

CUERPO EDITORIAL

DIRECTOR

- **Dr. Esteban Sánchez Gaitán**, Dirección de Red Integrada de Servicios de Salud Huetar Atlántica, Limón, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlin, Ministerio de Salud (MINSU). Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSU), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica.
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario José María Cabral y Báez, República Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL MÉDICA ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail:
revistamedicasinergia@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica
Teléfono: 8668002
Societaddemedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Revista Médica Sinergia
Vol. 6, Núm. 11, diciembre 2021,
[e744](#)



<https://doi.org/10.31434/rms.v6i12.744>



revistamedicasinergia@gmail.com

Radioterapia y cardiotoxicidad Radiotherapy and cardiotoxicity




¹Dr. José Ricardo Sojo Padilla

Hospital Calderón Guardia, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0003-0627-8620>

²Dr. Aarón Josué Vargas Ávila

Hospital Calderón Guardia, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-4849-1182>

³Dra. Valeria Tinoco Chavarría

Hospital Calderón Guardia, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0001-6414-9371>

Recibido
02/11/2021

Corregido
11/11/2021

Aceptado
20/11/2021

RESUMEN

La cardiotoxicidad comprende todo un campo de estudio dentro de la disciplina de cardio oncología. A su vez, la radioterapia representa uno de los tratamientos más señalados en el desarrollo de cardiopatía asociada a terapias oncológicas; y en este caso en particular, se denomina Enfermedad Cardíaca Inducida por Radiación (ECIR).

La prevención, detección temprana, y el tratamiento de la ECIR, se mantienen en constante estudio y representan un desafío para el futuro, sabiendo que la supervivencia de pacientes con cáncer se mantiene en aumento, y por ende es probable que aumente la prevalencia de casos con complicaciones cardíacas asociadas a radiación.

PALABRAS CLAVE: cardiotoxicidad; enfermedad cardíaca inducida por radiación; cardio oncología; radioterapia; cáncer.

ABSTRACT

Cardiotoxicity involves a whole field of study within the discipline of cardio oncology. At the same time, radiotherapy represents one of treatments responsible for the development of heart disease associated with oncological therapies; and in this case, it is called Radiation-Induced Heart Disease (RIHD).

Prevention, early detection, and treatment of RIHD, remain in constant study and represent a challenge for the future, knowing that the survival of cancer patients continues to increase, and therefore the prevalence of cases with cardiac complications associated with radiation is likely to increase.



KEYWORDS: cardiotoxicity; radiation induced heart disease: cardio oncology: radiotherapy: cancer.

¹Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Cód. [MED10090](#). Correo: jose.sojo@outlook.com

²Médica general, graduada de la Universidad de Iberoamérica de Costa Rica (UNIBE). Cód. [MED16018](#). Correo: ajvargas226@gmail.com

³Médica general, graduada de la Universidad de Iberoamérica de Costa Rica (UNIBE). Cód. [MED15769](#). Correo: day22_@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La cardiotoxicidad relacionada con tratamientos antineoplásicos inicialmente fue observada a inicios de la época de los 70s. Por años, el concepto de cardiotoxicidad se centró en la afectación del miocardio con la aparición de IC, ya que se consideraba esta la manifestación más relevante y frecuente.

En la actualidad la toxicidad miocárdica se considera solo uno de los eslabones de la afectación cardiovascular inducida por tratamientos oncológicos, siendo que todas las estructuras cardíacas y estructuras vasculares extracardíacas se pueden ver afectadas por estas terapias (1,2).

Los cambios que han ocurrido en este campo de estudio, desde la introducción de los tratamientos contra blancos moleculares, han sido muy significativos. La inmunoterapia, la optimización de dosis en tratamientos clásicos y el advenimiento de nuevas tecnologías, no solo han mejorado las tasas de curación y sobrevida de los pacientes, sino también la prevalencia de personas (mayormente de edad avanzada) susceptibles a una posible afectación cardiovascular intrínseca en estas terapias (3).

La radioterapia es uno de esos tratamientos. El aumento en la longevidad ha traído consigo efectos adversos tardíos, como lo es la enfermedad cardíaca inducida por radiación (ECIR). Esta revisión bibliográfica tiene como fin aprender sobre los factores de riesgo, estructuras cardíacas involucradas, fisiopatología, tratamiento y prevención de la cardiotoxicidad inducida por radioterapia.

MÉTODO

Con relación a la escogencia de artículos para realizar esta revisión bibliográfica, se tomaron en cuenta los siguientes criterios de búsqueda: artículos escritos en los idiomas inglés y español, con fechas de publicación entre los años 2016 a 2021. Dentro de las bases de datos utilizadas estuvieron Uptodate, Scielo, National Library of Medicine y Pubmed, haciendo uso de los términos “cardiotoxicidad”, “radioterapia”. Además, se utilizó el libro de texto: Braunwald’s Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 11 edición.

RADIOTERAPIA EN LA ACTUALIDAD

El advenimiento de nuevas tecnologías ha mejorado la comprensión de principios radiobiológicos. Un ejemplo de esto son los fraccionamientos alterados, que implican cambiar la dosis de radiación por fracción, y la frecuencia de las fracciones, incluso múltiples dosis de radiación por día. También está el caso de la combinación con quimioterapia ya sea de forma secuencial o simultánea.

Esta incursión de la tecnología en la medicina, se ha impulsado el desarrollo de nuevas formas de radioterapia han surgido en las últimas décadas, como lo es la radioterapia conformada tridimensional (RT3D), y más recientemente la radioterapia de intensidad modulada IMRT (intensity modulated radiotherapy), estas han permitido una mejor definición de las zonas comprometidas por tumor, que van a requerir tratamiento de los órganos circundantes normales, que necesitan ser

protegidos, y hacen posible entregar dosis diferentes a estos tejidos.

Radioterapia Conformada Tridimensional (RT3D)

En este tipo de radioterapia, el diseño del plan de tratamiento se realiza delimitando los volúmenes blancos y los órganos de riesgo (órganos sanos), guiados por imágenes tridimensionales obtenidas por TAC (tomografía axial computarizada), en donde se define la dosis total que se quiere administrar, así como la dosis por fracción teniendo en cuenta parámetros de dosis a órganos de riesgo.

Radioterapia de Intensidad Modulada IMRT (intensity modulated radiotherapy)

Igualmente, requiere de la realización de una planificación en 3D con imágenes de TAC, con la ventaja de no solo definir la dosis total necesaria para tratar el volumen tumoral, sino también los límites de dosis a los órganos circundantes sanos con base en estas prescripciones.

Aunque ambas formas de radioterapia (RT3D y IMRT) usan múltiples haces de radiación con diferentes ángulos de entrada, la intensidad modulada permite que la dosis de radiación se adapte con mayor precisión a la forma tridimensional del tumor, mediante la modulación o el control de la intensidad del haz de radiación en múltiples volúmenes pequeños.

Esta adaptación se logra en el acelerador gracias al uso de un colimador de multilamina, que es el dispositivo diseñado para dar forma al haz de radiación, mediante múltiples bloques motorizados. Las combinaciones de múltiples campos de intensidad modulada que provienen de diferentes direcciones del haz producen una dosis de radiación personalizada que maximiza la dosis tumoral y al mismo tiempo minimiza la dosis a los tejidos normales adyacentes (10).

VMAT (volumetric modulated arc therapy)

Es una extensión de la IMRT, la cual combina rotación y movimiento dinámico del colimador multilamina, y cambios en la distribución de dosis para crear tratamientos altamente conformados. Las planificaciones de VMAT pueden utilizar un solo arco de 360° o múltiples arcos para administrar el tratamiento.

La ventaja de VMAT sobre la IMRT tradicional es la reducción en el tiempo de entrega del tratamiento, con una posible disminución de la dosis integral, y para campos de tratamiento muy complejos también es más probable que se produzca una mayor conformación en la dosis tumoral.

INCERTIDUMBRES EN RADIOTERAPIA

El proceso del tratamiento radioterápico se inicia con la correcta delimitación del volumen blanco guiada por TAC, RMN o tomografía por emisión de positrones (PET), posteriormente se realiza la simulación del tratamiento con cálculo de dosis, y finalmente la entrega de dicha dosis en cada fracción, procurando una aplicación exacta de la técnica elegida.

Entre los factores a tomar en cuenta están la movilidad que pueden tener los tumores, así como la reducción de tamaño o el aumento del volumen durante el tratamiento. También pueden existir variaciones anatómicas en el paciente, como el peso, edema, movimientos de vísceras o alteraciones de volumen, o de su contenido, y movimientos producidos por la respiración. Este tipo de cambios pueden hacer que los órganos de riesgo se expongan a recibir dosis altas de radiación en algún momento del tratamiento, y que el volumen blanco esté por fuera del área meta, generando así fallas terapéuticas y/o mayor riesgo de efectos secundarios.

Para el control de estas variables se han desarrollado métodos que resguarden la

calidad, y la correcta realización del tratamiento, como son la IGRT (image guided radiotherapy), técnicas de inspiración forzada mantenida (deep inspiration breath hold, DIBH), la radioterapia 4D o la SGRT (surface guided radiotherapy).

Antes de cada sesión se obtienen imágenes tomadas por el acelerador, por medio de lo que se conoce como “con beam CT” e imágenes de TAC. Estas buscan asegurar la administración exacta del tratamiento en cada fracción, realizando ajustes basados en la ubicación inmediata del tumor u órgano a tratar, mientras se toma en cuenta la disposición los tejidos normales adyacentes.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR RADIOTERAPIA

En la actualidad las guías QUANTEC (International quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic) nos permiten determinar el riesgo de daño al corazón debido a la radioterapia, y específicamente a que dosis es probable que sufra algún tipo de injuria. La restricción de las dosis a los órganos blancos en los últimos años también ha sido tomada en cuenta las últimas publicaciones de estas guías (4). En su publicación de 2019, se evaluaron eventos cardiovasculares en mujeres con cáncer de mama, que habían recibido radioterapia con un seguimiento de aproximadamente 10 años (en un rango de 8.4-13.2 años), en donde se encontraron que los eventos cardiovasculares fueron muy bajos si la dosis media al corazón es < 3.3 Gy, la dosis máxima en la arteria coronaria descendente anterior < 45.4 Gy, y el V25 Gy menor que 5% del corazón.

QUANTEC también toma en cuenta la lateralidad en los casos de cáncer de mama, en cuanto al riesgo de desarrollo de enfermedad coronaria. Estas guías recomiendan variaciones en la dosis media al corazón, principalmente cuando está

involucrada la mama izquierda y tomando en cuenta el tamaño del campo de procedimiento y la presencia de la cadena mamaria interna. Para tratamientos de la mama izquierda se recomiendan como dosis limitantes al corazón de V20 Gy $< 5\%$ y V10 Gy $< 30\%$, y para la mama derecha, V20 Gy $< 0\%$ con V10 $< 10\%$.

Ya es conocido que en los pacientes oncológicos que recibirán radioterapia, las comorbilidades ya existentes y los factores de riesgo cardiovascular aumentan de forma independiente el riesgo de enfermedad cardíaca. En el pasado, se ha demostrado en varios estudios que los pacientes con enfermedad circulatoria previa, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fumadores o con índice de masa corporal alto tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardíaca inducida por radioterapia. También hay evidencia sobre los fumadores, la cual indica que el riesgo de muerte por enfermedad cardíaca inducida por RT es mayor que en los no fumadores, 8% vs. 1.8% (5).

Otros factores que influyen en la dosis de radioterapia aplicada, y por ende en el riesgo de cardiotoxicidad, son la respiración y el posicionamiento. En respuesta a esto, se desarrollaron las técnicas de “inspiración profunda mantenida” o el posicionamiento en prono.

TOXICIDAD AGUDA

Durante los primeros minutos y horas después de la radiación, las células endoteliales se vuelven muy permeables y el endotelio expresa moléculas de membrana que promueven quimiotaxis leucocitaria, principalmente de neutrófilos, liberándose citoquinas proinflamatorias y reclutamiento de otras células inflamatorias.

También ocurren depósitos tempranos de fibrina en los capilares, induciendo alteración en el proceso de fibrinólisis endógena e hipercoagulabilidad local.

El depósito anormal del colágeno, las citoquinas profibróticas, la hipoxia crónica y el estrés oxidativo, propician la fibrosis cardiovascular. Este es un proceso crónico y dinámico (6,7).

La forma más común de afectación cardíaca inducida por radiación había sido la pericarditis, sin embargo, las nuevas técnicas de radioterapia (IMRT, VMAT e inspiración forzada) han disminuido su incidencia. Hoy en día sabemos que días o semanas después de aplicada una radiación al corazón con una dosis media mayor a 36 – 40 Gy o más de 50 Gy administrado al 30% del volumen cardíaco, podría desencadenar una pericarditis aguda, considerándose una complicación rara en la actualidad (8).

TOXICIDAD CRÓNICA

- **Pericarditis Crónica**

Como lo mencionamos anteriormente su incidencia a disminuido, aproximadamente del 20% al 2.5%, en gran parte gracias a las nuevas técnicas de radioterapia. Se considera dosis dependiente. Si la dosis total es de 50-60 Gy, su incidencia podría oscilar entre 10-50% en los siguientes 3 meses y hasta los 10 años posteriores a la radiación. Hasta el 20% de los casos pueden evolucionar a pericarditis constrictiva (8).

- **Miocardopatía**

Usualmente requiere de una dosis acumulada de 40 Gy, aumentado el riesgo tras 5 años de la radiación, pero puede progresar por décadas. Posee una tasa de incidencia acumulada a 40 años del 24.8%.

La radiación produce cambios proinflamatorios en el tejido cardíaco, asociado a muerte celular y fibrosis. De esta manera se induce a estenosis, aporte deficiente, pérdida de distensibilidad y por ende isquemia e insuficiencia cardíaca. Entre el 18% al 29% de los pacientes en la segunda y

tercera década post radioterapia, se pueden observar hallazgos de insuficiencia cardíaca mediante ecocardiografía (9).

- **Enfermedad valvular**

La disfunción valvular también es otra complicación dosis dependiente. Una dosis media mayor a 30 Gy, ya se considera de riesgo para desarrollar enfermedad en las válvulas cardíacas (9).

En la mayoría de los casos, la insuficiencia valvular ocurre en las válvulas mitral y aórtica. Las estenosis son usualmente en la aórtica, y se han documentado incluso 20 años después de la radioterapia (8).

- **Trastornos del ritmo**

En las fases agudas, los cambios en el ECG pueden ser inespecíficos; sin embargo, la fibrosis inducida por la radioterapia en el sistema de conducción puede desencadenar un amplio espectro de trastornos del ritmo, incluso arritmias fatales (10). Esta fibrosis puede ocurrir en el transcurso de años.

El trastorno de la conducción más frecuente es el bloqueo de rama derecha, debido a su proximidad con el endocardio, y por ende con la radioterapia del mediastino. Rara vez se presentan bloqueos completos y eventual uso permanente de marcapasos (9,11).

- **Enfermedad coronaria**

La arteria coronaria más afectada es la descendente anterior, por su obvia proximidad con el campo de radiación en pacientes con cáncer en la mama izquierda. A diferencia de la aterosclerosis usual, la placa tiende a ser más fibrosa, con vasos más friables y menor contenido lipídico (8). También se han descrito vasculopatía de grandes vasos, incluyendo la aorta ascendente, ramas del arco aórtico y la arteria pulmonar (12).

Los mecanismos de patogénesis coronaria son complejos, sin embargo, es conocido que los capilares con los vasos más susceptibles por ser los muy delgados. La exposición repetida a radioterapia puede provocar disfunción endotelial, provocando alteración del tono vascular, desbalance hemostático y activación inflamatoria (6). También hay evidencia que cuando se aumenta la dosis media de radiación al corazón, ocurre un aumento lineal de enfermedad arterial coronaria (13).

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Existen varias guías sugeridas de diagnóstico y manejo. A continuación, se expone en la **tabla 1** las recomendaciones adaptadas de la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular y la Sociedad Americana de Ecocardiografía.

En la actualidad el manejo de la ECIR se basa en recomendaciones generales específicas para cada manifestación.

- **Enfermedad pericárdica**

El uso de antiinflamatorios no esteroideos y la pericardiocentesis guiada por ecocardiografía (si hay compromiso hemodinámico), son indicaciones en la presentación aguda.

En relación con la forma crónica y presencia de taponamiento cardiaco, inicialmente se realizan pericardiocentesis. Si hay recurrencia, se podría optar por pericardiectomía (8).

- **Miocardiopatía**

Si se presenta esta manifestación inducida por radioterapia, se siguen las guías de insuficiencia cardiaca, aunque sean de diferente etiología. Los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina siguen siendo la primera línea, así como los beta bloqueadores. En estadios más avanzados se puede optar por antagonistas de receptores de

angiotensina, antagonistas de aldosterona, y en casos seleccionados en etapa terminal, trasplante cardiaco (8,11).

- **Valvulopatías**

El remplazo percutáneo de la válvula aórtica ha sido exitoso en la valvulopatía inducida por radiación, y probablemente se considerará el método de elección en un futuro cercano. Las válvulas bioprotésicas podrían no ser aconsejables, en especial en pacientes jóvenes, debido a su deterioro con el tiempo.

En general, los tratamientos en pacientes con valvulopatías inducidas por radiación torácica tienen tasas de complicaciones más elevadas (8,11).

- **Enfermedad coronaria**

La intervención percutánea es preferible a la revascularización quirúrgica, debido a que esta última se ha relacionado con fibrosis mediastínica concomitante, además de la limitación del uso de la arteria mamaria interna por estenosis inducida por radiación (11,14).

Prevención

- Uso de técnicas más novedosas que minimizan los campos de radiación (IMRT, VMAT)
- Promover maniobras de inspiración profunda sostenida durante la radioterapia
- Disminuir o eliminar factores de riesgo modificables
- Ajustar dosis de quimioterapia cuando se requiere tratamiento concomitante
- Seguimiento clínico estrecho e imágenes, personalizando cada caso (15).

En la **tabla 2**, se muestran los principales factores de riesgo que se han relacionado con enfermedad cardiaca inducida por radiación.

Tabla 1. Seguimiento cardiaco antes y después de recibir quimioterapia

<p style="text-align: center;">Antes</p> <ul style="list-style-type: none">• Examen integral y modificación de los factores de riesgo.• Ecocardiograma de base para detectar anomalías cardíacas.
<p style="text-align: center;">Después</p> <p style="text-align: center;">Seguimiento anual</p> <ul style="list-style-type: none">• Historia cardiovascular y examen clínico.• Ecocardiograma transtorácico, si se detecta un soplo.• Investigación cuidadosa de los síntomas. <p style="text-align: center;">Seguimiento a los 5 años</p> <ul style="list-style-type: none">• Ecocardiograma transtorácico a los 5 años para pacientes asintomáticos de alto riesgo.• Evaluación de enfermedad coronaria con pruebas no invasivas, ecocardiograma de estrés o resonancia magnética cardíaca de estrés.• Repetir ecocardiografía transtorácica a intervalos de 5 años. <p style="text-align: center;">Seguimiento de 10 años</p> <ul style="list-style-type: none">• Ecocardiograma transtorácica para pacientes asintomáticos sin alto riesgo.• Repetir ecocardiograma transtorácico cada 5 años a partir de entonces.
<p>Fuente. Eoin Donnellan MD. Radiation-induced heart disease: A practical guide to diagnosis and management. Cleveland Clinic Journal of Medicine December 2016, 83 (12) 914-922</p>

por si solo aumenta el riesgo de enfermedades tumorales y eventuales complicaciones de sus tratamientos.

Tabla 2. Factores de riesgo para enfermedad cardiaca inducida por radiación

<ul style="list-style-type: none">• Irradiación local de tórax anterior o izquierda• Alta dosis acumulada de radiación (> 30 Gy)• Temprana edad (< 50) al momento de la radioterapia• Dosis alta de fracciones de radiación (> 2 Gy/día)• Presencia tumoral en tejido cardiaco• Extensión tumoral adyacente al corazón• Ausencia o inadecuada protección a radiación• Quimioterapia concomitante (ej, antraciclinas)• Factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, dislipidemia, obesidad)• Enfermedad cardiovascular preexistente
<p>Fuente. Eoin Donnellan MD. Radiation-induced heart disease: A practical guide to diagnosis and management. Cleveland Clinic Journal of Medicine December 2016, 83 (12) 914-922</p>

CONCLUSIONES

La innovación en técnicas de radioterapia que minimizan la exposición de radiación a tejidos normales, así como el desarrollo de clínicas de cardio oncología que promueven la prevención y detección temprana de la cardiotoxicidad, se vislumbran como los pilares donde debemos enfocar nuestros esfuerzos en el tema de la enfermedad cardíaca inducida por radioterapia.

Tanto en Costa Rica como en el mundo entero, ya se cuenta con unidades de cardio-oncología que podrían desencadenar mayor atención en general hacia un estilo de vida saludable en poblaciones de riesgo, sabiendo que existe una creciente tendencia al envejecimiento de las naciones, lo cual

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Taylor C, Correa C, Duane FK, et al. Estimating the risks of breast cancer radiotherapy: evidence from modern radiation doses to the lungs and heart and from previous randomized trials. J Clin Oncol. 2017; 35:1641e1649.
2. Dess RT, Sun Y, Matuszak MM, et al. Cardiac events after radiation therapy: combined analysis of prospective multicenter trials for locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2017; 35:1395e1402.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017; 67:7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>.
4. L. Beaton et al. / Clinical and Translational Radiation Oncology 19 (2019) 39–45. Doi: 10.1016/j.ctro.2019.08.001
5. Lewis GD, Farach A. Cardiovascular Toxicities of Radiation Therapy. Methodist DeBakey

- Cardiovasc J. 2019; 15 (4): 274–281.
<https://doi.org/10.14797/mdcj-15-4-274>
6. Da Silva, R.M.F.L. Effects of Radiotherapy in Coronary Artery Disease. *Curr Atheroscler. Rep* 21, 50 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11883-019-0810-x>.
 7. Qian Zhu. Cardiotoxicity associated with radiotherapy in breast cancer: a question-based review with current literatures. *Cancer Treatment Reviews*. Volume 68, July 2018. Pages 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.03.008>.
 8. Cuomo JR, Sharma GK, Conger PD, Weintraub NL. Novel concepts in radiation-induced cardiovascular disease. *World J Cardiol*. 2016; 8 (9): 504–519. <https://doi.org/10.4330/wjc.v8.i9.504>
 9. Syed Wamique Yusuf. Radiation-Induced Cardiovascular Disease: a Clinical perspective. *Front. Cardiovasc. Med*. 26 October 2017. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.0006>.
 10. Lawrence B Marks. Cardiotoxicity of radiation therapy for Hodgkin lymphoma and pediatric malignancies. Up to date. Literature review current through Nov 2019.
 11. Eoin Donnellan MD. Radiation-induced heart disease: A practical guide to diagnosis and management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* December 2016, 83 (12) 914-922; <https://doi.org/10.3949/ccjm.83a.15104>
 12. Reed GW, Masri A, Griffin BP, Kapadia SR, Ellis SG, Desai MY. Long-term mortality in patients with radiation-associated coronary artery disease treated with percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003483>
 13. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, et al. Radiation dose -response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2016; 34:235–243
 14. Donnellan E, Krishnaswamy A, Hutt-Centero E, et al. Outcomes of patients with mediastinal radiation-associated severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Circulation*. 2018;138:1752–4. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035514>
 15. L.F. Nholá, H.R. Villarraga / *Rev Esp Cardiol*. 2017; 70(7) :583–589; <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.01.025>