Original Article

Perfusion Distribution Changes in Gated-SPECT Myocardial Perfusion Imaging after Chemotherapy in Patients with Breast Cancer

10.66224/ismj.29.1.26

Siamak Derakhshan [1*], Bahar Moassesghafari [2], Daem Roshani [3]

[1] Department of Radiotherapy, School of Paramedical Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran
[2] Department of Radiology, School of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran
[3] Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Medicine, Kurdistan University of medical Sciences, Sanandaj, Iran

Abstract

Background: Early detection of chemotherapy-induced cardiotoxicity plays an important role in preventing its progression. This study aimed to investigate early changes in myocardial perfusion distribution after chemotherapy with doxorubicin in patients with breast cancer.

Materials and Methods: Resting myocardial perfusion imaging was performed before and after chemotherapy in 61 women with breast cancer without a history of cardiovascular disease or radiotherapy. The standard deviation and 95% bandwidth of the histogram of the mean uptake in the segments of Bull's-eye image were compared before and after chemotherapy. The relationship of changes in these indices with the cumulative dose of doxorubicin, age and body mass index of the patients were also investigated.

Results: The mean percentage of uptake in the Bull's-eye segments was 69.60 before and 68.10 after chemotherapy (P>0.05). The standard deviation and 95% bandwidth of histogram of the mean segmental uptake before chemotherapy were 5.48 and 18.58, respectively, which increased to 5.56 and 19.52, respectively, after chemotherapy. This increase was mainly seen in patients who received a cumulative dose of more than 400 mg of doxorubicin. However, none of these changes were statistically significant (P>0.05). No significant association was observed between changes in left ventricular perfusion distribution and either age or body mass index.

Conclusion: Chemotherapy did not produce significant early changes in left ventricular myocardial perfusion. However, further studies with pixel-based myocardial perfusion imaging are recommended.

Keywords:
Perfusion distribution
Cardiotoxicity
Chemotherapy
Myocardial perfusion scan
Breast cancer

***Corresponding author**
Siamak. Derakhshan
siamak.derakhshan@muk.ac.ir

Ethical code
IR.MUK.REC.1404.273

Received: 2026/04/12
Accepted: 2026/06/10

دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی و درمانی بوشهر

CrossMarck

10.66224/ismj.29.1.26

مقاله پژوهشی

بررسی تغییرات توزیع خونرسانی در اسکن پرفیوژن میوکارد به روش گیتد اسپکت بعد از شیمی درمانی در بیماران مبتلا به سرطان سینه

سیامک درخشان[1]، بهار موسس غفاری[2]، دائم روشنی[3]

[1] گروه رادیوتراپی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران
[2] گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران
[3] گروه اپیدمیولوژی و آمار حیاتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

چکیده

زمینه: تشخیص زودرس مسمومیت قلبی ناشی از شیمی‌درمانی نقش مهمی در جلوگیری از پیشرفت آن دارد. این مطالعه با هدف بررسی تغییرات زودرس در توزیع خونرسانی عضله قلب بعد از شیمی درمانی با دوکسوروبیسین در بیماران مبتلا به سرطان سینه انجام شد.

مواد و روش‌ها: در ۶۱ خانم مبتلا به سرطان سینه بدون سابقه بیماری قلبی- عروقی یا رادیوتراپی، اسکن خونرسانی عضله قلب در مرحله استراحت، قبل و بعد از شیمی درمانی انجام شد. انحراف معیار و پهنای باند ۹۵ درصد هیستوگرام متوسط جذب در قسمت‌های بولز آی اسکن، قبل و بعد از شیمی درمانی با یکدیگر مقایسه شدند. ارتباط تغییرات این شاخص ها با دز تجمعی دوکسوروبیسن، سن و شاخص توده بدن بیماران نیز مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: متوسط درصد جذب قسمت‌های بولز آی قبل و بعد از شیمی درمانی به‌ترتیب ۶۹/۶۰ و ۶۸/۱۰ بودند (P>۰/۰۵). انحراف معیار و پهنای باند ۹۵ درصد هیستوگرام متوسط جذب قسمت‌ها قبل از شیمی درمانی به‌ترتیب ۵/۴۸ و ۱۸/۵۸ بودند که بعد از شیمی درمانی به‌ترتیب به مقادیر ۵/۵۶ و ۱۹/۵۲ افزایش یافتند و این افزایش عمدتاً در بیمارانی دیده شد که دوز تجمعی بیش از ۴۰۰ میلی‌گرم دوکسوروبیسین دریافت کرده بودند، با این‌حال هیچ‌کدام از این تغییرات از نظر آماری معنادار نبودند (P>۰/۰۵). ارتباطی بین سن و شاخص توده بدن با تغییرات توزیع خونرسانی بطن چپ دیده نشد.

نتیجه‌گیری: شیمی درمانی در کوتاه مدت باعث تغییر معنی‌داری در متوسط توزیع خونرسانی قسمت‌های بطن چپ نمی‌شود. با این‌حال، بررسی‌های بیشتر با دیتاهای پیکسلی اسکن توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی
توزیع خونرسانی
مسمومیت قلبی
شیمی درمانی
اسکن پرفیوژن میوکارد
سرطان سینه

***نویسنده مسئول**
سیامک درخشان
siamak.derakhshan@muk.ac.ir

کد اخلاق
IR.MUK.REC.۱۴۰۴.۲۷۳

دریافت: ۱۴۰۵/۰۱/۲۳
پذیرش: ۱۴۰۵/۰۳/۲۰

پیام کلیدی: توزیع خونرسانی عضله قلب، بر مبنای متوسط درصد جذب در اسکن پرفیوژن میوکارد، بعد از شیمی درمانی با دوکسوروبیسین در کوتاه مدت تغییر قابل‌توجهی نمی‌کند.

مقدمه

سرطان سینه شایع‌ترین سرطان و شایع‌ترین علت مرگ ناشی از سرطان در زنان سراسر جهان می‌باشد (۱). سن تشخیص این سرطان در ایران یک دهه از بسیاری از کشورهای در حال توسعه زودتر است (۲). آموزش زنان در زمینه خودآزمایی بالینی و استفاده از روش‌های غربالگری نظیر ماموگرافی منجر به تشخیص زودتر و در مراحل پایین‌تر این سرطان به‌ویژه در کشورهای توسعه یافته شده است (۳). پیشرفت‌های بعمل آمده در زمینه‌های مختلف درمانی نظیر هورمون درمانی و درمان ضد گیرنده‌های فاکتور رشد اپیدرمال در دو دهه اخیر بر طول عمر این بیماران حتی در موارد پیشرفته به میزان قابل‌توجهی افزوده است (۴). با توجه‌به تشخیص در سنین پایین‌تر و طول عمر بیشتر کاهش عوارض ناخواسته ناشی از شیمی‌درمانی به‌منظور افزایش کیفیت زندگی این بیماران در سال‌های بعد از تشخیص و درمان سرطان اهمیت بیشتری پیدا می‌کند (۵). شیمی درمانی با داروهای آنتراسیکلین (دوکسوروبیسین) و سیکلوفسفاماید بعد از خارج کردن تومور اولیه در مبتلایان به سرطان سینه انجام می‌شود. از جمله عوارض بسیار مهم این داروها عوارض قلبی است. در این بین دوکسوروبیسین می‌تواند با ایجاد تغییرات زیرساختاری در میوفیبریل‌های قلب، آسیب دائم و غیر قابل بازگشت ایجاد کند (۶). سوین (Swain) و همکاران در یک مطالعه گذشته‌نگر بر روی سه کارآزمایی نشان دادند، در مجموع ۲۶ درصد از بیمارانی که دوز تجمعی بیش از ۵۵۰ میلی‌گرم به ازای متر مربع بدن دوکسوروبیسین دریافت کرده بودند دچار نارسایی قلبی ناشی از دوکسوروبیسین شدند (۷). میزان بروز این عارضه با افزایش دوز آنتراسیکلین به‌طور چشمگیری افزایش می‌یابد. برخی تحقیقات نشان داده‌اند که تا ۵۰ درصد از این بیماران در طول بیست سال بعد از تکمیل درمان سرطان دچار عوارض قلبی ناشی از داروهای آنتراسیکلین خواهند شد (۸). به همین دلیل امروزه درمان با دوز بالای آنتراسیکلین انجام نمی‌شود با این‌حال عوارض تحت حاد و مزمن این داروها هنوز یک معضل بالینی می‌باشند (۹).

روش مرجع برای پایش مسمومیت قلبی ناشی از شیمی‌درمانی روش ام آر آی قلب می‌باشد ولی به‌علت هزینه بالا و در دسترس نبودن، کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرد. روش اکوی معمولی تکرارپذیری کمی دارد ولی روش اکوکاردیوگرافی سه بعدی به‌علت دقت و تکرارپذیری بالا و قیمت مناسب‌تر نسبت به تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI)، برای این منظور توصیه شده است (۱۰). روش آنژیوگرافی رادیونوکلاید یا (MUGA)[1] نیز در شرایطی که اکوی سه بعدی در دسترس نباشد یا از نظر تکنیکی قابل انجام نباشد توصیه می‌شود (۱۱). در حال حاضر تصمیم بالینی ادامه یا قطع شیمی‌درمانی با داروهای فوق‌الذکر به‌علت عوارض قلبی آن‌ها بر مبنای تغییرات کسر جهشی بطن چپ انجام می‌شود. با این‌حال، وقتی کاهش کسر جهشی بطن چپ در این بیماران دیده شود ممکن است بیماردچار آسیب غیر قابل برگشت عضله قلب شده باشد (۱۲) لذا پایش این بیماران از نظر بروز مسمومیت قلبی غیر بالینی به‌منظور پیشگیری از نارسائی بالینی قلب حیاتی است (۱۳). در حال حاضر، کاهش تغییر شکل طولی کل قلب (GLS)[2] با روش اکوی سه بعدی (STE)[3] مفیدترین پارامتر پیش‌بینی زودرس مسمومیت قلبی بعد از شیمی‌درمانی می‌باشد (۱۴). با این‌حال این روش نیز محدودیت‌هایی نظیر وقت‌گیر بودن آنالیز داده‌های آن، و مشکل بودن مقایسه نتایج حاصل از دستگاه‌های مختلف اکو، دارد (۱۵). در ضمن

[1] Multigated Analysis
[2] Global Longitudinal Strain
[3] Speckle Tracking Echocardiography

آرتیفکت این روش زیاد بوده و تفاوت در نتایج بین مشاهده‌گرها برای هر بیمار به‌ویژه در بیماران چاق، بیماران مبتلا به بیماری‌های ریوی و بیماران مبتلا به ایسکمی عضله قلب دیده می‌شود (۱۶). از بین سایر شاخص‌های عملکرد بطن چپ، افزایش حجم انتهای سیستول می‌تواند نشانه زودرس مسمومیت قلبی قبل از بروز تغییرات کسر جهشی بطن چپ باشد (۱۷). ناهمزمانی مکانیکی بطن چپ در بیمارانی که عملکرد کلی بطن چپ آن‌ها هنوز حفظ شده نیز می‌تواند علامت اولیه آسیب عضله قلب باشد و در صورت مداخله زودتر می‌توان از وقوع افت کسر جهشی بطن چپ در این حالت پیشگیری کرد (۱۸). به‌علاوه، ناهمزمانی مکانیکی بطن چپ در اسکن پرفیوژن میوکارد (MPI)[4] به روش گیتد اسپکت در بیماران علامت‌دار مبتلا به نارسایی سیستولی قلب به‌طور مستقل با آریتمی‌های بالقوه کشنده قلبی همراهی دارد (۱۹). در مطالعه قبلی ما با استفاده از MPI با روش گیتد اسپکت در حالت استراحت، بروز ناهمزمانی مکانیکی بطن چپ به دنبال شیمی‌درمانی در مبتلایان به سرطان سینه تأیید شد (۲۰). با توجه‌به اینکه ناهمزمانی مکانیکی بطن چپ ناشی از بروز اختلالات ساختاری و میکروسکوپی از جمله سفت شدن رشته‌های عضله قلب و فیبروز بافت بینابینی می‌باشد (۲۱) هدف از این مطالعه بررسی این مسئله بود که آیا شیمی‌درمانی می‌تواند منجر به غیر یکنواختی در توزیع خونرسانی در عضلات بطن چپ نیز بشود. در اینصورت حتی وقتی که فقدان یا کاهش جذب واضح در اسکن قلب دیده نمی‌شود، بروز غیر یکنواختی در توزیع خونرسانی می‌تواند یکی از نشانه‌های اولیه عوارض شیمی‌درمانی باشد و در کنار سایر یافته‌های اسکن قلب نظیر ناهمزمانی مکانیکی ممکن است به‌عنوان معیاری برای کاهش دوز شیمی‌درمانی یا حتی قطع شیمی‌درمانی در این بیماران مورد استفاده قرار بگیرد. تحقیقات نشان داده‌اند که استفاده از یافته‌های جانبی در MPI ممکن است به تشخیص بهتر بیماری ایسکمیک قلب کمک کنند (۲۲). تغییرات ناهمزمانی حتی در اسکن MPI به روش پیشرفته (Positron Emission Tomography) PET نیز ارزش پیش آگهی دارد (۲۳).

در حال حاضر پایش بیماران از نظر بروز عوارض قلبی شیمی درمانی بر اساس افت کسر جهشی بطن چپ می‌باشد ولی کسر جهشی بطن چپ معیار حساسی برای تشخیص زودرس اختلال عملکرد قلب نیست (۲۴). به‌علاوه، مطالعات نشان داده‌اند که تغییرات گردش خون میکروسکوپی خیلی قبل از تغییرات در کسر جهشی بطن چپ اتفاق می‌افتند (۲۵). داروهای آنتراسیکلین از جمله دوکسوروبیسین با مکانیسم‌های مختلفی نظیر تغییر در گردش خون میکروسکوپی، اختلال عملکرد اندوتلیوم، اختلال میتوکندری و در نهایت تولید گونه‌های اکسیژن واکنشی (reactive oxygen species) می‌توانند در خونرسانی و متابولیسم عضله قلب اختلال ایجاد کنند. بنابراین به‌نظر می‌رسد که تصویربرداری خونرسانی و متابولیسم عضله قلب روش‌های ترجیحی برای بررسی اثرات سمی ناشی از شیمی درمانی باشند (۲۶).

مواد و روش‌ها

این یک مطالعه گذشته‌نگر بود که پرونده و اسکن‌های قلب ۶۱ بیمار خانم مبتلا به سرطان سینه که در یک طرح تحقیقاتی قبلی که برای آن‌ها قبل و حداکثر تا یک هفته بعد از اتمام دوره شیمی درمانی MPI در مرحله استراحت انجام شده بود، بررسی شدند. با توجه‌به مصوبه کمیته اخلاق مبنی بر ضرورت رضایت آگاهانه و کامل بیماران از ورود به این طرح تحقیقاتی، در این طرح به تمام بیماران توضیح کافی در مورد اسکن قلب در مرحله استراحت و تابش آن داده شده

[4] Myocardial Perfusion Imaging

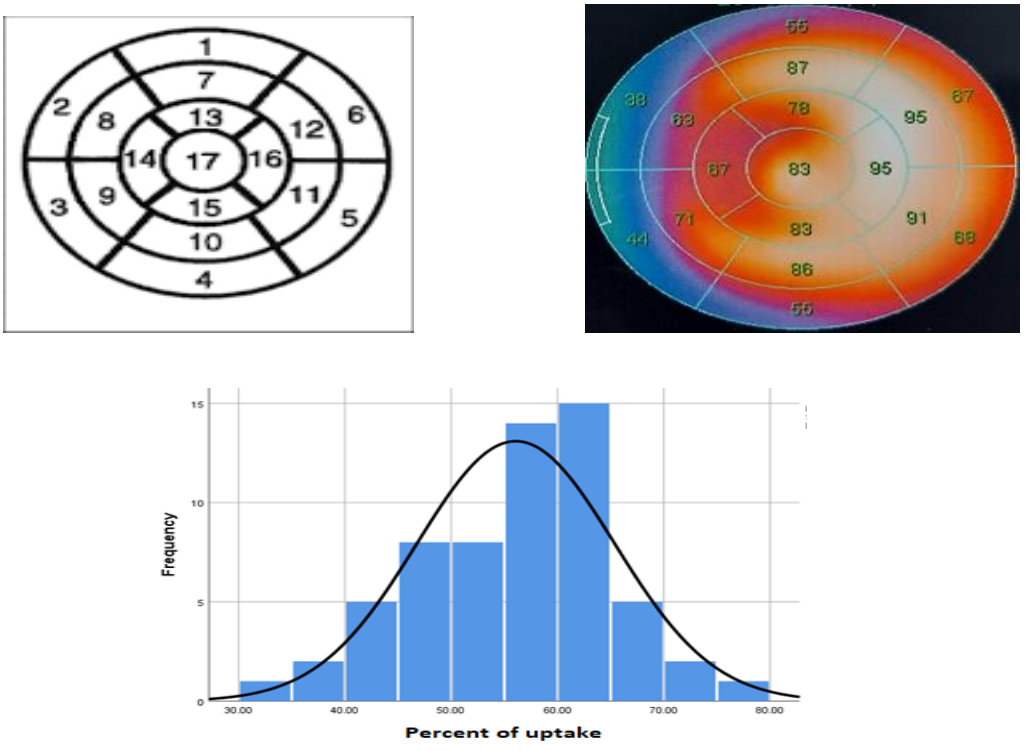
بود و رضایت آگاهانه و کتبی از بیماران اخذ شده بود. در این طرح تغییرات عملکرد و ناهمزمانی مکانیکی بطن چپ بدنبال شیمی‌درمانی بررسی شده بودند. جامعه مورد مطالعه زنان مبتلا به سرطان سینه بودند که برای اولین بار تشخیص داده شده و مرحله پیشرفت بیماری آن‌ها کمتر از ۴ بود. بیماران مورد مطالعه بعد از عمل جراحی برداشت کامل یا ناقص یک پستان، تحت شیمی‌درمانی ادجوانت با دوکسوروبیسین (۶۰ میلی‌گرم به ازای متر مربع بدن) و سیکلوفسفامید (۶۰۰ میلی‌گرم به ازای متر مربع بدن) در هر نوبت تزریق، و در مجموع برای برای چهار نوبت تزریق (چهار سیکل) قرار گرفته بودند. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: بیمارانی که شیمی‌درمانی نئوادجوانت دریافت کرده یا رادیوتراپی شده بودند، بیمارانی که سابقه بیماری شناخته شده قلبی (از جمله بیماری کرونر قلب، نارسایی قلب، بیماری‌های دریچه‌ایی قلب، انواع آریتمی‌ها و بلوک قلبی)، دیابت، هیپرلیپیدمی، مصرف سیگار، هیپرتانسیون و نارسایی کلیه داشتند، بیمارانی که در اکوکاردیوگرافی قبل از شیمی‌درمانی (که به‌طور معمول برای همه بیماران قبل از شیمی درمانی توسط انکولوژیست درخواست می‌شود) کسر جهشی بطن چپ غیرطبیعی یا سایر یافته‌های غیرطبیعی داشتند. کلیه موارد مربوط به انجام اسکن قلب در مرحله استراحت و پرتوگیری ناشی از اسکن برای بیماران توضیح داده شده و رضایت‌نامه آگاهانه مکتوب اخذ شده و کلیه اطلاعات بیماران به‌صورت محرمانه حفظ شدند. در مطالعه حاضر، با توجه به اینکه کلیه اطلاعات مورد نیاز از روی برگه‌های شرح حال و نتایج اسکن بیماران بدست آمده و این تحقیق هیچ تأثیری در فرآیند ارجاع یا انتخاب بیماران یا انجام اسکن آن‌ها نداشته (مطالعه گذشته‌نگر) ملاحظه اخلاقی خاصی وجود نداشت.

البته طرح پژوهشی حاضر نیز مصوبه شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کردستان را دارد (کد اخلاق ۲۷۳. ۱۴۰۴. IR.MUK.REC). حفظ محرمانگی اطلاعات و استفاده از آن‌ها صرفاً جهت اهداف پژوهش رعایت شد. اسکن MPI به روش گیتد اسپکت، شصت تا نود دقیقه بعد از تزریق ۲۰ تا ۲۵ میلی‌کوری رادیوداروی 99mTc-MIBI[5] در حالت استراحت در دو مرحله قبل از شیمی درمانی و حداکثر یک هفته بعد از اتمام شیمی درمانی با دستگاه اسپکت دوسر چرخشی شرکت زیمنس آلمان (مدلEvo Excel ساخت ۲۰۱۸) با کولیماتور انرژی پایین/ رزولوشن بالا و با تهیه ۳۲ تصویر در ماتریکس ۸*۶۴*۶۴، هر تصویر ۲۵ ثانیه در مدار نیم‌دایره ۱۸۰ درجه‌ای در وضعیت خوابیده به پشت (وضعیت استاندارد اسکن در خانم‌ها) گرفته شدند. تصاویر اسپکت[6] با استفاده از نرم‌افزار QGS 2013 ویرایش ۴ توسط متخصص پزشکی هسته‌ای باتجربه به روش OSEM[7] پردازش شده و تصاویر بولز آی[8] در ۱۷ قسمت (سگمان) استاندارد به‌صورت اتوماتیک برای هر بیمار تهیه شدند. اسکن طبیعی بصورت مجموع نمره مرحله استراحت کمتر از ۳ (SRS<۳)[9] در تصویر بولز آی در نظر گرفته شد. بیمارانی که اسکن قبل از شیمی‌درمانی آن‌ها غیر طبیعی بود از مطالعه حذف شدند.

تصویر بولز آی در اسکن MPI نمایانگر توزیع خونرسانی در دیواره‌های مختلف بطن چپ می‌باشد که بطور استاندارد به ۱۷ قسمت تقسیم می‌شود. در هر قسمت میزان نسبی جذب رادیودارو بصورت اتوماتیک توسط نرم‌افزار محاسبه شده و به صورت یک عدد (درصد جذب) نمایش داده می‌شود. برای هر بیمار درصد جذب رادیودارو در قسمت‌های بولز آی، قبل و بعد از شیمی‌درمانی ثبت گردیدند. متوسط درصد جذب رادیودارو در قسمت‌های بولز آی در کلیّه بیماران، قبل

[5] Methoxyisobutyl Isonitrile
[6] Quantitative Gated SPECT
[7] Ordered Subset Expectation Method
[8] Bull's eye
[9] Summed Rest Score

و بعد از شیمی درمانی محاسبه شده و هیستوگرام آن تهیه شد (شکل ۱). برای بررسی توزیع خونرسانی بطن چپ دو شاخص هیستوگرام یعنی پهنای باند ۹۵ درصد (BW95%)[10] (به معنای ۹۵ درصد توزیع خونرسانی)، و انحراف معیار (SD)[11] (به معنای انحراف معیار توزیع خونرسانی) در نظر گرفته شدند. شاخص آنتروپی[12] (به معنای درصد نامنظمی خونرسانی) بعلت عدم دسترسی به اطلاعات مربوط به درصد جذب رادیودارو در هر پیکسل از تصاویر بولز آی بیماران، قابل محاسبه نبود. این شاخص‌ها در دو مرحله قبل و بعد از شیمی‌درمانی با یکدیگر مقایسه شده و ارتباط آن‌ها با متغیرهای سن، شاخص توده بدن و دز تجمعی دوکسوروبیسین نیز بررسی شدند.



شکل ۱. هیستوگرام خونرسانی عضله بطن چپ با استفاده از متوسط درصد جذب در ۱۷ قسمت استاندارد تصویر بولز آی (تصاویر بالا) نشان‌دهنده وضعیت توزیع خونرسانی.

Fig 1. Histogram of left ventricular myocardial perfusion using mean percent of uptake in the standard 17 segments of bull's eye image (top images) representing distribution pattern of perfusion.

تجزیه و تحلیل داده‌ها

داده‌های استخراج‌شده از پرونده بیماران و تصاویر بولز آی MPI وارد نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۲۴ شده و پس از کدگذاری و پالایش، متغیرهای کمی مانند سن، شاخص توده بدن، دوز تجمعی دوکسوروبیسین و شاخص‌های توزیع خونرسانی با شاخص‌های مرکزی و پراکندگی (میانگین، انحراف معیار، میانه)، و متغیرهای کیفی با فراوانی و درصد توصیف شدند. سپس برای بررسی نرمال بودن داده‌ها از آزمون‌های Shapiro–Wilk استفاده شد و

[10] Histogram Bandwidth
[11] Standard Deviation
[12] Entropy

مقایسه قبل و بعد از شیمی درمانی با آزمون t زوجی انجام گرفت. همچنین برای تحلیل اثر سن، شاخص توده بدن و دوز تجمعی دوکسوروبیسین از آزمون‌های ANOVA و برای بررسی ارتباط بین متغیرها از همبستگی پیرسون بهره گرفته شد. در نهایت مدل‌های رگرسیون چندمتغیره جهت کنترل عوامل مخدوش‌گر و تعیین نقش پیش‌بینی‌کننده متغیرها اجرا شد. سطح معناداری در تمامی آزمون‌ها برابر با ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۶۱ خانم مبتلا به سرطان پستان (۲۸ مورد پستان چپ و ۳۳ مورد پستان راست) مورد مطالعه قرار گرفتند که بجز یک مورد پاتولوژی لوبولار کارسینوم، مابقی پاتولوژی invasive ductal کارسینوم داشتند. از نظر مرحله پیشرفت بیماری، ۳ بیمار (۵ درصد) در مرحله ۱ بیماری، ۳۰ بیمار (۴۹/۱ درصد) در مرحله ۲ بیماری و ۲۸ بیمار (۴۵/۹ درصد) در مرحله ۳ بیماری بودند. اطلاعات دموگرافیک بیماران همراه با دوز داروهای دوکسوروبیسین و سیکلوفسفاماید در جدول ۱ نشان داده شده‌اند.

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک جمعیت مورد مطالعه و دوز شیمی درمانی

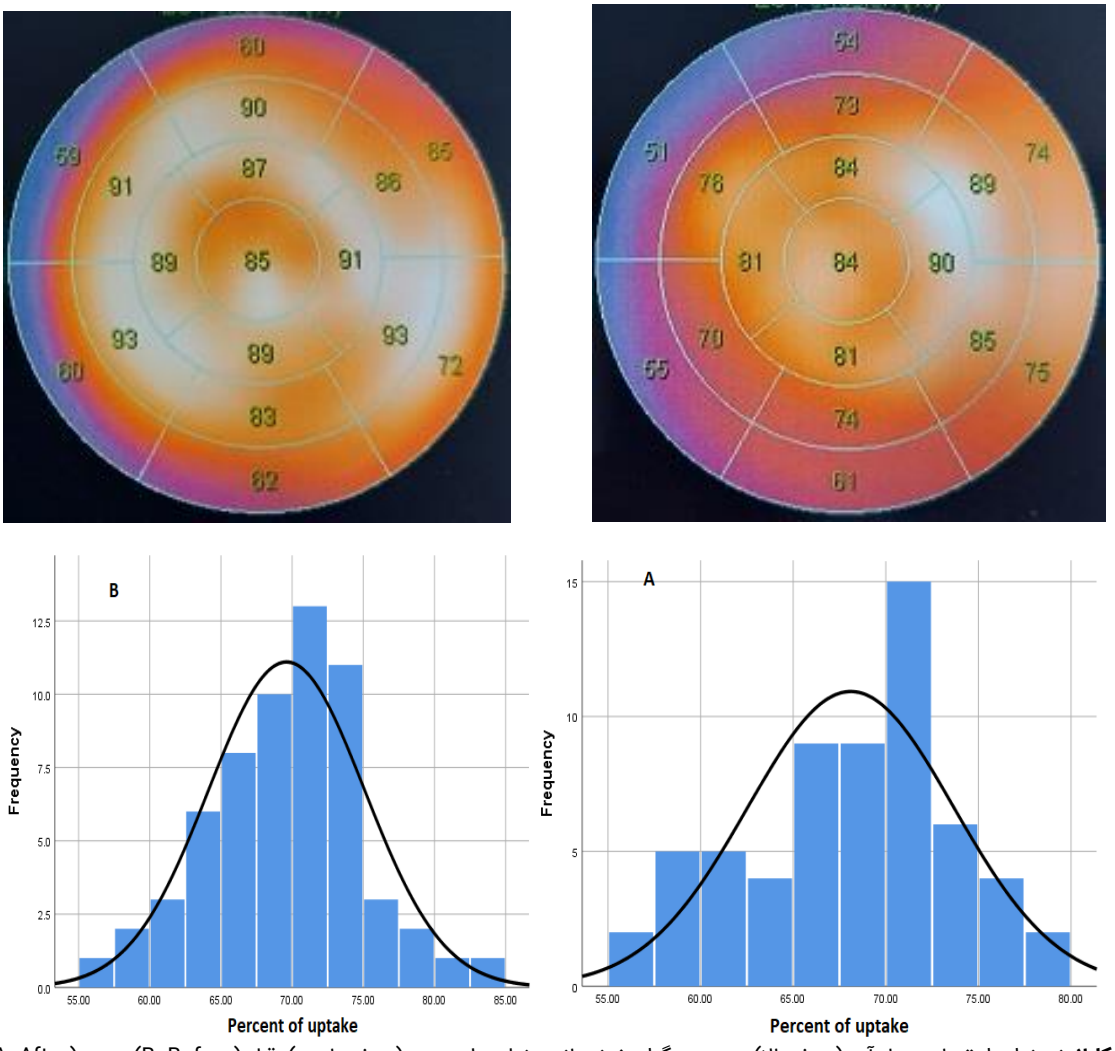
متغیر	متوسط (انحراف معیار)	حداقل	حداکثر
سن (سال)	۶۱/۳۸±۱۰/۷۷	۲۸	۹۰
قد (سانتیمتر)	۱۶۱/۵±۹/۵	۱۳۸	۱۸۸
وزن (کیلوگرم)	۷۵/۲±۱۳/۱	۳۹	۱۲۲
شاخص توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۸/۹±۴/۹	۱۶/۰	۴۵/۹
دوز دوکسوروبیسین (بر مبنای میلی‌گرم به ازای متر مربع بدن)	۱۰۲/۹±۱۱/۷	۶۰	۱۳۰
دوز سیکلوفسفاماید (بر مبنای میلی‌گرم به ازای متر مربع بدن)	۱۰۳۱/۶±۱۱۷/۱	۶۰۰	۱۳۰۰

علیرغم نامنظم شدن توزیع جذب در مشاهده تصاویر بولز آی برخی از بیماران، در هیچ یک از بیماران اسکن MPI غیر طبیعی (SRS>3) بعد از شیمی درمانی دیده نشد. در جدول ۲ متوسط و انحراف معیار درصد جذب رادیودارو در هر یک از ۱۷ قسمت استاندارد تصویر بولز آی بطن چپ بیماران، قبل و بعد از شیمی درمانی به تفکیک ارائه شده‌اند.

جدول ۲. متوسط و انحراف معیار درصد جذب رادیودارو در قسمت‌های ۱۷ گانه تصاویر بولز آی بیماران قبل و بعد از شیمی درمانی

شماره قسمت	متوسط و انحراف معیار درصد جذب قبل از شیمی درمانی	متوسط و انحراف معیار درصد جذب بعد از شیمی درمانی
۱	۵۳/۰ ± ۸/۴۷	۵۲/۹۸ ± ۹/۲۳
۲	۴۵/۹۰ ± ۹/۷۲	۴۵/۰۷ ± ۸/۹۸
۳	۴۸/۲۱ ± ۸/۰۲	۴۸/۸۲ ± ۹/۰۶
۴	۵۴/۶۴ ± ۸/۸۲	۵۲/۷۰ ± ۸/۳۵
۵	۶۲/۵۹ ± ۸/۶۶	۶۰/۷۵ ± ۱۰/۴۳
۶	۶۳/۴۱ ± ۱۰/۳۵	۶۰/۶۶ ± ۱۰/۲۲
۷	۷۱/۲۱ ± ۸/۱۵	۶۹/۴۳ ± ۸/۸۹
۸	۷۰/۴۱ ± ۱۰/۰۵	۶۷/۷۹ ± ۸/۰۵
۹	۷۱/۲۶ ± ۹/۱۴	۷۱/۶۶ ± ۹/۱۷
۱۰	۷۵/۲۱ ± ۹/۰۶	۷۱/۵۶ ± ۹/۵۷
۱۱	۸۳/۹۷ ± ۸/۱۷	۸۰/۸۴ ± ۸/۶۷
۱۲	۸۰/۹۲ ± ۸/۷۶	۸۱/۰۰ ± ۸/۱۴
۱۳	۷۵/۰۳ ± ۸/۳۰	۷۲/۹۷ ± ۸/۸۹
۱۴	۸۰/۲۵ ± ۷/۴۴	۷۸/۵۴ ± ۷/۹۱
۱۵	۸۰/۹۰ ± ۶/۹۰	۷۹/۱۶ ± ۸/۱۴
۱۶	۸۳/۶۹ ± ۸/۱۸	۸۳/۲۵ ± ۸/۳۲
۱۷	۸۲/۶۹ ± ۷/۸۶	۸۰/۶۶ ± ۷/۷۶

در شکل ۲ نمونه ای از تصاویر بولز آی اسکن قبل و بعد از شیمی درمانی، و همچنین هیستوگرام متوسط توزیع درصد جذب رادیودارو در قسمت‌های ۱۷ گانه بولز آی بطن چپ، قبل و بعد از شیمی درمانی نشان داده شده‌اند.



شکل۲. نمونه‌ای از تصاویر بولز آی (ردیف بالا) و هیستوگرام خونرسانی عضله بطن چپ (ردیف پایین)، قبل (B: Before) و بعد (A: After) از شیمی درمانی

Fig 2. A representative case of bull's eye images (upper row), and histograms (lower row) of left ventricular myocardial perfusion before (B) and after (A) chemotherapy.

متوسط درصد جذب قسمت‌های بولز آی قبل از شیمی درمانی (۶۹/۶۰±۱۴/۳۰) تفاوت قابل‌توجهی با متوسط درصد جذب قسمت‌ها بعد از شیمی درمانی (۶۸/۱۰±۱۴/۷۰) نداشت (P>۰/۰۵). شاخص انحراف معیار (SD) متوسط توزیع خونرسانی قبل از شیمی درمانی ۵/۴۸ و بعد از شیمی درمانی ۵/۵۶ بود که این مقدار افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود (P>۰/۰۵). به همین ترتیب، پهنای باند ۹۵ درصد (BW95%) متوسط توزیع خونرسانی قبل از شیمی درمانی ۱۸/۵۸ و بعد از شیمی درمانی ۱۹/۵۲ بودند که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشتند (P>۰/۰۵). واریانس متوسط توزیع

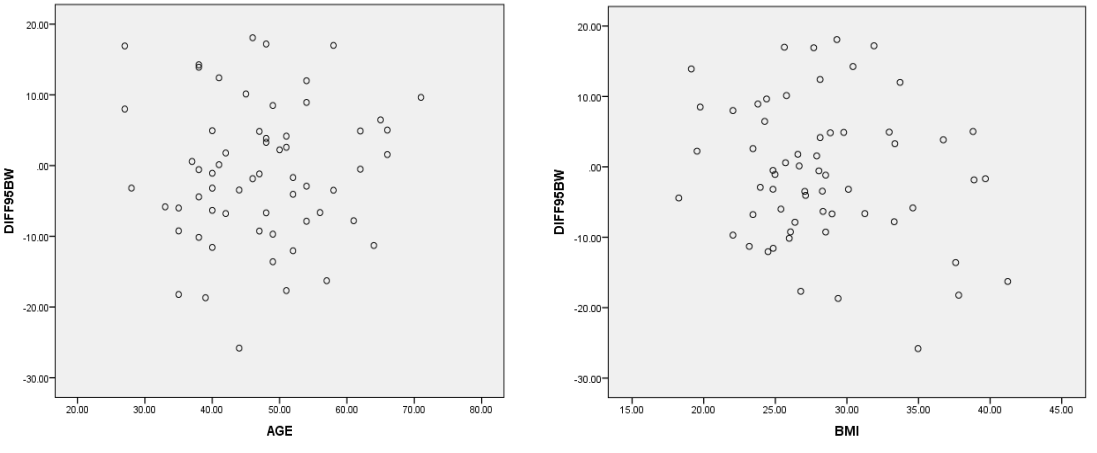
خونرسانی قبل از شیمی درمانی ۸۶/۳۶ و بعد از شیمی درمانی ۹۵/۳۰ بود.

۴۰ بیمار (۶۵/۵ درصد) دوز تجمعی دوکسوروبیسین ۴۰۰ میلی‌گرم یا کمتر به ازای متر مربع سطح بدن و ۲۱ بیمار (۳۴/۵ درصد) دوز تجمعی دوکسوروبیسین بیش از ۴۰۰ میلی‌گرم به ازای متر مربع سطح بدن دریافت کردند. در جدول ۳ مقادیر متوسط درصد جذب قسمت‌های بولز آی، انحراف معیار و پهنای باند ۹۵ درصد در این دو گروه مقایسه شده‌اند.

جدول ۳. مقایسه متوسط درصد جذب قسمت‌های بولز آی، انحراف معیار و پهنای باند در دو گروه بیماران بر مبنای دوز تجمعی دوکسوروبیسین

دوز تجمعی دوکسوروبیسین	وضعیت درمان	متوسط درصد جذب قسمت‌ها	P-value	شاخص انحراف معیار	P-value	شاخص پهنای باند ۹۵٪	P-value
۴۰۰< میلی‌گرم/ متر مربع	قبل از شیمی درمانی	۷۰/۵۷	۰/۱۵	۵/۵۵	۰۱/۹۰	۱۸/۸۰	۰/۹۰
	بعد از شیمی درمانی	۶۸/۹۴		۵/۵۵		۱۸/۸۱	
۴۰۰> میلی‌گرم/ متر مربع	قبل از شیمی درمانی	۶۷/۷۷	۰/۳۳	۴/۹۶	۰/۱۷	۱۶/۸۰	۰/۱۷
	بعد از شیمی درمانی	۶۶/۵۱		۵/۳۶		۱۸/۱۶	

میانه سن بیماران ۴۷ سال بود و متغیرهای توزیع خونرسانی قبل و بعد از شیمی درمانی در دو گروه کمتر و بیشتر از ۴۷ سال، تفاوت معناداری نشان ندادند (P>۰/۰۵). به همین ترتیب، تغییرات این متغیرها در هر دو گروه بیمارانی که شاخص توده بدن طبیعی (کمتر از ۲۵، ۱۹ نفر-۳۱ درصد بیماران) و غیرطبیعی (۲۵ یا بیشتر، ۴۲ نفر-۶۹ درصد بیماران) داشتند تفاوت معناداری نداشتند (P>۰/۰۵). نمودار پراکندگی سن و شاخص توده بدن در برابر تغییرات پهنای باند ۹۵ درصد بعد از شیمی درمانی (شکل ۳) نشان‌دهنده عدم وجود ارتباط بین سن (R2=۰/۰۳۷) و شاخص توده بدن (R2=۰/۰۲۵) با تغییرات این شاخص توزیع خونرسانی بعد از شیمی درمانی بود. نمودار پراکندگی سن و شاخص توده بدن در برابر تغییرات شاخص انحراف معیار بعد از شیمی درمانی نیز الگوی مشابهی را نشان می‌داد.



شکل ۳. نمودار پراکندگی سن (AGE) و شاخص توده بدن (BMI) بیماران در برابر پهنای باند ۹۵ درصد (DIFF95BW) هیستوگرام خونرسانی بطن چپ بعد از شیمی‌درمانی .

Fig 3. Scatter diagrams of age (AGE) and body mass index (BMI) of the patients against bandwidth 95% (DIFF95BW) of histogram of left ventricular perfusion after chemotherapy

بحث

در بررسی ما، بعد از شیمی درمانی در هیچ‌یک از بیماران افت واضح و قابل‌مشاهده در خونرسانی دیواره‌های بطن چپ دیده نشد و در واقع شیمی درمانی منجر به غیرطبیعی شدن اسکن نگردید. در مطالعه کالابوا (Kalabova) نیز که بر روی ۳۶ بیمار مبتلا به سرطان سینه انجام شد، بعد از شیمی درمانی نقص واضحی در اسکن MPI نسبت به قبل از شیمی درمانی مشاهده نشد (۲۷). این مسئله نشان می‌دهد که احتمالا" شیمی درمانی در کوتاه‌مدت تأثیر منفی چشمگیری بر روی خونرسانی عضله بطن چپ ندارد و تغییرات احتمالی در خونرسانی عضله بطن چپ با معیارهای معمول اسکن نظیر SRS قابل تشخیص نیست لذا تشخیص اثرات زودرس احتمالی شیمی درمانی بر خونرسانی بطن چپ در اسکن MPI نیاز به معیارهای دقیق‌تری دارد. به این ترتیب، غیر یکنواخت شدن جذب قسمت‌های بطن چپ حتی اگر منجر به بروز نقص واضح در اسکن قلب نشود ممکن است اهمیت داشته باشد. در مطالعه ونینگ (Wenning) که بر روی ۱۰۴ بیمار پیوند قلب انجام شد، مشاهده غیریکنواختی در اسکن قلب بدون اینکه منجر به نقص واضح و غیرطبیعی شدن اسکن بشود با خطر بالاتر اختلال عملکرد قلب پیوندی در سال‌های بعد همراه بود (۲۸).

در مطالعه ما، متوسط درصد جذب رادیودارو در قسمت‌های بطن چپ بعد از شیمی درمانی اندکی کاهش یافت ولی این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبود. به‌علاوه، با مقایسه شاخص‌های توزیع خونرسانی در قسمت‌های مختلف بطن چپ قبل و بعد از شیمی درمانی مشخص شد که این شاخص‌ها شامل انحراف معیار و پهنای باند ۹۵ درصد بعد از شیمی درمانی افزایش یافتند که این افزایش نشان‌دهنده غیریکنواخت‌تر شدن توزیع خونرسانی بطن چپ می‌باشد گرچه این افزایش از نظر آماری قابل‌توجه نبود. در مطالعه اخیر جیانگ (Jiang) و همکاران، تجزیه و تحلیل ساختاری (Texture Analysis) در اسکن MPI به روش گیتد اسپکت با استفاده از اطلاعات کمّی پیکسل‌های تصویر توانست غیریکنواختی جزئی که با چشم غیرمسلح دیده نمی‌شد را مشخص نماید. این غیریکنواختی در خونرسانی عضله قلب نقش مستقلی در پیش‌آگهی و پیش‌بینی مرگ در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی اتساعی داشت (۲۹). در مطالعه‌ای که اخیرا توسط ابراهیم (Ibrahim) و همکاران در مورد بررسی عوارض قلبی ناشی از شیمی درمانی در بیماران مبتلا به سرطان سینه و سارکوما انجام شد مشخص گردید که هر سه شاخص T2، T1 و ECV [۱۳] در ام آر آی قلب در مبتلایان به سرطان سینه، بلافاصله بعد از شیمی درمانی و نیز در پیگیری شش ماه بعد افزایش یافتند که این نشانه تغییرات در ترکیب بافتی قلب بعد از شیمی درمانی بود. یک یافته دیگر در این تحقیق آن بود که در بیماران مبتلا به سرطان سینه، فقط تغییرات مشاهده شده در قسمت‌های قدامی نوک قلب و دیواره بین بطنی با دوز شیمی درمانی ارتباط معنی‌دار داشتند و آن‌ها نتیجه‌گیری کردند که حساسیت نواحی مختلف قلب به داروهای آنتراسیکلین ممکن است متفاوت باشد (۳۰). این یافته‌ها با تحقیق ما که نشان می‌دهد دوکسوروبیسین احتمالا" بصورت غیریکنواخت بر روی خونرسانی عضله بطن چپ تأثیر می‌گذارد همخوانی دارد.

تغییرات در ساختار و خونرسانی میکروسکوپی عضله قلب می‌توانند مدت کوتاهی بعد از شیمی درمانی ایجاد شوند. در مطالعه لی (Li) بر روی ۱۶ بیمار خانم مبتلا به سرطان سینه، انجام ام آر آی یک هفته بعد از شیمی درمانی با داروهای آنتراسیکلین، تغییرات در

[13] ExtraCellular Volume

پارامترهای IVIM [14] به‌صورت افزایش معیار D (نشانه ادم یا بهم ریختگی ساختار میکروسکوپی) و کاهش f (مطرح‌کننده اختلال در گردش خون میکروسکوپی) را به‌عنوان مکانیسم اصلی پاتولوژی مسمومیت قلبی داروهای آنتراسیکلین نشان دادند (۳۱). با این‌حال، تغییرات توزیع خونرسانی عضله قلب بعد از شیمی درمانی در مطالعه ما از نظر آماری معنادار نبود. با توجه‌به اینکه تغییرات خونرسانی عضله قلب بسیار جزئی می‌باشند و در مطالعه ما به‌علت محدودیت‌های موجود از متوسط دیتای قسمتی بجای دیتای پیکسلی استفاده شد، ممکن است علت معنی‌دار نشدن این تغییرات کمبود دیتا در مطالعه ما باشد.

بروز غیریکنواختی در خونرسانی عضله قلب بعد از شیمی درمانی که در مطالعه ما شواهدی از آن دیده شد ممکن است ناشی از بروز التهاب در عضله قلب باشد. در مطالعه صفایی و همکاران که بر روی ۲۰ بیمار مبتلا به سرطان سینه انجام شد، ۱۹ درصد از بیماران یک هفته بعد از اتمام شیمی درمانی با دوکسوروبیسین و سیکلوفسفامايد شواهد ادم عضله قلب و فیبروز در قسمت‌های میانی دیواره‌های قلب را در ام آر آی با تزریق نشان دادند که با افزایش معنی‌دار تروپونین قلبی همراه بود و آن‌ها نتیجه‌گیری کردند که این شواهد احتمالاً نشانه التهاب عضله قلب بدنبال شیمی درمانی بوده‌اند (۳۲). در مقایسه دو گروه از بیماران که دوز تجمعی دوکسوروبیسین کمتر (یا مساوی) و بیشتر از ۴۰۰ میلی‌گرم به ازای متر مربع بدن دریافت کرده بودند، در گروهی که دوز کمتر دریافت کرده بودند شاخص‌های انحراف معیار و پهنای باند ۹۵ درصد قبل و بعد از شیمی درمانی تقریباً بدون تغییر بودند ولی در گروهی که دوز بیشتر دریافت کرده بودند، با وجودی که تعداد آن‌ها حدود نصف بیماران با دوز کمتر بود، هر دو شاخص افزایش یافتند. البته این افزایش از نظر آماری معنادار نبود ولی شاید بیانگر این مسئله باشد که احتمال بروز تغییرات توزیع خونرسانی در بیمارانی که دوز بالای دوکسوروبیسین دریافت می‌کنند، بیشتر است. تحقیقات نشان داده‌اند که افزایش دوز آنتراسیکلین به مقادیر بالاتر از ۴۰۰ میلی‌گرم به ازای متر مربع بدن، بروز مسمومیت قلبی بالینی را به میزان قابل‌توجهی افزایش می‌دهد (۳۳). در مطالعه مروری و متاآنالیزی که فولکو (Folco) انجام داد، در تمام این مطالعات، افزایش ECV در ام آر آی به‌عنوان نشانه تغییرات غیر بالینی عضله قلب ناشی از مسمومیت قلبی شیمی درمانی گزارش شده بود و در اکثر این مطالعات، افزایش ECV با دوزهای درمانی ارتباط داشت (۳۴). در مطالعه ما به‌علت محدودیت دیتای بیماران امکان محاسبه آنتروپی وجود نداشت ولی با مقایسه هیستوگرام‌های متوسط توزیع خونرسانی ملاحظه می‌شود که پراکندگی داده‌ها بعد از شیمی درمانی بیشتر شده و واریانس داده‌ها بعد از شیمی درمانی نیز افزایش یافته بود که این ممکن است نشانه‌ای از افزایش آنتروپی باشد گرچه اثبات این مسئله نیاز به مطالعات بیشتر و محاسبه دقیق آنتروپی دارد. از آنجایی که آنتروپی بالا قبل از شیمی درمانی می‌تواند پیش‌بینی‌کننده اختلال عملکرد بطن چپ بعد از شیمی درمانی باشد (۳۵)، محاسبه آنتروپی توزیع خونرسانی قبل و بعد از شیمی درمانی نیز ممکن است تغییرات جزئی در توزیع خونرسانی عضله بطن چپ را بهتر نشان بدهد. گرچه برخی مطالعات نشان داده‌اند که اضافه وزن می‌تواند یک فاکتور پیش‌بینی‌کننده برای بروز مسمومیت قلبی غیربالینی با آنتراسیکلین‌ها باشد (۳۶) ولی در مطالعه ما ارتباط معنی‌داری بین شاخص توده بدن با تغییرات متغیرهای توزیع خونرسانی بطن چپ دیده نشد. البته باید به این نکته توجه داشت که در مطالعه ما اکثر بیماران اضافه وزن داشته یا چاق بودند. در ضمن، به‌علت محدود بودن تعداد بیماران در مطالعه ما،

[14] IntraVoxel Incoherent Motion

امکان بررسی دقیق‌تر این ارتباط احتمالی با استفاده از روش‌های آماری نظیر رگرسیون وجود نداشت. بنظر می‌رسد احتمال بروز عوارض قلبی آنتراسیکلین‌ها در بیمارانی که بیش از ۶۵ سال سن دارند افزایش می‌یابد (۷ و ۳۷) ولی از آنجایی که در تحقیق ما فقط ۳ نفر (۵ درصد) از بیماران ۶۵ سال سن یا بیشتر داشتند، امکان بررسی این ارتباط وجود نداشت.

مهم‌ترین محدودیت این مطالعه عدم دسترسی به اطلاعات مربوط به درصد جذب رادیودارو در هر پیکسل از تصویر بولز آی بود که به ناچار از متوسط درصد جذب در هر قسمت استفاده شد. متوسط درصد جذب در واقع میانگین جذب پیکسل‌های هر قسمت از تصویر بولز آی است که توسط نرم‌افزار محاسبه می‌شود و استفاده از میانگین جذب پیکسل‌ها بجای میزان جذب هر پیکسل، باعث کاهش دقت اندازه‌گیری می‌شود. محدودیت‌های دیگر مطالعه ما عدم وجود گروه شاهد (کنترل) و عدم امکان پیگیری طولانی‌مدت بیماران بودند. در نهایت، با توجه‌به اینکه عوارض قلبی غیربالینی بدنبال شیمی درمانی می‌تواند سال‌ها بعد منجر به نارسایی قلب بشود و تشخیص زودرس عوارض قلبی جزئی نیاز به استفاده از روش‌های تصویربرداری متنوعی دارد (۳۸) پیشنهاد می‌شود یک مطالعه آینده‌نگر در این زمینه با استفاده از اسکن MPI انجام شده و با استفاده از دیتای پیکسلی و نرم‌افزارهای مناسب تغییرات توزیع خونرسانی عضله بطن چپ بعد از شیمی درمانی با دیتای کافی برای هر بیمار مورد بررسی قرار گیرد. بعلاوه، با مقایسه نتایج اسکن با ام آر آی (به‌عنوان استاندارد طلایی مسمومیت قلبی شیمی درمانی) و نیز پیگیری طولانی‌مدت بیماران تغییرات زودرس و دیررس توزیع خونرسانی عضله قلب با دقت بیشتری می‌توانند مورد بررسی قرار گیرند. استفاده از نرم‌افزارهای بر پایه هوش مصنوعی برای تهیه نقشه جریان خون عضله قلب نیز ممکن است در این زمینه کمک‌کننده باشد (۳۹).

نتیجه‌گیری

در مطالعه ما، شیمی درمانی باعث تغییر معنی‌داری در درصد جذب و متوسط توزیع خونرسانی قسمت‌های عضله بطن چپ در اسکن MPI نشد و ارتباط معنی‌داری نیز بین سن و شاخص توده بدن بیماران با تغییرات متوسط توزیع خونرسانی قلب مشاهده نگردید. افزایش اندک شاخص‌های غیریکنواختی توزیع خونرسانی بعد از شیمی درمانی نیز عمدتاً در بیمارانی دیده شد که دوز بالای دوکسوروبیسین دریافت کرده بودند. با این‌حال، از آنجایی که تغییرات احتمالی توزیع خونرسانی عضله قلب در کوتاه‌مدت بسیار جزئی می‌باشند، بررسی نقش اسکن در تشخیص زودرس بیمارانی که در معرض خطر مسمومیت قلبی شیمی درمانی قرار دارند نیاز به بررسی‌های دقیق‌تر با استفاده از اطلاعات پیکسلی تصاویر اسکن دارد.

سپاس و قدردانی

این مطالعه از نتایج پایان‌نامه دکترای عمومی آقایان دکتر امید ابراهیمی و دکتر کسری شیخ الاسلامی مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کردستان (با کد اخلاق IR.MUK.REC .۱۴۰۴ .۲۷۳) منتج و تأمین مالی شده است و بدینوسیله از زحمات ایشان قدردانی می‌گردد.

تضاد منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

References:

1. Freihat O, Sipos D, Kovacs A. Global burden and projections of breast cancer incidence and mortality to 2050: a comprehensive analysis of GLOBOCAN data. Front Public Health 2025; 13: 1622954. 10.3389/fpubh.2025.1622954

2. Alizadeh M, Ghojazadeh M, Piri R, et al. Age at Diagnosis of Breast Cancer in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis. Iran J Public Health 2021; 50(8): 1564-1576. 10.18502/ijph.v50i8.6802
3. Costa Viera R.A, Biller G., Uemura G, et al. Breast cancer screening in developing countries. Clinics 2017; 72(4): 244-253. 10.6061/clinics/2017(04)09
4. Sundquist M, Brudin L, Tejler G. Improved survival in metastatic breast cancer 1985-2016. Breast 2017; 31: 46-50. 10.1016/j.breast.2016.10.005
5. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardioncology prevention. J Natl Cancer Inst 2010; 102(1): 14-25. 10.1093/jnci/djp440
6. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, et all. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. J Am Coll Cardiol 2014; 63(25 Pt A): 2751-2768. 10.1016/j.jacc.2014.01.073
7. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. Cancer 2003; 97(11): 2869-2879. 10.1002/cncr.11407
8. Soujeri B, Singh J, Chew S, et al. Surveillance and incidence of chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer: A long term observation study. Heart 2016; 102(6): A14-A15. 10.1136/heartjnl-2016-309890.23
9. Morelli MB, Bongiovanni C, Da Pra S, et al. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: Molecular Mechanisms and Strategies for Cardioprotection. Front Cardiovasc Med 2022; 9: 847012. 10.3389/fcvm.2022.847012
10. Armenian S.H, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American society of clinical oncology clinical practice guideline. J clin Oncol 2017; 35(8): 893-911. 10.1200/JCO.2016.70.5400
11. Abdel-Qadir H, Amir E, Thavandiranathan P. Prevention, detection and management of chemotherapy-related cardiac dysfunction. Can J Cardiol 2016; 32(7): 891-899. 10.1016/j.cjca.2016.01.028
12. Tajiri K, Aonuma K, Sekine I. Cardio Oncology: a multidisciplinary approach for detection, prevention and management of cardiac dysfunction in cancer patients. Jap J Clin Oncol 2017; 47(8): 678-682. 10.1093/jjco/hyx068
13. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection and treatment. CA Cancer J Clin 2016; 66(4): 309-325. 10.3322/caac.21341
14. Schroder J, Prescott E. Doppler Echocardiography Assessment of Coronary Microvascular Function in Patients With Angina and No Obstructive Coronary Artery Disease. Front Cardiovasc Med 2021; 8: 723542. 10.3389/fcvm.2021.723542
15. Russell R.R, Alexander J, Jain D, et al. The role and clinical effectiveness of multimodality imaging in the management of cardiac complications of cancer and cancer therapy. J Nucl Cardiol 2016; 23(4): 856-884. 10.1007/s12350-016-0538-8
16. Chen-Scarabelli C, McRee C, Leesar M.A, et.al. Comprehensive review on cardio-oncology: Role of multimodality imaging. J Nucl Cardiol 2017; 24(3): 906–935. 10.1007/s12350-016-0535-y
17. Kirk JA, Kass DA. Electromechanical dyssynchrony and resynchronization of the failing heart. Crc Res 2013; 113(6): 765-776. 10.1161/CIRCRESAHA.113.300270
18. Sharma RK, Volpe G, Rosen BD, et al. Prognostic implication of left ventricular dyssynchrony for major adverse cardiovascular events in asymptomatic women and men: The multi-Ethic study of Atherosclerosis. J Am Heart Assoc 2014; 3(4): e000975. 10.1161/JAHA.114.000975
19. Hage FG, Aggarwal H, Patel K, et al. The relationship of left ventricular mechanical dyssynchrony and cardiac sympathetic denervation to potential sudden cardiac death events in systolic heart failure. J Nucl Cardiol 2014; 21(1): 78-85. 10.1007/s12350-013-9807-y
20. Derakhshan S, Ghaderi B, Roshani D. Left ventricular mechanical dyssynchrony after chemotherapy in breast cancer patients with normal rest gated SPECT-MPI. Ann Nucl Med 2024; 38(4): 272-277. 10.1007/s12149-023-01897-y
21. Paulus W J, Zile M R. From systemic inflammation to myocardial fibrosis: the heart failure with preserved ejection fraction paradigm revisited. Circ Res 2021; 128(10): 1451-1467. 10.1161/CIRCRESAHA.121.318159
22. Derakhshan S, Moassesghafari M, Rahmani Kh. Evaluation of heart rate and pulmonary uptake in dipyridamole myocardial perfusion imaging in patients with suspected coronary artery disease and their relationship with clinical risk factors. Iran South Med J 2025; 27(3): 205-214. 10.61186/ismj.27.3.205
23. Kuronuma K, Miller RJH, Van Kriekinge SD, et al. Incremental prognostic value of stress phase entropy over standard PET myocardial perfusion imaging variables. Eur J Nucl Med Mol imaging 2023; 50(12): 3619-3629. 10.1007/s00259-023-06323-z
24. Contaldi C, Montesarchio V, Catapano D, et al. Multimodality Cardiovascular Imaging of Cardiotoxicity Due to Cancer Therapy. Life (Basel) 2023; 13(10): 2103. 10.3390/life13102103
25. Galán-Arriola C, Vílchez-Tschischke JP, Lobo M, et al. Coronary microcirculation damage in anthracycline cardiotoxicity. Cardiovasc Res 2022; 118(2): 531-541. 10.1093/cvr/cvab053
26. Cadour F, Thuny F, Sourdon J. New Insights in Early Detection of Anticancer Drug-Related Cardiotoxicity Using

Perfusion and Metabolic Imaging. Front Cardiovasc Med 2022; 9: 813883. 10.3389/fcvm.2022.813883
27. Kalábová H, Melichar B, Ungermann L, et al. Intima-media thickness, myocardial perfusion and laboratory risk factors of atherosclerosis in patients with breast cancer treated with anthracycline-based chemotherapy. Med Oncol 2011; 28(4): 1281-1287. 10.1007/s12032-010-9593-1
28. Wenning C, Vrachimis A, Dell Aquila A, et al. Inhomogeneous myocardial stress perfusion in SPECT studies predicts future allograft dysfunction in heart transplant recipients. EJNMMI Res 2015; 5(1): 51. 10.1186/s13550-015-0129-8
29. Jiang Z, Bu J, Zhao Z, et al. Texture Analysis of SPECT-MPI Provides Prognostic Value in Improving Cardiac Resynchronization Therapy Response. Pacing Clin Electrophysiol 2025; 48(6): 630-639. 10.1111/pace.15200
30. Ibrahim EH, Chaudhary L, Cheng YC, et al. Cardiac MRI for differentiating chemotherapy-induced cardiotoxicity in sarcoma and breast cancer. Radiol Oncol 2025; 59(1): 79-90. 10.2478/raon-2025-0012
31. Li, H, Qin, X., Wang Y, et al. Cardiac magnetic resonance imaging for evaluating subclinical cardiotoxicity following chemotherapy in postoperative breast cancer patients. Thorac. Radiol 2026; 1(1): 100002. 10.1016/j.thr.2026.100002
32. Safaei AM, Kamangar TM, Asadian S, et al. 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 2021; 11: 33. 10.25259/JCIS_58_2021
33. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. Heart 2018; 104(12): 971-977. 10.1136/heartjnl-2017-312103
34. Folco G, Monti CB, Zanardo M, et al. MRI-derived extracellular volume as a biomarker of cancer therapy cardiotoxicity: systematic review and meta-analysis. Eur Radiol 2024; 34(4): 2699-2710. 10.1007/s00330-023-10260-8
35. Valzania C, Paccagnella A, Spadotto A, et al. Early detection of cancer therapy cardiotoxicity by radionuclide angiography: An update. J Nucl Cardiol 2023; 30(5): 2104-2111. 10.1007/s12350-023-03202-w
36. McGowan JV, Chung R, Maulik A, et al. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. Cardiovasc Drugs Ther 2017; 31(1): 63-75. 10.1007/s10557-016-6711-0
37. Henry ML, Niu J, Zhang N, et al. Cardiotoxicity and Cardiac Monitoring Among Chemotherapy-Treated Breast Cancer Patients. JACC Cardiovasc Imaging 2018; 11(8): 1084-1093. 10.1016/j.jcmg.2018.06.005
38. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J 2022; 43(41): 4229-4361. 10.1093/eurheartj/ehac244
39. Kato Y, Chehab O, Ambale-Venkatesh B, et al. Quantitative myocardial perfusion imaging across PET, SPECT, CMR, and CT. Front Radiol 2026; 6: 1760241. 10.3389/fradi.2026.1760241