



## Review article



## Impact of radiation therapy on the heart

Siti Utami Dewi<sup>1</sup>, Allenidekania Allenidekania<sup>2</sup>

<sup>1</sup> STIKes Fatmawati, Indonesia

<sup>2</sup> Fakultas Ilmu Keperawatan, Universitas Indonesia, Indonesia

### Article Info

#### Article History:

Submitted: May 26<sup>th</sup>, 2022

Accepted: August 30<sup>th</sup>, 2022

Published: August 31<sup>st</sup>, 2022

#### Keywords:

Heart; Cancer; Radiation;  
Therapy

### Abstract

Radiation therapy is the most important part of a modality in the management of patients with malignancy. The incidence of heart disease caused by radiation has increased in recent decades, due to the increased survival rate of patients with malignancies in the chest area receiving radiation therapy. Purpose To determine the impact on the heart due to radiation therapy in cancer patients. This study is a literature review, articles were collected using Google Scholar, ScienceDirect, and PubMed databases with the keywords radiation, heart disease, cancer patients, and radiotherapy. Inclusion criteria included articles published from 2013-2022. Based on a review of 10 articles discussing the effect of radiation therapy on the heart. Some cardiovascular complications due to radiation therapy can affect the pericardial, myocardial, vascular, heart valves, and conduction disturbances. Radiation-induced heart disease is a growing concern because it is associated with increased survival in cancer patients. It is important for clinicians to understand the impact of radiation therapy on the heart for the purposes of education, consideration of therapy and dose, monitoring of therapy, and early detection.

## PENDAHULUAN

Prevalensi kanker di Indonesia berdasarkan data riskesdas tahun 2013 mencapai 1,4% atau sekitar 347.792 orang, dengan prevalensi terbesar yaitu kanker serviks sebesar 0,8% dan kanker payudara sebesar 0,5% [1]. Terdapat beberapa metode yang dapat digunakan untuk terapi kanker, yaitu pembedahan, kemoterapi, imunoterapi, *targeted therapy*, terapi hormon atau terapi endokrin, transplantasi sel induk dan terapi radiasi (2). Terapi radiasi adalah terapi non-bedah terpenting untuk pengobatan kuratif kanker. Dari 10,9 juta orang yang

didiagnosis menderita kanker di seluruh dunia setiap tahun, sekitar 50% memerlukan radioterapi dan 60% di antaranya diobati dengan kuratif. Biaya untuk radioterapi juga sangat hemat, terhitung hanya 5% dari total biaya perawatan kanker (3).

Terapi radiasi sebagai salah satu modalitas penting dalam penatalaksanaan penyakit keganasan yang mana sekitar 50% dari pasien keganasan mendapatkan terapi ini (4). Radiasi pada penyakit keganasan di daerah dada meningkatkan *disease-specific survival* secara signifikan pada penderita

Corresponding author:

Siti Utami Dewi

[utamidewi1701@gmail.com](mailto:utamidewi1701@gmail.com)

Media Keperawatan Indonesia, Vol 5 No 3, August 2022

e-ISSN: 2615-1669

ISSN: 2722-2802

DOI: 10.26714/mki.5.3.2022.231-238

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 (5).

Dalam suatu penelitian retrospektif yang dilakukan di Stanford University pada pasien yang mendapatkan terapi radiasi untuk kasus limfoma hodgkin, didapatkan risiko relatif infark miokard sebesar 41,5 dibandingkan dengan populasi umum [6]. 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 [7].

Insiden penyakit jantung akibat radiasi adalah 10- 30% pada 5-10 tahun setelah terapi. Di antara pasien yang mendapat terapi radiasi, penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab kematian non-malignan paling banyak. Namun, prevalensi penyakit jantung akibat radiasi susah untuk ditentukan karena faktor riwayat penyakit jantung pasien sebelumnya [8]. Radiasi dapat menyebabkan kerusakan pada jantung dan pembuluh darah. Secara histologis, miokardium yang rusak akibat radiasi akan mengalami fibrosis yang luas dan terjadi penyempitan pada lumen arteri dan kapiler-kapiler. Selain pada miokard, perikardium juga dapat mengalami fibrosis setelah terpapar radiasi. Fibrosis pada miokard dapat menyebabkan

kardiomiopati restriktif dan gagal jantung diastolik.[9].

Kerusakan jantung dan kelainan fungsi akibat terapi radiasi merupakan suatu spektrum kelainan jantung secara klinis maupun subklinis yang meliputi fibrosis pada miokardial dan kardiomiopati, penyakit arteri koroner, penyakit katup jantung, penyakit perikardial, dan aritmia yang terjadi setelah paparan terapi radiasi [10]. Data terbaru menunjukkan bahwa dosis radiasi kumulatif >30 Gy atau >2 Gy/hari dapat meningkatkan risiko kejadian kardiovaskuler [8]. Sehingga, penting bagi klinisi untuk memahami mengenai kardiotoxicitas pada terapi radiasi untuk kepentingan edukasi, pertimbangan terapi dan dosis, pemantauan terapi dan deteksi dini. Pengobatan kanker di Indonesia saat ini banyak menggunakan kemoterapi dan proses pembedahan. Penelitian terapi kanker dengan radiasi dan dampaknya terhadap jantung belum banyak dilakukan dan masih terbatas. Oleh karena itu, peneliti ingin melakukan *literature review* terkait dampak radiasi pasien kanker pada jantung. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan dalam memberikan asuhan keperawatan serta dapat dijadikan masukan dalam pelayanan dan pembelajaran keperawatan onkologi khususnya dampak terapi radiasi pada organ jantung.

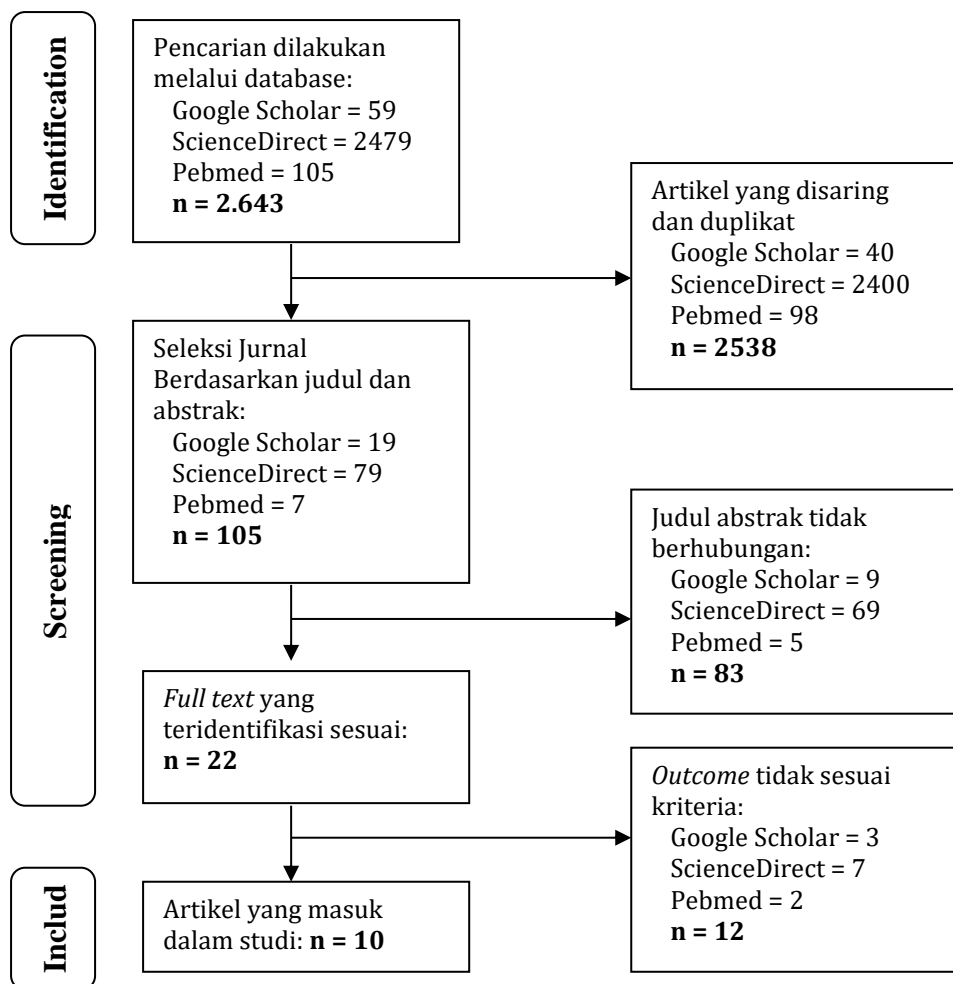
## METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah *literature review*, yaitu suatu studi yang digunakan untuk menganalisa literatur yang telah dipilih dari berbagai sumber dan menghasilkan suatu kesimpulan. Literatur ini diawali dengan mengkaji artikel-artikel yang diidentifikasi melalui *database PubMed*, *science direct*, dan *google scholar*. Kata kunci yang digunakan untuk pencarian adalah "*Radiation*" AND "*Cardiotoxicity*" OR

“*Cardio*” OR “*Cardiac Disease*” AND “*Radiotherapy*” AND “*Cancer Patients*”, pencarian artikel pendukung dibatasi tahun 2013 – 2022. Pada prinsipnya *literature review* ini merupakan metode penelitian yang dilakukan dengan merangkum hasil artikel penelitian primer sebagai tujuan untuk menyajikan data lebih komprehensif dan berimbang.

Pemilihan artikel dilakukan analisis dan sintesis berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pemilihan artikel yang digunakan yaitu populasi pasien kanker, menggunakan bahasa Inggris dan

tipe publikasi adalah artikel *full text* dan jurnal akademik. Pencarian artikel dilakukan pada bulan Mei 2022. Tahapan-tahapan yang dilakukan dalam pembuatan artikel ini adalah sebagai berikut: 1) melakukan identifikasi lapangan terhadap topik yang diminati; 2) membuat pertanyaan klinis berdasarkan kerangka PICO; 3) menentukan kriteria inklusi dan eksklusi sebelum melakukan pencarian literatur; 4) dilakukan pencarian literatur dengan menggunakan keywords dan kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditentukan; 5) dilakukan ekstraksi dan analisis data; 6) Identifikasi hasil.



Gambar. 1  
PRISMA Diagram Flow

**HASIL**

Hasil pencarian artikel terkait topik yang telah ditetapkan pada artikel ini dilakukan dengan menggunakan kata

kunci yang telah ditentukan maka didapatkan 10 artikel yang ditelaah dan memenuhi kriteria disajikan pada tabel berikut:

Tabel.1  
Hasil Pencarian Literatur

No	Identitas Jurnal	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
1	(Xu et al., 2021) Assessment of Prognostic Value of High-Sensitivity Cardiac Troponin T for Early Prediction of Chemoradiation Therapy-Induced Cardiotoxicity in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of a Prospective Randomized Trial.	<i>Randomized Controlled Trial</i> (RCT)	Peningkatan hs-cTnT selama CRT bergantung pada dosis radiasi jantung, dan tingkat hs-cTnT yang tinggi selama perjalanan CRT dikaitkan dengan CAE dan kematian. Pemantauan rutin hs-cTnT dapat mengidentifikasi pasien yang risiko tinggi CAE yang diinduksi CRT lebih awal untuk memandu modifikasi terapi kanker dan kemungkinan intervensi untuk mengurangi kardi toksisitas.
2	(Li et al., 2021) Risk Factors of Fluoropyrimidine Induced Cardiotoxicity among Cancer Patients	<i>Systematic Review and Meta-analysis</i>	Tinjauan sistematis dan meta-analisis ini dievaluasi dalam hal yang berhubungan dengan pengobatan dan faktor risiko FIC pada pasien kanker dengan penyakit jantung yang sudah ada sebelumnya, hipertensi, dan perilaku merokok memiliki risiko FIC yang lebih tinggi ketika mereka menjalani perawatan berbasis fluoropyrimidine.
3	(Omland, heck and Gulati, 2022) The Role of Cardioprotection in Cancer Therapy Cardiotoxicity	<i>Randomized Controlled Trial</i> (RCT)	Efek kardi toksik dari terapi kanker melemahkan efek berbahaya dari aktivasi sistem neurohormonal yang mungkin terjadi sebagai respons terhadap cedera miokard. Selain itu, harus mengidentifikasi agen kardioprotektif baru yang ditargetkan
4	(Taylor et al., 2017) Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials	<i>Systematic Review</i>	Perokok aktif memiliki risiko besar terhadap efek radioterapi pada kematian organ jantung, mengurangi merokok secara substantial akan mengurangi risiko radioterapi terhadap jantung.
5	(Chun et al., 2017) Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial	<i>Randomized Controlled Trial</i> (RCT)	Intensitas Terapi Radiasi Termodulasi menghasilkan dampak terhadap jantung yang lebih rendah (P, 0,05), dan volume jantung yang menerima 40 Gy (V40) secara signifikan terkait dengan <i>overall survival</i> (OS) pada penyesuaian analisis (P, 0.05).
6	(Zhu et al., 2018) Cardiotoxicity associated with radiotherapy in breast cancer:	<i>Literature Research</i>	Strategi untuk mengurangi dan melindungi cedera jantung akibat radiasi masih menyeimbangkan batasan dosis antara beberapa daerah dosis tinggi jantung

No	Identitas Jurnal	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
	A question-based review with current literatures		substruktur dan dosis jantung rata-rata. Pekerjaan tambahan diperlukan untuk lebih memahami hubungan dosis/volume/efek untuk cedera jantung, dan untuk menemukan pendekatan otoritatif yang dapat menjadi pedoman untuk deteksi dan manajemen penyakit jantung terkait radiasi.
7	(Darby et al., 2013) Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer	<i>Case Study</i>	Paparan radiasi terhadap organ jantung selama radioterapi pada kanker payudara meningkatkan tingkat penyakit jantung iskemik. Peningkatan sebanding dengan dosis rata-rata ke jantung, dimulai dalam beberapa tahun setelah paparan, dan berlanjut setidaknya selama 20 tahun. Wanita dengan faktor risiko jantung yang sudah ada sebelumnya memiliki peningkatan absolut yang lebih besar dalam risiko radioterapi.
8	(Groarke et al., 2014) Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease	<i>Cross-sectional Study</i>	Konsekuensi kardiovaskular dari terapi radiasi dan fokus pada peran potensial non-invasif kardiovaskular dalam penilaian dan pengelolaan penyakit kardiovaskular terkait radiasi, selain itu meyoroti karakteristik yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi individu yang berisiko terjadi penyakit kardiovaskular pasca-radiasi.
9	(Wisman, Nasution and Panggabean, 2017) Cardiotoxicity Complication of Radiotherapy	<i>Cross-sectional Study</i>	Deteksi dini dan pemantauan pasca radiasi memiliki peranan penting untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas karena penyakit jantung akibat paparan radiasi. Sementara itu, penatalaksanaan komprehensif sangat diperlukan.
10	(Lancellotti et al., 2013) 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	<i>Cross-sectional Study</i>	Radioterapi dada dapat meningkatkan risiko penyakit jantung. Meskipun teknik radioterapi modern cenderung mengurangi prevalensi dan keparahan <i>Radiation Induced Heart Disease</i> (RIHD), kejadian RIHD diperkirakan akan meningkat pada penderita kanker yang telah menerima rejimen radioterapi lama.

Berdasarkan hasil *literature review* terhadap 10 jurnal, dapat dilihat bahwa 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 [19].

## PEMBAHASAN

*Literature review* ini mengidentifikasi sepuluh artikel yang sebagian besar artikel membahas tentang pengaruh terapi radiasi yang berdampak pada jantung. Insiden penyakit jantung akibat radiasi adalah 10-30% pada 5-10 tahun setelah terapi. Di antara pasien yang mendapat terapi radiasi, penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab kematian non-malignan paling banyak. Namun, prevalensi penyakit jantung akibat radiasi susah untuk ditentukan karena faktor riwayat penyakit jantung pasien sebelumnya [8]. Kelainan jantung akibat radiasi biasanya disebut dengan istilah *radiation induced heart disease* (RIHD) yang menunjukkan keadaan klinis dan kondisi patologis cedera pada jantung dan pembuluh besar yang dihasilkan dari terapi radiasi kanker. Kelainan pada jantung dapat terjadi karena radiasi, antara lain kelainan pada perikardium, kelainan pada miokardium, kelainan pada arteri koroner, kelainan pada aterosklerosis, dan kelainan pada katup jantung [20].

Meningkatnya populasi penderita kanker yang membutuhkan terapi radiasi sejalan dengan meningkatnya risiko kardiovaskuler pasca pemberian terapi radiasi. Penyakit jantung akibat radiasi dapat mengenai perikardium, pembuluh darah koroner, katup jantung dan kardiomiopati. Deteksi dini dan pemantauan pasca radiasi memiliki peranan penting untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas karena penyakit jantung akibat paparan radiasi. Sementara itu, penatalaksanaan komprehensif sangat diperlukan [18]. 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* [21].

Angka mortalitas akibat penyakit jantung meningkat pada wanita dengan kanker payudara yang diterapi dengan radiasi dengan lokasi tumor di sisi kiri dibandingkan pada sisi kanan [22]. Perkiraan kejadian kardiotoxikitas akibat terapi radiasi adalah 10-30% pada pasien yang telah mendapat terapi radiasi setelah 10 tahun pertama. Pada pasien tersebut, 88% di antaranya mengalami gejala yang asimtomatis [7]

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 infark miokard, penyakit perikardium, dan abnormalitas pada katup-katup jantung jika dibandingkan pada penderita yang tidak mendapat terapi radiasi [23]. 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) [24].

Setelah pasien mendapat paparan radiasi, maka dilakukan evaluasi klinis setiap tahun dan dinilai apakah terdapat gejala atau tidak. Apabila terdapat gejala, maka dilakukan skrining dengan *echocardiography* lima tahun setelah terpapar pada pasien risiko tinggi dan 10 tahun setelah terpapar pada pasien tanpa risiko tinggi. Selanjutnya, dilakukan penilaian ulang setiap lima tahun [8]. Pemantauan yang dapat dilakukan pada lima tahun setelah terpapar radiasi salah satunya adalah *B-type natriuretic peptide* (BNP) dan pemeriksaan enzim troponin yang berfungsi sebagai penanda kerusakan jaringan jantung. Pemeriksaan profil lipid dan glukosa darah juga perlu untuk dievaluasi secara berkala. Pemeriksaan EKG merupakan pemeriksaan sederhana yang sebaiknya dilakukan pada pemantauan efek kardiotoxicitas setelah terapi radiasi. Pada kasus-kasus tertentu, seperti adanya gangguan konduksi, maka pemeriksaan Holter dapat dilakukan. *Echocardiography* juga memiliki peran penting dalam pemantauan pasca radiasi, pemeriksaan ini dilakukan untuk menilai fungsi sistolik ventrikel kiri, fungsi diastolik, katup-katup jantung, integritas perikardial, kelainan pada dinding jantung, dan kelainan lainnya [18].

## SIMPULAN

Penyakit jantung yang diinduksi radiasi merupakan bentuk kekhawatiran yang berkembang karena berkaitan dengan peningkatan kelangsungan hidup pada pasien kanker. Meskipun ada penurunan dosis yang dapat dipertimbangkan untuk jantung selama beberapa tahun terakhir, morbiditas jantung masih merupakan masalah utama dan dapat terjadi kegawatdaruratan jika tidak dilakukan pemantauan secara khusus. Dengan demikian diharapkan perawat dapat berperan sebagai konselor dan edukator guna membantu pasien kanker dalam menghadapi berbagai masalah yang ditimbulkan dalam segi bio, psiko dan sosio, selain itu perawat juga berperan sebagai

motivator untuk pasien kanker yang sedang menjalani terapi radiasi agar penderita kanker termotivasi dalam menjalani pengobatan serta mencapai tujuan yang diinginkan.

## SARAN

Adanya penyakit kardiovaskuler yang ditimbulkan dari terapi radiasi, 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.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih yang tak terhingga penulis sampaikan kepada Fakultas Ilmu Keperawatan Universitas Indonesia atas kesempatannya memfasilitasi penulis untuk menyelesaikan *literature review* ini.

## REFERENSI

- [1] Kemenkes. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Kemenkes RI; 2013. <https://doi.org/10.1517/13543784.7.5.803>.
- [2] National Institute of Health. Treatment for cancer-National Cancer. n.d.
- [3] Fitriatuzzakkiyah N, Sinuraya RK, Puspitasari IM. Cancer Therapy with Radiation: The Basic Concept of Radiotherapy and Its Development in Indonesia. *Indones J Clin Pharm* 2017;6:311-20. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2017.6.4.311>.
- [4] Cutter DJ, Darby SC, Yusuf SW. Risks of heart disease after radiotherapy. *Texas Hear Inst J* 2011;38:257-8. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70115-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70115-3).
- [5] Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C. Basic Radiation Oncology., Turkey: University of Health Sciences Turkey; 2018. <https://doi.org/10.1118/1.3575420>.
- [6] Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease: A clinical update. *Cardiol Res Pract* 2011;1. <https://doi.org/10.4061/2011/317659>.
- [7] Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM.

- Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2319–28. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.090>.
- [8] 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;14:721–40. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jet123>.
- [9] Groarke JD, Nguyen PL, Nohria A, Ferrari R, Cheng S, Moslehi J. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: The role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014;35:612–23. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh114>.
- [10] Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-induced heart disease: Pathologic abnormalities and putative mechanisms. *Front Oncol* 2015;5:1–8. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00039>.
- [11] Xu T, Meng QH, Gilchrist SC, Lin SH, Lin R, Xu T, et al. Assessment of Prognostic Value of High-Sensitivity Cardiac Troponin T for Early Prediction of Chemoradiation Therapy-Induced Cardiotoxicity in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of a Prospective Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;111:907–16. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.07.035>.
- [12] Li C, Ngorsuraches S, Chou C, Chen L, Qian J. Critical Reviews in Oncology / Hematology Risk Factors of Fluoropyrimidine Induced Cardiotoxicity among Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Crit Rev Oncol / Hematol* 2021;162:103346. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103346>.
- [13] Omland T, Heck LS, Gulati G. The Role of Cardioprotection in Cancer Therapy Cardiotoxicity. *JACC Cardiooncology* 2022;4. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.101>.
- [14] Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC, Anderson SJ, Bergh J, et al. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials 2017;35:7–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.0722>.
- [15] Chun SG, Hu C, Choy H, Komaki RU, Timmerman RD, Schild SE, et al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non – Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial 2017;35. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.1378>.
- [16] Zhu Q, Kirova YM, Cao L, Arsene-henry A, Chen J. Cardiotoxicity associated with radiotherapy in breast cancer: A question-based review with current literatures. *Cancer Treat Rev* 2018;68:9–15. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.03.008>.
- [17] Darby SC, Ewertz M, Paul McGale, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer 2013;987–98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209825>.
- [18] Wisman BA, Nasution SA, Panggabean MM. Kardiotoksisitas Akibat Terapi Radiasi (Cardiotoxicity Complication of Radiotherapy). *J Penyakit Dalam Indones* 2017;4:214–23.
- [19] Putu N, Ganapati D, Djakaria HM. Efek Samping Radiasi Pada Jantung 2016:26–36.
- [20] Madan R, Benson R, Sharma DN, Julka PK, Rath GK. Radiation induced heart disease: Pathogenesis, management and review literature. *J Egypt Natl Canc Inst* 2015;27:187–93. <https://doi.org/10.1016/j.jnci.2015.07.005>.
- [21] 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. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-78674-0\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-540-78674-0_1).
- [22] Sardaro A, Petruzzelli MF, D’Errico MP, Grimaldi L, Pili G, Portaluri M. Radiation-induced cardiac damage in early left breast cancer patients: Risk factors, biological mechanisms, radiobiology, and dosimetric constraints. *Radiother Oncol* 2012;103:133–42. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.02.008>.
- [23] Martinou M, Gaya A. Cardiac Complications After Radical Radiotherapy. *Semin Oncol Nurs* 2013;40:178–85. <https://doi.org/https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2013.01.007>.
- [24] Gagliardi G, Constine SL, Moiseenko V, Correa C, Pierce JL, Allen MA, et al. Radiation Dose-Volume Effects in the Heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S77–85. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.04.093>.