

Meccanismi di Cardiotossicità: DISFUNZIONE VENTRICOLARE SINISTRA

Antonella FAVA

S.C. CARDIOLOGIA - OSP. MOLINETTE
CITTA' della SALUTE e della SCIENZA di TORINO

DEFINIZIONE ESMO

clinical practice guidelines

Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vi155-vi166, 2012
doi:10.1093/annonc/mds293

Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines[†]

G. Curigliano¹, D. Cardinale², T. Suter³, G. Plataniotis⁴, E. de Azavedo⁵, M. T. Sandr⁶, C. Cristofalo¹, A. Goldhirsch¹, C. Cipolla² & F. Rola⁷, on behalf of the ESMO Guidelines Working

La disfunzione ventricolare sinistra è caratterizzata da almeno uno tra:

Riduzione di EF, globale o maggiore a carico del setto interventricolare

Sintomi di scompenso cardiaco

Segni di scompenso cardiaco come T3 o tachicardia

Riduzione di EF di almeno 5% sotto i 55% con sintomi o segni di scompenso

Riduzione del 10% sotto i 55% senza segni o sintomi associati

CTCAE in the pocket

Traduzione italiana del
Common Terminology Criteria for Adverse Events
Versione 4.02

A cura di **Francesco Grossi**

Strumenti per la ricerca e la pratica clinica



*Il documento e la traduzione sono approvati
dall'Associazione Italiana di Oncologia Medica*

sanofi aventis

La salute, la cosa più importante

SCOMPENSO CARDIACO

CLASSIFICAZIONE

- 1. *Asintomatico, con anomalie degli esami di laboratorio (BNP) o anomalie alla diagnostica cardiaca per immagini***
- 2. *Sintomi per attività o sforzo da lieve a moderato***
- 3. *Grave, con sintomi a riposo o per attività o sforzo minimi
—> indicato intervento***
- 4. *Conseguenze potenzialmente letali—> indicato intervento
urgente (ad es., terapia ev continua o supporto
emodinamico meccanico)***
- 5. *DECESSO***

CAUSE DELL'AUMENTO DELLA PREVALENZA E DELL'INCIDENZA.

Invecchiamento della popolazione

Riduzione della mortalità per eventi acuti cardiovascolari

Efficacia del trattamento di malattie croniche (aterosclerosi, ipertensione, diabete)

AUMENTATA SOPRAVVIVENZA PER NEOPLASIE TRATTATE CON CHEMIOTERAPICI POTENZIALMENTE CARDIOTOSSICI.

FATTORI DI RISCHIO

- GENERE FEMMINILE
- ETÀ AVANZATA
- IRRADIAZIONE
- ASSOCIAZIONE AD ALTRI FARMACI
CARDIOTOSSICI
- SOMMINISTRAZIONE A BOLO
- DOSE SINGOLA ELEVATA
- DOSE CUMULATIVA

QUALI FARMACI?

Chemotherapeutic agent	Incidence of cardiac dysfunction
Doxorubicin 400 mg/m ²	7–26%
Doxorubicin 550 mg/m ²	18–48%
Epirubicin	0.9–3.3 %
Idarubicin	5–18%
Liposomal anthracyclines	2%
Mitoxantrone > 150 mg/m ²	2.6%
Cyclophosphamide	7–28%
Docetaxel	2.3–8%
Trastuzumab	2–8%
Lapanitib	0.2–1%
Sunitinib	10–28%
Imatinib	0.5–1.7%
Bevacizumab	1.7–3%

Todaro MC, Int J Cardiology, 2013

Meccanismi principali di CARDIOTOSSICITA'

- Sviluppo di stress ossidativo a livello del miocardio
- Sarcopenia-> ridotta sintesi accoppiata ad aumentata degradazione dei miofilamenti
- Alterato metabolismo del Ca^{++}
- Alterata attività mitocondriale
- Necrosi, apoptosi e senescenza cellulare dei cardiomiociti

Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity

Sui Zhang¹, Xiaobing Liu^{2,3}, Tasneem Bawa-Khalfe¹, Long-Sheng Lu², Yi Lisa Lyu⁴, Leroy F Liu⁴ & Edward TH Yeh^{1,2}

Teoria dominante:

Specie Reattive dell'Ossigeno

(ROS) →

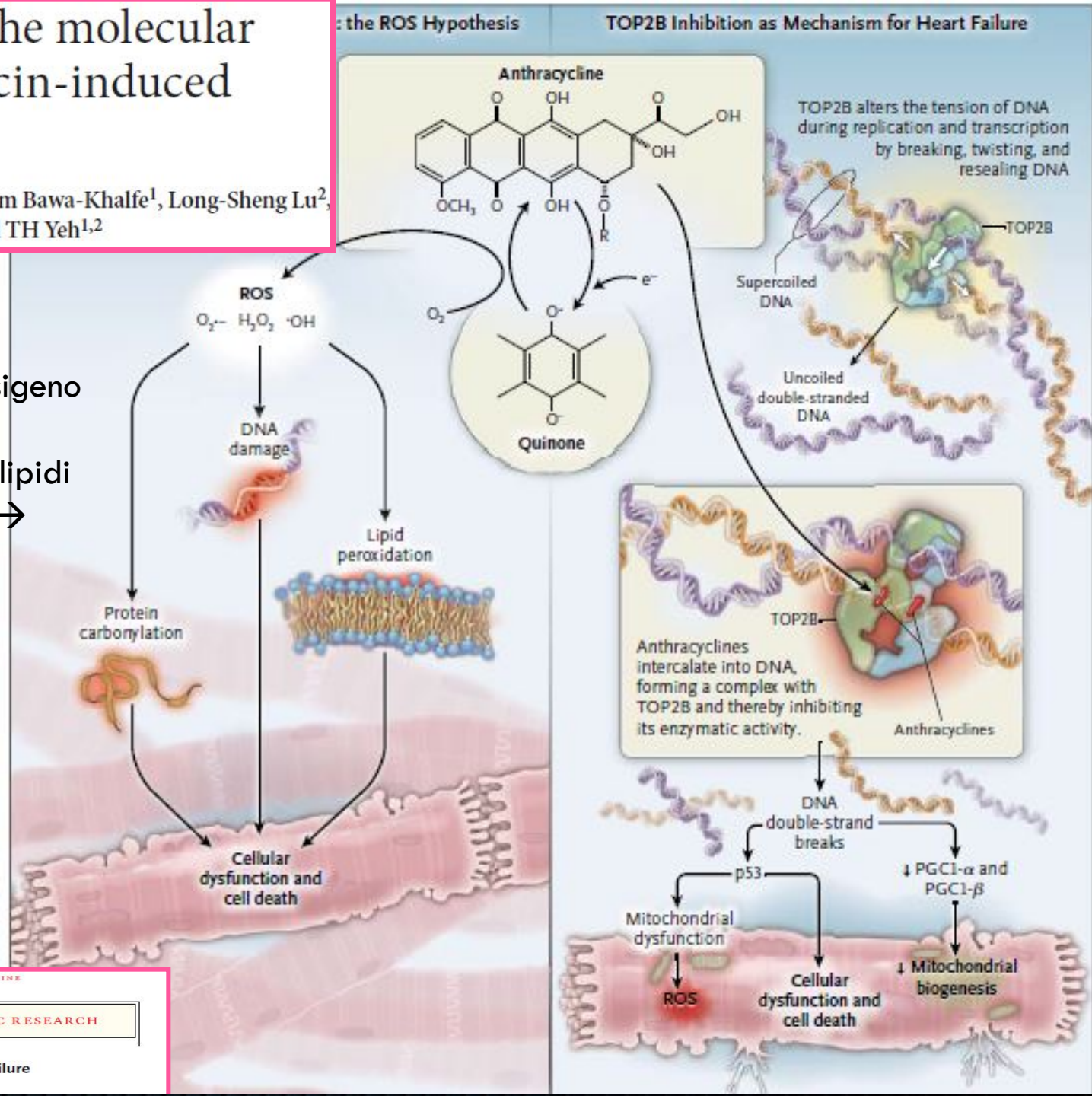
danno DNA, proteine e lipidi

→ disfunzione cellulare →

morte cardiomiocita



Inibizione TOP2B



THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CLINICAL IMPLICATIONS OF BASIC RESEARCH

Anthracyclines and Heart Failure

Douglas B. Sawyer, M.D., Ph.D.

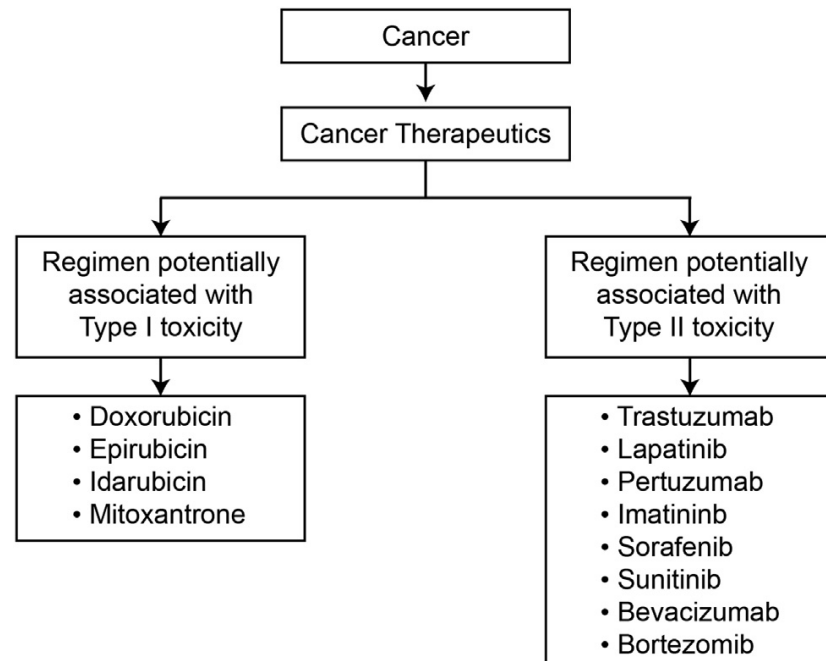
CELLULE BERSAGLIO

- Cardiomiociti
- Fibroblasti-> collagene patologico, con conseguenti:
 - a) fibrosi cardiaca-> alterazione diastolica
 - b) Disallineamento cardiomiociti-> alterazione sistolica
- Cellule endoteliali e microvascolari-> deficit di perfusione e disfunzione contrattile (effetti “vascolari”)

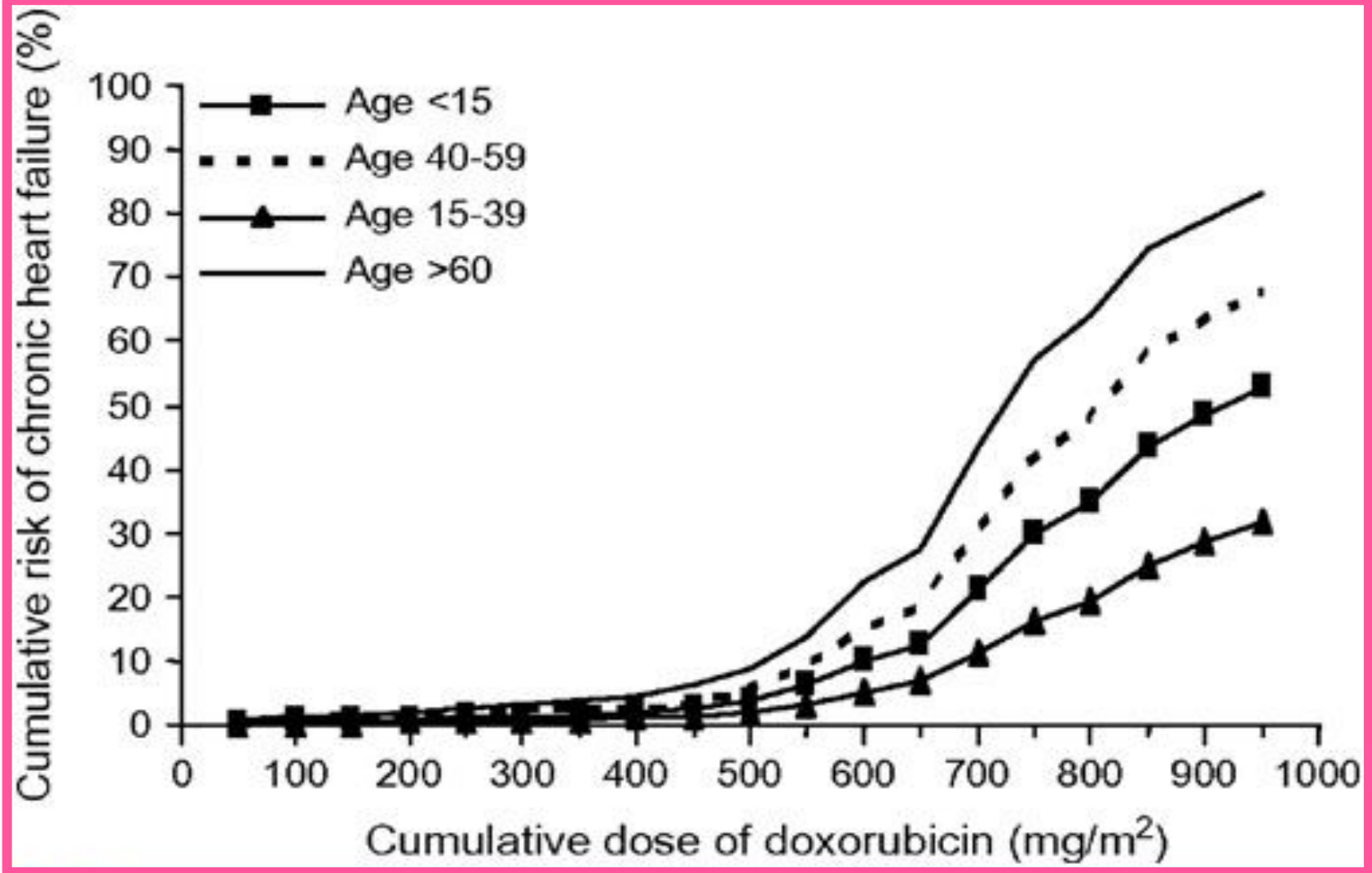
CLASSIFICAZIONE della CTX

Table 1 Characteristics of type I and II CTRCD

	Type I	Type II
Characteristic agent	<u>Doxorubicin</u>	<u>Trastuzumab</u>
Clinical course and typical response to antiremodeling therapy (β -blockers, ACE inhibitors)	May stabilize, but underlying damage appears to be <u>permanent and irreversible</u> ; recurrence in months or years may be related to sequential cardiac stress	High likelihood of <u>recovery</u> (to or near baseline cardiac status) in 2–4 months after interruption (reversible)
Dose effects	<u>Cumulative, dose related</u>	<u>Not dose related</u>
Effect of rechallenge	High probability of recurrent dysfunction that is <u>progressive</u> ; may result in intractable heart failure or death	Increasing evidence for the relative <u>safety</u> of rechallenge (additional data needed)
Ultrastructure	Vacuoles; <u>myofibrillar disarray</u> and <u>dropout</u> ; <u>necrosis</u> (changes resolve over time)	<u>No apparent ultra structural abnormalities</u> (though not thoroughly studied)



Antraciline: CTX dose-dipendente



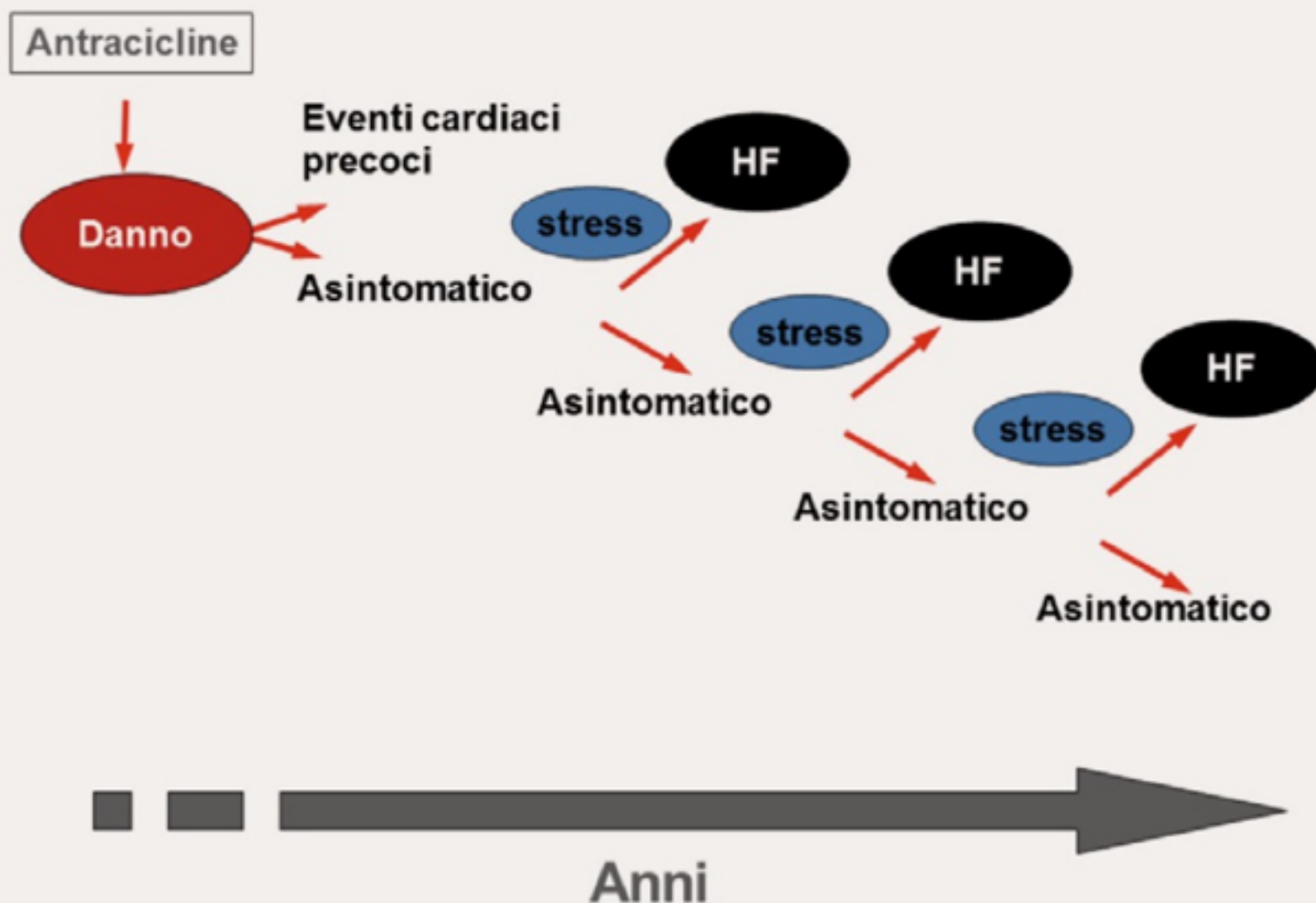
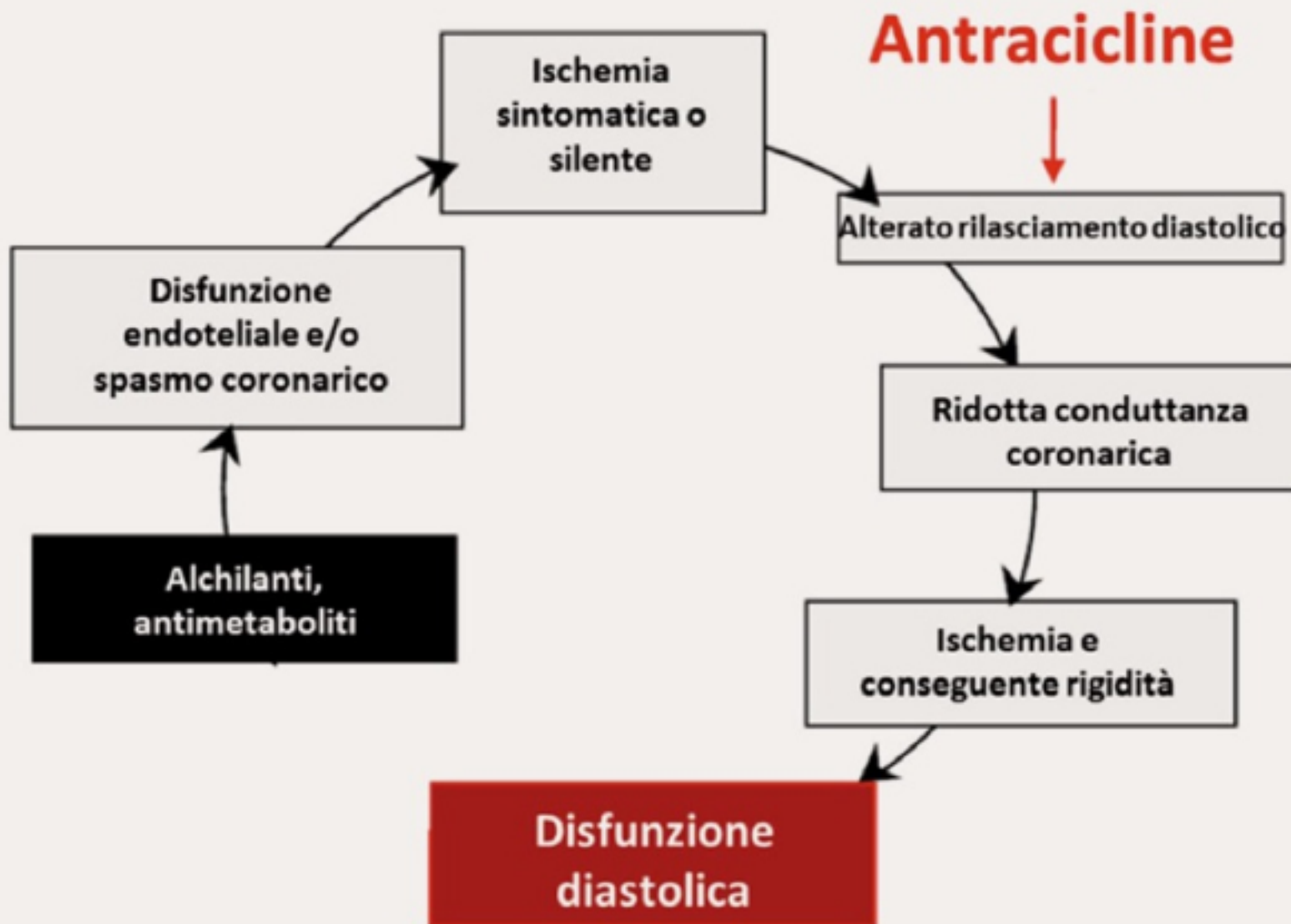


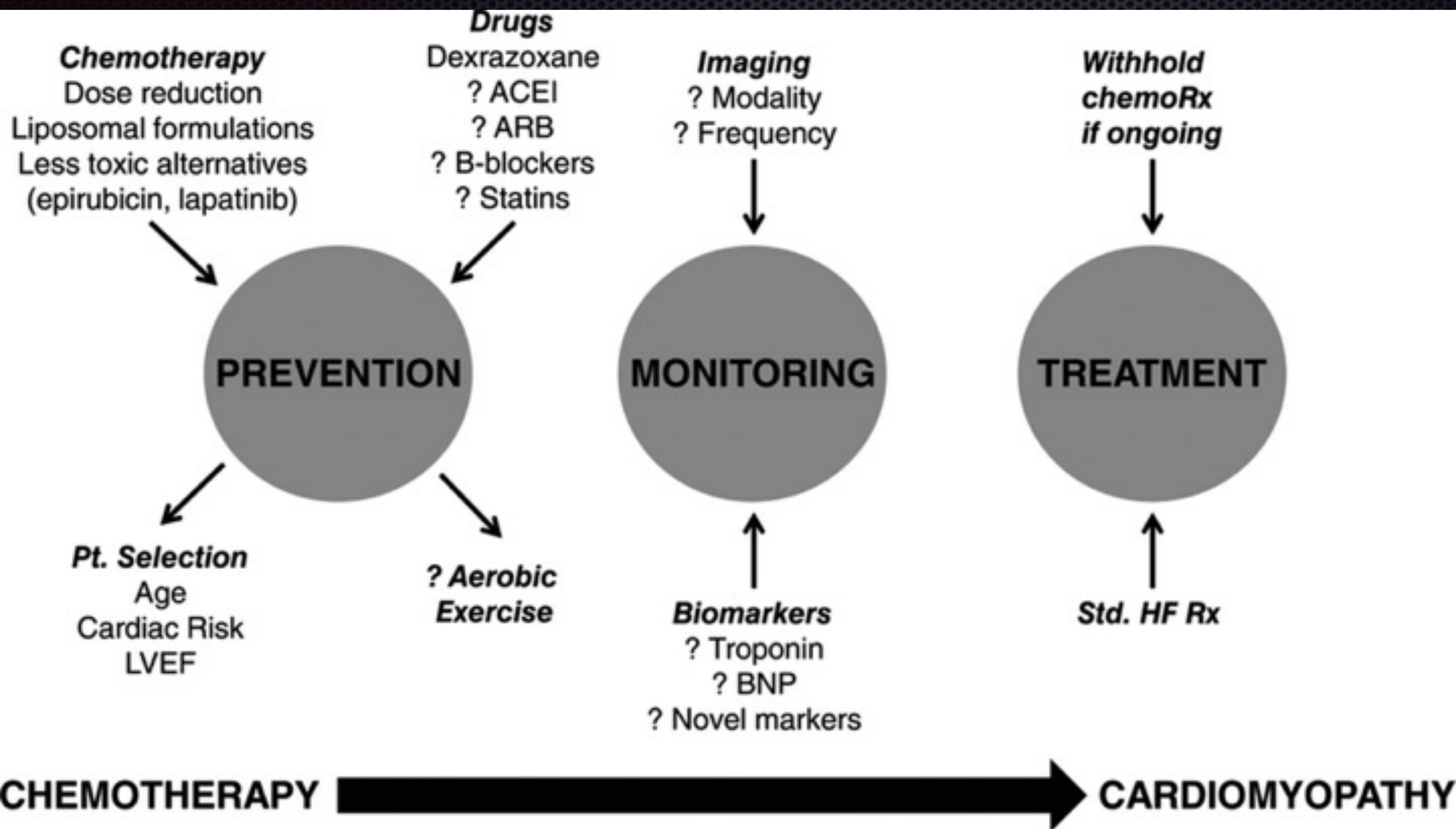
Figura 2.1 Teoria degli stress multipli. Secondo tale teoria, il danno da antracicline può rimanere asintomatico fino a che non si verificano, anche a distanza di anni, eventi stressogeni che possono determinare scompenso (Heart Failure, HF)

INTERAZIONE TRA AC E FARMACI NON AC: UN CIRCOLO VIZIOSO



VALUTAZIONE BASALE

- Anamnesi - Individuazione dei FRC
- Visita / esame obiettivo
- ECG
- Troponina/BNP
- ECHO



ESAMI

ECG: se normale, permette di escludere scompenso (VPN \approx 95%)
Classe I Livello C

RX TORACE *Classe IIa Livello C*

ESAMI EMATOCHIMICI *Classe I Livello C*

- Elettroliti
- Emocromo
- Creatininemia, azotemia (Crs)
- Enzimi epatici
- Glicemia
- Esame urine
- Ormoni tiroidei
- Enzimi cardiaci
- Peptidi natriuretici

ECOCARDIOGRAFIA : CLASSE IC

ESAME ELETTIVO PER DOCUMENTARE LA DISFUNZIONE VS

VOLUMETRIE, GEOMETRIA, SPESSORE, MASSA
FUNZIONE SISTOLICA (EF, FS) E CINESI SEGMENTARIA
FUNZIONE DIASTOLICA

DOPPLER: VALVULOPATIA ASSOCIATA (IM)

STIMA ACCURATA DELLE PRESSIONI POLMONARI

VERSAMENTO PERICARDICO

PARAMETRI EMODINAMICI QUANTITATIVI

NUOVE TECNOLOGIE TDI, STRAIN, 3D, PERFUSIONE

ECOSTRESS: VITALITÀ, ISCHEMIA

RMN: Classe I-C

CATETERISMO: Classe I-C

- *CORONAROGRAFIA in acuto (shock cardiogeno) o per escludere coronaropatia (CMP dilatativa)*
- *SWAN-GANZ (shock cardiogeno)*
- *BIOPSIA ENDOMIOCARDICA*

TEST da SFORZO (CARDIOPolm) : Classe IIa Liv C

- *Picco $VO_2 > 18 \text{ ml/kg/min}$ = basso rischio*
- *Picco $VO_2 < 14 \text{ ml/kg/min}$ = mortalità 30-50% 1 aa*
- *Picco $VO_2 < 10 \text{ ml/kg/min}$ = alto rischio (→ TX)*

SCINTIGRAFIA MIOCARDICA : Classe IIa Liv C

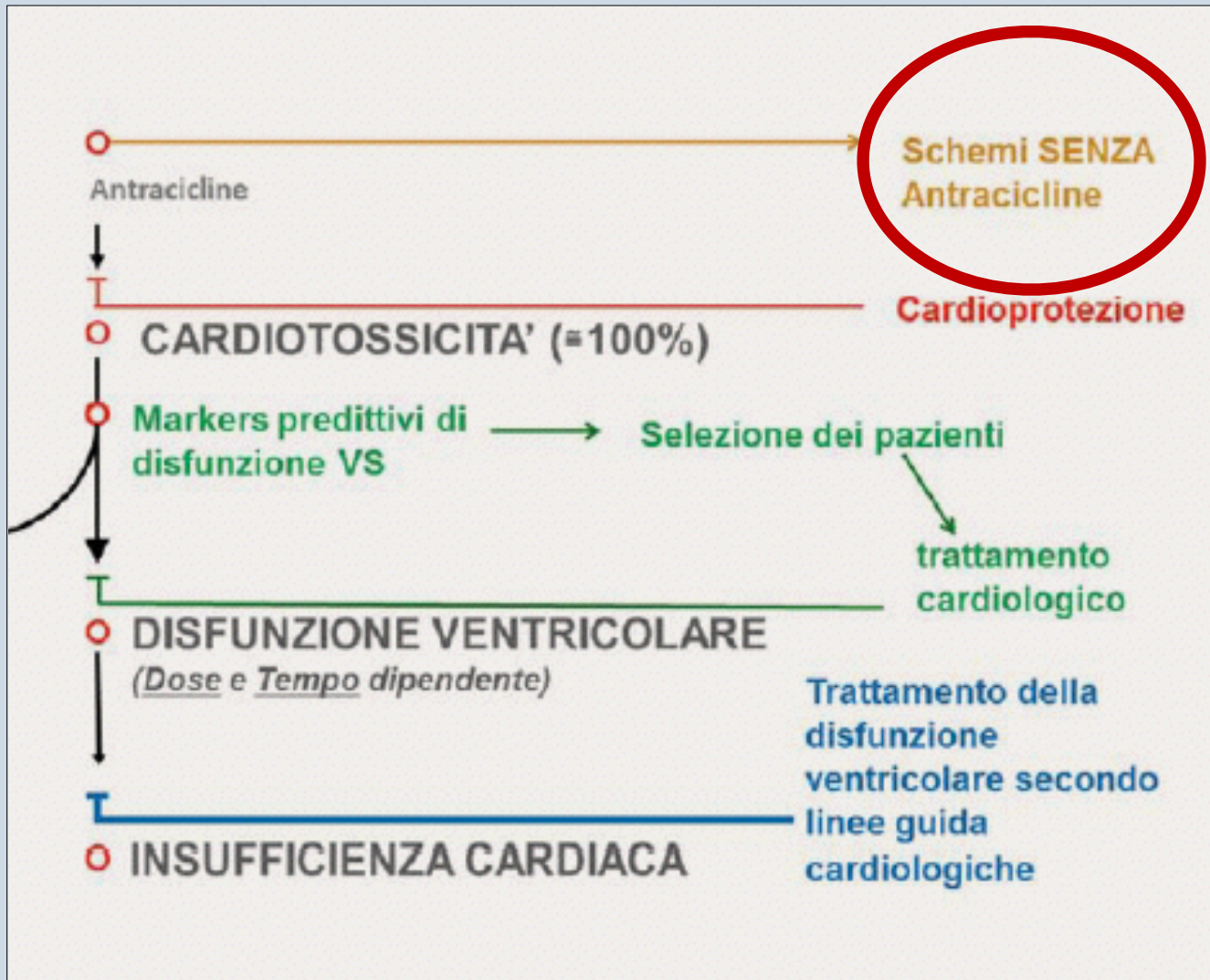
SPIROMETRIA

HOLTER – HEART RATE VARIABILITY

6 MIN WALKING TEST

QUALI INTERVENTI?

Foglietta J, AIOM Cardiooncologia, 2013



FARMACI ANTI-SCOMPENSO: DOBBIAMO SEGUIRE LE LINEE GUIDA?

Recommendations	COR	LOE	References
In patients with a history of MI and reduced EF, ACE inhibitors or ARBs should be used to prevent HF	I	A	314, 342–345
In patients with MI and reduced EF, evidence-based beta blockers should be used to prevent HF	I	B	346–348
In patients with MI, statins should be used to prevent HF	I	A	104, 349–354
Blood pressure should be controlled to prevent symptomatic HF	I	A	27, 94, 311–313
ACE inhibitors should be used in all patients with a reduced EF to prevent HF	I	A	65, 344
Beta blockers should be used in all patients with a reduced EF to prevent HF	I	C	N/A
An ICD is reasonable in patients with asymptomatic ischemic cardiomyopathy who are at least 40 d post-MI, have an LVEF $\leq 30\%$, and on GDMT	IIa	B	355
Nondihydropyridine calcium channel blockers may be harmful in patients with low LVEF	III: Harm	C	N/A

ACE indicates angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin-receptor blocker; COR, Class of Recommendation; EF, ejection fraction; GDMT, guideline-directed medical therapy; HF, heart failure; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; LOE, Level of Evidence; LVEF, left ventricular ejection fraction; MI, myocardial infarction; and N/A, not available.

Circulation. 2013;128:e240-e327

TUTTI I BETA-BLOCCANTI SONO UGUALMENTE EFFICACI?

Beta_Bloccanti			
Non Selettivi		Selettivi	
Dose Min e Max, N° sommin./die	+ ASI	- ASI	+ ASI
Nadololo (Corgard 80) 40-320 (1)	Pindololo (Visken 5) 10-45 (1)	Atenololo (Tenormin) 10-60 (1)	Acebutalolo (Sectral, Prent) 200-800 (1)
Propranololo (Inderal) 40-280 (1-2)		Metoprololo (Seloken) 50-300 (1-2)	Celiprololo (Cordiax 200, Selectol) (1)
Timololo (Blocadren) 20-30 (2)		Bisoprololo (Concor) 5-10 (1)	Betaxololo (Kerlon, Betoptic) (1)
Sotalolo (Sotalex) 80 X 2-3 160 X 2		Esmololo (Brevibloc iniett) 25-100	Nebivololo (NebiloX, Lobivon 5)

Con attività alfa-bloccante

Labetalolo (Trandate) 200-1200 (2)

Carvedilolo (Dilatrend) 12.5-50 (1-2)

RIDUZIONE EF e CARDIOPROTEZIONE

- **EF > 50% e \downarrow EF \geq 10 p.%** rispetto al basale: proseguire CHT (antracicline) o transtuzumab
- **EF < 50%** : rivalutazione dopo 3 settimane --> se confermata, sospensione trattamento
- **EF < 40%: stop CHT** e considerare regimi CHT alternativi

In tutti iniziare **CARDIOPROTEZIONE** con:

- **ACEinibitori** (*ramipril*) e/o **sartani** (*val-,telmisartan*)
 - **Beta-bloccanti** (*bisoprololo, carvedilolo*)
 - **Cardioxane?**

VALUTAZIONE BASALE

anamnesi, EO, TnT, ECG, ECHO

RIVALUTAZIONE PERIODICA

Troponina
prima di ogni ciclo CHT

ECHO
ogni 6 mesi

Alterazioni Troponina

CENTRO RIFERIMENTO
Molinette, Mauriziano, Candiolo,
S.Giovanni Bosco

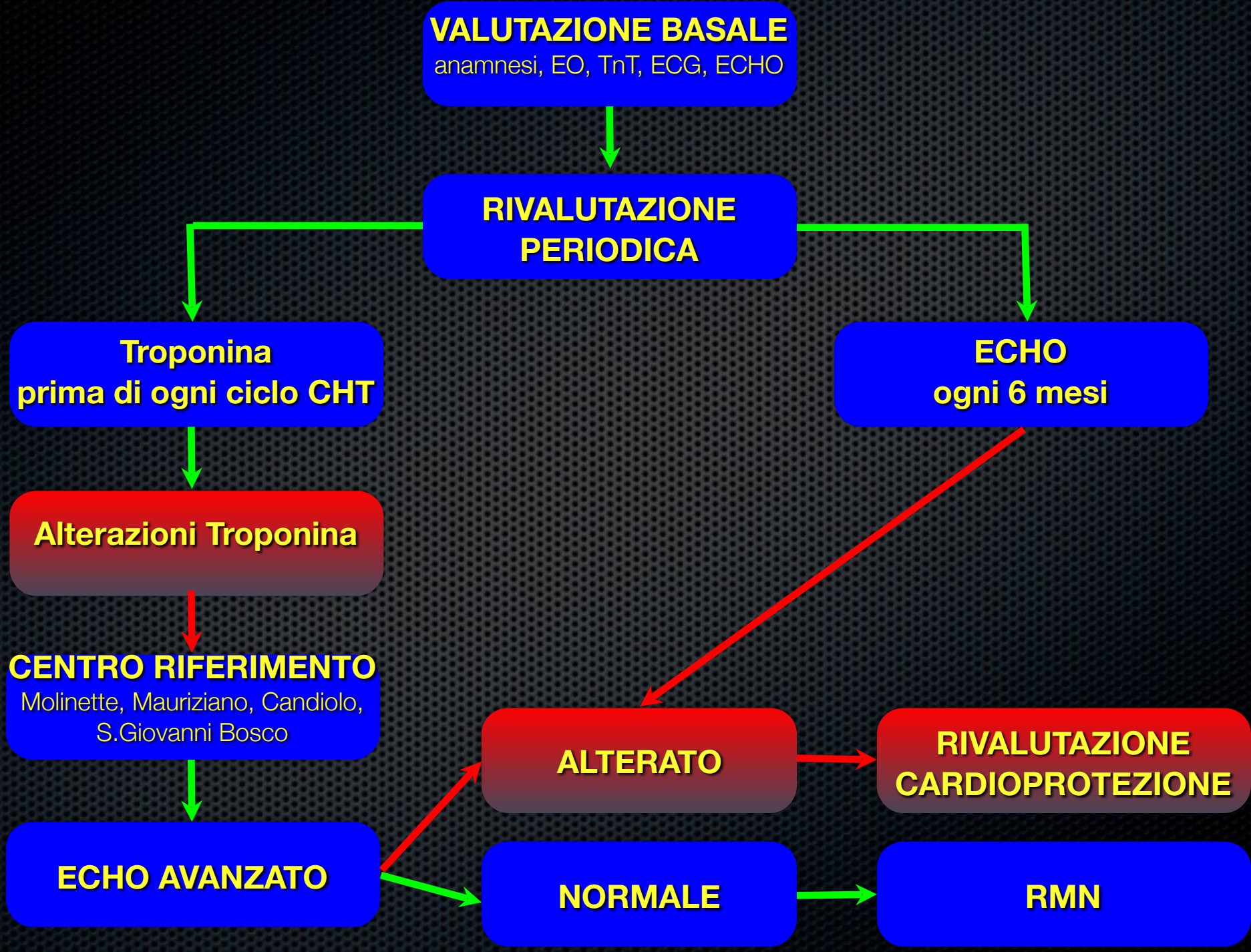
ECHO AVANZATO

ALTERATO

**RIVALUTAZIONE
CARDIOPROTEZIONE**

NORMALE

RMN



**GRAZIE
PER
L'ATTENZIONE**

