

Imagen en Cardio-Oncología: técnicas de imagen en el diagnóstico y seguimiento de pacientes oncológicos

Teresa López-Fernández*
Amparo Martínez-Monzonis**
Esther Pérez-David***
Silvia Valbuena-López*

Correspondencia

Teresa López Fernández
email: tlfernandez8@gmail.com

* Servicio de Cardiología Unidad de Imagen Cardíaca. Unidad de Cardio-Oncología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España

** Servicio de Cardiología Unidad de Imagen Cardíaca. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. Galicia. España

*** Servicio de Cardiología Unidad de Imagen Cardíaca. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España

Palabras clave

- ▷ Cardiotoxicidad
- ▷ Ecocardiografía
- ▷ Disfunción ventricular
- ▷ Fracción de eyección
- ▷ Strain
- ▷ Cardio-RM
- ▷ Ecocardiografía tridimensional

Keywords

- ▷ Cardiotoxicity
- ▷ Echocardiography
- ▷ Left ventricular dysfunction
- ▷ Left ventricular ejection fraction
- ▷ Strain
- ▷ Cardiac MR
- ▷ 3D echocardiography

RESUMEN

Los avances en el diagnóstico precoz y tratamiento del cáncer han permitido reducir la mortalidad de los pacientes, pero el tratamiento del cáncer se comporta como un nuevo factor de riesgo y se asocia a efectos secundarios graves en el sistema cardiovascular. Las técnicas de imagen constituyen una herramienta imprescindible en la monitorización de los tratamientos oncológicos.

El objetivo de un seguimiento protocolizado es facilitar el proceso del cáncer identificando y tratando precozmente las complicaciones cardiovasculares en una fase reversible. Este artículo revisa las indicaciones actuales de las diferentes técnicas de imagen en la monitorización de pacientes con cáncer.

ABSTRACT

Improvements in cancer treatment have markedly reduced cancer-related mortality. However these benefits do not come without risk and the cardiovascular effects of some treatments impact in the long-term mortality of cancer survivors. The new approach to minimize cardiotoxicity is based on a continuous cardiovascular monitoring, based on cardiac imaging techniques, to detect early changes predictive of cardiotoxicity, in order to minimize it and to start treatment in a reversible stage. This article reviews the current indications of the different imaging techniques in cancer patients monitoring.

Introducción

Los avances en el diagnóstico precoz y tratamiento del cáncer han permitido reducir hasta un 20% la mortalidad de los pacientes. Sin embargo, el aumento de largos supervivientes ha puesto de manifiesto toxicidades cardiovasculares a las que se prestaba poca atención hace años. Cáncer y corazón comparten múltiples factores de riesgo, pero además el tratamiento del cáncer se comporta como un nuevo factor de riesgo y se asocia a efectos secundarios graves en el sistema cardiovascular. La Cardio-Oncología surge como subespecialidad con el objetivo de facilitar el tratamiento del cáncer, de modo que los pacientes puedan recibir el tratamiento indicado, con el menor número de efectos secundarios o interrupciones del mismo, que sin duda penalizan su pronóstico vital. Las técnicas de imagen constituyen una herramienta imprescindible en el diagnóstico y tratamiento precoz de las complicaciones cardiovasculares derivadas de los tratamientos del cáncer. Este artículo revisa las indicaciones actuales de las diferentes técnicas de imagen en la monitorización de pacientes con cáncer.

Ecocardiografía bidimensional y tridimensional

La ecocardiografía es la técnica más utilizada en la valoración de la función ventricular de los pacientes que siguen tratamiento quimioterápico. Es una

técnica accesible, sencilla y sin riesgo de irradiación. En esta sección se revisan las ventajas y limitaciones de los diferentes métodos con los que se evalúa la función ventricular izquierda mediante ecocardiografía.

Ecocardiografía bidimensional

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) es el parámetro de función ventricular más utilizado en la práctica clínica habitual. Además de ser un indicador de la contractilidad del ventrículo izquierdo (VI) es un parámetro que ha demostrado tener valor pronóstico en múltiples patologías como la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca (IC), y constituye el parámetro de referencia para monitorizar y modificar diferentes esquemas de tratamiento del cáncer.

En un grupo de 1.830 pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo tratadas con trastuzumab +/- antraciclina, la FEVI basal fue un marcador de riesgo de presentar IC y otros eventos cardiovasculares⁽¹⁾. De hecho, en el seguimiento a 10 años de 2.285 pacientes tratadas con antraciclina, la presencia de una FEVI basal un 5% inferior a la normal ha demostrado ser predictor independiente de eventos clínicos (IC o muerte cardiovascular), junto con la edad avanzada y el diagnóstico de neoplasia hematológica (incidencia de cardiotoxicidad clínica 2,8% de la población estudiada)⁽²⁾.

Aunque la FEVI basal se relaciona con el desarrollo de cardiotoxicidad, es la FEVI tras finalizar el tratamiento la que ha demostrado ser un predictor más potente de eventos cardiovasculares. En un trabajo del grupo de Cardinale, que inclu-

yó 2.625 pacientes tratados con antraciclina (seguimiento medio de 5 años), sólo la FEVI al concluir el tratamiento con antraciclina y la dosis total recibida fueron predictores independientes de desarrollo de cardiotoxicidad (definida como FEVI final < 50%). La mayor parte de los pacientes que presentaron cardiotoxicidad lo hicieron durante el primer año tras finalizar el tratamiento. A pesar de un inicio precoz de tratamiento con enalapril y/o carvedilol, no todos recuperaron la FEVI y el valor de FEVI posquimioterapia fue predictor de recuperación de disfunción ventricular⁽³⁾.

En los últimos años, se pueden encontrar en la literatura múltiples definiciones de disfunción ventricular secundaria a cardiotoxicidad. Recientemente se ha publicado un documento de consenso de la Sociedad Americana y Europea de Imagen en relación con el uso de las técnicas de imagen en la monitorización del tratamiento quimioterápico. Se define disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer como una disminución en la FEVI de más del 10%, hasta un valor inferior a 53%. La disminución de la FEVI debe confirmarse 2-3 semanas tras el diagnóstico inicial pudiendo definirse entonces como cardiotoxicidad sintomática o asintomática. Tras iniciar un tratamiento adecuado, la cardiotoxicidad puede clasificarse en función del grado de reversibilidad en:

- **Reversible** si mejora, consiguiendo diferencias con respecto a la FEVI basal < 5%.
- **Parcialmente reversible** si mejora \geq 10%, pero mantiene diferencias > 5% con respecto a la FEVI basal.
- **Irreversible** si no mejora o lo hace menos de un 10%⁽⁴⁾.

Según este consenso la monitorización de los tratamientos oncológicos debe realizarse de forma protocolizada, la medición de la FEVI con el mejor método disponible y las imágenes deben estar digitalizadas para poder revisarlas (Tabla 1)⁽⁴⁾.

| Datos a reseñar en la petición del estudio |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Protocolo de quimioterapia utilizado • Momento de realización del estudio con respecto a la administración del tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> - Basal - Durante el tratamiento - Fin del tratamiento o seguimiento |
| Ecocardiografía estándar |
| <ul style="list-style-type: none"> • Peso y talla • Frecuencia cardíaca y presión arterial • Dimensiones y función del VI con FEVI por Simpson biplano • Dimensiones y función del VD (TAPSE, S') • Parámetros básicos de función diastólica: <ul style="list-style-type: none"> - E/E' - Velocidad máxima de regurgitación tricúspide - Volumen indexado de aurícula izquierda |
| Ecocardiografía avanzada |
| <ul style="list-style-type: none"> • Cuantificación de la FEVI 3D • Cuantificación del GLS bidimensional: adquirir \geq 3 ciclos consecutivos en plano apical de cuatro, tres y dos cámaras, con un <i>frame rate</i> mínimo de 50 lpm • En ausencia de GLS cuantificar MAPSE y S' medial y lateral del anillo mitral |

Table 1. Parámetros básicos de la ecocardiografía en pacientes oncológicos

No es aconsejable utilizar para la medición de la FEVI el método de Teichholz ni ningún otro método monoplanar. Las guías de cuantificación establecen como método bidimensional de elección la FEVI con el método de Simpson (Figura 1), que requiere la medición de las áreas telediastólica y telesistólica contenidas entre los bordes endocárdicos en un plano apical de cuatro cámaras (Video 1) y

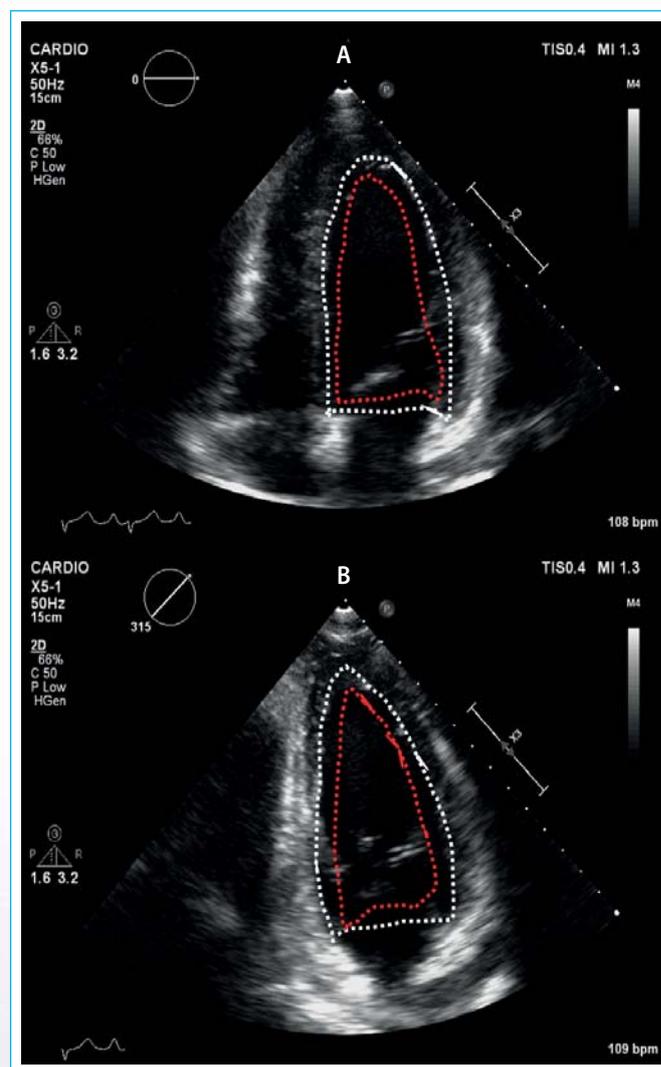
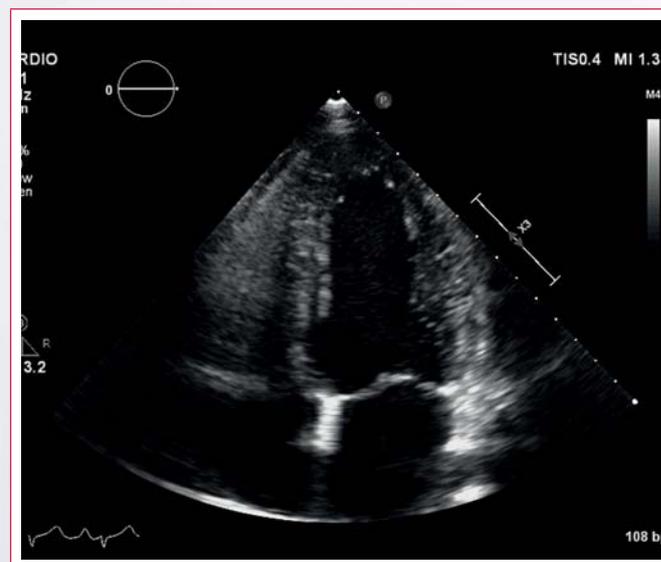
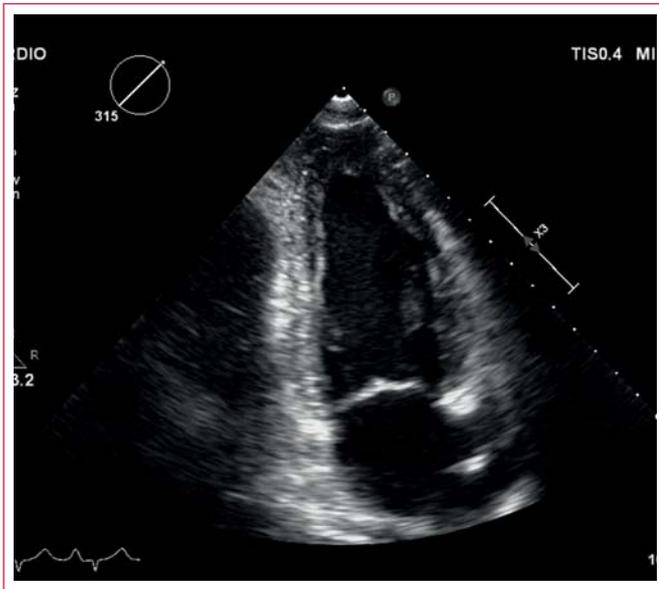


Figura 1. Medición de la FEVI mediante el método de Simpson biplano del Video 1 y Video 2. Las imágenes muestran el plano apical de cuatro cámaras (A) y dos cámaras (B), con la traza del borde endocárdico en telediástole en blanco y en telesístole en rojo



Video 1. Plano apical de cuatro cámaras utilizado para la cuantificación de la FEVI por Simpson biplano en la Figura 1



Video 2. Plano apical de dos cámaras utilizado para la cuantificación de la FEVI por Simpson biplano en la **Figura 1**

uno apical de dos cámaras (**Video 2**). La cuantificación de la FEVI depende de la calidad de imagen (adecuada visualización del borde endocárdico), de la experiencia del observador y de las condiciones de carga. Además, el cálculo de volúmenes ventriculares con ecocardiografía transtorácica bidimensional (ETT 2D) está limitado por las asunciones geométricas del método de Simpson. Estos parámetros hacen que la FEVI 2D resulte insuficiente en muchos casos para detectar pequeños cambios en la función ventricular, ya que la variabilidad documentada interobservador e intraobservador oscila entre un 8,5-11%. Por este motivo hay que ser muy cuidadoso al cuantificar la FEVI en ETT 2D, revisar los estudios previos del paciente y utilizar otras técnicas que puedan ayudar a optimizar la cuantificación, como la ecocardiografía con contraste o la ecocardiografía tridimensional (ETT 3D)⁽⁴⁾.

Ecocardiografía de contraste en la medición de la FEVI con ETT 2D

El documento de consenso de Cardio-Oncología⁽⁴⁾ y las guías de cuantificación de cámaras cardíacas⁽⁵⁾ aconsejan la utilización de contraste ecográfico siempre que no sea posible la visualización del borde endocárdico en más de 2 segmentos contiguos, de los 17 en que se divide el VI, con el fin de disminuir la variabilidad interobservador e intraobservador (**Figura 2**). El uso de contraste ecográfico mejora la correlación de la FEVI 2D con la resonancia magnética cardíaca (cardio-RM) en múltiples trabajos⁽⁶⁾.

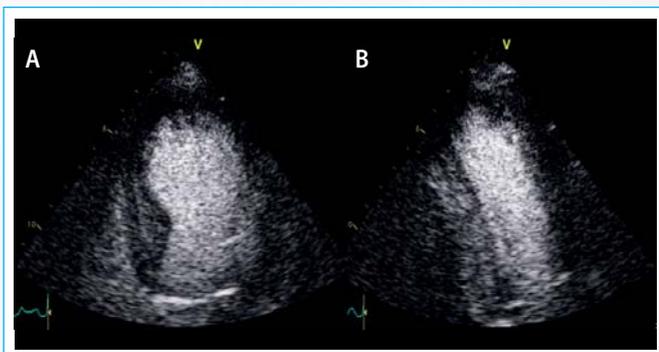
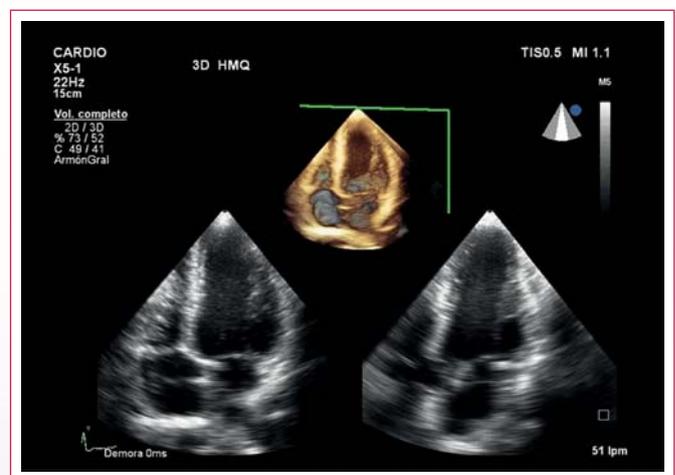


Figura 2. Mejoría en la visualización de los bordes endocárdicos con contraste ecográfico en plano apical de cuatro cámaras (**A**) y dos cámaras (**B**)

Ecocardiografía tridimensional

La ETT 3D en tiempo real permite realizar una cuantificación directa del volumen ventricular a lo largo del ciclo cardíaco, y resuelve las asunciones geométricas y la dificultad para visualizar el ápex con ETT 2D. Thavendiranathan *et al.*⁽⁷⁾, compararon la variabilidad de diferentes técnicas ecocardiográficas (FEVI biplano ± contraste, FEVI triplano ± contraste y FEVI 3D ± contraste) en el seguimiento de 56 pacientes con cáncer de mama tratadas con antraciclinas y trastuzumab. Se definió estabilidad de la función ventricular con parámetros de deformación (strain longitudinal global [GLS, del inglés *global longitudinal strain*]) mantenido $\leq -16\%$. La FEVI 3D demostró ser la técnica con menor variabilidad en el seguimiento de estas pacientes (5,6% frente a 9,8% con FEVI 2D). Esta menor variabilidad se ha confirmado también cuando se correlaciona la ETT 3D con la cardio-RM en pacientes con valores de FEVI en rango por debajo de la normalidad. En un grupo de 57 supervivientes de cáncer infantil, la FEVI 3D fue el parámetro más sensible para identificar una FEVI con cardio-RM $< 55\%$ ⁽⁸⁾.



Video 3. Adquisición del volumen completo para la cuantificación de la FEVI 3D. Los resultados de la cuantificación se muestran en la **Figura 3**

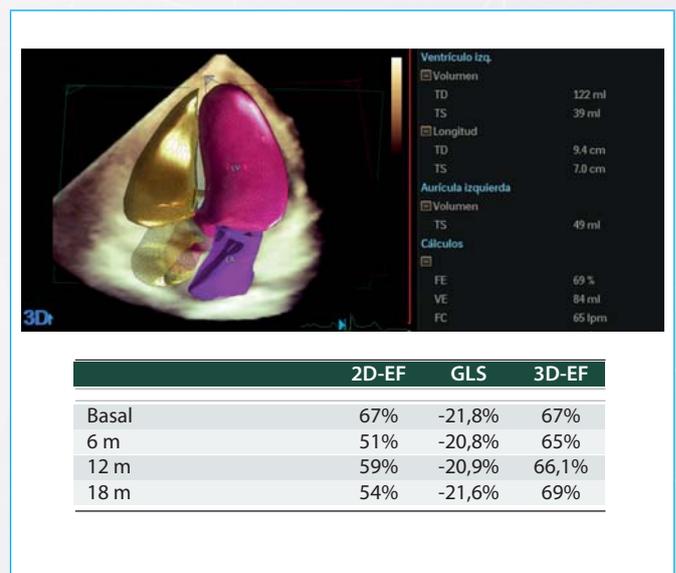


Figura 3. Paciente de 52 años con cáncer de mama en tratamiento con antraciclinas y trastuzumab. Cuantificación de la FEVI 3D a partir del volumen completo adquirido (véase el **Video 3**) a los 18 meses de seguimiento. La tabla muestra las visitas de seguimiento, en donde se puede apreciar la variabilidad en la cuantificación de la FEVI 2D, mientras que tanto el GLS como la FEVI 3D muestran valores muy similares en las diferentes visitas, lo que confirma la estabilidad de la función ventricular durante el tratamiento

Las recomendaciones actuales apoyan el uso de la ETT 3D, en laboratorios con experiencia, como técnica de elección para el seguimiento de los pacientes tratados con quimioterapia. Los equipos de ecocardiografía actuales permiten una adquisición de imágenes tridimensionales en un tiempo similar al de la ETT 2D y con un posprocesado que no alarga de forma significativa el análisis del estudio en manos experimentadas. La medición semiautomática contribuye a disminuir la variabilidad interobservador e intraobservador (**Vídeo 3 y Figura 3**) y, por tanto, permite detectar mejor que con la ETT 2D valores de función ventricular en el límite bajo de la normalidad o ligeramente deprimidos, favoreciendo una detección precoz de cardiotoxicidad y, por consiguiente, un tratamiento temprano de la misma que mejora las probabilidades de reversibilidad⁽⁴⁾.

Técnicas de deformación

La mayoría de los esfuerzos para reducir la cardiotoxicidad están centrados en el diagnóstico y tratamiento precoz de la disfunción ventricular izquierda, sin embargo, el gran riesgo de esta estrategia es llegar tarde. Cuando un paciente desarrolla caída de la FEVI, el daño miocárdico ya está establecido y las probabilidades de recuperación disminuyen con el paso del tiempo⁽⁹⁾. Los biomarcadores cardíacos (principalmente el uso de troponinas ultrasensibles) y los avances en el campo de la ecocardiografía permiten diagnosticar el daño miocárdico secundario al tratamiento del cáncer en una fase subclínica y, por tanto, son básicos para el diagnóstico precoz de cardiotoxicidad.

La mayoría de la información disponible sobre los biomarcadores hace referencia al uso de troponinas, como predictores de desarrollo de disfunción ventricular y de reversibilidad de la misma, durante el tratamiento con antraciclinas, trastuzumab o inhibidores de la tirosina-cinasa⁽¹⁰⁾. Una elevación en las cifras de troponinas durante o al final del tratamiento, aumenta el riesgo de desarrollar disfunción ventricular o IC y cuando se mantienen persistentemente elevadas las probabilidades de recuperación se reducen⁽¹⁰⁾. Además, las troponinas permiten optimizar el tratamiento cardiovascular durante el proceso del cáncer. Estudios recientes han demostrado que el tratamiento con enalapril en pacientes con daño miocárdico subclínico (elevación de troponinas) permite completar el tratamiento con quimioterapia sin caída de la FEVI⁽¹⁰⁾.

El uso de las técnicas de deformación se ha convertido en una herramienta esencial en el manejo de pacientes oncológicos. Las fibras miocárdicas se agrupan en tres capas y la función sistólica del VI es una acción coordinada entre ellas, que incluye contracción longitudinal, acortamiento circunferencial y engrosamiento radial, mientras que la fracción de eyección sólo evalúa la función radial. Las fibras más vulnerables ante cualquier insulto miocárdico son las subendocárdicas, con orientación longitudinal y, por tanto, el componente longitudinal de la deformación es el más sensible para detectar daño miocárdico precoz, mientras que el componente radial, valorado en la FEVI, se afecta tardíamente.

Entre las técnicas disponibles para evaluar la deformación miocárdica, la más extendida es el *speckle tracking* y el parámetro mejor estudiado es el *strain*, que se define como la deformación que sufre el miocardio con respecto a su forma original, a lo largo del ciclo cardíaco⁽¹¹⁾. En la rutina diaria se cuantifica el GLS. Los valores de normalidad varían con la edad, el sexo, las condiciones de carga y el *software* empleado en la cuantificación. De forma global se interpretan como normales valores de GLS < -19%⁽¹²⁾, aunque se recomienda como estrategia de seguimiento que la monitorización se realice siempre con el mismo equipo y que cada paciente se convierta en su propio control para evaluar cambios relativos a lo largo del seguimiento⁽⁴⁾. La cuantificación del GLS mejora la variabilidad de la FEVI 2D, lo que añade un valor importante al uso de esta técnica en la monitorización de la función sistólica durante el tratamiento con cardiotoxicos⁽¹³⁾.

La cuantificación del GLS en pacientes oncológicos ha demostrado ser útil en cuatro momentos del proceso del cáncer:

- GLS basal como predictor de riesgo de cardiotoxicidad.
- Detección precoz del daño miocárdico por quimioterapia.
- GLS como guía de tratamiento.
- GLS en supervivientes al cáncer.

Strain longitudinal global basal como predictor de riesgo de cardiotoxicidad

Las recomendaciones de monitorización de tratamientos cardiotoxicos incluyen la cuantificación del GLS basal, que se comporta como predictor independiente de eventos en el seguimiento de pacientes con FEVI en el rango bajo de la normalidad que van a recibir quimioterapia potencialmente cardiotoxic⁽¹⁴⁾.

Detección precoz del daño miocárdico por quimioterapia

El valor diagnóstico y pronóstico del GLS en pacientes tratados con quimioterapia se ha evaluado en múltiples estudios, aunque con un número limitado de pacientes⁽¹⁵⁾. De forma consistente las alteraciones en el GLS preceden a los cambios en la FEVI y el *strain* se comporta como un predictor independiente de desarrollo de disfunción ventricular o eventos clínicos relevantes⁽¹⁶⁾. En mujeres con cáncer de mama, tratadas con antraciclinas y trastuzumab, un GLS > -19% al completar el tratamiento con antraciclinas es predictor de desarrollo de disfunción ventricular en el seguimiento⁽¹⁷⁾.

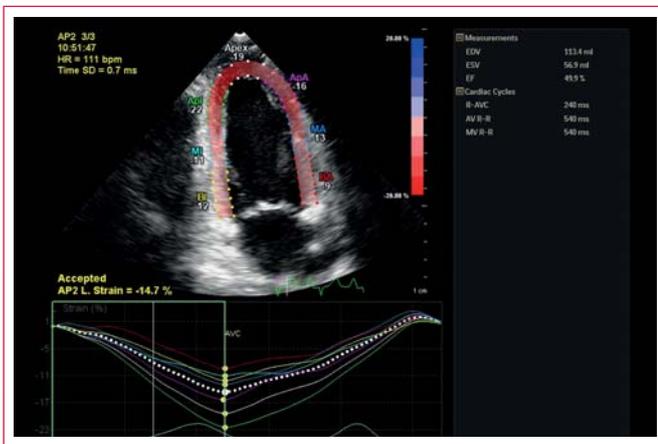
El problema de utilizar un valor de corte para el GLS deriva de las diferencias ya comentadas entre equipos y del hecho de que, en el estudio basal, el GLS puede verse alterado por otras comorbilidades. Por ese motivo se ha demostrado más útil evaluar la caída porcentual en el GLS. Disminuciones entre el 10% y el 15%, con respecto al valor basal, durante o inmediatamente después del tratamiento, predicen el desarrollo de disfunción ventricular en diferentes estudios^(18, 19) (**Vídeo 4, Vídeo 5, Vídeo 6 y Figura 4**).



Vídeo 4. Cuantificación del *strain* longitudinal en el plano apical de cuatro cámaras del **Vídeo 1**. Se trata de un paciente de 50 años, fumador, con VIH en tratamiento. Tras el diagnóstico de linfoma no Hodgkin, se programa tratamiento con 4 ciclos de R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, hidroxidaunorubicina, vincristina y prednisona). La ETT basal mostró una FEVI 3D de 58% y un GLS de -18,6% (ligeramente inferior a los valores normales en probable relación con la afectación subclínica por VIH). Este vídeo muestra la cuantificación a los 6 meses de seguimiento. El paciente está asintomático, sin embargo, la ecocardiografía muestra disfunción ventricular leve con caída significativa del GLS con respecto al basal. Se inicia tratamiento con enalapril y carvedilol



Video 5. Cuantificación del *strain* longitudinal en el plano apical de dos cámaras del **Video 2**. Paciente descrito en el **Video 4**



Video 6. Cuantificación del *strain* longitudinal en el plano apical de tres cámaras del paciente descrito en el **Video 4**

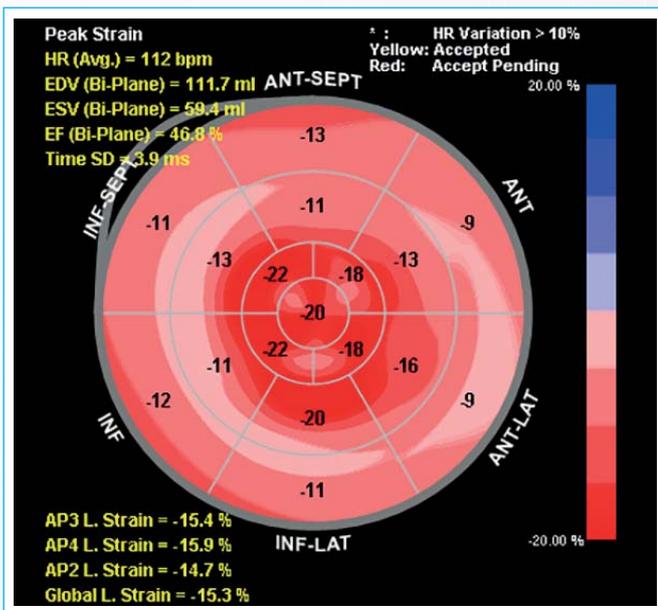


Figura 4. Cuantificación del GLS en el paciente descrito en el **Video 4**. Los nuevos *softwares* de cuantificación del *strain* permiten además un cálculo automático de la FEVI 2D, lo que disminuye la variabilidad en la cuantificación. En este caso, la FEVI está levemente deprimida mientras que el GLS presenta una disminución del 18% con respecto al valor basal descrito en el **Video 4**

A la luz de estos estudios se considera disfunción ventricular subclínica cuando se documenta una caída del GLS > 15% durante el tratamiento con quimioterapia; reducciones inferiores al 8% no se consideran significativas y en valores intermedios, entre 8% y 15%, se recomienda una monitorización estrecha⁽⁴⁾. El uso combinado de GLS y troponinas de alta sensibilidad aumenta el valor predictivo negativo de estas técnicas y es una ayuda en casos con cambios limitados del GLS. En pacientes con GLS y troponinas normales a los 6 meses de finalizar el tratamiento, el riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda es bajo. Los datos que apoyan la monitorización del tratamiento con radioterapia son escasos dado que el daño es diferido.

Strain longitudinal global como guía de tratamiento

Datos preliminares apoyan el uso de IECAs y betabloqueantes en la prevención de disfunción ventricular izquierda en pacientes oncológicos que experimentan una caída significativa del GLS durante el tratamiento⁽²⁰⁾. Otro de los aspectos a tener en cuenta es el análisis coste-efectividad de la monitorización del tratamiento con técnicas de deformación. Se trata de un gran volumen de pacientes y de la necesidad de una monitorización continua.

Recientemente el grupo de Marwick ha publicado los primeros datos sobre este tema. Comparan el coste-efectividad de tres estrategias de monitorización del tratamiento con cardiotoxícos:

- Prevención cardiovascular con enalapril y carvedilol a todos los pacientes durante el tratamiento.
- Inicio de tratamiento de prevención cardiovascular en caso de caída de FEVI.
- Inicio de tratamiento en caso de cambios significativos en el GLS.

La prevención universal sólo fue rentable en grupos con riesgo de desarrollar disfunción ventricular $\geq 51\%$, mientras que en el global de estudios la estrategia de guiar la prevención cardiovascular con *strain* demostró ser la más coste-efectiva⁽²¹⁾.

Strain longitudinal global en supervivientes al cáncer

Los supervivientes de cáncer son una población de alto riesgo cardiovascular. En una serie de 3.162 supervivientes de cáncer infantil se documentó enfermedad cardiovascular en el 11% de la población durante el seguimiento⁽²²⁾. Este aumento de riesgo no sólo es dependiente de la presencia de una FEVI disminuida, de hecho la anomalía más frecuente es presentar una reducción en el GLS con FEVI conservada (el 5,8% presentó una FEVI 3D < 50% y el 28% un GLS anormal con FEVI normal). En el contexto general de la IC el GLS mejora la estratificación de riesgo con respecto a la FEVI, sobre todo en pacientes con FEVI en rango bajo normal o levemente deprimida⁽²³⁾. Serán necesarios más estudios para estudiar esta correlación en supervivientes de cáncer.

Resonancia magnética para el estudio de la cardiotoxicidad por quimioterapia

En los últimos años, la toxicidad cardíaca por quimioterapia ha dejado de estar considerada como una serie de entidades diferentes (toxicidad aguda, crónica precoz y crónica tardía) y ha pasado a definirse como un proceso continuo. Este hecho, así como la demostración de la reversibilidad del daño miocárdico en fases precoces, ha despertado el interés de la comunidad científica hacia herramientas que permitan su diagnóstico precoz.

En este contexto, la cardio-RM es una técnica de imagen con un gran potencial, ya que se considera de referencia para el cálculo de la masa ventricular, los volúmenes ventriculares y la fracción de eyección, y por otro lado tiene una gran capacidad de caracterización tisular.

Análisis de la función sistólica ventricular

En la cardio-RM, el análisis de la función sistólica ventricular se realiza mediante secuencias en modo cine, empleándose un tipo de secuencia denominada precesión libre en estado estacionario (SSFP, del inglés *steady-state free precession*), que se caracteriza por un excelente contraste entre la sangre y el endocardio. Habitualmente cada adquisición consta de 20-30 imágenes por ciclo cardíaco, mediante una adquisición segmentada en que la información necesaria para reconstruir las imágenes se obtiene a lo largo de 6-8 ciclos cardíacos. El resultado final es una serie de imágenes reconstruidas, que al sucederse a suficiente velocidad proporciona una sensación de movimiento (modo cine). Se define una serie de cortes, generalmente de 8 mm de grosor, en las orientaciones habituales de ecocardiografía (dos, tres y cuatro cámaras) y una batería de 10-14 cortes desde la válvula mitral hasta el ápex en el que se cubre por completo los ventrículos.

La cuantificación de los volúmenes y la fracción de eyección se basa en el análisis de Simpson ("cilindros apilados", **Figura 5**). Es un método muy robusto porque no parte de ninguna asunción geométrica, especialmente para los VI muy patológicos y para el ventrículo derecho (VD). Para ello es necesario trazar los contornos endocárdicos en telediástole y telesístole. Los volúmenes telediastólico y telesistólico se calculan mediante el sumatorio de los volúmenes de cada rodaja (área x espesor de corte) (**Figura 5**). A partir de ellos se puede calcular el volumen sistólico (VTD-VTS), la fracción de eyección (volumen sistólico/VTD) y el gasto cardíaco (volumen sistólico x frecuencia cardíaca). Para calcular la masa es necesario, además, trazar los contornos epicárdicos en telediástole. La masa se obtiene multiplicando el volumen del miocardio del VI por la densidad miocárdica (1,05 g/cm³).

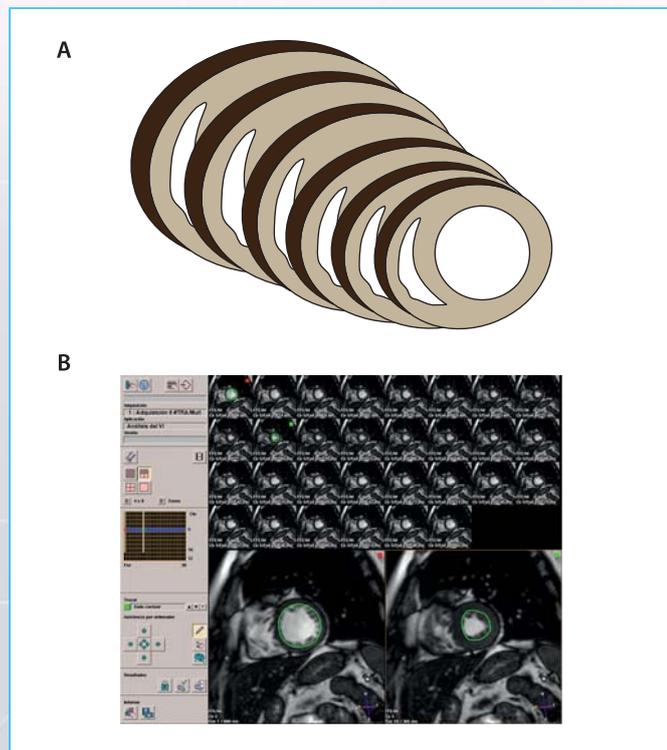


Figura 5. A: cálculo de los volúmenes ventriculares mediante el análisis de Simpson (cilindros apilados). La ventaja de la cardio-RM sobre otras técnicas es que permite calcular los volúmenes ventriculares sin asunciones geométricas, con el sumatorio de los volúmenes contenidos en las diferentes rodajas; B: las estaciones de trabajo de los equipos de cardio-RM tienen herramientas que permiten realizar de forma semiautomática o manual una planimetría de cada corte en telediástole y en telesístole (*contornos verdes*), calculando el volumen contenido en cada rodaja; con el sumatorio de todos ellos se obtiene los volúmenes ventriculares y la fracción de eyección

La medida de los volúmenes y la masa ventriculares con cardio-RM está extensamente validada⁽²⁴⁾, y además la reproducibilidad interestudio de la cardio-RM es muy superior a la de la ecocardiografía⁽²⁵⁾. En la población oncológica se ha demostrado que la sensibilidad de la cardio-RM para detectar disfunción sistólica del VI es superior a la de la ecocardiografía. En un estudio de Armstrong *et al.*, que incluyó a 114 pacientes supervivientes de una neoplasia en la infancia y que habían estado tratados con antraciclinas, 16 pacientes (14%) presentaron una FEVI < 50% en la cardio-RM, y de ellos sólo se detectaron 5 casos en la ecocardiografía bidimensional con Simpson biplano, lo que corresponde a una sensibilidad de un 25% y una especificidad del 75% de la ecocardiografía bidimensional frente a la cardio-RM⁽²⁶⁾.

La masa del VI medida con cardio-RM disminuye proporcionalmente a la dosis de antraciclinas administrada, especialmente en pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia, y ha demostrado tener valor pronóstico independiente⁽²⁷⁾. También se ha observado que el deterioro de la función sistólica del VD asociado a quimioterapia puede ser incluso más frecuente que en el VI, y la geometría compleja del VD hace muy difícil su evaluación con ecocardiografía, por lo que la cardio-RM es una técnica de imagen muy superior para esta indicación⁽²⁸⁾.

Detección de daño miocárdico

Realce tardío

Los contrastes derivados de gadolinio son marcadores intersticiales y se acumulan en las zonas con necrosis y fibrosis miocárdica. Este efecto se ha aprovechado en los estudios de cardio-RM para detectar fibrosis y necrosis miocárdica con la secuencia de realce tardío, y existe amplia literatura que respalda su uso en múltiples escenarios clínicos. Esta técnica se basa en la comparación relativa del miocardio enfermo frente al sano, por lo que el escenario idóneo es el infarto de miocardio. Sin embargo, su valor es limitado en procesos difusos, como es el caso del daño miocárdico posquimioterapia, por lo que el realce tardío ha demostrado poco rendimiento en este contexto en la mayor parte de los estudios publicados.

En el caso de la toxicidad por trastuzumab, Fallah-Rad *et al.* publicaron los resultados de una serie de 42 pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo tratado con quimioterapia que incluía trastuzumab, en los que se hizo una cardio-RM basal y otra a los 12 meses. 10 pacientes presentaron miocardiopatía por trastuzumab, definida como una caída de la FEVI superior al 10% con una FEVI a los 12 meses < 55%, y todos ellos presentaron focos de realce tardío en el segundo estudio, con un patrón característico mesocárdico en la cara inferolateral. Estos resultados han despertado cierta controversia, porque no se han replicado por otros grupos⁽²⁹⁾.

En el caso de la toxicidad por antraciclinas, la aparición de focos de realce tardío es un hallazgo infrecuente, incluso en presencia de disfunción sistólica franca del VI, oscilando según las series entre el 0% y el 5% de los casos^(27, 30) (**Figura 6, Vídeo 7**).

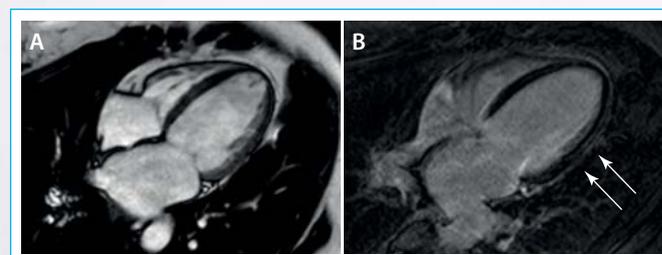
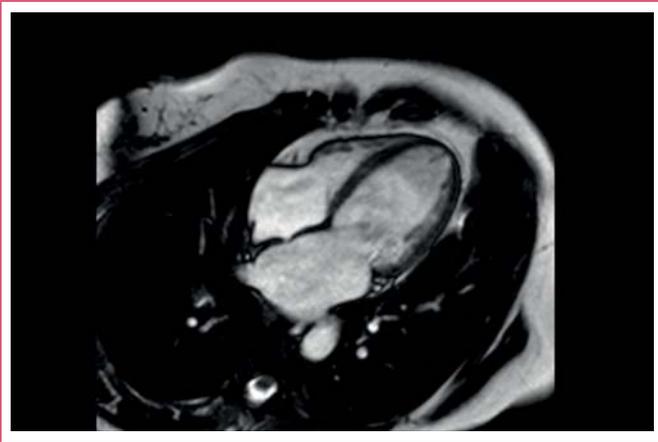


Figura 6. Cardio-RM realizada en una paciente ingresada por insuficiencia cardíaca tras tratamiento con antraciclinas y trastuzumab por cáncer de mama. A pesar de presentar disfunción ventricular moderada (FEVI 36%; véase el **Vídeo 7** con remodelado ventricular, como se observa en la imagen de la izquierda **(A)** correspondiente a una imagen diastólica del modo cine, sólo se observa un realce muy tenue mesocárdico en la cara lateral **(B, flechas)**



Vídeo 7. Cardio-RM realizada en una paciente ingresada por insuficiencia cardíaca tras tratamiento con antraciclina y trastuzumab por cáncer de mama que muestra disfunción ventricular global de grado moderado

Nuevos abordajes

Otras secuencias parecen más idóneas para identificar el daño miocárdico difuso, como por ejemplo:

- **Mapas de T1.** Se basan en las diferencias de tiempo de relajación longitudinal T1 entre los diferentes tejidos (cada tejido libera energía al medio con una cinética diferente). En los mapas de T1 se obtienen valores absolutos de intensidad de señal para cada vóxel, pudiendo clasificar hipotéticamente cada vóxel como sano o enfermo. Estas secuencias abren también la posibilidad de cuantificar el volumen extracelular, que está estrechamente relacionado con la fibrosis.

Como son secuencias relativamente nuevas, no existe aún mucha literatura disponible acerca de su utilidad, pero parece que pueden ser más sensibles que la FEVI para detectar daño miocárdico. Así, en un trabajo recientemente publicado por Tham *et al.*, en una serie de 30 pacientes con neoplasias tratadas con antraciclina, en remisión completa desde hace más de 2 años y con FEVI normal, se demostró una buena correlación entre el volumen extracelular y la dosis acumulada de antraciclina, así como entre el volumen extracelular y el consumo pico de oxígeno en la ergo-espirometría ($r = 0,52$, $p = 0,005$)⁽³¹⁾.

- **Realce precoz** (secuencias de tipo sangre negra potenciada en T1). Se ha observado que el aumento progresivo, durante el tratamiento con quimioterapia, de la intensidad de señal miocárdica observada tras la administración de contraste (realce precoz) precede al deterioro de la función sistólica ventricular, pudiendo ser también un parámetro útil para la detección precoz del daño miocárdico⁽³²⁾.

En resumen, la cardio-RM abre la posibilidad de valorar en un solo estudio la función sistólica de ambos ventrículos y la masa del VI, así como detectar la presencia de daño miocárdico. No obstante, la falta de disponibilidad de la técnica actualmente limita su uso en la práctica clínica.

Tomografía computarizada multidetector

Junto con la IC, el desarrollo precoz de cardiopatía isquémica es una de las manifestaciones más frecuentes del daño por tratamientos anticancerosos. Como se ha mencionado previamente, cáncer y cardiopatía isquémica comparten factores de riesgo, por lo que los pacientes oncológicos constituyen *per se* una población de alto riesgo cardiovascular. Este riesgo se ve potenciado por la interacción con los efectos deletéreos sobre el sistema cardiovascular de los tratamientos que recibirán en el transcurso de su enfermedad. La radioterapia

tiene un papel principal en el desarrollo acelerado de aterosclerosis, junto con determinados fármacos antineoplásicos que, además, pueden favorecer trombosis o vasoespasmo coronario.

La tomografía computarizada (TC) multidetector es una herramienta de relativamente reciente incorporación al arsenal diagnóstico en estos pacientes, pero que puede jugar un papel fundamental, sobre todo en dos contextos clínicos presentes frecuentemente en la práctica diaria (**Figura 7**):

- Evaluación del dolor torácico en pacientes con cáncer.
- Detección de enfermedad coronaria asintomática en individuos de alto riesgo.

Junto con estas dos frecuentes situaciones, la TC multidetector permite además detectar otras complicaciones extracoronarias, como la presencia de calcificación pericárdica (apoyando la sospecha de constricción pericárdica) o de aorta en porcelana (**Figura 8**).

A la espera de una mayor evidencia científica en esta compleja población, las evidentes ventajas que presenta esta técnica, sin limitaciones de ventana acústica y prácticamente sin contraindicaciones, aconsejan su incorporación paulatina tanto al manejo clínico de estos pacientes como a los documentos de consenso y guías clínicas.

Evaluación del dolor torácico

La TC multidetector ha demostrado en varios estudios aleatorizados de gran envergadura, realizados recientemente, que una evaluación anatómica mediante coronariografía no invasiva es al menos igual de eficaz que un abordaje funcional estándar, mediante test de estrés, proporcionando incluso una mayor certeza diagnóstica y una información anatómica más precisa⁽³³⁻³⁵⁾. El punto fuerte de esta técnica es sin duda su alto valor predictivo negativo (83-99%), lo que permitirá excluir con una elevada probabilidad la presencia de enfermedad coronaria significativa. Además, es posible evaluar en un mismo estudio la presencia de otras etiologías de dolor torácico que se presentan con frecuencia en estos pacientes, como patología infecciosa, progresión tumoral o incluso tromboembolismo pulmonar.

Enfermedad coronaria en pacientes asintomáticos

Algunos fármacos antineoplásicos, pero sobre todo el tratamiento previo con radioterapia torácica, acelera el desarrollo de aterosclerosis coronaria, incluso a edades muy tempranas o en pacientes *a priori* de bajo riesgo. De hecho, supervivientes tras un linfoma de Hodgkin⁽³⁶⁾ o un cáncer de mama⁽³⁷⁾ tratados con radioterapia han demostrado presentar una mayor incidencia de cardiopatía isquémica y muerte cardíaca. Aunque existe un periodo de latencia de unos 10 años, las complicaciones pueden presentarse incluso antes, con una mayor incidencia a mayor dosis y tiempo de exposición, siendo más susceptibles los pacientes de edades extremas, con factores de riesgo/cardiopatía previa o con administración de quimioterapia concomitante. Por este motivo, el consenso de expertos publicado sobre el uso de técnicas de imagen en la detección precoz de complicaciones por radioterapia⁽³⁸⁾, recomienda realizar un cribado de enfermedad coronaria en pacientes asintomáticos de alto riesgo 5-10 años tras el tratamiento, repitiendo la exploración cada 5 años en caso de no encontrar anomalías.

Aunque se ha sugerido el uso de test de estrés con imagen por su mayor exactitud diagnóstica sobre la ergometría convencional, el uso de la TC multidetector ha permitido identificar enfermedad coronaria en un 20-39% de casos en pequeños estudios que incluyeron supervivientes de cáncer a largo plazo^(39,40). Su gran exactitud diagnóstica, junto con dosis de radiación cada vez menores en los nuevos equipos de última generación apoyan su uso con esta indicación, incluso aunque se requieran exploraciones seriadas, constituyendo una técnica de primera línea en estos pacientes.

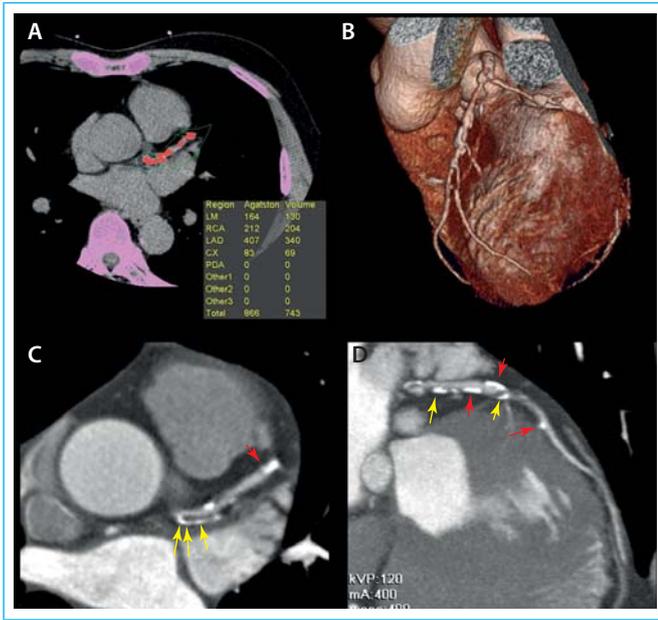


Figura 7. La realización de un score de calcio (A) permite valorar la presencia de calcificación coronaria, cuantificada en este caso mediante el score de Agatston, con baja radiación y sin contraste. Las técnicas de posprocesado *volume-rendering* (B) crean una reconstrucción tridimensional que facilita una aproximación inicial rápida y una mejor comprensión de la anatomía coronaria. En la imagen B ya se puede observar la existencia de una grave calcificación del tronco común izquierdo distal y segmentos proximales de las arterias descendente anterior y circunfleja. Estos hallazgos deben contrastarse siempre con la información obtenida mediante las reconstrucciones multiplanares (C y D), en las que se confirma la presencia de múltiples placas mixtas (flechas amarillas) y calcificadas (flechas rojas), localizadas preferentemente en la región proximal de la descendente anterior, respetando el territorio más distal

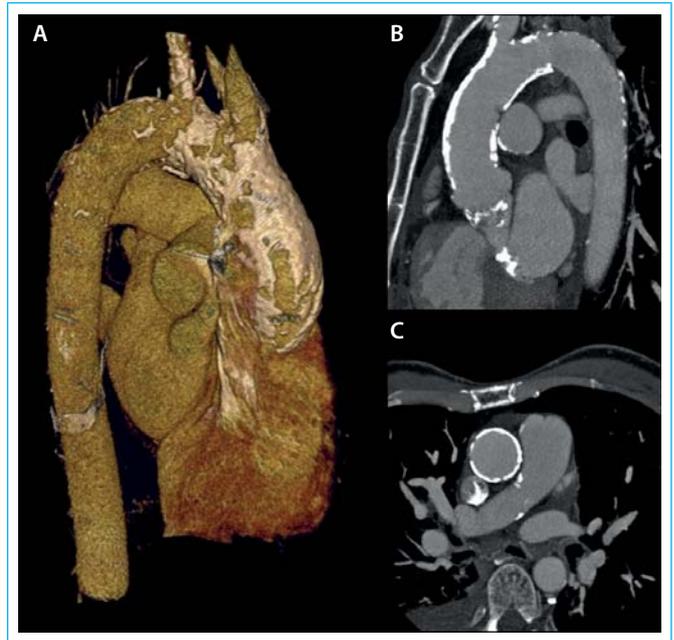


Figura 8. Imágenes de TC multidetector correspondientes a un varón de 52 años, tratado en la infancia con altas dosis de radioterapia torácica debido a un linfoma de Hodgkin, en estudio preoperatorio por una estenosis aórtica grave sobre válvula bicúspide. Se observa una importante calcificación de la aorta ascendente (aorta en porcelana), que constituye una contraindicación absoluta para un abordaje quirúrgico convencional. Nótese que la calcificación se limita a la región más próxima a la zona de irradiación (mediastino anterior), observándose tanto en la reconstrucción tridimensional (A), como en las imágenes sagital y axial (B y C) que la aorta torácica descendente se encuentra prácticamente libre de enfermedad

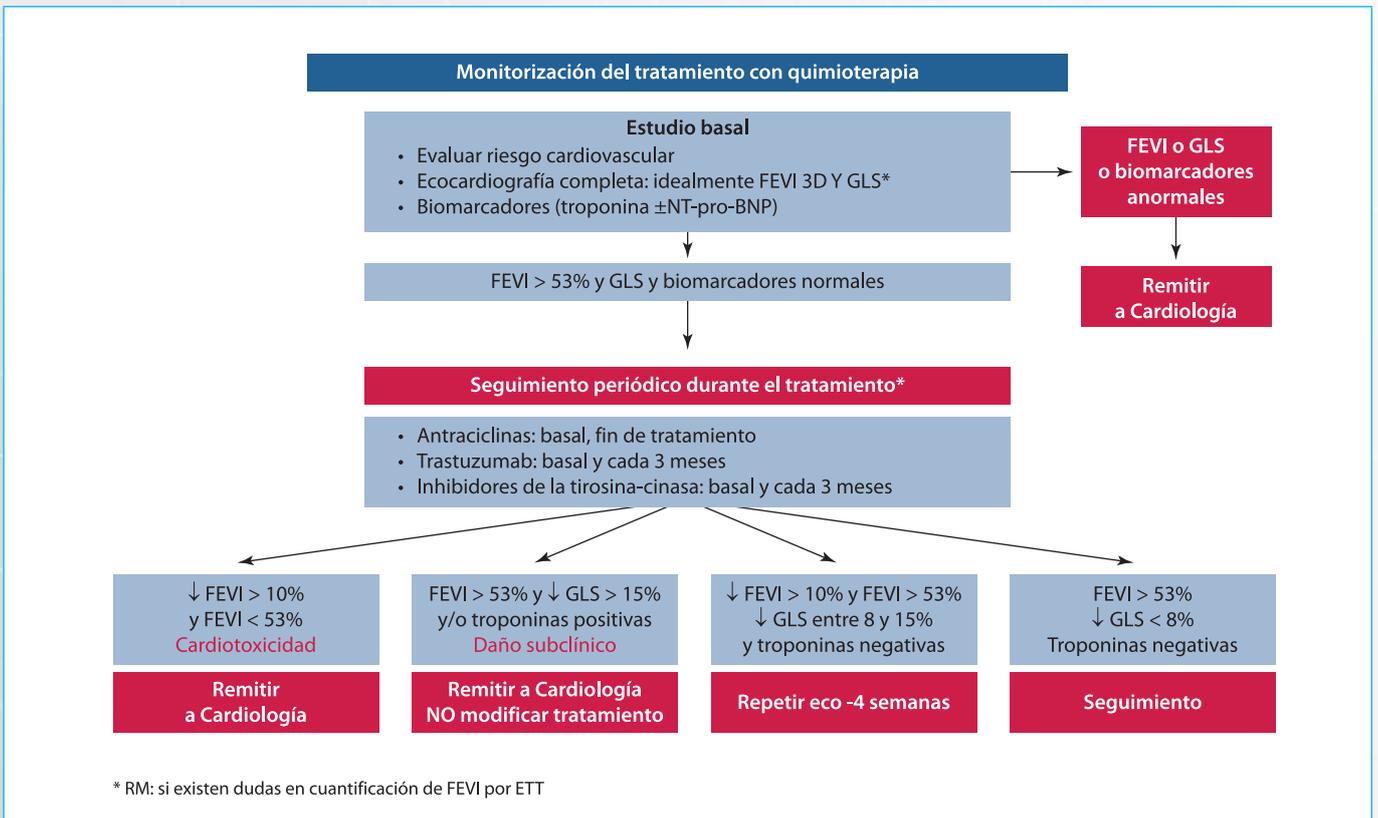


Figura 9. Algoritmo de monitorización del tratamiento con quimioterapia potencialmente cardiotoxica

Abreviaturas

- cardio-RM:** resonancia magnética cardíaca
ETT 2D: ecocardiografía bidimensional
ETT 3D: ecocardiografía tridimensional
FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo
GLS: *strain* longitudinal global
IC: insuficiencia cardíaca
IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
MAPSE: desplazamiento sistólico del anillo mitral, del inglés *mitral annulus plane systolic excursion*
TAPSE: desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo, del inglés *tricuspid annulus plane systolic excursion*
TC: tomografía computarizada
SSFP: secuencia de precesión libre en estado estacionario, del inglés *steady-state free precession*
VD: ventrículo derecho
VI: ventrículo izquierdo
VTD: volumen telediastólico
VTS: volumen telesistólico

Ideas para recordar

- La toxicidad cardíaca por quimioterapia es un proceso continuo. Este hecho, junto con la demostración de la reversibilidad del daño miocárdico en fases precoces, ha despertado el interés de la comunidad científica hacia herramientas que permitan su diagnóstico precoz.
- La IC es una de las manifestaciones más frecuentes de la toxicidad por quimioterapia.
- Una cuantificación precisa de la FEVI con el mejor método disponible, idealmente ETT 3D, es imprescindible para el diagnóstico de disfunción cardíaca por quimioterapia.
- El objetivo de una monitorización estrecha con GLS (+/- biomarcadores) es identificar qué pacientes se van a beneficiar de un tratamiento preventivo de disfunción ventricular izquierda.
- La cardio-RM es la prueba de referencia para el cálculo de masa, volúmenes y FEVI, y tiene una gran capacidad de caracterización tisular. Se recomienda su uso cuando la ETT no es suficiente para cuantificar la FEVI de forma fiable y antes de suspender o modificar tratamientos potencialmente curativos.
- La incorporación de la TC multidetector es útil en la evaluación del dolor torácico en pacientes con cáncer y en la detección de enfermedad coronaria precoz asintomática en individuos de alto riesgo tratados con radioterapia torácica a altas dosis.

Bibliografía

1. Tan Chiu E, Yothers G, Romond E, *et al.* Assessment of Cardiac Dysfunction in a Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel, with or without Trastuzumab as Adjuvant Therapy in Node-positive Human Epidermal Growth Factor Receptor2-overexpressing Breast Cancer: NAsABP B-31. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7.811-7.819.
2. Wang L, Tan T, Halpern EF, *et al.* Major Cardiac Events and the Value of Echocardiographic Evaluation in Patients Receiving Anthracycline-Based Chemotherapy. *Am J Cardiol* 2015; 116: 442-446.
3. Cardinale D, Colombo a, Bacchiani G, *et al.* Early Detection on Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement With Heart Failure Therapy. *Circulation* 2015; 131: 1.981-1.988.
4. Plana JC, Galderisi M, Barac A, *et al.* Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 911-939.
5. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1-39.
6. Porter TR, Abdelmoneim S, Belcik T. Guidelines for the Cardiac Sonographer in the Performance of Contrast Echocardiography: A Focused Update from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 797-810.
7. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, *et al.* Reproducibility of Echocardiographic Techniques for Sequential Assessment of Left Ventricular Ejection Fraction and Volumes Application to Patients Undergoing Cancer Chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 77-84.
8. Toro-Salazar OH, Ferranti J, Lorenzoni R, *et al.* Feasibility of Echocardiographic Techniques to Detect Subclinical Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction among High-dose Patients When Compared with Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 119-131.
9. Oliveira GH, *et al.* Incidence, Predictors, and Impact on Survival of Left Ventricular Systolic Dysfunction and Recovery in Advanced Cancer Patients. *Am J Cardiol* 2014; 113: 1893e-1898e.
10. Colombo A, *et al.* Cardiac complications of chemotherapy: Role of biomarkers. *Curr Treat Options Cardio Med* 2014; 16 (6): 313.
11. Mor-Avi V, Lang R, Badano L, *et al.* Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 277-313.
12. Yingchoncharoen T, *et al.* Normal ranges of left ventricular strain: A meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26 (2): 185-191.
13. Cheng S, *et al.* Reproducibility of speckle-tracking-based strain measures of left ventricular function in a community-based study. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26 (11): 1.258-1.266 e2.
14. Mousavi N, *et al.* Echocardiographic parameters of left ventricular size and function as predictors of symptomatic heart failure in patients with a left ventricular ejection fraction of 50-59% treated with anthracyclines. *Eur H J Cardiovasc Imag* 2015; 16: 977-984.
15. Thavendiranathan P, *et al.* 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: 2.751-2.768.
16. Rhea IB, *et al.* Incremental prognostic value of echocardiographic strain and its association with mortality in cancer patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 667-673.
17. Sawaya H, *et al.* Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 596-603.
18. Sawaya H, Plana JC, *et al.* Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1.375-1.380.
19. Negishi K, *et al.* Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 493-498.
20. Negishi K, *et al.* Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15 (3): 324-331.
21. Nolan M, Plana JC, Thavendiranathan P. Cost-effectiveness of strain-targeted cardioprotection for prevention of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *International Journal of Cardiology*. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.137
22. Haddy N, *et al.* Cardiac Diseases Following Childhood Cancer Treatment: Cohort Study. *Circulation* 2016; 133 (1): 31-38.
23. Saito M, *et al.* Association of left ventricular strain with 30-day mortality and readmission in patients with heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 652-666.

24. Rehr RB, Malloy CR, Filipchuk NG, Peshock RM. Left ventricular volumes measured by MR imaging. *Radiology* 1985; 156 (3): 717-719.
25. Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, et al. Comparison of inter-study reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2002; 90 (1): 29-34.
26. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, Srivastava D, Green DM, Ness KK, et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: Comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2012; 30 (23): 2.876-2.884.
27. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Pena-Herrera D, Shah RV, Jerosch-Herold M, Francis SA, et al. Left ventricular mass in patients with a cardiomyopathy after treatment with anthracyclines. *Am J Cardiol* 2012; 110 (11): 1.679-1.686.
28. Calleja A, Poulin F, Khorolsky C, Shariat M, Bedard PL, Amir E, et al. Right Ventricular Dysfunction in Patients Experiencing Cardiotoxicity during Breast Cancer Therapy. *J Oncol* 2015; 2015: 609194.
29. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (22): 2.263-2.270.
30. Ylänen K, Poutanen T, Savikurki-Heikkilä P, Rinta-Kiikka I, Eerola A, Vetteranta K. Cardiac magnetic resonance imaging in the evaluation of the late effects of anthracyclines among long-term survivors of childhood cancer. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61 (14): 1.539-1.547.
31. Tham EB, Haykowsky MJ, Chow K, Spavor M, Kaneko S, Khoo NS, et al. Diffuse myocardial fibrosis by T1-mapping in children with subclinical anthracycline cardiotoxicity: Relationship to exercise capacity, cumulative dose and remodeling. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; 15: 48.
32. Toro-Salazar OH, Gillan E, O'Loughlin MT, Burke GS, Ferranti J, Stainsby J, et al. Occult cardiotoxicity in childhood cancer survivors exposed to anthracycline therapy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6 (6): 873-880.
33. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2015; 372: 1.291-1.300.
34. Newby D, Williams M, Hunter A, Pawade T, Shah A, Newby D, et al. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): An open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet* 2015; 385: 2.383-2.389.
35. Neglia D, Rovai D, Caselli C, Pietila M, Teresinska A, Agudé-Bruix S, et al. Detection of significant coronary artery disease by noninvasive anatomical and functional imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8: pii: e002179.
36. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: A collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 206-214.
37. Bouillon K, Haddy N, Delaloge S, Garbay JR, Garsi JP, Brindel P, et al. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 445-442.
38. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: A report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 1.013-1.032.
39. Daniëls LA, Krol DG, de Graaf MA, Scholte AJ, Van't Veer MB, Putter H, et al. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation in Hodgkin lymphoma survivors: Phase II study of indication and acceptance. *Annals of Oncology* 2014; 25: 1.198-1.203.
40. Mulrooney DA, Nunnery SA, Armstrong GT, Ness KK, Srivastava D, Donovan FD, et al. Coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography in adult survivors of childhood Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2014; 120: 3.536-3.544.