

Καρδιο-ογκολογία: Ο ρόλος της καρδιαγγειακής απεικόνισης σε ασθενείς που λαμβάνουν καρδιοτοξικούς παράγοντες

•• Πέγκυ Μ. Κωστάκου, MD, PhD

Μονάδα Καρδιακής Ανεπάρκειας-Ιατρείο Καρδιοογκολογίας
Θεραπευτική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα

•• Λάμπρος Ι. Μάρκος, MD

Επιμελητής Καρδιολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Ε. «Θριάσιο»

•• Ευάγγελος Ν. Βιλιώτης, MD

Ειδικευόμενος Καρδιολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Ε. «Θριάσιο»

•• Βασίλειος Σπ. Γόγολας, MD

Ειδικευόμενος Καρδιολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Ε. «Θριάσιο»

•• Δημήτριος Στ. Δαμάσκος, MD

Καρδιολόγος, Αναπληρωτής Διευθυντής ΣΤ' Καρδιολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο «Υγεία»

•• Βασίλειος Στ. Κωστόπουλος, MD

Επιμελητής Καρδιολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Ε. «Θριάσιο»

•• Νικόλαος Θ. Κουρής, MD, PhD, FESC

Διευθυντής ΕΣΥ, Υπεύθυνος Εργαστηρίου Υπερηχογραφίας Καρδιολογικού Τμήματος Γ.Ν.Ε. «Θριάσιο»

•• Χριστόφορος Δ. Ολύμπιος, MD, PhD, FESC

Συντονιστής Διευθυντής Καρδιολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Ε. «Θριάσιο»

Εισαγωγή

Ένας από τους κύριους λόγους ανάδειξης της καρδιοογκολογίας, ως ξεχωριστό αντικείμενο ενασχόλησης των καρδιολόγων, είναι σίγουρα η αναπόφευκτη καρδιοτοξικότητα που παρουσιάζουν ορισμένα από τα κύρια αντινεοπλασματικά φάρμακα και/ή η ακτινοθεραπεία. Ως επακόλουθο, η καρδιακή απεικόνιση, με τις διάφορες τεχνικές ή μεθόδους, αποτελεί κύριο

και ιδανικό μέσο όχι μόνο για τη πρώιμη ανίχνευσή της, αλλά και (κυρίως) για την αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπισή της. Στα επόμενα σημεία του άρθρου θα τονισθεί η σημασία πρώιμης διάγνωσης καρδιοτοξικότητας, η διαστρωμάτωση κινδύνου, οι τεχνικές απεικόνισης για την ανίχνευση καρδιοτοξικότητας και, τέλος, οι στρατηγικές παρακολούθησης των ασθενών.

1. Η σημασία πρώιμης διάγνωσης καρδιοτοξικότητας

Τα τελευταία χρόνια, έχει γίνει κατανοητό, ότι η πρώιμη διάγνωση της καρδιοτοξικότητας (καρδιακής δυσλειτουργίας ή βλάβης), κατά τη διάρκεια της θεραπείας νεοπλασμάτων με τη χρήση χημειοθεραπείας ή/και ακτινοβολίας, όπως και η παροχή εγκαίρως κατάλληλης καρδιαγγειακής φροντίδας, μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την έκβαση των ασθενών με καρκίνο¹, βοηθώντας τους όχι μόνο να ολοκληρώσουν τη θεραπεία του καρκίνου - που είναι ο πρωταρχικός στόχος - αλλά να έχουν και ποιότητα ζωής μακροπρόθεσμα, χωρίς παρουσία καρδιαγγειακών επιπλοκών. Σε μία μελέτη 200 ατόμων², που παρουσίασαν καρδιακή ανεπάρκεια [κλάσμα εξώθησης (ΚΕ) $\leq 45\%$], λόγω καρδιοτοξικότητας, μετά από αγωγή με ανθρακυκλίνες, ελέγχθηκε υπερηχοκαρδιογραφικά η ανταπόκριση στην καρδιοπροφυλακτική αγωγή (εναλλαπρήλη και καρβεδιλόλη) σε τακτά χρονικά διαστήματα. Με κριτήριο την αύξηση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, οι ασθενείς διακρίθηκαν σε αυτούς που παρουσίασαν πλήρη βελτίωση (ΚΕ $\geq 50\%$), μερική βελτίωση (αύξηση ΚΕ $\geq 10\%$, σε απόλυτη τιμή όμως ΚΕ $< 50\%$) και σε αυτούς που δεν παρουσίασαν ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή (αύξηση ΚΕ $< 10\%$, σε απόλυτη τιμή ΚΕ $< 50\%$). Το πιο καθοριστικό κριτήριο για τη βελτίωση του ΚΕ ήταν το χρονικό διάστημα από τη διάγνωση της συστολικής δυσλειτουργίας και της έναρξης της καρδιοπροφυλακτικής αγωγής. Οι ασθενείς που ξεκίνησαν τη θεραπεία μέσα σε 2 μήνες από τη διάγνωση είχαν 60% πιθανότητα για πλήρη βελτίωση του ΚΕ, αντιθέτως καμία βελτίωση δεν παρατηρήθηκε στους ασθενείς με έναρξη φαρμακευτικής αγωγής σε διάστημα > 6 μηνών από τη διάγνωση της καρδιοτοξικότητας. Η σημασία της έγκαιρης αναγνώρισης της καρδιακής δυσλειτουργίας έγκειται στην όσο το δυνατόν πιο πρώιμη έναρξη αποτελεσματικής θεραπείας για την καρδιακή ανεπάρκεια, με στόχο ακόμη και την αναστροφή της καρδιακής βλάβης, η οποία μπορεί να έχει συντελεστεί ακόμη και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.

2. Διαστρωμάτωση κινδύνου

Η συστηματική καρδιολογική παρακολούθηση με πιο ευαίσθητες τεχνολογικές μεθόδους και πιο συχνές μετρήσεις της καρδιακής λειτουργίας δίνει τη δυνατότητα, σήμερα, μεγαλύτερης συχνότητας

ανίχνευσης καρδιοτοξικότητας. Η σύσταση πλέον αφορά σε μία εξατομικευμένη προσέγγιση του κάθε ασθενούς, που θα λαμβάνει υπόψιν τους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιοτοξικότητας πριν την έναρξη της θεραπείας³. Με αυτό τον τρόπο γίνεται η διαστρωμάτωση καρδιοτοξικού κινδύνου (**Πίνακας 1**) σε 3 κατηγορίες (χαμηλού, μεσαίου και υψηλού κινδύνου), με βάση το καρδιαγγειακό προφίλ, δηλαδή τους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβάντων του κάθε ασθενούς, προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο, το είδος και τη δόση της θεραπείας που σχεδιάζεται να δοθεί. Είναι εντυπωσιακό, ότι και σε πληθυσμούς νεαρής ηλικίας το μέγεθος της επίδρασης των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου για καρδιακή ανεπάρκεια, όπως αρτηριακή υπέρταση, αντίσταση στην ινσουλίνη, παχυσαρκία, φαίνεται ότι ήταν αντίστοιχο ή ακόμη και μεγαλύτερο από αυτό της επίδρασης παραγόντων σχετιζόμενων με τη θεραπεία, όπως η δόση των ανθρακυκλινών ή της ακτινοβολίας⁴. Παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου όπως ηλικία, στεφανιαία νόσος, διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, κολπική μαρμαρυγή, νεφρική ανεπάρκεια είναι επίσης οι επικρατέστεροι προγνωστικοί δείκτες μυοκαρδιοπάθειας σε μεγαλύτερες ηλικιακά γυναίκες (μέση ηλικία 74 χρόνια) μετά από θεραπεία με 'trastuzumab'⁵. Αν το ΚΕ κυμαίνεται σε οριακές τιμές (50-54%) πριν την έναρξη της θεραπείας, η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας αυξάνεται σημαντικά σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν ανθρακυκλίνες και 'trastuzumab'^{6,7}. Νεότερες στοχευμένες θεραπείες, όπως αναστολείς κινάσης της τυροσίνης VEGF (vascular endothelial growth factor), 2^{ns} και 3^{ns} γενιάς αναστολείς κινάσης της τυροσίνης Bcr-Abl για τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία, και αναστολείς πρωτεοσώματος (proteasome inhibitors) για το πολλαπλό μύλωμα σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας και άλλων μορφών καρδιοτοξικότητας.

3. Τεχνικές απεικόνισης για την ανίχνευση καρδιοτοξικότητας

A. Υπερηχοκαρδιογραφία

Η δύο διαστάσεων (2Δ) υπερηχοκαρδιογραφία είναι η πιο διαδεδομένη απεικονιστική μέθοδος για την εκτίμηση των ασθενών πριν, κατά τη διάρκεια και

Πίνακας 1: Εκτίμηση καρδιοτοξικού κινδύνου.

Παράγοντες που σχετίζονται με τη θεραπεία	Παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή
Χαμηλός κίνδυνος καρδιοτοξικότητας <ul style="list-style-type: none"> Χαμηλή δόση ανθρακυκλίνης (π.χ. 'doxorubicin' <200mg/m², 'epirubicin' <300 mg/m²), λιποσωματικές μορφές 'Trastuzumab' χωρίς ανθρακυκλίνη 	<ul style="list-style-type: none"> Ηλικία >18 και <50 ετών
Μέτριος κίνδυνος καρδιοτοξικότητας <ul style="list-style-type: none"> Μέτρια δόση ανθρακυκλίνης ('doxorubicin' 200-400mg/m², 'epirubicin' 300-600 mg/m²) Ανθρακυκλίνη και στη συνέχεια χορήγηση 'trastuzumab' VEGF αναστολείς κινάσης της τυροσίνης 2^{ης} και 3^{ης} γενιάς αναστολείς κινάσης της τυροσίνης Bcr-Abl Αναστολείς πρωτεοσωμάτος Συνδυασμός αναστολέων σημείου ελέγχου ανοσοποιητικού 	<ul style="list-style-type: none"> Ηλικία 50-64 έτη 1-2 παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, κάπνισμα
Υψηλός κίνδυνος καρδιοτοξικότητας <ul style="list-style-type: none"> Ταυτόχρονη θεραπεία με ανθρακυκλίνη και 'trastuzumab' Υψηλή δόση ανθρακυκλίνης ('doxorubicin' ≥400mg/m², 'epirubicin' ≥600 mg/m²) Μέτρια δόση ανθρακυκλίνης και ακτινοβολήση του θώρακα αριστερά Αυξημένα επίπεδα τροπονίνης μετά από χορήγηση ανθρακυκλίνης και πριν την έναρξη HER-στοχευμένου παράγοντα Υψηλής δόσης ακτινοθεραπεία κεντρικά στο θώρακα (και στην περιοχή της καρδιάς) με πεδίο ακτινοβολίας ≥30 Gy VEGF αναστολείς κινάσης της τυροσίνης μετά από θεραπεία με ανθρακυκλίνη 	<ul style="list-style-type: none"> Ηλικία ≥65 ετών >2 παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία, κάπνισμα Διαβήτης Υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο: ΣΝ, ΠΑΝ, ΚΜΘ, σοβαρή ΒΝ, ΚΑ Ελαττωμένο ή οριακό ΚΕ (50-54%) πριν τη θεραπεία του καρκίνου Θεραπεία για καρκίνο στο παρελθόν

μετά το τέλος δυνητικά καρδιοτοξικής θεραπείας⁸. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην ευρεία διαθεσιμότητα, αναπαραγωγικότητα, πολυλειτουργικότητα, έλλειψη έκθεσης σε ακτινοβολία και ασφάλεια της μεθόδου. Η υπερηχοκαρδιογραφία επιτρέπει την εκτίμηση των διαστάσεων της αριστερής (ΑΚ) και της δεξιάς κοιλίας (ΔΚ), των όγκων και της λειτουργικότητας των καρδιακών κοιλοτήτων, αλλά ανιχνεύει και τη βαλβιδική, περικαρδιακή παθολογία όπως και την παθολογία των μεγάλων αγγείων⁹. Περιορισμός της μεθόδου αποτελεί η χρονική μεταβλητότητα, που κυμαίνεται σε

ποσοστά 8-10%, όσον αφορά στη διαδιάστατη (2Δ) απεικόνιση¹⁰. Το μειονέκτημα αυτό μπορεί να αντιμετωπισθεί με τη χρήση της υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης, ειδικά σε άτομα με χαμηλής ποιότητας ακουστικά παράθυρα¹¹. Η τρισδιάστατη (3Δ) απεικόνιση επίσης βελτιώνει σημαντικά την ακρίβεια και την αναπαραγωγικότητα, αλλά μπορεί να μην είναι εύκολα διαθέσιμη σε όλα τα εργαστήρια. Όμως, ο υπολογισμός του 3Δ ΚΕ, όπως προτείνεται και από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία¹², παρουσιάζει σαφώς μεγαλύτερη ακρίβεια αλλά και μεγαλύτερη

συσχέτιση με το ΚΕ, που υπολογίζεται με τη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς (ΜΤΚ)^{13,14}. Κι αυτό γιατί, κατά τον υπολογισμό του ΚΕ με τη 3Δ υπερηχοκαρδιογραφία, τα πιθανά λάθη της 2Δ απεικόνισης, που σχετίζονται με γεωμετρικές προσεγγίσεις, τομές κομμένες (foreshortened) ή υποβέλτιστες κορυφαίες τομές 2 ή 3 κοιλοτήτων, αποφεύγονται. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί, ότι η 3Δ τιμή του ΚΕ ιδιαίτερα, είναι περισσότερο ακριβής, σε σύγκριση με τη 2Δ, όταν υπολογίζεται ειδικά για τιμές του ΚΕ <50%¹⁰, που συνήθως χρησιμοποιείται ως κατώτατη τιμή-όριο. Συγκεκριμένα, σε ΚΕ<50% αποφασίζεται πιο ενδελεχής παρακολούθηση του ασθενούς, με χορήγηση καρδιοπροφυλακτικής αγωγής για την αντιμετώπιση της καρδιοτοξικότητας, και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να αποφασισθεί και η διακοπή της χημειοθεραπείας. Γενικότερα, η 3Δ υπερηχοκαρδιογραφία συστήνεται ως η απεικονιστική μέθοδος εκλογής και από την ευρωπαϊκή αλλά και την αμερικανική εταιρεία υπερηχοκαρδιογραφίας για την παρακολούθηση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας και την ανίχνευση καρδιοτοξικότητας στους ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή για τη θεραπεία του καρκίνου¹⁶. Όλες οι μετρήσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται αφού προηγηθεί κάθε φορά η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης,

Επιπρόσθετα, για κάποιους ασθενείς που λαμβάνουν ανθρακυκλίνες, ενώ η συστολική λειτουργία μπορεί να έχει επηρεαστεί, το ΚΕ μπορεί ακόμη να κυμαίνεται σε φυσιολογικά επίπεδα¹⁷⁻¹⁹. Σε αυτό το σημείο, τα τελευταία χρόνια η 'speckle tracking' (ST) υπερηχοκαρδιογραφία (strain) έχει προταθεί για την ανίχνευση της υποκλινικής δυσλειτουργίας της ΑΚ, λόγω της μεγαλύτερης ευαισθησίας της μεθόδου. Επίσης, εξαρτάται λιγότερο από τις μεταβολές του όγκου, σε σύγκριση με το ΚΕ, γεγονός που σημαίνει ότι παρουσιάζει μεγαλύτερη προγνωστική αξία. Σε μία μελέτη 81 γυναικών, που έλαβαν ανθρακυκλίνες και 'trastuzumab', ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης φάνηκε ότι ήταν η μεταβολή του 'strain' στο συνολικό επιμήκη άξονα [global longitudinal strain (GLS)], σε σύγκριση με το ΚΕ. Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε, ότι η μείωση του GLS σε τιμή 11% ήταν το βέλτιστο κατώτερο όριο με ευαισθησία 65% και η ειδικότητα 94% για την ύπαρξη καρδιοτοξικότητας²⁰. Το strain έχει ήδη διερευνηθεί σε μελέτες με περισσότερα από 700 άτομα που έλαβαν καρδιοτοξικούς παράγο-

ντες, με πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα, όσον αφορά στη δυνατότητα ανίχνευσης υποκείμενης δυσλειτουργίας της ΑΚ²⁰⁻²⁶. Πρόσφατα ολοκληρώθηκε η μελέτη SUCCOUR, όπου διαπιστώθηκε, μετά από παρακολούθηση ενός έτους, σε 331 άτομα που έλαβαν ανθρακυκλίνες, ότι το GLS σχετίζεται με συχνότερη χρήση καρδιοπροστατευτικής αγωγής (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και β-αναστολείς), μικρότερη μείωση του ΚΕ και χαμηλότερη επίπτωση καρδιακής δυσλειτουργίας σχετιζόμενης με τη θεραπεία του καρκίνου²⁷. Με βάση αυτά τα δεδομένα, συστηματικοί υπολογισμοί του GLS συστήνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας του καρκίνου¹¹. Ιδανικά, οι μετρήσεις αυτές πρέπει να συγκρίνονται με την αρχική (baseline) εκτίμησή του. Ελάττωση του GLS <8% από την αρχική τιμή δεν φαίνεται να είναι κλινικά σημαντική, ενώ μείωση >15% θεωρείται παθολογική και ενδεικτική, όσον αφορά στην πρόγνωση ανάπτυξης καρδιοτοξικότητας¹¹. Αν δεν υπάρχει 'baseline' τιμή αναφοράς πριν την έναρξη της θεραπείας για το GLS, μία απόλυτη τιμή <-19% είναι επίσης ενδεικτική εμφάνισης καρδιοτοξικότητας. Οποσδήποτε η παρακολούθηση υπερηχοκαρδιογραφικά του ασθενούς από την έναρξη, κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της χημειοθεραπείας πρέπει να γίνεται στο ίδιο μηχάνημα, με το ίδιο λογισμικό (software), ιδανικά ακόμη από τον ίδιο υπερηχοκαρδιογραφιστή, με στόχο τη μείωση της μεταβλητότητας των μετρήσεων μεταξύ διαφορετικών εξεταστών ή και του ίδιου εξεταστή (inter και intra observer variability). Επιπλέον, εάν δεν υπάρχει η δυνατότητα υπολογισμού του GLS, τότε θα πρέπει να υπολογίζεται η ταχύτητα κατά τη συστολή στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα και στο πλάγιο τοίχωμα (S') με το 'tissue doppler imaging' (TDI) ή το 'mitral annular plane systolic excursion' (MAPSE)²⁵.

B. Απεικόνιση με ραδιοουκλεσιδία

Οι οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας (American Society of Clinical Oncology-ASCO), όπως και η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (European Society of Cardiology-ESC) συστήνουν τη μέθοδο MUGA (multiple gated acquisition) για την εκτίμηση του ΚΕ, όταν αυτή δεν είναι δυνατή με την υπερηχοκαρδιογραφία ή τη μαγνητική τομογραφία καρδιάς (ΜΤΚ). Η μέθοδος MUGA, χρησιμοποιώντας

το τεχνητίο-99m, σημαδεύει τα ερυθρά αιμοσφαίρια και εκτιμά την καρδιακή λειτουργία με μεγάλη ακρίβεια¹². Περιορισμός της μεθόδου είναι η έκθεση στην ακτινοβολία της τάξης των 5-10 mSV, αποτελώντας σημαντικό μειονέκτημα για τον παιδιατρικό πληθυσμό, όπως και για τους ασθενείς εκείνους που επιβάλλεται να ακτινοβοληθούν επιπλέον, ως μέρος της θεραπείας τους για τον καρκίνο²⁶. Το τελευταίο ισχύει ως περιορισμός και για τη χρήση του σπινθηρογραφήματος, το οποίο είναι χρήσιμο για την πρώιμη ανίχνευση καρδιοτοξικότητας από ανθρακυκλίνες, με χαμηλή όμως ευαισθησία (53%)²⁷. Επιπρόσθετα, η τομογραφία που χρησιμοποιεί την εκπομπή ποζιτρονίων (PET) είναι η βέλτιστη τεχνική για την εκτίμηση του μεταβολισμού και της διέγερσης του μυοκαρδίου, γεγονός που οφείλεται στην υψηλή χρονική και χωροταξική ανάλυση όπως και στην υψηλή ευαισθησία και ακρίβεια²⁸. Όμως, υπάρχει περιορισμένος αριθμός κλινικών μελετών του PET στην παρακολούθηση ασθενών για ανίχνευση καρδιοτοξικότητας. Σήμερα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση μυοκαρδίτιδας-σχετιζόμενης με τους αναστολείς σημείου ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος [Immune Checkpoint Inhibitors (ICI)], στις περιπτώσεις που η ΜΤΚ δεν είναι διαθέσιμη ή αντενδείκνυται ή παρουσιάζει διαφορούμενα αποτελέσματα²⁹. Επίσης, έχει ένδειξη, όταν ένας συγκεκριμένος δείκτης ανίχνευσης μπορεί να οδηγήσει στην ανίχνευση καρδιακών μεταστάσεων, όπως, για παράδειγμα, η ραδιοσημαινόμενη οκτρεοτίδη για μετάσταση καρδιακού καρκινοειδούς³⁰.

Γ. Αξονική τομογραφία

Η θεραπεία με ακτινοβολία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου. Η αξονική στεφανιογραφία σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin, που ακτινοβολήθηκαν στο μεσοθωράκιο, ανέδειξε 7 φορές μεγαλύτερη επίπτωση στεφανιαίας νόσου³⁰. Η παθολογία αυτή αφορούσε κυρίως στο στέλεχος και τον πρόσθιο κατιόντα, που λόγω ανατομίας εκτίθενται περισσότερο στην ακτινοβολία. Η τελευταία φαίνεται ότι προκαλεί μία διαδικασία φλεγμονής στο αρτηριακό τοίχωμα, οδηγώντας προοδευτικά σε πάχυνση και αθηροσκλήρωση³¹. Λόγω αυτής της διαδικασίας, η αξονική στεφανιογραφία μπορεί να χρησιμοποιη-

θεί για την εκτίμηση και τυχούσας παθολογίας των καρωτίδων, των υποκλείδιων αρτηριών ή της αορτής, που οφείλεται στην ακτινοθεραπεία³². Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει ο έλεγχος για την αντικατάσταση πορσελανοειδούς αορτής, εύρημα που παρατηρείται σε ασθενείς μέχρι και 10-20 χρόνια μετά την ακτινοθεραπεία³³. Η αξονική τομογραφία μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο του περικαρδίου για πιθανή παρουσία συλλογής ή άλλης παθολογίας που σχετίζεται με τη θεραπεία του καρκίνου, κυρίως πάλι με την ακτινοβολία.

Η στεφανιαία νόσος-σχετιζόμενη με την ακτινοβολία παρατηρείται 5 χρόνια μετά το πέρας της θεραπείας³⁴. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν μεγαλύτερη πρόοδο προϋπάρχουσας στεφανιαίας νόσου^{35,36}, καταδεικνύοντας πιθανή ανάγκη για πιο πρώιμη και επιθετική προσέγγιση μεγαλύτερων σε ηλικία ασθενών, με γνωστή στεφανιαία νόσο ή με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο ρόλος της παρακολούθησης με αξονική στεφανιογραφία έχει προταθεί. Στο γενικό πληθυσμό, όσον αφορά στα άτομα που έχουν επιβιώσει μετά από ακτινοθεραπεία, η αξιοπιστία της αξονικής στεφανιογραφίας και του σκορ ασβεστίου στη διάγνωση σημαντικής στεφανιαίας νόσου είναι υψηλή και χαρακτηρίζεται από σημαντική αρνητική προγνωστική αξία³⁷⁻³⁹. Όμως, η χρονική στιγμή που πρέπει να γίνεται η αξονική στεφανιογραφία σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με καρκίνο, που έχουν ακτινοβοληθεί με υψηλή δόση ακτινοβολίας στην περιοχή του θώρακα, είναι άγνωστη και χρειάζεται περαιτέρω μελέτη.

Δ. Μαγνητική τομογραφία

Η ΜΤΚ είναι η βέλτιστη μέθοδος απεικόνισης για την ανίχνευση καρδιοτοξικότητας με πλεονεκτήματα την ακρίβεια, την αναπαραγωγιμότητα και την ικανότητα να ανιχνεύσει και υποκλινική καρδιακή δυσλειτουργία^{12,40}. Η ΜΤΚ δεν επιβαρύνει τον ασθενή με ακτινοβολία, είναι ιδιαίτερα χρήσιμη ως απεικονιστική μέθοδος σε παχύσαρκα άτομα, με υποβέλτιστης ποιότητας ακουστικά παράθυρα. Η καθυστερημένη πρόσληψη γαδολινίου χρησιμοποιείται για την ανίχνευση μυοκαρδιακής ίνωσης.

Πρέπει να επισημανθεί, ότι η 2Δ υπερηχοκαρδιογραφία, συγκριτικά με τη ΜΤΚ, παρουσιάζει ευαι-

σθησία 25% και συχνότητα 75% λανθασμένα αρνητικής διάγνωσης, όταν το ΚΕ<50%¹⁵, οπότε η ΜΤΚ ανιχνεύει με μεγαλύτερη ακρίβεια μυοκαρδιοπάθειες που υποδιαγιγνώσκονται με τη 2Δ υπερηχοκαρδιογραφία. Αντιθέτως, η 3Δ υπερηχοκαρδιογραφία παρουσιάζει εξαιρετική συσχέτιση-αντιστοιχία στην εκτίμηση του ΚΕ, σε σύγκριση με τη ΜΤΚ⁴¹. Επομένως, η ΜΤΚ ή η 3Δ υπερηχοκαρδιογραφία θα πρέπει να χρησιμοποιούνται προκειμένου να επανελεγχθεί ΚΕ, που υπολογίζεται μεταξύ των τιμών 50-59% με τη 2Δ υπερηχοκαρδιογραφία, σε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία για καρκίνο, καθώς η τιμή 50% παραμένει το κατώτερο όριο που ο ογκολόγος λαμβάνει υπόψιν του, προκειμένου να αποφασίσει τη συνέχιση ή όχι της θεραπείας κατά του καρκίνου⁴². Βέβαια, μερικές φορές, η διενέργεια 2Δ ή 3Δ υπερηχοκαρδιογραφίας είναι αρκετά απαιτητική, ειδικά σε ασθενείς με καρκίνο μαστού, λόγω της διήθησης της περιοχής από τον όγκο ή της μαστεκτομής ή της τοποθέτησης εμφυτευμάτων. Η χορήγηση μέσου ηχοαντίθεσης σε αυτές τις περιπτώσεις είναι απαραίτητη για τη διάγνωση, όμως, στην περίπτωση που και πάλι υπάρχει αμφιβολία, η διενέργεια ΜΤΚ είναι τότε απαραίτητη.

Οι περιορισμοί στη χρήση της είναι ότι πραγματοποιείται με περιορισμούς σε ασθενείς με εμφυτευσιμες συσκευές στην καρδιά (ανάλογα τη συσκευή), η κλειστοφοβία, η περιορισμένη διαθεσιμότητα (ειδικά στην Ελλάδα) και το πολύ υψηλό κόστος, σε σύγκριση με την υπερηχοκαρδιογραφία, που ουσιαστικά απαγορεύει τη χρήση της σε επίπεδο ρουτίνας. Όμως, πρόσφατα στοιχεία δείχνουν, ότι τα σύγχρονα διαγνωστικά πλεονεκτήματα της ΜΤΚ μπορεί πιθανώς να είναι οι πρωιμότεροι δείκτες μυοκαρδιακής βλάβης προκαλούμενης από ανθρακυκλίνες⁴³. Επιπρόσθετα, η ΜΤΚ είναι ιδιαίτερα σημαντική για ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν ΙC1 και παρουσιάζουν συμπτώματα από την καρδιά, αρρυθμίες ή αύξηση των επιπέδων τροπονίνης και υπάρχει υποψία υποκείμενης μυοκαρδίτιδας από τους προαναφερόμενους παράγοντες⁴⁴. Επίσης, η ΜΤΚ είναι μία εξαιρετική μέθοδος για την περιεκτική εκτίμηση νόσων του περικαρδίου, καρδιακών μαζών, διηθητικών παθήσεων (αμυλοείδωση) ή παθήσεων εναπόθεσης υλικού^{45,46}.

4. Στρατηγικές παρακολούθησης των ασθενών

Για την πρώιμη διάγνωση της καρδιοτοξικότητας, μία σωστή στρατηγική περιλαμβάνει έλεγχο των βι-

οδεικτών και εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας με την κατάλληλη απεικονιστική μέθοδο πριν την έναρξη οποιασδήποτε θεραπείας για την αντιμετώπιση του καρκίνου (baseline εκτίμηση), κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε τακτά χρονικά διαστήματα και μετά την ολοκλήρωση αυτής.

A. Εκτίμηση πριν την έναρξη της θεραπείας (baseline)

Η αρχική εκτίμηση καρδιολογικά είναι πολύ σημαντική και χρειάζεται να καθορισθεί το περιεχόμενό της για τον κάθε ασθενή. Θα πρέπει να γίνεται σε όλα εκείνα τα άτομα που πρόκειται να λάβουν κάποιο χημειοθεραπευτικό παράγοντα, ακόμη και παράγοντα χωρίς τεκμηριωμένη μέχρι σήμερα καρδιοτοξικότητα, καθώς νέες χημειοθεραπευτικές ουσίες εισάγονται συνεχώς στη θεραπεία του καρκίνου, για τις οποίες δεν έχουμε καθόλου στοιχεία. Ο εξατομικευμένος κίνδυνος καρδιοτοξικότητας (διαστρωμάτωση κινδύνου) του κάθε ασθενούς, που πρόκειται να ξεκινήσει θεραπεία για τον καρκίνο, θα πρέπει να προσδιορίζεται³ (**Πίνακας 1**) πριν την έναρξη της θεραπείας, όπως υπογραμμίστηκε και παραπάνω, καθώς θα είναι κι αυτός που θα καθορίσει και την περαιτέρω παρακολούθηση σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας και μετά την ολοκλήρωση αυτής. Μάλιστα, το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Καρδιο-ογκολογίας (European Council of Cardio-oncology) σε συνεργασία με τη διεθνή εταιρεία καρδιο-ογκολογίας έχουν προτείνει φόρμες που μπορούν να συμπληρωθούν από τον ογκολόγο ή τον καρδιολόγο για συγκεκριμένες κατηγορίες χημειοθεραπευτικών παραγόντων, δηλαδή τις ανθρακυκλίνες, HER2-στοχευμένους παράγοντες, αναστολείς κινάσης της τυροσίνης VEGF, αναστολείς κινάσης της τυροσίνης Bcr-Abl, αναστολείς πρωτεώματος, αναστολείς RAF και MEK και παράγοντες καταστολής των ανδρογόνων⁴⁷ για την πιο λεπτομερή διαστρωμάτωση κινδύνου. Απεικονιστικά συστήνεται η 3Δ υπερηχοκαρδιογραφία και ο υπολογισμός του GLS, όπου ακόμη κι αν δεν είναι εφικτά τα βέλτιστα ακουστικά παράθυρα αυτό δεν είναι απαγορευτικό για τη χρήση των μεθόδων, καθώς κατά τη διάρκεια της θεραπείας στην παρακολούθηση του ασθενούς σημασία έχουν οι μεταβολές του 3Δ ΚΕ και/ή του GLS από τις αρχικές τιμές. Η πραγματοποίηση ΜΤΚ στη 'baseline' εκτίμηση του ασθενούς συστήνεται στην

περίπτωση πολύ χαμηλής ποιότητας ακουστικών παραθύρων στο διαθωρακικό υπέρηχο ή σε οριακή τιμή του ΚΕ ή σε περίπτωση αντιφατικών μετρήσεων του ΚΕ κατά τη συστηματική παρακολούθηση. Επίσης, υπολογισμός των βιοδεικτών, όπως των νατριουρητικών πεπτιδίων και της τροπονίνης, θα πρέπει να διεξάγεται ιδανικά πριν την έναρξη της θεραπείας του καρκίνου⁴⁸. Σε ασθενείς που υπάρχει η υποψία στηθάγχης, η διενέργεια δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας (stress echo) ή σπινθηρογραφήματος του μυοκαρδίου (SPECT) συστήνεται προκειμένου να διαγνωσθεί η παρουσία και η έκταση στεφανιαίας νόσου πριν την έναρξη της θεραπείας του καρκίνου.

B. Κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας

Στην παρούσα φάση, για τη συστηματική παρακολούθηση των ασθενών που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία, χρησιμοποιείται πιο συχνά το ΚΕ. Η συχνότητα καθορίζεται με βάση τη διαστρωμά-

τωση κινδύνου (χαμηλού, μέτριου, υψηλού) και το χημειοθεραπευτικό παράγοντα. Προτείνονται, πλέον συγκεκριμένα πρωτόκολλα υπερηχοκαρδιογραφικής παρακολούθησης, όπως για τη θεραπεία με ανθρακυκλίνη σε ασθενή υψηλού κινδύνου συστήνεται υπέρηχος σε κάθε 2 κύκλους και μετά σε κάθε κύκλο αφού ολοκληρωθεί θεραπεία συνολικής δόσης >240 mg/m². Επανεκτίμηση συστήνεται στους 6, 12 μήνες και κάθε χρόνο για τα πρώτα 2-3 χρόνια μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας και κάθε 3-5 χρόνια εφ' όρου ζωής (**Πίνακας 2**). Στην περίπτωση των HER2-στοχευμένων παραγόντων και ασθενών υψηλού κινδύνου, η παρακολούθηση περιλαμβάνει επανεκτίμηση σε κάθε 2 κύκλους κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών της θεραπείας και στη συνέχεια σε κάθε 3 κύκλους. Μετά το τέλος της θεραπείας στους 3 και 12 μήνες (**Πίνακας 3**). Επιπρόσθετης αξίας, όπως προαναφέρθηκε, για την έγκαιρη έναρξη καρδιοπροφυλακτικής αγωγής μέσω της πρώιμης ανίχνευσης υποκλινικής δυσλειτουργίας της ΑΚ, είναι μαζί με τον υπολογισμό του ΚΕ να γίνεται και ο προσδιορισμός

Πίνακας 2: Υπερηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με ανθρακυκλίνες.

Κίνδυνος Καρδιοτοξικότητας	Κατά τη διάρκεια της θεραπείας	Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας
Χαμηλός	<ul style="list-style-type: none"> Υπέρηχος αναφοράς Μετά την ολοκλήρωση θεραπείας με 'doxorubicin' ή αναλόγου, συνολικής δόσης 240 mg/m² Σε κάθε πρόσθετους 2 κύκλους ή πρόσθετη δόση 100 mg/m² μετά τα 240 mg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> 12 μήνες μετά τον τελευταίο κύκλο της θεραπείας 5 χρόνια μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας
Μέτριος	<ul style="list-style-type: none"> Υπέρηχος αναφοράς Μετά την ολοκλήρωση του 50% της προβλεπόμενης συνολικής δόσης ή σε κάθε 2 κύκλους (κατ' επιλογήν) Σε κάθε κύκλο μετά την ολοκλήρωση θεραπείας με 'doxorubicin' ή αναλόγου, συνολικής δόσης 240 mg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> 12 μήνες μετά τον τελευταίο κύκλο της θεραπείας 5 χρόνια μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας
Υψηλός	<ul style="list-style-type: none"> Υπέρηχος αναφοράς Σε κάθε 2 κύκλους Σε κάθε κύκλο μετά την ολοκλήρωση θεραπείας με 'doxorubicin' ή αναλόγου, συνολικής δόσης 240 mg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> 6 μήνες μετά τον τελευταίο κύκλο της θεραπείας 12 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας Κάθε χρόνο για τα πρώτα 2-3 χρόνια και μετά κάθε 3-5 χρόνια εφ' όρου ζωής

Πίνακας 3: Υπερηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με HER2-στοχευμένους παράγοντες.

Κίνδυνος Καρδιοτοξικότητας	Κατά τη διάρκεια της θεραπείας	Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας
Πρωτοπαθής HER2+ καρκίνος μαστού με νέο ανοσοτροποποιητικό παράγοντα ή 'trastuzumab'		
Χαμηλός	<ul style="list-style-type: none"> Υπέρηχος αναφοράς Κάθε 4 κύκλους 	<ul style="list-style-type: none"> Επιλεκτικά 6-12 μήνες μετά τον τελευταίο κύκλο
Μέτριος	<ul style="list-style-type: none"> Υπέρηχος αναφοράς Κάθε 3 κύκλους και μετά σε κάθε 4 κύκλους, αν δεν υπάρχει μεταβολή στους πρώτους 4 μήνες 	<ul style="list-style-type: none"> 6 μήνες μετά τον τελευταίο κύκλο της θεραπείας Επιλεκτικά 12 μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας
Υψηλός	<ul style="list-style-type: none"> Υπέρηχος αναφοράς Κάθε 2 κύκλους και μετά σε κάθε 3 κύκλους αν δεν υπάρχει μεταβολή στους πρώτους 3 μήνες 	<ul style="list-style-type: none"> 3 και 12 μήνες μετά τον τελευταίο κύκλο της θεραπείας Επιλεκτικά 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας
Μεταστατικός HER2+ καρκίνος μαστού ή καρκίνος στομάχου με μακράς διάρκειας HER2-στοχευμένες Θεραπείες		
Χαμηλός	<ul style="list-style-type: none"> Υπέρηχος αναφοράς Κάθε 4 κύκλους τον 1^ο χρόνο, κάθε 6 κύκλους το 2^ο χρόνο και μετά κάθε 6 μήνες 	Δεν προβλέπεται, εκτός εάν ο ασθενής είναι συμπτωματικός
Μέτριος	<ul style="list-style-type: none"> Υπέρηχος αναφοράς Κάθε 3 κύκλους τον 1^ο χρόνο και μετά εάν είναι σταθερός ο ασθενής κάθε 6 μήνες 	Δεν προβλέπεται, εκτός εάν ο ασθενής είναι συμπτωματικός
Υψηλός	<ul style="list-style-type: none"> Υπέρηχος αναφοράς Κάθε 2 ή 3 κύκλους τους πρώτους 3 μήνες, μετά κάθε 4 κύκλους τον 1^ο χρόνο και μετά πιο αραιά 	Δεν προβλέπεται, εκτός εάν ο ασθενής είναι συμπτωματικός

του GLS και η σύγκρισή τους ιδανικά με τις αρχικές τιμές. Επίσης, η προσθήκη παραμέτρων (όπως οι μετρήσεις με TDI) μέσω ενός πολυπαραγοντικού μοντέλου παρακολούθησης αυξάνει την ευαισθησία πρώιμης ανίχνευσης δυσλειτουργίας της ΑΚ^{49,50}.

Στην περίπτωση της ακτινοθεραπείας, η υπερηχοκαρδιογραφία είναι χρήσιμη για την εκτίμηση της ύπαρξης και της ποσοτικοποίησης περικαρδιακής συλλογής και την παρουσία περιοριστικής φυσιολογίας. Μυοκαρδιοπάθεια, που διαγιγνώσκεται υπερηχοκαρδιογραφικά με έκπτωση της λειτουργικότητας της ΑΚ και της ΔΚ, είναι αποτέλεσμα απώλειας μυοκαρδιακών κυττάρων και ίνωσης, προκαλούμενης από υψηλές δόσεις ακτινοβολίας στην περιοχή του θώρακα, ιδιαίτερα δόσεων $\geq 15\text{Gy}$ μεμονωμένα ή σε

συνδυασμό με χορήγηση ανθρακυκλίνης, που αυξάνει περισσότερο τον κίνδυνο καρδιοτοξικότητας. Επίσης, η υπερηχοκαρδιογραφία βοηθά στην έγκαιρη διάγνωση των βαλβιδοπαθειών που προκαλούνται από την ακτινοθεραπεία, με πάχυνση, ασβέστωση ή ίνωση και μείωση του μεγέθους των γλωχίνων, με επακόλουθο στένωση ή ανεπάρκεια της βαλβίδας. Τυπικά, βλάβη παρουσιάζεται στα βασικά και τα μεσαία τμήματα του δακτυλίου της μιτροειδούς βαλβίδας, στα 'tips' και τις 'commissures' του βαλβιδικού μηχανισμού. Η επίπτωση των βαλβιδοπαθειών, μετά από ακτινοθεραπεία, αυξάνει σημαντικά μετά τα 20 χρόνια, όμως, καθώς υπάρχει ισχυρή γραμμική συσχέτιση με τη δόση της ακτινοβολίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται υπερηχοκαρδιογραφικά συ-

σηματικά, κυρίως όσον αφορά στη μορφολογία και τη λειτουργικότητα των βαλβίδων. Ο εύλογος χρόνος για την πραγματοποίηση υπερηχοκαρδιογραφικού ελέγχου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς μπορεί να είναι τα 5 χρόνια για αυτούς που χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου και τα 10 χρόνια για τους υπόλοιπους και ο έλεγχος στη συνέχεια στην 5ετία, εάν δεν υπάρχουν παθολογικά ευρήματα³.

Συμπέρασμα

Η καρδιαγγειακή απεικόνιση παρουσιάζει σήμερα σημαντική πρόοδο στον ταχέως εξελισσόμενο χώρο της καρδιο-ογκολογίας, παρέχοντας υψηλής ευαισθησίας μεθόδους για την έγκαιρη διάγνωση της καρδιοτοξικότητας. Η μυοκαρδιακή παραμόρφωση και η τρισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία φαίνεται να αποτελούν τις βέλτιστες τεχνικές απεικόνισης χρονικών, δομικών και λειτουργικών μεταβολών της καρδιάς κατά τη διάρκεια της θεραπείας του καρκίνου. Η συχνότητα της υπερηχοκαρδιογραφικής παρακολούθησης βασίζεται στον εξατομικευμένο κίνδυνο καρδιοτοξικότητας, σε συνδυασμό με παρακολούθηση των καρδιακών βιοδεικτών και απαιτεί

συνδυασμένη εκτίμηση από την καρδιο-ογκολογική ομάδα. Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν ακόμη ενιαίες κατευθυντήριες οδηγίες από τις διεθνείς επιστημονικές εταιρείες για τη συχνότητα παρακολούθησης απεικονιστικά τουλάχιστον όλων των υπο-ομάδων των ογκολογικών ασθενών. Γι' αυτό το λόγο οι προτεινόμενοι μέχρι στιγμής, από την ευρωπαϊκή καρδιολογική εταιρεία, αλγόριθμοι-πρωτόκολλα παρακολούθησης κατά τη διάρκεια θεραπείας ιδιαίτερα με ανθρακυκλίνες και HER2-στοχευμένους παράγοντες είναι σημαντικό να χρησιμοποιούνται πλέον στην καθημερινή κλινική πράξη. Κάθε παθολογική απόκλιση (ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι συμπτωμάτων) θα πρέπει να οδηγεί σε μία πολυεπίπεδη συζήτηση του καρδιολόγου με τον ογκολόγο, με στόχο να επανακαθορισθεί το πλαίσιο παρακολούθησης, να εξετασθεί η περίπτωση έναρξης καρδιοπροστατευτικών φαρμάκων, καθώς και η πιθανότητα διακοπής ή τροποποίησης της αντινεοπλασματικής αγωγής, με στόχο την ολοκλήρωση της θεραπείας για τον καρκίνο χωρίς την εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών. ■

► ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, Paridon SM, Chin AJ, Rychik J, Hogarty AN, Cohen MI, Barber G, Rutkowski M, Kimball TR, Delaat C, Steinherz LJ, Zhao H. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol*. 2004;22(5):820-8.
2. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, Civelli M, Peccatori F, Martinelli G, Fiorentini C, Cipolla CM. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004 8;109(22):2749-54.
3. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, Farmakis D, Tocchetti CG, von Haehling S, Barberis V, Flachskampf FA, Čeponienė I, Haegler-Laube E, Suter T, Lapinskas T, Prasad S, de Boer RA, Wechalekar K, Anker MS, Iakobishvili Z, Bucciarelli-Ducci C, Schulz-Menger J, Cosyns B, Gaemperli O, Belenkov Y, Hulot JS, Galderisi M, Lancellotti P, Bax J, Marwick TH, Chioncel O, Jaarsma T, Mullens W, Piepoli M, Thum T, Heymans S, Mueller C, Moura B, Ruschitzka F, Zamorano JL, Rosano G, Coats AJS, Asteggiano R, Seferovic P, Edvardsen T, Lyon AR. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020 Sep;22(9):1504-1524.
4. Nolan MT, Marwick TH, Plana JC, Li Z, Ness KK, Joshi VM, Green DM, Robison LL, Hudson MM, Armstrong GT. Effect of traditional heart failure risk factors on myocardial dysfunction in adult survivors of childhood cancer. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1202–1203.
5. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000472.
6. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE Jr, Ewer MS, Rathi V, Fehrenbacher L, Brufsky A, Azar CA, Flynn PJ, Zapas JL, Polikoff J, Gross HM, Biggs DD, Atkins JN, Tan-Chiu E, Zheng P, Yothers G, Mamounas EP, Wolmark N. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 1;30(31):3792-9.
7. Wang L, Tan T, Halpern E, Neilan T, Francis S, Picard M, Fei H, Hochberg E, Abramson J, Weyman A, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Major Cardiac Events and the Value of Echocardiographic Evaluation in Patients Receiving Anthracycline-Based Chemotherapy. *Am J Cardiol*. 2015 Aug 1;116(3):442-6.
8. Haq MM, Legha SS, Choksi J, Hortobagyi GN, Benjamin RS, Ewer M, Ali M. Doxorubicin-induced congestive heart failure in adults. *Cancer*. 1985;56(6):1361-5.
9. Jenkins C, Moir S, Chan J, Rakhit D, Haluska B, Marwick TH. Left ventricular volume measurement with echocardiography: a comparison of left ventricular opacification, three-dimensional echocardiography, or both with magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2009;30(1):98–106.

10. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, Srivastava D, Green DM, Ness KK, Daniel Donovan F, Metzger ML, Arevalo A, Durand JB, Joshi V, Hudson MM, Robison LL, Flamm SD. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2012;30(23):2876–84.
11. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhães A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(10):1063–93.
12. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM; ESC Scientific Document Group 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). *European Heart J*. 2016;37(36):2768–801.
13. Jenkins C, Chan J, Hanekom L, Marwick TH. Accuracy and feasibility of online 3-dimensional echocardiography for measurement of left ventricular parameters. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(9):1119–28.
14. Fazio S, Palmieri EA, Ferravante B, Bonè F, Biondi B, Saccà L. Doxorubicin-induced cardiomyopathy treated with carvedilol. *Clin Cardiol*. 1998;21(10):777-9.
15. Noori A, Lindenfeld J, Wolfel E, Ferguson D, Bristow MR, Lowes BD. Beta-blockade in adriamycin-induced cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2000;6(2):115-9.
16. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol*. 2002;13(5):699-709.
17. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(5):493-8.
18. Ho E, Brown A, Barrett P, Morgan RB, King G, Kennedy MJ, Murphy RT. Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart*. 2010;96(9):701–7.
19. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, Gosavi S, Carver JR, Wieggers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*. 2011;107(9):1375–80.
20. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T, Tian G, Kirkpatrick ID, Singal PK, Krahn M, Grenier D, Jassal DS. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J American Coll Cardiol*. 2011;57(22):2263–70.
21. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wieggers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(5):596–603.
22. Stoodley PW, Richards DA, Boyd A, Hui R, Harnett PR, Meikle SR, Byth K, Stuart K, Clarke JL, Thomas L. Left ventricular systolic function in HER2/neu negative breast cancer patients treated with anthracycline chemotherapy: a comparative analysis of left ventricular ejection fraction and myocardial strain imaging over 12 months. *Eur J Cancer*. 2013;49(16):3396–403.
23. Fei HW, Ali MT, Tan TC, Cheng KH, Salama L, Hua L, Zeng X, Halpern EF, Taghian A, MacDonald SM, Scherrer-Crosbie M. Left ventricular global longitudinal strain in HER-2 + breast cancer patients treated with anthracyclines and trastuzumab who develop cardiotoxicity is associated with subsequent recovery of left ventricular ejection fraction. *Echocardiography*. 2016;33(4):519–26.
24. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, Aakhus S, Miyazaki S, Shirazi M, Galderisi M, Marwick TH; SUCCOUR Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Feb 2;77(4):392-401.
25. Di Lisi D, Bonura F, Maccaione F, Cuttitta F, Peritore A, Meschisi M, Novo G, D'Alessandro N, Novo S. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of the conventional echocardiography and the tissue Doppler. *Minerva Cardioangiol*. 2011;59(4):301-8.
26. Fred A. Mettler, Jr, Walter Huda, Terry T. Yoshizumi, Mahadevappa Mahesh. Effective Doses in Radiology and Diagnostic Nuclear Medicine: A Catalog. *Radiology*, 2008;248:254-263.
27. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, Sager P, D'Souza A, Manatunga A, Schwartz PE, Berger HJ, Setaro J, Surkin L. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *A m J Med*. 1987;82(6):1109-18.
28. Sourdou J, Lager F, Viel T, Balvay D, Moorhouse R, Bennana E, Renault G, Tharaux PL, Dhaun N, Tavitian B. Cardiac Metabolic Deregulation Induced by the Tyrosine Kinase Receptor Inhibitor Sunitinib is rescued by Endothelin Receptor Antagonism. *Theranostics* 2017;7(11):2757-74.
29. Soufer A, Liu C, Henry ML, Baldassarre LA. Nuclear cardiology in the context of multimodality imaging to detect cardiac toxicity from cancer therapeutics: Established and emerging methods. *J Nucl Cardiol*. 2020;27(4):1210-24.
30. Oberg K, Eriksson B. Nuclear medicine in the detection, staging and treatment of gastrointestinal carcinoid tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19(2):265-76.
31. Kupeli S, Hazirolan T, Varan A, Akata D, Alehan D, Hayran M, Besim A, Büyükpamukçu M. Evaluation of coronary artery disease by computed tomography angiography in patients treated for childhood Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):1025-30.
32. Aoki S, Hayashi N, Abe O, Shirouzu I, Ishigame K, Okubo T, Nakagawa K, Ohtomo K, Araki T. Radiation induced arteritis: thickened wall with prominent enhancement on cranial MR images report of five cases and comparison with 18 cases of Moyamoya disease. *Radiology*. 2002;223(3):683-8.
33. Rajiah P. CT and MRI in the evaluation of thoracic aortic diseases. *Int J Vasc Med*. 2013;2013:797189.
34. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging:

- a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1475-1497.
35. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, Krol AD, Petersen EJ, Rae-maekers JM, Kok WE, Aleman BM, van Leeuwen FE. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med* 2015;175:1007 – 1017.
 36. Girinsky T, M'Kacher R, Lessard N, Koscielny S, Elfassy E, Raoux F, Carde P, Santos MD, Margainaud JP, Sabatier L, Ghalibafian M, Paul JF. Prospective coronary heart disease screening in asymptomatic Hodgkin lymphoma patients using coronary computed tomography angiography: results and risk factor analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:59 – 66.
 37. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, Jensen MB, Nisbet A, Peto R, Rahimi K, Taylor C, Hall P. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987 – 998.
 38. Daniels LA, Krol AD, de Graaf MA, Scholte AJ, Van't Veer MB, Putter H, de Roos A, Schalijs MJ, Creutzberg CL. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation in Hodgkin lymphoma survivors: phase II study of indication and acceptance. *Ann Oncol* 2014;25:1198 – 1203.
 39. Meijboom WB, van Mieghem CA, Mollet NR, Pugliese F, Weustink AC, van Pelt N, Cademartiri F, Nieman K, Boersma E, de Jaegere P, Krestin GP, de Feyter PJ. 64-Slice computed tomography coronary angiography in patients with high, intermediate, or low pretest probability of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1469 – 1475.
 40. Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, Flather M, Forbes J, Hunter A, Lewis S, MacLean S, Mills NL, Norrie J, Roditi G, Shah AS, Timmis AD, van Beek EJ, Williams MC; SCOT-HEART Investigators. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018;379:924-933.
 41. Armenian SH, Lacchetti C, Lenihan D. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract*. 2017;13:270-275.
 42. Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, Lytwyn M, Golian M, Fang T, Summers AR, Singal PK, Barac I, Kirkpatrick ID, Jassal DS. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2010;28(21):3429-36.
 43. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, Criscitiello C, Goldhirsch A, Cipolla C, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23(Suppl 7):155-66.
 44. Galan-Arriola C, Lobo M, Vilchez-Tschischke JP, Lopez GJ, de Molina-Iracheta A, Perez-Martinez C, Aguero J, Fernandez-Jimenez R, Martin-Garcia A, Oliver E, Villena-Gutierrez R, Pizarro G, Sanchez PL, Fuster V, Sanchez-Gonzalez J, Ibanez B. Serial magnetic resonance imaging to identify early stages of anthracycline-induced cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:779 – 791.
 45. Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE, Wiviott SD, Ederhy S, Cohen A, Stewart GC, Choueiri TK, Di Carli M, Allenbach Y, Kumbhani DJ, Heinzerling L, Amiri-Kordestani L, Lyon AR, Thavendiranathan P, Padera R, Lichtman A, Liu PP, Johnson DB, Moslehi J. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics: proposed case definitions for emerging clinical syndromes in cardio-oncology. *Circulation* 2019;140:80 – 91.
 46. Lee SP, Park JB, Kim HK, Kim YJ, Grogan M, Sohn DW. Contemporary imaging diagnosis of cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Imaging* 2019;27:1 – 10.
 47. Mousavi N, Cheezum MK, Aghayev A, Padera R, Vita T, Steigner M, Hulten E, Bittencourt MS, Dorbala S, Di Carli MF, Kwong RY, Dunne R, Blankstein R. Assessment of cardiac masses by cardiac magnetic resonance imaging: histological correlation and clinical outcomes. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e007829.
 48. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Moslehi JJ, Groarke JD, Bergler-Klein J, Khoo V, Tan LL, Anker MS, von Haehling S, Maack C, Pudil R, Barac A, Thavendiranathan P, Ky B, Neilan TG, Belenkov Y, Rosen SD, Iakobishvili Z, Sverdlow AL, Hajjar LA, Macedo AVS, Manisty C, Ciardiello F, Farmakis D, de Boer RA, Skouri H, Suter TM, Cardinale D, Witteles RM, Fradley MG, Herrmann J, Cornell RF, Wechelaker A, Mauro MJ, Milojkovic D, de Lavallade H, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic PM, Chioncel O, Thum T, Bauersachs J, Andres MS, Wright DJ, López-Fernández T, Plummer C, Lenihan D. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020 Nov;22(11):1945-1960.
 49. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, Barac A, Stanway S, Moslehi J, Suter TM, Ky B, Štěrba M, Cardinale D, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Farmakis D, Bergler-Klein J, Anker MS, Von Haehling S, Belenkov Y, Iakobishvili Z, Maack C, Ciardiello F, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic P, Lainscak M, Piepoli MF, Chioncel O, Bax J, Hulot JS, Skouri H, Hägler-Laube ES, Asteggiano R, Fernandez TL, de Boer RA, Lyon AR. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020 Nov;22(11):1966-1983.
 50. Putt M, Hahn VS, Januzzi JL, Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Picard MH, Carver JR, Halpern EF, Kuter I, Passeri J, Cohen V, Banchs J, Martin RP, Gerszten RE, Scherrer-Crosbie M, Ky B. Longitudinal changes in multiple biomarkers are associated with cardiotoxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *Clin Chem*. 2015;61(9):1164-72.
 51. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL Jr, Sebag IA, Plana JC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wiegers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):809-16.