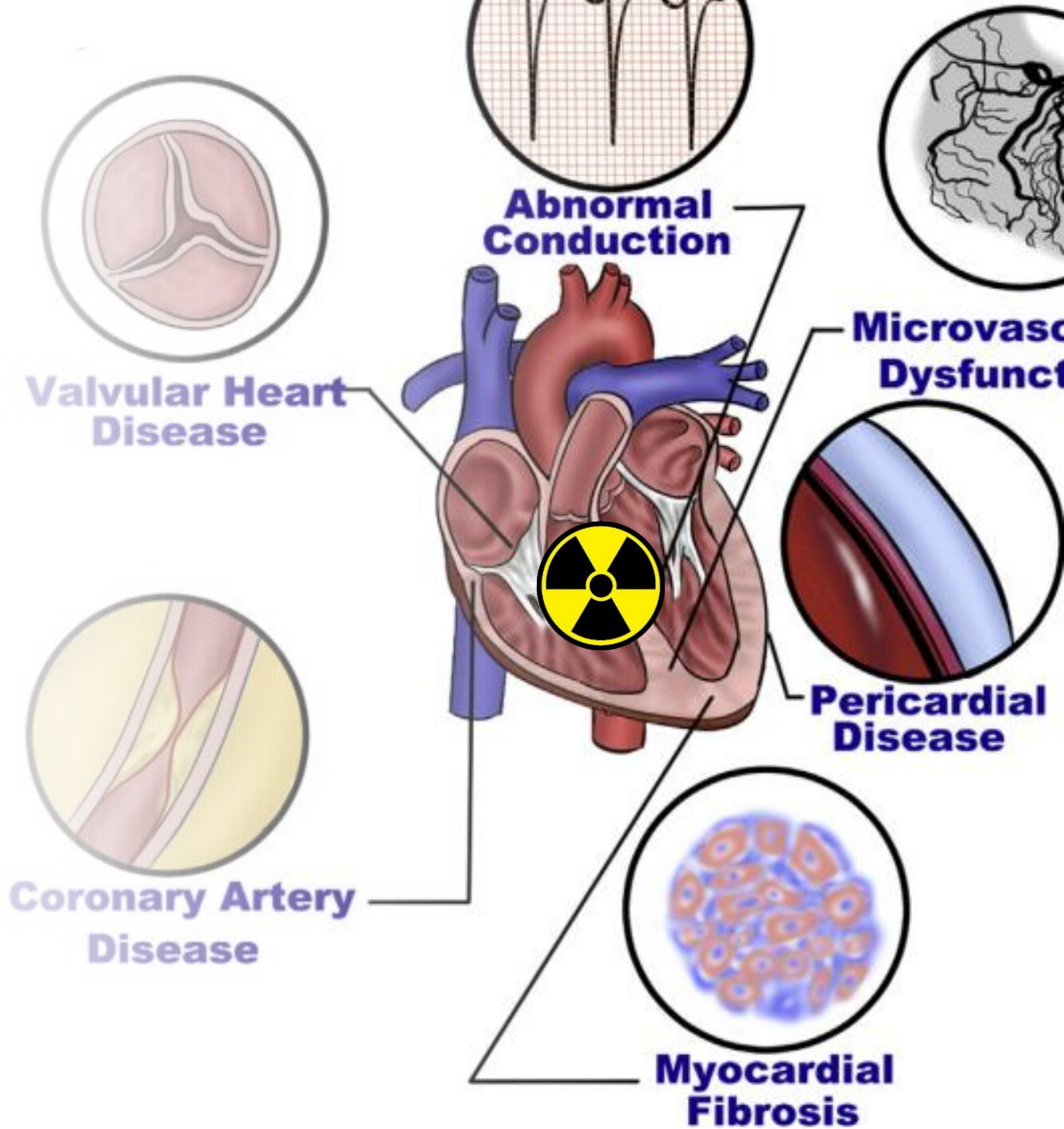


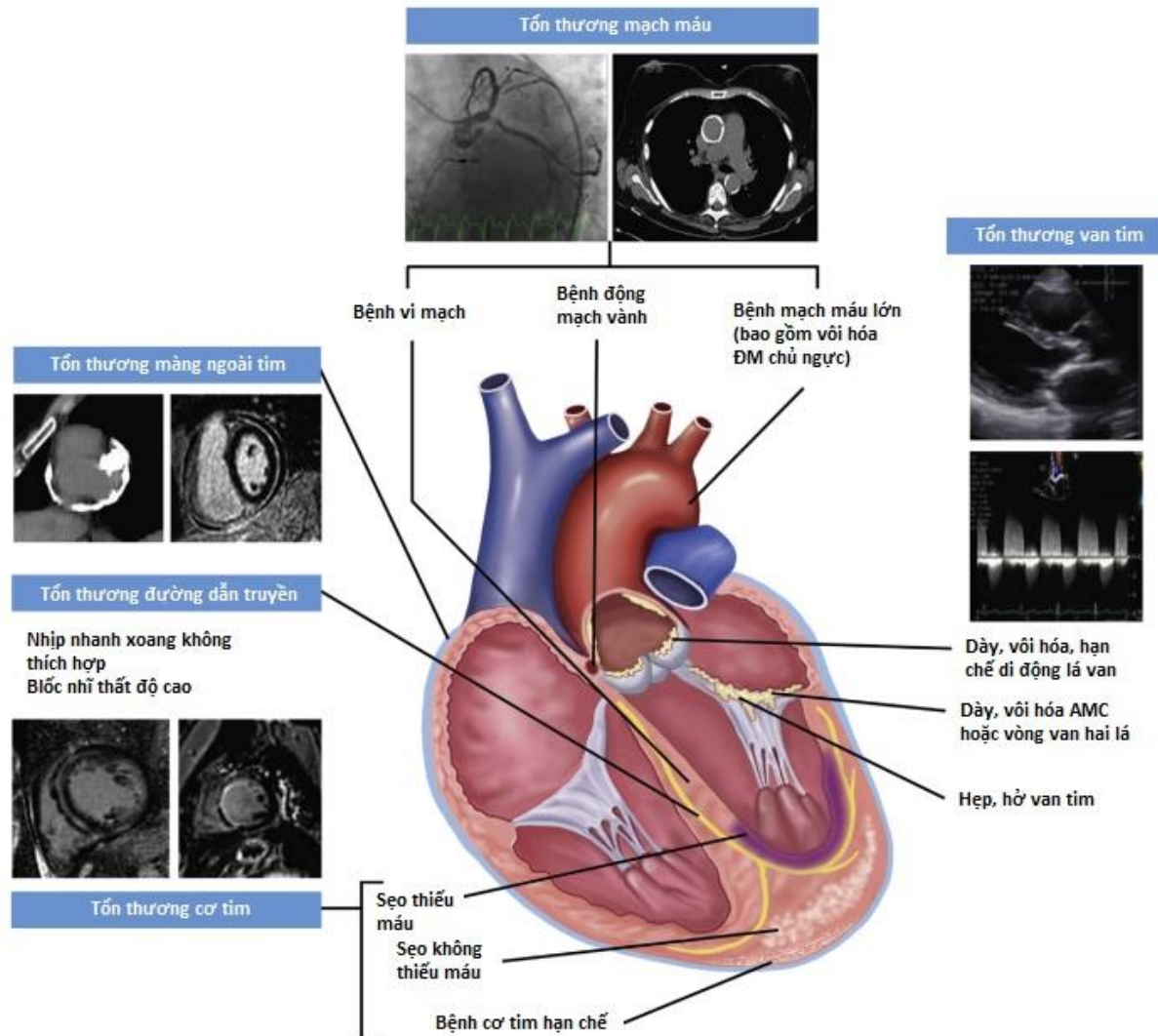
BỆNH LÝ TIM MẠCH LIÊN QUAN XẠ TRỊ

BS. Đàm Trung Hiếu

Viện Tim mạch Việt Nam – Bệnh viện Bạch Mai



Tổn thương tim mạch là một biến chứng của xạ trị vùng ngực/trung thất

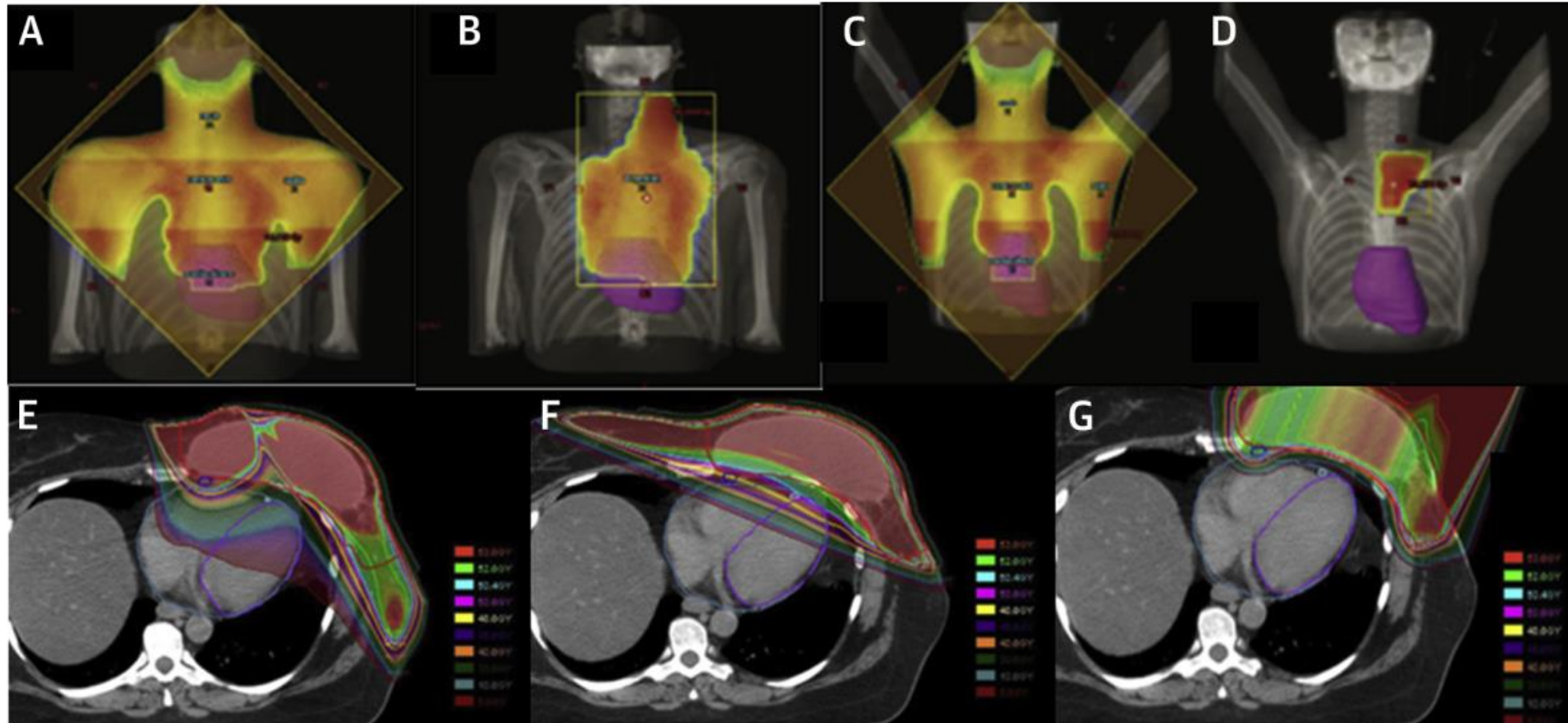


Radiation-Associated Cardiac Disease (RACD):

- Bệnh ĐM vành
- Bệnh van tim
- Suy tim và bệnh cơ tim
- Bệnh màng ngoài tim
- Bệnh lý đường dẫn truyền
- Bệnh ĐM ngoại vi

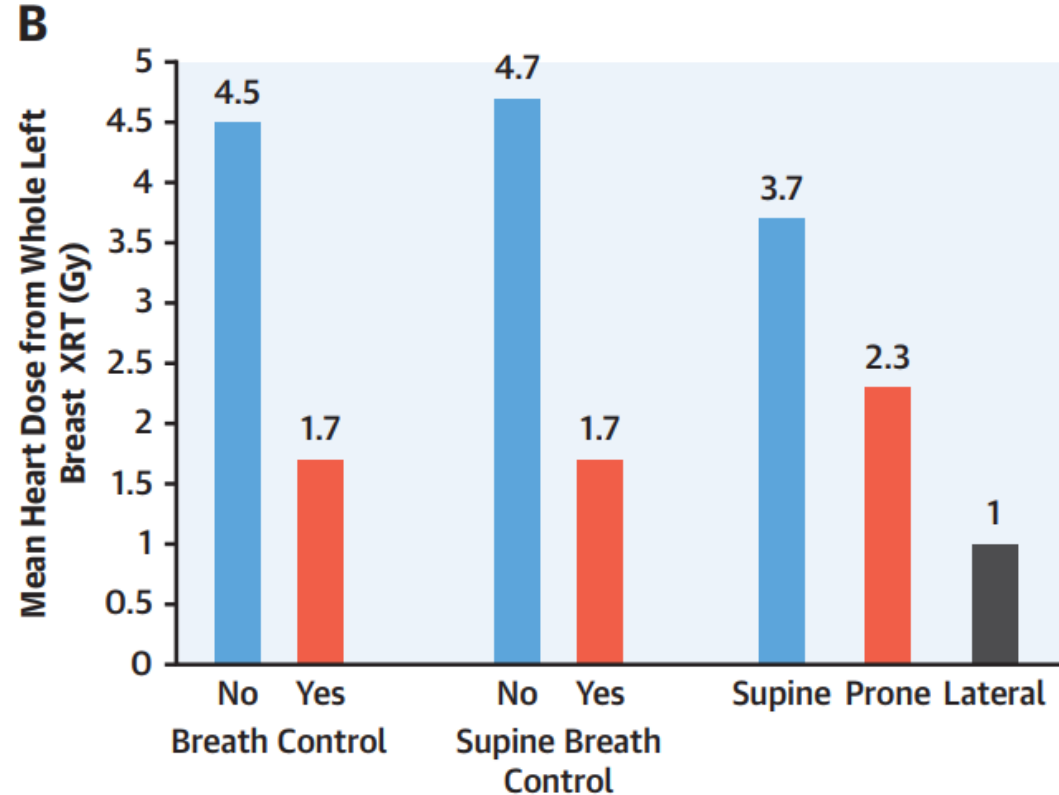
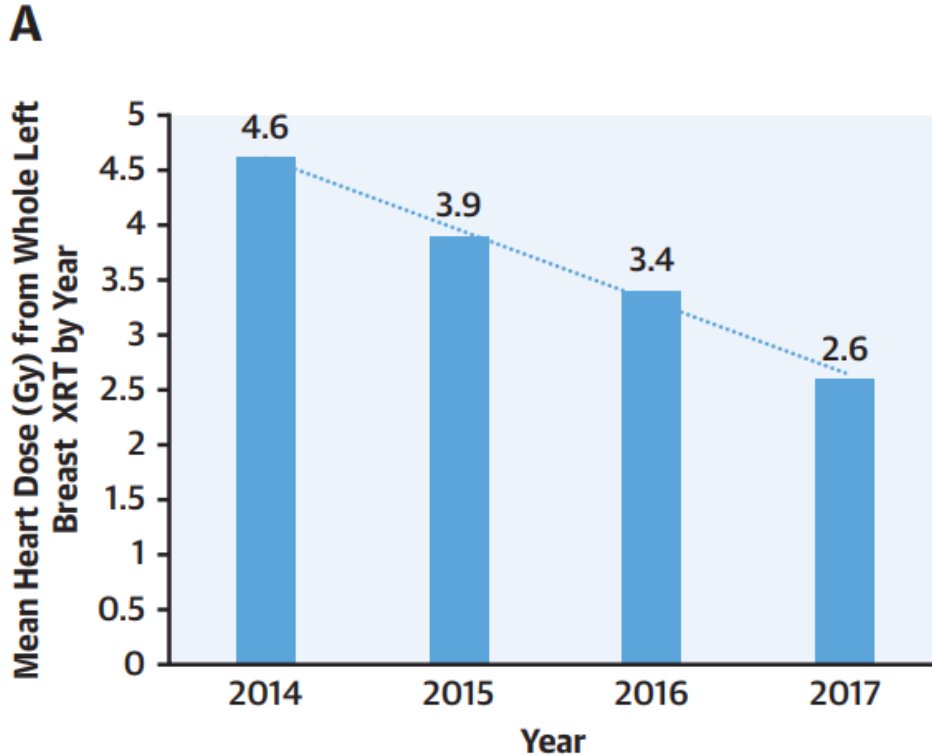
*Biểu hiện sau xạ trị vài tới vài chục năm.
Gia tăng tỷ lệ tử vong.*

Tiến bộ trong xạ trị giúp giảm phơi nhiễm với tim



Vùng chiếu xạ trong Hodgkin lymphoma (A→D) và K vú (E→G)

Tiến bộ trong xạ trị giúp giảm phơi nhiễm với tim



Dịch tễ học các bệnh lý trong RACD theo một số nghiên cứu quan sát

	Loại ung thư	Tỷ lệ hiện hành/phát sinh		Nguy cơ tích lũy dài hạn	
		Liều phơi nhiễm thất trái (Gy)	Tỷ số nguy cơ/OR	Liều phơi nhiễm thất trái (Gy)	Nguy cơ tích lũy 25 năm
Suy tim	<i>Hodgkin lymphoma</i> ¹	1-15	1.27	1-15	4.4%
		16-20	1.65	16-20	6.3%
		21-25	3.84	>20	13.3%
		>25	4.39		
	<i>K vú (phơi nhiễm trung bình trên tim 2.5 Gy)</i> ²	<i>Suy tim</i>	9.1		
		<i>Suy tim EF bảo tồn</i>	16.9		
		<i>Suy tim EF thấp</i>	3.17		

¹van Nimwegen et al., *Blood* 129, no. 16 (April 20, 2017): 2257–65.

²Saiki H, Petersen IA, Scott CG, et al., *Circulation* 2017;135:1388–96

Dịch tễ học các bệnh lý trong RACD theo một số nghiên cứu quan sát

	Loại ung thư	Tỷ lệ hiện hành/phát sinh		Nguy cơ tích lũy dài hạn	
		Liều phơi nhiễm thất trái (Gy)	Tỷ số nguy cơ/OR	Liều phơi nhiễm thất trái (Gy)	Nguy cơ tích lũy 25 năm
Bệnh ĐM vành	<i>Hodgkin lymphoma</i> ¹	Trung bình 20 Gy	7.4%/Gy, tương quan tuyến tính		
	<i>K vú</i> ²	Trung bình 4.9 Gy	7.4%/Gy, tương quan tuyến tính		
Bệnh van tim	<i>Hodgkin lymphoma</i> ³	<30	1.4	<30	3%
		31-35	3.1	31-35	6.4%
		36-40	5.4	36-40	9.3%
		>40	11.8	>40	12.4%

¹Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, et al., J Natl Cancer Inst 2015;107: jv008.

²van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, et al.. J Clin Oncol 2016;34:235–43

³Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al.. N Engl J Med 2013;368: 987–98

Dịch tễ học các bệnh lý trong RACD theo một số nghiên cứu quan sát

	Loại ung thư	Tỷ lệ hiện hành/phát sinh		Nguy cơ tích lũy dài hạn	
		Liều phơi nhiễm thất trái (Gy)	Tỷ số nguy cơ/OR	Liều phơi nhiễm thất trái (Gy)	Nguy cơ tích lũy 25 năm
Rối loạn nhịp	<i>Ung thư vú</i> ¹	Tỷ suất phát sinh (IRR) cấy máy tạo nhịp 1.13 (95% CI: 0.93-1.18) giữa nhóm xạ trị và không xạ trị		Không làm tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất và rối loạn dẫn truyền nghiêm trọng về dài hạn	
Rối loạn thần kinh tự chủ	<i>Hodgkin lymphoma</i> ²	Tăng tần số tim lúc nghỉ (OR 3.96) và bất thường hồi phục tần số tim (OR 5.32)		Bất thường phục hồi tần số tim liên quan tới tăng tử vong do mọi nguyên nhân (HR 4.6)	

¹Rehammar JC, Johansen JB, Jensen MB, et al., *Radiother Oncol* 2017;122:60–5

²Groarke JD, Tanguturi VK, Hainer J, et al.. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:573–83

Dịch tễ học các bệnh lý trong RACD theo một số nghiên cứu quan sát

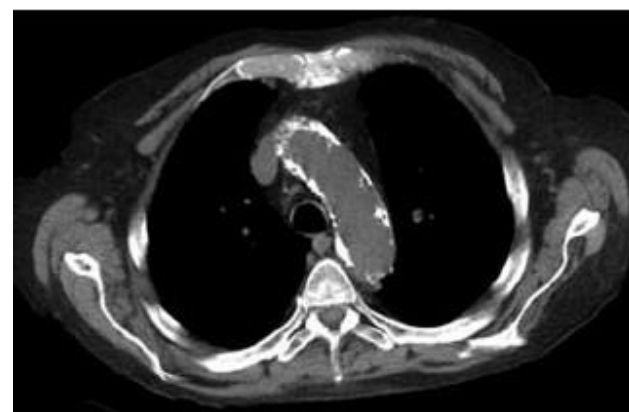
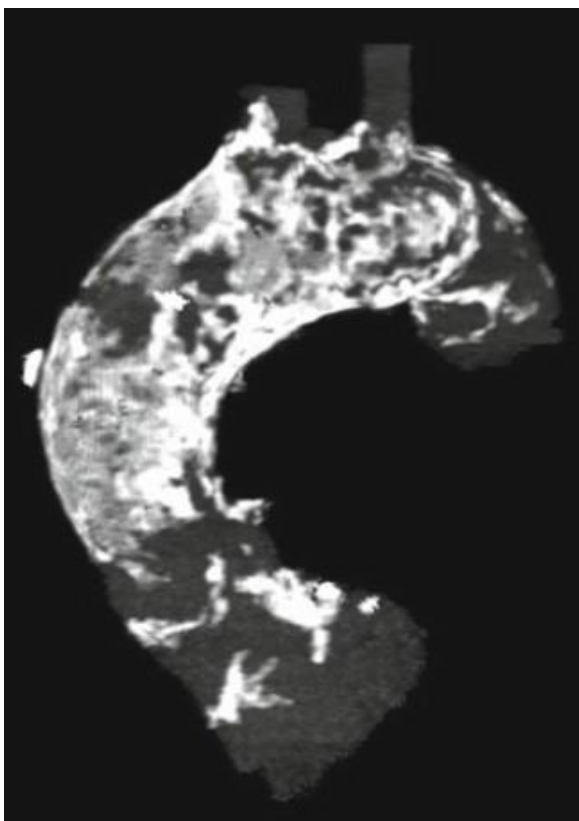
	Loại ung thư	Tỷ lệ hiện hành/phát sinh	
Bệnh màng ngoài tim	¹ <i>Hodgkin lymphoma</i>	20% viêm màng ngoài tim nếu tim nằm trong vùng chiếu xạ; 7% và 2.5% nếu thêm các biện pháp che chắn	
	² <i>Ung thư thực quản</i>	36% có tràn dịch màng tim, 8% mức độ nhiều	
Vôi hóa ĐM chủ	³ <i>Các loại ung thư có xạ trị vùng trung thất</i>	15% có ĐM chủ xơ hóa	

¹Carmel RJ, Kaplan HS. *Cancer* 1976;37: 2813–25

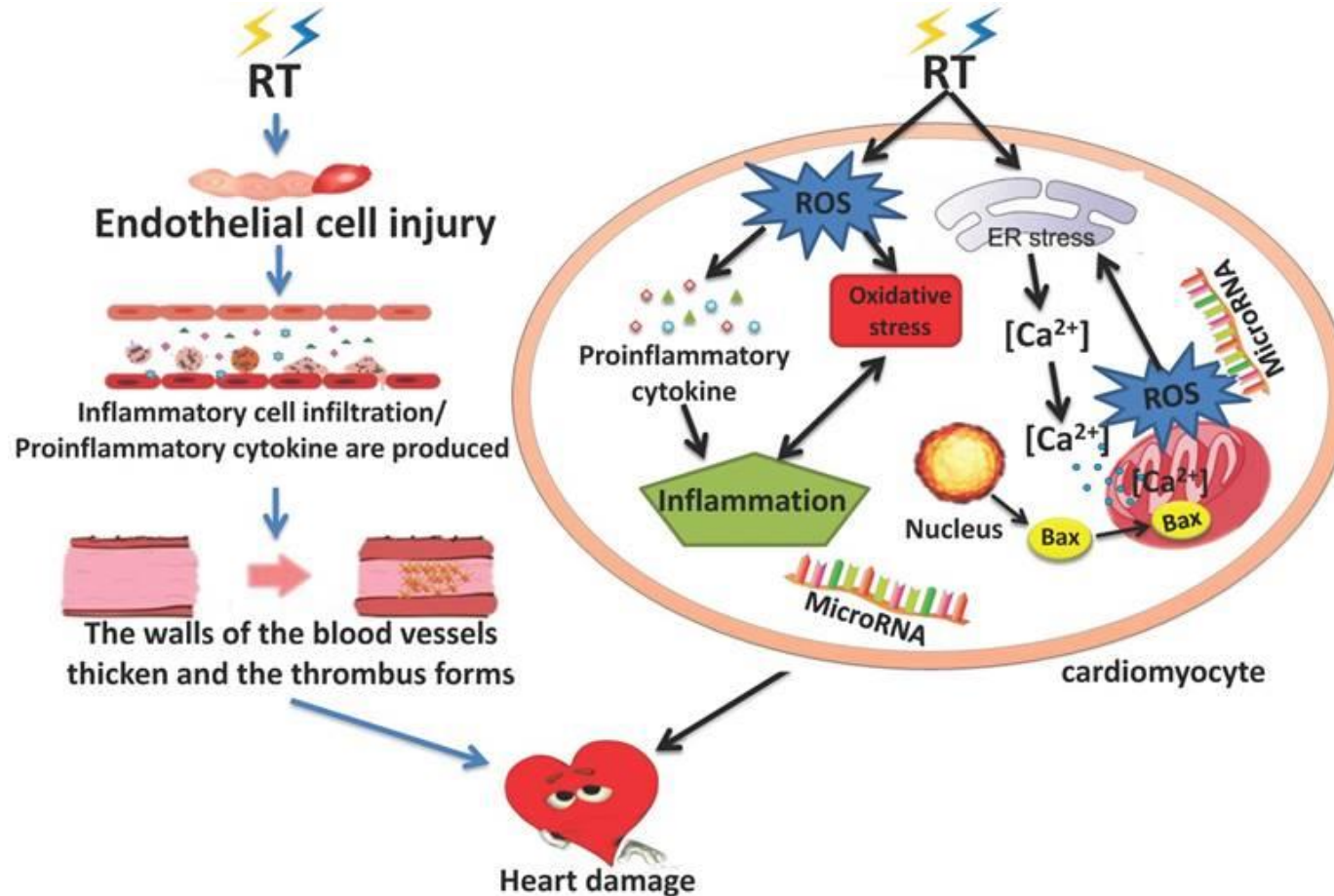
²Fukada J, Shigematsu N, Takeuchi H, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87: 487–93

³Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. *N Engl J Med* 2010;363:1597–607

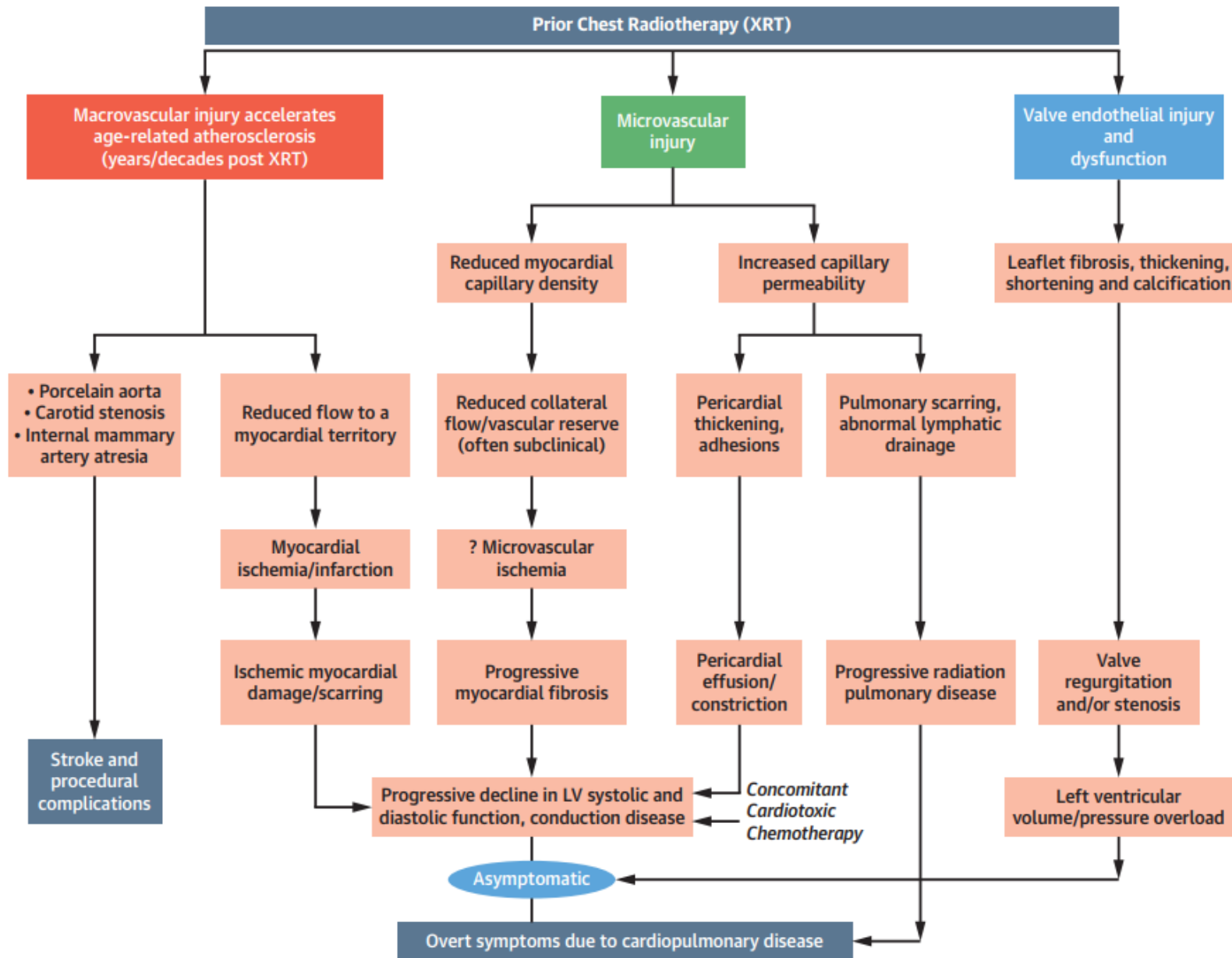
ĐMC sử hóa



Tia xạ gây tổn thương tim mạch qua nhiều cơ chế



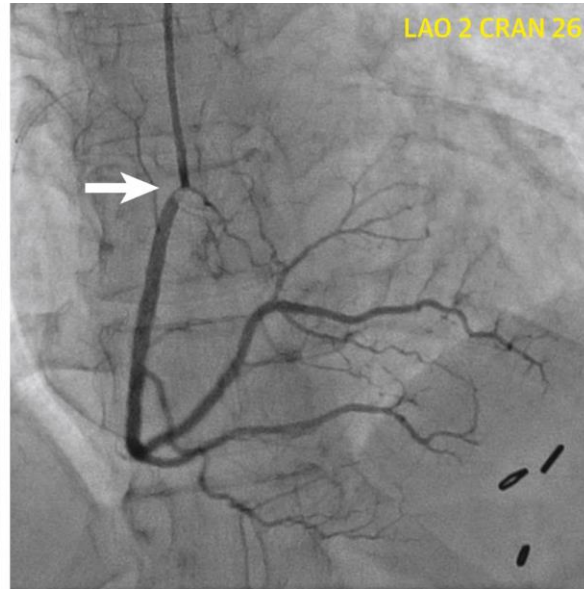
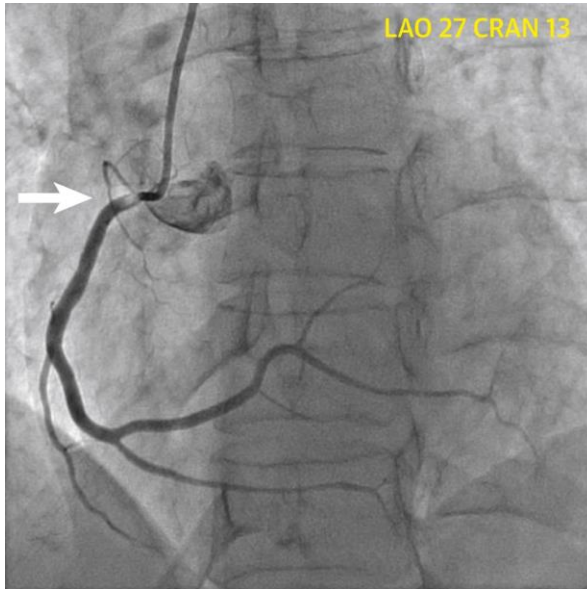
- Cấp tính: tổn thương tế bào nội mạc → phản ứng viêm → tổn thương thành mạch
- Mạn tính: Xơ hóa động vai trò trung tâm



Yếu tố nguy cơ RACD

- Liều chiếu tia: liều tích lũy >30 Gy hoặc liều trung bình >2 Gy/ngày
- Xạ trị khi trẻ tuổi (<50 tuổi)
- Khối u sát tim (K phổi, K vú, HL, K thực quản)
- Xạ trị vùng thành ngực trước hoặc bên trái
- Hóa trị phối hợp (anthracyclines, trastuzumab, fluorouracil)
- Nguồn phóng xạ là cobalt
- Có các yếu tố nguy cơ tim mạch khác phối hợp

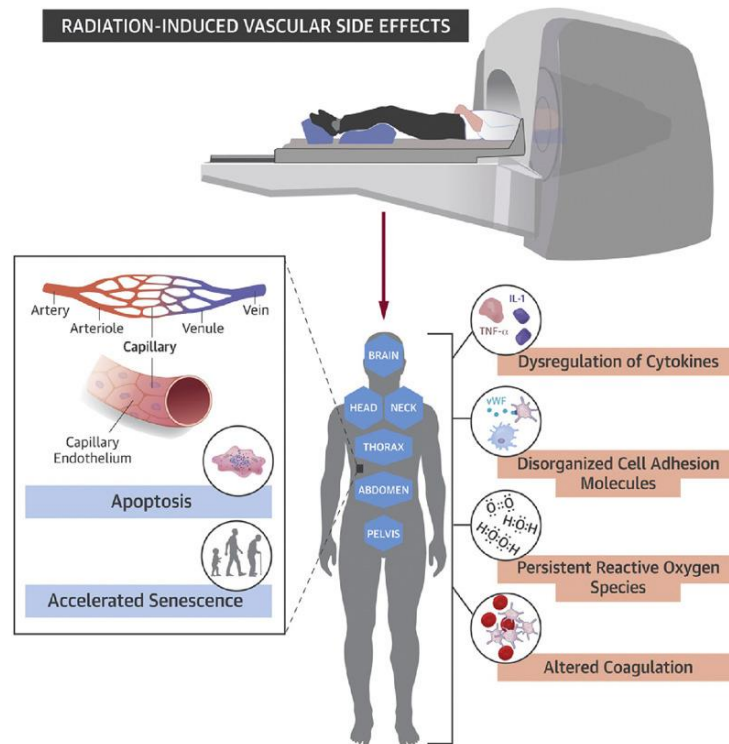
CAD là một trong các biểu hiện phổ biến nhất



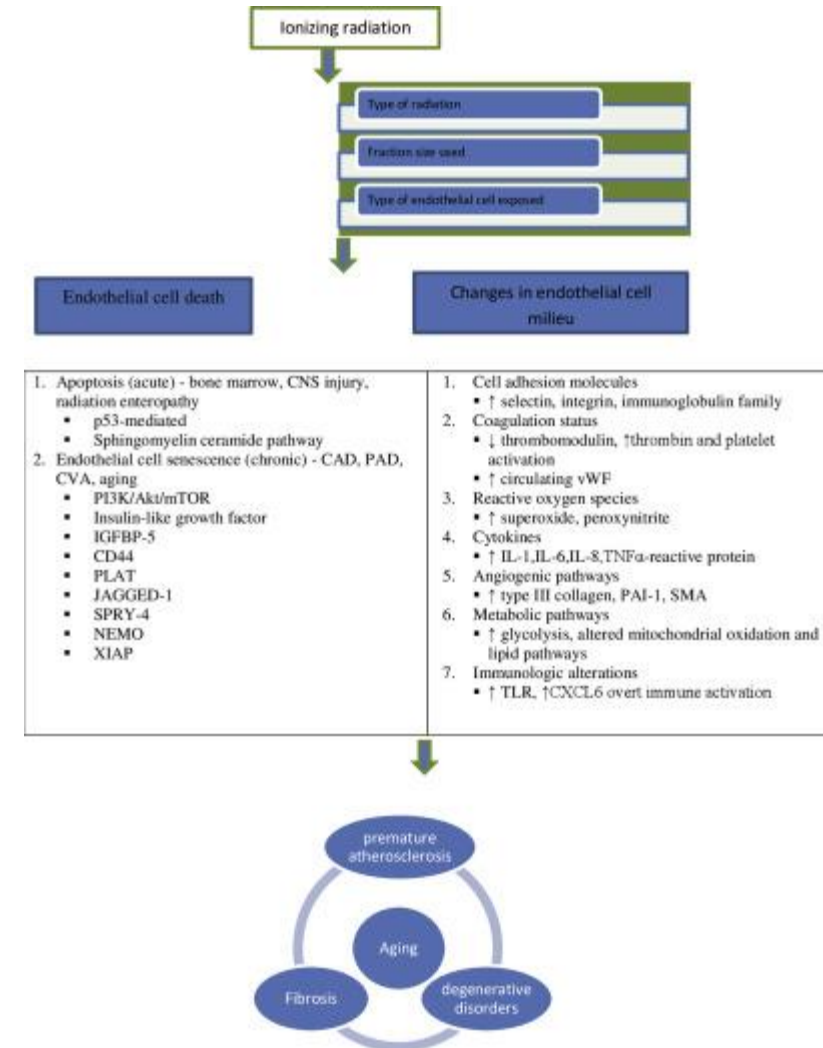
- Tỷ lệ CAD lên tới 85%
- Tỷ lệ NMCT gấp 2,5 lần quần thể chung
- Trẻ tuổi hơn
- Biểu hiện: Hẹp ĐMV ko triệu chứng → HC ĐM vành mạn tính → HC vành cấp
- Vị trí tổn thương tùy thuộc vùng chiếu xạ: LAD và RCA trong xạ trị vùng trung thất, LM-LAD trong xạ trị vú trái
- Thường tổn thương đoạn gần, lõ vào, mức độ nặng hơn so với nhóm chứng

Bệnh lý ĐM vành trong RACD – Cơ chế bệnh sinh

CENTRAL ILLUSTRATION: Changes That Occur in Vasculature After Radiation Exposure



Venkatesulu, B.P. et al. J Am Coll Cardiol Basic Trans Science. 2018;3(4):563-72.

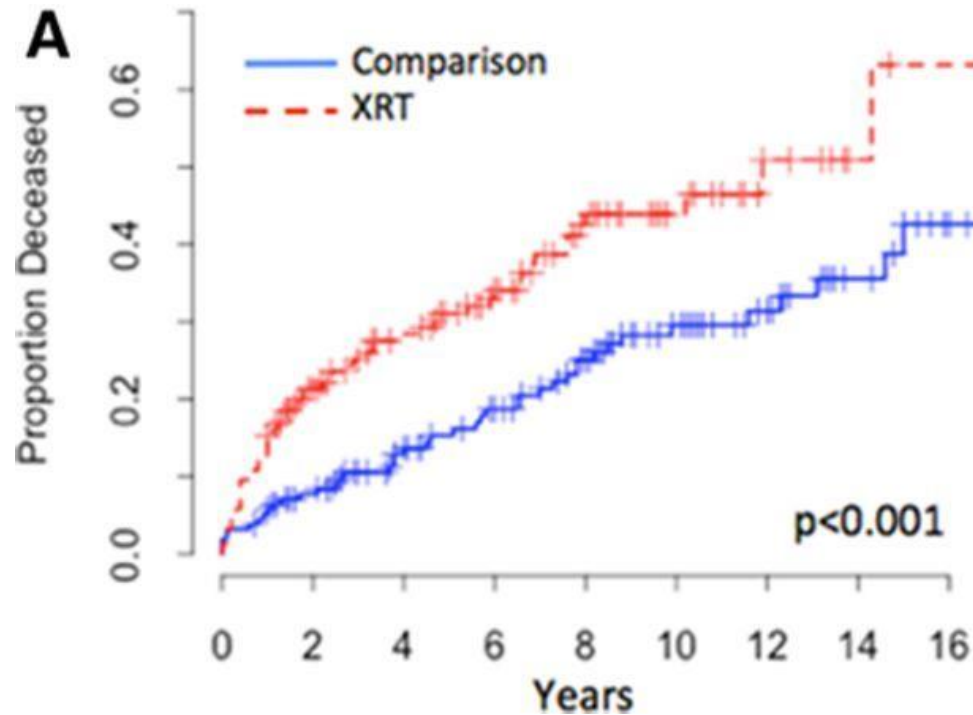


Bệnh nhân xạ trị có nguy cơ tổn thương ĐM vành phức tạp cao hơn

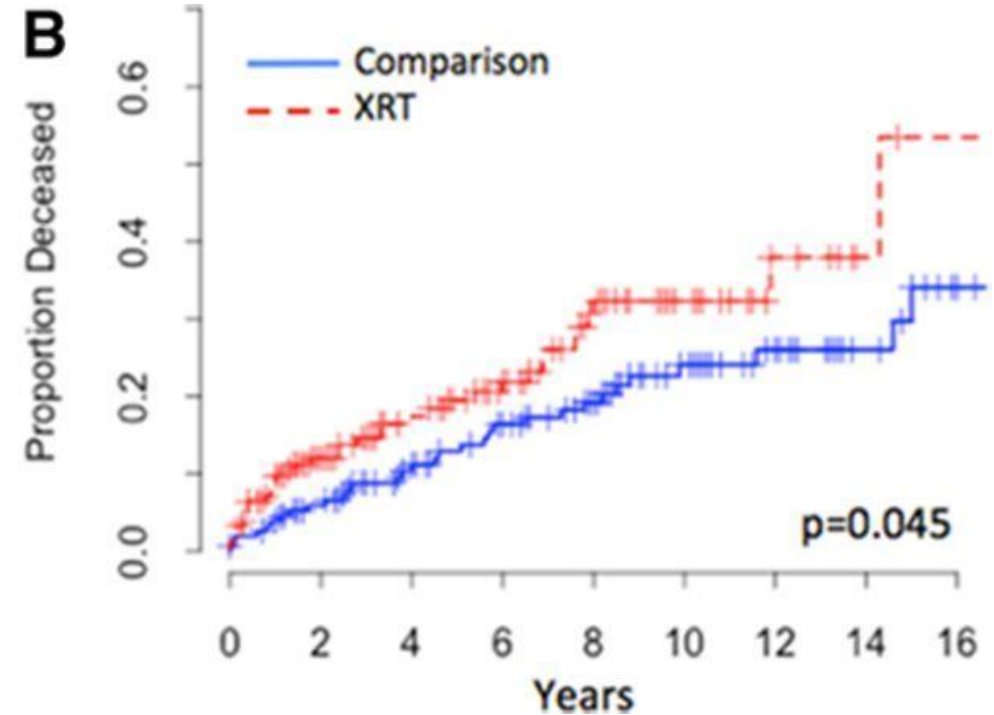
	Patients (N = 79)	Controls (N = 237)	P-value
CAC score	0 (0–26) 65 ± 166	0 (0–3) 36 ± 159	0.039
<i>Plaque presence</i>			
Patients without any coronary plaque	32 (41)	152 (64)	<0.001
1-Vessel plaque	20 (25)	49 (21)	<0.001
2-Vessel plaque	8 (10)	15 (6)	
3-Vessel or left main plaque	19 (24)	21 (9)	
<i>Plaque extent</i>			
Segment involvement score	1.49 ± 1.89	0.89 ± 1.70	<0.001
Segment stenosis score	1.73 ± 3.33	1.10 ± 2.32	0.034
<i>Stenosis severity*</i>			
<30%	42 (53)	162 (68)	0.001
30–50%	26 (33)	54 (23)	
50–70%	6 (7)	21 (9)	
>70%	2 (3)	0	
Occluded	3 (4)	0	
<i>Plaque composition</i>			
Number of non-calcified plaques	0.46 ± 0.75	0.38 ± 0.99	0.043
Number of mixed plaques	0.67 ± 1.33	0.26 ± 0.66	0.006
Number of calcified plaques	0.37 ± 0.78	0.26 ± 0.88	0.016

	Controls' Odds ratio (95% CI)	Patients' Odds ratio (95% CI)	P-value
CAC score > 0	1 (ref)	1.7 (0.97–2.9)	0.063
<i>Any coronary artery plaque</i>			
Any proximal plaque*	1 (ref)	2.6 (1.6–4.4)	<0.001
Any non-proximal plaque	1 (ref)	1.3 (0.7–2.1)	0.472
Any non-calcified plaque	1 (ref)	1.8 (1.0–3.2)	0.035
Any calcified plaque	1 (ref)	2.1 (1.2–3.9)	0.011
Any mixed plaque	1 (ref)	2.3 (1.2–4.3)	0.013
<i>Obstructive CAD (≥50%)</i>			
Any proximal obstructive stenosis	1 (ref)	2.9 (1.1–7.5)	0.025
Any non-proximal obstructive stenosis	1 (ref)	1.3 (0.5–3.2)	0.624

Nguy cơ khi PCI cũng cao hơn trên nhóm RACD

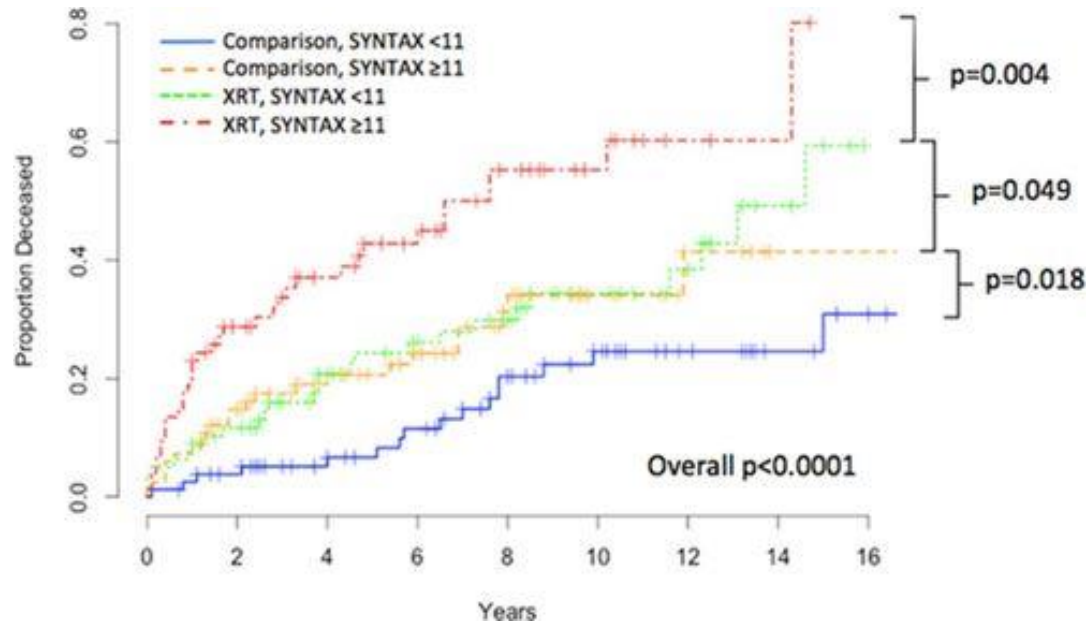


Tử vong do mọi nguyên nhân

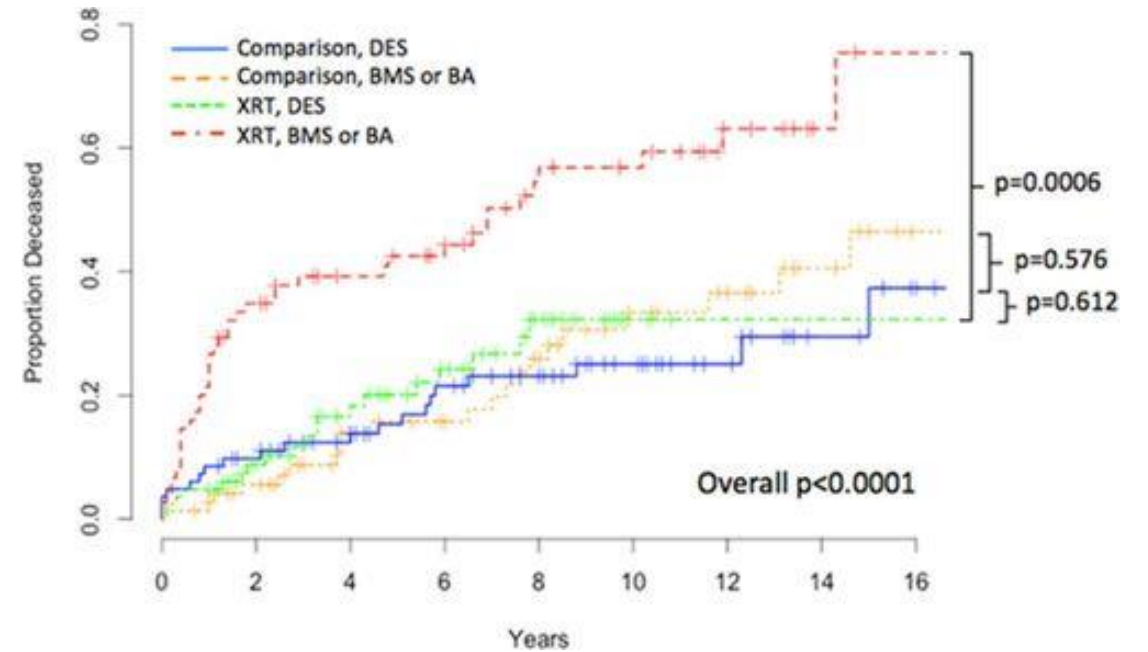


Tử vong do tim mạch

Nguy cơ khi PCI cũng cao hơn trên nhóm RACD



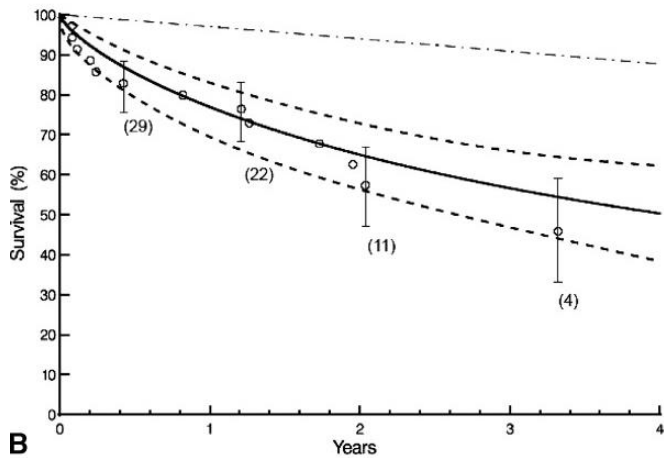
Tử vong do mọi nguyên nhân



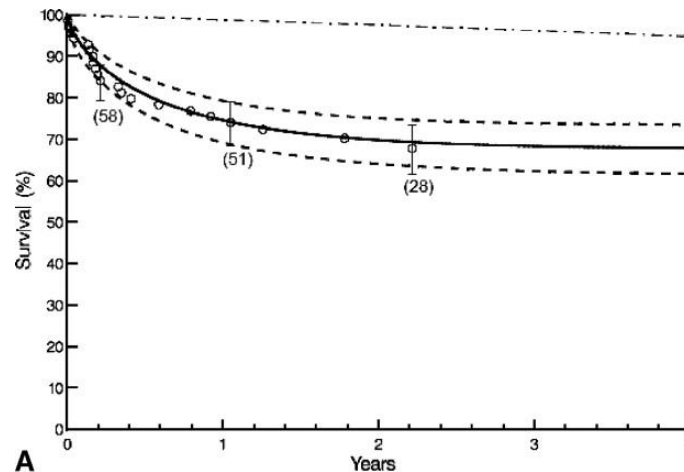
Tử vong do tim mạch

Bệnh nhân RACD có nguy cơ khi phẫu thuật CABG cao

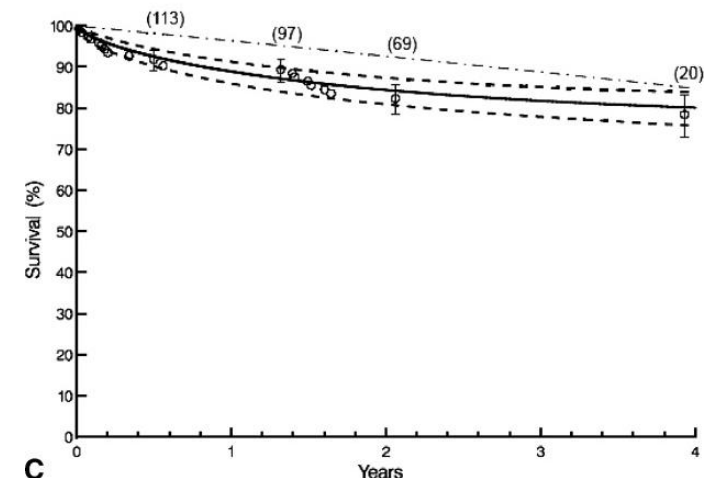
- Động/tĩnh mạch dùng để bắc cầu xơ hóa, hẹp do xạ trị
- Nguy cơ khi phẫu thuật cao: lồng ngực bất thường, tổn thương da thành ngực (tăng chảy máu, lâu liền vết thương)
- ĐM chủ vôi hóa -> tăng nguy cơ tai biến khi kẹp ĐM chủ
- Xơ hóa phổi, giảm chức năng hô hấp



Xạ trị rộng rãi



Xạ trị trường hẹp



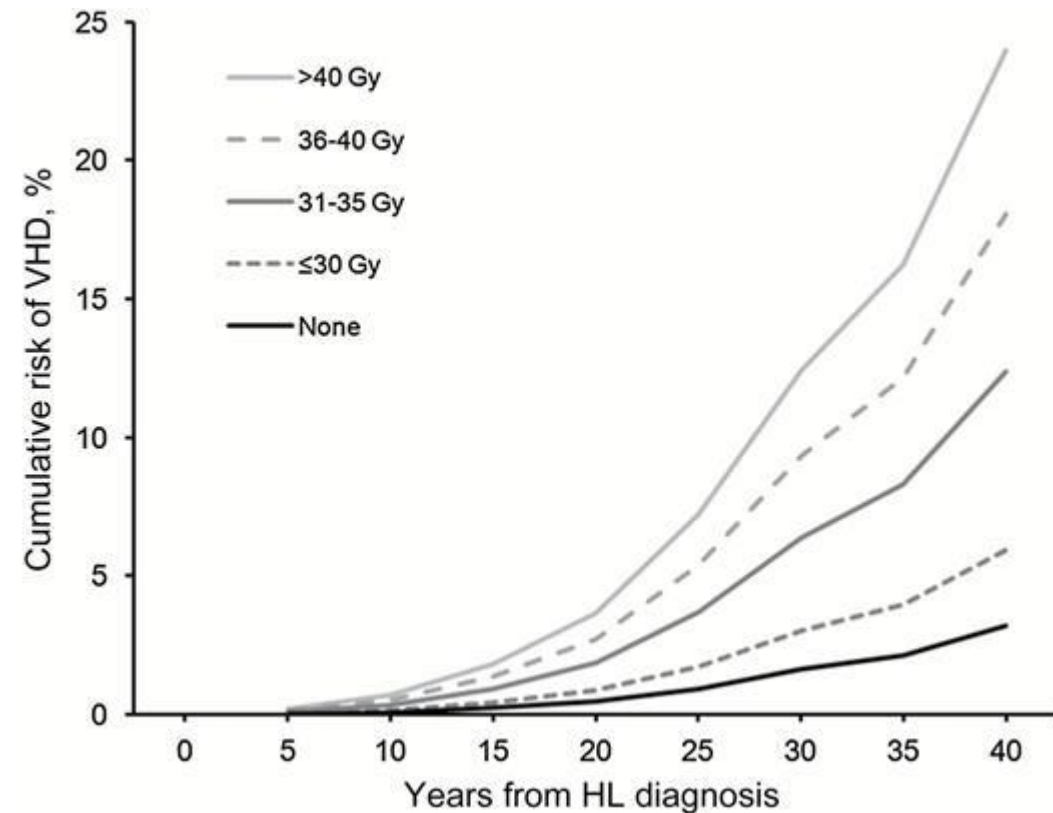
Xạ trị tiếp tuyến (K vú)

ESC 2022 khuyến cáo ưu tiên PCI ở bệnh mạch vành do xạ trị

Symptomatic CAD		
Pre-operative assessment of LIMA and RIMA viability, venous access, and sternal wound healing is recommended in CS with radiation-induced CAD where CABG is considered.	I	C
PCI may be considered in CS with radiation-induced CAD with severe left main or three-vessel disease with a high SYNTAX score (>22) in whom the procedure is technically feasible. 682,689,690	IIb	B

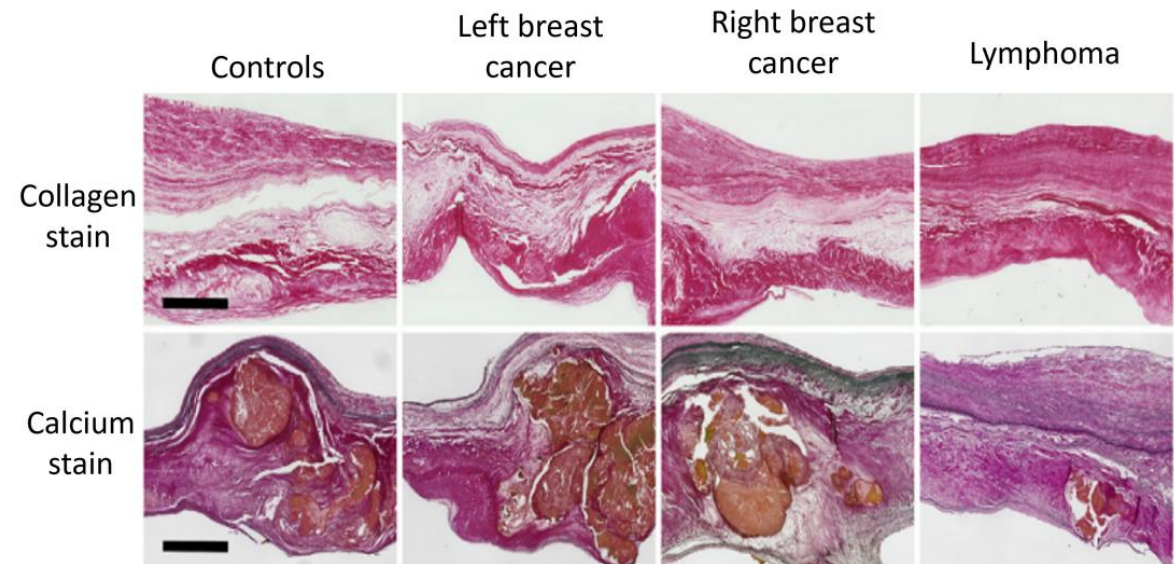
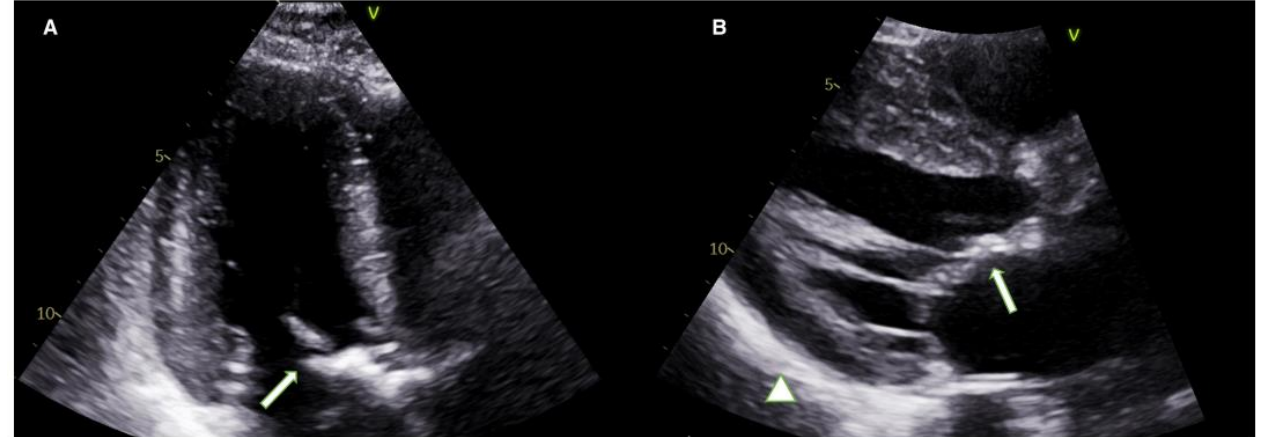
Tổn thương van tim là biến chứng muộn của XRT

- Tỷ lệ bệnh lý van tim: 26% sau 10 năm, 60% sau 20 năm
- VHD xuất hiện trung bình sau 23 năm, mức độ nặng tỷ lệ thuận với liều xạ trị
- Nguy cơ bệnh van tim phải phẫu thuật tăng 9.2 lần

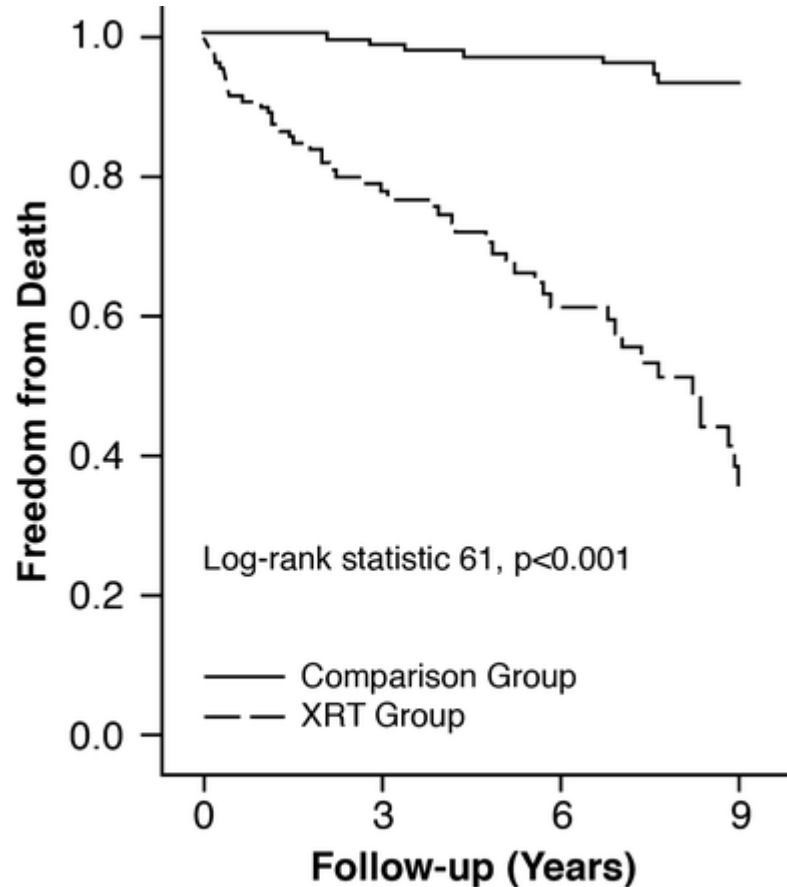


Sinh bệnh học VHD sau XRT

- Xơ hóa + dày lá van dần dần, có thể kèm vôi hóa hoặc không
- Phổ biến nhất: AR → AS (van ĐMC thường nằm sát vùng chiếu tia nhất + áp lực dòng máu cao)
- Vôi hóa chỗ nối van HL và van ĐMC: tổn thương đặc hiệu
- Van hai lá cũng có thể tổn thương nhưng thường ko liên quan mép van (khác với tổn thương do thấp)



Bệnh van tim do xạ trị có kết cục SAVR kém hơn



Numbers at risk	0	3	6	9
Comparison group	135	119	103	72
XRT group	137	73	34	11

- Bệnh nhân tiền sử xạ trị trung thất có tỷ lệ tử vong sau SAVR 6 năm cao hơn nhóm chứng (48% vs 7%, $p < 0.001$)
- Bệnh nhân tiền sử XRT cũng có nguy cơ tử vong sau 5 năm cao hơn sau thay van hai lá (sống sót 55% so với 80% nhóm chứng)
- Khó khăn trong phẫu thuật RACD:
 - (1) Vô hóa lan rộng từ vòng van ĐMC → AMC → lá trước van hai lá, gây khó khăn trong bộc lộ và khâu van nhân tạo
 - (2) Vòng van nhỏ: do xơ hóa → cơ nhỏ và/hoặc xạ trị khi còn trẻ lúc tim đang phát triển

Kết cục TAVR ở BN xạ trị so với nhóm chứng còn nhiều tranh cãi

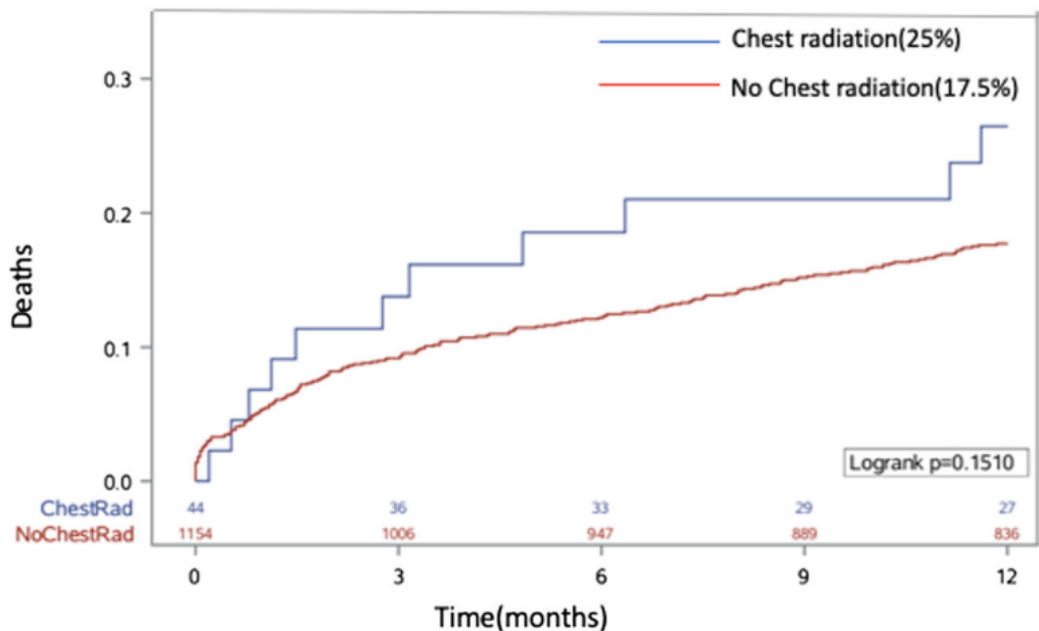


Fig. 1

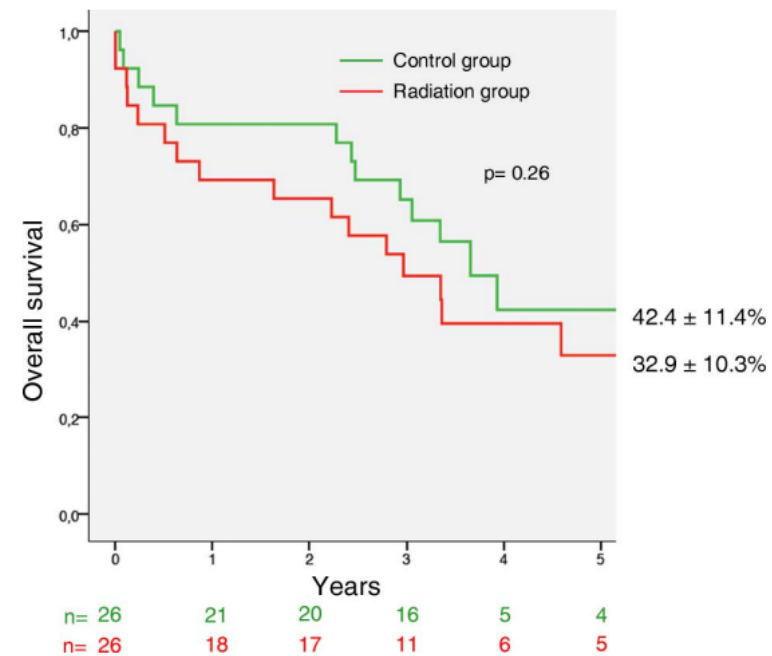
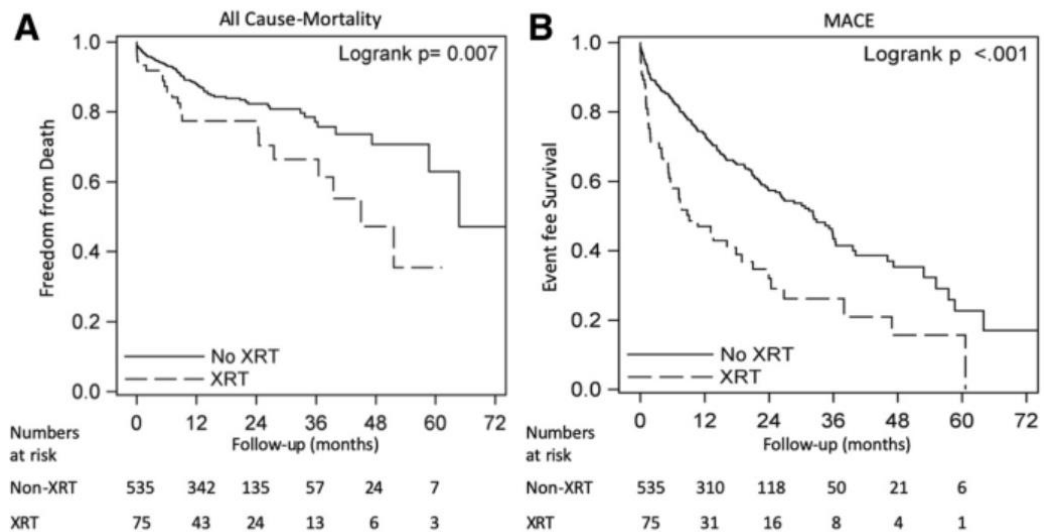
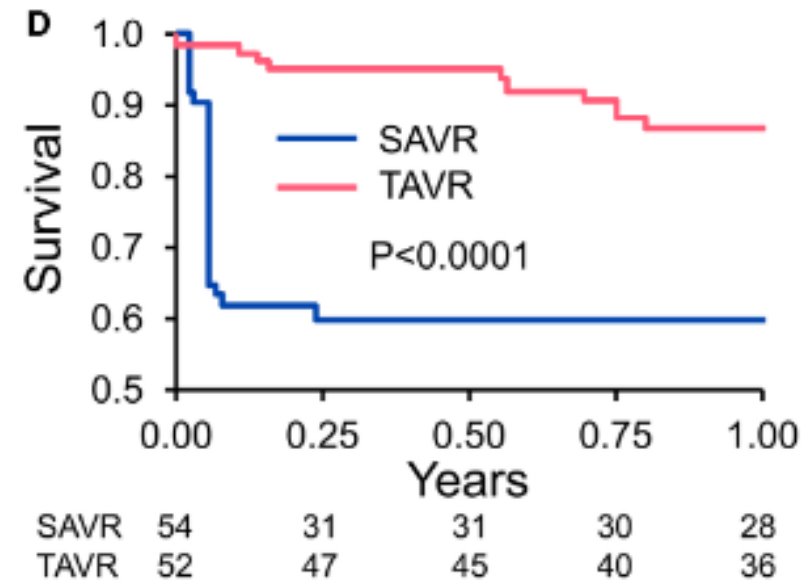
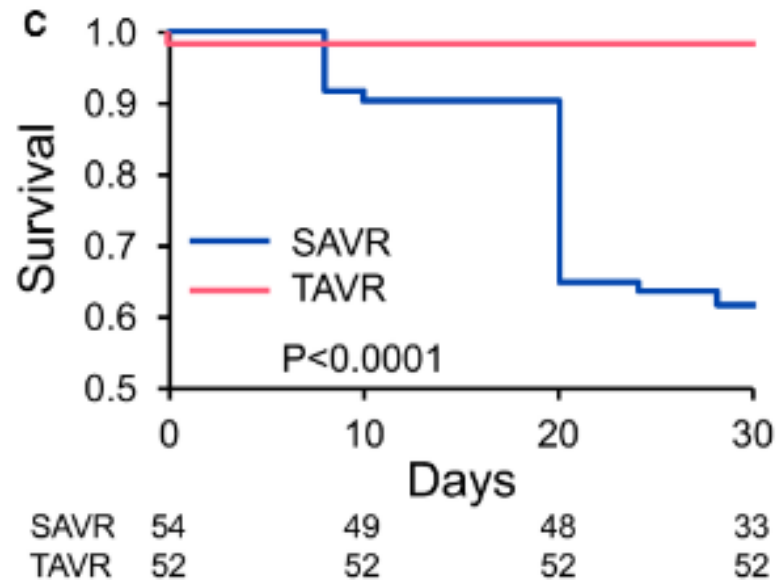


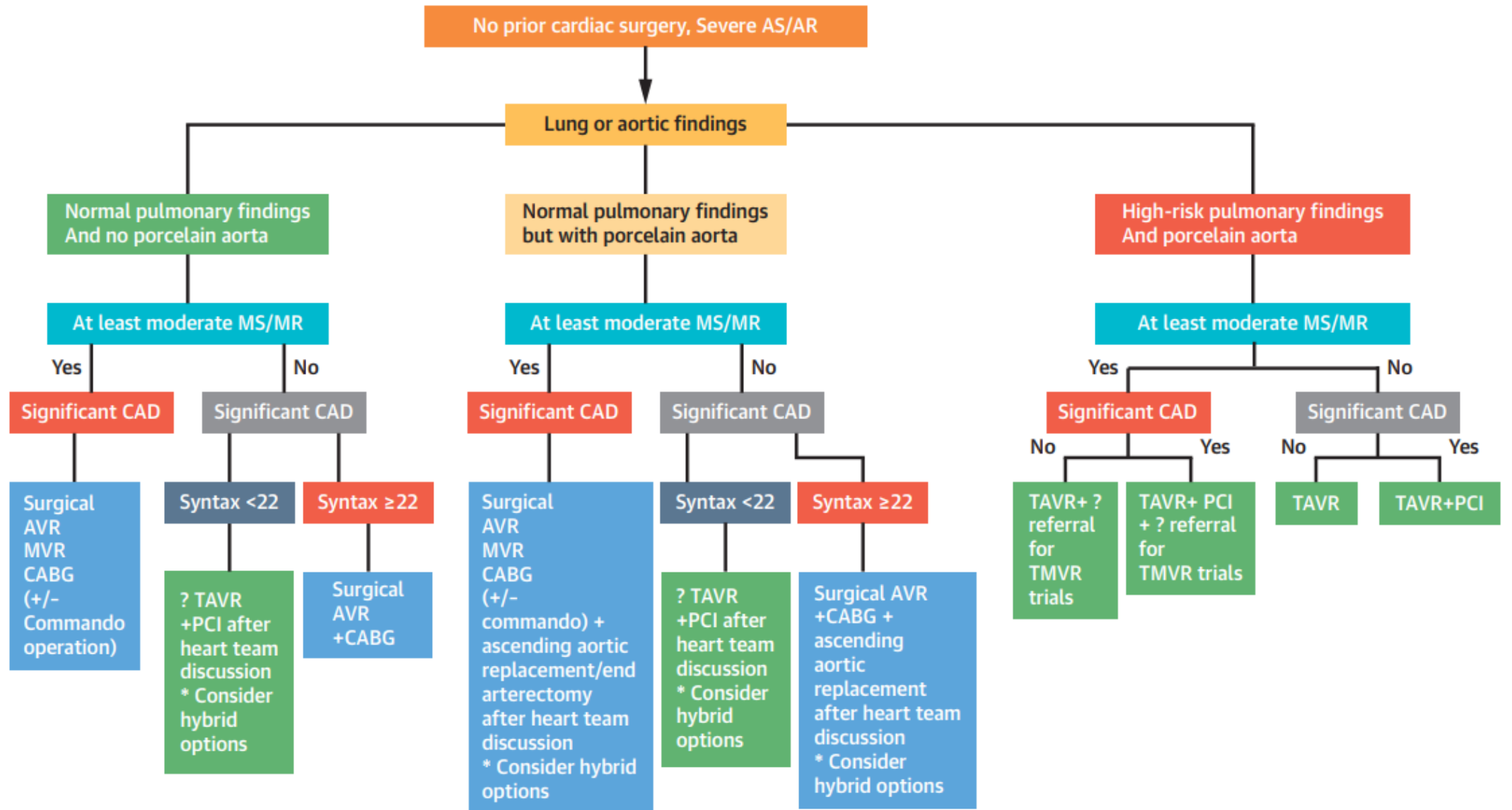
Figure 2 Overall survival at 5-year follow-up after trans-catheter aortic valve implantation (TAVI) in the 26 patients with previous thoracic irradiation compared to age-matched, sex-matched and TAVI approach-matched controls.

TAVR tỏ ra tốt hơn SAVR ở bệnh nhân tổn thương van xạ trị



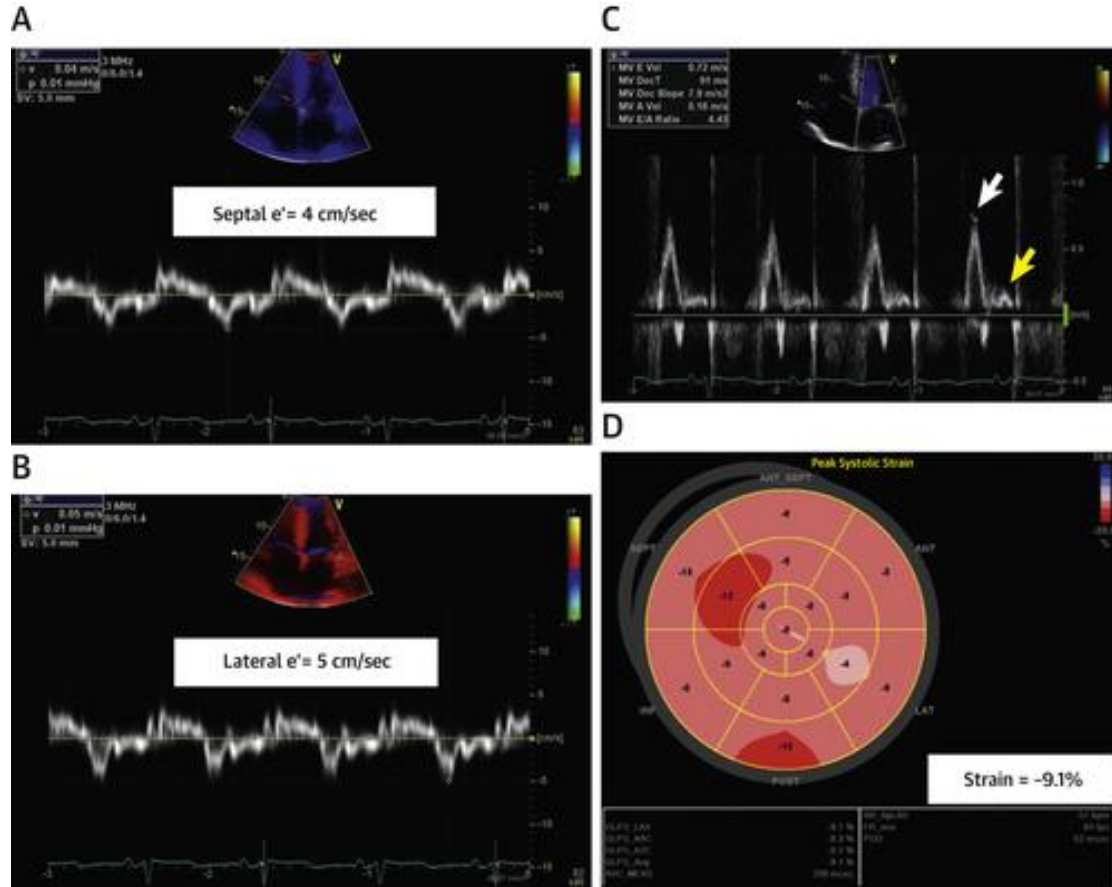
Nghiên cứu quan sát tại Mayo Clinic, 110 BN hẹp chủ khí có tiền sử xạ trị vùng ngực (55 SAVR, 55 TAVR)

Nhóm TAVR: (1) Tuổi, điểm STS cao hơn, nhiều bệnh đồng mắc hơn, (2) RN sau thủ thuật thấp hơn, (3) Thời gian nằm viện ngắn hơn, (4) Tử vong do mọi nguyên nhân sau 30 ngày và 1 năm thấp hơn



All evaluation and management should be performed at an experienced center with a heart team of cardiologists and cardiac surgeons experienced in management of RACD. Many treatment decisions might have to be individualized, especially in the setting of cardiac reoperation.

Tia xạ làm tăng nguy cơ suy tim, đặc biệt HFpEF



- Tỷ lệ bệnh cơ tim liên quan XRT ~ 10%, thời gian trung bình từ chẩn đoán → tử vong ~3.6 năm nếu không điều trị (Nghiên cứu trên 2617 bệnh nhân HL sống sót sau 5 năm).
- Nghiên cứu trên 170 phụ nữ xạ trị 1998 → 2013: 64% xuất hiện HFpEF

Cơ chế suy tim do tia xạ

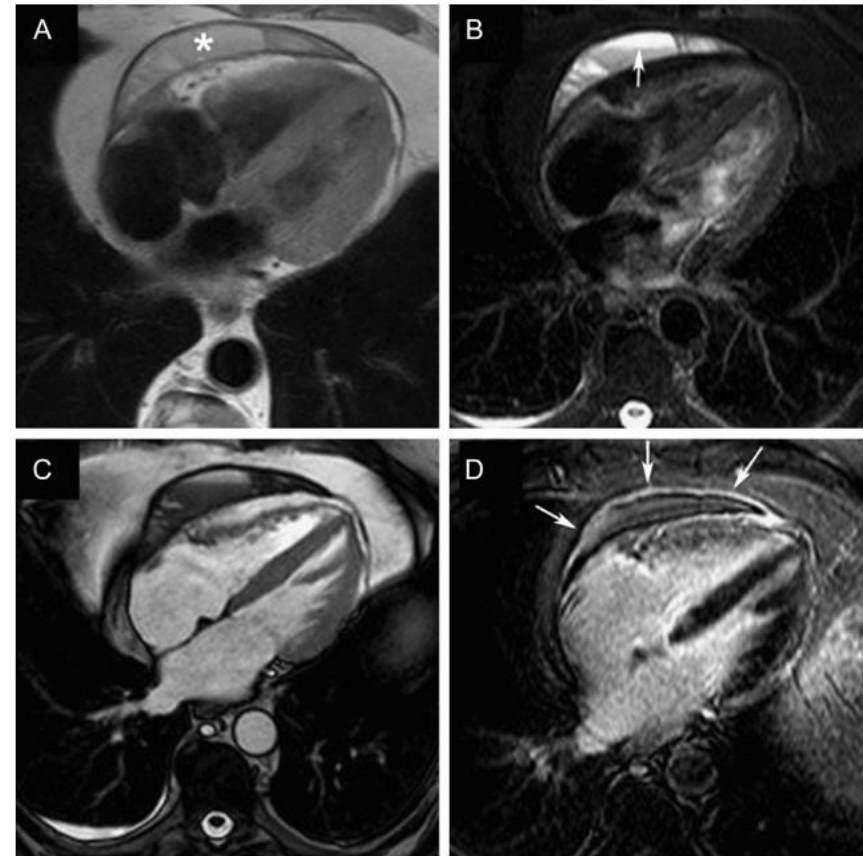
- Phản ứng viêm mạn tính, tăng sinh cytokine → biệt hóa tế bào cơ tim → tế bào cơ-xơ (myofibroblast) sinh collagen
- Tổn thương nội mạch mạch máu → tổn thương vi mạch → chết tế bào
- Tích tụ collagen và mô xơ → bệnh cơ tim hạn chế, rối loạn chức năng tâm trương
- Thất phải thường bị ảnh hưởng nhiều hơn thất trái (nằm trước hơn)
- Có thể gặp suy tim giảm chức năng tâm thu trên bệnh nhân hóa trị với Anthracycline

Điều trị suy tim trong RACD

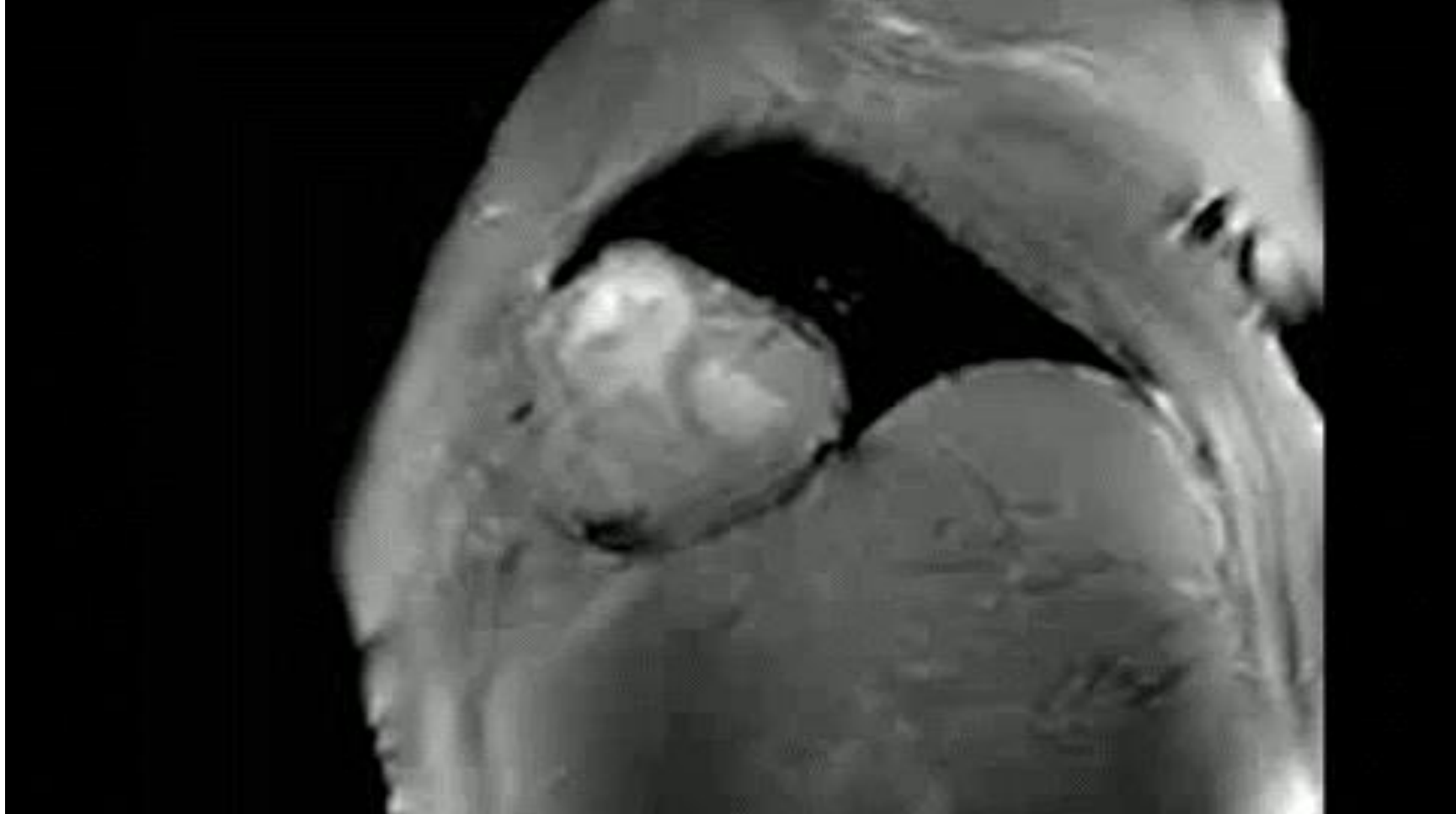
- Vẫn tuân thủ các nguyên tắc chung, tuy nhiên thường khó khăn do đa số suy chức năng tâm trương
- Một số triển vọng từ các thử nghiệm trên động vật:
 - + Statins: Giảm xơ hóa mô cơ tim do tia xạ (Haydont V, Clin Cancer Res 2007)
 - + ACEI/ARB giúp giảm tổn thương do tia xạ (van der Veen SJ, Radiother Oncol 2015)
 - + Tiêm melatonin trong phúc mạc trước xạ trị giảm tổn thương mạch máu và xơ hóa cơ tim sau 6 tháng (Gurses I, Pathol Res Pract 2014)
 - + Neuregulin tái tổ hợp giảm tổn thương ty thể, giảm xơ hóa, phì đại cơ tim do tia xạ (Gu A, PLoS One 2015)

Tổn thương màng ngoài tim trong RACD

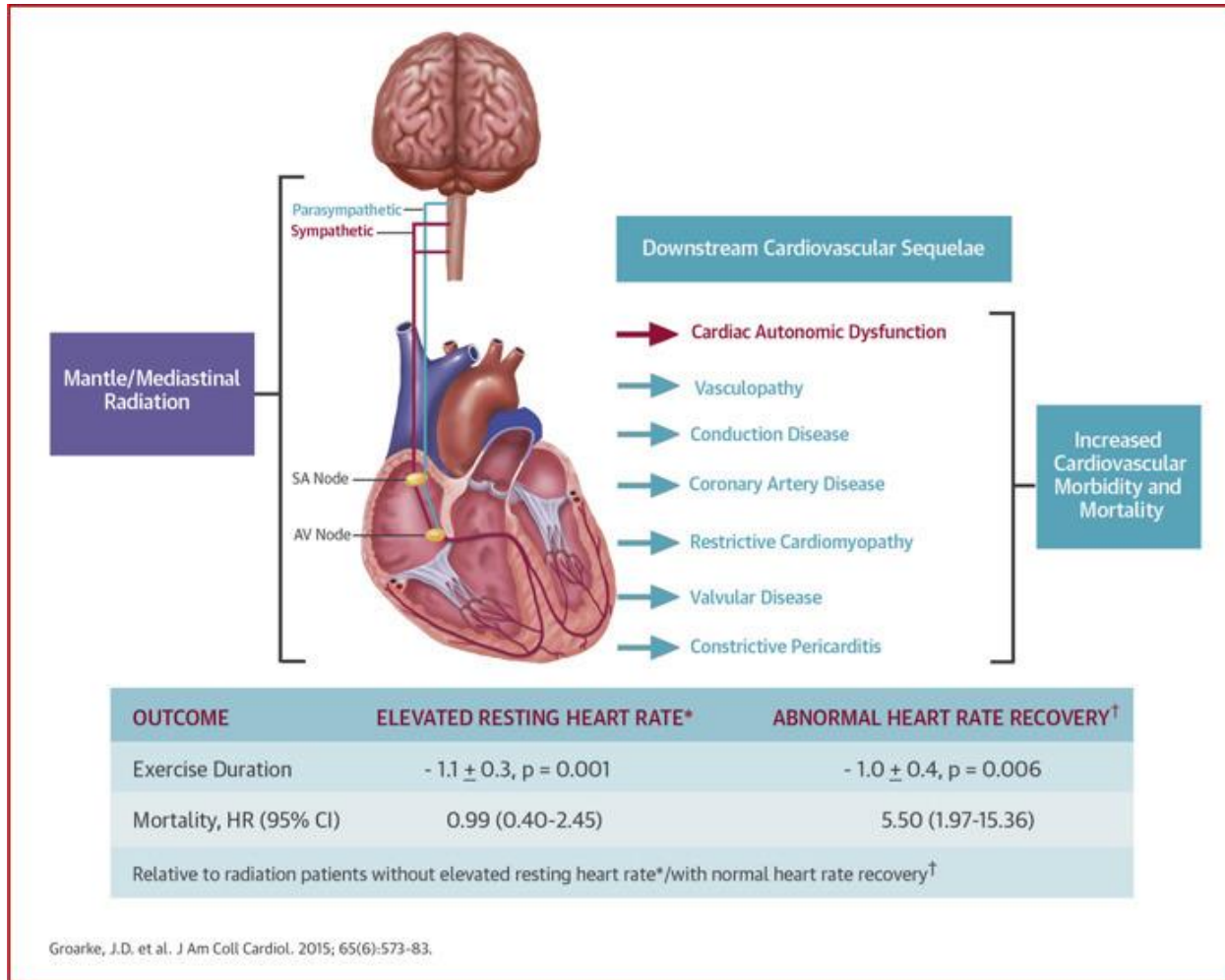
- 70% có bất thường màng ngoài tim các mức độ khác nhau
- Viêm màng ngoài tim cấp: hiếm, thường gặp khi xạ trị liều cao (HL, K thực quản)
- Có thể viêm màng ngoài tim co thắt (constrictive pericarditis) sau xạ trị hàng chục năm do xơ hóa, vôi hóa màng ngoài tim.
- Tiên lượng phẫu thuật viêm màng ngoài tim co thắt do tia xạ rất xấu (~12% sống sót sau 5 năm) → cân nhắc kĩ chỉ định



Tổn thương màng ngoài tim trong RACD



Rối loạn nhịp nguy hiểm ít gặp trong RACD



- Phổ biến nhất: RL thần kinh tự động → bất thường hồi phục nhịp tim sau gắng sức (32%)
- Rối loạn dẫn truyền: 4-5%, thường xuất hiện trong vòng 2 tháng sau xạ trị
- Các loạn nhịp khác: QT dài, block nhánh/phân nhánh, nhịp nhanh xoang không thích hợp, .v.v..

Các biện pháp CĐHA có vai trò quan trọng trong sàng lọc RACD

EACVI/ASE EXPERT CONSENSUS STATEMENT

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

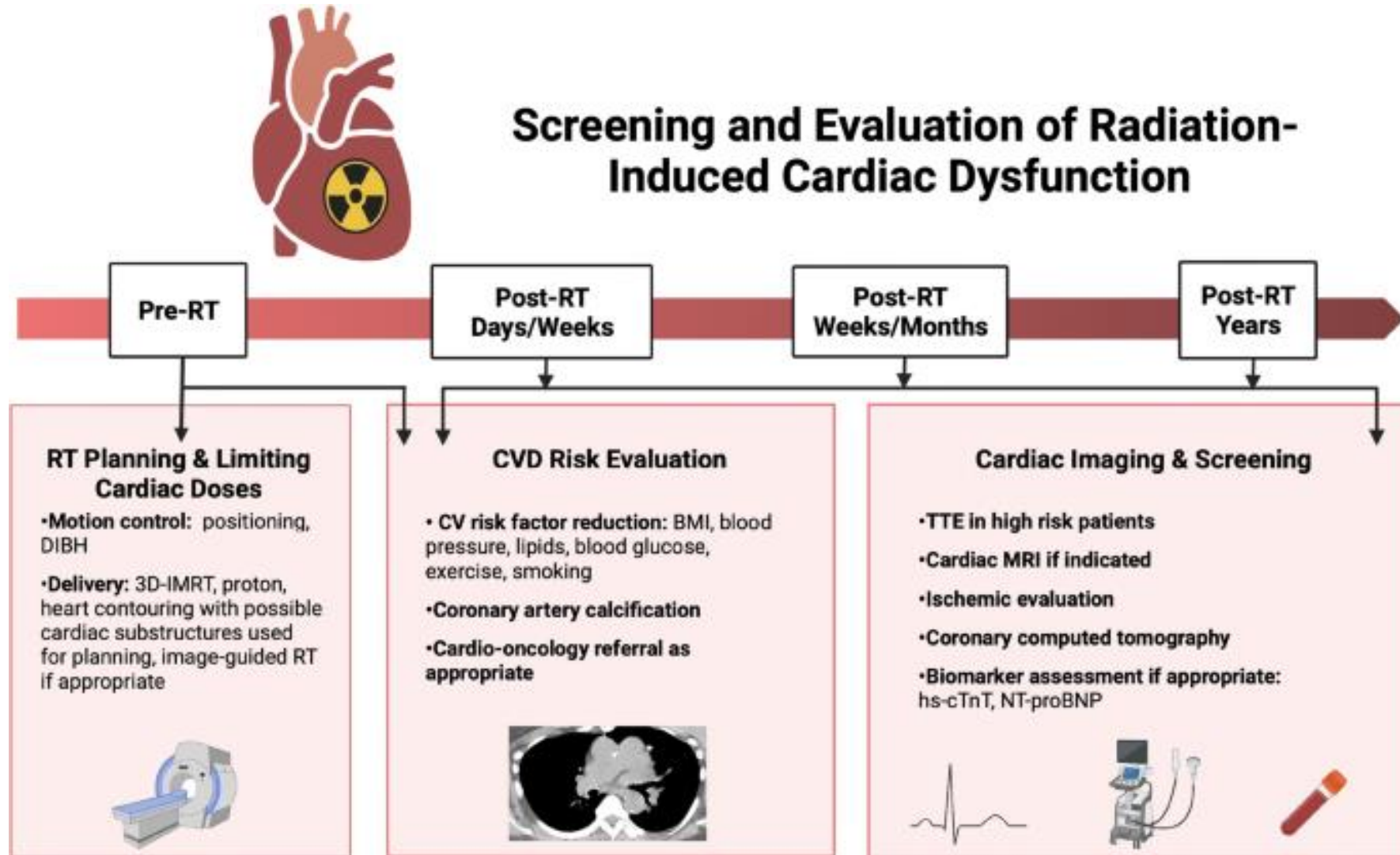
Patrizio Lancellotti,* Vuyisile T. Nkomo, Luigi P. Badano, Jutta Bergler, Jan Bogaert, Laurent Davin, Bernard Cosyns, Philippe Coucke, Raluca Dulgheru, Thor Edvardsen, Oliver Gaemperli, Maurizio Galderisi, Brian Griffin, Paul A. Heidenreich, Koen Nieman, Juan C. Plana, Steven C. Port, Marielle Scherrer-Crosbie, Ronald G. Schwartz, Igal A. Sebag, Jens-Uwe Voigt, Samuel Wann, and Phillip C. Yang, In collaboration with the European Society of Cardiology Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance and the American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Cardiovascular Computed Tomography, *Liège, Brussels, Leuven, Belgium, Rochester, MN, Padua, Italy, Vienna, Austria, Bucharest, Romania, Oslo, Norway, Zurich, Switzerland, Naples, Italy, Cleveland, OH, Palo Alto, Stanford, CA, Rotterdam, The Netherlands, Milwaukee, WI, Boston, MA, Rochester, NY, Montreal, Quebec, Canada*

TABLE 3 Utility of Various Diagnostic Tests in RACD

	ECG	Echo (+/- Contrast, Strain)	Stress Echo	Stress Nuclear	MDCT	CMR	LHC	RHC	Extravascular Ultrasound
Pericardial diseases									
Effusion	+	++++	-	-	+	+	-	-	-
Pericarditis	++	++	-	-	+	+++	-	-	-
Constriction	+	++++	+	-	++	++++	-	++	-
Cardiac muscle disease									
Subclinical myocardial fibrosis	?	?	-	-	-	+++	-	?	-
Nonischemic	++	++	+	+	++	++++	++++	++	-
Ischemic	++++	++++	++++	+++	+++	++++	++++	++	-
Heart failure with preserved ejection fraction	++	++++	+++	?	++	++	++++	++	-
Valvular disease	?	++++	++++	?	+++	+++	+	++	-
Conduction system disease	++++	+++	++	?	++	++	-	-	-
Coronary artery disease	+++	+++	+++	++++	+++	++	++++	++	-
Extracardiac vascular disease	-	-	-	-	++++	-	-	-	++++

CMR = cardiac magnetic resonance; ECG = electrocardiogram; LHC = left heart catheterization; MDCT = multidetector computed tomography; RACD = radiation-associated cardiac disease; RHC = right heart catheterization.

Dự phòng và sàng lọc RACD



Bắt đầu sàng lọc sau xạ trị 5 năm với bệnh nhân có nguy cơ mắc RACD cao

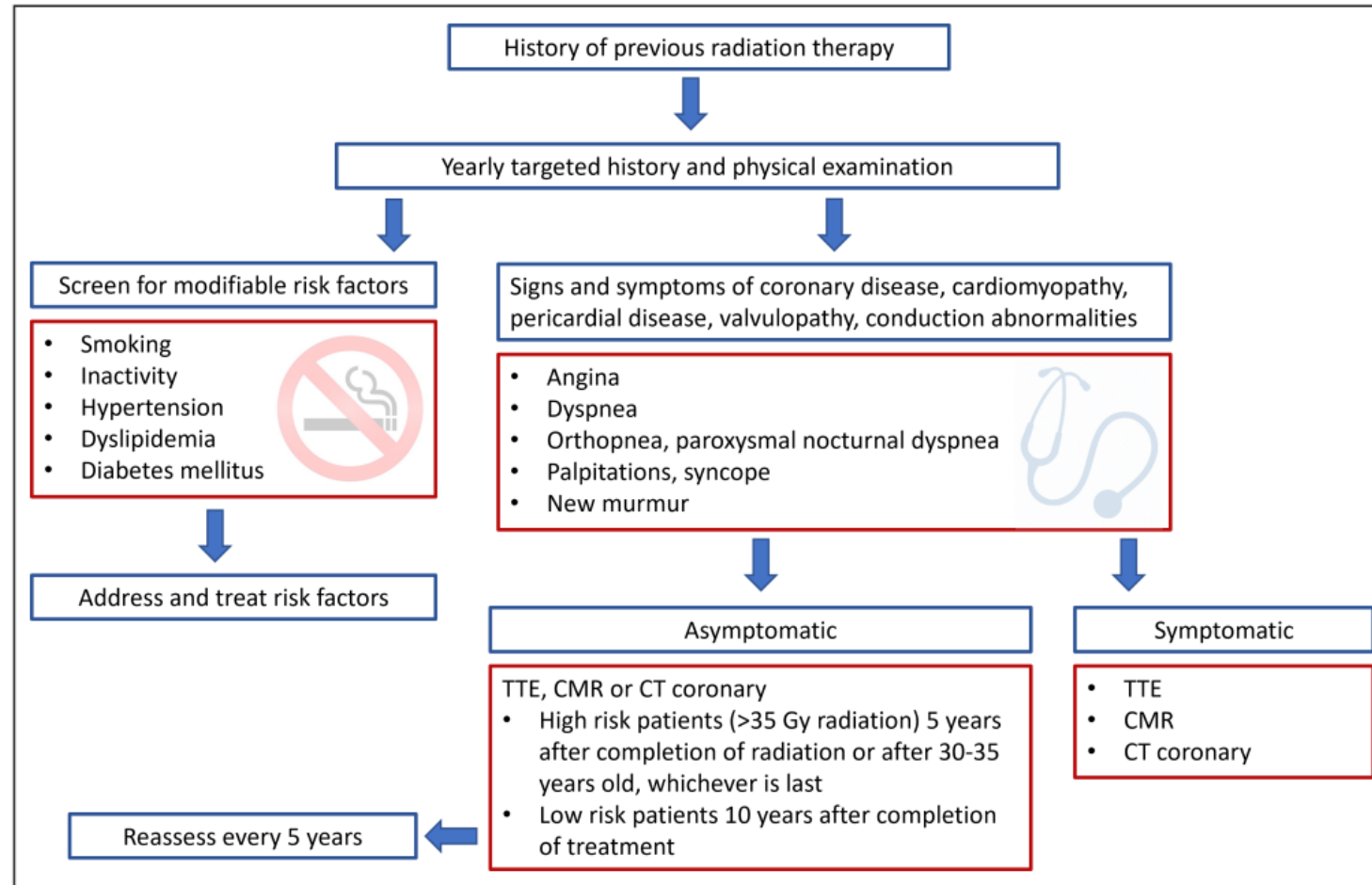


Figure 4. Screening guidelines of radiation-induced cardiovascular disease.

Kết luận

- Tổn thương tim là một biến chứng nghiêm trọng của xạ trị vùng ngực/trung thất, thường biểu hiện muộn sau nhiều năm
- Nguy cơ bệnh tim mạch do tia xạ phụ thuộc tổng liều tia, vị trí xạ trị, biện pháp hóa trị liệu kèm theo (anthracycline), tuổi khi xạ trị và các yếu tố nguy cơ tim mạch khác
- Tia xạ gây nhiều bệnh lý tim mạch khác nhau: Bệnh ĐM vành, bệnh cơ tim, bệnh màng ngoài tim, bệnh van tim, bệnh lý dẫn truyền. RACD có tiên lượng xấu hơn so với BN tim mạch không có xạ trị.
- Bệnh nhân RACD có nguy cơ phẫu thuật cao → Cân nhắc can thiệp qua da nếu có thể. Chú trọng vai trò của Heart Team.
- Sàng lọc RACD sau kết thúc xạ trị 5-10 năm tùy nguy cơ, hoặc ngay khi bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng.

Summary – Radiation-Induced Cardiovascular Disease

Clinical Manifestations

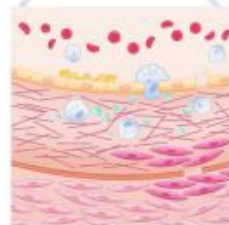
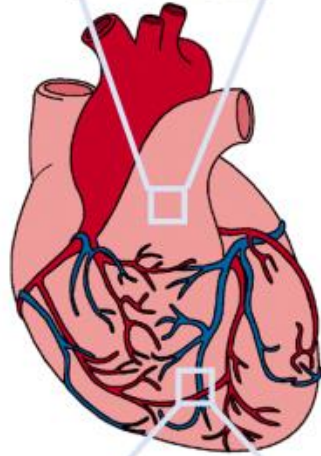
- CAD (most common complication)
- Valvulopathy (AR most common, AS most frequent requiring intervention)
- Pericardial disease (acute pericarditis, pericardial effusions and restrictive pericarditis)
- Cardiomyopathy (diastolic > systolic dysfunction)
- Conduction disorders (RBBB most common), dysautonomia

Screening

Screen patients with TTE, CMR or CT coronary who have received >35 Gy of radiation, whichever is last:

- 5 years after completion *or*
- At age 30-35

Any new symptom warrants investigation



Risk Factors

- Total dose of radiation
- Volume of heart irradiated
- Concomitant use of anthracyclines
- Younger age at time of radiation
- Pre-existing cardiovascular disease
- Other cardiovascular risk factors (HTN, DLP, DM2, smoking, inactivity)

Management

TAVR has less 30-day mortality than SAVR

CABG and PCI have similar outcomes

Pericardiectomy has extremely low 5-year survival

If surgery is consider, assess:

- Calcifications of thoracic vessels (aorta, LIMA)
- Pulmonary function
- Other cardiac comorbidities

CẢM ƠN ĐÃ
LẮNG NGHE!