

Disfunção de Ventrículo Direito no Paciente com Câncer

Right Ventricular Dysfunction in the Cancer Patient

Marina Macedo Kuenzer Bond,^{1,2,3} Fernando Pivatto Júnior,^{4,5} Andreia Biolo^{4,6,7}

Centro Paulista de Oncologia – Grupo Oncoclínicas,¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital do Coração (HCOR),² São Paulo, SP – Brasil

Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro (UNISA),³ São Paulo, SP – Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA),⁴ Porto Alegre, RS – Brasil

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),⁵ Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital Moinhos de Vento,⁶ Porto Alegre, RS – Brasil

Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),⁷ Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

A disfunção de ventrículo direito (DVD) está presente em diversas situações clínicas, e seu impacto clínico e prognóstico vem sendo mais estudado nos últimos anos na cardiologia. Nos pacientes oncológicos, alguns estudos têm buscado avaliar melhor o papel da DVD no que tange à cardiotoxicidade de alguns tratamentos como: antraciclina, trastuzumabe, ciclofosfamida e dasatinibe. O presente estudo busca realizar uma revisão bibliográfica sobre o assunto, buscando destacar os seus desafios para os próximos anos.

Introdução

O ventrículo direito (VD) tem características anatômicas e funcionais que tornam sua avaliação mais desafiadora. Recentemente, maior atenção tem sido dedicada ao entendimento das condições que o afetam, isolada ou conjuntamente com o ventrículo esquerdo (VE) e de seu impacto clínico e prognóstico, bem como às intervenções que possam reduzir seus efeitos clínicos.

A cardio-oncologia é um campo crescente, que conta atualmente com diversas estratégias bem definidas para detecção, acompanhamento e prevenção de cardiotoxicidade relacionada às terapias contra o câncer. Entretanto, o VD é muito pouco citado na maioria das diretrizes que abordam a cardiotoxicidade. Recentemente, diversos estudos têm procurado estabelecer a prevalência e o impacto de disfunção de ventrículo direito (DVD) neste contexto. Neste artigo, abordaremos alguns aspectos fundamentais dos mecanismos, manifestações clínicas e abordagem terapêutica da DVD, e revisaremos os principais estudos que avaliaram o VD,

isoladamente ou em conjunto como VE, no contexto da cardiotoxicidade. A prevalência, impacto clínico, bem como os métodos diagnósticos para identificação do acometimento do VD serão revisados, bem como os desafios ainda existentes neste cenário que vem recebendo maior interesse recentemente.

Disfunção de ventrículo direito

O aumento da pós-carga é o principal mecanismo fisiopatológico da DVD, que pode ocorrer em virtude de doenças cardíacas, pulmonares e outras. Quando falamos das doenças cardíacas podemos citar diversas etiologias: doença isquêmica (infarto do miocárdio), miocardite, cardiomiopatia de takotsubo, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia hipertrófica, amiloidose, doença de Chagas, cardiomiopatia arritmogênica do VD (caracterizada pela substituição do miocárdio do VD por tecido fibroadiposo), anomalia de Uhl (que envolve aplasia ou hipoplasia da maior parte do miocárdio do VD), anomalia de Ebstein (definida como deslocamento apical dos folhetos tricúspides septais e posteriores, o que induz regurgitação tricúspide grave) e doença congênita (Fallot, defeito do septo atrial com shunt esquerda-direita ou regurgitação pulmonar). Encontramos aqui condições que afetam apenas o VD, outras que afetam prioritariamente o VE e quando em maior gravidade acometem também o VD, e etiologias que comprometem ambos os ventrículos. Outras causas para DVD incluem: tromboembolismo pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão arterial pulmonar (HAP), obesidade, e apneia do sono.¹

Os sinais clínicos da DVD decorrem principalmente da congestão sistêmica (edema de membros inferiores, turgência jugular, hepatopatia congestiva, ascite, edema de alça intestinal). Nas formas graves, o coração direito dilata e, por dependência interventricular, pode comprometer o enchimento do VE, reduzindo o desempenho do VE e causando baixo débito cardíaco (DC). O diagnóstico é baseado na história clínica, exame físico e exames complementares, incluindo eletrocardiograma (ECG) com desvio do eixo para direita e sinais de hipertrofia ventricular direita, ecocardiograma (ECO), exame de fácil acesso que já consegue trazer muitas informações importantes, incluindo avaliação da função do VD por excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE, *tricuspid annular plane systolic excursion*) e sinais de congestão venosa, e ressonância magnética cardíaca (RMC),

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca Direita; Cardiotoxicidade; Cardio-Oncologia; Disfunção Cardíaca

Correspondência: Marina Macedo Kuenzer Bond •

Rua Bento de Andrade, 346. CEP 04503-001, Jardim Paulista, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: mmkbond@gmail.com

Artigo recebido em 25/01/2023, revisado em 06/02/2023, aceito em 17/02/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230007>

que é o melhor método para avaliação da função de VD e definição etiológica.²

Há um reconhecimento crescente do papel crucial da função do VD na determinação do prognóstico em múltiplas condições. Em geral, a DVD está associada a desfechos clínicos ruins, independentemente do mecanismo subjacente. Pacientes com insuficiência cardíaca (IC) com redução da fração de ejeção do VE e do VD tiveram um risco aumentado de mortalidade, transplante ou colocação de dispositivo de assistência de urgência em comparação àqueles sem DVD.³

A avaliação inicial de pacientes com DVD visa avaliar a gravidade clínica e identificar a(s) causa(s) de falha do VD, com foco naquelas que requerem tratamento específico. O manejo da insuficiência aguda do VD requer não apenas uma compreensão das particularidades anatômicas e fisiológicas do VD, mas também a rápida identificação e tratamento das causas subjacentes e distúrbios fisiopatológicos relacionados.^{4,5}

Os objetivos da terapia da DVD incluem a redução da pós-carga do VD, a otimização da pré-carga do VD e possivelmente o aumento de contratilidade do VD.⁶ Entretanto, o tratamento de melhor evidência está na redução da pós-carga, especificamente no cenário da HAP.⁷

Redução da pós-carga

Diversas alterações adaptativas favorecem a vasoconstrição, trombose e proliferação de células endoteliais em pacientes com HAP, resultando em aumento da resistência vascular periférica (RVP), da pós-carga do VD, hipertrofia desadaptativa e eventualmente DVD. Avanços da farmacoterapia nas últimas duas décadas aumentaram a sobrevida média de 2,8 anos para aproximadamente 8 anos após o diagnóstico. Com o objetivo de vasodilatação arterial e de diminuição da agregação plaquetária para redução da RVP, o tratamento inclui: (a) suplementação de oxigênio quando necessária porque a hipoxemia aumenta a vasoconstrição pulmonar; (b) agonistas da via da prostaciclina (epoprostenol, treprostinil, iloprost, selexipag); (c) antagonistas dos receptores de endotelina (endotelina 1, bosentana, ambrisentana, macitentan); (d) aumento da produção de óxido nítrico (sildenafil, tadalafila, riociguat); (e) bloqueadores de canal de cálcio (anlodipina, levanlodipina, nimodipina); (f) terapia combinada.⁸ O estudo randomizado AMBITION avaliou a eficácia de ambrisentana e tadalafila em 605 pacientes comparando terapia combinada versus monoterapia; houve queda de 50% no desfecho primário (morte, hospitalização por HAP, doença em progressão ou resposta insatisfatória à terapia) ($p < 0,001$), e melhora na capacidade de exercício ($p < 0,001$).⁹ Com base nos dados deste ensaio, a Sociedade Europeia de Cardiologia e Sociedade Respiratória Europeia agora recomendam ambrisentana combinada a tadalafila como terapia inicial para pacientes com HAP com sintomas de classe II ou III da OMS (recomendação de classe I, evidência de grau B). Vale ressaltar também, que as diretrizes recomendam prostaciclina endovenosa em pacientes em classe funcional III com rápida progressão ou mau prognóstico e pacientes de classe funcional IV.¹⁰

Otimização da pós-carga

A DVD frequentemente está associada à sobrecarga de volume, que leva à dilatação do VD, regurgitação tricúspide e congestão. Em casos mais graves, pode ocorrer deslocamento do septo interventricular em direção ao VE, resultando em redução do enchimento do VE e baixo débito cardíaco. Portanto, a otimização da volemia para evitar a dilatação do VD é fundamental e é conseguida com medidas não farmacológicas (restrição hídrica e redução do consumo de sal) e uso de diuréticos, porém não há estudo randomizado avaliando o benefício, tipo ou dose de diurético para administrar em DVD.⁸ Normalmente, é necessário grandes doses de diuréticos de alça (ou seja, furosemida), principalmente pela ativação neuro-hormonal concomitante, resistência diurética e absorção prejudicada de fármacos relacionadas ao edema visceral. Pode-se necessitar da terapia combinada de diuréticos de alça com diuréticos tiazídicos, antagonista da aldosterona e/ou acetazolamida. Um equívoco comum é achar que a maioria dos pacientes com DVD são dependentes da pré-carga e devem ser tratadas com suplementação de volume para garantir uma pressão de enchimento do VD elevada e, conseqüentemente, um débito cardíaco ideal; inversamente, a grande maioria das exacerbações clínicas são causadas por sobrecarga de volume do VD que causa congestão venosa sistêmica, que pode levar a síndrome cardiorenal e redução do DC.⁶

Aumento da contratilidade

O aumento da contratilidade pode ser realizado pelo uso de medicações inotrópicas ou dispositivos de assistência circulatória. A terapia inotrópica é indicada em pacientes com IC aguda com diminuição do débito cardíaco. No entanto, não há estudos que investiguem a eficácia de terapia inotrópica crônica em IC direita. Agentes inotrópicos potencialmente benéficos incluem milrinona, levosimendan e dobutamina. Fora do quadro agudo de descompensação da IC com baixo débito cardíaco, inotrópicos devem ser evitados em pacientes com IC direita, devido à evidência limitada de benefício e associações com aumento da mortalidade. Os dispositivos de assistência ao VD são bombas mecânicas que assumem o trabalho do VD e são usados em casos refratários. Dentre as opções existem Thoratec PVAD (Thoratec, Pleasanton, CA) e Impella RP (Abiomed, Danvers, MA) aprovados para suporte temporário do VD por duas semanas e CentriMag até quatro semanas. As sobrevidas de 30 dias e 1 ano após implantação isolada de CentriMag foi de 72,1% e 54,6%, respectivamente, em um estudo retrospectivo de 55 pacientes. O transplante cardíaco, portanto, continua sendo a terapia definitiva para IC direita refratária.⁸

Disfunção de VD no paciente com câncer

A cardio-oncologia é uma área emergente da cardiologia com o objetivo de proteger o sistema cardiovascular de pacientes com câncer, reduzindo sua mortalidade, melhorando sua qualidade de vida e capacidade de receberem a melhor terapia de câncer disponível sem interrupções. Embora documentos de posição e recomendações sobre a prevenção e tratamento de cardiotoxicidade do câncer e seus tratamentos

referem-se principalmente ao VE, o envolvimento do VD tem sido recentemente uma área de intensa pesquisa. Uma vez que o papel prognóstico da estrutura e função do VD em várias entidades cardiovasculares, como IC, doença arterial coronariana, hipertensão pulmonar e cardiomiopatia hipertrófica foi comprovada, a inclusão da avaliação do VD em pacientes oncológicos vem ganhando espaço.⁴

A radioterapia (RT) que envolve a área torácica pode igualmente afetar o coração, de modo dose-dependente.¹¹ Evidências mostram que a RT em altas doses (> 30 Gy), sinergicamente com a quimioterapia, pode induzir fibrose e adelgaçamento do miocárdio do VD em longo prazo.¹² Outros potenciais mecanismos fisiopatológicos que poderiam explicar a remodelação ventricular direita após a RT incluem isquemia microvascular e macrovascular, aterosclerose acelerada e estresse oxidativo.⁴

Existem tratamentos específicos para o câncer que podem causar HAP (dasatinibe) e/ou Dvd (antraciclina, trastuzumabe, ciclofosfamida e dasatinibe).¹³ Revisaremos a seguir aspectos importantes e estudos realizados com foco nas consequências dessas intervenções no VD e seu diagnóstico.

Antraciclina e Trastuzumabe

Estudos recentes demonstram alterações na estrutura e redução da função ventricular direita durante o tratamento oncológico, principalmente com antraciclina e trastuzumabe.¹⁴ Atualmente, nenhuma das diretrizes incorpora explicitamente os parâmetros do VD em suas definições de disfunção cardíaca relacionada ao tratamento do câncer (CTRCD, *cancer therapy-related cardiac dysfunction*).¹⁵

Os mecanismos da remodelação do VD induzida pela quimioterapia ainda não estão totalmente claros, mas considera-se que a influência destrutiva direta da quimioterapia no miocárdio, estresse oxidativo, disfunção endotelial e impacto negativo na circulação pulmonar podem contribuir significativamente para o comprometimento do VD.¹⁶ A estrutura mais fina desse ventrículo, com menor número de miofibrilas, talvez seja um potencial fator relacionado à maior sensibilidade à cardiotoxicidade relacionada ao tratamento do oncológico.¹⁷

A maioria dos estudos envolvendo a análise do VD em cardio-oncologia incluiu pacientes com câncer de mama e sobreviventes de cânceres infantis.⁴ Evidências sugerem que o envolvimento do VD parece ser tão frequente quanto o acometimento do VE⁴ e, às vezes, até mais precoce.¹⁸ A fim de confirmar a possibilidade de avaliação do VD objetivando a detecção precoce de manifestações de cardiotoxicidade subclínica, assim como definir seus critérios, estudos maiores, preferencialmente multicêntricos, são ainda necessários.¹⁸

A RMC e a ecocardiografia são as técnicas preferidas para a avaliação da função sistólica do VD em pacientes com câncer.¹⁶ A RMC é a técnica padrão-ouro para avaliar os diâmetros e a função ventricular direita.⁴ Existem poucos estudos com número limitado de pacientes sobre a função do VD após quimioterapia, mas todos concordam que sua fração de ejeção diminui após a terapia com antraciclina em adultos sobreviventes de câncer infantil,^{19,20} em pacientes com câncer de mama após antraciclina²¹ e após trastuzumabe.^{4,22}

Uma avaliação acurada do VD por meio de ecocardiografia convencional permanece desafiadora.¹⁸ A geometria e a forma do VD limitam a capacidade dos índices ecocardiográficos clássicos como a fração de ejeção do VD, a variação de áreas do VD (FAC, *fractional area change*), a excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE, *tricuspid annular plane systolic excursion*), para identificar alterações sutis de forma confiável na função sistólica do VD em pacientes com câncer.⁴

O *strain* do VD parece ser um índice de função sistólica confiável, robusto e fácil de usar na Cardio-Oncologia.⁴ O *strain* longitudinal global (GLS) do VD é o único índice de desempenho sistólico estudado com dados consistentes e homogêneos em pacientes oncológicos⁴ sendo aparentemente um melhor indicador da função ventricular direita do que o *strain* da parede livre do VD (SPLVD).⁴ Shi et al.¹¹ recentemente publicaram uma revisão sistemática e meta-análise de 21 estudos incluindo 1355 pacientes avaliando o VD por ecocardiografia no início do tratamento e no seguimento de pacientes com câncer submetidos à quimioterapia com e sem radioterapia. Os autores observaram um aumento na pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP), bem como reduções dos parâmetros TAPSE, S', SPLVD e SLGVD.¹¹

Mais estudos são necessários para determinar o valor prognóstico da avaliação do VD em pacientes oncológicos.²³ Em pacientes com câncer de mama recebendo epirrubina, o declínio do SPLVD correlacionou-se significativamente com o desenvolvimento de dispneia, independentemente da função sistólica e diastólica de ambos os ventrículos.²⁴ Em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células em estágio III em quimioterapia e RT concomitantes, o SPLVD basal e sua variação demonstraram ser um preditor independente de mortalidade por todas as causas.²⁵

Dasatinibe

O dasatinibe é um inibidor oral de tirosinaquinase aprovado para uso de primeira linha em pacientes com leucemia mieloide crônica e linfoblástica aguda. Esse medicamento induz dano celular endotelial, estresse oxidativo e altera a proporção entre a proliferação e antiproliferação das células musculares lisas arteriais e endoteliais pulmonares, o que leva ao aumento da suscetibilidade ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar.¹⁶ No seguimento do ensaio clínico DASISION (*DASatinib vs. Imatinib Study In treatment-Naive chronic myeloid leukemia patients*), 5,4% dos pacientes randomizados para dasatinibe foram diagnosticados com HAP, em comparação com 0,4% daqueles randomizados para imatinibe.²⁶

Os sintomas da HAP são inespecíficos, como dispneia e fadiga. Em estágios mais avançados, sinais/sintomas de IC direita podem aparecer. A ecocardiografia é a primeira escolha para avaliar a probabilidade de HAP em pacientes que desenvolvem sintomas e/ou sinais sugestivos durante o tratamento oncológico. Em pacientes com leucemia mieloide crônica tratados com medicamentos que potencialmente provocam HAP, recomenda-se a suspensão do tratamento se observados sinais sugestivos (pico de velocidade de regurgitação tricúspide > 3,4 m/s, equivalente a uma pressão sistólica da artéria pulmonar ≥ 50 mmHg) até o diagnóstico ser confirmado ou descartado por cateterismo cardíaco direito.²⁷ A maioria

dos pacientes apresenta melhora clínica e funcional após a suspensão do dasatinibe.¹⁶

Ciclofosfamida

A ciclofosfamida é o agente alquilante que interfere na replicação do DNA.¹⁶ O metabolismo da ciclofosfamida no pulmão é parcialmente responsável por sua toxicidade pulmonar. Os dados sugerem que a ciclofosfamida e seus metabólitos causam lesão peroxidativa dos lipídios da membrana.²⁸

Uma revisão sistemática do papel dos agentes alquilantes no desenvolvimento da hipertensão pulmonar publicada em 2015 estabeleceu que esses compostos, incluindo a ciclofosfamida, são um fator de risco para doença veno-oclusiva pulmonar. Em modelos experimentais, a exposição à ciclofosfamida leva a remodelamento venoso que, por sua vez, leva ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar.²⁹ A doença veno-oclusiva pulmonar é extremamente rara, com incidência de 0,1 a 0,2 casos por milhão a cada ano, e clinicamente muito difícil de diferenciar da HAP. O padrão-ouro para o diagnóstico de HAP, como já mencionado anteriormente, é o cateterismo cardíaco direito.²⁸

Desafios e perspectivas

Embora o papel do VD esteja ganhando maior reconhecimento no contexto das doenças cardiovasculares, a melhor abordagem tanto diagnóstica como terapêutica na cardio-oncologia ainda é pouco definida. Existem importantes desafios a serem superados, conforme quadro 1, que incluem: definição do diagnóstico de DVD no contexto da cardiotoxicidade, escolha do método diagnóstico preferencial para sua correta identificação, impacto prognóstico tanto isoladamente como quando ocorre juntamente à disfunção de VE e, por fim, a identificação de terapias específicas que

possam prevenir, atenuar e mesmo reverter a DVD resultante de toxicidade relacionadas a terapias para o tratamento do câncer.

O desenvolvimento e a disponibilidade de ferramentas diagnósticas, como a incorporação do *strain* à avaliação ecocardiográfica ou maior uso da ressonância magnética nuclear, certamente abrem caminho para a melhor avaliação do VD. É preciso que a cardio-oncologia e novos estudos multicêntricos incluam essas avaliações para entendermos o real impacto do VD e identificarmos intervenções na atenção cardiovascular do paciente com câncer.

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bond MMK, Pivatto Júnior F, Biolo A.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Quadro 1 – Desafios relacionados à disfunção ventricular direita (DVD) no paciente com câncer

- A DVD é pouco reconhecida, mas parece ser prevalente e até preceder a disfunção de ventrículo esquerdo
- Diagnóstico: necessidade de validar métodos diagnósticos - *strain*, ressonância magnética nuclear
- Impacto prognóstico: estudos multicêntricos, avaliação do papel isolado do ventrículo direito
- Detecção, intervenções e acompanhamento: ainda não definidos

Referências

1. Arrigo M, Huber LC, Winnik S, Mikulicic F, Guidetti F, Frank M, et al. Right Ventricular Failure: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Card Fail Rev.* 2019;5(3):140-6. doi: 10.15420/cfr.2019.15.2.
2. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(20):e578-e622. doi: 10.1161/CIR.0000000000000560.
3. Palazzuoli A, Ruocco G. Right Heart Score for Predicting Outcome in PAH: Is It All Inclusive? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(5):628-30. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.09.015.
4. Keramida K, Farmakis D. Right Ventricular Involvement in Cancer Therapy-Related Cardiotoxicity: The Emerging Role of Strain Echocardiography. *Heart Fail Rev.* 2021;26(5):1189-93. doi: 10.1007/s10741-020-09938-8.
5. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, et al. Contemporary Management of Acute Right Ventricular Failure: A Statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):226-41. doi: 10.1002/ejhf.478.
6. Dini FL, Pugliese NR, Ameri P, Attanasio U, Badagliacca R, Correale M, et al. Right Ventricular Failure in Left Heart Disease: From Pathophysiology to Clinical Manifestations and Prognosis. *Heart Fail Rev.* 2022:1-10. doi: 10.1007/s10741-022-10282-2.
7. Lahm T, McCaslin CA, Wozniak TC, Ghumman W, Fadl YY, Obeidat OS, et al. Medical and Surgical Treatment of Acute Right Ventricular Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(18):1435-46. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.046.

8. Chizinga M, Fares WH. Chronic Right Heart Failure: Expanding Prevalence and Challenges in Outpatient Management. *Heart Fail Clin.* 2018;14(3):413-23. doi: 10.1016/j.hfc.2018.03.007.
9. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoepfer MM, McLaughlin VV, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373(9):834-44. doi: 10.1056/NEJMoa1413687.
10. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
11. Shi X, Wang Y, Zhou J. Mechanical Property Evaluation of the Right Ventricular Myocardium in Cancer Patients with Chemotherapy by Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transl Cancer Res.* 2022;11(5):1122-40. doi: 10.21037/tcr-21-2324.
12. Murbraech K, Holte E, Broch K, Smeland KB, Holte H, Rösner A, et al. Impaired Right Ventricular Function in Long-Term Lymphoma Survivors. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(6):528-36. doi: 10.1016/j.echo.2016.02.014.
13. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, 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;22(9):1504-24. doi: 10.1002/ejhf.1957.
14. Mazzutti G, Pivatto F Jr, Costa GOM, Foppa M, Biolo A, Santos ABS. Right Ventricular Function During Trastuzumab Therapy for Breast Cancer. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021. doi: 10.1007/s10554-021-02470-2.
15. Leong DP, Lenihan DJ. Clinical Practice Guidelines in Cardio-Oncology. *Heart Fail Clin.* 2022;18(3):489-501. doi: 10.1016/j.hfc.2022.02.002.
16. Tadic M, Cuspidi C, Hering D, Venneri L, Danylenko O. The Influence of Chemotherapy on the Right Ventricle: Did we Forget Something? *Clin Cardiol.* 2017;40(7):437-43. doi: 10.1002/clc.22672.
17. Grover S, Leong DP, Chakrabarty A, Joerg L, Kotasek D, Cheong K, et al. Left and Right Ventricular Effects of Anthracycline and Trastuzumab Chemotherapy: A Prospective Study Using Novel Cardiac Imaging and Biochemical Markers. *Int J Cardiol.* 2013;168(6):5465-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.07.246.
18. Sumin AN. Evaluating Right Ventricular Function to Reveal Cancer Therapy Cardiotoxicity. *Russian Open Med J.* 2021;10(3):1-5. doi: 10.15275/rusomj.2021.0309.
19. Ylänen K, Poutanen T, Savikurki-Heikkilä P, Rinta-Kiikka I, Eerola A, Vetteranta K. Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of the Late Effects of Anthracyclines Among Long-Term Survivors of Childhood Cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(14):1539-47. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.019.
20. Oberholzer K, Kunz RP, Dittrich M, Thelen M. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Cardiac MRI after Treatment for Childhood Cancer. *Rofo.* 2004;176(9):1245-50. doi: 10.1055/s-2004-813416.
21. Souza TF, Silva TQ, Antunes-Correa L, Drobni ZD, Costa FO, Dertkigil SSJ, et al. Cardiac Magnetic Resonance Assessment of Right Ventricular Remodeling after Anthracycline Therapy. *Sci Rep.* 2021;11(1):17132. doi: 10.1038/s41598-021-96630-y.
22. Barthur A, Brezden-Masley C, Connelly KA, Dhir V, Chan KK, Haq R, et al. Longitudinal Assessment of Right Ventricular Structure and Function by Cardiovascular Magnetic Resonance in Breast Cancer Patients Treated with Trastuzumab: A Prospective Observational Study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017;19(1):44. doi: 10.1186/s12968-017-0356-4.
23. Baat EC, Naaktgeboren WR, Leiner T, Teske AJ, Habets J, Grotenhuis HB. Update in Imaging of Cancer Therapy-Related Cardiac Toxicity in Adults. *Open Heart.* 2021;8(1):e001506. doi: 10.1136/openhrt-2020-001506.
24. Chang WT, Shih JY, Feng YH, Chiang CY, Kuo YH, Chen WY, et al. The Early Predictive Value of Right Ventricular Strain in Epirubicin-Induced Cardiotoxicity in Patients with Breast Cancer. *Acta Cardiol Sin.* 2016;32(5):550-9. doi: 10.6515/acs20151023a.
25. Chen L, Huang J, Wu W, Ta S, Xie X. The Impact of Right Ventricular Function on Prognosis in Patients with Stage III Non-Small Cell Lung Cancer after Concurrent Chemoradiotherapy. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;35(6):1009-17. doi: 10.1007/s10554-019-01590-0.
26. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(20):2333-40. doi: 10.1200/JCO.2015.64.8899.
27. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology Developed in Collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229-361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
28. Javed A, Medina Y, Bux A, Sahra S, Rojas-Marte G. Rare Case of Reversible Pulmonary Arterial Hypertension Secondary to Cyclophosphamide and Doxorubicin Chemotherapy. *Cureus.* 2022;14(6):e26207. doi: 10.7759/cureus.26207.
29. Ranchoux B, Günther S, Quarck R, Chaumais MC, Dorfmueller P, Antigony F, et al. Chemotherapy-Induced Pulmonary Hypertension: Role of Alkylating Agents. *Am J Pathol.* 2015;185(2):356-71. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.10.021.

