



PROGETTO SPECIALE "CARDIO-ONCOLOGIA" 2013-2015 **AIOM – ANMCO – AICO – ICOS**

Valutazione della cardiotoxicità:
A - come si classifica
B - come si valuta

Laura Massa, Alessandro Colombo, Maria Teresa Sandri, Michela Salvatici, Daniela Cardinale, Donato Mele, Giulia Russo

La cardiotoxicità

- Definizione: evento cardiaco in corso di terapia oncologica o correlato alla terapia oncologica
- Farmaci implicati: prevalentemente antracicline e target therapy
- Vari tipi di tossicità

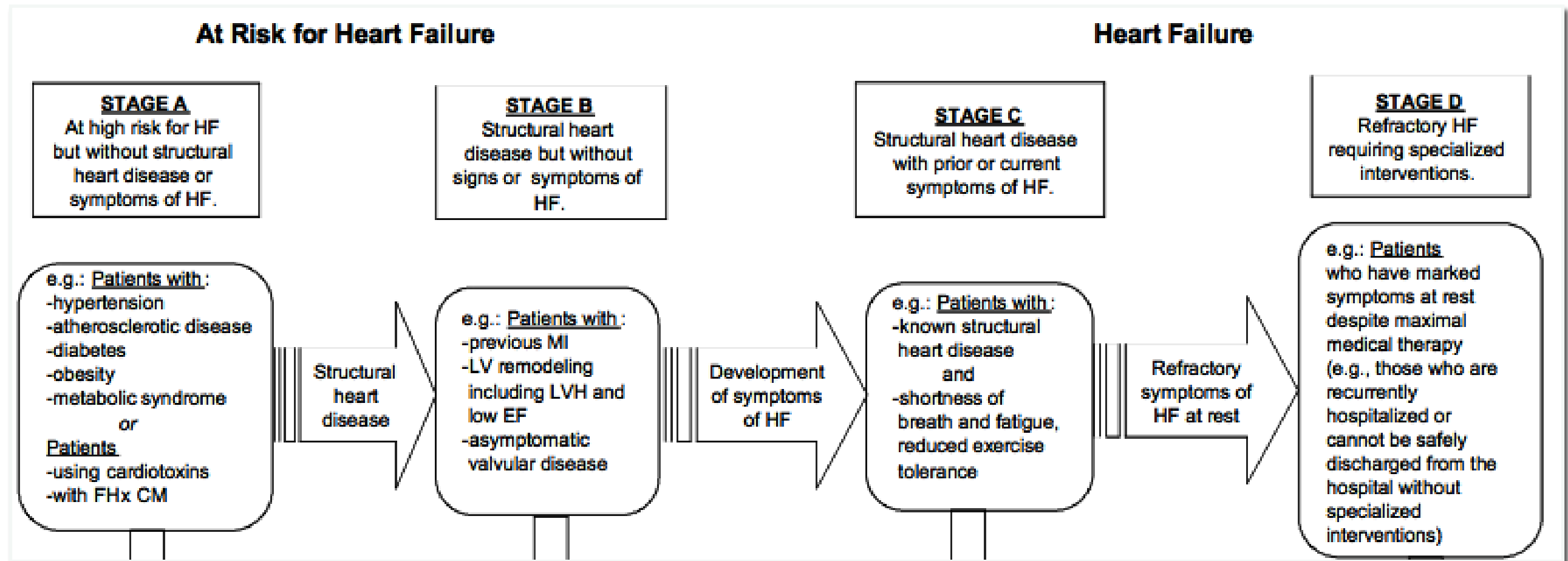
I tipi di tossicità

Characteristics of type I and II cancer therapeutics-related cardiac dysfunction

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

ACE, Angiotensin-converting enzyme.

La classificazione della società americana di cardiologia (AHA)



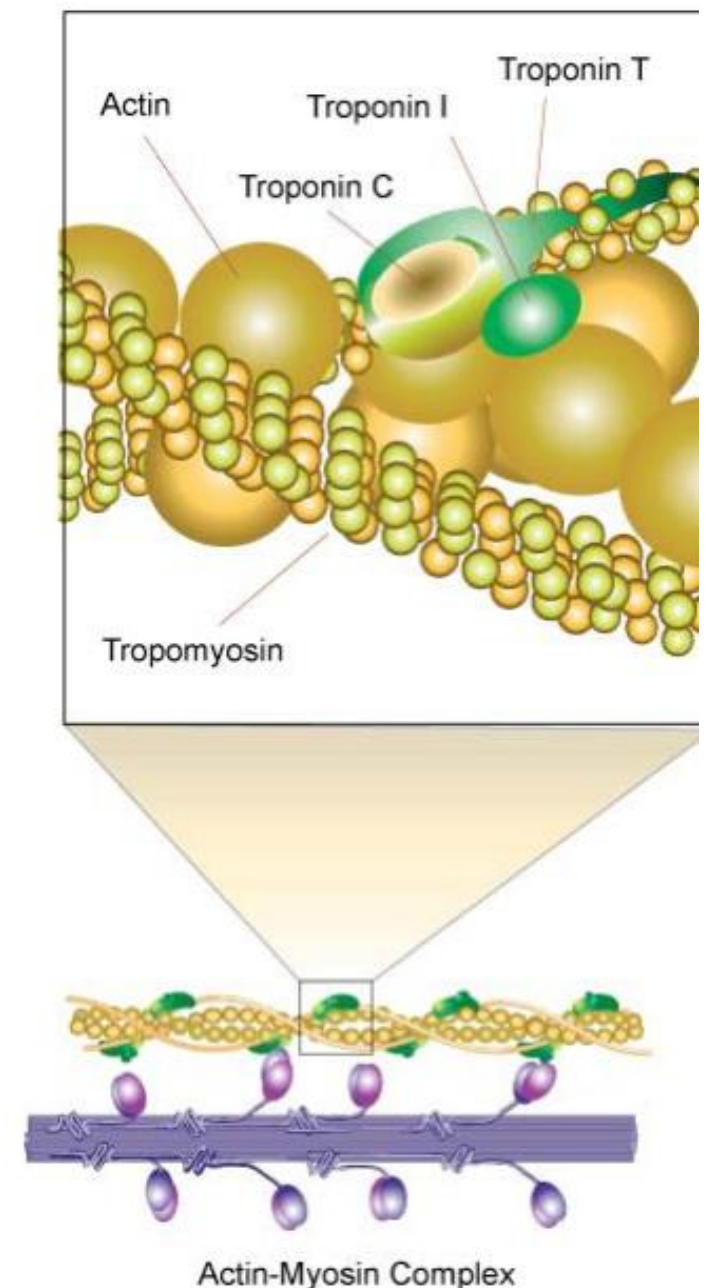
Cardiotossicità secondo CTCAE

CTCAE heart failure		AHA/ACC heart failure stage	NYHA functional class
Grade 1	Asymptomatic (biomarker or imaging evidence of cardiac dysfunction)	B	I
Grade 2	Symptoms with mild to moderate level of exertion	C	II
Grade 3	Severe symptoms at rest or minimal activity		III-IV
Grade 4	Life threatening	D	IV
Grade 5	Death		

CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events, *AHA* American Heart Association, *ACC* American College of Cardiology, *NYHA* New York Heart Association

I biomarcatori: la troponina

- La troponina come biomarcatore di danno da antracicline
- La troponina è un complesso proteico composto da tre subunità distinte (TpI, C e T) che partecipano alla formazione del filamento sottile del muscolo striato



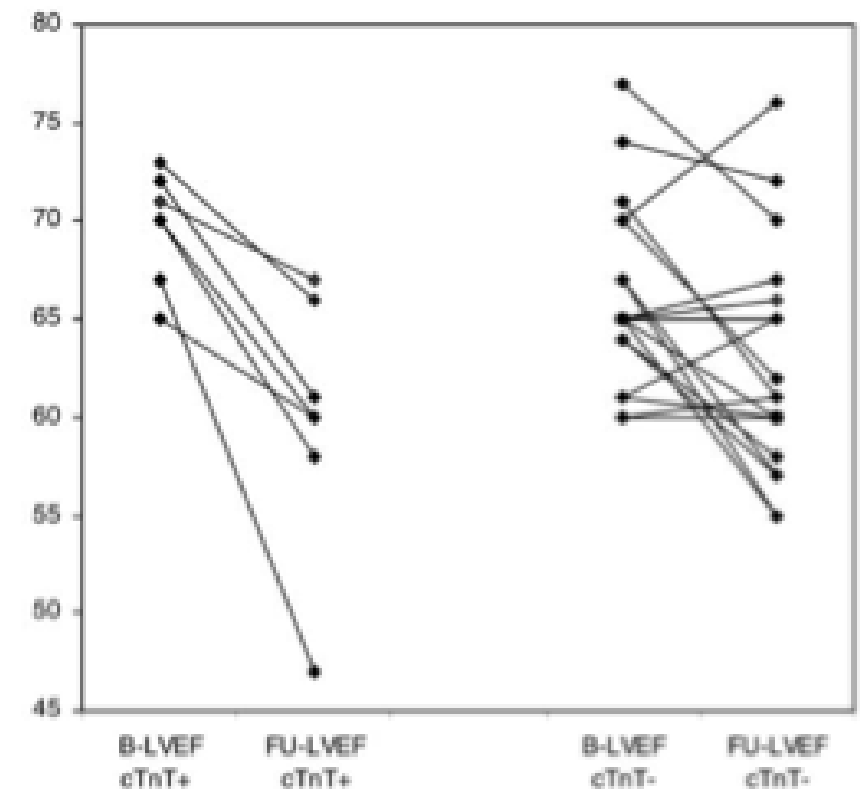
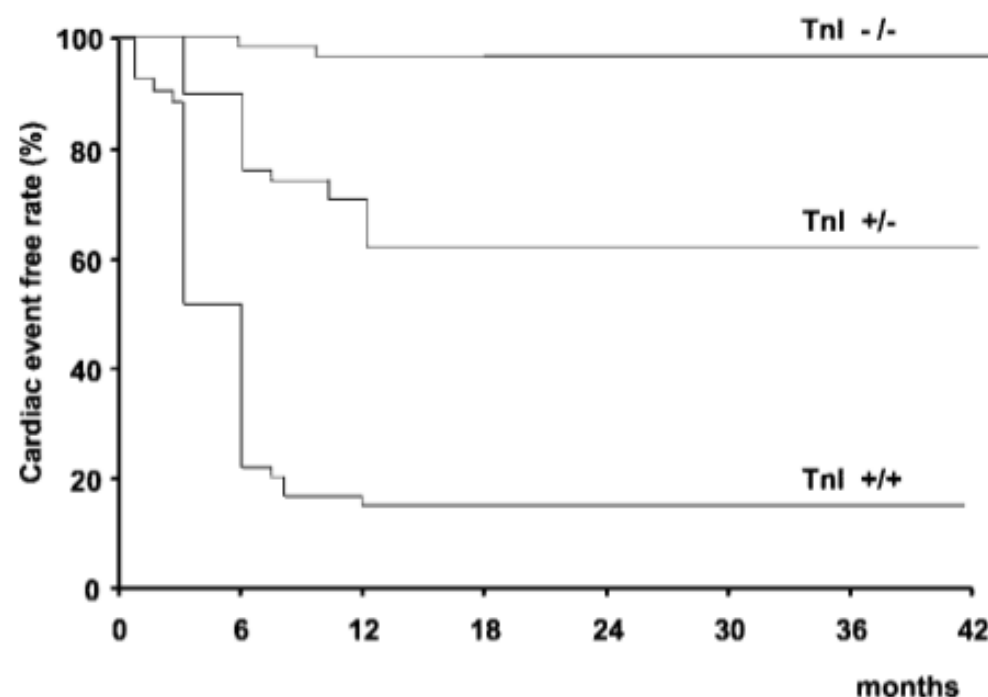
Gli studi sulla Troponina I

78 pazienti con malattia ematologica

142 cicli contenenti antracicline

Dosaggio della cTpT ($> 0,03$) ed ecocardiografia

FE ↓ nel 10% dei pazienti con TpT + vs 2% TpT - (p: 0,017)



703 pazienti oncologici (tumori ad con HDC)

Misurazione della Tpl subito dopo chemioterapia (early) e dopo 1 mese (late)

Identificazione di tre gruppi di pazienti (negativi con la Tpl sia early che late; positivi early e negativi late; positivi in entrambi i controlli)

Follow-up clinico fino a 42 mesi

Maggiori eventi e declino della FE nei pazienti con Tpl+/, che però al basale erano pazienti sottoposti a AC precedentemente

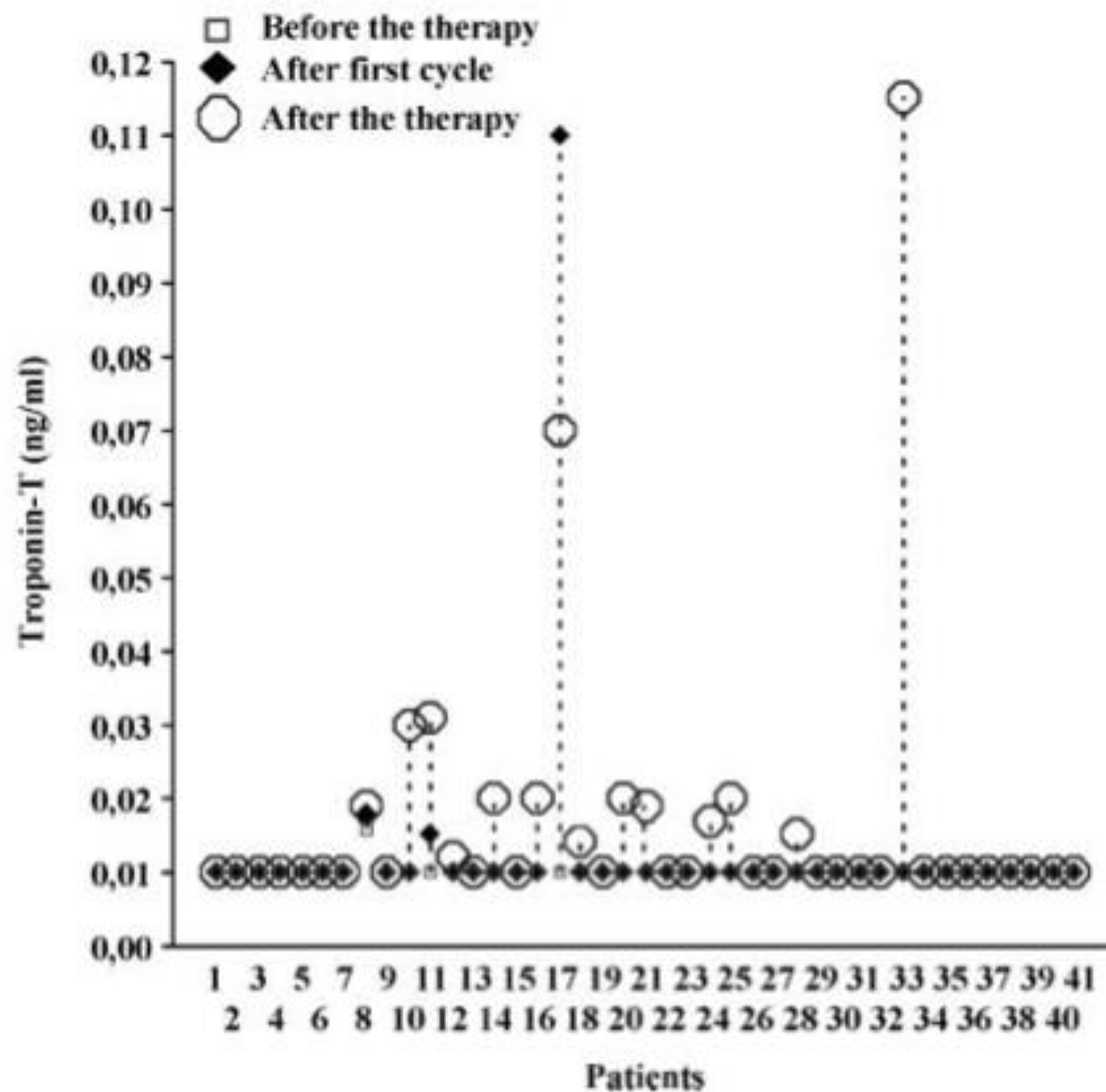
Troponina I e parametri ecocardiografici

Variable	Cardiotoxicity		p Value (Prediction of Cardiotoxicity)
	No (n = 34)	Yes (n = 9)	
Change in the LVEF at 3 months (%)	1.2 ± 9	5.6 ± 8	0.19
Change in longitudinal strain at 3 months (%)	3 ± 10	15 ± 8	0.01
Change in radial strain at 3 months (%)	2 ± 23	22 ± 22	0.02
Change in NT-proBNP at 3 months (%)	46 ± 240	56 ± 190	0.91
Elevation hsTnI at 3 months	6 (18%)	6 (67%)	0.006

Sawaya H. Am J Cardiol 2011;107:1375

43 donne affette da tumore alla mammella
chemiotratte con antracicline e poi trastuzumab
Valutazione multiparametrica a tempo 0-3-6 mesi

Troponina T



41 pazienti oncologici (vari tumori) sottoposti a terapia con antracicline
dosaggio di TpT al basale, dopo primo ciclo di chemioterapia e dopo l'intero trattamento
La TpT tende ad essere maggiormente elevata a fine trattamento

quindi...

- Numerosi studi clinici dimostrano che l'aumento della Troponina (sia I che T) indica la presenza di un danno miocardico con un rischio aumentato di possibile disfunzione ventricolare sinistra
- Nella pratica clinica però, il loro utilizzo non è molto sviluppato, ciò è dovuto al costo-efficacia della metodica, alla necessità di prelievi multipli, alla mancanza di studi di coorte multipli
- però sicuramente è una metodica promettente

BNP e NT-proBNP

- Strumento utile nella diagnosi e per la gestione del trattamento del paziente con scompenso cardiaco cronico
- Nei vari studi vengono utilizzati sia BNP che NT-proBNP
- Risultati contrastanti degli studi clinici: sicuramente il suo aumento correla con la presenza di disfunzione ventricolare sinistra. Al contrario cambiamenti in 'livelli' non sembrano correlare con modifiche della frazione di eiezione del VS.

Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration

Abstract

Background Cardiotoxicity leading to congestive heart failure is a complication of the anthracyclines. Biochemical methods to diagnose and monitor cardiac function after anthracycline administration would be most useful. We examined the diagnostic role of B-type natriuretic peptide (BNP), a potent biochemical marker of left ventricular dysfunction, in patients administered anthracyclines.

Methods Twenty-seven consecutive patients receiving anthracyclines were investigated by serial measurements of BNP levels and other cardiac neurohormones (A-type natriuretic peptide, renin, aldosterone, angiotensin II, norepinephrine, and epinephrine) and myocardial markers (creatinine kinase-MB and myosin light chain). Echocardiography was done to assess systolic (ejection fraction) and diastolic (mitral inflow A/E ratio) functions.

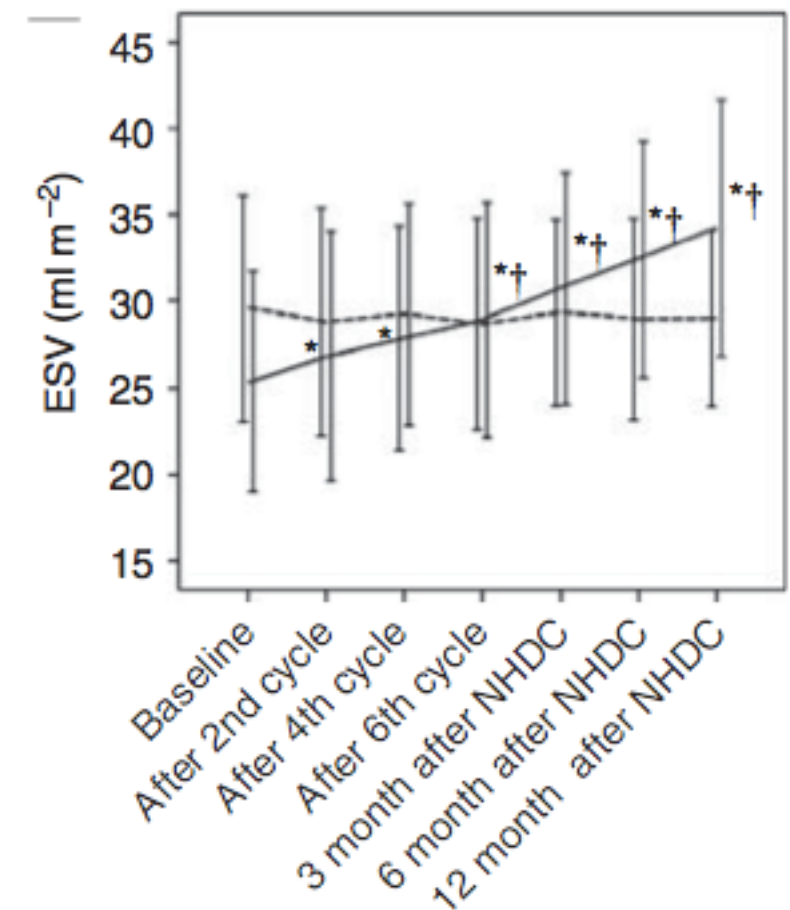
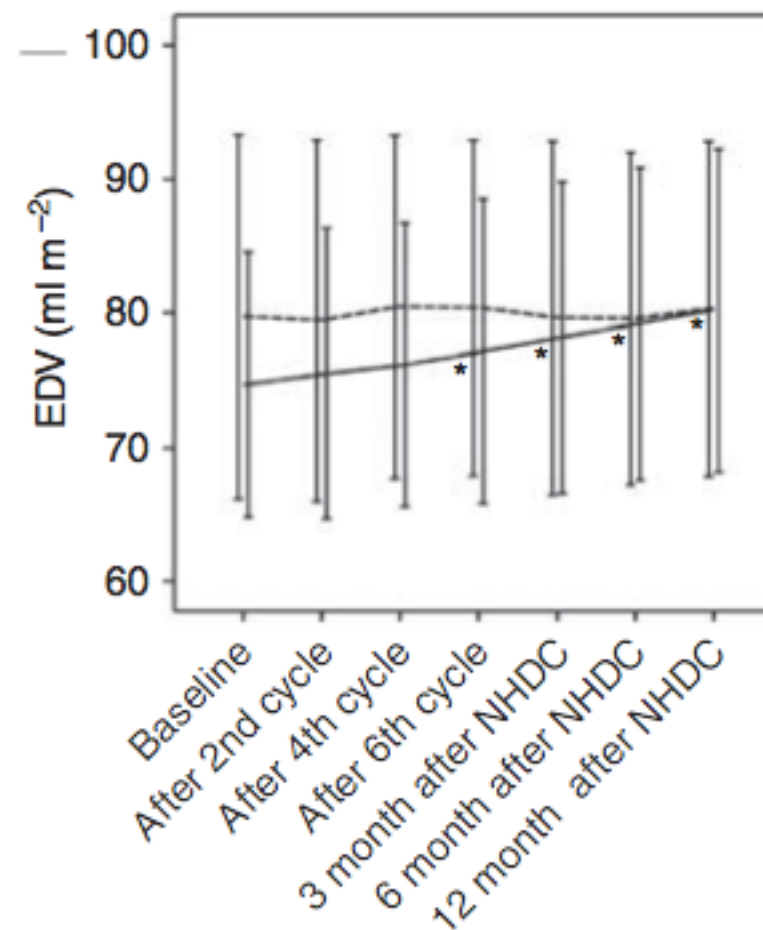
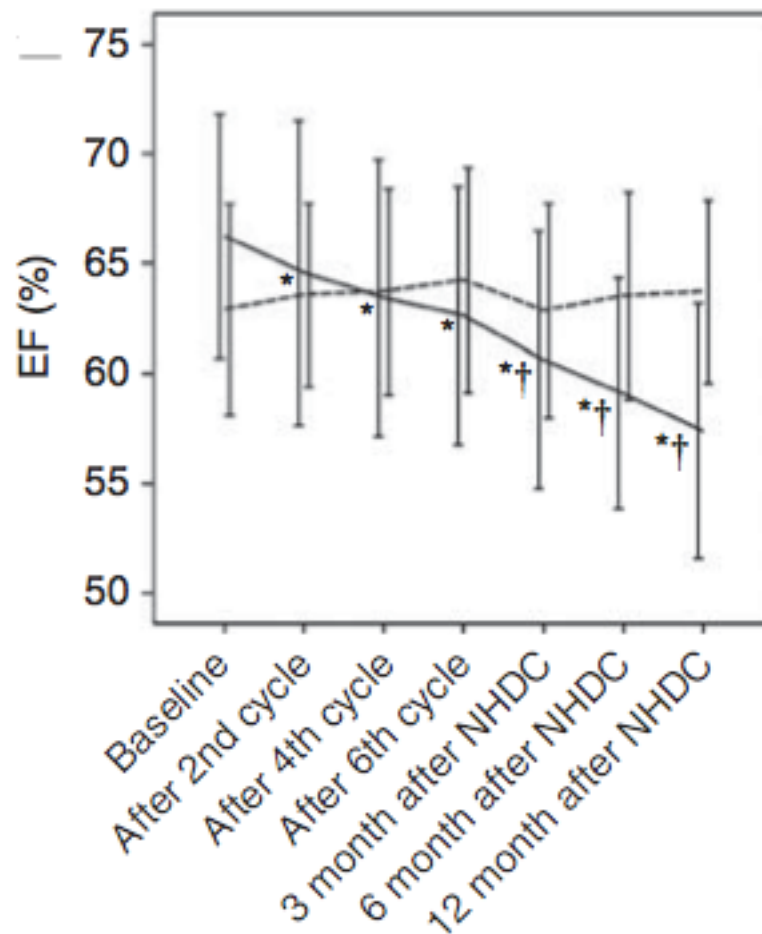
Results Of the examined cardiac biochemical markers, BNP levels alone showed marked elevations to abnormal levels after anthracycline administration. Most patients showed transient increases (peak at 3 to 7 days). Patients with persistent elevations showed a poor prognosis. A/E ratio also correlated with increases in BNP levels in selected patients, which may suggest that raised BNP levels are reflective of induced diastolic dysfunction.

Conclusions Our studies suggest the possible use of BNP levels to assess the cardiac state after anthracycline administration. BNP levels most likely reflect cardiac tolerance to the cardiotoxic agent. Serial BNP profiles also suggest persistent elevations to be associated with potentially decompensatory states in contrast to tolerable transient increases. Diagnosis of degree of cardiac tolerance by response to drug administration may be analogous to use of stress testing (exercise) to help define underlying left ventricular dysfunction. (Am Heart J 1998;136:362-3.)

NT-proBNP nel predire la disfunzione VS dopo antracicline

- 71 pazienti
- antracicline non ad alto dosaggio
- controllo NT-proBNP e TpI prima e 24 pre dopo CT e 1 3,6, 12 mesi
- NT-proBNP più sensibile, se rimane elevato nel predire disfunzione VS

Romano, Br Canc J 2011



Ecocardiografia

- L'ecocardiografia rimane la metodica più utilizzata nel valutare la presenza di disfunzione VS nei pazienti che si sottopongono a farmaci cardiotossici o a radiazione
- La frazione di eiezione rimane tutt'oggi la misura da eseguire per valutare la cardiotossicità
- Tuttavia: è operatore dipendente, è finestra dipendente.... in un termine non è una misura 'oggettiva'

La frazione di eiezione

- E' la percentuale di volume di sangue che il ventricolo sinistro pompa ad ogni battito cardiaco rispetto al volume telediastolico
- si calcola con il metodo di Simpson, paragonando il ventricolo sinistro ad una figura ellissoidale.

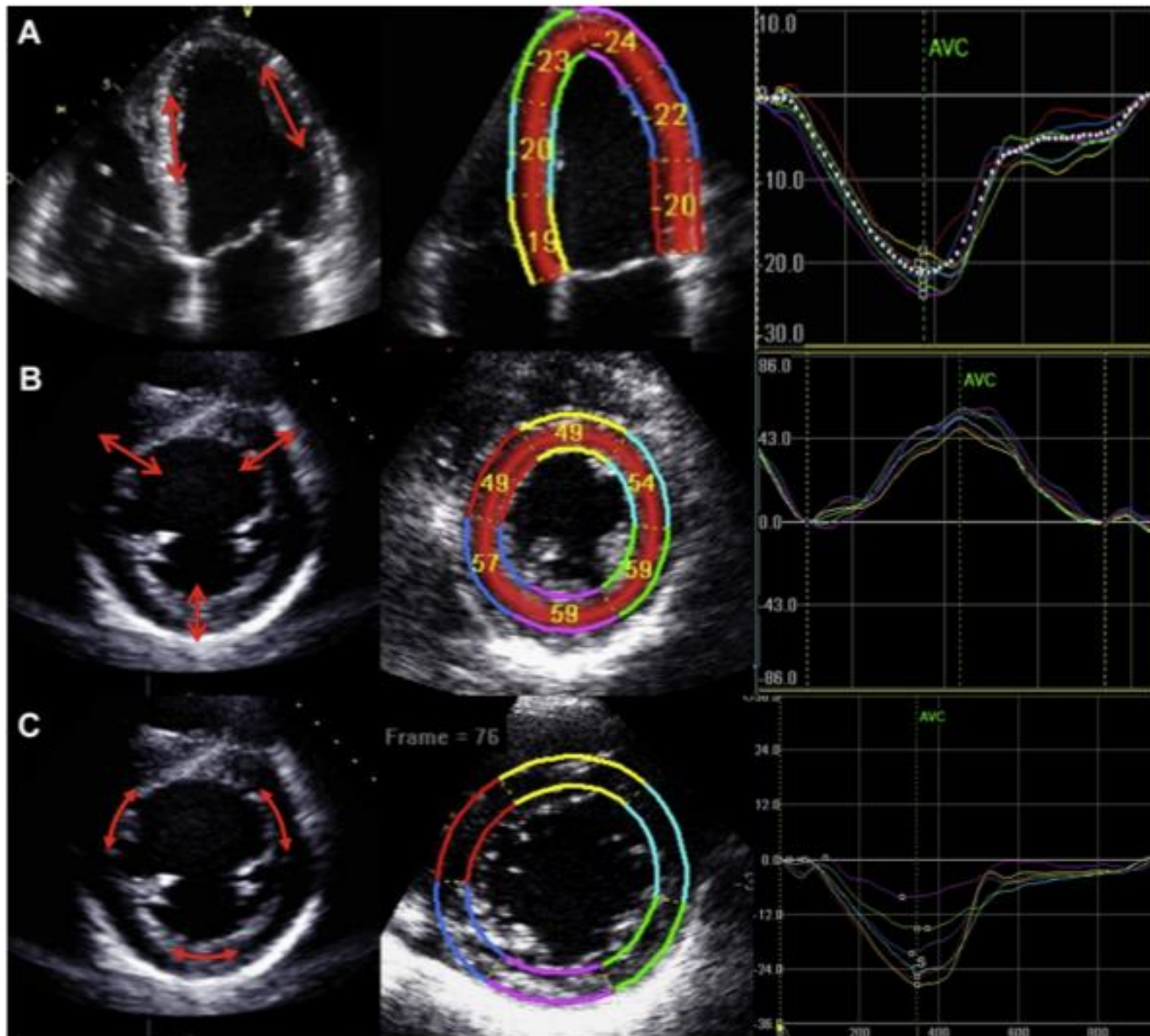
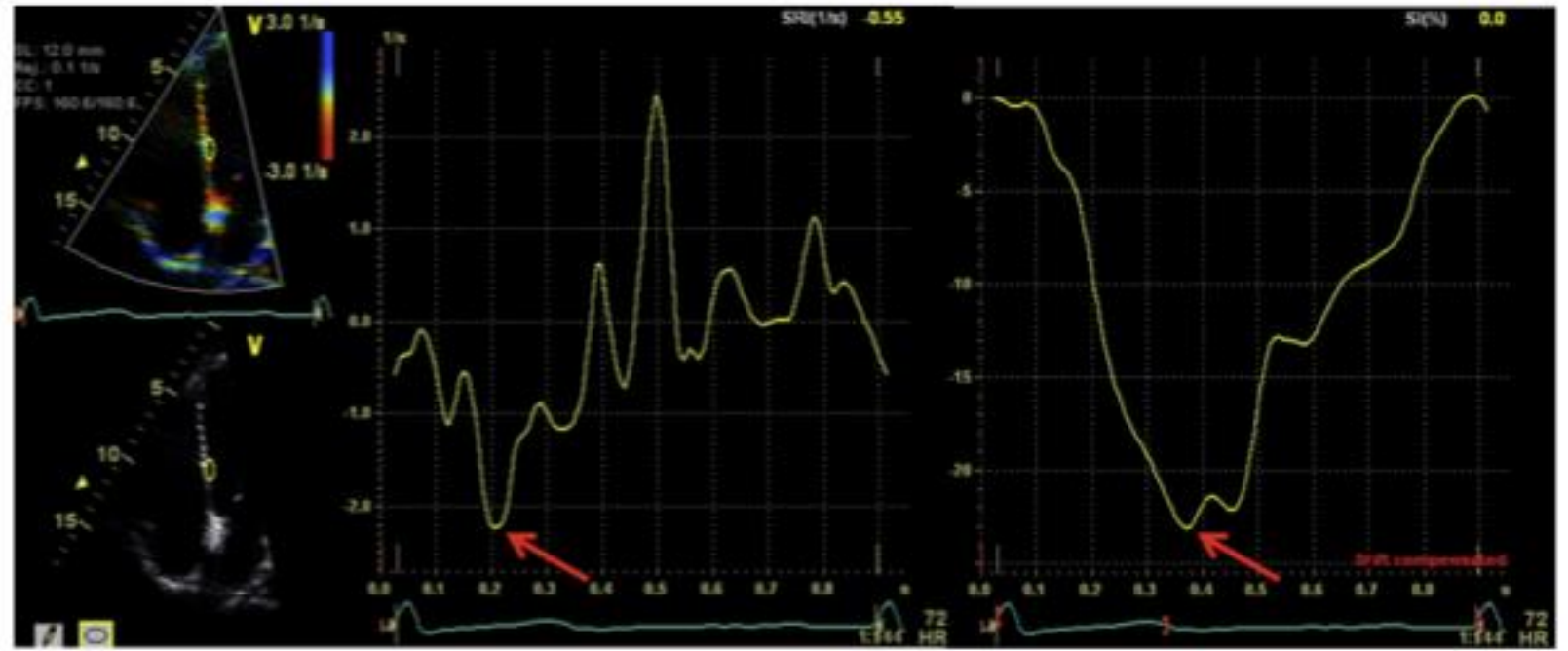
Strain rate e global longitudinal strain

- Lo strain è un indice che rappresenta la deformazione totale del miocardio, durante un ciclo cardiaco e rappresenta la percentuale della sua lunghezza iniziale
- Lo strain rate rappresenta la velocità di deformazione (s^{-1}) e si può misurare nelle direzioni longitudinali, radiali e circonferenziali
- valori di normalità (dipendenti ancora dall'ecografo utilizzato)

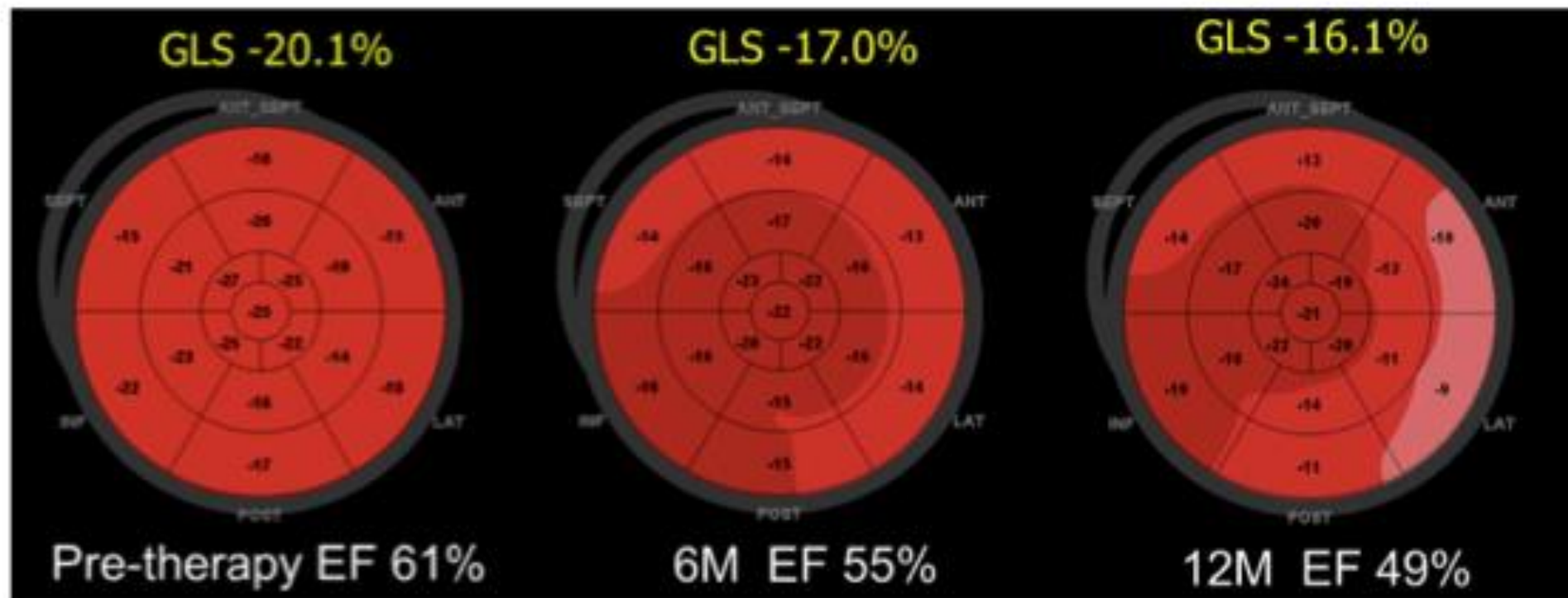
– Values of strain and systolic strain rate (S and SRs) with standard deviation (SD).

	Strain %	Longitudinal SRs s^{-1}	Circumferential Strain %	Circumferential SRs s^{-1}	Radial Strain	Radial SRs s^{-1}
GE ⁴⁰	-18.6 ± 5.1		-22.9 ± 4.4		54.6 ± 12.6	
VVI ³⁶	-17.3 ± 2.5	-1.0 ± 0.1	-21.9 ± 4.0	1.3 ± 0.3	44.8 ± 21.7	2.3 ± 0.7
TOMTEC ³⁸ (30FPS)	-16.1 ± 4.9		-22.3 ± 7.4		30.4 ± 13.5	
Toshiba ⁴¹	-19.9 ± 2.4		-30.5 ± 3.8		51.4 ± 8.0	
Philips ⁴¹	-18.9 ± 2.5		-22.2 ± 3.2		36.3 ± 8.2	

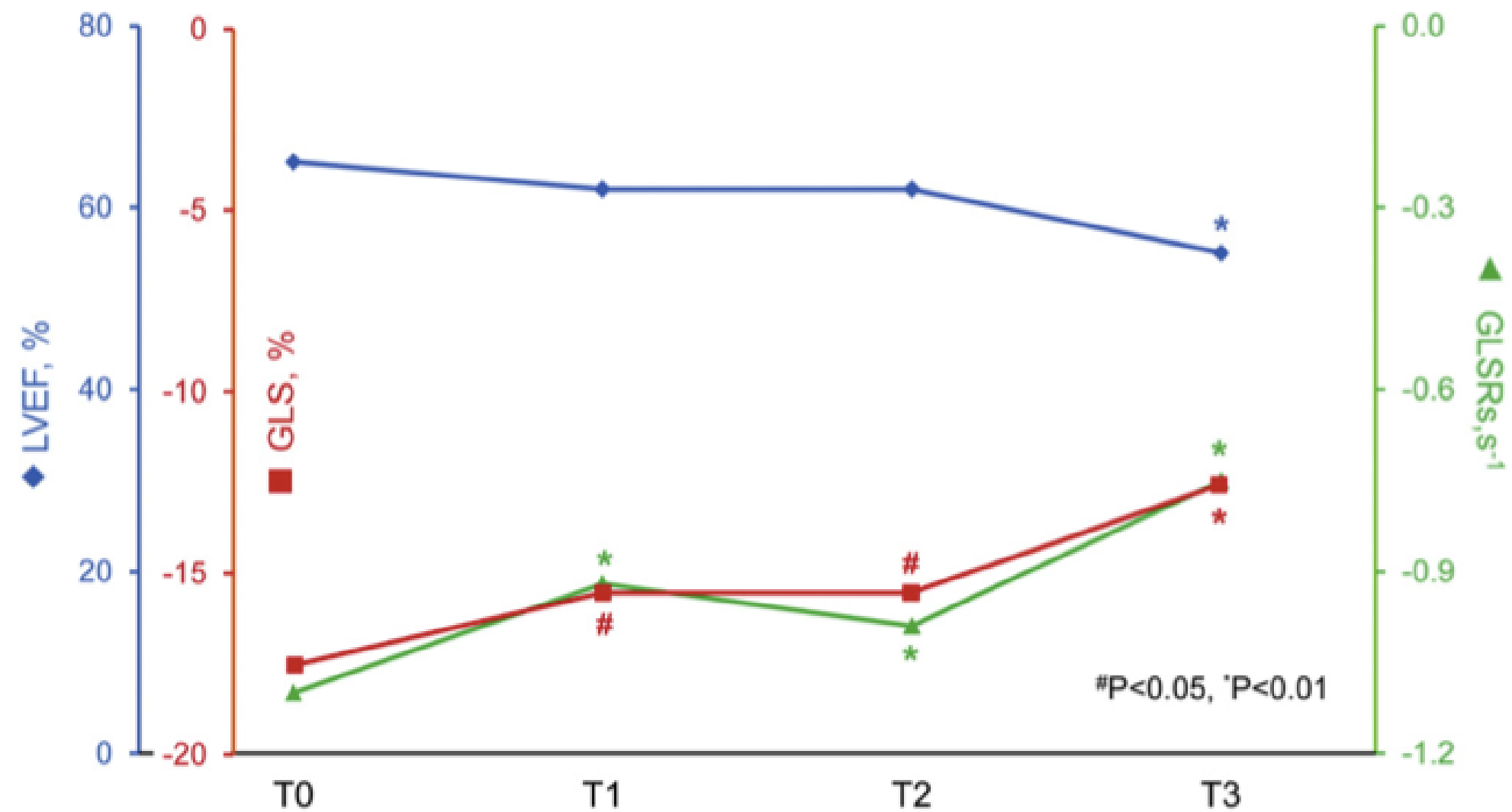
Abbreviation: SRs: systolic strain rate.



Gli studi clinici su strain rate



Confronto FE e GLS



Protocollo operativo

- Ecocardiografia da eseguirsi prima di una terapia contenente antracicline e dopo il ciclo completo
- Se il regime oncologico contiene anche terapia con trastuzumab l'ecocardiografia va eseguita ogni 3 cicli se la funzione sistolica è normale