, Beneke R, Katus HA. New highly sensitivity assay used to measure cardiac troponin T concentration changes during a continuous 216-km marathon. *Clin Chem* 2009;55(3):590-592.

- [142] Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361(9):858-867.
- [143] Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, Ettinger SM, Fesmire FM, Ganiats TG, Lincoff AM, Peterson ED, Philippides GJ, Theroux P, Wenger NK, Zidar JP. 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update). *Circulation* 2012;126(7):875-910.
- [144] Mueller M, Biener M, Vafaie M, Doerr S, Keller T, Blankenberg S, Katus HA, Giannitsis E. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2012;58(1):209-218.
- [145] Hoekstra JW, Hedges JR, Gibler WB, Rubison RM, Christensen RA. Emergency department CK-MB: a predictor of ischemic complications. National cooperative CK-MB project group. *Acad Emerg Med* 1994;1(1):17-27.
- [146] Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335(18):1342-1349.
- [147] Newby LK, Christenson RH, Ohman EM, Armstrong PW, Thompson TD, Lee KL, Hamm CW, Katus HA, Cianciolo C, Granger CB, Topol EJ, Califf RM. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. The GUSTO-IIa Investigators. *Circulation* 1998;98(18):1853-1859.
- [148] Egstrup M, Schou M, Tuxen CD, Kistorp CN, Hildebrandt PR, Gustafsson F, Faber J, Goetze JP, Gustafsson I. Prediction of outcome by highly sensitive troponin T in outpatients with chronic systolic left ventricular heart failure. *Am J Cardiol* 2012;110(4):552-557.
- [149] Santhanakrishnan R, Chong JP, Ng TP, Ling LH, Sim D, Leong KT, Yeo PS, Ong HY, Jaufeerally F, Wong R, Chai P, Low AF, Richards AM, Lam CS. Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2012;14(12):1338-1347.
- [150] de Antonio M, Lupon J, Galan A, Vila J, Urrutia A, Bayes-Genis A. Combined use of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide improves measurements of performance over established mortality risk factors in chronic heart failure. *Am Heart J* 2012;163(5):821-828.
- [151] Roldán V, Marín F, Díaz J, Gallego P, Jover E, Romera M, Manzano-Fernández S, Casas T, Valdés M, Vicente V, Lip GY. High sensitivity cardiac troponin T and interleukin-6 predict adverse cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Thromb Haemost* 2012;10(8):1500-1507.
- [152] Moreno V, Hernández-Romero D, Vilchez JA, García-Honrubia A, Cambronero F, Casas T, González J, Martínez P, Climent V, de la Morena G, Valdés M, Marín F. Serum levels of high-sensitivity troponin T: a novel marker for cardiac remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Fail* 2010;16(12):950-956.

- [153] Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Reichlin T, Stelzig C, Freese M, Haaf P, Hochholzer W, Steuer S, Bassetti S, Zellweger C, Freidank H, Peter F, Campodarve I, Meune C, Mueller C. Determinants of high-sensitivity troponin T among patients with a noncardiac cause of chest pain. *Am J Med* 2012;125(5):491-498.
- [154] Høiseth AD, Omland T, Hagve TA, Brekke PH, Søyseth V. Determinants of high-sensitivity cardiac troponin T during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. *BMC Pulm Med* 2012;12(1):22.
- [155] Røsjø H, Varpula M, Hagve TA, Karlsson S, Ruokonen E, Pettilä V, Omland T. Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome. *Intensive Care Med* 2011;37(1):77-85.
- [156] Furtner M, Ploner T, Hammerer-Lercher A, Pechlaner R, Mair J. The high-sensitivity cardiac troponin T assay is superior to its previous assay generation for prediction of 90-day clinical outcome in ischemic stroke. *Clin Chem Lab Med* 2012;50(11):2027-2029.
- [157] US Renal Data System. USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2013.
- [158] Khan NA, Hemmelgarn BR, Tonelli M, Thompson CR, Levin A. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005;112(20):3088-3096.
- [159] Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106(23):2941-2945.
- [160] Kanderian AS, Francis GS. Cardiac troponins and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;69(7):1112-1114.
- [161] Lamb EJ, Webb MC, Abbas NA. The significance of serum troponin T in patients with kidney disease: a review of the literature. *Ann Clin Biochem* 2004;41(1):1-9.
- [162] Diris JH, Hackeng CM, Kooman JP, Pinto YM, Hermens WT, van Dieijen-Visser MP. Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients. *Circulation* 2004;109(1):23-25.
- [163] Wiessner R, Hannemann-Pohl K, Ziebig R, Grubitzsch H, Hoher B, Vargas-Hein O, Lun A, Schimke I, Liefeldt L. Impact of kidney function on plasma troponin concentrations after coronary artery bypass grafting. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(1):231-238.
- [164] Pianta TJ, Horvath AR, Ellis VM, Leonetti R, Moffat C, Josland EA, Brown MA. Cardiac high-sensitivity troponin T measurement: a layer of complexity in managing haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2012;17(7):636-641.
- [165] Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, Villar JC, Wang CY, Garutti RI, Jacka MJ, Sigamani A, Srinathan S, Biccari BM, Chow CK, Abraham V, Tiboni M, Pettit S, Szczeklik W, Lurati Buse G, Botto F, Guyatt G, Heels-Ansdell D, Sessler DI, Thorlund K, Garg AX, Mrkobrada M, Thomas S, Rodseth RN, Pearse RM, Thabane L, McQueen MJ, VanHelder T, Bhandari M, Bosch J, Kurz A, Polanczyk C, Malaga G, Nagele P, Le Manach Y, Leuwer M, Yusuf S. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2012;307(21):2295-2304.
- [166] Rubin J, Matsushita K, Ballantyne CM, Hoogeveen R, Coresh J, Selvin E. Chronic hyperglycemia and subclinical myocardial injury. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(5):484-489.

- [167] de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, Hashim I, Berry JD, Das SR, Morrow DA, McGuire DK. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010;304(22):2503-2512.
- [168] Herman EH, Zhang J, Lipshultz SE, Rifai N, Chadwick D, Takeda K, Yu ZX, Ferrans VJ. Correlation between serum levels of cardiac troponin-T and the severity of the chronic cardiomyopathy induced by doxorubicin. *J Clin Oncol* 1999;17(7):2237-2243.
- [169] Specchia G, Buquicchio C, Pansini N, Di Serio F, Liso V, Pastore D, Greco G, Ciuffreda L, Mestice A, Liso A. 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(4):212-220.
- [170] Auner HW, Tinchon C, Linkesch W, Tiran A, Quehenberger F, Link H, Sill H. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Ann Hematol* 2003;82(4):218-222.
- [171] Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, Civelli M, Peccatori F, Martinelli G, Fiorentini C, Cipolla CM. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004 Jun 8;109(22):2749-2754.
- [172] Herman EH, Lipshultz SE, Rifai N, Zhang J, Papoian T, Yu ZX, Takeda K, Ferrans VJ. Use of cardiac troponin T levels as an indicator of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cancer Res* 1998;58(2):195-197.
- [173] Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, Lipsitz SR, Dalton V, Sacks DB, Ottlinger ME. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation* 1997;96(8):2641-2648.
- [174] Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Borghini E, Civelli M, Lamantia G, Cinieri S, Martinelli G, Fiorentini C, Cipolla CM. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol* 2002;13(5):710-715.
- [175] Herman EH, Zhang J, Rifai N, Lipshultz SE, Hasinoff BB, Chadwick DP, Knapton A, Chai J, Ferrans VJ. The use of serum levels of cardiac troponin T to compare the protective activity of dexrazoxane against doxorubicin- and mitoxantrone-induced cardiotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001;48(4):297-304.
- [176] Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, Lamantia G, Colombo N, Cortinovis S, Dessanai MA, Nolè F, Veglia F, Cipolla CM. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010;28(25):3910-3916.
- [177] Kremer LC, Bastiaansen BA, Offringa M, Lam J, van Straalen JP, de Winter RJ, Voûte PA. Troponin T in the first 24 hours after the administration of chemotherapy and the detection of myocardial damage in children. *Eur J Cancer* 2002;38(5):686-689.
- [178] Raderer M, Kornek G, Weinländer G, Kastner J. Serum troponin T levels in adults undergoing anthracycline therapy. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(2):171.
- [179] Fink FM, Genser N, Fink C, Falk M, Mair J, Maurer-Dengg K, Hammerer I, Puschendorf B. Cardiac troponin T and creatine kinase MB mass concentrations in children receiving anthracycline chemotherapy. *Med Pediatr Oncol* 1995;25(3):185-189.

- [180] Kismet E, Varan A, Ayabakan C, Alehan D, Portakal O, Büyükpamukçu M. Serum troponin T levels and echocardiographic evaluation in children treated with doxorubicin. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42(3):220-224.
- [181] Mathew P, Suarez W, Kip K, Bayar E, Jasty R, Matloub Y, Raisch D. Is there a potential role for serum cardiac troponin I as a marker for myocardial dysfunction in pediatric patients receiving anthracycline-based therapy? A pilot study. *Cancer Invest* 2001;19(4):352-359.
- [182] Soker M, Kervancioglu M. Plasma concentrations of NT-pro-BNP and cardiac troponin-I in relation to doxorubicin-induced cardiomyopathy and cardiac function in childhood malignancy. *Saudi Med J* 2005;26(8):1197-1202.
- [183] Germanakis I, Anagnostatou N, Kalmanti M. Troponins and natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline cardiotoxicity. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(3):327-333.
- [184] Bryant J, Picot J, Baxter L, Levitt G, Sullivan I, Clegg A. Use of cardiac markers to assess the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review. *Eur J Cancer* 2007;43(13):1959-1966.
- [185] Atman EM. Decision making with cardiac troponin tests. *N Engl J Med* 2002;346(26):2079-2082.
- [186] Apple FS, Collinson PO. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2012;58(1):54-61.
- [187] Apple FS, Murakami MM, Jesse RL, Levitt MA, Berger AK, Pearce LA, Collinson P. Near-bedside whole-blood cardiac troponin I assay for risk assessment of patients with acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2002;48(10):1784-1787.
- [188] Apple FS, Simpson PA, Murakami MM. Defining the serum 99th percentile in a normal reference population measured by a high-sensitivity cardiac troponin I assay. *Clin Biochem* 2010;43(12):1034-1036.
- [189] Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010;56(2):254-261.
- [190] Colucci W, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E (ed): *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia, PA; Saunders Elsevier; 2005;533-534.
- [191] Talwar S, Siebenhofer A, Williams B, Ng L. Influence of hypertension, left ventricular hypertrophy, and left ventricular systolic dysfunction on plasma N terminal proBNP. *Heart* 2000;83(3):278-282.
- [192] Wei CM, Heublein DM, Perrella MA, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CG, Edwards WD, Schaff HV, Burnett JC Jr. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993;88(3):1004-1009.
- [193] Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(2):202-209.
- [194] Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, Ohnishi M, Sugimoto Y, Kinoshita M. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997;96(2):509-516.

- [195] Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, McCabe CH, Gibson CM, Cannon CP, Braunwald E. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(8):1264-1272.
- [196] Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, Glazer RD, Tognoni G, Cohn JN. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003;107(9):1278-1283.
- [197] Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA, Maisel AS. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* 2006;151(5):999-1005.
- [198] Ewald B, Ewald D, Thakkinstian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J* 2008;38(2):101-113.
- [199] Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP, Curry J, Mehrzad AA, Hetherington A, Johnston JI, Smellie WS, Duffy V, Cawley P. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract* 2006;56(526):327-333.
- [200] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33(14):1787-1847.
- [201] Mavinkurve-Groothuis AM, Kapusta L, Nir A, Groot-Loonen J. The role of biomarkers in the early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in children: a review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25(7):655-664.
- [202] Lenihan DJ, Esteva FJ. Multidisciplinary strategy for managing cardiovascular risks when treating patients with early breast cancer. *Oncologist* 2008;13(12):1224-1234.
- [203] Aggarwal S, Pettersen MD, Bhambhani K, Gurczynski J, Thomas R, L'Ecuyer T. B-type natriuretic peptide as a marker for cardiac dysfunction in anthracycline-treated children. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49(6):812-816.
- [204] Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Puustinen J, Remes J, Rantala A, Vuolteenaho O, Hartikainen J. Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction. *J Intern Med* 2002;251(3):228-234.
- [205] Thelander B. Trauma and dissociation. *Perspect Psychiatr Care* 2001;37(1):4.
- [206] Snowden JA, Hill GR, Hunt P, Carnoutsos S, Spearing RL, Espiner E, Hart DN. Assessment of cardiotoxicity during haemopoietic stem cell transplantation with plasma brain natriuretic peptide. *Bone Marrow Transplant* 2000;26(3):309-313.

- [207] Vogelsang TW, Jensen RJ, Hesse B, Kjaer A. BNP cannot replace gated equilibrium radionuclide ventriculography in monitoring of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Int J Cardiol* 2008;124(2):193-197.
- [208] Tikanoja T, Riikonen P, Perkkiö M, Helenius T. Serum N-terminal atrial natriuretic peptide (NT-ANP) in the cardiac follow-up in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 1998;31(2):73-78.
- [209] 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(5):318-326.
- [210] Hayakawa H, Komada Y, Hirayama M, Hori H, Ito M, Sakurai M. Plasma levels of natriuretic peptides in relation to doxorubicin-induced cardiotoxicity and cardiac function in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 2001;37(1):4-9.
- [211] Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Remes J, Ritanen E, Vuolteenaho O, Hartikainen J. Neuroendocrine changes during the evolution of doxorubicin-induced left ventricular dysfunction in adult lymphoma patients. *Clin Sci (Lond)* 2001;101(6):601-617.
- [212] 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(2):135-141.
- [213] Meinardi MT, van Veldhuisen DJ, Gietema JA, Dolsma WV, Boomsma F, van den Berg MP, Volkers C, Haaksma J, de Vries EG, Sleijfer DT, van der Graaf WT. Prospective evaluation of early cardiac damage induced by epirubicin-containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2746-2753.
- [214] Poutanen T, Tikanoja T, Riikonen P, Silvast A, Perkkiö M. Long-term prospective follow-up study of cardiac function after cardiotoxic therapy for malignancy in children. *J Clin Oncol* 2003;21(12):2349-2356.
- [215] Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, Zorzino L, Passerini R, Lentati P, Leon M, Civelli M, Martinelli G, Cipolla CM. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem* 2005;51(8):1405-1410.
- [216] Elliott P. Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines. *Semin Oncol* 2006;33(3 suppl 8):2-7.
- [217] Shi J, Abdelwahid E, Wei L. Apoptosis in Anthracycline Cardiomyopathy. *Curr Pediatr Rev* 2011;7(4):329-336.
- [218] Cascales A, Sánchez-Vega B, Navarro N, Pastor-Quirante F, Corral J, Vicente V, de la Peña FA. Clinical and genetic determinants of anthracycline-induced cardiac iron accumulation. *Int J Cardiol* 2012;154(3):282-286.
- [219] Adams MJ, Lipshultz SE. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44(7):600-606.
- [220] Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991;266(12):1672-1677.
- [221] Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342(15):1077-1084.

- [222] Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf* 2000;22(4):263-302.
- [223] van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD003917.
- [224] World Health Organization: „BMI Classification" – Global Database on Body Mass Index 2006, Retrieved 2012.
- [225] Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(2):107-133.
- [226] Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24(11):987-1003.
- [227] Băicuș C. Medicina bazată pe dovezi: cum înțelegem studiile. Editura Medicală, București 2007.
- [228] O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 2004, 15:440-449
- [229] Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AE. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3525-3533.
- [230] Jurcut R, Wildiers H, Ganame J, D'hooge J, De Backer J, Denys H, Paridaens R, Rademakers F, Voigt JU. 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(12):1283-1289.
- [231] van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCM. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst. Rev.* 25(1), CD003917. Update in: *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011(6), CD003917 (2005)
- [232] Smith A Lesley, Victoria R Cornelius, Christopher J Plummer, Gill Levitt, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer* 2010, 10:337
- [233] Blanco JG, Sun CL, Landier W et al. Anthracycline-related cardiomyopathy after childhood cancer: role of polymorphisms in carbonyl reductase genes – a report from the Children's Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2012;30 (13),1415–1421.
- [234] Davies SM. Getting to the heart of the matter. *J. Clin. Oncol.* 2012;30(13),1399–1400.
- [235] Pein F, Sakiroglu O, Dahan M, Lebidois J, et al. Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumour at the Institut Gustave Roussy. *British Journal of Cancer* 2004;91:37-44.
- [236] Senju N, Ikeda S, Koga S, Miyahara Y, Tsukasaki K, Tomonaga M, Kohno S. The echocardiographic Tei-index reflects early myocardial damage induced by anthracyclines in patients with hematological malignancies. *Heart Vessels* 2007;22(6):393-397.

- [237] Jones LW, Courneya KS, Mackey JR, et al: Cardiopulmonary function and age-related decline across the breast cancer survivorship continuum. *J Clin Oncol* 30:2530-2537, 2012
- [238] Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M, Ottenkamp J, Voûte PA. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J. Clin. Oncol.* 2001;19(1),191–196
- [239] Smith A Lesley, Victoria R Cornelius, Christopher J Plummer, Gill Levitt, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer* 2010, 10:337
- [240] Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N et al. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol* 2010; 144: 3–15.
- [241] Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:2231–2247
- [242] Axel Schlitt, Karin Jordan, Dirk Vordermark, Jürgen Schwamborn et al. Cardiotoxicity and Oncological Treatments. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(10): 161–8
- [243] Tantawy AA, Elmasry OA, Shaaban M, Toaima DN, El Shahat AM. Radionuclide ventriculography detects early anthracycline cardiotoxicity in children with Hodgkin lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33(4):132-137.
- [244] Benvenuto GM, Ometto R, Fontanelli A, Fortunato A, Ruffini PA, Fosser V, Morandi P. Chemotherapy-related cardiotoxicity: new diagnostic and preventive strategies. *Ital Heart J* 2003;4(10):655-667.
- [245] 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(5):699-709.
- [246] Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60(5):277-300.
- [247] Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998;339(13):900-905.
- [248] Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AE. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3525-3533.
- [249] Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(8):809-16.
- [250] Axel Schlitt, Karin Jordan, Dirk Vordermark, Jürgen Schwamborn et al. Cardiotoxicity and Oncological Treatments. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(10): 161–8
- [251] Ewer MS, Lenihan DJ. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? *J Clin Oncol* 2008;26(8):1201-1203.
- [252] Morandi P, Ruffini PA, Benvenuto GM, Raimondi R, Fosser V. Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(4):323-334.
- [253] Morris PG, Chen C, Steingart R, Fleisher M, Lin N, Moy B, Come S, Sugarman S, Abbruzzi A, Lehman R, Patil S, Dickler M, McArthur HL, Winer E, Norton L, Hudis CA, Dang CT. 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(10):3490-3499.
- [254] Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL Jr, Sebag IA, Plana JC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wieggers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(8):809-816.
- [255] Auner HW, Tinchon C, Quehenberger F, Linkesch W, Sill H. Troponins in prediction of cardiotoxic effects. *Lancet* 2001;357(9258):808.
- [256] Ewer MS, Lippman SM: Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: Time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 23:2900-2902, 2005.
- [257] Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al: Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: New insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 23:7820-7826, 2005
- [258] Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, Bojic A, Bojic M, Schukro C, Ruhsam M, Hejna M, Schmidinger H. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26(32):5204-5212.
- [259] Cardinale D, Lamantia G, Cipolla CM. Troponin I and cardiovascular risk stratification in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3508.
- [260] Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C, Walters B, Shevtsov S, Pesant S, Clubb FJ, Rosenzweig A, Salomon RN, Van Etten RA, Alroy J, Durand JB, Force T. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006;(8):908-916. Epub 2006 Jul 23
- [261] Shankar SM, Marina N, Hudson MM, et al. Monitoring for Cardiovascular Disease Task Force of Children's Oncology Group. *Pediatrics* 2008;121:e387-396
- [262] Sherwood MW, Kristin Newby L. High-sensitivity troponin assays: evidence, indications, and reasonable use. *J Am Heart Assoc* 2014;3(1):e000403
- [263] Morris P.G., 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* 17 (2011) 3490–3499
- [264] Dimitriu AG. Utility of cardiac biomarkers study for the earlier diagnosis and follow-up of anthracyclines –induced cardiotoxicity in child. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements* 2010;2(1):31.

ANEXA 2:

SCURT REZUMAT

Tema abordată este de o mare actualitate prin importanța ei în practica clinică, deoarece cardiomiopatia indusă de antracicline influențează negativ prognosticul pacienților cu cancer tratați cu antracicline. Deoarece profilaxia cardiomiopatiei indusă de antracicline presupune diagnosticul acesteia și inițierea terapiei profilactice, eforturile actuale sunt direcționate spre diagnosticul precoce al formelor asimptomatice, aspect mai facil în formele cu debut precoce și extrem de dificil în formele tardive ale cardiomiopatiei.

Lucrarea de doctorat a fost prospectivă și a avut ca obiectiv identificarea unor parametri precoce ai cardiotoxicității prin evaluarea electrocardiografei de efort, ecocardiografiei 2D transtoracice și a markerilor biochimici ai citotoxicității (troponina cardiacă T) și disfuncției miocitare (NT-proBNP). Aceste investigații au fost efectuate la momentul inițierii chimioterapiei, la 3 și 6 luni. Analiza interimară la 3 luni față de momentul inițial a arătat la pacienții la care CIA a fost diagnosticată la 6 luni următoarele modificări semnificative: reducerea toleranței la testul de efort, apariția subdenivelării de segment ST la efort, creșterea dimensiunilor atriului stâng, apariția disfuncției diastolice de ventricul stâng, creșterea nivelelor plasmaticice ale hs-cTnT și ale NT-proBNP. Acest aspect sugerează un algoritm de diagnostic precoce al cardiotoxicității prin utilizarea informațiilor obținute prin metode accesibile în practica clinică.

SUMMARY

The theme approached is a considerably rest issue through its importance in clinical practice, as the anthracycline induced cardiomyopathy negatively influences the prediction in patients with cancer under treatment with anthracyclines. As the prophylaxis of the anthracyclines induced cardiomyopathy implies its diagnostic and the initiation of the prophylaxis therapy, the current efforts are oriented towards the early diagnostic of the asymptomatic forms, a simpler aspect in the case of forms with early start and extremely difficult in the late forms of the cardiomyopathy.

The PhD paper was prospective and had as objective the identification of some early parameters of the cardiotoxicity through the evaluation of the exercise electrocardiogram, 2D transthoracic echocardiography and of biochemical markers of the cytotoxicity (T cardiac troponine) and of the myocytes dysfunction (NT-proBNP). This investigation were performed at the initiation moment of the chemotherapy, at 3 and 6 months. The intermediary analysis at 3 months after the initial moment showed in patients who were diagnosed with AIC at 6 months, the following significant modifications: the decrease of the tolerance at the exercise stress test, the occurrence of the infraplacement of ST segment during exercise, the size increase of the left atrium, the occurrence of the diastolic dysfunction of the left ventricle, the increase of the plasma levels of the hs-cTnT and of the NT-proBNP. This aspect suggests an algorithm of early diagnostic of cardiotoxicity using the information through methods accessible in the clinic practice.

CURRICULUM VITAE – LIMBA ROMÂNĂ



Curriculum vitae Europass

Informații personale

Nume / Prenume	Bisoc, Alina
Adresă(e)	Brașov, România
E-mail(uri)	alina_bisoc@yahoo.com alina.bisoc@unitbv.ro
Naționalitate(-tăți)	română
Data nașterii	12 decembrie 1971
Sex	F

Locul de muncă vizat / Domeniul ocupațional

**Universitatea „Transilvania” Brașov, Facultatea de Medicină,
Departamentul Specialităților Medicale și Chirurgicale;
Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov, Clinica de Cardiologie II**

Experiența profesională

Perioada	2004-prezent
Funcția sau postul ocupat	Asistent universitar,
Activități și responsabilități principale	Universitatea „Transilvania” Brașov, Facultatea de Medicină, Catedra de Medicină Internă, Departamentul Specialităților Medicale și Chirurgicale.
Numele și adresa angajatorului	
Tipul activității sau sectorul de activitate	
	2010-prezent
	Medic primar cardiologie, medic primar medicină internă, Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov, Clinica de Cardiologie II
	2006-2009
	Medic rezident cardiologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov, Institutul de Boli Cardiovasculare „C. C. Iliescu” București
	1999-2004
	Medic rezident medicină internă, Spitalul Clinic Universitar de Urgență București
	1998-1999
	Medic stagiatar, Spitalul Municipal Brașov

Educație și formare

Perioada

Calificarea / diploma obținută

Disciplinele principale studiate /
competențe profesionale dobândite
Numele și tipul instituției de învățământ /
furnizorului de formare

Nivelul în clasificarea națională sau
internațională

2010-prezent

Studii doctorale- doctorand

Universitatea „Transilvania” Brașov, Domeniul Medicină

2013

Medic primar cardiologie

Universitatea „Transilvania” Brașov, Facultatea de Medicină

2010

Competență în Echografie vasculară,

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

2009

Competență în Echocardiografie,

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

2009

Medic primar medicină internă,

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

2009

Medic specialist cardiologie,

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

2006-2009

Rezidențiat cardiologie,

Universitatea „Transilvania” Brașov, Facultatea de Medicină

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

2005-2007

Master în Management și Politici Sanitare,

Universitatea „Transilvania” Brașov

2005

Departamentul pentru pregătirea personalului didactic,

Universitatea „Transilvania” Brașov

2004

Competență în Echografie Generală,

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

2004

Medic specialist medicină internă,

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

2001

Competență în Acupunctură,

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

1999-2004

Rezidențiat medicină internă,

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

1991-1997

Medicină Generală,

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București, Facultatea de Medicină

Aptitudini și competențe personale

Limba(i) maternă(e)

română

Limbă(i) străină(e) cunoscută(e)

engleză

Permis(e) de conducere

Permis conducere categoria B

CURRICULUM VITAE- ENGLISH



Europass Curriculum Vitae

Personal information

First name(s) / Surname(s)	Alina, Bisoc
Address(es)	Braşov, Romania
E-mail	alina_bisoc@yahoo.com alina.bisoc@unitbv.ro
Nationality	Romanian
Date of birth	12 th of December 1971
Gender	Female

Desired employment / Occupational field

**“Transilvania” University of Brasov – Faculty of Medicine,
Department of Medical and Surgical Specialties;
County Clinical Emergency Hospital of Brasov,
Cardiology II Department**

Work experience

Dates	2004 - present:
Occupation or position held	Assistant professor,
Main activities and responsibilities	“Transilvania” University of Braşov – Faculty of Medicine, Department of Medical and Surgical Specialties.
Name and address of employer	
Type of business or sector	
Dates	2010 – present:
Occupation or position held	Primary physician – internal medicine and cardiology
Main activities and responsibilities	County Clinical Emergency Hospital of Braşov, Cardiology II Department
Name and address of employer	
Type of business or sector	
Dates	2006 – 2009
Occupation or position held	Resident physician – Cardiology
Main activities and responsibilities	County Clinical Emergency Hospital of Braşov, “C. C. Iliescu” Institute of Cardiovascular Diseases from Bucharest
Name and address of employer	
Type of business or sector	
Dates	1999 – 2004
Occupation or position held	Resident physician – Internal medicine
Main activities and responsibilities	University Clinical Emergency Hospital of Bucharest
Name and address of employer	
Type of business or sector	
Dates	1998 – 1999
Occupation or position held	Intern physician
Main activities and responsibilities	Municipal Hospital of Braşov
Name and address of employer	
Type of business or sector	

Education and training	2010 – present
Dates	Medicine field, Doctorate studies
Title of qualification awarded	“Transilvania” University of Brasov
Principal subjects/occupational skills covered	2013
Name and type of organisation providing education and training	“Transilvania” University of Brasov – Faculty of Medicine, Primary physician – cardiology
Level in national or international classification	2010
	University of Medicine and Pharmacy “Carol Davila” Bucharest, Competence in Vascular Echography
	2009
	University of Medicine and Pharmacy “Carol Davila” Bucharest Competence in Echocardiography
	2009
	Primary physician – internal medicine University of Medicine and Pharmacy “Carol Davila” Bucharest
	2009
	Specialised physician in cardiology University of Medicine and Pharmacy “Carol Davila” Bucharest
	2006 -2009
	“Transilvania” University of Brasov – Faculty of Medicine University of Medicine and Pharmacy “Carol Davila” Bucharest Residency training in cardiology
	2005 – 2007
	Master’s in Management and Medical Policies “Transilvania” University of Braşov
	2005
	Teaching Staff Training Department, “Transilvania” University of Braşov
	2004
	University of Medicine and Pharmacy “Carol Davila” Bucharest Competence in General Echography
	2004
	Specialised physician – internal medicine University of Medicine and Pharmacy “Carol Davila” Bucharest
	2001
	University of Medicine and Pharmacy “Carol Davila” Bucharest Competence in Acupuncture
	1999 – 2004
	University of Medicine and Pharmacy “Carol Davila” Bucharest Internal medicine residency
	1991 – 1997
	General Medicine University of Medicine and Pharmacy “Carol Davila” Bucharest, Faculty of Medicine
Personal skills and competences	
Mother tongue(s)	Romanian
Other language(s)	English
Driving licence	Cat. B driver’s licence