

## КОРОНАРНА ПАТОЛОГИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЛЕД ПРОВЕДЕНА ЛЪЧЕТЕРАПИЯ НА ГРЪДНИЯ КОШ

*Д. Бисеров, И. Йончева, М. Контева, С. Гогов*

*УМБАЛ "Дева Мария" – Бургас*

## CORONARY PATHOLOGY IN PATIENTS AFTER CHEST RADIOTHERAPY

*D. Biserov, I. Yoncheva, M. Konteva, Sv. Gogov*

*University Multiprofile Hospital for Active Treatment „Deva Mariya“ – Burgas*

### Резюме.

Лъчетерапията е в основата на лечението на голям брой неопластични заболявания. Подобрената преживяемост при тази група пациенти доведе до изявата на нова нозологична единица – радиационно индуцирана увреда на съседни на тумора органи и системи. Засягането на сърцето след лъчетерапия в областта на гръдния кош е доказано категорично след натрупните данни през последните десетилетия. Сърдечно-съдовите заболявания са водещата причина за смъртност при пациентите с онкологични заболявания в ремисия. Изявата на радиационно индуцираното сърдечно заболяване (RIHD) може да е ранна, с клиниката на остър миокардит, и късна – с прояви на констриктивен перикардит, рестриктивна кардиомиопатия, коронарна артериална болест, клапно засягане, сърдечна недостатъчност и проводна патология. Манифестацията на клиничната симптоматика може да е години след експозицията на сърцето на лъчение. Екипът ни направи миниревю на проблема, след което споделяме собствения си опит при 10 пациентки, претърпели лъчетерапия в миналото и преминали през Кариологичното отделение на УМБАЛ "Дева Мария" с клиника на ОКС.

### Ключови думи:

рак на гърдата, лъчетерапия, остър коронарен инцидент

### Адрес за кореспонденция:

д-р Иванета Йончева, УМБАЛ "Дева Мария", ул. Ал. Стамболийски" № 32, 8000 Бургас, e-mail: ivaneta.yoncheva@gmail.com, GSM: 0887260307

### Abstract.

Radiation therapy is the main treatment for a large number of neoplastic diseases. Improved survival in this group of patients led to the emergence of a new nosological unit – radiation-induced damage to neighbouring organs and systems. Data accumulated in recent decades has proven conclusively that chest radiotherapy could result in heart damage. Cardiovascular diseases are the leading cause of death in oncological patients in remission. The onset of radiation-induced heart disease (RIHD) can be early with clinical picture of acute myocarditis and late with manifestations of constrictive pericarditis, restrictive cardiomyopathy, coronary artery disease, valvular involvement, heart failure and conduction pathology. Clinical symptoms may manifest years after exposure to radiation. Our team performed a mini-review on the topic, after which we shared our own experience in 10 patients who underwent radiation therapy in the past and were admitted to the Clinic of Cardiology of University Multiprofile Hospital for Active Treatment „Deva Mariya“ with a clinical picture of ACS.

### Key words:

breast cancer, radiation therapy, acute coronary event

### Address for correspondence:

Ivaneta Yoncheva, MD, University Multiprofile Hospital for Active Treatment „Deva Mariya“, 32, Al. Stamboliyski Str., Bg – 8000 Burgas, email: ivaneta.yoncheva@gmail.com; GSM: +359007260307

## ВЪВЕДЕНИЕ

При хора, работещи в среда с йонизиращи лъчения, се наблюдава категорична връзка между радиацията и атеросклеротичната сърдечна болест, дори при много ниски дози от 30 mSv [1]. Радиационно-индуцираната сърдечна увреда (RIHD) след облъчване на медиастинума се регистрира като патологична изява в края на 60-те години на XX век, когато след успешно лъчелечение на пациенти с Ходжкинов лимфом радиационната терапия започва да се използва и при други онкологични заболявания, в това число и при карцином на млечната жлеза [2]. Карциномът на млечната жлеза е най-честата онкологична диагноза при жените по света, с повече от 1 млн. новодиагностицирани случая всяка година [3]. Също така, ежегодно при десетки хиляди жени се поставя диагнозата дуктален карцином *in situ*. При тези две групи пациенти има 90% преживяемост за последващите 5 години, като по-голямата част от тях ще получат лъчетерапия.

Радиацията в областта на гръдния кош засяга всеки компонент от сърцето, като промените могат да варират от субклинични хистопатологични промени до клинична изява на заболяването [4]. Перикардната увреда е най-често срещаната, като може да е от асимптоматичен перикарден излив до развитие на констриктивен перикардит. Засягането на миокарда, клапният апарат и проводната система обикновено са субклинични. Когато е налична симптоматика, често се касае за продроми на радиационно-индуцирана коронарна артериална болест.

## РЕЗУЛТАТИ ПРИ ИЗСЛЕДВАНИЯ С ОПИТНИ ЖИВОТНИ

Излагането на сърдечния мускул на радиация може да доведе до увреждане на микро- и макросъдовото русло, отключвайки процес на атеросклероза, съдова фиброза и миокардна исхемия [5]. Изследвания с мишки показват, че методите за инхибиране на възрастово обусловената атеросклероза не са приложими за потискане на радиационно индуцираната атеросклероза [6]. Това се дължи на различните патогенетични механизми при тези процеси.

Съдовата увреда, причинена от високи дози радиация, е добре проучена и включва васкулит, оток на ендотелните клетки, загуба на капилярна мрежа, активация на коагулационната система, протичащи с локална исхемия и фиброза [7]. Гризачи са използвани успешно като опитни животни за пресъздаване на радиационно индуцирана кардиомиопатия. Най-често използваната доза при тези предклинични модели на локална сърдечна ирадиация са от 5

до 25 Gy. Някои от наблюдаваните при тях хистопатологични промени, като миокардна дегенерация и фиброза, се описват и при хора с радиационно индуцирана сърдечна увреда (RIHD), обикновено след експозиция на дози над 30 Gy.

## ПАТОГЕНЕЗА НА СЪДОВАТА УВРЕДА СЛЕД ПРОВЕДЕНА ЛЪЧЕТЕРАПИЯ

Радиационно индуцираната съдова увреда е комплексен процес, ангажиращ артериите и капиллярите, като венозните съдове остават относително пощадени [8]. Като цяло той започва с прогресираща загуба на ендотел. При животински модели след експозиция на 5-200 Gy се отчита загуба на приблизително 15% от ендотелните клетки за първите 24 часа, като това продължава и прогресира с месеци [9]. Оголените участъци се покриват с тромботични маси, като с времето се наблюдава ендотелна пролиферация, задебеляване на базалната мембрана, фиброза на адвентицията и дилатация на съда, което води до съдовото ремоделиране.

В зависимост от дозата и от вида на подложения на лъчение орган ендотелните клетки реагират различно. Острата реакция се развива в рамките на дни, а дълготрайните промени могат да се изявят след месеци, дори години [10].

При развитие на остра реакция се наблюдава апоптоза на ендотелните клетки, най-вече в гастроинтестиналния тракт, хемопоеичната система и белия дроб. Хроничната реакция се изразява в дегенерация и процеси на стареене в ендотела на коронарните съдове, мозъчната циркулация и периферните артерии с изява на ранна атеросклероза. Старееенето води до увеличена експресия на онкогени и увреда на ДНК. В ендотелните клетки се проявява секреторен фенотип, при който се отделят цитокини и вазоактивни протеини и като последица се развива дисфункция на засегнатите клетки и персистиращо проинфламаторно състояние. Тези хронични възпалителни промени в ендотелните клетки се наслагват върху естествените процеси на стареене. Това от своя страна акселерира възрастово обусловените промени в съдовите – като атеросклероза и фиброза.

## ИЗЯВА НА ИБС ПРИ ПАЦИЕНТИ СЛЕД ПРОВЕДЕНА ЛЪЧЕТЕРАПИЯ

През 2010 Dubois и сътр. публикуват данни от наблюдационно проучване при 41 пациенти, подложени на перкутанна интервенция в рамките на 4-6 години след проведена по някакъв повод лъчетерапия в областта на гръдния кош [11]. Те установяват

повишен риск от обща и сърдечно-съдова смъртност при тези от тях с предхождаща радиотерапия, подложени на перкутанна транслюменна коронарна ангиопластика (ПТКА) за периода на проследяване средно от 5 години.

По време на лъчетерапията повечето жени получават доза от 1 до 5 Gy [12]. Няколко проучвания показват, че експозицията на тези нива може да доведе до развитие на исхемична болест [13]. Резултатите сочат, че степента на риска след всяка получена доза е индивидуална, а също така и ефектът на останалите рискови фактори върху клиничната изява.

S. C. Darby и сътр. публикуват данни от популационно базирано проучване на над 2000 жени, подложени на лъчетерапия по повод карцином на млечната жлеза [14]. В изследването са включени 963 пациентки със значим коронарен инцидент (остър миокарден инфаркт – ОМИ, ПТКА или смърт от исхемична коронарна болест) и 1205 контроли. Средната доза на лъчение за цялото сърце е 4,9 Gy. Установено е, че честотата на големите коронарни събития се увеличава линейно с повишаване на средната доза на експозиция – със 7,4% за всеки Gy нарастване на дозата. Това увеличение започва в рамките на първите 5 години след терапията и продължава до третата декада след нея. Също така, степента на увеличаване на коронарните събития е съизмерима при пациентките със и без съпътстващи рискови фактори за исхемична болест на сърцето (ИБС) към момента на лъчетерапията.

През 2015 г. Lee и кол. публикуват данни от проведено изследване, чиято цел е да се изследва връзката между лъчетерапията на гръдния кош и изявата на остър коронарен синдром (ОКС) при пациенти с карцином на гърдата и с анамнеза за коронарна болест [15]. За периода от 1999 до 2009 г. при 5828 пациенти с известна коронарна патология е установен карцином на млечната жлеза, по повод на което е проведена мастектомия. При 1851 от тях се провежда и курс лъчетерапия. Кохортата е проследявана до края на 2010 г. за изява на ОКС във връзка с проведеното радиационно лечение. След 12-годишен период на наблюдение, 110 от пациентите, подложени на лъчетерапия, и 266 от тези без такава, развиват ОКС. След проведен мултиплен регресионен анализ се вижда, че пациентите след лъчетерапия имат повишен риск за ОКС с HR 1,48 (95 % CI 1.18-1.87)

Проучването демонстрира още, че пациентите с рак на гърдата и анамнеза за ИБС имат 1.49 пъти по-честа изява на ОКС след провеждане на лъчетерапия. Напредналата възраст, захарният диабет (ЗД) и хипертонията също се свързват с повишена честота на ИБС при пациенти с рак на млечна-

та жлеза. Наличието на ЗД например се свързва с 1,52 пъти по-висок риск от ОКС, което е идентично с данните от Framingham Heart Study [16]. Тези резултати сочат, че лъчетерапията има съизмерим със ЗД ефект върху изявата на ОКС при пациенти с рак на гърдата и с известна коронарна болест. Това означава, че тези високорискови пациенти трябва да се прецеизират с особено внимание при провеждане на радиационно лечение.

Освен до изява на коронарна патология лъчетерапията води и до засягане на клапния апарат на сърцето. Обичайно това се наблюдава след излагане на медиастина на доза над 30 Gy, по-млада възраст по време на лъчелечението и латентен период от поне 20 години. Аортната клапа се засяга по-често от митралната, като обичайно порокът е комбиниран – стеноза с регургитация, с изразена фиброза и калцификация на платната. Клапите на дясното сърце се засягат сравнително рядко [17].

Насоките в съвременната онкология е да се редуцира нивото на експозиция на сърцето при лъчетерапия в областта на гръдния кош. Новите методи на прилагане на радиационна терапия водят до значимо по-ниски дози на облъчване в сравнение с тези, прилагани в миналото, с което е намалено и увреждането на сърцето като орган. Въпреки това радиационно индуцираната сърдечна увреда все още е налице и е в тясна връзка с индивидуалните характеристики на пациента и съпътстващите сърдечно-съдови рискови фактори [18].

При пациентите с рак на гърдата лъчевото на товарване на сърцето трябва да се минимизира, без това да води до компрометиране на терапевтичните резултати. Някои от методите за постигане на това е екраниране с оловни плоскости, фракционирано облъчване под 2 Gy/ден, използване на таргетна радиация, терапия с модулиран интензитет (IMRT), 3D-базирана радиационна терапия (3DCRT) и др. [19].

Резултатите от патоанатомичните изследвания показват, че най-голяма плътност (до 90% от микроскопски наличните следи) на туморни клетки се наблюдава в зона от 4 cm около макроскопската граница на ексцизирания тумор. Това означава, че при органосъхраняващата операция при рак на гърдата зоната, заобикаляща тумора, е с най-голям риск за рецидив на заболяването. Чрез метода на интраоперативната радиотерапия (IORT) при органосъхраняващите операции се прилага еднократна ударна доза лъчение в зоната с най-висок риск за туморна контаминация [20]. Това води до минимално удължаване на продължителността на оперативната интервенция. Тази процедура може да скъси драстично и дори да замести при някои селектирани случаи постоперативната лъчетерапия.

За да се подобри безопасността и прогнозата на пациентите с рак на гърдата, Европейската асоциация по сърдечно-съдова образна диагностика, Европейското дружество по кардиология и Американското дружество по ехокардиография излизат със следните препоръки [21, 22]:

1. Преди започване на лъчетерапия пациентите трябва да преминат клиничен преглед, изходна ехокардиография и скрининг за рискови фактори за радиационно индуцирана сърдечна увреда (RIHD).

2. Пациентите след лъчетерапия по повод рак на млечната жлеза трябва да преминат сърдечно-съдов скринингов преглед на 5-ата година след лечението, ако са с известно сърдечно заболяване или са с висок сърдечно-съдов (СС) рисков профил. Ако са с нисък СС риск, този преглед се препоръчва да е 10 години след терапията.

3. При всички пациенти, които са имали лъчетерапия на гръдния кош в миналото, прегледът на сърдечно-съдовата система (ССС) трябва да включва ехокардиография.

## ПРЕДСТАВЯНЕ НА СЛУЧАИ ОТ ПРАКТИКАТА

За периода 2017-2020 г. през Отделението по кардиология към УМБАЛ “Дева Мария” – Бургас, са преминали 10 жени по повод ОКС, на средна възраст 68,6 г. и с предходна лъчетерапия по повод карцином на гърдата (табл. 1). Информация за средната радиационна доза, получена по време на лечението, не е налична в нашата база данни. При 6 от изследваните е била засегната лявата гърда, а при 4 – дясната. Дебютът на онкологичното заболяване е бил средно преди 12 год. При 8 от пациентки-

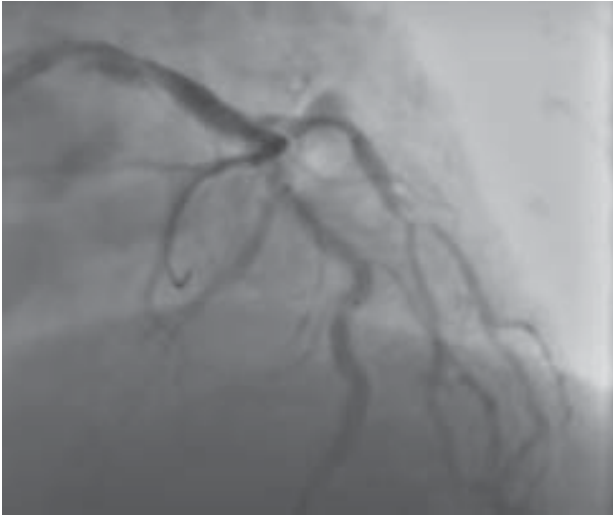
те е установена многоклонова коронарна болест и при 2 – едноклонова. При всичките е проведена успешна реваскуларизация с пласиране на средно по 2 стента по време на престоя в Отделението. При 2 от тях има рецидив на стенокардията, с де novo лезии в друга зона в рамките на 1 година след първия инцидент. При един от случаите е реализирана перипроцедурна дисекция при канюлирането на дясната коронарна артерия, което налага имплантиране на 5 стента. Поради ятрогенната причина за пласирането на стентовете, те не се включват в средния брой за описаната група. При всички пациентки е имало налични рискови фактори за ИБС – дислипидемия и АХ, а само при 2 – ЗД тип 2, със запазен инсулинов резерв. При всички е включена максимална антиишемична терапия и е постигнат LDL под 2 mmol/l. При повечето от тях коронарните лезии са проксимални или засягат LM, което ги поставя във високорискова категория.

Четири от пациентките са с анамнеза за преживян ОКС в миналото с проведено инвазивно изследване и стентирание. На фиг. 1 е представена ангиография на пациентка с триклоново засягане, постъпваща с ЕКГ данни за NSTEMI в областта на RCx. Преди 2 г. при нея е стентирана LAD в друг център. На фиг. 2a и 2b е показана ангиография на пациентка с триклоново засягане, постъпила с клиника на НАП и ЕКГ промени по предна стена. На фиг. 3 е ангиография на пациентка, постъпила с НАП и с видни на ЕКГ отрицателни T-вълни във V1-V4. На фиг. 4 е ангиография на пациентка, постъпила с клиника на STEMI. Вижда се резултатът след балонна дилатация преди пласиране на стента в проксимален сегмент.

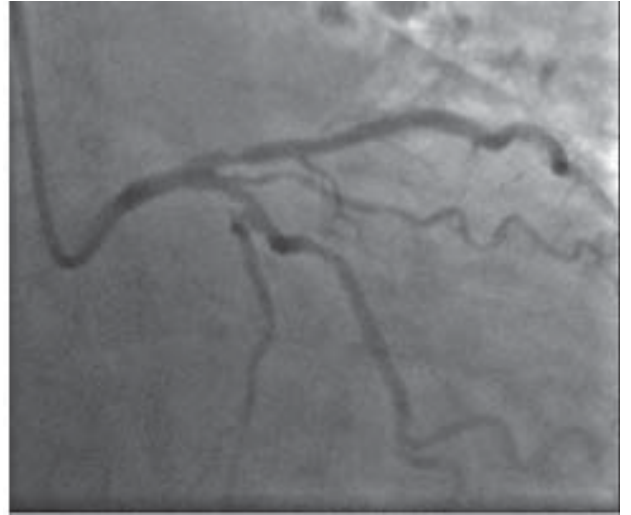
Таблица 1

Номер	Възраст	Лява/дясна гърда	Рискови фактори	Дебют онкозаболяване в години	Засегнати съдове	Брой стентове	Вид ОКС
1	65	лява	ДЛ, ЗД, АХ	11	трисъдова	2	НАП
2	66	лява	ДЛ, ЗД, АХ	13	трисъдова	2	НАП
3	68	дясна	ДЛ, АХ	11	едносъдова	1	NSTEMI
4	68	лява	ДЛ, АХ	9	трисъдова	3	НАП
5	73	дясна	ДЛ, АХ	15	трисъдова	2	НАП
6	75	лява	ДЛ, АХ	17	трисъдова	2	NSTEMI
7	68	дясна	ДЛ, АХ	12	трисъдова	2	НАП
8	67	дясна	ДЛ, АХ	8	трисъдова	2	STEMI
9	71	лява	ДЛ, АХ	15	трисъдова	3	НАП
10	65	лява	ДЛ, АХ	9	едносъдова	1	НАП

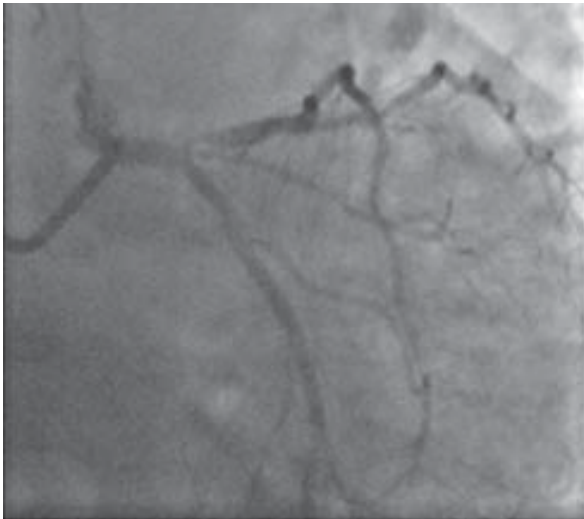
Използвани съкращения: ДЛ – дислипидемия; ЗД – захарен диабет; АХ – артериална хипертония; НАП – нестабилна ангина пекторис; NSTEMI – миокарден инфаркт без ST-елевация; STEMI – миокарден инфаркт със ST-елевация.



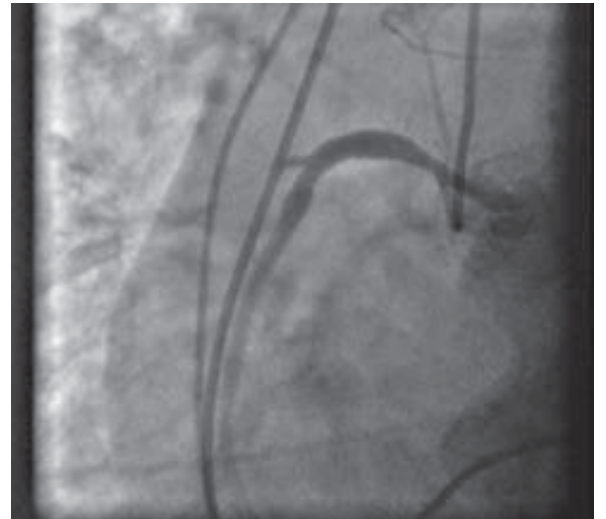
**Фиг. 1.** Проходим стент на LAD в среден сегмент, RCx проксимална RCx – плака на OM, 80% стеноза преди отд. на OM. 70% стеноза на OM остиопроксимално



**Фиг. 2а.** LAD прокс. 75% стеноза



**Фиг. 2b.** RCA – плака 30% среден LAD сегмент



**Фиг. 3.** Остиална стеноза на 85%; плаки на RCx



**Фиг. 4.** След балонна ангиопластика на остиална стеноза на LAD

## Изводи

Както се вижда от изнесените данни, пациентите с карцином на млечната жлеза са специфична група и към тях трябва да се подхожда индивидуално. След направения миниобзор и данните от преминалите през отделението ни пациенти, могат да се поставят следните въпроси:

1. Трябва ли да се препоръча компютърно асистирана томографска (КАТ) ангиография като ранен скрининг при тези пациенти, още преди изява на стенокардната симптоматика?

2. Поради ранимостта на ендотела и по-високия риск от дисекация на съдовете по време на инвазивна ангиография, трябва ли да се търсят по-малко рискови диагностични методи за диагностично уточняване?

3. Дифузните промени по съдовете при някои пациенти, предимно проксималните стенози и многоклоновото засягане, от една страна, и високорисковият оперативен профил след лъчение в областта на гръдния кош, от друга, трябва ли да доведат до преоценка на индикациите за вида реваскуларизация – оперативна или инвазивна?

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лъчетерапията при рак на млечната жлеза има потенциално кардиотоксично действие, а също така увеличава вероятността за неблагоприятни сърдечно-съдови събития при пациенти със съпътстващи рискови фактори за атеросклероза. Важно е да се направи оценка на сърдечно-съдовия риск профил при всеки конкретен онкоболан. По този начин, когато се прави терапевтичният план, ще се вземат превантивни мерки за редукция на рисковите фактори. Това ще помогне да се намали вредното въздействие на лъчението, ще се подобри преживяемостта и качеството на живот при тази група пациенти.

*Не е деклариран конфликт на интереси*

## Библиография:

1. Howe GR, Zablotska LB, Fix JJ et al. Analysis of the mortality experience amongst U.S. nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation. *Radiat Res.* 2004; 162: 517-526.
2. Gyenes G. Radiation-induced ischemic heart disease in breast cancer – a review. *Acta Oncol.* 1998; 37: 241-246.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008, v1.2, cancer incidence and mortality world – wide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
4. Lee PJ, Mallik R. Cardiovascular effects of radiation therapy: practical approach to radiation therapy-induced heart disease. *Cardiol Rev* 2005;13:80e6. doi:10.1097/01.crd.0000131188.41589.c5.

5. Stewart FA. Mechanisms and dose-response relationships for radiation- induced cardiovascular disease. *Ann ICRP* 2012;41:72-9.

6. Hoving S, Heeneman S, Gijbels MJ, et al. NO-donating aspirin and aspirin partially inhibit age-related atherosclerosis but not radiation-induced atherosclerosis in ApoE null mice. *PLoS ONE* 2010;5:e12874. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012874>.

7. Boerma M, Hauer-Jensen M. Preclinical research into basic mechanisms of radiation-induced heart disease. *Cardiol Res Pract.* 2010; 2011: 858262. doi: 10.4061/2011/858262.

8. Hall EJ, Giaccia AJ. Clinical response of normal tissues. *Radiobiol Radiol* 2006, 6:333-337.

9. Ljubimova NV, Levitman MK, Plotnikova ED, Eidus LK (1991) Endothelial cell population dynamics in rat brain after local ir- radiation. *Br J Radiol* 64:934-940.

10. Venkatesulu BP, Mahadevan LS, Aliru ML, et al. Radiation-Induced Endothelial Vascular Injury: A Review of Possible Mechanisms. *J Am Coll Cardiol Basic Transl Science.* 2018 Aug, 3 (4) 563-572.

11. Dubois CL, Pappas C, Belmans A, et al. Clinical outcome of coronary stenting after thoracic radiotherapy: a case-control study. *Heart* 2010;96:678-682. <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2009.183129>.

12. Jagsi R, Moran J, Marsh R, et al. Evaluation of four techniques using intensity-modulated ra- diation therapy for comprehensive locoregional irradiation of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1594-603. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.04.072>.

13. Carr ZA, Land CE, Kleinerman RA, et al. Coronary heart disease after radiotherapy for peptic ulcer disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:842-50. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.07.708>.

14. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer . *N Engl J Med* 2013; 368:987-998. DOI: 10.1056/NEJMoa1209825.

15. Lee YC, Chuang JP, Hsieh PC, et al. A higher incidence rate of acute coronary syndrome following radiation therapy in patients with breast cancer and a history of coronary artery diseases. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152, 429-435. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3481-5>.

16. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D et al (1998) Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97:1837-1847. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.97.18.1837>.

17. Martinou M, Gaya A. Cardiac complications after radical radiotherapy. *Semin Oncol* 2013;40:178-85.

18. Taylor CW, Povall JM, McGale P, et al. Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:501-7.

19. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v277-82.

20. Sedlmayer F, Reitsamer R, Wenz F. et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) as boost in breast cancer. *Radiat Oncol* 2017;12, 23. <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0749-9>.

21. Groarke JD, Nguyen PL, Nohria A, et al. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: The role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014;35:612-23.

22. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: A report from the European association of cardiovascular imaging and the American Society of echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:721-40.