



**7° Curso de Actualización en
Protección Radiológica
para Médicos Radioterapeutas**



“Subestructuras cardíacas y toxicidad”

Dra. Carolina Chacón

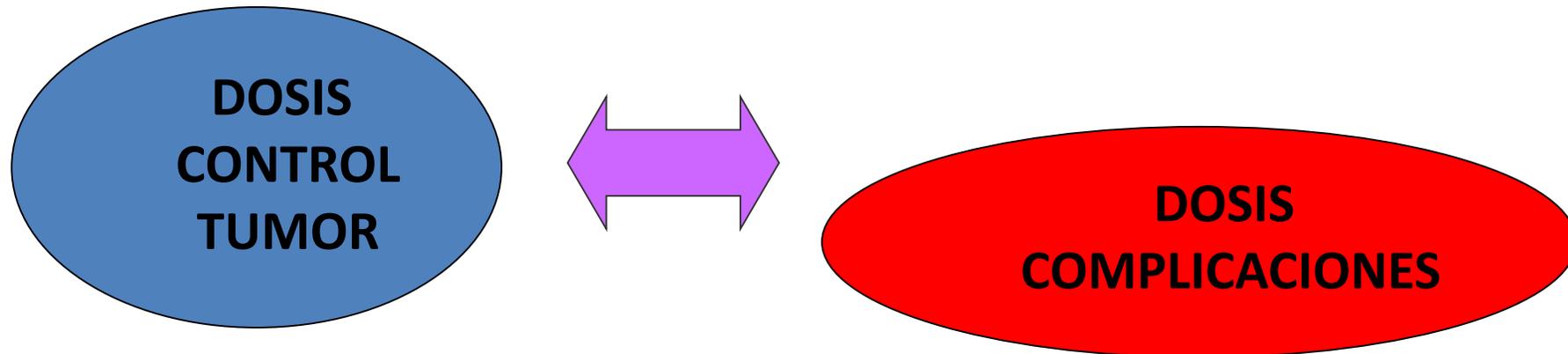
23, 24 y 25 de Octubre de 2019

AMA - Av. Santa Fe 1171 - Capital Federal

- La radioterapia ha llevado a la mejoría de la sobrevida de varias patologías que involucran la región torácica.
- Antes de los años 60 el corazón se consideraba un órgano radioresistente. Posteriormente se publicaron algunos casos de posible cardiotoxicidad y se introdujo el término “Enfermedad Cardíaca Radioinducida”.
- Los sobrevivientes de Enfermedad de Hodgkin y Cáncer de Mama son los más expuestos a enfermedad cardiovascular, por estar involucrado el corazón dentro de los campos radiantes.

- La Radioterapia en tórax involucra células y estructuras sensibles en el corazón, pudiendo resultar en daño de subestructuras que conlleve a enfermedad cardíaca cuya presentación y severidad será variable.

RANGO TERAPEUTICO



Deterioro de calidad de vida

- El desarrollo de cardiotoxicidad va ser dependiente de:
 - Factores vinculados con la terapia radiante
 - Factores vinculados al paciente

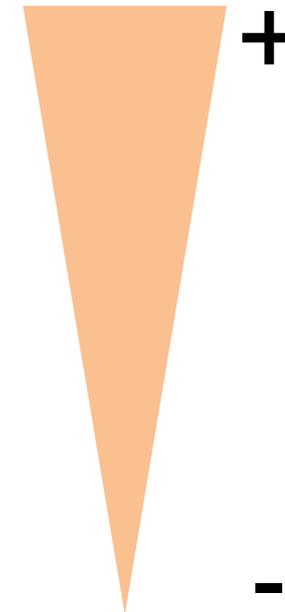
- Factores vinculados al tratamiento radiante

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN Y PROTECCIÓN

El reconocimiento de la cardiotoxicidad por la Radioterapia ha llevado a mejorar los métodos de terapia radiante, desarrollo de mejores equipamientos y técnicas de mayor precisión, marcando una diferencia en la incidencia de enfermedad cardíaca radioinducida a partir de la década del 80 pasando de un RR 2,2 veces a un RR cercano a la unidad para Eventos Cardiovasculares mayores.

Evolución de la RT

- 1895/8 Rayos X/Radium (Roentgen/Curie)
- 1930 RT superficial
- 1950 Cobaltoterapia
- 1960 **Acelerador lineal**
- 1980 **TC – DICOM. Planificadores**
- Fines 1980 **3DCRT**
- 1990 **IMRT**
- 2000 **IGRT, SBRT**



Exposición
cardíaca

EFECTOS CARDIOVASCULARES DE LA RADIOTERAPIA

Mecanismos de toxicidad tardía:

- Fibrosis
- Calcificación
- Daño macro y microvascular

Largo período de latencia; EH: 2 hasta 40 años

Ca de mama: 9-10 años

Efectos cardiovasculares de la radioterapia

Daño microvascular

El daño endotelial dentro de las coronarias produce

- cambios inflamatorios y liberación de sustancias vasoactivas: IL6 / Prot C react / FNT alfa / IF gama / IgG-A
- pérdida de vasodilatadores (óxido nítrico)
- aumento de factores protrombóticos (trombomodulina)



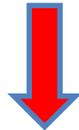
Marcada fibrosis microvascular: ISQUEMIA

Daño macrovasculatura:

- Fibrosis difusa de todas las láminas de la pared arterial
- Aceleración de la formación de placa

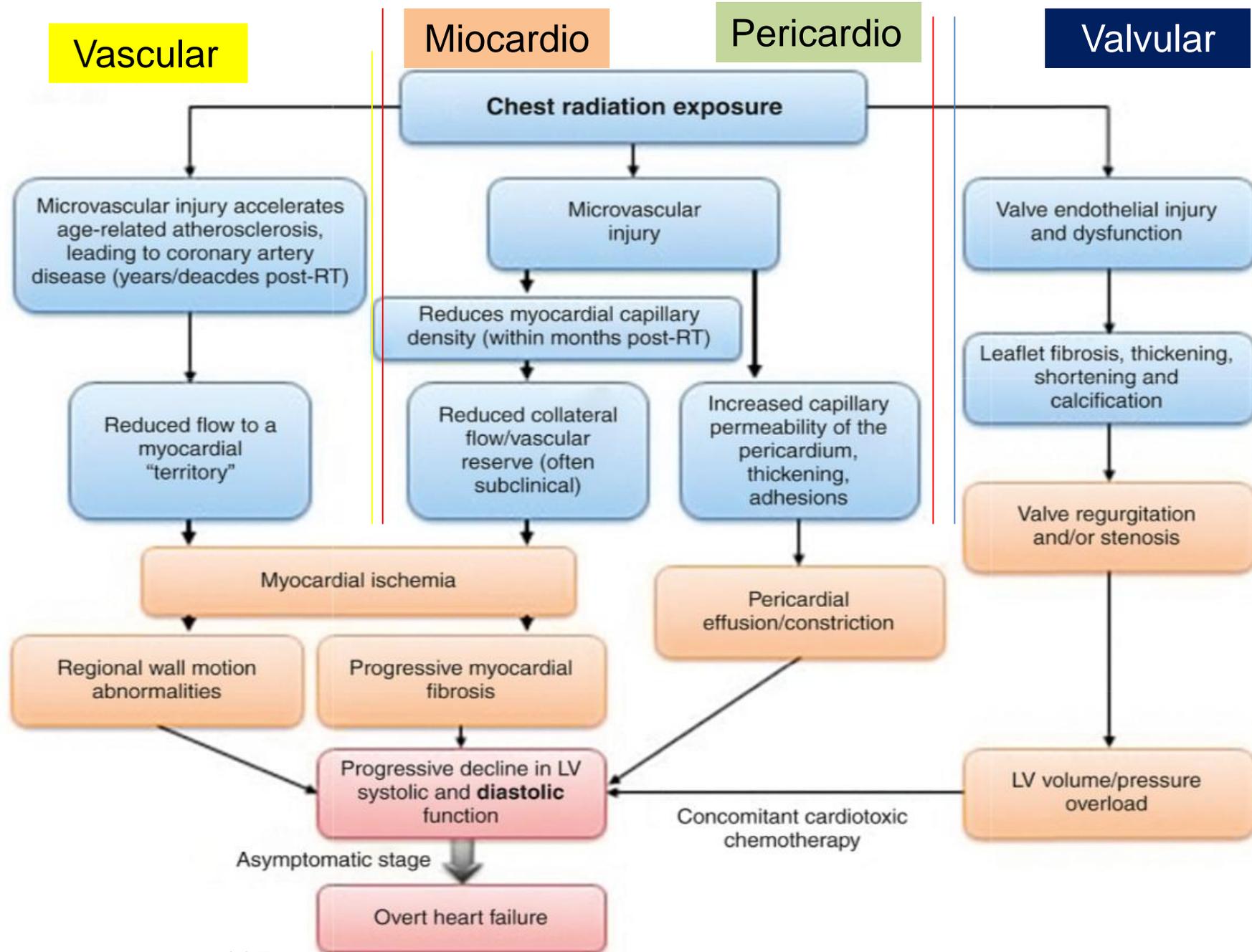
Factores dependientes del paciente:

Factores de riesgo: DBT /HTA / Hiperlipemia / TBQ /
sedentarismo



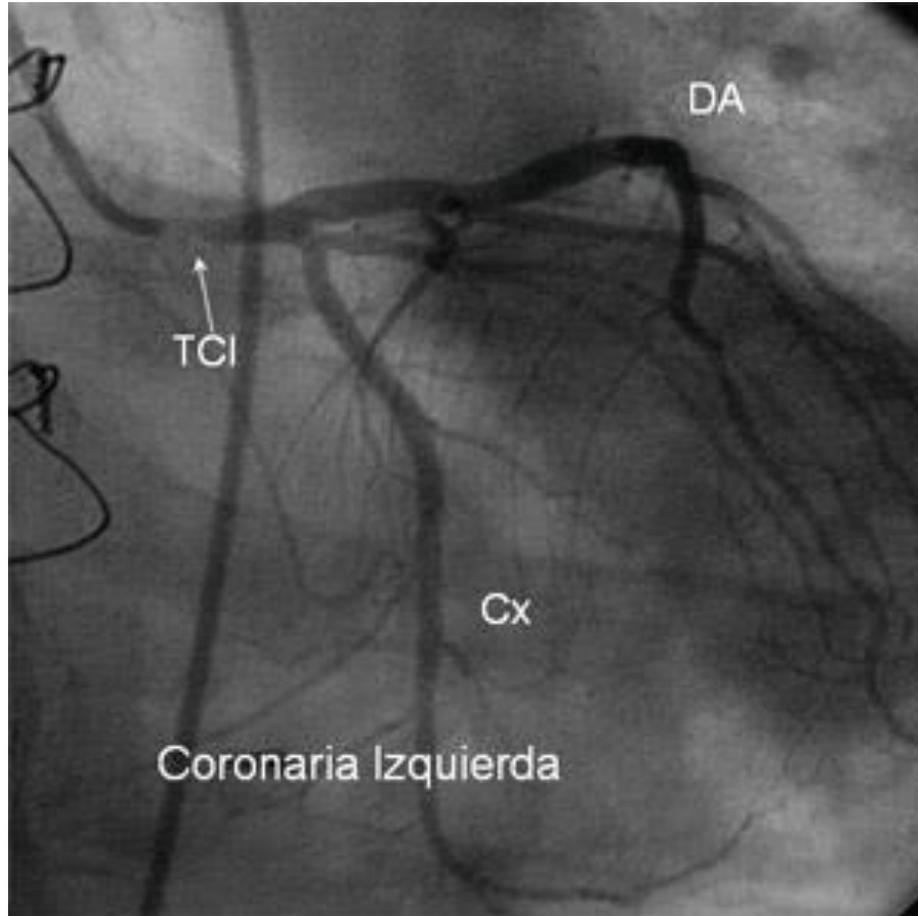
Acelera la enfermedad obstructiva coronaria



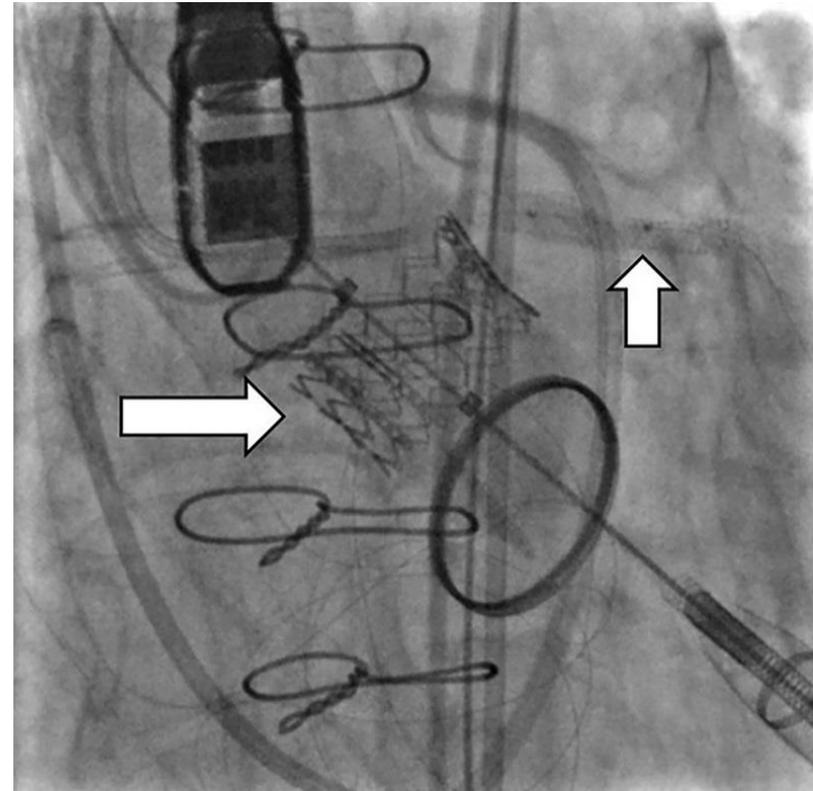


En EH: coronaria derecha y descendente anterior izquierda

En cáncer de mama: descendente anterior izquierda



Estrechamiento típicamente proximal y a menudo del ostium de la coronaria



Anillo valvular / coronariopatía

EDAD

Al momento de recibir la RT

Pericardio

Miocardio

Válvulas

Sistema de conducción

Arterias coronarias

Diferente sensibilidad a la radiación de las estructuras en relación a haber recibido tratamiento a edad temprana o en adultos

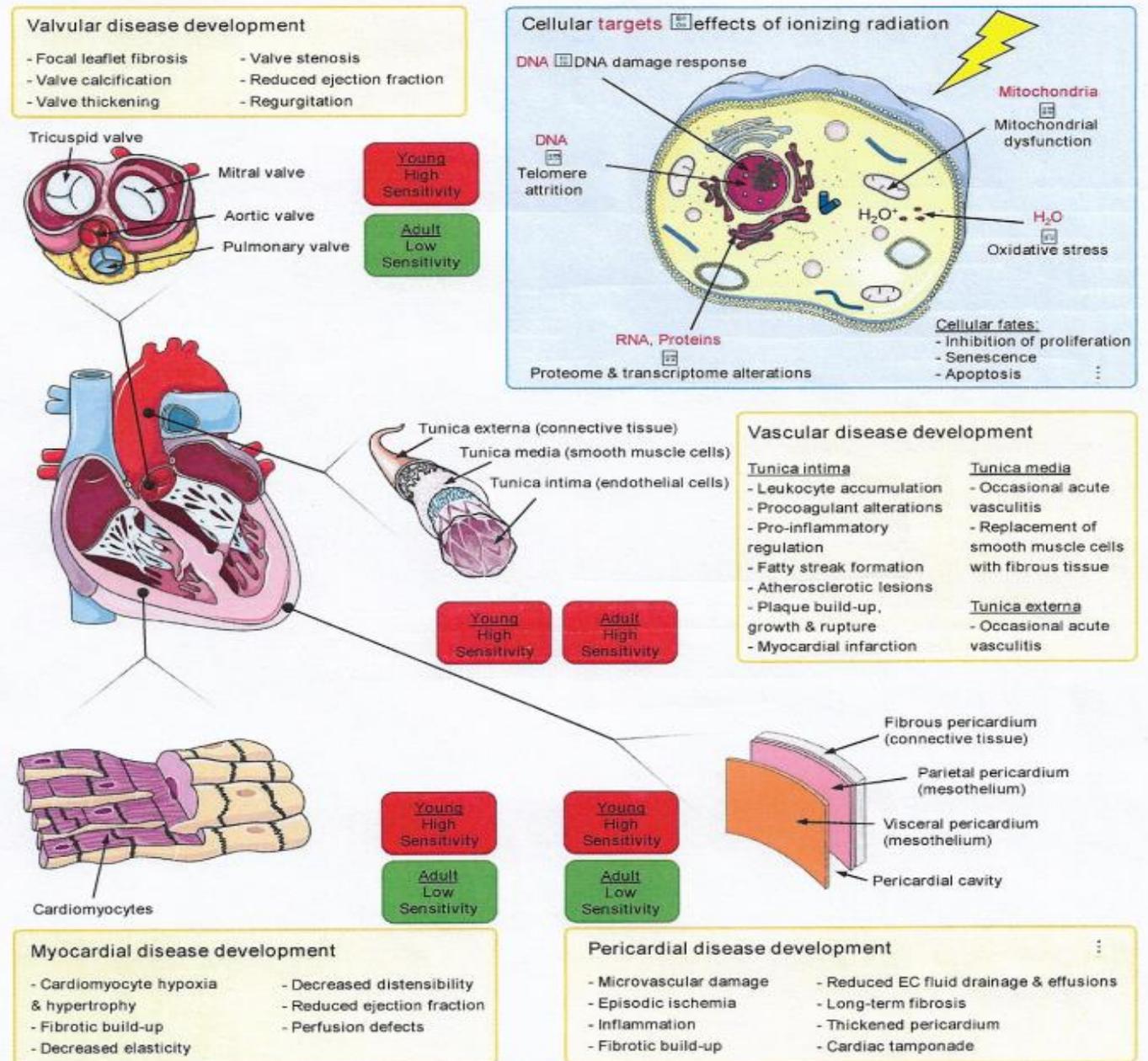


Fig. 1. Mechanisms driving radiation-induced cardiotoxicity.

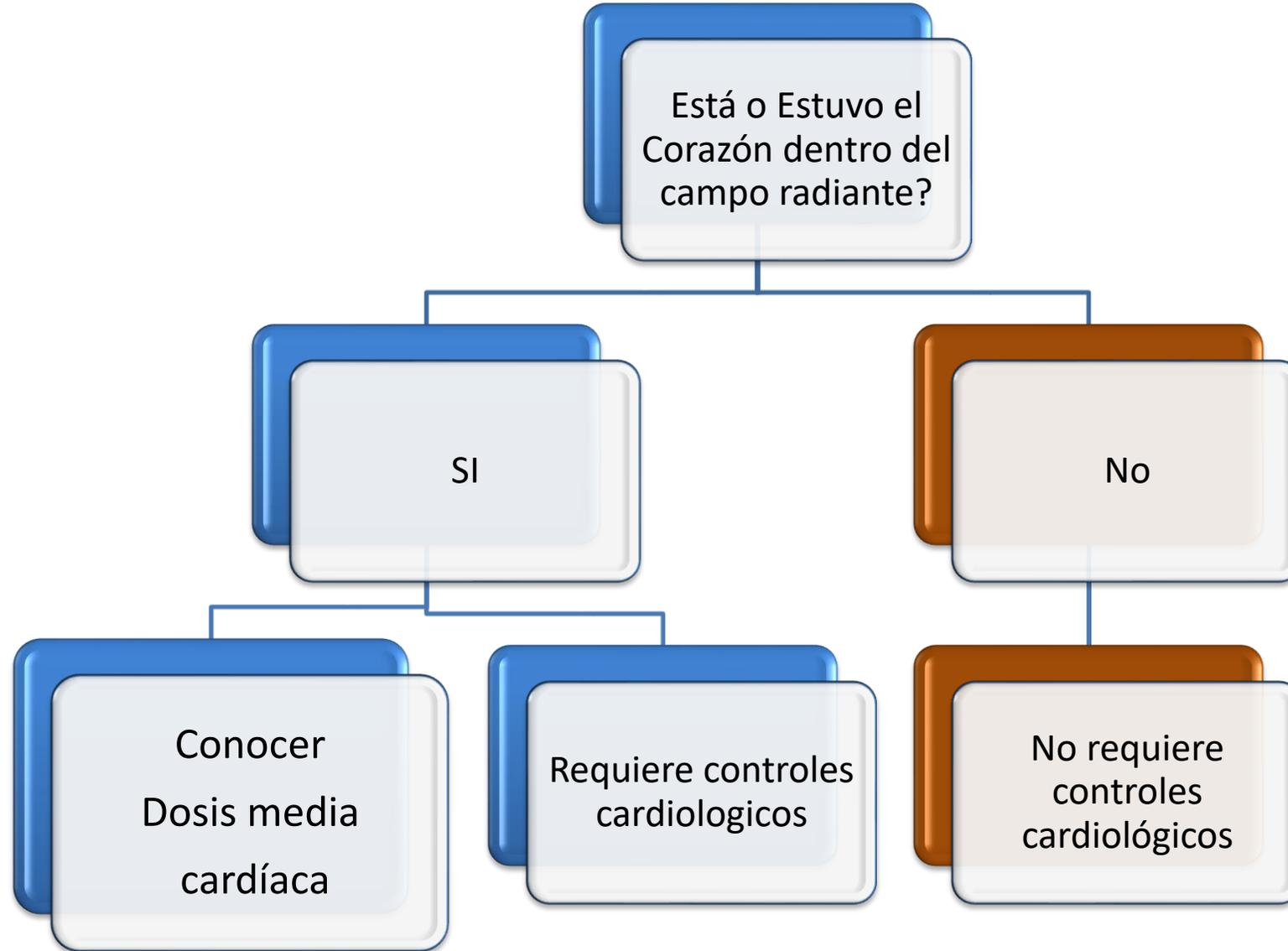
- Factores vinculados al tratamiento radiante

Hablando de cardiotoxicidad: IMPRESCINDIBLE

1) Conocer si el corazón estuvo dentro del campo radiante y a que dosis se expuso...

El corazón tiene una dosis máxima tolerada:

- diaria no mayor de 2 Gy / día
- En el total del tratamiento no más de 30 Gy en todo el corazón



Cáncer de mama

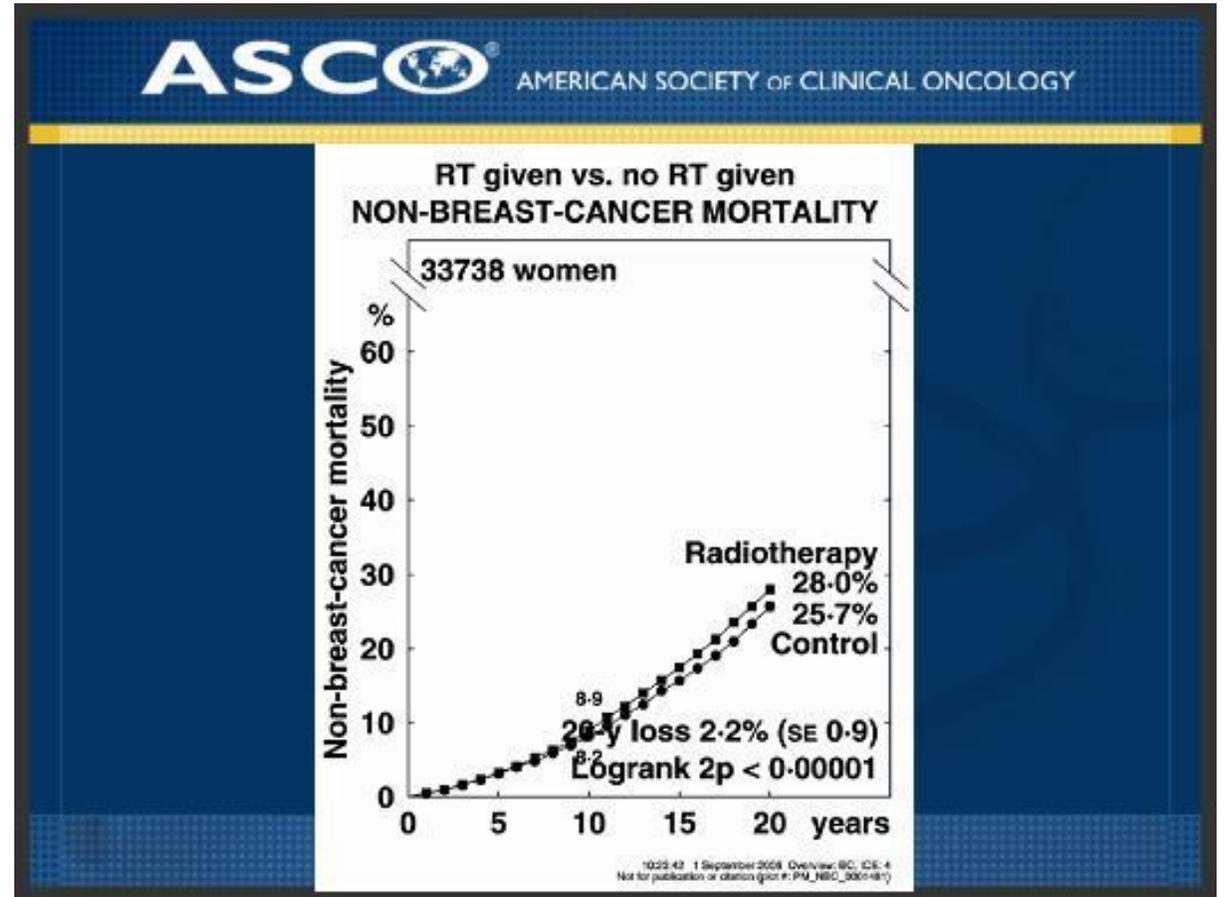
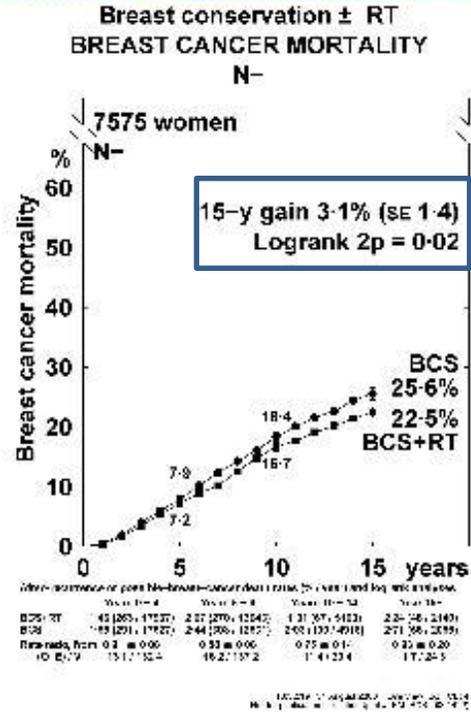
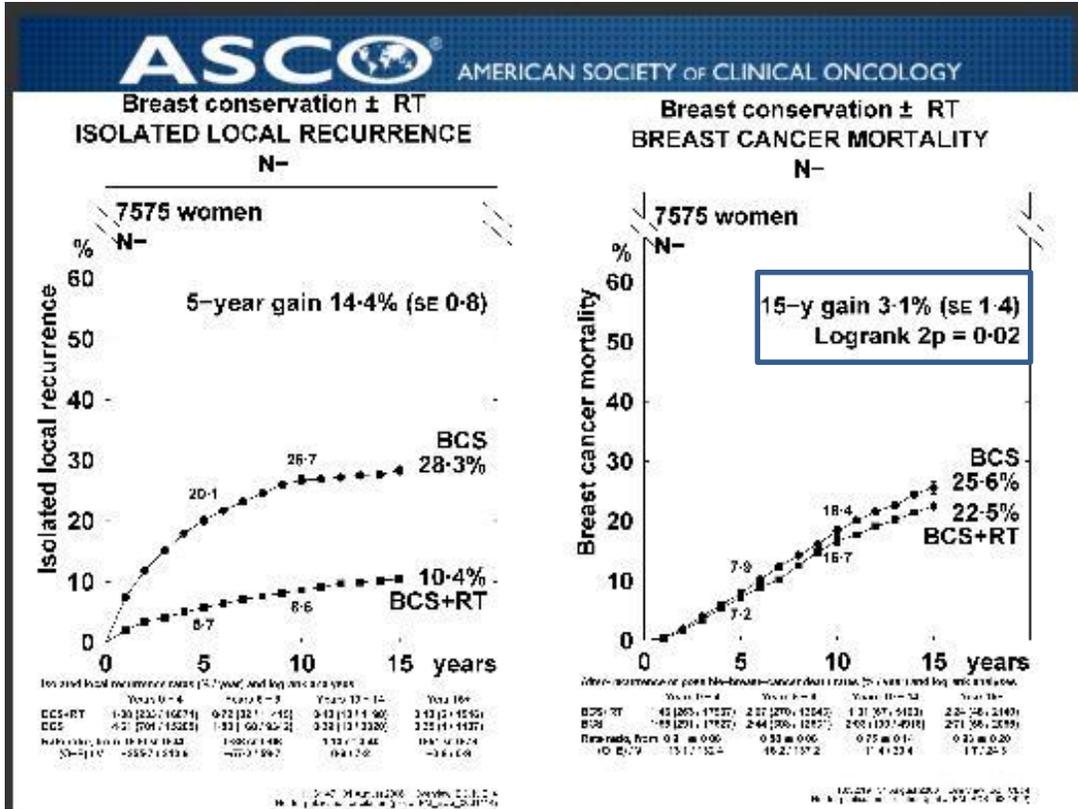


12.5% de riesgo en la población general

SV a 5 años: superior al 90% en estadios tempranos

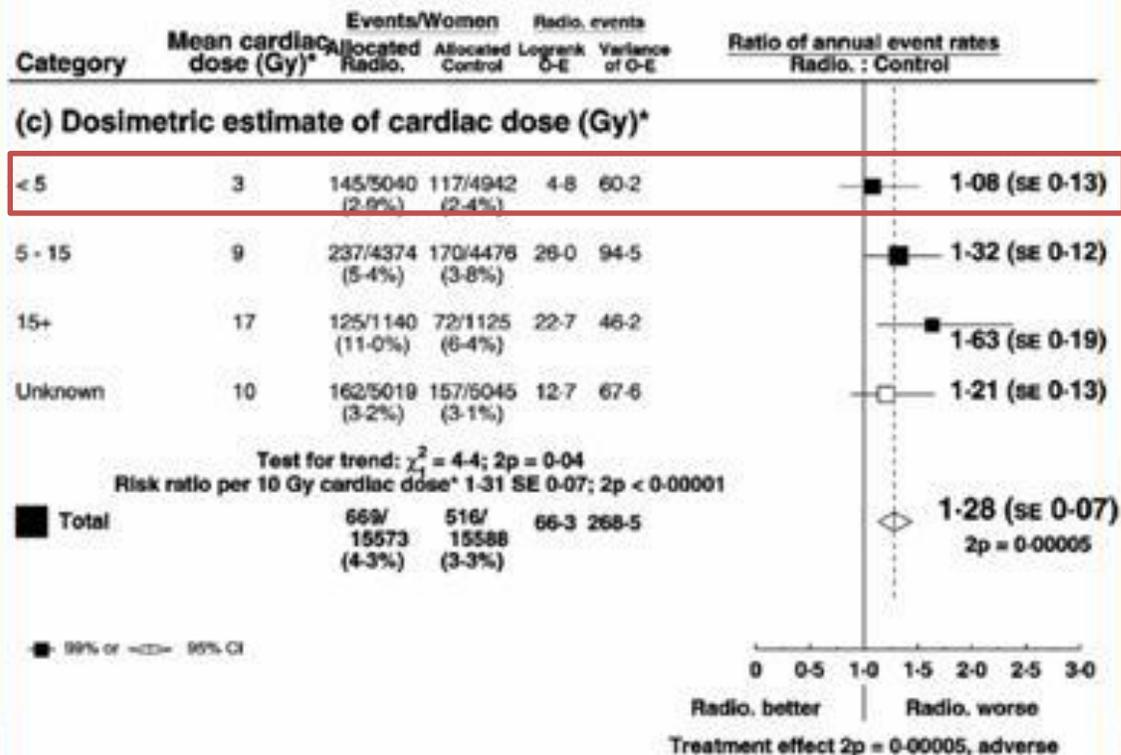
Luego de cirugía conservadora , la Radioterapia en volumen mamario es estándar (adyuvante)

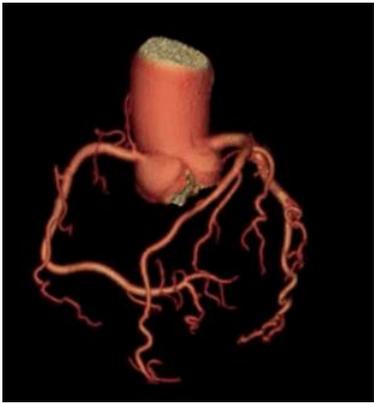
RT en Cáncer de Mama



Mean Heart Dose: Radio. given vs. no Radio given

HEART DEATHS





Efectos cardiovasculares de la radioterapia

Cardiotoxicidad Coronaria

Risk of Ischemic
Heart Disease in Women after Radiotherapy
for Breast Cancer

Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer

- Estudio Suecia y Dinamarca

Estudios retrospectivo caso – control en 2168 pacientes expuestas a RT por Ca de mama.

Entre los Años 1958 y 2001 (menores de 70 años al diagnóstico) .

Se identificaron 963 pacientes con eventos coronarios Mayores (ECM).

Infarto de Miocardio
Revascularización de miocardio
o muerte de causa isquémica

1205 controles.

- definición de TIEMPO AL EVENTO (Rt – Evento Coronario).

-Calculo de dosis : Re- simulación de planificación para todos los pacientes – Para conocer las dosis de interés recibidas en estructuras nobles.

-Conocer los histogramas de dosis /volumen de radioterapia , para “volumen cardíaco y coronario”.

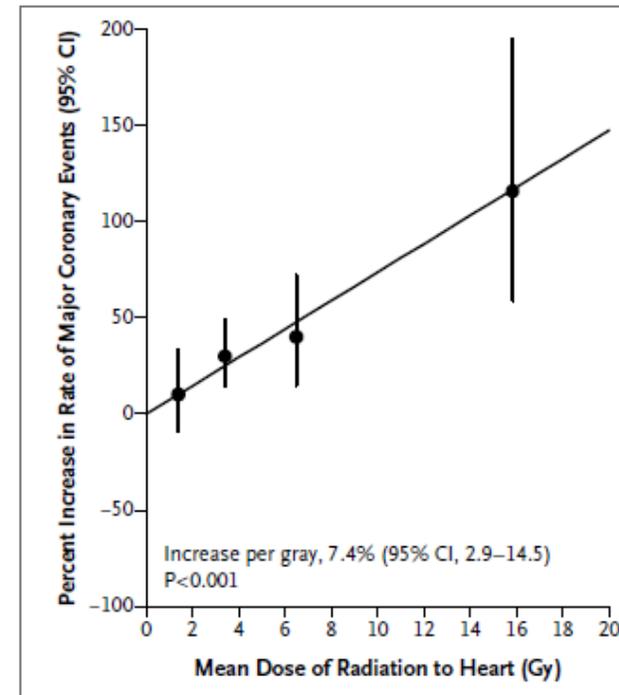
Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer

Factores de riesgo asociados a ECM

Dosis recibida sobre el volumen cardíaco. (media 4.9 Gy (rango 0.03 a 27.72))

Los eventos coronarios mayores se incrementan linealmente 7,4 % por gray de radiación recibido

Comenzando desde los primeros 5 años de la radioterapia, continuando >20 años



- *NEJM* 368;11 nejm.org march 14, 2013

RELEVAMIENTO DE CARDIOTOXICIDAD ALEJADA POR RADIOTERAPIA TRIDIMENSIONAL CONFORMADA CON O SIN QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER MAMARIO

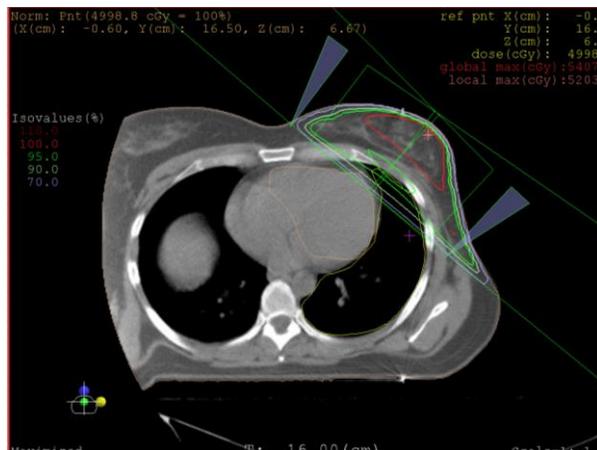
Material y métodos

- La población fue seleccionada de la base de datos del departamento de radioterapia del Instituto Alexander Fleming, entre 1/2005 y 12/2012.
- En mujeres irradiadas mediante RT3DC por TA de cáncer mamario.
- Con evaluación por el departamento de cardio-oncología previo al inicio del tratamiento oncológico (con radioterapia y/o quimioradioterapia con adriamicina)

Planificación tridimensional del tratamiento radiante con dosis media cardíaca conocida.

Evaluación cardiológica pre-tratamiento oncológico que contenga:

- Función ventricular por Ecocardiograma por fórmula volumétrica de Simpson's
- Electrocardiograma
- Relevamiento de factores de riesgo coronarios; (hipertensión arterial, TBQ, diabetes, sobrepeso, obesidad, dislipidemia, antecedentes HF).
- Valor predictivo de desarrollo individual de eventos coronarios a 10 años por método de Framingham.



Relevamiento de cardiotoxicidad alejada por radioterapia tridimensional conformada con o sin quimioterapia en el tratamiento adyuvante del cáncer mamario.

Resultados:

Generalidades de la población analizada con Cáncer de mama con tratamiento adyuvante con RT3dC = 178 p. y con adriamicina=87/178.		
Población=670 c/RT3dC	RT 3DC	RT+adria
Pacientes Contactados Telefónicamente c/ECP	182	
Muertes por Progresión de la enfermedad	4/182 (2%)	
Pacientes con evaluación Cardiológica Alejada	178	87/178 (49%)
Seguimiento Medio	58 ± 9 m	76± 6,2m
Dosis Radiot. Media Cardíaca	2.1 Gy	1.9 Gy
M Edad (años)	51± 11,2	55± 9
Media Factores de Riesgo Coronarios	1,5±0,5 /p	2 P=NS
Riesgo por Framingham	2,3%	2,1%
Eventos Coronarios Mayores	0/178	0/87
Eventos Coronarios Menores	0/178	0/87
Dosis Total RT3dC	50.2 Gy	50.2 Gy

RELEVAMIENTO DE CARDIOTOXICIDAD ALEJADA POR RADIOTERAPIA TRIDIMENSIONAL CONFORMADA CON O SIN QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER MAMARIO

CONCLUSIONES

En esta muestra de pacientes la utilización de RT3dC mostró una baja dosis media cardíaca recibida en el TA del cáncer mamario.

No se registraron ECM ni ECm con un seguimiento de 5 y 6 años.

La utilización de antraciclinas no mostró alteración de la FEVI alejada.

Estas pacientes continúan en seguimiento y se están evaluando nuevas pacientes dentro del proyecto de incidencia y eventual terapéutica de enfermedad coronaria radioquimioinducida.

Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries.

Sarah C Darby, Paul McGale, Carolyn W Taylor, Richard Peto
Lancet Oncol 2005; 6: 557–65

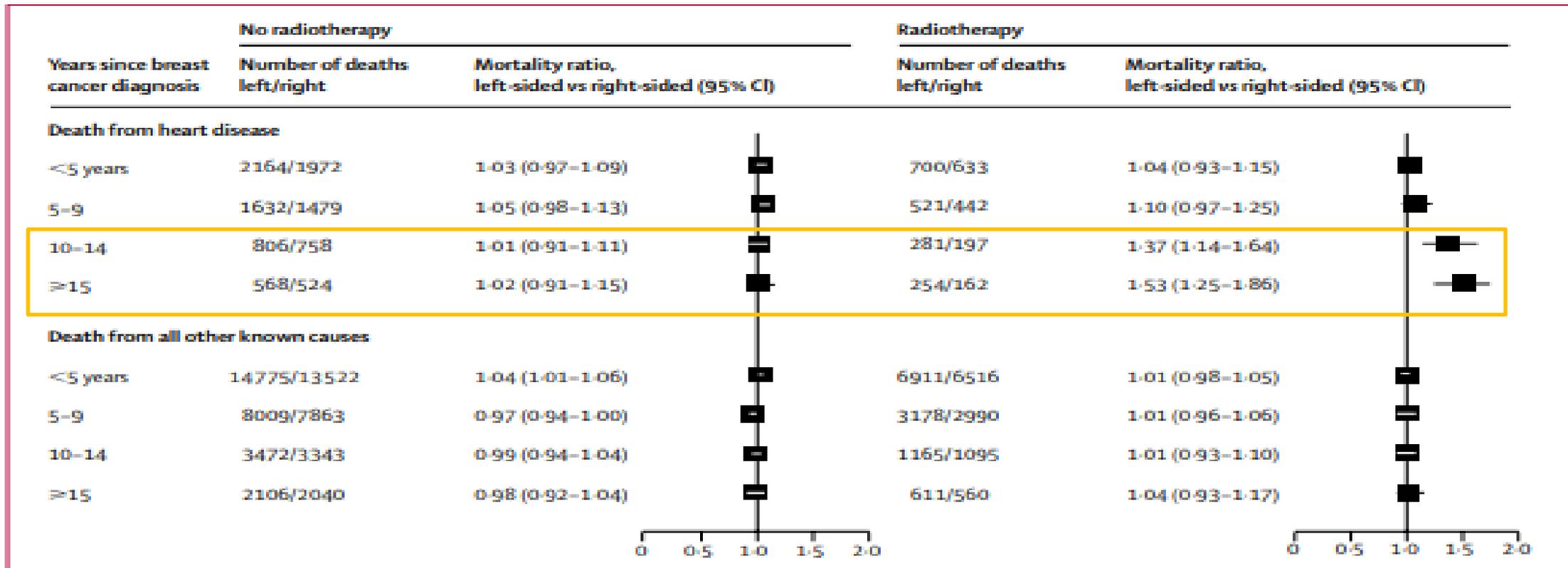


Figure 1: Left-sided versus right-sided breast cancer: subsequent mortality ratios by radiotherapy status, cause, and years since diagnosis

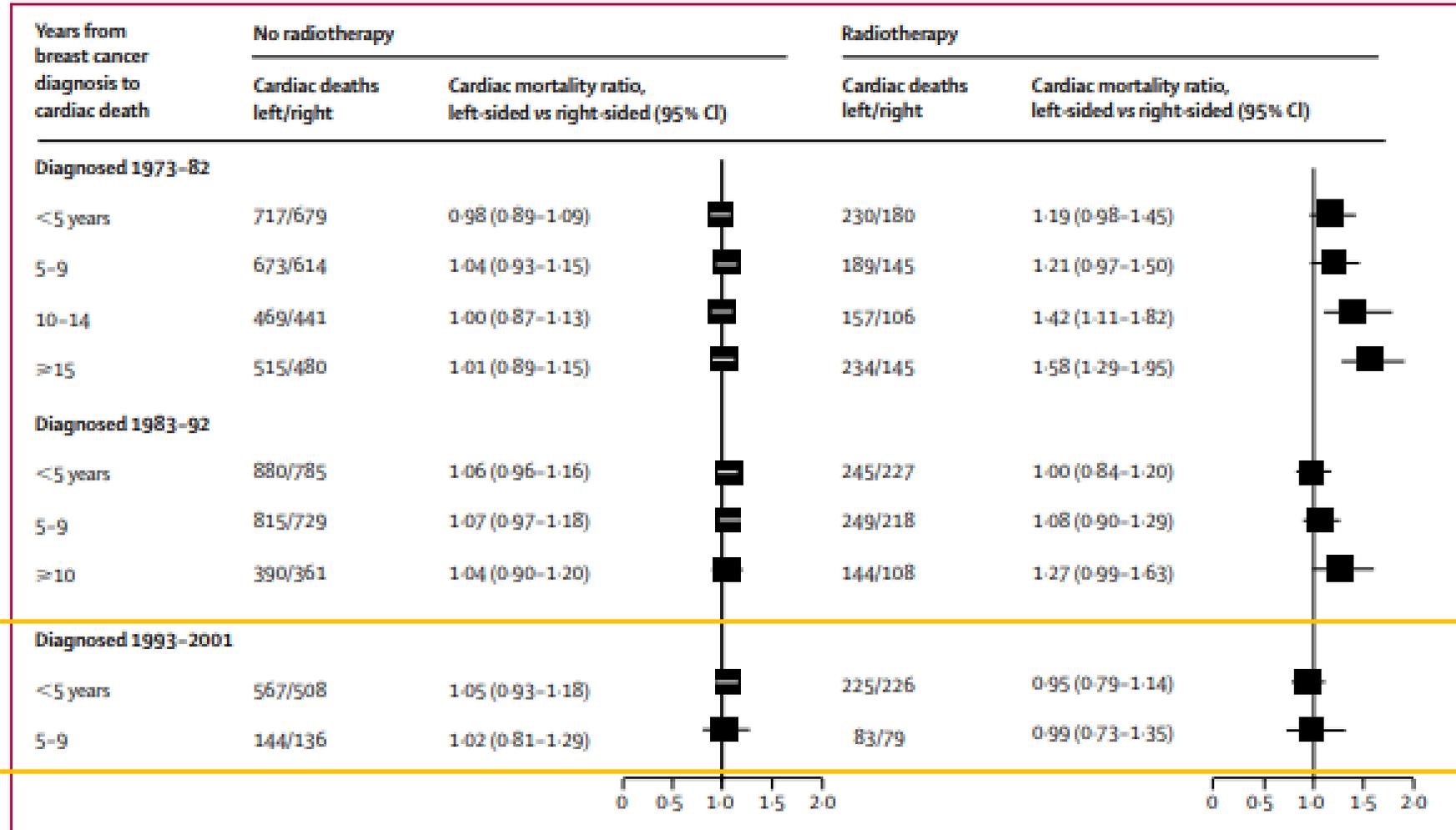


Figure 2: Left-sided versus right-sided breast cancer: subsequent cardiac mortality ratios by radiotherapy status, period of diagnosis, and years from breast cancer diagnosis to cardiac death

Corto
seguimiento



ARTICLE

Clinical Study

Cardiovascular disease incidence after internal mammary chain irradiation and anthracycline-based chemotherapy for breast cancer

Naomi B. Boekel¹, Judy N. Jacobse¹, Michael Schaapveld¹, Maartje J. Hooning², Jourik A. Gietema³, Frances K. Duane^{4,5}, Carolyn W. Taylor⁴, Sarah C. Darby⁴, Michael Hauptmann¹, Caroline M. Seynaeve², Margreet H. A. Baaijens⁶, Gabe S. Sonke⁷, Emiel J. T. Rutgers⁸, Nicola S. Russell⁹, Berthe M. P. Aleman⁹ and Flora E. van Leeuwen¹

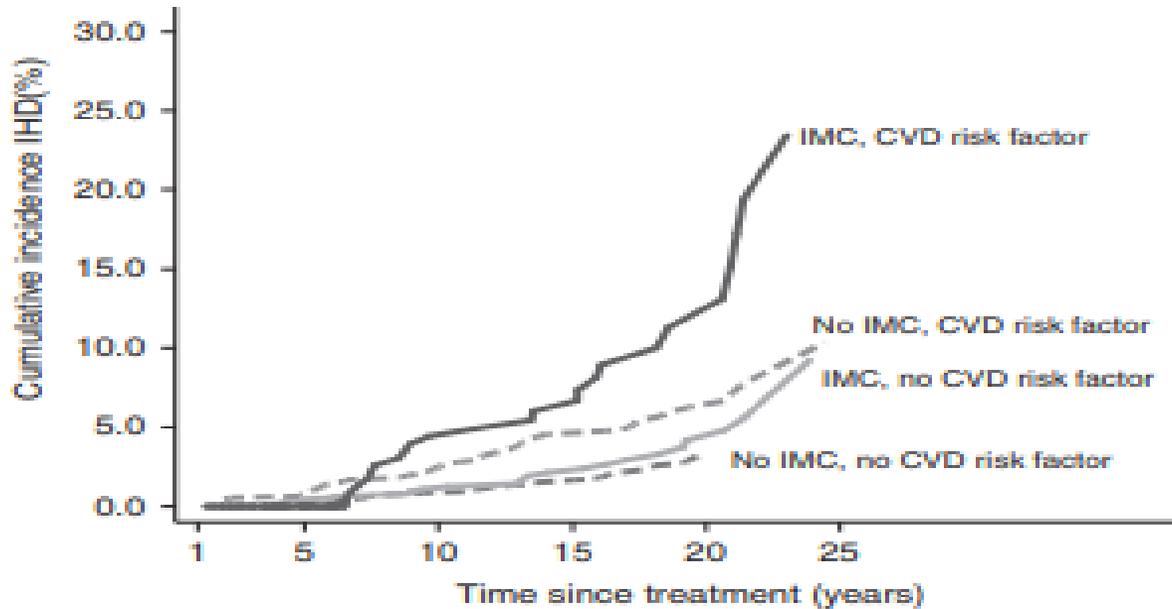
BACKGROUND: Improved breast cancer (BC) survival and evidence showing beneficial effects of internal mammary chain (IMC) irradiation underscore the importance of studying late cardiovascular effects of BC treatment.

METHODS: We assessed cardiovascular disease (CVD) incidence in 14,645 Dutch BC patients aged <62 years, treated during 1970–2009. Analyses included proportional hazards models and general population comparisons.

RESULTS: CVD rate-ratio for left-versus-right breast irradiation without IMC was 1.11 (95% CI 0.93–1.32). Compared to right-sided breast irradiation only, IMC irradiation (interquartile range mean heart doses 9–17 Gy) was associated with increases in CVD rate overall, ischaemic heart disease (IHD), heart failure (HF) and valvular heart disease (hazard ratios (HRs): 1.6–2.4). IHD risk remained increased until at least 20 years after treatment. Anthracycline-based chemotherapy was associated with an increased HF rate (HR = 4.18, 95% CI 3.07–5.69), emerging <5 years and remaining increased at least 10–15 years after treatment. IMC irradiation combined with anthracycline-based chemotherapy was associated with substantially increased HF rate (HR = 9.23 95% CI 6.01–14.18), compared to neither IMC irradiation nor anthracycline-based chemotherapy.

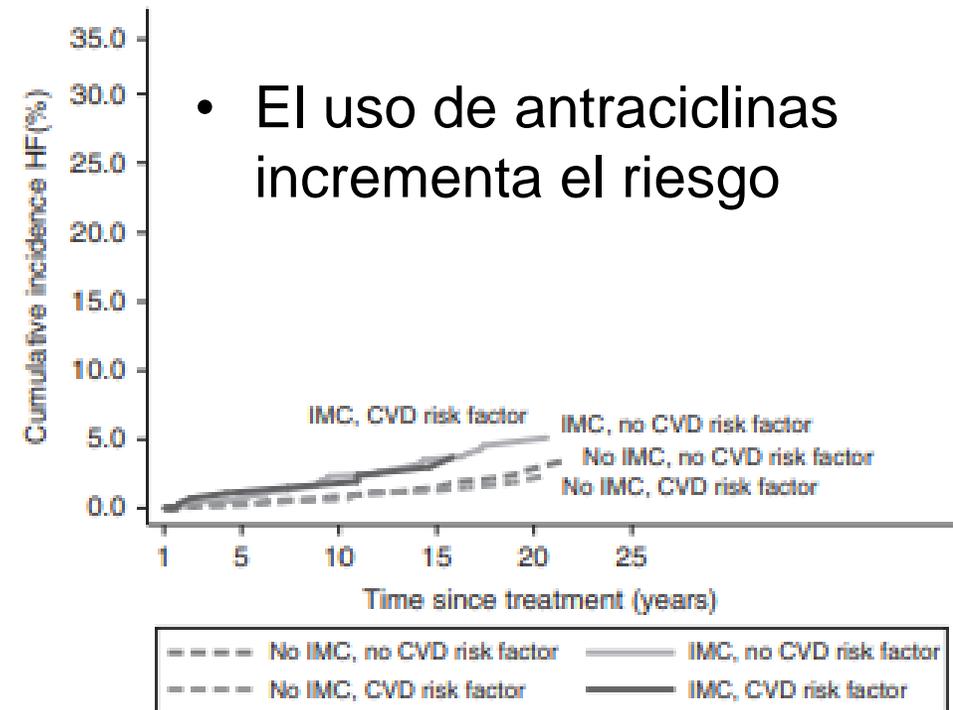
CONCLUSIONS: Women treated with anthracycline-based chemotherapy and IMC irradiation (in an older era) with considerable mean heart dose exposure have substantially increased incidence of several CVDs. Screening may be appropriate for some BC patient groups.

British Journal of Cancer (2018) 119:408–418; <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0159-x>



- Mujeres tratadas entre 1989 y 1999.
- Menores de 50 años
- Factores de riesgo cardiovasculares al momento de la radioterapia.

- La enfermedad coronaria se ve incrementada en el grupo de RT de mamaria interna hasta > 20 años post tratamiento.



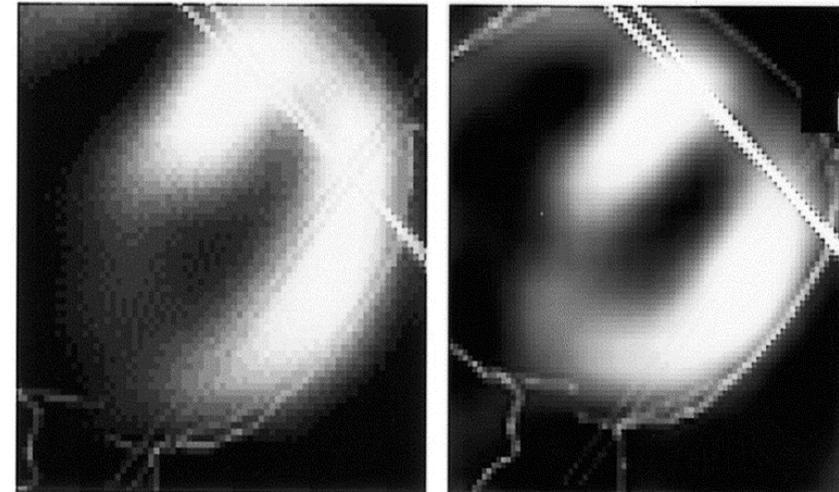
- El uso de antraciclinas incrementa el riesgo

Cardiotoxicidad inducida por radioterapia: cambios en la morbi-mortalidad cardíaca

- pero:
- efecto típicamente tardío, años o décadas post RT. Se requiere seguimiento muy prolongado.
 - la enfermedad coronaria es frecuente en América y Europa por lo que se necesita el análisis de grandes números de pacientes para detectar diferencias estadísticamente significativas entre lo observado y lo esperado.
 - Otras causas de muerte (cáncer, no cardíacas, enfermedad vinculadas a edad avanzada).

Evaluación de injuria miocárdica temprana?

Series prospectivas y retrospectivas muestran defectos de perfusión a partir de los 6 meses, pero de dudosa validez clínica.



Pre-RT (a)

Post-RT (b)

A cardiac contouring atlas for radiotherapy

Frances Duane,^{a,b,*} Marianne C. Aznar,^a Freddie Bartlett,^c David J. Cutter,^a Sarah C. Darby,^a Reshma Jaggi,^d Ebbe L. Lorenzen,^e Orla McArdle,^f Paul McGale,^a Saul Myerson,^g Kazem Rahimi,^h Sindu Vivekanandan,ⁱ Samantha Warren,^j and Carolyn W. Taylor^a

► Author information ► Article notes ► Copyright and License information [Disclaimer](#)

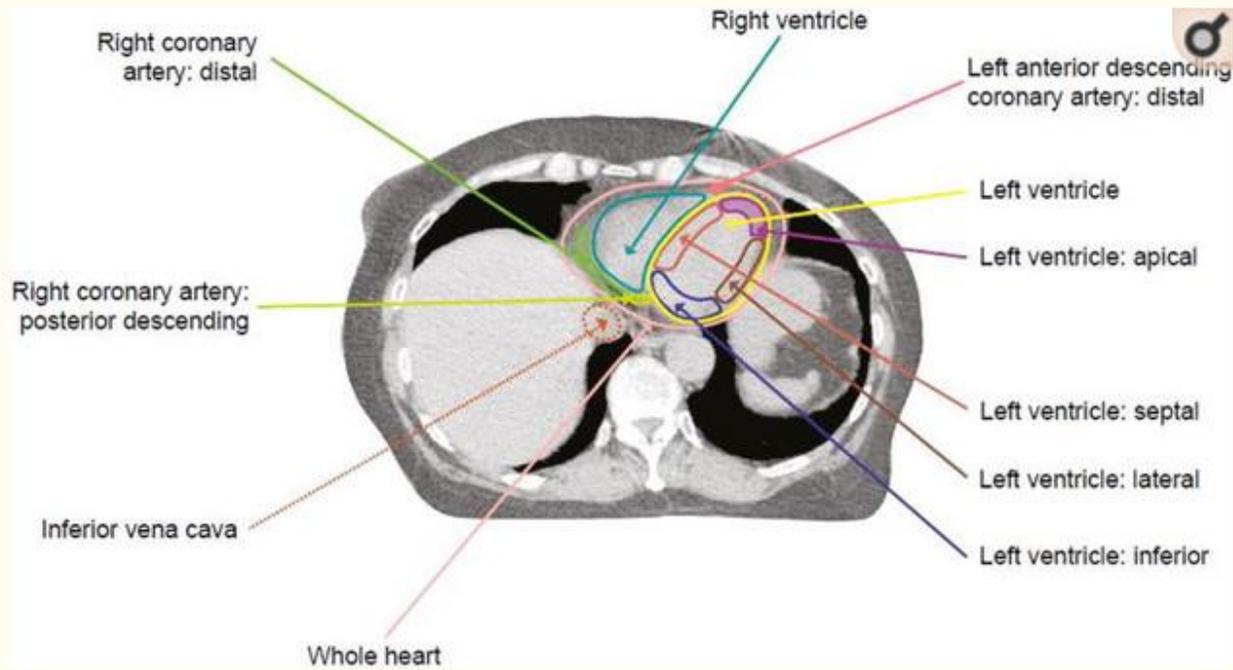


Fig. 2

Axial radiotherapy CT planning image at the level of the left ventricle inferiorly showing contouring of the coronary arterial and left ventricular myocardial segments. See [Supplementary Figs. 1–3](#) for further images.

¿Datos a incorporar en estudios clínicos para evaluar toxicidad a futuro?

Efectos cardiovasculares de la radioterapia

OTRAS NEOPLASIAS TORÁCICAS

ESÓFAGO
PULMÓN

Diagnóstico habitualmente más tardío.
Expectativa de sobrevida menor a las patologías previas.

A Prospective Study Assessing Early Cardiotoxicity after Trimodality Therapy for Esophageal Cancer

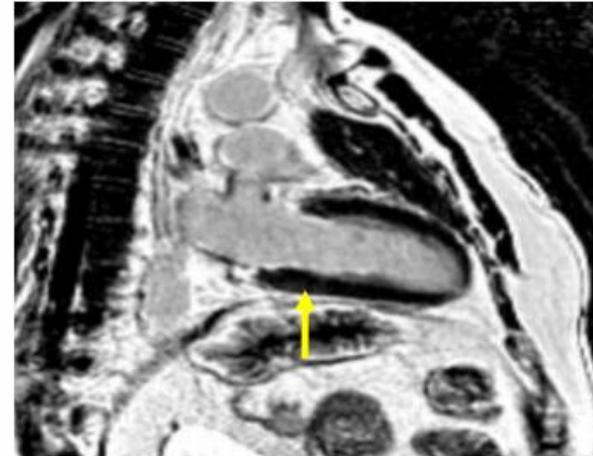
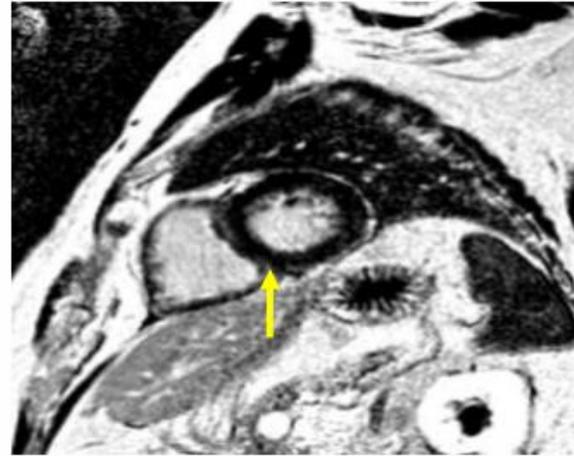
Celine Yeh¹; Barbara Srichai, MD²; Ana Barac, MD, PhD³; Keith Unger, MD^{1,4}

Conclusions

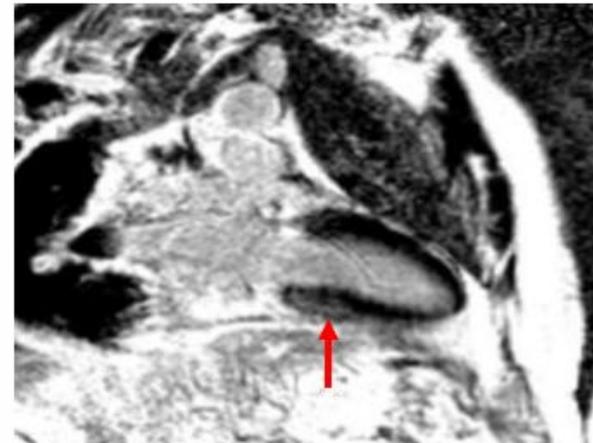
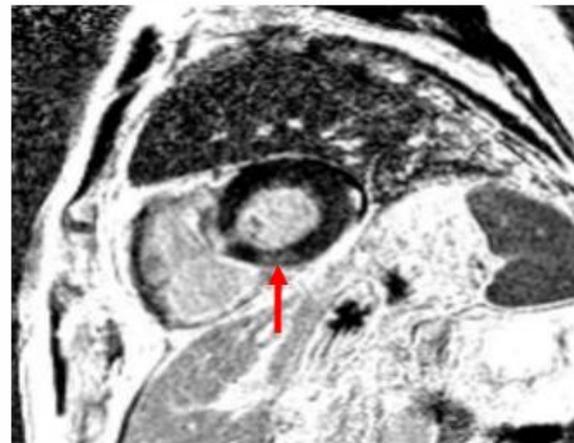
- New reversible ischemia and/or myocardial fibrosis developed 3-5 months post radiation therapy in 3 of 10 patients in the mid and basal inferior and inferoseptal regions. Given that these changes occurred in the same anatomic region of the heart, it is likely that they are related to RT as opposed to other therapeutic or patient-related factors.
- Qualitative changes were associated with significant increases in LVESV but no change in EF, consistent with early myocardial dysfunction. This was not seen in the remaining 7 of 10 hearts with no structural changes on post-RT CMR.
- Serum biomarkers tested did not correlate with early structural changes, obviating the need for new biomarkers that are predictive of such changes.

2 out of 10 patients developed myocardial fibrosis in the mid and basal inferior and inferoseptal segments.

Baseline



4 months post-RT

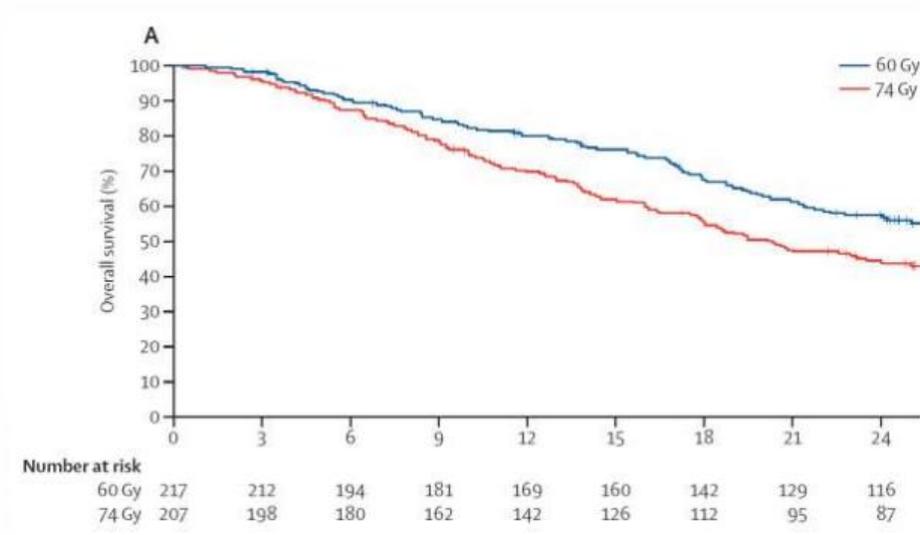




Why we care about heart dose now

Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study

Jeffrey D Bradley, Rebecca Paulus, Ritsuko Komaki, Gregory Masters, George Blumenschein, Steven Schild, Jeffrey Bogart, Chen Hu, Kenneth Forster, Anthony Magliocco, Vivek Kavadi, Yolanda I Garces, Samir Narayan, Puneeth Iyengar, Cliff Robinson, Raymond B Wynn, Christopher Kaprowski, Joanne Meng, Jonathan Beitler, Rakesh Gaur, Walter Curran Jr, Hak Choy



Lancet Oncology 2015

Cardiac Events After Radiation Therapy for Stage II-III Non-Small Cell Lung Cancer: Analysis of 748 Patients

Katelyn M. Atkins, MD, PhD, Bhupendra Rawal, MS, **Tafadzwa L. Chaunzwa, BS**, Nayan Lamba, BA, Danielle S. Bitterman, MD, Christopher L. Williams, PhD, David E. Kozono, MD, PhD, Elizabeth H. Baldini, MD, MPH, Aileen B. Chen, MD, MPP, Paul L. Nguyen, MD, Anthony V. D'Amico, MD, PhD, Anju Nohria, MD, Udo Hoffmann, MD, Hugo J.W.L. Aerts, PhD, Raymond H. Mak, MD



Brigham and Women's Hospital
Dana Farber Cancer Institute
Boston, Massachusetts



#ASTRO18

2018 ANNUAL MEETING | HENRY B. GONZALEZ CONVENTION CENTER | SAN ANTONIO



Memorial Sloan Kettering
Cancer Center™

Association of Dose to Cardio-vascular Structures with Treatment-induced Electrocardiogram changes in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer

Alexandra Hotca¹, Maria Thor², Joseph O. Deasy², and Andreas Rimner¹

¹Dept. of Radiation Oncology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, US

²Dept. of Medical Physics, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, US

Activar Windows
Ve a C #ASTRO18

2018 ANNUAL MEETING | HENRY B. GONZALEZ CONVENTION CENTER | SAN ANTONIO



Memorial Sloan Kettering
Cancer Center™

Association of Dose to Cardio-vascular Structures with Treatment-induced Electrocardiogram changes in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer

Alexandra Hotca¹, Maria Thor², Joseph O. Deasy², and Andreas Rimner¹

¹Dept. of Radiation Oncology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, US

²Dept. of Medical Physics, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, US

Activar Windows
Ve a C #ASTRO18

2018 ANNUAL MEETING | HENRY B. GONZALEZ CONVENTION CENTER | SAN ANTONIO

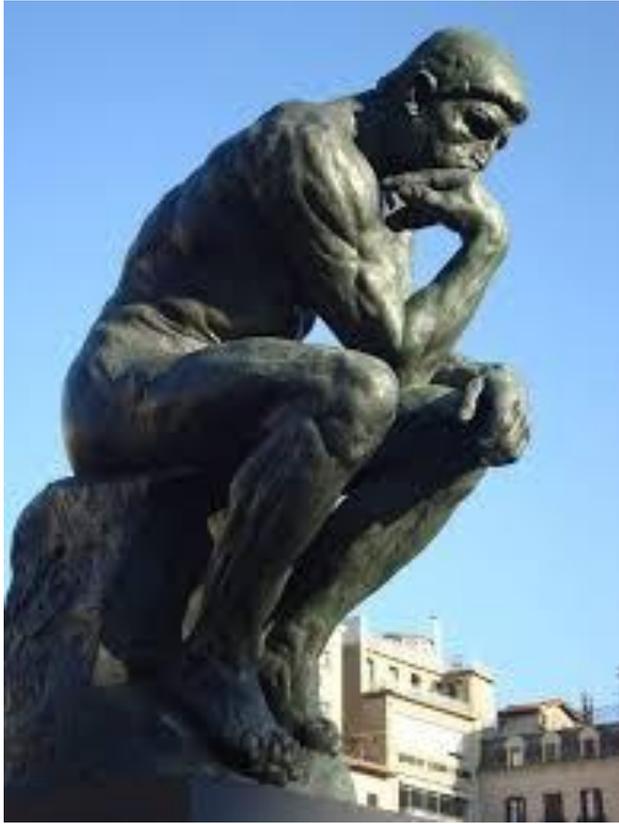
Take Home Points



- Radiation-Induced Cardiotoxicity occurs earlier than originally thought
 - Median time is <2 years
- The drivers of radiation induced cardiotoxicity include:
 - Baseline cardiac disease
 - Implement pre-RT evaluation programs to determine the need for cardiac interventions and appropriate post-RT follow-up
 - Cardiac dose
 - What heart subvolumes should we spare?
 - We need to understand pathophysiology
 - Should we aim for a mean heart dose < 10 Gy?

Activar Windows
Ve a C #ASTRO18

2018 ANNUAL MEETING | HENRY B. GONZALEZ CONVENTION CENTER | SAN ANTONIO



SI HAY RADIOTERAPIA
MODERNA

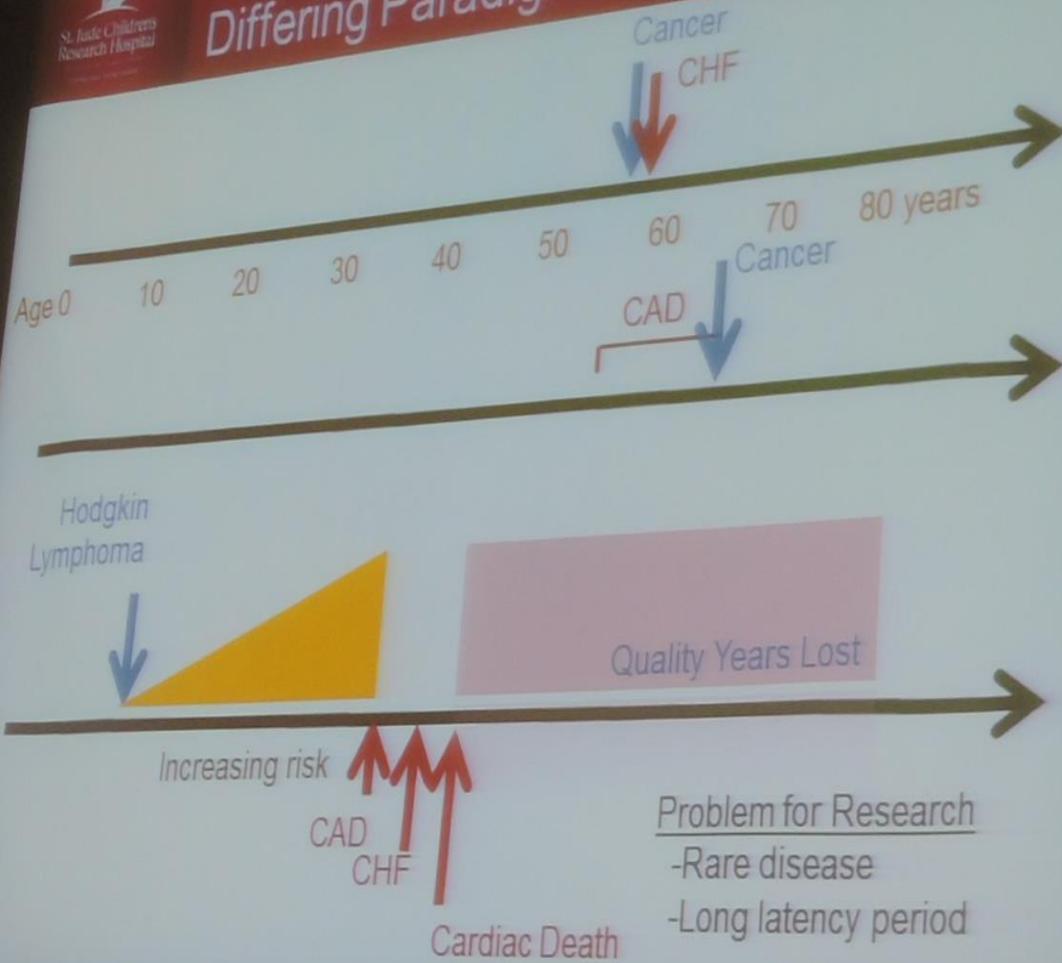
¿PORQUE SEGUIR PENSANDO EN LA
RADIOTERAPIA DE AYER?

SEGUIMIENTO DE PACIENTES
CURADOS





Natural History of Cardiotoxicity: Differing Paradigms



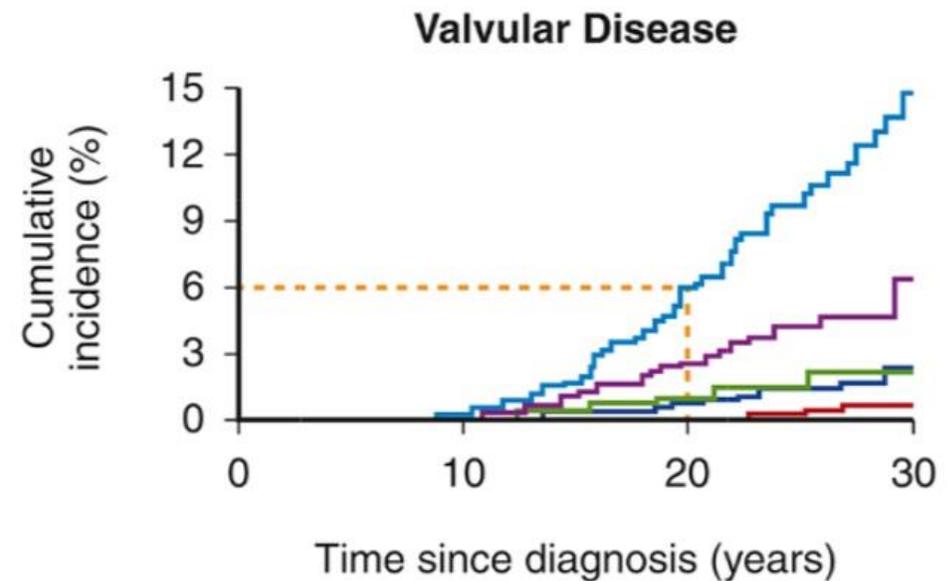
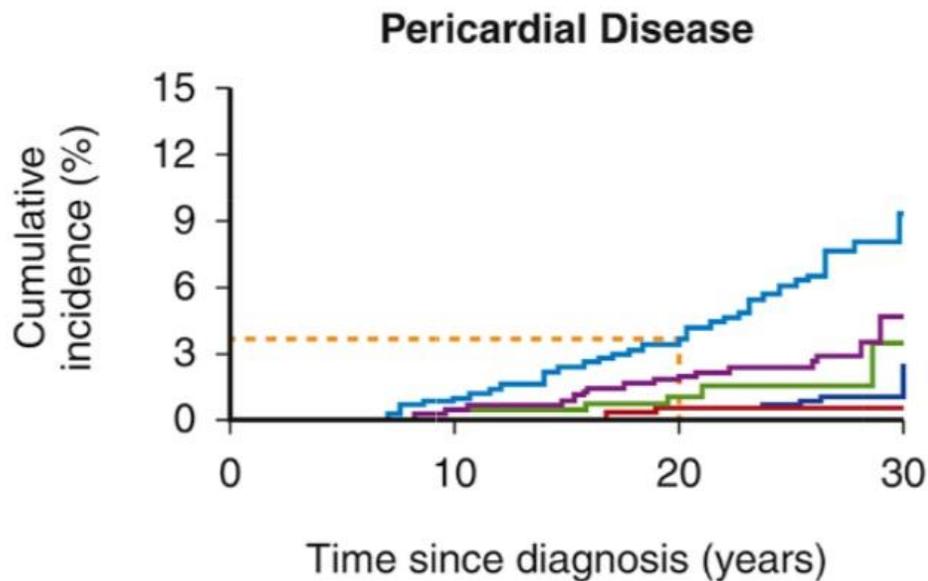
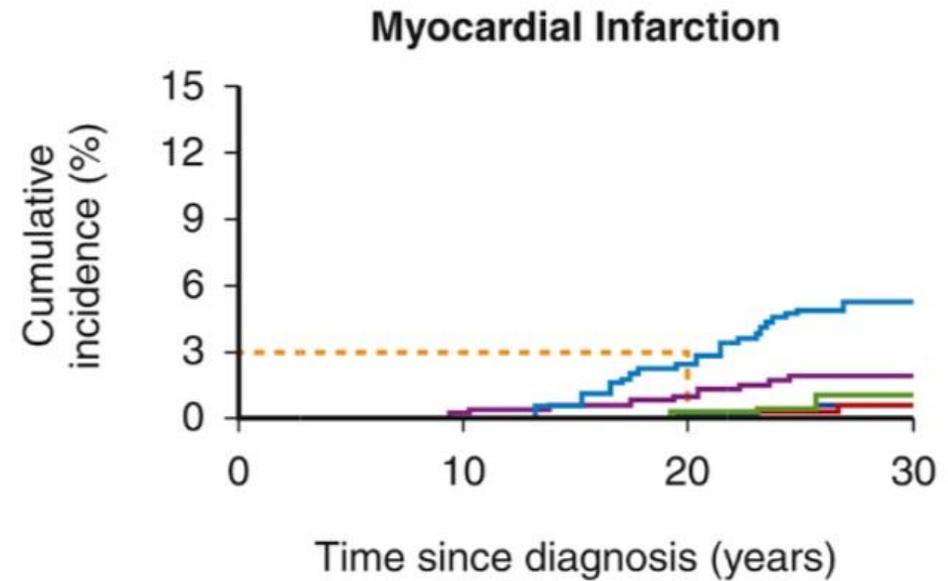
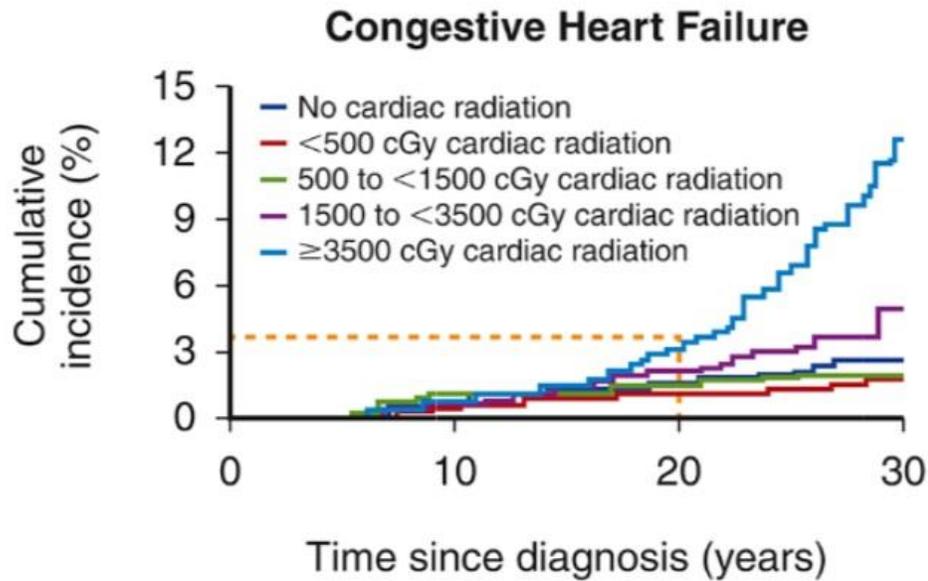
Enfermedad de Hodgkin:

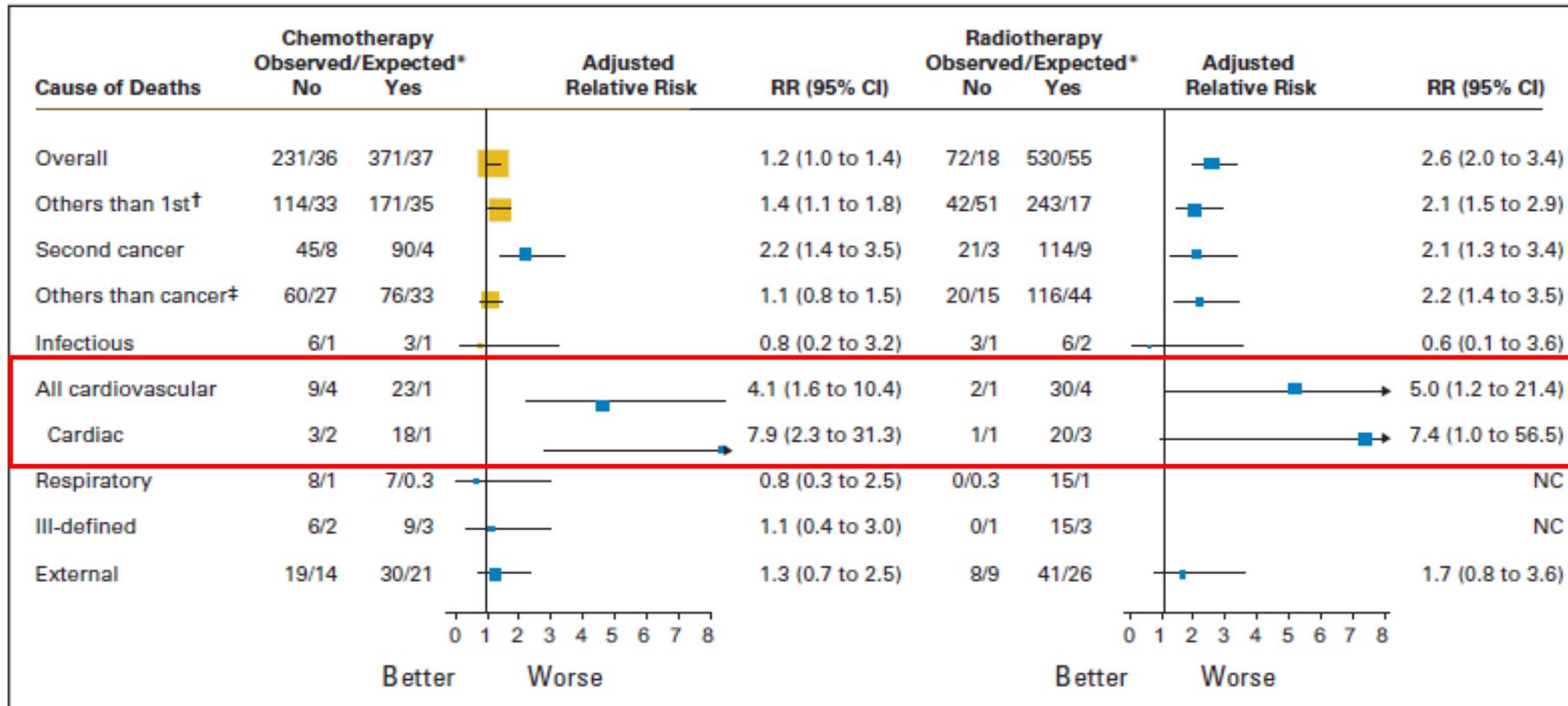
Jóvenes

3 /100.000 adultos

SV a 10 años: superior al 80%

- Incidencia acumulativa de enfermedad coronaria radioinducida es del 60% en sobrevivientes **40 años post radioterapia**
- RR: 3.2 veces más que la población general
- RR de muerte por IAM duplica la población general





QT y RT incrementan mortalidad cardiovascular más que la mortalidad por segundas neoplasias e infecciones

Tukenova et. Al. J Clin Oncol 2010

Conclusiones



- Reconocer la existencia de cardiotoxicidad
- Control cardio-oncológico antes del inicio del tratamiento radiante en patologías de tórax con criterio curativo.
- Realizar el seguimiento de pacientes tratados con técnicas radiantes de generaciones anteriores.
- Controlar a pacientes curados por Enfermedad de Hodgkin irradiados décadas pasadas por el largo tiempo de latencia y gravedad de afectación cardíaca.



Conclusiones

- Utilizar técnicas de alta precisión para protección del corazón.
- Esperar resultados a largo plazo de tratamientos actuales con fraccionamientos diferentes.
- El médico cardiólogo debe conocer detalles del tratamiento radiante recibido.
- Corrección de los factores de riesgo cardiovasculares sin demorar el inicio del tratamiento oncológico.

Efectos cardiovasculares de la radioterapia

Consenso de cardiotoxicidad



“Consenso de Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de Cardiotoxicidad por Tratamiento Médico del Cáncer - Consenso de Cardiotoxicidad”.

Efectos cardiovasculares de la radioterapia

- Recomendaciones Clase I (nivel de evidencia C)
- Se recomienda que en los pacientes que inicien, reciban o hayan recibido tratamiento con radioterapia en el tórax se evalúe el riesgo de complicaciones cardiovasculares determinando:

- Edad al momento del tratamiento.
- Campo radiante recibido por el paciente
- Tipo de radiación
- Forma de planificación
- Uso concomitante de agentes antineoplásicos potencialmente cardiotoxicos
- Riesgo cardiovascular empleando alguno de los “scores” disponibles*

Trabajo multidisciplinario
Oncólogo – radioterapeuta – cardiólogo
Cardio-oncología



TRABAJO MÉDICO EN EQUIPO,
¿ES UNA REALIDAD O SOLO PALABRAS?

Por el bien del paciente debe ser una realidad



Muchas gracias por su atención