

doi: 10.3897/bgcardio.28.e97523

КАРДИОТОКСИЧНОСТ В ХОДА НА И СЛЕД ОНКОЛОГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ – РОЛЯ НА КАРДИОМАГНИТНИЯ РЕЗОНАНС

Р. Петков¹, К. Генова²

¹Отделение по образна диагностика УМБАЛ "Софиямед"

²Клиника по образна диагностика, УМБАЛСМ "Н.И.Пирогов"

CARDIOTOXICITY DURING AND AFTER ONCOLOGICAL TREATMENT – ROLE OF CARDIO-MAGNETIC RESONANCE

R. Petkov¹, K. Genova²

¹Department of Imaging Diagnostics, UMBAL "Sofiamed"

²Clinic of Imaging Diagnostics, UMBALSM "N.I. Pirogov"

Резюме.

Целта на настоящата обзорна статия е да запознае практикуващите кардиолози с проявите на кардиотоксичност при пациенти на или след противотуморна терапия и с възможностите на кардиомагнитно-резонансната томография (КМРТ) при диагностицирането и проследяването на тези пациенти. Разгледани са дефинициите и класификацията на кардиотоксичността, свързана с противотуморно лечение, механизмите на увреждане на сърцето и съдовете при някои от основните групи противотуморни медикаменти и потенциалните КМРТ находки. Очертани са основните клинични ситуации, свързани с прояви на кардиотоксичност, при които КМРТ има или се очаква да има водеща роля..

Ключови думи:

кардиотоксичност, противотуморно лечение, кардиомагнитно-резонансна томография

Адрес

за кореспонденция:

д-р Радослав Петков, дм. Отделение по образна диагностика, УМБАЛ "Софиямед", бул. "Г. М. Димитров" № 16, 1797 София, e-mail: petkovrd@gmail.com

Abstract.

The purpose of this review article is to inform practicing cardiologists about the manifestations of cardiotoxicity in patients on or after antitumor therapy and about the potential of cardiac magnetic resonance imaging (CMR) in the diagnosis and follow-up of these patients. The definitions and classification of cardiotoxicity associated with antitumor treatment, the mechanisms of cardiac and vascular damage of some of the important groups of antitumor drugs, and the potential CMR findings are reviewed. The main clinical situations related to manifestations of cardiotoxicity in which CMR has or is expected to have a leading role are outlined.

Key words:

cardiotoxicity, antitumor therapy, cardiac magnetic resonance imaging

Address

for correspondence:

Radoslav Petkov, MD, PhD, Department of Imaging Diagnostics, "Sofiamed" UMBAL, 16, "G. M. Dimitrov" Blvd., BG – 1797 Sofia, e-mail: petkovrd@gmail.com

ВЪВЕДЕНИЕ

През последните две десетилетия станахме свидетели на забележителен напредък в медицинската онкология. Навлизането в рутинната клинична практика на нови групи лекарства като инхибиторите на имунна контролна точка (ИКТИ), протеазомните инхибитори, 2-ра и 3-та генерация тирозинкиназни

INTRODUCTION

Over the past two decades, we have witnessed remarkable advances in medical oncology. The introduction into routine clinical practice of new groups of drugs such as immune checkpoint inhibitors (ICIs), proteasome inhibitors, 2nd and 3rd generation tyrosine kinase inhibitors, endothelial growth

инхибитори, инхибиторите на ендотелния растежен фактор и HER2 прицелните терапии доведоха до значително подобряване на преживяемостта на пациентите със солидни и хематологични неоплазии. От друга страна, значителна част от тези нови терапии показват кардиотоксичност както в хода на клинични изпитвания, така и в ежедневната практика. Това, на фона на нарастващата честота на сърдечно-съдовите и онкологичните заболявания и заедно с известната кардиотоксичност на част от вече утвърдените антинеопластични медикаменти (напр. антрациклините, микротубулните инхибитори, някои антиметаболити), води до нарастваща честота на сърдечно-съдовите усложнения в хода на онкологичното лечение. Налице е остра нужда от ранна диагностика и лечение на тези потенциално фатални усложнения, както и от балансиран подход към превенцията им – подход, който да максимизира онкологичните ползи от лечението и същевременно да минимизира кардиологичния риск. На сравнително новата интердисциплинарна област в медицината – кардиоонкологията – се пада задачата да се модернизират съществуващите и да се валидират нови алгоритми за проследяване на пациентите, които получават потенциално кардиотоксично лечение, като се отчитат и проявите на кардиотоксичност, свързани с новите терапевтични стратегии в онкологията.

Образните методи, заедно със сърдечните биомаркери, са в основата на диагностиката на токсичната увреда на сърцето в хода на онкологичното лечение. 2D и 3D ехокардиографиите въпреки несъмнените си предимства имат и съществени ограничения, особено при идентифициране и характеризирание на тъканните промени в миокарда. Предвид ендотелотоксичността на ред противотуморни медикаменти и възможността от развитие на белодробна хипертония в хода или след приключване на онкологично лечение е важно да се следи функцията на десните сърдечни кухини, което е трудно само с помощта на ехокардиография. Кардиомагнитнорезонансната томография (КМРТ) с нейния мултипараметричен тъканен контраст и с доказани възможности за оценка на дясното сърце е ценно допълнение към арсенала на специалистите по образна диагностика при първоначална оценка и при проследяване на свързаната с онкологично лечение кардиотоксичност и в ред случаи може да е алтернатива на ехокардиографията. Нещо повече, възможността за оценка на микроструктурните промени в миокарда с помощта на т.нар. “нови” КМРТ техники (T1, T2 и T1ρ картиране) и на дискретните промени в миокардния контрактилитет с помощта на стрейн-КМРТ техниките (като “feature tracking”) обещава да обогати нашето разбиране за начина, по който антинеопластичното лечение уврежда миокарда и, косвено, за миокардната физиология. Настоящият обзор ще разгледа основните групи противотуморни лекарствени

factor inhibitors and HER2-targeted therapies have led to a significant improvement in the survival of patients with solid and diffuse neoplasms. On the other hand, a significant proportion of these new therapies exhibit cardiotoxicity both in the course of clinical trials and in daily practice. This, against the background of the increasing frequency of cardiovascular and oncological diseases and together with the known cardiotoxicity of some of the already established antineoplastic drugs (for example, anthracyclines, tubulin inhibitors, some antimetabolites), leads to an increasing frequency of cardiovascular complications in the course of oncological treatment. There is an urgent need for early diagnosis and treatment of these potentially fatal complications, as well as a balanced approach to their prevention – an approach that maximizes the oncological benefits of treatment while minimizing cardiac risk. The relatively new interdisciplinary field in medicine – cardio-oncology – is tasked with modernizing existing and validating new algorithms for the follow-up of patients receiving potentially cardiotoxic treatment, taking into account cardiotoxicity events associated with new therapeutic strategies in oncology.

Imaging methods, together with cardiac biomarkers, are the basis of the diagnosis of toxic damage to the heart in the course of oncological treatment. 2D and 3D echocardiography, despite its undoubted advantages, also have significant limitations, especially when identifying and characterizing tissue changes in the myocardium. Given the endothelial toxicity of a number of antitumor drugs and the possibility of developing pulmonary hypertension during or after oncological treatment, it is important to monitor the function of the right heart, which is difficult with echocardiography only. Cardiac magnetic resonance imaging (CMR) with its multiparametric tissue contrast and proven capabilities in the assessment of the right heart is a valuable addition to the imaging specialist's arsenal in the initial evaluation and follow-up of cardiotoxicity, related to antineoplastic therapies and in a number of cases may be alternative to echocardiography. Moreover, the possibility of assessing microstructural changes in the myocardium using so-called “new” CMR techniques (T1, T2 and T1ρ mapping) and discrete changes in myocardial contractility using strain-CMR techniques (such as “feature tracking”) promises to enrich our understanding of how antineoplastic treatment damages the myocardium and eventually of the myocardial physiology. The

средства и техният механизъм на действие, вкл. кардиотоксичност, и ще се опита да очертае областите, в които КМРТ носи или би могъл да донесе "добавена стойност" в кардиоонкологията.

ДЕФИНИЦИЯ И КЛАСИФИКАЦИЯ

Съгласно становището на Европейско дружество по кардиология (ESC) от 2016 г. като сърдечна дисфункция, свързана с противотуморно лечение (СДСПЛ), се определя редукция на фракцията на изтласкване (ФИ) под 50% или редукция на ФИ с над 10%, сравнено с първоначалното изследване [1, 2]. Редица проучвания показваха, че промяната на глобалния лонгитудинален стрейн (ГЛС) има по-добра прогностична стойност като маркер на левокамерна дисфункция сравнено с ФИ при пациенти със и без онкологична патология [3, 4]. Трябва да се има предвид също така, че кардиотоксичността при някои противотуморни лекарства може да се прояви без редукция на ФИ. Например при 38% от пациентите с кардиотоксичност в хода на лечение с ИКТИ ФИ може да бъде запазена за дълъг период от време [5]. Така ГЛС също е включен в дефиницията за СДСПЛ, като ESC определя редукция от 15% спрямо първоначалното изследване като индикативна за кардиотоксичност. Следва да се отбележи, че съществува известна разлика в критериите за кардиотоксичност в различните ръководства и позиции и в критериите, използвани в различни проучвания. Опит за хармонизиране на критериите и дефинициите е направена в актуалните препоръки относно кардиоонкология, публикувани от ESC в сътрудничество с Европейската асоциация по хематология (ЕНА), Европейското дружество по терапевтична радиология и онкология (ESTRO) и Международното дружество по кардиоонкология (IC-OS) [6]. Критериите на някои групи и организации са посочени в табл. 1.

Напоследък се поставя въпроса доколко широко използваната класификацията на СДСПЛ като тип I ("миокардна увреда") и тип II ("миокардна дисфункция") има смисъл [7, 8]. Предложена от Ewer през 2005 г. тази класификация цели да разграничи добре познатата към момента, иреверзибилна и доза-зависима кардиотоксичност, свързана с антрациклиново лечение ("миокардна увреда") от сравнително новостановената към онзи момент кардиотоксичност, свързана с HER-2 таргетните терапии, на първо място с trastuzumab [9]. За последната първоначално се смята, че е по-рядка, не зависи от дозата и е реверзибилна, като след прекратяване на лечението систолната функция се възстановява до изходното състояние ("миокардна дисфункция"). Натрупаните впоследствие данни обаче показват, че макар и с несъмнено различен механизъм, предизвиканата от trastuzumab кардиотоксичност не е рядка, нито е реверзибилна във всички случаи [10, 11, 12]. С разширяването на

aim of this review is to revisit the main groups of antitumor drugs and their mechanism of action, including cardiotoxicity, and to try to outline the areas in which CMR brings or could bring "added value" to cardio-oncology.

DEFINITION AND CLASSIFICATION

According to the position statement on behalf of the European Society of Cardiology (ESC) from 2016, a reduction in the ejection fraction (EF) below 50% or a reduction of the EF of more than 10% compared to the baseline examination is defined as cancer therapy-related cardiac dysfunction (CTRCD) [1, 2]. A number of studies have shown that change in global longitudinal strain (GLS) has a better prognostic value as a marker of left ventricular dysfunction compared to EF in patients both with and without oncological pathology [3, 4]. It should also be kept in mind that cardiotoxicity with some anticancer drugs can occur without a reduction in EF. For example, in 38% of patients with cardiotoxicity during ICI treatment, EF can be preserved for a long period of time [5]. Thus, GLS is also included in the definition of CTRCD, with the ESC defining a reduction of 15% from the baseline as indicative of cardiotoxicity. Of note, there is some variation in the criteria for cardiotoxicity in different guidelines and positions and in the criteria used in different studies. An attempt to harmonize criteria and definitions has been made in the current guidelines on cardio-oncology, published by the European Society of Cardiology in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Society of Cardio-oncology (IC-OS) [6]. The criteria of some groups and organizations are listed in Table 1.

Recently, it has been questioned whether the widely used classification of CTRCD as type I ("myocardial injury") and type II ("myocardial dysfunction") makes sense [7, 8]. Proposed by Ewer in 2005, this classification aims to distinguish the now well-known, irreversible and dose-dependent cardiotoxicity associated with anthracycline treatment ("myocardial injury") from the relatively newly identified cardiotoxicity associated with HER-2 targeted therapies, primarily with trastuzumab [9]. The latter was initially thought to be rarer, dose-independent and reversible, with systolic function returning to baseline after discontinuation of treatment ("myocardial dysfunction"). However, subsequently accumulated data indicate that, although induced by a undoubtedly different mechanism, trastuzumab-induced car-

спектъра от противотуморни медикаменти в арсенала на медицинската онкология все по-често се наблюдават СДСПЛ с различна клиника и механизъм. Като пример могат да се посочат ИКТИ индуциран автоимунен миокардит или съдова дисфункция, предизвикана от инхибитори на рецепторите за съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF), и на свързаната с тях тирозинкиназа (VEGF-рецепторни и VEGF-тирозинкиназни инхибитори). Несъмнено е, че в близко бъдеще ще се наложи дълбока ревизия на класификацията. Всъщност първите стъпки в тази посока вече са направени. Например, Евпореиското дружество по кардиология разглежда ИКТИ индуцирания автоимунен миокардит като отделна категория кардиотоксичност в актуалните си препоръки [6].

diotoxicity is neither rare nor reversible in all cases [10, 11, 12]. With the expansion of the spectrum of anti-tumor drugs in the arsenal of medical oncology, CTRCD with a different clinic and mechanism will be observed. These include ICI-induced autoimmune myocarditis or vascular dysfunction caused by inhibitors of vascular endothelial growth factor (VEGF) tyrosine kinase inhibitors, to name a few. There is no doubt that a deep revision of the classification will be necessary in the near future. In fact, the first steps in this direction have already been taken. For example, the European Society of Cardiology considers ICI-induced autoimmune myocarditis as a separate category of cardiotoxicity in its current guidelines [6].

Таблица 1. Разлики в използваните критерии за кардиотоксичност [1]

Table 1. Differences in cardiotoxicity criteria among various groups and institutions [1]

	ESC	EACVI/ASE	ESMO/CREC	ASCO	CTCAE	FDA
Гранична стойност на ФИ EF	< 50%	< 53%	< 55%	< 55%	< 50%	
Абсолютна редукция на ФИ EF absolute reduction	> 10% спрямо изходната стойност	> 10% спрямо изходната стойност	≥ 5% до под 55% със симптоми и ≥ 10% до под 55% без симптоми		2-ра степен: ФИ в покой 40-50%; 10-19% намаление спрямо изходната стойност 3-та степен: ФИ в покой 20-39%; > 20% намаление спрямо изходната стойност 4-та степен: ФИ в покой < 20%	> 20% намаление, ако изходната стойност е нормална, > 10% намаление, ако изходната стойност е под нормата
ГЛС GLS	Намаление > 15% спрямо изходната стойност	Намаление > 15% спрямо изходната стойност	≥ 5% to below 55% with symptoms and ≥ 10% to below 55% without symptoms	Намаление > 15% спрямо изходната стойност	Grade 2: EF at rest 40-50%; 10-19% decrease compared to baseline value 3rd grade: EF at rest 20-39%; > 20% decrease from baseline 4th degree: EF at rest < 20%	> 20% decrease if baseline is normal, > 10% decrease if baseline below normal
	Reduction > 15% compared to baseline value	Reduction > 15% compared to baseline value		Reduction > 15% compared to baseline value		

Съкращения: // Abbreviations: ASCO – American Society of Clinical Oncology; ASE – American Society of Echocardiography; CREC – Cardiac Review and Evaluation Committee; CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events (US Departments of Health and Human Services); EACVI – European Association of Cardiovascular Imaging; ESC – European Society of Cardiology; ESMO – European Society of Medical Oncology; FDA – US Food and Drug Administration

ОЦЕНКА НА РИСКА ОТ КАРДИОТОКСИЧНОСТ

Ред фактори влияят на вероятността за поява на СДСПЛ [1] (табл. 2). От страна на пациента и с най-голяма тежест са на първо място възрастта и съпътстващите сърдечно-съдови рискови фактори и заболявания (заседнал начин на живот, хипертония, инсулинова резистентност, дислипидемия, затлъстяване, тютюнопушене, диабет, коронарна или периферна артериална болест, сърдечна недостатъчност). Пациентите с понижена (50-54%) ФИ преди началото на лечението, както и тези с анамнеза за предходно противотуморно лечение също са с повишен риск [13, 14]. Факторите, свързани с терапията, имат относително по-малка тежест, като при пациенти на монотерапия рискът е най-нисък. Рискът от кардиотоксичност се повишава при лечение с комбинация от препарати, особено при едновременно прилагане, както и при комбинирана лъче-химиотерапия. Някои медикаменти, VEGF рецепторните и тирозинкиназни инхибитори, са свързани с по-висок риск от кардиотоксичност, в сравнение с други.

ASSESSMENT OF THE RISK OF CARDIOTOXICITY

A number of factors influence the probability of the occurrence of CTRCD [1] (Table 2). On the patient side, age and concomitant cardiovascular risk factors and diseases (sedentary lifestyle, hypertension, insulin resistance, dyslipidemia, obesity, smoking, diabetes, coronary or peripheral artery disease, heart failure) are most important. Patients with a reduced (50-54%) EF before the initialization of the therapy, as well as those with a history of prior antitumor treatment, are also at increased risk [13, 14]. Factors related to therapy have relatively less weight, with monotherapy patients being exposed to the lowest risk. The risk of cardiotoxicity increases with treatment with a combination of drugs, especially with simultaneous administration, as well as with combined radiation-chemotherapy. Certain medications, for example VEGF-related tyrosine kinase inhibitors, are associated with a higher risk of cardiotoxicity per se, compared to others.

Таблица 2. Рискови фактори за поява на кардиотоксичност в хода на противотуморно лечение [1]
Table 2. Risk factors for the occurrence of cardiotoxicity during antitumor treatment [1]

Фактори, свързани с терапията Therapy-related factors	Фактори, свързани с пациента Patient-related factors
Нисък риск Ниска доза антрациклини (doxorubicin < 200 mg/m ² , epirubicin < 300 mg/m ²), липозомни формули Trastuzumab без антрациклини	Възраст >18 и <50 години
Low risk Low dose anthracyclines (doxorubicin < 200 mg/m ² , epirubicin < 300 mg/m ²), liposomal formulations Trastuzumab without anthracyclines	Age >18 and <50 years
Среден риск Средна доза антрациклини (doxorubicin 200-400 mg/m ² , epirubicin 300-600 mg/m ²) Trastuzumab след антрациклини VEGF тирозинкиназни инхибитори Второ и трето поколение Bcr-Abl тирозинкиназни инхибитори Протеазомни инхибитори Комбинация от инхибитори на имунната контролна точка	Възраст 50-64 години 1-2 сърдечно-съдови рискови фактора (хипертония, дислипидемия, затлъстяване, тютюнопушене и т.н.)
Medium risk Medium dose anthracyclines (doxorubicin 200-400 mg/m ² , epirubicin 300-600 mg/m ²) Trastuzumab after anthracyclines VEGF tyrosine kinase inhibitors Second and third generation Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors Proteasome inhibitors Combination of immune checkpoint inhibitors	Age 50-64 years 1-2 cardiovascular risk factors (hypertension, dyslipidemia, obesity, smoking, etc.)
Висок риск Едновременно прилагане на Trastuzumab и антрациклини Висока доза антрациклини (doxorubicin > 400 mg/m ² , epirubicin > 600 mg/m ²) Средна доза антрациклини, комбинирани с облъчване на левия хемиторакс Повишен тропонин след лечение с антрациклини, преди HER2 таргетна терапия Високодозна (≥ 30 Gy) радиотерапия при включване на сърцето в полето на облъчване VEGF тирозинкиназни инхибитори след предходно лечение с антрациклини	Възраст ≥65 години > 2 сърдечно-съдови рискови фактора, диабет Известна сърдечно-съдова болест (коронарна болест, периферна артериална болест, кардиомиопатия, тежка клапна болест, сърдечна недостатъчност) Редуцирана или долногранична ФИ преди началото на лечението Предходно лечение за карцином
High risk Concomitant administration of Trastuzumab and anthracyclines High dose of anthracyclines (doxorubicin >400 mg/m ² , epirubicin >600 mg/m ²) Medium dose anthracyclines combined with radiation to left hemithorax Elevated troponin after anthracycline treatment, before HER2-targeted therapy High-dose (≥30 Gy) radiotherapy when involving the heart in the field of irradiation VEGF tyrosine kinase inhibitors after prior anthracycline treatment	Age ≥65 years >2 cardiovascular risk factors Diabetes Known cardiovascular disease (coronary artery disease, peripheral artery disease, cardiomyopathy, severe valvular disease, heart failure) Reduced or subthreshold EF before initiation of treatment Prior treatment for carcinoma

ПРОТИВОТУМОРНИ МЕДИКАМЕНТИ, ВЕРОЯТНИ МЕХАНИЗМИ НА КАРДИОТОКСИЧНОСТ, КМРТ НАХОДКИ

Антрациклини

Антрациклините (doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin и др) са смятани за едни от най-ефективните противотуморни средства и използват като медикаменти от първа линия при множество солидни и хематологични неоплазии. Антрациклините интеркалират между базите на ДНК, като по този начин инхибират топоизомераза II β , предотвратяват религирането на двойната спирала и водят до апоптоза; антрахиноновата компонента на молекулата им в присъствието на редуктивни ензими генерира свободни радикали, които допълнително увреждат ДНК [15, 16].

Въпреки че кардиотоксичността, свързана с антрациклините, е най-добре проучена, детайлните й механизми все още не са докрай изяснени. Смята се, че основна роля за увреждане на кардиомиоцитите играе оксидативния стрес; инхибирането на топоизомераза II β , нарушаването на метаболизма на желязото и потискането на експресията на GATA4 също имат принос [16, 17]. Напоследък внимание се обръща и на увреждането на други клетъчни компоненти на сърцето в хода на антрациклиновата терапия - на първо място на популацията кардиомиоцитни прекурсори, но също и на фиброброblastите и ендотелните клетки.

Най-често наблюдаваната форма на СДСПЛ при лечение с антрациклини е ранната (до една година след началото на терапията) или късната (повече от една година след началото на терапията), доза-зависима хронична кардиотоксичност [17] с клиника на прогресираща, резистентна на лечение дилатативна кардиомиопатия. Освен редуцираната ФИ и намаления стрейн [16, 18] КМРТ демонстрира прогресираща редукция на миокардната маса [16, 19, 20], която често предшества увреждането на систолната функция и е независимо асоциирана с влошаване на сърдечната недостатъчност и сърдечна смърт [20]. Развиващата се в хода на заболяването миокардна фиброза се демонстрира с дифузно късно усилване в миокарда [20], а нативното и постконтрастното T1 картиране показват пролонгиране на T1 релаксацията и увеличаване на екстрацелуларния обем [16, 21]. По-рядко се наблюдава остра кардиотоксичност с редукция на миокардния контрактилитет, която настъпва в първите две седмици от лечението, понякога дори след единична доза. Механизмът на миокардна увреда при тези пациенти остава неясен, но е възможно да наподобява стрес-индуцираната кардиомиопатия. При част от тези пациенти КМРТ демонстрира подобни сегментни смущения в кинетиката. Миокардната увреда при тази форма на кардиотоксичност обикновено е реверзибилна.

ANTITUMOR DRUGS, SUSPECTED MECHANISMS OF CARDIOTOXICITY, MRI FINDINGS

Anthracyclines

Anthracyclines (doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin, etc.) are considered one of the most effective antitumor drugs and are used as first-line drugs in many solid and diffuse neoplasias. Anthracyclines intercalate between DNA bases, thereby inhibiting topoisomerase II β , preventing religation of the double helix, and leading to apoptosis; the anthraquinone component of their molecule in the presence of reductive enzymes generates free radicals that further damage DNA [15, 16].

Although anthracycline-related cardiotoxicity is the best studied, its detailed mechanisms are still not fully understood. Oxidative stress is thought to play a major role in cardiomyocyte damage; inhibition of topoisomerase II β , disruption of iron metabolism, and suppression of GATA4 expression also contribute [16, 17]. Recently, attention has also been paid to the damage to other cellular components of the heart during anthracycline therapy - primarily to the cardiomyocyte precursor population, but also to fibroblasts and endothelial cells.

The most frequently observed form of CTRCD in treatment with anthracyclines is early (up to one year after the start of therapy) or late (more than one year after the start of therapy), dose-dependent chronic cardiotoxicity [17] with a progressive, resistant to treatment dilated cardiomyopathy. In addition to reduced EF and reduced strain [16, 18], CMR demonstrates a progressive reduction in myocardial mass [16, 19, 20] that often precedes impairment of systolic function and is independently associated with worsening of heart failure and cardiac death [20]. Myocardial fibrosis that develops during the course of the disease is demonstrated by diffuse late enhancement in the myocardium [20], and native and post contrast T1 mapping show prolongation of T1 relaxation and an increase in extracellular volume [16, 21]. Rarely, acute cardiotoxicity with a reduction in myocardial contractility is observed, which occurs in the first two weeks of treatment, sometimes even after a single dose. The mechanism of myocardial injury in these patients remains unclear but possibly resembles stress-induced cardiomyopathy. In some of these patients, CMR demonstrated similar segmental disturbances in kinetics. Myocardial damage in this form of cardiotoxicity is usually reversible.

HER2 таргетни терапии

HER2 рецепторът и свързаната с него тирозинкиназа активират множество сигнални вериги в клетката; интересно, но към момента лиганд за рецептора не е идентифициран. Повечето от тези вериги потискат апоптозата, така че блокирането им има проапоптотичен ефект. Блокирането може да стане на ниво рецепторен домейн или на ниво ензим; за блокирането на рецептора се използват моноклонални антитела (trastuzumab, pertuzumab), а за инхибирането на тирозинкиназната активност – малки молекули (напр. lapatinib) [15]. Свъръхекспресия на HER2 се наблюдава при множество неоплазии; таргетирането му се използва в неoadювантен/адювантен план и като лечение от първа или последваща линия, напр. при HER2-позитивен рак на гърдата, при рак на стомаха, при белодробен аденокарцином, при някои гинекологични карциноми.

Кардиотоксичността на HER2 таргетните терапии, на първо място на trastuzumab, също е добре описана. Честотата на СДСПЛ при това лечение в комбинация с антрациклини варира от 4,0 до 18,6% за понижена левокамерна ФИ и от 0,4 до 4,1% за тежка сърдечна недостатъчност. Кардиотоксичността при самостоятелно лечение с trastuzumab е значително по-малка, като честотата на понижена ФИ на лявата камера и тежка сърдечна недостатъчност са съответно 3,2 и 0,5%. Смята се, че кардиотоксичността на HER2 таргетните терапии се дължи не на директно ултраструктурно увреждане на кардиомиоцитите, а на изключването на цитопротективните каскади, които се активират от HER2 рецептора [22]. Това прави кардиомиоцитите уязвими към токсичността на други медикаменти (напр. антрациклини) или към увеличено тензионно обременяване. Тази хипотеза е в съзвучие с наблюденията относно честотата на СДСПЛ при самостоятелно и при комбинирано лечение, както и с наблюденията за по-високата честота на кардиотоксичност на тези медикаменти при пациенти с предшестващи сърдечно-съдови заболявания [13, 14].

Според първоначалните наблюдения клиничните прояви на кардиотоксичност при лечение с trastuzumab, pertuzumab или lapatinib – от асимптомна редуция на ФИ на лявата камера до тежка сърдечна недостатъчност – се появяват рано и са реверзибилни, като отзвучават след прекъсване на лечението [14, 16, 23]. Наред с редуцията на ФИ, КМРТ при тези пациенти показва намален лонгитудинален и циркулярен стрейн. Jordan и сътр. отбелязват редуция на циркулярния стрейн, оценен с КМРТ, 3 месеца след началото противотуморната терапия [24]. Интересно в тяхното проспективно проучване (101 пациенти) е силното асоцииране на редуцията на стрейна с намаляване на преднатоварването (понижен краен диастолен обем), сравнено с изходните стойности. Авторите интерпретират това по-скоро като следствие на намален вътресъдов

HER2 Targeted Therapies

HER2 receptor and the tyrosine kinase, bound to it activate multiple signaling chains in the cell; interestingly, at present no ligand for the receptor has been identified. Most of these chains suppress apoptosis, so blocking them has a pro-apoptotic effect. Blocking can occur at the receptor domain level or at the enzyme level; monoclonal antibodies (trastuzumab, pertuzumab) are used to block the receptor, and small molecules (e.g., lapatinib) to inhibit tyrosine kinase activity [15]. HER2 overexpression is observed in multiple neoplasms and its targeting is adjuvant/neoadjuvant, first-line or subsequent therapy in HER2-positive breast cancer, in gastric cancer, in lung adenocarcinoma, to name a few.

The cardiotoxicity of HER2-targeted therapies, primarily trastuzumab, is also well reported. The incidence of CTRCD with this treatment ranges from 4.0 to 18.6% for reduced left ventricular EF and from 0.4 to 4.1% for severe heart failure, when used in combination with anthracyclines. Cardiotoxicity with trastuzumab alone is significantly less frequent, with rates of decreased left ventricular systolic function and severe heart failure of 3.2 and 0.5%, respectively. It is believed that the cardiotoxicity of HER2-targeted therapies is not due to direct ultrastructural damage to cardiomyocytes, but to the exclusion of the cytoprotective cascades that are activated by the HER2-receptor [22]. This makes cardiomyocytes vulnerable to the toxicity of other drugs (eg, anthracyclines) or to increased tension loading. This hypothesis is consistent with the observations regarding the incidence of CTRCD with HER2-targeted therapies as monotherapy and in combination with other drugs, as well as with the observations regarding the higher incidence of cardiotoxicity of these drugs in patients with preexisting cardiovascular disease [13, 14].

According to initial observations, clinical manifestations of cardiotoxicity with treatment with trastuzumab, pertuzumab, or lapatinib – from asymptomatic reduction in left ventricular EF to severe heart failure – occur early and are reversible, resolving after discontinuation of treatment [14, 16, 23]. Along with the reduction in EF, MRI in these patients showed reduced longitudinal and circumferential strain. Jordan et al noted a reduction in circular strain assessed by CMR three months after initiation of antitumor therapy [24]. Of note, their prospective study (101 patients) shows a strong association of strain reduction with preload reduction (reduced end-diastolic volume) compared to baseline values. The authors

обем (дехидратация), без обаче да изключват еднозначно диастолна дисфункция с намален къмплайънс на стената на лявата камера, и препоръчват промените в стрейна и промените в обемите на камерите да се разглеждат заедно.

По-нови данни обаче поставят под въпрос ранната проява и реверзибилността на кардиотоксичните ефекти на HER2 таргетните терапии. Ред проучвания [10, 25, 26] установяват значително по-висока честота на хронична сърдечна недостатъчност при пациенти, лекувани с trastuzumab, включително като монотерапия. Особено интересни са данните, публикувани от Chavez-MacGregor и сътр. [25]. Тяхното проучване обхваща пациенти над 66 години, с висока честота на сърдечно-съдова коморбидност, и косвено потвърждава хипотезата за индиректния кардиотоксичен ефект на HER2 таргетните терапии – посредством намаляване на толерантността на миокарда към увеличено пред- или следнатоварване. При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност след лечение с trastuzumab, pertuzumab или lapatinib KMPT обикновено демонстрира дилатативна кардиомиопатия с редукция на миокардната маса и развитие на миокардна фиброза. T1 и T1ρ картирането показват увеличен екстрацелуларен обем, свързан с фиброзата. Към момента не е наблюдавана кардиотоксичност, свързана с лечение с neratinib [22, 26].

Тирозин кинази инхибитори (TKI)

VEGF рецепторни и тирозинкиназни инхибитори – инхибитори на ангиогенезата

VEGF (VERF-A, VERF-B, VERF-C, VERF-D и PIGF) са група хомодимер-гликопротеини, секретирани от различни клетки в човешкото тяло, вкл. от туморните, и са лиганди за семейство рецептор-зависими тирозинкинази (VEGF рецептори) [27]. Активирането на рецепторите отключва биохимични каскади, които стимулират пролиферацията и миграцията, потискат апоптозата на ендотелните клетки и повишават пермеабилитета на съдовете (VEGFR2) или, в зависимост от условията, потискат или стимулират ангиогенезата (VEGFR1 и VEGFR3). Блокирането на тези метаболитни вериги води до потискане на неоангиогенезата в туморите, до исхемия и в крайна сметка до клетъчна смърт. Както при HER2, инхибирането може да стане както на ниво лиганд и рецептор (моноклонални антитела и псевдорецептори), така и на ниво тирозинкиназна активност (малки молекули) [15]. Ред медикаменти са одобрени към момента (напр. анти-VEGF антитяло, антирецепторно антитяло bevacizumab, рецептор-капан aflibercept и инхибиторите на тирозинкиназната активност ramucirumab, sorafenib, sunitinib, vatalanib и др.) и се използват като терапия от първа и последващи линии при карциноми от гастроинтес-

interpret this more as a consequence of reduced intravascular volume (dehydration), without, however, definitively ruling out a diastolic dysfunction due to reduced compliance of the left ventricular wall, and recommend that changes in strain and changes in ventricular volumes be interpreted together.

However, more recent data question the early onset and reversibility of the cardiotoxic effects of HER2-targeted therapies. A number of studies [10, 25, 26] found a significantly higher incidence of chronic heart failure in patients treated with trastuzumab, including as monotherapy. Of particular interest are the data published by Chavez-MacGregor et al [25]. Their study includes patients over 66 years of age, with a high frequency of cardiovascular comorbidity, and indirectly confirms the hypothesis of the indirect cardiotoxic effect of HER2-targeted therapies – by reducing myocardial tolerance to increased pre- or afterload. In patients with chronic heart failure after treatment with trastuzumab, pertuzumab, or lapatinib, MRI usually demonstrates dilated cardiomyopathy with reduction in myocardial mass and development of myocardial fibrosis. T1 and T1ρ mapping show increased extracellular volume associated with fibrosis. Cardiotoxicity associated with neratinib has not been observed to date [22, 26].

Tyrosine kinase inhibitors (TKIs)

Inhibitors of receptors for vascular endothelial growth factor (VEGF) and associated tyrosine kinases – inhibitors of angiogenesis

VEGF (VERF-A, VERF-B, VERF-C, VERF-D and PIGF) are a group of homodimers- glycoproteins secreted by various cells in the human body, including tumor cells, and are ligands for a family of receptor-dependent tyrosine kinases (VEGF-receptors) [27]. Activation of the receptors triggers biochemical cascades that stimulate proliferation and migration, suppress endothelial cell apoptosis and increase vessel permeability (VEGFR2) or can, depending on the conditions, suppress or stimulate angiogenesis (VEGFR1 and VEGFR3). Blockade of these metabolic circuits leads to suppression of neo angiogenesis in tumors, ischemia and, ultimately, cell death. As with HER2, inhibition can occur both at the ligand and receptor level (monoclonal antibodies and pseudo receptors) and at the level of tyrosine kinase activity (small molecules) [15]. A number of drugs are currently approved (e.g., anti-VEGF antibody, anti-receptor antibody bevacizumab, receptor-trap aflibercept, and the tyrosine kinase activity inhibitors ramucirumab, sorafenib, sunitinib, vatalanib, and others) and are used as first- and subsequent-line therapy in carcinomas of the gastrointestinal tract,

тиналния тракт, при бъбречноклетъчен карцином, при различните хистологични варианти на белодробния карцином, при гинекологични карциноми и дори при глиобластом.

Механизмите на кардиотоксичност, свързана с VEGF-ТКИ, са разнообразни. Смята се, че блокирането на свързаната с VEGF метаболитна каскада потиска контрактилитета на миокарда поради инхибиране на свързаната по веригата фосфорилаза С. Друг механизъм е апоптоза на кардиомиоцитите поради "колатерално" инхибиране на други кинази. Голямо значение има и увреждането на коронарните артерии и на миокардната микроциркулация поради вазоспазм, *in situ* тромбози, ускоряване на атеросклерозата, разреждане на капилярите, както и увреждането на периферните и белодробните съдове с развитие съответно на артериална и белодробна хипертония.

Честотата на СДСПЛ при лечение с инхибитори на ангиогенезата остава неясна. В метаанализ, който обхваща над 10 000 пациенти, Ghatalia и сътр. установяват субклинична систолна дисфункция на лявата камера при 2,4% от пациентите и симптоматична сърдечна недостатъчност при 1,2%. Резултатите от включените 21 проучвания обаче варират силно, като в някои от тях кардиотоксичност се наблюдава при до 19% от случаите [28]. Друг голям метаанализ (72 проучвания) показва повишен риск от миокарден инфаркт при лечение VEGF-ТКИ – до 3,54 пъти по-висок от този в контролната група. Абсолютната честота на инфаркта обаче остава ниска [29]. По-често наблюдавани странични ефекти са артериалната и белодробната хипертония, като новопоявила се или влошаване на вече диагностицирана хипертония се наблюдава до 80% от случаите [29]. Приема се, че СДСПЛ, свързани с VEGF-ТКИ, настъпват рано в хода на лечението, често по време на първия цикъл, и са реверзибилни [30].

При пациенти на лечение с инхибитори на ангиогенезата КМРТ може да покаже, наред с редукцията на ФИ, интересни тъканни промени в миокарда. Скорошно проучване наблюдава дифузна тъканна хипоперфузия; според авторите миокардният кръвоток в покой намалява с 18%, докато кръвотокът при стрес-перфузия (аденозин) остава непроменен. Друго интересно наблюдение е намаляването на времето за T1 релаксация и на екстрацелуларния обем в сравнение с изходните стойности [31]. Това е в съзвучие с резултатите от ендомиокардна биопсия при пациенти с СДСПЛ на фона на лечение със sunitinib, публикувани в по-ранно проучване; при тях се наблюдава миокардна хипертрофия, но няма едем и фиброза [32]. Възможностите на КМРТ при оценка на дясната камера определя водещата му роля при начална оценка и проследяване на VEGF-ТКИ индуцирана белодробна хипертония [33].

in renal cell carcinoma, in various variants of lung carcinoma, in gynecologic malignancies and even in glioblastoma.

The mechanisms of cardiotoxicity associated with VEGF-TKIs are diverse. Blockade of the VEGF-related metabolic cascade is thought to suppress myocardial contractility due to inhibition of phosphorylase C, linked along the metabolic chain. Another mechanism is cardiomyocyte apoptosis due to "collateral" inhibition of other kinases. Damage to coronary arteries and myocardial microcirculation due to vasospasm, *in situ* thrombosis, acceleration of atherosclerosis and rarefaction of capillaries is also of great importance, as is damage to peripheral and pulmonary vessels with arterial and pulmonary hypertension.

The incidence of CTRCD in treatment with angiogenesis inhibitors remains unclear. In a meta-analysis that included more than 10,000 patients, Ghatalia and collaborators found subclinical left ventricular systolic dysfunction in 2.4% of patients and symptomatic heart failure in 1.2%. However, the results of the included 21 studies varied widely, with some showing cardiotoxicity in up to 19% of cases [28]. Another large meta-analysis (72 studies) showed an increased risk of myocardial infarction with VEGF-TKI treatment, up to 3.54 times higher than in the control group, though the absolute incidence remains low [29]. A more commonly observed side effect is arterial and pulmonary hypertension, with new onset or worsening of already diagnosed hypertension occurring in up to 80% of cases [29]. VEGF-TKI-related CTRCD are believed to occur early in the course of treatment, often during the first cycle, and are reversible [30].

In patients treated with angiogenesis inhibitors, along with the reduction of EF, CMR can show intriguing tissue changes in the myocardium. A recent study observed diffuse tissue hypoperfusion; according to the authors, resting myocardial blood flow decreased by 18% from the baseline, while stress-perfusion blood flow (adenosine) remained unchanged. Another interesting observation in this study was the decrease in T1 relaxation time and extracellular volume compared with baseline values [31]. This is in agreement with the results of endomyocardial biopsy in patients with CTRCD treated with sunitinib, published in an earlier study; they have myocardial hypertrophy, but no edema or fibrosis [32]. The capabilities of CMR in the evaluation of the right ventricle determine its leading role in the initial evaluation and follow-up of VEGF-TKI induced pulmonary hypertension [33].

Инхибитори на тирозин киназите, кодирани от Bcr-Abl1 гена

Bcr-Abl1 е "хибриден" ген, получен при реципрочна транслокация между 9-а и 22-ра хромозома – т.нар. "филадельфийска хромозома", [t(9;22)(q34;q11)]. Различните варианти на гена се експресират при хронична миелоидна левкемия и остра лимфоидна левкемия. Кодираният от тях трансмембранен протеин функционира като тирозинкиназа, без обаче да има оформен рецепторен домейн и съответен лиганд. Кодираният от Bcr-Abl тирозин киназа не се поддава на автоинхибиране и е постоянно "активна". Сигналните каскади, които стартира, водят до неконтролирана клетъчна пролиферация, потискане на апоптозата и нарушаване на процеса на репарация на ДНК. Тъй като хибридният протеин, кодиран от Bcr-Abl, няма рецепторен домейн, потискането на активността му посредством антирецепторни и антилигандни моноклонални антитела е невъзможно. Инхибирането става посредством малки молекули на ниво тирозинкиназна активност [15]. Към момента са одобрени повече от 50 медикамента от първо (imatinib), второ (dasatinib, nilotinib, bosutinib) и трето (ponatinib) поколение [34]. ТКИ са лечение от първа линия при хронична миелоидна левкемия и острата лимфоидна левкемия. Поради "коллатералното" потискане на ред други тирозинкинази (FLT, FGFR, PDGFR, VEGFR и др.), ТКИ са ефективни и се използват като лечение от първа или последващи линии при ред други неоплазми (недребноклетъчен белодробен карцином, ГИСТ и т.н.) [34].

Механизмите на кардиотоксичност при Bcr-Abl1-ТКИ са подобни на тези при VEGF-ТКИ. "Коллатералното" инхибиране на други кинази (напр. AKT и ERK) и на свързаните с тях антиапоптотични сигнални вериги води до апоптоза на кардиомиоцитите [35, 36]. С подобен механизъм се обяснява и наблюдаваната вазотоксичност, като тук се намесва и повишена експресия на проатерогенни повърхностни адхезивни рецептори [37, 38]. Смята се, че Bcr-Abl1-ТКИ от трето поколение (ponatinib) потискат директно миокардния контрактилитет [33, 38].

Честотата на СДСПЛ при лечение с Bcr-Abl1-ТКИ варира в зависимост от медикамента, като най-висока е при ponatinib. В хода на 5-годишното проследяване на пациентите от проучването PACE (фаза 2) кумулативната честота на епизодите с артериална оклузия при лечение с ponatinib е 26%; 12% от пациентите са имали оклузия на коронарна артерия с последващ миокарден инфаркт и понякога сърдечна недостатъчност [34, 39, 40]. В допълнение, поне 25% от пациентите са развили артериална хипертония или са изпитали влошаване на съществуваща такава. Това доведе до ранно прекратяване на последващото (фаза 3) проучване (EPIC) [41].

Inhibitors of tyrosine kinases encoded by the Bcr-Abl1 gene

Bcr-Abl1 is a "hybrid" gene formed by a reciprocal translocation between the 9th and 22nd chromosomes (the so-called "Philadelphia chromosome", [t(9;22)(q34;q11)]. Different variants of the gene are expressed in chronic myeloid leukemia and acute lymphoid leukemia and encode a transmembrane protein that functions as a tyrosine kinase, but lacks a receptor domain and corresponding ligand. The tyrosine kinase encoded by Bcr-Abl is not subject to auto-inhibition and is constantly "active", and the signaling cascades it triggers lead to uncontrolled cell proliferation, suppression of apoptosis and disrupting the DNA repair process. Since the hybrid protein encoded by Bcr-Abl does not have a receptor domain, inhibition of its activity by means of anti-receptor and anti-ligand monoclonal antibodies is impossible. Inhibition occurs via small molecules at the level of tyrosine kinase activity [15]. To date, more than 50 first (imatinib), second (dasatinib, nilotinib, bosutinib) and third (ponatinib) generation drugs have been approved [34]. TKIs are first-line treatment for chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. Due to the "collateral" suppression of a number of other tyrosine kinases (FLT, FGFR, PDGFR, VEGFR and others) TKIs are effective and are used as first- or subsequent-line treatment in a number of other neoplasms (non-small cell lung carcinoma, GIST, etc.) [34].

Mechanisms of cardiotoxicity with Bcr-Abl1-TKIs are similar to those with VEGF-TKIs. Off-target inhibition of other kinases (eg, AKT and ERK) and their associated anti-apoptotic signaling chains leads to cardiomyocyte apoptosis [35, 36]. A similar mechanism also explains the observed vascular toxicity, and here an increased expression of proatherogenic surface adhesive receptors is also involved [37, 38]. It is believed that third-generation Bcr-Abl1-TKIs (ponatinib) directly suppress myocardial contractility [34, 38].

The frequency of CTRCD during treatment with Bcr-Abl1-TKI varies by drug, being highest with ponatinib. During the 5-year follow-up of patients from the PACE study (phase 2), the cumulative incidence of arterial occlusion episodes with ponatinib treatment was 26%; 12% of patients had coronary artery occlusion with subsequent myocardial infarction and, occasionally, heart failure [35, 39, 40]. In addition, at least 25% of patients developed arterial hypertension or experienced worsening of existing hypertension. This led to early termination of the follow-up (phase 3) study (EPIC) [41].

При пациенти на лечение Bcr-Abl1-TKI КМРТ идентифицира миокардния инфаркт и демонстрира развитието на постисхемична дилатативна кардиомиопатия. По-рядко се наблюдава неисхемична дилатативна кардиомиопатия, свързана с апоптоза на кардиомиоцитите. При тези пациенти T1 картирането преди и след апликация на контрастна материя демонстрира нарастване на обема на интерстициалното пространство. Често усложнение е перикардният излив, понякога хеморагичен, който може да заплашва с тампонада и да изисква перикардиоцентеза [42].

Инхибитори на имунната контролна точка

Ефектът на инхибиторите на имунната контролна точка (ИКТИ) се основава на блокиране на повърхностните рецептори на T-лимфоцитите, които потискат имунния отговор, както и на техните лиганди. Това са например цитотоксичният, асоцииран с T-лимфоцитите, протеин-4 (CTLA-4) и протеинът на програмираната клетъчна смърт-1 (PD-1) и съответният лиганд, който се експресира от туморните клетки (PD-L1) и представлява важен механизъм за имунна "мимикрия" на карцинома. Блокирането на тези лимфоцитни рецептори и на лигандите им води до отключване на T-медиран имунен отговор срещу неопластичните клетки. За целта се използват моноклонални антитела – ipilimumab срещу CTLA-4, nivolumab и pembrolizumab срещу PD-1 и atezolizumab, avelumab и durvalumab срещу PD-L1 [5]. ИКТИ се използват в адювантен план или за лечение от първа или последваща линия при метастатичен меланом и ред други тумори, най-вече адвансирани (бъбречноклетъчен карцином, уротелен карцином, недребноклетъчен белодробен карцином и т.н.).

Кардиомиоцитите, както и останалите клетки в човешкото тяло, експресират PD-L1, което обуславя и кардиотоксичността на ИКТИ. Наред с директната T-медирана цитотоксичност възможен механизъм е блокирането на цитопротективни метаболитни каскади, свързани PD-L1, особено при предварително увреждане на кардиомиоцитите. В подкрепа на тази хипотеза е наблюдаваната свръхекспресия на PD-L1 лиганда при миокардна увреда (исхемична или неисхемична), както и при увеличено обемно или тензионно обременяване на миокарда. При мнозинството пациенти на лечение с ИКТИ се наблюдава системно възпаление, с повишаване на нивата на фактора на туморна некроза α . Тези екстракардиални ефекти също вероятно допринасят за увеличаване на миокардния стрес [5]. B-медираната автоимунна реакция към експресираните от кардиомиоцитите лиганди е рядка [5, 43].

Честотата на СДСПЛ при лечение с ИКТИ остава неясна. Първоначалните данни от клиничните проучвания идентифицират относително ограничен брой – под 0,01% от 20 594 пациенти – случаи с

In patients treated with Bcr-Abl1-TKI, CMR will identify myocardial infarction and demonstrate the development of post-ischemic dilated cardiomyopathy. Less commonly, non-ischemic dilated cardiomyopathy associated with cardiomyocyte apoptosis will be seen. In these patients, T1 imaging before and after contrast material administration will demonstrate an increase in the volume of the interstitial space. A frequent complication is pericardial effusion, sometimes hemorrhagic, which may threaten tamponade and require pericardiocentesis [42].

Immune checkpoint inhibitors

The effect of immune checkpoint inhibitors (ICIs) is based on blocking the surface receptors of T-lymphocytes, which suppress the immune response, as well as their ligands. These are, for example, the cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4 (CTLA-4) and the programmed cell death protein-1 (PD-1) and the corresponding ligand that is expressed by tumor cells (PD-L1). The latter represents an important mechanism for immune "mimicry" of carcinoma. Blocking these lymphocyte receptors and their ligands leads to the unlocking of a T-mediated immune response against the neoplastic cells. To achieve this, monoclonal antibodies are used – ipilimumab against CTLA-4, nivolumab and pembrolizumab against PD-1 and atezolizumab, avelumab and durvalumab against PD-L1 [5]. ICIs are used as adjuvant, first-line and subsequent treatment in metastatic melanoma and in a number of other tumors, especially advanced ones (renal cell carcinoma, urothelial carcinoma, non-small cell lung carcinoma, etc.).

Cardiomyocytes, like the rest of the cells in the human body, express PD-L1, and this is the main cause of the cardiotoxicity of ICI. Along with direct T-mediated cytotoxicity, a possible mechanism is the blockade of cytoprotective metabolic cascades associated with PD-L1, especially in the setting of a pre-existing cardiomyocyte injury. In support of this hypothesis is the observed overexpression of the PD-L1 ligand in myocardial damage (ischemic or non-ischemic) and in increased volume or tension load of the myocardium. In the majority of patients treated with ICI, systemic inflammation was observed, with increased levels of tumor necrosis factor α . These extracardiac effects also likely contribute to increased myocardial stress [5]. B-mediated autoimmune response to ligands expressed by cardiomyocytes is rare [5, 43].

The incidence of CTRCD with ICI treatment remains unclear. Initial data from clinical trials identified a relatively limited number – less than 0.01% of 20,594 patients – of cases with fulminant myo-

фулминантен миокардит [5, 44]. Въпреки сравнително ниската честота, фулминантният миокардит следва да се разглежда като важно усложнение пореди високата – до 50% – смъртност [5]. По-късен метаанализ показва по-голяма честота на кардиотоксичността, като установява сърдечна недостатъчност при 2% и миокарден инфаркт при 1% от пациентите, лекувани с ИКТИ за недребноклетъчен белодробен карцином [45]. Описват се и други прояви на кардиотоксичност, свързани с ИКТИ. Escudier и сътр. в група от 30 пациенти с прояви на СДСПЛ по време на лечение с ИКТИ наблюдават левокамерна систолна дисфункция по модела на стрес-индуцирана кардиомиопатия, ритъмни и проводни нарушения и перикарден излив [46]. Като цяло проявите на кардиотоксичност при тези медикаменти се появяват рано, най-често след първата до третата инфузия, и са напълно реверзибилни само в част от случаите [5, 46].

КМРТ има решаваща роля при пациенти с подозирана ИКТИ индуцирана кардиотоксичност [6, 47]. Доколкото в значителна част от случаите с фулминантен автоимунен миокардит фракцията на изтласкване на лявата камера остава запазена за дълго време, характеризиранието на тъканните промени в миокарда е от критично значение [5, 6, 47]. Белезите на миокарден едем – силни сигнали на TIRM образите и удължаването на времето за T2 релаксация, заедно с късното усилване насочват към миокардит и са основание за започване на имunosупресивно лечение. Следва да се отбележи, че при първоначално докладваните от Johnson и сътр. пациенти с фулминантен миокардит аутопсията показва масивна Т-клетъчна инфилтрация на синусовия възел [44]. Това предполага, че поне част от наблюдаваните ритъмни и проводни нарушения (камерни тахиаритмии, предсърдно мъждене, AV блок), са всъщност израз на миокардит и биха могли да се идентифицират с КМРТ. КМРТ е от полза в случаите с левокамерна систолна дисфункция с невъзпалителна генеза, напр. при стрес-индуцирана кардиомиопатия или при миокарден инфаркт [47].

Протеазомни инхибитори (ПИ)

Протеазомните инхибитори (bortezomib, carfilzomib, ixazomib и т.н.) са група противотуморни медикаменти, навлезли в практиката след 2000 г. Използват се като първа и последващи линии на лечение предимно при В-клетъчни лимфоми (мултиплен миелом, мантелноклетъчен лимфом), но и при солидни тумори (недребноклетъчен белодробен карцином, овариален карцином). Това са малки молекули, свързващи се обратимо (bortezomib, ixazomib) или необратимо (carfilzomib) с протеазомните $\beta 5$ и $\beta 5i$ субединици и потискащи нелизозомната протеолиза. Това води до натрупване на предназначени за "рециклиране" протеини в клетката и в крайна сметка активира ред проапоптотични сигнални вериги [48, 49].

carditis [5, 44]. Despite the relatively low incidence, fulminant myocarditis should be considered as an important complication due to the high – up to 50% – mortality rate [5]. A later meta-analysis showed a higher incidence of cardiotoxicity, finding heart failure in 2% and myocardial infarction in 1% of patients treated with ICI for non-small cell lung carcinoma [45]. Other manifestations of cardiotoxicity associated with ICTs have also been described. Escudier et al. in a group of 30 patients with CTRCD during ICI treatment found left ventricular systolic dysfunction with stress-induced cardiomyopathy pattern, arrhythmias and conduction disorders, and pericardial effusion [46]. In general, manifestations of cardiotoxicity with these medications appear early, most often after the first to third infusion, and are completely reversible only in a number of cases [5, 47].

CMR has a crucial role in patients with suspected ICI-induced cardiotoxicity [47]. Since in a significant proportion of cases with fulminant autoimmune myocarditis the left ventricular ejection fraction remains preserved for a long time, the characterization of tissue changes in the myocardium is of critical importance [5, 47]. Signs of myocardial edema - high signal on TIRM images and prolongation of T2 relaxation time - along with late enhancement are suggestive of myocarditis and warrant initiation of immunosuppressive treatment. Of note, in the patients with fulminant myocarditis originally reported by Johnson et al, autopsy showed massive T-cell infiltration of the sinus node[44]. This suggests that at least some of the arrhythmias and conduction disorders (ventricular tachyarrhythmias, atrial fibrillation, AV-block) are actually an expression of myocarditis and could be identified by CMR. CMR is also useful in cases of left ventricular systolic dysfunction of non-inflammatory origin, for example in stress-induced cardiomyopathy or in myocardial infarction [47].

Proteasome inhibitors (PI)

Proteasome inhibitors (bortezomib, carfilzomib, ixazomib, etc.) are a group of antitumor drugs that entered practice after 2000. They are used as first and subsequent lines of treatment mainly in B-cell lymphomas (multiple myeloma, mantle cell lymphoma), but also in solid tumors (non-small cell lung carcinoma, ovarian carcinoma). These are small molecules that bind reversibly (bortezomib, ixazomib) or irreversibly (carfilzomib) to proteasomal $\beta 5$ and $\beta 5i$ subunits and promote non-lysosomal proteolysis. This leads to the accumulation of proteins destined for "recycling" in the cell and ultimately activates a series of pro-apoptotic signaling cascades [48, 49].

Доколкото кардиомиоцитите, като неделящи се клетки, са силно зависими от "рециклирането" на протеините, механизмът на кардиотоксичност при лечение с ПИ е очевиден. Допълнителен кардиотоксичен ефект вероятно има и доказаното въздействие на ПИ върху експресията на NO-синтезазите, по-специално върху експресията на eNOS, с увеличаване на оксидативния стрес, потискане на ангиогенезата и намаляване на адаптивността на микроциркулацията към обемно натоварване [50]. Трябва да се има предвид, че пациентите с мултиплен миелом (основната група, лекувана с ПИ) са поначало изложени на значителен сърдечно-съдов риск предвид високата честота на бъбречна недостатъчност и хиперкалциемия, със свързаните с тях усложнения от страна на сърдечно-съдовата система. Това са и пациенти, при които често (до 15% от случаите) се наблюдава лековерижна амилоидоза [50]. Кардиотоксичността при лечение с ПИ обикновено е ранна, като в проучвания и в реалната клинична практика до 86% от сърдечно-съдовите странични ефекти настъпват през първите 3 месеца от лечението [48, 49].

Честотата на СДСПЛ при пациенти, лекувани с ПИ, варира в зависимост от използвания медикамент. При carfilzomib, който се свързва необратимо с $\beta 5$ (химотрипсин-подобна активност) и $\beta 5i$ (имунопротеазома), честотата на кардиотоксичност е значителна. Ранните проучвания показват, че до 22% от лекуваните с carfilzomib пациенти развиват СДСПЛ, от тях 13,3% са различни аритмии, 7,2% – сърдечна недостатъчност, 2% – неischemична дилатативна кардиомиопатия, и 3% – ischemична болест [49]. При bortezomib и ixazomib, които се свързват обратимо с протеазомните $\beta 5$ и $\beta 5i$ субединици, честотата на сърдечно-съдовите странични ефекти не се различава съществено от тази при стандартно лечение на мултиплен миелом (високи дози dexamethasone). Интересно, че в проучвания комбинацията ixazomib-dexamethasone показва добра ефективност и безопасност при лечение на рецидивна или първично рефрактерна лековерижна амилоидоза, включително със сърдечно засягане [49, 50]. Директното сравнение на carfilzomib и bortezomib (проучването PROTECT) също показва значително по-висока честотата на кардиотоксичност при лечение с първия [51].

При пациенти на лечение ПИ КМРТ може да покаже увеличаването на обема на интерстициалното пространство, което настъпва рано в хода на неischemична дилатативна кардиомиопатия и предшества редуцията на ГЛС и на ФИ. КМРТ също така може да идентифицира евентуален миокарден инфаркт и демонстрира развитието на постischemична дилатативна кардиомиопатия.

Since cardiomyocytes, as non-dividing cells, are highly dependent on protein "recycling", the mechanism of cardiotoxicity in PI treatment is obvious. In addition, the impact of PI on the expression of NO synthases (NOS), in particular on the expression of eNOS, may also have cardiotoxic effect via an increase of the oxidative stress, suppression of angiogenesis and a decrease in the adaptability of the microcirculation to volume load [49]. It should be borne in mind that patients with multiple myeloma (the main group treated with PI) are a priori exposed to a significant cardiovascular risk given the high incidence of renal failure and hypercalcemia, with associated cardiovascular complications. These are also patients in whom light chain amyloidosis is frequently (up to 15% of cases) observed [49]. Cardiotoxicity with PI treatment usually appears early, with up to 86% of cardiovascular side effects occurring in the first three months of treatment in studies and in real-world clinical practice [48, 49].

The incidence of CTRCD in patients treated with PI varies depending on the medication used. With carfilzomib, which binds irreversibly to $\beta 5$ (chymotrypsin-like activity) and $\beta 5i$ (immunoproteasome), the incidence of cardiotoxicity is significant. Early studies have shown that up to 22% of carfilzomib-treated patients develop CTRCD, of which 13.3% are various arrhythmias, 7.2% heart failure, 2% nonischemic dilated cardiomyopathy, and 3% ischemic disease [49]. With bortezomib and ixazomib, which bind reversibly to proteasome $\beta 5$ and $\beta 5i$ subunits, the frequency of cardiovascular side effects is not significantly different from that of standard treatment of multiple myeloma (high doses of dexamethasone). Interestingly, in studies, the ixazomib-dexamethasone combination showed good efficacy and safety in the treatment of relapsed or primary refractory light-chain amyloidosis, including cardiac involvement [49, 50]. Head-to-head comparison of carfilzomib and bortezomib (the PROTECT study) also showed a significantly higher incidence of cardiotoxicity with treatment with the former [51].

In patients on PI treatment, CMR can show an increase of the interstitial space volume that occurs early in the course of nonischemic dilated cardiomyopathy and precedes the reduction in GLS and EF. CMR will also identify a possible myocardial infarction and demonstrate the development of postischemic dilated cardiomyopathy.

Други

Кардиотоксичност е наблюдавана с варираща честота и при други групи противотуморни медикаменти, например неischemic dilatativna кардиомиопатия при платина, при антиметаболити, при алкилиращи агенти и при микротубулни инхибитори, перикардни изливи и ischemicни епизоди при антиметаболити и микротубулни инхибитори [52]. Механизмът на СДСПЛ при тези лекарства не е напълно изяснен и поне в част от случаите, вероятно, не е директно следствие на въздействието им върху кардиомиоцитите. КМРТ е в състояние да демонстрира както структурното, така и функционалното увреждане на миокарда рано в хода на заболяването, което ще позволи своевременно започване на кардиопротективна терапия.

КМРТ – КОГА И ЗАЩО

В актуалната позиция на научните организации водеща роля при идентифицирането, оценката и проследяването на СДСПЛ се отнежда на ехокардиографията. Това е напълно обяснимо предвид широката достъпност и относително ниската цена на изследването, а също и предвид възможността да се извърши бързо – в условията на спешност – и при леглото на болния. КМРТ, от друга страна, е относително скъп, изисква подготвен персонал и подходяща апаратура и е относително по-трудно достъпен. Към момента КМРТ се провежда най-често при пациенти, при които ехокардиографското изследване е затруднено от лош акустичен прозорец или дава противоречиви и несигурни резултати, както и при пациенти, при които се подозира миокардна ischemия [1]. През последните години обаче значителен брой проучвания, метаанализи и обзори се фокусират върху “добавената стойност” на КМРТ при пациентите с прояви на кардиотоксичност в хода и след на онкологично лечение; достатъчно е да се споменат работите на Thavendiranathan [23], на Jordan [16, 18, 20, 24], а в по-ново време и на Dobbin [27, 31] и сътрудниците им.

Един от клиничните контексти, в които КМРТ има решаваща роля, е появата на нови симптоми от страна на сърдечно-съдовата система в хода на лечение с ИКТИ. При значителна част от пациентите с fulminantен миокардит на фона на лечение с ИКТИ функцията на лявата камера се уврежда късно и е напълно възможно ехокардиографската находка с оценка на ФИ и на стрейна да подцени степента на миокардно засягане [5]. КМРТ, с помощта на TIRM образи и на T2 картиране, идентифицира появата на миокарден едем, като позволява да се диференцира аутоимунен миокардит от невъзпалителна СДСПЛ и да се започне своевременно и потенциално животоспасяващо имunosupресивно лечение (фиг. 1). Разпространението на огнищата на

Other

Cardiotoxicity has been observed with varying frequency with other groups of antitumor drugs, for example, nonischemic dilated cardiomyopathy with platinum, with antimetabolites, with alkylating and with anti-microtubule agents, pericardial effusions and ischemic episodes with antimetabolites and anti-microtubule agents [52]. The mechanism of CTRCD with these drugs is not fully understood and, at least in some cases, is probably not a direct consequence of their effects on cardiomyocytes. CMR is able to demonstrate both structural and functional damage to the myocardium early in the course of the disease, which will allow prompt initiation of cardioprotective therapy.

CMR – WHEN AND WHY

In the current position of scientific organizations, echocardiography is assigned a leading role in the identification, assessment, and follow-up of CTRCD. This is completely understandable given the wide availability and relatively low cost of the examination, and also given the possibility to perform it quickly – in emergency conditions – and at the patient's bedside. CMR, on the other hand, is relatively expensive, requires trained personnel and appropriate equipment, and, accordingly, is relatively more difficult to access. Currently, CMR is most often performed in patients in whom echocardiographic examination is hampered by a poor acoustic window or gives contradictory and uncertain results, as well as in patients in whom myocardial ischemia is suspected [1]. In recent years, however, a significant number of studies, meta-analyses and reviews have focused on the "added value" of CMR in patients with cardiotoxicity during and after oncological treatment; it is enough to mention the works of Thavendiranathan [23], Jordan [16, 18, 20, 24], and more recently Dobbin [27, 31] and their collaborators.

One of the main clinical contexts in which CMR plays a crucial role is the newly appeared cardiovascular symptoms on the background of ICI treatment. In a significant proportion of patients with fulminant myocarditis during ICI treatment, the deterioration of the ventricular function comes late, and it is quite possible that the echocardiographic finding with assessment of FE and strain will underestimate the degree of myocardial involvement [5]. CMR, with the help of TIRM images and T2 mapping, identifies the occurrence of myocardial edema, allowing the differentiation of autoimmune myocarditis from non-inflammatory CTRCD and the initiation of timely and potentially life-saving immunosuppressive treatment (Figure 1). The distribution of the foci of ede-

едем и най-вече засягането на септума с AV възела и снопчето на Хис, има определена предиктивна стойност по отношение на появата на животозастрашаващи аритмии, като дава възможност да се предприемат необходимите терапевтични мерки [5, 43-46]. Според актуалните препоръки на Европейското дружество по кардиология КМРТ е образен метод от първа линия при пациенти на лечение с ИКТИ, при които се появяват нови сърдечно-съдови оплаквания или се наблюдава повишаване на нивата на маркерите на миокардна некроза [6].

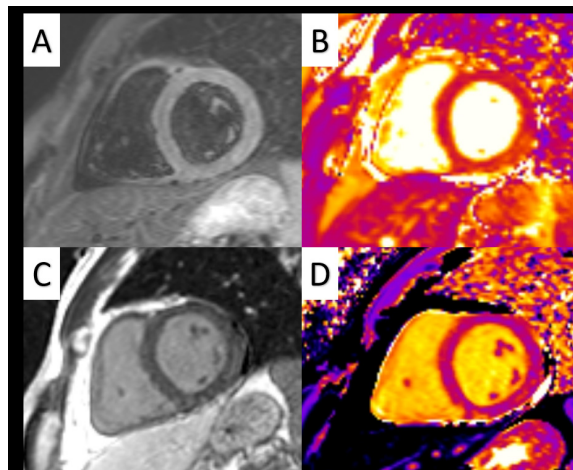
Друга клинична ситуация, при която се очаква ролята на КМРТ да нарасне, е оценката на постепенно настъпващата миокардна увреда по време и след лечение с антрациклини и HER2 инхибитори. Ред проучвания показват, че миокардната маса и обемът на интерстициалното пространство в миокарда са ранни предиктори за поява на дилатативна кардиомиопатия и увреда на левокамерната систолна функция при тези пациенти [18-22, 52] (фиг. 2). Включването на КМРТ с оценка на миокардната маса и T1 и T1ρ картиране в протокола за проследяване на тези пациенти ще позволи своевременно започване на кардиопротективно лечение.

ma, mostly the involvement of the septum with the AV-node and the His bundle, has a certain predictive value regarding the occurrence of life-threatening arrhythmias, making it possible to take the necessary therapeutic measures [5, 43-46]. According to the current recommendations of the European Society of Cardiology, CMR is an imaging method of choice in patients treated with ICI, in whom new cardiovascular complaints appear or an increase in the levels of markers of myocardial necrosis is observed [6].

Another clinical situation where the role of CMR is expected to grow is the assessment of progressive myocardial injury during and after treatment with anthracyclines and HER2 inhibitors. A number of studies have shown that myocardial mass and myocardial interstitial volume are early predictors of the development of dilated cardiomyopathy and impairment of left ventricular systolic function in these patients [18-22, 52] (Figure 2). The inclusion of CMR with assessment of myocardial mass and T1 and T1ρ mapping in the follow-up protocol will allow timely initiation of cardioprotective treatment.

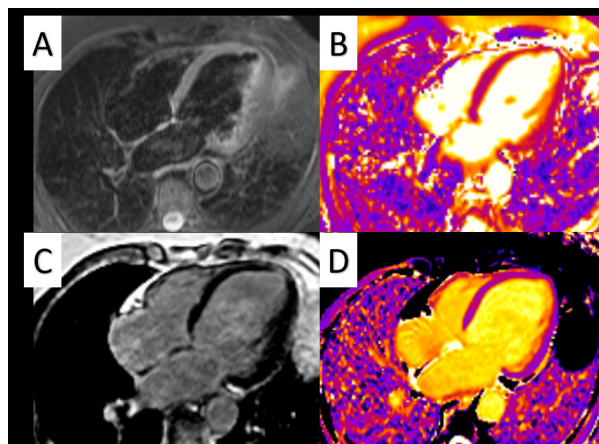
Фиг. 1. Фулминантен миокардит при пациент с метастатичен меланом, на лечение с nivolumab и atezolizumab. TIRM (A), T2 картиране (B), късно гадолиниево усилване (C) и нативно T1 картиране (D). Обширни зони на силни сигнали на TIRM образите в дълбочина на левокамерния миокард, най-изразени по свободната стена надолу, кореспондиращи с изразено удължаване на времето за T2 релаксация и представляващи огнища на миокарден едем. T2 картата показва също и по-умерено удължаване на времето за T2 релаксация по цялата циркумференция на лявата камера и демонстрира действителното разпространение на едема, докато петнистите огнища на късно усилване в левокамерния миокард, включително в зоната на максимално удължаване на времето за T2 релаксация говорят за миокардна некроза.

Fig. 1. Fulminant myocarditis in a patient with metastatic melanoma treated with nivolumab and atezolizumab. TIRM (A), T2 mapping (B), late gadolinium enhancement (C) and native T1 mapping (D). Extensive areas of high signal on the TIRM images in depth of the left ventricular myocardium, most pronounced along the free wall downwards, corresponding to a marked prolongation of the T2 relaxation time and representing foci of myocardial edema. The T2 map also shows a moderate prolongation of the T2 relaxation time along the entire circumference of the left ventricle, depicting the actual spread of edema, while the patchy foci of late enhancement in the left ventricular myocardium, including in the area of maximum prolongation of the T2 relaxation time, suggest myocardial necrosis



Фиг. 2. Пациентка с карцином на гърдата, лекувана последователно с epirubicin (500 mg/m²) и trastuzumab. TIRM (A), T2 картиране (B), късно гадолиниево усилване (C) и нативно T1 картиране (D). Дилатирана и ремоделирана лява камера и редуцирана миокардна маса, най-изразено по септума. Дифузно удължено време за T1 релаксация, израз на миокардна фиброза. Малък трансмурален инфаркт в апекса, като други огнища на късно усилване не се наблюдават

Fig. 2. A patient with breast carcinoma treated with epirubicin (500 mg/m²), followed by trastuzumab. TIRM (A), T2 mapping (B), late gadolinium enhancement (C) and native T1 mapping (D). Dilated and remodeled left ventricle and reduced myocardial mass, most pronounced along the septum. Diffusely prolonged T1 relaxation time due to myocardial fibrosis. A small transmural infarct at the apex, with no other foci of late enhancement are seen



Не трябва да се забравят и възможностите на КМРТ за оценка на миокардната перфузия. Доколкото VEGF-ТКИ увреждат миокардната микроциркулация, при пациенти на лечение с тези медикаменти е възможно да се наблюдават обширни исхемии при минимални (или липсващи) изменения на коронарографията [31, 52]. Това, както и често наблюдаваната при лечение с VEGF-ТКИ белодробна хипертония, поставят на дневен ред включването на КМРТ в протокола за проследяване на тези пациенти [16, 52].

Не на последно място, КМРТ дава възможност за оценка на тъканните промени в миокарда под въздействие на различни противотуморни медикаменти. Интересните и, често, неочаквани наблюдения в ред проучвания подсказват, че познанията ни в тази област все още са ограничени [31, 46]. Натрупването на данни в тази насока ще доведе до по-ясно разбиране на механизмите на кардиотоксичност и в крайна сметка до подобряване на терапевтичния подход при СДСПЛ.

ЗАКЛУЧЕНИЕ

Разширяването на терапевтичния арсенал в медицинската онкология не само доведе до увеличаване на преживяемостта на пациентите със солидни и хематологични неоплазии, но и изправи медицинската общност пред нови предизвикателства. Едно от тях е все по-често и, понякога, неочаквано срещаната кардиотоксичност по време и след противотуморно лечение. Пред кардио-онкологията – относително нова, но бързо развиваща се интердисциплинарна област – стои задачата да определи механизмите на сърдечна дисфункция, свързана с противотуморно лечение, да изгради работещи схеми за наблюдение на пациентите и да разработи ефективни и безопасни терапевтични подходи при тези сериозни усложнения, без при това да поставят под въпрос успеха на самото противотуморно лечение. Решаването на тази задача изисква тясно сътрудничество между различните специалисти – медицински онколози, кардиолози, специалисти по образна диагностика – и рационално използване на наличните ресурси, включително на кардиомагнитно-резонансната томография.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография // References

1. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020 Sep;22(9):1504-1524.
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodríguez Muñoz D et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular

One should not forget the potential of CMR in assessment of myocardial perfusion. As far as VEGF-TKIs damage the myocardial microcirculation, in patients treated with these drugs it is quite possible to observe extensive ischemia with minimal (or absent) changes in coronary angiography [31, 52]. This, together with the pulmonary hypertension frequently observed with VEGF-TKI treatment, put on the agenda the inclusion of CMR in the follow-up protocol of these patients [16, 52].

Last but not least, MRI makes it possible to evaluate tissue changes in the myocardium under the influence of various antitumor drugs. Interesting and, often, unexpected observations in a number of studies suggest that our knowledge in this area is still limited [31, 46]. Accumulation of data in this direction will lead to a clearer understanding of the mechanisms of cardiotoxicity and, ultimately, to an improvement of the therapeutic approach in CTRCD.

CONCLUSION

The expansion of the therapeutic arsenal in medical oncology not only led to an improved survival of patients with solid and diffuse neoplasms, but also presented the medical community with new challenges. One of them is the increasingly common and sometimes unexpected cardiotoxicity during and after antitumor treatment. Cardio-oncology – a relatively new but rapidly evolving interdisciplinary field – faces the task of defining the mechanisms of cardiac dysfunction associated with antitumor treatment, building workable patient monitoring schemes and developing effective and safe therapeutic approaches for these serious complications, without compromising the success of the antitumor treatment itself. Solving this task requires close cooperation between different specialists – medical oncologists, cardiologists, imaging specialists – and rational use of available resources, including cardiac magnetic resonance imaging.

No conflict of interest was declared

toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016 Sep 21;37(36):2768-2801.

3. Verdonschot JAJ, Merken JJ, Brunner-La Rocca HP et al. Value of Speckle Tracking-Based Deformation Analysis in Screening Relatives of Patients with Asymptomatic Dilated Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020 Feb;13(2 Pt 2):549-558.
4. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 1;63(25 Pt A):2751-68.

5. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol.* 2018 Sep;19(9):e447-e458.
6. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022 Nov 1;43(41):4229-4361.
7. Witteles R. Type I and Type II cardiomyopathy classifications are complete nonsense: PRO. May 4, 2018. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/05/04/08/41/type-i-and-type-ii-cardiomyopathy-classifications-arecomplete-nonsense-pro> (9 July 2020).
8. Banchs JA, Ewer MS. Type I and Type II cardiomyopathy classifications are complete nonsense: CON. May 4, 2018. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/05/04/08/41/type-i-and-type-ii-cardiomyopathy-classifications-arecomplete-nonsense-con> (9 July 2020).
9. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005; 23:2900-2.
10. Goldhar HA, Yan AT, Ko DT, et al. The Temporal Risk of Heart Failure Associated with Adjuvant Trastuzumab in Breast Cancer Patients: A Population Study. *J Natl Cancer Inst* 2015;108: djv301.
11. Chen J, Long JB, Hurria A, et al. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:2504-12.
12. Shinano H, Miyazaki S, Miura K, et al. Risk Profiling of Cancer Treatment-Related Cardiovascular Disorders in Breast Cancer Patients Who Received Adjuvant Chemotherapy with Trastuzumab. *Circ Rep.* 2020 Mar 24;2(4):235-242.
13. Ezaz G, Long JB, Gross CP et al. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Heart Assoc* 2014;3: e000472.
14. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:3792-3799.
15. Espinosa E, Zamora P, Feliu J, et al. Classification of anticancer drugs - a new system based on therapeutic targets. *Cancer Treat. Rev.* 2003;29, 515-523.
16. Jordan JH, Todd M, Vasu S et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in the Oncology Patient, *JACC: Cardiovascular Imaging*, Volume 11, Issue 8, 2018, 1150-1172.
17. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front Cardiovasc Med.* 2020 Mar 18; 7:26
18. Jordan JH, D'Agostino RB, Hamilton CA, et al. Longitudinal assessment of concurrent changes in left ventricular ejection fraction and left ventricular myocardial tissue characteristics after administration of cardiotoxic chemotherapies using t1-weighted and t2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7:872-9.
19. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Pena-Herrera D, et al. Left ventricular mass in patients with a cardiomyopathy after treatment with anthracyclines. *Am J Cardiol* 2012; 110:1679-86.
20. Jordan JH, Castellino SM, Meléndez GC, et al. Left ventricular mass change after anthracycline chemotherapy. *Circ Heart Fail* 2018;11: e004560.
21. Neilan TG, Coelho OR, Shah RV, et al. Myocardial extracellular volume by cardiac magnetic resonance imaging in patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Am J Cardiol.* 2013; 111:717-22.
22. Copeland-Halperin RS, Liu JE, Yu AF. Cardiotoxicity of HER2-targeted therapies. *Curr Opin Cardiol.* 2019 Jul;34(4):451-458
23. Thavendiranathan P, Wintersperger BJ, Flamm SD, et al. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6:1080-1091
24. Jordan JH, Sukpraphrute B, Meléndez GC, et al. Early Myocardial Strain Changes During Potentially Cardiotoxic Chemotherapy May Occur as a Result of Reductions in Left Ventricular End-Diastolic Volume: The Need to Interpret Left Ventricular Strain with Volumes. *Circulation.* 2017 Jun 20;135(25):2575-2577
25. Chavez-MacGregor M, Zhang N, Buchholz TA, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013 Nov 20;31(33):4222-8.
26. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:1688-1700
27. Dobbin SJH, Petrie MC, Myles RC, et al. Cardiotoxic effects of angiogenesis inhibitors. *Clin Sci (Lond).* 2021 Jan 15;135(1):71-100.
28. Ghatalia P, Morgan CJ, Je Y, et al. Congestive heart failure with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015 May;94(2):228-37.
29. Faruque LI, Lin M, Battistella M, et al. Systematic review of the risk of adverse outcomes associated with vascular endothelial growth factor inhibitors for the treatment of cancer. *PLoS One.* 2014 Jul 2;9(7):e101145.
30. Narayan V, Keefe S, Haas N, et al. Prospective Evaluation of Sunitinib-Induced Cardiotoxicity in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2017 Jul 15;23(14):3601-3609.
31. Dobbin SJH, Mangion K, Berry C, et al. Cardiotoxicity and myocardial hypoperfusion associated with anti-vascular endothelial growth factor therapies: prospective cardiac magnetic resonance imaging in patients with cancer. *Eur J Heart Fail.* 2020 Jul;22(7):1276-1277.
32. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet.* 2007 Dec 15;370(9604):2011-9.
33. Генова К, Вълчева Е. Неинвазивна образна диагностика при пулмонална хипертония. *Инспиро*, 2011; 2 (14):46-50.
34. Singh AP, Umbarkar P, Tousif S, et al. Cardiotoxicity of the BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors: Emphasis on ponatinib. *Int J Cardiol.* 2020 Oct 1; 316:214-221.
35. Singh AP, Glennon MS, Umbarkar P, et al. Ponatinib-induced cardiotoxicity: delineating the signaling mechanisms and potential rescue strategies. *Cardiovasc Res.* 2019 Apr 15;115(5):966-977
36. Talbert DR, Doherty KR, Trusk PB, et al. A multi-parameter in vitro screen in human stem cell-derived cardiomyocytes identifies ponatinib-induced structural and functional cardiac toxicity. *Toxicol Sci.* 2015; 143:147-55.
37. Valent P, Hadzijušufovic E, Hoermann G, et al. Risk factors and mechanisms contributing to TKI-induced vascular events in patients with CML. *Leuk Res.* 2017 Aug;59:47-54.
38. Saussele S, Haverkamp W, Lang F, et al. Ponatinib in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia and Philadelphia Chromosome-Positive Acute Leukemia: Recommendations of a German Expert Consensus Panel with Focus on Cardiovascular Management. *Acta Haematol.* 2020;143(3):217-231.
39. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood.* 2018 Jul;132(4):393-404.
40. Caocci G, Mulas O, Bonifacio M, Abruzzese E, et al. Recurrent arterial occlusive events in patients with chronic myeloid leukemia treated with second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors and role of secondary prevention. *Int J Cardiol.* 2019; 288:124-7.
41. Lipton JH, Chuah C, Guerci-Bresler A, et al. Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an international, randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17:612-21.

42. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine Kinase Inhibitor-Associated Cardiovascular Toxicity in Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2015; 33:4210–8
43. Varricchi G, Galdiero MR, Tocchetti CG. Cardiac Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: Cardio-Oncology Meets Immunology. *Circulation*. 2017 Nov 21;136(21):1989-1992.
44. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016 Nov 3;375(18):1749-1755.
45. Hu YB, Zhang Q, Li HJ, Michot JM, et al; written on behalf of the AME Academic Lung Cancer Cooperation Group. Evaluation of rare but severe immune related adverse effects in PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res*. 2017 Dec;6(Suppl 1): S8-S20.
46. Escudier M, Cautela J, Malissen N, et al. Clinical Features, Management, and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cardiotoxicity. *Circulation*. 2017 Nov 21;136(21):2085-208746.
47. Harries I, Liang K, Williams M, et al. Magnetic Resonance Imaging to Detect Cardiovascular Effects of Cancer Therapy: JACC CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2020 Jun 16;2(2):270-292
48. Cole DC, Frishman WH. Cardiovascular Complications of Proteasome Inhibitors Used in Multiple Myeloma. *Cardiol Rev*. 2018 May/Jun;26(3):122-129.
49. Wu, P., Oren, O., Gertz, M.A. et al. Proteasome Inhibitor-Related Cardiotoxicity: Mechanisms, Diagnosis, and Management. *Curr Oncol Rep* 22, 66 (2020)
50. Dispenzieri A, Kastritis E, Wechalekar AD, et al. Primary results from the phase 3 tourmaline-AL1 trial of ixazomib-dexamethasone versus physician's choice of therapy in patients (Pts) with relapsed/refractory primary systemic AL amyloidosis (RRAL). *Blood*. 2019;134: 139-9.
51. Cornell RF, Ky B, Weiss BM, et al. Prospective Study of Cardiac Events During Proteasome Inhibitor Therapy for Relapsed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2019 Aug 1;37(22):1946-1955.
52. Plana JC, Thavendiranathan P, Bucciarelli-Ducci C, et al. Multi-Modality Imaging in the Assessment of Cardiovascular Toxicity in the Cancer Patient. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Aug;11(8):1173-1186