



# Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



## Tinjauan Pustaka

### EFEK SAMPING RADIASI PADA JANTUNG

Ngakan Putu Daksa Ganapati, H.M. Djakarta

Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

## Abstrak / Abstract

### Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima Desember 2015
- Disetujui Desember 2015

Alamat Korespondensi:

dr. Ngakan Putu Daksa Ganapati

E-mail: putudaksa@gmail.com

Angka kejadian penyakit jantung yang diakibatkan radiasi, semakin meningkat dalam beberapa dekade terakhir, dikarenakan semakin meningkatnya angka kesintasan penderita keganasan pada daerah dada yang mendapat terapi radiasi. Jantung dahulu sempat dikatakan sebagai organ yang relatif resisten terhadap radiasi, namun saat ini dapat dijelaskan bahwa kerusakan pembuluh darah dan fibrosis merupakan mekanisme utama kerusakan jantung akibat radiasi. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengetahui patofisiologi, faktor-faktor yang mempengaruhi, serta upaya untuk mencegah atau mengurangi angka kejadian gangguan jantung akibat radiasi. Salah satunya dengan menerapkan prinsip radioterapi, yaitu memberikan dosis sebesar-besarnya pada jaringan tumor, dengan memberikan dosis radiasi sekecil-kecilnya pada jaringan sehat.

**Kata kunci :** jantung, radiasi, kardiotoxsisitas, penyakit jantung akibat radiasi, kerusakan pembuluh darah, fibrosis, prinsip radioterapi

*The incidence of radiation-induced heart disease is increasing over the past decades due to the improvement in overall survival of patient with thoracic region malignancy. In the past, heart was formerly regarded as radioresistant organ. However, recent studies show that radiation-induced vascular injury and fibrosis are predominant underlying mechanism of radiation-induced cardiac damage. Various studies have been conducted to determine its pathophysiology and risk factors, as well as strategies to prevent or reduce the incidence. One of them is application of radiotherapy principle, by delivering dose as high as possible to tumour, while maintaining dose as low as possible to healthy tissue.*

**Keyword:** heart, irradiation, cardiotoxicities, radiation induced heart disease, vascular injury, fibrosis, principles of radiotherapy

Hak Cipta ©2016 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

## Pendahuluan

Radiasi sebagai salah satu modalitas terapi pada penatalaksanaan penyakit keganasan telah lama digunakan pada dunia medis. Radiasi pada penyakit keganasan di daerah dada meningkatkan *disease-specific survival* secara signifikan pada penderita kanker payudara stadium awal, penyakit Hodgkin, dan pada beberapa keganasan lain yang melibatkan daerah dada. Namun hal tersebut ternyata diikuti oleh gangguan kardiovaskular yang diinduksi oleh radiasi.<sup>1</sup>

Penyakit jantung yang disebabkan radiasi atau *Radiation Induced Heart Disease* (RIHD) adalah istilah yang menunjukkan keadaan klinis dan kondisi patologis

cedera pada jantung dan pembuluh besar yang dihasilkan dari terapi radiasi pada penyakit keganasan. Beberapa penelitian menunjukkan penderita yang mendapatkan terapi radiasi pada daerah dada risiko untuk terjadinya penyakit arteri koroner, gangguan jantung kongestif, penyakit jantung katup, penyakit pada perikardium, dan *sudden death* cenderung meningkat. Efek lanjut dapat dilihat 3-29 tahun pasca terapi, biasanya muncul pada dekade ke-2 dan ke-3 pasca terapi.<sup>2,3</sup>

## Anatomi jantung

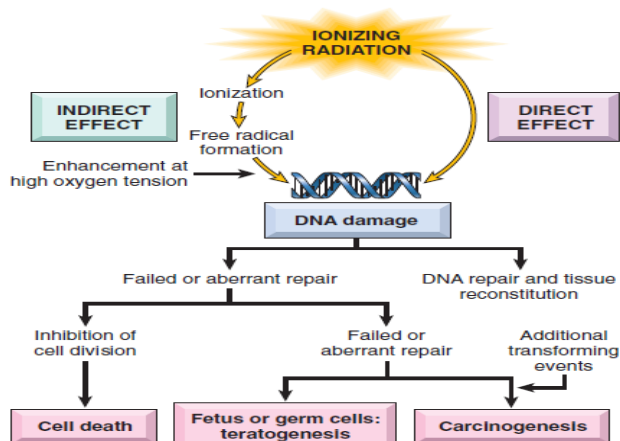
Jantung terletak pada rongga dada di atas diafragma pada mediastinum. Jantung terletak pada kantung

fibroserous yang disebut perikardium. Jantung juga terdiri dari tiga lapisan yaitu lapisan terluar disebut epikardium yang juga merupakan perikardium viseral. Epikardium terdiri dari lapisan luar skuamosa dan lapisan dalam jaringan ikat longgar. Lapisan tengah merupakan lapisan inti dari jantung terdiri dari tiga lapisan otot-otot jantung disebut miokardium, yang mengelilingi jantung disekitar dinding jantung, terutama terlihat dominan pada ventrikel kiri. Miokardium terdiri dari sel-sel kardiomyosit (beserta sel-sel satelitnya), dan juga mengandung struktur penting seperti *excitable nodal tissue* dan sistem konduksi. Selanjutnya adalah lapisan terdalam yang mengandung endotel yang disebut *endocardium*. Jantung terdiri dari 4 ruang, yaitu 2 atrium (atrium kanan dan atrium kiri) serta 2 ventrikel (ventrikel kanan dan ventrikel kiri).<sup>4</sup>

Jantung mendapat pendarahan dari arteri koroner kiri dan arteri koroner kanan. Arteri koroner kiri berasal dari sinus aorta kiri (yang terletak di atas katup aorta). Arteri koroner kiri kemudian bercabang menjadi *Left Anterior Descending Artery (LAD)* dan *Left Circumflex (LCx)*. *LAD* kemudian beranastomosis dengan cabang dari arteri koroner kanan yaitu *Posterior Descending Artery (PDA)*.<sup>4</sup>

### Kerusakan pada tingkat sel

Secara garis besar, efek radiasi pada sel dan jaringan dibagi menjadi 2, yaitu efek langsung dan efek tidak langsung, seperti yang dijelaskan pada gambar 1.



Gambar 1. Mekanisme efek radiasi pada tingkat sel.<sup>5</sup>

Pada gambar diatas terlihat bahwa radiasi mengakibatkan terjadinya kerusakan DNA baik melalui efek langsung maupun tak langsung. Sel-sel yang mengalami kerusakan akan diperbaiki, dengan kemungkinan

perbaikan tersebut berhasil atau gagal. Kegagalan dalam mekanisme perbaikan sel dapat berujung kepada proses apoptosis atau kematian sel yang terprogram, atau pembentukan sel-sel yang abnormal serta terjadinya proses karsinogenesis.<sup>5-6</sup> Sensitivitas sel terhadap radiasi dapat dipengaruhi oleh tingkat proliferasi sel itu sendiri. Berdasarkan hukum Bergonie dan Tribondeau, semakin tinggi tingkat proliferasi sel, semakin besar kemungkinan untuk sensitif terhadap radiasi.<sup>1</sup> Pada miokardium jantung orang dewasa, ditemukan bahwa sebagian besar dari kardiomyosit tidak berproliferasi, hanya sel-sel satelit yang berproliferasi hanya jika diperlukan. Pandangan ini didukung oleh observasi klinis yang menunjukkan tidak ditemukannya regenerasi miokardium yang signifikan pada penyakit atau cedera yang mengakibatkan kehilangan kardiomyosit. Terlebih lagi sangat jarang ditemukannya tumor miokardium primer pada orang dewasa.<sup>7</sup> Hal ini menunjukkan bahwa pada tingkat selular sel-sel otot jantung bersifat relatif tidak sensitif terhadap radiasi.

### Kerusakan pada tingkat jaringan

Pada tingkat jaringan, efek radiasi dapat bermanifestasi dalam efek akut maupun efek kronis. Batasan waktu untuk membedakan efek akut dan efek kronis ditetapkan 90 hari dari dimulainya terapi radiasi. Efek akut sering ditemukan pada jaringan dengan aktivitas proliferasi tinggi. Gejala akut didasari adanya gangguan pada produksi sel akibat radiasi, untuk mengkompensasi kehilangan sel.<sup>8</sup>

Efek kronis akibat radiasi dapat terjadi pada hampir semua organ. Berbeda dengan mekanisme pada efek akut, patogenesis pada efek kronis lebih kompleks. Proses lebih banyak terjadi pada sel-sel parenkim, berupa inaktivasi sel-sel parenkim dari organ tersebut, namun dapat juga terjadi pada sel-sel fibroblast jaringan ikat dan sel-sel endotelial pada pembuluh darah kecil dan kapiler.<sup>8</sup>

Kematian sel-sel endotelial, oleh apoptosis atau kematian mitosis disebabkan oleh radiasi, dikarenakan menyebabkan perubahan dari fungsi sel-sel endotelial. Secara reguler sering terlihat vakuolisasi dan *detachment* dari sel endotelial. Terdapat juga transudasi dari komponen serum ke dinding pembuluh darah dan terlihat edema subendotelial serta oklusi dari kapiler-kapiler dan pembentukan trombus.<sup>8</sup>

Lain halnya dengan fibroblast, secara fisiologis terdapat keseimbangan antara fibroblas dan fibrosit. Radiasi akan meningkatkan stimulasi proses differensiasi dari fibroblast menjadi fibrosit, dengan akibat peningkatan pembentukan dan deposisi kolagen, yang akan mempengaruhi fungsi dari organ. Proses ini dipengaruhi oleh pembentukan dan pelepasan *Transforming Growth Factor- $\beta$*  (*TGF- $\beta$* ) dari berbagai populasi sel, yang akan memicu diferensiasi fibroblas.<sup>8</sup>

### Gambaran umum efek radiasi pada jantung

Pada jantung, paparan pada dosis rendah dapat terlihat sebagai perubahan yang *reversible* pada gambaran elektrokardiogram (EKG). Pada dosis yang tinggi, perubahan secara morfologi dapat terlihat. Manifestasi akut pada umumnya adalah perikarditis dengan berbagai tingkatannya, dimana akan timbul ketika sebagian besar jantung (dalam hal ini perikardium) terpapar pada dosis > 40 Gy<sup>10</sup>. Pada manifestasi kronis juga didapatkan adalah fibrosis dari miokardium, yang menyebabkan kardiomiopati.<sup>9</sup>

Penyakit jantung yang disebabkan radiasi atau *Radiation Induced Heart Disease* (RIHD) adalah istilah yang menunjukkan keadaan klinis dan kondisi patologis cedera pada jantung dan pembuluh besar yang dihasilkan dari terapi radiasi pada penyakit keganasan. Fenomena ini sebagian besar didapatkan pada penerapan terapi radiasi pada penyakit limfoma Hodgkin dan kanker payudara tetapi mungkin dapat terjadi pada setiap terapi radiasi pada daerah dada, seperti kanker paru-paru, kanker esofagus, dan timoma.<sup>9</sup> Patofisiologi utama pada RIHD termasuk diantaranya adalah peradangan dan fibrosis.<sup>10-11</sup> Semua struktur anatomi pada jantung bisa terpengaruh efek dari radiasi. Kelainan yang dapat ditemukan, antara lain :

#### 1. Kelainan pada perikardium

Sekitar 70 - 90% penderita yang mendapatkan paparan radiasi pada daerah mediastinal kemungkinan menunjukkan adanya gangguan pada perikardium.<sup>9</sup> Pada pemeriksaan patologi pada jantung penderita muda dengan usia 15-33 tahun yang mendapat paparan radiasi > 35 Gy, ditemukan 15 dari 16 orang mengalami penebalan pada perikardium, dengan 5 diantaranya mengalami tamponade perikardium.<sup>12</sup> Dalam penelitian lain, ditemukan sekitar 40% penderita limfoma Hodgkin yang mendapat terapi radiasi mengalami gejala perikarditis secara klinis.<sup>10</sup>

Cedera pada perikardium dapat sebagai cedera akut dan cedera lanjut, akibat dari proses inflamasi dan deposisi fibrin awal. Cedera awal pada perikardium berupa perikarditis dengan atau tanpa disertai efusi sebagai akibat kerusakan pada lapisan mikrovaskular yang berlanjut pada episode iskemia yang berulang maupun kerusakan pada lapisan mesoteliumnya. Pada perikardium yang terkena radiasi, ditemukan juga pembuluh darah baru yang berkelok-kelok dan bersifat permeabel, meningkatkan kemungkinan iskemia lanjutan dan fibrosis lanjut. Adanya fibrosis pada pembuluh darah vena dan pembuluh limfatik pada jantung, mengurangi kemampuan untuk mengeluarkan cairan ekstra selular, berakhir pada adanya akumulasi dari eksudat yang kaya akan fibrin.<sup>13</sup>

Sekitar 20% penderita yang mengalami fibrosis lanjut yang signifikan, pada awalnya akan mengalami efusi. Eksudat yang kaya akan fibrin mengakibatkan terjadinya fibrosis jangka panjang pada perikardium. Jaringan adipose normal pada perikardium juga digantikan oleh kolagen dan fibrin. Peningkatan kolagen tipe 1 pada perikardium akan mengurangi kemampuan diastolik dari ventrikel, dan menyebabkan penebalan sebesar 1-7 mm pada keadaan yang lebih berat. Perubahan-perubahan ini akan dapat menjadi beberapa penyakit pada perikardium seperti perikarditis akut maupun kronis, perikarditis, dan kemungkinan perikarditis restriktif yang berat, yang berakhir pada keadaan tamponade. Pada penelitian Veinot, penderita yang ditemukan mengalami gejala restriksi yang signifikan setelah 18 bulan paparan, menunjukkan periode laten yang cukup panjang pascapaparan.<sup>9</sup>

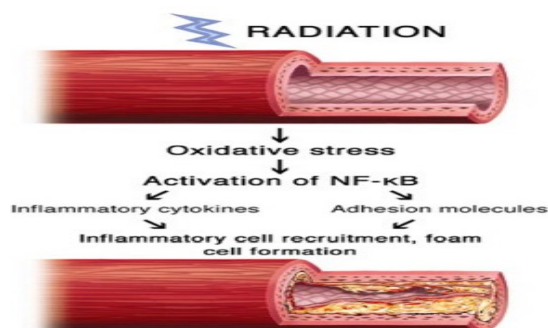
#### 2. Kelainan pada miokardium

Efek radiasi dalam miokardium ditandai dengan fibrosis, baik yang berupa potongan-potongan kecil maupun fibrosis yang luas atau difus. Fibrosis terdiri dari jaringan serat kolagen yang memisahkan kardiomyosit. Suatu fibrosis pada miokardium, merujuk pada model kelinci putih di Selandia Baru, disebabkan oleh cedera pada sel-sel endotel dari kapiler miokardium, atau suatu mikroangiopati.<sup>9</sup>

Pada mikroskop cahaya, cedera sel endotel bermanifestasi sebagai pembengkakan sel, trombosis mikrovaskuler, atau kerusakan mikrovaskuler, yang pada akhirnya semua menyebabkan obstruksi atau penghancuran jaringan mikrovaskular dari miokardium. Kapasitas proliferasi sel-sel endotel yang tersisa tidak cukup

untuk memperbaiki kerusakan jaringan mikrovaskuler, dan akan mengarah pada iskemia dari miosit, yang selanjutnya digantikan oleh jaringan fibrosis. Pada tahap akhir dari degenerasi miosit, sebagian besar dinding ventrikel mungkin sudah digantikan oleh jaringan fibrosa. Pada sebuah studi oleh Fajardo dan Stewart ditemukan juga kepadatan kapiler yang berkurang pada 100 hari pascapaparan radiasi.<sup>9</sup> Semua bukti-bukti tersebut, menyimpulkan cedera jaringan kapiler akibat radiasi sebagai penyebab yang mendasari degenerasi miokard iskemik, yang dapat berakhir pada keadaan gagal jantung dan kardiomiopati setelah paparan radiasi pada jantung sebagai efek lanjut radiasi.

Beberapa molekul-molekul pro-inflamasi telah dilaporkan diregulasi ketika terdapat paparan radiasi pada sel-sel endotel.<sup>13</sup> *E-selektin*, molekul adhesi sel endotel, diregulasi dalam 6 jam di paru-paru tikus setelah paparan radiasi 2 Gy.<sup>14</sup> Proses ini melibatkan aktivasi Faktor inti-Kappa B (NF- $\kappa$ B) seperti terlihat pada gambar 2. Dalam pembuluh darah yang lebih besar, *P-selektin*, faktor proinflamasi awal lain, juga meningkat. Molekul adesi interselular (ICAM-1), yang merupakan mediator penting dari sel, yang diregulasi pada 2-7 hari setelah *Total Body Irradiation* sebesar 8 Gy pada tikus dan temuan ini juga telah dikaitkan dengan aktivasi NF- $\kappa$ B. Molekul adesi PECAM-1 (CD 31), yang terlibat dalam transmigrasi leukosit, telah terbukti diregulasi 3 hari setelah radiasi pada sel endotel secara *in vitro*.<sup>15-16</sup> Peristiwa-peristiwa pro-inflamasi ini menunjukkan korelasi secara molekular pada perubahan radiasi awal yang diamati pada pembuluh-pembuluh darah kecil dari miokardium.



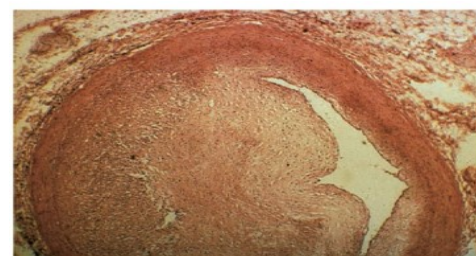
Gambar 2. Peran NF- $\kappa$ B pada kerusakan vascular akibat radiasi.<sup>9</sup>

Peningkatan regulasi sitokin-sitokin juga telah diamati setelah paparan radiasi pada sel endotel. Interleukin-8 (IL-8), yang merupakan kemoatraktan untuk leukosit

dan menginduksi proliferasi sel endotel, juga diregulasi, seperti halnya IL-6.<sup>16</sup> Pada proliferasi sel, kerusakan radiasi ditunjukkan sebagai akibat kematian mitosis dari sel endotel.<sup>10</sup> Selain itu, apoptosis dari sel endotel telah diamati setelah radiasi secara *in vivo*.<sup>16</sup> Sitokin lain terbukti terlibat adalah Tumor necrosis factor (TNF), IL-1, IL-18, faktor kemotaktik monosit, *Platelet-derived growth factor* (PDGF) dan *Transforming growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ).<sup>10</sup> Lebih lanjut, terdapat bukti efek protrombotik dari radiasi. Peningkatan faktor von Willebrand (vWF) telah diamati pada kapiler dan arteri-arteri dari beberapa spesies, dalam jangka waktu dari 5 jam sampai 16 bulan pasca radiasi. Aktivasi berikutnya dari sistem koagulasi menyebabkan penempelan dari platelet dan terbentuknya trombus melalui deposisi fibrin.<sup>9</sup>

### 3. Kelainan pada arteri koroner

Penyakit arteri koroner telah dikaitkan dengan terapi radiasi terutama pada kanker payudara dan limfoma Hodgkin. Pada intinya, secara morfologi penyakit arteri koroner akibat radiasi tidak berbeda dari penyakit arteri koroner akibat dari aterosklerosis oleh penyebab lain. Temuan karakteristik proliferasi miofibroblast pada tunika intima dan plak aterosklerotik oleh lipid yang mengandung makrofag juga terlihat.<sup>4,9</sup> Pada gambar dibawah dapat dilihat gambaran fibrosis pada arteri koroner pascaradiasi pada daerah dada. Dalam proses ini terdapat penyempitan dari lumen pembuluh dan kemungkinan fissure pada plak, yang menyebabkan trombosis. Namun, ada temuan peningkatan deplesi dari sel-sel otot polos pada tunika media dan perubahan fibrotik yang lebih luas pada tunika media serta pada adventitia, dibandingkan dengan penyakit arteri koroner pada keadaan non-radiasi.<sup>9</sup>



Gambar 3. Gambaran fibrosis pada *left ascending artery* pasca radiasi dinding dada kiri.<sup>9</sup>

### 4. Aterosklerosis

Beberapa peristiwa dari aterosklerosis dapat dipicu oleh radioterapi dan percepatan rangkaian peristiwa ini oleh radiasi juga dapat dipertimbangkan. Telah

disimpulkan bahwa aterosklerosis adalah suatu proses monoklonal (seperti kanker), dimulai dengan mutasi sel tunggal, diprakarsai oleh faktor eksogen, misalnya radiasi, memberikan penjelasan yang mungkin pada peningkatan risiko kejadian kardiovaskular bahkan pada radiasi dosis rendah. Di sisi lain, sel-sel otot polos pada manusia tampaknya berasal dari asal monoklonal, menunjukkan perluasan klon yang sudah ada secara alami lebih dari peristiwa mutasi akibat radiasi. Fenomena lain yang menghubungkan kerusakan akibat radiasi pada kejadian aterosklerosis adalah ketidakstabilan gen, yang ditampilkan pada kedua kondisi tersebut, kemungkinan menunjukkan mekanisme patogenik yang umum.

Penelitian oleh Halle *et al.*, yang melakukan biopsi arteri dari 13 pasien yang menjalani bedah rekonstruksi untuk kanker kepala dan leher. Biopsi didapatkan dari pembuluh darah daerah servikalis yang terkena radiasi dan dari arteri yang tidak mendapat radiasi. Dosis radiasi rata-rata 60 Gy dan waktu rata-rata dari radiasi ke biopsi adalah 30 minggu (berkisar 4-500 minggu). Analisis gen menunjukkan ekspresi yang meningkat pada gen yang terkait dengan angiogenesis, koagulasi, dan peradangan ketika dibandingkan antara arteri yang terkena radiasi dengan arteri yang tidak terkena radiasi. Mayoritas dari gen-gen ini terkait dengan jalur sinyal NF-kB dan disregulasi bahkan hingga beberapa tahun pascaradiasi, yang menunjukkan peradangan berkelanjutan, sehingga mungkin menyebabkan aterosklerosis.<sup>17</sup>

Stewart *et al.* meneliti tikus dengan apolipoprotein-negatif, diberikan radiasi dengan dosis tunggal 14 Gy pada arteri karotis dan diikuti perkembangan plak aterosklerotik sampai 34 minggu. Onset dari plak ditemukan lebih awal dan tingkat pertumbuhan plak lebih cepat pada arteri karotis yang diberikan radiasi dibandingkan dengan pada arteri yang tidak diberikan radiasi. Secara histologis, pada arteri karotid menunjukkan tanda-tanda ketidakstabilan plak seperti perdarahan intraplak atau akumulasi makrofag. Stewart menyimpulkan bahwa radiasi pada hewan tersebut mengakibatkan peradangan kronis, mendukung terbentuknya plak yang lebih rapuh.<sup>16</sup>

### 5. Kelainan pada katup jantung

Kelainan pada katup bukanlah suatu kelainan karakteristik pada jantung akibat paparan radiasi jika dibandingkan dengan perubahan yang terjadi pada miokardium dan pembuluh darah koroner. Gambaran fibrotik pada

katup biasanya tidak terkait kerusakan mikrovaskular sebagaimana halnya bahwa katup jantung bersifat *avascular*. Kerusakan katup yang terjadi terkait pada kelainan miokardium yang telah terjadi sebelumnya.<sup>3,17</sup>

### 6. Gangguan konduksi jantung

Abnormalitas sistem konduksi bukan merupakan kelainan jantung yang sering dilaporkan dengan kaitannya terhadap paparan radiasi. Aritmia dapat disebabkan oleh kerusakan mikrovaskular, menyebabkan abnormalitas konduksi pada kardiomyosit atau menyebabkan kerusakan secara langsung pada struktur penting seperti *sinoatrial nodes* atau *atrio-ventrikular nodes*. Yang berakibat adanya suatu bradikardia *AV-node* atau semua tipe dari blok jantung, termasuk blok jantung total.<sup>3</sup>

Fibrosis pada dinding ventrikel kiri dikaitkan dengan peningkatan fokus ektopi pada ventrikel. Pada laporan mengenai 6 penderita yang mendapat radiasi pada daerah dada, semuanya menunjukkan blok AV komplik yang membutuhkan pemasangan *pacemaker* permanen. Dari 6 penderita, 5 orang mengalami *Complete Right Bundle Branch Block* atau *Alternating Right Bundle Branch Block*. Dengan rata-rata dosis yang didapat 52 Gy. Pada para penderita ini juga ditemukan kelainan lain, seperti fibrosis miokardia, penyakit pada perikardium, dan penyakit arteri koroner.<sup>4</sup>

Pada penelitian terhadap hampir 200 penderita kanker payudara, didapatkan adanya gangguan konduksi secara signifikan pada 6 bulan dan 10 tahun pasca terapi radiasi. Sembilan belas persen pasien menderita gangguan irama jantung sebelum terapi, yang meningkat mencapai 45% pada 6 bulan dan 10 tahun pascaterapi. Kelainan yang sering terlihat pada penderita kanker payudara kiri 6 bulan pascaterapi adalah abnormalitas gelombang T. Pada 10 bulan pascaterapi, lebih sedikit ditemukan abnormalitas gelombang T, namun terdapat peningkatan *ST Depression*.<sup>4</sup>

### Faktor-faktor lain yang mempengaruhi

1. Pemberian kemoterapi dan/atau terapi target  
Antrasikilin merupakan salah satu contoh obat kemoterapi yang memiliki efek samping kardiotoxistas. Kejadian kardiomiopati meningkat secara signifikan pada penderita yang mendapat dosis lebih dari 550 mg/m<sup>2</sup>.<sup>18-19</sup>

Golongan kemoterapi lain yang banyak digunakan adalah agen alkilating, yang pertama kali digunakan sebagai terapi leukemia. *Cyclophosphamide* secara relatif dapat ditoleransi dalam dosis rendah. Pemberian cisplatin lewat infus bisa menimbulkan sindrom klinis akut seperti nyeri dada, palpitasi, dan terkadang peningkatan enzim jantung yang menunjukkan infark miokard. Pemberian cisplatin bersamaan dengan *Cyclophosphamide* dapat menyebabkan gagal jantung pada pasien dengan usia lanjut atau yang sudah pernah mendapat radiasi pada daerah mediastinal sebelumnya.<sup>19</sup>

Efek kardiotoxik dari kemoterapi yang termasuk golongan antimetabolit seperti 5-fluorouracil (5-FU) adalah sindrom iskemia, dengan gejala klinis yang bervariasi dari angina pectoris sampai infark miokard akut. Iskemia biasanya bersifat reversibel dengan penghentian pemberian cisplatin dan pemberian obat-obatan anti iskemia. Adanya penyakit arteri koroner sebelumnya, meningkatkan kemungkinan dari 1,1% menjadi 4,5%.<sup>20</sup>

Terapi target (antibodi monoklonal) juga dilaporkan memiliki efek kardiotoxik. Laporan yang menunjukkan disfungsi jantung dan gagal jantung kongestif pada pemberian trastuzumab, lebih tinggi dari perkiraan terutama pada pemberian yang bersamaan dengan kemoterapi lain yang mempunyai sifat kardiotoxik. Pemberian trastuzumab saja mempunyai risiko 2% untuk terjadinya keadaan disfungsi jantung, dan meningkat menjadi 16% jika dikombinasikan dengan antrasiklin dan *cyclophosphamide*.<sup>21</sup>

## 2. Penyakit sistemik lain dan kebiasaan merokok

Pada penderita kanker payudara, studi multi institusi menyebutkan bahwa kebiasaan merokok dan terapi radiasi meningkatkan risiko terjadinya infark miokard yang fatal (HR = 3.04 vs tidak merokok/tanpa terapi radiasi). Keadaan serupa juga didapatkan pada hipertensi dan radiasi pada penderita kanker payudara kiri untuk dapat menyebabkan terjadinya penyakit arteri koroner (HR = 11.4 vs Radiasi pada kanker payudara kanan tanpa disertai hipertensi). Pengaruh usia tampaknya belum terlalu jelas, namun beberapa studi menunjukkan kecenderungan kejadian infark miokard pasca radiasi pada usia > 60 tahun jika dibandingkan usia < 50 tahun atau < 60 tahun.<sup>21</sup>

Pada penderita limfoma Hodgkin pascaradiasi dengan faktor risiko lain (seperti usia lanjut, obesitas,

hipertensi, riwayat penyakit jantung pada keluarga, kadar lipoprotein yang abnormal, dan kebiasaan merokok) meningkatkan risiko untuk terjadinya morbiditas pada jantung.<sup>21</sup>

## Kejadian gangguan jantung pada terapi radiasi

Berdasarkan perhitungan toleransi jaringan sehat oleh *Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic* (QUANTEC), dosis radiasi yang mengenai jantung diusahakan serendah mungkin (*As Low Reasonably Achievable/ ALARA*). Pada kasus kanker payudara, batasan untuk jantung ditetapkan pada V25<10%, dengan *Toxicity Rate* <1% (pada fraksi 1,8-2 Gy), sedangkan batasan untuk jaringan perikardium dengan rata-rata dosis < 27 Gy atau V30 < 46%, dengan *toxicity rate* 15 % (*end pointnya* adalah perikarditis).<sup>21</sup>

Sampai saat ini belum ada suatu panduan yang mewajibkan adanya pemeriksaan kardiovaskular lengkap pada penderita-penderita yang akan menjalani terapi radiasi pada daerah dada. Namun, *European Society of Cardiology* mengelompokkan beberapa faktor risiko untuk terjadinya *Radiation Induced Heart Disease*, yang dapat dilihat pada tabel 1.<sup>22</sup>

Tabel 1. Faktor risiko *radiation-induced heart disease*.<sup>22</sup>

Faktor risiko
Radiasi pada dinding dada kiri atau depan
Dosis kumulatif besar (>30 Gy)
Pasien usia muda (<50 tahun)
Tumor dekat jantung
<i>Shielding</i> inadeguat
Kemoterapi konkomitan (antrasiklin)
Risiko penyakit kardiovaskular (diabetes mellitus, merokok, berat badan berlebih, hipertensi, hiperkolesterolemia)
Adanya penyakit jantung

Penderita yang dikatakan dengan risiko tinggi dinyatakan sebagai penderita dengan radiasi pada dinding dada kiri atau anterior disertai  $\geq 1$  faktor risiko.<sup>22</sup> Penderita dengan faktor risiko, dapat dipertimbangkan untuk dilakukannya pemeriksaan dan konsultasi di bidang kardiovaskular terlebih dahulu sebagai data pra terapi. Informasi tersebut dapat digunakan sebagai dasar *informed consent* kepada penderita serta sebagai bahan pertimbangan untuk dilakukan *screening* gangguan jantung pascaterapi radiasi.

Penderita limfoma hodgkin yang mendapat terapi radiasi dengan teknik radioterapi masa lalu (dengan memasukkan seluruh jantung dan arkus aorta pada lapangan radiasi) mempunyai risiko mortalitas akibat penyakit jantung 7 kali dibandingkan populasi umum lainnya.<sup>21</sup> Penelitian dalam skala besar pertama kali dilakukan pada universitas Stanford antara tahun 1964-1972. Pada penelitian ini sebanyak 377 penderita limfoma hodgkin yang mendapat terapi radiasi dengan teknik *Mantle* setidaknya 35 Gy (dosis rata-rata pada mediastinum adalah 44.1 Gy). Empat puluh sembilan penderita (13%) mengalami perikarditis pada rata-rata interval 9 bulan dari terapi (dengan kisaran 0-85 bulan).<sup>23</sup> Pada penelitian oleh Tukenova *et al.*, risiko relatif (RR) untuk mengalami kematian akibat gangguan kardiovaskular terkait radioterapi adalah 5 (*Confidence Interval/CI* 1.2-21.4). Risiko secara signifikan berkaitan dengan total rata-rata dosis radiasi pada jantung: risiko relatif 26.1 untuk dosis > 5 Gy, 12.5 untuk dosis 5-14,9 Gy, dan tidak ada peningkatan signifikan pada dosis < 5 Gy.<sup>24</sup>

Mulrooney *et al.* melaporkan penelitian mengenai gangguan jantung pada > 14000 penderita kanker anak. Dosis radiasi pada jantung 15 – 35 Gy secara signifikan meningkatkan *hazard rate* dari gangguan jantung kongestif (2.2, CI 1.4-3.5), infark miokard (2.4, CI 1.2-4.9), penyakit perikardium (2.2, CI 1.3-3.9) dan abnormalitas pada katup-katup jantung (3.3, CI 2.1-5.1) jika dibandingkan pada penderita yang tidak mendapat terapi radiasi.<sup>24</sup>

Pada meta-analisis oleh *The Early Breast Cancer Trial* menunjukkan bahwa terdapat kejadian kardiovaskular yang signifikan pada penderita kanker yang mendapat terapi radiasi (RR 1.28). Data juga menunjukkan bahwa risiko relatif kematian akibat gangguan jantung meningkat sebanyak 3% per Gy. Risiko didapatkan lebih besar pada kanker payudara kiri (dengan rata-rata dosis pada jantung 12 Gy, risiko relatif 1.44) dibandingkan pada kanker payudara kanan (rata-rata dosis pada jantung 5 Gy, risiko relatif 1.18).<sup>21</sup>

Sebuah studi terbaru, menganalisa insiden penyakit jantung pada 35000 wanita dengan kanker payudara yang mendapat terapi radiasi di Denmark dan Swedia mulai tahun 1976 sampai 2006. Risiko dihitung dengan membandingkan juga dosis yang diterima jantung pada kasus kanker payudara kiri dan kanan, dimana pada kasus kanker payudara kiri jantung mendapat dosis 6,3

Gy sedangkan pada kasus payudara kanan mendapat 2,7 Gy. Didapatkan ratio insiden antara kanker payudara kiri dan kanan untuk; infark miokard akut sebesar 1.22, angia 1.26, perikarditis 1.61, dan penyakit pada katup jantung sebesar 1.54. Darby *et al.* mendapatkan peningkatan kejadian koroner terhadap dosis rata-rata pada jantung sebesar 7.4% Gy.<sup>25-26</sup>

### Medikamentosa untuk pencegahan gangguan jantung pada terapi radiasi

Menstabilkan fungsi endotelial dan menghambat fibrosis dapat menghambat kerusakan jantung akibat radiasi. Statin sebagai obat yang mempunyai efek baik sebagai anti inflamasi, anti trombotik, dan anti fibrotik (sebagai tambahan dari fungsi untuk menurunkan kadar kolesterol) merupakan kandidat yang baik untuk menghambat terjadinya gangguan jantung akibat radiasi. Sebuah penelitian experimental menunjukkan bahwa pemberian statin dan ROCK (*Rho Kinase*) inhibitor dapat mengurangi kejadian fibrosis pada jantung dan paru pascaradiasi daerah dada.<sup>21</sup>

*Pentoxifylline* menghambat proliferasi fibroblas dan respon intra selular terhadap *Tumor Growth Factor β* dan *Connective Tissue Growth Factor* (CTGF). Pada 2 penelitian eksperimental menunjukkan bahwa pemberian *Pentoxifylline* dan vitamin E (anti oksidan) dapat mempunyai efek dalam menghambat fibrosi miokardium akibat radiasi. Walaupun, penghentian mendadak dari *Pentoxifylline* telah dikaitkan dengan *rebound effect* dan meningkatkan proses fibrosis.<sup>21</sup>

### Modifikasi teknik radioterapi untuk pencegahan gangguan jantung pada terapi radiasi

Data awal mengenai kardiotoxicitas didapat dari *The Stockholm Breast Cancer Trial*, yang memberikan radiasi sebesar 45 Gy dengan dosis per fraksi sebesar 1,8 Gy, dan didapatkan angka mortalitas terkait gangguan jantung akibat radiasi sebesar 6,8 % dalam 15 tahun. Data dari penelitian tersebut menunjukkan rata-rata volume jantung yang mendapat 50 % dosis (22.5 Gy) adalah sebesar 26 %.

Salah satu penelitian yang menunjukkan pendekatan alternatif untuk mengurangi dosis pada jantung adalah melakukan review pada penggunaan teknik *3D Conformal Radiation Therapy* (3DCRT) pada 100 wanita

penderita kanker payudara kiri T1N0M0 pas-calumpektomi, dengan dosis 2 Gy per fraksi dan dosis total sebesar 50 Gy. Hasil yang didapatkan adalah pengurangan volume jantung yang mendapat dosis radiasi 50 % menjadi 5.7 %. Hasil penelitian ini meningkatkan penggunaan teknik 3DCRT pada kanker payudara.<sup>27</sup>

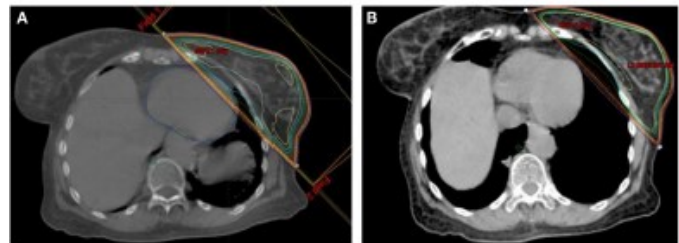
Ashraf *et al.* melakukan penelitian dosimetrik retrospektif yang membandingkan perbedaan teknik radiasi 3DCRT dengan IMRT pada 14 penderita yang menjalani *Whole Breast Irradiation*, dan menemukan bahwa teknik 3DCRT memberikan indeks konformitas yang lebih baik, dan dapat menurunkan dosis pada OAR serta menurunkan risiko *Radiation Induced HeartDisease*. Pada gambar 4 ditunjukkan perbedaan dosimetrik kedua teknik radiasi tersebut.<sup>28</sup>

Pada beberapa pusat radioterapi, telah menunjukkan bahwa penggunaan teknik *Intensity-Modulated Radiation Therapy* (IMRT) pada penderita kanker payudara kiri dapat membatasi dosis radiasi tinggi pada jantung tanpa membatasi dosis yang diberikan.<sup>25,29</sup> Ketika dibandingkan dengan teknik konvensional menggunakan blok jantung, IMRT masih lebih baik dalam menurunkan volume jantung yang terkena radiasi dosis tinggi. Pada model *Normal Tissue Complication Probability* (NTCP), teknik IMRT menunjukkan probabilitas yang rendah untuk terjadi komplikasi pada jantung. Yang paling penting, teknik IMRT dapat diterapkan secara efisien dan berulang sehingga manfaat pada pengurangan dosis pada jantung dapat dipertahankan.<sup>29</sup> Tabel 2 menunjukkan perbandingan dosimetrik

pada jantung dan paru antara teknik 3DCRT dan IMRT untuk 169 penderita kanker payudara kiri .

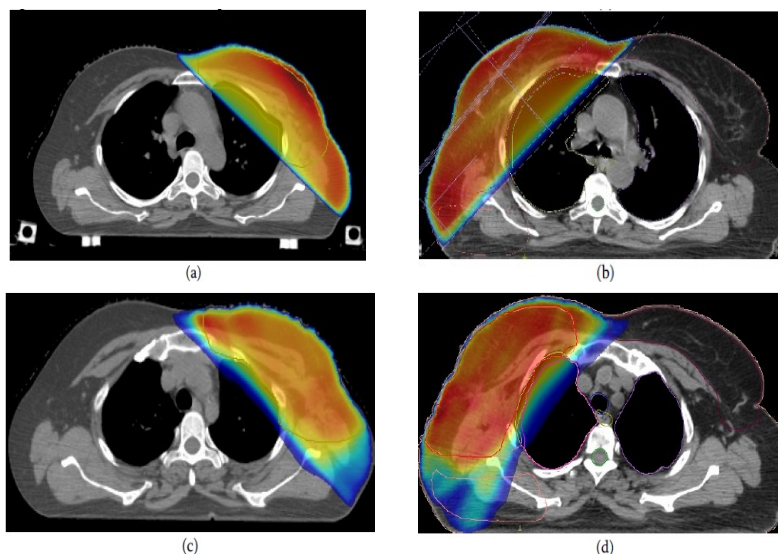
Rudat *et al.* melakukan perbandingan dosimetrik antara teknik radiasi tangensial 3DCRT dengan tangensial IMRT pada 20 penderita kanker payudara pasca mastektomi, dengan hasil bahwa teknik radiasi tangensial IMRT secara signifikan menurunkan dosis-volume jantung dan paru ipsilateral.<sup>30</sup> Morganti *et al.* juga menemukan hal yang serupa pada teknik IMRT *whole breast* pasca operasi.<sup>31</sup>

Pengaturan waktu radiasi dan siklus pernapasan dengan menahan nafas telah didokumentasikan lebih dari dua dekade yang lalu. Dengan menggunakan CT Scan, beberapa studi menunjukkan bahwa dengan inspirasi volume jantung yang terkena radiasi dapat dikurangi dikarenakan jantung akan menjauhi dinding dada.<sup>26-27</sup> Pada gambar 4 dapat terlihat bahwa menahan nafas atau inspirasi akan mempengaruhi anatomi dada dan berpengaruh terhadap dosis radiasi pada jantung.<sup>27</sup>



(A) free breathing and (B) deep inspiration breath hold plans for a single patient.

Gambar 4 Pengaruh inspirasi terhadap volume jantung yang terkena Radiasi.<sup>27</sup>



Gambar 3 Perbedaan Dosimetrik Teknik 3DCRT (gambar a,b) Dengan IMRT (gambar c,d).<sup>28</sup>



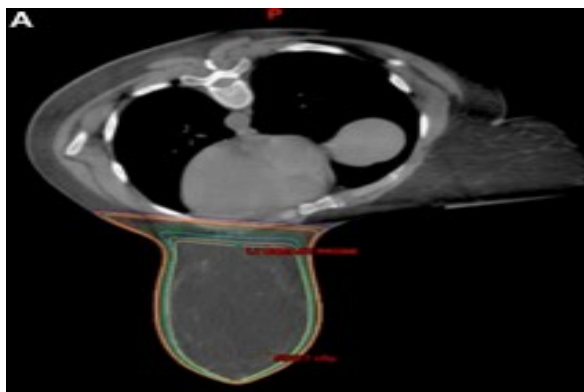
Tabel 2. Perbandingan dosimetrik antara teknik 3DCRT dan IMRT pada jantung dan paru.<sup>31</sup>

Parameter	Small Size Breast (<360.0 cm <sup>3</sup> )			Medium Size Breast (≥360.0 cm <sup>3</sup> and ≤568.0 cm <sup>3</sup> )			Large Size Breast (>568.0 cm <sup>3</sup> )		
	3D Mean ±SD	IMRT Mean ±SD	p	3D Mean ±SD	IMRT Mean ±SD	p	3D Mean ±SD	IMRT Mean ±SD	p
	D <sub>max</sub> Lung	101.6 ±4.9	96.8 ±13.0	0.01	95.8 ±19.6	96.1 ±14.0	0.94	98.8 ±11.7	97.1 ±5.1
D <sub>mean</sub> Lung	7.0 ±2.9	6.0 ±2.3	0.09	7.3 ±3.8	7.6 ±3.6	0.72	9.7 ±7.8	7.8 ±3.6	0.02
V <sub>80%</sub> Lung	3.2 ±2.0	2.5 ±2.5	0.07	3.5 ±2.7	3.1 ±2.2	0.55	4.3 ±2.8	3.3 ±3.05	0.13
V <sub>95%</sub> Lung	1.7 ±1.6	0.9 ±1.1	0.009	1.7 ±1.4	1.6 ±1.9	0.96	2.3 ±2.2	0.9 ±1.2	0.001
D <sub>max</sub> Heart <sup>a</sup>	56.7 ±33.3	46.8 ±34.6	0.29	63.5 ±35.4	66.5 ±35.1	0.79	71.6 ±30.7	60.2 ±30.0	0.23
D <sub>mean</sub> Heart <sup>a</sup>	2.5 ±2.5	2.2 ±1.4	0.67	4.8 ±5.0	4.1 ±2.7	0.67	4.1 ±1.8	3.7 ±2.3	0.59
V <sub>80%</sub> Heart <sup>a</sup>	0.9 ±4.0	0.1 ±0.5	0.41	1.2 ±2.8	0.4 ±0.8	0.31	0.3 ±0.8	0.3 ±0.9	0.78
V <sub>95%</sub> Heart <sup>a</sup>	0.1 ±0.5	0.04 ±0.1	0.49	0.5 ±1.2	0.1 ±0.5	0.30	0.1 ±0.5	0.01 ±0.08	0.39

<sup>a</sup> Analysis on 169 left breast cancer patients

Sebuah penelitian di Denmark mendapatkan penurunan v50% dari jantung sebesar 80-90% dan penurunan dosis median pada LAD arteri koroner dengan inspirasi dalam.<sup>29</sup> Pada analisis MRI yang dilakukan di Rumah Sakit William Beaumont menunjukkan penurunan dosis pada ventrikel kiri dengan *Active Breathing Control (ABC)*. Studi pada 319 penderita mengkonfirmasi hasil tersebut dengan mendapatkan penurunan V20Gy dan V40Gy pada jantung, beserta penurunan pada dosis rata-rata jantung. Hasil ini juga didapatkan pada keadaan pascamastektomi, bahkan pada terapi radiasi yang melibatkan kelenjar limfe regional.<sup>29</sup>

Posisi *prone* dikembangkan untuk penderita dengan payudara besar, menggantung, yang memungkinkan payudara menjauh dari dinding dada. Ini memungkinkan batas dari radiasi diposisikan jauh dari jantung dan mengurangi dosis pada jantung, seperti yang ditunjukkan pada gambar 5.



Gambar 5. Posisi *prone* pada radiasi payudara.<sup>29</sup>

Pada 200 wanita dengan kanker payudara kiri, posisi *prone* menunjukkan penurunan yang signifikan pada volume jantung yang terkena radiasi sebesar 85.7 % jika

dibandingkan dengan posisi *supine*.<sup>27</sup> Namun, posisi ini tidak mempunyai manfaat yang signifikan pada wanita dengan payudara berukuran kecil serta tidak disarankan jika ada keterlibatan kelenjar getah bening aksila.<sup>29</sup>

## Kesimpulan

Terapi radiasi merupakan salah satu modalitas pengobatan penyakit keganasan pada daerah dada, yang mempunyai peranan signifikan dalam hal meningkatkan kesintasan penderita, terutama pada penderita stadium awal. Dengan semakin panjangnya usia penderita, beberapa efek samping lanjut mulai dapat didokumentasikan, salah satunya adalah efek radiasi pada jantung.

Efek radiasi ini sangat dipengaruhi oleh beberapa faktor, salah satunya adalah tingkat proliferasi dari sel itu sendiri. Sel otot jantung dalam hal ini adalah salah satu sel dengan tingkat proliferasi yang rendah, sehingga secara selular. Sel otot jantung termasuk salah satu sel yang relatif radioresisten. Namun, jantung tidak hanya terdiri dari sel otot jantung, namun beberapa sel-sel lain yang membentuk jaringan jantung. Yang terpenting dalam kaitannya dengan radiasi adalah keberadaan dari pembuluh-pembuluh darah yang akan memberikan nutrisi dan oksigen kepada otot-otot jantung. Selain itu, radiasi juga mengakibatkan peningkatan differensiasi fibroblast menjadi fibrosit. Kedua keadaan diatas yang menjadi mekanisme utama terjadinya gagal jantung akibat radiasi sebagai efek kronis radiasi.

Penderita dengan faktor risiko seperti daerah radiasi yang pada dinding dada anterior atau kiri, dosis

akumulasi tinggi (>30 Gy), usia muda (<50 tahun), dosis per fraksi yang tinggi (>2Gy / hari), letak dan ekstensi tumor yang dekat jantung, kemoradiasi, adanya faktor risiko kardiovaskular lain (contoh Diabetes Melitus, merokok, overweight,  $\geq$  hipertensi sedang, hiperkolesterolemia) dan adanya penyakit kardiovaskular lainnya, memerlukan perhatian yang lebih mendalam baik pada keadaan pre radiasi maupun pada keadaan

pasca radiasi. Dapat dipertimbangkan untuk dilakukannya pemeriksaan dan konsultasi di bidang kardiovaskular terlebih dahulu sebagai data sebelum terapi.

Beberapa modifikasi dalam bidang medikamentosa maupun bidang onkologi radiasi telah dilakukan dan diteliti guna dapat menurunkan angka kejadian gangguan jantung di masa yang akan datang.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C. Radiobiology. In : Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C, editors. Basic radiation oncology. Berlin:Springer;2010. p.71-143.
2. Jaworski C, Mariani J a., Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(23):2319–28.
3. Nilsson, G. 2012. Cardiovascular side effects of radiotherapy in breast cancer [disertasi]. Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis; 2012.
4. Shah S, Gnanasegaran G, Sundberg-Cohon J, Buscombe JR. The heart: anatomy, physiology and exercise physiology. *Integr Cardiol Nucl Med Physicians A Guid to Nucl Med Physicians*. 2009;3–22.
5. Kumar V, Abbas A, Aster J. Enviromental and nutritional diseases. In : Kumar V, Abbas A, Aster J, editors. Robbins: basic pathology. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia.Elsevier Saunders;2013. p.269-308.
6. Radiation interactions direct Vs. indirect [image from internet]. May 3, 2012 [cited 2015 Oct 22]. Available from: [https://www.science.mcmaster.ca/medphys/images/files/courses/3U03/L3\\_May\\_3\\_2012.pdf](https://www.science.mcmaster.ca/medphys/images/files/courses/3U03/L3_May_3_2012.pdf).
7. Soonpaa MH, Field LJ. Survey of studies examining mammalian cardiomyocyte DNA synthesis. *Circ Res* 1998;83(1):15–26.
8. Dörr,w.Pathogenesis of normal tissue side effect. In : Joiner M, Kogel Avd, editors. Basic clinical radiobiology. 4<sup>th</sup> ed. London: Hodder Arnold;2009. p.169-90.
9. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-induced heart disease : pathologic abnormalities and putative mechanisms. *Front Oncol* 2015;5:1–8.
10. YarnoldJ,VozeninBrotonsM-C. Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis. *Radiother Oncol* 2010;97(1):149–61.
11. Fajardo LGLF, PrionasSD, KaluzaGL, RaiznerAE. Acute vasculitis after endovascular brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 53(3):714–9.
12. Stewart JR, Fajardo LF. Radiation-induced heart disease:an update. *Prog Cardio Vasc Dis* 1984;27(3):173–94.
13. Schultz-Hector, S. and K.R. Trott, Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(1): 10-8.
14. Hallahan, D.E. and S. Virudachalam, Ionizing radiation mediates expression of cell adhesion molecules in distinct histological patterns within the lung. *Cancer Res* 1997;57(11): 2096-9.
15. Hallahan, D.E. and S. Virudachalam, Intercellular adhesion molecule 1 knockout abrogates radiation induced pulmonary inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(12): 6432-7.
16. Van Der Meeren, A. Differential regulation by IL-4 and IL-10 of radiation-induced IL-6 and IL-8 production and ICAM-1 expression by human endothelial cells. *Cytokine* 1999;11(11): 831-8.
17. Brosius IFC, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease:analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *Am J Med* 1981;70(3):519 –30.
18. Myers C. Role of iron in anthracycline action. In: Hacker M, Lazo J,Tritton T, editors. Organ directed toxicities of anticancer Drugs. Boston: Martinus Nijhoff;1988. p.17–30.
19. Nieto Y, Cagnoni P, Bearman SI, et al. Cardiac toxicity following high-dose cyclophosphamide, cisplatin, and BCNU (STAMP-I) for breast cancer. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:198–203.
20. Gradishar WJ, Vokes EE. 5-Fluorouracil cardiotoxicity: a critical review. *Ann Oncol* 1990;1:409–414.
21. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation dose–volume effects in the Heart. *Int J Radiat Oncol* 2010;76(3):S77–85.
22. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-klein J, Bogaert J, Davin L, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults : a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;721–40.
23. Stewart FA, Seemann I, Hoving S, Russell NS.

- Understanding radiation-induced cardiovascular damage and Strategies for Intervention. *Clin Oncol* 2013;25(10):617–24.
24. Martinou M, Gaya A. Cardiac complications after radical radiotherapy. *Semin Oncol* 2013;40(2):178–85.
  25. Cutter, Taylor, Rahimi, McGale, Ferreira, Darby. Effects of radiation therapy on the cardiovascular system. In : Ewer MS, Yeh E, editors. *Cancer and the heart*. 2<sup>nd</sup> ed. Shelton. PMPH. 2013. p 83-131.
  26. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2013;368(11):987–98.
  27. Beck RE, Kim L, Yue NJ, Haffty BG, Khan AJ, Goyal S. Treatment techniques to reduce cardiac irradiation for breast cancer patients treated with breast-conserving surgery and radiation therapy : a review. *Front Oncol* 2014;4(November):1–9.
  28. Ashraf M, Janardhan N, Bhavani P, Shivakumar R, Ibrahim S, Reddy PY, et al. Dosimetric comparison of 3DCRT versus IMRT in whole breast irradiation of early stage breast cancer *Int J Cancer Ther Oncol* 2014;2(3):1–9.
  29. Shah C, Badiyan S, Berry S, Khan AJ, Goyal S, Schulte K, et al. Cardiac dose sparing and avoidance techniques in breast cancer radiotherapy. *Radiother Oncol* 2014;112(1):9–16.
  30. Rudat V, Alaradi AA, Mohamed A, Ai-yahya K, Al-tuwaijri S. Tangential beam IMRT versus tangential beam 3D-CRT of the chest wall in postmastectomy breast cancer patients : A dosimetric comparison. *Radiat Oncol* 2011;6(1):26.
  31. Morganti, Alessio G et al. Forward planned intensity modulated radiotherapy (IMRT) for whole breast postoperative radiotherapy. Is it useful? When?. *J Appl Clin Med Phys* 2011;12(2):34-51.