

Muerte súbita por cardiotoxicidad en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda

Sudden death due to cardiotoxicity in adult patients with acute myeloid leukemia

Zuzet Sánchez Acosta^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-4971-6758>

Yamilé Quintero Sierra¹ <https://orcid.org/0000-0002-6872-4326>

Carlos Hernández Padrón¹ <https://orcid.org/0000-0002-7625-1864>

¹Instituto de Hematología e Inmunología, LA Habana, Cuba

*Autor para correspondencia: (zuzetacostasanchez@gmail.com)

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares derivadas del efecto cardiotóxico de la quimioterapia se consideran una de las principales causas de muerte entre los sobrevivientes de cáncer. En los pacientes adultos con leucemia mieloide aguda, la incidencia de muerte súbita por eventos cardíacos constituye un desafío para mejorar la sobrevida.

Objetivos: Describir los aspectos generales de las alteraciones cardiovasculares derivadas del efecto cardiotóxico de la quimioterapia en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda.

Métodos: Se realizó una investigación bibliográfica-documental que abarcó trabajos de los últimos cinco años, en español e inglés, indexados en las bases de datos SciELO y Pubmed.

Análisis y síntesis de la información: Se describen los aspectos generales de las alteraciones cardiovasculares derivadas del efecto cardiotoxico de la quimioterapia en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda.

Conclusiones: El conocimiento de las alteraciones cardiovasculares derivadas del efecto cardiotoxico de la quimioterapia en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda permite un monitoreo adecuado y la creación de estrategias individualizadas para mejorar la sobrevida de estos pacientes.

Palabras clave: muerte súbita; quimioterapia; leucemia mieloide aguda; cardiotoxicidad

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular diseases derived from the cardiotoxic effect of chemotherapy are considered one of the main causes of death in cancer survivors. In patients with acute myeloid leukemia, the incidence of sudden death due to cardiac events constitutes a challenge to increasing survival.

Objectives: To describe the general features of cardiovascular alterations resulting from the cardiotoxic effects of chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukemia.

Methods: A bibliographic-documentary investigation that covered works from the last five years, in Spanish and English, indexed in the SciELO and PubMed databases was carried out.

Analysis and synthesis of information: The general aspects of cardiovascular alterations resulting from the cardiotoxic effects of chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukemia are described.

Conclusions: Knowledge of the cardiovascular alterations derived from the cardiotoxic effect of chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukemia allows adequate monitoring and the creation of individual strategies to improve the survival of these patients.

Keywords: sudden death; chemotherapy; acute myeloid leukemia; cardiotoxicity

Recibido: 26/01/2024

Aceptado: 19/09/2024

Introducción

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una hemopatía maligna de origen clonal, biológicamente heterogénea, con precursores mieloides. Representa el 80 % de todas las leucemias agudas en el adulto, siendo más frecuente en el sexo masculino, con una relación hombre: mujer de 5:1. ⁽¹⁾ La mediana de edad al diagnóstico es de 68 años, con una prevalencia de 3,8 por cada 100 000 habitantes y un incremento continuo asociado al incremento de la edad. ^(1,2) Los estudios basados en la población han descrito tasas de supervivencia a los 5 años inferiores al 10 % para pacientes mayores de 60 años mientras que la supervivencia se acerca al 50 % para las personas más jóvenes por lo que se considera una enfermedad agresiva. ⁽³⁾

Los avances en el tratamiento de la LMA han dado lugar a tasas de remisión completa sustancialmente más altas. ⁽⁴⁾ La remisión parcial no ofrece beneficios importantes en la supervivencia, por lo que es necesario un tratamiento intensivo para lograr una remisión completa. ^(4,5)

Desde hace más de cuatro décadas, las antraciclinas (doxorrubicina, daunorrubicina e idarrubicina) se emplean en el tratamiento de los pacientes con LMA; sin embargo, su

efectividad antineoplásica se oscurece por su potencial de cardiotoxicidad, al punto de que las enfermedades cardiovasculares derivadas del efecto cardiotóxico de la quimioterapia se consideran, junto con la aparición de una segunda neoplasia, como las principales causas de muerte en los sobrevivientes.⁽⁶⁾

En la actualidad, el panorama terapéutico de la LMA ha evolucionado rápidamente. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) otorgó diez nuevas aprobaciones para terapias en la LMA, tanto en el contexto inicial como en la recaída y la refractariedad.⁽⁷⁾ Varios de los nuevos agentes fueron aprobados para su uso en subconjuntos clínicos o biológicos específicos, incluso entre pacientes considerados no elegibles para quimioterapia de inducción intensiva estándar.⁽⁷⁾

Ante esta realidad y con la sólida evidencia del efecto cardiotóxico de los fármacos anticancerígenos,^(8,9) los expertos en el campo de la investigación de la cardio-oncología a nivel mundial, están enfocados en desarrollar estrategias que permitan proteger al corazón de la quimioterapia por su alto impacto en la morbilidad y la mortalidad en estos enfermos.⁽¹⁰⁾

El objetivo de este trabajo fue describir los aspectos generales de las alteraciones cardiovasculares derivadas del efecto cardiotóxico de la quimioterapia en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda.

Métodos

Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura mediante las bases de datos PubMed, Scielo, ScienceDirect, Medline y el motor de búsqueda Google Académico. Se utilizaron como referencia artículos publicados principalmente en los últimos cinco años, en inglés y español. Los descriptores utilizados fueron: leucemia mieloide aguda, muerte súbita, cardiotoxicidad.

Desarrollo

El tratamiento inicial de las LMA se denomina inducción a la remisión, que puede ser completa cuando se logran la ausencia de las manifestaciones extramedulares de la leucemia, valores hematológicos normales en sangre periférica y menos del 5 % de blastos en medula ósea.⁽⁴⁾ Para mantener la remisión completa y eliminar los elementos malignos residuales no detectables, se realiza la consolidación, que incluye quimioterapia intensiva y el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) autólogo o alogénico.⁽⁴⁾

La cardiotoxicidad se define como cualquier enfermedad cardiovascular derivada del uso de medicamentos oncohematológicos que afectan al corazón de forma directa mediante un daño a la estructura del corazón o indirecta a través de los estados trombogénicos y las alteraciones hemodinámicas del flujo sanguíneo.⁽¹¹⁾

Según la variable tiempo, el daño miocárdico se clasifica como agudo o subagudo cuando se desarrolla desde el inicio del tratamiento hasta dos semanas después de su término, y como crónico cuando la toxicidad aparece más de un año después de completar la terapia.^(11,12) A su vez, la cardiotoxicidad crónica se divide en dos estados, durante el primer año posterior a la terapia se denomina temprana, y las que ocurren años después de la finalización de la terapia se denominan tardías.⁽¹²⁾ Los efectos secundarios cardiotóxicos pueden ser reversibles si la función cardíaca se restaura al suspender la terapia, e irreversibles que se caracterizan por las lesiones y la pérdida de las células musculares cardíacas.⁽¹³⁾

Los mecanismos de cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia son multifactoriales, entre los que se encuentran, la producción de radicales libres, los defectos en la estructura y función mitocondrial, la alteración en la homeostasis del calcio y el hierro y la alteración en la expresión genética.^(11,12,13)

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la LMA pueden dividirse en dos tipos según el efecto que ejercen sobre el miocardio.⁽¹⁴⁾ La cardiotoxicidad tipo I es aquella en la que

el efecto es dosis dependiente, por lo general es irreversible y la tipo II, el efecto es dosis independiente y de forma habitual reversible.^(14, 15)

Las antraciclinas son los medicamentos representativos del grupo que producen la cardiotoxicidad tipo I.^(13, 14, 15) El tratamiento en la LMA de un paciente menor de 60 años debe ser a expensas de quimioterapia intensiva.⁽⁴⁾ En este contexto, hay nuevos datos que sugieren que las altas dosis de antraciclinas durante 3 días en la inducción están asociadas con la dosis estándar de arabinósido de citosina (Ara-C) durante 7 días. Esto constituye el esquema "3+7", que tiene una mayor probabilidad de lograr mejores resultados, sobre todo un incremento en los índices de remisiones hematológicas más prolongados, no así en la modificación de la supervivencia global de la enfermedad.⁽⁵⁾ En Cuba, desde el año 2012 se incorporaron las altas dosis de daunorubicina al tratamiento de inducción de la LMA no promielocítica en los pacientes adultos menores de 60 años.^(4,5)

La cardiotoxicidad aguda o subaguda por antraciclinas se caracteriza por cambios en el intervalo QT o en la repolarización en el electrocardiograma, arritmias ventriculares o supraventriculares, síndrome coronario agudo, y síndromes tipo pericarditis o miocarditis.⁽¹³⁾ En la forma crónica, el signo más frecuente es la disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo, inicialmente asintomática, que conduce a miocardiopatía congestiva y, en ocasiones, puede causar la muerte.⁽¹³⁾ La toxicidad subclínica se define cuando aparece una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) asintomática superior al 10 % respecto al basal o inferior al 50 %.⁽¹³⁾

La edad avanzada, el aumento de las troponinas y la FEVI disminuida son factores que predisponen al desarrollo de insuficiencia cardíaca en estos pacientes.^(11,12,13)

El mitoxantrone forma parte del esquema de reinducción a la remisión o segunda inducción cuando con la primera no se obtuvo respuesta completa en pacientes con LMA y puede producir toxicidad miocárdica, incluso con insuficiencia cardíaca congestiva potencialmente irreversible y mortal.⁽⁵⁾ Puede aparecer durante el

tratamiento con el fármaco, después de terminar el tratamiento (meses o hasta años) y el riesgo aumenta con la dosis acumulada. Asimismo, pueden aparecer arritmias y miocarditis de forma aguda.^(15, 16)

El CPX-351 es una formulación liposomal de citarabina y daunorrubicina en una proporción molar de 5:1. Está indicado actualmente para pacientes con LMA relacionadas con el tratamiento y cambios mielodisplásicos.⁽⁷⁾ En los ensayos clínicos realizados, se ha observado casos de prolongación del intervalo QT y de disminución de la función cardíaca, pero existe escasa información a más largo plazo.⁽¹⁷⁾

La cardiotoxicidad tipo II se ha documentado en la literatura en las drogas más novedosas en el tratamiento de la LMA.⁽¹⁸⁾ La literatura describe que estas terapias pueden provocar un alargamiento del QT en el electrocardiograma. El QT refleja la duración de la actividad ventricular y su recuperación. Su prolongación se debe a alteraciones en la repolarización y puede asociarse a un tipo de taquicardia ventricular llamada torsade de pointes que puede desembocar en fibrilación ventricular con un desenlace fatal.⁽¹⁸⁾

Dentro de las nuevas drogas aprobadas por la FDA para el tratamiento de la LMA no promielocítica que causan cardiotoxicidad tipo II se encuentran los inhibidores de la tirosina cinasa, como la midostaurina; los inhibidores de la isocitrato deshidrogenasa 1/2 (IDH1/2), como el venetoclax, inhibidor de BCL2; la azacitidina; la terapia dirigida al sistema inmune; los inhibidores de MEK; y las terapias CAR-T.^(18, 19, 20, 21)

El tratamiento de la LMA promielocítica se basa en el uso de trióxido de arsénico (TOA) y ácido transretinoico (ATRA).⁽²²⁾ En el año 2007, el Instituto de Hematología e Inmunología de Cuba (IHI) confeccionó el protocolo LPM-TOA para el tratamiento de la enfermedad, en el que se administra una dosis diaria de TOA desde el momento del diagnóstico hasta la remisión hematológica y, además, se asocian de tres a cuatro dosis de daunorrubicina, en dependencia de la edad del paciente.⁽²³⁾ Con este protocolo de tratamiento actual se logran tasas de respuesta completa elevadas, pero pueden

presentarse complicaciones que afectan la calidad de vida de los enfermos, e incluso, ponen en peligro su vida. Una de las más graves es la cardiotoxicidad, que se manifiesta por alteraciones en la repolarización ventricular o en el intervalo QT del electrocardiograma, arritmias ventriculares y supraventriculares, eventos coronarios agudos, pericarditis y miocarditis.⁽²³⁾

En un estudio realizado por Hernández Padrón C y cols., en el año 2021,⁽²⁴⁾ de la cardiotoxicidad con el protocolo de tratamiento LMP-TOA en el IHI, no se detectaron signos de compromiso cardiovascular, lo que pone de manifiesto que el cuidado en la evaluación cardíaca y el monitoreo de electrolitos sistemáticamente durante la terapia garantiza la curación del enfermo sin secuelas cardiovasculares.

La evaluación cardiovascular adecuada de los pacientes con LMA es determinante para su evolución y pronóstico. Es de vital importancia un enfoque multidisciplinario e integral para evaluar el riesgo de cada paciente, prevenir o minimizar el daño cardíaco y monitorear la función ventricular durante y después de la terapia.⁽²⁵⁾ La afectación de la función cardíaca es una de las variables que pueden limitar el tratamiento oncológico, ya que contribuye a la morbilidad y la mortalidad de la población expuesta.⁽²⁶⁾

La cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia en los pacientes con cáncer, entre los que se encuentra la LMA, se define como la reducción absoluta de la FEVI $> 10\%$ respecto al valor basal que alcanza un valor inferior del 53% , considerado este valor como límite inferior de la normalidad,⁽²⁷⁾ ya sea asintomática o acompañada de síntomas de insuficiencia cardíaca, lo que implica un peor pronóstico; además de la disminución del *strain longitudinal global* (SLG) $> 15\%$ en relación con el basal.⁽²⁸⁾

Las nuevas guías de consenso de la Sociedad Española de Cardiología en colaboración con la Asociación Europea de Hematología (EHA), la Sociedad Europea para Terapéutica de Radiología y Oncología (ESTRO) y la Sociedad Internacional de Cardio-oncología (IC-OS), definen la terapia del cáncer relacionada con la toxicidad cardiovascular con sus siglas internacionales en inglés (CTR-CVT), como: reducción de la FEVI y del SLG en

relación con las cifras de inicio, más un incremento o no de los biomarcadores cardíacos (troponinas y péptidos natriuréticos) y se clasifican en ligera, moderada y grave.⁽²⁹⁾

El conocimiento de la cardiotoxicidad de las drogas utilizadas en el tratamiento de la LMA en adultos permite estratificar el riesgo cardiovascular y prevenir la muerte súbita en estos enfermos, de forma interdisciplinaria entre cardiólogos y hematólogos, lo que contribuye a una mayor sobrevida en estos pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR. Diagnosis and Management of AML in Adults: 2022 ELN Recommendations from an International Expert Panel. Blood. 2022. 7: blood.2022016867. Disponible en <https://ashpublications.org/blood/articlepdf/doi/10.1182/blood.2022016867/1906555/blood.2022016867.pdf>
2. Liesveld JL, Lichtman MA. Acute Myelogenous Leukemia. In: William's Hematology. 10th ed. New York: McGraw-Hill. 2021. p.2845-3017.
3. Ahmadmehrabi K, Haque AR, Aleem A, Griffiths EA, Roloff GW. Terapias dirigidas para el panorama molecular en evolución de la leucemia mieloide aguda. Cánceres (Basilea). 2021; 13(18):4646. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers13184646>.
4. Quintero Y, Hernández C, Romero A, Concepción Y, Macia I, Llerena D et al. Incorporación de las altas dosis de antraciclina en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda del adulto. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2019 [acceso 18/12/2019]; 35(1):[aprox. o p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/942>
5. Quintero Y, Concepción Y, Hernández C, Romero A, Macia I, Lam RM. Supervivencia de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda no promielocítica tratados con altas dosis de antraciclinas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2020;

36(1):e1105. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892020000100006&lng=es.

6. López-Fernández T, Martín A, Santaballa A, Montero A, García R, Mazón P, et al. Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice, Position Paper and Recommendations. Rev Esp Cardiol. 2017; 70:474-86. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.12.041>.
7. Kayser S, Levis MJ. Updates on targeted therapies for acute myeloid leukaemia. Br J Haematol. 2022; 196(2):316-328. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.17746>.
8. Boer RA de, Meijers CM, Meer P van der, Veldhuise DJ van der. Cancer and heart disease: associations and relations. Eur J Heart Fail. 2019; 21(12):1515-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1539>
9. Hameau R, Luigi G, Garrido M, Guzmán AM, Retamal I, Vacarezza MJ, et al. Cardiotoxicidad inducida por tratamientos oncológicos. Fundamentos para la implementación de equipos de Cardio-Oncología. Rev Méd Chile. 2018; 146(1):68-77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872018000100068>
10. Bertero E, Robusto F, Rulli E, D'Ettorre A, Bisceglia L, Staszewsky L, et al. Cancer Incidence and Mortality According to Pre-Existing Heart Failure in a Community-Based Cohort. JACC CardioOncol. 2022; 4(1):98-109. Disponible en : <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.007>
11. Velázquez CA, Gonzales M, Berrouet MC, Jaramillo N. Cardiotoxicidad Inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. Rev Colomb Cardiol. 2016; 23(2):104-111. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2015.10.002>
12. Selvaraj S, Bhatt DL, Claggett B, Djousseé L, Shah SJ, Chen J, et al. Lack of association between heart failure and incident cancer. J Am Coll Cardiol. 2018; 71(14):1501-10. Disponible en : <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.069>

13. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of anthracyclines. *Front Cardiovasc Med.* 2020; 18(7):26. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2020.00026>
14. López T, Martín A, Santaballa A, Montero LA, Gracia R, Monzón P, et al. Cardioncología en la práctica clínica. Documento de Consenso y Recomendaciones. *Rev. Español Cardiol.* 2017; 70(6):474-86. Disponible en :
<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.12.021>
15. Gómez A, Parma G, Soto E, Torighelli R, Amarillo D, Boada M, et al. Recomendaciones para el manejo de la Cardiotoxicidad relacionada con el tratamiento del Cáncer. *Rev. Urug Cardiol.* Primera parte. 2021; 36(1):e36107. Disponible en: <https://doi.org/10.29277/cardio.36.1.7>
16. Koutsoukis A, Ntalianis A, Repasos E, Kastritis E, Dimopoulos M, Paraskevaidis I. Cardio-Oncology: A Focus on Cardiotoxicity. *Eur Cardiol.* 2018; 13(1):64-9. Disponible en: <https://doi.org/10.15420/ecr.2017:17:2>
17. Schwartz B, Schou M, Gislason GH, Køber L, Torp-Pedersen C, Andersson C. Prevalence and incidence of various cancer subtypes in patients with heart failure vs matched controls. *Int J Cardiol.* 2021; 326:144. Disponible en:
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.10.072>
18. Tini G, Bertero E, Signori A, Sormani MP, Maack C, De Boer R, et al. Cancer Mortality in Trials of Heart Failure with Reduced Ejection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Association.* 2020; 9(18):e016309. Disponible en:
<https://doi.org/10.1161/JAHA.119.016309>
19. Larson RA, Mandrekar SJ, Huebner LJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, et al. Midostaurin reduces relapse in FLT3-mutant acute myeloid leukemia: the Alliance CALGB 10603/RATIFY trial. *Leukemia.* 2021. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01179-4>.

20. Schlenk RF, Weber D, Fiedler W, Salih HR, Wulf G, Salwender H, et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD. *Blood*. 2019; 133(8):840-51. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-869453>.
21. Roloff GW, Odenike O, Bajel A, Wei AH, Foley N, Uy GL. Contemporary Approach to Acute Myeloid Leukemia Therapy in 2022. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022; 42:1-16. doi: https://doi.org/10.1200/EDBK_349605.
22. Islam AKMM, Ali M, Anis MAA, Aziz AM, Siddika SS, Haque S, et al. Treatment Outcome of Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia by All-Trans Retinoic Acid Followed by Arsenic Tri-Oxide. *Haematol J Bangladesh*. 2018; 2(1):3-7. Doi: <https://doi.org/10.37545/haematoljbd201810>
23. Hernández Padrón C, Machín García S, Gómez Carril M, Ramón Rodríguez L, Losada Buchillón R, Agramonte Llanes O, et al. Uso del trióxido de arsénico en el tratamiento de la leucemia promielocítica en recaída *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2007 [acceso 28/01/2020]; 23(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892007000100009&lng=es.
24. Hernández Padrón C, LembeMangobo Echavarría –Poimiro S, Quintero Sierra Y, Macia-Pérez I, Romero –González A. Evaluación cardiovascular en pacientes con leucemia promielocítica tratados con el protocolo LMP-TOA. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2021 [acceso 18/12/2019]; 37(1) Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1249>
25. López T, Martín A, Santaballa A, Montero LA, Gracia R, Monzón P, et al. Cardioncología en la práctica clínica. Documento de Consenso y Recomendaciones. *Rev. Español Cardiol*. 2017; 70(6):474-86. doi: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.12.021>.

26. Gómez A, Parma G, Soto E, Torighelli R, Amarillo D, Boada M, et al.
Recomendaciones para el manejo de la Cardiotoxicidad relacionada con el
tratamiento del Cáncer. Rev. Urug Cardiol. Primera parte. 2021; 36(1):e36107.
Disponible en: <https://doi.org/10.29277/cardio.36.1.7>
27. Soto E, Torighelli R, Gómez A, Amarillo D, Boada M, Ferrero L, et al.
Recomendaciones para el manejo de la cardiotoxicidad relacionada con el
tratamiento del cáncer, segunda parte. Rev Urug Cardiol. 2021; 36(3):e401. doi:
<https://doi.org/10.29277/cardio.36.3.7>
28. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors
and cardiovascular toxicity. Lancet Oncol. 2018; 19(9):e447-e58. doi:
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30457-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30457-1)
29. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et
al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the
European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic
Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society
(IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of
Cardiology (ESC). European Heart J. 2022; 43(41):4229-361. doi:
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>