

10 anni di Radioterapia a Taranto

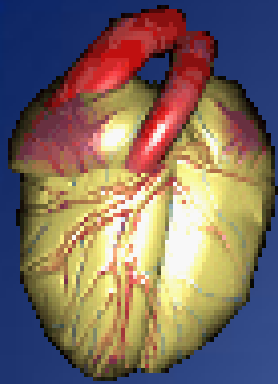
Presidente: Giovanni Silvano



Taranto, 15 dicembre 2012
Hotel Mercure Delfino

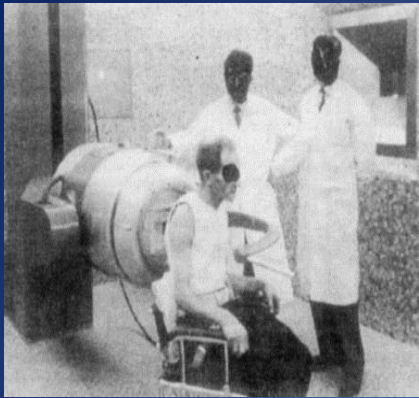


Il danno cardiaco nella radioterapia
del cancro della mammella
A. Sardaro



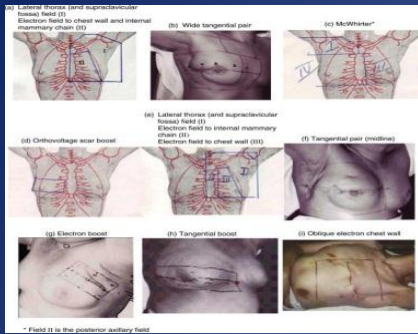
Il danno cardiaco nella radioterapia del cancro della mammella

- La tossicità cardiaca radioindotta costituisce una situazione clinicamente importante e potenzialmente severa soprattutto per le pazienti con neoplasia mammaria sinistra.
- Il rischio relativo (RR) 1.2 - 3.5 post- RT per carcinomi mammari in stadio precoce.
- I benefici in termini di controllo loco-regionale e sopravvivenza globale vanno soppesati tenendo conto del potenziale rischio di morte per cardiopatia



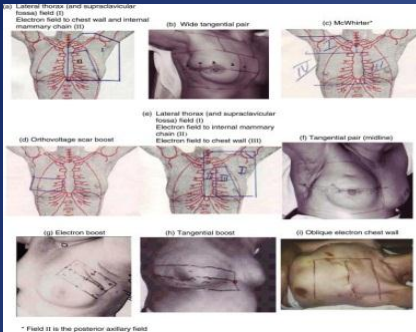
Il danno cardiaco nella radioterapia del cancro della mammella

- Fino al 1950 il cuore non era esposto ad alte dosi a causa dell'utilizzo di apparecchiature a basso voltaggio
- Negli anni 60 - 70 si registra un incremento della dose dovuto all'utilizzo delle apparecchiature ad alto voltaggio. La dose media cardiaca per i campi tangenti sulla parete toracica o sulla mammella era compresa tra 0.9 - 14 Gy; per il campo diretto sulla catena mammaria interna (CMI) era compresa tra 2.7 - 16.7 Gy.



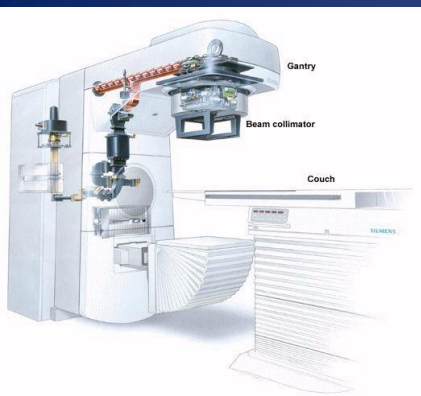
Il danno cardiaco nella radioterapia del cancro della mammella

- La dose media all'arteria coronaria anteriore discendente sinistra (LAD) era per i campi tangenti circa 20 Gy e parte di essa riceveva anche fino a 50 Gy; per il campo diretto sulla CMI la dose media era circa 20 Gy. Campi di trattamento estesi, tipico di quegli anni, comportavano dose media assorbita alta. Studi hanno dimostrato che più alta è la dose assorbita dal cuore e dalla LAD maggiore è il rischio di danno cardiaco radioindotto.



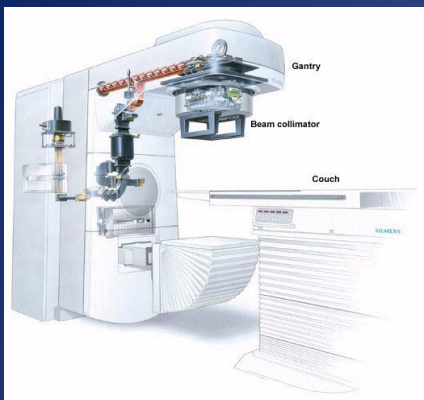
Il danno cardiaco nella radioterapia del cancro della mammella

- Negli anni 80 - 90 la dose media al cuore e alla (LAD) si riduce (3 Gy per il cuore e 12 Gy per la LAD) nonostante l'incremento della dose al target a causa della riduzione dei volumi irradiati e dell'utilizzo di nuove tecniche.



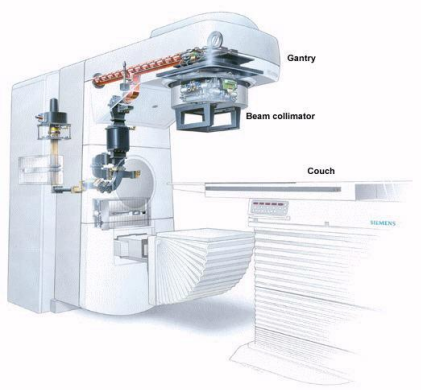
Il danno cardiaco nella radioterapia del cancro della mammella

- Solo negli anni 90 si prese coscienza del problema quando con studi randomizzati si cominciò ad analizzare la correlazione tra i benefici della sopravvivenza globale post-RT e il danno cardiaco radioindotto. I risultati di tali studi misero in evidenza che con una dose media cardiaca fino a 5 Gy il rischio aumentava del 15%; per una dose media da 5 - 15 Gy o superiore a 15 Gy il rischio poteva arrivare fino al 108%. Per ogni Gray di dose media al cuore il rischio di danno cardiaco radioindotto aumenta del 4%.



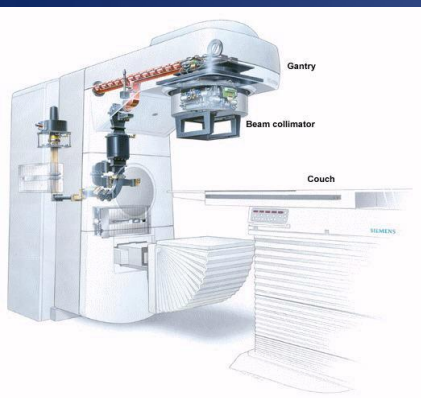
Il danno cardiaco nella radioterapia del cancro della mammella

- Dagli anni 90 in poi l'uso di alte energie, i cambiamenti nella definizione del target, la riduzione dei limiti di campo, nuovi constraints dosimetrici e l'elaborazione dei piani di trattamento su dati TC hanno contribuito a ridurre la dose media al cuore. In alcuni centri per la pianificazione del trattamento di tutte le mammelle di sinistra viene adottato un modello matematico affinché il normal tissue complication probability (NTCP) per la mortalità cardiaca a lungo termine non superi l'1%.



Il danno cardiaco nella radioterapia del cancro della mammella

- L'uso di dispositivi per il controllo del respiro, nuove tecniche come l'IMRT, la tomoterapia e l'irradiazione parziale della mammella comportano una riduzione di dose al cuore con una buona omogeneità al target e gradienti di dosi differenti agli organi a rischio. Gli hot spots si riducono ma aumenta il volume di cuore esposto a basse dosi. Sarebbero proprio le basse dosi responsabili del lungo periodo di latenza per la comparsa del danno cardiaco.

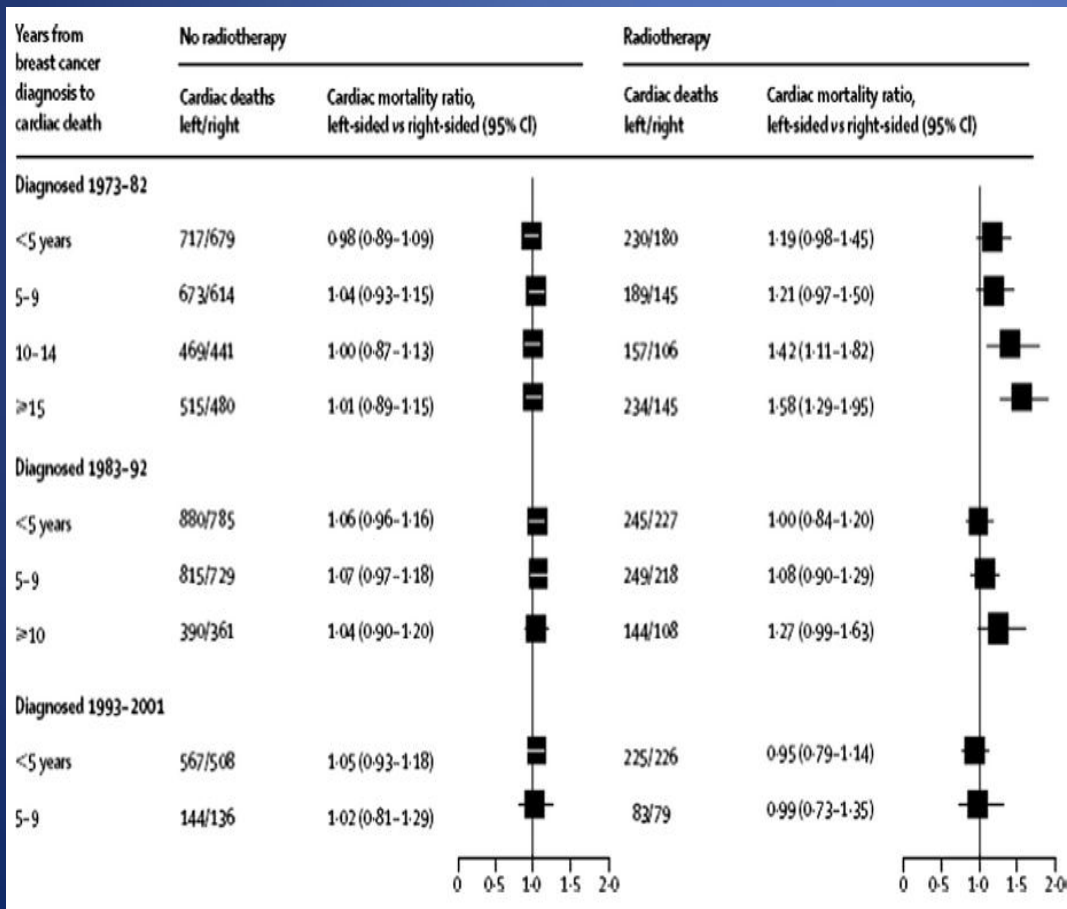


Il danno cardiaco nella radioterapia del cancro della mammella

- Angina, pericarditi e patologie valvolari si verificano dopo la prima decade post- RT. L' infarto del miocardio può verificarsi anche dopo 15 anni dall'esposizione.

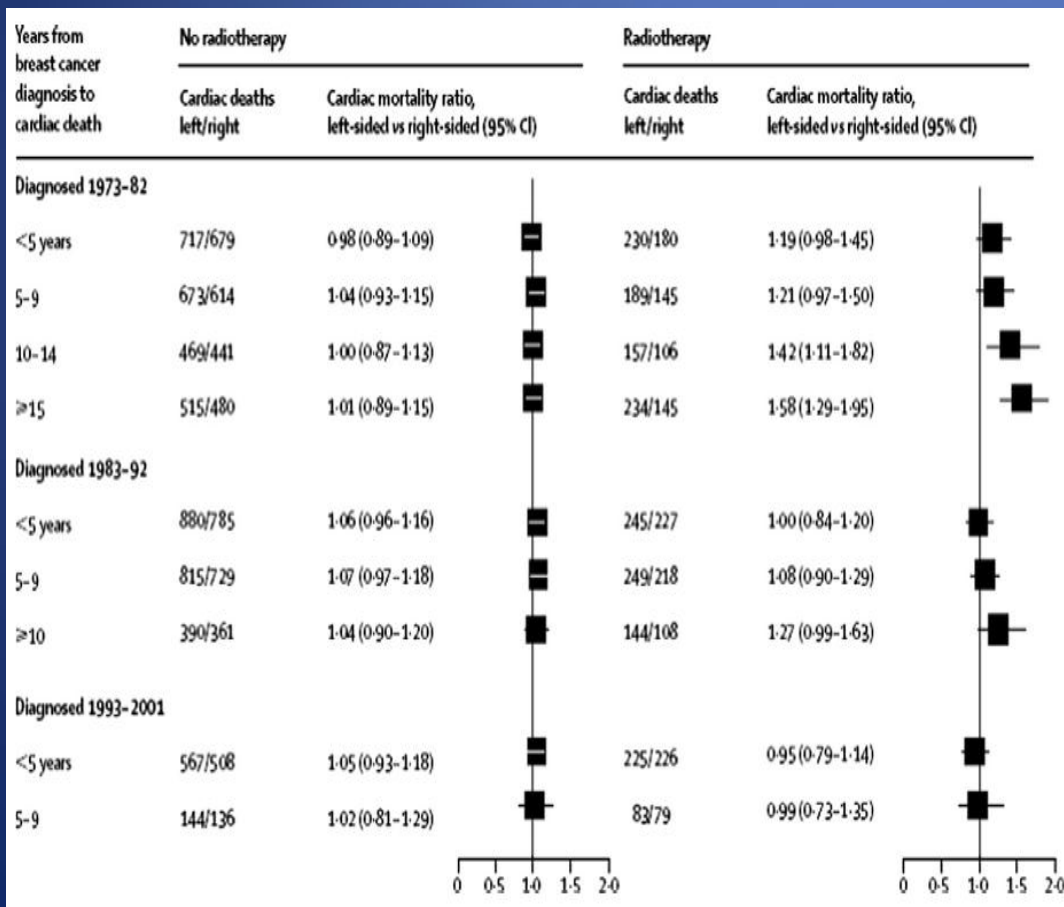
Irradiazione della mammella sinistra vs irradiazione mammaria destra

Ripercussioni cardiache



La mortalità per patologia cardiaca è maggiore per RT di neoplasie mammarie localizzate a sinistra e questa aumenta durante la seconda decade piuttosto che durante la prima

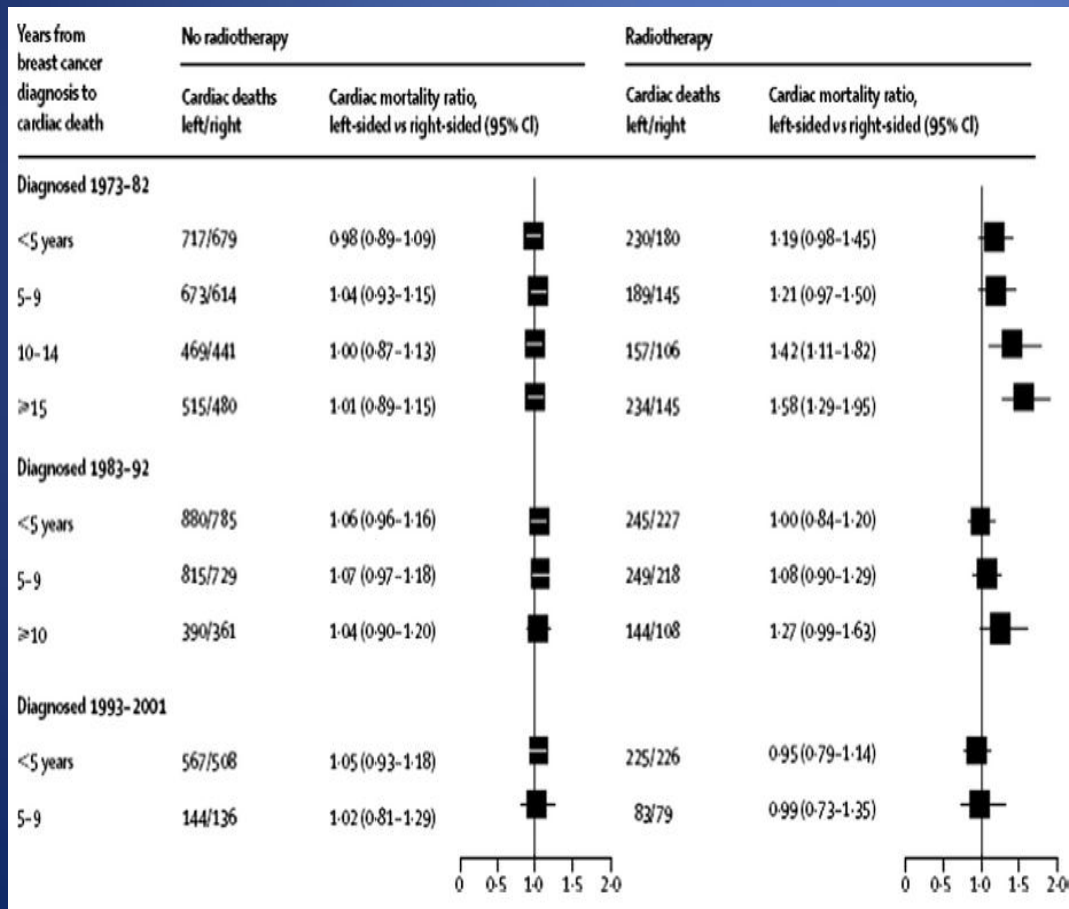
Irradiazione della mammella sinistra vs irradiazione mammaria destra Ripercussioni cardiache



Esami strumentali hanno dimostrato riduzione della funzionalità cardiaca nei pazienti con neoplasia localizzata a sinistra ma non nei pazienti destro correlati

Irradiazione della mammella sinistra vs irradiazione mammaria destra

Ripercussioni cardiache



Confrontando il rischio cardiaco per quadranti esiste correlazione solo per i quadranti interni maggiore a sinistra piuttosto che a destra. Mentre per i quadranti esterni la correlazione è sovrapponibile. Probabilmente per la dose assorbita dal cuore durante il boost

Fattori di rischio aggiuntivi

- **Età** (>60 anni associazione con infarto del miocardio versus età < 50 anni)
- **Ipertensione** (nessuna correlazione nelle pazienti trattate con radioterapia)
- Diabete mellito
- Colesterolo (basso HDL-colesterolo, alto LDL-colesterolo)
- Elevati livelli di VLDL nelle donne
- Storia familiare di IMA precoce (<60 anni)
- **Fumo** (fumo e radioterapia sinergicamente aumentano il rischio di infarto del miocardio)
- Sensibilità individuale per morbilità cardiaca

Fattori di rischio aggiuntivi

Doxorubicina/Epirubicina

1-5% reversible con ACEI o
 β -bloccanti

Ciclofosfamide

Methotrexate

Fluorouracile

HR 1.85 vs RT

Paclitaxel

Docetaxel

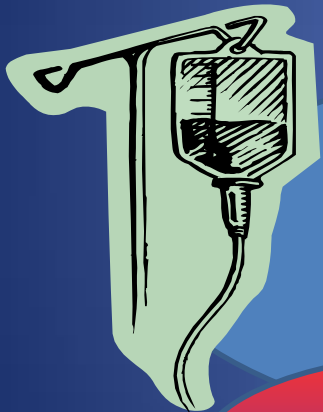
Tamoxifene

Letrozolo

Trastuzumab

Tumori mammari HER2-positivi
Riduzione LVEF del 6-10%

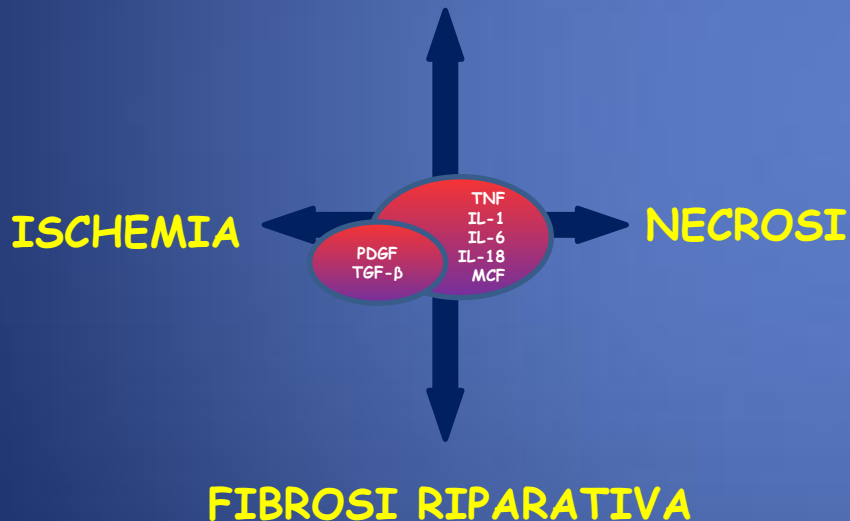
➤ Chemioterapia



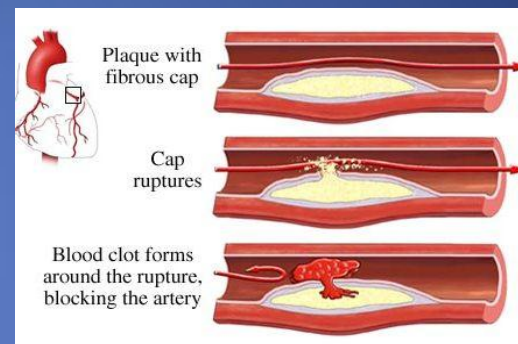
Fisiopatologia del danno

MICROANGIOPATIA

- **PROLIFERAZIONE ENDOTELIO VASCOLARE**
- **RAREFAZIONE CAPILLARI**



MACROANGIOPATIA



- **Angina stabile**
- **Angina instabile**
- **MI**
- **Cardiopatia ischemica cronica**
- **Stenosi vascolare → lume ridotto**

Prevenzione con
Metilprednisolone/Ibuprofene Captopril,
Amifostina Pentoxifillina + α -Tocoferolo



antinfiammatori
anticoagulanti
meno efficaci

Fisiopatologia del danno

ALTRE MANIFESTAZIONI PATOLOGICHE DI RIHD

- Aritmie
- Versamento pericardico
- Esteso ispessimento fibrotico
- Aderenze pericardiche
- Pericardite
- Ispessimento fibrosi e calcificazione di cuspidi e lembi valvolari
- Distorsione degli osti valvolari da fibrosi miocardica adiacente



European cardiovascular
radiation risk research project
(Amsterdam - Dresden)

Radiobiologia

- Nel cuore sono presenti varie strutture radiosensibili, topograficamente eterogenee, interessate nel meccanismo radiobiologico del danno radioindotto.
- Per delineare queste regioni subcliniche sarebbe meglio indicata la RM e non la TC senza contrasto ma il suo uso è ancora molto limitato in radioterapia
- Il danno può essere conseguenza delle alte dosi a un piccolo volume o all'effetto delle basse dosi a cui il cuore in toto è sottoposto. Molto probabilmente a tutti e due i motivi. I piani di trattamento 3D sono molto importanti perché ci permettono di correlare la dose/volume all'impatto clinico del danno cardiaco radioindotto

Radiobiologia

- "Emami paper" si basa sulla dose di tolleranza dei vari organi tra cui il cuore. La pericardite viene scelta come espressione del danno cardiaco. Ma le dosi di tolleranza fanno riferimento solo a dati clinici.
- Le moderne tecniche radioterapiche ci consentono di ridurre il volume cardiaco compreso nel volume di trattamento. Ma una parte di volume cardiaco e una parte soprattutto della LAD sono sempre inclusi nel target.
- L'associazione tra parametri dosimetrici e rischio di complicanza cardiaca può essere stimato dall'utilizzo del DVH. Ma esso non ci dà la giusta stima della rappresentazione tridimensionale della distribuzione di dose partendo dal presupposto che tutte le regioni del cuore hanno la stessa importanza funzionale.

Radiobiologia

- Modelli matematici predittivi della probabilità di tossicità cardiaca radio-correlata sono disponibili sul TPS (LKB, NTCP, RS, gEUD).
- Il modello NTCP è basato sul concetto delle sub-unità funzionali all'interno di un organo e che l'intero cuore ha una radiosensibilità omogenea. Ciò è ovviamente non corretto in quanto il ventricolo e l'atrio contengono un volume sanguigno che rappresenta circa il 30-40% dell'intero volume cardiaco

Radiobiologia

- Nel modello NTCP un valore $> 5\%$ potrebbe inficiare l'effetto della RT sulla sopravvivenza. Questi valori sono solo indicativi e devono essere correlati alla probabilità di controllo del tumore e alla situazione clinica individuale dei pazienti (i.e. donne a basso rischio, presenza di comorbidità)

Radiobiologia

- Scopo dei più recenti studi è quello di identificare predittori clinici e dosimetrici per la tossicità cardiaca radioindotta a lungo termine. I parametri clinici considerati sono l'ischemia e la riduzione della perfusione miocardica considerando l'intero cuore o solo il ventricolo sinistro.
- Da numerose analisi emergono nuovi parametri dosimetrici per mantenere la probabile tossicità cardiaca radioindotta $<1\%$ associando constraints di dose a quella di volume

Radiobiologia

- Anche se la maggior parte degli studi concorda nel considerare il cuore come un organo seriale basandosi su modelli matematici esso non è ancora dimostrato su basi fisiologiche.
- Ultimamente con il Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in Clinic (Quantec) sono stati aggiornati numerosi dati dell'Emami paper usato nella pratica clinica.

Potenziali strumenti per la diagnosi precoce di RIHD

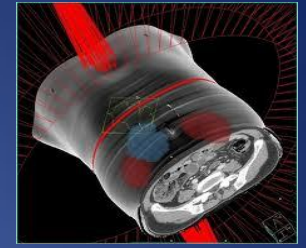
- L'N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide (NT-pro BNP) aumenta in relazione ad alte dosi su un piccolo volume cardiaco e ventricolare in donne sottoposte a RT sulla mammella sinistra se confrontate con pazienti non irradiate. Questo dimostrerebbe che il più importante parametro dosimetrico non sono le dosi medie ma una piccola percentuale di organo che riceve alti livelli di dose avvalorando l'ipotesi che il cuore è un organo seriale

Potenziali strumenti per la diagnosi precoce di RIHD

- ECG Doppler rivela una riduzione regionale della funzione miocardica dopo RT per esposizioni dose-correlate $>3\text{Gy}$
- Alterazioni della perfusione, correlate al volume ventricolare sinistro, incluso nel campo di irradiazione sono rilevate con esame strumentale SPECT nelle pazienti irradiate a sinistra piuttosto che a destra dopo un follow-up di minimo 5 anni dal trattamento radiante



Conclusioni



- ❑ L'irradiazione della mammella sinistra in pazienti con carcinoma mammario in stadio precoce implica un certo rischio di malattia cardiovascolare radioindotta
- ❑ La latenza estremamente lunga della malattia sintomatica rende necessari nuovi studi per valutare quali pazienti sottoporre a WBI senza compromettere la sopravvivenza globale né la qualità della vita a causa RIHD



Radiation-induced cardiac damage in early left breast cancer patients: Risk factors, biological mechanisms, radiobiology, and dosimetric constraints

Angela Sardaro^a, Maria Fonte Petruzzelli^b, Maria Patrizia D'Errico^c, Luca Grimaldi^d, Giorgio Pili^d,
Maurizio Portaluri^{b,e,*}

^a University Institute of Radiation Oncology "Policlinico di Bari", Italy; ^b Department of Radiotherapy; ^c Department of Laboratory Medicine; ^d Department of Medical Physics, "A. Perrino" Hospital, Brindisi, Italy; ^e Clinical Physiology Institute, National Research Council (IFC-CNR), Pisa-Lecce, Italy

GRAZIE DELL'ATTENZIONE