

VI CONGRESSO NAZIONALE DI  
**ECOCARDIO  
CHIRURGIA**

MILANO 15-17 OTTOBRE 2012

**I tumori cardiaci: diagnosi, timing, tecnica operatoria  
La cardiotoxicità da antineoplastici e follow up**

*Una patologia di nicchia ed una a prevalenza oramai allargata. Cerchiamo di orientarci sempre meglio su due fronti nei quali i risultati favorevoli sono sorprendenti*

# Monitoraggio della cardiotoxicità da terapia antineoplastica. Come prevenirla, individuarla, curarla.

Maurizio Civelli

Istituto Europeo di Oncologia

Milano

Assenza di conflitto di interessi



maurizio.civelli@ieo.it

# Alcuni dati epidemiologici....

		Anno	Età	valore assoluto	valore per 100 000 abitanti
Uomini	Incidenza	2010	0-84	131 000	481
	Prevalenza	2006	Tutte	987 000	3 780
	Mortalità	2010	0-84	72 000	263
Donne	Incidenza	2010	0-84	124 000	440
	Prevalenza	2006	Tutte	1 256 000	4 563
	Mortalità	2010	0-84	50 000	179
Totale	Incidenza	2010	0-84	255 000	461
	Prevalenza	2006	Tutte	2 244 000	4183
	Mortalità	2010	0-84	122 000	220

Circa 2,5 milioni di italiani vivono con o sono guariti da un tumore  
60-80 % è o è stato sottoposto a chemioterapia

1,5 Mil lungosopravvivenenti > 5 anni ( 0,8 Mil >10 anni)

Mortalità tumori Italia 2010: 220,5/100.000 (Rapporto AIRTUM  
2011:sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia)



# Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines

D. Bovelli<sup>1</sup>, G. Plataniotis<sup>2</sup> & F. Roila<sup>3</sup>

On behalf of the ESMO Guidelines Working Group\*

*Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v277–v282, 2010

## Disfunzione ventricolare sinistra

## Ischemia miocardica - Fenomeni embolici

## Ipertensione arteriosa

## Miocardite-Pericardite

## Bradi-Tachiaritmie- Q-T lungo

Drugs associated with CHF	Anthracyclines/ anthraquinolones Cyclophosphamide Trastuzumab and other monoclonal antibody-based tyrosine kinase inhibitors
Drugs associated with ischaemia or thromboembolism	Antimetabolites (fluorouracil, capecitabine)  Antimicrotubule agents (paclitaxel, docetaxel) Cisplatin Thalidomide
Drugs associated with hypertension	Bevacizumab  Cisplatin Sunitinib, sorafenib
Drugs associated with other toxic effects	Busulfan  Cyclophosphamide (high- dose therapy) Paclitaxel Vinblastine, bleomycin Vincristine Arsenic trioxide  Bleomycin, methotrexate, busulfan, high- dose cyclophosphamide

# Cardiotossicità : ischemia

**5FU e capecitabina** Percentuale riportata di eventi 1-68%

Generalmente precoce :3-5 giorni da inizio terapia

Modificazioni ECG ischemiche fino al 68% dei pazienti

Meccanismo tossicità: Trombosi coronarica-vasospasmo-arterite

**Inibitori microtubuli** (5%)

**Agenti Endocrini- Agenti molecolari**

**Diagnosi: clinica – ecgrafica**

**Terapia: standard per ischemia**



# Ipertensione arteriosa

- Soprattutto con inibitori angiogenesi (bevacizumab:23%)
- Anche con piccole molecole: sorafenib-sunitinib
- Meccanismo: disfunzione endoteliale
- Fattori di rischio: ipertensione preesistente
- Conseguenze
  - Scompenso cardiaco acuto
  - Proteinuria- Insufficienza renale
  - Emorragie cerebrali
  - Leucoencefalopatia
- Prevenzione: trattamento ottimale di ipertensione
- Terapia: comune antiipertensiva



# Miopericardite

Ciclofosfamide (alte dosi)

Danno endoteliale dei capillari

Possibilità di tamponamento cardiaco

Effetto tossico additivo se usata con antracicline



# Fenomeni aritmici

- ❑ Generalmente transitori
- ❑ Generalmente associati ad alterazioni metaboliche
- ❑ Taxani possono produrre bradiaritmie
- ❑ Allungamento Q-T : Arsenico triossido (40%)
- ❑ Q-T : TKI: vandetanib, nilotinib, dasatinib, lapatinib, sunitinib



# Disfunzione Ventricolare sin. Cardiotossicità da antracicline

- acuta (entro una settimana: <1%)
- cronica precoce (entro un anno: 1,6-2,1%)
- cronica tardiva ( oltre l'anno: 1,6-5%)

Studi di tossicità cumulativa hanno mostrato percentuali variabili dal 3 al 5% per dosi di 400 mg/m<sup>2</sup> fino al 18-48% per dosi di 700 mg/m<sup>2</sup>



# Definire la cardi tossicità



**Table 1**  
Definition of cardiotoxicity for anthracyclines and trastuzumab

Author	Definition of Cardiotoxicity	Drug
Tan-Chiu et al, <sup>12</sup> 2005	Decline LVEF by 10% to <55%	Trastuzumab
Perez et al, <sup>13</sup> 2004	Asymptomatic LVEF decline $\geq 10\%$ but <20% compared with baseline (toxicity grade 1) or asymptomatic decline $\geq 20\%$ to below the LLN (toxicity grade 2)	Doxorubicin and cyclophosphamide
Suter et al, <sup>14</sup> 2004	Decline of LVEF $\geq 15$ points to <50%	Trastuzumab
O'Brien et al, <sup>15</sup> 2004	Decline in LVEF of 20 points to >50% or at least 10 points to <50% or clinical CHF	Doxorubicin
Smith et al, <sup>16</sup> 2007	Decline in LVEF of $\geq 10$ points from baseline to <50%	Trastuzumab after adjuvant or neoadjuvant chemotherapy
Romond et al, <sup>17</sup> 2005	Decline of LVEF $\geq 16$ points or <LLN	Doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab
Ryberg et al, <sup>18</sup> 2008	Decline of LVEF <45% or 15 points from baseline	Epirubicin

Heloisa Sawaya, MD, PhDa, Juan Carlos Plana, MD, Marielle Scherrer-Crosbie, MD, PhDa, Newest Echocardiographic Techniques for the Detection of Cardiotoxicity and Heart Failure During Chemotherapy. Heart Failure Clin 7 (2011) 313–321



# Definire la cardiotoxicità

↓ FE  $\geq$  15 anche con FE normale

↓ FE  $\geq$  10 con FE  $<$  50%

Ripetere esame e confermare dato a 3 settimane ;  
Troponina

Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. European Heart Journal advance Access July, 12, 2012



# Cardiotossicità da trastuzumab

Scompensamento cardiaco severo (NYHA III o IV) o morte  
Percentuali riportate dallo 0 al 4,1%

Caduta FE (10% a <55%) asintomatica  
Percentuali riportate dal 3,5 al 34%



# Prevenzione della cardiotoxicità

## Screening per identificazione fattori di rischio

## Monitoraggio del paziente

## Modificare Fattori di rischio

## Utilizzare farmaci Cardioprotettivi

## Utilizzare analoghi delle antracicline meno tossici

- Dose cumulativa
- Cardiopatia preesistente
- Età (bambini e > 65 anni)
- Irradiazione mediastinica
- Chemioterapia in combinazione
- Modifica del modo di somministrazione:
  - evitare «picchi» di farmaco eseguendo somministrazioni diluite nel tempo e non in bolo. Utilizzare forme liposomiali.
  - Controllare il profilo lipidico
  - Controllare assetto lipidico

ASCO ha suggerito i seguenti punti chiave:

- Da considerare in pazienti con malattia metastatica con dosi di doxo  $\geq 300$  mg/m<sup>2</sup>
- Dati non chiari per pazienti in doxo adjuvante
- Bilanciare possibilità di risposta del tumore con rischio cardiaco
- Non utilizzabile in contesto di trial e di trattamento adjuvante
- Necessario stretto monitoraggio LVEF



# Monitoraggio Cardiotossicità COME ?

## Monitoraggio della cardiotossicità

- Biomarkers
- Ecocardiografia
- Medicina Nucleare
- Risonanza magnetica
- TC
- Biopsia



# Definire il timing del monitoraggio

## Pre-durante trattamento antineoplastico

### Antracicline

- Baseline
- 200 mg m<sup>2</sup> (240mg se programmata dose totale)
- 300 mg/m<sup>2</sup>
- 400 mg/m<sup>2</sup>
- ogni 50 mg/m<sup>2</sup> successivi (equivalenti doxorubicina)

### Trastuzumab

- Baseline
- Ogni 3 mesi durante terapia

Stanford cardiology recommendations for asymptomatic cardiac monitoring Witteles RM, Fowler MB, Telli ML. Chemotherapy-Associated Cardiotoxicity: how Often does it Really Occur and How Can it Be Prevented Heart failure Clin 2011; 7:333-344



maurizio.civelli@ieo.it

# Definire il timing del monitoraggio

## Dopo trattamento antineoplastico

- Ragionevole a termine trattamento
- 6 mesi dopo
- Annualmente per 2-3 anni
- Successivamente ogni 3- 5 anni

Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. European Heart Journal advance Access July, 12, 2012



maurizio.civelli@ieo.it

# Definire il timing del monitoraggio

**Table 2. Cardiovascular monitoring of cancer patients\***

Approach	Before antineoplastic therapy†	During antineoplastic therapy‡ and follow-up
Clinical assessment	Familial and personal anamnesis; physical examination; diagnosis; risk assessment (5); ( <a href="http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/statements.htm">www.acc.org/qualityandscience/clinical/statements.htm</a> )	Physical examination; cancer therapy evaluation ( <a href="http://ctep.info.nih.gov">ctep.info.nih.gov</a> ); risk reassessment (5); ( <a href="http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/statements.htm">www.acc.org/qualityandscience/clinical/statements.htm</a> )
Tests	Blood pressure assessment; chest radiography; LVEF evaluation by any of these means: ECG, dynamic ECG, Eco-Doppler, MUGA scanning (5,11)	Blood pressure assessment; chest radiography; LVEF follow-up by any of these means: ECG, dynamic ECG, Eco-Doppler, MUGA scanning (5,11)
Serum markers	Troponin isoforms; B-type natriuretic peptide; myeloperoxidase (5,70–72)	Troponin isoforms; B-type natriuretic peptide myeloperoxidase (5,70–72)
Prevention-Treatment	Lifestyle adjustments; cardioprotection; ACE inhibitors; angiotensin II receptor blockers; $\beta$ -blockers; prevention of thromboembolism with aspirin or anticoagulants or platelet antiaggregants (5,63); ( <a href="http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/statements.htm">www.acc.org/qualityandscience/clinical/statements.htm</a> )	ACE inhibitors; angiotensin II receptor blockers; $\beta$ -blockers; cardiologic therapeutic regimen titration; other appropriate therapies (ie, anticoagulant therapies); change of antineoplastic therapeutic regimen (drug, schedule, or suspension) (5,47); ( <a href="http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/statements.htm">www.acc.org/qualityandscience/clinical/statements.htm</a> )

\* ACE = angiotensin-converting enzyme; ECG = electrocardiogram; LVEF = left ventricular ejection fraction; MUGA = multiple gated acquisition.

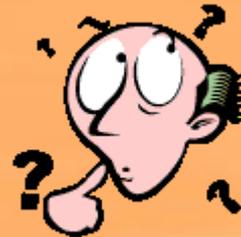
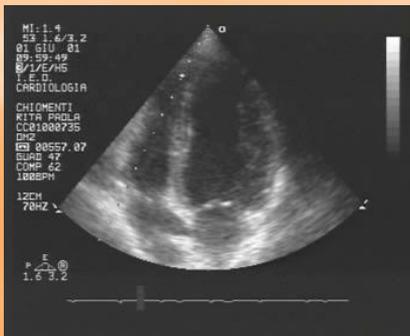
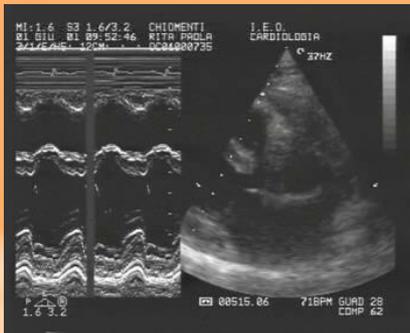
† In our approach, we propose to perform a preliminary evaluation 10 days before beginning of the antineoplastic therapy. Different schedules can be followed (3,73).

‡ In the proposed protocol, we suggest a cardiovascular evaluation at 2 and 4 weeks after the beginning of the antineoplastic therapy, followed by physical and instrumental evaluation every 6 weeks throughout the course of the treatment, different schedules can be followed (3,73). In our approach, physical and instrumental evaluation could be set after 3, 6, 12, 18, and 24 months after ending antineoplastic therapy. Schedule may change depending on the clinician's judgment, different schedules can be followed (3,73).

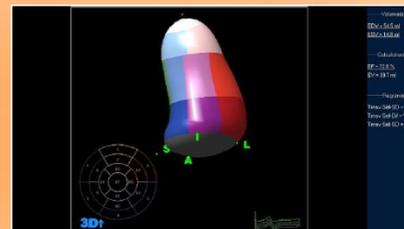
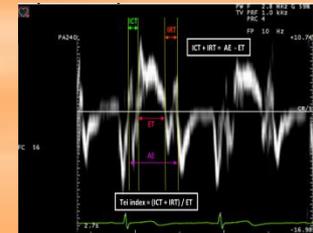
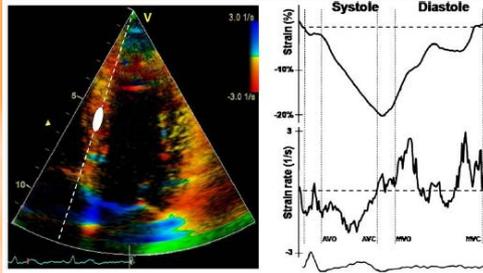
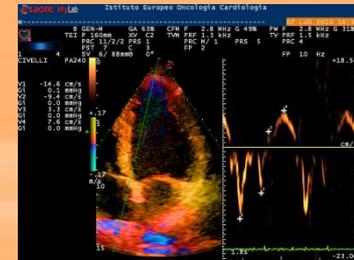
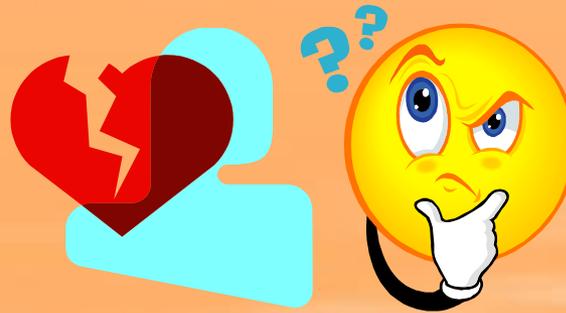
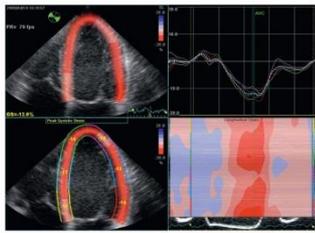
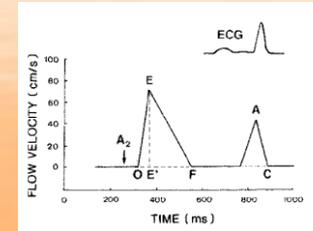
Adriana Albini , Giuseppina Pennesi , Francesco Donatelli , Rosaria Cammarota , Silvio De Flora , Douglas M. Noonan. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention. J Natl Cancer Inst 2010;102:14–25



# Identificazione Precoce

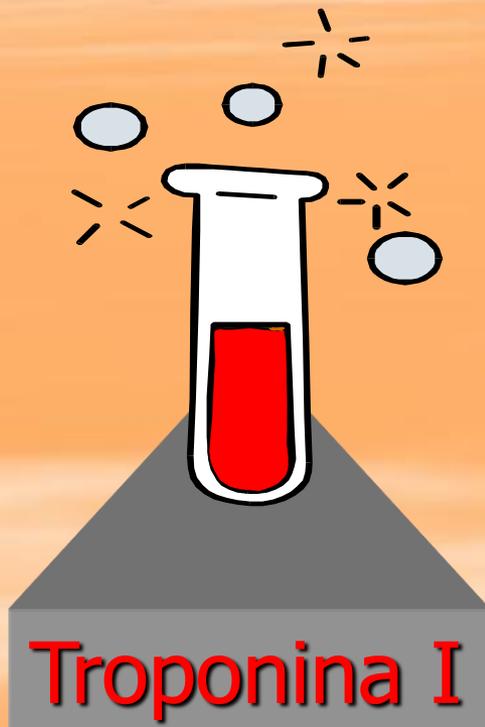


# Ecocardiio e cardiotoxicità



# Markers biochimici

---

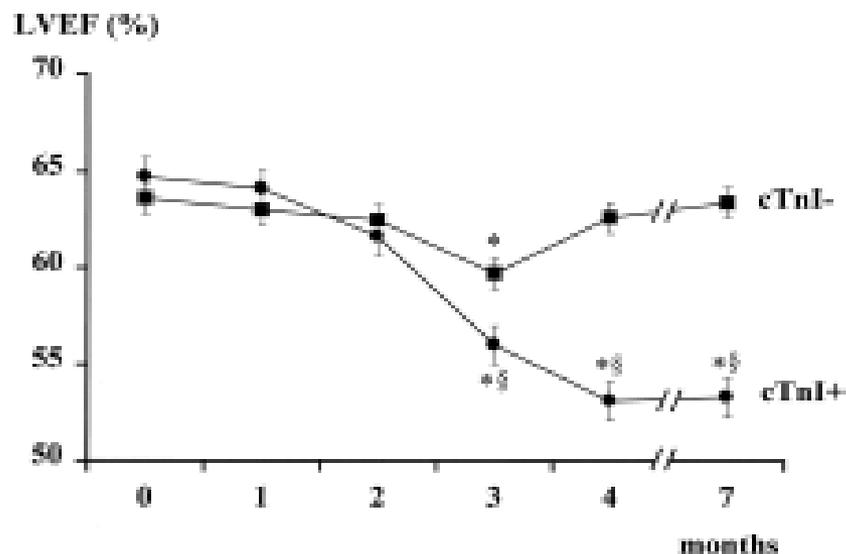


Ruolo dei biomarkers nell'identificazione precoce del danno da farmaci antineoplastici

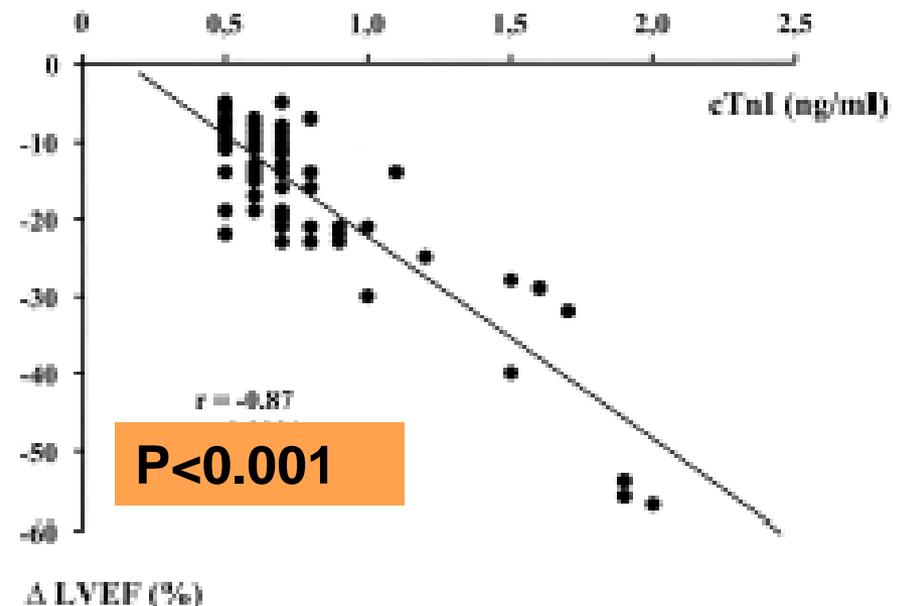
# Left Ventricular Dysfunction Predicted by Early Troponin I Release After High-Dose Chemotherapy

Daniela Cardinale, MD, Maria Teresa Sandri, MD,† Alessandro Martinoni, MD, Alessio Tricca, LabTech,† Maurizio Civelli, MD, Giuseppina Lamantia, MD, Saverio Cinieri, MD,\* Giovanni Martinelli, MD,\* Carlo M. Cipolla, MD, Cesare Fiorentini, MD

Milan, Italy



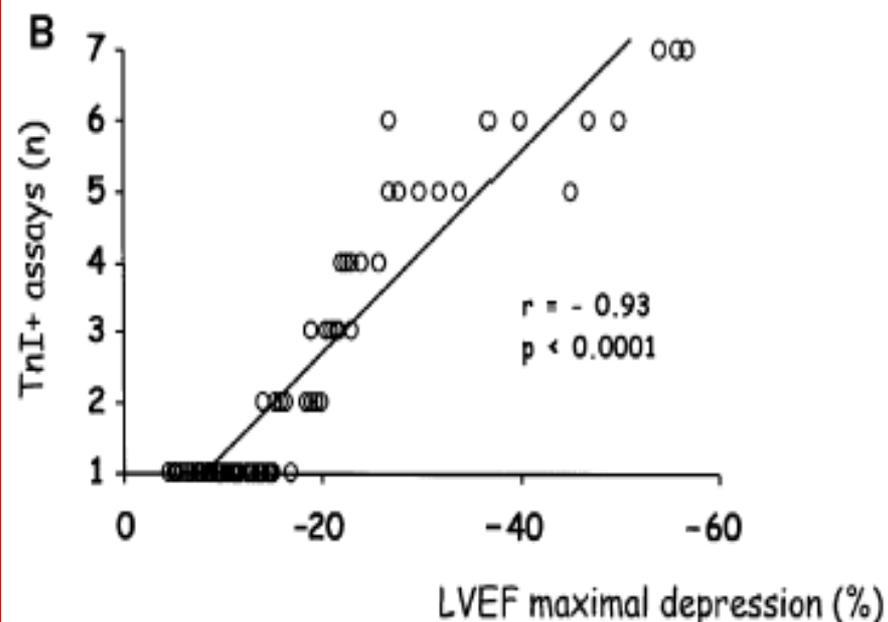
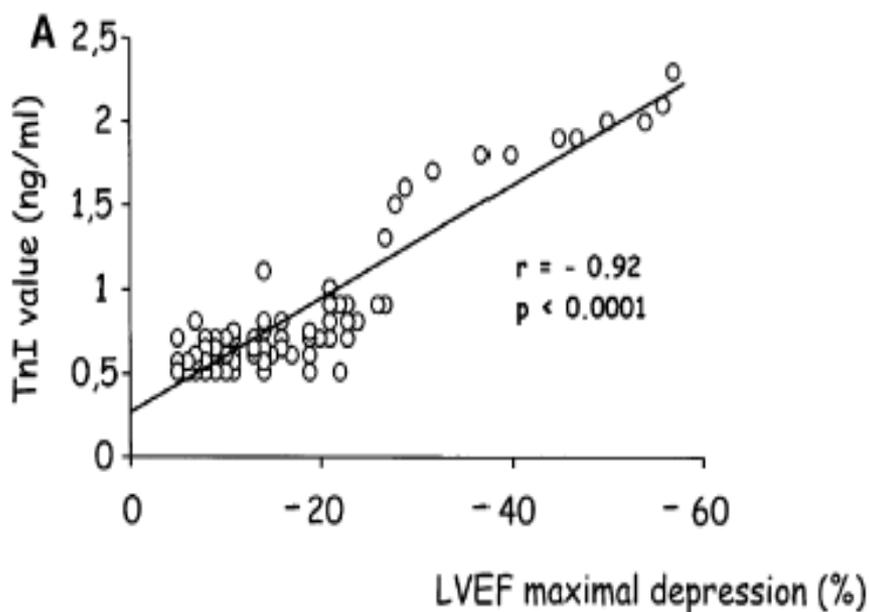
**Figure 2.** Left ventricular ejection fraction (LVEF) at baseline and during the seven months of follow-up of troponin I positive (cTnI+; solid circle) and negative (cTnI-; solid square) patients. \*p < 0.001 vs. baseline (month 0); §p < 0.001 vs. cTnI- group. Data are shown as mean  $\pm$  95% confidence interval.



**Figure 4.** Scatterplot of left ventricular ejection fraction (LVEF) changes against troponin I value in cTnI+ patients. cTnI = cardiac troponin I.

# Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy

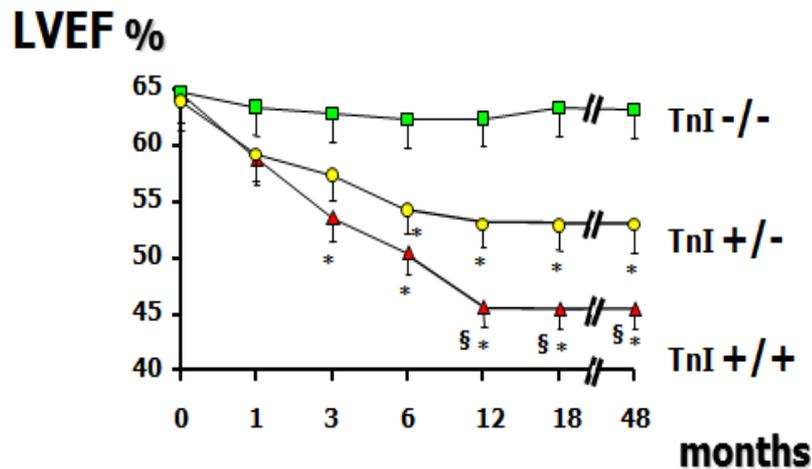
D. Cardinale<sup>1\*</sup>, M. T. Sandri<sup>2</sup>, A. Martinoni<sup>1</sup>, E. Borghini<sup>1</sup>, M. Civelli<sup>1</sup>, G. Lamantia<sup>1</sup>, S. Cinieri<sup>3</sup>, G. Martinelli<sup>3</sup>, C. Fiorentini<sup>1</sup> & C. M. Cipolla<sup>1</sup>



# Prognostic Value of Troponin I in Cardiac Risk Stratification of Cancer Patients Undergoing High-Dose Chemotherapy

Daniela Cardinale, MD; Maria T. Sandri, MD; Alessandro Colombo, MD; Nicola Colombo, MD; Marina Boeri, MD; Giuseppina Lamantia, MD; Maurizio Civelli, MD; Fedro Peccatori, MD; Giovanni Martinelli, MD; Cesare Fiorentini, MD; Carlo M. Cipolla, MD

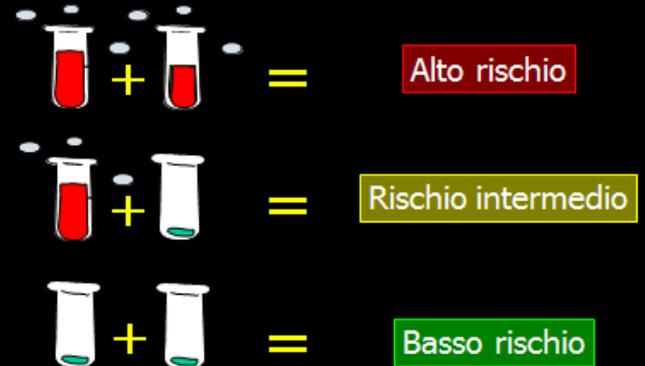
Circulation 2004



\* =  $p < 0.01$  vs. TnI -/-; § =  $p < 0.01$  vs. TnI +/-.

Circulation 2004

TnI precoce + TnI tardiva



Valore preditt. positivo = 84%

Valore preditt. negativo = 99%

- Baseline = before HDC
- Early = soon after HDC (0, 12, 24, 36, 72 hours)
- Late = 1 month after HDC

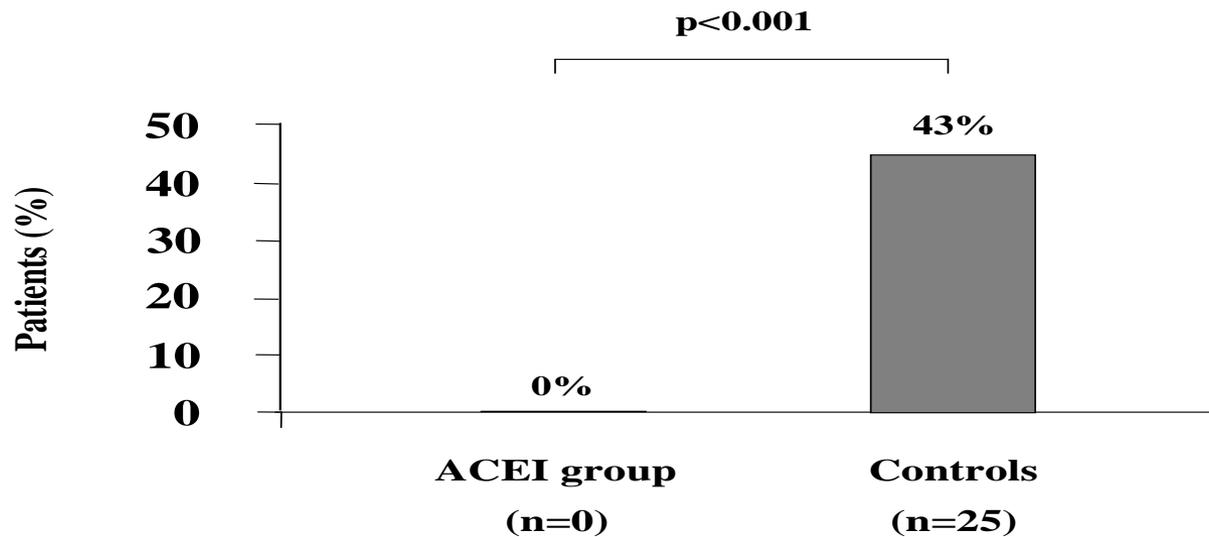


maurizio.civelli@ieo.it

# Prevention of High-Dose Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition

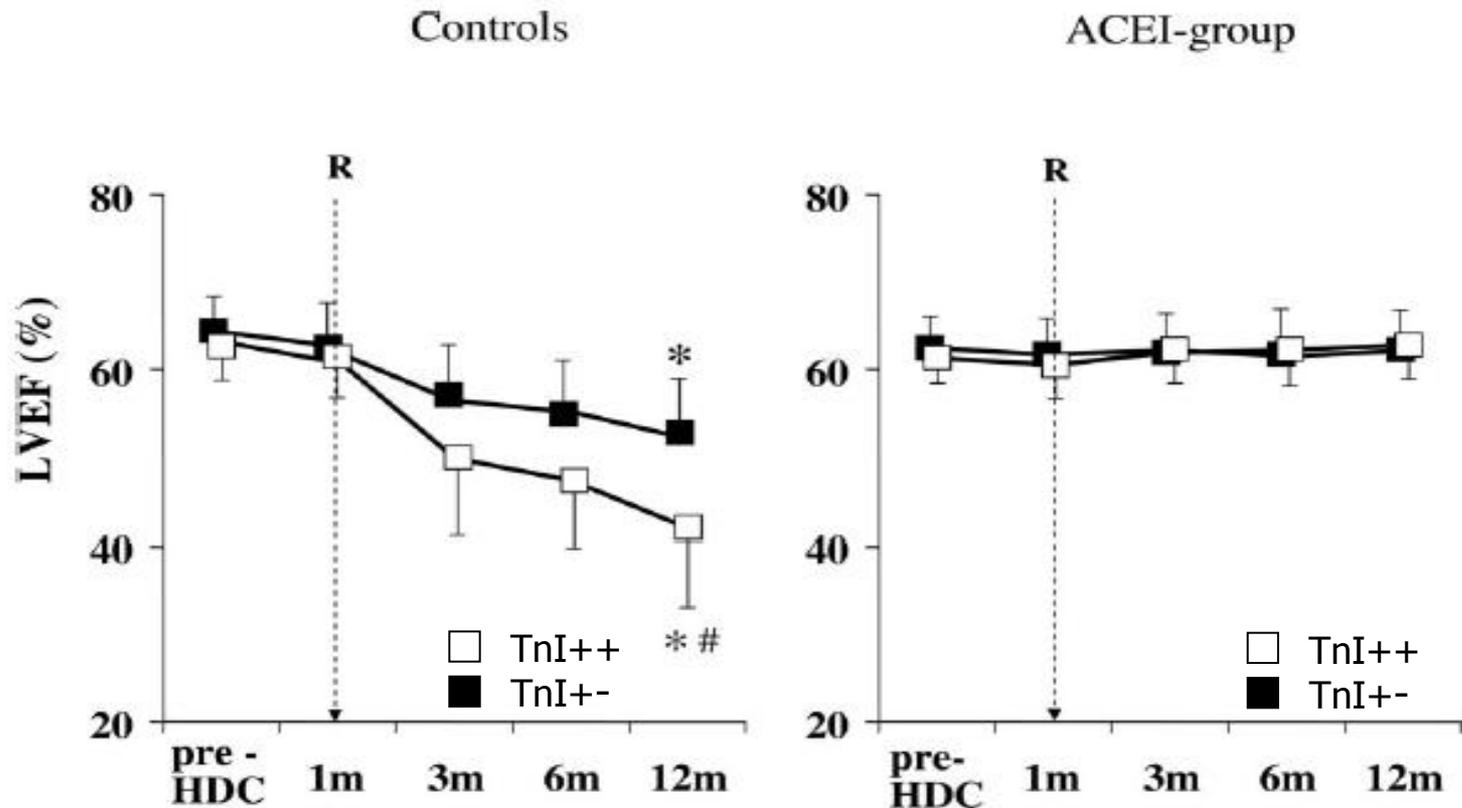
Daniela Cardinale, MD; Alessandro Colombo, MD; Maria T. Sandri, MD; Giuseppina Lamantia, MD; Nicola Colombo, MD; Maurizio Civelli, MD; Giovanni Martinelli, MD; Fabrizio Veglia, PhD; Cesare Fiorentini, MD; Carlo M. Cipolla, MD

**Primary end-point:**  
LVEF decrease >10 percent units + <50%



# Prevention of High-Dose Chemotherapy–Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition

Daniela Cardinale, MD; Alessandro Colombo, MD; Maria T. Sandri, MD; Giuseppina Lamantia, MD; Nicola Colombo, MD; Maurizio Civelli, MD; Giovanni Martinelli, MD; Fabrizio Veglia, PhD; Cesare Fiorentini, MD; Carlo M. Cipolla, MD



# Terapia della cardiotoxicità

Disfunzione ventricolare sinistra

Ischemia miocardica- Tromboembolismo

Ipertensione arteriosa

Miocardite Pericardite

Bradiaritmie Tachicardie Q-T lungo

Beta Bloccanti: Bisoprololo, Carvedilolo, Nebivololo

ACE-inibitori: Enalapril

ARB: Valsartan

Ca antagonisti

Beta Bloccanti  
Altra Sintomatica e clinica

ACE inibitori  
Anticoagulanti  
Se necessario pericardiocentesi

Ca antagonisti  
Antiaggreganti

ARB

Diuretici

Attenzione a squilibri metabolici concomitanti

Beta-bloccanti



# Conclusioni: punti chiave

Il riconoscimento della cardi tossicità da antineoplastici è complesso per la sua stessa definizione, timing e modalità del monitoraggio

Esiste confusione tra 'funzione cardiaca' e LVEF : non coincidono

Il riconoscimento precoce di disfunzione cardiaca può impedire l'evoluzione verso forme di scompenso conclamato attraverso strategie terapeutiche individuali

Da confermare l'interessante ruolo dei biomarkers

Ruolo delle metodiche ecocardiografiche 'non convenzionali'

Integrare e rendere complementari vari 'mezzi' diagnostici

Attribuire un adeguato 'peso' agli eventi individuati bilanciando rischio cardiologico e beneficio oncologico dei trattamenti antineoplastici.

# *Grazie per l'attenzione*



maurizio.civelli@ieo.it