

# Efectos cardiovasculares de la radioterapia: a propósito de un caso con 24 años de seguimiento

JOSE A. G. ALVAREZI<sup>1</sup>, GUSTAVO LEIVA<sup>1</sup>, LAURA SCHWARTZ<sup>2</sup>, MARISA D'ANGIOLA<sup>3</sup>

## RESUMEN

La radioterapia aplicada sobre el mediastino y asociada o no con ciertos quimioterapicos puede afectar las estructuras cardiovasculares; **el dano** es progresivo e irreversible y, **en** algunos casos, **puede manifestarse clinicamente luego de una ventana de tiempo muy prolongada**. Las tecnicas modernas de tratamiento parecen haber disminuido la toxicidad, pero faltan decadas de seguimiento para su evaluaci6n. Para aquellos pacientes con deterioro grave de la funci6n miocardiaca, el trasplante cardiaco aparece como una opci6n promisorias. Se presenta el caso de una paciente con veinticuatro anos de seguimiento tras haber recibido radioterapia **en el abdomen y el mediastino** y quimioterapia a raiz de un nefroblastoma (**tumor de Wilms**) con metastasis paracardiaca. REV ARGENT CARDIOL 2001; 69: 217-221.

*Palabras Have* Radioterapia - Cardiotoxicidad - **Nefroblastoma**

## INTRODUCCION

La cardiopatia inducida por la utilizacion terapeutica de radiaciones sobre el mediastino constituye una entidad cada vez mas claramente reconocida. Las manifestaciones pericardicas agudas y cronicas son lo mas frecuente en la practica diaria. Sin embargo, la prolongacion en la sobrevida de los pacientes conlleva la manifestacion clinica de las alteraciones patologicas que la radioterapia puede producir sobre todas las demas estructuras cardiacas. Su reconocimiento tiene claras implicaciones pronosticas y terapeuticas.

Presentamos el caso de una paciente tratada con radioterapia y quimioterapia por un nefroblastoma (tumor de Wilms) con metastasis paracardiaca y que tras 24 anos de evolucion desarrollo una cardiopatia severa que es la que compromete su sobrevida alejada.

## HISTORIA CLINICA

Se trata de una paciente de sexo femenino, de 28 anos, sin antecedentes patologicos heredofamiliares de significacion, a quien a la edad de 4 anos se le

diagnostico un tumor en el hemiabdomen derecho. Tras los exámenes clinicos y radiologicos habituales y con el diagnostico presuntivo de nefroblastoma recibio radioterapia (ortovoltaje) en la fosa renal derecha (1.500 rads) y quimioterapia (vincristina) con franca reduccion del tamaño tumoral. Veinte dias despues se realizo la nefrectomia y se confirmo el diagnostico inicial de nefroblastoma con un grado histologico III. Diez dias mas tarde se observo la presencia de una metastasis linfatica paracardiaca derecha (estadio III). Recibio tratamiento de quimioterapia durante aproximadamente 18 meses, durante los cuales se realizaron siete ciclos de actinomicina D (10 gc/kg), vincristina (1 mg/m<sup>2</sup>) y doxorubicina (45 mg/m<sup>2</sup>), aunque esta ultima solo en los primeros tres ciclos, por lo que la dosis total recibida fue de 25 mg/m<sup>2</sup>. La radioterapia posoperatoria se administro en forma concomitante con los citostaticos; recibio inicialmente 2.000 rads en la fosa renal y 4.000 rads en el mediastino, este ultimo por un campo anterior y dos campos posteriores oblicuos; dos meses mas tarde recibio una dosis adicional de 1.700 rads en el mediastino (Figura 1). No se superpuso la

<sup>1</sup> Medicos cardiologos, Servicio de Cardiologia. Hospital Britanico de Buenos Aires

<sup>2</sup> Medica onc6loga, Unidad de Oncologia. Hospital de Ninos "Dr. Ricardo Gutierrez", Buenos Aires

<sup>3</sup> Medica pediatra, Hospital de Ninos "Dr. Ricardo Gutierrez", Buenos Aires

t Para optar a Miembro Titular SAC

Trabajo recibido para su publicacion: 4/9/00. Aceptado: 21/2/01

*Direccion para separatas:* Jose A. G. Alvarez, Hospital Britanico de Buenos Aires, Perdriel 74, (1280) Buenos Aires, Argentina

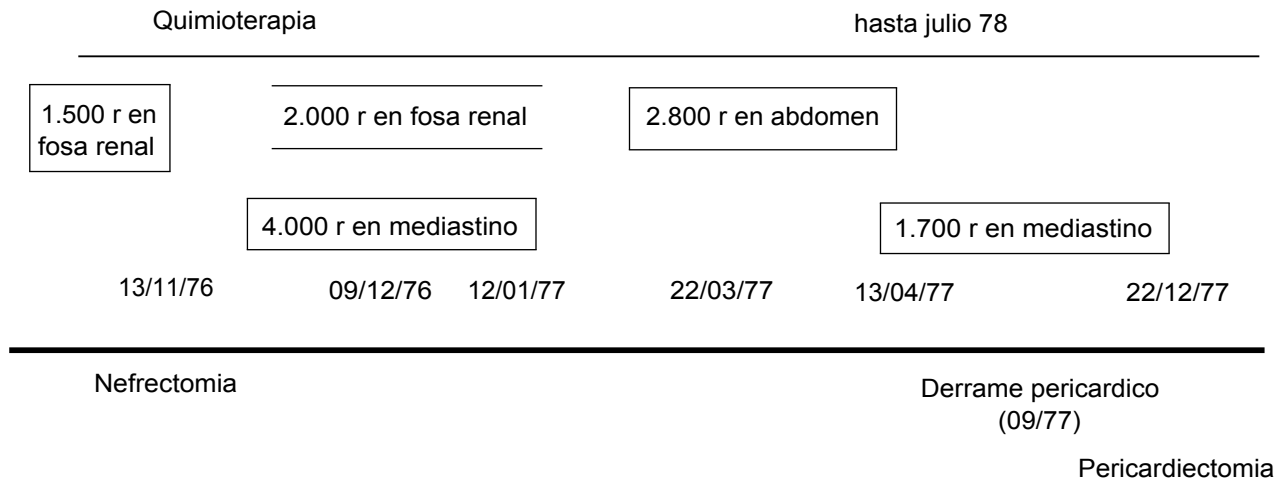


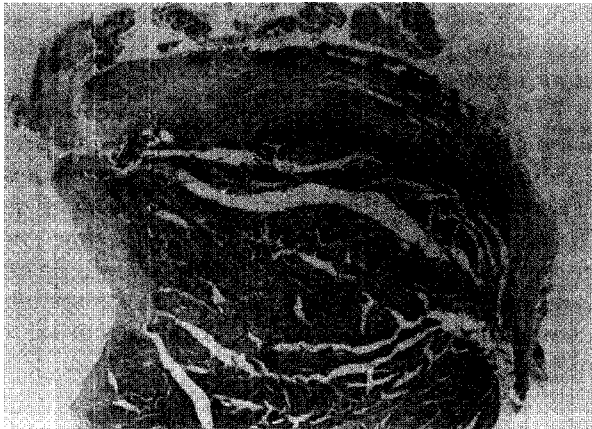
Fig. 1. Grafico de tratamiento y eventos principales.

actinomicina D con la irradiación de la fosa renal. Durante este tratamiento la paciente presentó dos eventos destacables; el primero, que ocurrió a los tres meses de la cirugía, fue una recidiva tumoral a nivel de la cara inferior del hígado, por lo que recibió 2.800 rads adicionales en el abdomen con buena respuesta; el segundo, a los nueve meses de la cirugía, fue un derrame pericardico recidivante que obligó a realizar cuatro punciones evacuadoras y, tres meses más tarde, una pericardiectomia. El líquido obtenido de las punciones era un exudado con escasos elementos inflamatorios sin células neoplásicas y el examen histopatológico del pericardio resecaado mostró fibrosis intensa con neoformación vascular e infiltrado inflamatorio mononuclear y polinuclear de distribución perivascular.

Evolucionó favorablemente hasta que a los 18 años y tras varios episodios de síncope se le diagnosticó un bloqueo auriculoventricular de tercer grado que requirió la colocación de un marcapasos definitivo bicameral. Los electrocardiogramas realizados hasta un año antes eran normales y el ecocardiograma con Doppler mostraba buena función ventricular izquierda con insuficiencia pulmonar leve sin otras alteraciones valvulares. A partir de los 21 años comenzó a manifestarse un síndrome clínico de insuficiencia cardíaca derecha y ascitis que siguió una progresión lenta. En los años siguientes fueron apareciendo disfunciones valvulares múltiples, uremia, hipertransaminasemia, y, más recientemente, disfunción ventricular izquierda. Los estudios de la función renal sugieren un componente prerrenal predominante, el *clearance* y la creatinina plasmática se encuentran en valores normales. Un estudio hemodinámico hepático con biopsia transyugular realizado a la edad de 24 años demuestra una presión libre de las venas suprahepáticas de 23 mm Hg, concluyéndose

en el diagnóstico de hipertensión portal suprahepática con ausencia de hepatopatía. El cateterismo cardíaco realizado ese mismo año mostró como hallazgos angiográficos más significativos la ausencia de dilatación de la aurícula derecha y de los dos ventrículos con aumento de sus diámetros telesistólicos por hipocinesia generalizada de grado moderado en ambos, insuficiencia tricuspídea severa y regurgitación mitral leve a moderada; la presión media del capilar pulmonar era de 20 mm Hg y la de la aurícula derecha, de 23 mm Hg; la circulación en la vena cava inferior se encontraba interrumpida inmediatamente por debajo de la desembocadura de la vena renal izquierda. Una biopsia endomiocárdica realizada durante este procedimiento mostró fibrosis endocárdica e intersticial (Figura 2). Los estudios de la función renal sugirieron ausencia de alteración parenquimatosa.

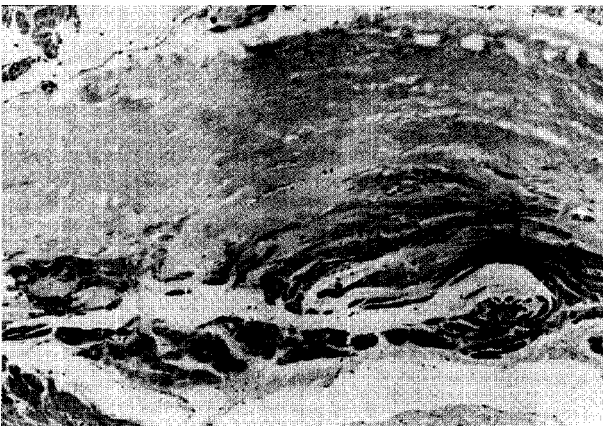
La paciente no presenta recidiva del nefroblastoma ni evidencia de una segunda enfermedad neoplásica. Sin embargo, se encuentra con franca limitación en su calidad de vida, con disnea en clase funcional II-III, ascitis de difícil manejo terapéutico, insuficiencia valvular aórtica moderada, engrosamiento y calcificación de la válvula mitral con regurgitación de grado moderado, engrosamiento tricuspídeo con estenosis leve e insuficiencia de grado severo sin evidencia de hipertensión pulmonar e insuficiencia pulmonar leve. Los ventrículos, en especial el derecho, presentan un pronunciado comportamiento restrictivo de su función diastólica sin dilatación de sus cavidades; el ventrículo derecho está severamente hipocinético y el ventrículo izquierdo presenta hipocinesia generalizada moderada. Ambas aurículas tienen dimensiones normales. Un nuevo cateterismo cardíaco demostró la indemnidad de las arterias coronarias. Se considera actualmente la realiza-



A



B



C

Fig. 2. Biopsia endomiocárdica. A. Coloración hematoxilina-eosina. B y C. Coloración tricrómica de Mason. Obsérvese la fibrosis endocárdica e intersticial que en sectores engloba fibras miocárdicas; focalmente existen núcleos con anisocariosis e hiperchromasia.

ción de un trasplante cardíaco, para lo cual se incluyó a la paciente en lista de espera.

## DISCUSION

Se presenta el caso clínico de una paciente con nefroblastoma de grado histológico III, con metástasis linfática paracardiaca que recibió, además de la radioterapia abdominal y con técnicas de radioterapia convencional u ortovoltaje, una dosis total de 5.700 rads en el mediastino, asociada en el tiempo con tratamiento con doxorubicina, vincristina y actinomicina. Desarrollo precozmente un derrame pericárdico recidivante, que obligó a realizarle una pericardiectomía, y tardíamente enfermedad miocárdica, valvular y sobre el sistema de conducción que comenzó a manifestarse clínicamente catorce años después del tratamiento. El carácter progresivo de la afección, en especial la miocárdica, y su mala calidad de vida dejaron como única opción terapéutica la realización de un trasplante cardíaco.

Deben destacarse algunos aspectos. En primer lugar, si bien en los últimos años la enfermedad cardíaca por irradiación terapéutica de las estructuras cardiovasculares es una entidad claramente definida, en el caso que presentamos las múltiples manifestaciones alejadas de cardiotoxicidad son llamativamente intensas, lo cual podría estar relacionado con la elevada dosis recibida en el mediastino, con técnicas de aplicación que fueron superándose en años posteriores, con la larga supervivencia de la paciente y con el tratamiento concomitante con doxorubicina. Con respecto a esta última droga, la dosis total administrada solo alcanzó los 225 mg/m<sup>2</sup> y, si bien existe sinergismo en cuanto a la toxicidad miocárdica, la histopatología suele demostrar daño de los miocitos con vacuolización y degeneración miofibrilar, lo que es diferente de lo encontrado en la biopsia realizada. (1, 2)

Otra característica particular del caso que presentamos es la ausencia de dilatación auricular en presencia de una restricción miocárdica severa, lo cual podría obedecer a que estas cavidades reaccionaron a la noxa actínica con la misma fibrosis que los ventrículos. Las aurículas son más difíciles de proteger de la radiación y algunos autores encontraron que estas presentan cambios morfológicos significativamente mayores que los ventrículos. (3)

De cualquier manera, la pronunciada disminución de la complacencia auricular, la severa insuficiencia tricúspide y la interrupción de la vena cava inferior por debajo de la vena renal izquierda (probable secuela quirúrgica de la nefrectomía) probablemente son responsables de la hipertensión severa encontrada en las venas suprahepáticas y renal izquierda y podrían explicar, al menos en parte, la marcada ascitis y la disfunción hepática y renal en ausencia de mayor alteración parenquimatosa de estos órganos.

El trasplante cardíaco, antes vedado para los pacientes con antecedentes de neoplasias, aparece ac-

tualmente como una opción terapéutica válida. Del análisis de algunas series publicadas se desprende que, a pesar de una incidencia mayor de infecciones, la tasa de supervivencia alejada es similar a la de los pacientes sin antecedentes oncológicos. (4, 5) Solo en quienes previamente fueron tratados con esplenectomía se observó una mortalidad temprana mayor a causa de un aumento considerable de las infecciones graves y de trastornos linfoproliferativos. (6) El tratamiento de inmunosupresión, que no debe modificarse en forma significativa, no parece que este asociado con recurrencia de la neoplasia. (7)

### COMENTARIO FINAL

En los niños y los adolescentes tratados y curados de cáncer la posibilidad de que presenten recaídas y/o metástasis, luego de terminado el tratamiento, disminuye considerablemente. Distintos investigadores afirman que los cinco años desde el momento del diagnóstico de remisión completa continua es sinónimo de curación. Sin embargo, en estos pacientes la mortalidad alejada es mayor debido a la posibilidad de desarrollar un segundo cáncer o como consecuencia de las lesiones orgánicas irreversibles provocadas por el cáncer mismo y/o por el tratamiento realizado.

El riesgo de un segundo tumor maligno puede deberse a una predisposición genética a contraerlo o al efecto cancerígeno de la radioterapia utilizada para tratarlos, en algunos casos potenciado por ciertos quimioterápicos. (8) Refiriéndonos específicamente a los sobrevivientes de un nefroblastoma o tumor de Wilms, el riesgo de contraer una nueva neoplasia dentro de los diez años del primer diagnóstico supera en cinco veces al de la población general. (9)

Sin embargo, es importante reconocer que los sobrevivientes que no presentan recurrencia del tumor original ni desarrollan un segundo tumor maligno tienen aún un riesgo de muerte de causa cardiovascular mayor que el de una población general comparable y que en algunas series lo supera en cinco veces. (10) Algunas de estas muertes están relacionadas con las alteraciones que la radioterapia produce sobre todas las estructuras cardíacas, pero especialmente sobre el miocardio y las arterias coronarias.

Si bien es cierto que la mayoría de los estudios sobre la toxicidad cardiovascular de la radioterapia se refieren al seguimiento alejado de pacientes que recibieron radioterapia con quimioterapia o sin esta con técnicas que mejoraron con el tiempo, eventos mayores como la incidencia aumentada de infarto de miocardio fatal se continúan comunicando en series de pacientes irradiados con las técnicas más actuales. (11) El conocimiento de las consecuencias que estas técnicas actuales de radioterapia pueden provocar en el largo plazo sobre los tejidos y los or-

ganos de niños todavía es muy fragmentario y será necesario esperar varias décadas para su evaluación clínica correcta.

Con la creciente eficacia de los tratamientos anti-neoplásicos, la supervivencia de niños y adolescentes curados de cáncer será cada vez mayor. El desafío será entonces diseñar planes terapéuticos que logren la mayor acción tumoricida con las menores consecuencias adversas en el largo plazo. Es en este largo plazo en donde la aparición de las secuelas debe reconocerse precozmente para obtener así los mejores resultados terapéuticos.

### SUMMARY

#### CARDIOVASCULAR EFFECTS OF RADIATION THERAPY: A TWENTY-FOUR YEAR FOLLOW-UP STUDY

**Therapeutic mediastinal irradiation with or without associated chemotherapy can induce heart disease.** Cardiac damage is progressive and irreversible and may become clinically evident after a long latency period. Recent treatment regimens may have reduced toxicity but decades of follow-up would be necessary for a more accurate evaluation. Cardiac transplantation is a good option for patients with severe impairment of myocardial function. This is a clinical **case presentation of a twenty eight years old woman who received therapeutic abdominal and mediastinal irradiation and chemotherapy twenty-four years before because of a nephroblastoma (Wilms' tumor) with paracardiac metastasis.**

*Key words* **Therapeutic radiation - Cardiotoxicity - Nephroblastoma**

#### Agradecimiento

Los autores agradecen al doctor Juan D. Humphreys por su colaboración en la revisión y la elaboración de este manuscrito.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Arsenian MA. Cardiovascular sequelae of therapeutic thoracic radiation. *Prog Cardiovasc Dis* 1991; 33: 299-312.
2. Benoff LJ, Schweitzer P. Radiation therapy-induced cardiac injury. *Am Heart J* 1995; 129: 1193-1196.
3. Schultz-Hector S. Radiation-induced cardiotoxicity: Experimental data. En: Dunst J, Sauer R. *Late sequelae in oncology*. Berlin-Heidelberg, Alemania, Springer-Verlag 1995; pp 175-180.
4. Oeschlin E, Kiowski W, Schneider J y col. Pretransplant malignancy in candidates and post-transplant malignancy in recipients of cardiac transplantation. *Ann Oncol* 1996; 7: 1059-1063.
5. Levitt G, Bunch K, Rogers C y col. Cardiac transplantation in childhood cancer survivors in Great Britain. *Eur J Cancer* 1996; 32: 826-830.
6. Taylor D, Farhoud H, Kfoury A y col. Cardiac transplantation in survivors of lymphoma. *Transplantation* 2000; 69: 2112-2115.
7. Edwards B, Hunt S, Fowler M y col. Cardiac transplanta-

- tion in patients with preexisting neoplastic diseases. *Am J Cardiol* 1990; 65:501-504.
8. Blatt J, Copeland D, Bleyer A. Late of childhood cancer and its treatment. En: Pizzo P, Polack D. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers 1997; pp 1303-1328.
  9. Egeler M, Wolff J, Anderson R y col. Long-term complication and post-treatment follow-up of patients with Wilms' tumor. *Semin Urol Oncol* 1999; 17: 55-61.
  10. Hawkins M, Kingston L, Kinnier Wilson L. Late deaths after treatment for childhood cancer. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1356-1363.
  11. Slanina J, Henne K, Hodapp N y col. Cardiotoxicity after megavoltage irradiation and chemotherapy for Hodgkin's disease with special emphasis on coronary heart disease mortality - The Freiburg Experience 1940-1992. En: Dunst J, Sauer R. *Late sequelae in oncology*. Berlin-Heidelberg, Alemania, Springer-Verlag 1995; pp 191-195.