

Aumento de Captação Cardíaca de ^{18}F -FDG Induzida por Quimioterapia em Pacientes com Linfoma: Um Marcador Precoce de Cardiotoxicidade?

Chemotherapy-induced Cardiac ^{18}F -FDG Uptake in Patients with Lymphoma: An Early Metabolic Index of Cardiotoxicity?

Mayara L. C. Dourado,¹ Luca T. Dompieri,² Glauber M. Leitão,³ Felipe A. Mourato,⁴ Renata G. G. Santos,⁴ Paulo J. Almeida Filho,⁴ Brivaldo Markman Filho,¹ Marcelo D. T. Melo,⁵ Simone C. S. Brandão¹

Departamento de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco,¹ Recife, PE – Brasil

Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pernambuco,² Recife, PE – Brasil

Serviço de Oncologia, Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco,³ Recife, PE – Brasil

Real Nuclear, Real Hospital Português,⁴ Recife, PE – Brasil

Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal da Paraíba,⁵ João Pessoa, PB – Brasil

Resumo

Fundamento: Ainda não está estabelecido se a captação de fluorodesoxiglicose no miocárdio ocorre exclusivamente por características fisiológicas ou se representa um desarranjo metabólico causado pela quimioterapia.

Objetivo: Investigar os efeitos da quimioterapia no coração dos pacientes com linfoma por tomografia por emissão de pósitrons associada a tomografia computadorizada (PET/CT) com 2-[^{18}F]-fluoro-2-desoxi-D-glicose (^{18}F -FDG PET/CT) antes, durante e/ou após a quimioterapia.

Métodos: Setenta pacientes com linfoma submetidos a ^{18}F -FDG PET/CT foram retrospectivamente analisados. O nível de significância foi de 5%. A captação de ^{18}F -FDG foi avaliada por três medidas: captação máxima no ventrículo esquerdo (*standardized uptake value*, SUV max), razão SUV cardíaco / aorta e SUV cardíaco / SUV no fígado. Também foram comparados peso corporal, glicemia de jejum, tempo pós-injeção e dose administrada de ^{18}F -FDG entre os exames.

Resultados: A idade média foi de $50,4 \pm 20,1$ anos e 50% dos pacientes eram mulheres. A análise foi realizada em dois grupos – PET/CT basal vs. intermediário e PET/CT basal vs pós-terapia. Não houve diferença significativa entre as variáveis clínicas e do protocolo dos exames entre os diferentes momentos avaliados. Nós observamos um aumento na SUV máxima no ventrículo esquerdo de $3,5 \pm 1,9$ (basal) para $5,6 \pm 4,0$ (intermediário), $p=0,01$, e de $4,0 \pm 2,2$ (basal) para $6,1 \pm 4,2$ (pós-terapia), $p<0,001$. Uma porcentagem de aumento $\geq 30\%$ na SUV máxima no ventrículo esquerdo ocorreu em mais da metade da amostra. O aumento da SUV cardíaca foi acompanhado por um aumento na razão SUV máxima no ventrículo esquerdo / SUV máxima na aorta e SUV média no ventrículo esquerdo /SUV média no fígado.

Conclusão: O estudo mostrou um aumento evidente na captação cardíaca de ^{18}F -FDG em pacientes com linfoma, durante e após quimioterapia. A literatura corrobora com esses achados e sugere que a ^{18}F -FDG PET/CT pode ser um exame de imagem sensível e confiável para detectar sinais metabólicos precoces de cardiotoxicidade.

Palavras-chave: Cardiotoxicidade; Quimioterapia; Linfoma.

Abstract

Background: It is uncertain whether myocardial fluorodeoxyglucose uptake occurs solely due to physiological features or if it represents a metabolic disarrangement under chemotherapy.

Objective: To investigate the chemotherapy effects on the heart of patients with lymphoma by positron emission tomography associated with computed tomography scans (PET/CT) with 2-deoxy-2[^{18}F] fluoro-D-glucose (^{18}F -FDG PET/CT) before, during and/or after chemotherapy.

Methods: Seventy patients with lymphoma submitted to ^{18}F -FDG PET/CT were retrospectively analyzed. The level of significance was 5%. ^{18}F -FDG cardiac uptake was assessed by three measurements: left ventricular maximum standardized uptake value (SUVmax), heart to blood pool (aorta) ratio, and heart to liver ratio in all the exams. Body weight, fasting blood sugar, post-injection time, and the injected dose of ^{18}F -FDG between the scans were also compared.

Correspondência: Simone Cristina Soares Brandão •

Departamento de Medicina Nuclear – Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Pernambuco – Rua Professor Moraes Rego, 1235. CEP 50670-901, Recife, PE – Brasil

E-mail: sbrandaonuclearufpe@gmail.com

Artigo recebido em 27/05/2021, revisado em 04/08/2021, aceito em 01/09/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210463>

Results: Mean age was 50.4 ± 20.1 years and 50% was female. The analysis was carried out in two groups: baseline vs. interim PET/CT, and baseline vs. post-therapy PET/CT. There was no significant difference in clinical variables or protocol scans variables. We observed an increase in left ventricular (LV) SUVmax from 3.5 ± 1.9 (baseline) to 5.6 ± 4.0 (interim), $p=0.01$, and from 4.0 ± 2.2 (baseline) to 6.1 ± 4.2 (post-therapy), $p<0.001$. A percentage increase $\geq 30\%$ of LV SUVmax occurred in more than half of the sample. The rise of cardiac SUV was accompanied by an increase in LV SUVmax/Aorta SUVmax and LV SUVmean/Liver SUVmean ratios.

Conclusion: This study showed a clear increase in cardiac ¹⁸F-FDG uptake in patients with lymphoma during and/or after chemotherapy. The literature corroborates with these findings and suggests that ¹⁸F-FDG PET/CT is a sensitive and reliable imaging test to detect early metabolic signs of cardiotoxicity.

Keywords: Cardiotoxicity; Drug Therapy; Lymphoma.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Introdução

A cardiotoxicidade (CTX) induzida por quimioterapia e radioterapia abrange várias formas de lesão ao sistema cardiovascular que induz uma produção aumentada de espécies reativas de oxigênio (EROs) e de nitrogênio, peroxidação lipídica e inflamação. Tal quadro leva à apoptose de cardiomiócitos e à fibrose intersticial, aumentando o risco de disfunção endotelial coronariana, disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca.¹⁻³

Atualmente a CTX é monitorada por ecocardiografia periódica para avaliação de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida e/ou strain longitudinal global reduzido.⁴ No entanto, o diagnóstico de CTX baseado nesses parâmetros de função cardíaca é feito tardiamente, e pode ser indicativo de uma lesão importante e irreversível do miocárdio.^{5,6} Assim, é necessário examinar anormalidades do miocárdio a nível subcelular para uma avaliação sensível e precoce de CTX induzida por medicamentos.^{7,8}

A medicina nuclear tem se mostrado muito útil para identificar doença subclínica induzida por tratamento do câncer.⁹⁻¹¹ A tomografia por emissão de pósitrons associada a tomografia computadorizada (PET/CT) com 2-[¹⁸F]-fluoro-2-desoxi-D-glicose (¹⁸F-FDG) é amplamente utilizada na oncologia, principalmente em pacientes com linfoma.^{12,13} A captação e distribuição tecidual de ¹⁸F-FDG é variável, e dependente de vários fatores, tais como glicemia, período de jejum e medicamentos.¹⁴ Além disso, dados recentes sugerem que o acúmulo miocárdico de ¹⁸F-FDG não se deve totalmente ao consumo de glicose.¹⁵ A retenção do marcador mostrou-se dependente da atividade da enzima hexose-6-fosfato desidrogenase (H6PD) no retículo endoplasmático (RE).¹⁵ Essa enzima pode processar muitas hexoses, incluindo FDG,¹⁶ e desencadear uma via de fosfato pentose, preservando níveis de NADPH em resposta a estados de estresse oxidativo, como a CTX.¹⁷

Este estudo teve como objetivo identificar potenciais sinais metabólicos precoces de lesão cardíaca pela avaliação da captação miocárdica de ¹⁸F-FDG por PET/CT em pacientes com linfoma antes, durante e/ou após quimioterapia.

Materiais e métodos

Pacientes

Setenta pacientes diagnosticados com linfoma, submetidos a ¹⁸F-FDG PET/CT no serviço de medicina nuclear do Real

Hospital Português em Recife, Pernambuco, Brasil, entre 01 de janeiro de 2012 e 28 de agosto de 2017, foram analisados retrospectivamente. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Centro de Ciências de Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, o qual isentou os autores de apresentação de consentimento por escrito dada a natureza retrospectiva do estudo.

Os critérios de inclusão foram: diagnóstico primário de linfoma, idade igual ou superior a 10 anos, e realização de pelo menos dois exames de ¹⁸F-FDG PET/CT antes, durante e/ou após a quimioterapia. Os critérios de exclusão foram ausência de PET/CT basais ou de controle, dados clínicos e de imagens indisponíveis ou sem possibilidade de serem avaliados, e terapia insulínica no dia do exame.

História e características clínicas dos pacientes, e variáveis relacionadas ao protocolo de ¹⁸F-FDG PET/CT registradas nos prontuários médicos foram coletadas, tais como peso, dose de ¹⁸F-FDG injetada, glicemia de jejum, e tempo para início da aquisição das imagens após injeção do FDG. Para os exames de imagem, quantificou-se a captação de ¹⁸F-FDG medindo-se os valores médio e máximo no ventrículo esquerdo (VE), na aorta (pool sanguíneo) e no fígado.

Quatro pacientes tinham somente exames PET/CT basal e intermediário antes e durante quimioterapia, respectivamente, 40 somente exame basal e pós-terapia, e 26 apresentavam os três (basal, intermediário e pós-terapia). Para a análise, os pacientes foram então divididos em dois grupos, grupo 1, pacientes com dados de PET/CT basal e intermediário (n=30), e grupo 2, pacientes com dados basais e pós-terapia (n=66). Assim, alguns pacientes participaram de ambas as análises.

Cada grupo foi em seguida dividido em dois subgrupos de acordo com a mudança na SUV máxima de ¹⁸F-FDG no ventrículo esquerdo entre o exame basal e o exame de controle: uma porcentagem de aumento igual ou superior a 30% (grupo $\geq 30\%$), e uma mudança de captação de ¹⁸F-FDG inferior a 30% (grupo $< 30\%$). A escolha de um ponto de corte de 30% baseou-se no PERCIST¹⁸ (*PET Response Criteria in Solid Tumors*), um conjunto de critérios aplicados para avaliação da resposta do tumor à quimioterapia e radioterapia, por meio de mudanças metabólicas verificadas por exames de ¹⁸F-FDG PET/CT scans.¹⁸

Protocolo ¹⁸F-FDG PET/CT

Para o exame de ¹⁸F-FDG PET/CT, os pacientes foram orientados a realizar jejum de pelo menos seis horas, não interromper nenhuma medicação, e não realizar exercícios físicos por 24 horas antes do exame. No dia do exame, foram medidos peso corporal (Kg) e glicemia de jejum, e ¹⁸F-FDG foi administrada por acesso venoso. Os níveis de glicemia deveriam ser inferiores a 180mg/dL. A ¹⁸F-FDG foi administrada em uma dose de atividade entre 3,7 a 4,8MBq/Kg e, após 60 minutos, as imagens foram obtidas por PET/CT (Biograph 16, Siemens Healthcare, EUA), a partir da base do crânio até o terço médio proximal do fêmur, três minutos por posição. Os parâmetros de aquisição da CT incluíram: cortes de 5mm, 120kV de voltagem, e sem administração de contraste endovenoso.

As imagens foram processadas usando reconstrução iterativa (duas iterações, oito subgrupos com filtro gaussiano) por um médico nuclear, que realizou uma análise quantitativa com SUV máxima e SUV médio. Ambos os SUVs foram medidos no ventrículo esquerdo em imagens fundidas de PET/CT e determinados de modo semiautomático, com auxílio do programa syngo versão 5.1 (Siemens Healthcare), a partir da demarcação de um volume de interesse (VOI) incluindo todo o ventrículo esquerdo. SUV máxima e médio do pool sanguíneo foram medidos pela demarcação da região de interesse (ROI) na aorta descendente logo após o arco aórtico. SUV máxima e médio do fígado foram medidos pela demarcação de uma ROI no segmento VI.

Análise estatística

Os dados foram analisados com o programa Stata 12.1. As variáveis contínuas foram expressas em média \pm desvio padrão (DP); e as variáveis categóricas em frequência e porcentagem. Comparações de porcentagem entre dois grupos independentes foram realizadas pelo teste do qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. O teste t de Student foi usado para comparar duas médias tanto de amostras independentes como de amostras pareadas. Em todos os testes, um nível de significância de 5% foi adotado para rejeitar a hipótese nula.

Resultados

A idade média dos 70 pacientes estudados foi $50,4 \pm 20,1$ anos (16-88 anos), e 50% dos pacientes eram mulheres. Vinte pacientes (28,6%) apresentavam hipertensão e 10 (14,3%) diabetes. Cerca de 67% (n=47) apresentavam linfoma não-Hodgkin (LNH) e os demais, linfoma de Hodgkin (LH). Somente três pacientes (4,3%) se submeteram à radioterapia do mediastino entre o fim da quimioterapia e o exame ¹⁸F-FDG PET/CT de controle. Foi possível definir o regime quimioterápico em 33 pacientes (47,1%) e todos os regimes incluíram drogas cardiotoxicas (Tabela 1).

Grupo 1: ¹⁸F-FDG PET/CT basal e intermediário

Houve padronização do protocolo ¹⁸F-FDG PET/CT entre o exame basal e o exame intermediário. Não houve diferença na dose de ¹⁸F-FDG administrada, glicemia de jejum, e tempo decorrido quando comparados os exames basal e

intermediário. O peso médio dos pacientes também não mudou significativamente, o que possibilitou a comparação da captação de ¹⁸F-FDG nos órgãos-alvo (Tabela 2).

Por outro lado, a SUV máxima de ¹⁸F-FDG no ventrículo esquerdo aumentou no exame intermediário em comparação ao basal. Também se observou um aumento significativo na razão SUV máxima no ventrículo esquerdo/SUV máxima na aorta e na razão SUV média no ventrículo esquerdo/SUV média no fígado do exame basal ao exame intermediário (Figura 1A). O intervalo médio entre os exames basal e intermediário foi $95,4 \pm 32,2$ dias.

Dos 30 pacientes que se submeteram ao exame de ¹⁸F-FDG PET/CT, 16 (53,3%) apresentaram um aumento $\geq 30\%$ (grupo $\geq 30\%$) na SUV máxima. Em relação às variáveis clínicas, tais como fatores de risco e medicamentos usados, não foram observadas diferenças.

Os valores de SUV máxima no ventrículo esquerdo/SUV máxima na aorta e da razão SUV média no ventrículo esquerdo/SUV média no fígado também aumentaram significativamente na avaliação intermediária em comparação à basal no grupo $\geq 30\%$ (Figura 1B). No grupo $<30\%$ (n=14), não houve aumento estatisticamente significativo nessas razões entre o exame basal e o exame intermediário (Figura 1C).

Grupo 2: ¹⁸F-FDG PET/CT basal e pós-terapia

Sessenta e seis pacientes submeteram-se a exames ¹⁸F-FDG PET/CT nos períodos basal e pós-terapia. Não houve diferença na glicemia de jejum, na dose de atividade de ¹⁸F-FDG administrada, e no tempo pós-injeção entre as duas avaliações. O peso médio dos pacientes foi ligeiramente maior no exame pós-terapia em comparação à média de peso basal (Tabela 3).

A SUV máxima no ventrículo esquerdo foi significativamente maior no PET pós-terapia. Observamos um aumento absoluto de 2,1 (IC 95% 1,3 a 3,0), o que representa uma porcentagem de aumento de 66,5% (IC 95% 43,3% a 89,7%) em relação ao exame basal.

Os valores de SUV máxima no ventrículo esquerdo/SUV máxima na aorta e de SUV médio no ventrículo esquerdo/SUV médio no fígado também aumentaram no PET pós-terapia em comparação ao basal (Figura 2A). O tempo médio entre o exame basal e o exame pós-terapia foi de $231,8 \pm 125,7$ dias.

Dos 66 pacientes, 38 (57,6%) apresentaram um aumento $\geq 30\%$ na captação cardíaca de ¹⁸F-FDG (grupo $\geq 30\%$). Não houve diferenças entre os grupos quanto às variáveis clínicas, tais como fatores de risco cardiovasculares e uso de medicamentos.

Os valores de SUV máxima no ventrículo esquerdo/SUV máxima na aorta e de SUV médio no ventrículo esquerdo/SUV médio no fígado aumentaram significativamente na avaliação pós-terapia em comparação ao basal no grupo $\geq 30\%$ (Figura 2B). No grupo $<30\%$ (n=28), não houve aumento significativo nessas razões (Figura 2C).

A Figura 3 ilustra um exemplo do comportamento da SUV máxima antes, durante e após quimioterapia.

Tabela 1 – Características clínicas e terapêuticas dos pacientes avaliados (n=70)

Variável	N (%)
Sexo feminino	35 (50,0)
Hipertensão	20 (28,6)
Diabetes	10 (14,3)
Dislipidemia	14 (20,0)
Tabagismo	
Não fumante	49 (70,0)
Ex-fumante	20 (28,6)
Fumante	1 (1,4)
Consumo de álcool	0 (0)
Doença arterial coronariana	5 (7,1)
Hemodiálise	1 (1,4)
Medicamentos	
Nenhum	10 (14,3)
Medicamento não cardioprotetor ^a	40 (57,1)
Medicamento cardioprotetor ^a	20 (28,6)
Câncer	
Linfoma de Hodgkin	23 (32,9)
Linfoma não Hodgkin	47 (67,1)
Quimioterapia ^b	
RCHOP	11 (33,3)
RCHOP + alternativo	6 (18,2)
ABVD	11 (33,3)
ABVD + alternativo	2 (6,1)
DA-EPOCH-R	1 (3,0)
BEACOPP	1 (3,0)
RCOP	1 (3,0)
Mediastino	
Radioterapia após pet basal	3 (4,3)

^a Medicamento cardioprotetor: bloqueador de receptor de angiotensina II, betabloqueador, inibidor da enzima conversora da angiotensina; ^b Disponível para 33 pacientes. ABVD: Adriamicina ou Doxorubicina + Bleomicina + Vimblastina + Dacarbazina; BEACOPP: Bleomicina + Etoposídeo + Adriamicina ou Doxorubicina + Ciclofosfamida + Vincristina + Procarbazina + Prednisona; DAC: Doença arterial coronariana, DA-EPOCH-R: Etoposídeo com dose ajustada + Prednisona + Vincristina + Ciclofosfamida + Doxorubicina ou Hidroxidoxorubicina + Rituximab, RCHOP: Rituximab + Ciclofosfamida + Doxorubicina ou Hidroxidoxorubicina + Vincristina + Prednisona, RCOP: Rituximab + Ciclofosfamida + Vincristina + Prednisona; PET: tomografia por emissão de pósitrons.

Tabela 2 – Comparação de peso corporal, glicemia de jejum, dose injetada de 2-[¹⁸F]-fluoro-2-desoxi-D-glicose (¹⁸F-FDG), e média de tempo após injeção de ¹⁸F-FDG entre os exames de tomografia por emissão de pósitrons (PET) basal e intermediário

Variável (N=30)	Basal	Intermediário	p*
	Média ± DP	Média ± DP	
Peso (Kg)	75,3 ± 14,3	74,7 ± 13,5	0,551
Glicemia de jejum (mg/dL)	92,6 ± 19,5	93,4 ± 19,9	0,816
Dose de ¹⁸F-FDG mCi	9,1 ± 2,7	9,1 ± 2,0	0,971
Tempo pós injeção (min)	68,8 ± 10,0	65,9 ± 9,9	0,308

*Teste t de Student.

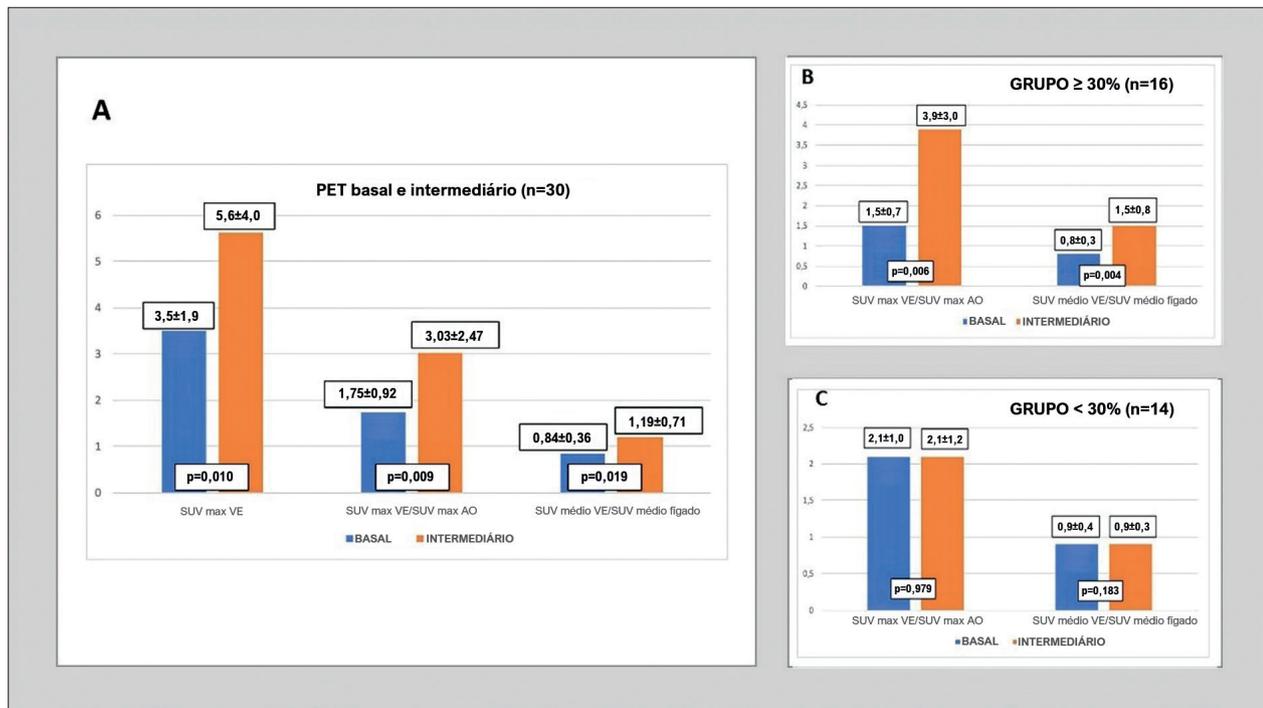


Figura 1 – Grupo 01 – A) Comparação do valor máximo de captação (SUV, do inglês standardized uptake value) no ventrículo esquerdo, razão SUV máxima no ventrículo esquerdo/SUV máxima na aorta e SUV médio no ventrículo esquerdo/SUV médio no fígado entre tomografia por emissão de pósitron (PET) basal e PET intermediário B) Comparação de SUV máxima no ventrículo esquerdo/SUV máxima na aorta e SUV média no ventrículo esquerdo/SUV média no fígado entre PET basal e PET intermediário no grupo com aumento na SUV máxima no ventrículo esquerdo ≥ 30% C: Comparação de SUV máxima no ventrículo esquerdo / SUV máxima na aorta e SUV média no ventrículo esquerdo/SUV média no fígado entre PET basal e PET intermediário no grupo com aumento na SUV máxima no ventrículo esquerdo < 30%; SUV max VE: SUV máxima no ventrículo esquerdo; SUV max AO: SUV máxima na aorta; SUV médio VE: SUV média no ventrículo esquerdo.

Tabela 3 – Comparação de peso corporal, glicemia de jejum, dose injetada de 2-[¹⁸F]-fluoro-2-desoxi-D-glicose (¹⁸F-FDG), e média de tempo após injeção de ¹⁸F-FDG entre os exames de tomografia por emissão de pósitrons (PET) basal e pós-terapia

Variável (N=66)	Basal	Pós-Terapia	p*
	Média ± DP	Média ± DP	
Peso (Kg)	72,7 ± 14,8	75,2 ± 15,2	0,014
Glicemia de jejum (mg/dL)	91,6 ± 15,6	91,6 ± 16,7	>0,99
Dose de ¹⁸ F-FDG mCi	9,2 ± 2,3	9,5 ± 2,2	0,308
Tempo pós injeção (min)	68,6 ± 9,1	70,4 ± 5,8	0,606

* Teste t de Student.

Discussão

O presente estudo mostrou que a quimioterapia em pacientes com linfoma causou um desequilíbrio no metabolismo cardíaco, o que foi evidenciado pela maior captação de ¹⁸F-FDG. Tais resultados são corroborados por evidências recentes que sugerem que essa maior captação cardíaca de FDG induzida por quimioterapia pode ser um sinal de CTX. O aumento de ¹⁸F-FDG cardíaco foi observado no PET intermediário e no PET pós-terapia. Tais resultados não sofreram interferência quanto à dose de atividade de ¹⁸F-FDG administrada ou qualquer diferença possível no preparo ou momento de realização do exame.

O exame de ¹⁸F-FDG PET/CT é um método bem estabelecido no diagnóstico e estadiamento de pacientes oncológicos, especialmente pacientes com linfoma, com potencial capacidade de avaliar manifestações precoces de CTX a nível subcelular, como postulado na Figura 4.

Terapias antineoplásicas têm melhorado taxas de sobrevida em pacientes oncológicos. No entanto, seus efeitos citotóxicos mostram um amplo espectro de alterações crônicas e agudas ao sistema cardiovascular.¹⁹ Sabe-se que mecanismos celulares e moleculares da CTX afetam a homeostase principalmente no miocárdio e no endotélio, prejudicando significativamente a saúde cardiovascular.²⁰

A CTX afeta o sistema cardiovascular primeiramente pela inibição da topoisomerase II e formação de EROs, que desencadeiam as vias apoptóticas dependente de mitocôndria (intrínseca) e dos receptores de morte celular (extrínseca). A cascata continua com a ativação da caspase 3, expressão da fosfatidilserina, fragmentação do DNA, condensação da cromatina, e metabolização da membrana fosfolipídica.²¹ O estágio final é caracterizado pela formação de bolhas (“blebbing”) na membrana e encolhimento das células.²² Esse é o mecanismo subjacente da CTX subclínica

que oferece várias oportunidades para avaliar sinais precoces dessa entidade.

As recomendações e diretrizes atuais baseiam-se em técnicas de imagens focadas em parâmetros anatômicos, tais como a ecocardiografia, angiografia radioisotópica (MUGA, *multigated radionuclide angiography*), e ressonância magnética cardíaca (RMC).²³ Contudo, essas abordagens detectam manifestações tardias da CTX com baixa sensibilidade para alterações subclínicas.²⁴

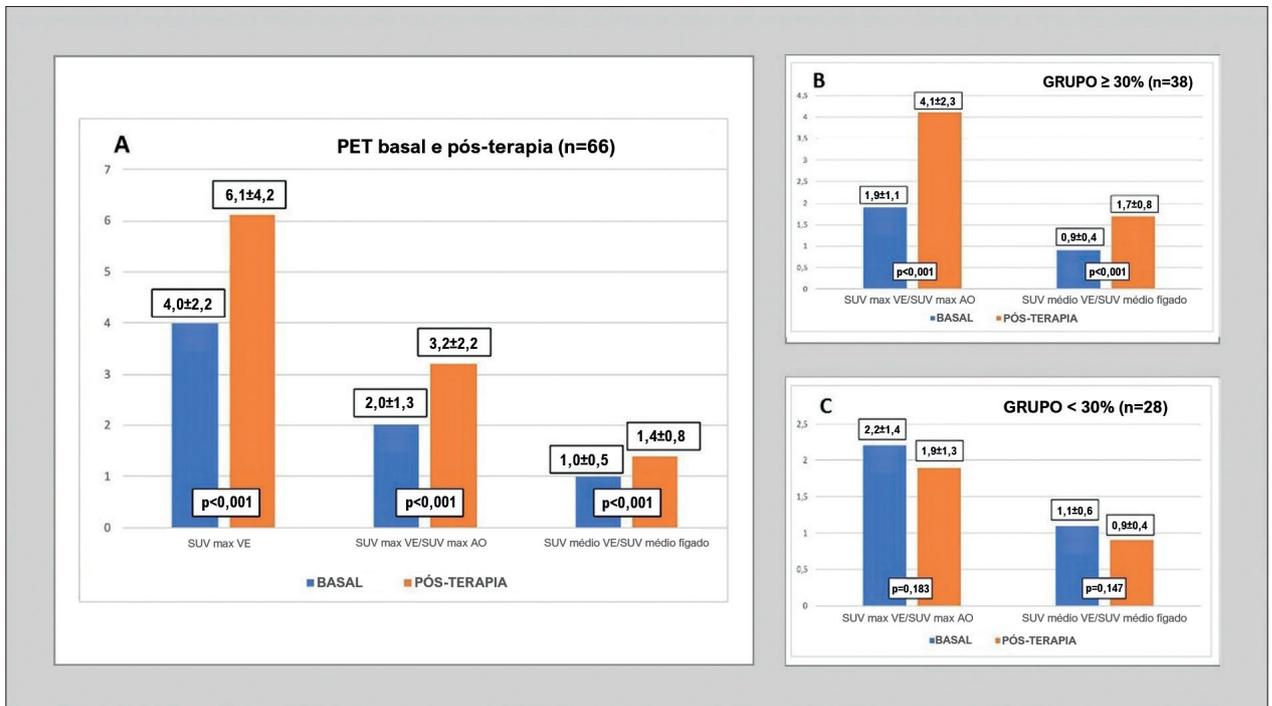


Figura 2 – Grupo 2: Comparação do valor máximo de captação (SUV, do inglês standardized uptake value) no ventrículo esquerdo, razão SUV máxima no ventrículo esquerdo / SUV máxima na aorta e SUV médio no ventrículo esquerdo/SUV médio no fígado entre tomografia por emissão de pósitron (PET) basal e PET pós-terapia B: Comparação de SUV máxima no ventrículo esquerdo / SUV máxima na aorta e SUV médio no ventrículo esquerdo/SUV média no fígado entre PET basal e PET pós-terapia no grupo com aumento na SUV máxima no ventrículo esquerdo ≥ 30% C: Comparação de SUV máxima no ventrículo esquerdo / SUV máxima na aorta e SUV médio no ventrículo esquerdo/SUV média no fígado entre PET basal e PET pós-terapia no grupo com aumento na SUV máxima no ventrículo esquerdo < 30%; SUV max VE: SUV máxima no ventrículo esquerdo; SUV max AO: SUV máxima na aorta; SUV médio VE: SUV médio no ventrículo esquerdo.

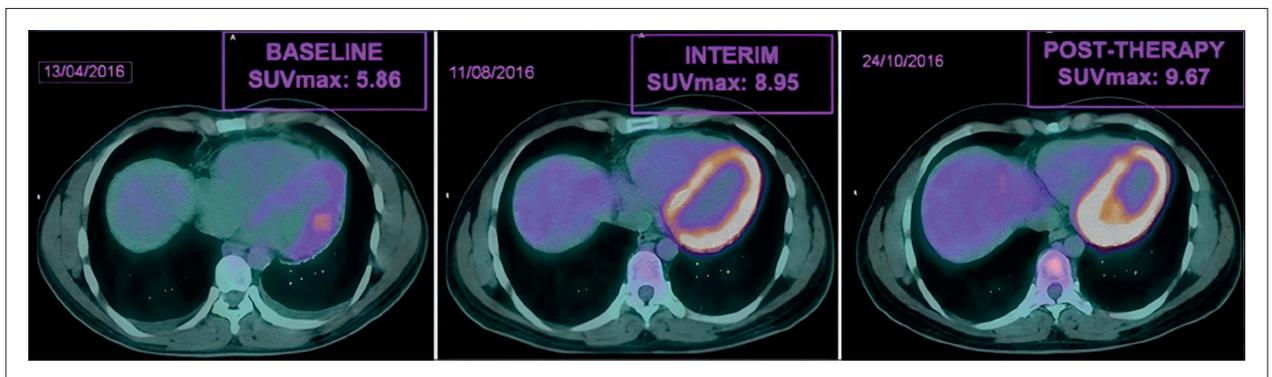


Figura 3 – Exemplo de caso - valor máximo de captação (SUV, do inglês standardized uptake value) (SUVmax) no ventrículo esquerdo na tomografia computadorizada por emissão de pósitron (PET/CT) basal (5,86), intermediário (8,95/52,73% de aumento a partir do basal) e pós-terapia (9,67/65,02% de aumento a partir do basal).

MAGNITUDE DA CARDIOTOXICIDADE

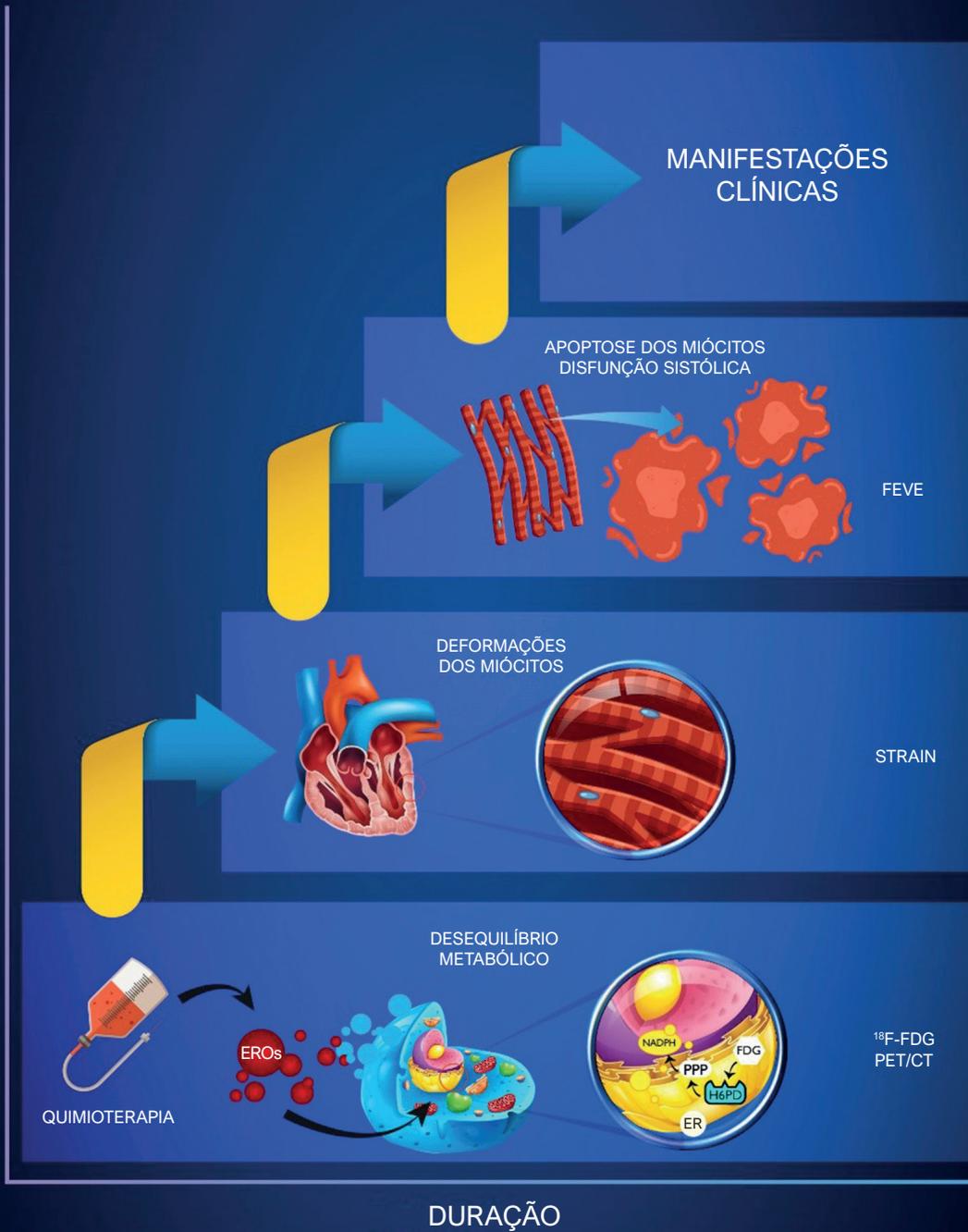


Figura 4 – Cascata de cardiotoxicidade – A lesão provocada por cardiotoxicidade desencadeia uma série de alterações metabólicas em resposta ao estresse oxidativo, detectáveis por tomografia computadorizada por emissão de pósitrons e 2-[18F]-fluoro-2-desoxi-D-glicose (¹⁸F-FDG) (¹⁸F-FDG PET/CT). A lesão e a falha de autorregeneração dos miócitos contribuem para a disfunção celular e alterações mecânicas detectadas pela avaliação do strain. Ainda, o processo continua com uma diminuição no desempenho cardíaco avaliado pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Sinais de insuficiência cardíaca podem ser então detectados, sugerindo que o coração já não atende as demandas corporais, ou o faz às custas de uma pressão de enchimento ventricular elevada (EROS: espécies reativas de oxigênio; RE: retículo endoplasmático; PPP: via da pentose fosfato; H6PD: hexose-6-fosfato desidrogenase; FDG: Fluorodesoxiglicose; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo).

As técnicas de medicina nuclear podem ser uma ferramenta para avaliar pontos específicos da via de CTX. O ¹⁸F-FDG PET/CT, comumente utilizado para detectar metabolismo glicolítico tumoral, tem se mostrado como um marcador útil na detecção precoce de CTX. Inicialmente, vários estudos indicaram que a doxorubicina (DXR), uma das antraciclinas, pode afetar especificamente o metabolismo do miocárdio, como mostrado em estudo experimental.²⁵

Vários estudos clínicos e experimentais têm mostrado que medicações cardiotoxicas, tais como sunitinibe e antraciclinas, aumenta a captação cardíaca de ¹⁸F-FDG ao longo do tempo, e está relacionada a alterações ecocardiográficas.²⁶⁻³³

Apesar de a captação de ¹⁸F-FDG ser comumente associada ao consumo de glicose, dados mais recentes mostram resultados diferentes. O estresse redox e sua resposta antioxidante têm sido caracterizadas como um possível mecanismo por trás da progressão da disfunção cardíaca na CTX e na captação de ¹⁸F-FDG, independentemente do metabolismo glicolítico.³⁴

O estresse redox a nível do RE pode ativar a via fosfato pentose local desencadeada por H6PD para alimentar os níveis de NADPH necessários para a resposta antioxidante, e está relacionada à captação aumentada de ¹⁸F-FDG.³⁵

Em situações de estresse oxidativo, o NADPH é uma fonte importante de elétrons para reações de redução.³⁶ O NADPH é gerado no meio intraluminal pela H6PD, uma enzima bifuncional que catalisa as duas primeiras etapas da via fosfato pentose, convertendo glicose-6-fosfato em 6-fosfogluconato com produção concomitante de NADPH.³⁷ H6PD tem como substrato várias hexoses como 2-desoxiglicose e ¹⁸F-FDG.³⁸

No coração, existe uma relação direta entre o estresse oxidativo no RE e a captação de 2 - desoxiglicose,³⁹ que pode ser considerada como uma fase metabólica inicial da disfunção contrátil causada pela sobrecarga de pressão.⁴⁰ Além disso, Hrelia et al.⁴¹ mostraram que a captação aumentada de 2 - desoxiglicose, induzida por doxorubicina nos cardiomiócitos pode ser revertida por um efeito antioxidante do alfa-tocoferol.⁴¹

Em 2019, Bauckneht et al.³³ analisaram o efeito do dano oxidativo induzido por DXR sobre a correlação entre captação de ¹⁸F-FDG, consumo de glicose, e a resposta metabólica induzida por H6PD em camundongos. O estudo mostrou que o estresse redox no miocárdio persistiu e se correlacionou diretamente com o aumento na captação de ¹⁸F-FDG (aumento da SUV), bem como na ativação de vias antioxidantes fisiológicas, tais como a função catalítica da H6PD.³³ O estudo também mostrou que a alteração metabólica persistiu após o desaparecimento do DXR, e precedeu a manifestação da disfunção contrátil.³³ Estudos anteriores mostraram uma relação positiva entre a geração de EROs e a captação de ¹⁸F-FDG no câncer.⁴²

Em conformidade com esses achados, estudos recentes mostraram um aumento na captação de ¹⁸F-FDG no PET/CT independente do metabolismo glicolítico, e associado à atividade enzimática de H6PD no cérebro.^{43,44} Outra análise mostrou a ligação entre captação de ¹⁸F-FDG e geração de EROs no estresse de redox induzido por hiperglicemia envolvendo ativação de H6PD.⁴⁵

Apesar de seus resultados e fundamentos interessantes do presente estudo, sua natureza retrospectiva dificulta a avaliação dos mecanismos subjacentes à captação aumentada

de ¹⁸F-FDG no miocárdio. Contudo, não foram identificados outros fatores cardiotoxicos, além da CTX, entre o exame basal e exame de controle na maior amostra de pacientes com linfoma avaliados durante e após a quimioterapia. Ainda, diferentemente de outros estudos, nós medimos não somente a SUV máxima no ventrículo esquerdo, como também os valores de captação no ventrículo esquerdo corrigidos pela captação hepática e pelo "pool" sanguíneo no interior da aorta, ressaltando assim o aumento da captação cardíaca do marcador durante e após quimioterapia. Ainda, o protocolo de ¹⁸F-FDG PET/CT e os possíveis fatores de variabilidade da SUV foram os mesmos em todos os exames basais e de controle.

Mais estudos são necessários para correlacionar a captação aumentada de ¹⁸F-FDG com desfechos clínicos, classe e dose de quimioterapia, níveis de troponina e NT-proBNP, e com outros métodos de imagem, tais como ecocardiografia e RMC.

Conclusão

O presente estudo mostrou um aumento evidente na captação cardíaca de ¹⁸F-FDG em pacientes com linfoma, evidenciado por ¹⁸F-FDG PET/CT durante e/ou após quimioterapia. A literatura corrobora esses achados e sugere que a captação aumentada de ¹⁸F-FDG possa ser um sinal precoce importante de CTX facilmente avaliado por um método amplamente disponível. Com o desenvolvimento das terapias anticâncer, a CTX ainda é uma preocupação que requer mais investigação e novas abordagens diagnósticas.

Agradecimentos

Agradecemos o apoio de todos os técnicos e médicos nucleares da Real Nuclear e do Real Hospital Português onde o estudo foi conduzido.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Dourado MLC, Leitão GM, Mourato FA, Almeida Filho PJ, Markman Filho B, Melo MDT, Brandão SCS; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Dourado MLC, Dompieri LT, Leitão GM, Mourato FA, Santos RGG, Almeida Filho PJ, Markman Filho B, Melo MDT, Brandão SCS; Análise estatística: Dourado MLC, Brandão SCS; Obtenção de financiamento: Dourado MLC; Redação do manuscrito: Dourado MLC, Dompieri LT, Brandão SCS.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Mayara L. C. Dourado pela Universidade Federal de Pernambuco - UFPE.

Referências

1. Awadalla M, Hassan MZO, Alvi RM, Neilan TG. Advanced Imaging Modalities to Detect Cardiotoxicity. *Curr Probl Cancer*. 2018;42(4):386-96. doi: 10.1016/j.currprobcancer.2018.05.005.
2. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz MP, Galas FR, et al. Brazilian Guideline for Cardio-Oncology from Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2 Suppl 1):1-52.
3. Jain D, Russell RR, Schwartz RG, Panjrath GS, Aronow W. Cardiac Complications of Cancer Therapy: Pathophysiology, Identification, Prevention, Treatment, and Future Directions. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(5):36. doi: 10.1007/s11886-017-0846-x.
4. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac Dysfunction in the Trastuzumab Clinical Trials Experience. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1215-21. doi: 10.1200/JCO.2002.20.5.1215.
5. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Platanotis G, Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular Toxicity Induced by Chemotherapy, Targeted Agents and Radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23(Suppl 7):155-66. doi: 10.1093/annonc/mds293.
6. Negishi T, Negishi K. Echocardiographic Evaluation of Cardiac Function After Cancer Chemotherapy. *J Echocardiogr*. 2018;16(1):20-7. doi: 10.1007/s12574-017-0344-6.
7. Barros-Gomes S, Herrmann J, Mulvagh SL, Lerman A, Lin G, Villarraga HR. Rationale for Setting up a Cardio-Oncology Unit: Our Experience at Mayo Clinic. *Cardiooncology*. 2016;2(1):5. doi: 10.1186/s40959-016-0014-2.
8. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying Causes and Long-Term Survival in Patients with Initially Unexplained Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(15):1077-84. doi: 10.1056/NEJM200004133421502.
9. Simoni LJC, Brandão SCS. New Imaging Methods for Detection of Drug-Induced Cardiotoxicity in Cancer Patients. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2017;10(18):1-11. doi: 10.1007/s12410-017-9415-3.
10. Rix A, Drude NI, Mrugalla A, Baskaya F, Pak KY, Gray B, et al. Assessment of Chemotherapy-Induced Organ Damage with Ga-68 Labeled Duramycin. *Mol Imaging Biol*. 2020;22(3):623-33. doi: 10.1007/s11307-019-01417-3.
11. Kahanda MG, Hanson CA, Patterson B, Bourque JM. Nuclear Cardio-Oncology: From its Foundation to its Future. *J Nucl Cardiol*. 2020;27(2):511-8. doi: 10.1007/s12350-019-01655-6.
12. Wu X, Bhattarai A, Korkola P, Pertovaara H, Eskola H, Kellokumpu-Lehtinen PL. The Association Between Liver and Tumor [18F]FDG Uptake in Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma During Chemotherapy. *Mol Imaging Biol*. 2017;19(5):787-94. doi: 10.1007/s11307-017-1044-3.
13. Zhou Y, Zhao Z, Li J, Zhang B, Sang S, Wu Y, et al. Prognostic Values of Baseline, Interim and End-of Therapy 18F-FDG PET/CT in Patients with Follicular Lymphoma. *Cancer Manag Res*. 2019;11:6871-85. doi: 10.2147/CMAR.S216445.
14. Bascuñana P, Thackeray JT, Bankstahl M, Bengel FM, Bankstahl JP. Anesthesia and Preconditioning Induced Changes in Mouse Brain [18F] FDG Uptake and Kinetics. *Mol Imaging Biol*. 2019;21(6):1089-96. doi: 10.1007/s11307-019-01314-9.
15. Marini C, Ravera S, Buschiazzo A, Bianchi G, Orengo AM, Bruno S, et al. Discovery of a Novel Glucose Metabolism in Cancer: The Role of Endoplasmic Reticulum Beyond Glycolysis and Pentose Phosphate Shunt. *Sci Rep*. 2016;6:25092. doi: 10.1038/srep25092.
16. Clarke JL, Mason PJ. Murine Hexose-6-Phosphate Dehydrogenase: A Bifunctional Enzyme with Broad Substrate Specificity and 6-Phosphogluconolactonase Activity. *Arch Biochem Biophys*. 2003;415(2):229-34. doi: 10.1016/s0003-9861(03)00229-7.
17. Rogoff D, Black K, McMillan DR, White PC. Contribution of Hexose-6-Phosphate Dehydrogenase to NADPH Content and Redox Environment in the Endoplasmic reticulum. *Redox Rep*. 2010;15(2):64-70. doi: 10.1179/174329210X12650506623249.
18. Pinker K, Riedl C, Weber WA. Evaluating Tumor Response with FDG PET: Updates on PERCIST, Comparison with EORTC Criteria and Clues to Future Developments. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(Suppl 1):55-66. doi: 10.1007/s00259-017-3687-3.
19. Aggarwal S, Kamboj J, Arora R. Chemotherapy-related Cardiotoxicity. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2013;7(2):87-98. doi: 10.1177/1753944712474332.
20. Vincent DT, Ibrahim YF, Espey MG, Suzuki YJ. The Role of Antioxidants in the Era of Cardio-Oncology. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;72(6):1157-68. doi: 10.1007/s00280-013-2260-4.
21. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalife T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the Molecular Basis of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Nat Med*. 2012;18(11):1639-42. doi: 10.1038/nm.2919.
22. Vangestel C, Peeters M, Mees G, Oltenfreiter R, Boersma HH, Elsinga PH, et al. In Vivo Imaging of Apoptosis in Oncology: An Update. *Mol Imaging*. 2011;10(5):340-58. doi: 10.2310/7290.2010.00058.
23. Markman TM, Markman M. Cardiotoxicity of Antineoplastic Agents: What is the Present and Future Role for Imaging? *Curr Oncol Rep*. 2014;16(8):396. doi: 10.1007/s11912-014-0396-y.
24. Wood PW, Choy JB, Nanda NC, Becher H. Left Ventricular Ejection Fraction and Volumes: It Depends on the Imaging Method. *Echocardiography*. 2014;31(1):87-100. doi: 10.1111/echo.12331.
25. Yang Y, Zhang H, Li X, Yang T, Jiang Q. Effects of PPAR α /PGC-1 α on the Energy Metabolism Remodeling and Apoptosis in the Doxorubicin Induced Mice Cardiomyocytes in Vitro. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(10):12216-24.
26. Borde C, Kand P, Basu S. Enhanced Myocardial Fluorodeoxyglucose Uptake Following Adriamycin-Based Therapy: Evidence of Early Chemotherapeutic Cardiotoxicity? *World J Radiol*. 2012;4(5):220-3. doi: 10.4329/wjr.v4.i5.220.
27. O'Farrell AC, Evans R, Silvola JM, Miller IS, Conroy E, Hector S, et al. A Novel Positron Emission Tomography (PET) Approach to Monitor Cardiac Metabolic Pathway Remodeling in Response to Sunitinib Malate. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169964. doi: 10.1371/journal.pone.0169964.
28. Sourdon J, Lager F, Viel T, Balvay D, Moorhouse R, Bennana E, et al. Cardiac Metabolic Deregulation Induced by the Tyrosine Kinase Receptor Inhibitor Sunitinib is Rescued by Endothelin Receptor Antagonism. *Theranostics*. 2017;7(11):2757-74. doi: 10.7150/thno.19551.
29. Kim J, Cho SG, Kang SR, Yoo SW, Kwon SY, Min JJ, et al. Association Between FDG Uptake in the Right Ventricular Myocardium and Cancer Therapy-Induced Cardiotoxicity. *J Nucl Cardiol*. 2020;27(6):2154-63. doi: 10.1007/s12350-019-01617-y.
30. Sarocchi M, Bauckneht M, Arboscello E, Capitano S, Marini C, Morbelli S, et al. An Increase in Myocardial 18-Fluorodeoxyglucose Uptake is Associated with Left Ventricular Ejection Fraction Decline in Hodgkin Lymphoma Patients Treated with Anthracycline. *J Transl Med*. 2018;16(1):295. doi: 10.1186/s12967-018-1670-9.
31. Bauckneht M, Ferrarazzo G, Fiz F, Morbelli S, Sarocchi M, Pastorino F, et al. Doxorubicin Effect on Myocardial Metabolism as a Prerequisite for Subsequent Development of Cardiac Toxicity: A Translational 18F-FDG PET/CT Observation. *J Nucl Med*. 2017;58(10):1638-45. doi: 10.2967/jnumed.117.191122.
32. Bauckneht M, Morbelli S, Fiz F, Ferrarazzo G, Piva R, Nieri A, et al. A Score-Based Approach to 18F-FDG PET Images as a Tool to Describe Metabolic Predictors of Myocardial Doxorubicin Susceptibility. *Diagnostics*. 2017;7(4):57. doi: 10.2967/jnumed.117.191122.
33. Bauckneht M, Pastorino F, Castellani P, Cossu V, Orengo AM, Piccioli P, et al. Increased Myocardial 18F-FDG Uptake as a Marker of Doxorubicin-Induced

- Oxidative Stress. *J Nucl Cardiol.* 2020;27(6):2183-94. doi: 10.1007/s12350-019-01618-x.
34. Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL, Janssens S, Crijns HJ, Moens AL. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy: from Molecular Mechanisms to Therapeutic Strategies. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;52(6):1213-25. doi: 10.1016/j.yjmcc.2012.03.006.
 35. Bánhegyi G, Benedetti A, Fulceri R, Senesi S. Cooperativity Between 11beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase type 1 and Hexose-6-Phosphate Dehydrogenase in the Lumen of the Endoplasmic Reticulum. *J Biol Chem.* 2004;279(26):27017-21. doi: 10.1074/jbc.M404159200.
 36. Fico A, Paglialonga F, Cigliano L, Abrescia P, Verde P, Martini G, et al. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Plays a Crucial Role in Protection from Redox-Stress-Induced Apoptosis. *Cell Death Differ.* 2004;11(8):823-31. doi: 10.1038/sj.cdd.4401420.
 37. Mason PJ, Stevens D, Diez A, Knight SW, Scopes DA, Vulliamy TJ. Human Hexose-6-Phosphate Dehydrogenase (glucose 1-dehydrogenase) Encoded at 1p36: Coding Sequence and Expression. *Blood Cells Mol Dis.* 1999;25(1):30-7. doi: 10.1006/bcmd.1999.0224.
 38. Clarke JL, Mason PJ. Murine Hexose-6-Phosphate Dehydrogenase: A Bifunctional Enzyme with Broad Substrate Specificity and 6-Phosphogluconolactonase Activity. *Arch Biochem Biophys.* 2003;415(2):229-34. doi: 10.1016/s0003-9861(03)00229-7.
 39. Sen S, Kundu BK, Wu HC, Hashmi SS, Guthrie P, Locke LW, et al. Glucose Regulation of Load-Induced mTOR Signaling and ER Stress in Mammalian Heart. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(3):e004796. doi: 10.1161/JAHA.113.004796.
 40. Zhong M, Alonso CE, Taegtmeier H, Kundu BK. Quantitative PET Imaging Detects Early Metabolic Remodeling in a Mouse Model of Pressure-Overload Left Ventricular Hypertrophy in Vivo. *J Nucl Med.* 2013;54(4):609-15. doi: 10.2967/jnumed.112.108092.
 41. Hrelia S, Fiorentini D, Maraldi T, Angeloni C, Bordoni A, Biagi PL, et al. Doxorubicin Induces Early Lipid Peroxidation Associated with Changes in Glucose Transport in Cultured Cardiomyocytes. *Biochim Biophys Acta.* 2002;1567(1-2):150-6. doi: 10.1016/s0005-2736(02)00612-0.
 42. Chen L, Zhou Y, Tang X, Yang C, Tian Y, Xie R, et al. EGFR Mutation Decreases FDG Uptake in Non-Small Cell Lung Cancer via the NOX4/ROS/GLUT1 Axis. *Int J Oncol.* 2019;54(1):370-80. doi: 10.3892/ijo.2018.4626.
 43. Cossu V, Marini C, Piccioli P, Rocchi A, Bruno S, Orengo AM, et al. Obligatory Role of Endoplasmic Reticulum in Brain FDG Uptake. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(5):1184-96. doi: 10.1007/s00259-018-4254-2.
 44. Buschiazio A, Cossu V, Bauckneht M, Orengo A, Piccioli P, Emionite L, et al. Effect of Starvation on Brain Glucose Metabolism and 18F-2-fluoro-2-deoxyglucose Uptake: An Experimental In-vivo and Ex-vivo Study. *EJNMMI Res.* 2018;8(1):44. doi: 10.1186/s13550-018-0398-0.
 45. Bauckneht M, Cossu V, Castellani P, Piccioli P, Orengo AM, Emionite L, et al. FDG Uptake Tracks the Oxidative Damage in Diabetic Skeletal Muscle: An Experimental Study. *Mol Metab.* 2020;31:98-108. doi: 10.1016/j.molmet.2019.11.007.

