

Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Innere Medizin II – Kardiologie, Pneumologie, Angiologie,  
Internistische Intensivmedizin, Sport- und Rehabilitationsmedizin

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Rottbauer

**Die Beurteilung kardialer Nebenwirkungen bei  
Mammakarzinompatientinnen unter kardiotoxischer  
Tumorthherapie mittels kardiovaskulärer  
Magnetresonanztomografie**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin der  
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Lisa Maria May

geboren in Freyung

2022

Amtierender Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dominik Buckert

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jürgen Steinacker

Tag der Promotion: 11.05.2023

Die Widmung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	II
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Mammakarzinom .....	1
1.1.1 Epidemiologie, Klinik und Prognose .....	1
1.1.2 Therapieoptionen .....	2
1.2 Chemotherapieinduzierte Kardiomyopathien .....	4
1.3 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomografie.....	4
1.4 Fragestellung und Ziel der Studie .....	5
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>6</b>
2.1 Studienpopulation und -design.....	6
2.2 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomografie.....	7
2.2.1 Durchführung und verwendete Sequenzen .....	7
2.2.2 Auswertung.....	8
2.3 Definition von Endpunkten .....	15
2.4 Statistik.....	15
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>16</b>
3.1 Patientinnenkollektiv .....	16
3.2 Ergebnisse der kardiovaskulären Magnetresonanztomografie .....	20
3.2.1 Veränderungen der Parameter der kardiovaskulären Magnetresonanztomografie im longitudinalen Verlauf .....	20
3.2.2 Endpunkte.....	23
3.2.3 Einfluss der Chemotherapie auf Veränderungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion.....	31
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>32</b>
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>41</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>43</b>
Danksagung.....	56
Lebenslauf.....	57

# Abkürzungsverzeichnis

**Abkürzung**   **Bedeutung**

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
BMI	Body-Mass-Index
CMR	cardiac magnetic resonance, kardiovaskuläre Magnetresonanztomografie
CTKM	chemotherapieinduzierte Kardiomyopathien
DNS	Desoxyribonucleinsäure
ECV	Extrazellulärvolumen
EDV	enddiastolisches Volumen
EDVI	enddiastolischer Volumenindex
EF	Ejektionsfraktion
ESV	endsystolisches Volumen
ESVI	endsystolischer Volumenindex
GCS	globaler circumferentieller Strain
GLS	globaler longitudinaler Strain
GRS	globaler radialer Strain
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor Typ 2
LAX	long axis, lange Achse
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LV	linksventrikulär
RV	rechtsventrikulär
SAX	short axis, kurze Achse
SV	Schlagvolumen

# 1. Einleitung

## 1.1 Mammakarzinom

### 1.1.1 Epidemiologie, Klinik und Prognose

Brustkrebs ist mit Abstand die häufigste maligne Erkrankung bei Frauen [19]. Im Jahr 2018 wurden weltweit ca. 2,1 Millionen Neuerkrankungen registriert und fast 630 000 Menschen verstarben daran [19]. Laut aktuellen Zahlen erkrankt eine von 8 Frauen im Laufe ihres Lebens, wobei das Durchschnittsalter bei 64 Jahren liegt [1]. Zu den Risikofaktoren zählen, neben der genetischen Komponente, unter anderem Rauchen, Hypertonie, eine erhöhte Brustdichte oder Fettleibigkeit in Kombination mit hohem Alkoholkonsum [75] [20] [59]. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist je nach Krankheitsstadium im Vergleich zu anderen Tumorformen mit knapp 90 % relativ gut [106]. Insbesondere das in Deutschland 2005 eingeführte Mammografie-Screening-Programm für Frauen ab 50 scheint sich durch Früherkennung positiv auf die Sterblichkeit auszuwirken [60]. Brustkrebs bei Männern ist mit einer Inzidenz von 1 % hingegen enorm selten [77].

Beim Mammakarzinom gehen die tumorösen Veränderungen meist von Zellen der Milchgänge (duktales Karzinom) aus, selten auch von den Drüsenläppchen (lobulärer Typ) der Brust. Dies kann ein- oder beidseitig der Fall sein. Ferner gibt es verschiedene Mischformen. [3]

Zusätzlich zur Biopsie, die histopathologisch die Diagnose des Mammakarzinoms stellt, werden mehrere klinische und bildgebende Untersuchungen, wie eine Mammografie, durchgeführt [122]. Außerdem erfolgt bei Verdacht auf Invasivität ein Staging mittels Computertomografie, Leberultraschall und Skelettszintigrafie zur Beurteilung von Fernmetastasen [123] [93].

Der Tumor wird anhand bestimmter Merkmale klassifiziert, nach Größe des Primärtumors (T), Lymphknotenbefall (N), Metastasierung (M) und Wachstumsrate (G) [36] [56]. Die dadurch ermittelte Art und Beschaffenheit bestimmen folglich die Therapie [2]. Die Tumorbeschaffenheit wird nach Östrogen (ER)- und Progesteronrezeptorstatus (PR), Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor Typ 2 (HER2)-Status und Ki-67-Proliferationsindex unterschieden [96] [122].

### 1.1.2 Therapieoptionen

Die Therapie des Mammakarzinoms ist vielschichtig und muss neben den oben genannten Gesichtspunkten zudem nach Menopausenstatus, Alter und individuellem Risikoprofil genau geplant werden [122]. Hierzu stehen als Hauptsäulen verschiedene Möglichkeiten einzeln oder in Kombination(en) zur Verfügung: Operation, Radiotherapie, Antihormontherapie, HER2-zielgerichtete Antikörpertherapie und zytostatische Therapie (Chemotherapie) [2]. Die HER2-zielgerichtete Antikörpertherapie und ausgewählte Chemotherapeutika, speziell die Gruppe der Anthrazykline, gelten als besonders kardiotoxisch [15]. Diese sollen im Folgenden genauer beschrieben werden. Die Strahlentherapie darf trotz eines geringeren Risikos im Hinblick auf die Kardiotoxizität ebenfalls nicht außer Acht gelassen werden [47]. Neben den chemotherapieinduzierten Kardiomyopathien (CTKM) gibt es weitere kardiotoxische Nebenwirkungen, zu denen Herzrhythmusstörungen, Valvulopathien oder koronare Herzkrankheiten gehören [74].

#### Zielgerichtete HER2-Antikörpertherapie

Das HER2-Protoonkogen (ErbB2) ist ein Transmembranrezeptor, der zur Gruppe der epidermalen Wachstumsfaktoren gehört und das Transmembranprotein p185-HER2 kodiert [23] [64]. Er leitet Wachstumssignale ins Zellinnere und stimuliert so eine vermehrte Zellteilung [22]. Durch Überexpression (in 20 bis 30 % der Fälle bei Primärtumoren) oder Mutation des Rezeptors kommt es durch die gesteigerte Zellteilung zu Neoplasien und schließlich zum Tumorwachstum [107] [108].

Das Medikament Trastuzumab (Handelsname: Herceptin®) ist ein monoklonaler Antikörper, der beim aggressiven HER2-positiven Mammakarzinom zum Einsatz kommt, an HER2 andockt und dadurch eine maligne Transformation verhindert [23] [54]. Das Einsetzen von Trastuzumab in der Tumorthherapie verbesserte laut Studien in Kombination mit einer Chemotherapie die Überlebensrate nach 3 Jahren um mehr als ein Drittel [91] [98].

Da der HER2-/ErbB2-Rezeptor auch im Myokard vorkommt, kann davon ausgegangen werden, dass eine zielgerichtete Antikörpertherapie gegen HER2 durch Störungen kardialer Homöostase und mangelnder Myokardreparatur zu einer Verringerung der linksventrikulären (LV) Ejektionsfraktion (EF) und klinisch zur Herzinsuffizienz führen kann

[28] [109] [117]. Jedoch birgt eine alleinige Trastuzumab-Therapie mit 4 bis 7 % meist reversibler kardialer Schädigungen weniger Risiko als in gleichzeitiger Kombination mit Anthrazyklinen und einer Inzidenz der Kardiotoxizität von bis zu 27 % [86] [109] [104] [110] [37].

### Chemotherapie mit Anthrazyklinen

Anthrazykline, wie zum Beispiel Doxorubicin oder Epirubicin, sind potente Zytostatika in der Tumorbekämpfung und kommen nicht nur bei Brustkrebspatientinnen, sondern unter anderem auch bei Leukämien oder malignen Lymphomen zur Anwendung [33] [24]. Neben zahlreichen unerwünschten Begleiterscheinungen gelten diese als äußerst kardiotoxisch [15].

Die zytostatische Wirkung beruht auf Desoxyribonucleinsäure (DNS)-Interkalation und Topoisomerase II-Hemmung, wodurch die DNS-Synthese gestört wird [14].

Die kardiale Schädigung wird durch die Entstehung von freien Radikalen, oxidativem Stress und Doppelstrang-DNS-Brüchen verursacht, was letztendlich die Apoptose und Nekrose von Kardiomyozyten bedingt [30] [39]. Dabei steigt das Risiko von Kardiomyopathien und Herzinsuffizienz exponentiell zur Anthrazyklindosis [68] [99] [87] [112].

Kurz nach der Behandlung mit Anthrazyklinen kommt es in seltenen Fällen zu einer akuten, dosisunabhängigen Verringerung der LV EF, die sich meist durch Brady- bzw. Tachyarrhythmien, Synkopen, Atemnot oder Brustschmerzen abzeichnet. Diese kann sich aber langfristig zur irreversiblen, chronischen Herzinsuffizienz manifestieren. [21] [43]

Eine datenbasierte Analyse der Surveillance, Epidemiology and End Results-Medicare belegte, dass Frauen, die eine zytostatische Therapie mit Anthrazyklinen erhielten, ein 30 % höheres Herzinsuffizienzrisiko im Vergleich zu Frauen, die mit alternativen Verfahren therapiert wurden, aufwiesen [92].

Des Weiteren verstärken Risikofaktoren wie Alter, Übergewicht, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Bluthochdruck und Diabetes mellitus die CTKM, die vor Therapieeinleitung berücksichtigt werden müssen [101] [58] [121].

## **1.2 Chemotherapieinduzierte Kardiomyopathien**

Durch Früherkennung und effektivere Therapiemöglichkeiten konnte zwar die Rate der Überlebenden einer Krebserkrankung deutlich gesteigert werden [7] [9], jedoch sind die CTKM nach den Tumorrezidiven mitbestimmend für die Langzeitmorbidity und -mortality [46] [90]. So sterben die Patienten oft nicht mehr am Tumor selbst, sondern häufig an den kardiovaskulären Langzeitschäden der Tumorthherapie [33] [79] [90] [6].

Dies steht auch mit dem stetigen Anstieg der Lebenserwartung in Zusammenhang [9]. Selbst nach Jahrzehnten konnten in diversen Untersuchungen an in der Kindheit mit Anthrazyklinen behandelten Probanden noch potenziell letale Komplikationen als Folge einer Tumorthherapie beschrieben werden [118] [84] [97] [67] [119]. Multiple Faktoren, besonders die kumulative Dosis, die bereits 1979 in einer retrospektiven Studie von Von Hoff et al. eruiert wurde, begünstigen zudem die Inzidenz der Kardiotoxizität [120]. Auch Medikamente, wie Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer, Angiotensin-antagonisten oder Betablocker, kommen vermehrt präventiv zum Einsatz [48] [16]. Deshalb ist in den zurückliegenden Jahren die Gruppe der CTKM zunehmend in den Blickpunkt klinischer Forschung gerückt.

## **1.3 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomografie**

Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomografie (cardiovascular magnetic resonance, CMR) bietet eine präzise Möglichkeit der funktionellen und strukturellen Beurteilung des Herzens [76] [46]. Sie gilt unter Beachtung der Kontraindikationen, wie Klaustrophobie oder ferromagnetischen Implantaten, als risikoarme, nicht invasive Untersuchungsmethode ohne ionisierende Strahlung [76] [83] [82]. Im Gegensatz zur transthorakalen Echokardiografie ist die CMR in der Bestimmung kardialer Volumina genauer und wesentlich besser reproduzierbar, da sie nicht durch akustische Störungen beeinflusst wird und eine geringere Inter- und Intraobservervariabilität aufweist [85] [105] [45]. So liefert sie aussagekräftige, dreidimensionale Informationen über Herzanatomie, -funktion und diverse Volumina in nur einem Scan und erhöht dadurch die Sensitivität [27] [46].

In einer Studie von Bellenger et al. aus dem Jahr 2000 wurden CMR und Echokardiografie in direkter Weise miteinander verglichen. Sie beschreibt im Gegensatz zur zweidimensionalen Bildgebung neben den bereits genannten Vorzügen der CMR, deutlich akkuratere Messungen der LV Masse, der Volumina und der EF [12].

Ein besonderer Fokus liegt auf der Früherkennung von therapieinduzierten Myokardschäden [63]. Mithilfe von T1- und T2-Mapping-Sequenzen und der Verabreichung von Kontrastmitteln, wie Gadotersäure, können kardiale Gewebeeränderungen visualisiert werden und beispielsweise irreversibel geschädigtes von noch vitalem, aber akut minderdurchblutetem Myokard in Form von Ödemen oder Entzündungen abgegrenzt werden [13] [44] [55] [61] [94] [10] [62] [63] [78] [52]. Je nach Zeitpunkt der Aufnahme (früh oder spät) nach Kontrastmittelgabe werden unterschiedliche Veränderungen im Gewebe im Sinne von Late (LGE) bzw. Early Gadolinium Enhancement dargestellt [63] [102] [62].

## **1.4 Fragestellung und Ziel der Studie**

Die Spätfolgen, besonders jene der kardiotoxischen Chemotherapeutika, werden in der Klinik zunehmend als wichtige Faktoren im Rahmen der Therapie von Tumorpatienten wahrgenommen. In dieser Studie sollten deshalb die kardialen Nebenwirkungen bei Mammakarzinompatientinnen unter kardiotoxischer Tumorthherapie mittels CMR beurteilt werden. Dadurch ist es möglicherweise in Zukunft denkbar, dass CMR-Untersuchungen bereits als prognostischer Indikator Auswirkungen auf die Auswahl oder Durchführung onkologischer Therapien haben und frühzeitig Gewebeeränderungen bzw. beginnende funktionelle Einschränkungen des Herzens detektieren könnten. Daher war das Ziel dieser Studie, die Werte der nicht-invasiven Gewebecharakterisierung, sowie der Funktions- und Deformationsparameter der CMR im longitudinalen Verlauf unter kardiotoxischer Tumorthherapie zu beschreiben.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studienpopulation und -design**

Das Kollektiv der vorliegenden prospektiven Studie bilden 33 Patientinnen mit histologisch gesichertem Mammakarzinom, die von 2019 bis 2022 in der Universitätsfrauenklinik Ulm behandelt wurden.

Alle Patientinnen gaben nach ausführlicher Aufklärung zu diesem Projekt ihr schriftliches Einverständnis, ohne dafür eine finanzielle Entlohnung zu erhalten. Eine gesonderte Aufklärung wurde im Zuge der CMR-Untersuchungen durchgeführt. Die Erstinformation über die Studie erfolgte in den jeweiligen Sprechstunden der Universitätsfrauenklinik Ulm.

Ein genehmigtes Votum der zuständigen Ethikkommission der Universität Ulm liegt vor. Das dazugehörige Aktenzeichen lautet 195/19.

Als Einschlusskriterien wurden ein cM0-Status (keine radiologisch vorliegenden Fernmetastasen) und eine geplante adjuvante oder neoadjuvante kardiotoxische Tumorthherapie festgelegt. Ein R1- oder R2-Status, ein initiales Vorliegen von Metastasen, Schwangerschaft, eine glomeruläre Filtrationsrate  $< 30$  ml/min, Kontraindikationen zur CMR, wie zum Beispiel ferromagnetische Implantate, allergische Reaktionen auf das Kontrastmittel oder Klaustrophobie galten als Ausschlusskriterien. Außerdem durften die Patientinnen unter keiner vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankung, wie Herzinsuffizienz, einer therapiebedürftigen Herzrhythmusstörung, einer koronaren Herzerkrankung oder einem angeborenen Herzfehler leiden. Zusätzlich mussten eine kardiale Voroperation und eine früher diagnostizierte Lungenarterienembolie ausgeschlossen werden.

## 2.2 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomografie

### 2.2.1 Durchführung und verwendete Sequenzen

Der Ort der Untersuchungen war die Klinik für Innere Medizin II der Universitätsklinik Ulm. Insgesamt wurden von jeder Patientin 3 MRT-Aufnahmen im 1,5-Tesla-Ganzkörpertomografen (Intera 1,5 T, Philips Healthcare, Eindhoven, Niederlande) unter Verwendung einer Phased-Array Oberflächenspule angefertigt. Eine vor Beginn der Chemotherapie (Baseline), die zweite ca. 6 Monate nach der Erstapplikation (Follow-up 1) und schließlich eine letzte 12 Monate nach Therapieinduktion (Follow-up 2). Die Untersuchungen erfolgten in Rückenlage nach den aktuell gültigen Leitlinien und Empfehlungen [103] [66] und dauerten jeweils ungefähr 40 Minuten. Während den Aufnahmen wurden sowohl Sauerstoffsättigung als auch Herzfrequenz kontinuierlich gemessen. Die vor jedem MRT notwendigen Blutwerte (Hämatokrit etc.) wurden aus den Routineuntersuchungen entnommen, die im Rahmen der Tumorthherapie in der Universitätsfrauenklinik Ulm durchgeführt wurden.

Das CMR-Protokoll beinhaltete die Funktionsanalyse des Herzens mithilfe einer Cine-Steady-State-Free-Precision-Sequenz. Die Aufnahmen erfolgten im 2-, 3-, und 4-Kammerblick sowie kontinuierlich über den kurzen Achsen (short axis, SAX) beider Ventrikel (Repetitionszeit 3,4 ms, Echozeit 1,7 ms, Voxelgröße 1,9 x 1,9 mm, Anregungswinkel  $\alpha = 55^\circ$ , Schichtdicke 8 mm) und wurden in endexpiratorischer Atemanhaltungelage akquiriert.

Das T2-Mapping erfolgte mit einer Gradienten- und Spin-Echo-Sequenz in 3 SAX-Schnitten (basal, midventrikulär, apikal) in Atemanhaltungetechnik (Repetitionszeit 1 Herzschlag, 9 Echos, durchschnittliche Echozeit 7,7 ms, Voxelgröße 2 x 2 mm, Anregungswinkel  $\alpha = 90^\circ$ , Schichtdicke 10 mm).

Zum Erstellen der T1-Maps wurde jeweils vor und nach Kontrastmittelapplikation eine Modified-Look-Locker-Inversion-Sequenz angewandt, wobei in der Enddiastole zu unterschiedlichen Inversionszeiten eine bestimmte Anzahl an Rohbildern aufgenommen wurden (Auslesemuster 5 s (3 s) 3 s, Repetitionszeit 352 ms, Voxelgröße 2 x 2 mm, Anregungswinkel  $\alpha = 35^\circ$ , Schichtdicke 10 mm).

Die LGE-Sequenzen wurden 12 bis 15 Minuten nach der intravenösen Gabe eines für die CMR zugelassenen Kontrastmittels (Dotarem®, Guerbet, Villepinte, France) aufgenommen. Die empfohlene Dosis beträgt 0,1 mmol/kg Körpergewicht, entsprechend 0,2 ml/kg Körpergewicht. Die Aufnahmen erfolgten mit einer T1-gewichteten Inversion-Recovery-Sequenz, um so kontrastmittelanreichernde Areale besonders sichtbar zu machen. Die Akquirierung der Schnittbilder erfolgte sowohl in der SAX, als auch im 2-, 3-, und 4-Kammerblick (Repetitionszeit 5,2 ms, Echozeit 2,5 ms, Voxelgröße 1,7 x 1,7 mm, Anregungswinkel  $\alpha = 25^\circ$ , Schichtdicke 8 mm).

### **2.2.2 Auswertung**

Neben den Kontaktdaten wurden zunächst zur Einordnung der Befunde die Baseline-Charakteristika, die Tumorbiologie und der Therapieplan der 33 Patientinnen in einer Excel Tabelle (Microsoft Office Excel 2019) erfasst.

#### Baseline-Charakteristika:

- Alter
- Größe, Gewicht, daraus resultierend die Körperoberfläche und der Body-Mass-Index (BMI)
- Raucherstatus
- das Bestehen einer arteriellen Hypertonie, einer Dyslipidämie oder eines Diabetes mellitus Typ I/II
- eine Therapie mit Betablockern/Thrombozytenfunktionshemmern/ACE-Inhibitoren/Aldosteronantagonisten/Statinen bzw. eine positive Familienanamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen
- vorherige Chemo- und/oder Radiotherapien

#### Tumorbiologie:

- T-Stadium, N-Stadium
- HER2-Status, ER-Status, PR-Status und G-Status (G1/G2/G3)
- Tumorgöße sowie Ki-67-Proliferationsindex

### Therapieplan:

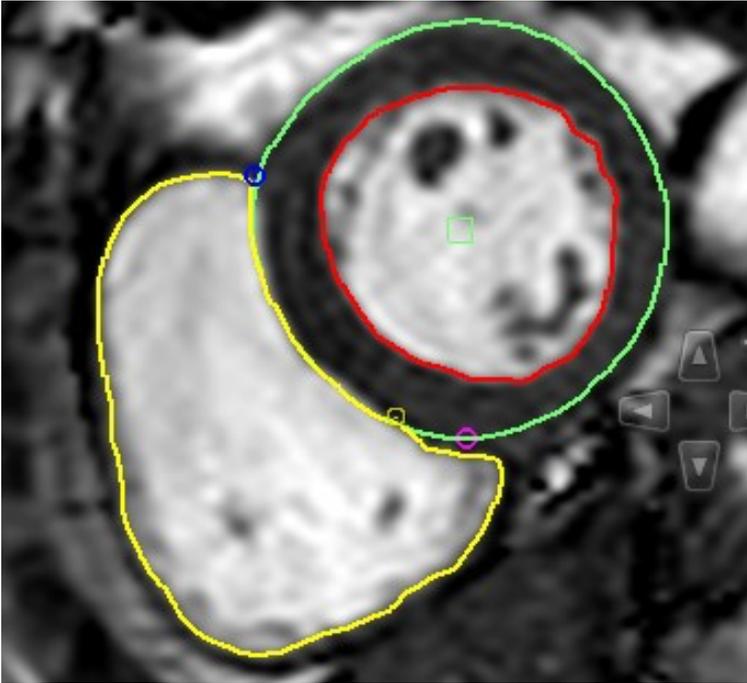
- Chemotherapie-Zeitpunkt (adjuvant/neoadjuvant)
- verabreichte Substanz/Substanzen
- Studienmedikation, sonstige Chemotherapeutika
- Operation und/oder Radiatio während des Studienzeitraums

Zur Untersuchung der angefertigten CMR-Aufnahmen wurden die Datensätze in die Software cvi42 circle cardiovascular imaging (client version, release 5.12.1, Calgary, Alberta, Kanada) importiert, auf Verwertbarkeit geprüft und die verschiedenen Sequenzen ausgewertet. So konnten die nachfolgenden Werte der SAX, des T1-/T2-Mappings, der Strains und des LGE für jedes der 3 CMRs pro Patientin ermittelt werden.

### Short axis

In der SAX wurden zuerst die Endsystole (kleinstes LV Kavum) und Enddiastole (größtes LV Kavum) der Cine-Steady-State-Free-Precision-Sequenzen festgelegt und in jeder Schicht die endo- und epikardialen Grenzen, sowie der rechte Ventrikel, farblich markiert (siehe Abbildung 1). Die Papillarmuskeln wurden dabei ausgespart. Durch Multiplikation der Flächen der einzelnen Schichten berechnet sich das Volumen, woraus sich durch Summation (Scheibchensummationstechnik) die LV und rechtsventrikulären (RV) endsystolischen (ESV) und enddiastolischen Volumina (EDV) ergeben. Analog hierzu ließen sich somit die myokardialen Massen und folgende weitere Werte bestimmen:

- LV und RV endsystolischer (ESVI) und enddiastolischer Volumenindex (EDVI)
- LV und RV Schlagvolumen (SV)
- LV EF, RV EF
- das Herzzeitvolumen und der Cardiac Index.



**Abbildung 1: Aufnahme in der kurzen Herzachse (SAX) zur Bestimmung der Volumina**

In den einzelnen Schichten wurden die endo- und epikardialen Konturen mit der Software cvi42 circle cardiovascular imaging eingezeichnet (anteriorer (blau) und inferiorer Referenzpunkt (pink), rot = endokardial linker Ventrikel, grün = epikardial linker Ventrikel, gelb = endokardial rechter Ventrikel).

## T1-, T2-Mapping

T1- und T2-Werte können mithilfe von Mapping-Techniken ermittelt werden, wobei die T1-/T2-Relaxationszeiten jedes Myokardvoxels farbkodiert abgebildet werden. Eine Erhöhung dieser Zeiten deutet auf Myokardschäden, wie zum Beispiel Myokarditis oder interstitielle Fibrose hin [50] [44] [113]. Zur myokardialen Ödemfassung gilt das T2-Mapping als reproduzierbarste aller CMR-Techniken, da sie zu freiem Wassergehalt im Gewebe korreliert [13] [5] [44]. Im Gegensatz zum LGE beruht die Mapping-Technik nicht auf kontrastreicher Signalintensität, was häufig dessen limitierenden Faktor darstellt [72] [4]. Dadurch ermöglicht Mapping eine Visualisierung und Quantifizierung des potenziellen Krankheitsprozesses, sowohl fokalen als auch diffusen Ursprungs, was ohne CMR kaum non-invasiv machbar ist [44] [4] [80].

Im Rohdatensatz der Modified-Look-Locker-Inversion-Sequenz wurden die Endo- und Epikardgrenzen in 3 Schichten (T1 nativ/nach Kontrastmittelgabe, apical, mid, basal) im nativen (ohne Kontrastmittel) und im kontrastmittelangereicherten Myokard farblich hervorgehoben. Des Weiteren wurde jeweils ein Areal mit Blut im Myokard gekennzeichnet. Ausgehend dieser Daten wurden eine native und eine post-Kontrastmittel T1-Map erstellt. Anhand derer konnte, unter der Annahme eines Hämatokrit von 0,4, ein Extrazellulärvolumen (ECV)-Map erhoben werden.

Zur allgemein gängigen Berechnung des ECV werden die T1-Relaxationszeiten von Myokard und Blut, vor und nach Kontrastmittelapplikation sowie der Hämatokrit für folgende Formel benötigt:

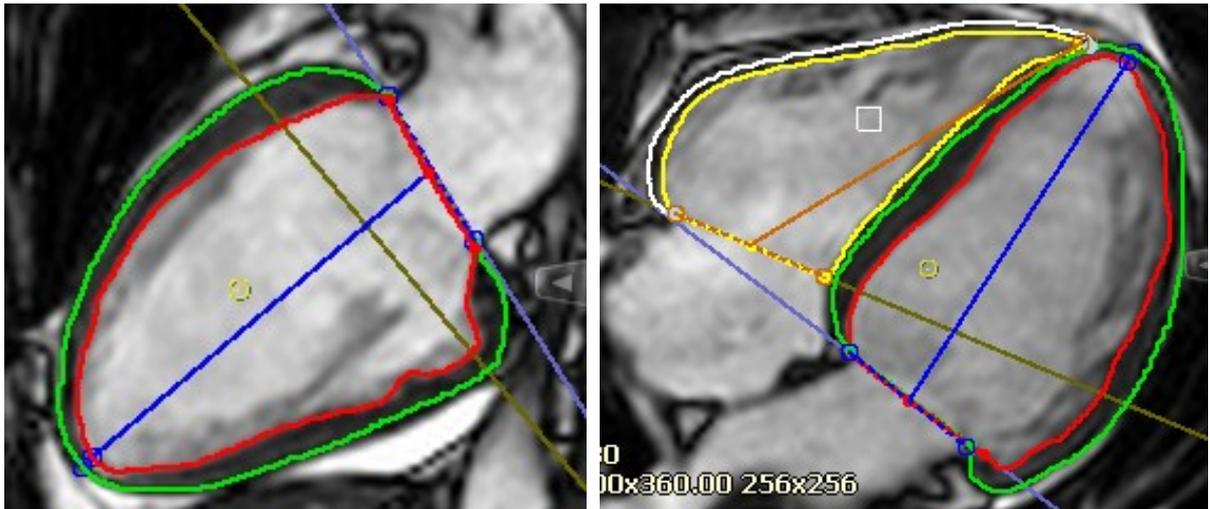
$$ECV = (1 - \text{Hämatokrit}) \times \frac{\frac{1}{T1 \text{ Myokard Kontrastmittel}} - \frac{1}{T1 \text{ Myokard nativ}}}{\frac{1}{T1 \text{ blood Kontrastmittel}} - \frac{1}{T1 \text{ blood nativ}}} \quad [25] [70].$$

Ähnlich wie bei der Ermittlung der Funktionsparameter wurden auch für das T2-Mapping mit der Software cvi42 circle cardiovascular imaging die Endo- und Epikardgrenzen des linken Ventrikels in 3 SAX-Schnitten (T2 apical, T2 midventrikulär, T2 basal) nachgezeichnet. Aus diesen 3 Werten ließ sich somit der T2-Mittelwert errechnen.

## Strain und Strain-Rates

Durch Kontraktion und Relaxation der Kardiomyozyten während einer Herzaktion kommt es zu einer zyklischen Verformung des Herzens in der Systole und Diastole. Der Strain misst das Ausmaß der Herzmuskelverformungen prozentual aus der ursprünglichen Länge, wobei diese in 3 Richtungen beschrieben werden: longitudinal, radial und circumferentiell. Daneben gibt die Strain-Rate die Geschwindigkeit der myokardialen Verformung an, die in  $s^{-1}$  angegeben wird. Für die Ermittlung der Strain-Werte wurden in der bereits bekannten Endsystole und Enddiastole, jeweils in der langen Achse (long axis, LAX) im 4- und im 2-Kammerblick, die longitudinalen Achsen eingezeichnet. Links wurden die Ansatzpunkte der Mitralklappe und der Herzspitze (Apex) als Referenzpunkte markiert und verbunden. Rechts erfolgte dies mit den Ansätzen der Trikuspidalklappe und dem Apex. Zuletzt wurden die Konturen der endo- und epikardialen Strukturen in beiden Kammern (siehe Abbildung 2) erfasst. Folgende Parameter konnten somit erhoben werden:

- LV globaler radialer Strain (GRS)
- LV globaler circumferentieller Strain (GCS)
- LV globaler longitudinaler Strain (GLS)
- RV GLS.

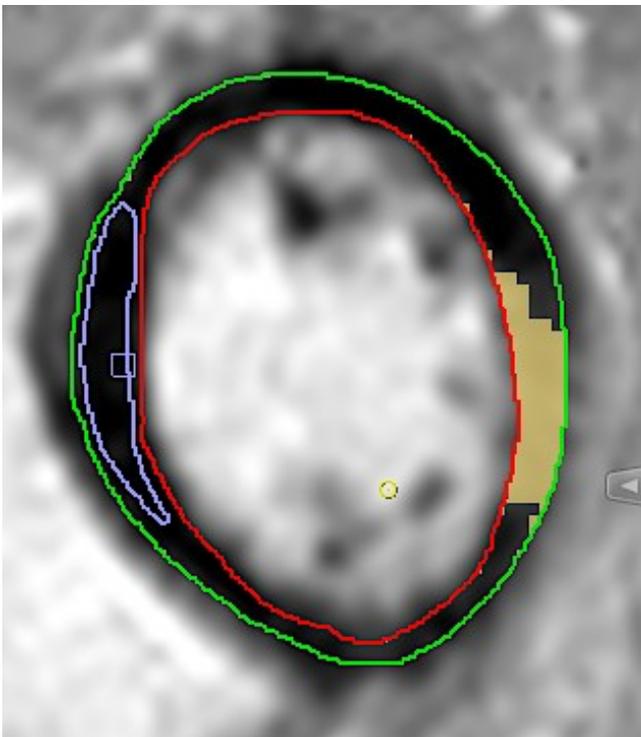


**Abbildung 2: Aufnahmen in der langen Achse (LAX) zur Bestimmung der Strain-Werte**

Linke Abbildung im 2-Kammerblick, rechte Abbildung im 4-Kammerblick, die abgebildeten Areale wurden zur Bestimmung der Strain-Werte mit der Software cvi42 circle cardiovascular imaging farbig markiert: rot = endokardial linker Ventrikel, grün = epikardial linker Ventrikel, gelb = endokardial rechter Ventrikel, weiß = epikardial rechter Ventrikel, Referenzbereiche (blau = linker Ventrikel, orange = rechter Ventrikel).

### Late Gadolinium Enhancement

Hier erfolgte die Beurteilung ebenfalls mit manueller Markierung der Endo- und Epikardgrenzen des linken Ventrikels in 3 Schichten, wobei ein gesundes Myokardareal durch fehlende Gadoliniumanreicherung bzw. Signalintensität visuell als Referenz festgelegt wurde (siehe Abbildung 3). Anhand der Kontrastmittelanreicherung wird nach ca. 12 bis 15 Minuten im extrazellulären Myokard eine Signalintensitätssteigerung im Bereich der Myokardnarben differenziert. Das hyperintense Areal wird als LGE-positiv bezeichnet und prozentual angegeben [51] [73] [34].



**Abbildung 3: Aufnahme in der kurzen Herzachse (SAX) zur Bestimmung des Late Gadolinium Enhancement (LGE)**

Zur Bestimmung des Late Gadolinium Enhancement (LGE) wurden die endo- und epikardialen Konturen mit der Software cvi42 circle cardiovascular imaging in der kurzen Herzachse (SAX) farblich markiert (rot = endokardial linker Ventrikel, grün = epikardial linker Ventrikel, gelbes Areal = Signalintensitätssteigerung im Myokard/LGE-positiv, violett eingekreistes Areal = Referenzbereich für gesundes Myokard).

## 2.3 Definition von Endpunkten

Der primäre Endpunkt wurde definiert als eine Abnahme der LV EF zwischen Baseline- und erstem oder zweitem Follow-up-MRT um absolut 10 % bzw. unter 50 % des Ausgangswertes.

Sekundärer Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus „major adverse cardiac events“, die als Tod kardialer Genese, klinisch manifester Herzinsuffizienz oder Hospitalisation kardialer Genese beschrieben werden.

## 2.4 Statistik

Die statistische Analyse erfolgte mit SPSS Statistics Version 26 (IBM®, Armonk, USA) und Microsoft Office Excel 2019. Alle metrischen Daten wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt, sofern nicht anders kenntlich gemacht. Kategoriale Variablen wurden in absoluten Zahlen und in Prozent (%) angegeben. Zunächst erfolgte durch Beschreibung der akquirierten Daten eine deskriptive Analyse. Die Untersuchung auf Normalverteilung gelang mittels Shapiro-Wilk-Test. Im Anschluss wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholungen zusammen mit einem Mauchly-Test auf Sphärizität für alle 3 CMR-Aufnahmen durchgeführt. Um paarweise Signifikanzen zwischen den einzelnen Untergruppen (Baseline-, Follow-up-1- und Follow-up-2-MRT) festzustellen, folgten paarweise Post-hoc-Tests mit Bonferroni-Korrektur, die zur Vermeidung einer Alpha-Fehler-Kumulierung bei Messwiederholungen dient. Zur Ermittlung möglicher Prädiktoren für das Erreichen oder Verhindern eines primären Endpunkts wurden anhand dem Exakten Fisher-Test oder der Berechnung des Eta-Koeffizienten die Variablen Alter, ein BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$ , der Raucherstatus, ein vorhandener Diabetes mellitus Typ I/II, die LV EF, der LV GRS, der LV GCS, der LV GLS jeweils zum Baseline-Zeitpunkt und die Einnahme von ACE-Hemmern bzw. Angiotensin-1-Antagonisten oder Betablockern betrachtet. Als statistisch signifikant galten dabei alle p-Werte  $\leq 0,05$ .

## 3. Ergebnisse

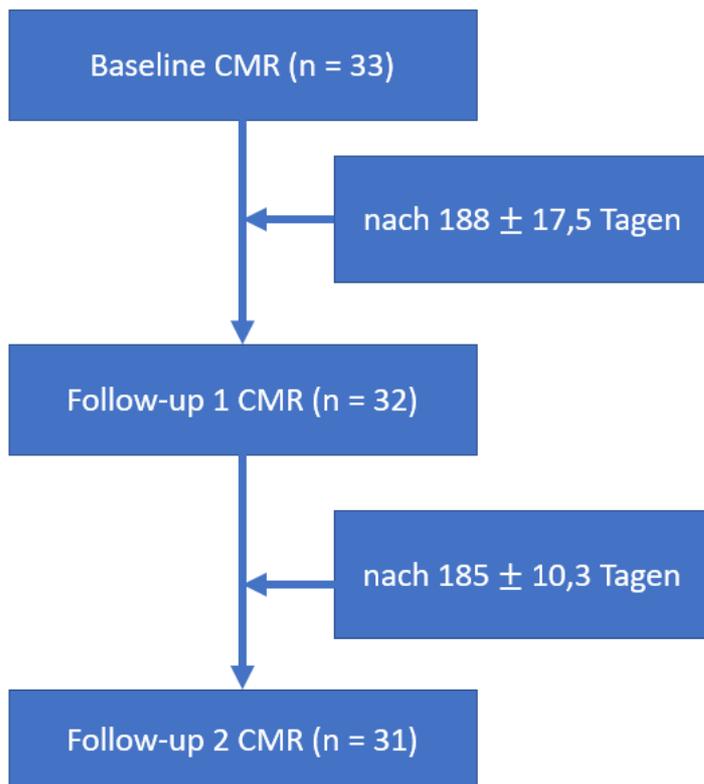
### 3.1 Patientinnenkollektiv

Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden insgesamt 33 Mammakarzinompatientinnen in die Studie eingeschlossen, bei denen beginnend am 03.12.2019 ein erstes MRT vor ihrer Chemotherapie durchgeführt wurde. Der Altersdurchschnitt der Probandinnen zum Zeitpunkt des Baseline-MRTs betrug  $50,21 \pm 10,41$  Jahre, mit einer Spannweite von 33 bis 71 Jahren.

Die Chemotherapie wurde bei 14 Probandinnen (42 %) adjuvant und bei 19 (58 %) neoadjuvant geplant. Dabei erhielten 29 Personen Anthrazykline (Epirubicin, Doxorubicin) (88 %), 28 Personen (85 %) zusätzlich Cyclophosphamid, 32 Personen (97 %) Taxane (Paclitaxel, Docetaxel), 8 Personen (24 %) eine HER2-zielgerichtete Therapie mit Trastuzumab oder Pertuzumab und 8 Personen (24 %) eine antihormonelle Folgetherapie. 14 der Studienteilnehmerinnen gaben eine Einnahme von Betablockern (12 % der Kohorte), ACE-Hemmern bzw. Angiotensin-1-Antagonisten (21 % der Kohorte) oder Statinen (9 % der Kohorte) an. Die Baseline-Charakteristika und weitere klinische Daten sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt.

Nach einem durchschnittlichen Zeitraum von  $188 \pm 17,5$  Tagen erfolgte bei 32 Teilnehmerinnen das erste Follow-up-MRT und nach weiteren  $185 \pm 10,3$  Tagen das zweite Follow-up-MRT, wobei eine Patientin nach dem ersten und eine weitere nach dem zweiten MRT die Studienteilnahme vorzeitig, ohne genaue Gründe zu nennen, beendet haben. Folglich haben 31 Probandinnen vollständig an der Studie teilgenommen (siehe Abbildung 4).

Während der Studiendauer mussten keine Todesfälle verzeichnet werden.



**Abbildung 4: Studienverlauf und zeitliche Abstände der Aufnahmen mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomografie bei Mammakarzinompatientinnen unter kardiotoxischer Tumorthherapie, Universitätsklinikum Ulm 2019-2022**

CMR-kardiovaskuläre Magnetresonanztomografie.

**Tabelle 1: Baseline-Charakteristika und klinische Daten der Mammakarzinompatientinnen unter kardiotoxischer Tumortherapie zum Studieneinschluss, Universitätsklinikum Ulm 2019-2022**

ACE-Angiotensin-Converting-Enzyme.

<b>Demographische und klinische Daten</b>	
Allgemeine Informationen	
Anzahl an Patientinnen, n	33
Altersdurchschnitt, Jahre (Minimum; Maximum)	50,2 ± 10,4 (33; 71)
Durchschnitt Body-Mass-Index, kg/m <sup>2</sup>	25,2 ± 5,0
Diabetes mellitus Typ I, n (%)	1 (3 %)
Diabetes mellitus Typ II, n (%)	2 (6 %)
Dyslipidämie, n (%)	3 (9 %)
Raucherstatus, n (%)	3 (9 %)
Medikamenteneinnahme	
Betablocker, n (%)	4 (12 %)
ACE-Hemmer/Angiotensin-1-Antagonisten, n (%)	7 (21 %)
Statine, n (%)	3 (9 %)
Laborwerte zu Studienbeginn	
Hämoglobin, g/dl	13,7 ± 1,3
Hämatokrit	0,4 ± 0,3
Leukozyten, nl <sup>-1</sup>	7 ± 1,2
Thrombozyten, nl <sup>-1</sup>	270 ± 77,4
Kreatinin, µmol/l	64 ± 10,0

**Tabelle 2: Tumorbiologie und Therapie der Mammakarzinompatientinnen zum Studieneinschluss, Universitätsklinikum Ulm 2019-2022**

HER2-Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor Typ 2.

Tumorbiologie und Therapie		
Mittelwert Tumorgröße, mm	22,5 ± 11,4	
Spannweite Tumorgröße, mm	12	55
Chemotherapie-Gabe, n (%)	adjuvant	14 (42 %)
	neoadjuvant	19 (58 %)
Anthrazykline, n (%)	Epirubicin	28 (85 %)
	Doxorubicin	1 (3 %)
	nein	4 (12 %)
Taxane, n (%)	Paclitaxel	31 (94 %)
	Docetaxel	1 (3 %)
	nein	1 (3 %)
Alkylanzien, n (%)	Cyclophosphamid	28 (85 %)
	nein	5 (15 %)
HER2-zielgerichtete Therapie, n (%)	Trastuzumab	3 (9 %)
	Trastuzumab/Pertuzumab	5 (15 %)
	nein	25 (76 %)
Antihormonelle Therapie, n (%)	Letrozol	2 (6 %)
	Tamoxifen	4 (12 %)
	Aromataseninhibitor	2 (6 %)
	nein	21 (64 %)
Operation während des Studienzeitraums, n (%)	ja	20 (61 %)
	nein	13 (39 %)
Radiotherapie während des Studienzeitraums, n (%)	ja	17 (52 %)
	nein	16 (48 %)

## **3.2 Ergebnisse der kardiovaskulären Magnetresonanztomografie**

### **3.2.1 Veränderungen der Parameter der kardiovaskulären Magnetresonanztomografie im longitudinalen Verlauf**

Die Aufnahmen vor Erstapplikation der Chemotherapie wurden mit den MRTs nach 6 und 12 Monaten verglichen. Die gesamten Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Hierbei zeigte sich eine signifikante Reduktion der LV EF ( $65,3 \pm 6,5 \%$  zu  $61,8 \pm 6,6 \%$  zu  $61,0 \pm 6,3 \%$ ,  $p < 0,001$ ), des LV GRS ( $29,6 \pm 5,4 \%$  zu  $26,8 \pm 5,4 \%$  zu  $25,8 \pm 4,1 \%$ ,  $p < 0,001$ ) und des LV GCS ( $-17,8 \pm 2,0 \%$  zu  $-16,6 \pm 2,2 \%$  zu  $-16,3 \pm 1,8 \%$ ,  $p < 0,001$ ), sowie des LV GLS ( $-14,9 \pm 2,0 \%$  zu  $-13,6 \pm 1,9 \%$  zu  $13,4 \pm 2,4 \%$ ,  $p = 0,006$ ). Außerdem stellte sich eine signifikante Entwicklung der nativen T1- ( $1036,1 \pm 40,5$  ms zu  $1067,6 \pm 45,1$  ms zu  $1018,8 \pm 56,1$  ms,  $p < 0,001$ ) und T2-Relaxationszeiten ( $55,2 \pm 4,2$  ms zu  $58,5 \pm 3,1$  ms zu  $57,2 \pm 3,0$  ms,  $p < 0,001$ ) dar.

Alle restlichen Parameter (RV GLS, ECV, LGE) wiesen keine signifikanten Veränderungen im longitudinalen Verlauf auf.

**Tabelle 3: Veränderungen der CMR-Parameter bei Mammakarzinompatientinnen unter kardiotoxischer Tumortherapie im longitudinalen Verlauf, Universitätsklinikum Ulm 2019-2022**

LV EF-linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LV GRS-linksventrikulärer globaler radialer Strain, LV GCS-linksventrikulärer globaler circumferentieller Strain, LV GLS-linksventrikulärer globaler longitudinaler Strain, RV GLS-rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain, ECV-Extrazellulärvolumen, T1 nativ-T1-Wert im nativen Gewebe, T2-T2-Wert, LGE-Late Gadolinium Enhancement.

	Baseline (n=33)	Follow-up 1 (n=32)	Follow-up 2 (n=31)	p-Wert
LV EF [%]	65,3 ± 6,5	61,8 ± 6,6	61,0 ± 6,3	<b>&lt; 0,001</b>
LV GRS [%]	29,6 ± 5,4	26,8 ± 5,4	25,8 ± 4,1	<b>&lt; 0,001</b>
LV GCS [%]	-17,8 ± 2,0	-16,6 ± 2,2	-16,3 ± 1,8	<b>&lt; 0,001</b>
LV GLS [%]	-14,9 ± 2,0	-13,6 ± 1,9	-13,4 ± 2,4	<b>0,006</b>
RV GLS [%]	-21,0 ± 4,5	-21,1 ± 4,0	-22,2 ± 3,7	0,351
ECV [%]	25,2 ± 2,9	25,9 ± 3,3	25,8 ± 3,3	0,476
T1 nativ [ms]	1036,1 ± 40,5	1067,6 ± 45,1	1018,8 ± 56,1	<b>&lt; 0,001</b>
T2 [ms]	55,2 ± 4,2	58,5 ± 3,1	57,2 ± 3,0	<b>&lt; 0,001</b>
LGE [%]	2,4 ± 4,1	2,8 ± 2,2	4,0 ± 6,2	0,360

Für alle signifikant veränderten CMR-Parameter aus Tabelle 3 wurde auf paarweise Signifikanzen zwischen den Zeitpunkten der MRT-Aufnahmen geprüft. Es konnte eine signifikante Reduktion der LV EF ( $p = 0,002$  bzw.  $p = 0,001$ ), des LV GRS ( $p = 0,005$  bzw.  $p = 0,001$ ), des LV GCS ( $p = 0,003$  bzw.  $p < 0,001$ ) und des LV GLS ( $p = 0,007$  bzw.  $p = 0,038$ ), sowie der T2-Relaxationszeiten ( $p = 0,001$  bzw.  $p = 0,019$ ) dargelegt werden. Dies war sowohl zwischen Baseline- und erstem Follow-up-, als auch zweitem Follow-up-MRT, nicht jedoch zwischen erstem und zweitem Follow-up-MRT erkennbar. Bei den nativen T1-Relaxationszeiten war die Änderung zwischen Baseline- und erstem ( $p < 0,001$ ) bzw. zweitem ( $p = 0,001$ ) Follow-up-MRT signifikant (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4: Prüfung paarweiser Signifikanzen der signifikant veränderten CMR-Parameter aus Tabelle 3 bei Mammakarzinompatientinnen unter kardiotoxischer Tumortherapie, Universitätsklinikum Ulm 2019-2022**

LV EF-linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LV GRS-linksventrikulärer globaler radialer Strain, LV GCS-linksventrikulärer globaler circumferentieller Strain, LV GLS-linksventrikulärer globaler longitudinaler Strain, T1 nativ-T1-Wert im nativen Gewebe, T2-T2-Wert, BL-Baseline.

	p BL zu 6 Monaten	p BL zu 12 Monaten	p 6 zu 12 Monaten
LV EF [%]	<b>0,002</b>	<b>0,001</b>	1,000
LV GRS [%]	<b>0,005</b>	<b>0,001</b>	0,883
LV GCS [%]	<b>0,003</b>	<b>&lt; 0,001</b>	0,986
LV GLS [%]	<b>0,007</b>	<b>0,038</b>	1,000
T1 nativ [ms]	<b>&lt; 0,001</b>	0,420	<b>0,001</b>
T2 [ms]	<b>0,001</b>	<b>0,019</b>	0,092

### 3.2.2 Endpunkte

Während der CMR-Verlaufskontrollen wurde 10-mal (davon 5-mal zwischen Baseline zu 6 Monaten, 5-mal zwischen Baseline und 12 Monaten) ein primärer Endpunkt erreicht, der durch eine Abnahme der LV EF zwischen Baseline- und erstem oder zweitem Follow-up-MRT um absolut 10 % bzw. unter 50 % des Ausgangswertes definiert wurde. Da eine Probandin die Studie bereits nach dem ersten MRT beendete und somit keinen Endpunkt erreichen konnte, wurde diese für die Ermittlung der Endpunkte ausgeschlossen. In Tabelle 5 wurden die klinischen Charakteristika der Patientinnen mit und ohne primären Endpunkt gegenübergestellt.

In der Gruppe jener mit primärem Endpunkt betrug die durchschnittliche LV EF zu Beginn  $67,0 \pm 8,0$  %,  $60,2 \pm 8,2$  % nach dem ersten Follow-up-MRT bzw.  $57,0 \pm 5,9$  % nach dem zweiten Follow-up-MRT ( $p < 0,001$ ). Die mittlere Abnahme der LV EF lag dabei bei  $-6,8$  % ( $-9,6$  % -  $-4,1$  %) bzw.  $-10,1$  % ( $-13,3$  % -  $-6,9$  %) und zeigte sich sowohl zwischen Baseline und nach 6 ( $p = 0,001$ ) als auch nach 12 Monaten ( $p < 0,001$ ) signifikant (siehe Tabellen 6, 7, 8). Neben dem LV GRS ( $30,7 \pm 7,0$  % zu  $26,3 \pm 7,7$  % zu  $23,6 \pm 4,4$  %;  $p = 0,001$ ) stellte sich der LV GCS ( $-18,1 \pm 2,7$  % zu  $-16,3 \pm 3,1$  % zu  $-15,3 \pm 2,1$  %;  $p < 0,001$ ) als signifikant dar, während sich der RV GLS nicht signifikant entwickelte. Der LV GRS ( $p = 0,003$ ) und der LV GCS ( $p = 0,001$ ) erwiesen sich dabei zwischen Baseline und nach 12 Monaten als signifikant, der LV GCS zudem zwischen Baseline und nach 6 Monaten ( $p = 0,039$ ). Die Werte des LV GLS ( $-15,7 \pm 1,8$  % zu  $-13,8 \pm 1,9$  % zu  $-12,3 \pm 2,2$  %) verhielten sich ebenfalls signifikant ( $p = 0,001$ ) zwischen dem Baseline-MRT und nach 12 Monaten ( $p = 0,011$ ) bzw. 6 bis 12 Monate nach dem ersten MRT ( $p = 0,050$ ). Auch das ECV änderte sich signifikant unter den Patientinnen mit primärem Endpunkt ( $24,9 \pm 1,3$  % zu  $27,5 \pm 1,7$  % zu  $26,3 \pm 2,6$  %;  $p = 0,004$ ) zwischen Baseline- und erstem Follow-up-MRT ( $p < 0,001$ ). Ein signifikanter Anstieg der Werte 6 Monate und ein Abfall 12 Monate nach dem Baseline-MRT konnte bei den nativen T1- ( $1042,0 \pm 30,3$  ms zu  $1079,8 \pm 41,1$  ms zu  $1021,0 \pm 51,7$  ms;  $p < 0,001$ ) und T2-Werten ( $55,7 \pm 3,3$  ms zu  $60,0 \pm 3,6$  ms zu  $57,6 \pm 2,8$  ms;  $p = 0,005$ ) festgestellt werden. Bei genauerer Betrachtung war dies für T1 ( $p = 0,009$ ) und T2 ( $p = 0,034$ ) im Zeitraum zwischen Baseline und nach 6 Monaten, bei T1 zusätzlich zwischen 6 und 12 Monaten ( $p = 0,009$ ) nach dem Baseline-MRT signifikant (siehe Tabellen 6, 7).

Unter den Patientinnen, die die Kriterien für einen primären Endpunkt nicht erfüllten, kam es bei den nativen T1- ( $1037,5 \pm 45,1$  ms zu  $1063,5 \pm 49,6$  ms zu  $1024,5 \pm 64,5$  ms;  $p = 0,039$ ) und T2-Messungen ( $55,0 \pm 5,0$  ms zu  $57,8 \pm 2,7$  ms zu  $57,0 \pm 3,2$  ms;  $p = 0,007$ ) zusätzlich zu einer signifikanten Veränderung während den ersten 6 Monate nach dem Baseline-MRT ( $p = 0,005$  bzw.  $p = 0,028$ ) (siehe Tabellen 6, 7). Die Werte der LV EF, des LV GRS, des LV GCS, des LV GLS, des RV GLS und des ECV hingegen entwickelten sich nach Bonferroni-Korrektur nicht signifikant (siehe Tabelle 7).

Mittels Berechnung des Eta-Koeffizienten oder dem Exakten Fisher-Test wurden mehrere Variablen betrachtet. Dabei konnten keine signifikanten Prädiktoren für das Erreichen (siehe Tabelle 9) bzw. für die Verhinderung (siehe Tabelle 10) des Eintretens eines primären Endpunkts ermittelt werden.

Zur Erreichung eines sekundären Endpunkts kam es in dieser Studie von keiner der Patientinnen.

**Tabelle 5: Gegenüberstellung klinischer Charakteristika der Mammakarzinompatientinnen unter kardiotoxischer Tumortherapie mit und ohne erreichten primären Endpunkt, Universitätsklinikum Ulm 2019-2022**

ACE-Angiotensin-Converting-Enzyme, HER2-Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor Typ 2.

	mit primärem Endpunkt (n = 10)	ohne primären Endpunkt (n = 22)
Altersdurchschnitt, Jahre	48 ± 10,7	51 ± 10,4
Durchschnitt Body-Mass-Index, kg/m <sup>2</sup>	26 ± 5,3	26 ± 5,1
Body-Mass-Index > 30 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	3 (30 %)	4 (18 %)
Diabetes mellitus Typ I/II, n (%)	0 (0 %)	3 (14 %)
Dyslipidämie, n (%)	1 (10 %)	2 (9 %)
Raucherstatus, n (%)	2 (20 %)	1 (5 %)
Betablocker, n (%)	2 (20 %)	2 (9 %)
ACE-Hemmer/Angiotensin-1-Antagonisten, n (%)	0 (0 %)	7 (31 %)
Statine, n (%)	1 (10 %)	2 (9 %)
Anthrazykline, n (%)	8 (80 %)	20 (91 %)
HER2-zielgerichtete Therapie, n (%)	4 (40 %)	4 (18 %)
Antihormonelle Therapie, n (%)	1 (10 %)	7 (31 %)
Operation während des Studienzeitraums, n (%)	6 (60 %)	14 (64 %)
Radiotherapie während des Studienzeitraums, n (%)	7 (70 %)	10 (45 %)

**Tabelle 6: Gegenüberstellung der LV EF, des LV GRS, des LV GCS des LV GLS, des RV GLS, des ECV, des T1 nativ- und T2-Werts bei Mammakarzinompatientinnen unter kardiotoxischer Tumortherapie mit und ohne erreichten primären Endpunkt, Universitätsklinikum Ulm 2019-2022**

LV EF-linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LV GRS-linksventrikulärer globaler radialer Strain, LV GCS-linksventrikulärer globaler circumferentieller Strain, LV GLS-linksventrikulärer globaler longitudinaler Strain, RV GLS-rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain, ECV-Extrazellulärvolumen, T1 nativ-T1-Wert im nativen Gewebe, T2-T2-Wert, M-Monate.

	ohne primären Endpunkt (n = 22)				mit primärem Endpunkt (n = 10)			
	Baseline	6 M	12 M	p-Wert	Baseline	6 M	12 M	p-Wert
LV EF [%]	64,5 ± 5,7	62,6 ± 5,7	63,0 ± 5,5	0,210	67,0 ± 8,0	60,2 ± 8,2	57,0 ± 5,9	< 0,001
LV GRS [%]	29,1 ± 4,5	27,0 ± 4,2	27,0 ± 3,6	0,037	30,7 ± 7,0	26,3 ± 7,7	23,6 ± 4,4	0,001
LV GCS [%]	-17,6 ± 1,6	-16,8 ± 1,8	-16,8 ± 1,5	0,038	-18,1 ± 2,7	-16,3 ± 3,1	-15,3 ± 2,1	< 0,001
LV GLS [%]	-14,2 ± 2,1	-13,5 ± 2,0	-13,9 ± 2,4	0,204	-15,7 ± 1,8	-13,8 ± 1,9	-12,3 ± 2,2	0,001
RV GLS [%]	-21,1 ± 4,9	-20,9 ± 4,2	-22,7 ± 3,2	0,889	-20,6 ± 3,6	-21,6 ± 3,6	-21,0 ± 4,7	0,710
ECV [%]	25,4 ± 3,4	25,1 ± 3,6	25,6 ± 3,6	0,822	24,9 ± 1,3	27,5 ± 1,7	26,3 ± 2,6	0,004
T1 nativ [ms]	1037,5 ± 45,1	1063,5 ± 49,6	1024,5 ± 64,5	0,039	1042,0 ± 30,3	1079,8 ± 41,1	1021,0 ± 51,7	< 0,001
T2 [ms]	55,0 ± 5,0	57,8 ± 2,7	57,0 ± 3,2	0,007	55,7 ± 3,3	60,0 ± 3,6	57,6 ± 2,8	0,005

**Tabelle 7: Prüfung paarweiser Signifikanzen der signifikant veränderten CMR-Parameter aus Tabelle 6 zwischen Mammakarzinompatientinnen unter kardiotoxischer Tumortherapie mit und ohne erreichten primären Endpunkt, Universitätsklinikum Ulm 2019-2022**

LV EF-linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LV GRS-linksventrikulärer globaler radialer Strain, LV GCS-linksventrikulärer globaler circumferentieller Strain, LV GLS-linksventrikulärer globaler longitudinaler Strain, RV GLS-rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain, ECV-Extrazellulärvolumen, T1 nativ-T1-Wert im nativen Gewebe, T2-T2-Wert, M-Monate.

	ohne primären Endpunkt (n = 22)			mit primärem Endpunkt (n = 10)		
	Baseline zu 6 M	Baseline zu 12 M	6 zu 12 M	Baseline zu 6 M	Baseline zu 12 M	6 zu 12 M
LV EF [%]				<b>0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	0,331
LV GRS [%]	0,101	0,097	1,000	0,064	<b>0,003</b>	0,418
LV GCS [%]	0,092	0,089	1,000	<b>0,039</b>	<b>0,001</b>	0,384
LV GLS [%]				0,113	<b>0,011</b>	<b>0,050</b>
RV GLS [%]						
ECV [%]				<b>&lt; 0,001</b>	0,316	0,484
T1 nativ [ms]	<b>0,005</b>	1,000	0,061	<b>0,009</b>	0,188	<b>0,009</b>
T2 [ms]	<b>0,028</b>	0,105	0,817	<b>0,034</b>	0,105	0,140

**Tabelle 8: Durchschnittliche temporäre Veränderungen der LV EF, des LV GRS, des LV GCS des LV GLS, des RV GLS, des ECV, des T1 nativ- und T2-Werts bei Mammakarzinompatientinnen unter kardiotoxischer Tumorthherapie mit und ohne erreichten primären Endpunkt, Universitätsklinikum Ulm 2019-2022**

LV EF-linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LV GRS-linksventrikulärer globaler radialer Strain, LV GCS-linksventrikulärer globaler circumferentieller Strain, LV GLS-linksventrikulärer globaler longitudinaler Strain, RV GLS-rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain, ECV-Extrazellulärvolumen, T1 nativ-T1-Wert im nativen Gewebe, T2-T2-Wert, EP-Endpunkt.

(angegeben in Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall)

	Baseline zu 6 Monaten		Baseline zu 12 Monaten	
	mit primärem EP (n = 10)	ohne primären EP (n = 22)	mit primärem EP (n = 10)	ohne primären EP (n = 22)
LV EF [%]	-6,8 (-9,6 - -4,1)	-1,9 (-4,1 - 0,4)	-10,1 (-13,3 - -6,9)	-1,5 (-3,2 - -0,3)
LV GRS [%]	-4,4 (-7,9 - -0,8)	-2,1 (-4,1 - -0,2)	-7,0 (-10,3 - -3,8)	-2,2 (-4,1 - -0,2)
LV GCS [%]	1,8 (0,5 - 3,2)	0,8 (0,1 - 1,6)	2,8 (1,7 - 4,0)	0,8 (0,1 - 1,6)
LV GLS [%]	2,0 (0,1 - 3,8)	1,0 (0,1 - 1,9)	3,5 (1,5 - 5,5)	0,6 (-0,8 - 2,1)
RV GLS [%]	-1,0 (-5,2 - 3,1)	0,2 (-1,9 - 2,3)	-0,4 (-5,6 - 4,7)	-1,6 (-3,7 - 0,5)
ECV [%]	2,6 (1,9 - 3,3)	0,3 (-1,8 - 1,2)	1,4 (-0,4 - 3,2)	0,2 (-1,6 - 2,0)
T1 nativ [ms]	42,6 (18,8 - 66,4)	26,0 (11,2 - 40,8)	-26,0 (-53,7 - 1,7)	-13,0 (-46,6 - 20,7)
T2 [ms]	4,2 (1,2 - 7,3)	-0,1 (-6,1 - 6,3)	1,8 (-0,4 - 4,1)	2,0 (0,1 - 3,7)

**Tabelle 9: Untersuchung möglicher Prädiktoren für das Erreichen eines primären Endpunkts bei Mammakarzinompatientinnen unter kardiotoxischer Tumortherapie, Universitätsklinikum Ulm 2019-2022**

LV EF-linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LV GRS-linksventrikulärer globaler radialer Strain, LV GCS-linksventrikulärer globaler circumferentieller Strain, LV GLS-linksventrikulärer globaler longitudinaler Strain.

	p-Wert
Alter, Jahre	0,162
Body-Mass-Index > 30 kg/m <sup>2</sup> (n = 7)	0,646
Raucherstatus (n = 3)	0,212
Diabetes mellitus Typ I/II (n = 3)	0,536
Baseline LV EF [%]	0,162
Baseline LV GRS [%]	0,097
Baseline LV GCS [%]	0,107
Baseline LV GLS [%]	0,258

**Tabelle 10: Untersuchung möglicher Prädiktoren zur Verhinderung des Erreichens eines primären Endpunkts bei Mammakarzinompatientinnen unter kardiotoxischer Tumortherapie, Universitätsklinikum Ulm 2019-2022**

ACE-Angiotensin-Converting-Enzyme.

	p-Wert
ACE-Hemmer/Angiotensin-1-Antagonisten (n = 7)	0,073
Betablocker (n = 4)	0,567

### 3.2.3 Einfluss der Chemotherapie auf Veränderungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion

Die durchschnittliche Abnahme der LV EF nach dem ersten Follow-up-MRT betrug im Gesamtkollektiv  $-3,5 \pm 5,2$  %. Je nach verabreichtem Chemotherapeutikum konnten Unterschiede in Bezug auf die Änderung der LV EF festgestellt werden (siehe Tabelle 11). Bei den Probandinnen, die nur Anthrazykline erhielten ( $n = 23$ ), verringerte sich die LV EF um  $-2,9 \pm 5,3$  %. Die Patientinnen, denen nur eine HER2-zielgerichtete Therapie verabreicht wurde ( $n = 2$ ), zeigten eine Veränderung der LV EF in Form von  $-0,02 \pm 0,8$  %. In der Gruppe derer, die sowohl mit Anthrazyklinen als auch mit Trastuzumab und/oder Pertuzumab therapiert wurden ( $n = 6$ ), zeichnete sich ein Rückgang der LV EF von  $-5,0 \pm 5,8$  % ab.

Auch nach dem zweiten Follow-up-MRT bestätigte sich eine numerische Abnahme der LV EF mit  $-6,4 \pm 7,4$  % im Vergleich zur Baseline in der Gruppe von Personen mit einer Anthrazyklin- und HER2-zielgerichteten Therapie.

**Tabelle 11: Veränderungen der LV EF bei Mammakarzinompatientinnen unter kardiotoxischer Tumortherapie je nach Chemotherapeutikum, Universitätsklinikum Ulm 2019-2022**

LV EF-linksventrikuläre Ejektionsfraktion, HER2-Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor Typ 2.

	Veränderung der LV EF [%] Baseline zu 6 Monaten	Veränderung der LV EF [%] Baseline zu 12 Monaten
Anthrazykline ( $n = 23$ )	$-2,9 \pm 5,3$	$-3,8 \pm 6,0$
HER2 ( $n = 2$ )	$-0,02 \pm 0,8$	$-1,0 \pm 8,0$
Anthrazykline & HER2 ( $n = 6$ )	$-5,0 \pm 5,8$	$-6,4 \pm 7,4$

## 4. Diskussion

Durch optimierte onkologische Therapiemöglichkeiten und Früherkennung von Brustkrebs wird dessen Langzeitprognose immer besser und die Mortalitätsrate sinkt stetig [7] [9]. Dennoch bringen die adjuvant und neoadjuvant angewandten Chemotherapien oftmals folgenschwere Nebenwirkungen mit sich. Anthrazykline gelten beispielsweise abhängig von der verabreichten kumulativen Dosis als Auslöser einer sowohl akuten kurz nach Therapiebeginn bis hin zur chronisch progressiven Kardiomyopathie über Jahre nach Abschluss der Behandlung hinweg und stellen die Haupttodesursache nach dem Tumor selbst dar [33] [79] [6] [49] [115] [21] [38] [46] [90]. Auch Patnaik et al. legten 2011 in einer Studie dar, dass Frauen mit Mammakarzinom eher an diversen Komorbiditäten versterben als an der Folge des Tumorleidens [90]. In 98 % der Fälle tritt eine anthrazyklinbedingte Kardiotoxizität innerhalb des ersten Jahres nach Therapieabschluss auf [21]. So zeigt sich die Bedeutung einer Risikostratifizierung von Beginn an, um Nebenwirkungen rechtzeitig in einem reversiblen Stadium zu erkennen.

Um CTKM früh-, mittel- und langfristig zu detektieren und zu behandeln, bedarf es einer einfach durchzuführenden Methode wie der CMR mit hoher Sensitivität, die möglichst nicht-invasiv und insbesondere aufgrund einer minimalen Inter- und Intraobservervariabilität gut reproduzierbar über Jahre, ist [52] [113] [85] [105] [45] [76]. Diese bietet sich als Goldstandard der dreidimensionalen Untersuchung kardialer Volumina und Funktion ohne Strahlenbelastung oder Verwendung jodhaltiger Kontrastmittel und mit nur wenigen Kontraindikationen in Bezug auf die Durchführung am Patienten an und wurde bereits in einigen wissenschaftlichen Arbeiten zum kardialen Screening von Brustkrebserkrankten verwendet [46] [76] [83] [82].

Ziel dieser Studie war es, die Werte der nicht-invasiven Gewebecharakterisierung, Funktions- und Deformationsparameter der CMR im longitudinalen Verlauf unter kardiotoxischer Tumortherapie bei Mammakarzinompatientinnen zu beschreiben. Derzeit gültige Leitlinien raten die zweidimensionale Echokardiografie zur Beurteilung der LV EF als kostengünstige und verbreitet verfügbare Standardtechnik zur Erkennung beginnender chemotherapieinduzierter Kardiotoxizität an [29] [69] [124]. So steigerte sich der Einsatz der CMR laut Kolla et al. beim CTKM-Screening von 2011 bis 2014 lediglich von 0,9 % auf 2,9 %, obwohl dessen Sensitivität im Vergleich deutlich höher ist [65].

Mittels serieller CMR vor, sowie 6 und 12 Monate nach Chemotherapieinduktion konnten 33 Brustkrebspatientinnen in dieser prospektiven Studie untersucht werden. Hierbei wurden Funktions- und Deformationsparameter, ECV, LGE und die nativen T1- bzw. T2-Relaxationszeiten ausgewertet.

Zu den wichtigsten Ergebnissen zählen:

- 1.) Die Verschlechterung der kardialen Parameter hängt streng von der verwendeten onkologischen Therapie ab. Durch die CMR-Bildgebung konnte dies auch in einem relativ kleinen Kollektiv detektiert werden.
- 2.) Die LV Funktion blieb zumeist normal, nahm aber sowohl in der volumetrischen Betrachtung als auch in der Strain-Analyse in den Folgeuntersuchungen nach Therapieeinleitung ab.
- 3.) Es kam unter Betrachtung des parametrischen Mappings zu einer Erhöhung der Werte für die native T1-Zeit, die T2-Zeit und das ECV, wobei die Veränderung des ECV auch nach 12 Monaten signifikant persistierte.
- 4.) Patientinnen mit relevanter Abnahme der LV EF zeigten in den Folgeuntersuchungen ebenso größere Zunahmen in der Analyse des parametrischen Mappings als auch der Strains.

#### Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion

Drafts et al. untersuchten in einer Studie 53 Probandinnen mit CMR, die ein Doxorubicinäquivalent erhielten, vor, 1, 2, 3 und 6 Monate nach Therapiebeginn und stellten, ähnlich wie in dieser Studie, eine Abnahme der LV EF nach einem halben Jahr um ca. 5 % fest [31].

In einer anderen Studie aus dem Jahr 2013 beobachteten Grover et al. nach serieller CMR bei 46 Mammakarzinompatientinnen unter Anthrazyklin- und/oder Trastuzumabtherapie eine LV EF-Abnahme innerhalb von 4 Monaten, ebenfalls von ca. 5 %, die auch nach einem Jahr persistierte [46].

Es zeigte sich, sowohl in den beiden genannten, als auch in der vorliegenden Studie nach systemischer kardiotoxischer Chemotherapie in der CMR-Bildgebung eine frühe signifikante Abnahme der LV EF nach ca. 6 Monaten, die auch nach 12 Monaten anhielt.

Dieser Effekt kann sich aber im zeitlichen Auftreten, je nach kumulativer Dosis bzw. Chemotherapieagens, unterscheiden [120]. So ist es zum Beispiel belegt, dass Epirubicin weniger kardiotoxisch wirkt als Doxorubicin [53].

Narayan et al. konnten in ihrer Studie von 2017 anhand Echokardiografie darstellen, dass sich die LV EF in Abhängigkeit der verabreichten Chemotherapie veränderte. Probandinnen, die nur ein Anthrazyklin oder eine alleinige HER2-zielgerichtete Therapie mit Trastuzumab erhielten, erfuhren eine moderate Abnahme der LV EF nach einem Jahr. Die LV EF minderte sich deutlich bei einer Verabreichung von beiden Wirkstoffen mit 6,6 %. [86]

Weitere Studien, unter anderem von Milano et al. [81] oder Bovelli et al. [18], kamen zu vergleichbaren Ergebnissen.

Nach Untersuchung der vorliegenden Daten zeigten sich ähnliche Werte nach 6 und 12 Monaten. Somit konnte eine erhöhte Kardiotoxizität bei einer Wirkstoffkombination von Anthrazyklinen und beispielsweise Trastuzumab bestätigt werden.

#### Reduktion der Deformationsparameter

Ong et al. bekräftigten die Strain-Messungen der CMR, vor allem die des LV GLS, in einer prospektiven longitudinalen Observationsstudie über 1,5 Jahre hinweg mit anfänglich 41 Mammakarzinompatientinnen (HER2-positiv) unter Trastuzumab und teilweise anthrazyklinbasierter Chemotherapie als Untersuchungsmethode mit hoher Sensitivität zur Früherkennung subklinischer LV Veränderungen bis hin zur Dysfunktion. Die Feststellungen beinhalteten eine signifikante Abnahme des LV GLS und des LV GCS zwischen Baseline und 6 bzw. 12 Monaten, die direkt mit einem gleichzeitigen Rückgang der LV EF nach 6 und 12 Monaten korrelierte. [88]

Diese Ergebnisse ließen sich in ähnlicher Art und Weise in unserer Untersuchung belegen.

Ebenfalls wurden mittels CMR-Feature-Tracking von Safaei et al. bei 21 Frauen mit Brustkrebs und Doxorubicinbehandlung, vor und nach ihrer Chemotherapie, Aufnahmen angefertigt und verglichen. Dabei wurde unter anderem eine signifikante Reduktion des LV GRS, des LV GCS, des LV GLS, des RV GLS und der LV EF ermittelt. [100]

Interessant war bei unseren Daten, dass sich nicht der LV GLS prädominant verschlechterte, sondern auch der LV GRS, was eher auf eine funktionale Schädigung der mittleren und epikardialen Myokardschichten hindeutet als auf einen Innenschichtschaden [26].

Besonders der GLS wurde in aktuellen Studien als aussagekräftiger, gut reproduzierbarer Parameter mit Potenzial, in Bezug auf die Diagnose subklinischer LV Dysfunktion bei Kardiomyopathien und höherer Sensitivität als bei alleiniger Betrachtung der LV EF, genannt [35] [71] [111] [125]. Auch die Arbeit von Thavendiranathan et al. bestärkte den GLS mithilfe von Echokardiografie-Untersuchungen an 331 Brustkrebspatientinnen unter Anthrazyklintherapie als bedeutsamen Einflussfaktor zur Prävention von CTKM [116].

Unsere Analyse legt den LV GLS zudem als prädiktiven Marker kardiotoxischer Nebenwirkungen dar. Im Gegensatz zu den Patientinnen ohne relevante LV EF war dieser unter jenen mit ausgeprägter Myokarditis signifikant reduziert, was auch mehrere vorherige Untersuchungen bestätigten [8] [57] [111]. Demnach sollte dies Gegenstand weiterer notwendiger Studien sein, um besonders die Bedeutung des GLS weiter zu validieren und den klinischen Einsatz möglicherweise in komplementärer Betrachtung zur LV EF in Betracht zu ziehen.

#### Veränderungen des quantitativen Mappings

Durch die zunehmend verwendeten CMR-Mapping-Sequenzen zur quantitativen myokardialen Gewebecharakterisierung können, entsprechend den klassischen Lake-Louise-Kriterien, inflammatorische Prozesse, wie Hyperämie, Ödeme, Nekrose oder Fibrose dargestellt werden [41]. Insofern spielen sie eine entscheidende Rolle in der Erkennung von kardiotoxischen Veränderungen und unterstreichen dadurch den Nutzen der CMR zusätzlich [39] [52]. Dies sollen die folgenden Studien an Menschen und Tieren beispielhaft bekräftigen.

In Versuchen mit Schweinen, die Doxorubicin erhielten, wurde festgestellt, dass die T2-Relaxationszeiten im Sinne einer Verlängerung als erster Indikator der Kardiotoxizität nach 6 Wochen galten, ohne dass sich die T1-Zeiten oder das ECV veränderten. Auch die LV EF verringerte sich dabei erst nach 10 Wochen. So konnte die T2-Mappingtechnik der CMR als Marker in Bezug auf eine anthrazyklininduzierte Kardiotoxizität in einem noch reversiblen

Stadium erklärt werden und hat daher großes Potenzial als Indikator, um die Nebenwirkungen der Therapie möglichst gering für den Patienten zu halten. [42]

Eine Änderung der T1-/T2-Zeiten und des ECV, bereits vor einer Verschlechterung der LV EF, konnte in einer Studie mit doxorubicinpräparierten Ratten erfasst werden. Hier war die Besonderheit, dass sich auch der T1-Wert früh erhöhte, was mit Ödemen und Myokardinflammation erklärt wurde und wiederum beweist, dass Anthrazykline in direktem Wege kardiotoxisch auf Myozyten wirken. Weiterhin konnte die non-invasive T1- und T2-Mappingtechnik der CMR als herausragende Methode zur Detektion früher Myokardschäden manifestiert werden, auch in Fällen, in denen zuvor keine Veränderung der LV EF diagnostiziert wurde. [89]

Fraglich bleibt, ob diese Erkenntnisse bei Tieren auch 1:1 auf den Menschen übertragbar sind, jedoch zeigen sich gewisse Parallelen zur vorliegenden Studie.

Zurzeit werden kardiale Nebenwirkungen bei Patienten, die dem Risiko der Kardiotoxizität ausgesetzt sind, mit einer Abnahme der LV EF assoziiert [21] [124]. Nachstehende Studien zeigen jedoch, dass auch andere Parameter der CMR, wie die T1- und T2-Relaxationszeiten und das ECV, einen Hinweis auf akute pathologische Vorgänge geben und somit rechtzeitige kardioprotektive Maßnahmen ermöglichen könnten.

Ferreira de Souza et al. demonstrierten zum Beispiel 2018 anhand Datenerhebung 27 Brustkrebserkrankter unter adjuvanter anthrazyklinbasierter Therapie eine signifikante Expansion des ECV, initiiert durch Kardiomyozytenatrophie bei ausbleibender fokaler Myokardnekrose. Mittels CMR wurde so ein Verständnis über die LV Umbauvorgänge, ausgelöst durch Anthrazykline, geschaffen und das ECV als frühzeitiger Indikator CTKM belegt. [39]

Des Weiteren betrachteten Tham et al. 30 Kinder und Jugendliche, die zuvor Anthrazykline erhielten. In CMR-Untersuchungen wurden unter anderem die Werte der LV EF, die T1- und T2-Zeiten und das ECV gemessen. Sie veranschaulichten das quantitative T1-Mapping und das ECV, bei normaler LV EF, als non-invasive Option zur Darstellung von Gewebeschäden. Entsprechend könnten sie als frühe Biomarker diffuser, chemotherapieassoziiertes Fibrosen der Zukunft dienen. [114]

Im vorliegenden Kollektiv wurden bei einigen Patientinnen die CMR-morphologischen Diagnosemerkmale einer Myokarditis im Sinne der aktualisierten Lake-Louise-Kriterien

erfüllt [40]. Nach dem zweiten Follow-up-MRT war für die T1- und T2-Zeiten bereits wieder eine Normalisierung zu verzeichnen. Dass der T1-Wert unter Ausgangsniveau sank, ist aufgrund der eingeschränkten Probandinnenzahl vermutlich als Zufall zu erklären. Bei den Patientinnen mit deutlicher Abnahme der LV EF verblieb dennoch eine signifikante Erhöhung des ECV, was für eine diffuse Fibrose und gleichzeitig für das ECV als Prädiktor beginnender, subklinischer, anthrazyklininduzierter Auswirkungen, analog zum bereits diskutierten LV GLS, spricht. Letztlich sind diese Werte lediglich als Hinweise auf eine Myokarditis zu verstehen, eine Indikation zur Myokardbiopsie ist jedoch nicht gegeben. Der Zeitpunkt der maximalen Inflammation kann zudem nicht genau bestimmt werden. Folglich müssten in Zukunft engmaschigere Untersuchungen während kardiotoxischer Therapien durchgeführt werden.

### Primäre Endpunkte

Exakte Definitionen der Kardiotoxizität sind bisher kontrovers, generell wird sich jedoch an der LV Funktion orientiert [11]. Die American Society of Echocardiography beschreibt diese als eine Reduktion der LV EF um  $\geq 10\%$  absolut oder  $\leq 53\%$  im Vergleich zur Baseline-Messung [21]. Die European Society of Cardiology nennt eine Abnahme der LV EF  $> 10\%$  unter einen Wert von  $\leq 50\%$  [124]. Die vorliegende Studie definiert erfahrene Kardiotoxizität, im Sinne der CTKM, als einen erreichten primären Endpunkt, in Form einer Abnahme der LV EF unter  $50\%$  bzw. um absolut  $10\%$ . Somit konnten 10 Patientinnen herausgefiltert werden, bei denen im Vergleich zur restlichen Kohorte eine signifikante Verschlechterung der betrachteten CMR-Parameter (LV EF, LV GRS, LV GCS, LV GLS, ECV, T1 nativ, T2) dargestellt werden konnte. Auch die durchschnittlichen temporären Änderungen der LV EF, des LV GRS, des LV GCS, des LV GLS, des ECV und der nativen T1- bzw. T2-Relaxationszeiten waren dementsprechend höher. So zeigte sich bei manchen Probandinnen eine ausgeprägtere Veränderung des parametrischen Mappings, wobei eine Funktionsverschlechterung in der Regel nur transient blieb. Eine Prädestinierung für Spätfolgen kann indessen, wegen des eingeschränkten Beobachtungszeitraums und der geringen Patientinnenzahl, nicht ausgeschlossen werden und sollte beobachtet werden.

In einer Studie von Altaha et al. mit 20 HER2-positiven Brustkrebspatientinnen, bei denen 3 CMR-Aufnahmen in 3-monatigen Intervallen, jeweils vor- und nach Anthrazyklin- bzw.

Tratuzumab-Therapie angefertigt wurden, konnte ebenfalls eine signifikante Aggravation der erhobenen Werte in der Gruppe der Frauen mit CTKM im Gegensatz zu denen ohne verdeutlicht werden. Diese wurden primär anhand einer Abnahme der LV EF um mehr als 10 % und unter 55 % bestimmt. [8]

Andere Studien, unter anderem von Bouwer et al. [17] und Dranitsaris et al. [32], belegten Variablen wie Rauchen, einen BMI über 30 kg/m<sup>2</sup>, eine LV EF < 60 % zum Baseline-Zeitpunkt oder frühere Anthrazyklinexposition als Prädiktoren für ein erhöhtes Kardiotoxizitätsrisiko. Die vorliegende Untersuchung konnte hingegen, vermutlich aufgrund der zu geringen Stichprobengröße, weder signifikante Confounder für das Erreichen noch zur Verhinderung eines primären Endpunktes aufdecken. Die Betrachtung eines erheblich größeren Kollektivs ist hierfür unumgänglich.

In der Gegenüberstellung der Patientinnen mit und ohne erreichten Endpunkt fiel jedoch auf, dass alle 7 Probandinnen, die zum Baseline-Zeitpunkt ACE-Hemmer oder Angiotensin-1-Antagonisten einnahmen, keinen primären Endpunkt erreichten, auch wenn dies statistisch nicht signifikant war. So könnten diese Medikamente kardioprotektiv wirken.

### Limitationen

Zur Ermittlung der CMR-Parameter erfolgte die farbige Markierung der endo- und epikardialen Strukturen im Auswertungsprogramm cvi42 circle cardiovascular imaging manuell und mit Aussparung der Papillarmuskeln. So könnte es gegebenenfalls in einigen Fällen, trotz guter MRT-Aufnahmen, zu Fehlern beim Einzeichnen der Grenzen und dadurch zu Fehleinschätzungen in der kardialen Funktionsanalyse gekommen sein. Unter Umständen wäre es in Zukunft denkbar dem Anwender, durch Weiterentwicklung der Software, eine genaue, automatisierte Konturendetektion zwischen Herzhöhle und Herzwand zu bieten, um somit die Fehlerbreite einzuschränken und die Reproduzierbarkeit zu verbessern. Hinsichtlich der guten Inter- und Intraobservervariabilität sind die Ergebnisse dennoch als adäquat zu betrachten.

Ein weiterer wesentlich limitierender Faktor dieser prospektiven Studie war sicherlich das geringe Patientinnenkollektiv mit nur 31 Frauen, die vollständig daran teilgenommen haben. Die Studie wurde monozentrisch in einem begrenzten Zeitraum, in dem nicht mehr Probandinnen mit den vorgegebenen Einschlusskriterien rekrutiert werden konnten,

durchgeführt. Demnach ist keine verlässliche Aussage über die kardiale Langzeitentwicklung dieser Frauen möglich.

Zusätzlich war die betrachtete Kohorte im Wesentlichen stark homogen. Es ergaben sich keine großen Unterschiede in der anfänglichen Anamnese der Frauen. Beispielsweise nahmen wenige der Frauen weder relevante Medikamente ein, noch litten sie an diversen Vorerkrankungen.

Außerdem treten manche Defizite erst nach einem längeren Zeitraum auf, die nicht rechtzeitig erkannt werden und kardioprotektive Maßnahmen keine ausreichende funktionelle Regeneration mehr garantieren würden.

Zudem wurden auch Serumbiomarker, wie natriuretische Hormone oder Troponin als frühe Detektoren kardiotoxischer Auswirkungen belegt. Diese fanden in unseren Untersuchungen keine Beachtung.

#### Schlussfolgerung und Perspektiven

Bei nahezu einem Drittel des anfänglich weitgehend kardiovaskulär unauffälligen Patientinnenkollektiv kam es zu CTKM. Nach dem ersten Follow-up-MRT und dem Abschluss der Chemotherapiezyklen wurde der Peak kardiotoxischer Nebenwirkungen bereits erreicht. Der Zeitpunkt der maximalen Inflammation bleibt dabei allerdings fraglich und kann lediglich mit engmaschigeren Untersuchungen kurz nach Therapieapplikation mittels parametrischem Mapping eruiert werden. Eine weitere Verschlechterung der Werte nach 12 Monaten stellte sich nicht dar. In Zukunft ist es jedoch für die definitive prognostische und therapeutische Implikation, eventuell in Symbiose mit der Echokardiografie, unabdingbar, anhand größerer multizentrischer, prospektiver Studien, den Wert der CMR bei Mammakarzinompatientinnen oder anderen Tumorerkrankten unter kardiotoxischer antineoplastischer Therapie weiter zu validieren. Dies sollte früher als nach 6 und über einen Zeitraum von 12 Monaten hinaus geschehen. Damit könnte eine festgestellte strukturelle und funktionale myokardiale Progredienz als möglicherweise noch reversibel eingestuft, ein weiteres Risiko evaluiert und rechtzeitig interveniert werden, bevor eine signifikante kardiale Morbidität das Leben der Betroffenen einschränkt. Auch, um ausschließlich transiente Veränderungen von einer potenziellen Prädestination für Spätfolgen abzugrenzen. Bei bereits erfahrener, symptomatischer

Kardiotoxizität sollte interdisziplinär in onko-kardiologischer Zusammenarbeit die Weiterführung oder Umstellung der Chemotherapie in Abwägung mit dem Status der Grunderkrankung und einer Verbesserung der Lebensqualität diskutiert werden [124].

Schlussendlich ist eine prä- und postchemotherapeutische Begleitung der Betroffenen sinnvoll, angepasst an den Kardiotoxizitätscharakter des Chemotherapieagens und ein individuelles kardiovaskuläres Risikoprofil (BMI, Raucherstatus, Alter etc.), das es weiterhin genauer zu erforschen gilt. Das Konsensuspapier der deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz – und Kreislaufforschung aus dem Jahr 2020 führt dies in ihren Empfehlungen bereits als Leitfaden auf. [95]

Die Bildgebung zeigte zudem eine vorübergehende Myokarditis mit einer, zum Teil anhaltenden ECV-Erhöhung, auf. Fraglich bleibt, wie sich deren Behandlung gestaltet. Ob dies konventionell mit Sportkarrenz, einer antiinflammatorischen Therapie beispielsweise mit Cortikosteroiden oder unzureichend erforschten kardioprotektiven Therapien mit Antihypertensiva erfolgen sollte, bleibt offen und Gegenstand zukünftiger Studien [95].

Zusammenfassend konnte bewiesen werden, dass neben der Untersuchung der LV EF als derzeit gängige Methode zur Überwachung chemotherapieassoziiertes Nebenwirkungen, sowohl das CMR-Feature-Tracking als auch das Mapping zur quantitativen Gewebecharakterisierung als frühe Indikatoren CTKM in Betracht kommen. Unabdingbar dafür sind genau definierte Norm- und Grenzwerte. Zusätzlich birgt die Mapping-Technik mithilfe sequenzieller Myokardmessungen durch Erfassen der T1- und T2-Relaxationszeiten und des daraus zu berechnenden ECV großes Potenzial bei der Erkennung beginnender, noch subakuter Geschehen. Zur Detektion des frühesten Auftretens verlängerter Relaxationszeiten beim Menschen sind allerdings weitere wissenschaftliche Analysen zwingend erforderlich.

## 5. Zusammenfassung

Während die Prognose des Mammakarzinoms immer günstiger wird, rücken die chemotherapieinduzierten Kardiomyopathien (CTKM) als Folgekomplikationen kardiotoxischer Tumortherapien auch nach Jahren häufig durch kardiale Komplikationen zunehmend in den Vordergrund. Um diese frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, bedarf es einer adäquaten, gut reproduzierbaren kardiovaskulären Untersuchungsmethode. Dies geschieht im klinischen Alltag oftmals mithilfe der Echokardiografie, jedoch mit unzureichender Sensitivität und Spezifität. Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomografie (cardiovascular magnetic resonance, CMR) bietet sich aufgrund einer geringen Inter- und Intraobservervariabilität als Goldstandard der dreidimensionalen Untersuchung kardialer Volumina und Funktion an.

In dieser prospektiven, monozentrischen Studie sollten kardiale Nebenwirkungen bei Mammakarzinompatientinnen unter kardiotoxischer Tumortherapie mittels CMR beurteilt werden. Ziel war es, Werte der nicht-invasiven Gewebecharakterisierung, Funktions- und Deformationsparameter der CMR im longitudinalen Verlauf unter kardiotoxischer Tumortherapie zu beschreiben.

Es wurden 33 Patientinnen mit histologisch belegtem Mammakarzinom und einer geplanten kardiotoxischen adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie zu Beginn in die Studie eingeschlossen. Von diesen wurden jeweils im Abstand von ca. 6 Monaten nach Erhebung aller relevanter klinischer, tumor- und therapiespezifischer Charakteristika, 3 CMR-Untersuchungen (Baseline, Follow-up 1, Follow-up 2) in einem 1,5-Tesla-Ganzkörpertomografen von 2019 bis 2022 am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin II angefertigt. Bestandteil des CMR-Protokolls waren eine Cine-Steady-State-Free-Precision-Sequenz zur Funktionsanalyse des Herzens, eine T2-Gradienten- und Spin-Echo-Sequenz, eine T1-gewichtete Gradienten-Echo-Sequenz nach Kontrastmittelgabe sowie eine Modified-Look-Locker-Inversion-Sequenz zur Erstellung der T1-Maps. Die Auswertung der Daten erfolgte mit der Software cvi42 circle cardiovascular imaging.

Die wesentlichen Ergebnisse dieser Studie waren eine Abnahme der linksventrikulären (LV) Funktion, sowohl in der volumetrischen Betrachtung als auch in der Strain-Analyse, in den Folgeuntersuchungen nach Therapieeinleitung, vor allem bei hochintensiver Kombinationschemotherapie. Zusätzlich kam es unter Betrachtung des parametrischen

Mappings zu einer Erhöhung der Werte für die native T1-Zeit, die T2-Zeit und das Extrazellulärvolumen (ECV), wobei die Veränderung des ECV auch nach 12 Monaten signifikant persistierte. Bildgebend erwies sich dabei eine Inflammation. Weiterhin zeigten Patientinnen mit relevanter LV Ejektionsfraktion (EF) in den Folgeuntersuchungen ebenso größere Zunahmen in der Analyse des parametrischen Mappings als auch der Strains.

Die vorliegende Arbeit bekräftigt somit die CMR als wertvolles, non-invasives Bildgebungsverfahren zur frühen Detektion potenzieller CTKM, selbst in einem kleinen Kollektiv. Sowohl Feature-Tracking als auch Mapping besitzen zusammen mit Parametern, wie der LV EF, einen möglichen Nutzen zur Erkennung einer subakuten kardialen Beteiligung nach kardiotoxischer Tumorthherapie.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Abdel-Aty H, Cocker M, Meek C, Tyberg J V, Friedrich M G: Edema as a very early marker for acute myocardial ischemia: a cardiovascular magnetic resonance study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 53: 1194-1201 (2009)
2. Abdel-Aty H, Zagrosek A, Schulz-Menger J, Taylor A J, Messroghli D, Kumar A, Gross M, Dietz R, Friedrich M G: Delayed enhancement and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction. *Circulation*, 109: 2411-2416 (2004)
3. Abdel-Qadir H, Austin P C, Lee D S, Amir E, Tu J V, Thavendiranathan P, Fung K, Anderson G M: A Population-Based Study of Cardiovascular Mortality Following Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Cardiol.*, 2: 88-93 (2017)
4. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Niksic M, Bonaventure A, Valkov M, Johnson C J, Esteve J, Ogunbiyi O J, Azevedo E Silva G, Chen W Q, Eser S, Engholm G, Stiller C A, Monnereau A, Woods R R, Visser O, Lim G H, Aitken J, Weir H K, Coleman M P, CONCORD Working Group: Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*, 391: 1023-1075 (2018)
5. Altaha M A, Nolan M, Marwick T H, Somerset E, Houbois C, Amir E, Yip P, Connelly K A, Michalowska M, Sussman M S, Wintersperger B J, Thavendiranathan P: Can Quantitative CMR Tissue Characterization Adequately Identify Cardiotoxicity During Chemotherapy?: Impact of Temporal and Observer Variability. *JACC Cardiovasc. Imaging*, 13: 951-962 (2020)
6. Arnold M, Rutherford M J, Bardot A, Ferlay J, Andersson T M, Myklebust T A, Tervonen H, Thursfield V, Ransom D, Shack L, Woods R R, Turner D, Leonfellner S, Ryan S, Saint-Jacques N, De P, McClure C, Ramanakumar A V, Stuart-Panko H, Engholm G, Walsh P M, Jackson C, Vernon S, Morgan E, Gavin A, Morrison D S, Huws D W, Porter G, Butler J, Bryant H, Currow D C, Hiom S, Parkin D M, Sasieni P, Lambert P C, Moller B, Soerjomataram I, Bray F: Progress in cancer survival, mortality, and incidence in seven high-income countries 1995-2014 (ICBP SURVMARK-2): a population-based study. *Lancet Oncol.*, 20: 1493-1505 (2019)
7. Baggiano A, Boldrini M, Martinez-Naharro A, Kotecha T, Petrie A, Rezk T, Gritti M, Quarta C, Knight D S, Wechalekar A D, Lachmann H J, Perlini S, Pontone G, Moon J C, Kellman P, Gillmore J D, Hawkins P N, Fontana M: Noncontrast Magnetic Resonance for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc. Imaging*, 13: 69-80 (2020)
8. Bansal N, Adams M J, Ganatra S, Colan S D, Aggarwal S, Steiner R, Amdani S, Lipshultz E R, Lipshultz S E: Strategies to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer survivors. *Cardiooncology*, 5: 18-5. eCollection 2019 (2019)

9. Bellenger N G, Davies L C, Francis J M, Coats A J, Pennell D J: Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, 2: 271-278 (2000)
10. Blume U, Lockie T, Stehning C, Sinclair S, Uribe S, Razavi R, Schaeffter T: Interleaved T(1) and T(2) relaxation time mapping for cardiac applications. *J. Magn. Reson. Imaging*, 29: 480-487 (2009)
11. Bodley A, Liu L F, Israel M, Seshadri R, Koseki Y, Giuliani F C, Kirschenbaum S, Silber R, Potmesil M: DNA topoisomerase II-mediated interaction of doxorubicin and daunorubicin congeners with DNA. *Cancer Res.*, 49: 5969-5978 (1989)
12. Bonneterre J, Roche H, Kerbrat P, Fumoleau P, Goudier M J, Fargeot P, Montcuquet P, Clavere P, Barats J C, Monnier A, Veyret C, Datchary J, Van Praagh I, Chapelle-Marcillac I: Long-term cardiac follow-up in relapse-free patients after six courses of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, with either 50 or 100 mg of epirubicin, as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: French adjuvant study group. *J. Clin. Oncol.*, 22: 3070-3079 (2004)
13. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domenech A, Ortiz-Perez J T, de Caralt T M, Morales-Ruiz M, Perea R J, Monzo M, Esteve J: Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 61: 2355-2362 (2013)
14. Bouwer N I, Steenbruggen T G, van Rosmalen J, Rier H N, Kitzen, J J E M, van Bekkum M L, Tije A J T, de Jong P C, Drooger J C, Holterhues C, Smorenburg C H, Kofflard M J M, Boersma E, Sonke G S, Levin M D, Jager A: Cardiotoxicity during long-term trastuzumab use in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: who needs cardiac monitoring? *Breast Cancer Res. Treat.*, 186: 851-862 (2021)
15. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F CN -O Guidelines Working, Group: Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.*, 21 Suppl 5: 277 (2010)
16. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R L, Torre L A, Jemal A: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer. J. Clin.*, 68: 394-424 (2018)
17. Bruno E, Gargano G, Villarini A, Traina A, Johansson H, Mano M P, Santucci De Magistris M, Simeoni M, Consolaro E, Mercandino A, Barbero M, Galasso R, Bassi M C, Zarcone M, Zagallo E, Venturelli E, Bellegotti M, Berrino F, Pasanisi P: Adherence to WCRF/AICR cancer prevention recommendations and metabolic syndrome in breast cancer patients. *Int. J. Cancer*, 138: 237-244 (2016)
18. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni C A, Veglia F, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Curigliano G, Fiorentini C, Cipolla C M: Early detection of

anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*, 131: 1981-1988 (2015)

19. Carpenter G, Cohen S: Human epidermal growth factor and the proliferation of human fibroblasts. *J. Cell. Physiol.*, 88: 227-237 (1976)

20. Carter P, Presta L, Gorman C M, Ridgway J B, Henner D, Wong W L, Rowland A M, Kotts C, Carver M E, Shepard H M: Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 89: 4285-4289 (1992)

21. Caspani F, Tralongo A C, Campiotti L, Asteggiano R, Guasti L, Squizzato A: Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Intern. Emerg. Med.* (2020)

22. Coelho-Filho O R, Mongeon F P, Mitchell R, Moreno H, Nadruz W, Kwong R, Jerosch-Herold M: Role of transcytolemmal water-exchange in magnetic resonance measurements of diffuse myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circ. Cardiovasc. Imaging*, 6: 134-141 (2013)

23. Coutinho Cruz M, Moura Branco L, Portugal G, Galrinho A, Timoteo A T, Rio P, Ilhao Moreira R, Mendonca T, Leal A, Gameiro F, Duarte Oliveira S, Luz R, Cruz Ferreira R: Three-dimensional speckle-tracking echocardiography for the global and regional assessments of left ventricle myocardial deformation in breast cancer patients treated with anthracyclines. *Clin. Res. Cardiol.*, 109: 673-684 (2020)

24. Cranney G B, Lotan C S, Dean L, Baxley W, Bouchard A, Pohost G M: Left ventricular volume measurement using cardiac axis nuclear magnetic resonance imaging. Validation by calibrated ventricular angiography. *Circulation*, 82: 154-163 (1990)

25. Crone S A, Zhao Y Y, Fan L, Gu Y, Minamisawa S, Liu Y, Peterson K L, Chen J, Kahn R, Condorelli G, Ross J, Chien K R, Lee K F: ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat. Med.*, 8: 459-465 (2002)

26. Daher I N, Kim C, Saleh R R, Plana J C, Yusuf S W, Banchs J: Prevalence of abnormal echocardiographic findings in cancer patients: a retrospective evaluation of echocardiography for identifying cardiac abnormalities in cancer patients. *Echocardiography*, 28: 1061-1067 (2011)

27. Dardir M D, Ferrans V J, Mikhael Y S, el-Grindy M S, el-Aasar A B, el-Zawahry H M, Alling D W, Banks S M, el-Mawla N G: Cardiac morphologic and functional changes induced by epirubicin chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 7: 947-958 (1989)

28. Deutsches Krebsforschungszentrum in der Helmholtz-Gemeinschaft. <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/was-ist-brustkrebs.php> (03.07.2022)

29. Drafts B C, Twomley K M, D'Agostino R, Lawrence J, Avis N, Ellis L R, Thohan V, Jordan J, Melin S A, Torti F M, Little W C, Hamilton C A, Hundley W G: Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging

evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc. Imaging*, 6: 877-885 (2013)

30. Dranitsaris G, Rayson D, Vincent M, Chang J, Gelmon K, Sandor D, Reardon G: The development of a predictive model to estimate cardiotoxic risk for patients with metastatic breast cancer receiving anthracyclines. *Breast Cancer Res.Treat.*, 107: 443-450 (2008)

31. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 365: 1687-1717 (2020)

32. Eichstaedt H W, Felix R, Danne O, Dougherty F C, Schmutzler H: Imaging of acute myocardial infarction by magnetic resonance tomography (MRT) using the paramagnetic relaxation substance gadolinium-DTPA. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 3: 779-788 (1989)

33. El-Sherbeny W S, Sabry N M, Sharbay R M: Prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *J. Echocardiogr.*, 17: 76-83 (2019)

34. Elston C W, Ellis I O: Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 41: 154-161 (2002)

35. Ewer M S, Vooletich M T, Durand J B, Woods M L, Davis J R, Valero V, Lenihan D J: Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J. Clin. Oncol.*, 23: 7820-7826 (2005)

36. Felker G M, Thompson R E, Hare J M, Hruban R H, Clemetson D E, Howard D L, Baughman K L, Kasper E K: Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.*, 342: 1077-1084 (2000)

37. Ferreira de Souza T, Quinaglia A C Silva, T, Osorio Costa F, Shah R, Neilan T G, Velloso L, Nadruz W, Brenelli F, Sposito A C, Matos-Souza J R, Cendes F, Coelho O R, Jerosch-Herold M, Coelho-Filho O R: Anthracycline Therapy Is Associated With Cardiomyocyte Atrophy and Preclinical Manifestations of Heart Disease. *JACC Cardiovasc. Imaging*, 11: 1045-105 (2018)

38. Ferreira V M, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer C M, Carbone I, Sechtem U, Kindermann I, Gutberlet M, Cooper L T, Liu P, Friedrich M G: Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 72: 3158-3176 (2018)

39. Friedrich M G, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper L T, White J A, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Prasad S, Aletras A, Laissy J P, Paterson I, Filipchuk N G, Kumar A, Pauschinger M, Liu P, International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 53: 1475-1487 (2009)

40. Galan-Arriola C, Lobo M, Vilchez-Tschischke J P, Lopez G J, de Molina-Iracheta A, Perez-Martinez C, Agüero J, Fernandez-Jimenez R, Martin-Garcia A, Oliver E, Villena-Gutierrez R, Pizarro G, Sanchez P L, Fuster V, Sanchez-Gonzalez J, Ibanez B: Serial Magnetic Resonance Imaging to Identify Early Stages of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 73: 779-791 (2019)
41. German Guideline Program in Oncology (German Cancer Society, German Cancer Aid, AWMF): Interdisciplinary Evidence-based Practice Guideline for the Early Detection, Diagnosis, Treatment and Follow-up of Breast Cancer. [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/S3\\_Guideline\\_Breast\\_Cancer.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/S3_Guideline_Breast_Cancer.pdf) (02.07.2022)
42. Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A, Asselin B, Lipshultz S E: Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 27: 53-68 (1998)
43. Giri S, Chung Y C, Merchant A, Mihai G, Rajagopalan S, Raman S V, Simonetti O P: T2 quantification for improved detection of myocardial edema. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, 11: 56-56 (2009)
44. Grothues F, Smith G C, Moon J C, Bellenger N G, Collins P, Klein H U, Pennell D J: Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am. J. Cardiol.*, 90: 29-34 (2002)
45. Grover S, Leong D P, Chakrabarty A, Joerg L, Kotasek D, Cheong K, Joshi R, Joseph M X, DePasquale C, Koczwara B, Selvanayagam J B: Left and right ventricular effects of anthracycline and trastuzumab chemotherapy: a prospective study using novel cardiac imaging and biochemical markers. *Int. J. Cardiol.*, 168: 5465-5467 (2013)
46. Haviland J S, Owen J R, Dewar J A, Agrawal R K, Barrett J, Barrett-Lee P J, Dobbs H J, Hopwood P, Lawton P A, Magee B J, Mills J, Simmons S, Sydenham M A, Venables K, Bliss J M, Yarnold J R, START Trialists' Group: The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.*, 14: 1086-1094 (2013)
47. Heck S L, Gulati G, Hoffmann P, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Storas T H, Ree A H, Gravdehaug B, Rosjo H, Steine K, Geisler J, Schulz-Menger J, Omland T: Effect of candesartan and metoprolol on myocardial tissue composition during anthracycline treatment: the PRADA trial. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, 19: 544-552 (2018)
48. Henry M L, Niu J, Zhang N, Giordano S H, Chavez-MacGregor M: Cardiotoxicity and Cardiac Monitoring Among Chemotherapy-Treated Breast Cancer Patients. *JACC Cardiovasc. Imaging*, 11: 1084-1093 (2018)
49. Higgins C B, Herfkens R, Lipton M J, Sievers R, Sheldon P, Kaufman L, Crooks L E: Nuclear magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction in dogs: alterations in magnetic relaxation times. *Am. J. Cardiol.*, 52: 184-188 (1983)

50. Holman E R, van Jonbergen H P, van Dijkman P R, van der Laarse A, de Roos A, van der Wall, E E: Comparison of magnetic resonance imaging studies with enzymatic indexes of myocardial necrosis for quantification of myocardial infarct size. *Am. J. Cardiol.*, 71: 1036-1040 (1993)
51. Hong Y J, Kim G M, Han K, Kim P K, Lee S A, An E, Lee J Y, Lee H J, Hur J, Kim Y J, Kim M J, Choi B W: Cardiotoxicity evaluation using magnetic resonance imaging in breast Cancer patients (CareBest): study protocol for a prospective trial. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 20: 264-y (2020)
52. Hortobagyi G N, Yap H Y, Kau S W, Fraschini G, Ewer M S, Chawla S P, Benjamin R S: A comparative study of doxorubicin and epirubicin in patients with metastatic breast cancer. *Am. J. Clin. Oncol.*, 12: 57-62 (1989)
53. Hudziak R M, Lewis G D, Winget M, Fendly B M, Shepard H M, Ullrich A: p185HER2 monoclonal antibody has antiproliferative effects in vitro and sensitizes human breast tumor cells to tumor necrosis factor. *Mol. Cell. Biol.*, 9: 1165-1172 (1989)
54. Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta S N, Kaye D M, Taylor A J: Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 52: 1574-1580 (2008)
55. James D. Brierley, Mary K. Gospodarowicz, Christian Wittekind: *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8, John Wiley & Sons, Hoboken (2016)
56. Kalam K, Otahal P, Marwick T H: Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*, 100: 1673-1680 (2014)
57. Kang Y, Assuncao B L, Denduluri S, McCurdy S, Luger S, Lefebvre B, Carver J, Scherrer-Crosbie M: Symptomatic Heart Failure in Acute Leukemia Patients Treated With Anthracyclines. *JACC CardioOncol*, 1: 208-217 (2019)
58. Karavasiloglou N, Pestoni G, Wanner M, Faeh D, Rohrmann S: Healthy lifestyle is inversely associated with mortality in cancer survivors: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *PLoS One*, 14: e0218048 (2019)
59. Katalinic A, Eisemann N, Kraywinkel K, Noftz M R, Hubner J: Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program. *Int. J. Cancer*, 147: 709-718 (2020)
60. Kehr E, Sono M, Chugh S S, Jerosch-Herold M: Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for detection and quantification of fibrosis in human myocardium in vitro. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*, 24: 61-68 (2008)
61. Kim R J, Fieno D S, Parrish T B, Harris K, Chen E L, Simonetti O, Bundy J, Finn J P, Klocke F J, Judd R M: Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*, 100: 1992-2002 (1999)

62. Kim R J, Wu E, Rafael A, Chen E L, Parker M A, Simonetti O, Klocke F J, Bonow R O, Judd R M: The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N. Engl. J. Med.*, 343: 1445-1453 (2000)
63. King C R, Kraus M H, Aaronson S A: Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science*, 229: 974-976 (1985)
64. Kolla B C, Roy S S, Duval S, Weisdorf D, Valeti U, Blaes A: Cardiac Imaging Methods for Chemotherapy-related Cardiotoxicity Screening and Related Radiation Exposure: Current Practice and Trends. *Anticancer Res.*, 37: 2445-2449 (2017)
65. Kramer C M, Barkhausen J, Flamm S D, Kim R J, Nagel E, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Board of Trustees Task Force on Standardized Protocols: Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, 10: 35-35 (2008)
66. Kremer L C, van Dalen E C, Offringa M, Ottenkamp J, Voute P A: Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J. Clin. Oncol.*, 19: 191-196 (2001)
67. Krischer J P, Epstein S, Cuthbertson D D, Goorin A M, Epstein M L, Lipshultz S E: Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. *J. Clin. Oncol.*, 15: 1544-1552 (1997)
68. Lancellotti P, Nkomo V T, Badano L P, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, Cosyns B, Coucke P, Dulgheru R, Edvardsen T, Gaemperli O, Galderisi M, Griffin B, Heidenreich P A, Nieman K, Plana J C, Port S C, Scherrer-Crosbie M, Schwartz R G, Sebag I A, Voigt J U, Wann S, Yang P C, European Society of Cardiology Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, Society of Cardiovascular Computed Tomography: Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, 14: 721-740 (2013)
69. Landis C S, Li X, Telang F W, Molina P E, Palyka I, Vetek G, Springer C S: Equilibrium transcytolemmal water-exchange kinetics in skeletal muscle in vivo. *Magn. Reson. Med.*, 42: 467-478 (1999)
70. Laufer-Perl M, Derakhshesh M, Milwidsky A, Mor L, Ravid D, Amrami N, Sherez J, Keren G, Topilsky Y, Arbel Y: Usefulness of Global Longitudinal Strain for Early Identification of Subclinical Left Ventricular Dysfunction in Patients With Active Cancer. *Am. J. Cardiol.*, 122: 1784-1789 (2018)
71. Lee H, Park J B, Yoon Y E, Park E A, Kim H K, Lee W, Kim Y J, Cho G Y, Sohn D W, Greiser A, Lee S P: Noncontrast Myocardial T1 Mapping by Cardiac Magnetic Resonance

Predicts Outcome in Patients With Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc. Imaging*, 11: 974-983 (2018)

72. Lima J A, Judd R M, Bazille A, Schulman S P, Atalar E, Zerhouni E A: Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI. Potential mechanisms. *Circulation*, 92: 1117-1125 (1995)

73. Lipshultz S E, Lipsitz S R, Sallan S E, Dalton V M, Mone S M, Gelber R D, Colan S D: Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 23: 2629-2636 (2005)

74. Liu H, Shi S, Gao J, Guo J, Li M, Wang L: Analysis of risk factors associated with breast cancer in women: a systematic review and meta-analysis. *Transl. Cancer. Res.*, 11: 1344-1353 (2022)

75. Longmore D B, Klipstein R H, Underwood S R, Firmin D N, Hounsfield G N, Watanabe M, Bland C, Fox K, Poole-Wilson P A, Rees R S: Dimensional accuracy of magnetic resonance in studies of the heart. *Lancet*, 1: 1360-1362 (1985)

76. Maguire S, Perraki E, Tomczyk K, Jones M E, Fletcher O, Pugh M, Winter T, Thompson K, Cooke R, kConFab Consortium, Trainer A, James P, Bojesen S, Flyger H, Nevanlinna H, Mattson J, Friedman E, Laitman Y, Palli D, Masala G, Zanna I, Ottini L, Silvestri V, Hollestelle A, Hooning M J, Novakovic S, Krajc M, Gago-Dominguez M, Castela J E, Olsson H, Hedenfalk I, Saloustros E, Georgoulas V, Easton D F, Pharoah P, Dunning A M, Bishop D T, Neuhausen S L, Steele L, Ashworth A, Garcia Closas M, Houlston R, Swerdlow A, Orr N: Common Susceptibility Loci for Male Breast Cancer. *J.Natl.Cancer Inst.*, 113: 453-461 (2021)

77. McNamara M T, Higgins C B, Schechtman N, Botvinick E, Lipton M J, Chatterjee K, Amparo E G: Detection and characterization of acute myocardial infarction in man with use of gated magnetic resonance. *Circulation*, 71: 717-724 (1985)

78. Mertens A C, Liu Q, Neglia J P, Wasilewski K, Leisenring W, Armstrong G T, Robison L L, Yasui Y: Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Natl. Cancer Inst.*, 100: 1368-1379 (2008)

79. Messroghli D R, Moon J C, Ferreira V M, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, Mascherbauer J, Nezafat R, Salerno M, Schelbert E B, Taylor A J, Thompson R, Ugander M, van Heeswijk R B, Friedrich M G: Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2\* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, 19: 75-8 (2017)

80. Milano G, Raucci A, Scopece A, Daniele R, Guerrini U, Sironi L, Cardinale D, Capogrossi M C, Pompilio G: Doxorubicin and trastuzumab regimen induces biventricular failure in mice. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 27: 568-579 (2014)

81. Mogelvang J, Stubgaard M, Thomsen C, Henriksen O: Evaluation of right ventricular volumes measured by magnetic resonance imaging. *Eur. Heart J.*, 9: 529-533 (1988)
82. Mogelvang J, Thomsen C, Mehlsen J, Brackle G, Stubgaard M, Henriksen O: Evaluation of left ventricular volumes measured by magnetic resonance imaging. *Eur. Heart J.*, 7: 1016-1021 (1986)
83. Moller T R, Garwicz S, Barlow L, Winther J F, Glattre E, Olafsdottir G, Olsen J H, Perfekt R, Ritvanen A, Sankila R, Tulinius H, Association of the Nordic Cancer Registries, Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology: Decreasing late mortality among five-year survivors of cancer in childhood and adolescence: a population-based study in the Nordic countries. *J. Clin. Oncol.*, 19: 3173-3181 (2001)
84. Moody W E, Edwards N C, Chue C D, Taylor R J, Ferro C J, Townend J N, Steeds R P: Variability in cardiac MR measurement of left ventricular ejection fraction, volumes and mass in healthy adults: defining a significant change at 1 year. *Br. J. Radiol.*, 88: 20140831 (2015)
85. Narayan H K, Finkelman B, French B, Plappert T, Hyman D, Smith A M, Margulies K B, Ky B: Detailed Echocardiographic Phenotyping in Breast Cancer Patients: Associations With Ejection Fraction Decline, Recovery, and Heart Failure Symptoms Over 3 Years of Follow-Up. *Circulation*, 135: 1397-1412 (2017)
86. Nielsen D, Jensen J B, Dombernowsky P, Munck O, Fogh J, Brynjolf I, Havsteen H, Hansen M: Epirubicin cardiotoxicity: a study of 135 patients with advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 8: 1806-1810 (1990)
87. Ong G, Brezden-Masley C, Dhir V, Deva D P, Chan K K W, Chow C M, Thavendiranathan D, Haq R, Barfett J J, Petrella T M, Connelly K A, Yan A T: Myocardial strain imaging by cardiac magnetic resonance for detection of subclinical myocardial dysfunction in breast cancer patients receiving trastuzumab and chemotherapy. *Int. J. Cardiol.*, 261: 228-233 (2018)
88. Park H S, Hong Y J, Han K, Kim P K, An E, Lee J Y, Park C H, Lee H J, Hur J, Kim Y J, Choi B W: Ultrahigh-field cardiovascular magnetic resonance T1 and T2 mapping for the assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity in rat models: validation against histopathologic changes. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, 23: 76-8 (2021)
89. Patnaik J L, Byers T, DiGuseppi C, Dabelea D, Denberg T D: Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res.*, 13: R64 (2011)
90. Perez E A, Romond E H, Suman V J, Jeong J H, Davidson N E, Geyer C E, Martino S, Mamounas E P, Kaufman P A, Wolmark N: Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J. Clin. Oncol.*, 29: 3366-3373 (2011)

91. Pinder M C, Duan Z, Goodwin J S, Hortobagyi G N, Giordano S H: Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 25: 3808-3815 (2007)
92. Puglisi F, Follador A, Minisini A M, Cardellino G G, Russo S, Andreetta C, Di Terlizzi S, Piga A: Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Ann. Oncol.*, 16: 263-266 (2005)
93. Puntmann V O, D'Cruz D, Smith Z, Pastor A, Choong P, Voigt T, Carr-White G, Sangle S, Schaeffter T, Nagel E: Native myocardial T1 mapping by cardiovascular magnetic resonance imaging in subclinical cardiomyopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Circ. Cardiovasc. Imaging*, 6: 295-301 (2013)
94. Rassaf T, Totzeck M, Backs J, Bokemeyer C, Hallek M, Hilfiker-Kleiner D, Hochhaus A, Luftner D, Muller O J, Neudorf U, Pfister R, von Haehling S, Lehmann L H, Bauersachs J, Committee for Clinical Cardiovascular Medicine of the German Cardiac Society: Onco-Cardiology: Consensus Paper of the German Cardiac Society, the German Society for Pediatric Cardiology and Congenital Heart Defects and the German Society for Hematology and Medical Oncology. *Clin. Res. Cardiol.*, 109: 1197-1222 (2020)
95. Remmele W, Stegner H E: Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Pathologie*, 8: 138-140 (1987)
96. Reulen R C, Winter D L, Frobisher C, Lancashire E R, Stiller C A, Jenney M E, Skinner R, Stevens M C, Hawkins M M, British Childhood Cancer Survivor Study Steering Group: Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer. *JAMA*, 304: 172-179 (2010)
97. Romond E H, Perez E A, Bryant J, Suman V J, Geyer C E, Davidson N E, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman P A, Swain S M, Pisansky T M, Fehrenbacher L, Kutteh L A, Vogel V G, Visscher D W, Yothers G, Jenkins R B, Brown A M, Dakhil S R, Mamounas E P, Lingle W L, Klein P M, Ingle J N, Wolmark N: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 353: 1673-1684 (2005)
98. Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, Hansen J, Jensen B V, Dombernowsky P: Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 16: 3502-3508 (1998)
99. Safaei A M, Kamangar T M, Asadian S, Rezaeian N, Esmati E, Kolahdouzan K, Hosseini L, Lashkari M, Jafari F, Hashemi F A: Detection of the Early Cardiotoxic Effects of Doxorubicin-Containing Chemotherapy Regimens in Patients with Breast Cancer through Novel Cardiac Magnetic Resonance Imaging: A Short-term Follow-up. *J. Clin. Imaging Sci.*, 11: 33 (2021)
100. Salz T, Zabor E C, de Nully Brown P, Dalton S O, Raghunathan N J, Matasar M J, Steingart R, Vickers A J, Svenssen Munksgaard P, Oeffinger K C, Johansen C: Preexisting Cardiovascular Risk and Subsequent Heart Failure Among Non-Hodgkin Lymphoma Survivors. *J. Clin. Oncol.*, 35: 3837-3843 (2017)

101. Schelbert E B, Cao J J, Sigurdsson S, Aspelund T, Kellman P, Aletras A H, Dyke C K, Thorgeirsson G, Eiriksdottir G, Launer L J, Gudnason V, Harris T B, Arai A E: Prevalence and prognosis of unrecognized myocardial infarction determined by cardiac magnetic resonance in older adults. *JAMA*, 308: 890-896 (2012)
102. SCMR Board of Trustees: Clinical practice of cardiovascular magnetic resonance: position statement of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, 21: 78-x (2019)
103. Seidman A, Hudis C, Pierri M K, Shak S, Paton V, Ashby M, Murphy M, Stewart S J, Keefe D: Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J. Clin. Oncol.*, 20: 1215-1221 (2002)
104. Semelka R C, Tomei E, Wagner S, Mayo J, Kondo C, Suzuki J, Caputo G R, Higgins C B: Normal left ventricular dimensions and function: interstudy reproducibility of measurements with cine MR imaging. *Radiology*, 174: 763-768 (1990)
105. Siegel R L, Miller K D, Fuchs H E, Jemal A: Cancer statistics, 2022. *CA Cancer. J. Clin.*, 72: 7-33 (2022)
106. Slamon D J, Clark G M, Wong S G, Levin W J, Ullrich A, McGuire W L: Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, 235: 177-182 (1987)
107. Slamon D J, deKernion J B, Verma I M, Cline M J: Expression of cellular oncogenes in human malignancies. *Science*, 224: 256-262 (1984)
108. Slamon D J, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.*, 344: 783-792 (2001)
109. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki M, Pinter T, Valero V, Liu M C, Sauter G, von Minckwitz G, Visco F, Bee V, Buyse M, Bendahmane B, Tabah-Fisch I, Lindsay M A, Riva A, Crown J, Breast Cancer International Research Group: Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 365: 1273-1283 (2011)
110. Stanton T, Leano R, Marwick T H: Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ. Cardiovasc. Imaging*, 2: 356-364 (2009)
111. Swain S M, Whaley F S, Ewer M S: Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*, 97: 2869-2879 (2003)
112. Tahir E, Azar M, Shihada S, Seiffert K, Goy Y, Beitzel-Heineke A, Molwitz I, Muellerleile K, Stehning C, Schon G, Adam G, Petersen C, Muller V, Lund G K: Myocardial injury detected by T1 and T2 mapping on CMR predicts subsequent cancer therapy-

related cardiac dysfunction in patients with breast cancer treated by epirubicin-based chemotherapy or left-sided RT. *Eur. Radiol.* (2021)

113. Tham E B, Haykowsky M J, Chow K, Spavor M, Kaneko S, Khoo N S, Pagano J J, Mackie A S, Thompson R B: Diffuse myocardial fibrosis by T1-mapping in children with subclinical anthracycline cardiotoxicity: relationship to exercise capacity, cumulative dose and remodeling. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, 15: 48-48 (2013)

114. Thavendiranathan P, Abdel-Qadir H, Fischer H D, Camacho X, Amir E, Austin P C, Lee D S: Breast Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction in Adult Women Treated in Routine Clinical Practice: A Population-Based Cohort Study. *J. Clin. Oncol.*, 34: 2239-2246 (2016)

115. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, Aakhus S, Miyazaki S, Shirazi M, Galderisi M, Marwick T H, SUCCOUR Investigators: Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 77: 392-401 (2021)

116. Valicsek E, Koszo R, Dobi A, Uhercsak G, Varga Z, Vass A, Jebelovszky E, Kahan Z: Cardiac Surveillance Findings During Adjuvant and Palliative Trastuzumab Therapy in Patients with Breast Cancer. *Anticancer Res.*, 35: 4967-4973 (2015)

117. van Dalen E C, van der Pal, H J, Kok W E, Caron H N, Kremer L C: Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow-up study. *Eur. J. Cancer*, 42: 3191-3198 (2006)

118. van der Pal, H J, van Dalen E C, van Delden E, van Dijk I W, Kok W E, Geskus R B, Sieswerda E, Oldenburger F, Koning C C, van Leeuwen F E, Caron H N, Kremer L C: High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J. Clin. Oncol.*, 30: 1429-1437 (2012)

119. Von Hoff D D, Layard M W, Basa P, Davis H L, Von Hoff A L, Rozenzweig M, Muggia F M: Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann. Intern. Med.*, 91: 710-717 (1979)

120. Wang L, Tan T C, Halpern E F, Neilan T G, Francis S A, Picard M H, Fei H, Hochberg E P, Abramson J S, Weyman A E, Kuter I, Scherrer-Crosbie M: Major Cardiac Events and the Value of Echocardiographic Evaluation in Patients Receiving Anthracycline-Based Chemotherapy. *Am. J. Cardiol.*, 116: 442-446 (2015)

121. Wockel A, Festl J, Stuber T, Brust K, Krockenberger M, Heuschmann P U, Jiru-Hillmann S, Albert U S, Budach W, Follmann M, Janni W, Kopp I, Kreienberg R, Kuhn T, Langer T, Nothacker M, Scharl A, Schreer I, Link H, Engel J, Fehm T, Weis J, Welt A, Steckelberg A, Feyer P, Konig K, Hahne A, Baumgartner T, Kreipe H H, Knoefel W T, Denking M, Brucker S, Luftner D, Kubisch C, Gerlach C, Lebeau A, Siedentopf F, Petersen C, Bartsch H H, Schulz-Wendtland R, Hahn M, Hanf V, Muller-Schimpfle M, Henschler U, Roncarati R, Katalinic A, Heitmann C, Honegger C, Paradies K, Bjelic-Radisic V, Degenhardt F, Wenz F, Rick O, Holzel D, Zaiss M, Kemper G, Budach V, Denkert C, Gerber B, Tesch H, Hirsmuller S, Sinn H P, Dunst J, Munstedt K, Bick U, Fallenberg E,

Tholen R, Hung R, Baumann F, Beckmann M W, Blohmer J, Fasching P, Lux M P, Harbeck N, Hadji P, Hauner H, Heywang-Kobrunner S, Huober J, Hubner J, Jackisch C, Loibl S, Luck H J, von Minckwitz G, Mobus V, Muller V, Nothlings U, Schmidt M, Schmutzler R, Schneeweiss A, Schutz F, Stickeler E, Thomssen C, Untch M, Wesselmann S, Bucker A, Buck A, Stangl S: Interdisciplinary Screening, Diagnosis, Therapy and Follow-up of Breast Cancer. Guideline of the DGGG and the DKG (S3-Level, AWMF Registry Number 032/045OL, December 2017) - Part 2 with Recommendations for the Therapy of Primary, Recurrent and Advanced Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.*, 78: 1056-1088 (2018)

122. Wockel A, Festl J, Stuber T, Brust K, Stangl S, Heuschmann P U, Albert U S, Budach W, Follmann M, Janni W, Kopp I, Kreienberg R, Kuhn T, Langer T, Nothacker M, Scharl A, Schreer I, Link H, Engel J, Fehm T, Weis J, Welt A, Steckelberg A, Feyer P, Konig K, Hahne A, Kreipe H H, Knoefel W T, Denking M, Brucker S, Luftner D, Kubisch C, Gerlach C, Lebeau A, Siedentopf F, Petersen C, Bartsch H H, Schulz-Wendtland R, Hahn M, Hanf V, Muller-Schimpfle M, Henschler U, Roncarati R, Katalinic A, Heitmann C, Honegger C, Paradies K, Bjelic-Radisic V, Degenhardt F, Wenz F, Rick O, Holzel D, Zaiss M, Kemper G, Budach V, Denkert C, Gerber B, Tesch H, Hirsmuller S, Sinn H P, Dunst J, Munstedt K, Bick U, Fallenberg E, Tholen R, Hung R, Baumann F, Beckmann M W, Blohmer J, Fasching P A, Lux M P, Harbeck N, Hadji P, Hauner H, Heywang-Kobrunner S, Huober J, Hubner J, Jackisch C, Loibl S, Luck H J, von Minckwitz G, Mobus V, Muller V, Nothlings U, Schmidt M, Schmutzler R, Schneeweiss A, Schutz F, Stickeler E, Thomssen C, Untch M, Wesselmann S, Bucker A, Krockenberger M: Interdisciplinary Screening, Diagnosis, Therapy and Follow-up of Breast Cancer. Guideline of the DGGG and the DKG (S3-Level, AWMF Registry Number 032/045OL, December 2017) - Part 1 with Recommendations for the Screening, Diagnosis and Therapy of Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.*, 78: 927-948 (2018)

123. Zamorano J L, Lancellotti P, Munoz D R, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan D J, Lip G Y, Lyon A R, Fernandez T L, Mohty D, Piepoli M F, Tamargo J, Torbicki A, Suter T M: 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Kardiol. Pol.*, 74: 1193-1233 (2016)

124. Zentrum für Krebsregisterdaten - RKI, Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland.

[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Epidemiologie/Kapitel2\\_Epidemiologie.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Epidemiologie/Kapitel2_Epidemiologie.pdf?__blob=publicationFile) (03.07.2022)

125. Zito C, Manganaro R, Cusma Piccione M, Madonna R, Monte I, Novo G, Mercurio V, Longobardo L, Cadeddu Dessalvi C, Deidda M, Pagliaro P, Spallarossa P, Costantino R, Santarpia M, Altavilla G, Carerj S, Tocchetti C G: Anthracyclines and regional myocardial damage in breast cancer patients. A multicentre study from the Working Group on Drug Cardiotoxicity and Cardioprotection, Italian Society of Cardiology (SIC). *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, 22: 406-415 (2021)

## **Danksagung**

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

## **Lebenslauf**

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.