



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"IGNACIO CHÁVEZ"**

TÍTULO:

**DETECCION Y COMPARACIÓN DE CARDIOTOXICIDAD CON DOS
MÉTODOS DE IMAGEN EN PACIENTES MEXICANAS CON CARCINOMA
CÉRVICOUTERINO**

PRESENTA:

DR. ANTONIO JORDÁN RÍOS

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA
DR. JUAN VERDEJO PARÍS**

**TUTOR DE TESIS
DR. ERICK ALEXÁNDERSON ROSAS**

CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO

JULIO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"IGNACIO CHÁVEZ"**

**TESIS DE POSGRADO PARA
OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

**TÍTULO:
DETECCION Y COMPARACIÓN DE CARDIOTOXICIDAD CON DOS MÉTODOS
DE IMAGEN EN PACIENTES MEXICANAS CON CARCINOMA
CÉRVICOUTERINO**

**PRESENTA:
ANTONIO JORDÁN RÍOS
RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA
DR. JUAN VERDEJO PARÍS**

**TUTOR DE TESIS
DR. ERICK ALEXÁNDERSON ROSAS**

CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO. JULIO 2018.

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"



INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGÍA
IGNACIO CHÁVEZ
Dirección de
Enseñanza


DR. JUAN VERDEJO PARÍS

TUTOR DE TESIS


DR. ERICK ALEXÁNDERSON ROSAS

TESISTA


DR. ANTONIO JORDÁN RÍOS

INDICE.

I.	Agradecimientos.	5
II.	Marco teórico y antecedentes.	6-16
III.	Planteamiento del problema y justificación.	17
IV.	Metodología.	18-25
V.	Resultados.	26-35
VI.	Discusión.	36-39
VII.	Conclusiones.	40
VIII.	Referencias.	41-47

I. AGRADECIMIENTOS.

A mi Padre pilar en mi formación y ejemplo de disciplina y trabajo

A mi Madre fuente inagotable de sabiduría e incansable esfuerzo

A mi hermano apoyo constante en todo momento

II. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.

Introducción

El cuidado de los pacientes con cáncer ha experimentado un enorme avance en el siglo pasado. La mecloretamina , estrechamente relacionada con el gas mostaza, empleado como arma química en la Primera Guerra Mundial, fue el primer fármaco de quimioterapia que se utilizó en un ensayo sobre el linfoma durante la Segunda Guerra Mundial, y también fue el primero en comercializarse¹. A partir de ahí se han descubierto y utilizado muchos otros fármacos que inducen la remisión tumoral no sólo en pacientes con linfoma, sino también en pacientes con leucemia o incluso con tumores sólidos². En la década de los cincuenta surgió el concepto de curación del cáncer, que prácticamente se hizo realidad en la de los noventa con la aparición de tratamientos dirigidos. Desde entonces, se ha reducido la mortalidad asociada al cáncer. Años más tarde se fue descubriendo que varios de estos fármacos se asociaban a toxicidad cardíaca y vascular. Por tanto, ahora más que nunca los pacientes sobreviven al cáncer con una mayor probabilidad de experimentar efectos secundarios cardiovasculares.

Desde 1990 se ha incrementado el número de supervivientes al cáncer, alcanzando casi los 15 millones tan sólo en Estados Unidos, y se prevé que para 2020 sean cerca de 20 millones³. El grupo más numeroso y de mayor riesgo lo conforman las personas que han sobrevivido al cáncer al menos 5 años, lo cual tiene una gran importancia debido a que la incidencia acumulada de las enfermedades crónicas va en aumento con el tiempo transcurrido desde el diagnóstico del cáncer, entre ellas las enfermedades cardiovasculares⁴. La evolución de los supervivientes al cancer

consta de 3 etapas: la primera dura 8 años en la cual la supervivencia se ve amenazada por la posibilidad de recidiva de la neoplasia. Tras esta fase aparece una meseta de 8 años seguida de un aumento exponencial de la mortalidad debido a la aparición de metástasis y enfermedades cardiovasculares. De hecho, las enfermedades cardiovasculares se han convertido en la principal causa de mortalidad a partir de los 20 años de supervivencia, sumado a que la mortalidad cardiovascular en pacientes con cáncer es 7 veces mayor a lo esperado⁴.

Se estima que la cardiotoxicidad en pacientes adultos aparece de forma prematura en comparación con la población pediátrica, casi siempre antes de los 10 años de haber concluido el tratamiento antineoplásico con consecuencias igual de graves⁵. En la actualidad se calcula que existen más de 5 millones de sobrevivientes al cáncer con un alto riesgo durante toda su vida de desarrollar insuficiencia cardíaca por la exposición a los distintos anti-neoplásicos. Además, dos terceras partes de estos pacientes son mayores de 65 años, por lo que son más proclives a padecer enfermedades crónico-degenerativas concomitantes. De hecho las pacientes ancianas con cáncer de mama tienen mayores probabilidades de morir por causas cardiovasculares que por el cáncer *per se*⁶.

Aunque la cardiotoxicidad inducida por el tratamiento contra el cáncer puede incluir enfermedad arterial coronaria, arritmias cardíacas, anomalías de la conducción e insuficiencia cardíaca, la mayor controversia está en la definición de cardiomiopatía relacionada con el tratamiento del cáncer y la insuficiencia cardíaca¹⁰. Los fármacos más comúnmente asociados con la insuficiencia cardíaca incluyen las antraciclinas y, en menor grado, agentes biológicos tales como los inhibidores del receptor del

factor de crecimiento epidérmico. La verdadera incidencia de cardiomiopatía por antineoplásicos es difícil de definir y varía según el régimen de tratamiento del cáncer y dosis empleada¹⁰.

No podemos evitar mencionar que los ensayos clínicos en cardiooncología no son representativos con la práctica clínica habitual, ya que existe la preocupación de que las incidencias de los estudios de cohortes en realidad sobreestimen la aparición de cardiotoxicidad¹¹. En la era moderna al existir restricciones en la dosis máxima de antraciclina junto con una monitorización cardíaca cuidadosa, la insuficiencia cardíaca clínica manifiesta y la muerte de origen cardíaco en pacientes oncológicos ocurre en <2,5% de los pacientes tratados¹¹. Sin embargo, una proporción significativa de pacientes experimenta un deterioro asintomático en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (que oscila entre el 5 y 18%)⁸,¹² cantidad que en el contexto de cardiotoxicidad se asocia con una mayor incidencia de eventos cardíacos en el seguimiento^{13, 14}. También sabemos por la cohorte de Framingham¹⁵ y datos más recientes¹⁶ que la disfunción sistólica leve del ventrículo izquierdo se asocia con un riesgo de 4.6 a 4.8 veces más de presentar insuficiencia cardíaca sintomática posterior y a un riesgo 1.6 veces mayor de mortalidad.

Es importante mencionar que la insuficiencia cardíaca inducida por antineoplásicos conlleva un peor pronóstico que la propia miocardiopatía dilatada idiopática y que la miocardiopatía isquémica (mediana de supervivencia de 1.5 años)⁷ y ni que decir cuando se compara con pacientes con carcinoma de mama metastásico que reciben tratamiento antiHER-2 (Trastuzumab) quienes tienen mediana de supervivencia de 5 años⁸.

En otras palabras, los avances en el tratamiento del cáncer han incrementado de manera sustancial la supervivencia de estos pacientes, pero al mismo tiempo, han incrementado la morbimortalidad cardiovascular condicionando tasas de mortalidad prematura entre los sobrevivientes al cáncer⁹.

Tipos de Cardiotoxicidad

Suter y Ewer^{17,18} propusieron un sistema fisiopatológico para identificar fármacos que tienen el potencial de causar daño cardíaco irreversible (tipo I), como lo son las antraciclinas, frente a otro tipo de daño de características de tipo reversible (tipo II), como son los anticuerpos monoclonales. Esta estrategia propuesta se basó en un análisis retrospectivo de pacientes con cáncer e insuficiencia cardíaca después de la quimioterapia. A pesar de que existen algunas bases moleculares para hacer estas distinciones^{19,20}, este concepto es controvertido. Trabajos recientes¹⁴ demostraron que el inicio de fármacos cardioprotectores después de un diagnóstico tradicional de cardiotoxicidad por antraciclinas de tipo I se asoció con al menos una recuperación parcial de la función cardíaca en el 82% de los pacientes que fueron seguidos prospectivamente. Varias fuentes también han cuestionado la reversibilidad de la cardiotoxicidad inducida por trastuzumab (tipo II), con datos prospectivos y retrospectivos que muestran que una parte significativa de estos pacientes presenta disminuciones sostenidas en la FEVI²¹⁻²³

Factores de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad

Se considera que los factores de riesgo cardiovasculares típicos para el desarrollo de cardiotoxicidad son: < 18 años ó >50 años, tener diagnóstico establecido de

insuficiencia cardiaca, evidencia de enfermedad arterial coronaria, enfermedad valvular al menos moderada, hipertrofia ventricular, cardiomiopatía hipertrófica o dilatada o restrictiva; así como los factores de riesgo cardiovasculares típicos ya conocidos^{33,34}

Impacto del Carcinoma Cervicouterino y Quimioterapia empleada

El cáncer de cuello de útero representa la segunda neoplasia maligna más común a nivel mundial, aproximadamente 500,000 nuevos casos se diagnostican cada año²⁴. En México ocupa el primer lugar en frecuencia de todas las neoplasias malignas y la segunda causa de muerte por cáncer²⁴.

La quimioterapia en el carcinoma de cérvix ha sido limitada al tratamiento de las recurrencias o estadios clínicos IVB, generando resultados muy limitados²⁵. Existe un gran número de ensayos fase II de quimioterapia en pacientes con cáncer cervical avanzado o recurrente así como pocos estudios aleatorizados que comparan agente único -cisplatino- vs agentes en combinación^{25,26}. El porcentaje de respuestas logradas varía dependiendo de si el estudio es de droga única o una combinación de ellas. Las drogas que como agente único muestran mayor índice de respuestas objetivas son el cisplatino a dosis de 100 mg/m² cada 3 semanas (25 a 31%); Ifosfamida (16 a 40%) y Epirrubicina (19 a 45%)²⁶.

Toxicidad cardiovascular del Cisplatino

El cisplatino es uno de los éxitos más notables en 'la guerra contra el cáncer'. Desde su descubrimiento accidental hace cuatro décadas, el cisplatino ha sido ampliamente utilizado para la quimioterapia. Ha demostrado actividad útil contra un

amplio espectro de tumores, incluyendo testicular, ovárico, cervical, cáncer de vejiga y pulmón, así como tumores sólidos resistentes a otros regímenes de tratamiento²⁷.

Si bien es cierto que los antracíclicos (doxorubicina) y la inmunoterapia particularmente los anticuerpos monoclonales (trastuzumab) representan el grupo farmacológico con la mayor incidencia reportada de insuficiencia cardíaca²⁷ el grupo de los platinos también produce efectos cardiotóxicos importantes como angina, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, disautonomía, enfermedad tromboembólica venosa (independiente del proceso neoplásico), miopericarditis²⁸.

El mecanismo de daño cardiovascular inducido por cisplatino se describe como: daño endotelial, vasoespasmo coronario, incremento del estrés oxidativo, alteraciones en la agregación plaquetaria, alteraciones en la repolarización ventricular y en el intervalo QT, disfunción ventricular sistólica o diastólica, contractilidad miocárdica deprimida ocasionado por anomalías mitocondriales e incremento del estrés oxidativo en el retículo sarcoplásmico lo que ocasiona apoptosis del miocito^{29,32}. A lo anterior, debemos agregar que cisplatino induce resistencia progresiva a la insulina, hiperlipidemia e incremento de la grasa abdominal y visceral³⁰, lo cual constituye factores de riesgo cardiovasculares típicos que explican la aparición prematura de la enfermedad arterial coronaria en sobrevivientes al cáncer tratados con estos fármacos. Con respecto a la disfunción sistólica se sabe que esta puede ser de instauración aguda (meses-2 años) ocasionada por daño endotelial e incremento del factor de von Willebrand; o bien puede ser crónica progresiva y manifestarse hasta 20 años después de la administración del platino^{28,31}.

Definición de cardiotoxicidad

La definición de cardiotoxicidad tiene importantes implicaciones prácticas sobre cómo se manejan los pacientes. Desafortunadamente, no existe una definición universal de cardiotoxicidad. Las definiciones utilizadas en los ensayos clínicos difieren entre ellas, pero todas definen temáticamente la cardiotoxicidad por una disminución en serie de la FEVI. Varias organizaciones han definido la cardiotoxicidad de manera diferente utilizando diferentes cambios de umbral en la FEVI. La definición más aceptada es aquella propuesta por la Sociedad Europea de Cardiología quienes definen cardiotoxicidad como una disminución mayor o igual al 10% de la FEVI basal o previa y también lo definen como FEVI <53% una vez terminando el tratamiento quimioterapéutico; también es aceptado el valor > 15% en el índice de deformación global longitudinal³⁵

La definición más temprana de cardiotoxicidad durante el tratamiento del cáncer proviene del trabajo de Alexander et al.³⁶ en el que la cardiotoxicidad moderada debida a la doxorubicina se definió como una caída >15% de caída en la FEVI utilizando escaneos seriados de adquisiciones multigatilladas (MUGA). El estudio MUGA más grande hasta la fecha definió la cardiotoxicidad de las antraciclinas como una caída >10% en la FEVI³⁷. Posteriormente, durante la revisión de los ensayos de tratamiento con trastuzumab, el Comité de Revisión y Evaluación Cardíaca³⁸ definió la cardiotoxicidad como una reducción asintomática de la FEVI por $\geq 10\%$ o una reducción sintomática de $\geq 5\%$ a <55% como valor final. Más recientemente, el documento del Consenso de la Sociedad Estadounidense de

Ecocardiografía definió la cardiotoxicidad como una caída de FEVI $\geq 10\%$ a un valor de $< 53\%$ ³⁹

A pesar de los avances, aún no está claro cuál de estas definiciones debería adoptarse o bien si es que una es más específica que la otra para el desarrollo futuro de insuficiencia cardíaca clínica. Además, la frecuencia con la que se deben realizar determinaciones de la función cardíaca durante el tratamiento del cáncer no está clara. El grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Oncología Médica⁴⁰, la Sociedad Estadounidense de Ecocardiografía³⁹ y el Instituto Nacional de Investigación del Cáncer del Reino Unido⁴¹ ofrecen diagramas de flujo y recomendaciones para el cribado directo, pero estos no se basan en evidencias y mucho menos se adoptan de forma universal⁴². La necesidad de la evaluación cardíaca basal (previo al inicio de la quimioterapia), incluida la evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo antes del inicio de la quimioterapia potencialmente cardiotoxica, es igualmente controvertida, aunque la Sociedad Europea de Oncología Médica⁴⁰ y la Sociedad Americana de Ecocardiografía³⁹ recomiendan la evaluación basal y seriada de la función cardíaca antes del inicio de la quimioterapia lo cual, está lejos de ser una práctica universal.

Detección de cardiotoxicidad por imagen cardiovascular

Las estrategias para la detección de la cardiotoxicidad incluyen el uso de la imagen cardiovascular y biomarcadores (troponinas, péptidos natriuréticos). En lo que respecta a la imagen cardiovascular el arsenal es variado e incluye: cardiología nuclear, resonancia magnética cardiovascular y ecocardiografía. La elección de la modalidad dependerá de la disponibilidad de recursos del centro, así como de la

experiencia que se tenga; sin embargo, existen ciertos principios que deben regir la elección del método de imagen para la evaluación y el diagnóstico³⁵:

- Siempre deberá procurarse emplear para las evaluaciones seriadas el mismo método de imagen que se utilizó desde la evaluación inicial.
- La técnica de imagen preferida siempre será aquella que tenga la mejor reproducibilidad.
- Los métodos de imagen que proveen de información adicional que sea clínicamente relevante (función ventricular derecha, presión pulmonar, función valvular, caracterización de tejido y detalle pericárdico) son preferidos.
- Aquellos libres de radiación con alta calidad.

El momento y la frecuencia precisos de la toma de imágenes dependerá del tratamiento quimioterapéutico específico, así como de la dosis total acumulada de quimioterapia cardiotoxicas, del protocolo de administración y la duración y el riesgo cardiovascular inicial del paciente³⁹.

Existe controversia con respecto al mejor método para dar seguimiento a la FEVI durante el tratamiento del cáncer. Es importante que la modalidad de diagnóstico utilizada tenga la precisión y la reproducibilidad suficientes para identificar con fiabilidad un cambio verdadero en la FEVI.

La exploración con MUGA ha sido utilizada durante varios años por su buena precisión y reproducibilidad y relativamente pocas limitaciones técnicas⁵¹. Es una modalidad potencial para el cribado inicial, tiene una baja variabilidad inter e

intraobservador (<5%) y los valores obtenidos se correlacionan bien con la resonancia magnética cardíaca (CMR) y la ecocardiografía 3D^{37,43}. La desventaja del MUGA es la exposición repetida a 5-10 mSv de radiación con cada evaluación de la función ventricular, con respecto a si este nivel de radiación es clínicamente significativo o no es controvertido⁴⁵.

La resonancia magnética cardíaca (CMR) es ampliamente considerada como el método de referencia para la medición de los volúmenes del ventrículo izquierdo así como para la FEVI y del derecho. La experiencia en cuanto al uso de CMR para la detección rutinaria de cardiotoxicidad aún es poca⁴⁶. Sin embargo, existe evidencia suficiente que ha demostrado que la CMR puede identificar mejor pequeños cambios en la FEVI durante el tratamiento^{48,49}. La CMR tiene además la gran ventaja de poder caracterizar tejido a través de técnicas de reforzamiento tardío identificando fibrosis intramiocárdica y/o incluso infarto en cualquiera de sus variedades lo cual es probable pudiera tener implicaciones pronósticas⁴⁷; no sólo eso sino también es posible caracterizar edema intramiocárdico, inflamación o hemorragia intramiocárdica. La evaluación del pericardio es única bajo la CMR escenario particularmente útil en pacientes que han recibido radioterapia al tórax⁴⁹. Adicionalmente la CMR permite obtener una evaluación exhaustiva de las masas intracardiacas y condiciones infiltrativas.

Lo anterior se suma al hecho que la reproducibilidad de CMR es alta y libre de radiación y su capacidad para la detección subclínica se considera buena, sólo por debajo de la deformación longitudinal global⁵⁰. De igual manera resulta muy valioso su uso cuando la calidad de la imagen es subóptima o bien cuando existen

discrepancias en el grado de disminución de la FEVI entre las diferentes modalidades o bien cuando se reporta función ventricular límite con alguna otra modalidad de imagen⁵⁰.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.

Las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de mortalidad entre la población mundial y mexicana. Las enfermedades oncológicas no representan la principal causa de mortalidad debido en gran medida a los importantes avances para su detección oportuna y tratamiento curativo (quimio/radioterapia); sin embargo, con el paso de los años, estos pacientes sobrevivientes de cáncer se enfrentan a la carga propia de las enfermedades crónicas degenerativas, sumado al daño intrínseco miocárdico inducido por la quimio/radioterapia que causa daño incluso 20 años después de su administración. Se estima que en los Estados Unidos existen más de 14 millones de sobrevivientes cuyo riesgo de muerte cardiovascular excede al riesgo de recurrencia del propio tumor.

En nuestro país el cáncer cérvicouterino (CaCu) representa la segunda neoplasia más común y la segunda causa de muerte por cáncer. Las opciones quimioterapéuticas de primera línea para pacientes con CaCu no son tan extensas como para otras neoplasias siendo el grupo de los platinos una de las primeras líneas de tratamiento. Por lo anterior, resulta fundamental conocer el perfil cardiotóxico de este agente en población mexicana con la finalidad de poder ofrecer el mejor método de imagen cardiovascular que sirva para la vigilancia y seguimiento de la función cardíaca.

IV. METODOLOGÍA.

1. HIPOTESIS.

H1: En población mexicana cisplatino produce cardiotoxicidad en la mayoría de los pacientes que lo reciben tras 1 año de tratamiento.

H0: En población mexicana cisplatino no produce cardiotoxicidad en la mayoría de los pacientes que lo reciben tras 1 año de tratamiento.

2. OBJETIVOS.

a) Objetivo principal.

1. Determinar la presencia de cardiotoxicidad mediada por cisplatino en población mexicana con carcinoma cervicouterino estadio I-II sin haber recibido quimioterapia previa

b) Objetivos Específicos.

1. Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes que presenten cardiotoxicidad
2. Determinar sensibilidad y especificidad de los métodos de imagen empleados (MUGA vs CMR)
3. Establecer si existe correlación entre los métodos de imagen empleados (MUGA vs CMR)
4. Establecer cual es el método de imagen más apropiado para la vigilancia y seguimiento oncológico

3. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se trata de un estudio de cohorte, unicéntrico, prospectivo y longitudinal con pacientes portadoras de CaCu estadio I-II sin quimioterapia previa.

4. POBLACIÓN EN ESTUDIO Y MUESTRA

Pacientes mexicanas portadoras de CaCu estadio I-II sin quimioterapia previa que recibirían cisplatino como antineoplásico. La muestra fue obtenida en colaboración con el Instituto Nacional de Cancerología en pacientes reclutadas en dicho sitio del 2013-2014 para recibir tratamiento. Las pacientes acudían al Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” para realizarse los estudios de imagen (MUGA y CMR)

5. CRITERIOS DE SELECCIÓN.

a) Criterios de inclusión.

1. Pacientes que otorguen su consentimiento
2. Mujeres entre 18 y 70 años de edad con diagnóstico histopatológico de CaCu en sus subtipos: epidermoide, adenocarcinoma, adenoescamoso estadio I ó II sin terapia antineoplásica previa.
3. Estado general ECOG 0-2
4. FEVI basal mayor o igual 50% por MUGA o CMR
5. Con los siguientes parámetros: Hb >9 g/L, leucocitos >4,000 /mm³, neutrófilos absolutos >1,500 /mm³, plaquetas >100,000 /mm³, albúmina >2 g, TGO y TGP < 2.5 veces el límite superior normal,

creatinina sérica normal (definido como TFG >60)

b) Criterios de exclusión.

1. Pacientes embarazadas o en período de lactancia
2. Pacientes con CaCu de tipo células pequeñas y/o neuroendócrinas
3. Pacientes que están bajo otro tratamiento antineoplásico previo
4. Pacientes con historia de alergia conocida o sospechada a los platinos.
5. Pacientes portadoras de diagnóstico establecido de insuficiencia cardiaca crónica o aguda
6. Malignidad previa o concurrente.

c) Criterios de eliminación.

1. A solicitud del paciente
2. Datos incompletos en el expediente
3. Progresión de la enfermedad neoplásica que amerite cambio de línea quimioterapéutica o bien, ECOG > 3
4. Pérdida de seguimiento de la paciente durante al menos 2 sesiones
5. Reacción adversa grave

6. PROCEDIMIENTOS

Se definió como tiempo de reclutamiento al de 1 año comprendido entre 2013-2014 para incluir el mayor número de pacientes al estudio. Se registraron 67 pacientes de las cuáles 2 se perdieron por falta de seguimiento y el número final de n incluido en el estudio fue de 65 pacientes con CaCu. A cada paciente previo al inicio de la quimioterapia se le realizaba química sanguínea básica y se procedía a realizar los estudios de imagen cardiovascular: MUGA y CMR en el Instituto Nacional de Cardiología para determinar la FEVI basal y se les realizaba lo mismo al mes 6, 12 y 18 del tratamiento. En lo que respecta al MUGA, el cálculo de la FEVI fue calculado mediante análisis cuantitativo por medio de los softwares QPS Cedars-Sinai y GE CMR Osirix 4.1.2 para Resonancia Magnética.

7. DEFINICIÓN DE VARIABLES

NOMBRE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	DEFINICION OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN
Género	Cualitativa	Nominal dicotómica	Masculino o femenino	Porcentaje
Edad	Cuantitativa	Continua intervalo	Edad cumplida al momento de la selección de la muestra	Años
FEVI	Cuantitativa	Continua	Cuantificación de la función ventricular izquierda (VTD- VTS/VTD del ventrículo izquierdo)	Porcentaje
FEVD	Cuantitativa	Continua	Cuantificación de la función ventricular derecha (VTD- VTS/VTD del ventrículo derecho)	Porcentaje
Volumen telediastólico	Cuantitativa	Continua	Medido por MUGA y CMR	ml
Volumen telesistólico	Cuantitativa	Continua	Medido por MUGA y CMR	ml
Volumen Latido	Cuantitativa	Continua	Medido por MUGA y CMR	ml
Hipertensión	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico en el expediente clínico	Porcentaje

Grosor de la pared (anterior, septal, lateral, inferior, ápex)	Cuantitativa	Continua	Dimensiones de cada pared del ventrículo izquierdo	mm
Tabaquismo actual o previo	Cualitativa	Nominal	Antecedente en expediente	Porcentaje
Dislipidemia	Cualitativa	Nominal	Antecedente en expediente	Porcentaje
TFG < 60	Cualitativa	Nominal	Antecedente en expediente	Porcentaje
Estadio Oncológico	Cualitativa	Nominal	Antecedente en expediente	Porcentaje
Reforzamiento Tardío	Cualitativa	Nominal	Interpretación CMR	Porcentaje

8. RECOPIACIÓN DE LA INFORMACIÓN

A partir de la base de datos generada en conjunto con los servicios de Cardiología Nuclear y Resonancia Magnética del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” se realizó el registro de cada una de las variables desde el 2013 hasta 2015 siendo recolectadas las variables demográficas, clínicas y de cuantificación de la función ventricular.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ingresaron los datos de cada una de las variables usando el paquete estadístico SPSS v.21.0. Se empleó estadística descriptiva para reportar las características demográficas y clínicas de la población de estudio. Se empleó la media como medida de tendencia central en las variables continuas y desviación estándar o intervalos intercuartilares para determinar la dispersión, dependiendo de la distribución de las variables. Las variables dicotómicas o categóricas se informaron como proporciones. Para la comparación de variables entre los grupos se aplicó la prueba de T de Student para cada una de las muestras y se consideró como diferencia estadísticamente significativa un valor de $p < 0.05$. Para obtener la correlación entre los métodos de imágenes se calculó una relación de Bland-Altman y se consideró como correlación significativa con $p < 0.05$. Lo anterior fue corroborado mediante análisis por regresión lineal y prueba de ANOVA.

Finalmente para calcular valores de sensibilidad y especificidad para cada una de las pruebas se realizó el cálculo de área bajo la curva (AUC) con curvas ROC lo

cual permitió establcer el punto de corte con mayor sensibilidad y el número de falsos positivos.

V. RESULTADOS

Se analizaron 62 pacientes con diagnóstico histopatológico confirmado de CaCu reclutadas durante 2013 y 2014 con seguimiento hasta los 18 meses. A cada una de las pacientes se les realizó ventriculografía radioisotópica (MUGA) en 4 momentos diferentes durante todo el seguimiento: previo al inicio de la quimioterapia, a los 6 meses, a los 12 meses y a los 18 meses. Se reportan 2 pérdidas de seguimiento lo que dio por resultado una muestra final (n) de 60 pacientes. (Esquema 1)

Características demográficas

La media de edad de las pacientes fue de 55 ± 2.2 años. La distribución por grupo etáreo es como se describe a continuación: Grupo 18-25 años: 1.9% (1), 25-40 años: 34.6% (20), 40-55 años: 55.7% (33) y >55 años 7.6% (4.5). La proporción de pacientes con hipertensión arterial sistémica fue del 12.3% (7.3) y el número de pacientes con tabaquismo activo y/o como antecedente fue de 63.4% (38). El 80% de las pacientes se encontró en estadio I (48 pacientes) mientras que 20% en estadio II (12 pacientes)

No se detectaron pacientes con dislipidemia. Al inicio del estudio todas las pacientes presentaban función renal conservada (TFG > 60ml/min), al término del seguimiento se registraron 6 pacientes que presentaron incremento de la creatinina > 0.3 (10%). Es importante mencionar que durante los 18 meses de seguimiento ninguna paciente desarrolló insuficiencia cardíaca aguda. (Tabla 1)

Determinación de cardiotoxicidad

Con respecto al análisis de la FEVI basal (previo al inicio de la quimioterapia) la media para los pacientes analizados a través de MUGA fue de $61.6\% \pm 4.4$ y al término del seguimiento, la media por el mismo método de imagen fue de $55.6\% \pm 5.3$. Al comparar ambos grupos mediante se encontró diferencia estadísticamente significativa con $p=0.004$. (Tabla 2).

Con respecto al análisis de la FEVI mediante CMR la media analizada previo al inicio de la quimioterapia fue de $60.8\% \pm 5.8$ y al término del seguimiento la media de FEVI que se reportó fue de $56.2\% \pm 6.4$. Al comparar ambos grupos se obtuvo un valor de $p=0.003$. (Tabla 2). Al someter el resultado de la FEVI con el combinado de ambos métodos de imagen al término del seguimiento no se detectó diferencia estadísticamente significativa entre ambos métodos ($p=0.46$) (Tabla 3)

Correlación entre ambos métodos de imagen

Con la finalidad de obtener un índice de correlación entre ambos métodos de imagen se empleó un análisis de Bland-Altman a MUGA y CMR previo a la quimioterapia, los resultados: $61.2\% \pm 3.3$ de FEVI con $p > 0.05$. (Gráfico 1)

Para establecer la correlación entre ambos métodos de imagen posterior a las sesiones de quimioterapia entre MUGA y CMR se obtuvo un resultado de: $55.9\% \pm 4.7$ con valor de $p > 0.05$ (Gráfico 2) (Gráfico 3)

El valor de regresión lineal al correlacionar ambos métodos de imagen en forma basal fue de 0.21 con $p = 0.124$ y la regresión residual de ANOVA fue $p = 0.124$, sin observar diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los casos.

El valor de regresión lineal al correlacionar ambos métodos de imagen posterior a las sesiones de quimioterapia fue de 0.13 con $p = 0.079$ y la regresión residual de ANOVA fue $p = 0.079$, sin observar diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los casos.

Estadística para pruebas diagnósticas

Se consideró como estándar de oro para la determinación de cardiotoxicidad a la CMR y se aplicó cálculo de área bajo la curva con curva con característica de receptor operativo (ROC). El número total de pacientes que cumplió con la definición estricta de cardiotoxicidad fue de 13 pacientes (21.6%) (Tabla 4). La sensibilidad calculada para MUGA fue de 71% y la especificidad fue de 59%. El punto de corte de FEVI que ofrece la mayor sensibilidad para la detección de cardiotoxicidad fue 48% (Gráfico 4) (Tabla 5)

Detección de reforzamiento tardío

Posterior al seguimiento se procesaron los estudios de CMR en los que se observó presencia de reforzamiento tardío en 14 pacientes (23.3%), la mayoría en la territorio anteroseptal: 9 pacientes (64.2%) y en menor proporción en inferior: 3 pacientes (21.4%) y pared libre del ventrículo izquierdo 2 pacientes (14.2%) (Tabla6)

Esquema 1. Secuencia de estudio del paciente reclutado

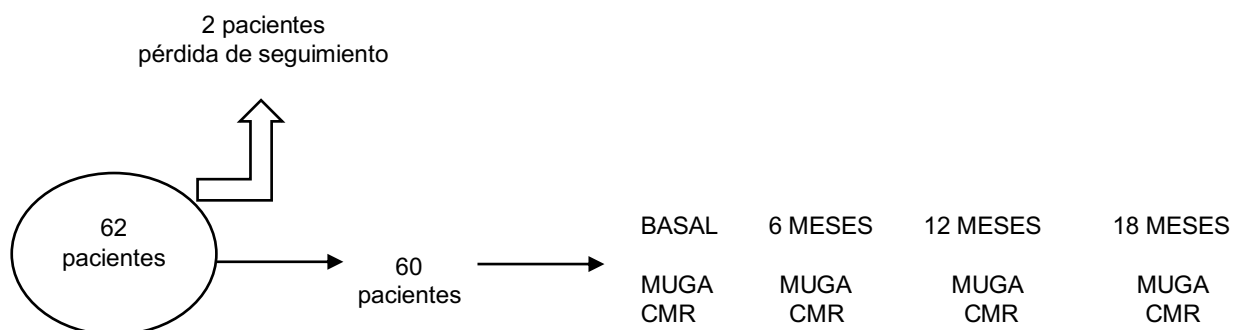


Tabla 1. Características demográficas

Edad, años	55 ± 2.2
Grupos etáreos, años	
18- 25 (% , n)	1.9 (1)
25-40 (% , n)	34.6 (20)
40-55 (% , n)	55.7 (33)
> 55 (% , n)	7.6 (4.5)
Género, Femenino (% , n)	100 (60)
Estadio oncológico (% , n)	
I	80 (40)
II	20 (12)
Hipertensión (% , n)	12.3 (7.3)
Tabaquismo (% , n)	63.4 (38)
Dislipidemia	0

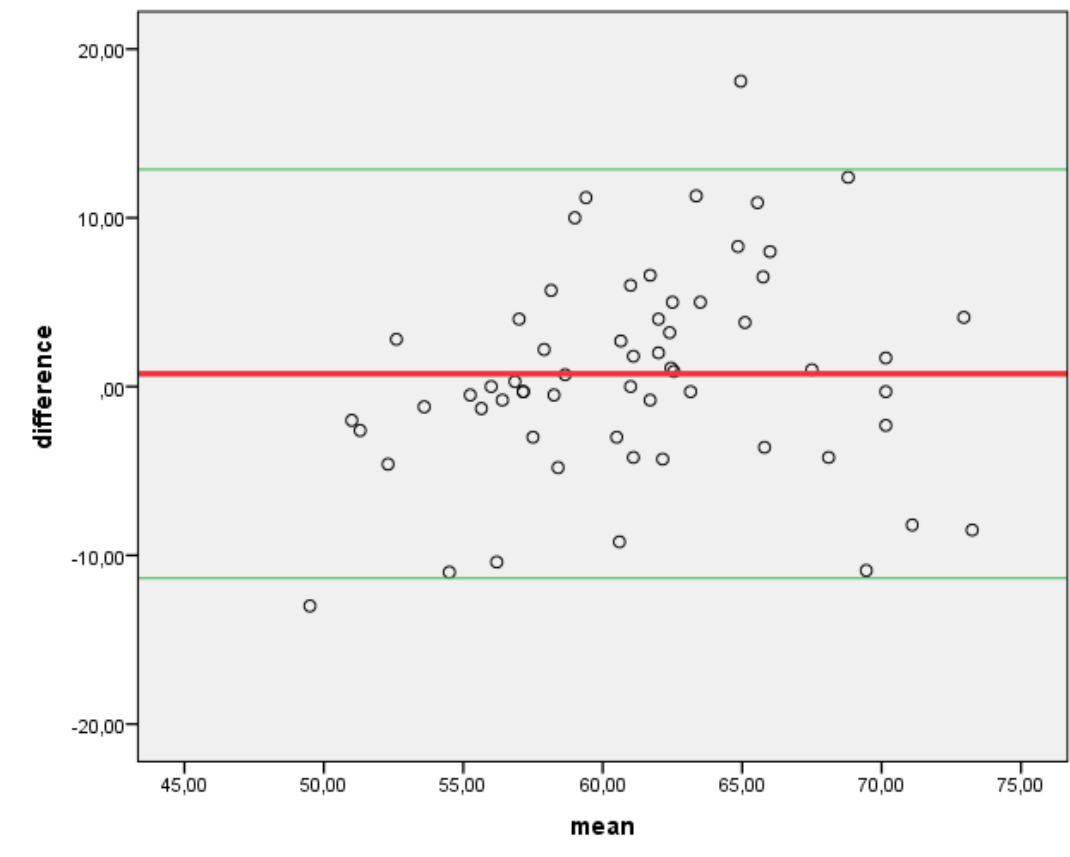
Tabla 2. Detección de cardiotoxicidad

	FEVI basal (%)	FEVI final (%)	p
MUGA	61.6 ± 4.4	55.6 ± 5.3	0.004
CMR	60.8 ± 5.8	56.2 ± 6.4	0.003

Tabla 3. Comparación entre MUGA vs CMR respecto a FEVI final

	MUGA	CMR	p
FEVI final (%)	55.6 ± 5.3	56.2 ± 6.4	0.46

Gráfico 1. Gráfica de Bland-Altman para establecer correlación entre MUGA y CMR previo a quimioterapia

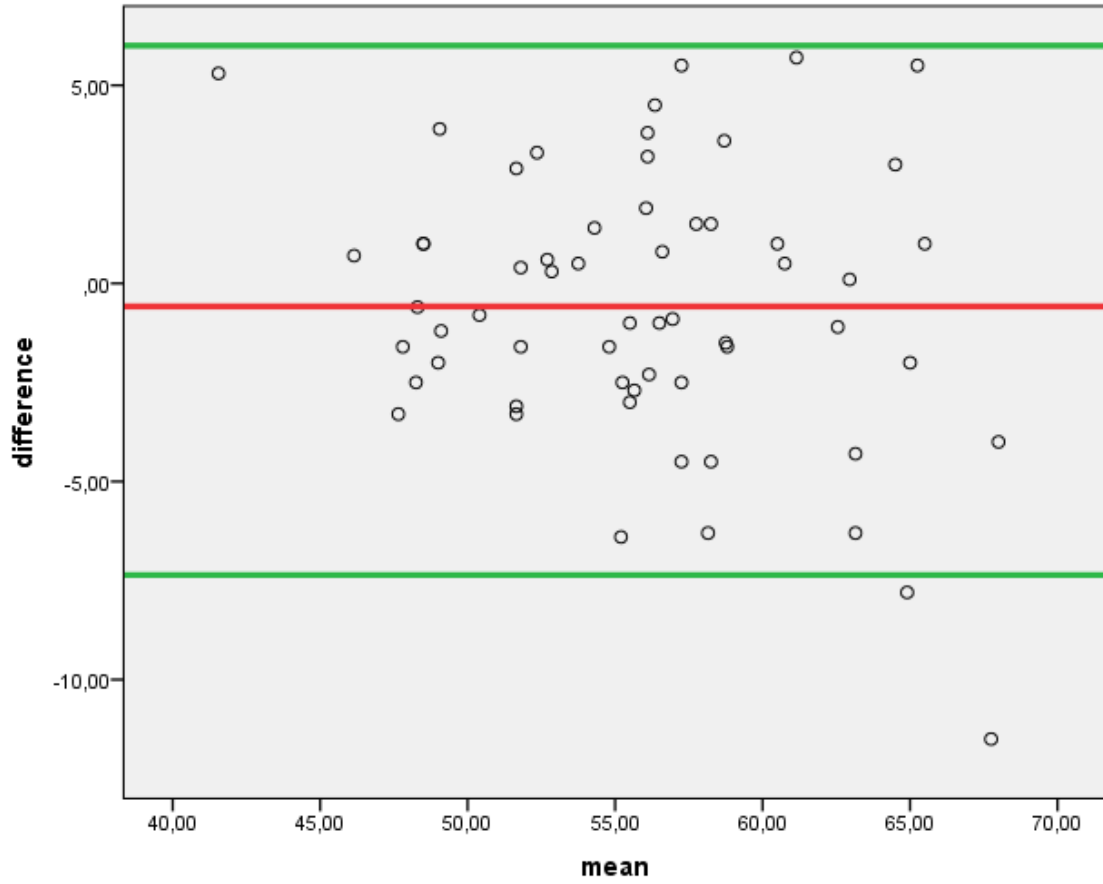


FEVI basal (media)

61.2% ± 3.3

p > 0.05

Gráfico 2. Gráfica de Bland-Altman para establecer correlación entre MUGA y CMR posterior a 18 meses de quimioterapia



FEVI final (media)

55.9% ± 4.7

p > 0.05

Gráfico 3. Gráfica de Bland-Altman para establecer el combinado de correlación entre MUGA y CMR basal-final

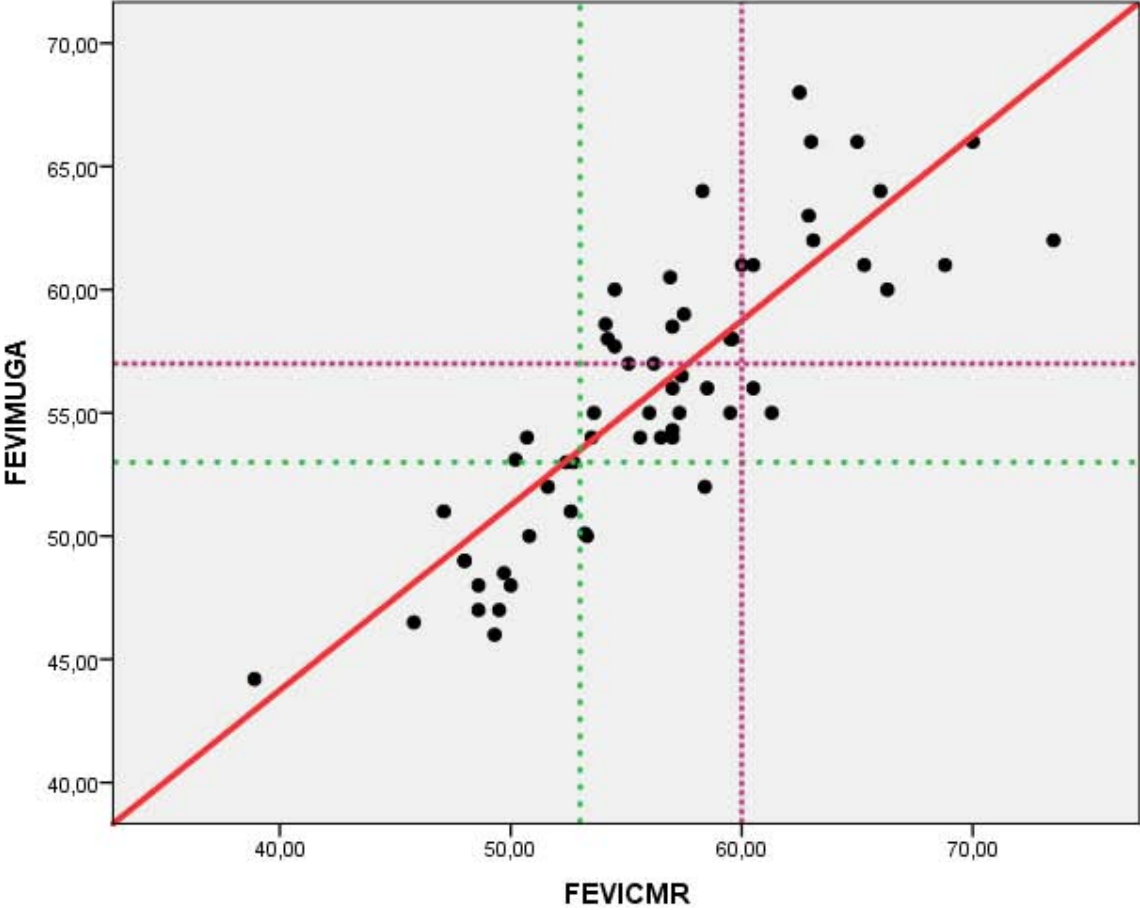


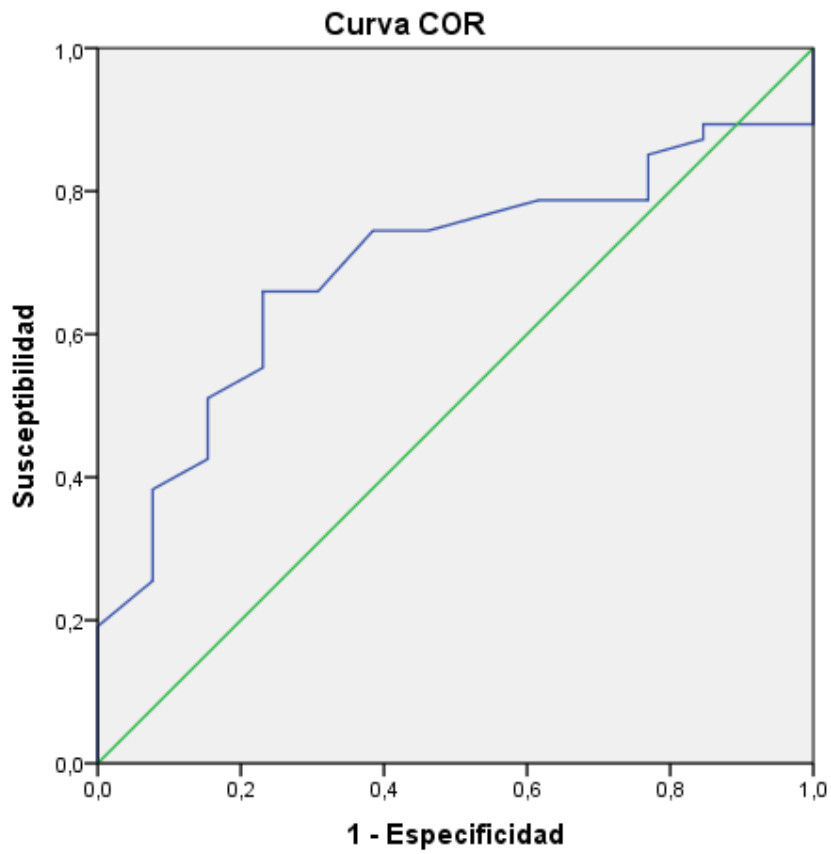
Tabla 4. Desarrollo de Cardiotoxicidad por Cisplatino

Cardiotoxicidad	Pacientes (n)	Proporción (%)
Presente	13	21.6
Ausente	47	78.4

Tabla 5. Valores calculados de sensibilidad y especificidad para MUGA

Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Falsos positivos (%)
71	59	27

Gráfico 4. Gurva ROC para sensibilidad y especificidad de MUGA



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Tabla 6. Reforzamiento tardío posterior a quimioterapia

Localización	n (%)
Anteroseptal	9 (64.2)
Inferior	3 (21.4)
Pared libre VI	2 (14.2)
TOTAL	14 (23.3)

VI. DISCUSIÓN

El presente trabajo tiene como objetivo principal demostrar el potencial cardiotoxico de un agente quimioterapéutico como lo es el cisplatino. Tal como quedó de manifiesto en la sección de resultados se demostró una disminución estadísticamente significativa de la FEVI al comparar los valores previos al inicio del tratamiento y al final, independientemente del método de imagen que se utilice. Al utilizar la definición propuesta por la Sociedad Europea de Cardiología, únicamente el 21% de la muestra desarrolló cardiotoxicidad cifras ligeramente más elevadas a las reportadas en otros trabajos. Lo anterior confirma el potencial cardiotoxico del cisplatino que muy probablemente en nuestro estudio no alcanzó a disminuir en todos los pacientes la FEVI >10% probablemente por falta de seguimiento a mayor largo plazo sin que por ello no exista deterioro progresivo de la función ventricular. Es importante señalar que únicamente el 10% de los pacientes presentaron nefrotoxicidad, cifra por debajo a lo reportado en otras fuentes, lo anterior en parte por los adecuados esquemas de hidratación periquimioterapia, por la normalidad en la función renal al ingresar al estudio y por la ausencia de nefrotóxicos; sin embargo la disminución significativa de la FEVI incrementa el riesgo a desarrollar enfermedad renal debido a síndrome cardiorenal.

Este estudio demostró que existe correlación entre MUGA y CMR en nuestro centro hospitalario; ello indica que es factible la utilización de uno u otro método según la disponibilidad; teóricamente al existir correlación libre de sesgos, un método puede sustituir al otro a expensas de sacrificar rendimiento diagnóstico (sensibilidad) por lo tanto los métodos de imagen en la evaluación inicial pueden ser indistintos, sin

embargo, durante el seguimiento deben ser los mismos, es decir, no son intercambiables. El haber encontrado correlación favorable entre ellos indica que, al menos en nuestro centro, es factible realizar detección y seguimiento de cardiotoxicidad con técnicas de imagen multimodal, obteniendo como beneficio una mejor comprensión de la fisiología cardiovascular durante la exposición a fármacos cardiotóxicos.

El cálculo del rendimiento diagnóstico para una prueba en específico, debe contemplar como base de comparación a la herramienta diagnóstica considerada como “estándar de oro”. Si bien es cierto que en el pasado para la detección y seguimiento de cardiotoxicidad se consideraba a la ventriculografía radioisotópica (MUGA) como el estándar de oro, hoy en día dicho puesto lo ocupa la resonancia magnética cardiovascular lo cual no es de sorprender que nuestros resultados sean similares a los de la literatura universal ya que obtuvimos una sensibilidad diagnóstica para MUGA del 70% valor considerado como “moderado” y ello puede ser explicado debido a que MUGA adquiere mayor sensibilidad conforme la FEVI es más baja. En cardiooncología los cambios mínimos en la función ventricular, así sean subclínicos, son de relevancia para la toma de decisiones terapéuticas y para impacto en pronóstico y sobrevida. Por lo tanto MUGA queda como un método razonablemente adecuado solo para tamizaje inicial pero no para seguimiento o bien como método secundario cuando la CMR no se encuentre disponible.

Contestar la pregunta referente a ¿cuál es el mejor método de imagen? en este contexto es algo complejo y difícil de responder ya que intervienen muchos factores como son la disponibilidad, acceso, dosis de radiación y ventajas técnicas que

ofrece cada herramienta; sin embargo en la era moderna es por demás claro que la CMR es el mejor método de imagen cardiovascular para la detección y seguimiento de la cardiotoxicidad en general y en particular al cisplatino. Lo anterior lo fundamento en las siguientes razones: la CMR es la técnica que ofrece: la mejor tasa de reproducibilidad con menor variabilidad, provee imágenes de alta calidad con información adicional a la función ventricular que resultan de relevancia para el manejo diario de estos pacientes, me refiero a función ventricular derecha, presión pulmonar, fisiología valvular, caracterización de tejido, información del pericardio (pacientes con radioterapia), además de ser libre de radiación. No puedo omitir mencionar la utilidad de la CMR en la identificación y caracterización de áreas de fibrosis intramiocárdica (reforzamiento tardío con gadolinio, RTG). El reforzamiento tardío con gadolinio se ha posicionado como un indicador de disfunción miocárdica preclínica e incluso parece guardar relación con el pronóstico del paciente; de ahí que un elemento técnico como lo es el RTG puede impactar en el cambio o modificación a la definición clásica de cardiotoxicidad, pues como lo demuestra este estudio un número de pacientes presentó RTG sin cumplir definición convencional de cardiotoxicidad. En nuestro estudio, el sitio anatómico que con mayor frecuencia demostró RTG fue la región anteroseptal.

Finalmente, la añeja controversia que atañe a definir el mejor método de imagen cardiovascular para detectar y evaluar la cardiotoxicidad debe desaparecer ya que no hay ninguno que pueda ser el mejor; pero es posible afirmar que en la era contemporánea de la medicina la CMR debe ser el método preferido, sin olvidar que

centros hospitalarios como el nuestro podrían ofrecer al paciente oncológico una evaluación cardiooncológica multimodal.

VII. CONCLUSIONES

La administración de cisplatino por al menos 18 meses produce deterioro en la función ventricular, sin cumplir en la mayoría de las ocasiones la definición propia de cardiotoxicidad. La elección del método de imagen cardiovascular para detectar y evaluar la cardiotoxicidad deberá preferir siempre que sea posible el uso de la CMR como la herramienta más completa en la era moderna, siempre y cuando su disponibilidad no sea un obstáculo mayor. La CMR tiene un valor agregado en la cardiooncología pues ofrece información relevante adicional a la función ventricular que tiene impacto en el pronóstico y toma de decisiones para estos pacientes. Aun hoy en día, es aceptable el uso de MUGA pues aunque tiene un rendimiento diagnóstico moderado para la función ventricular su disponibilidad aun es mayor en países en desarrollo en donde el costo económico juega un papel importante para el paciente y para el sistema de salud.

A pesar de haber demostrado correlación entre MUGA y CMR es recomendable no intercambiar estos en un mismo paciente ya que disminuye la sensibilidad diagnóstica

Centros hospitalarios de alto nivel como el nuestro deben enfocar sus esfuerzos a diagnosticar y tratar las complicaciones cardiovasculares que presentan los pacientes sobrevivientes al cáncer y ofrecer el abordaje con imagen multimodal.

VIII. REFERENCIAS

1. DeVita VT Jr, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res* 2008;68(21):8643-53
2. Chabner BA, Roberts TG Jr. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer* 2005;5(1):65-72
3. DeMoor JS, Mariotto AB, Parry C, et al. Cancer survivors in the United States: prevalence across the survivorship trajectory and implications for care. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(4):561-70
4. Lee CK, Aeppli D, Nierengarten ME. The need for long term surveillance for patients treated with curative radiotherapy for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(1):169-79
5. Qin A, Thompson CL, Silverman P. Predictors of late-onset heart failure in breast cancer patients treated with doxorubicin. *J Cancer Surviv* 2015;9(2):252-9
6. Patnaik JL, Byers T, DiGuseppi C, et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2011;13(3):64
7. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342(15):1077-84
8. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372(8):724-34

9. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374-1403
10. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231-47
11. Wang L, Tan TC, Halpern EF, et al. Major cardiac events and the value of echocardiographic evaluation in patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Am J Cardiol* 2015;116:442-6
12. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-83
13. Pérez EA, SunamVJ, Davidson NE, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1231-8
14. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131:1981-8
15. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, et al. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003;108:977-82
16. Echouffo-Tcheugui JB, Ergou S, Butler J, et al. Assessing the risk of progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to overt heart

- failure: a systematic overview and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2016;4:237-48
17. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J* 2013;34:1102-11
 18. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005;23:2900-2
 19. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2012;18:1639-42
 20. Friedman MA, Bozdech MJ, Billingham ME, et al. Doxorubicin cardiotoxicity. Serial endomyocardial biopsies and systolic time intervals. *JAMA* 1978;240:1603-6
 21. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010;28:3910-6
 22. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol* 2007;25:3525-33
 23. Wadhwa D, Fallah-Rad N, Grenier D. Trastuzumab mediated cardiotoxicity in the setting of adjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective study. *Breast cancer Res Treat* 2009;117:357-64
 24. Hernández D, Apresa T, Patlán R. Panorama epidemiológico del cáncer cervicouterino. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2015;53(2):154-61
 25. Kumar L, Harish P, Malik P, Khurana S. Chemotherapy and targeted therapy in the management of cervical cancer. *Curr Prob Cancer* 2018;42(2):120-128

26. Ramanathan P, Dhandapani H, Jayakumar H, et al. Immunotherapy for cervical cancer: Can it do another lung cancer?. *Curr Prob Cancer* 2018;42(2):148-160
27. Lim CC, Zuppinger C, Guo X, et al. Anthracyclines induce calpain-dependent titin proteolysis and necrosis in cardiomyocytes. *J Biol Chem* 2004;279:8290-8299
28. Nusrat B, Rahila N, Faaiza Q. Adverse cardiac manifestations of cisplatin – a review. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2013;18(1):80-5
29. Patanè S. Cardiotoxicity: Cisplatin and long-term cancer survivors. *Int J Cardiol* 2014;4(1):238-41
30. Willemse PP, van der Meer RW, Burggraaf J, et al. Abdominal visceral and subcutaneous fat increase, insulin resistance and hyperlipidemia in testicular cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy. *Acta Oncol* 2014;53(3):351-60
31. Yusuf SW, Razeghi P, Yeh ET. The diagnosis and management of cardiovascular disease in cancer patients. *Curr Probl Cardiol* 2008;33(4):163-96
32. El-Sayed E, Awady E, Moustafa Y, et al. Cisplatin-induced cardiotoxicity: mechanisms and cardioprotective strategies. *Eur J Pharm* 2011;335-341
33. Chow EJ, Chen Y, Kremer LC, et al. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 2015;33:394-402
34. Ezaz G, Long JB, Gross CP, et al. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Heart Assoc* 2014;3:472

35. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez D, et al. 2016 ESC Position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016;10:2-34
36. Alexander J, Dainiak N, Berger HJ, et al. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardiology. *N Engl J Med* 1979;300:278-83
37. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *Am J Med* 1987;82:1109-18
38. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20:1215-21
39. 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;27:911-39
40. Cirigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2012;23:vii55-66
41. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, et al. Management of clinical health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer* 2009;100:684-92

42. Chavez-MacGregor M, Niu J, Zhang N, et al. Cardiac monitoring during adjuvant trastuzumab-based chemotherapy among older patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2176-83
43. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J* 2000;21:1387-96.
44. Mogelvang J, Stokholm KH, Saunamaki K, et al. Assessment of left ventricular volumes by magnetic resonance in comparison with radionuclide angiography, contrast angiography and echocardiography. *Eur Heart J* 1992;13:1677-83
45. Tubiana M, Feinendegen LE, Yang C, Kaminski JM. The linear no-threshold relationship is inconsistent with radiation biologic and experimental data. *Radiology* 2009;251:13-22
46. Thavendiranathan P, Wintersperger BJ, Flamm SD, Marwick TH. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:1080-91.
47. Kongbundansuk S, Hundley WG. Noninvasive imaging of cardiovascular injury related to the treatment of cancer. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:824-38.
48. Grover S, Leong DP, Chakrabarty A, et al. Left and right ventricular effects of anthracycline and trastuzumab chemotherapy: a prospective study using

novel cardiac imaging and biochemical markers. *Int J Cardiol* 2013;168:5465-7

49. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R Jr, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:877-85
50. Huang H, Nijjar P, Misialek J, Blaes A, et al. Accuracy of left ventricular ejection fraction by contemporary multiple gated acquisition scanning in patients with cancer: comparison with cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;19:3-9
51. Gottdiener JS, Mathisen DJ, Borer JS, Bonow RO, Myers CE, Barr LH, Schwartz DE, Bacharach SL, Green MV, Rosenberg SA. Doxorubicin cardiotoxicity: assessment of late left ventricular dysfunction by radionuclide cineangiography. *Ann Intern Med* 1981;94:430–435.