

Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica.

Documento de consenso y recomendaciones

Resumen

Los avances en la detección precoz y el tratamiento del cáncer han reducido de forma significativa la mortalidad de los pacientes. Sin embargo, mejorar el pronóstico no es sólo curar el tumor, sino prevenir, diagnosticar y tratar eficazmente las complicaciones derivadas de las terapias onco-hematológicas. La toxicidad cardiovascular es un problema ampliamente reconocido con múltiples esquemas terapéuticos, sin embargo, la evidencia científica en el manejo de las complicaciones cardiovasculares de pacientes onco-hematológicos es escasa, pues estos enfermos han sido sistemáticamente excluidos de ensayos clínicos y las recomendaciones actuales están basadas en consensos de expertos. Es imprescindible crear equipos locales multidisciplinares para optimizar los resultados en salud en supervivientes al cancer. Una preocupación excesiva por la aparición de toxicidad cardiovascular, puede evitar terapias potencialmente curativas, mientras que la subestimación de este riesgo compromete el pronóstico vital a largo plazo. El objetivo de este documento, elaborado en colaboración con las Sociedades Españolas de Cardiología, Oncología Médica, Oncología Radioterápica y Hematología, es actualizar los conocimientos aplicables a la práctica clínica diaria de la cardio-onco-hematología y promover el desarrollo de equipos locales multidisciplinares que mejoren la salud cardiovascular de los pacientes con cáncer.

Nº palabras 189

Palabras Clave: Cardio-Oncología. Quimioterapia. Radioterapia. Cardiotoxicidad. Insuficiencia cardíaca. Arritmias. Isquemia. Hipertensión arterial. Ecocardiografía. Tratamiento del cáncer.

Abstract

Improvements in early detection and treatment have markedly reduced cancer-related mortality. However survival not only depends on effectively cure cancer, but prevention, diagnosis and treatment of cancer-related complications is also needed. Cardiovascular toxicity is a widespread problem across many classes of therapeutic schemes, however scientific evidence in the management of cardiovascular complications of onco-hematological patients is scarce, as these patients have been systematically excluded from clinical trials and current recommendations are based on expert consensus. Multidisciplinary teams are mandatory to decrease morbidity and mortality from both cardiotoxicity and cancer itself. An excessive concern for the occurrence of cardiovascular toxicity, can avoid potentially curative therapies, while underestimating this risk, increases long-term mortality of cancer survivors. The objective of this consensus document, developed in collaboration of the Spanish Societies of Cardiology, Medical Oncology, Radiation Oncology and Hematology, is to update the necessary concepts and expertise on Cardio-Onco-Hematology that enable its application in daily clinical practice and to promote the development of local multidisciplinary teams, to improve the cardiovascular health of patients with cancer.

Abstract number of words: 171

Key Words: cardio-oncology; chemotherapy; radiotherapy; cardiotoxicity; heart failure; arrhythmias; ischemia; hypertension; echocardiography; cancer therapy.

Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica.

Documento de consenso y recomendaciones

Introducción: Equipos multidisciplinarios en cardio-onco-hematología

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son, junto a las segundas neoplasias, la principal causa de muerte en supervivientes de cáncer y su manejo plantea un enorme reto¹. Los tratamientos onco-hematológicos triplican el riesgo de eventos cardiovasculares a medio y largo plazo^{2 3 4}, pero la evidencia científica en su manejo es escasa. Los equipos de cardio-onco-hematología reúnen a los profesionales implicados en la atención de pacientes con cáncer, con el objetivo de facilitar el tratamiento y minimizar la toxicidad cardiovascular^{5 6}. El desarrollo de protocolos locales de prevención y diagnóstico y tratamiento precoz de la cardiotoxicidad, reduce las suspensiones precoces del tratamiento antitumoral, optimiza los resultados en salud y reduce costes. Los equipos de cardio-onco-hematología son herramientas de control de calidad en el cuidado de la salud y deben coordinar la investigación y la educación médica continuadas en su campo⁷.

Definición de cardiotoxicidad secundaria a tratamientos onco-hematológicos

La cardiotoxicidad se define como el conjunto de ECV derivadas de los tratamientos onco-hematológicos, con criterios diagnósticos similares a los utilizados en la población general (Tabla 1; material suplementario Suppl-1)⁸. Una de las complicaciones más frecuentes, y que sin embargo genera más controversia en su definición, es la de disfunción ventricular secundaria a cardiotóxicos (DV-CTOX). Se define como una caída de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) >10% con respecto al valor basal, con FEVI inferior al límite normal, pero no hay un criterio universal sobre el límite inferior de normalidad. La Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE) y la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular (EACVI), basándose en las recomendaciones de cuantificación de cámaras cardíacas⁹, utilizan 53% como límite inferior de normalidad¹⁰. La Sociedad Europea de Cardiología¹¹ mantiene el mismo criterio que registros previos¹² y propone 50% como punto de corte. Ambos documentos destacan la importancia de una monitorización precisa y reproducible de la FEVI, así como la necesidad de iniciar un tratamiento precoz para favorecer la recuperación funcional^{13 14 15}.

Evaluación de riesgo y estrategias de prevención de cardiotoxicidad

Evaluación de riesgo de cardiotoxicidad

Cáncer y corazón comparten múltiples factores de riesgo¹⁶. Actualmente no disponemos de escalas prospectivas que valoren de forma conjunta el RCV y de cardiotoxicidad y las escalas tradicionales infraestiman el riesgo asociado al tratamiento del cáncer³. A pesar de esta limitación, se recomienda estratificar el RCV antes de iniciar el tratamiento antitumoral con las tablas SCORE (*Figura 1*)¹⁷ y evaluar la presencia de factores, detectados en estudios retrospectivos y registros, que aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares durante el tratamiento antitumoral (*Tabla2*)^{11 12 18 19}.

Estrategias de prevención de cardiotoxicidad

I- En todos los pacientes independientemente del tratamiento previsto:

- Promoción de un estilo de vida cardiosaludable con programas de ejercicio físico regular²⁰
- Identificación y control estricto de los FRCV antes, durante y después del tratamiento. Los objetivos terapéuticos, similares a los de población general, se resumen en la *Tabla 3*^{Error!}

Marcador no definido.

II- Durante la administración de tratamientos potencialmente cardiotóxicos:

- Reducción del efecto cardiotóxico directo mediante la utilización de esquemas terapéuticos menos cardiotóxicos, como el uso de formulaciones liposomales que reducen la toxicidad por antraciclinas^{11 21}.
- Uso de agentes cardio-protectores en prevención primaria
 - Dexrazoxano: reduce el riesgo de DV-CTOX por antraciclinas pero su utilización es controvertida y excepcional en nuestro medio ¹¹.
 - Betabloqueantes (carvedilol y nebivolol): previenen la reducción de la FEVI y disminuyen la incidencia de insuficiencia cardiaca (IC) durante el tratamiento con trastuzumab y/o antraciclinas^{22 23}.
 - IECAs: El enalapril previene el deterioro de la FEVI en pacientes con elevación de troponinas durante el tratamiento con antraciclinas²⁴.
 - Terapias de combinación: el estudio OVERCOME²⁵ demostró una disminución de la disfunción ventricular (DV) y una menor incidencia de muerte/IC en pacientes hematológicos tratados con carvedilol/enalapril frente a placebo. En pacientes con cáncer de mama, el estudio PRADA demostró el efecto cardio-protector de candesartan (no de candesartan/metoprolol) frente a placebo²⁶.
 - Estatinas: Las estatinas de alta potencia han demostrado en estudios in vitro y retrospectivos reducir el daño celular y el riesgo de desarrollar IC en pacientes tratadas con antraciclinas^{11 21}
 - Estudios iniciales también apoyan el uso de inhibidores de la aldosterona²¹, en la prevención de IC.

En la actualidad, no se recomienda iniciar fármacos cardio-protectores de rutina en todos los pacientes que vayan a recibir antitumorales, pero si optimar su uso en función de las recomendaciones de tratamiento del RCV estimado (*Figura 1*). Con los datos actuales podrían considerarse en pacientes RCV alto o muy alto que hayan recibido fármacos cardiotóxicos en el pasado y precisen nuevos tratamientos antitumorales^{11 17}.

Algoritmos de monitorización y diagnóstico de cardiotoxicidad

Seguimiento clínico

Además de optimizar el RCV y considerar estrategias de prevención primaria, los equipos de cardio-onco-hematología deben coordinar la monitorización de los tratamientos antitumorales para identificar y tratar precozmente complicaciones CV (*Tabla 4*)^{10 11}. Se recomienda remitir a cardiología aquellos pacientes con mal control de FRCV, alteraciones significativas en estudios de imagen o biomarcadores y/o síntomas sugestivos de cardiopatía, para evaluar la necesidad de tratamiento cardiológico y/o monitorización intensiva.

Biomarcadores

Son herramientas de detección precoz de daño miocárdico^{10 11 27 28}. Se recomienda la determinación basal de al menos un biomarcador cardíaco (troponinas o péptidos natriuréticos) y su determinación seriada antes de cada ciclo²⁹. Se ha descrito elevación precoz (<72 horas) de TnI (>0.08ng/dl) en un tercio de pacientes tras recibir antraciclinas, aunque hay menos experiencia con otros antitumorales³⁰. La persistencia de niveles elevados de TnI durante el tratamiento del cáncer identifica a pacientes con peor pronóstico cardiovascular. En estudios iniciales el tratamiento con IECAs³⁰ en pacientes con elevación persistente de TnI reduce el riesgo de ECV sin necesidad de suspender o modificar el tratamiento antitumoral¹⁰. El papel del NT-proBNP u otros biomarcadores está menos definido, como predictor de DV²⁹.

Técnicas de Imagen

La **ecocardiografía** aporta una valoración cardíaca global y es la técnica de elección para la evaluación seriada de la FEVI. La FEVI-2D ha demostrado baja sensibilidad para detectar cambios menores en la función cardíaca, ya que su variabilidad está próxima al rango de diagnóstico de DV-CTOX (8-11%³¹). El uso de contrastes y la revisión sistemática de estudios previos⁹ mejora la precisión diagnóstica. Siempre que esté disponible y en centros con experiencia la FEVI-3D tiene menor variabilidad (5.8%)³² y es la técnica ecocardiográfica recomendada monitorizar el tratamiento (*Tabla 5*)^{10 11}.

En el desarrollo de DV-CTOX, la caída de la FEVI es el evento final y el tratamiento en esta fase no asegura la recuperación funcional³³. Las nuevas tecnologías, como el speckle-tracking 2D,

permiten evaluar cambios precoces en la función sistólica estudiando la **deformación miocárdica o strain**³⁴. En situación basal, el strain longitudinal global (SLG), estratifica mejor que la FEVI el riesgo de DV-CTOX³⁵. Durante el tratamiento antitumoral la mejor reproducibilidad del SLG (<4%) frente a la FEVI permite detectar daño miocárdico precoz^{36 37 38 39 40}. Como no se ha establecido un valor universal de normalidad para el SLG, se recomienda evaluar los cambios relativos en el mismo y descensos del SLG >15% con respecto al basal son predictores de DV^{10 11 41}. Se recomienda realizar la monitorización con el mismo equipo y software de cuantificación para evitar errores. El uso combinado de SLG y TnI mejora el valor predictivo negativo para DV y por tanto la estratificación del riesgo^{10 11}.

La **resonancia magnética cardíaca (RMC)** es el “patrón oro” para la cuantificación de la FEVI. Su disponibilidad limita un uso sistemático y se recomienda si existen dudas en la valoración ecocardiográfica^{10 11 42}. En el momento actual la ventriculografía isotópica no debe considerarse una técnica de elección para monitorizar tratamientos onco-hematológicos por el riesgo asociado de radiación ionizante¹¹.

Algoritmos de monitorización de pacientes con riesgo de desarrollar DV-CTOX

Valoración Inicial

Permite discutir opciones terapéuticas y programar la monitorización. Debe incluir: 1) **anamnesis y exploración física** (excluir cardiopatía); 2) **electrocardiograma** (descartar arritmias, signos de isquemia o anomalías en el intervalo QTc); 3) **valoración estructural y funcional del corazón** mediante ecocardiograma y biomarcadores (*Tabla 6 y Figura 2*); 4) **consejo estructurado sobre hábitos de vida cardiosaludable**; 5) **estratificación del RCV, optimización del tratamiento de FRCV y eventual cardiopatía, evitando inotrópicos negativos**^{10 11}.

Monitorización del tratamiento

El objetivo es detectar precozmente síntomas o cambios en la función ventricular mediante ecocardiografía. El uso de biomarcadores y/o SLG, dependiendo de la experiencia y disponibilidad locales, mejora la estratificación del riesgo de DV-CTOX. Tradicionalmente se ha diferenciado el seguimiento de pacientes tratados con agentes tipo I y II, sin embargo, es excepcional que los pacientes reciban un único fármaco por lo que la frecuencia de los estudios debe priorizarse según el RCV, el esquema terapéutico y la disponibilidad local^{10 11 27 28}. Las *Figuras 2 y 3* utilizan el criterio ASE/EACVI de FEVI¹⁰. El diagnóstico de DV-CTOX con FEVI<53% facilita un diagnóstico precoz de DV-CTOX pero no implica necesariamente interrumpir el tratamiento antitumoral (*Figura 4*).

Manejo clínico de las complicaciones cardiovasculares derivadas de los tratamientos antitumorales

Insuficiencia cardiaca

El diagnóstico de IC requiere la presencia de síntomas y signos típicos, junto con elevación de péptidos natriuréticos o alteraciones ecocardiográficas¹⁵. Disponer de un estudio basal facilita el diagnóstico y permite evaluar cambios que justifiquen los síntomas. En presencia de DV o IC se recomienda seguir los algoritmos de manejo convencionales y descartar cardiopatía isquémica¹⁵.

El tratamiento con betabloqueantes e IECAs en pacientes con FEVI deprimida, incluso asintomática, es obligado para evitar el remodelado ventricular y el desarrollo de síntomas^{13 15}. La elevación de troponinas o disminución de SLG >15% con FEVI normal identifica pacientes con mayor riesgo de progresión a DV (estadio B de IC^{10 43}) y hay estudios que apoyan el inicio de cardio-protectores para evitar la suspensión de tratamientos antitumorales potencialmente curativos^{14 30 33 41}.

Es necesario individualizar la indicación de suspender/retrasar el tratamiento onco-hematológico valorando el riesgo de IC frente al de recidiva/progresión del cáncer. Se recomienda suspenderlo, hasta estabilización clínica, en pacientes sintomáticos con FEVI deprimida e individualizar en pacientes asintomáticos (*Figura 4*)^{10 11 27 44 45}.

La duración del tratamiento de IC tras normalización de la FEVI es motivo de controversia. No se recomienda la suspensión precoz del mismo. Podría considerarse, bajo vigilancia estrecha, en pacientes asintomáticos, sin FRCV, con parámetros normales y estables de función ventricular más de un año (FEVI, SLG, Tnl y NT-proBNP)⁴⁶. En pacientes con DV a pesar de tratamiento óptimo se recomienda seguir las guías de IC con respecto al implante de dispositivos o trasplante, cuando el pronóstico vital lo permita¹⁵.

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es la comorbilidad más frecuente en pacientes con cáncer⁸. Las terapias onco-hematológicas causan HTA por diferentes mecanismos, aunque los más frecuentes son los fármacos que inhiben la angiogénesis e interactúan con los factores de crecimiento del endotelio vascular (anti-VEGF), disminuyendo la producción de óxido nítrico⁴⁷. Su incidencia y gravedad depende del tumor, del fármaco y de la coexistencia con otros FRCV (*Tabla 1*; material suplementario Suppl-1-2)^{48 49}. Aunque la HTA por anti-VEGF puede ser un biomarcador de buena respuesta tumoral, su control no reduce la eficacia terapéutica⁵⁰ y evita tanto complicaciones CV como la interrupción del tratamiento⁴⁵. Se recomienda realizar una valoración inicial y una monitorización estrecha de la tensión arterial (TA) durante el tratamiento siguiendo las recomendaciones farmacológicas y dietéticas dirigidas a la población general (*Figura 5*). Para pacientes con HTA no complicada el objetivo es TA<140/90 mmHg y en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal TA<140/85 mmHg⁵¹. IECAs, ARA II y dihidropiridinas son los fármacos de primera línea. En caso de mal control se recomienda

iniciar betabloqueantes y antialdosterónicos. Las tiazidas deben ser usadas con precaución por el riesgo de hipopotasemia y prolongación del QTc. Es desaconsejable el uso de inotrópicos negativos (diltiazem y verapamilo), por el riesgo de IC y las interacciones farmacológicas (inhibidores del citocromo p450: aumentan los niveles de sorafenib)⁵².

Arritmias

Taquiarritmias

La arritmia sostenida más frecuente es la fibrilación auricular (FA). En pacientes sin FA previa, la cirugía oncológica suele ser el escenario de debut, junto con el uso de algunos fármacos (*Tabla 1*). En pacientes con tratamiento antitumoral activo se recomienda inicialmente una estrategia de control de frecuencia cardíaca^{11 53}. La indicación de anticoagulación la establece la escala CHA₂DS₂-VASc junto con el riesgo hemorrágico (*Figura 6*)^{54 55}.

En pacientes sin cardiopatía estructural el riesgo de la taquicardia ventricular depende de los efectos del tratamiento sobre el potencial de acción transmembrana (trióxido de arsénico) o sobre la circulación coronaria (vasoespasma por 5-fluorouracilo). Se debe considerar suspender, o administrar bajo vigilancia hospitalaria, cualquier fármaco si QTc>500 ms o aumenta más de 60 ms con respecto al basal¹¹.

Bradiarritmias

El manejo es similar al de pacientes sin cáncer, considerando la posibilidad de implante de marcapasos ante bradicardias sintomáticas por taxanos o talidomida, si el tratamiento aporta claro beneficio en la supervivencia⁵⁶.

Dispositivos

Los dispositivos pueden verse afectados por la radioterapia y en ocasiones puede plantearse la recolocación del generador, para evitar interferencias, si éste se encuentra dentro del campo terapéutico. El impacto clínico de la radioterapia en el dispositivo es directamente proporcional al tipo y dosis de energía administrada y al grado de dependencia de la estimulación. Es imprescindible el empleo de elementos de protección, modelos de dosificación, y protocolos de evaluación y seguimiento (*Figura 7*)⁵⁷. En pacientes con enfermedad terminal la estimulación antibradicardia no debe ser modificada si no deteriora la calidad de vida, pero debe considerarse, de acuerdo con el paciente, la opción de desconectar terapias antitaquicardia⁵⁸.

Cardiopatía isquémica

Aunque el cáncer puede causar cardiopatía isquémica (CI) por diferentes mecanismos, los más frecuentes son las secuelas de los fármacos antitumorales y la radioterapia (*Figura 8*)^{11 18}.

Despistaje y prevención de la CI en pacientes con cáncer

No existe ninguna evidencia de que los algoritmos de diagnóstico para identificar CI en pacientes con cáncer deban diferir de los de la población general. La principal

recomendación es la detección y tratamiento agresivo de los FRCV y mantener la alerta ante cualquier síntoma sugestivo de enfermedad coronaria¹¹.

Tratamiento del cáncer en pacientes con CI.

Los pacientes con CI deben ser vigilados para detectar precozmente eventos isquémicos bajo tratamiento con 5-fluorouracilo, etopósido, bleomicina, vinblastina, bevacizumab, sorafenib y taxanos^{8 11}. Las drogas que con mayor frecuencia se vinculan con isquemia aguda son el 5-Fluorouracilo y su precursor, la capecitabina. No hay recomendaciones específicas de profilaxis, aunque se evita administrar 5-fluorouracilo durante >3 horas o asociarlo con cisplatino⁵⁹. En pacientes que han desarrollado angina, la administración de nitroglicerina o calcioantagonistas puede ser eficaz en la prevención de nuevos episodios si no hay alternativa terapéutica⁵⁹.

La trombosis arterial es una causa menos habitual de eventos isquémicos (<1%)¹¹. Su riesgo se relaciona con la extensión de la enfermedad, la predisposición hereditaria, algunos tumores (páncreas, ovario, pulmón y mieloma), el tratamiento con inhibidores de la tirosin-kinasa (ITK) y en menor grado con cisplatino⁴⁹. No existen contraindicaciones absolutas de administración de ningún fármaco en ausencia de IC¹¹.

Manejo de las complicaciones isquémicas del tratamiento del cáncer.

No existe una recomendación de antiagregantes profilácticos. En pacientes con angina se recomienda optimizar el tratamiento y controlar precipitantes como la anemia. En caso de síntomas persistentes son candidatos a test de detección de isquemia y eventual revascularización, que permita tolerar la terapia, valorando riesgo/beneficio. Los protocolos de evaluación de dolor torácico son similares a los de pacientes no oncológicos (*Figura 9*), individualizando la estrategia de revascularización y el régimen antitrombótico¹¹.

Miocarditis y pericarditis

La miocarditis es una complicación poco frecuente del tratamiento antitumoral (*Tabla 1*)⁶⁰. El manejo sigue los mismos criterios que en la población general. La inmunodepresión puede complicar el pronóstico, sobre todo en miocarditis hemorrágica por ciclofosfamida o miocardiopatía tipo Takotsubo inducida por 5-Fluorouracilo, citarabina o rituximab⁶¹. La sospecha diagnóstica debe confirmarse con RMC. Por el riesgo de recidiva es imprescindible reevaluar el tratamiento del cáncer y mantener cardio-protectores, al menos hasta completarlo¹¹.

Los cuadros de pericarditis aguda son poco frecuentes y su manejo es similar al de pacientes sin cáncer⁶². Se relacionan con la radioterapia torácica¹⁸, antraciclinas, ciclofosfamida, citarabina y bleomicina¹¹. Hasta un 20% de pacientes pueden desarrollar formas crónicas, efusivo constrictivas, años después de la radioterapia¹⁸.

Valvulopatías

La radioterapia causa daño del endocardio valvular, con fibrosis, engrosamiento y calcificación distrófica⁶³. El grado de afectación se relaciona con el tiempo transcurrido desde la radioterapia¹⁸. En necropsias hasta el 81% de los pacientes tiene evidencias de daño valvular, predominando la insuficiencia mitral, la estenosis aórtica y la calcificación de la fibrosa mitro-aórtica⁶⁴. La probabilidad de tener estenosis aórtica aumenta en 13,9 veces por cada 10 años transcurridos⁶⁴. Las recomendaciones de manejo son similares a las de la población general recordando que la radioterapia aumenta el riesgo de la cirugía cardíaca y que el tipo de lesión hace improbable la reparación valvular⁶⁵.

Enfermedad venosa tromboembólica

La enfermedad venosa tromboembólica (EVT), definida como trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar, es de 4 a 7 veces más frecuente en pacientes onco-hematológicos. Está presente en más del 20% de pacientes hospitalizados con un proceso tumoral y representa la segunda causa de muerte en pacientes con cáncer¹¹. Los factores asociados con EVT son la edad, la predisposición hereditaria, la extensión y el tipo de tumor (más frecuente en cáncer de páncreas, ovario, pulmón, estómago, riñón, linfomas y mieloma) y el tratamiento activo principalmente con ITK, inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida y pomalidomida), 5-fluorouracilo, cisplatino y tamoxifeno. Estos datos epidemiológicos justifican la prevención de la EVT (*Tabla 8*)^{66 67}.

Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar (HP) es una complicación poco frecuente pero grave que aparece meses o años después de la exposición a algunos antineoplásicos (ITK, principalmente dasatinib)¹¹. El cuadro puede ser reversible interrumpiendo el tratamiento. La ciclofosfamida puede producir HP grave por enfermedad pulmonar veno-oclusiva⁶⁸. El diagnóstico se basa en la evaluación clínica, ecocardiográfica y de biomarcadores (NT-proBNP). La HP debe monitorizarse cada 3-6 meses con ecocardiografía en pacientes con ITK y sospecharla ante cambios significativos en la clase funcional. Estos pacientes requieren una evaluación multidisciplinar para decidir la mejor estrategia terapéutica^{11 69}.

Enfermedad vascular periférica

La vasculopatía periférica post-**radioterapia** afecta principalmente a arterias y capilares. Las lesiones son diferentes a la aterosclerosis clásica (menor acumulación de lípidos y macrófagos, un marcado engrosamiento endotelial, destrucción de la lámina elástica interna, necrosis de los *vasa vasorum* y áreas de hemorragias intraplaca)¹⁸. Determinar con exactitud su incidencia es difícil por la enorme heterogeneidad de las series¹¹. En tumores malignos de cabeza y cuello hay lesiones moderadas o graves carotídeas en un 30-70% de los pacientes, a los 2-3 años de tratamiento⁷⁰.

La administración de algunos **antineoplásicos** se asocia con fenómenos trombo-embólicos arteriales (Tabla 1) o aterosclerosis precoz en la parte distal de las extremidades (nilotinib o ponatinib)⁴⁹. La prevención y tratamiento de la aterosclerosis inducida por antitumorales o radioinducida requiere un control exquisito de los FRCV, especialmente en largos supervivientes^{11 18}.

Algoritmos de monitorización de largos supervivientes

¿Por qué realizar un seguimiento a largo plazo?

El 11% de los pacientes de 40 años que superan una neoplasia en la infancia sufren una cardiopatía grave, generalmente IC, o precisan tratamiento cardiovascular³. El screening rutinario reduce la incidencia acumulada de IC un 18%⁷¹. La coordinación de los equipos hospitalarios con atención primaria es imprescindible para asegurar las necesidades de salud de largos supervivientes⁷.

¿Qué pacientes precisan seguimiento?

La mayoría de la información disponible proviene de largos supervivientes de cáncer infantil. Chow y col. han elaborado y validado un score de riesgo de IC clasificando a los supervivientes en riesgo bajo (incidencia acumulada de IC a los 40 años de edad 0.5%), medio (2.4%) o alto (11.7%)⁷². El riesgo depende del tratamiento recibido (dosis acumulada de fármacos/radiación y tratamientos combinados) y de la edad de exposición. Se recomienda seguimiento en supervivientes que hayan recibido $\geq 250\text{mg/m}^2$ de antraciclinas o $\geq 35\text{Gy}$ de radioterapia torácica o tratamiento combinado con $\geq 100\text{mg/m}^2$ de antraciclinas y $\geq 15\text{Gy}$. El seguimiento de supervivientes de bajo riesgo ($< 100\text{mg/m}^2$ de antraciclinas o $< 15\text{Gy}$) no ha demostrado beneficio⁷³.

¿Cómo y cuándo realizarlo?

Existe un acuerdo general en la necesidad de vigilancia pero no en la forma de realizarla. Es imprescindible un seguimiento clínico que descarte síntomas y signos sugestivos de cardiopatía y aporte un consejo estructurado que fomente conductas cardiosaludables y la práctica de ejercicio físico regular (Tabla 2)¹⁷. Debe prestarse especial atención al riesgo aumentado de FRCV y síndrome metabólico^{74 75}.

Se recomienda realizar ecocardiografía para monitorizar la función ventricular (generalmente FEVI; el SLG podría aportar más información en casos seleccionados⁴) aunque falta información prospectiva sobre la frecuencia de los estudios. En supervivientes de cáncer infantil, Armenian y col.⁷³ proponen realizar un ecocardiograma a los dos años del tratamiento y después cada 5 años, así como un seguimiento CV antes y al final de la gestación.

En supervivientes de cáncer de mama se recomienda realizar un ecocardiograma al finalizar el tratamiento antitumoral que permita planificar el seguimiento (si FEVI y SLG son normales se reduce el riesgo de IC)¹⁰. La presencia de hallazgos patológicos requiere tratamiento y controles periódicos por cardiología^{11 15}. Una propuesta de coste efectividad es el algoritmo combinado de Carver y col. que combina síntomas, ecocardiografía y péptidos natriuréticos⁷⁶ (*Figura 10*)

En supervivientes adultos asintomáticos con alto riesgo de cardiopatía por radiación se recomienda realizar ecocardiograma a los 5 años, test de isquemia a los 5-10 años y reevaluar cada 5 años (*Figura 3*)¹⁸

La *Tabla 9* resume las recomendaciones del consenso de cardio-onco-hematología elaborado entre la SEC, SEOM, SEOR y SEHH

Tablas

Tabla 1: Toxicidad cardiovascular por antitumorales^{8 11}.

Tabla 2: Factores de riesgo para desarrollar DV-CTOX con fármacos antitumorales y radioterapia (si el volumen de irradiación incluye, total o parcialmente, el corazón)^{10 11 12 18}.

Tabla 3: Objetivos de control de los factores de riesgo cardiovascular¹⁷.

Tabla 4: Equipos multidisciplinares de Cardio-Onco-Hematología⁷

Tabla 5: Técnicas de imagen cardíaca y biomarcadores en la monitorización del tratamiento antitumoral¹⁰

Tabla 6: Ecocardiografía en la monitorización de pacientes onco-hematológicos¹⁰

Tabla 7: Profilaxis y tratamiento de la enfermedad venosa tromboembólica(EVT)en pacientes con cáncer^{66 67}

Tabla 8: Recomendaciones para el manejo cardiovascular de pacientes con cáncer

Material suplementario

Supl 1 Grupos farmacológicos, mecanismo de acción y toxicidad cardiovascular

Supl 2 Incidencia de hipertensión arterial (HTA) de los principales fármacos antiangiogénicos^{48 49}.

Figuras

Figura 1: Estratificación de riesgo cardiovascular¹⁷

Figura 2: Algoritmo de monitorización del tratamiento con fármacos antitumorales¹⁰

Figura 3: Algoritmo de monitorización del tratamiento con radioterapia en pacientes en los que el volumen de irradiación incluya, total o parcialmente, el corazón¹⁸

Figura 4: Tratamiento y monitorización de pacientes tratados con cardiotóxicos que desarrollan FEVI <53%^{27 44 45}

Figura 5: Protocolo de inicio, monitorización y tratamiento de tensión arterial en pacientes con indicación de tratamiento con anti-VEGF^{11 45 52}

Figura 6: Algoritmo para la indicación de anticoagulación en los pacientes con fibrilación auricular relacionada con el cáncer^{11 54 55}

Figura 7: Protocolo de evaluación y seguimiento de pacientes portadores de dispositivos (marcapasos, desfibriladores) durante la administración de tratamiento con radioterapia en pacientes en los que el volumen de irradiación incluya, total o parcialmente, el corazón).

Figura 8: Formas de presentación de la cardiopatía isquémica en el enfermo bajo tratamiento onco-hematológico

Figura 9: Algoritmo para el tratamiento de los pacientes con dolor torácico en urgencias

Figura 10: Algoritmo de seguimiento de largos supervivientes modificado de Carver y col⁷⁶

Tabla 1: Toxicidad cardiovascular por antitumorales^{8 11}.

Toxicidad cardiovascular	Grupos farmacológicos	Fármacos asociados con más frecuencia a toxicidad cardiovascular
Insuficiencia cardíaca	Antraciclinas Alquilantes (mostazas nitrogenadas) Antimicrotúbulos (taxanos) Anticuerpos monoclonales Inhibidores de tirosin kinasa Inhibidores de Proteosomas	Doxorrubicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirubicina, mitoxantrone Ciclofosfamida, ifosfamida Docetaxel Trastuzumab, bevacizumab Sunitinib, pazopanib, sorafenib, imatinib, dasatinib, lapatinib, nilotinib Carfilzomib, bortezomib
Miopericarditis	Antraciclinas Alquilantes (mostazas nitrogenadas) Anticuerpos monoclonales Antimetabolitos (análogos pirimidina) Otros	Doxorrubicina Ciclofosfamida Trastuzumab, rituximab 5-fluorouracilo, citarabina Interleukina-2
Cardiopatía isquémica	Antimetabolitos (análogos pirimidina) Alquilantes (platinos) Antimicrotúbulos (taxanos) Inhibidores de tirosin kinasa Inhibidores topoisomerasa II Antibiótico antitumoral	5-Fluorouracilo, capecitabina Cisplatino Paclitaxel, docetaxel Bevacizumab, sorafenib, sunitinib Etopósido Bleomicina
Fibrilación auricular	Alquilantes (mostazas nitrogenadas) Antraciclinas Antimetabolito (análogos pirimidina) Anticuerpos monoclonales Inhibidores de tirosin kinasa Inhibidores topoisomerasa II Antimicrotúbulos (taxanos) Inhibidores de Proteosomas Inhibidores de histonas Otros	Cisplatino, ciclofosfamida, Ifosfamida , melfalan Doxorrubicina Capecitabine, 5-FU, gemcitabine Rituximab Ponatinib, sorafenib, sunitinib, ibrutinib Etopósido Paclitaxel Bortezomib Romidepsin Interleukina-2, Interferon, radioterapia torácica
Prolongación QT	Antraciclinas Inhibidores de histonas Inhibidores de tirosin kinasa Otros	Doxorrubicina Depsipeptide, vorinostat Axitinib, cabozantinib, crizotinib, dasatinib, lapatinib, nilotinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib Trióxido de arsénico
Bradiarritmias	Alquilantes Antraciclinas Antimetabolito (análogos pirimidina) Inhibidores de tirosin kinasa Inhibidores de proteosomas Antimicrotúbulos (taxanos) Inmunomoduladores Anticuerpo monoclonal Otros	Cisplatino, ciclofosfamida, liofosfamida Doxorrubicina, epirubicina, mitoxantrone Capecitabine, 5-FU, gemcitabine Imatinib Bortezomib Paclitaxel Talidomida Rituximab Trióxido de arsénico, , interleukina-2
Hipertensión arterial	Anticuerpos monoclonales Inhibidores de tirosin kinasa	Bevacizumab Sorafenib, sunitinib, axitinib, vandetanib, regorafenib
Hipertensión pulmonar	Inhibidores de tirosin kinasa Alquilantes (mostazas nitrogenadas)	Dasatinib Ciclofosfamida

Enfermedad tromboembólica venosa	Inmunomoduladores	Talidomida, lenalidomida y pomalidomida
	Antimetabolito(análogos pirimidina)	5-fluorouracilo
	Alquilantes (platinos)	Cisplatino
	Inhibidores de tirosin kinasa	Nilotinib, ponatinib, erlotinib
	Anticuerpos monoclonales	Bevacizumab
	Inhibidores de histona	Vorinostat
	Otros	L-Asparaginasa
Enfermedad tromboembólica arterial	Alquilantes (platinos)	Cisplatino, carboplatino
	Antimetabolito(análogos pirimidina)	Gemcitabina
	Antibióticos antitumoral	Bleomicina
	Inhibidores tirosin kinasa	Nilotinib, ponatinib
	Anticuerpos monoclonales	Bevacizumab
	Alcaloides de la vinca	Vincristina
	Otros	Interferón- α
Derrame pericárdico	Alquilantes (mostazas nitrogenadas)	Ciclofosfamida
	Radioterapia torácica	
Arterioesclerosis acelerada	Radioterapia torácica	Ver Fig 3
	Inhibidores de tirosin kinasa	Bevacizumab, nilotinib, ponatinib
	Inhibidores de Proteosomas	Carfilzomib, bortezomib

Tabla 2: Factores de riesgo para desarrollar DV-CTOX con fármacos antitumorales y radioterapia (si el volumen de irradiación incluye, total o parcialmente, el corazón) ^{10 11 12 18}.

Factores de riesgo para desarrollo de DV-CTOX	Antraciclinas	Anti-Her2	Anti-VEGF	Radioterapia torácica (Rt)
<i>Factores genéticos</i>	X			
<i>Dosis acumulada</i>	X			≥35Gy/ ≥2Gy/día
<i>Mujeres</i>	X			X
<i><15 o >65 años</i>	X	X		X
<i>Hipertensión arterial</i>	X	X	X	
<i>Cardiopatía isquémica</i>	X	X	X	X
<i>Historia de insuficiencia cardíaca/ DV-CTOX</i>	X	X	X	
<i>Tratamiento combinado antitumorales* y Rt</i>	X	X	X	X
<i>Insuficiencia renal</i>	X			
<i>Obesidad (>30Kg/m²) y sedentarismo</i>		X		
<i>Tiempo transcurrido desde el tratamiento</i>				X

***Fármacos de alto riesgo:** antraciclinas, ciclofosfamida, trastuzumab.; **Fármacos de riesgo moderado:** Docetaxel, pertuzumab, sunitinib , sorafenib. **Fármacos de riesgo bajo:** bevacizumab, dasatinib, imatinib y lapatinib

Tabla 3: Objetivos de control de los factores de riesgo cardiovascular¹⁷.

FRCV	Objetivos
Colesterol-LDL	Riesgo muy alto <70mg/dl Riesgo moderado/alto <100mg/dl
Tensión arterial	< 140/90 mmHg < 140/85 mmHg (Diabetes Mellitus o Insuficiencia renal crónica)
Hb A1c	<7% (>75 años: Hb A1c 7,5 - 8%)
Dieta	Cardiosaludable
Tabaco	No
Ejercicio	≥150 minutos semanales de ejercicio moderado

***Pacientes que van a recibir o han recibido tratamientos antitumorales cardiotóxicos deben considerarse como de alto riesgo cardiovascular independientemente del SCORE**

(FRCV: factores de riesgo cardiovascular; LDL: Lipoproteínas de baja densidad; HbA1c: Hemoglobina glicosilada)

Tabla 4: Equipos multidisciplinares de Cardio-Onco-Hematología⁷

Objetivos de los Equipos Locales de Cardio-Onco-Hematología	
1.	Agilizar la comunicación entre los profesionales implicados en el proceso del cáncer.
2.	Desarrollar protocolos locales de prevención, diagnóstico y tratamiento precoz de las complicaciones cardiovasculares.
3.	Estratificar el riesgo cardiovascular del paciente oncológico
4.	Facilitar el tratamiento oncológico: evitar repeticiones de estudios, listas de espera o interrupciones en la administración del tratamiento antitumoral
5.	Registrar y analizar los resultados en salud y calidad
Consulta de Cardio-Onco-Hematología	
1.	Optimizar el control de los factores de riesgo y/o enfermedad cardiovascular
2.	Optimizar medidas terapéuticas de protección cardíaca
3.	Identificar y tratar precozmente posibles toxicidades cardiovasculares (mantener alta sospecha clínica)
4.	Programar el seguimiento de los supervivientes al cáncer.

Tabla 5: Técnicas de imagen cardíaca y biomarcadores en la monitorización del tratamiento antitumoral¹⁰

Técnica	Indicación	Valor de referencia	Ventajas	Desventajas
Eco 2D	Técnica habitual para monitorizar FEVI	↓ sintomática o asintomática, de la FEVI >10%, con respecto a la basal, con FEVI final <53%	• Disponibilidad • Coste • Experiencia	• Baja reproducibilidad • Calidad de imagen • Diagnóstico de DV establecida
Eco 3D*	Mejor reproducibilidad que la FEVI-2D	↓ sintomática o asintomática, de la FEVI >10%, con respecto a la basal, con FEVI final <53%	• Reproducibilidad	• Disponibilidad • Calidad de imagen • Diagnóstico de DV establecida
SLG*	Predictor de DV	↓ SLG >15% con respecto al valor basal **	• Diagnóstico de DV subclínica • Reproducibilidad • Alto valor predictivo negativo	• Disponibilidad • Calidad de imagen • Variabilidad inter-vendedor • Ausencia de valor absoluto de normalidad
RMC	Cuantificación de FEVI si existen dudas con eco o discordancia con otras técnicas de imagen	FEVI <normal	• Reproducibilidad • Calidad de imagen • Caracterización tisular	• Disponibilidad • Limitaciones técnicas: obesidad, claustrofobia, marcapasos...
BMC	Predictores de DV	Elevación de TnI > normal Uso rutinario NT-proBNP precisa de mayor estudio	• Reproducible. • Disponible • Alto valor predictivo negativo	• Variabilidad entre reactivos • No rango diagnóstico o establecido

***Se recomienda su uso, siempre que esté disponible, en laboratorios con experiencia**

**** Se recomienda cuantificar el SLG con el mismo software**

Eco: ecocardiografía; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DV: disfunción ventricular; SLG: strain longitudinal global; RMC: Resonancia magnética cardíaca; DV: disfunción ventricular; BMC: biomarcadores; TnI: Troponina I; NT-proBNP: Precursor del péptido natriurético cerebral.

Tabla 6: Ecocardiografía en la monitorización de pacientes onco-hematológicos¹⁰

Protocolo optimizado
-Ecocardiografía transtorácica estándar según recomendaciones ASE/EACVI⁹ -Ecocardiografía con contraste si mala visualización del borde endocárdico en > 2 segmentos contiguos -Siempre que esté disponible y en centros con experiencia - Estudio de deformación miocárdica para cuantificar el SLG Adquirir imágenes 2D de los planos apicales de cuatro, tres y dos cámaras, con frame rate >50Hz - Cuantificación de la FEVI con ecocardiografía tridimensional Adquirir un volumen completo del ventrículo izquierdo en cuatro cámaras
Datos a reseñar en el Informe
-Esquema terapéutico antitumoral y tipo de estudio (Basal, seguimiento, final de tratamiento) -Tensión arterial y frecuencia cardiaca -Datos mínimos del informe • Evaluación de la función sistólica del <u>ventrículo izquierdo</u> ○ FEVI: <i>FEVI-3D siempre que esté disponible</i> y en caso contrario FEVI-2D por Simpson biplano (+/- contraste) ○ Parámetros de función longitudinal (<i>SLG siempre que esté disponible</i> y en caso contrario excursión sistólica del anillo mitral (MAPSE) y velocidad de la onda sistólica tisular del anillo mitral (S') lateral) • Volumen de la <u>aurícula izquierda</u> • Evaluación del <u>ventrículo derecho</u> (velocidad de la onda sistólica tisular del anillo tricúspide (S'), excursión sistólica del anillo tricúspide (TAPSE) y/o Fracción de acortamiento) • Presión sistólica pulmonar -En caso de variaciones significativas con respecto a estudios previos deben reseñarse en el informe. -Para la comparación del SLG se precisa el uso del mismo equipo y software de análisis.

Tabla 7: Profilaxis y tratamiento de la enfermedad venosa tromboembólica (EVT) en pacientes con cáncer^{66 67}

Profilaxis de EVT en pacientes con cáncer	
Cirugía oncológica	Pre-cirugía: • Heparina de bajo peso molecular (HBPM) 12 h antes (alto riesgo) o 2 h antes (bajo riesgo). Post-cirugía: • Reiniciar HBPM tras 8 h, salvo sangrado activo o alto riesgo hemorrágico • Duración mínima 7-10 días, recomendándose 4 semanas en pacientes con factores de riesgo • Si riesgo hemorrágico es elevado o existe contraindicación para HBPM: compresión mecánica intermitente
Cáncer y movilidad reducida	Se recomienda trombopprofilaxis con HBPM
Quimioterapia Antineoplásica	<u>No trombopprofilaxis rutinaria</u> <u>Trombopprofilaxis indicada (salvo alto riesgo hemorrágico en la escala HAS-BLED) en:</u> - Cáncer de páncreas metastásico o localmente avanzado o cáncer de pulmón - Talidomida o Lenalidomida en combinación con esteroides/doxorubicina. - Leucemia Aguda Linfoblástica en tratamiento con L-Asparaginasa (individualizar)

Tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer

- HBPM a dosis plenas (si >50000 plaquetas/ mm^3) (menos tasas de recidivas trombóticas que los anti-vitamina K)
- Duración del tratamiento: HBPM mínimo 3 meses, deseable 6 meses
- Individualizar interrupción del tratamiento: mantener HBPM hasta completar el tratamiento curativo o mientras persistan factores de riesgo para recurrencia de EVTE
- Si recurrencia de enfermedad venosa tromboembólica con HBPM aumentar la dosis y optimizar control de anti-Xa. Valorar un filtro de cava en embolismo pulmonar.

Situaciones especiales en el tratamiento de la EVT

- Los tumores cerebrales no son contraindicación para HBPM.
- Iniciar la trombopprofilaxis en neurocirugía post-operatoriamente
- En insuficiencia renal grave (< 30 ml/min) ajustar HBPM (niveles anti Xa)
- No se recomienda profilaxis rutinario en los catéteres centrales en la vena yugular derecha
- Trombosis asociada a catéteres centrales: HBPM a dosis plenas, al menos 3 meses. (individualizar retirada de catéter)
- Los datos actuales de los anticoagulantes directos son limitados y no hay estudios frente a HBPM

Tabla 8: Recomendaciones para el manejo cardiovascular de pacientes con cáncer

Recomendaciones para el manejo cardiovascular de pacientes con cáncer	
1	Potenciar el desarrollo de equipos locales de Cardio-Onco-Hematología y la elaboración de protocolos locales de prevención y diagnóstico y tratamiento precoz de la cardiotoxicidad
2	Estratificar el riesgo cardiovascular y optimizar el tratamiento cardiológico antes del inicio del tratamiento antitumoral.
3	Recomendar hábitos de vida saludable y control óptimo de factores de riesgo en todos los pacientes onco-hematológicos.
4	Programar la monitorización del tratamiento antitumoral en función del esquema previsto y del riesgo de desarrollo de cardiotoxicidad.
5	Valorar el uso de fármacos cardioprotectores (IECAs, Betabloqueantes, inhibidores de la aldosterona, estatinas) en pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto, que hayan recibido tratamiento previo con cardiotóxicos o que presenten predictores de riesgo en la monitorización del tratamiento antitumoral (elevación de biomarcadores o reducción del SLG).
6	Valorar la suspensión del tratamiento anti-tumoral, hasta estabilización clínica, en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática y disfunción ventricular significativa. En pacientes asintomáticos individualizar la decisión según riesgo/beneficio del tratamiento.
7	Tratar precozmente las complicaciones cardiovasculares, según las guías de práctica clínica habitual
8	Considerar con el equipo de cardio-onco-hematología estrategias para optimizar el tratamiento cardiovascular y antitumoral en pacientes que desarrollen toxicidad cardiovascular.
9	Programar el seguimiento de largos supervivientes antes del alta clínica.
10	Establecer criterios de calidad asistencial, promover la creación de registros e impulsar programas de formación y estudios de investigación.

Supl 1 Grupos farmacológicos, mecanismo de acción y toxicidad cardiovascular

Clase	Mecanismo de acción	Agentes y toxicidad cardiovascular
Alquilantes	Sobre ADN incorporando grupos alquilo	Ciclofosfamida: miocarditis, pericarditis, arritmias, hipertensión pulmonar venooclusiva, hipertrigliceridemia, Busulfan: fibrosis endomiocárdica, derrame pericárdico, hiper/hipotensión
Derivados del platino	Sobre ADN, enlaces covalentes guanina-adenina	Cisplatino: espasmo o trombosis arterial, isquemia coronaria, cerebral, mesentérica, periférica, hipo/hipertensión arterial, arritmias
Antimetabolitos	Inhiben la síntesis de purinas /pirimidinas	5-FU, capecitabina: espasmo coronario, angina o infarto miocardio, arritmias, hipotensión arterial Citarabina: pericarditis, angina Clofarabina: arritmias, hipo/hipertensión, pericarditis
Agentes sobre topoisomerasa	Modificación ADN sin alterar nucleósidos	Doxorubicina: insuficiencia cardíaca, miopericarditis, fibrilación auricular, extrasistolia supraventricular, alteraciones ECG, prolongación QT, bradiarritmias Epirubicina: arritmias, embolia arterial, alteraciones ECG Idarubicina: alteraciones ECG Mitoxantrona: arritmias, alteraciones ECG, isquemia miocárdica, HTA
Agentes sobre microtúbulos	Interacción sobre microtúbulos, fundamentales en la mitosis	Vincristina: Hiper/hipotensión, arritmias, isquemia e infarto miocárdico
Inhibidores tirosin quinasa (moléculas pequeñas)	Bloquean reacción tirosin quinasa (señal intracelular)	Imatinib: derrame pericárdico, anasarca, arritmias, HTA, fen. Raynaud Sunitinib: HTA, trombosis arterial y venosa, disección aorta, arritmias, prolongación QT Sorafenib: HTA, trombosis, infarto miocardio, espasmo coronario Pazopanib: HTA, trombosis, infarto miocardio, bradicardia, prolongación QT Lapatinib: prolongación QT, angina vasoespástica Dasatinib: derrame pericárdico, hipertensión pulmonar, prolongación QT, HTA, arritmias Ponatinib/nolotinib: enfermedad arterial periférica o cerebral, trombosis arterial o venosa
Anticuerpos monoclonales	Bloquean señalización sobre receptores específicos	Bevacizumab: HTA, trombosis venosa o arterial Trastuzumab: insuficiencia cardíaca, hiper/hipotensión arterial, arritmias, trombosis vascular Alemtuzumab: hipo/hipertensión, arritmias
Inhibidores de proteosoma	Inhibidor de proteosoma (degradación celular)	Bortezomib y carfilzomib: bradicardia, isquemia, insuficiencia cardíaca
Interferones/ Interleuquinas	Potenciación respuesta inmunológica	Interferon alfa-2b: hipotensión, isquemia miocárdica, alteración ECG, muerte súbita cardíaca
Inhibidor enzima	Inducción apoptosis	Depsipeptido /vorinostat: prolongación QT, taquiarritmias

histona deacetilasa		ventriculares
Trióxido de arsénico	Apoptosis electiva, principalmente leucemias	Trióxido de arsénico : prolongacion QT, taquicardia ventricular tipo torsión de puntas
Radioterapia	Destrucción ADN Radicales libres	Arterioesclerosis acelerada, pericarditis, esclerosis valvular. Fibrilación auricular

Supl 2 Incidencia de hipertensión arterial (HTA) de los principales fármacos antiangiogénicos^{48 49}.

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicación	Incidencia HTA (%)	Incidencia HTA grado 3-4 (%)
Anticuerpo monoclonal humanizado anti factor de crecimiento del endotelio vascular (anti-VEGF)				
Bevacizumab	Anticuerpo monoclonal tipo IgG kappa. Inhibe la unión VEGF, a sus receptores (1 y 2) en la superficie de las células endoteliales. Disminuye la angiogénesis y la proliferación celular.	Cáncer metastásico de mama, de colon/recto; Cáncer de pulmón (no microcítico); Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico; Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario; Cáncer de cérvix.	20.5-27.1	6.1-10.2
Inhibidores de la tirosin-kinasa (ITK)				
Sorafenib	Inhibidores del receptor VEGF Inhibidores de la angiogénesis	Carcinoma hepatocelular; Carcinoma de células renales; Carcinoma diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo.	19.3-26.9	4.7-7.3
Sunitinib	Inhibidores del receptor VEGF Inhibidores de la angiogénesis	Tumores del estroma gastrointestinal (GIST); Carcinoma de células renales metastásico	18.7-24.8	5.3-8.8
Axitinib	Inhibidores del receptor VEGF Inhibidores de la angiogénesis	Carcinoma avanzado de células renales	30.9- 50.2	6.7- 24
Vandetanib	Inhibidores del receptor VEGF Inhibidores de la angiogénesis	Cáncer medular de tiroides (CMT) no resecable localmente avanzado o metastásico	18.1-30.2	3.3-9.5
Regorafenib	Inhibidores del receptor VEGF Inhibidores de la angiogénesis	Cáncer colorrectal (CCR) metastásico; GIST irresecable o metastásico	30.8-59.0	5.2-27.1

Figuras

Figura 1: Estratificación de riesgo cardiovascular¹⁷

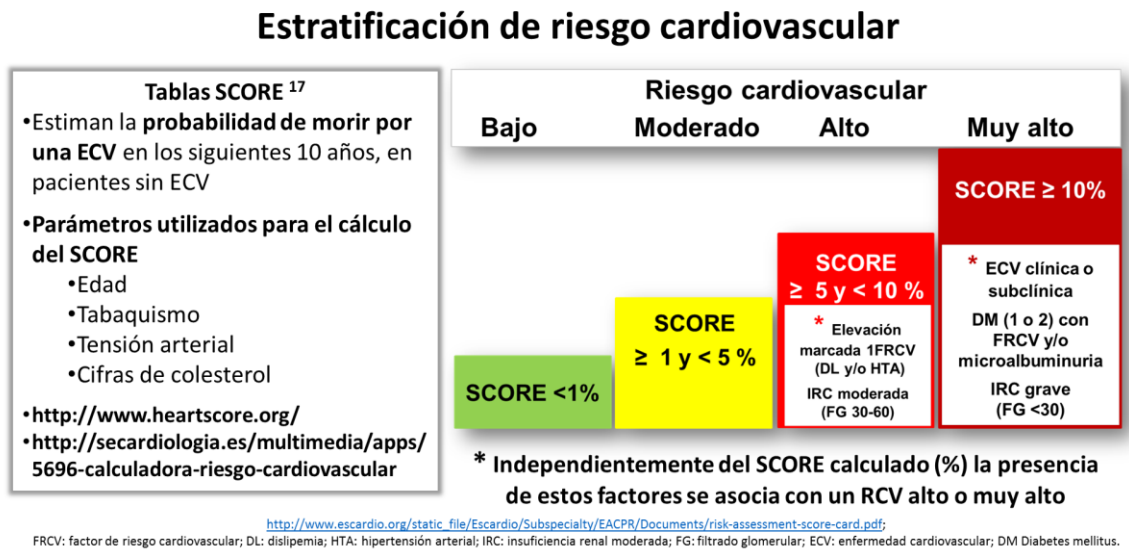


Figura 2: Algoritmo de monitorización del tratamiento con fármacos antitumorales ¹⁰

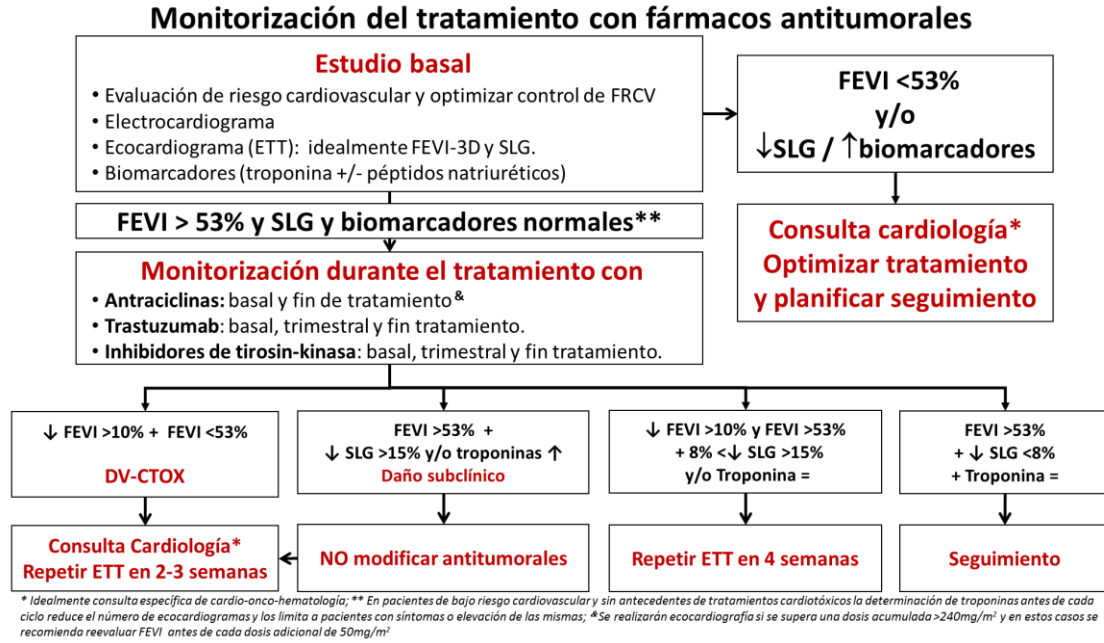


Figura 3: Algoritmo de monitorización del tratamiento con radioterapia en pacientes en los que el volumen de irradiación incluya, total o parcialmente, el corazón¹⁸

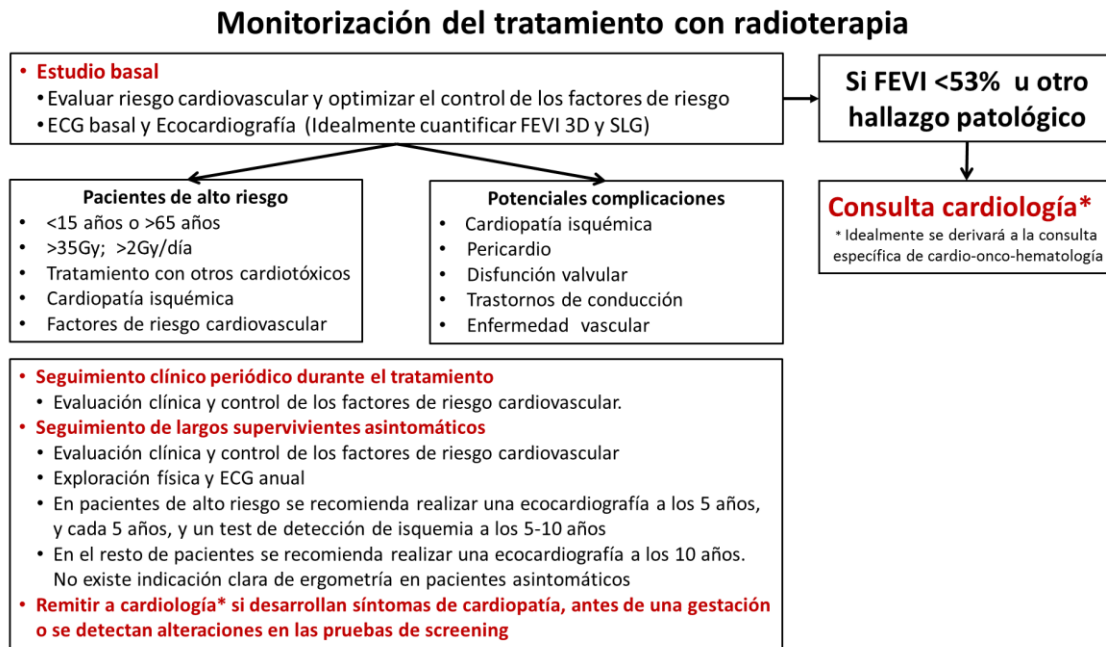
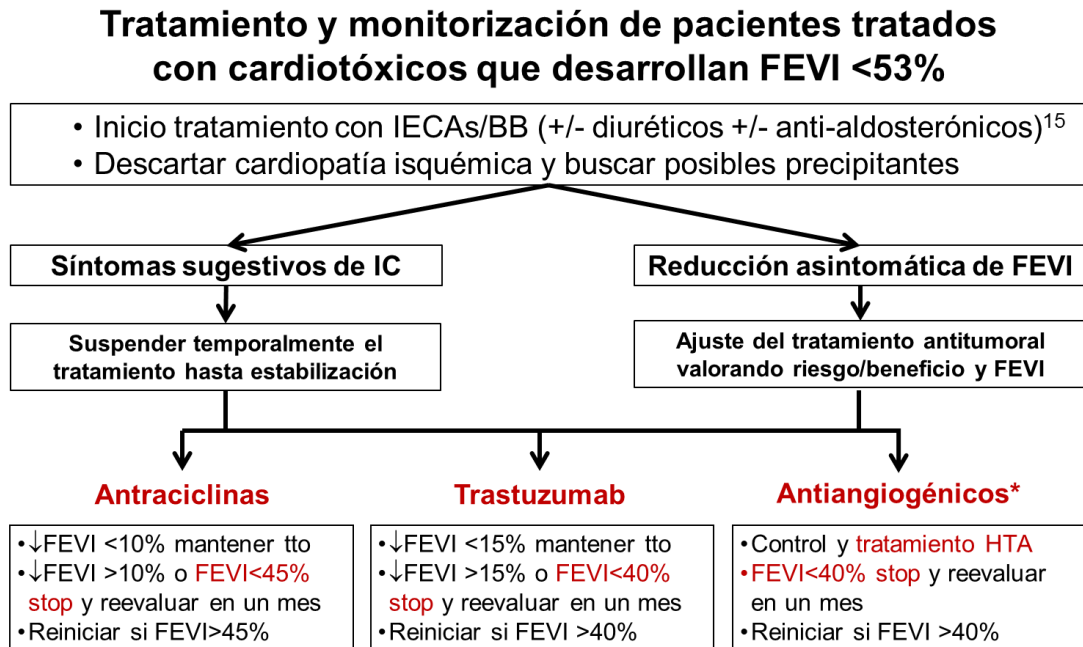


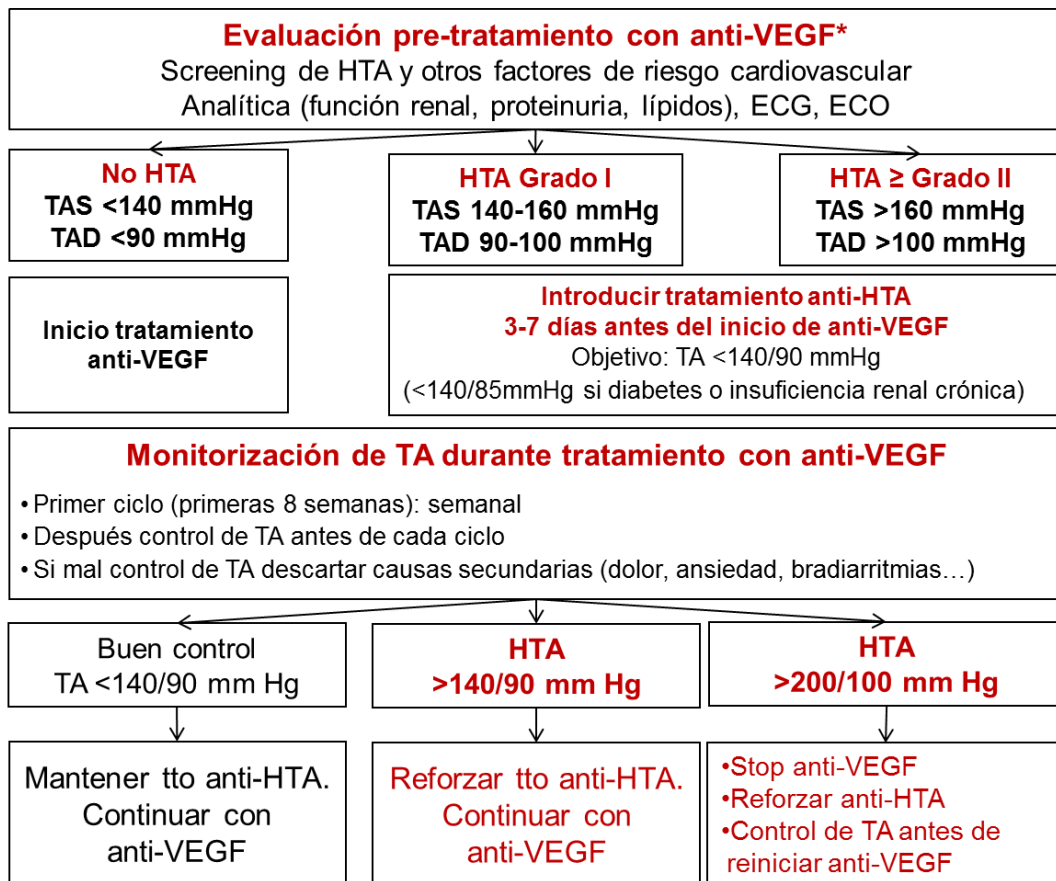
Figura 4: Tratamiento y monitorización de pacientes tratados con cardiotóxicos que desarrollan FEVI <53%^{27 44 45}.



IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II; BB: betabloqueantes; IC: insuficiencia cardiaca; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; tto : tratamiento antitumoral; HTA: hipertensión arterial * Ver tabla suplementaria 2

Figura 5: Protocolo de inicio, monitorización y tratamiento de tensión arterial en pacientes con indicación de tratamiento con anti-VEGF

Monitorización del tratamiento con anti-VEGF



anti-VEGF : inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular; ECG: electrocardiograma; ECO: ecocardiografía; TA: tensión arterial; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; Tto : tratamiento; HTA: hipertensión arterial * Ver tabla suplementaria 2

Figura 6: Algoritmo para la indicación de anticoagulación en los pacientes con fibrilación auricular relacionada con el cáncer

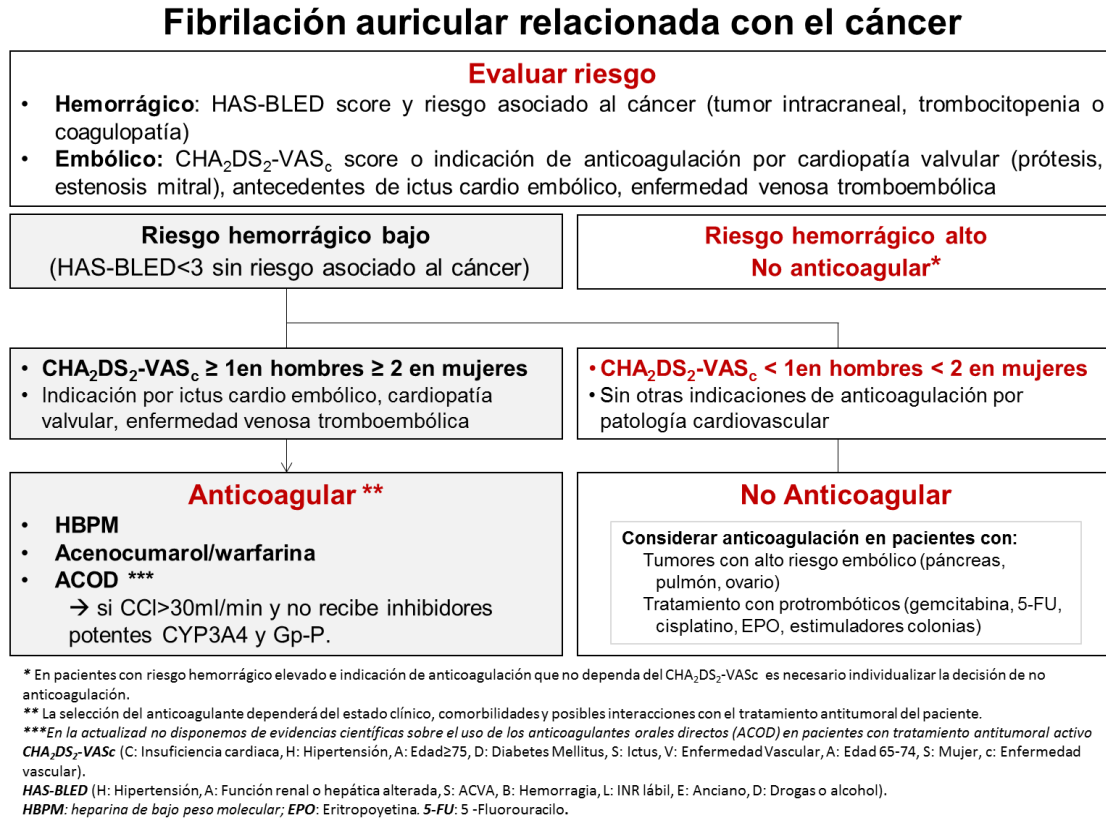


Figura 7: Protocolo de evaluación y seguimiento de pacientes portadores de dispositivos (marcapasos, desfibriladores) durante la administración de tratamiento con radioterapia en pacientes en los que el volumen de irradiación incluya, total o parcialmente, el corazón).

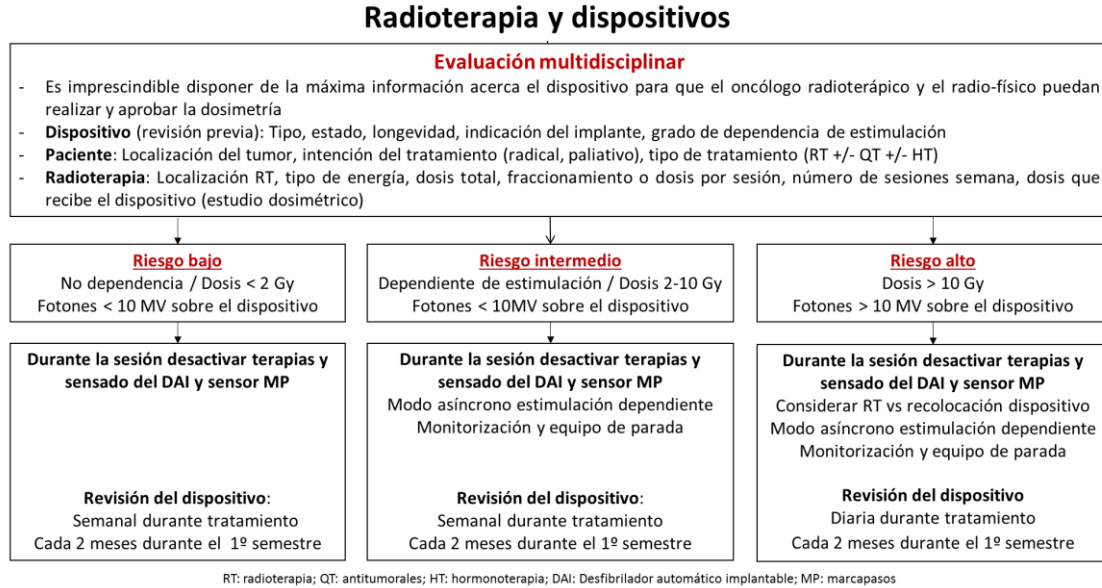


Figura 8: Formas de presentación de la cardiopatía isquémica en el enfermo bajo tratamiento onco-hematológico

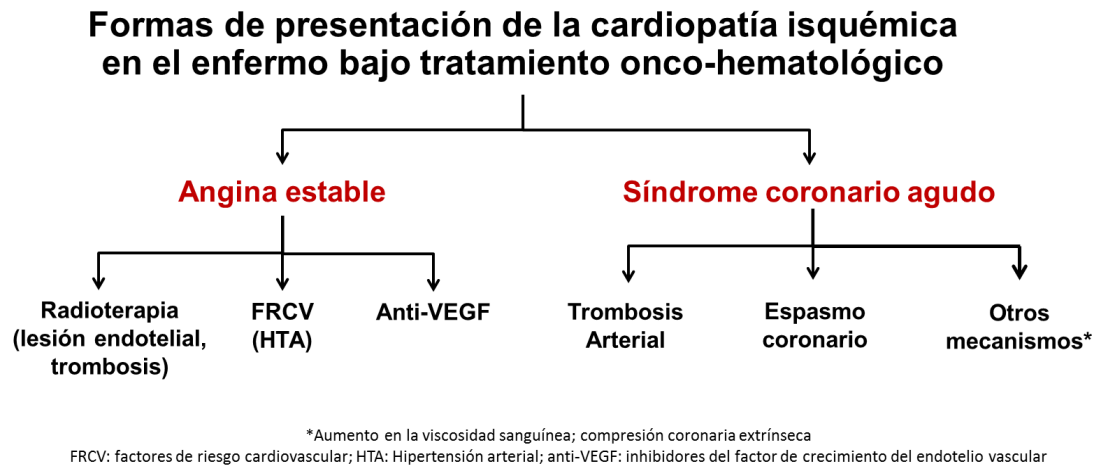
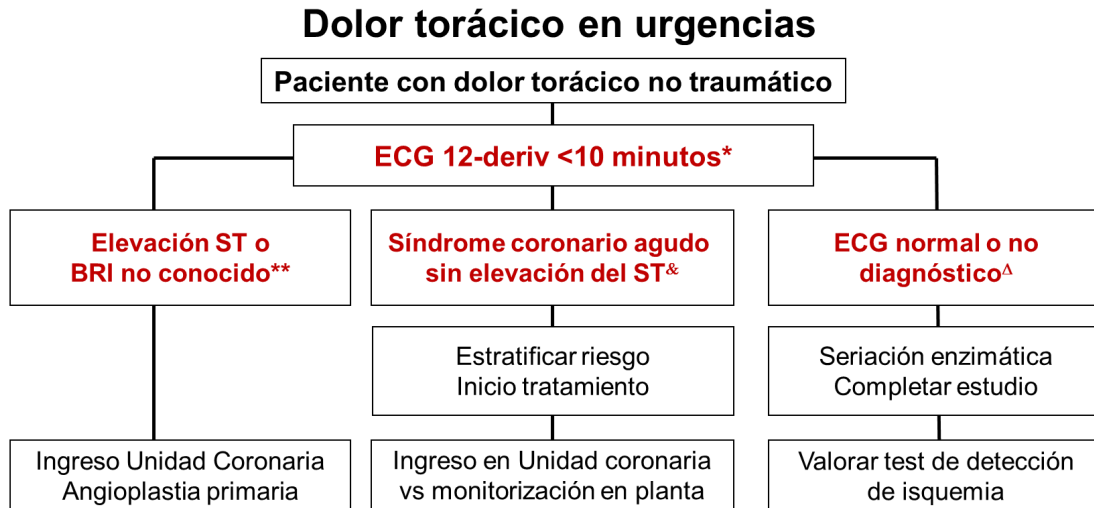


Figura 9: Algoritmo para el tratamiento de los pacientes con dolor torácico en urgencias

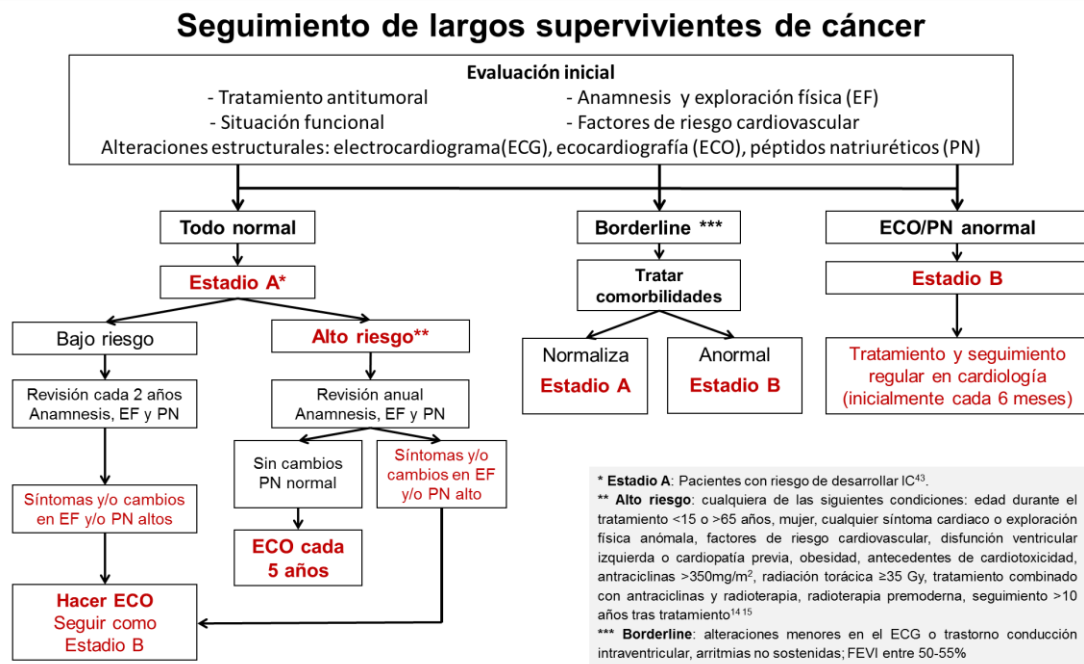


*Debe obtenerse e interpretarse correctamente un ECG de 12 derivaciones en <10 minutos y seriar troponinas. Debe repetirse el ECG si éste no es diagnóstico o el dolor cede o reaparece.

**En pacientes con elevación persistente del ST, siempre que el pronóstico vital del paciente lo permita y no existan contraindicaciones hematológicas debe realizarse una angioplastia primaria.

&En pacientes con síndrome coronario sin elevación del ST se debe estratificar el riesgo (escala de GRACE) y valorar la necesidad de una estrategia invasiva. En caso de necesitar doble antiagregación hay que optar por pautas cortas y evitar ticagrelor en pacientes con quimioterapia activa por el riesgo de interacciones con el CYP3A4.

^Si el ECG es normal y la seriación enzimática negativa valorar test de isquemia según el protocolo preestablecido y consensuado del hospital

Figura 10: Algoritmo de seguimiento de largos supervivientes modificado de Carver y col⁷⁶

¹ Miller K, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH et al. Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016;66:271-289.

² Hoening MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. J Natl Cancer Inst 2007 99:365-75

³ Haddy N, Diallo S, El-Fayech C, Schwartz B, Pein F, Hawkins M et al. Cardiac Diseases Following Childhood Cancer Treatment Cohort Study. Circulation. 2016;133:31-38.

⁴ Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, Marwick TH, Zhang N, Srivastava D et al. Comprehensive Echocardiographic Detection of Treatment Related Cardiac Dysfunction in Adult Survivors of Childhood Cancer: Results From the St. Jude Lifetime Cohort Study. J Am Coll Cardiol 2015;65:2511-22

⁵ Witteles RM, Bosch X. Myocardial Protection During Cardiotoxic Chemotherapy. Circulation. 2015;132:1835-1845.

⁶ Cardinale D, Biasillo G, Cipolla CM. Curing Cancer, Saving the Heart: A Challenge That Cardioncology Should Not Miss. Curr Cardiol Rep. 2016;18(6):51

⁷ Barac A, Murtagh G, Carver JR, Chen MH, Freeman AM, Herrmann J, et al. Cardiovascular Health of Patients With Cancer and Cancer Survivors: A Roadmap to the Next Level. JACC 2015; 65:2739-46

⁸ Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. CA Cancer J Clin. 2016 ;66:309-25.

⁹ Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzal J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the ASE and the EACVI. J Am Soc Echocardiogr 2015;28:1-39

¹⁰ Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the ASE and the EACVI. J Am Soc Echocardiogr. 2014; 27:911-39.

¹¹ Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. European Heart Journal 2016; 37: 2768-2801

¹² Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, and Kohli M Evaluation and Management of Patients With Heart Disease and Cancer: Cardio-Oncology. Mayo Clin Proc. 2014;89:1287-1306

- ¹³ Wang L, Tan TC, Halpern EF, Neilan TG, Francis SA, Picard MH et al. Major Cardiac Events and the Value of Echocardiographic Evaluation in Patients Receiving Anthracycline-Based Chemotherapy. *Am J Cardiol* 2015;116:442e446
- ¹⁴ Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015; 131:1981-8
- ¹⁵ Ponikowski P, Voors A A, Anker S D, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2016; 37, 2129–2200
- ¹⁶ Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation*. 2016;133:1104–1114
- ¹⁷ Piepoli M, Hoes W, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano A et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–81
- ¹⁸ 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 EACVI and the ASE. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:1013-32
- ¹⁹ Bloom MW; Hamo CE, Cardinale D, B Ky, Nohria A, Baer L et al. Cancer Therapy–Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure. Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002661.
- ²⁰ Berkman A, Lakoski SG. The potential of aerobic exercise training in mitigating cardiovascular side effects of cancer therapy. *Future Cardiol* 2015; 11: 407–411
- ²¹ Hamo C, Bloom M, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L et al. Cancer Therapy–Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure Part 2: Prevention, Treatment, Guidelines, and Future Directions. *CircHeart Fail*. 2016;9:e002843
- ²² Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49:2900-9
- ²³ Seicean S, Seicean A, Alan N, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Cardioprotective effect of β -adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6:420–6.
- ²⁴ Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, Martinelli G, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006;114:2474–2481
- ²⁵ Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, de Caralt TM et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2355–2362
- ²⁶ Gulati G, Heck S, Ree A, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland M et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 X 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *European Heart Journal* 2016; 37: 1671–1680
- ²⁷ Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23:vii155-66.
- ²⁸ Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, Clarke B, Davis MK, Jassal DS, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *Can J Cardiol*. 2016;32:831-41.
- ²⁹ Henri C, Heinonen T, Tardif JC. The role of biomarkers in decreasing risk of cardiac toxicity after cancer therapy. *BiomarkCancer*. 2016;8:39-45
- ³⁰ Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109:2749-54.
- ³¹ Otterstad JE, Froeland G, St John Sutton M, Holme I. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. *Eur Heart J*. 1997;18:507-13.
- ³² Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of Echocardiographic Techniques for Sequential Assessment of Left Ventricular Ejection Fraction and Volumes Application to Patients Undergoing Cancer Chemotherapy. *J Am CollCardiol*. 2013;61:77–84.

- ³³ Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213–20.
- ³⁴ Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A and Marwick TH. 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;63:2751–68
- ³⁵ Mousavi N, Tan TC, Ali M, Halpern EF, Wang L, Scherrer-Crosbie M. 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. *EurHJ-Cardiovasclmag* 2015;16:977–984
- ³⁶ Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol.* 2011;107:1375–80.
- ³⁷ Farsalinos KE, Daraban AM, Unlü S, Thomas JD, Badano LP and Voigt JU. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors. The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1171-81
- ³⁸ Nolan M, Plana JC, Thavendiranathan P, Shaw L, Si LA, Marwick TH. Cost-effectiveness of strain-targeted cardioprotection for prevention of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *International Journal of Cardiology* 2016:336–345
- ³⁹ Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, 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.
- ⁴⁰ Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am SocEchocardiogr.* 2013;26:493–8.
- ⁴¹ Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. et al. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc. Imaging.* 2014; 15:324-31
- ⁴² 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
- ⁴³ Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the ACC Foundation/AHA Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.*2013;62: e147–239.
- ⁴⁴ Spallarossaa P, Maurea N, Cadedduc C, Madonnad R, Melee D, Montef I et al. A recommended practical approach to the management of anthracycline-based chemotherapy cardiotoxicity: an opinion paper of the working group on drug cardiotoxicity and cardioprotection, Italian Society of Cardiology. *J Cardiovasc Med* 2016, 17:S84–S92
- ⁴⁵ Maurea N, Spallarossab P, Cadedduc C, Madonnad R, Melee D, Montef I et al. A recommended practical approach to the management of target therapy and angiogenesis inhibitors cardiotoxicity: an opinion paper of the working group on drug cardiotoxicity and cardioprotection, Italian Society of Cardiology. *J Cardiovasc Med* 2016 ;17:S93-S104
- ⁴⁶ Hopper I, Samuel R, Hayward C, Tonkin A, Krum H. Can medications be safely withdrawn in patients with stable chronic heart failure? Systematic review and meta-analysis. *J Card Fail.* 2014;20:522-32
- ⁴⁷ Gopal S, Miller KB, Jaffe IZ. Molecular mechanisms for vascular complications of targeted cancer therapies. *Clinical Science* 2016; 130: 1763-1779
- ⁴⁸ Hall PS, Harshman LC, Srinivas S, Witteles RM. The frequency and severity of cardiovascular toxicity from targeted therapy in advanced renal cell carcinoma patients. *JACC Heart Fail.* 2013;1:72–78
- ⁴⁹ Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, Cilingiroglu M, Charitakis K, Hakeem A et al. Vascular Toxicities of Cancer Therapies: The Old and the New-An Evolving Avenue. *Circulation.* 2016;133:1272–1289
- ⁵⁰ Scartozzi M, Galizia E, Chiorrini S, Giampieri R, Berardi R, Pierantoni C, Cascinu S. Arterial hypertension correlates with clinical outcome in colorectal cancer patients treated with first-line bevacizumab. *Ann Oncol.* 2009;20:227-30.
- ⁵¹ Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the ESH and of the ESC. *Eur H Journal* 2013; 34: 2159–2219

- ⁵² Brinda B, Viganego F, Vo T, Dolan D, Fradley MG. Anti-VEGF-Induced Hypertension: a Review of Pathophysiology and Treatment Options. *Curr Treat Options Cardio Med* 2016; 18: 33
- ⁵³ Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2016 Aug 27. pii: ehw210
- ⁵⁴ Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:945-53
- ⁵⁵ Short N, Connors JM. New oral anticoagulants and the Cancer Patient. *The oncologist* 2014; 19: 82-93
- ⁵⁶ Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the EHRA. *European Heart Journal* 2013;34:2281–2329
- ⁵⁷ Hurkmans CW, Knegjens JL, Oei BS, Maas AJ, Uiterwaal GJ, van der Borden AJ, et al. Management of radiation oncology patients with a pacemaker or ICD: A new comprehensive practical guideline in The Netherlands. *Radiation Oncology* 2012; 7: 198-208
- ⁵⁸ Lampert R, Hayes DL, Annas GJ, et al. HRS Expert Consensus Statement on the Management of Cardiovascular Implantable Electronic Devices in patients nearing end of life or requesting withdrawal of therapy. *Heart Rhythm* 2010; 7: 1.008-1.026
- ⁵⁹ Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K, Nielsen DL. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treat Rev* 2013;39:974-984
- ⁶⁰ Alida L, Caforio P, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix S et al. Current state of knowledge on a etiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal* 2013;34: 2636–2648
- ⁶¹ Goel S, Sharma A Garg A, Chandra A, Shetty V. Chemotherapy induced Tako-tsubo cardiomyopathy. *World J Clin Cases* 2014; 2:565-568
- ⁶² Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Baron-Esquivias G, Bogaert J, 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the ESC. Endorsed by EACTS. *Eur Heart J* 2015;36:2921–2964
- ⁶³ Murbræch K, Wethal T, Smeland KB, Holte H, Loge JH, Holte E. Valvular Dysfunction in Lymphoma Survivors Treated With Autologous Stem Cell Transplantation: A National Cross-Sectional Study. *JACC Cardiovasclmg* 2016;9:230–9
- ⁶⁴ Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am CollCardiol*. 2013 Jun 11; 61:2319-28
- ⁶⁵ Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 10;63(22):e57-185.
- ⁶⁶ Frere C, Farge D. Clinical practice guidelines for prophylaxis of venous thromboembolism in cancer patients. *ThrombHaemost* 2016;116:618-625
- ⁶⁷ NCC Guidelines for Cancer-Associated Venous Thromboembolic disease 2016. Available from:https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf.
- ⁶⁸ Ranchoux B, Gunther S, Quarck R, Chaumais MC, et al. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. *Am JPathol* 2015;185:356–371.
- ⁶⁹ Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the ESC and the ERS. *Eur Heart J* 2016;37:67–119.
- ⁷⁰ Thalhammer C, Husmann M, Glanzmann C, Studer G, Amann-Vesti BR. Carotid artery disease after head and neck radiotherapy. *Vasa* 2015;44:23-30
- ⁷¹ Wong FL, Bhatia S, Landier W, Francisco L, Leisenring W, Hudson MM et al. Efficacy and cost-effectiveness of the Children's Oncology Group long-term follow-Up guidelines for early detection of treatment-related cardiac compromise in childhood cancer survivors. *Ann Intern Med* 2014;160:672-83
- ⁷² Chow EJ, Chen Y, Kremer LC, Breslow NE, Hudson MM, Armstrong GT et al. Individual Prediction of Heart Failure Among Childhood Cancer Survivors *J Clin Oncol* 2014; 33:394-402

⁷³ Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constine LS, Dwyer M et al. Recommendations for Cardiomyopathy Surveillance for Survivors of Childhood Cancer: A Report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2015; 16: e123–e136

⁷⁴ Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, Kawashima T, Yasui Y, Leisenring W et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer . *J Clin Oncol*. 2013;31:3673-80.

⁷⁵ Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL et al. ACS/ASCO Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34:611-35

⁷⁶ Carver JR, Szalda D, Ky B. Asymptomatic cardiac toxicity in long-term cancer survivors: defining the population and recommendations for surveillance. *Semin Oncol*. 2013;40:229-38.