

Ο ρόλος της απεικόνισης στην Καρδιο-Ογκολογία

ΙΩΑΝΝΗΣ Β. ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΗΣ

Αν. Διευθυντής Σύνταξης

Το παρόν τεύχος είναι αφιερωμένο στην ενότητα « Κάρδιο-Ογκολογία». Σε αυτό εκτίθεται λεπτομερώς η τρέχουσα βιβλιογραφία και η εμπειρία των μελών της νεοσύστατης Ομάδας Εργασίας Καρδιοογκολογίας, της οποίας γνωστικό αντικείμενο αποτελούν οι επιπλοκές εκ των νεοπλασματικών νοσημάτων και των θεραπευτικών σχημάτων τους στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Η αύξηση του αριθμού των ατόμων που ζουν με γνωστά η νεο-διαγνωσμένα νεοπλασματικά νοσήματα, εκτιμώμενη από το National Cancer Institute των ΗΠΑ σε 14.5 εκατομμύρια ανθρώπων το έτος 2014, με αναμενόμενη αύξηση του αριθμού για τα επόμενα 10 χρόνια ανέρχεται σε 19 εκατομμύρια. Τα νεότερα χημικοθεραπευτικά σχήματα φάνηκαν αποτελεσματικά στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου και της παράτασης του προσδόκιμου επιβίωσης, όμως η από μακρού γνωστή καρδιοτοξικότητα τους με κύριο εκπρόσωπο τις ανρθακυκλίνες, 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 ενωρίς από την έναρξη της θεραπείας (1). Το γεγονός αυτό επέβαλλε στους καρδιολόγους την έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση των εκδηλώσεων από το κυκλοφορικό ως επιπλοκών από την νόσο per se η των επιπλοκών των θεραπευτικών σχημάτων.

Σημαντικός παράγων στην προσπάθεια αυτή αποτελεί η συμβολή των απεικονιστικών μεθόδων εκτίμησης της καρδιαγγειακής λειτουργίας από τις επιπτώσεις των θεραπευτικών επεμβάσεων (χημειοθεραπεία-ανοσοθεραπεία-ακτινοβολία). Όλες η εν χρήση αναίμακτες διαγνωστικές τεχνικές (Πυρηνικής Καρδιολογίας, Υπερηχοκαρδιολογίας, Αξονικής Τομογραφίας και Μαγνητικής Τομογραφίας της Καρδίας έχουν θέση στην Καρδιοογκολογία. 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 σχημάτων (CTRCD Cancer Therapeutics – Related Cardiac Dysfunction).

Η **Πυρηνική Καρδιολογία** με κύριο εκπρόσωπο την Ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία, ήταν η πρώτη χρονολογικά απεικονιστική μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη διάγνωση και παρακολούθηση της καρδιοτοξικότητας των χημικοθεραπευτικών σχημάτων (2). Με αξιόπιστο και

αντικειμενικό τρόπο μελετήθηκαν παράγοντες δυσλειτουργίας αμφοτέρων των κοιλιών με συστολικούς και διαστολικούς δείκτες 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 προφέρει σε ταυτόχρονη λήψη την εκτίμηση της λειτουργικότητας με τους προαναφερθέντες δείκτες, με το πρόγραμμα ΗΚΓ/ καθοδηγούμενης λήψης της αιματικής δεξαμενής (gated blood pool SPECT- GBPS-). Τελευταία, οι νέες solid state γ-κάμερα καδμίου-ψευδαργύρου-τελουρίου (CZT) προσφέρουν την ίδια ακρίβεια και αναπαραγωγιμότητα με μικρότερη δόση (10 mCi) χαμηλή ακτινική επιβάρυνση (2.5 mSv), και βραχύτερο χρόνο απεικόνισης (10 min) (3).

Η Τοπογραφική 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 (18F-FDG)-PET έχουν χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της απόκρισης στη θεραπεία πρωτοπαθούς καρδιακής εντόπισης λεμφώματος και στην εκτίμηση μεταστατικών εντοπίσεων στο περικάρδιο, με τελευταία εξέλιξη τις μελέτες μοριακής απεικόνισης που στοχεύουν στην πρόωπη διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας απεικονίζοντας διεργασίες έκπτωσης μεταβολισμού και απόπτωσης σε μοριακό επίπεδο, που προηγούνται των μεταβολών δεικτών συσπαστικότητας του

μυοκαρδίου(4). Στα μειονεκτήματα των μεθόδων θα πρέπει να αναφερθεί η ακτινική επιβάρυνση. Όμως η αποδεδειγμένη κλινική αποτελεσματικότητα από την κλινική εφαρμογή των εξετάσεων Πυρηνικής Καρδιολογίας σε σχέση με την τον κίνδυνο από την έκθεση στην ακτινοβολία θα πρέπει να εξετάζεται με κριτικό πνεύμα αφού η έκθεση με την ERNA μελέτη CZT SPECT (ενεργότητα ρ/φ 10mCi) είναι 10 mSv και ισοδυναμεί με έκθεση στην ακτινοβολία του περιβάλλοντος για 3 με 6 μήνες, της παραδοσιακής Ραδιοϊσοτοπικής κοιλιογραφία(20 mCi) 6 με 12 μήνες και της SPECT-GBPS (10 mCi) 6 μήνες. Παρόλα αυτά η αθροιστική επιβάρυνση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στα παιδιά αλλά παντα σε σχέση με το προσδόκιμο επιβίωσης.

Η υπερηχοκαρδιογραφία τέθηκε σε ευρεία κλινική εφαρμογή χρονικά μεθύτερα, έχοντας το πλεονέκτημα της ευρείας διαθεσιμότητας, 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 της δισδιάστατης διαθωρακικής υπερηχοκαρδιογραφία στην εκτίμηση των ασθενών πριν και μετά την εφαρμογή χημειοθεραπευτικών σχημάτων αναφέρονται στους αλγόριθμους διαγνωστικής προσπέλασης της καρδιοτοξικότητας. Με τις νεότερες τεχνικές ιδιαίτερα των δεικτών παραμόρφωσης ο δείκτης σφαιρικής επιμήκους παραμόρφωσης (GLS) χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη από τους περισσότερους παρέχοντας πληροφορίες πρόωμης έκπτωσης της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου. Η 3D υπερηχοκαρδιογραφία απεικόνισης των μεταβολών των όγκων και της

λειτουργικότητας των δεξιών και αριστερών κοιλοτήτων εμφανίζεται πλέον αξιόπιστη των παραδοσιακών τρόπων υπερηχοκαρδιογραφία, ενώ η υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης και η δυναμική υπερηχογραφία συνέβαλλαν 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 (5,6).

Η αξονική στεφανιογραφία CTA ανήκει στις νεότερες διαγνωστικές μεθόδους που βρήκαν κλινική εφαρμογή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για τον έλεγχο πιθανής η γνωστής στεφανιαίας νόσου σε συνδυασμό με αλγόριθμους ταυτόχρονης μελέτης λειτουργικότητας αλλά και λειτουργικής επίπτωσης των ανατομικών στενώσεων με FFRCT.

Από τις πρώτες καλά τεκμηριωμένες δημοσιευμένες μελέτες με CTA σε καρκινοπαθείς με συνδυασμένη χημειοθεραπεία με cisplatin και ακτινοθεραπεία, έδειξε ότι ο απόλυτος κίνδυνος για καρδιαγγειακό επεισόδιο στην εικοσαετία μετά την χορήγηση τους αυξάνονταν κατά 8%. Ομοίως και η αύξηση του κινδύνου αιφνίδιου θανάτου από υπερπλασία των στεφανιαίων αγγείων έχει αναφερθεί σε καρκινοπάθειας μετά από χημειοθεραπεία (7).

Κατά συνέπεια ο έλεγχος του αθηρωματικού φορτίου των στεφανιαίων αγγείων, συμπτωματικών αλλά και ασυμπτωματικών αποτελεί το καλύτερο μεμονωμένο 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 καρκινοπαθείς πνευμονική εμβολή ως παρανεοπλασματική εκδήλωση.

Η μαγνητική τομογραφία της καρδιάς 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 την χημειοθεραπεία. Παρέχει αξιόπιστες και αναπαραγωγικές μετρήσεις των δεικτών απόδοσης αριστερής και δεξιάς κοιλίας, των όγκων, των δομών, με ιδιαίτερο πλεονέκτημα τον χαρακτηρισμό ιστών και την αναγνώριση μυοκαρδιακής βλάβης η ίνωσης.

Δεν θα πρέπει να παροράται η πιθανή επίπτωση των έντονων 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 απεικόνισης με πρωτόκολλο καθυστηρημένης ενίσχυσης, που απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή σε παιδιά με λεμφώματα (9,10).

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 προ της έναρξης θεραπείας και πριν από κάθε επακόλουθη χορήγηση ανρθρακυκλικών η trastuzumab χρησίμευε ως δείκτης καρδιοτοξικότητας. Μείωση

του ΚΕ <50-55% παρατηρήθηκε ότι συνοδεύονταν από αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 10-12% στην 12μηνη παρακολούθηση. Δυστυχώς η διαπίστωση και μόνο της μεταβολής του ΚΕ μετά την θεραπεία με ανρθακυκλίνες, έχει σηματοδοτήσει την ανεπιστρεπτή εγκατάσταση καρδιακής ανεπάρκειας γι αυτό και επιδιώκεται η αναγνώριση των πρώιμων διαταραχών της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας (11).

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 μιτροειδούς ροής και με το κύμα ε' του pulsed DTI, προηγούνται των δεικτών συστολικής δυσλειτουργίας, στην πράξη δεν μπορούν να τεκμηριώσουν τον ρόλο τους στην πρώιμη εμφάνιση σημείων καρδιοτοξικότητας από τα χημειοθεραπευτικά σχήματα. Μεγαλύτερη αποδοχή εμφανίζουν οι δείκτες ιστικής παραμόρφωσης με DTI η 2D STE με την χρήση του global longitudinal strain (GLS) όπου μεταβολή των τιμών >8% κατά την προ και μετά τη θεραπεία μέτρηση αποτελεί ένδειξη της υποκλινικής μορφής δυσλειτουργίας (12).

Η απεικόνιση στοχευμένων μοριακών διεργασιών που χαρακτηρίζουν την διαταραχή η νέκρωση σε κυτταρικό επίπεδο, αποτελούν σήμερα την πλέον αξιόπιστη προσέγγιση της πρώιμης καρδιοτοξικότητας κατά τη θεραπεία του καρκίνου.

Με βάση τις τεχνικές μοριακής απεικόνισης της πυρηνικής ιατρικής σε σύζευξη με τεχνικές ανατομικού ελέγχου- αξονική τομογραφία ή μαγνητική τομογραφία- 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 η/και νέκρωσης των μυοκαρδιακών κυττάρων έχει επιτευχθεί και με τη χρήση του ανοσοσπινθηρογραφικού ιχνηθέτη ¹¹¹In-antimyosin SPECT. Η αυξημένη καθήλωση του στο μυοκάρδιο μετά από θεραπεία σε καρκίνο του μαστού με ανρθακυκλίνες συνοδεύεται από μεταβολές του ΚΕ (13). Η Annexin-V έχει την δυνατότητα πρόσδεσης σε ιχνηθέτη ^{99m}Tc SPECT η σε νανοσωματίδια οξειδίου του σιδηρού η σε λιποσωμάτια με Gd του MRI, η σε εκπομπους PET και έχει χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση του κυτταρικού θανάτου in vivo οφειλόμενου και σε βλάβη του μυοκαρδίου που αφορά τη χημειοθεραπεία με Doxorubicin (14).

Η απεικόνιση της φλεγμονώδους βλάβης στα καρδιακά μυοκύτταρα που προκαλεί ρήξη της κυτταρικής μεμβράνης και αποδέσμευση των βαρέων αλύσων μυοσίνης που οδηγεί σε απόπτωση των μυοκυττάρων και σε απώτερη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, είναι το αποτέλεσμα καρδιοτοξικής δράσης των ανθρακυκλινών.

Σχετικές δημοσιεύσεις παρέχουν στοιχεία για την άμεση επισήμανση με ¹¹¹In της TRASTUZUMAB (¹¹¹In-Tz) SPECT, θεραπείας με άμεση επίδραση στα αυξημένα επίπεδα του human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), ανιχνεύει την καρδιοτοξικότητα.

Ο έλεγχος των διεργασιών μεταβολισμού και της συμπαθητικής εννεύρωσης σε κυτταρικό επίπεδο έχει μελετηθεί κυρίως με απεικόνιση με PET και F-18fluorodeoxyglucose (FDG), SPECT

και την Μαγνητική φασματογραφία (Magnetic resonance spectroscopy (MRS). Σε προκλινικές αναδρομικές μελέτες αύξηση της συγκέντρωσης του F-18 FDG στην καρδιά έχει συσχετιστεί με πρωιμα σημεία καρδιοτοξικότητας. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν ευρήματα που συσχετίζουν την δόση της ακτινοθεραπείας με αυξημένη καθήλωση F-18 FDG ως ένδειξη μυοκαρδιακής βλάβης επαγόμενης από την ακτινοβολία (15).

Ο έλεγχος του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων με SPECT και ιχνηθέτη BMIPP (123I-betamethyl-p-iodophenyl pentadecanoic acid) έχει μετρηθεί σε άτομα υπο 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 λιπαρών οξέων ως ενεργειακών πόρων στα μιτοχόνδρια. Οι Saito και συν. (16) έδειξαν μειωμένη καθήλωση του 123I-BMIPP σε ασθενείς με επηρεασμένο ΚΕ σε δοσοεξαρτώμενη χορήγηση ταξάνων και καρβοπλατίνης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού του πνεύμονα και των ωοθηκών.

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

Η επαγόμενη από την χημειοθεραπεία μυοκαρδιοπάθεια ενεργοποιεί ένα αντιρρο-

πιστικό μηχανισμό που αυξάνει την αδρενεργική δραστηριότητα και την δραστηριότητα ρενίνης-αγγειοτενσίνης.

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) αυξάνεται η έκκριση νορεπινεφρίνης (NE) προκαλείται εξάντληση των αποθεμάτων της και επέρχεται αυτορύθμιση σε μειωμένο βαθμό του of human NE transporter (hNET1). Το 123I-MIBG ανάλογο της NE παρακολουθεί τη διαδικασία αυτή χωρίς στο τέλος να μεταβολίζεται όπως η NE.

Αυτό επιτρέπει την καθήλωση του στις συναπτικές σχισμές της προσαγωγούδου της συμπαθητικής νεύρωσης της καρδιάς και μετράται ο λόγος καθήλωσης προς ταυτο του μεσοθωράκιου . . is a norepinephrine. Ελαττωμένη καθήλωση στην καρδιά με λόγο H/M (Heart /Mediastinum) <1.6 σημαίνει ελαττώμενη καθήλωση στη προσυναπτική σχισμή και εγκατάσταση ΚΑ με το μηχανισμό που περιγράφηκε.

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

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

Προκλινικές μελέτες με 31P παρέχουν εκτίμηση της καρδιοτοξικότητας της doxorubicin-related

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 Currently.

Συμπερασματικά

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

Όλες η 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 στην 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 Iardino, 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 of the ACCF 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. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:66. (59)
 11. Cardiovascular imaging in cardio-oncology Amir Abbas Mahabadi¹, Christoph Rischpler² *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). *Eur Heart J* 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, Taberner J, Torres G. Indium-111-antimyosin and iodine-123-MIBG studies in early assessment of doxorubicin cardiotoxicity. *J Nucl Med* 1995; 36: 2044-2049