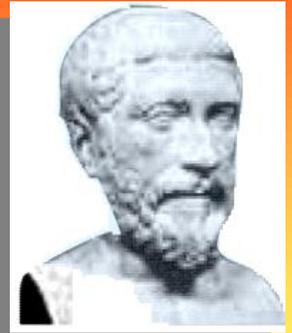


**Incontri Pitagorici di Medicina**  
**3° edizione**  
**Bastione Toledo-Castello Carlo V**  
**28-29 settembre 2001**



***Cardiopatie***  
***da***  
***terapia antineoplastica***

***C. Gatto , A. M. Pirozzi***

La chemioterapia e la radioterapia, così pure i modificatori della risposta biologica, possono causare danni all'apparato cardiovascolare centrale.

L'associazione di essi aumenta la probabilità di comparsa e la gravità di lesioni cardiache.

### **Malattie Neoplastiche Con Irradiazione Mediastinica :**

M. Di Hodgkin's ;Ca. Dell'esofago; Ca. Della Mammella ;

Ca. Del Polmone;Timoma ;Seminoma .

## **FATTORI DI RISCHIO PER CARDIOPATIA :**

- NUMERO TOTALIE RADS EROGATI(>4.000; >1000+CHEMIO)**
- NUMERO RADS PER TRATTAMENTO**
- DURATA TEMPO RADIAZ. EROGATA**
- PRECEDENTE CHEMIOTERAPIA**
- PRECEDENTE CARDIOPATIA**
- IPERTENSIONE ARTERIOSA**
- ETA' DEL PZ**
- GRANDEZZA DEL TUMORE**
- AREA IRRADIATA**
- TECNICA USATA**

## **Complicanze non cardiache da irradiazione al torace :**

Disfunzione tiroidea ; Disfunzione polmonare (16%);

Fibrosi mediastinica

**LEARK** evidenziò già nel 1943 le lesioni cardiache da irradiazione toracica.

**Secondo gli studi di Stewaed-Fajardo-Niemtzow**

**l'incidenza di cardiopatia da irradiazione risulta essere tra il 6,6% - 30% dei pz trattati (2/3 a carico del pericardio).**

**Lo Scompenso Cardiaco Congestizio da disfunzione diastolica raggiunge in alcuni studi l'incidenza > 80%.**

**“Tossicità” acuta**

**“Tossicità” cronica**

La comune alterazione per ogni tipo di tessuto è la  
**LESIONE MICROCIRCOLATORIA :**

**Rigonfiamento del citoplasma; rottura membrane cellulari; processi proliferativi cellulari; angiogenesi insufficiente (capillari/miociti <50%).**

## **PERICARDITE : CARATTERISTICA DOMINANTE**

- **Variazioni fisiologiche correlate temporalmente all'irradiazione ;**
- **Pericardite acuta durante irradiazione (nel 20% segue pericardite cronica);**
- **Pericarditi tardive (latenza da 4 mesi a diversi anni 5-10 ...-  
- 45 anni -)**
- **Pericarditi acute tardive;**
- **Versamenti pericardici tardivi di solito asintomatici ;**
- **Tamponamento ;**
- **Pancarditi: fibrosi pericardica, miocardica, fibroelastosi endocardica per dosi >6.000 rads**

Pericarditi costrittive sono le forme cliniche più frequenti : 56%.

**Le varie forme di pericarditi sono in diminuzione: si è passati dal 6,6% al 2,2%.**

**La pericardite costrittiva può coesistere con miocardiopatia restrittiva.**

**L'interessamento miocardico è < 50% rispetto all' interessamento pericardico.**

## ***MALATTIE DEL MIOCARDIO DA RADIAZIONI***

**MIOCARDIOPATIA RESTRITTIVA (al 2°  
posto; incidenza : 12%) ;**

- DISFUNZIONE V.SX ASINTOMATICA ;**
- MIOCARDIOPATIA RESTRITTIVA +  
PERICARDITE COSTRITTIVA ( 5%);**
- DISFUNZIONE SEZIONI DX;**
- STENOSI INFUNDIBULARE (rara) ;**

**La disfunzione miocardica da radiazioni è tipicamente lieve o subclinica,pz asintomatici possono presentare alterata tolleranza allo sforzo al test ergometrico.**

## **MALATTIE DELLE CORONARIE:**

**Stenosi Coron. Vasi Maggiori (3° posto ; incidenza 4%);**

**Malattia del Microcircolo;**

**RISCHIO DI IMA : 0,97% - 2,56%**

**Periodo latenza eventi coronarici : da pochi mesi a oltre 10 anni.**

**L'intervento di BPAC è reso difficile o anche impossibile per fibrosi pericardica, mediastinica.**

## **1.200 CASI DI TUMORI MALIGNI NELL'INFANZIA (Regno Unito).**

- **2/3 dei pz con tumori maligni presentano remissione prolungata della malattia o guarigione.**
- **tendenza all'aumento della cardiomiopatia da terapia antitumorale (15% USA).**
  - **Miocardipatia dose-dipendente;**
  - **variabilità individuale**

**Gli effetti tardivi del trattamento emergeranno  
nell'età adulta**

# FARMACI ANTIBLASTICI BASSO INDICE TERAPEUTICO

dosi ottimali per l'attività antitumorale possono causare



- **Non è dose dipendente**
- **disturbi del ritmo e della conduzione;**
- **basso voltaggio QRS;**
- **turbe aspec. ripol.**
- **riduzione FE ;**
- **Scompensamento cardiaco acuto.**

**Scompensamento cardiaco  
congestizio  
(dose dipendente) ;**

# FARMACI ANTITUMORALI CARDIOTOSSICI :

- **Antracicline: doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina ;**
- **fluorouracile** (ischemia miocardica);
- **mitomicina** (danno miocardico);
- **ciclofosfamide**(necrosi mioc.; cardiomiop.);
- **mitoxantrone**(cardiomiopatia);
- **cisplatino** (alterazioni ecg;occlusione vasi);
- **taxolo**(aritmie,BAV,sincopi,ipotensione);

# CONDIZIONI PREDISPONENTI ALLA CARDIOPATIA DA ANTRACICLINE

- *ETA' ESTREME ;*
- *STATO NUTRIZIONALE ;*
- *PRECEDENTE CARDIOPATIA ;*
- *IPERTENSIONE ARTERIOSA ;*
- *RADIOTERAPIA DEL MEDIASTINO (maggiore  
incidenza di cardiopatia : 1,6%) ;*
- *POLICHEMIOTERAPIA .*

## **INCIDENZA DI SCOMPENSO CARDIACO :**

ॐ **CON FATTORI DI RISCHIO : 15 -20% ;**

ॐ **SENZA FATTORI DI RISCHIO : 2%**

**La cardiotoxicità da antracicline si può manifestare sia durante il trattamento che a distanza di anni ed è in relazione all'aumento della dose cumulativa.**

*Infatti L. J Steinherz ha evidenziato che la lunghezza del follow-up di 10 anni e la dose cumulativa di antraciclina  $\geq 500\text{mg}/\text{m}^2$  influenzano negativamente l'incidenza e la severità della disfunzione sistolica  $V_{sx}$ , valutata ecocardiograficamente come FS%.*

**Nel suo studio Frances A. Bu'Lock ha dimostrato che a dosaggi  $>300\text{mg}/\text{m}^2$  un'alta percentuale di piccoli pz (75%) presenta una riduzione della FS% inferiore al 25° percentile( $<35\%$ ) , mentre la percentuale del 23% presenta una riduzione significativa della FS $<30\%$ . L'irradiazione cardiaca, durante radioterapia del torace, mediastino o total body, può accrescere il rischio di scompenso cardiaco fino a 10 volte nei pz trattati con antracicline**

**Utile è l'analisi ecocardiografica della funzione diastolica perché mette in evidenza anomalie della funzione diastolica a dosi cumulative di antraciclina più basse di quelle che causano disfunzione sistolica**

**Inoltre i pz che sono stati sottoposti sia a radioterapia che a dosi cumulative di antraciclina presentano in percentuale maggiore un riempimento diastolico V.sx di tipo restrittivo (cardiomiopatia restrittiva)**

L'angiocardioscintigrafia assume un ruolo rilevante nel valutare la performance cardiaca sia a riposo che da sforzo.

Sebastian T. Palmieri ha dimostrato mediante angiocardioscintigrafia che la FE a riposo declina progressivamente da 55% a 52% dopo 338mg/m<sup>2</sup> di doxorubicina e a 47% alla fine della dose cumulativa totale (dose media 522mg/m<sup>2</sup>). Al picco dello sforzo vi è una riduzione della percentuale della FE in relazione alle dosi

In letteratura sono riportati rari casi di reversibilità di disfunzione ventricolare sx da doxorubicina.

L'ICRF 187 sembra avere effetto cardioprotettivo da doxorubicina perché chelando l'antraciclina previene la formazione di ione ferro senza interferire con l'attività antimittotica.

# **“GRADING BIOPTICO” DEL DANNO MIOCARDICO DA ANTRACICLINE**

<b>Grado 0</b>	<b>Miocardio normale</b>
<b>Grado 1</b>	<b>Scarsa perdita miofibrillare e/o distensione del reticolo sarcoplasmatico</b>
<b>Grado 2</b>	<b>Accentuata perdita miofibrillare e/o vacuolizzazione del citoplasma</b>
<b>Grado 3</b>	<b>Diffusa perdita degli elementi contrattili</b>

## SCALA EMODINAMICA DI PZ IN TERAPIA CON DOXORUBICINA

0 normale

RA Media  $<7\text{mmHg}$ ; RVEDP  $<8\text{mmHg}$ ; LVEDO/PAW media  $<12\text{mmHg}$  Indica Cardiaco  $>2,5\text{L}/\text{m}^2/\text{m}^2$ ; fattore di sforzo  $>5,0$

1 livemente  
anormale

Qualsiasi dei seguenti: RA media =  $7-10\text{mmHg}$ ; RVEDP =  $8-12\text{mmHg}$  con aumento dopo sforzo =  $5-9\text{mmHg}$ ; LVEDP/PAW media =  $15-12$  a riposo con un aumento da sforzo =  $5-11\text{mmHg}$ ; Indice cardiaco =  $2,2-2,5\text{L}/\text{m}^2/\text{m}^2$ , fattore da sforzo =  $4-5$

2 moderatamente  
anormale

Qualsiasi dei seguenti: RA media =  $10-15\text{mmHg}$ ; RVEDP =  $12-17\text{mmHg}$  a riposo con un aumento da sforzo  $>9\text{mmHg}$ ; Indice Cardiaco =  $1,8-2,2\text{L}/\text{m}^2/\text{m}^2$ ; Fattore da sforzo  $<4,0$

3 gravemente  
anormale

Qualsiasi dei seguenti: due o più caratteristiche di grado 2; RA media  $>16\text{mmHg}$ ; RVEDP  $>19\text{mmHg}$ ; LVEDP/PAW media  $>20\text{mmHg}$ ; indice cardiaco  $<1,8\text{L}/\text{m}^2/\text{m}^2$

**SERVIZIO AUTONOMO DI CARDIOLOGIA - S-GIOVANNI IN FIORE**

**Casistica anno 2001: Cardiopatia-terapia antitumorale**

nome	sexso	età	Malattia tumorale	Ecocardiogr.	Manifestazioni Cliniche	terapia	FE	ecg	Corongr.
L.L	♂	42	M. Hodgkin's	Ecoc. Norm. (2000)	Morte improvvisa	Chemio radio	FE= norm		
V.G.	♂	64	M. Hodgkin's	CMD	SCC	Chemio Radioter.	FE= 36%		
B.A.	♂	61	k. mammmario	CMD	SCC	Chemio Radioter.	FE= 44%	BBSx	Coronarie indenni
E.M.	♂	64	k. mammmario	CMD ;Lieve Falda Peric.	SCC	Chemio Radiot.	FE = 34%	BBSx	
A.C.	♂	54	k. mammmario	CMD	SCC	chemio	FE = 32%		
T.G.	♂	52	M.Hodgkin's	Ipocinesia Lieve falda pericardica	Asintoma= tica	Chemio radio	FE = 49% Pregr. I M		
F.R.	♂	71	k. mammmario	Ecoc-norm.	Asintom.	chemio	FE =52 %		
P.C.	♂	36	k. mammmario	Ecoc-norm	Asintom.	basale	FE = 62%		

# **LINEE GUIDA PER LA SOMMINISTRAZIONE E MONITORAGGIO DEI PZ TRATTATI CON DOXORUBICINA (1)**

- 1) pz con LVEF  $\Delta$ 50% prima del trattamento**
  - a) ripetere la misurazione della LVEF dopo 350-300mg/m<sub>2</sub> di farmaco;**
  - b) ripetere misurazione dopo 400mg/m<sub>2</sub> in pz con cardiopatie note, radioterapia, o in terapia con ciclofosfamide oppure dopo 459mg/m<sub>2</sub> in pz senza questi fattori di rischio;**
  - c) ripetere la misurazione LVEF dopo ciascuna successiva dose di doxorubicina;**
  - d) sospendere la terapia con doxorubicina se la LVEF ha un calo di  $\Delta$ 10 fino ad un valore minore di 50%**

# **LINEE GUIDA PER LA SOMMINISTRAZIONE E MONITORAGGIO DEI PZ TRATTATI CON DOXORUBICINA (2)**

- 2) Pz con LVEF < 50% prima del trattamento**
- a) Non somministrare doxorubicina a tutti quei pz con una LVEF basale  $\leq$  30%;**
  - b) Nei pz con LVEF compresa tra 30 e 50% ripetere la misurazione della LVEF prima di ogni dose da somministrare**
  - c) Sospendere la terapia con doxorubicina se la LVEF ha un calo  $\Delta$  10% e/o ha valori minori del 30%.**

# CONCLUSIONI<sub>1</sub>

Le migliorate terapie chirurgiche, farmacologiche e radianti in oncologia hanno determinato:

- Aumento della sopravvivenza, miglioramento della qualità di vita e talora guarigione dei pz affetti da neoplasie maligne;
- Numero crescente di tali pazienti;

*Il costo da pagare alla terapia antitumorale è la “patologia da cardiotoxicità”, fenomeno non trascurabile nella storia naturale del pz neoplastico.*

Indispensabile è l'approccio multidisciplinare tra gli oncologi ed i cardiologi.

L'obiettivo preminente del cardiologo sarà quello di identificare precocemente i segni di “danno cardiovascolare” da terapia antiblastica.

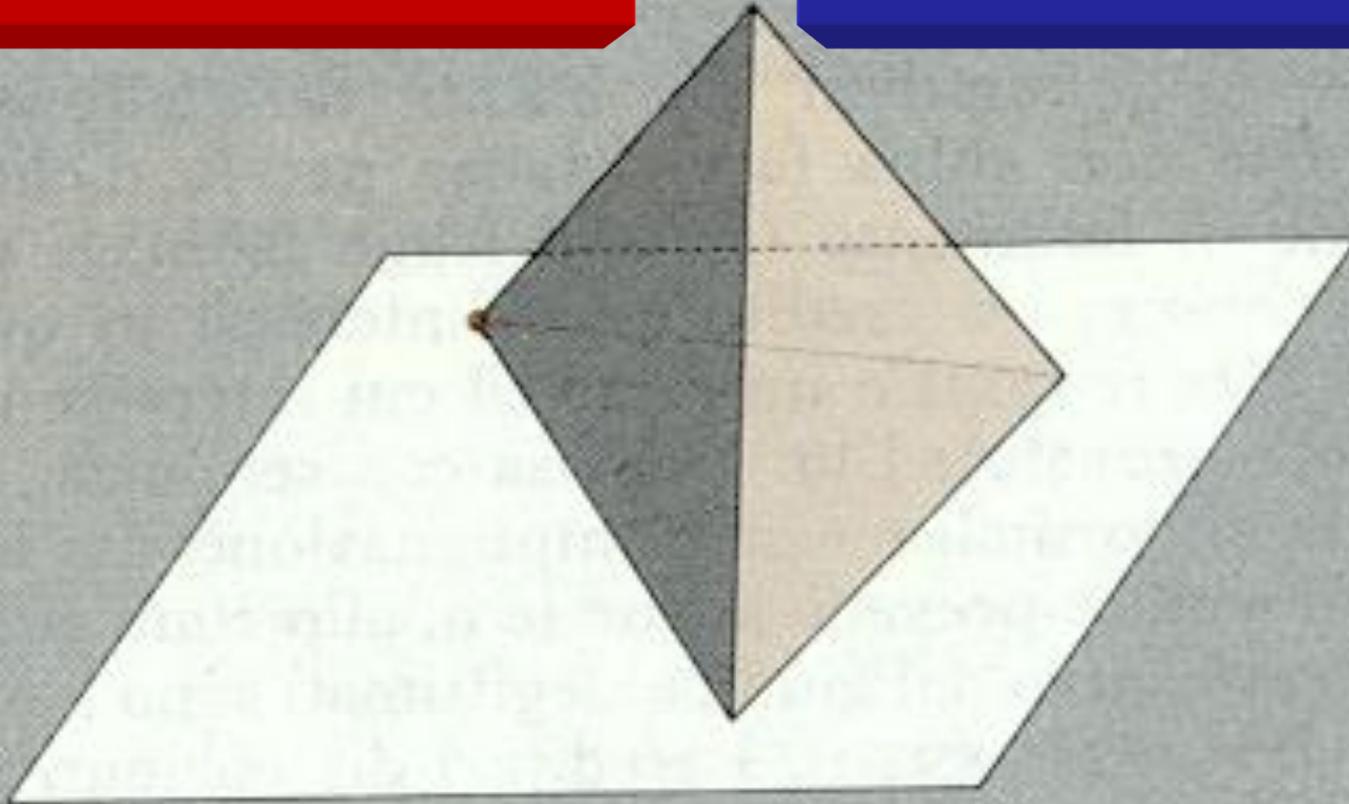
**L'ECOCARDIOGRAFIA POSSIEDE UN RUOLO ESSENZIALE NELL'APPROCCIO RAZIONALE CON LO SCREENING DELLA CARDIOTOSSICITA',PERCHE' E' UNA METODICA DOTATA DI NOTEVOLE SENSIBILITA' NELL'EVIDENZIARE LE INIZIALI, SUBCLINICHE VARIAZIONI DELLA FUNZIONE DIASTOLICA E SISTOLICA V.sx CHE PRECEDONO LO SCOMPENSO CARDIACO.**

**PERMETTE DI ISTITUIRE UN'ADEGUATA TERAPIA TALE DA PREVENIRE O RIDURRE I "DANNI CARDIACI" ED EVITARE CHE IL PZ SI RITROVI DA UNA GRAVE MALATTIA ONCOLOGICA IN UNA PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE SPESSO DI GRAVITA' NON INFERIORE .**

# TERAPIA ANTITUMORALE

**Effetto cardiotossico**

**effetto benefico**



**Vertice e faccia opposta di un tetraedro**