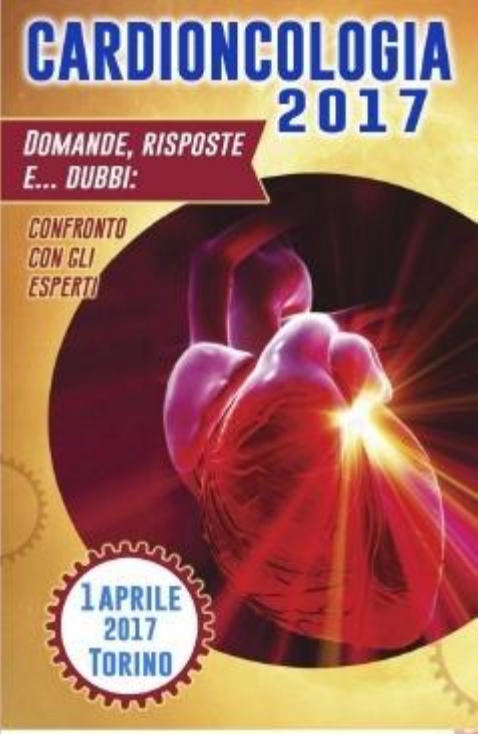
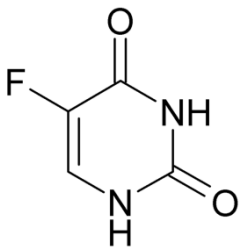


Cardiotossicità ed Ischemia
Il parere dell'oncologo

Elisa Sperti
SCDU Oncologia
Ospedale Mauriziano Umberto I

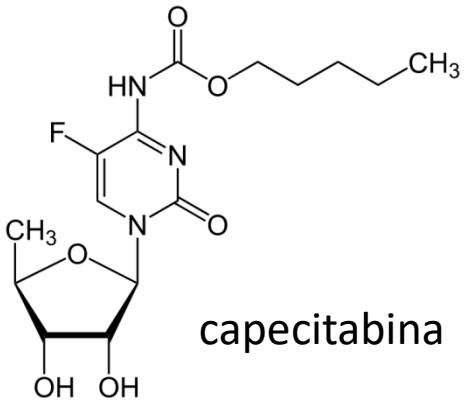
DOMANDE, RISPOSTE E... DUBBI:

Cardiotossicità da fluoropirimidine



5-fluorouracile (1957!)

5-fluoruracile e capecitabina
sono per l'Oncologo "PANE QUOTIDIANO":
-Molte neoplasie, soprattutto di origine gastrointestinale
-Diversi intenti: adiuvante, neoadiuvante, palliativo, curativo, radiosenibilizzante.
-Diversi modalità di infusione e molte associazioni con altri farmaci antitumorali



capecitabina

Il meccanismo d'azione del 5-Fluorouracile (5-FU) si basa su:

1. incorporazione del FUTP nell'RNA con formazione di un RNA fraudolento;
2. incorporazione di FdUTP, substrato della DNA polimerasi, nel DNA;
3. inibizione della timidilato sintetasi ad opera di FdUMP con conseguente ridotta sintesi di DNA

DOMANDE, RISPOSTE E... DUBBI:

Cardiotossicità da fluoropirimidine

Qual è la vera incidenza del fenomeno ?

Esistono fattori predittivi “validati”?

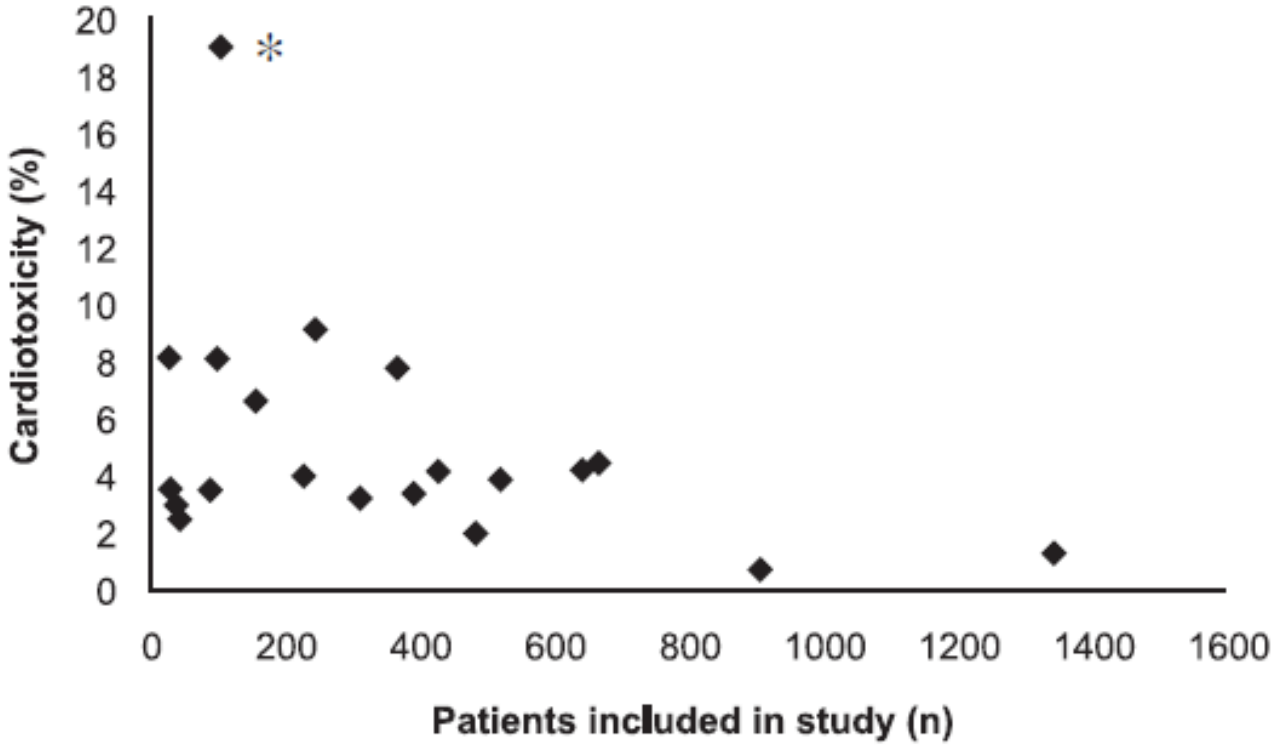
Quali sono le azioni/ le scelte terapeutiche di competenza oncologica che possono essere messe in atto per la gestione di tale problema ?

Ricerca PubMed (2000 – 2016): 146 articoli, di cui 19 studi prospettici , 8 studi retrospettivi, 86 case reports, 12 studi preclinici e 21 reviews.

DOMANDE, RISPOSTE E... DUBBI:

Cardiotossicità da fluoropirimidine

Qual è la vera incidenza del fenomeno ?



C. Kelly et al. / European Journal of Cancer 49 (2013) 2303–2310

The frequency and pattern of cardiotoxicity observed with capecitabine used in conjunction with oxaliplatin in patients treated for advanced colorectal cancer (CRC)

Matthew Ng [a], David Cunningham [a,*], Andrew R. Norman [b]

[a] Department of Medicine, Royal Marsden Hospital, Downs Road, Sutton, Surrey SM2 5PT, United Kingdom
[b] Department of Computing, Royal Marsden Hospital, London and Surrey, United Kingdom

European Journal of Cancer 41 (2005) 1542–1546

153 pz CCR st IV trattati con capecitabina e oxaliplatino ;
68/153 (45%) almeno un fattore di rischio x IHD

-10/153 (6.5%) hanno sviluppato eventi cardiaci
-1/153 (0.7%) morte (insufficienza cardiaca in malattia coronarica trivasale)
- 7/153 (4,6%) sintomi anginosi

Characteristic	All patients at baseline (n = 153)	Patients with cardiotoxicity (n = 10)	Patients without cardiotoxicity (n = 142)[a]	P value
History of IHD	4 (3%)	1 (10%)	3 (2%)	0.24
History of other cardiac disease	11 (7%)	0	11 (8%)	1.0
Any cardiac history	15 (10%)	1 (10%)	14 (10%)	1.0
Abnormal ECG pre-treatment	31/142 (22%)	3/9 (33%)	28/132 (21%)	0.412
IHD risk factors				
0	85 (55%)	3 (30%)	82 (58%)	X^2 test for trend
1	45 (29%)	6 (60%)	38 (27%)	0.38
2	15 (11%)	0	15 (10%)	
3	6 (4%)	1 (10%)	5 (4%)	
4	2 (1%)	0	2 (1%)	
5	0	0	0	
Regular medications				
Aspirin	12/153 (8%)	1 (10%)	10/141 (7%)	0.542
Beta-blockers	13/150 (9%)	2 (20%)	9/141 (6%)	0.157
Calcium antagonists	7/146 (5%)	0	7/141 (5%)	1.0
Warfarin	4/153 (3%)	0	4 (3%)	1.0

VOLUME 28 · NUMBER 36 · DECEMBER 20 2010

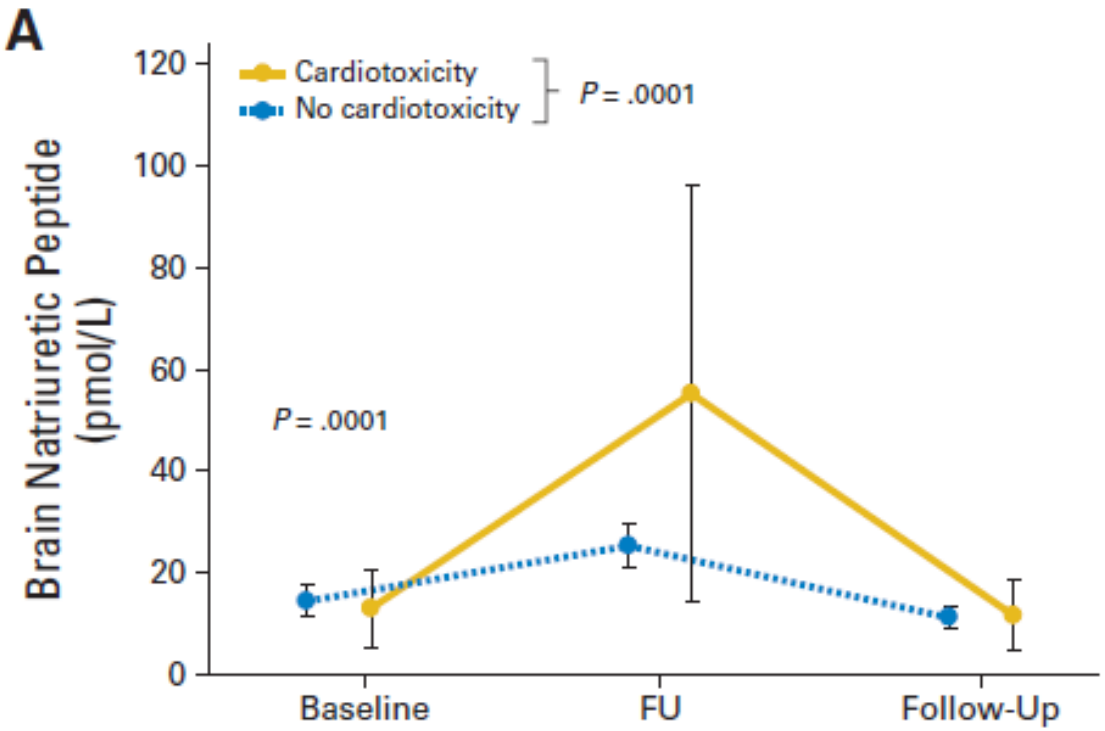
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Fluorouracil Induces Myocardial Ischemia With Increases of Plasma Brain Natriuretic Peptide and Lactic Acid but Without Dysfunction of Left Ventricle

Søren Astrup Jensen, Philip Hasbak, Jann Mortensen, and Jens Benn Sørensen

106 pazienti CCR operati trattati con 5FU e oxaliplatino schema FOLFOX4
pianificata un' accurata valutazione dell'anamnesi e dei fattori di rischio

9/106 (8.5%)
sintomi imputabili
a cardiotossicità da 5FU



VOLUME 28 · NUMBER 36 · DECEMBER 20 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Fluorouracil Induces Myocardial Ischemia With Increases of Plasma Brain Natriuretic Peptide and Lactic Acid but Without Dysfunction of Left Ventricle

Søren Astrup Jensen, Philip Hasbak, Jann Mortensen, and Jens Benn Sørensen

Table 2. Multivariate Regression Analysis Associating Clinical Characteristics With Changes in Plasma NT-proBNP Following Fluorouracil Treatment

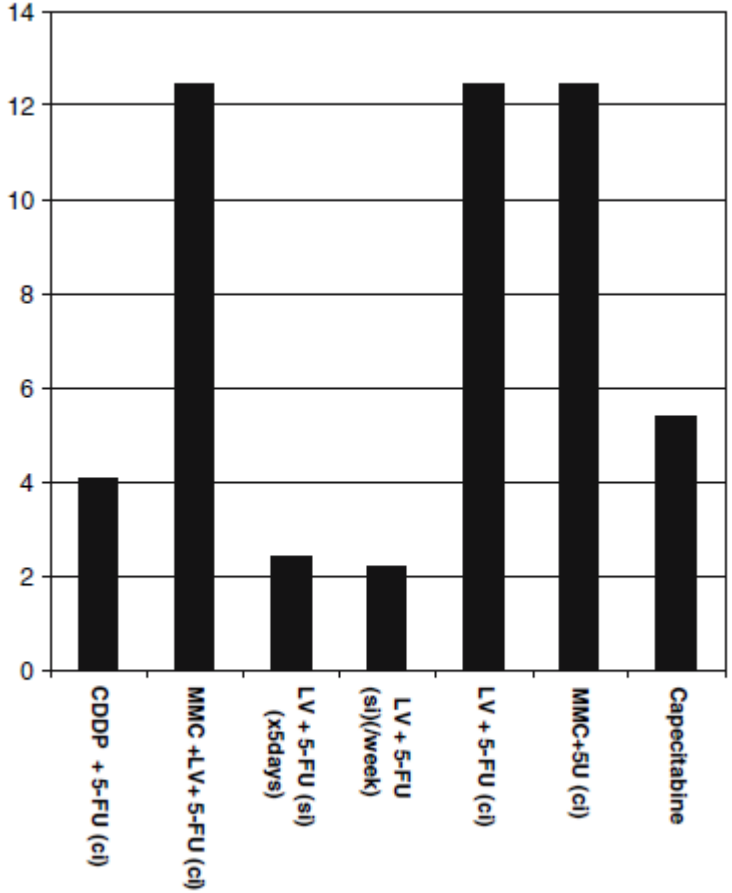
	Regression Coefficients		
Predictor Variable	Mean	95% CI	*P*
Female sex	0.69	0.31 to 1.08	< .001
Age < 70	0.17	−0.25 to 0.58	.4
Cardiovascular disease	0.56	−0.19 to 1.30	.1
Hypercholesterolemia	0.06	−0.36 to 0.47	.8
Hypertension	−0.22	−0.69 to 0.24	.3
Diabetes mellitus	−0.32	−1.01 to 0.37	.4
BMI ≥ 30 (obese)	0.24	−0.04 to 0.51	.09
Ever-smoker	0.06	−0.31 to 0.44	.7
Renal clearance ≤ 60 mL/min	0.27	−0.31 to 0.84	.4

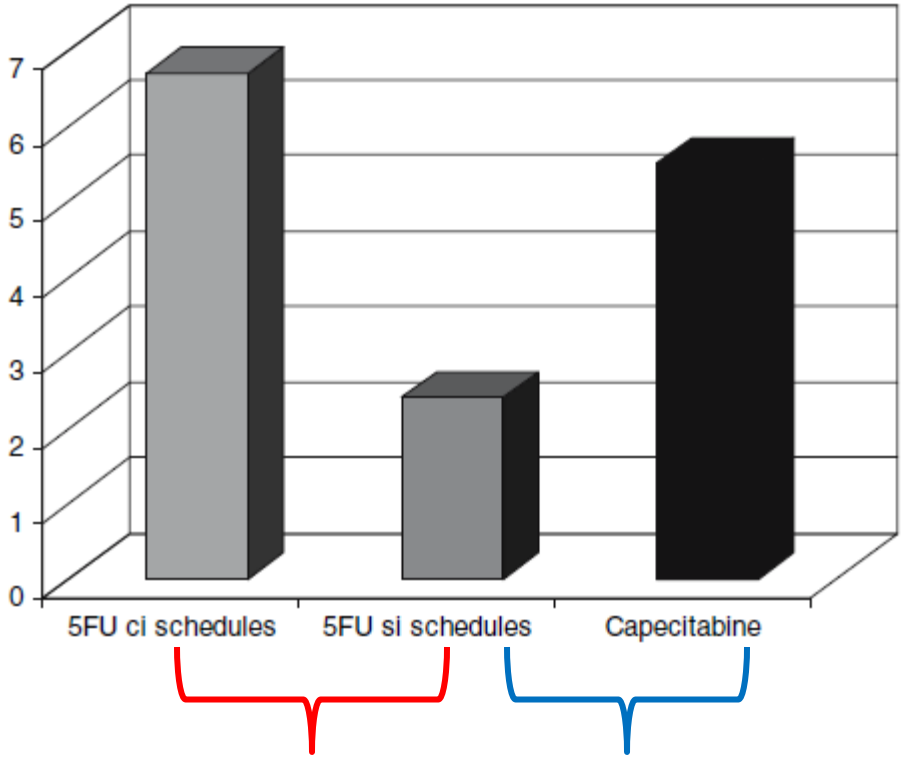
J Cancer Res Clin Oncol (2008) 134:75–82
DOI 10.1007/s00432-007-0250-9

Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study

Christos Kosmas · Manolis S. Kallistratos · Petros Kopterides · John Syrios · Helias Skopelitis · Nicolaos Mylonakis · Athanasios Karabelis · Nicolas Tsavaris

644 pazienti senza coronaropatia
26/644 (4.06%) sintomi/alterazioni ECG
Imputabili a cardiotossicità da 5FU/Cape





p<0,012 p< 0.019

DOMANDE, RISPOSTE E... DUBBI:

Cardiotossicità da fluoropirimidine

Qual è la vera incidenza del fenomeno ?

Esistono fattori predittivi “validati”?

Quali sono le azioni/ le scelte terapeutiche di competenza oncologica che possono essere messe in atto per la gestione di tale problema ?

CHECKPOINT

CHEmotherapy-induced **C**ardiotoxicity and study of ris**K** factor correlation in **P**atients with colorectal cancer receiving **O**ral or **IN**fusional fluoropyrimidine **T**reatment

Obiettivo primario

Valutare l'incidenza di eventi cardiovascolari durante i primi tre cicli di chemioterapia con capecitabina o 5-fluorouracile

Definizione di evento cardiovascolare in questo studio:

- Modificazioni ECG significative (alterazioni tratto ST, inversione onda T, aritmie ventricolari, blocco di branca di nuova insorgenza) accompagnate o meno da segni e/o sintomi;
- Dolore toracico tipico (oppressivo, retrosternale, irradiato all'arto sinistro, evocato dall'esercizio fisico, non modificato dai movimenti o dall'ispirio, alleviato dal riposo o dai nitrati, spesso associato a dispnea o sudorazione) con o senza alterazioni ECG;
- Sincope, con o senza alterazioni ECG;
- Dispnea o cardiopalmo di nuova e improvvisa comparsa, con o senza alterazioni ECG

CHECKPOINT

CHEmotherapy-induced **C**ardiotoxicity and study of ris**K** factor correlation in **P**atients with colorectal cancer receiving **O**ral or **IN**fusional fluoropyrimidine **T**reatment

Obiettivi secondari

- Verificare se i pazienti con anomalie all'ECG basale risultino maggiormente a rischio di complicanze cardiovascolari durante la terapia con fluoropirimidine
- Verificare se i pazienti che sviluppano alterazioni ECG asintomatiche in corso di terapia con fluoropirimidine sono a maggior rischio di complicanze cardiovascolari
- Analizzare se esiste una correlazione tra i noti fattori di rischio cardiovascolare e gli eventi cardiovascolari indotti da fluoropirimidine
- Analizzare il ruolo di TnI e NT-proBNP come biomarker di cardiotossicità indotta da fluoropirimidine
- Analizzare il possibile ruolo di nuovi biomarker (troponina ad alta sensibilità) per l'individuazione precoce di danno cardiaco indotto da fluoropirimidine

DOMANDE, RISPOSTE E... DUBBI:

Cardiotossicità da fluoropirimidine

- ✓ *...5-FU/capecitabina previa rivalutazione cardiologica? Corox?*
- ✓ *...mai più fluorofolati? ...e allora cosa?*
- ✓ *...e che dire di bevacizumab e aflibercept?*
- ✓ *...5-FU solo a bolo?*
- ✓ *...5-FU (bolo + infusione continua) in regime di ricovero?*
- ✓ *...raltitrexed?*

DOMANDE, RISPOSTE E... DUBBI:

Ritrattamento con fluouracile/capecitabina

-indipendente dalla dose -> NON INDICAZIONE A RIDUZIONE DI DOSE

- pochi dati disponibili: ricomparsa di sintomi tra 45-90% , mortalità del 13%

Bolus 5-Fluorouracil as an Alternative in Patients with Cardiotoxicity Associated with Infusion 5-Fluorouracil and Capecitabine: A Case Series

MUHAMMAD WASIF SAIF, MARIE CARMEL GARCON, GLADYS RODRIGUEZ and TERESA RODRIGUEZ

in vivo *27*: 531-534 (2013)

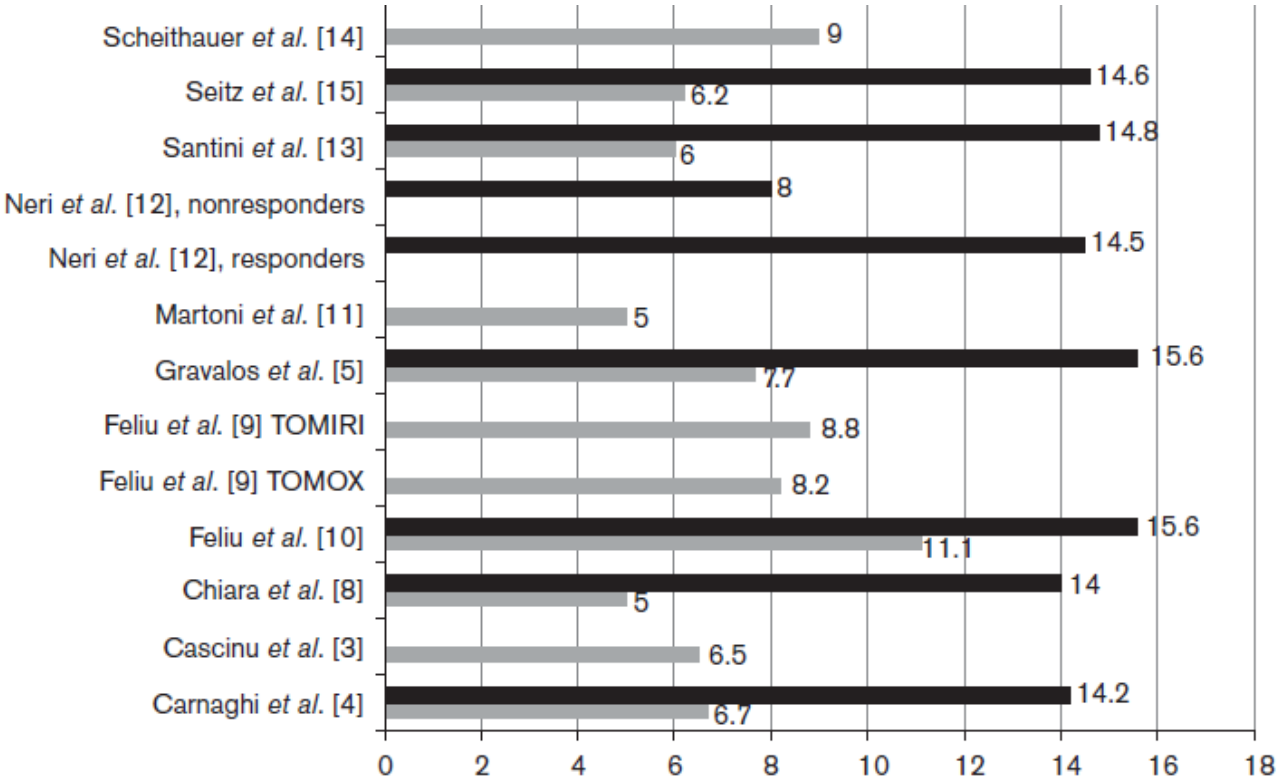
Patient No./Cardiac Symptoms	Diagnostics	Re-challenge with capecitabine	Outcome	Re-challenge with bolus 5-FU	Outcome
1/CP	EKG + Enzymes +	Yes	Reproduced CP and EKG +	Yes (FLOX)	Tolerated without cardiac symptoms and signs
2/CP	EKG + Enzymes +	Yes	Reproduced CP and both EKG and Enzymes +	Yes (Mon-Wed-Fri)	Tolerated without cardiac symptoms and signs
3/CP	EKG + Enzymes +	Yes (XELOX)	Reproduced CP but no change in EKG or enzymes	YES (FLOX)	Tolerated without cardiac symptoms and signs
4/CP	EKG – Enzymes +	Yes	No CP but Enzymes +	Yes (Mon-Wed-Fri)	Tolerated without cardiac symptoms and signs
5/CP	EKG + Enzymes –	Patient refused	na	Yes (Mon-Wed-Fri)	Tolerated without cardiac symptoms and signs
6/CP	EKG + Enzymes +	Yes (ECX)	Reproduced CP EKG + Enzymes –	Yes (weekly bolus 5-FU and leucovorin)	Tolerated without cardiac symptoms and signs

A systematic review of raltitrexed-based first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer

Sandro Barni[a], Antonio Ghidini[b], Andrea Coinu[a], Karen Borgonovo[a] and Fausto Petrelli[a]

Anti-Cancer Drugs 2014, 25:1122–1128

TOMOX: RR 43.9% - TOSSICITA' G3-4: "transaminite" 20% - neutropenia 11%
TOMIRI: RR 34,1% - TOSSICITA' G3-4: diarrea 22.8% - neutropenia 11%



Median PFS (gray) and median OS (black) of included trials.

Use of raltitrexed as an alternative to 5-fluorouracil and capecitabine in cancer patients with cardiac history

Claire Kelly [a], Neel Bhuva [b], Mark Harrison [b], Andrew Buckley [c], Mark Saunders [a,*]

European Journal of Cancer (2013) 49, 2303–2310

First-line raltitrexed	46
History of ischaemic heart disease	39
History of CVA/TIA	2
Other cardiac concerns	2
No reason documented	3
Second-line raltitrexed	65
Cardiovascular complication (MI, ACS, coronary spasm, chest pain, arrhythmia, heart failure)	60
Cerebrovascular complications (CVA/TIA)	3
Other complications (poor memory/compliance, acute renal failure)	2

5/111 pazienti (4,5%) hanno sviluppato cardiotossicità.

Final results of Australasian Gastrointestinal Trials Group ARCTIC study: an audit of raltitrexed for patients with cardiac toxicity induced by fluoropyrimidines†

D. Ransom[1*], K. Wilson[2], M. Fournier[2], R. J. Simes[2], V. Gebski[2], D. Yip[3], N. Tebbutt[4], C. S. Karapetis[5], D. Ferry[6], S. Gordon[7] & T. J. Price[8]

Annals of Oncology 25: 117–121, 2014

Table 1. Chemotherapy regimens at time of cardiac event

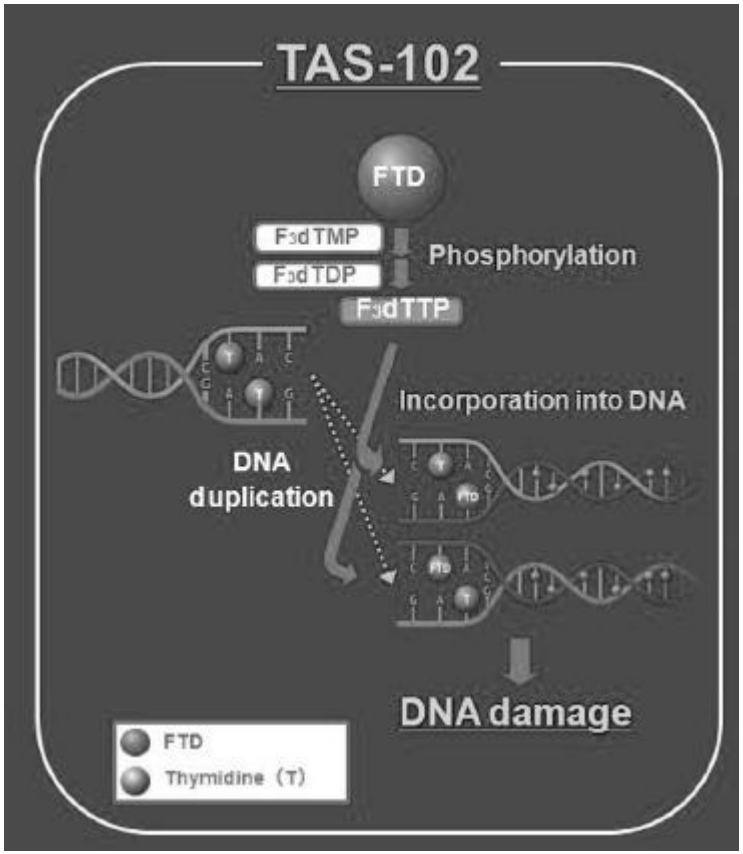
	Number of patients $N = 42$ (%)
Single agent 5FU: 5FU alone/5FU + folinic acid	7 (17)
5FU + epirubicin + cisplatin	1 (2)
5FU + platinum doublet	21 (50)
5FU + Irinotecan	4 (9.5)
Capecitabine alone	4 (9.5)
COFF/capecitabine + oxaliplatin	5 (12)

11 pz con raltitrexed in monoterapia,
31 pz in combinazione con oxaliplatino o irinotecan.

0/42 pazienti (0%) hanno sviluppato cardiotossicità.

Petrelli *et al. BMC Cancer* (2016) 16:386
DOI 10.1186/s12885-016-2409-8

TAS-102, the first "cardio-gentle" fluoropyrimidine in the colorectal cancer landscape?



Incidenza di cardiotossicità : 0.5%

MAMMA
DAME BEA
GRAZIE PER
L'ATTENZIONE