

Cardiotossicità da CHT

Caso clinico

Cardiotossicità da CHT: caso clinico

- Uomo
- Nato il 18 novembre 1955
- Età alla diagnosi (maggio 2014): 59 anni
- In anamnesi patologica remota:
appendicectomia, ernioplastica inguinale,
protesi d'anca, ipertensione arteriosa in
trattamento, ex fumatore
- In anamnesi familiare: episodi di cardiopatia
ischemica.

Cardiotossicità da CHT: caso clinico

- Anamnesi patologica prossima:
 - Aprile 2014: dispnea ingravescente ed anemia lieve
 - EGDS: nella norma
 - Maggio 2014: TC torace-addome con m.d.c.
 - Embolia polmonare bilaterale
 - Alterazioni strutturali ossee diffuse, a carattere osteolitico
 - Tessuto patologico (Ø 3.6 cm) a livello della 10^a articolazione costo-vertebrale sinistra
 - Diverticolosi colon e sigma, calcolosi colecistica
 - Ricovero ospedaliero presso Osp. Maria Vittoria
 - Doppler arti inferiori: TVP poplitea e sottopoplitea → impostata terapia
 - Elettroforesi siero-proteica: componente monoclonale → alla dimissione il Paziente è inviato all'Ematologia del Presidio Molinette
 - Colonscopia: diverticolosi non complicata.

Cardiotossicità da CHT: caso clinico

- Dati alla diagnosi (maggio 2014)

**QUADRO DI MIELOMA MULTIPLO
SINTOMATICO PER ANEMIA, PROTEINURIA di
BJ, LESIONI OSSEE, PLASMOCITOMA D10,
EMBOLIA POLMONARE DA TVP
PARANEOPLASTICA.**

l'articolazione costo-vertebrale di sinistra, nonché la porzione mediale dell'arco costale, infiltra i muscoli paravertebrali con una componente che aggetta nella cavità toracica, ma non si sviluppa in sede endocanalare.

Cardiotossicità da CHT: caso clinico

- Induzione: 4 VTD
 - Bortezomib 1.3 mg/mq sc gg 1, 4, 8, 11
 - Talidomide 50 mg/die fino a ciclo 3, poi ridotta a 50 mg a giorni alterni per neuropatia grado 1
 - Desametasone 40 mg per os gg 1-2, 4-5, 8-9, 11-12.

Cardiotossicità da CHT: caso clinico

- Consolidamento (tandem Mel200-ASCT):
 - Leucaferesi (settembre 2014) previa ciclofosfamide 3 g/mq
 - **1° work-up pre-trapianto** (prove spirometriche ed ecocardiogramma): **non controindicazioni a trapianto autologo**
 - I autotrapianto (ottobre 2014) preceduto da mieloablazione con melphalan 200 mg/mq
 - Decorso complicato da sepsi da E. coli trattata con terapia antibiotica ev
 - Risposta parziale
 - Novembre 2014: intervento chirurgico di colecistectomia per colecistite acuta
 - **2° work-up pre-trapianto**: non controindicazioni a trapianto autologo, in particolare **all'ecocardiogramma non segni di cardiotossicità**
 - Il autotrapianto (febbraio 2015) preceduto da mieloablazione con melphalan 200 mg/mq
 - Decorso complicato da sepsi da Staph. oxacillina-resistente trattata con terapia antibiotica ev
 - Risposta: malattia stabile.

Cardiotossicità da CHT: caso clinico

- In considerazione del quadro di stabilità della malattia si effettua ulteriore consolidamento con 2 VTD
 - Cicli di 35 giorni ciascuno
 - Bortezomib 1.3 mg/mq sc settimanale
 - Talidomide 50 mg per os
 - Desametasone 40 mg per os 1 volta a settimana
- Avviate 12 infusioni mensili di acido zoledronico 4 mg da maggio 2015
- Da luglio 2015 avviato mantenimento con **talidomide** 50 mg/die per os. Sospeso in ottobre 2015 per **neuropatia grado 3**.

Cardiotossicità da CHT: caso clinico

- Nel novembre 2015, a circa un mese dalla sospensione del mantenimento, ricovero per **recidiva di embolia polmonare**.
- Avviato a follow-up
 - Malattia stabile
 - Oltre al monitoraggio della malattia viene sottoposto a periodiche visite cardiologiche con ecocardiogramma che, pur individuando disfunzione diastolica grado 1, dilatazione atriale sinistra e dell'aorta ascendente, escludono cardiopatia da accumulo
 - Neuropatia arti inferiori stabile.

Cardiotossicità da CHT: caso clinico

- Nel giugno 2016:
 - Progressiva **anemizzazione** con Hb 9.3 g/dl. **aumento**

QUADRO DI PROGRESSIONE DI MALATTIA PER ANEMIA, SVILUPPO DI NUOVE LESIONI OSSEE E PEGGIORAMENTO DELLE PRECEDENTI

Note, caratterizzate da ipointensità di segnale in T1 ed iperintensità in STIR, a carico di pressoché tutti i metameri vertebrali, delle ossa del bacino e dei femori prossimali, da progressione di malattia.

Cardiotossicità da CHT: caso clinico

- Inizialmente si opta per trattamento a base di lenalidomide-desametasone, mantenendo il Paziente in TAO
- Successivamente si riconsidera la decisione per l'alto rischio trombotico, e si propende per valutare l'eligibilità del Paziente nel protocollo sperimentale **CFZ014 "Arrow"**, trial di fase 3, randomizzato, open-label, che paragona **carfilzomib** in somministrazione bisettimanale vs monosettimanale.

Quali indicazioni daresti?

A. Può iniziare CARF

B. Stratifico il rischio CDV

C. Ho bisogno dell'ECO TT

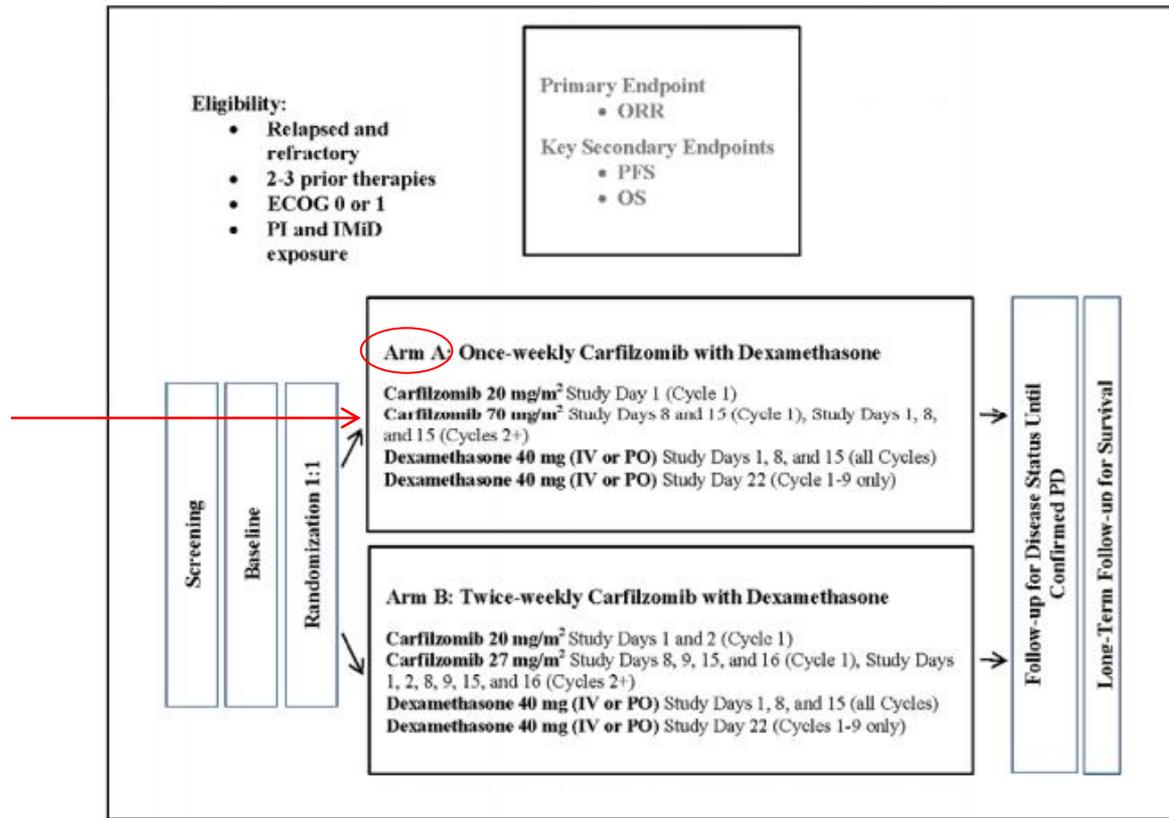
D. Non saprei... lo mando in consulenza!!

Cardiotossicità da CHT: caso clinico

- Allo screening
 - Hb 9.1 g/dl, calcemia e creatinina nella norma, IgG 3.928 g/dl, CM 2.960 g/dl, f-K/L 241, Bence-Jones 930 mg/24h
 - AM: 30% plasmacellule monoclonali K CD38+/138+/56+
 - FISH: positività per del17p13, t(4;14) e del13q14 (quest'ultima non rilevata alla diagnosi)
- Valutazione cardiologica e presso centro anti-ipertensione: non controindicazioni ad avviare terapia con carfilzomib con stretto follow-up
- A fine luglio 2016 il Paziente è arruolato. Randomizzato nel braccio a somministrazione monosettimanale.

Cardiotossicità da CHT: caso clinico

CFZ014 “ARROW” SCHEMA



ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IMiD = immunomodulatory agents; IV = intravenous(ly); ORR = overall response rate; OS = overall survival; PD = disease progression; PFS = progression-free survival; PI = proteasome inhibitor; PO = orally.

Cardiotossicità da CHT: caso clinico

- 4 agosto 2016: C1G1
- Dopo i primi 3 cicli quadro di malattia stabile
- 2 novembre 2016 (C4G8), dose cumulativa di carfilzomib 1.397 g,
-

NSTEMI

parete inferiore medio basale e della parete laterale basale e apicale. Aorta ascendente 45 mm, stabile. Atrio sinistro non dilatato. Alterato rilasciamento diastolico. E/E' 6.

Quali indicazioni daresti?

A. Sospende CARF

B. Valuto correlazione tra farmaco e tossicità e riprendo a dose ridotta

C. Ho bisogno dell'ECO TT

D. Non saprei... lo mando in consulenza!!

Cardiotossicità da CHT: caso clinico

- Si esegue valutazione cardiologica e presso centro anti-ipertensione per valutare la migliore strategia di trattamento
 - Cardiologo: in assenza di correlazione sicura tra somministrazione di carfilzomib ed NSTEMI, e con un dato noto di aspettativa di efficacia maggiore del farmaco sulla malattia di base è utile **continuare la strategia terapeutica controllando strettamente al follow-up il quadro cardiologico**
 - Centro anti-ipertensione: **non controindicazioni a proseguire terapia controllando strettamente al follow-up il quadro cardiologico**

Cardiotossicità da CHT: caso clinico

- Il paziente riprende la terapia nel dicembre 2016, **riducendo di un livello la dose di carfilzomib** (56 mg/mq)
- Attualmente è giunto al **C9G8** (22 marzo 2017), con riduzione del 43% della CM. Dose cumulativa totale di **carfilzomib: 2.809 g**
- **Non ha più lamentato disturbi di possibile natura cardiogena**. Ultimo follow-up cardiovascolare in data 11 gennaio 2017.

Cardiotossicità da CHT

Grazie per l'attenzione

Stratificazione del rischio

Fattori di Rischio	Danno d'organo e DM	Condizione Clinica Associata
Non modificabili Familiarità per CAD Familiarità per STROKE Sesso Età	Vascolare Pressione pulsatoria (>70 aa) IMT ABI PWV	Ictus ischemico/emorr Attacco isch Trans (TIA) CAD CHF PCI/CABG
Modificabili Fumo BMI Circonf addominale Col Tot HDL LDL Tg Glicemia OGTT	Cardiaco Ipertrofia ECG Ipertrofia Ecocardio Renale Filtrato Microalbuminuria Alb/Crea	PAD (symptomatic) GFR<30 mg/dL; proteinuria > 300 mg/die Retinopatia avanzata
	Diabete Glicemia HbA1c OGTT	