

La cardio-oncologia: le problematiche di vecchi e nuovi farmaci. Cosa ricordare?

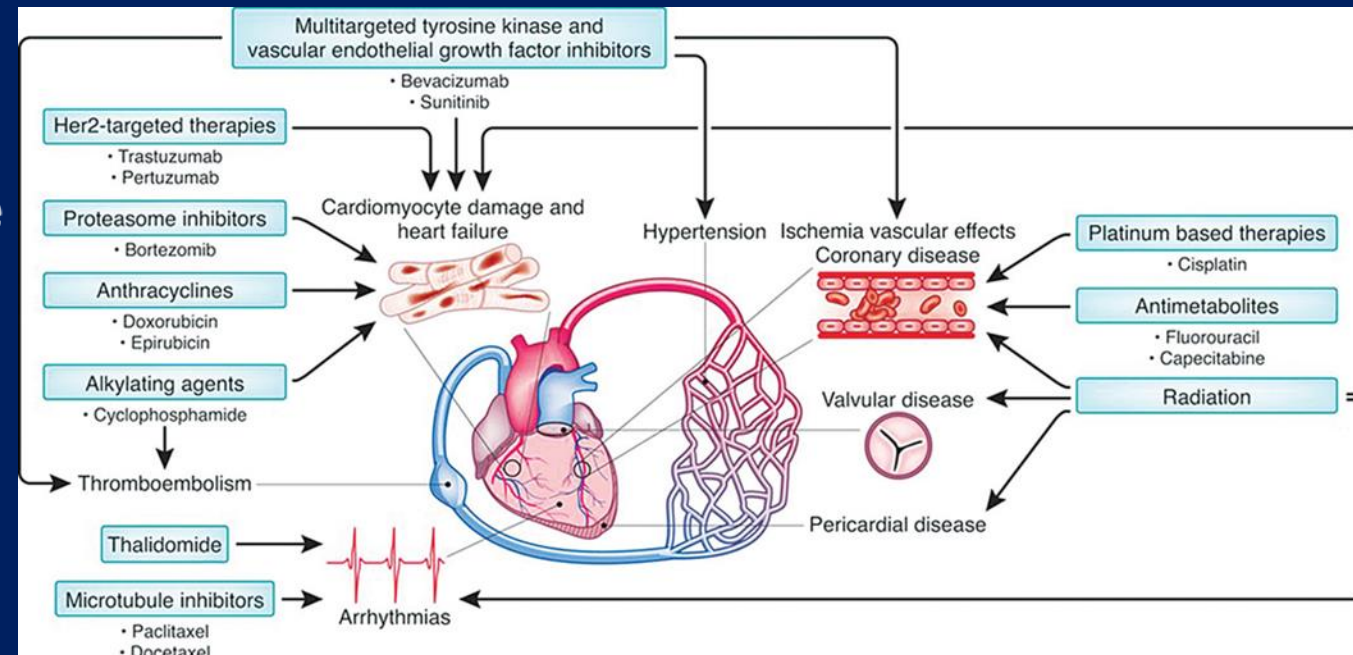
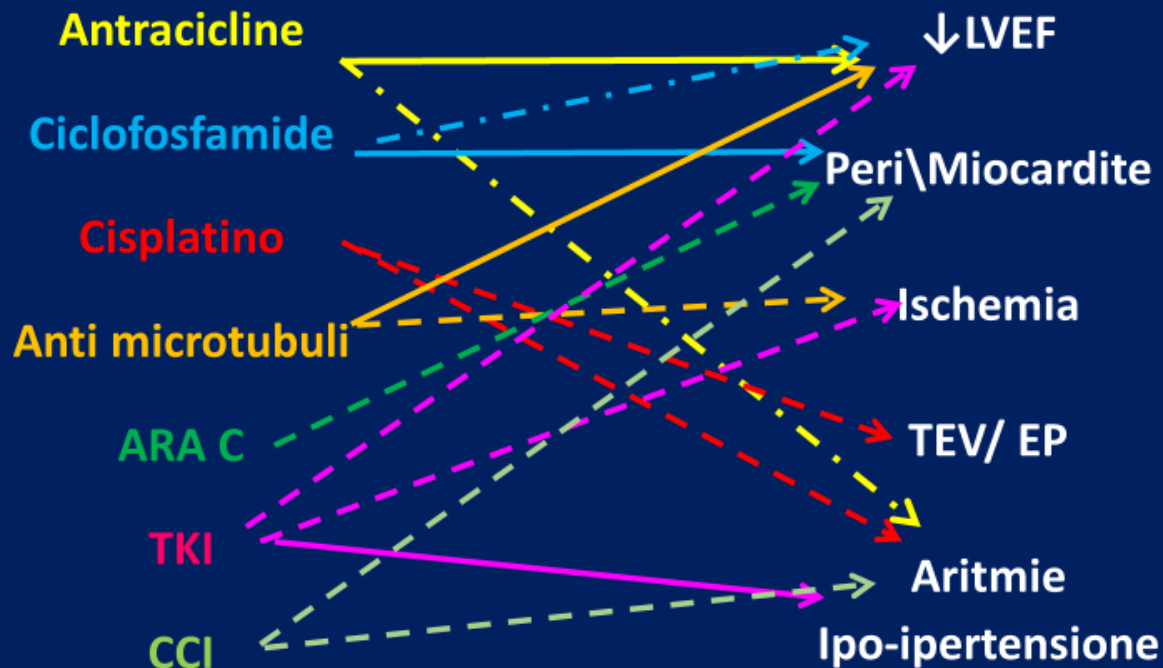
Marzia De Biasio, Cardiologia

Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

IX Congresso Regionale ANCE FVG- Palmanova, 14 settembre 2019

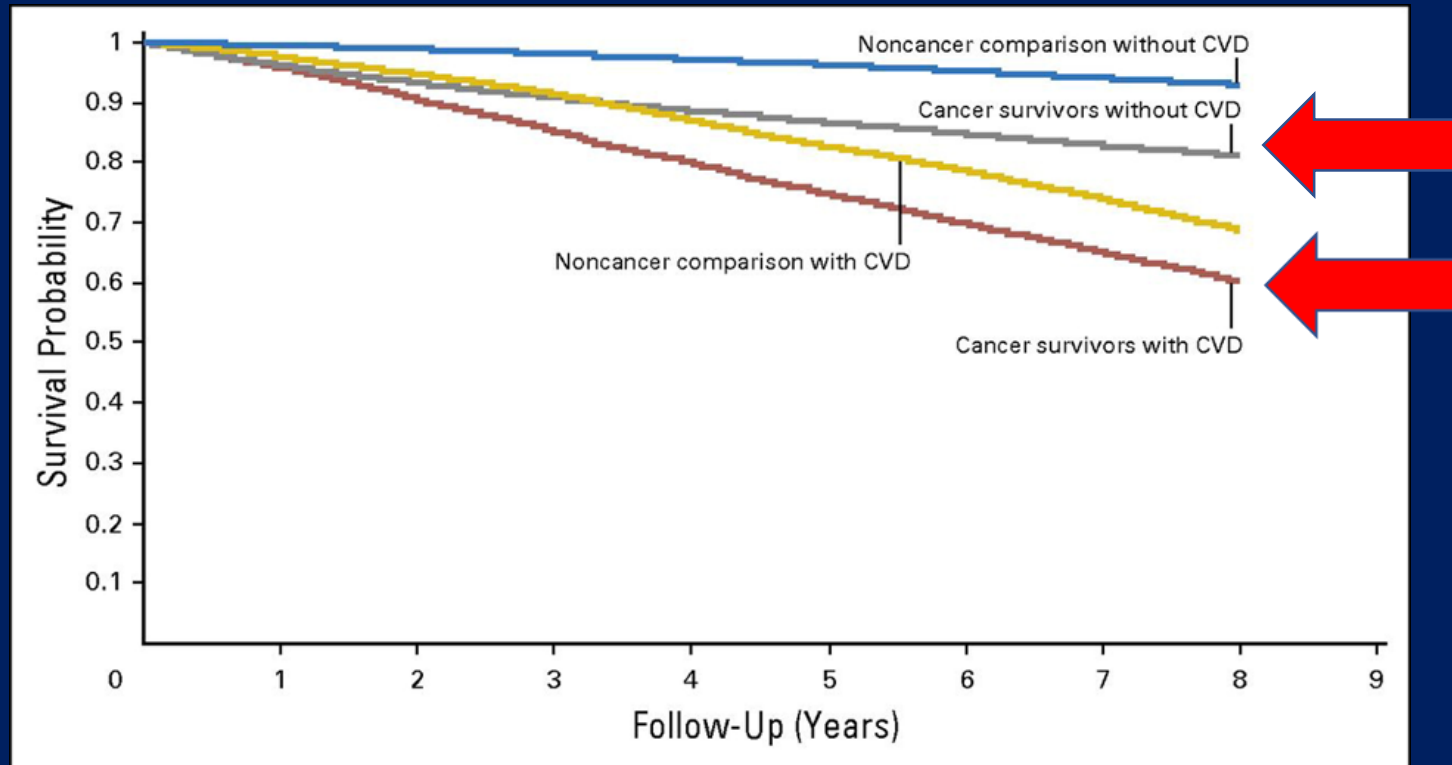
Cardiotossicità delle terapie antineoplastiche

La prognosi dei pazienti con neoplasia è migliorata grazie alla diagnosi precoce e alle terapie antineoplastiche, ma emerge il problema della **cardiotossicità**



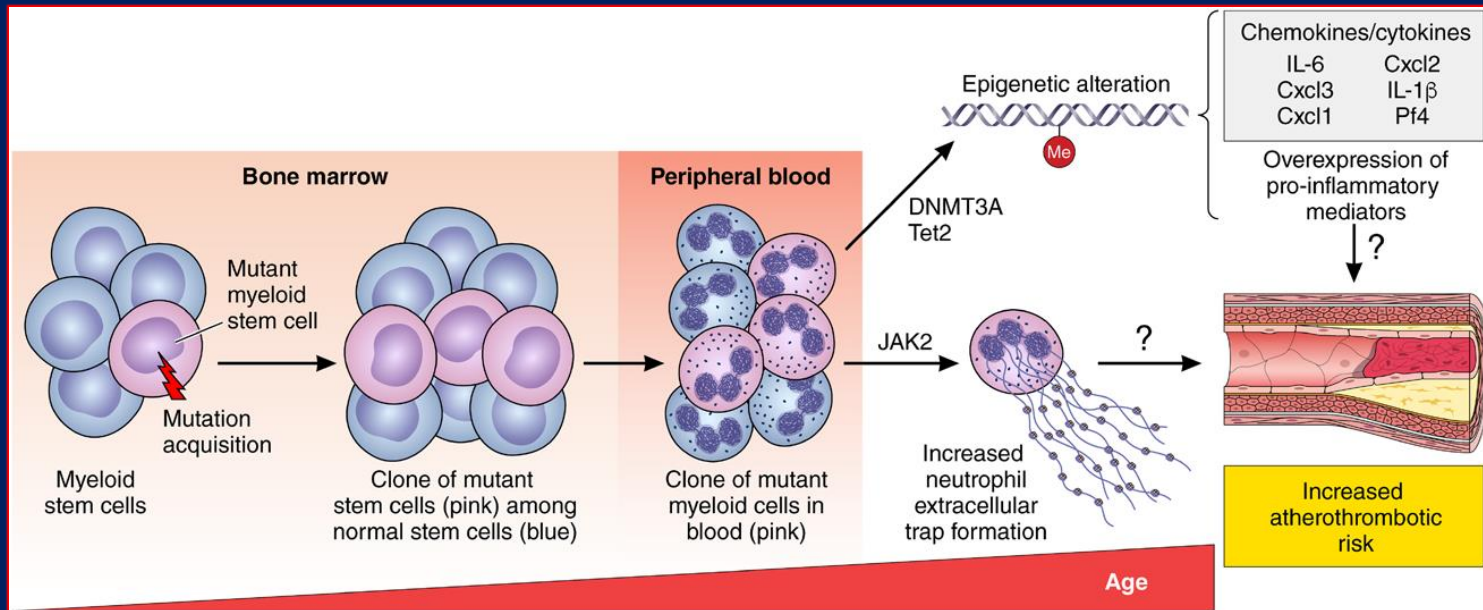
CardioOncologia

- Si occupa di Prevenzione, Diagnosi (precoce) e Terapia della cardiotossicità, prendendo in cura i pazienti al momento della diagnosi iniziale
- Le malattie cardiovascolari sono la 1° causa di morte nei longterm survivors

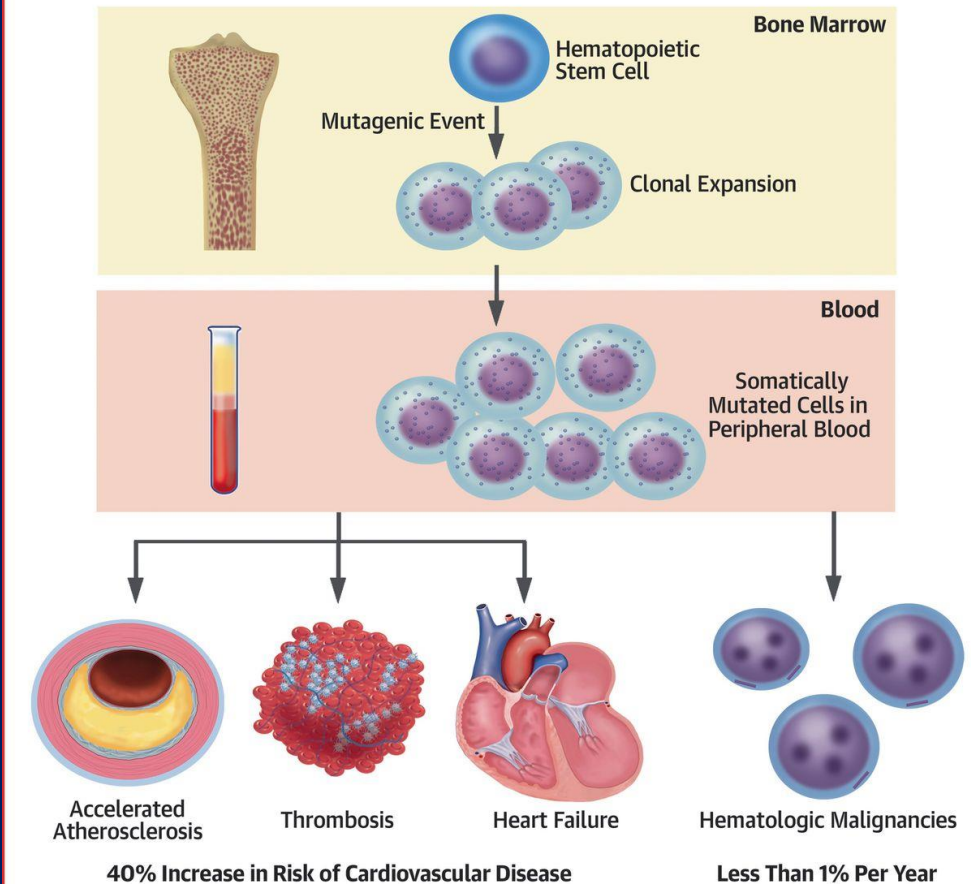


Cardiopatía e Cancro: tutto inizia dal CHIP (Clonal Hematopoiesis of indeterminate potential) ?

Durante la vita, alcune cellule staminali ematopoietiche acquisiscono mutazioni che aumentano il rischio di malattie ematologiche e soprattutto di malattie cardiovascolari, tramite citochine infiammatorie



CENTRAL ILLUSTRATION: Clonal Hematopoiesis: A Potent Newly Recognized Risk Factor for Atherothrombosis and Adverse Heart Failure Outcomes



Libby, P. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(4):567-77.

Challenges in the long term follow up of cardio-oncology patients. ESC, Paris, 2019

Cardiopatía e Cancro: fattori di rischio comuni?

Cardiovascular disease

Autoimmune diseases, Depression
Diabetes mellitus, Gestational diabetes
Dyslipidemia, Hypertension
Inflammation
History of cardiovascular disease
Preeclampsia
Pregnancy-associated hypertension
Sleep apnea

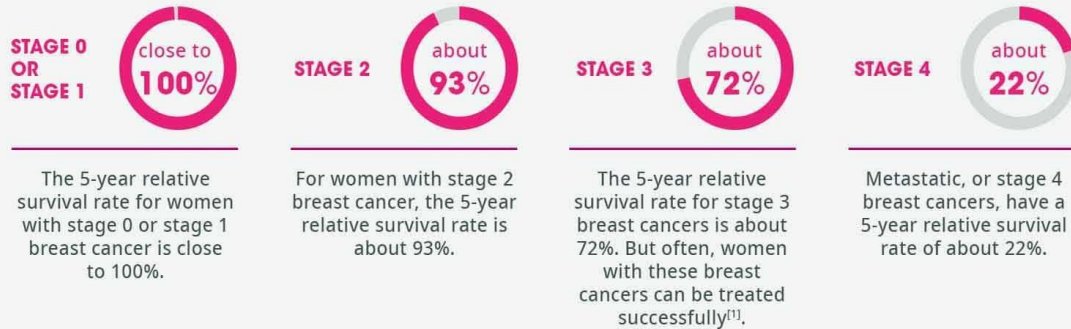
Age
Diet
Family history
Alcohol intake
Hormone replacement
Obesity/overweight
Physical activity
Tobacco use

Breast cancer

BRCA genes
Dense breasts
Diethylstilbestrol exposure
Early menstrual period
High dose chest radiation
Late or no pregnancy
Oral contraception pills
Personal history of breast cancer
Starting menopause after age 55

Breast Cancer: terapia e cardiotoxicità

Breast Cancer Survival Rates



Breast cancers that have spread to other parts of the body are more difficult to treat and tend to have a poorer outlook.



Still, there are often many treatment options available for women with this stage of breast cancer^[2].

Relative survival compares survival rates for people with breast cancer to survival rates for people in the general population.

[1] <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html>

[2] American Cancer Society, December 20, 2017, <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html>

1. **Antracicline** (doxorubicina): ↓LVEF
2. **Anti HER 2** (Transtuzumab, Pertuzumab, Lapatinib): ↓LVEF (reversibile in 60-80%)
3. **Radioterapia**: «pancardite»
4. Ciclofosfamide: miopericardite
5. Taxani (paclitaxel): bradiaritmie
6. Fluropirimidine: vasospasmo, aritmie
7. Terapia Endocrina:
 - Tamoxifene: TVP, EP
 - Inibitori aromatasi (anastrozolo, letrozolo, exemestane): dislipidemia
8. Inibitori di CDK 4/6: allungamento QTc

Valutazione cardiologica pz Ca Mammella

Basale	Visita + ECG (+ Ecocardiogramma) Correzione fattori di rischio, Terapia cardiologica Stratificazione rischio
Intermedia	Identificare segni precoci (TnI, NT-proBNP, FE < 50-53% o ↓10 punti perc, GLS >15) Ottimizzare terapia (ACE i /sartano + betabloccante)
Lungo termine	A. Awareness of risk of heart disease, Aspirin B. Blood pressure C. Cholesterol, Cigarette/tobacco cessation D. Diet and weight management, Dose of chemotherapy for radiation, Diabetes mellitus prevention/treatment E. Exercise, Echocardiogram

In caso di alto rischio di cardi tossicità considerare

- Antracicline liposomiali
- Dexrazoxano
- Infusione continua

Cardiotossicità da Antracicline

- Forma acuta tipo «perimiocardite» (reversibile)
- Forma tardiva: ↓LVEF con scompenso cardiaco secondaria a danno irreversibile dei cardiomiociti; il rischio è dose dipendente ma non esiste una dose soglia di sicurezza

Incidence of Left Ventricular Dysfunction

Doxorubicin

400 mg/m²

3-5

550 mg/m²

7-26

700 mg/m²

18-48

Idarubicin >90 mg/m²

5-18

Epirubicin >900 mg/m²

0.9-11.4

Mitoxantrone >120 mg/m²

2.6

Liposomal anthracyclines >900 mg/m²

2

Factors associated

- Cumulative dose
- Female sex
- Age
- Renal Failure
- Concomitant or previous radiation therapy involving the heart
- Concomitant chemotherapy
- Pre-existing conditions

Antracicline: convenzionale o liposomiale?

Diagnosi di neoplasia:
scelta miglior trattamento

Antracicline

Senza antracicline

Valutazione basale con ECG + Eco

Valutazione basale con ECG + Eco (se indicato)

Rischio

>65 anni*

Ipertensione arteriosa*

FE ai limiti della norma*

Vizio valvolare moderato*

Diabete, Franca dislipidemia

Coronaropatia stabile

Precedente trattamento

FE depressa, Scompenso cardiaco

Cardiopatia ipertensiva

Recente Sca

Vizio valvolare più che moderato

0: BASSO

1 con *: ALTO

>1 (almeno 1 *): MOLTO ALTO

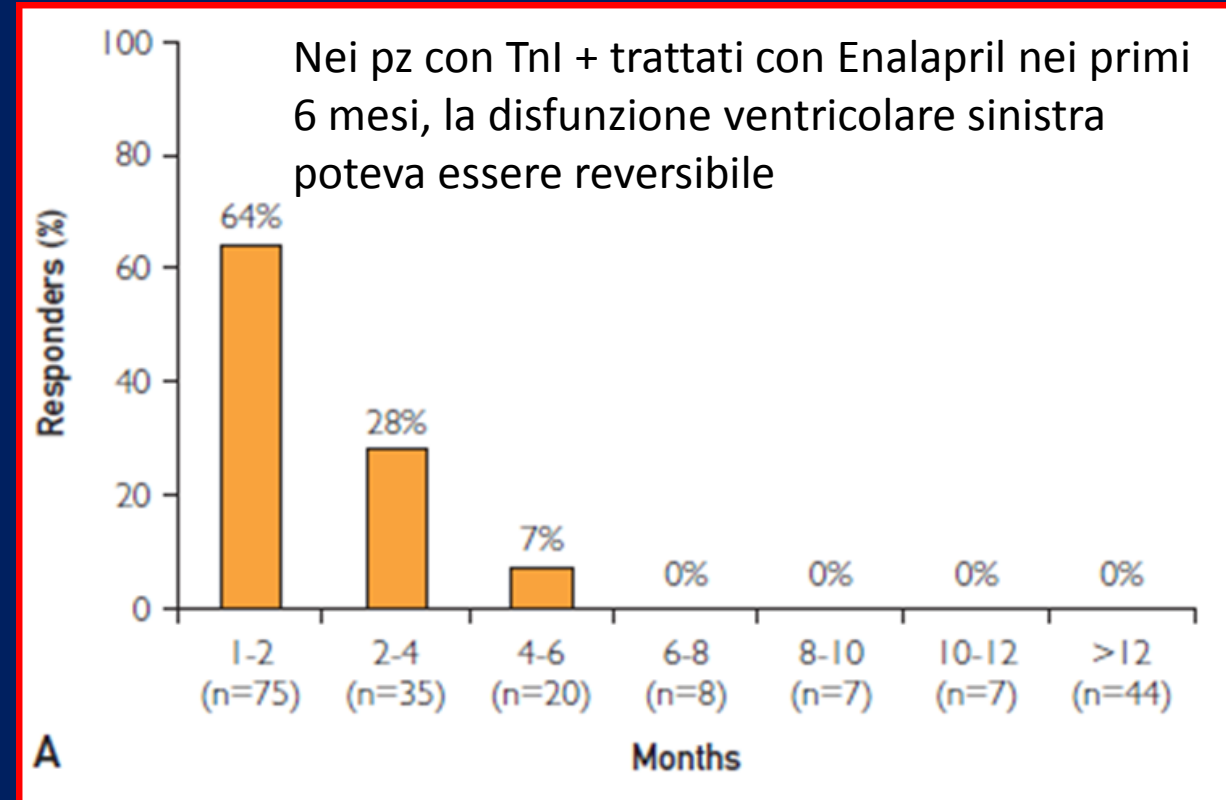
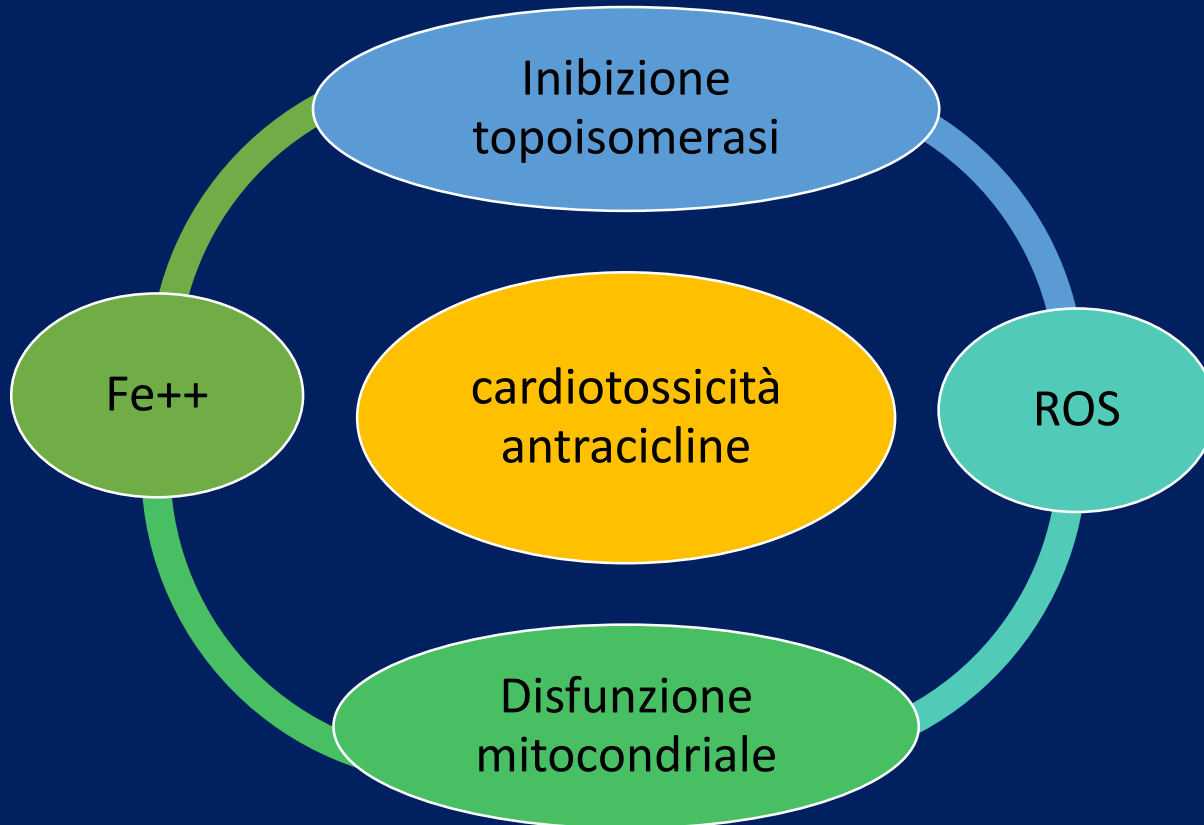
≥1: ALTISSIMO

CONVENZIONALE

LIPOSOMIALE

Cardiotossicità da antracicline

- La diagnosi <6 mesi dall'inizio della chemio e la terapia con ACEi (enalapril, perindopril)/sartano (valsartan) + betabloccante (carvedilolo, metoprololo) può far regredire il danno miocardico
- Metodi: Ecocardiogramma (LVEF, GLS), marcatori (TnI, NT-proBNP)



Anti HER2

- Il 4-27% dei pz trattati con trastuzumab sviluppa ↓LVEF; il rischio è maggiore se il farmaco è associato alle antracicline
- La cardi tossicità da trastuzumab generalmente è reversibile

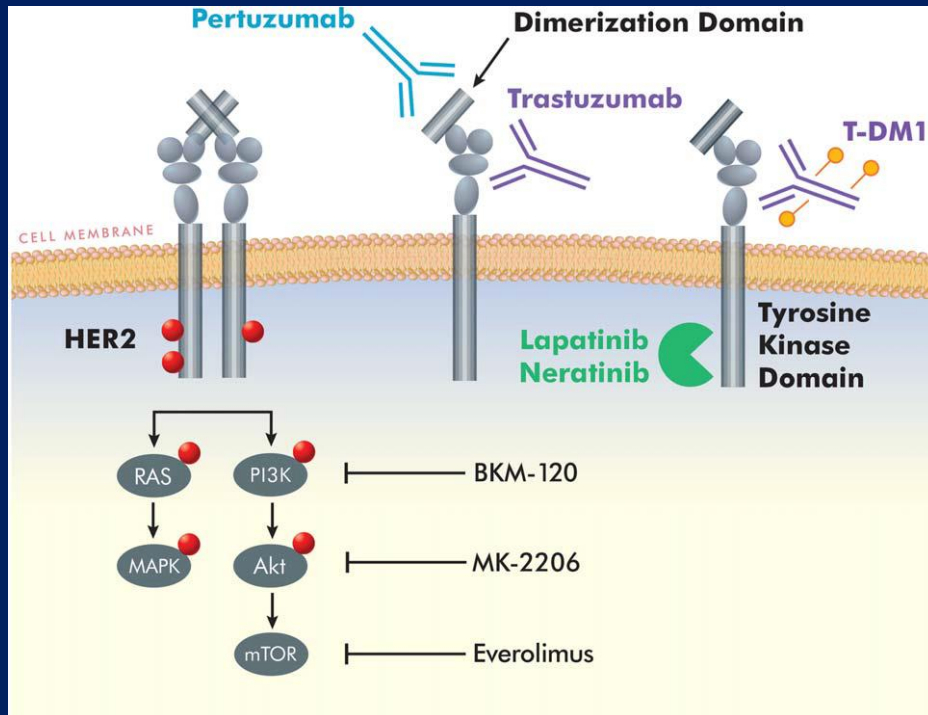
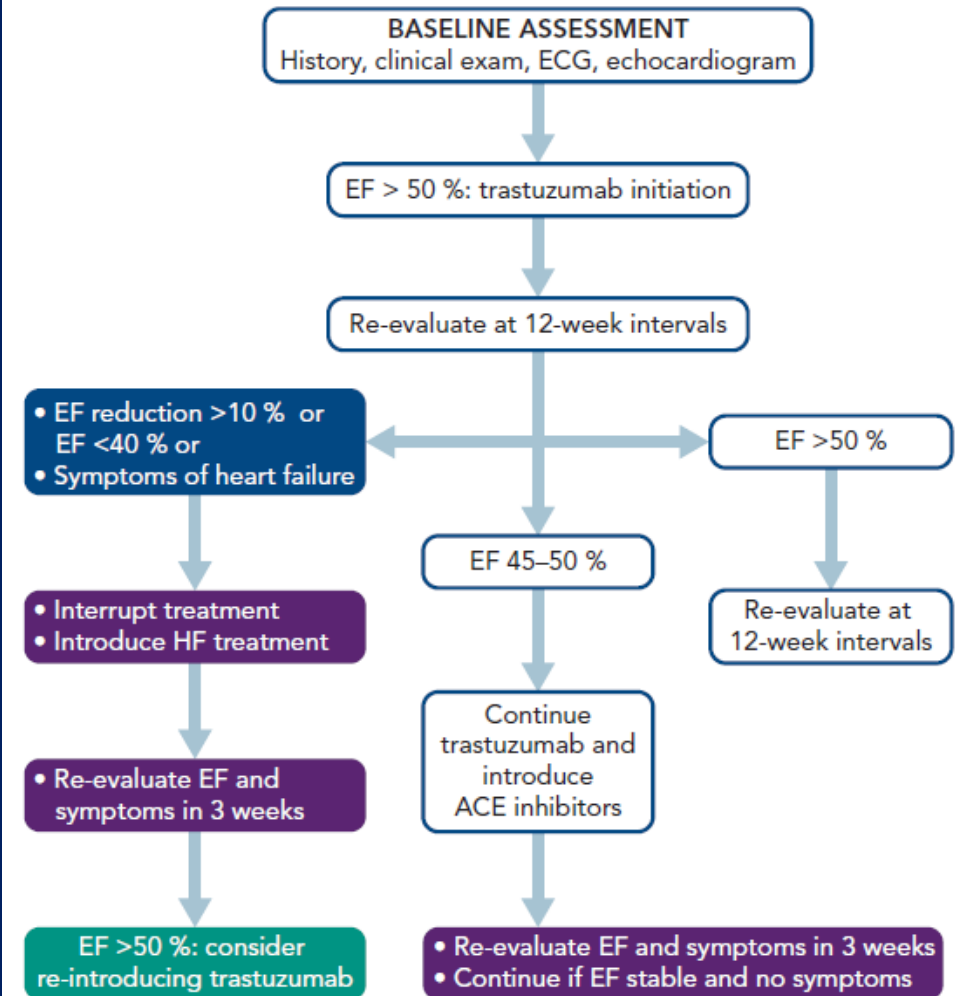


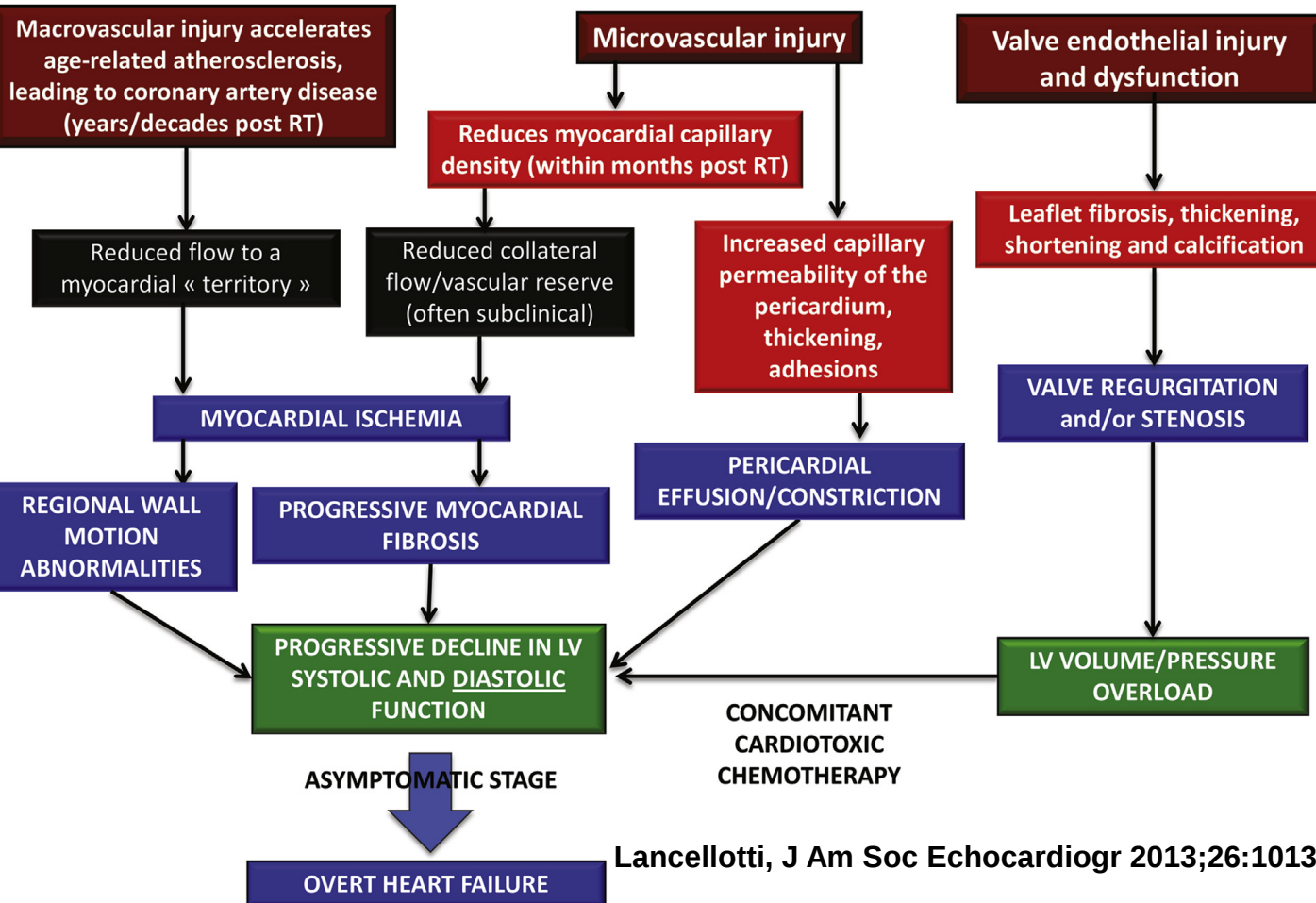
Figure 3: Proposed Follow-up Algorithm for Patients Receiving Trastuzumab



ACE = angiotensin-converting-enzyme; EF = ejection fraction.

Pancardite post attinica

CHEST RADIATION EXPOSURE

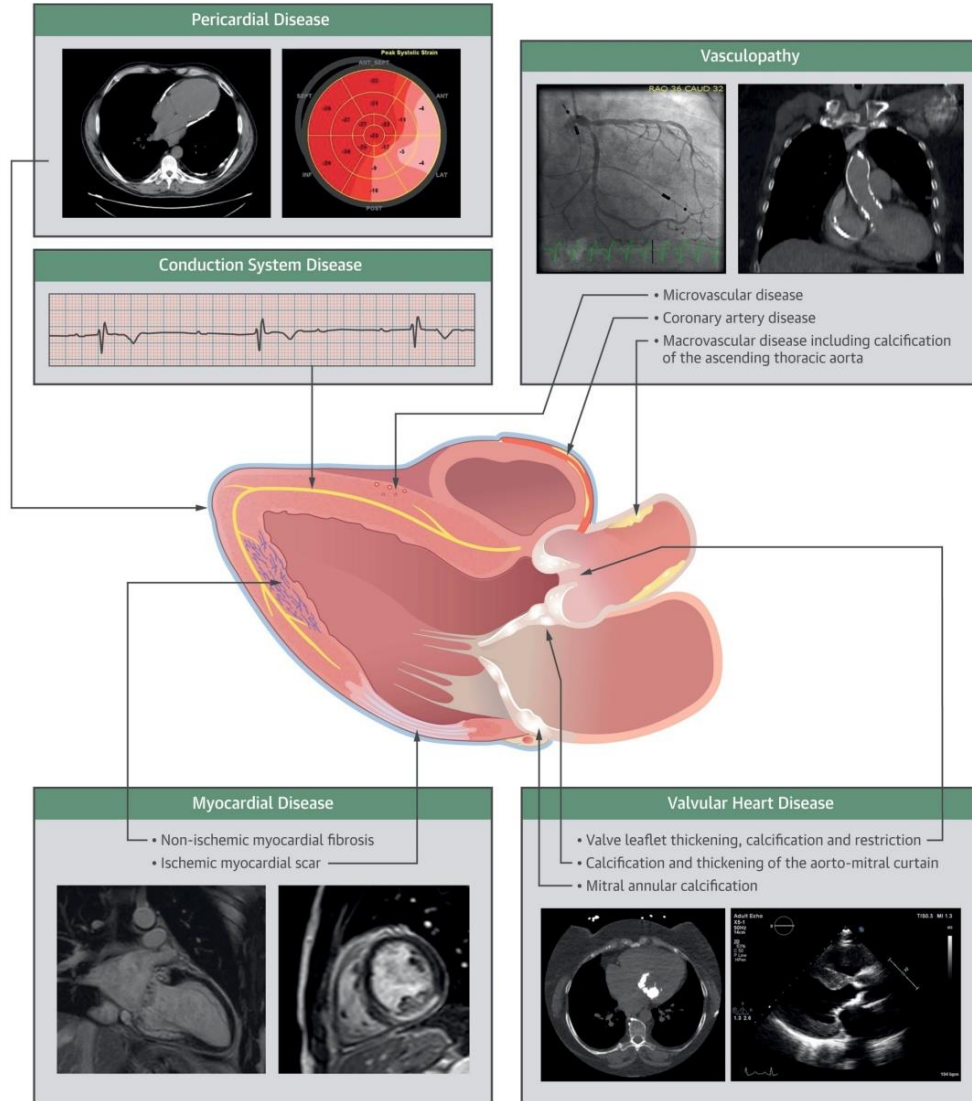


Fattori di rischio

- RT del mediastino /emitorace sin
- Dose complessiva >30 Gy
- Dose >2 Gy/die
- Irradiazione del cuore
- Terapie cardiotossiche concomitanti (ex antracicline)
- Cardiopatia preesistente
- Fattori di rischio cardiovascolare
- Età < 50 anni

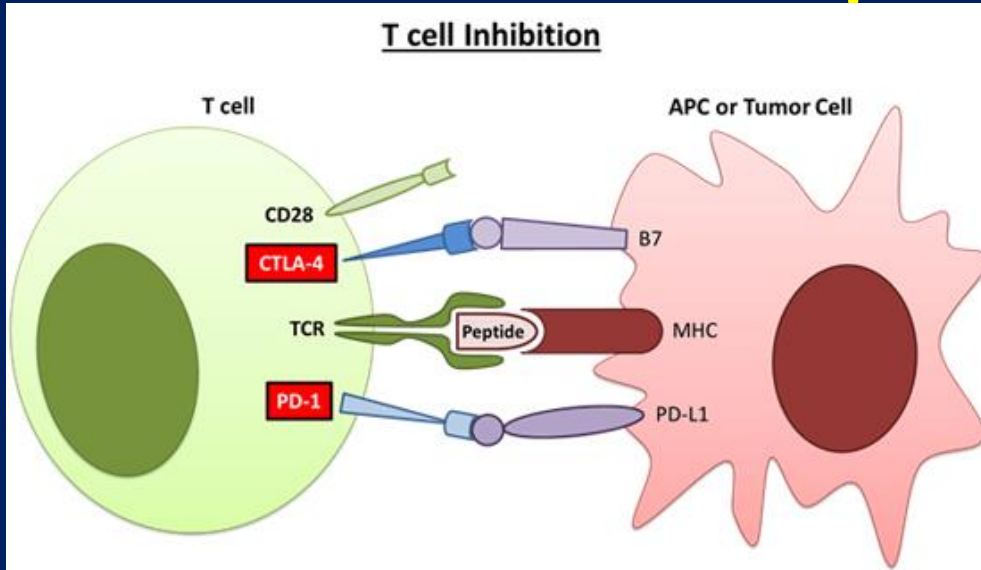
Pancardite post attinica

CENTRAL ILLUSTRATION: Multimodality Imaging Manifestations of Radiation-Associated Cardiac Disease



- Coronaropatia (IVA ostiale)
- Valvulopatia
- Miocardiopatia
- Pericardite costrittiva
- Aritmie (BAV, tachicardia sinusale inappropriata, TVNS)
- Aorta a porcellana
- Aterosclerosi carotidea

L'immunoterapia: i Check Point Inhibitors



- CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated protein 4)

- Ipilimumab **Melanoma**

- PD-1 (programmed cell death protein 1)

- Melanoma**

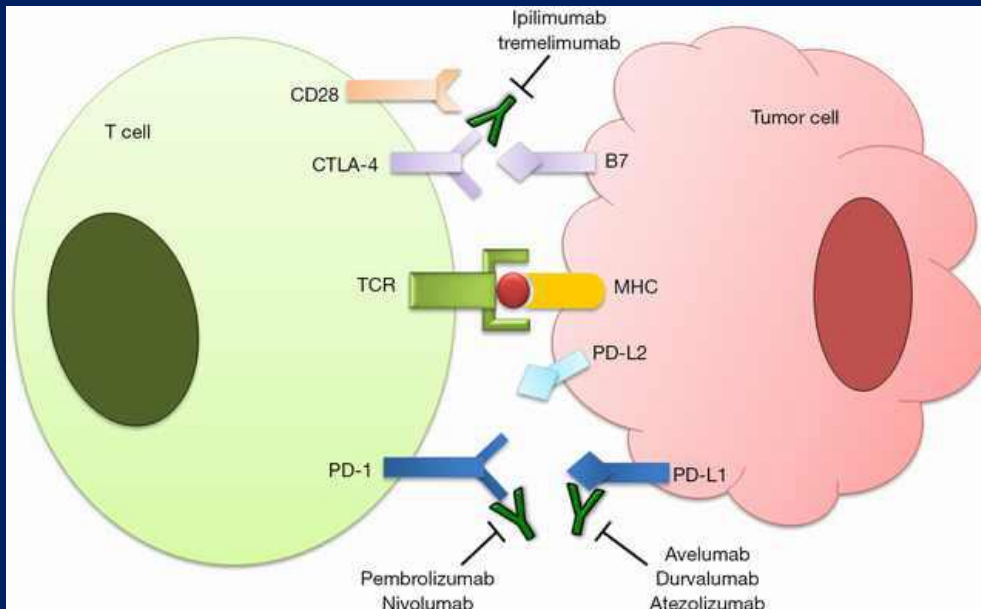
- Nivolumab **Linfoma Hodgkin**

- Pembrolizumab **Ca polmonare non a piccole cellule**
Ca del tratto urinario

- PD-L1 (programmed death ligand 1)

- Atezolizumab

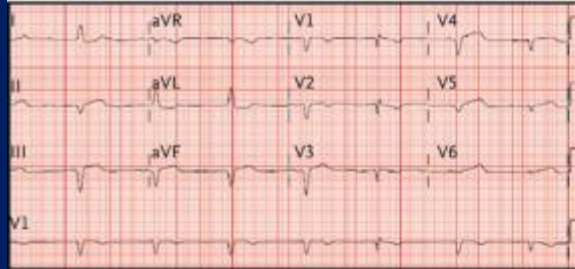
- Ca polmonare**
Ca tratto urinario
Ca mammella



Cardiotossicità da CPI

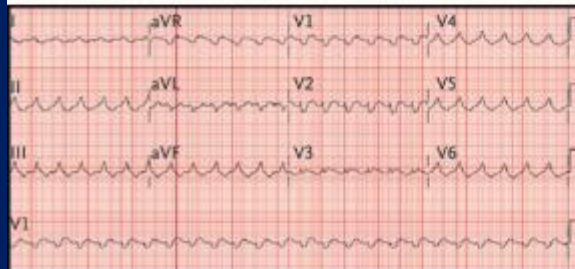
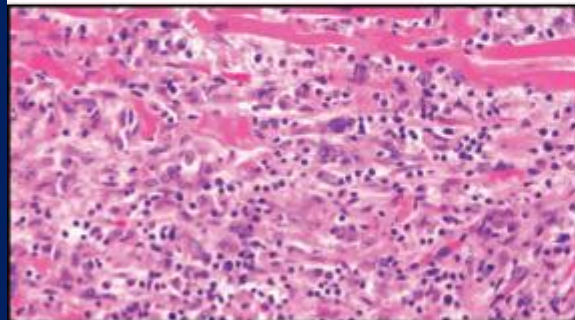
Conduction disease

- Atrioventricular block

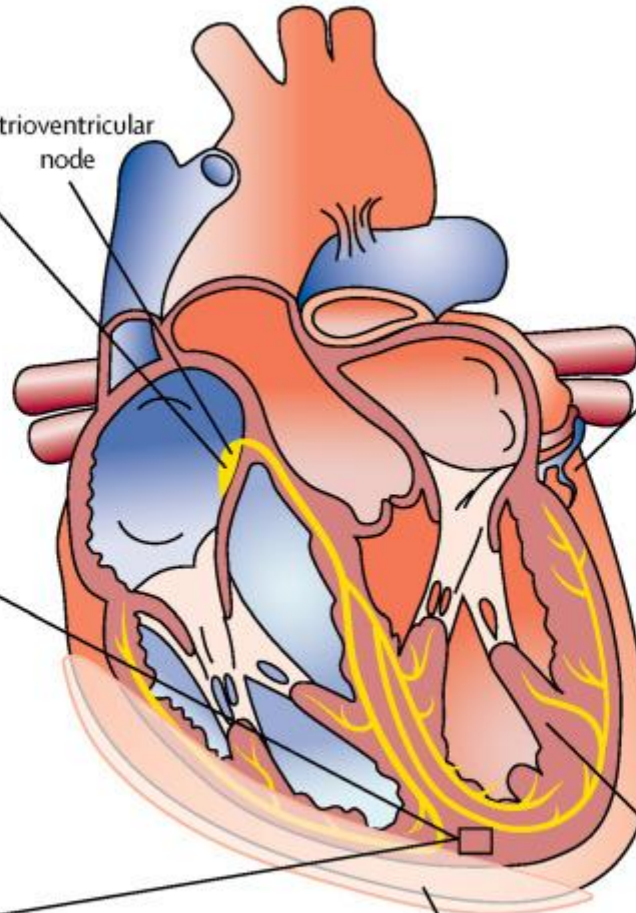


Myocarditis

- Heart failure
- Ventricular arrhythmias



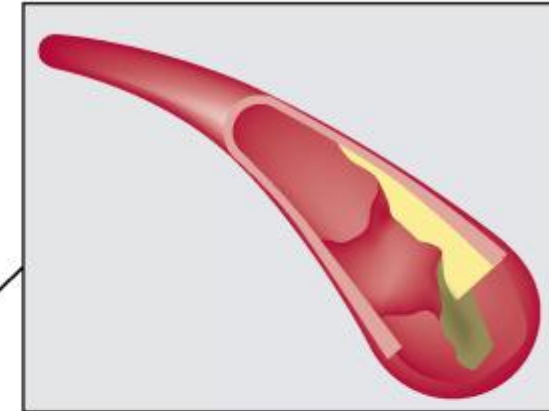
Atrioventricular node



Pericarditis
• Effusion
• Tamponade

Coronary artery disease

- Atherosclerotic plaque rupture
- Acute myocardial infarction
- Coronary vasculitis

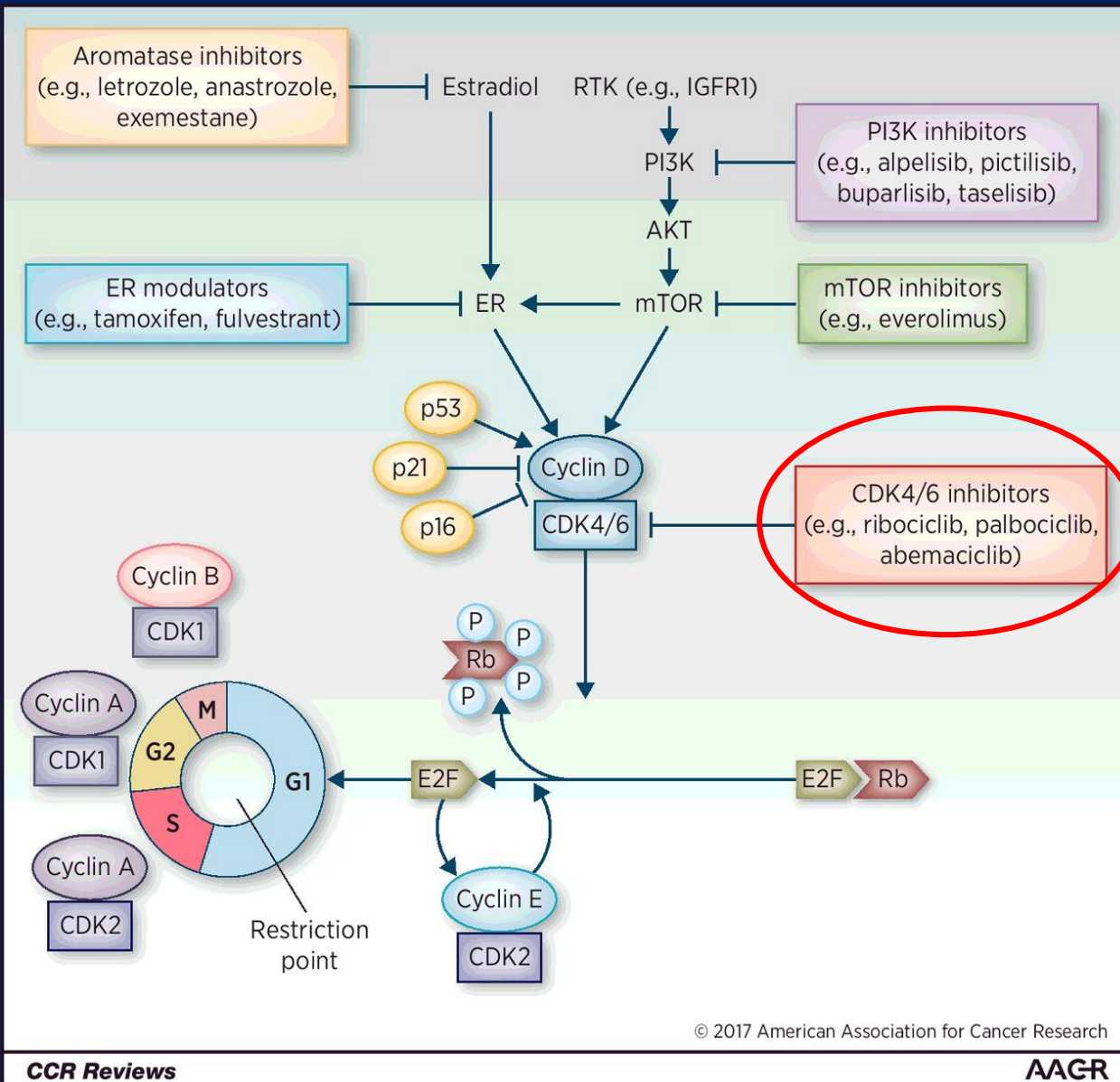


Non-inflammatory left ventricular dysfunction

- Heart failure
- Takotsubo syndrome



MONALEESA: non è la solita terapia endocrina...



I CDK4/6 inibitori sono indicati in associazione alla terapia endocrina per il carcinoma della mammella metastatico HR +, HER2 –

Rispetto alla terapia endocrina, l'associazione ritarda la progressione di malattia

Ribociclib et al.: attenzione al QTc



Gravi cardiopatie e QTc > 450 msec erano criteri di esclusione per i trial del programma MONALEESA

ECG raccomandato al basale e in genere al 1° ± 15° giorno dei cicli

Nel 3-5% dei pazienti QTc > 480 msec o aumento del QTc di > 60 msec rispetto al basale, senza però eventi clinici correlati

Take home messages-1

Se il cancro è anarchia, distruzione, dolore e morte



Take home messages-2

La Medicina è la luce della Ragione e dell'Amore per la vita

