



**I PERCORSI APPROPRIATI
ASSISTENZIALI E TERAPEUTICI
IN PREVENZIONE SECONDARIA**

**Approccio al paziente
ad alto rischio cardiovascolare**

Approccio al paziente in cardio-oncologia e cardio-ematologia

Il punto di vista dell'oncologo

Dott. Mauro Minelli
Direttore UOC Oncologia Medica

CARDIOTOXICITY DEFINITION

The most commonly used definition in clinical practice and clinical trials is*:

- ◆ LVEF decrease >10% to below 50%, with or without symptoms of CHF

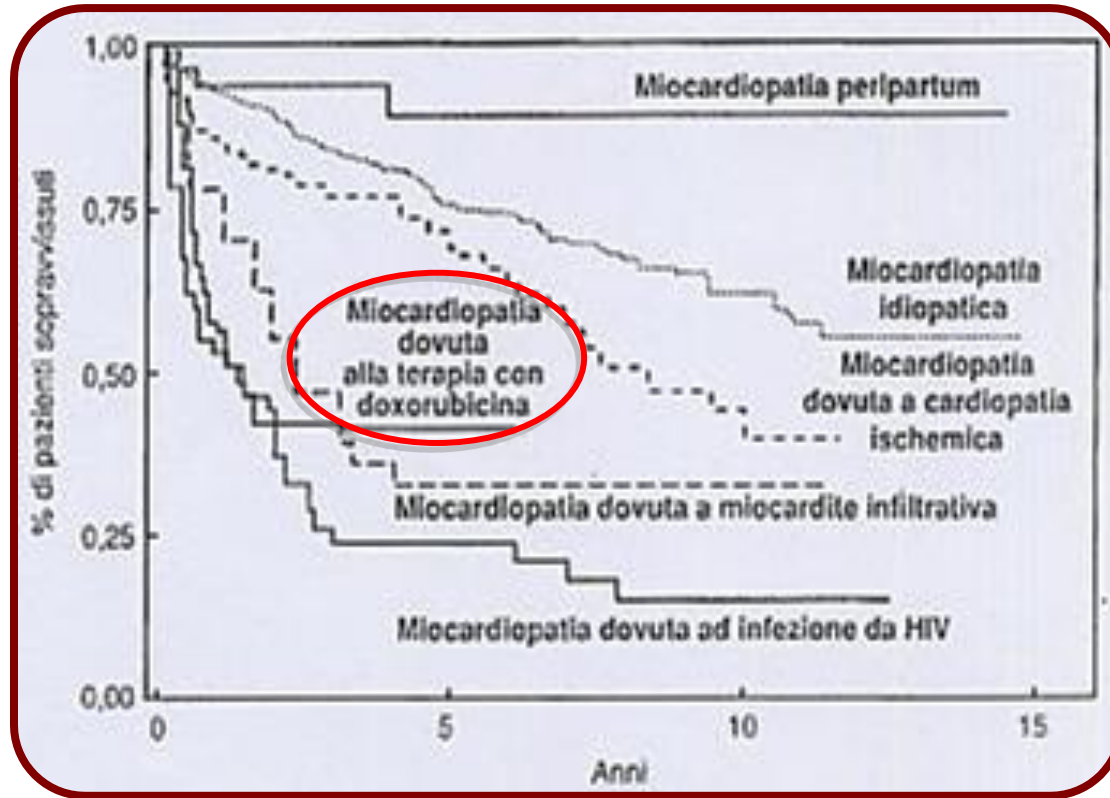
*Definition used by the European Society of Cardiology (ESC)

Farmaci antitumorali e Cardiotossicità (CTX)

- L'U.S. National Cancer Institute stima in almeno 15.5 milioni i sopravvissuti al cancro nel 2016 (20.3 milioni nel 2026)
- A fronte della forte riduzione di mortalità per cancro, la CTX relativa ai trattamenti oncologici è, a sua volta, causa di morbidità e mortalità CV nei pazienti sopravvissuti

**In una US survey su sopravvissuti al cancro seguiti per 7 aa il 33% è morto
di malattie cardiache
e il 51% di cancro**

Mortalità per cardiomiopatia da antitumorali



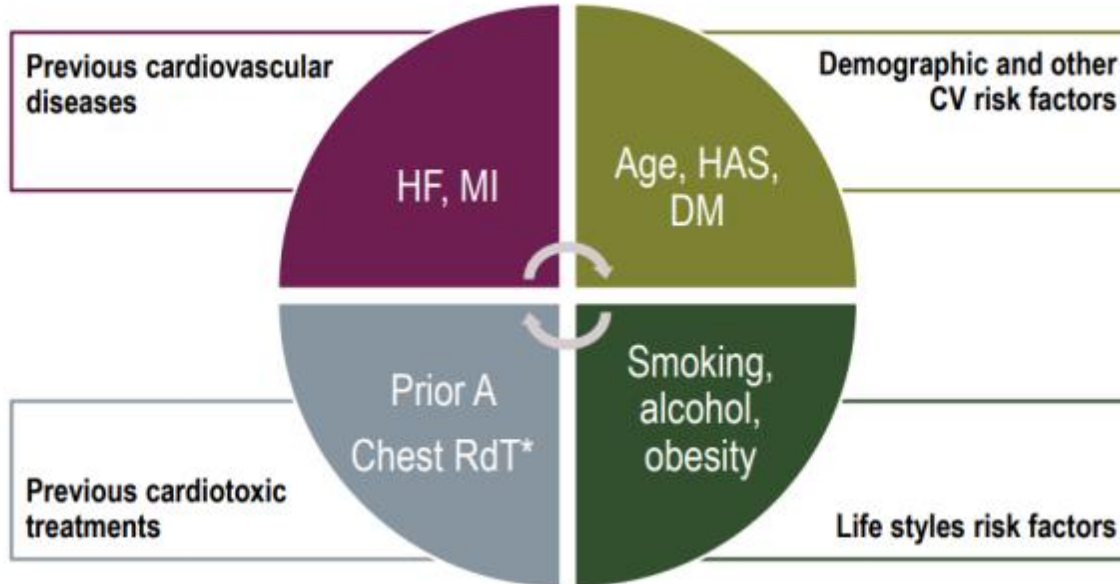
CARDIOVASCULAR ADVERSE EVENTS OF ANTICANCER AGENTS

- Myocardial dysfunction, heart failure and myocarditis
- Coronary artery disease
- QT prolongation
- Systemic hypertension
- Thrombotic disease
- Arrhythmias
- Myocardial infarction
- Valvular disease

Stratificazione del rischio

- **Valutazione anamnestica e clinica**
 - Età e sesso
 - Patologie ed eventi CV precoci (IM, stroke, morte improvvisa) nei familiari di 1°
 - Obesità addominale
 - Precedenti terapie onco-ematologiche con riconosciuta CTX
 - Patologie CV o cerebrovascolari in atto

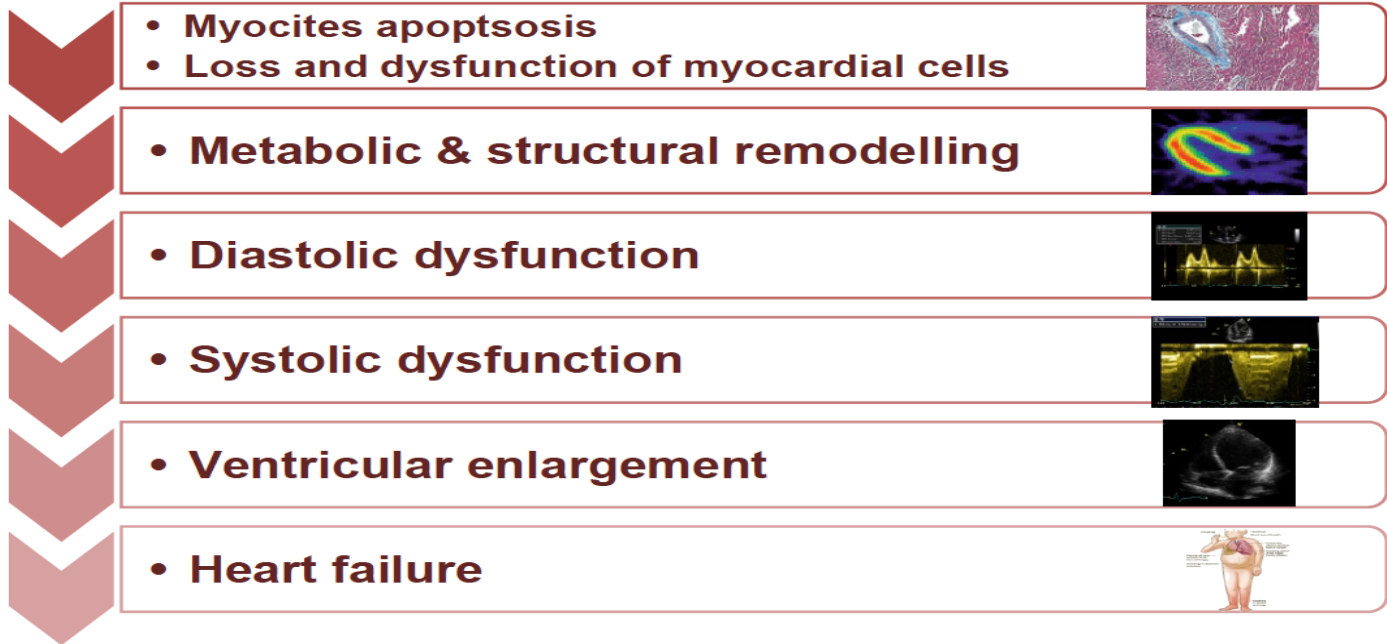
BASELINE RISKS FOR CARDIOTOXICITY



CTX da terapia oncologica

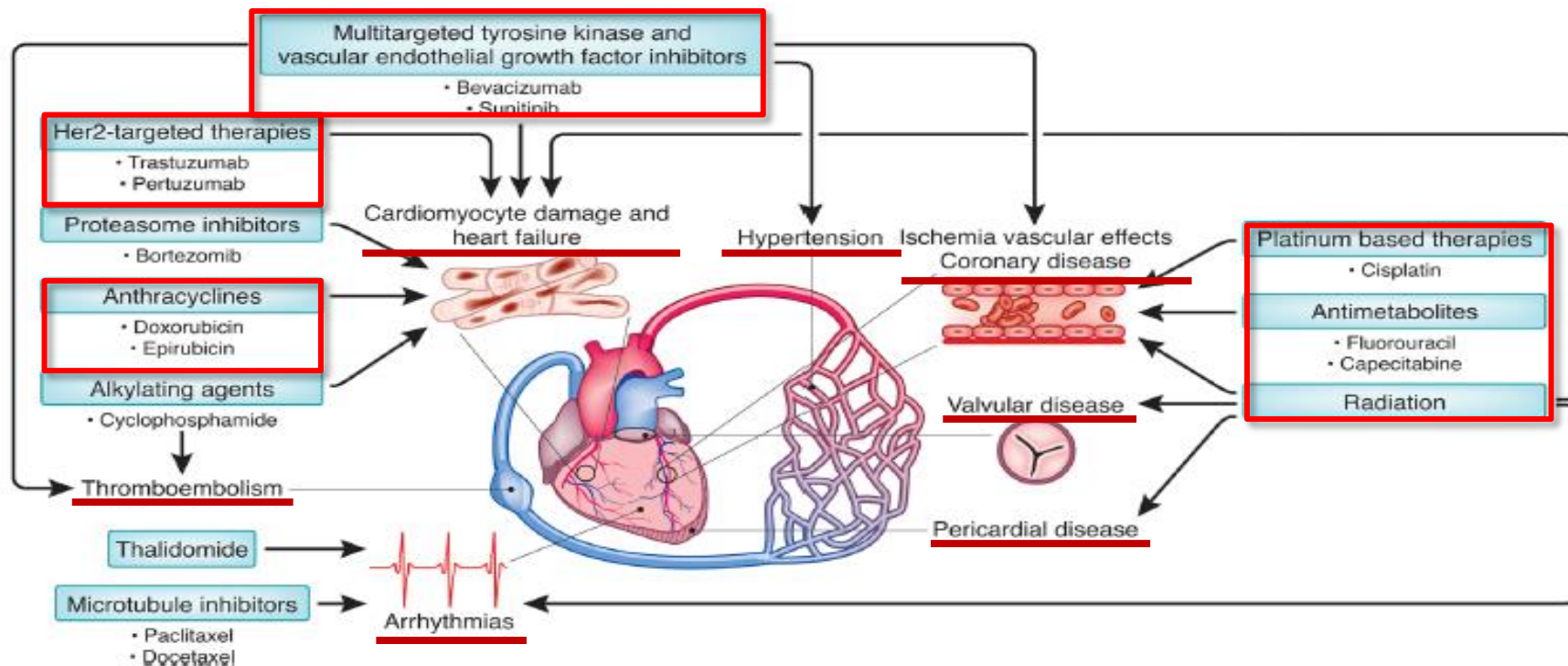
Disfunzione miocardica secondaria alla terapia oncologica

Heart failure continuum



CTX da terapia oncologica

Meccanismi



CTX da terapia oncologica

Rischio di disfunzione VS / Scompenso cardiaco

	Incidence	Use	Course
Anthracyclines (doxorubicin)	3-26%	+++	Acute <1% (reversible) Early progress (1yr) 2% Late (>1yr) 2-5%
Alkylating (cyclophosphamide)	7-28%	+++	Acute myopericarditis
Monoclonal TKI (trastuzumab)	2-20%	++	2-7% monotherapy, 2-13% with paclitaxel, <u>to 27% with anthr/cyclo</u>
Small molecule TKI (sunitinib)	3-19%	+++	3-27 weeks
Proteasome inh (bortezomib)	2-5%	++	
Antimetabolites (clofarabine)	27%	+	
Antimicrotubule (docetaxel)	2-13%	++	

Cardiotossicità da terapia oncologica

Rischio di disfunzione VS / Scompenso cardiaco

Chemotherapy agents	Incidence (%)
Anthracyclines (dose dependent)	
Doxorubicin (Adriamycin) 400 mg/m ² 550 mg/m ² 700 mg/m ²	3-5 7-26 18-48
Idarubicin (>90 mg/m ²)	5-18
Epirubicin (>900 mg/m ²)	0.9-11.4
Mitoxantrone >120 mg/m ²	2.6
Liposomal anthracyclines (>900 mg/m ²)	2
Alkylating agents	
Cyclophosphamide	7-28
Ifosfamide <10 g/m ² 12.5-16 g/m ²	0.5 17
Antimetabolites	
Clofarabine	27
Antimicrotubule agents	
Docetaxel	2.3-13
Paclitaxel	<1

Chemotherapy agents	Incidence (%)
Monoclonal antibodies	
Trastuzumab	1.7-20.1 ^{26a}
Bevacizumab	1.6-4 ^{14b}
Pertuzumab	0.7-1.2
Small molecule tyrosine kinase inhibitors	
Sunitinib	2.7-19
Pazopanib	7-11
Sorafenib	4-8
Dasatinib	2-4
Imatinib mesylate	0.2-2.7
Lapatinib	0.2-1.5
Nilotinib	1
Proteasome inhibitors	
Carfilzomib	11-25
Bortezomib	2-5
Miscellaneous	
Everolimus	<1
Temsirolimus	<1

Monitoraggio della cardi tossicità

ESC Position Paper on cancer treatment and CV toxicity

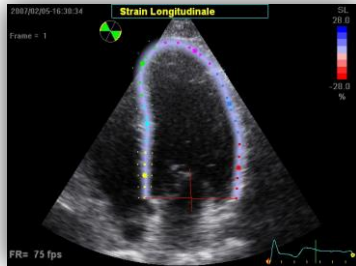
Technique	Currently available diagnostic criteria	Advantages	Major limitations
<ul style="list-style-type: none"> → Echocardiography: → - 3D-based LVEF - 2D Simpson's LVEF - GLS 	<ul style="list-style-type: none"> • LVEF: >10 percentage points decrease to a value below the LLN suggests cardiotoxicity. • GLS: >15% relative percentage reduction from baseline may suggest risk of cardiotoxicity. 	<ul style="list-style-type: none"> • Wide availability. • Lack of radiation. • Assessment of haemodynamics and other cardiac structures. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inter-observer variability. • Image quality. • GLS: inter-vendor variability, technical requirements.
<ul style="list-style-type: none"> → Nuclear cardiac imaging (MUGA) 	<ul style="list-style-type: none"> • >10 percentage points decrease in LVEF with a value <50% identifies patients with cardiotoxicity. 	<ul style="list-style-type: none"> • Reproducibility. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cumulative radiation exposure. • Limited structural and functional information on other cardiac structures.
<ul style="list-style-type: none"> → Cardiac magnetic resonance 	<ul style="list-style-type: none"> • Typically used if other techniques are non-diagnostic or to confirm the presence of LV dysfunction if LVEF is borderlines. 	<ul style="list-style-type: none"> • Accuracy, reproducibility. • Detection of diffuse myocardial fibrosis using T1/T2 mapping and ECVF evaluation. 	<ul style="list-style-type: none"> • Limited availability. • Patient's adaptation (claustrophobia, breath hold, long acquisition times).
<ul style="list-style-type: none"> → Cardiac biomarkers: → - Troponin I - High-sensitivity Troponin I - BNP - NT-proBNP 	<ul style="list-style-type: none"> • A rise identifies patients receiving anthracyclines who may benefit from ACE-Is. • Routine role of BNP and NT-proBNP in surveillance of high-risk patient needs further investigation. 	<ul style="list-style-type: none"> • Accuracy, reproducibility. • Wide availability. • High-sensitivity. 	<ul style="list-style-type: none"> • Insufficient evidence to establish the significance of subtle rises. • Variations with different assays. • Role for routine surveillance not clearly established.

CTX da terapia oncologica

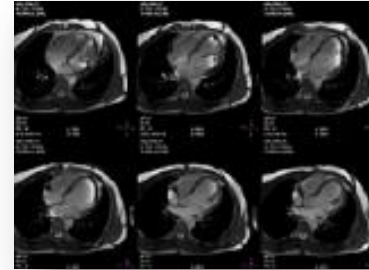
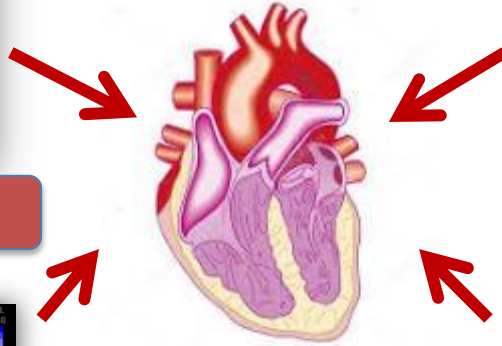
Metodiche di Imaging per il monitoraggio della disfunzione VS



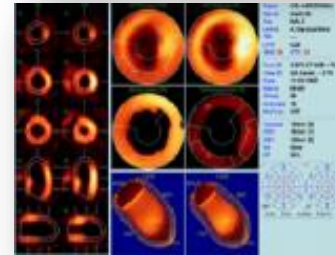
Ejection fraction 2D/3D



GLS



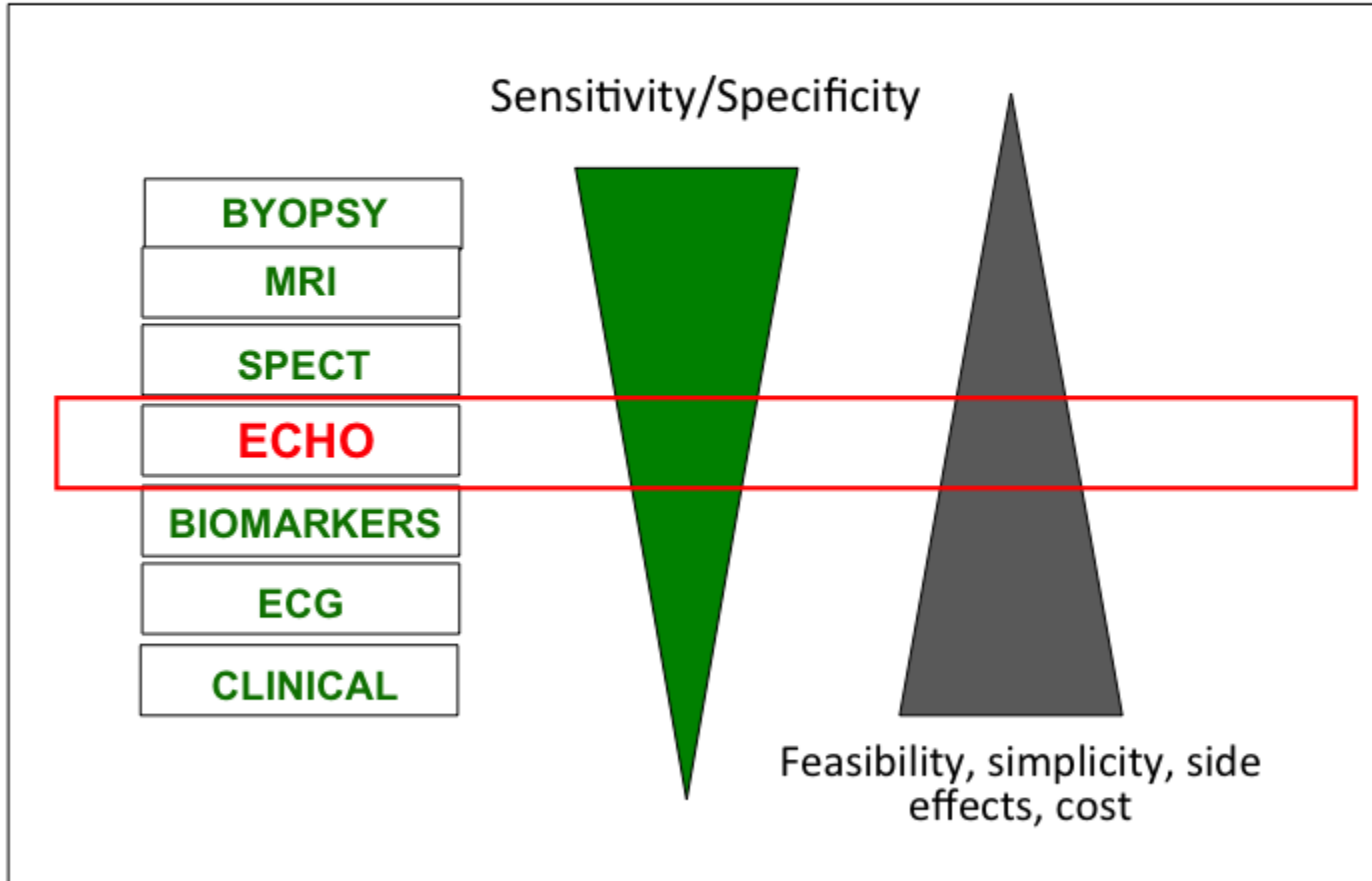
RMN



MUGA

Characteristic	Echocardiography	CMR	Nuclear scintigraphy
Availability	++++	++	+++
Portability	++++	—	—
Cost (relative value units)*	9.11 [†]	22.51 [‡]	13.59
Radiation risk	—	—	++++

Ecocardiografia, metodo di scelta



Ecocardiografia, metodo di scelta

Nel monitoraggio della terapia oncologica l'**ecocardiografia** ha un ruolo centrale grazie alla sua maggiore versatilità rispetto alle altre metodiche di imaging

Gli indici ecocardiografici classici sono ancora validi ma consentono di identificare **disfunzione ventricolare conclamata** e quindi **tardivamente**

Gli indici di deformazione miocardica consentono di identificare disfunzione ventricolare precoce e hanno dimostrato di avere un importante **peso prognostico**

Il monitoraggio sistematico delle varie componenti della meccanica cardiaca ci potrebbero aiutare a prevenire la DVS conclamata personalizzando e implementando **strategie di cardioprotezione**

Monitoraggio della CTX

Ecocardiografia nell'identificazione della DVS

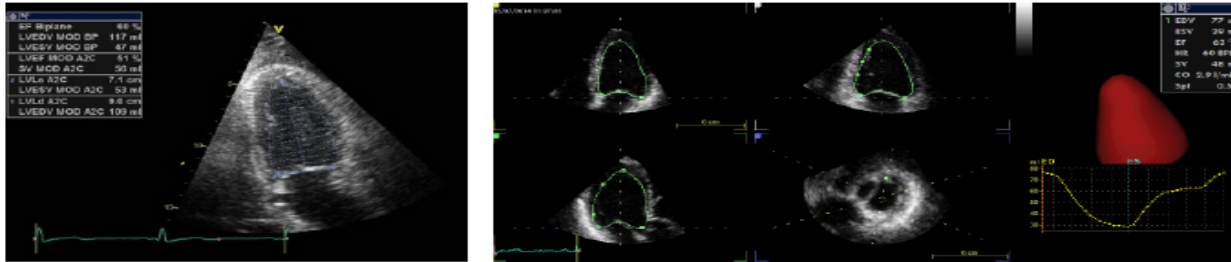
Editorial Comment

Identification of Anthracycline Cardiotoxicity: Left Ventricular Ejection Fraction Is Not Enough

Benjamin W. Eidem, MD, FASE, *Rochester, Minnesota*

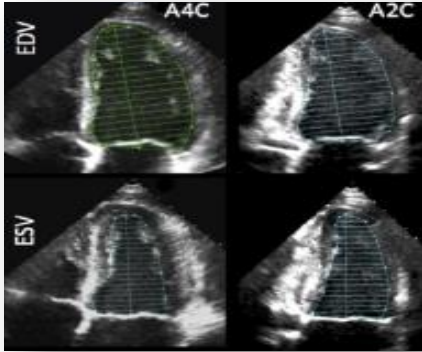
Journal of the American Society of Echocardiography
Volume 21 Number 12

December 2008



Monitoraggio della CTX

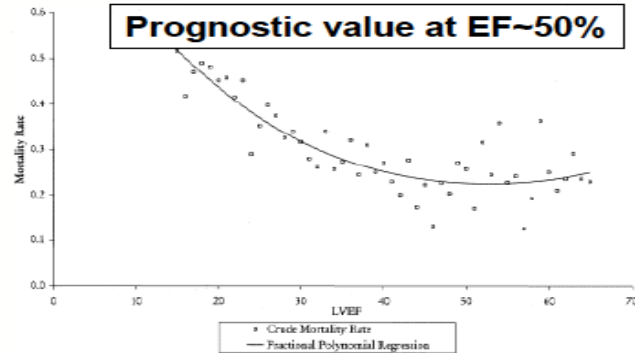
LVEF nell'identificazione della DVS



Limiti della LVEF

- Dipendenza dal carico e FC
- Qualità della immagine
- Assunzioni geometriche
- Esperienza dell'operatore

Variabilità della 2D-LVEF (95% CI of 2D-EF 10-11%)
maggiore del cut-off usato per definire la DVS



Limitato valore prognostico LVEF>45%

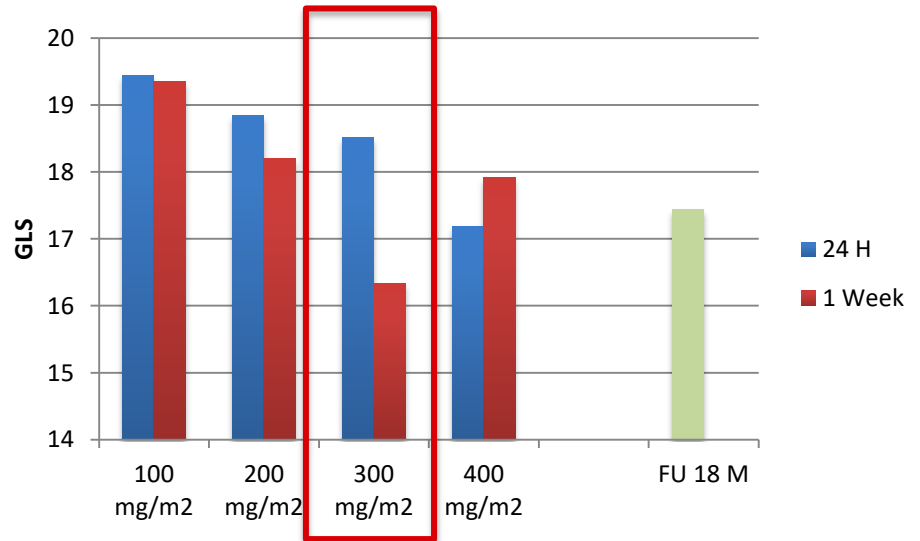
Monitoraggio della CTX

Timing

Anthracycline Cardiotoxicity

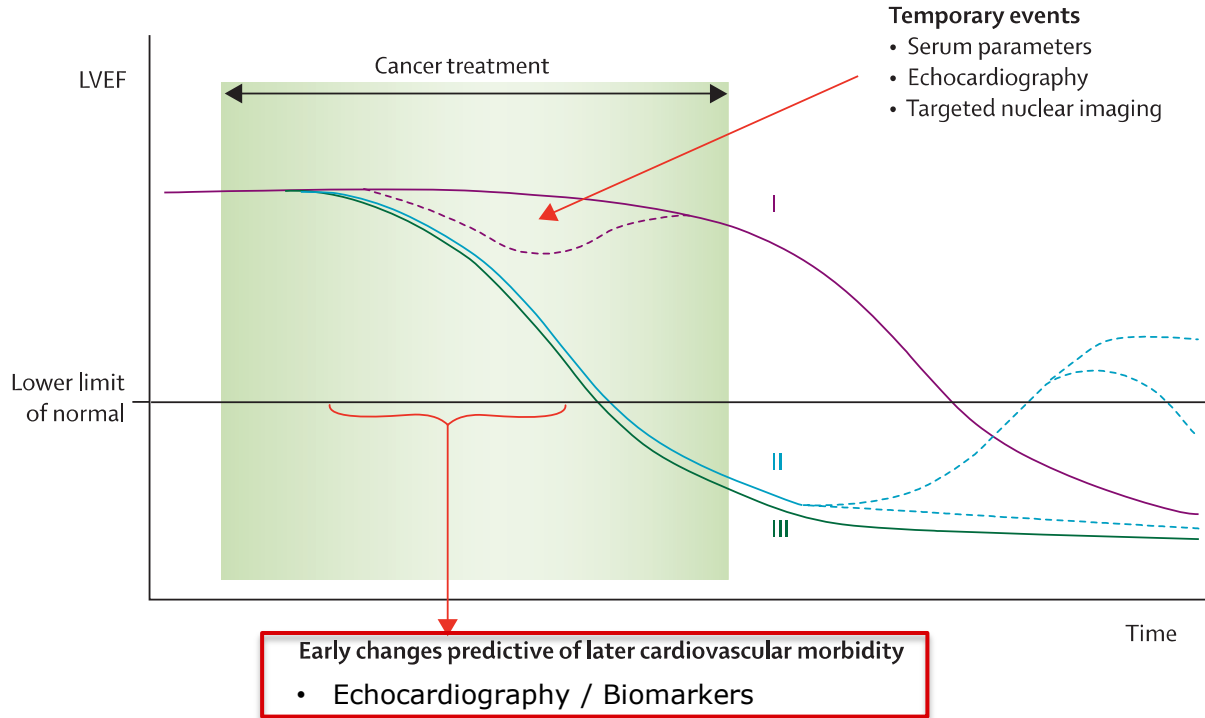
- 45 patients treated with Anthracycline
- Serial echocardiographic evaluation at 24 and at 1 week after each 100 mg/m²

GLS reduction at 1 week of 300 mg/m² dose was stronger predictor of GLS at 18 months FU



CTX da terapia oncologica

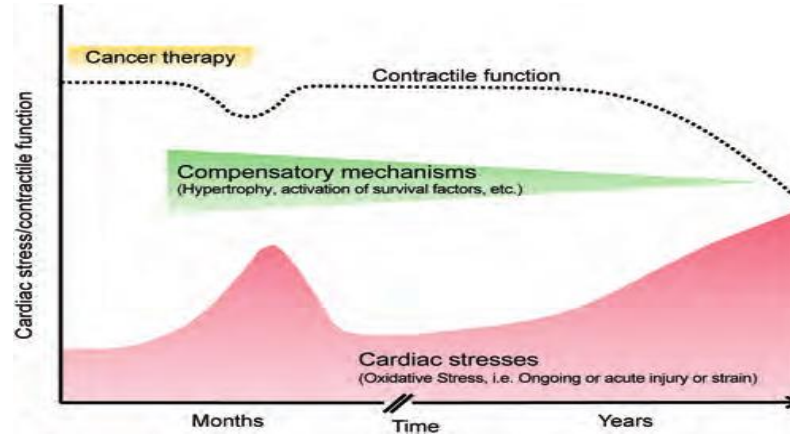
Presentazione clinica



MONITORAGGIO DELLA CTX'

Identificazione del danno subclinico

RISK OF CARDIOTOXICITY



Early changes predictive of the evolution toward heart failure

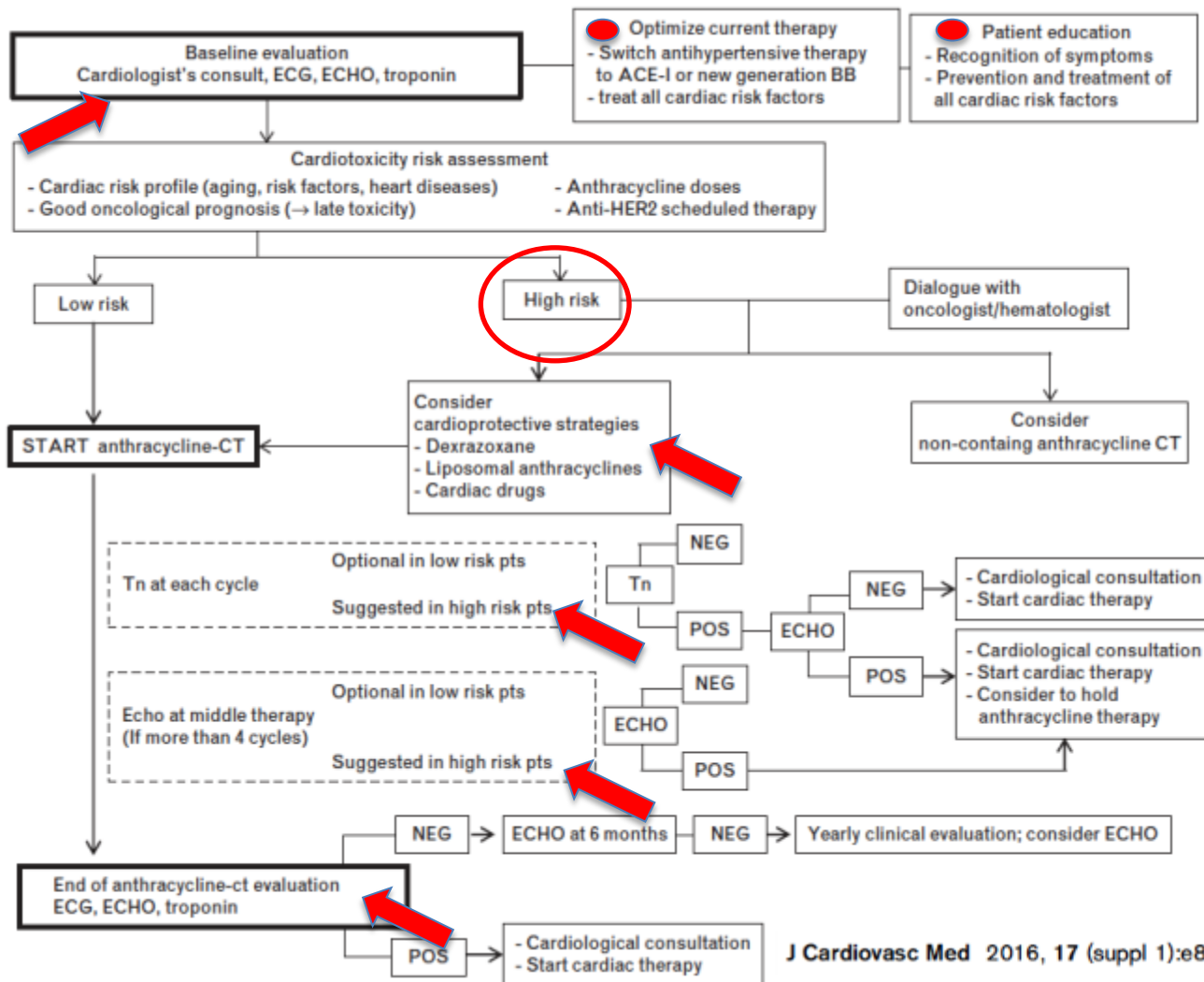
Un approccio operativo alla gestione della CTX

- Occorre sapere che ogni farmaco antineoplastico possiede una potenziale CTX
- Gli eventi cardiaci possono manifestarsi, oppure no; ma è necessario che il *cardiologo* e l'*oncologo* sappiano cosa fare prima e durante il trattamento con questi farmaci

A recommended practical approach to the management of anthracycline-based chemotherapy cardiotoxicity: an opinion paper of the working group on drug cardiotoxicity and cardioprotection, Italian Society of Cardiology

Paolo Spallarossa^a, Nicola Maurea^b, Christian Cadeddu^c,
Rosalinda Madonna^d, Donato Mele^e, Ines Monte^f, Giuseppina Novo^g,
Pasquale Pagliaro^h, Alessia Pepeⁱ, Carlo G. Tocchetti^j, Concetta Zito^k
and Giuseppe Mercurio^c

J Cardiovasc Med 2016, 17 (suppl 1):e84–e92



● Optimize current therapy
- Switch antihypertensive therapy to ACE-I or new generation BB
- treat all cardiac risk factors

● Patient education
- Recognition of symptoms
- Prevention and treatment of all cardiac risk factors

Indagini di routine

TUTTI i pazienti

Consulenza cardiologica di base

Interazione oncologo-cardiologo

- Informazioni su *protocollo terapeutico*, prognosi, comorbidità
- rischio di *tossicità non-cardiaca*, compresa anemia, neutropenia e tossicità renale

Il cardiologo consulente

- Valutazione anamnestica e semeiologica dettagliata
- Quantificazione del rischio (assenza di score specifico)
- ECG in 12 derivazioni
- Ecocardiogramma: FEVS, camere, pareti, valvole; ricerca trombi o condizioni predisponenti (ipocinesie apicali)
- Troponina e BNP facoltativi
- Dialogo con paziente: balance rischio CV/vantaggio terapia

Ulteriori indagini

- Pazienti con FdiR CV e/o anomalità test precedenti
 - Ecodoppler aa carotidi
 - Ecodoppler asse iliaco-femorale
- Pazienti con CAD
 - Test provocativo (se non eseguito ultimi 12 mesi)
 - ECG dinamico (Holter)
- Pazienti con pregresso TEV o documentata trombofilia
 - Profilo emocoagulativo
 - Ecodoppler venoso arti inferiori

Considerazioni generali ...

Il rischio di eventi CV non deve scoraggiare la terapia anticancro, che sovente guarisce pazienti ad alto rischio di mortalità

La valutazione e la gestione del rischio CV nel paziente oncologico sono **molto simili a quanto il cardiologo fa per il paziente senza cancro**

L'**ecocardiografia** e la metodica più utilizzabile e più promettente

La **terapia per l'HF** rimane ancora la prima scelta da intraprendere ai primi segni di disfunzione VS (*e in prevenzione nel pz alto rischio*)

La collaborazione tra Cardiologo e Oncologo è volta a **garantire un trattamento ottimale, ma anche il minimo rischio di eventi avversi**

... e raccomandazioni pratiche

Promuovere percorsi facilitati

- checklist
- accertamenti e FU presso ogni Centro di cura

Formare Cardioncologi (*pre-laurea, SdiS, ECM*)

- tutti i cardiologi edotti del problema
- un cardiologo dedicato in ogni team / centri esperti di consulenza

Coinvolgere pz e loro parenti: *colloquio, percorso individualizzato, vademecum*

Nella collaborazione tra oncologo e cardiologo stabilire, *di massima*, i ruoli rispettivi, insieme alle conoscenze e abilità comuni

Evitare che la più intensa sorveglianza CV sia percepita come un ritardo dall'oncologo e come un disturbo dal paziente

THANK YOU!

