

# Καρδιοτοξικότητα Θεραπευτικών Σχημάτων σε Νεοπλασματικά Νοσήματα. Ο Ρόλος της Απεικόνισης

ΙΩΑΝΝΗΣ Β. ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΗΣ  
Αν. Διευθυντής Σύνταξης

---

Η αύξηση του αριθμού των ατόμων που ζουν με γνωστά ή νεοδιαγνωσμένα νεοπλασματικά νοσήματα εκτιμάται από το National Cancer Institute των ΗΠΑ σε 14.5 εκατομμύρια ανθρώπων για το έτος 2014 με αναμενόμενη αύξηση του αριθμού για τα επόμενα 10 χρόνια σε 19 εκατομμύρια. Τα νεότερα χημειοθεραπευτικά σχήματα φάνηκαν αποτελεσματικά στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου και στην παράταση του προσδόκιμου επιβίωσης, όμως η από μακρού γνωστή καρδιοτοξικότητά τους, με κύριο εκπρόσωπο τις ανθρακυκλίνες αλλά και τις νέες στοχευμένες ανοσοθεραπείες, φαίνεται να δημιουργούν παράπλευρες βλάβες «εκτός στόχου» στο καρδιαγγειακό σύστημα. Στη σημερινή πραγματικότητα σε πολλούς από τους επιζώντες καρκινοπαθείς τα καρδιαγγειακά συμβάματα αποτελούν την πρώτη αιτία θνητότητας και θνησιμότητας, λαμβανομένου υπόψη ότι οι επιπλοκές από το καρδιαγγειακό εμφανίζονται νωρίς στην έναρξη της θεραπείας. Το γεγονός αυτό επέβαλλε στους καρδιολόγους την έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση των εκδηλώσεων από το κυκλοφορικό ως επιπλοκών είτε από την νόσο *per se* είτε εκ των επιπλοκών των θεραπευτικών σχημάτων.<sup>1</sup> Εξ

αυτού του γεγονότος καθίσταται αναγκαία πλέον η συγκρότηση ιατρικής ομάδας, κυρίως από ογκολόγους και καρδιολόγους, δημιουργώντας ταυτόχρονα ένα νέο πεδίο της Καρδιολογίας, την Κάρδιο-ογκολογία, σε μια κοινή προσπάθεια διάγνωσης και θεραπείας των καρδιαγγειακών επιπλοκών με βάση την κλινική εμπειρία και την υλοποίηση των κατευθυντήριων οδηγιών ασθενών με νεοπλασματικά νοσήματα.

Σημαντικό παράγοντα στην προσπάθεια αυτή αποτελούν οι απεικονιστικές τεχνικές εκτίμησης της καρδιαγγειακής λειτουργίας από τις επιπτώσεις των θεραπευτικών παρεμβάσεων (χημειοθεραπεία-ανοσοθεραπεία-ακτινοβολία). Όλες οι εν χρήση αναίμακτες διαγνωστικές τεχνικές (Πυρηνικής Καρδιολογίας, Υπερηχοκαρδιολογίας, αξονικής τομογραφίας και μαγνητικής τομογραφίας της καρδιάς) έχουν θέση στην Κάρδιο-ογκολογία. Οι περισσότερες μελέτες επικεντρώνονται στην πρόληψη της συχνότερα παρατηρούμενης επιπλοκής της χημειοθεραπείας, που είναι η έκπτωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, η εγκατάσταση της οποίας αποτελεί ένδειξη καρδιοτοξικότητας των θεραπευτικών σχημάτων (cancer therapeutics-related cardiac dysfunction, CTRCD).

Χρονολογικά χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση και παρακολούθηση της καρδιοτοξικότητας των χημικοθεραπευτικών σχημάτων οι εξετάσεις της **Πυρηνικής Καρδιολογίας** με ευρεία κλινική εφαρμογή της Ραδιοϊσοτοπικής κοιλιογραφίας.<sup>2</sup> Με αξιόπιστο και αντικειμενικό τρόπο μελετηθήκαν παράγοντες δυσλειτουργίας αμφοτέρων των κοιλιών, όπως το κλάσμα εξώθησης, η μέτρηση των όγκων των κοιλοτήτων και η συσπαστική ικανότητα των τοιχωμάτων. Μεταγενέστερα χρησιμοποιήθηκε το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου (SPECT), που εκτός του παραδοσιακού ελέγχου της αιμάτωσης του μυοκαρδίου προσφέρει και την εκτίμηση της λειτουργικότητας με τους προαναφερθέντες δείκτες με το πρόγραμμα ΗΚΓ-καθοδηγούμενης λήψης της αιματικής δεξαμενής (gated blood pool SPECT - GBPS). Τελευταία, δε, οι νέες solid state γ-κάμερες καδμίου-ψευδαργύρου-τελλουρίου (CZT) προσφέρουν την ίδια ακρίβεια και αναπαραγωγικότητα με μικρότερη δόση (10 mCi), χαμηλή ακτινική επιβάρυνση (2.5 mSv) και βραχύτερο χρόνο απεικόνισης (10 min).<sup>3</sup>

Η Τομογραφική εκπομπή ποζιτρονίων (PET) συνέβαλλε σημαντικά στην μελέτη των καρδιαγγειακών επιπλοκών στην Καρδιοογκολογία με την εκτίμηση της απόκρισης της χημειοθεραπείας και τη διάγνωση μεταστατικών βλαβών. Μελέτες μεταβολισμού με fluorine-18-fluorodeoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG)-PET έχουν χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της απόκρισης στη θεραπεία πρωτοπαθούς καρδιακής εντόπισης λεμφώματος και στην

εκτίμηση μεταστατικών εντοπίσεων στο περικάρδιο.<sup>4</sup> Στα μειονεκτήματα των μεθόδων θα πρέπει να αναφερθεί η έκθεση στην ακτινοβολία, που εκτιμάται 5–12 mSv και αντιστοιχεί σε 2–3 χρόνια έκθεσης στην ακτινοβολία του περιβάλλοντος και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στα παιδιά, αλλά πάντα σε σχέση με το προσδόκιμο επιβίωσης.

**Η υπερηχοκαρδιογραφία** τέθηκε σε ευρεία κλινική εφαρμογή χρονικά μεθύτερα, έχοντας το πλεονέκτημα της ευρείας διαθεσιμότητας, αναπαραγωγικότητας, φτηνής εφαρμογής και της μη έκθεσης στην ακτινοβολία, αλλά με τον περιορισμό της υποκειμενικότητας και των τεχνικά δυσχερών απεικονίσεων σε ορισμένες περιπτώσεις. Οι κλασσικές της εφαρμογές στην εκτίμηση των ασθενών πριν και μετά την εφαρμογή χημειοθεραπευτικών σχημάτων επεκτάθηκαν με τη βοήθεια των νεότερων προγραμμάτων (Ιστικό Doppler, Speckle tracking).

Ιδιαίτερα η τριδιάστατη απεικόνιση της υπερηχοκαρδιογραφίας φάνηκε να είναι η προτιμητέα μέθοδος έλεγχου της λειτουργικότητας των κοιλιών, ενώ η ηχοκαρδιογραφία αντίθεσης και η δυναμική υπερηχογραφία συνέβαλαν στην εκτίμηση καρκινοπαθών με ενδιάμεση προς υψηλή pre-test πιθανότητα στεφανιαίας νόσου, που πρόκειται να υποβληθούν σε χημειοθεραπεία σε ασθενείς που ήδη παρουσιάζουν ενδείξεις καρδιοτοξικότητας.<sup>5,6</sup>

**Η αξονική στεφανιογραφία (CTA)** ανήκει στις νεότερες διαγνωστικές μεθόδους που βρήκαν κλινική εφαρμογή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για τον

έλεγχο πιθανής ή γνωστής στεφανιαίας νόσου, σε συνδυασμό με αλγόριθμους ταυτόχρονης μελέτης λειτουργικότητας αλλά και διαταραχών αιμάτωσης που προκαλούν οι ανατομικές στενώσεις (FFR<sub>CT</sub>).

Οι πρώτες δημοσιευμένες μελέτες με CTA σε καρκίνοπαθείς με συνδυασμένη χημειοθεραπεία με cisplatin και ακτινοθεραπεία, έδειξαν ότι ο απόλυτος κίνδυνος για καρδιαγγειακό επεισόδιο στην εικοσαετία μετά την χορήγηση τους αυξάνονταν κατά 8%. Ομοίως και η αύξηση του κινδύνου αιφνιδίου θανάτου από υπερπλασία των στεφανιαίων αγγείων έχει αναφερθεί σε καρκίνοπαθείς μετά από χημειοθεραπεία.<sup>7</sup>

Ο έλεγχος του αθηρωματικού φορτίου των στεφανιαίων αγγείων συμπτωματικών άλλα και ασυμπτωματικών αποτελεί διαγνωστικό κριτήριο της πρόγνωσης και διαστρωμάτωσης του κινδύνου αυτών των ασθενών. Τέλος, θα πρέπει να γίνει μνεία της χρησιμότητας της αξονικής τομογραφίας πνευμονικής αρτηρίας και κλάδων στη συχνή σε καρκίνοπαθείς πνευμονική εμβολή ως παρανεοπλασματική εκδήλωση.

**Η μαγνητική τομογραφία της καρδιάς (CMR)**, θεωρείται από πολλούς ως η ταχύτερα εξελισσόμενη απεικονιστική μέθοδος και έχει χαρακτηριστεί από την AHA/ACC ιδιαίτερα χρήσιμη στην αναγνώριση της πρόκλησης δυσλειτουργίας της καρδιάς από τη χημειοθεραπεία. Παρέχει αξιόπιστες και αναπαραγωγίμες μετρήσεις των δεικτών απόδοσης αριστερής και δεξιάς κοιλίας, των όγκων, των δομών, με ιδιαίτερο πλεονέκτημα

τον χαρακτηρισμό ιστών και την αναγνώριση μυοκαρδιακής βλάβης ή ίνωσης.

Δεν θα πρέπει να παροράται η πιθανή επίπτωση των εντόνων μαγνητικών πεδίων κατά την κλινική εφαρμογή της μαγνητικής τομογραφίας στη δομή του DNA των έμμορφων συστατικών του αίματος όπως και η ενδεχόμενη βλάβη από την εναπόθεση βαρέων μετάλλων (Gd) στην ωχρά σφαίρα και τον οδοντωτό πυρήνα από επανειλημμένες απεικονίσεις με πρωτόκολλο καθυστερημένης ενίσχυσης, που απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή σε παιδιά με λεμφώματα.<sup>9,10</sup>

Στις εξελισσόμενες κλινικές και ερευνητικές εφαρμογές των πιο πάνω απεικονιστικών μεθόδων αναφέρεται η αναγνώριση της υποκλινικής μορφής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας με την απεικόνιση δεικτών που προδικάζουν την επερχόμενη καρδιακή ανεπάρκεια και ως εκ τούτου βοηθούν στην προσαρμογή του θεραπευτικού σχήματος.

Μέχρι πριν λίγο καιρό η μέτρηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (KE) προ της έναρξης θεραπείας και πριν από κάθε επακόλουθη χορήγηση ανθρακυκλινών ή trastuzumab χρησίμευε ως δείκτης καρδιοτοξικότητας. Μείωση του KE<50-55% παρατηρήθηκε ότι συνοδευόταν από αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 10-12% στην 12μηνη παρακολούθηση. Δυστυχώς, η διαπίστωση και μόνο της μεταβολής του KE μετά τη θεραπεία με ανθρακυκλίνες, έχει σηματοδοτήσει την ανεπίστρεπτη εγκατάσταση καρδιακής ανεπάρκειας, γι' αυτό και επιδιώκεται η αναγνώριση των πρώιμων

διαταραχών της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας.<sup>11</sup>

Οι δείκτες διαστολικής λειτουργίας από τις υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες έχουν δείξει ότι, παρά το ότι οι διαταραχές της διαστολικής λειτουργίας, όπως εκτιμώνται με δείκτες Doppler της μιτροειδικής ροής και με το κύμα ε' του pulsed DTI, προηγούνται των δεικτών συστολικής δυσλειτουργίας, στην πράξη δεν μπορούν να τεκμηριώσουν το ρόλο τους στην πρόωπη εμφάνιση σημείων καρδιοτοξικότητας από τα χημειοθεραπευτικά σχήματα. Μεγαλύτερη αποδοχή εμφανίζουν οι δείκτες ιστικής παραμόρφωσης με DTI ή 2DSTE με τη χρήση του Global Longitudinal Strain (GLS), όπου μεταβολή των τιμών >8% κατά, προ και μετά τη θεραπεία αποτελεί ένδειξη της υποκλινικής μορφής δυσλειτουργίας.<sup>12</sup>

**Η απεικόνιση στοχευμένων μοριακών διεργασιών (molecular imaging),** που χαρακτηρίζουν τη διαταραχή ή νέκρωση σε κυτταρικό επίπεδο, αποτελούν σήμερα την πλέον αξιόπιστη προσέγγιση της πρόωπης καρδιοτοξικότητας κατά τη θεραπεία του καρκίνου.

Με βάση τις τεχνικές μοριακής απεικόνισης της πυρηνικής ιατρικής σε συνδυαστική απεικόνιση (fusion imaging) με τεχνικές ανατομικού έλεγχου της αξονικής ή μαγνητικής τομογραφίας, επιχειρείται :

- α) η στόχευση υποδοχέων των διεργασιών νέκρωσης και απόπτωσης
- β) ο εντοπισμός δεικτών φλεγμονής
- γ) η παρακολούθηση της διαδικασίας μεταβολισμού

Η απεικόνιση της βλάβης ή/και νέκρωσης των μυοκαρδιακών κυττάρων έχει επιτευχθεί και με τη χρήση του ανοσοσπινθηρογραφικού ιχνηθέτη <sup>111</sup>In-antimyosin SPECT. Η αυξημένη καθήλωση του στο μυοκάρδιο μετά από θεραπεία σε καρκίνο του μαστού με ανθρακυκλίνες συνοδεύεται από μεταβολές του KE.<sup>13</sup> Η Annexin-V έχει την δυνατότητα πρόσδεσης σε ιχνηθέτη<sup>99m</sup> Tc SPECT ή σε νανοσωματίδια οξειδίου του σιδήρου ή σε λιποσώματα με Gd του MRI ή σε εκπομπούς PET και έχει χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση του κυτταρικού θανάτου in vivo, οφειλομένου και σε βλάβη του μυοκαρδίου που αφορά τη χημειοθεραπεία με Doxorubicin.<sup>14</sup>

Η απεικόνιση της φλεγμονώδους βλάβης στα καρδιακά μυοκύτταρα ως αποτέλεσμα καρδιοτοξικής δράσης των ανθρακυκλινών προκαλεί ρήξη της κυτταρικής μεμβράνης και αποδέσμευση των βαρέων αλύσων μυοσίνης και οδηγεί σε απόπτωση των μυοκυττάρων και σε απώτερη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Σχετικές με το θέμα δημοσιεύσεις παρέχουν στοιχεία για την καρδιοτοξικότητα της TRASTUZUMAB, μέσω της άμεσης επισήμανσης με <sup>111</sup>In(<sup>111</sup>In-Tz) SPECT, που χρησιμοποιείται ως θεραπεία με άμεση επίδραση στα αυξημένα επίπεδα του human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)

Ο έλεγχος των διεργασιών μεταβολισμού και της συμπαθητικής νευρώσεως σε κυτταρικό επίπεδο έχει μελετηθεί κυρίως με απεικόνιση με PET και F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) με SPECT και με Μαγνητική φασματογραφία (Magnetic resonance spectroscopy - MRS). Σε προκλινικές αναδρομικές μελέτες, η αύξηση της

συγκέντρωσης του F-18 FDG στην καρδιά έχει συσχετιστεί με πρώιμα σημεία καρδιοτοξικότητας. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν ευρήματα που συσχετίζουν τη δόση της ακτινοθεραπείας με αυξημένη καθήλωση F-18 FDG ως ένδειξη μυοκαρδιακής βλάβης επαγόμενης από την ακτινοβολία.<sup>15</sup>

Ο έλεγχος του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων με SPECT και ιχνηθέτη BMIPP (<sup>123</sup>I-betamethyl-p-iodophenyl pentadecanoic acid) έχει μετρηθεί σε άτομα υπό θεραπεία με κυτταροστατικά φάρμακα.

Ο μηχανισμός που παραβιάζουν οι Taxanes και απεικονίζεται με το SPECT εντοπίζεται στο μικροσωληναριακό σύστημα μεταφοράς στα καρδιομυοκύτταρα και δημιουργεί ελάττωση στην αποθήκευση και β-οξειδωση των λιπαρών οξέων ως ενεργειακών πόρων στα μιτοχόνδρια.

Οι Saito και συν.<sup>16</sup> έδειξαν μειωμένη καθήλωση του <sup>123</sup>I-BMIPP σε ασθενείς με επηρεασμένο ΚΕ σε δοσοεξαρτώμενη χορήγηση ταξανών και καρβοπλατίνης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, του πνεύμονα και των ωοθηκών.

Η απεικόνιση με <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (<sup>123</sup>I-MIBG) SPECT αποτελεί μία πολλά υποσχόμενη διαγνωστική τεχνική για την διάγνωση της πρώιμης μυοκαρδιακής βλάβης των ανθρακυκλινών και ως εκ τούτου στην αναγνώριση ασθενών με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιοτοξικότητας κατά τη θεραπεία τους.

Η επαγόμενη από τη χημειοθεραπεία μυοκαρδιοπάθεια ενεργοποιεί έναν αντιρροπιστικό μηχανισμό, που αυξάνει την αδρενεργική δραστηριότητα και τη δραστηριότητα ρενίνης-αγγειοτενσίνης.

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) αυξάνεται η έκκριση νορεπινεφρίνης (NE), προκαλείται εξάντληση των αποθεμάτων της και επέρχεται αυτορρύθμιση σε μειωμένο βαθμό του παράγοντα human NE transporter (hNET1). Το <sup>123</sup>I-MIBG ανάλογο της NE παρακολουθεί τη διαδικασία αυτή, χωρίς στο τέλος να μεταβολίζεται, όπως η NE. Αυτό επιτρέπει την καθήλωσή του στις συναπτικές σχισμές της προσαγωγού οδού της συμπαθητικής νεύρωσης της καρδιάς και μετράται ο λόγος καθήλωσης προς αυτήν του μεσοθωρακίου. Ελαττωμένη καθήλωση στη καρδιά με λόγο H/M (Heart /Mediastinum) <1.6 σημαίνει ελαττωμένη καθήλωση στην προσυναπτική σχισμή και εγκατάσταση ΚΑ με το μηχανισμό που περιγράφηκε.

Οι Carrió και συν.<sup>17</sup> δημοσίευσαν αποτελέσματα από τη δοσοεξαρτώμενη από ανθρακυκλίνες μειωμένη <sup>123</sup>I-MIBG πρόσληψη και τη στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με τη μείωση του ΚΕ, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η μείωση του λόγου H/M συσχετίζεται με τη χορηγούμενη αθροιστική δόση των ανθρακυκλινών.

Η μαγνητική φασματογραφία παρέχει μέσο μέτρησης βιοχημικών διεργασιών, στις οποίες συμμετέχουν phosphorous (31P), hydrogen (1H), carbon (13C), sodium(23Na), nitrogen (15N), και fluorine (19F).

Προκλινικές μελέτες με 31P έχουν εκτιμήσει την καρδιοτοξικότητα της doxorubicin με έλεγχο της παθολογικής παραγωγής και κατανάλωσης ATP. Η μέθοδος είναι ακόμη σε διερευνητικό στάδιο και αναμένονται κλινικές

μελέτες που θα επιβεβαιώσουν τη χρησιμότητα της μεθόδου.

### **Συμπερασματικά**

Η καρδιοτοξικότητα αποτελεί την κυριότερη παρενέργεια των χημειοθεραπευτικών σχημάτων με τη μεταβολή του ΚΕ να είναι το πλέον αξιόπιστο κριτήριο της παρενέργειας.

Όλες οι εν χρήση αναίμακτες απεικονιστικές τεχνικές προσφέρουν τη δυνατότητα παρακολούθησης των μεταβολών του ΚΕ και ως εκ τούτου της ασφαλούς συνέχισης της θεραπείας.

Η συνεργασία καρδιολόγων και ογκολόγων στρέφεται στην αξιοποίηση των κλινικών εφαρμογών της μοριακής απεικόνισης της πρώιμης κυτταρικής βλάβης που προκαλεί η χημειοθεραπεία, με τις νεότερες εξετάσεις Πυρηνικής Καρδιολογίας και Μαγνητικής τομογραφίας της καρδιάς να κατέχουν κυρίαρχη θέση στην αναγνώριση και πρόληψη της υποκλινικής μορφής της καρδιοτοξικότητας και στη μείωση της θνητότητας και θνησιμότητας των ασθενών.

### **Βιβλιογραφία**

1. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:252-71.
2. Alexander J, Dainiak N, Berger HJ, et al. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardiology. *N Engl J Med* 1979;300:278-83.
3. Jensen MM, Schmidt U, Huang C, Zerahn B. Gated tomographic radionuclide angiography using cadmium-zinc-telluride detector gamma camera; comparison to traditional gamma cameras. *J Nucl Cardiol* 2014;21:384-96
4. Carmen D'Amore, Paola Gargiulo, Stefania Paolillo, Angela Maria Pellegrino, Tiziana Formisano, Antonio Mariniello, Giuseppe Della Ratta, Elisabetta Lardino, Marianna D'Amato, Lucia La Mura, Irma Fabiani, Flavia Fusco, Pasquale Perrone Filardi. Nuclear imaging in detection and monitoring of cardiotoxicity. *World J Radiol* 2014 July 28; 6(7): 486-492
5. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1063-93.
6. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, et al. 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* 2013;14:721-40.
7. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, et al. Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2016; 34:235-43.
8. Hundley WG et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert

consensus document on cardiovascular MRI. A report to the ACC JACC 2010; 55:2614-62

9. Fiechter M, Stehli J, Fuchs TA, Dougoud S, Gaemperli O, Kaufmann PA. Impact of cardiac magnetic resonance imaging on human lymphocyte DNA integrity. Eur Heart J 2013;34:2340-5.

10. Vasu S, Hundley WG. Understanding cardiovascular injury after treatment for cancer: an overview of current uses and future directions of cardiovascular magnetic resonance. JCardiovascMagnReson 2013; 15:66. (59

11. Cardiovascular imaging in cardio-oncology Amir Abbas Mahabadi<sup>1</sup>, Christoph Rischpler<sup>2</sup> Journal of Thoracic Disease. All rights reserved. jtd.amegroups.com J Thorac Dis 2018;10(Suppl 35):S4351-S4366

12. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). EurHeartJ 2016; 37:2768-801

13. Carrió I, Lopez-Pousa A, Estorch M, Duncker D, Berná L, Torres G, de Andrés L. Detection of doxorubicin cardiotoxicity in patients with sarcomas by indium-111-antimyosin monoclonal antibody studies. J Nucl Med 1993; 34: 1503-1507

14. Gabrielson KL et al. Detection of dose response in chronic Doxorubicin-mediated cell death with cardiac 99m Tc annexin-V SPECT. Mol. Imaging 2008; 7:132-8

15. Evans JD, Gomez DR, Chang JY, et al. Cardiac 18F-fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography after thoracic stereotactic body radiation therapy. Radiother Oncol 2013;109:82-8.

16. Saito K, Takeda K, Okamoto S, et al. Detection of doxorubicin cardiotoxicity by using iodine-123 BMIPP early dynamic SPECT: quantitative evaluation of early abnormality of fatty acid metabolism with the Rutland method. J Nucl Cardiol 2000;7:553-61. 3I-BMIPP

17. Carrió I, Estorch M, Berná L, López-Pousa J, Tabernero J, Torres G. Indium-111-antimyosin and iodine-123-MIBG studies in early assessment of doxorubicin cardiotoxicity. J Nucl Med 1995; 36: 2044-2049

Διεύθυνση Επικοινωνίας: **Ιωάννης Β. Βασιλειάδης**  
Διευθυντής Δ' Καρδιολογικής Κλινικής  
Ευρωκλινική Αθηνών  
e-mail: [ivassiliadismd@gmail.com](mailto:ivassiliadismd@gmail.com)