



Echocardiografische techniek strain voor vroegtijdige detectie “chemotherapy-related cardiac dysfunction”

Kan door middel van de echocardiografische parameter globale longitudinale strain “chemotherapy-related cardiac dysfunction” vroegtijdig gedetecteerd worden?

Sabrina Fekacs

Echocardiografische techniek strain voor vroegtijdige detectie "chemotherapy-related cardiac dysfunction"

Sabrina Fekecs
MIC534784

Inholland, Haarlem
Post-hbo echocardiografie
November, 2018

Sabrina Fekecs
Noordwestziekenhuisgroep locatie Alkmaar
22-11-2018

Samenvatting

Hartfalen is doodsoorzaak nummer één bij patiënten behandeld met chemotherapie. Deze patiënten groep wordt in het Noordwestziekenhuis (NWZ) vervolgd doormiddel van de Multiple Gated Acquisition (MUGA-scan). Echter raden de richtlijnen aan om deze groep te vervolgen middels echocardiografie. Dit omdat de globale longitudinale strain (GLS) verkregen kan worden.

De volgende onderzoeksvraag is opgesteld: "Kan door middel van de echocardiografische parameter globale longitudinale strain "chemotherapy-related cardiac dysfunction" vroegtijdig gedetecteerd worden?"

Om antwoord te kunnen geven op de onderzoeksvraag is een kleine literatuurstudie uitgevoerd.

Uit de literatuur blijkt dat echocardiografie als primair onderzoek wordt aanbevolen om chemotherapiepatiënten te vervolgen. Naast de linker ventrikel ejectie fractie kan de GLS verkregen worden, dit is de meest sensitieve parameter om hartfalen vroegtijdig te detecteren. Nadeel is dat machines verschillende normaalwaardes hebben. Daarnaast zijn de normaalwaardes afhankelijk van leeftijd en geslacht. Hiervoor moet gecorrigeerd worden. De techniek is afhankelijk van de beeldkwaliteit, indien deze slecht is, zijn de onderzoeksresultaten onbetrouwbaar en niet reproduceerbaar. Bij patiënten met slechte beeldkwaliteit wordt vervolg middels een MUGA-scan geadviseerd. Voordeel van echocardiografie is dat informatie over het gehele hart verkregen wordt, het is een ruim beschikbaar onderzoek en over het algemeen goed reproduceerbaar. Aan het NWZ wordt geadviseerd om de chemotherapiepatiënten te vervolgen met echocardiografie.

Inhoud

Samenvatting	3
1 Inleiding	5
1.1 Aanleiding	5
1.2 Vraagstelling	5
2 Methode	6
2.1 Methode literatuuronderzoek	6
3 Resultaten	7
3.1 Cardiotoxiciteit	7
3.2 Drie beeldvormende modaliteiten	7
3.3 Normaalwaardes	8
3.4 Sensitiviteit en specificiteit van GLS	9
3.5 Internationale richtlijnen	10
4 Discussie	11
5 Conclusie	12
Literatuurlijst	13
Bijlage 1 Cytostatica en de effecten op het hart	15
Bijlage 2 Fysiologische bouw	16
Bijlage 3 Basis principe strain en strain-rate	17
Bijlage 4 Bronnen van de cardioloog	19
Bijlage 5 Normaalwaardes strain voor verschillende machines + voorbeeld	20
Bijlage 6 Specificiteit en sensitiviteit GLS	22

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Hartfalen is op dit moment de nummer één doodsoorzaak bij patiënten die behandeld zijn met chemotherapie (chemotherapy-related cardiac dysfunction (CTRCD)). Hartfalen wordt veroorzaakt door de cardiotoxiciteit van de toegepaste cytostatica. Vooral anthracyclines en trastuzumab worden met hartfalen geassocieerd, deze cytostatica worden gebruikt bij de behandeling van solide tumoren en hematologische maligniteiten.^(1,2) Beide cytostatica hebben een ander effect op de hartspier (zie bijlage 1).⁽²⁾

Hartfalen geeft niet direct klachten, waardoor het vaak in een later stadium ontdekt wordt. De linker ventrikel ejectie fractie (LVEF) is dan gereduceerd.⁽³⁾ Verminderde LVEF kan geconstateerd worden door de beeldvormende technieken, Cardiac Magnetic Imaging (CMR), Multiple Gated Acquisition (MUGA-scan) en echocardiografie.^(1,2,4)

In het Noordwestziekenhuis (NWZ) is de MUGA-scan op dit moment het primaire onderzoek om chemopatiënten te vervolgen. Dit is lange tijd de gouden standaard geweest, maar dankzij de ontwikkelingen in beeldkwaliteit, wordt nu echocardiografie aangeraden, door zowel de American Society of Echocardiography (ASE) als de European Society of Cardiology (ESC).^(1,2,5)

Echocardiografie heeft zich in de afgelopen jaren flink ontwikkeld. De resolutie is hoger en geavanceerde technieken zijn beschikbaar, waaronder 3D en speckle tracking-derived strain (STE strain).

3D-echocardiografie is erkend om de LVEF nauwkeurig en reproduceerbaar te bepalen. De waarden van 3D-echocardiografie komen overeen met de overwogen gouden standaard CMR en de conventionele MUGA-scan.^(1,2,4)

Daarnaast kan dankzij STE-strain de hartspier op celniveau bestudeerd worden. Indien de hartspiercellen schade hebben opgelopen uit dit zich niet direct in een verminderde LVEF. In eerste instantie zal de hartspier kunnen compenseren (zie bijlage 2), de LVEF blijft dus behouden.⁽²⁾

Hieruit blijkt dat de LVEF een onvolledige meting is, het laat alleen zien dat het ziektebeeld al verder gevorderd is en wellicht onomkeerbaar.⁽¹⁻⁵⁾

De hartspierfunctie kan op twee componenten beoordeeld worden. De beweging van het myocard en de deformatie. De beweging van het myocard wordt gekarakteriseerd door 'velocity' en 'displacement'. De strain en strain-rate geven informatie over de deformatie.^(7,8)

Strain is een dimensieloze meting waarbij onderscheid gemaakt wordt tussen actieve en passieve bewegingen van het myocard (zie bijlage 3).^(7,8,9)

Strain kan onderverdeeld worden in drie richtingen, de globale longitudinale strain (GLS), de globale circumference strain (GCS) en de globale radiale strain (GRS). De echocardiografie focust zich met name op de GLS, dit omdat de resolutie in het axiale vlak hoger is en omdat informatie verkregen wordt over de gehele myocardwand.^(1,2,7)

1.2 Vraagstelling

De hoofdvraag van dit onderzoek luidt: Kan door middel van de echocardiografisch parameter globale longitudinale strain "chemotherapy-related cardiac dysfunction" vroegtijdig gedetecteerd worden?

Met als deelvragen:

1. Wat is de definitie van cardiotoxiciteit?
2. Welke beeldvormende modaliteiten kunnen cardiotoxiciteit detecteren en wat zijn de voor- en nadelen?
3. Wat zijn de normaalwaardes van GLS?
4. Wat zijn de sensitiviteit en specificiteit van GLS voor het detecteren voor cardiotoxiciteit?
5. Wat zijn de (inter)nationale richtlijnen?

2 Methode

2.1 Methode literatuuronderzoek

Aanleiding voor dit onderzoek was een spreker op een Philipsdag. Deze spreker, dr P. Houthuijzen heeft acht artikelen opgestuurd, waaronder twee position papers (zie bijlage 4). Uit deze twee position papers zijn een aantal studies nader bekeken. De studies hebben meer betrekking op de technische specificaties, de normaalwaardes, de sensitiviteit en specificiteit van strain. Gekozen is om position papers en systematische reviews te gebruiken omdat deze veel studies bevatten, meerdere ontwikkelingsfases beschrijven en een goede reflectie geven van de huidige stand van zaken.

3 Resultaten

3.1 Cardiotoxiciteit

In de literatuur zijn meerdere definities voor cardiotoxiciteit te vinden. In 2016 heeft de ESC een position paper uitgebracht. Hierin wordt geadviseerd om cardiotoxiciteit te definiëren als: een reductie van >10% in de LVEF onder de normaalwaarde van <53%.⁽²⁾

Cardiotoxiciteit kan vroegtijdig voorspeld worden doormiddel van GLS. Ook hier is door de ASE en ESC een definitie voor opgesteld: een betrouwbare voorspeller voor cardiotoxiciteit is een relatieve reductie van >15% in GLS vlak na of tijdens de behandeling. Indien de reductie <8% is, is de kans op cardiotoxiciteit zeer klein.⁽¹⁾

3.2 Drie beeldvormende modaliteiten

De linkerventrikelfunctie (LVF) kan door middel van drie beeldvormende modaliteiten onderzocht worden. De MUGA-scan, CMR en echocardiografie.

In tabel 1 zijn de voor- en nadelen beschreven.⁽²⁾ Tabel 2 bevat informatie over de reproduceerbaarheid, kosten en diagnostische waardes.⁽⁵⁾

Tabel 1 Voor- en nadelen van de drie modaliteiten⁽²⁾

Modaliteit	Diagnostische waarde voor cardiotoxiciteit	Voordelen	Nadelen
Echocardiografie; 3D LVEF 2D Simpson's LVEF GLS	Indien de LVEF met meer dan 10% zakt onder de normaalwaarde (<53%). Of indien de GLS relatief meer dan 15% daalt (in vergelijking met baseline).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Grote beschikbaarheid. 2. Geen ioniserende straling. 3. Kleppen en hemodynamica kunnen worden bestudeerd. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inter-observervariatie. 2. Afhankelijk van de beeldkwaliteit. 3. GLS: inter-machine variatie (bijlage 5) en techniek moet beschikbaar zijn.
Nucleaire geneeskunde; MUGA-scan	Indien de LVEF met 10% zakt onder de normaalwaarde (<50%).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Goed reproduceerbaar. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ioniserende straling. 2. Geeft beperkte informatie, alleen LVF.
Cardiac Magnetic Resonance	Meestal toegepast indien andere modaliteiten geen diagnostiek kunnen leveren.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nauwkeurigheid en reproduceerbaarheid. 2. Detectie van diffuse myocardiale fibrose mogelijk door middel van T1/T2 mapping. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Geen grote beschikbaarheid. 2. Patiënt afhankelijk (claustrofobie, ademhaling en lange acquisitietijd).

LVEF: linker ventrikel ejectie fractie. GLS: globale longitudinale strain. MUGA-scan: multipele gated acquisition scan. LVF: linker ventrikel functie. T1/T2 mapping: MRI sequenties om anatomie (T1) en pathologie (T2) goed te beoordelen.

Tabel 2 Utiliteit van de drie modaliteiten⁽⁵⁾

	Modaliteit 1			Modaliteit 2	Modaliteit 3
	2D echocardiografie	3D echocardiografie	Globale longitudinale strain	MUGA	CMR
Kosten	Laag	Laag	Laag	Gemiddeld	Gemiddeld
Beschikbaarheid	++++	+++	+++	+++	++
Reproduceerbaarheid (intra en inter)	++	+++	+++	+++	++++
Ioniserende straling	-	-	-	5-10 mSv	-
Detectie van subklinische toxiciteit	Laag	Laag	Hoog	Laag	Gemiddeld
Bijkomende diagnostische utiliteit	Structurele informatie, kleppen, pericard en diastolische functie	-	-	-	Weefselkarakteristiek, pericardafwijkingen

3.3 Normaalwaardes

De normaalwaardes zijn afhankelijk van de machine, software en het myocardsegment (tabel 3), dit resulteert in heterogeniteit van normaalwaardes in verschillende studies. In twee grote studies zijn de normaalwaardes van strain onderzocht. De uitkomsten van de studie van de Japanse Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE)⁽¹⁰⁾ komen overeen met de studie van Kocabay et al.⁽¹¹⁾ Een mean GLS voor mannen van -20.7 ± 2 en voor vrouwen een mean GLS van -22.1 ± 1.8 wordt als normaal beschouwd. Beide studies hebben gebruik gemaakt van dezelfde machine. Verder bleek uit de JUSTICE studie dat de GLS vermindert bij toenemende leeftijd (zie bijlage 5)^(4,10), deze waarneming wordt bevestigd door de studie van Kuznetsova et al.⁽¹²⁾

Tabel 3 Normaalwaardes per segment volgens van Marwick et al.⁽¹³⁾

	Septaal (%)	Lateraal (%)	Inferior (%)	Anterior (%)
Basaal	14 ± 4	18 ± 5	17 ± 4	20 ± 4
Mid-ventriculair	19 ± 3	18 ± 3	20 ± 4	19 ± 3
Apicaal	22 ± 5	19 ± 5	23 ± 5	19 ± 5

In deze studie is niet gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en machine

3.4 Sensitiviteit en specificiteit van GLS

In de position papers ^(1,2) zijn meerdere studies met elkaar vergeleken. In bijlage 6 staan zes studies beschreven, alle studies hebben de sensitiviteit en specificiteit van de GLS bepaald. ⁽¹⁴⁻¹⁹⁾

Naast de studies uit bijlage 6 hebben vier studies de deformatieparameters geëvalueerd op langere termijn (2-30 jaar na behandeling). ⁽²⁰⁻²³⁾ Uit twee studies bleek dat de LVEF minimaal achteruit was gegaan. ⁽²⁴⁻²⁵⁾ In alle studies was duidelijke achteruitgang in de GLS waargenomen.

Bij het bepalen van de achteruitgang van de GLS moet altijd gekeken worden naar de beginwaarde. De GLS kan voorafgaand de behandeling al verminderd zijn. Dit kan doordat de patiënt een onderliggende ziekte heeft die de hartspierfunctie beïnvloedt (zie figuur 1). ^(7,9)

Ziektebeelden waarbij reductie van GLS kan optreden
+ Hartafwijkingen met een verminderde GLS <ul style="list-style-type: none">- Ischemie van de hartspier;- Non-ischemische cardiomyopathie;- Geïsoleerde mitralisinsufficiëntie;- Aortaklepinsufficiëntie;- Hypertrofische cardiomyopathie;- Na een infarct.
+ Ziektebeelden met secundaire gevolgen op de hartspier <ul style="list-style-type: none">- Diabetes;- Systemische sclerose;- Amyloidose;- Ziekte van Duchenne;- Ziekte van Kawasaki;- Hypertensie --> verdikte hartspier. Onderscheidt tussen fysiologische (sporters) en pathologische (hypertensief of CMP) kan middels de GLS worden gemaakt.
+ Diagnostische waarde van de GLS <ul style="list-style-type: none">- Voorspellende parameter voor hartfalen;- Efficiëntie van revascularisatie beoordelen.

Figuur 1 Reductie van GLS bij andere ziektebeelden^(7,9)

3.5 Internationale richtlijnen

In de guidelines van de ASE en ESC staat dat echocardiografie aanbevolen wordt als primair onderzoek voor, tijdens (elke 3 maanden) en na de chemotherapie. Indien tijdens de behandeling systolische dysfunctie wordt geconstateerd kan de behandeling aangepast worden. Bij een te lage beeldresolutie, wordt de patiënt vervolgt middels MUGA-scans.⁽²⁾

De ASE en ESC hebben het volgende protocol voor een echografisch onderzoek samengesteld (zie figuur 2). Het vervolg van de chemopatiënten moet gebeuren op dezelfde machine en het liefst door dezelfde echolaborant. Deze echolaborant moet goed getraind zijn in de techniek, zodat de gegenereerde grafieken goed geïnterpreteerd worden.⁽¹⁾

Protocol cardio-oncologie echocardiografie
+ Standaard TTE <ul style="list-style-type: none">- Volgens de guidelines van ASE/EAE en IAC-echo
+ 2D strain <ul style="list-style-type: none">- Apicale twee-, drie- en vierkamer opname- Drie of meer cycles aanbevolen- Frame rate tussen de 40-90 frames/sec- VTI van aorta (ejectie tijd)
+ Analyse 2D strain <ul style="list-style-type: none">- Kwantificeren van de segmentele en globale strain (GLS)- De segmentele strain curves weergeven- De GLS weergeven in een bulls-eye
+ Valkuilen van 2D strain <ul style="list-style-type: none">- Haritmestoornissen- Ademhalingsartefact --> stitching artefact
+ 3D imaging <ul style="list-style-type: none">- Apicale vierkamer full volume, voor LV volumes en LVEF- Single en multiple beats om de spatiële en temporele resolutie te optimaliseren
+ Rapport <ul style="list-style-type: none">- De tijd noteren (aantal dagen voor of na de kuur)- Vitale functie; bloeddruk en hartfrequentie- 3D LVEF of 2D biplane simpson- GLS (machine, software + de versie)- Indien de GLS niet bepaald kan worden:<ul style="list-style-type: none">- Mediale en laterale s' en de MAPSE- Voor RV: TAPSE, s' en FAC

Figuur 2 Protocol cardio-oncologie echocardiografisch onderzoek;⁽¹⁾

EAE: European Association of Echocardiography (ESC)

IAC-echo: Intersocietal Accreditation Commission. MAPSE: Mitral

Annular Plane Systolic Excursion. TAPSE: Tricuspid Annular Plane

Systolic Excursion. FAC: Fractional Area Change.

4 Discussie

In dit hoofdstuk wordt per deelvraag kritisch gekeken naar de gevonden resultaten.

Deelvraag 1

Sinds 2014 hebben de ASE en ESC een richtlijn opgesteld met daarin de voorspellende waarden van GLS voor CTRCD. In 2016 heeft de ESC de definitie voor cardiotoxiciteit vastgesteld. In studies voor 2016 zijn verschillende interpretaties geweest, waardoor veel heterogeniteit tussen verschillende onderzoeken is ontstaan. De exacte diagnostische waarden van GLS bij de juiste definitie van cardiotoxiciteit moet in de loop der jaren nog nader onderzocht worden. Indien meerdere onderzoeken dezelfde definitie voor cardiotoxiciteit hanteren, kunnen deze betrouwbaar met elkaar vergeleken worden.

Deelvraag 2 en 3

Cardiotoxiciteit zal zich uiten in een reductie in GLS en uiteindelijk in een verminderde LVEF. De LVEF kan vastgesteld worden door twee beeldvormende modaliteiten. De MUGA-scan geeft uitsluitend informatie over de LVEF, daarnaast ontvangt de patiënt per scan \pm 5-10 mSv. De techniek is echter onafhankelijk van de beeldkwaliteit en is daarom goed reproduceerbaar.

Echocardiografie geeft een beter totaal beeld van het hart. Daarnaast kunnen de GLS en LVEF bepaald worden, bij goede beeldresolutie is de reproduceerbaarheid hoog. De GLS is de meest sensitieve parameter om beginnende CTRCD vast te stellen. De normaalwaarden van strain zijn afhankelijk van machine, software, myocardsegment, geslacht en leeftijd. Door deze heterogeniteit in normaalwaarden zijn studies lastig met elkaar te vergelijken. Om patiënten goed te kunnen vervolgen moeten de normaalwaarden van de machines/post-processing software bekend zijn. In bijlage 5 weergegeven figuur 9 en 10 de discrepantie tussen twee machines. Een relatieve reductie van >15% in GLS indiceert CTRCD, dit verschil kan ook verkregen worden door twee verschillende machines, dit leidt tot foutieve diagnostiek. Verder moeten de normaalwaarden gecorrigeerd worden voor leeftijd en geslacht. Tot slot speelt intra-collegiale variatie een rol, waardoor de patiënt door dezelfde in strain getrainde echolaborant vervolgd moet worden.

Deelvraag 4

De sensitiviteit en specificiteit van de GLS liggen respectievelijk tussen de 65-86% en 73-95%, dit blijkt uit de studies beschreven in bijlage 6. Verschil in sensitiviteit en specificiteit wordt veroorzaakt door de verschillende drempelwaarden en meetmomenten. Daarnaast heeft maar één studie gebruik gemaakt van een controle groep, om een correctie voor de leeftijd uit te voeren. Uit tabel 2 blijkt de GLS een goede parameter te zijn voor het vroegtijdig detecteren van CTRCD.

Deelvraag 5

De ASE en ESC hebben een protocol opgesteld voor het echocardiografisch onderzoek inclusief de follow-up momenten. Echter moet uit wetenschappelijk onderzoek nog blijken of de GLS ook op langer termijn voorspellende waarde heeft.

5 Conclusie

5.1 Conclusie

In het NWZ is de MUGA-scan het primaire onderzoek om chemopatiënten te vervolgen.

De ASE en ESC bevelen echocardiografie aan als primair onderzoek toe te passen. Indien de beeldkwaliteit dusdanig slecht is, kan controle met MUGA-scan plaatsvinden. Daarnaast bewijzen meerdere studies dat de GLS een sensitieve parameter is om cardiotoxiciteit te voorspellen. Wel moet rekening gehouden worden dat de normaalwaardes per machine verschillen, patiënten moeten dus vervolgd worden op één machine en het liefst door één echolaborant om intra-collegiale variatie te voorkomen.

5.2 Aanbevelingen

Aanbevelingen voor het NWZ:

1. Richtlijn van de ASE en ESC onder de aandacht brengen bij de oncologen;
2. Samenwerking opstarten tussen de oncologie en cardiologie;
3. De normaalwaardes opvragen bij Philips voor de verschillende machines;
4. De normaalwaardes opvragen bij TomTec;
5. Echolaboranten scholen in strain en 3D.

Literatuurlijst

1. Plana, J. C., Galderisi, M., Barac, A., Ewer, M. S., Ky, B., Scherrer-Crosbie, M., 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. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 2014, 15(10), 1063–1093. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu192>
2. Zamorano, J. L. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines, 2016, 2768–2801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>
3. Negishi, K., Negishi, T., Hare, J. L., Haluska, B. A., Plana, J. C., & Marwick, T. H. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2013, 26(5), 493–498. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.02.008>
4. Branches, J. A. The Role of Strain Imaging in Oncology and Vendor-to-Vendor Variability. *The American College of Cardiology*, 2016. Geraadpleegd via <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/10/06/10/05/the-role-of-strain-imaging-in-oncology-and-vendor-to-vendor-variability>
5. Butler, I., Main, M.D., Chairman, F.A.C.C. Echocardiographic Myocardial Strain Imaging for Early Detection of Cardiotoxicity in Patients Receiving Potentially Cardiotoxic Chemotherapy. *American Society of Echocardiography*, 2015. Geraadpleegd via: <http://asecho.org/wordpress/wp-content/uploads/2015/12/MLM-Revised-Strain-Code-11-12-15.pdf>
6. Buckberg, G.D. Basic science review: The helix and the heart. *The journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2002, 124(5), 863-883. doi: <https://doi.org/10.1067/mtc.2002.122439>
7. Stoylen, A. Strain rate imaging. Myocardial deformation imaging by ultrasound/echocardiography, NTNU Norwegian University of Science and Technology, 2018. Geraadpleegd via <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/index.html>
8. Smiseth, O.A., Torp, H., Opdahl, A., Haugaa, K.H. & Urheim. S. Myocardial strain imaging: how useful it is in clinical decision making? *European Heart Journal*, 2016, 37, 1196-1207. doi: 10.1093/eurheartj/ehv529
9. Dandel, M., Lehmkühl, H., Knosalla, C., et al. Strain and Strain Rate Imaging by Echocardiography – Basic Concepts and Clinical Applicability. *Current Cardiology Reviews*, 2009, 5(2), 133-148. doi: 10.2174/157340309788166642
10. Takigiku, K., Takeuchi, M., Izumi, C., Yuda, S., et al. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain; Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circulation journal*, 2012, 76(11), 2623-2632.
11. Kocabay, G., Muraru, D., Peluso, D., Cucchini, U., et al. Normal left ventricular mechanics by two-dimensional speckle tracking echocardiography. Reference values in healthy adults. *Rev Esp Cardiol*, 2014.
12. Kuznetsova, T., Herbots, L., Richart, T., D'hooge, J., et al. Left ventricular strain and strain rate in a general population. *European heart journal*, 2008, 29(16), 2014-2023. doi: 10.1093/eurheartj/ehn280.
13. Marwick, T.H., Leano, R.L., Brown, J., Sun, J.P., Hoffmann, R., Lysyansky, P., et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2009.
14. Mornos, C., Petrescu, L. Early detection of anthracycline-mediated cardiotoxicity: the value of considering both global longitudinal left ventricular strain and twist. *Canadian Journal Physiology Pharmacology*, 2013, 91(8), 601-607. doi: 10.1139/cjpp-2012-0398
15. Negishi, K., Negishi, T., Hare, J. L., Haluska, B. A., Plana, J. C., & Marwick, T. H. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced

- cardiotoxicity. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2013, 26(5), 493–498. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.02.008>
16. Baratta, S., Damiano, M., Marchese, M., et al. Serum markers, conventional Doppler echocardiography and two-dimensional systolic strain in the diagnosis of chemotherapy-induced myocardial toxicity. *Revista Argentina de Cardiologia*, 2013, 81, 151-158. doi: 10.7775/rac.es.v81.i2.2300
 17. Sawaya, H., Sebag, I. A., Plana, J. C., Januzzi, J. L., Ky, B., Tan, T. C., & Scherrer-Crosbie, M. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 2012, 5(5), 596–603. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.973321>
 18. Sawaya, H., Sebag, I.A., Plana, J.C., et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *American Journal of Cardiology*, 2011, 107(9), 1375-1380. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.01.006
 19. Fallah-Rad, N., Walker, J.R., Wassef, A., et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011, 57(22), 2263-2270. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.063
 20. Ho, E., Brown, A., Barrett, P., Morgan, R. B., King, G., Kennedy, M. J., & Murphy, R. T. (2010). Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart*, 96(9), 701–707. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.173997>
 21. Ganame, J., Claus, P., Uyttendaele, A., Renard, M., et al. Myocardial dysfunction late after low-dose anthracycline treatment in asymptomatic pediatric patients. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2007, 20(12). doi: 10.1016/j.echo.2007.04.007
 22. Cheung, Y.F., Hong, W.J., Chan, G.C., Wong, S.J. & Ha, S.Y. Left ventricular myocardial deformation and mechanical dyssynchrony in children with normal ventricular shortening fraction after anthracycline therapy. *Heart*, 2010, 96(14), 1137-1141. doi: 10.1136/hrt.2010.194118
 23. Tsai, H.R., Gjesdal, O., Wethal, T., Haugaa, K.H., Fossa, A., Fossa, S.D., et al. Left ventricular function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy with or without anthracycline therapy. *The American journal of cardiology*, 2011, 107(3), 472-477. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.09.048.
 24. Flewell, R. [afbeelding] Twist Mechanics of the Left Ventricle, 2008, 1(3). doi: 10.1016/j.jcmg.2008.02.006

Bijlage 1 Cytostatica en de effecten op het hart

Cytostatica die effect hebben op het hart zijn voornamelijk anthracyclines en trastuzumab. Indien deze twee gecombineerd worden toegepast kan ernstige cardiotoxiciteit ontstaan. Beide zorgen echter niet voor dezelfde bijwerkingen. Anthracyclines zorgen voor type I CTRCD en trastuzumab voor type II CTRCD. Type I is de agressieve variant en is meestal niet meer te herstellen, in tegenstelling tot type II. (zie tabel 4)

Tabel 4 Kenmerken van type I en type II CTRCD⁽²⁾

	Type I CTRCD	Type II CTRCD
Type cytostatica	Doxorubicin (anthracyclines)	Trastuzumab
Reactie op 'anti-remodeling' therapie. (β -blockers, ACE-remmers)	Kan stabiliseren, maar onderliggende beschadiging blijft permanent bestaan, dit kan zich maanden tot jaren later uiten	Hoogstwaarschijnlijk volledig herstel van functie, indien binnen 2-4 maanden wordt toegepast
Dosis effect	Cumulatief, dosis gerelateerd	Niet dosis gerelateerd
Effect van 'rechallenge' (herintroductie)	Rechallenge kan zorgen voor terugkerende progressieve dysfunctie; onbehandelbaar hartfalen of cardiale dood als gevolg	Rechallenge is veilig, echter nog te weinig wetenschappelijk bewijs
Ultrastructuur	Verstoring in de opbouw van myofibrillen \rightarrow oxidatieve stress \rightarrow necrose	Geen afwijkingen aantoonbaar op celniveau

Type I CTRCD wordt veroorzaakt door anthracyclines en is dosisafhankelijk. Anthracyclines hebben effect op de topoisomerase-II β , dit is een enzym. Dit enzym speelt een rol bij de opbouw van DNA. De veranderingen in de opbouw van DNA zorgen vervolgens voor een defect in de ontwikkeling van mitochondriën. De uiting van de beschadiging is afhankelijk van aanwezige hartpathologie, andere soorten behandeling zoals radiotherapie en genetische bepaling. Cytostatica geassocieerd met type I CTRCD bevatten doxorubicin, epirubicin en idarubicin. De risicofactoren op het ontwikkelen van type CTRCD zijn opgesomd in figuur 3⁽²⁾.

Risicofactoren voor het ontwikkelen van CTRCD bij behandeling met anthracyclines

- **Cumulatieve dosis**
- **Vrouwen**
- **Leeftijd: <18 jaar of > 65 jaar**
- **Nierfalen**
- **In combinatie met radiotherapie, of in het verleden bestraald**
- **In combinatie met andere chemotherapie**
- **Voorgeschiedenis van hartpathologie**

Figuur 3 Risicofactoren voor CTRCD

Type II CTRCD wordt veroorzaakt door trastuzumab. Dit is de milde vorm van CTRCD. Deze cytostatica hebben geen directe gevolgen op de myofibrillen. Bovendien treedt herstel op indien de behandeling gestopt wordt.

Bijlage 2 Fysiologische bouw

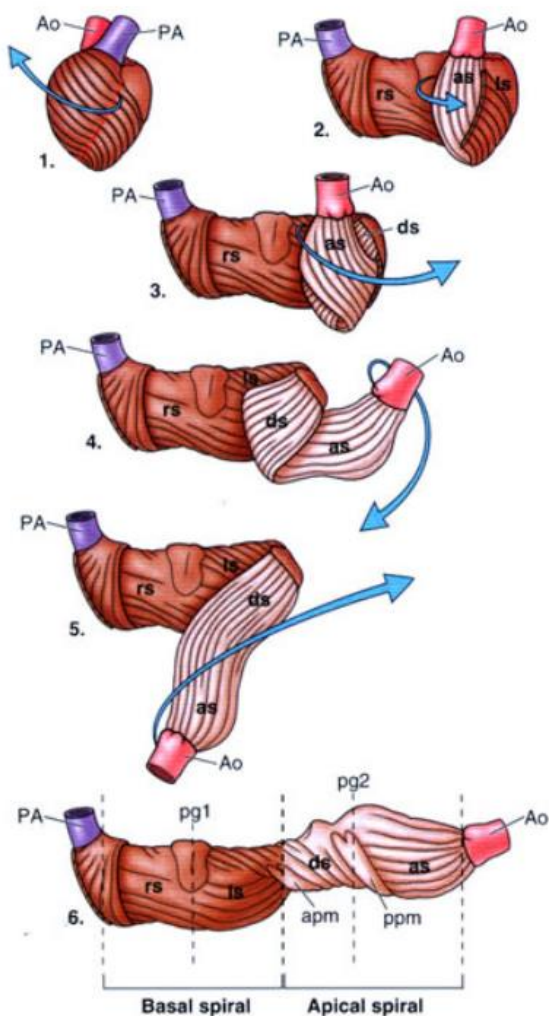
De Hartspier: hoe wordt de ejectionfracctie verkregen

De hartspier is opgebouwd uit één lange ventriculaire hartspierband, deze band is zo opgerold dat twee onderdelen kunnen worden onderscheiden.

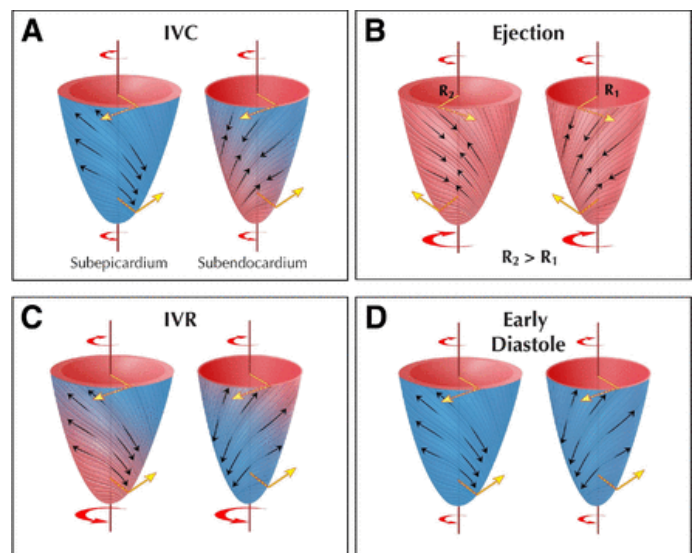
1. Een transversale basale lus, deze vormt de buitenkant van de linker en rechter ventrikel; (left-handed helix).
2. Een schuine apicale lus, deze bevat een 8 configuratie. Hiermee wordt een helix met een conische apex gevormd. De helix bestaat uit het septum en linker ventrikel (right-handed helix).

In figuur 4 is te zien hoe de hartspierband is opgerold⁽⁶⁾. Dankzij deze vorm kan het hart niet alleen knijpen, maar ook wringen. Hierdoor hoeft het hart maar 15% te contraheren om een output van 60% te verkrijgen. De wringbeweging is visueel niet waarneembaar, deze beweging is te meten door middel van strain. De wringbeweging wordt veroorzaakt door de LV twist (GLS+GCS+GRS). In figuur 5 is te zien hoe het hart beweegt tijdens de verschillende fases⁽²⁴⁾.

Indien de GLS vermindert, neemt de GRS tijdelijk toe, de totale LV twist blijft dus behouden. De hartspier kan dit echter niet voortdurend volhouden, daarom zal na enige tijd ook de LVEF dalen.



Figuur 4: Vorming van de hartspier



Figuur 5 LV twist gedurende de hartcyclus

- A: IVC: Isovolumetrische contractie: de subendocardiale vezels (right-handed helix) verkorten en de subepicardiale vezels verlengen (left-handed helix), dit veroorzaakt een kleine clockwise rotatie van de apex en counterclockwise rotatie van de basis;
- B: Ejectie: zowel de subendocardiale als subepicardiale vezels verkorten, verschillende strains ontstaan, rond de apex sterker dan de basis. Vandaar dat de apex richting de basis beweegt. De subepicardiale vezels zijn sterker dit zorgt voor een counterclockwise rotatie van de apex en een clockwise rotatie van de basis.
- C: IVR: Isovolumetrische relaxatie: subepicardiale vezels ontspannen van basis naar apex en de subendocardiale vezels ontspannen van apex naar basis.
- D: Vroege diastole: beide lagen ontspannen en maximale untwisting vindt plaats.

Bijlage 3 Basis principe strain en strain-rate⁽⁷⁾

Om de systolische functie van het myocard beter te kunnen begrijpen, is het van belang dat twee componenten van elkaar worden onderscheiden. Namelijk de wandbeweging en de deformatie van het myocard.

Velocity en displacement karakteriseren de wandbeweging, en strain en strain-rate beschrijven de wanddeformatie.

Indien een bewegend object (hartspiervezel) zijn positie veranderd (displacement) en de snelheid in de omliggende vezels gelijk is, ondervindt de hartspierwand geen deformatie.

Zodra verschillende gedeeltes onder een andere snelheid bewegen vindt ook deformatie plaats en daarmee dus vormverandering. Daarnaast maken de wandbewegingsmetingen (velocity en displacement) geen onderscheid tussen actief en passief bewegend myocard. Deformatie analyses (strain en strain-rate) kunnen dit onderscheid wel maken.

De term strain betekent uitrekken, en wordt in de echocardiografie beschreven als deformatie.

Strain is een complexe techniek. Uit 1D beelden is de enige meetbare deformatie het uittrekken of verkorten van het myocard en de lineaire strain (de hoeveelheid deformatie). De deformatie kan berekend worden door onderstaande formule.

$$\varepsilon = \frac{L-L_0}{L_0} = \frac{\Delta L}{L_0},$$

where ε = strain, L_0 = baseline length and L = instantaneous lengths at the time of measurement.

Wanneer naast de begin en eind lengte ook de lengte tijdens de deformatie bekend is kan de strain per tijd worden berekend (instantaneous strain), dit kan aan de hand van de onderstaande formule. Hierbij wordt de deformatie (op een bepaald tijdstip) vergeleken met de eerst berekende lengte van het myocard. Deze strain wordt ook wel de Lagrangian strain genoemd.

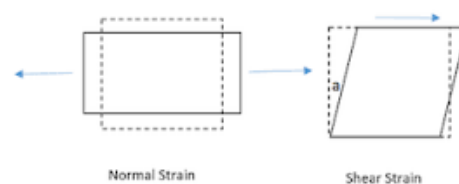
$$\varepsilon(t) = \frac{L(t)-L(t_0)}{L(t_0)},$$

where $L(t)$ is the length at the time instance t and $L(t_0) \equiv L_0$.

Naast de 'Lagrangian strain' bestaat ook de 'natural strain'. Hierbij wordt gedetailleerder gekeken naar de veranderingen in de deformatie. Bij de natural strain worden niet twee punten gekozen maar het gehele traject. Hierdoor is de verandering niet constant, zoals bij Lagrangian. In kleine deformaties zijn de Lagrangian en natural strain bijna aan elkaar gelijk. Pas wanneer grote deformaties plaats vinden zoals ventrikelcontractie en -relaxatie is het verschil tussen de Lagrangian strain en natural strain van belang.

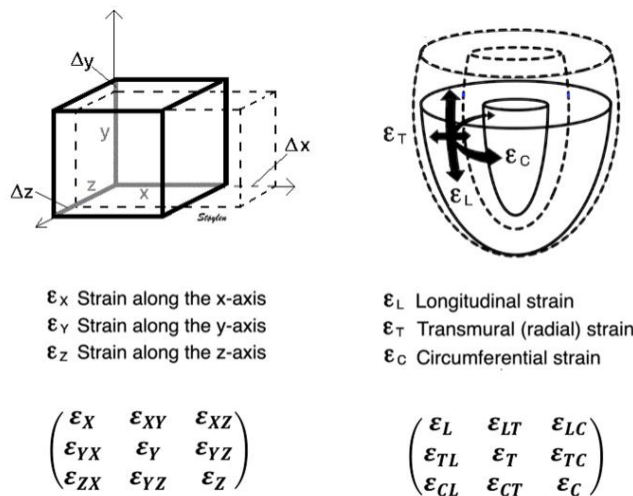
Om de myocardiale strain te berekenen wordt vooral gebruikt gemaakt van de natural strain, dit omdat deze meting onafhankelijk is van de beginlengte.

Als gekeken wordt naar 2D, vindt de deformatie niet alleen plaats in het uittrekken en verkorten over één richting. Een 2D object kan uittrekken en verkorten over twee assen, de 'x' en de 'y' (normal strain). Naast normal strain vindt ook verdraaiing plaats (shear strain) ook dit gebeurt op twee manieren. Namelijk door een relatieve verplaatsing van boven naar beneden en van links naar rechts (zie figuur 6).



Figuur 4 Normal strain en shear strain

In 2D heeft strain dus vier componenten, twee normal strains en twee shear strains. Complexer is de deformatie van een 3D object, zoals de myocardiale segmenten. Een 3D object heeft drie normal strains (langs de x, y en z-as) en zes shear strains (zie figuur 7).



Figuur 5 De drie normal strains en zes shear strains

Alle negen strain componenten moeten worden bepaald. De strain kan in de echocardiografie op 1D berekend worden door middel van tissue Doppler imaging en door 2D-speckle tracking imaging.

De hoeveelheid deformatie (positief of negatief) wordt uitgedrukt in %. Positieve strain weergeeft verdikking en negatieve strain verkorting ten opzichten van de originele lengte. Tijdens de contractie verkorte en verdikt de wand, daarom moeten alle parameters, radiale verdikking (positieve strain), circumferentiale verkorting (negatieve strain) en longitudinale verkorting (negatieve strain) geëvalueerd worden.

Strain rate (SR) is de snelheid waarmee de deformatie optreedt. De eenheid van strain rate is s^{-1} . De strain rate is te berekenen door middel van onderstaande formule.

$$\epsilon = \frac{\Delta \epsilon}{\Delta t} = \frac{(\Delta L/L_0)}{\Delta t} = \frac{(\Delta L/(\Delta t))}{L_0} = \frac{\Delta V}{L_0},$$

where ΔV is the velocity gradient in the segment studied.

Ventriculaire wandbeweging (velocity en displacement) is positie afhankelijk. Als de apicale segmenten de basale segmenten naar beneden trekken, neemt de wandbewegingsnelheid en verplaatsing van apex naar basis toe. De beweging van de basis wordt dus veroorzaakt door apicale contractie. Hierdoor bewegen zelfs de geheel passieve segmenten zonder dat deformatie plaatsvindt.

Myocardiale deformatie (strain en SR) is het meest constant langs de ventriculaire wand. Daarom zijn strain en SR nauwkeuriger dan wandbewegingsanalyses (velocity en displacement) in het detecteren van regionale dysfunctie. Echter geven strain en SR geen informatie over de contractiliteit van de hartspier aangezien deformatie belastingafhankelijk is. De contractiliteit wordt weergegeven door het stress/strain verband.

Bijlage 4 Bronnen van de cardioloog

← →
Markeren als ongelezen

Patrick Houthuizen <patrick.houthuizen@catharinaziekenhuis.nl>
dl/10-7-2018 21:30

Beste Sabrina,

Met excuus voor mijn late reactie.
Er is inderdaad heel wat literatuur voorhanden. Voor wat betreft speckle tracking is de website van Asbjorn Stoylen een goede voor achtergrond (soms wel wat ingewikkeld): <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/index.html>
Verder zijn dit wat literatuurreferenties, misschien kun je er wat mee. De zwart gemarkeerde zijn richtlijndocumenten, hierin nog meer referenties te vinden. Maar je moet ergens beginnen...

Negishi, K., Negishi, T., Hara, J.L., Haluska, B. A., Plana, J. C., & Marwick, T. H. (2013). Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 26(5), 493–498. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.02.008>

Sawaya, H., Sebag, J. A., Plana, J. C., Januzzi, J. L., Ky, B., Tan, T. C., ... Scherrer-Crosbie, M. (2012). Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 5(5), 596–603. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.973321>

Plana, J. C., Galdieri, M., Barac, A., Ewer, M. S., Ky, B., Scherrer-Crosbie, M., ... Lancellotti, P. (2014). 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. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 15(10), 1063–1093. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu192>

Zamorano, J. L. (2016). 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. 2768–2801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>

Ho, E., Brown, A., Barrett, P., Morgan, R. B., King, G., Kennedy, M. J., & Murphy, R. T. (2010). Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart*, 96(9), 701–7. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.179997>

Kerkhove, D., Fontaine, C., Droogmans, S., De Greve, J., Tanaka, K., Van De Veire, N., & Van Camp, G. (2014). How to monitor cardiac toxicity of chemotherapy: time is muscle! *Heart*, 100(15), 1208–17. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-303815>

Heidenreich, P. a, Hancock, S. L., Lee, B. K., Mariscal, C. S., & Schmittner, J. (2003). Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *Journal of the American College of Cardiology*, 42(4), 743–749. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00759-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00759-9)

Thavandiranathan, P., Poullin, F., Lim, K.-D., Plana, J. C., Woo, A., & Marwick, T. H. (2014). Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(25 Pt A), 2751–68. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.073>

**Veel succes,
Patrick**

Fekecs, Sabrina
za-23-6-2018 19:18
Verzonden items

Aan: patrick.houthuizen@catharinaziekenhuis.nl

Beste Dr. Houthuizen,

Mijn naam is Sabrina Fekecs en ik ben leerling hartfunctieabonant in het Noordwestziekenhuis locatie Alkmaar. Ik was aanwezig bij de Philips dag in het Philipsstadion. Hier gaf u een interessante presentatie over strain bij chemotherapie patiënten en hoe belangrijk dit onderzoek kan zijn in de vroegtijdige diagnose van vroegtijdig LV-falen. Bij mij in het ziekenhuis wordt dit echter nog niet toegepast, ik wil een poging wagen om dit te veranderen. Voor mijn opleiding moet ik een klein afstudeeronderzoekje doen. Het onderwerp wordt 'Strain bij oncologische patiënten'.
Zou ik heel misschien wat informatie van u kunnen ontvangen? Zodat ik de oncologen hier kan bewijzen dat strain de nucleaire geneeskunde zou kunnen vervangen.

**Alvast bedankt,
Met vriendelijke groet,
Sabrina Fekecs**

← →
Markeren als ongelezen

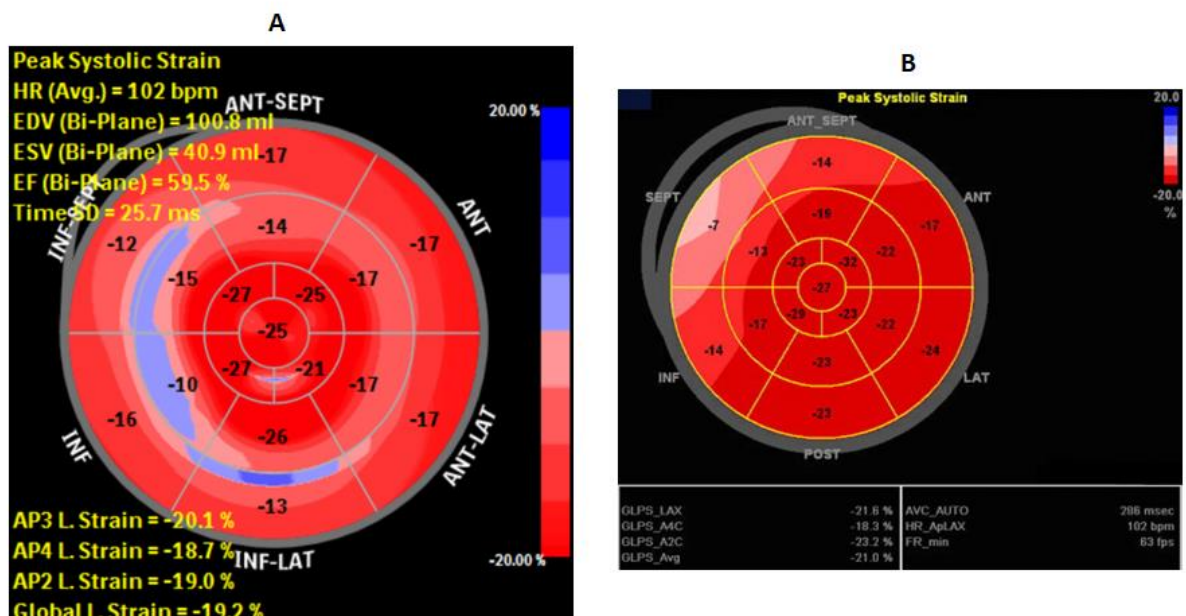
Figuur 8 Bronnen van cardioloog P. Houthuizen

Bijlage 5 Normaalwaardes strain voor verschillende machines + voorbeeld

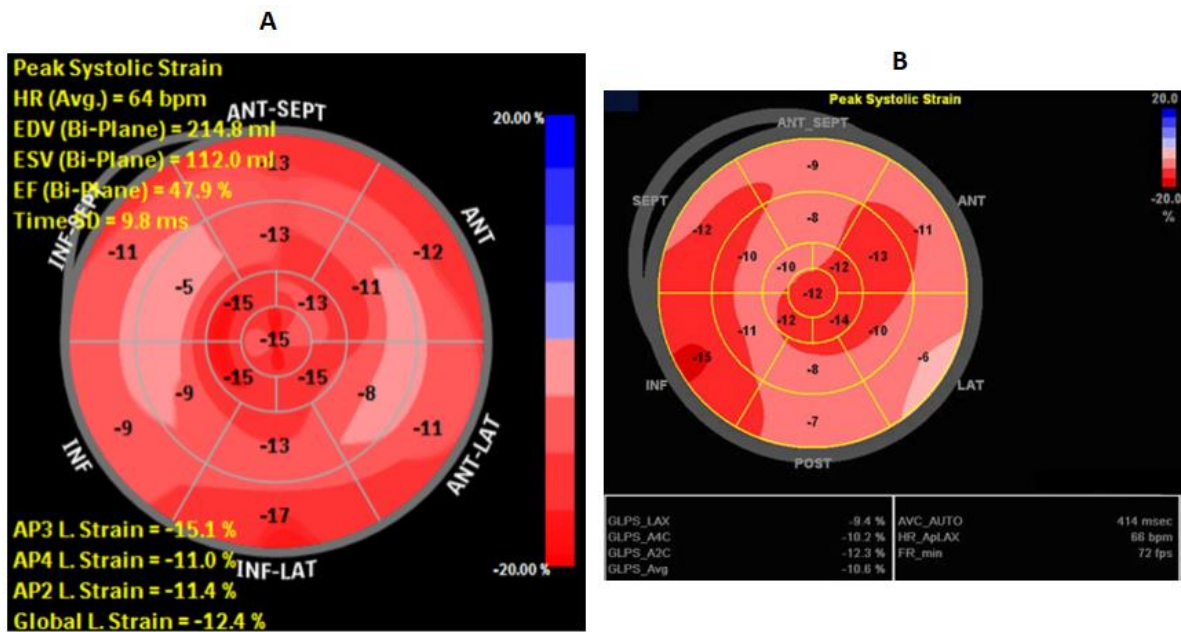
Tabel 5 Normaalwaardes strain per leeftijdsgroep, machine en geslacht ⁽¹⁰⁾

Normaalwaardes GLS ingedeeld naar machine, leeftijd en geslacht						
Machine	Leeftijdsgroep (jr)					
	0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	>60
Vivid7/Vivid E9 (GE)						
Algemeen	-22.1% ± 2.4	-21.2% ± 1.9	-21.1% ± 2.1	-21.4% ± 2.0	-21.0% ± 2.2	-20.3% ± 1.9
Man	-21.7% ± 3.1	-20.9% ± 1.9	-20.6% ± 1.9	-20.9% ± 1.8	-21.0% ± 1.9	-19.7% ± 1.4
Vrouw	-22.4% ± 1.6	-22.3% ± 1.6	-22.8% ± 1.8	-22.6% ± 2.1	-23.3% ± 1.9	-20.9% ± 2.1
iE33 (Philips)						
Algemeen	-19.9% ± 2.5	-19.0% ± 2.1	-19.5% ± 2.2	-18.2% ± 2.5	-17.6% ± 2.5	-16.7% ± 2.1
Man	-19.4% ± 2.7	-18.8% ± 2.0	-19.1% ± 2.3	-17.9% ± 2.8	-16.9% ± 2.3	-15.8% ± 1.4
Vrouw	-20.5% ± 2.2	-20.6% ± 2.3	-20.2% ± 2.0	-19.3% ± 0.9	-20.4% ± 1.5	-17.3% ± 2.3
Artida/Aplio (Toshiba)						
Algemeen	-21.4% ± 1.7	-20.2% ± 2.1	-20.4% ± 2.3	-19.4% ± 2.2	-18.5% ± 2.6	-17.8% ± 2.8
Man	-21.6% ± 2.0	-20.2% ± 2.0	-20.4% ± 2.2	-19.8% ± 2.3	-18.7% ± 2.6	-16.3% ± 3.1
Vrouw	-21.2% ± 1.5	-20.2% ± 2.4	-20.4% ± 2.8	-18.7% ± 1.8	-18.3% ± 2.8	-18.6% ± 2.3

Onderstaande figuren weergeven de discrepantie tussen verschillende machines. De patiënten zijn op dezelfde dag, door dezelfde echolaborant gescand.⁽⁴⁾



Figuur 9 Jonge vrouw met borstkanker, pre-chemotherapie, normale LVEF. A: GLS -19.2% op machine A. B: GLS -21%, met een septaal basaal een defect. Absoluut verschil van 1.8% en een relatief verschil van 9.4% met machine A.



Figuur 60 Man van middelbare leeftijd bekend met LV dysfunctie, LVEF: 40% en heeft vervolg chemotherapie. A: GLS -12.4% op machine A. B: GLS -10.6%. Absoluut verschil van 1.8% en een relatief verschil van 16.9% met machine A.

Bijlage 6 Specificiteit en sensitiviteit GLS

Tabel 6 Zes studies waarin gekeken wordt naar de sensitiviteit en specificiteit van GLS voor de detectie van cardiotoxiciteit. De ESC guidelines zijn onder andere gebaseerd op deze zes studie

Studie	Methode	Soort kanker	Aantal patiënten	Leeftijd (jr)	% vrouwen	Chemo	Timing echo	Pre-echo GLS	Post-echo GLS	Drempelwaarde voor cardiotoxiciteit	% cardiotoxiciteit
Mornos et al. (2013) ¹³	STE	Borst, lymfomen, acute lymfatische leukemie, acute myeloïde leukemie en osteosacroma	74 & 37 controle	51 ± 11	58	Anthracyclines	Voor, na en 6, 12, 24 en 52 weken.	GLS -21.2 ± 2.5%	GLS -19.0 ± 2.4% (na 6 weken)	ΔGLS 2.8% (relatief 13%) Sensitiviteit: 79% Specificiteit 73% na 6 weken, met uiting van toxiciteit tussen week 24 en 52.	13%
Negishi et al. (2013) ¹⁴	STE	Borst	81	50 ± 11	100	Trastuzumab, doxorubicin 46% en RT 62%	Pre-trastuzumab, 6 en 12 maanden later	GLS -20.7 ± 2.6%	GLS -18.3 ± 2.1% (na 6 maanden in patiënt die later toxiciteit hadden)	Een verandering in GLS > 11% tussen pre-treatment en 6 maanden. Sensitiviteit 65% Specificiteit 95% voor uiting van toxiciteit na 12 maanden.	30%

Baratta et al. (2013) ¹⁵	STE	Borst	36	47 ± 16	58	Doxorubicin 58% en trastuzumab 22%	Voor, 2, 3, 4 en 6 maanden na de start van de therapie	GLS -20.3 ± 2.7%	GLS -18.9 ± 2.5% (na 3 maanden)	GLS > 15% lager op 3 maanden. Sensitiviteit: 86% Specificiteit: 86%	19,4%
Sawaya et al. (2012) ¹⁶	STE	Borst	81	50 ± 10	100	Doxorubicin, epirubicin, trastuzumab en RT 60%	Pre-anthracycline, 3, 6, 9, 12 en 15 maanden na de start van de therapie	GLS -21.0 ± 2.0%	GLS -19.0 ± 2.0% (na 3 maanden)	Absolute GLS < -19% op 3 maanden. Sensitiviteit: 74% Specificiteit: 73% voor uiting van toxiciteit.	32%
Sawaya et al. (2011) ¹⁷	STE	Borst	43	49 ± 10	100	Doxorubicin, epirubicin, trastuzumab en RT 11.6%	Pre-anthracycline, 3 en 6 maanden na de start van de therapie	GLS -20.5 ± 2.2%	GLS -19.3 ± 2.4%	GLS vermindering van >10% op 3 maanden. Sensitiviteit 78% Specificiteit 79% voor uiting van toxiciteit na 6 maanden.	21%
Fallah-Rad et al. (2011) ¹⁸	STE	Borst	42	47 ± 9	100	Epirubicin, doxorubicin, trastuzumab en RT 98%	Pre-anthracycline/ pre-trastuzumab, 3, 6, 9 en 12 maanden na de start van de therapie	GLS -19.8 ± 1.8%	GLS -16.4 ± 1.1% (3 maanden na trastuzumab)	Absolute GLS vermindering van 2.0%. Sensitiviteit 79% Specificiteit 82% voor uiting van toxiciteit.	24%

