

Estrategias de cardioprotección en radioterapia

Cardioprotective strategies in radiotherapy

María Adela Poitevin Chacón

▷ RESUMEN

La supervivencia global en pacientes con cáncer de mama se incrementó a consecuencia del tratamiento multidisciplinario, que incluye radioterapia. Sin embargo, los efectos adversos cardiovasculares en los pacientes que sobreviven al tratamiento con radiaciones ionizantes parecen estar en función del volumen incluido de tejido cardíaco y la dosis administrada. Los pacientes tratados por linfoma de Hodgkin y cáncer de mama son el grupo más cuidadosamente estudiado, aunque hay datos de cardiotoxicidad en pacientes radiados con tumores en el esófago y el pulmón. El daño más frecuente es al pericardio parietal del ventrículo derecho, con engrosamiento y fibrosis. Los síntomas pueden ser tempranos (días después de terminar el tratamiento) o tardíos (después de 15 años) y van desde derrame pericárdico, pericarditis fibrinosa aguda hasta pericarditis constrictiva. El daño a los endocitos de la capa íntima de las arterias coronarias puede provocar isquemia e infarto. Las estrategias para evitarla incluyen el uso de máquinas modernas de radioterapia, técnicas especiales como terapia conformal en tercera dimensión, protecciones al corazón, sincronización de la respiración, sostener la respiración en inspiración profunda, haces mixtos de fotones y electrones y radioterapia de intensidad modulada.

Palabras clave: cardiotoxicidad, técnicas de radioterapia

▷ ABSTRACT

Overall survival in patients with breast cancer was increased due to a multidisciplinary approach including radiation therapy. Nevertheless, adverse cardiac effects in radiated patients seem to be related to the volume included and the total dose administered. Patients treated for Hodgkin lymphoma and breast cancer are the best studied even though patients treated for esophageal and lung cancer can have these effects as well. The most affected tissue is the pericardium of right ventricle, with fibrosis. Symptoms can appear early (days after treatment) or late (after 15 years) and vary from pericardial effusion, acute fibrinous pericarditis to constrictive pericarditis. Damage to arteriolar endocytes causes ischaemia and necrosis. Strategic techniques to avoid this damage include modern radiation machines, 3D conformal therapy, shielding to the heart, respiratory gating, deep inspiration respiration, mixed electron and photon beams and intensity modulated radiotherapy.

Key words: cardiotoxicity, techniques in radiotherapy.

Jefa de la Unidad de radioterapia. Hospital Médica Sur. Profesora adjunta Maestría Física Médica, Universidad Nacional Autónoma de México.

Correspondencia: Dra. María Adela Poitevin Chacón. Médica Sur, Unidad de radioterapia. Puente de Piedra 150, Col. Toriello Guerra, CP 14050 México, DF. Teléfono: 54247238 Fax: 54247210. Correo electrónico: adepoite@yahoo.com.mx

▷ INTRODUCCIÓN

La cardiotoxicidad radioinducida puede sobrevenir, principalmente, en pacientes con cáncer de mama, pulmón, esófago y linfoma de Hodgkin. Hay casos raros donde la radioterapia está indicada directamente al corazón, como infiltración pericárdica por leucemia.¹

La incidencia estimada de enfermedad cardíaca radioinducida, clínicamente evidente, está entre 10% a 30%, de 5 a 10 años posradioterapia. Para neoplasia torácica y enfermedad cardíaca hay una sobreposición significativa entre los factores de riesgo. Así, los pacientes que reciben radioterapia al tórax están en riesgo de eventos cardíacos agudos, independientes del tratamiento.²

Hay datos que apoyan que la cardiotoxicidad inducida por radiación depende de la técnica de radioterapia, según se describe en un meta-análisis. Los estudios funcionales de imagen demostraron una alta incidencia de defectos de perfusión, algunos asociados con movilidad anormal de la pared cardíaca y cambios sutiles en la fracción de expulsión.³

En un estudio con asignación al azar de radiación torácica postoperatoria para pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas completamente resecado (escindido), la mortalidad cardíaca aumentó tres veces al administrar radioterapia.⁴ El meta-análisis del grupo de estudio PORT (Postoperative Radiation Therapy) demostró un aumento absoluto de 7% en la mortalidad a dos años con radioterapia torácica.⁵ El Grupo Colaborador de Estudios de Cáncer de Mama Temprano (EBCTCG) mostró que la mortalidad aumentó en pacientes irradiadas, debido a causas vasculares y no vasculares.

Las técnicas de radiación como: ortovoltaje, cobalto 60 y megavoltaje con técnicas de campos directos se consideran obsoletas en la actualidad. La irradiación a la cadena mamaria interna aumenta el riesgo de infarto de miocardio y de insuficiencia cardíaca crónica.⁶ La tomografía de perfusión miocárdica, sincronizada con tomografía computarizada con emisión de fotón único (SPECT), ha mostrado defectos de perfusión en 50% a 63% de las mujeres 6 a 24 meses después de la radioterapia. La incidencia de defectos de perfusión se correlaciona con el volumen de ventrículo izquierdo en el campo de radioterapia.⁷

En pacientes sobrevivientes al cáncer se realizó una comparación de la baja salud auto-informada con la función sistólica y los factores de riesgo cardíacos, encontrándose asociación, aún en ausencia de enfermedad cardíaca clínicamente evidente.⁸ Después del tratamiento, durante un tiempo prolongado, los pacientes con linfoma de Hodgkin tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. En pacientes jóvenes deben aplicarse

estrategias que reduzcan el riesgo como: tratamiento antihipertensivo, hipocolesterolemia y evitar fumar.^{9,10}

Los factores de riesgo son la dosis total (>35Gy), edad del paciente, volumen de exposición cardíaca, fraccionamiento, protracción, factores preexistentes de riesgo cardiovascular, aplicación concomitante de quimioterapia y consideraciones técnicas.¹¹

▷ MECANISMOS Y CAMBIOS PATOLÓGICOS DE CARDIOTOXICIDAD POR RADIOTERAPIA

La característica histológica es la fibrosis intersticial y la estenosis capilar y arterial. La muerte súbita en pacientes radiados parece deberse a hiperplasia difusa de la íntima de todas las arterias coronarias o a estenosis significativa de la coronaria izquierda. El intervalo promedio para padecer enfermedad coronaria posradioterapia es aproximadamente, de 82 meses.¹²

La radiación también engruesa el pericardio; el ventrículo derecho es el que más frecuente y extensamente se afecta. La enfermedad pericárdica posradiación se presenta como derrame pleural o pericarditis. Los síntomas pueden aparecer entre 2 y 145 meses. El derrame pericárdico es más frecuente que sea temprano y la pericarditis constrictiva es tardía, después de 18 meses. La incidencia de síndromes pericárdicos agudos es de 2.5% en caso de protección subcarinal, 7.5% con protección cardíaca parcial y 20% con radiación al corazón completo.

El pericardio parietal es el que se afecta con más frecuencia. Cuando hay derrame crónico o de inicio tardío suele resolverse espontáneamente, pero toma incluso dos años. El 20% de estos pacientes padece pericarditis constrictiva. Desde el punto de vista morfológico, la pericarditis por radiación es similar a la idiopática, con excepción de células miofibroblásticas y fibroblásticas anormales. Hay infiltrado linfoplasmacitario o linfohistiocítico. En caso de pericarditis crónica hay engrosamiento del colágeno de ambas capas, con cambios predominantes en el pericardio parietal y afectación de la región anterior del pericardio. Las arterias pequeñas muestran proliferación mioíntima e hipertrofia muscular medial. Se desconoce la causa pero se considera multifactorial.

La disfunción diastólica es más común y de inicio acelerado. Pueden aparecer cardiomiopatías dilatadas, hipertróficas y restrictivas. El mecanismo subyacente es el daño a las células endoteliales inducido por la radiación y la rotura de los vasos con remodelación del intersticio por tejido fibroso e isquemia miocárdica. El daño directo a los miocitos también puede jugar un papel. La fibrosis del miocardio es otro efecto secundario de la radioterapia.

El tipo cardiomiopático de toxicidad por radiación incluye: engrosamiento marcado del endocardio

por aumento de colágena y fibras de elastina. También puede haber engrosamiento fibroso de las válvulas cardíacas; las izquierdas son las más afectadas, con cambios de regurgitación. La causa no es isquémica, se cree que es por las altas presiones en las cámaras del lado izquierdo que causan daño persistente a las válvulas dañadas.

Las alteraciones de conducción se clasifican en tempranas y tardías, las primeras son transitorias. Las tardías incluyen bloqueos infranodales, bradicardia nodal aurículo-ventricular y bloqueos de todo tipo. El tiempo medio de aparición de los síntomas es de 98 meses.

Los cambios en las arterias coronarias son similares a la enfermedad por aterosclerosis. Algunas diferencias sutiles incluyen la localización proximal aumentada con afección del ostium coronario. Hay lugares con parches focales o múltiples de fibrosis medial o adventicia sugyentes de arteritis curada y favorece la causa por radiación.

▷ ESTRATEGIAS PARA REDUCIR LA CARDIOTOXICIDAD POR RADIOTERAPIA

Deben limitarse las dosis al corazón y el volumen de corazón irradiado a través de terapia conformal. Se han descrito defectos de perfusión, incluso en pacientes tratados con planeación en tercera dimensión. Hay técnicas para el control del movimiento respiratorio con el propósito de reducir la dosis que recibe el corazón para minimizar la morbilidad a largo plazo y la mortalidad asociada con el tratamiento. En algunos pacientes el movimiento del corazón con la respiración puede ser importante.

En la tomografía de simulación con un aparato para respiración sincronizada se encontró que la arteria coronaria descendente anterior izquierda se desplaza en dirección inferior, moderadamente en la anterior y menos en dirección izquierda-derecha. Esto es útil para guiar estudios de optimización que consideren los movimientos respiratorios y reproduzcan la movilidad cardíaca en la dosis recibida a los órganos críticos.¹³

En el estudio de Mukherjee, se midieron los volúmenes cardíacos tratados en casos de cáncer del tercio inferior del esófago. Se usó una técnica en dos fases, con y sin protecciones, y la dosis fue de 27.4 Gy y 35 Gy, respectivamente; esta reducción de dosis fue estadísticamente significativa ($p = 0.002$). Al usar la técnica de tres campos y conformar el campo de radiación se reduce el volumen del corazón en 25% y la dosis promedio de 27.4 Gy a 22.7 Gy ($p = 0.001$).¹⁴

La terapia conformal en tercera dimensión permite elevar la dosis al tumor mediante una gran conformación del mismo al posicionar las hojas del colimador en aproximadamente la misma forma del volumen blanco. Hay arreglos simples del haz con márgenes generosos que

toman en cuenta la variación del posicionamiento diario y las características físicas del haz. Se usan hasta ocho campos, por lo que incrementando el número de hojas puede lograrse, reproducir lo más aproximado posible, la forma del tumor y dar un tratamiento más eficiente.¹⁵ Los tejidos sanos circundantes son menos afectados por la radiación, por eso disminuye la toxicidad. Los técnicos en radioterapia realizarán menos esfuerzo al no cargar las protecciones personalizadas elaboradas con aleaciones de metal y el tiempo de elaboración de las protecciones desaparece. La técnica conformal provee una cobertura más adecuada del volumen blanco, con 99% del volumen blanco de planeación que recibe 95% de la dosis prescrita, comparada con 93% cuando sólo se usan dos campos. Los histogramas dosis-volumen para los órganos adyacentes demuestran dosis de radiaciones menores y debajo de la tolerancia.¹⁶

La radioterapia de intensidad modulada dinámica permite, mediante la modulación de la cantidad de radiación a través del haz, administrar una tasa alta de dosis al volumen blanco, mejorar la distribución de dosis, disminuir la dosis a estructuras de riesgo mediante el movimiento independiente, controlado y programado de las hojas del colimador durante los pocos minutos de cada tratamiento, cuando el haz está prendido. La energía utilizada es de 6 MV y se prefiere una tasa alta de dosis con, al menos, 600 UM porque así se permitirán tratamientos más cortos. En la técnica *sliding windows* (ventanas deslizantes), una ventana definida por las hojas del colimador multihojas se desliza a través del campo de tratamiento a una velocidad variable, mientras que las unidades monitor se administran continuamente. Administra radiación con hasta 300 a 400 subcampos dentro de un campo. Se puede realizar un tratamiento en un tiempo total de 15 minutos. Su objetivo primario es reducir la dosis a estructuras tisulares normales seleccionadas en un esfuerzo por preservar la función manteniendo una dosis completa a los blancos tumorales. La administración de una dosis muy alta en el sitio tumoral puede planearse al mismo tiempo que la dosis a administrar en las estructuras con riesgo de recaída que reciben una dosis moderada; las estructuras sin riesgo de recaída reciben la mínima cantidad posible de radiación. Se controla más la dosis al volumen crítico adyacente y se permite administrar dosis heterogéneas para incrementar la dosis a los sub-blancos del volumen tumoral. Pueden administrarse dosis a intensidades variables a través de segmentos de cada campo de tratamiento, haciendo máxima la conformación de la distribución de dosis final.

Otras estrategias incluyen el uso de máquinas modernas de radioterapia con aceleradores lineales, técnicas

especiales, como terapia conformal en tercera dimensión, protecciones al corazón, sincronización de la respiración y del latido cardíaco, haces mixtos de fotones y electrones y radioterapia de intensidad modulada.

Bibliografía

1. Pérez Romasanta LA, Calvo FA. Guía terapéutica de soporte en oncología radioterápica. Barcelona: Masson; 2004: 125-32.
2. Kozac KR, Hong TS, Sluss PM, Lewandrowski EL, Aleryani SL, MacDonald SM, et al. Cardiac blood biomarkers in patients receiving thoracic (chemo) radiation. *Lung Cancer* 2008;62(3):351-55.
3. Raj KA, Marks LB, Prosnitz RG. Late effects of breast radiotherapy in young women. *Breast Dis* 2005;23:53-65.
4. Dautzenberg B, Arriagada R, Chammard AB, Jarema A, Mezzetti M, Mattson K, et al. A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected nonsmall cell lung carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques. *Cancer* 1999;86:265-73.
5. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials, PORT Meta-Analysis Trialists Group. *Lancet* 1998;352:257-63.
6. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, et al. Long term risk of cardiovascular disease in 10 -year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:365-75.
7. Marks LB, Prosnitz RG, Hardenberg PM, Borges S. Functional consequence of radiation (RT) induced perfusion changes in patients with left sided breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(suppl 2):3-4.
8. Cox CL, Rai SN, Rosenthal D, Phipps S, Hudson MM. Subclinical late cardiac toxicity in childhood cancer survivors. *Cancer* 2008;112(8):1835-44.
9. van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van 't Veer MB, Baaijens MH, de Boer JP, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2007;109(5):1878-86.
10. Constine LS, Schwartz RG, Sacage DE, King V, Muhs A. Cardiac function, perfusion and morbidity in irradiated long-term survivors of Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(4):897-906.
11. Berry GJ, Jorden M. Pathology of radiation and anthracycline cardiotoxicity. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44(7):630-7.
12. Yeh ETH, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf W, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy. Diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004;109:3122-31.
13. Jagi R, Moran JM, Kesler ML, Marsh RB, Balter JM, Pierce LJ. Respiratory motion of the heart and positional reproducibility under active breathing control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(1):253-8.
14. Mukherjee S, Aston D, Minett M, Brewster AE, Crosby TDL. The significance of cardiac doses received during chemoradiation of esophageal and gastro-oesophageal junctional cancers. *Clin Oncol* 2003;15(3):115-20.
15. Hong TS, Ritter MA, Tomé WA, Harari PM. Intensity-modulated radiation therapy: Emerging cancer treatment technology. *Br J Cancer* 2005;92(10):1819-24.
16. Leong T, Willis D, Lim Joon DL, Condrón S, Hui A, Ngan SY. 3D conformal radiotherapy for gastric cancer: Results of a comparative planning study. *Radiation Oncol* 2005;74(3):301-6.