

# CARDIONCOLOGIA: dove siamo e dove andiamo

Il punto di vista del radioterapista: **Maurizio Portaluri**

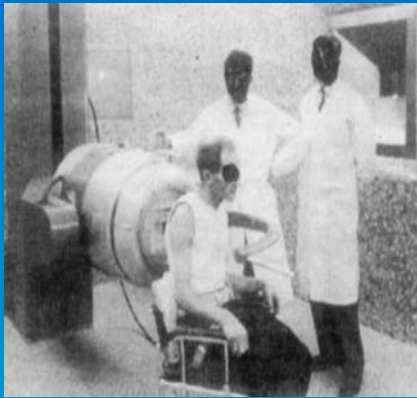
Convegno II° ZOOM JOURNAL CLUB  
2012 - Roma, 25 gennaio 2013



# 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) si attesta su 1.2 - 3.5 post- RT per carcinomi mammari in stadio precoce. *Clarke M et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Lancet 2005.*



## **Il danno cardiaco nella radioterapia del cancro della mammella**

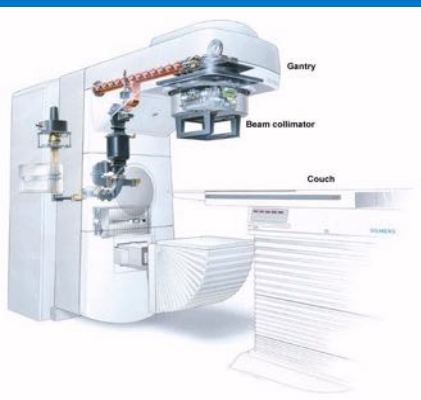
**I benefici in termini di controllo loco-regionale e sopravvivenza globale vanno soppesati tenendo conto del potenziale rischio di morte per cardiopatia**

**Fino al 1950 il cuore non era esposto ad alte dosi a causa dell'utilizzo di apparecchiature a basso voltaggio**

# Il danno cardiaco nella radioterapia del cancro della mammella

<b>Sede/periodo</b>	<b>1950's-1970's</b>	<b>1980's-1990's</b>
<b>Mammella</b>	19 Gy-48 Gy	48 Gy
<b>Cuore</b>	5 Gy - 10 Gy	7 Gy -3 Gy
<b>LAD</b>	10 Gy - 22 Gy	21 Gy -12 Gy

- Taylor 2009



## Il danno cardiaco nella radioterapia del cancro della mammella

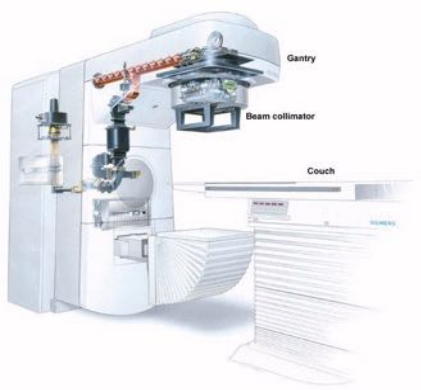
Solo negli anni 90 si prende coscienza del problema quando con studi randomizzati si cominciò ad analizzare la correlazione tra i benefici della sopravvivenza globale post-RT e il danno cardiaco radioindotto.

# Quando si diventa consapevoli

In 1992, Rutqvist et al. showed that the risk of death from ischemic heart disease in women who had received left wide tangential irradiation in a Stockholm radiotherapy trial in the 1970s, was 3.2 times greater ( $p < 0.05$ ) than the risk in non-irradiated controls

# Taylor 2011 (1977-2001)

Dose media cuore	% malattia cardiaca
5 Gy	baseline
5-14 Gy	15%
>15	108%



## **Il danno cardiaco nella radioterapia del cancro della mammella**

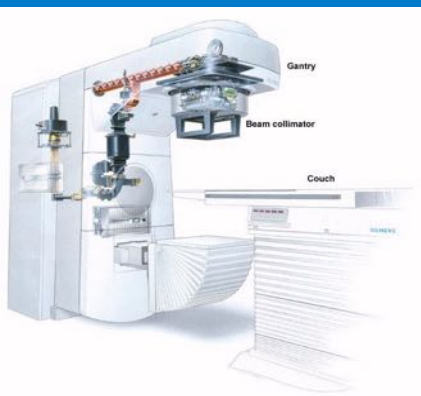
**L'uso di dispositivi per il controllo del respiro, nuove tecniche come l'IMRT, la tomoterapia e l'irradiazione parziale della mammella comportano una riduzione di dose al cuore con una buona omogeneità al target e gradienti di dosi differenti agli organi a rischio. Gli hot spots si riducono ma aumenta 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.**



# Tempi Moderni

Anni	Cuore	LAD
2006	2.3 Gy	7.6 Gy
1990's	4.7 Gy	21.8 Gy
1970's	13.3 Gy	31.9 Gy

- Taylor 2008



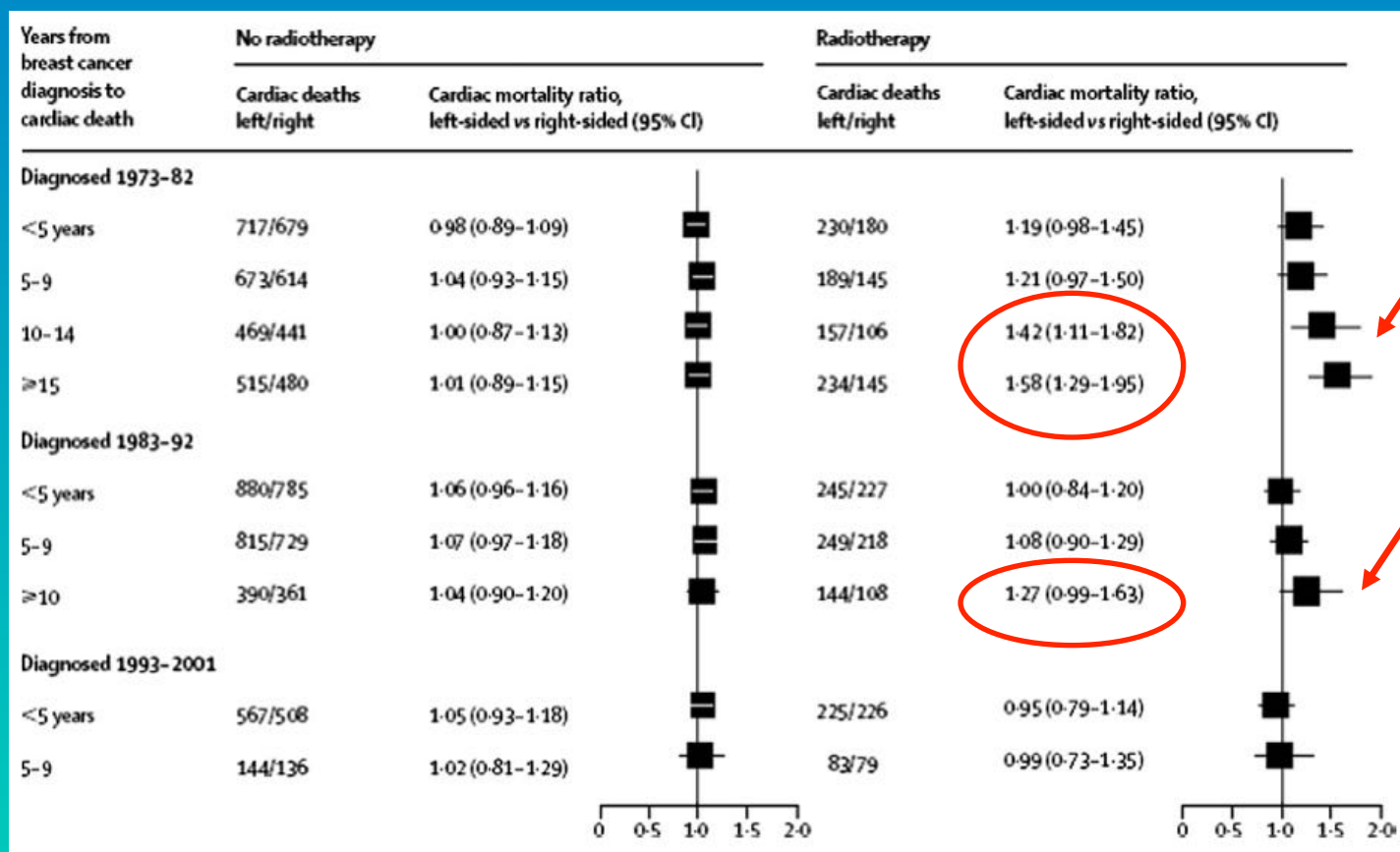
## danno cardiaco nella radioterapia del cancro della mammella

Angina, pericarditi e patologie valvolari si verificano dopo il primo decennio post- RT.

L' infarto del miocardio si verificarsi maggiormente dopo 15 anni dall'esposizione.

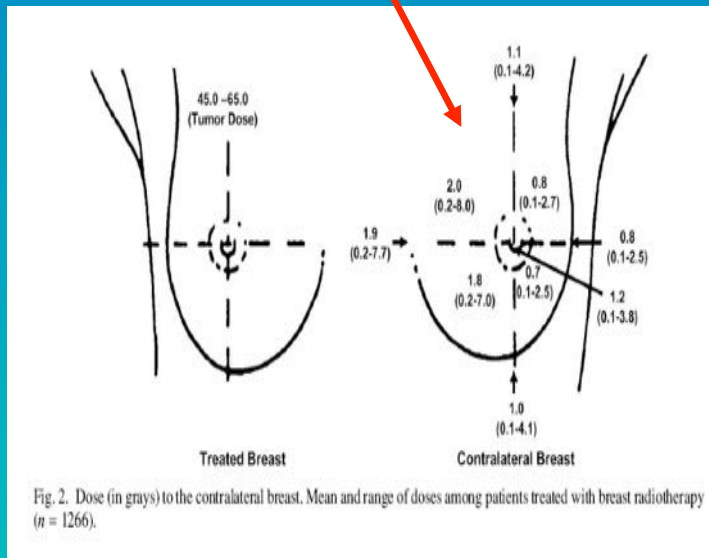
*McGale P, Darby SC, Hall P, et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy or breast cancer in Denmark and Sweden. Radiother Oncol 2011.*

# IRRADIAZIONE DELLA MAMMELLA SINISTRA VS IRRADIAZIONE MAMMARIA DESTRA



Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. 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. *Lancet Oncol* 2005.

# IRRADIAZIONE DEL QUADRANTE INTERNO VS IRRADIAZIONE QUADRANTE ESTERNO



Confrontando il rischio cardiaco per quadranti, la mortalità cardiovascolare aumenta per i quadranti interni rispetto ai quadranti esterni nelle pazienti con cancro della mammella sinistra, probabilmente per la dose assorbita dal cuore durante l'irradiazione dell'intera mammella più il boost.

*Bouchardy C, Rapiti E, Usel M, et al. Excess of cardiovascular mortality among node-negative breast cancer patients irradiated for inner quadrant tumors. Ann Oncol 2010.*

# Fattori di rischio aggiuntivi

Doxorubicina/Epirubicina

1-5% reversible con ACEI o  $\beta$ -  
bloccanti

Ciclofosfamide

Methotrexate

Fluorouracile

HR 1.85 vs RT



➤ **Chemioterapia**

Paclitaxel

Docetaxel

**Tamoxifene**

Trastuzumab

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

**Letrozolo**

# 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 morbidità cardiaca**

*Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998.*

*Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 1999.*

# 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.
- 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.

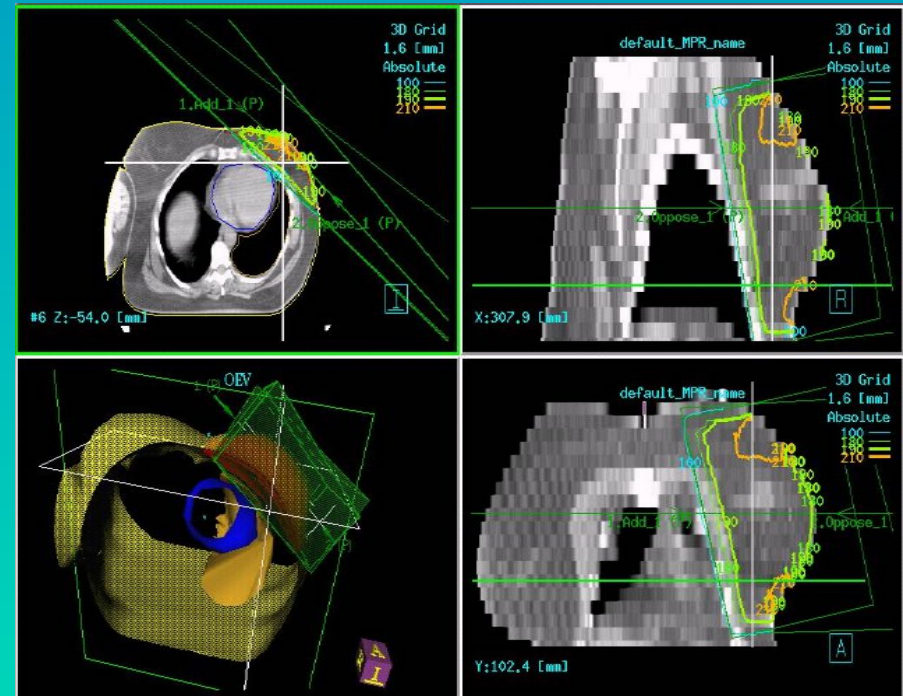


# RADIOBIOLOGIA

Constraints di “Emami”: TD (Gy): 50/5 e 5/5 (NTCP 50% e 5% a 5 anni)  
per le complicanze di una parte o dell'intero cuore:

- 70 Gy per irradiazione di 1/3 del **volume** del cuore
- 55 Gy per 2/3 del volume del cuore
- 50 Gy per l'intero cuore

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.



# QUANTEC 2010

- For partial irradiation, conservative (NTCP) model-based estimates predict that a  $V_{25Gy} < 10\%$  (in 2 Gy per fraction) will be associated with a  $<1\%$  probability of cardiac mortality about 15 years after RT.

# Radiobiologia

- Nel modello NTCP un valore  $> 5\%$  potrebbe vanificare 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)

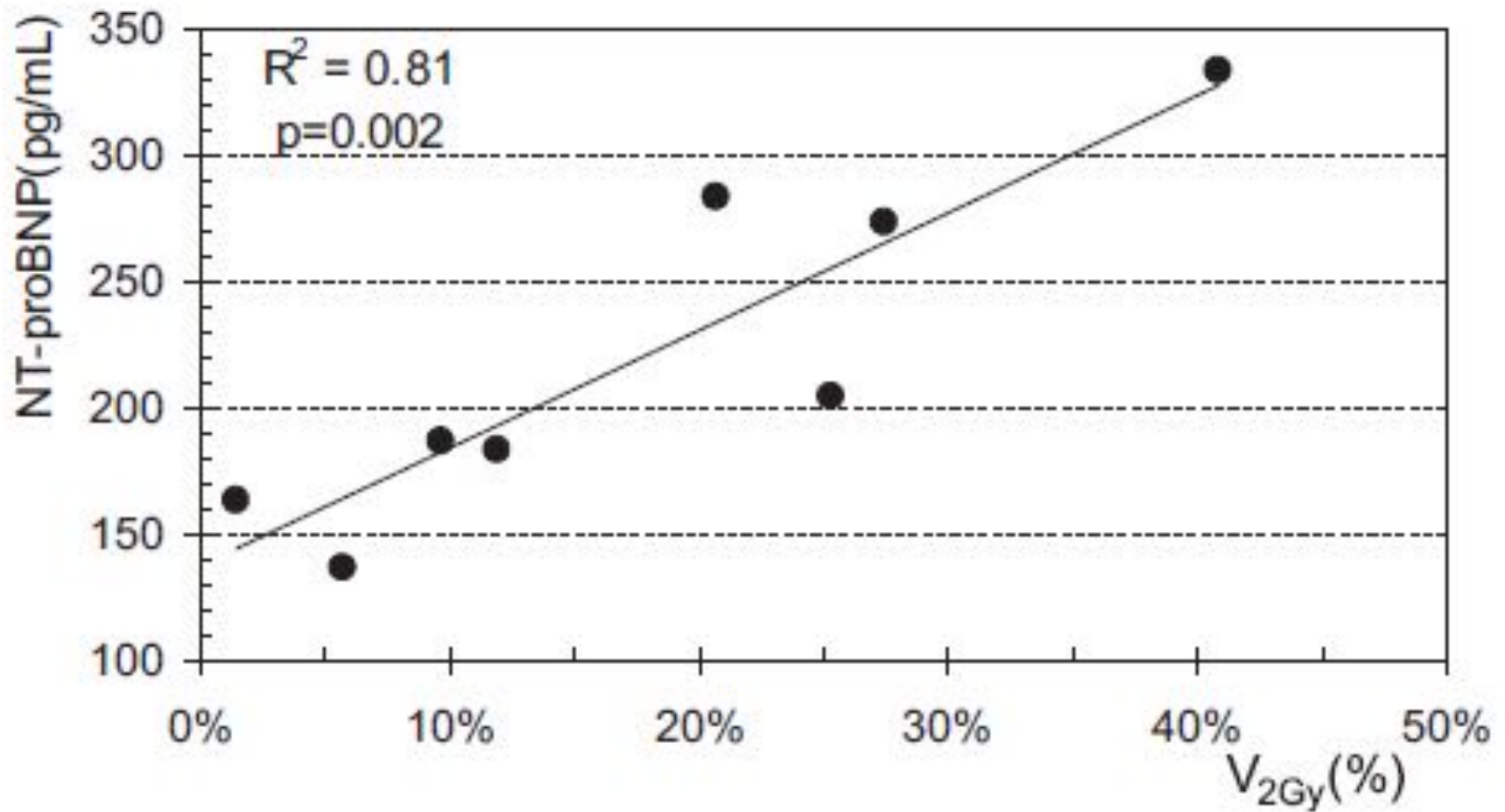
# Radiobiologia

- 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.

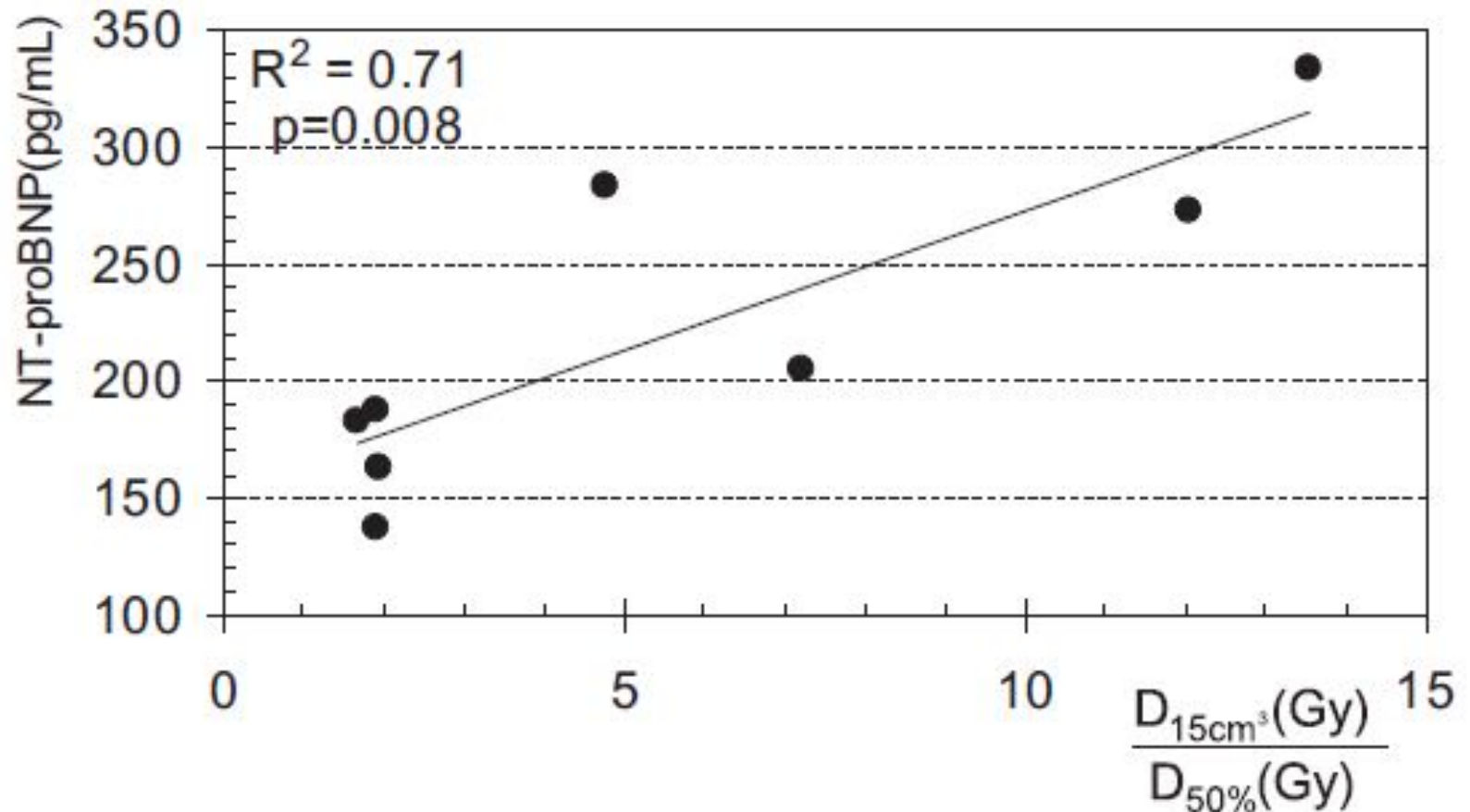
# Potenziati strumenti per la diagnosi precoce di RIHD

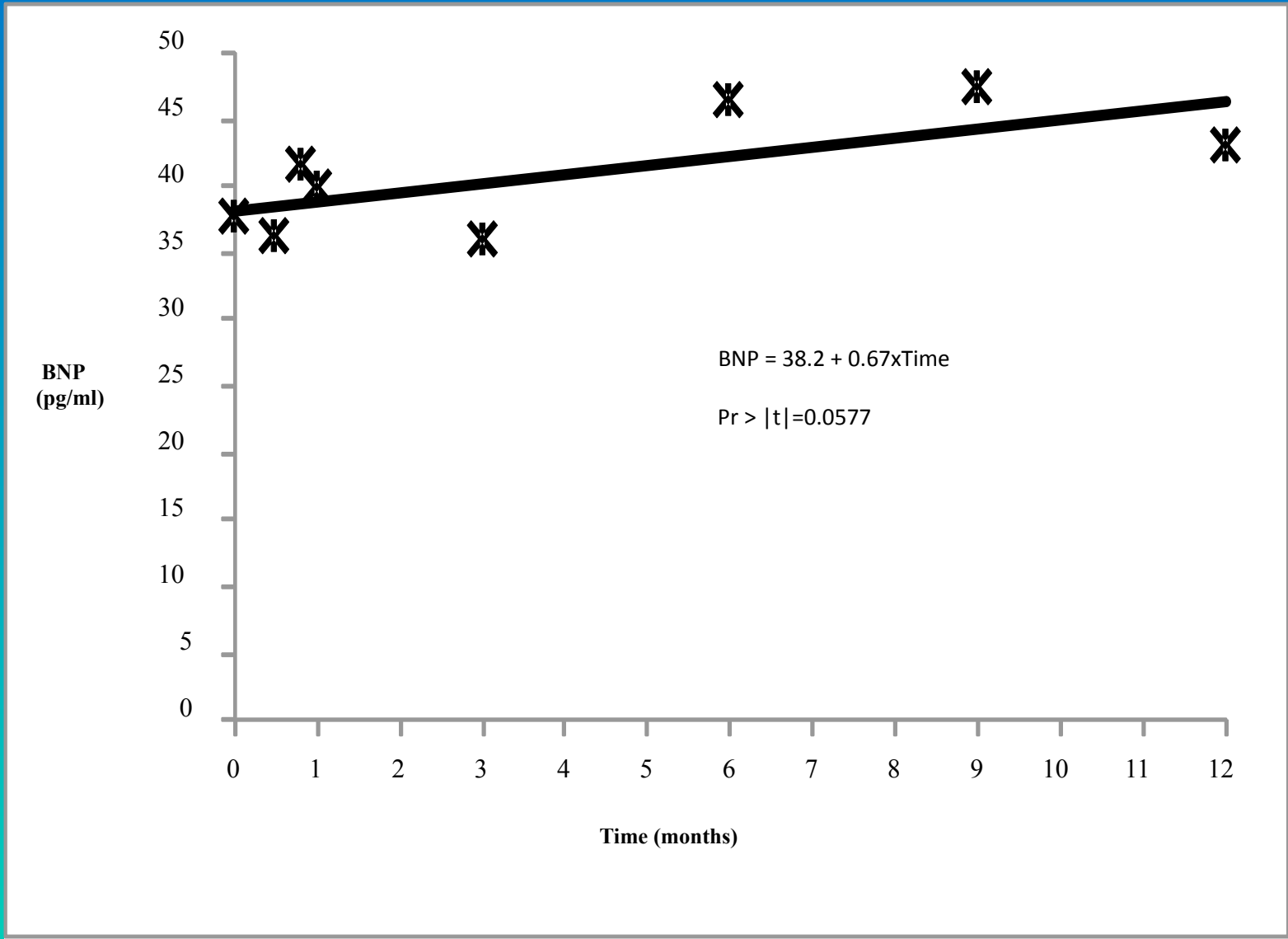
- L'N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide (NT-pro BNP) aumenta in relazione ad alte dosi su un piccolo volume cardiaco e ventricolare in donne sottoposte a RT sulla mammella sinistra se confrontate con pazienti non irradiate. Questo dimostrerebbe che il più importante parametro dosimetrico non sono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

# NT-proBNP (D'Errico 2011)



# NT-proBNP (D'Errico 2011)







# Pili 2011

Table 2. Dose constraints in and volume constraints that must be satisfied to keep long-term cardiac mortality probability <1%

Constraint
Dose heart
$V_{30\text{Gy}} < 20 \text{ cm}^3$
$V_{40\text{Gy}} < 10 \text{ cm}^3$
$V_{50\text{Gy}} < 2 \text{ cm}^3$
Volume heart
$D_{2\text{cm}^3} < 42 \text{ Gy}$
$D_{1\text{cm}^3} < 44 \text{ Gy}$

*Abbreviations:*  $V_{30\text{Gy}}$ ,  $V_{40\text{Gy}}$ ,  $V_{50\text{Gy}}$  = volume receiving  $\geq 30, 40, 50 \text{ Gy}$ , respectively;  $D_{2\text{cm}^3}$ ,  $D_{1\text{cm}^3}$  = absorbed dose covering  $2 \text{ cm}^3$ ,  $1 \text{ cm}^3$  of heart volume.

# Pili 2011

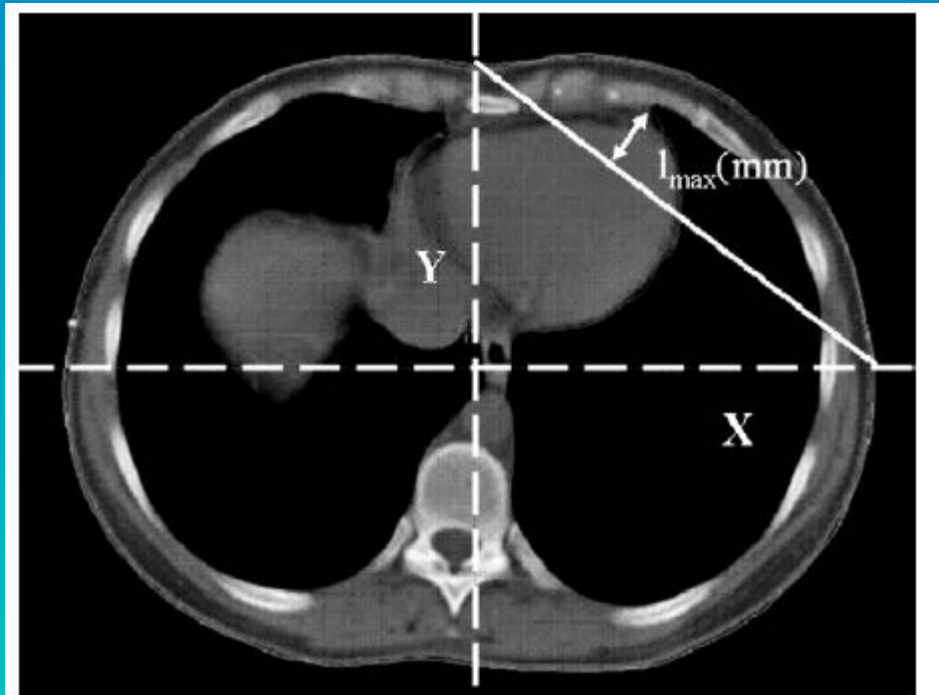
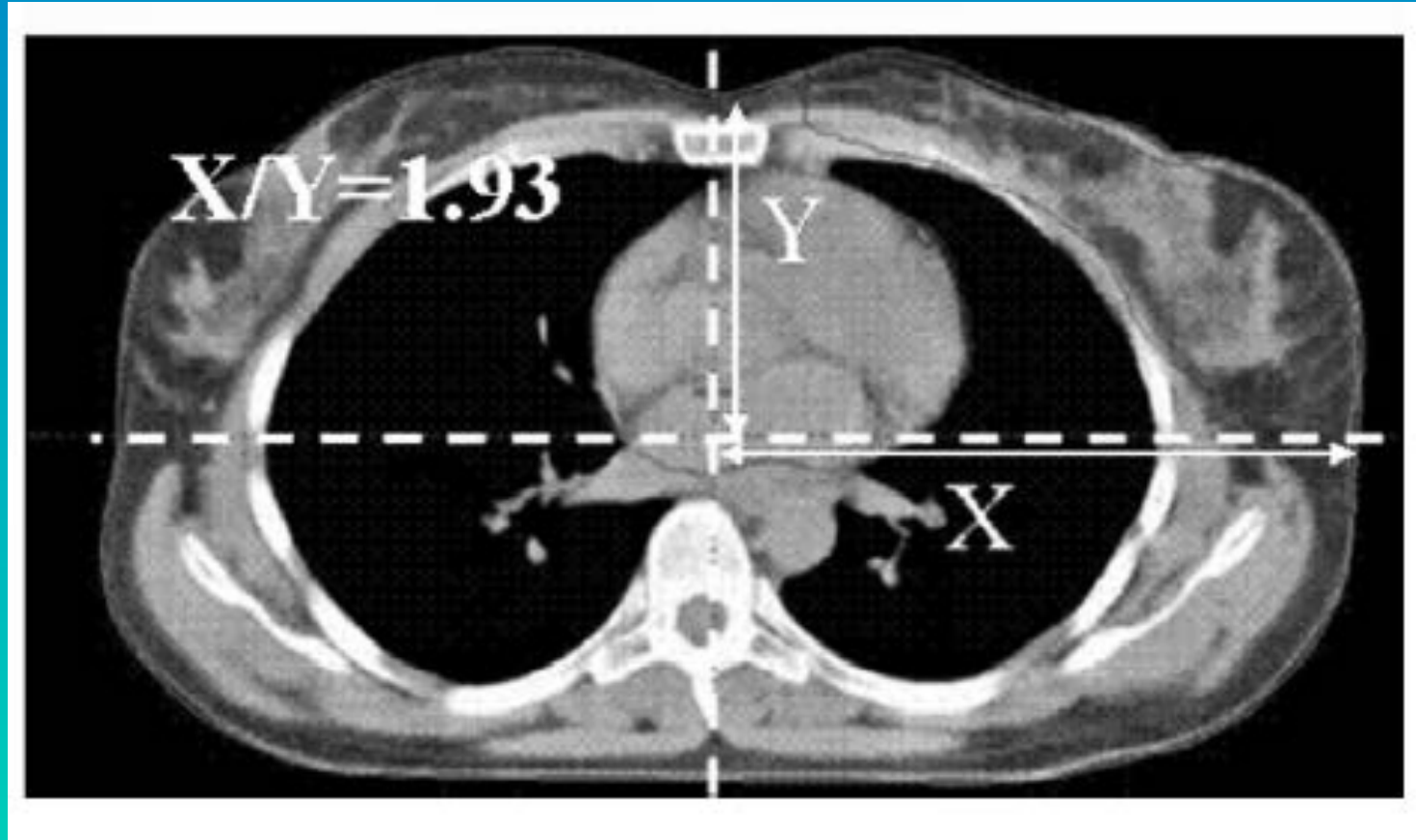


Fig. 4. Hypotenuse formed by intersection of X and Y axes with body contour and center of slice.

# Pili 2011



# Pili 2011

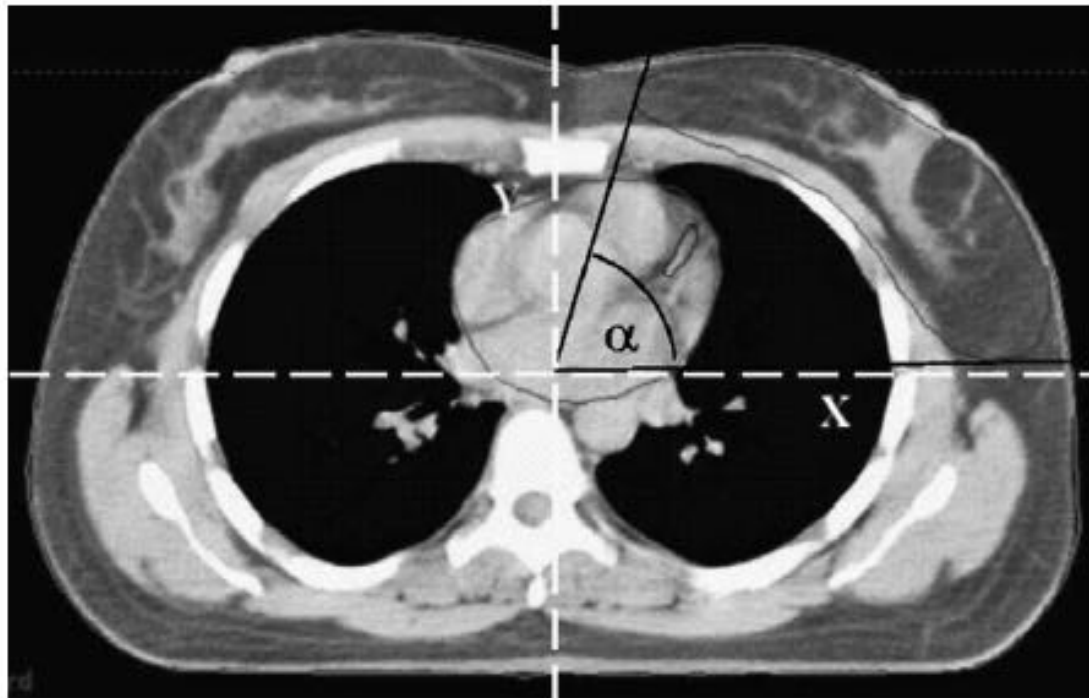


Fig. 3. For each patient, two axes, X and Y (dashed line), determined center of image in same slice of treatment isocenter; thus,  $\alpha$  angle was determined as angle subtended by breast with respect to center slice of computed tomography scan.

# Pili 2011

Parametro geometrico	% mortalità IMA 15 aa
$l_{max} +$	>1% - 7%
$X/Y < 1.6$	>1%
$\text{Alfa} > 70^\circ$	>1%

# Potenziati 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

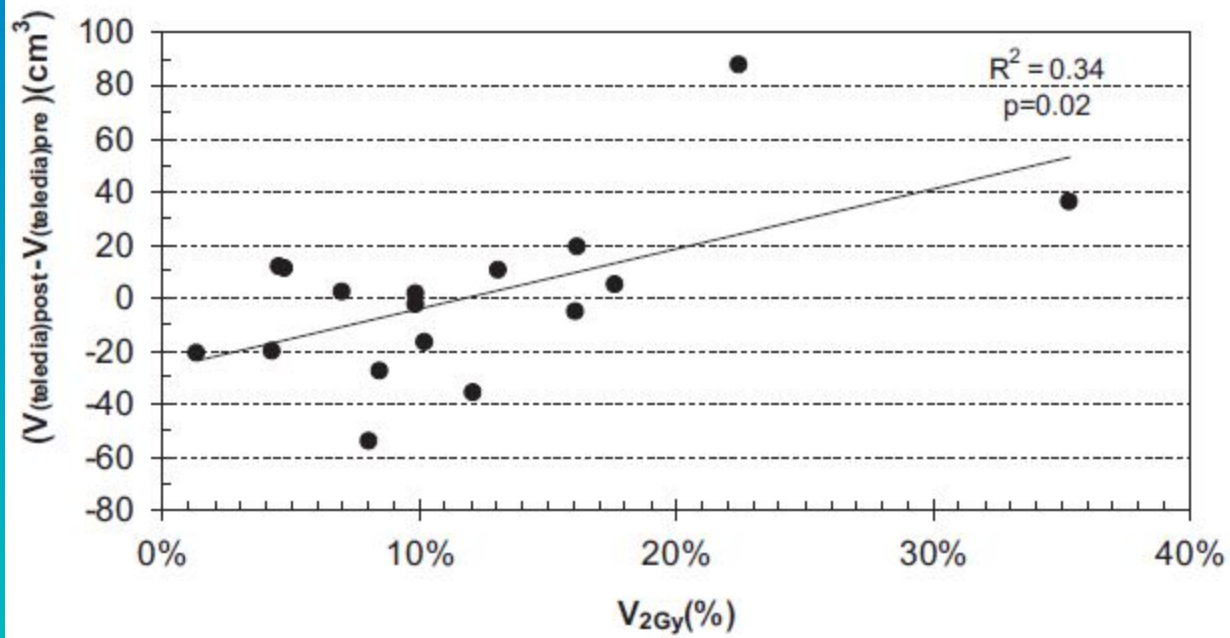


Fig. 5. Correlation between the end-diastolic volume after radiotherapy (RT) and before RT and of  $V_{2Gy}(\%)$ .

# CONCLUSIONI



- ❑ L'irradiazione della mammella sinistra in pazienti con carcinoma mammario in stadio precoce implica un certo rischio di malattia cardiovascolare radioindotta, pertanto i benefici in termini di controllo loco-regionale e sopravvivenza globale vanno soppesati tenendo conto del potenziale rischio di morte per cardiopatia.
- ❑ La latenza estremamente lunga della malattia sintomatica rende necessari nuovi studi per individuare precocemente 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<sup>a</sup>, Maria Fonte Petruzzelli<sup>b</sup>, Maria Patrizia D'Errico<sup>c</sup>, Luca Grimaldi<sup>d</sup>, Giorgio Pili<sup>d</sup>,  
Maurizio Portaluri<sup>b,e,\*</sup>

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

Radiother Oncol. 2012 May;103(2):133-42