

# Cardiotossicità da terapia radiante

Spesso il successo della terapia antitumorale ha un prezzo in termini di effetti collaterali.

Anche i trattamenti radioterapici del distretto toracico sono gravati da forme di cardiotossicità radioindotta, che può insorgere in fase acuta o tardiva.

I progressi tecnologici hanno consentito di ridurre i campi e le dosi di irradiazione, ma la patologia cardiovascolare rimane la prima causa di morte non correlata al tumore

**Antonio Ferrero** - S.C. Cardiologia ASLTO5 - CdL Professioni Sanitarie Università di Torino  
**Francesca Procacci** - CdL Professioni Sanitarie Università di Torino

L'incidenza delle patologie neoplastiche è in costante aumento nei Paesi occidentali. Allo stesso tempo i progressi nella terapia antitumorale hanno allungato la sopravvivenza dei pazienti e per alcuni tumori è possibile parlare di guarigione o cronicizzazione della malattia.<sup>1</sup>

Tuttavia spesso il successo paga un prezzo in termini di effetti collaterali anche gravi ed è ormai ben nota e studiata la cardiotossicità secondaria a trattamenti chemioterapici di vecchia e nuova generazione.

Anche i trattamenti radioterapici del distretto toracico sono gravati da forme di cardiotossicità radioindotta (*Radiation-induced Heart Disease, RIHD*).<sup>1,2-13</sup>

Le complicanze cardiache dell'irradiazione toracica sono state considerate rare e di scarsa importanza per un lungo periodo nella storia della radioterapia, nonostante le prime segnalazioni di possibili effetti cardiotossici dei raggi X risalgano al 1897. Con la progressiva introduzione di tecniche d'irradiazione ad alto voltaggio per la cura dei tumori, i potenziali rischi aumentarono ulteriormente, ma ancora a metà del XX secolo le notizie riguardo ai potenziali effetti

della radioterapia a livello miocardico continuarono a rimanere scarse.

In seguito, numerosi studi retrospettivi hanno affrontato quest'argomento, dimostrandone l'importanza e l'attualità.

Attualmente si ritiene che si manifesti danno cardiaco da radioterapia nel 10-30% dei pazienti entro 5-10 anni dal trattamento.<sup>1</sup> Tuttavia questi dati fanno riferimento a studi di piccole dimensioni, piuttosto datati. La RIHD può insorgere in fase acuta o tardiva dopo un trattamento radiante. Le complicanze acute (entro 6 mesi dalla fine del trattamento) si manifestano in genere con pericardite e sono di norma transitorie.

Gli effetti tardivi possono coinvolgere il cuore in modo globale, con insufficienza cardiaca, angina, infarto acuto del miocardio, cardiopatie valvolari e aritmie.<sup>2</sup>

Nello studio della RIHD sono stati ricercati i fattori di rischio che aumentano la possibilità di manifestare cardiopatia post-attinica: dose totale di radiazioni >30-35 Gy; dose giornaliera >2Gy al giorno; area di campo irradiato (volume); localizzazione della massa neoplastica in prossimità del cuore; giovane età all'epoca dell'esposizione;

tempo trascorso dalla radio-esposizione; tipo di sorgente radioattiva; cardiotossicità da chemioterapici associati (antracicline); fattori di rischio cardiovascolare e/o coesistenti patologie cardiovascolari; tecniche di irradiazione.<sup>3</sup>

Oggi la radioterapia non è di solito usata come unica modalità di trattamento, ma viene integrata in programmi terapeutici combinati, questo ha permesso la riduzione di dosi e volumi di radioterapia.

Inoltre, le modalità di pianificazione ed esecuzione della radioterapia sono migliorate enormemente nelle ultime due decadi. Tecniche moderne come *Intensity-modulated radiotherapy (IMRT)*, *image-guided radiotherapy (IGRT)* e il *respiratory gating* hanno l'intento di diminuire i volumi e le dosi di irradiazione degli organi a rischio, cuore incluso, riuscendo a non inficiare il controllo a lungo termine della malattia.<sup>1,5</sup>

## ► Fisiopatologia del danno da radiazioni

### • Danno acuto

Uno dei principali danni cardiaci da radiazioni è la fibrosi tissutale. Entro pochi minuti dall'esposizione

ne alle radiazioni ionizzanti, l'insulto fisico provoca vasodilatazione e aumento della permeabilità vascolare, con successivo edema post-radiazione. Le cellule endoteliali danneggiate secernono, durante lo stato flogistico acuto, molecole d'adesione, fattori di crescita e citochine pro-infiammatorie, tra le quali il fattore chemiotattico per monociti, il fattore di necrosi tumorale (TNF) e varie interleuchine (IL-1, IL-6 e IL-8).<sup>4</sup> Sempre nella fase acuta, alcune proteasi della matrice danneggiano la membrana basale dell'endotelio vascolare, permettendo alle cellule dell'infiammazione reclutate di convergere nelle regioni che hanno subito l'irradiazione, eliminando la parte di tessuto danneggiato e dando così inizio al processo di riparazione.<sup>5</sup>

Altro fenomeno importante è l'attivazione della cascata coagulativa, causata dal danno microvascolare, che porta ad un rapido deposito di fibrina.

L'esito è il deposito di collagene e la proliferazione delle cellule endoteliali. Il deposito di matrice extracellulare comporta la disfunzione patologica dei miociti, delle cellule dell'endotelio vascolare e del pericardio. Successivamente si ha un periodo di quiescenza durante il quale non si hanno evidenti modificazioni tissutali.<sup>4,5</sup>

#### • *Danno cronico*

Per quanto riguarda il danno a lungo termine, i fattori principali coinvolti consistono in una sovraesposizione di fattori proinfiammatori e di induttori di fibrosi tissutale (IL-4, IL-13 e TGF- $\beta$ ). Il TGF- $\beta$ , in particolare è un riconosciuto mediatore di attivazione fibroblastica in grado di alterare la composizio-

ne della matrice extracellulare, stimolando la deposizione di collagene e inibendo la produzione di collagenasi ed altre proteasi.

La cronica deposizione di collagene porta alla formazione di cicatrici fibrotiche in grado di ridurre la funzionalità del tessuto cardiaco.<sup>8</sup>

Un altro importante cofattore nella patogenesi della RHD cronica è lo stress ossidativo, risultante dalla produzione di radicali liberi che amplificano i processi di infiammazione, la produzione di molecole d'adesione e la degradazione dell'ossido nitrico (fattore di protezione vascolare che inibisce l'aggregazione piastrinica e la proliferazione delle cellule muscolari lisce dei vasi).

Lo stress ossidativo cronico con produzione continua di radicali liberi sommato ad uno stato proinfiammatorio persistente è inoltre un fattore predisponente allo sviluppo di patologia aterosclerotica coronarica.<sup>6</sup>

#### • *Danno coronarico*

Le alterazioni carico dei vasi di medio e grande calibro, sono simili morfologicamente a quelle che si verificano nei vasi aterosclerotici. Nei vasi di piccolo e medio calibro si manifesta fibrosi sub-endoteliale, con accumulo di collagene intercellulare nella media e accumulo di macrofagi rigonfi di lipidi (cellule schiumose) nell'intima.<sup>6</sup>

Le cellule muscolari lisce vengono sostituite da tessuto fibroso. Le arterie più grandi sono sede di placche aterosclerotiche, le quali tendono ad essere più instabili e cariche di macrofagi rispetto alle "normali" placche aterosclerotiche con maggiore rischio di ulcerazione e trombosi.<sup>6,7</sup>

#### • *Fibrosi miocardica e cardiomiopatia*

L'irradiazione del microcircolo provoca diradazione capillare e conseguente ipossia ed ischemia tissutale e danno endoteliale, con formazione di microtrombi; questi meccanismi inducono danno e morte dei cardiomiociti, sostituiti da progressiva fibrosi cicatriziale con deposito di collagene. Al danno istologico corrisponde la riduzione dell'elasticità del tessuto miocardico con aumento della rigidità ventricolare, riduzione della sua contrattilità e della distensibilità diastolica.<sup>7,8</sup>

#### • *Lesioni valvolari*

Il danno valvolare è meno caratterizzato rispetto a quello coronarico e del miocardio ed è in genere secondario al danno miocardico (alterazione della geometria del ventricolo, dilatazione dell'anello mitralico e stiramento dei muscoli papillari, con conseguente alterazione del normale meccanismo di chiusura sistolica della valvola), può associarsi un danno tessutale diretto da produzione di radicali liberi dell'ossigeno.<sup>9,10</sup>

#### • *Malattie del pericardio*

Fino al 70-90% dei pazienti trattati può mostrare, specie in fase precoce, quadro di pericardite acuta, che o può complicarsi e cronicizzarsi con ischemia e fibrosi tessutale ed evoluzione verso la pericardite costrittiva.<sup>13,14</sup>

#### • *Difetti di conduzione*

Le patologie del tessuto di conduzione sono verosimilmente secondarie al danno microvascolare del tessuto di conduzione al danno diretto provocato dalle radiazioni.<sup>8</sup>

### ► Ruolo dell'imaging nella valutazione delle RIHD

Così come avviene per la chemioterapia è necessario prendere in considerazione un follow-up cardiologico per il paziente radiotrattato per tumore toracico. Una valutazione cardiologica prima del trattamento, volta ad identificare cardiopatie note o misconosciute e fattori di rischio cardiovascolare, è ragionevole al fine di individuare condizioni che rendono il paziente a maggiore rischio. L'ecocardiogramma per la sua efficacia diagnostica, riproducibilità e innocuità appare l'esame più indicato per il follow-up morfo-funzionale. La RM può essere riservata a casi particolari di valutazione specifica di danno miocardio, come avviene peraltro nella pratica cardiologica generale.

Altre indagini (coronarotc, scintigrafia miocardica) hanno margini di impiego ridotti, anche per il loro *burden* radiologico non trascurabile.<sup>11,12</sup>

### ► Trattamento delle cardiopatie post-radioterapia

La terapia delle forme di pericardite acuta non differisce sostanzialmente da quella abituale fondata

sui farmaci antinfiammatori non steroidei (ibuprofene) e acido acetilsalicilico; si in caso di versamento pericardico con impegno emodinamico (sovente più correlato alla neoplasia che alla radioterapia) sarà necessaria la pericardiocentesi, mentre la pericardiectomia chirurgica si renderà necessaria in caso di pericardite costrittiva.

La malattia coronarica sarà affrontata con le stesse risorse impiegate in generale con la dovuta attenzione alla prognosi *quoad vitam* del paziente e all'impiego di dispositivi (stent) che richiedano il minor supporto antiaggregante, sia in termini di farmaci che di tempo di antiaggregazione doppia.<sup>6</sup>

I disturbi della conduzione atrio-ventricolare saranno trattati con impianto di pacemaker; mentre in caso di aritmie ventricolari sostenute e minacciose sarà necessario ricorrere all'impianto del defibrillatore (*Automatic Implantable Cardioverter, AICD*).

La cardiopatia più comune rimane comunque la progressiva disfunzione ventricolare sinistra, in questo caso, così come avviene per la cardiopatia da chemioterapici, potranno essere impiegate le comuni terapie per l'insufficienza cardiaca:

ACE-inibitori, alcuni inibitori recettoriali dell'angiotensina II (losartan, valsartan, candesartan), alcuni beta-bloccanti (bisoprololo, metoprololo, carvedilolo, nebivololo), diuretici e antialdosteronici.

La terapia non farmacologica con impianto di device (defibrillatore impiantabile AICD e/o *Cardiac Resynchronisation Therapy, CRT*) sarà valutata nei casi specifici.<sup>13</sup>

### ► Conclusioni

La reale prevalenza di RIHD non è ancora nota con precisione (fragmentarietà ed eterogeneità degli studi, lungo periodo di latenza tra esposizione e insorgenza della patologia cardiaca, correlazione non sempre certa; informazioni attuali basate su esposizione a tecniche radioterapiche obsolete). I progressi tecnologici hanno consentito di ridurre i campi e le dosi di irradiazione, quindi sono necessari nuovi studi per valutare le ricadute delle moderne metodiche sull'insorgenza di RIHD.

Questo è tanto più importante in quanto, nei pazienti sopravvissuti a patologia oncologica, la patologia cardiovascolare rimane la prima causa di morte non correlata al tumore.

### Bibliografia

1. Cardio-oncologia 2015 - Progetto speciale "Cardio-oncologia" 2013-2015 [www.aiom.it](http://www.aiom.it)
2. Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007; 109: 1878-86.
3. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2319-28.
4. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 656-65.
5. Taunk Nk, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms. *Frontiers Oncology* 2015; 5: 39.
6. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 206-14.
7. Correa CR, Litt HI, Hwang WT, et al. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3031-7.
8. Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease: a clinical update. *Cardiol Res Pract* 2011; 317: 659.
9. Wethal T, Lund MB, Edvardsen T et al. Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study. *Br J Cancer* 2009; 101: 575-81.
10. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 743-9.
11. Ng A, Constine LS, Advani R et al. ACR Appropriateness criteria: follow-up of Hodgkin's lymphoma. *Current Prob Cancer* 2010; 34: 211-27.
12. Group CsO. Long-Term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. <http://Survivorshipguidelines.org/pdf/LTFUGuidelines>
13. Piovaccari G, Carigi S, Grosseto D. La cardiopatia attinica e da chemioterapici. [www.atticentroloottainfarto.org](http://www.atticentroloottainfarto.org)
14. Gaya AM, Ashford RF. Cardiac complications of radiation therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17: 153-9.