



Cardiotoxicitat

Societat Catalana de Cardiologia

1 de Desembre 2014

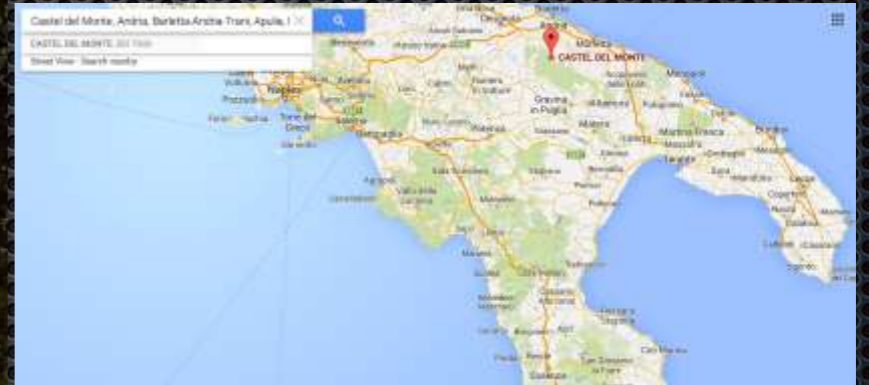
Andreu Porta Sánchez, MD
Toronto General Hospital.
Canadà.

Andreu.Porta-Sanchez@uhn.ca

Preguntes a respondre:

- Què és la cardiotoxicitat? És un problema?
- Quants tipus diferents de cardiotoxicitat hi ha?
- Quins són els mecanismes de la cardiotoxicitat?
- Quins són els factors que predisposen a la cardiotoxicitat?
- Quina és l'evolució natural de cada tipus de cardiotoxicitat?

Preguntes a respondre



Anys 50

Streptomyces peucetius

Search:

Table of Contents

November 25, 2014, Volume 130, Issue Suppl 2

Abstracts From the American Heart Association's 2014 Scientific Sessions and Resuscitation Science Symposium

[« Prev Issue](#)

[This Issue](#)

Session Title: **Heart Failure: Cardiotoxicity and Cardioprotection**

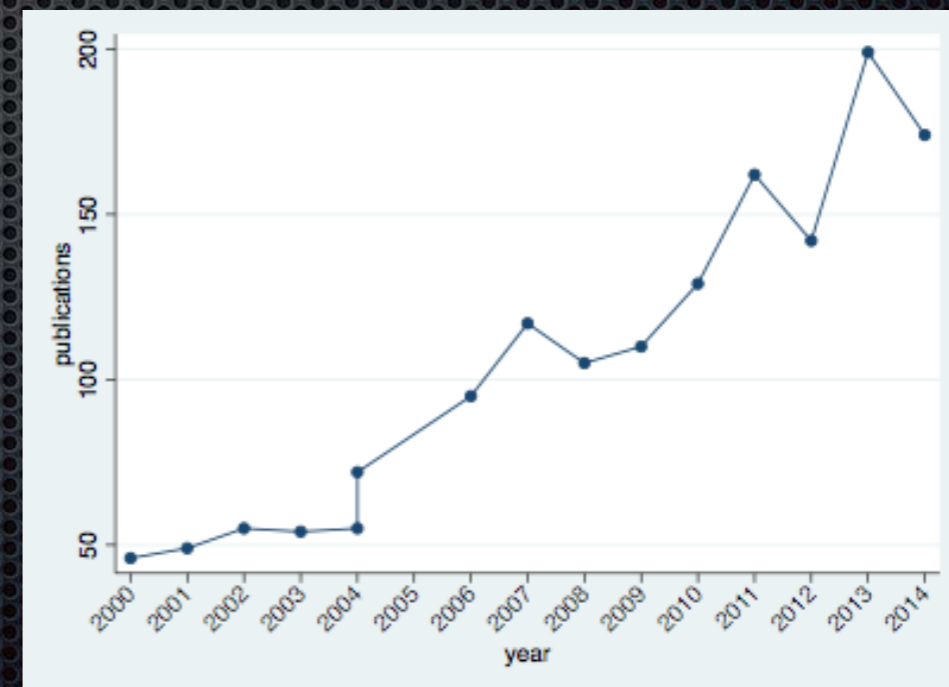
Session Title: **Cancer** and Cardiovascular Disease

Session Title: **Cancer** and Cardiovascular Disease II

http://circ.ahajournals.org/content/130/Suppl_2

ESC 2014. Barcelona: 25 presentacions sobre càncer.

PubMed: cardiotoxicity [title]



Qué és la cardiotoxicitat?

- Definició: www.cancer.gov/dictionary/. Cardiotoxicity: "Toxicity that affects the heart".
- Heterogeneïtat de definicions:
 - Funció ventricular.
 - Prolongació del QTc.
 - Afectació per radiació.

Cardiotoxicitat: ICC i

FEVE

Antraciclines:

- 1979. Van Hoff et al. Dosi-resposta.

- 1984. Billingham i Bristow et al. Biòps

- 1987. Schwartz et al. MUGA.

- 1992. Stoddard et al. Eco.

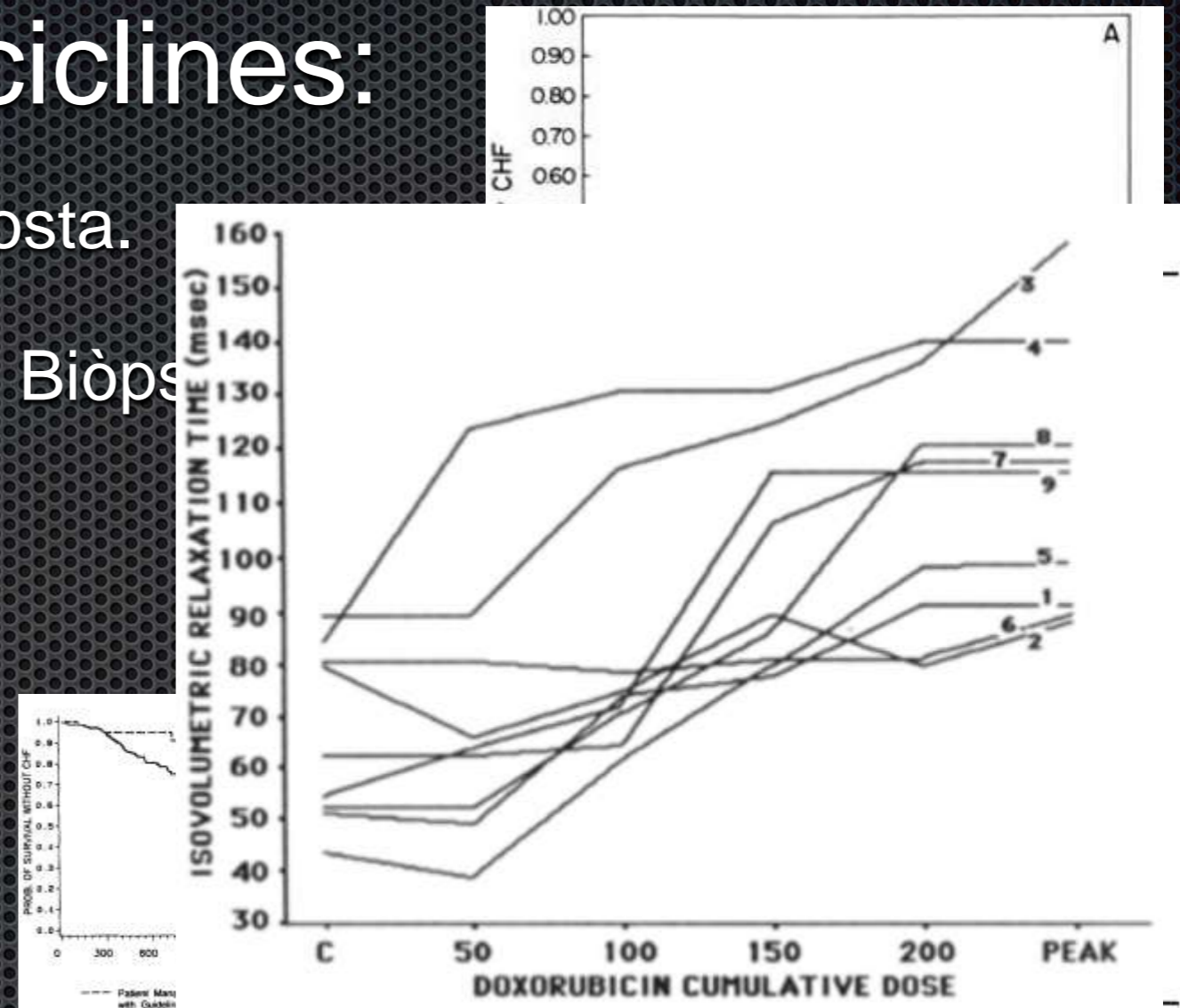
- 1993. Gaudin et al. Miocarditis.

- Criteris actuals:

- Caiguda de FEVE > 20% amb FEVE > 50%. Amb/sense símptomes

- Caiguda de FEVE < 10% amb FEVE < 50%. Amb/sense símptomes.

- O bé, caiguda de FEVE > 10% amb FEVE < 50% amb/sense símptomes.



Cardiotoxicity: ICC I FEVE

CREC (Cardiac Review and Evaluation Committee).

Trastuzumab clinical trials

- 1 Cardiomyopathy characterized by a decrease in cardiac LVEF that was either global or more severe in the septum
- 2 Symptoms of congestive heart failure (CHF)
- 3 Associated signs of CHF, including, but not limited to S3, tachycardia, or both
- 4 Decline in LVEF of at least 5% to less than 55% with accompanying symptoms of CHF, or a decline in LVEF of $>10\%$ below 55% with or without accompanying symptoms

Any of the 4 criteria = Cardiotoxicity

Cardiotoxicitat: ICC i FEVE Anti Tirocin-Kinases (TKI) Anti VEGF

- Sorafenib
- H...
- D...
- Bevac...
- Trombo...
- Bortez...

Drug	Patients (N)	Any HTN with drug	≥Grade 3 HTN ^a with drug	Any HTN in controls	Reference
------	--------------	-------------------	-------------------------------------	---------------------	-----------

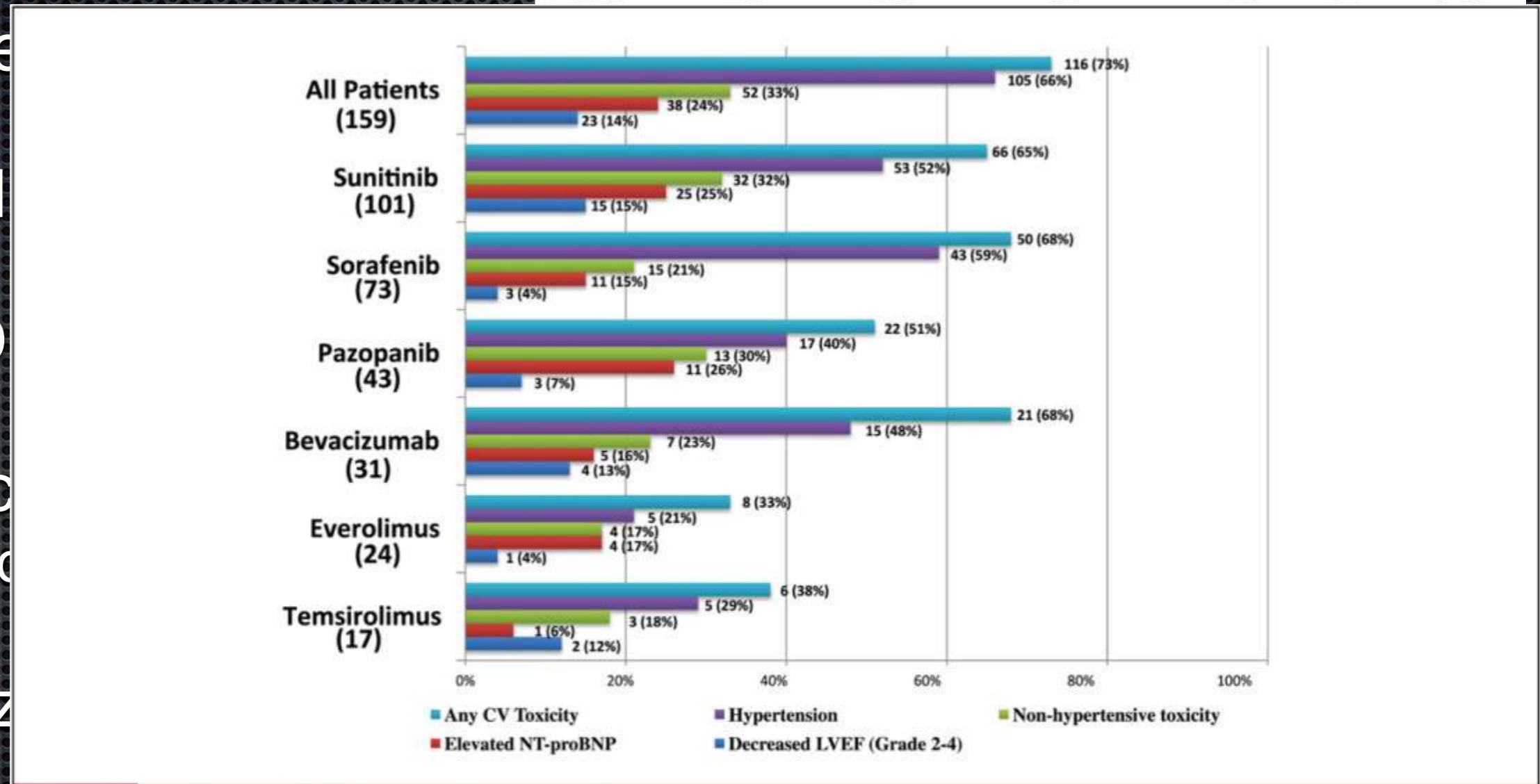


Figure 1 Incidence of Cardiovascular Toxicity by Type

The incidence of cardiovascular toxicity varied by type of toxicity and by chemotherapy agent received. Many patients received multiple therapies in succession and are included only once in "All Patients." CV = cardiovascular; LVEF = left ventricular ejection fraction; NT-proBNP = N-terminal B-type natriuretic peptide.

Gupta, R. and M. L. Maitland
 Motzer, R. J., et al. (2013). N
 Hall, P. S., et al. (2013). JAC

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Table 1 Definitions of Adverse Events

Heart Failure

- Grade 1: Asymptomatic with laboratory (e.g., BNP) or cardiac imaging abnormalities
- Grade 2: Symptoms with mild to moderate exertion
- Grade 3: Severe with symptoms at rest or with minimal activity or exertion, intervention indicated
- Grade 4: Life-threatening consequences; urgent intervention indicated (e.g., continuous IV therapy or mechanical hemodynamic support)
- Grade 5: Death

Ejection Fraction Decreased

- Grade 1: Not defined
- Grade 2: Resting EF 50%–40%; 10%–19% drop from baseline
- Grade 3: Resting EF 39%–20%; >20% drop from baseline
- Grade 4: Resting EF <20%

Cardiac Troponin I Increased

- Grade 1: Levels above the upper limit of normal and below the level of myocardial infarction as defined by the manufacturer
- Grade 2: Not defined
- Grade 3: Levels consistent with myocardial infarction as defined by the manufacturer
- Grade 4: Not defined

Hypertension

- Grade 1: Pre-hypertension (systolic BP 120–139 mm Hg or diastolic BP 80–89 mm Hg)
- Grade 2: Stage 1 hypertension (systolic BP 140–159 mm Hg or diastolic BP 90–99 mm Hg); medical intervention indicated; recurrent or persistent (≥ 24 h); symptomatic increase by >20 mm Hg (diastolic) or to >140/90 mm Hg if previously WNL; monotherapy indicated
- Grade 3: Stage 2 hypertension (systolic BP ≥ 160 mm Hg or diastolic BP ≥ 100 mm Hg); medical intervention indicated; more than 1 drug or more intensive therapy than previously used indicated
- Grade 4: Life-threatening consequences (e.g., malignant hypertension, transient or permanent neurologic deficit, hypertensive crisis); urgent intervention indicated
- Grade 5: Death

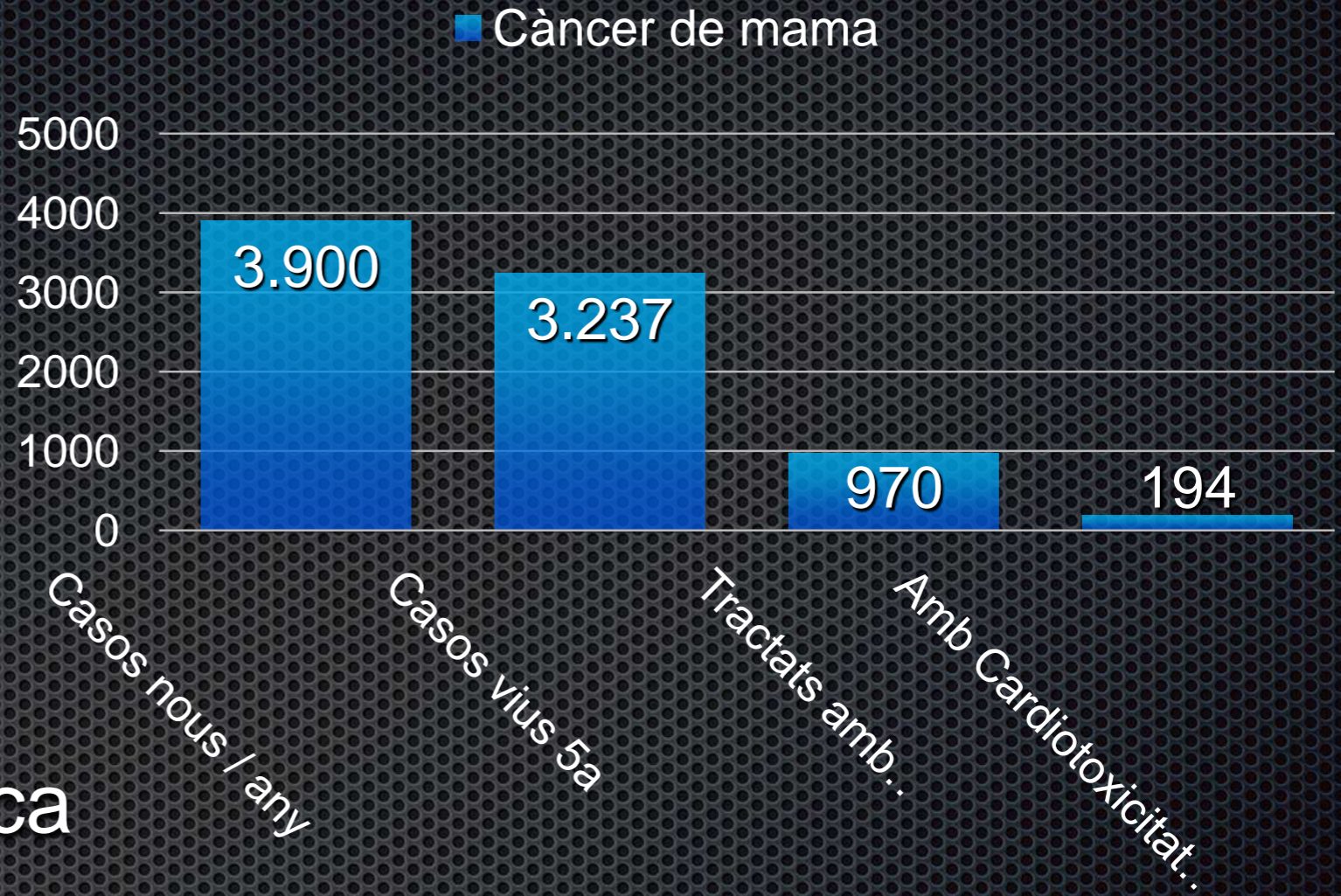
Adapted from CTCAE version 4.0 (20).

BNP = B-type natriuretic peptide; BP = blood pressure; EF = ejection fraction; IV = intravenous; WNL = within normal limits.

Qué és la cardiotoxicitat?

- Afectació clínicament rellevant (síntomes o risc de síntomes), aguda o crònica, de la funció cardíaca (funció ventricular, arítmia, trombosi, hipertensió arterial) per mecanisme farmacològic o per radiació.

És important?

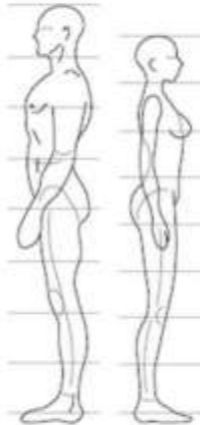


- Incidència específica
- Incidència global de càncer i malaltia cardíaca
- Càncers tractats amb cardiotòxics.

Càncers tractats amb cardiotòxics:

- Mama.
- Colon i Recte.
- Leucèmia. Limfomes.
- Sarcomes.
- Tumor renal.

Figura 1. Casos incidents anuals de càncer per als 10 tumors més freqüents a Catalunya, 2003-2007.

	N	(%)		N	(%)
Pròstata	4258	(21,3)		Mama	3907 (28,6)
Pulmó	3021	(15,1)		Colon i Recte	2088 (15,3)
Colon i Recte	3007	(15,0)		Cos d'úter	734 (5,4)
Bufeta de l'orina	2238	(11,2)		Pulmó	527 (3,9)
Cavitat Oral i Faringe	788	(3,9)		Limfoma no Hodgkin	503 (3,7)
Estómac	669	(3,3)		Ovari i annexes	465 (3,4)
Limfoma no Hodgkin	605	(3,0)		Estómac	427 (3,1)
Fetge	560	(2,8)		Bufeta de l'orina	420 (3,1)
Leucèmies	499	(2,5)		Leucèmies	413 (3,0)
Laringe	493	(2,5)		Pàncrees	379 (2,8)

Casos diagnosticats de càncer (excepte pell no melanoma) a Catalunya anualment: 20042 homes i 13673 dones.

Font: Registre de Càncer de Girona, Registre de Càncer de Tarragona.

Tipus de cardiotoxicitat:

Descripció morfològica:

- De dins a fora:
 - Endocardi: Afectació valvular.
 - Miocardi: Disfunció ventricular. QT llarg.
 - Pericardi: Embassament pericàrdic.
 - Epicardi: Vasoespasme i trombosi.

Tipus de cardiotoxicitat:

Descripció cel·lular + clínica

	Tipus I (dany)	Tipus II (disfunció)
Fàrmac tipus	Antraciclina	Trastuzumab
Curs clínic	Pot establir-se, però dany cel·lular irreversible	Alta reversibilitat
Dosi-resposta	Efecte acumulatiu	No
Mecanisme	Augment dels ROS	Inhibició ErbB2
Microscopia	Destrucció cel·lular	Sense alt. ultraestructurals
Re-tractament	Alt risc de progressió	Baix risc de progressió

Tipus de cardiotoxicitat:

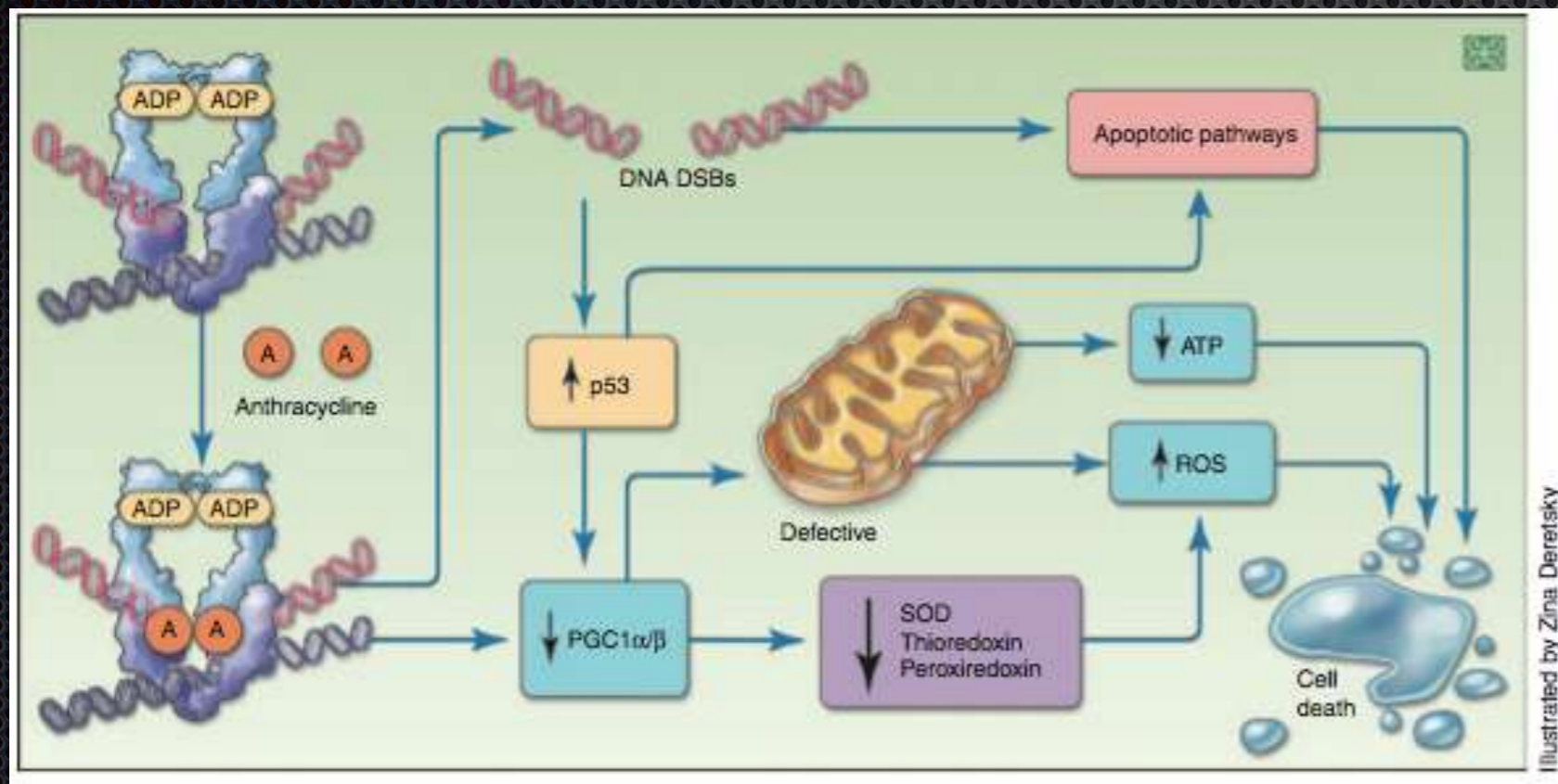
Descripció mecànística:

- Paradigma 1: Antraciclines
- Paradigma 2: Trastuzumab
- Paradigma 3: Inhibidors de Tirosin-Kinases
- Paradigma 4: Efecte biològic-paraneoplàsic

Antraciclines

Mecanisme de lesió

- Augment dels radicals lliures d'oxígen.
- Inhibició de la Topoisomerasa 2B.

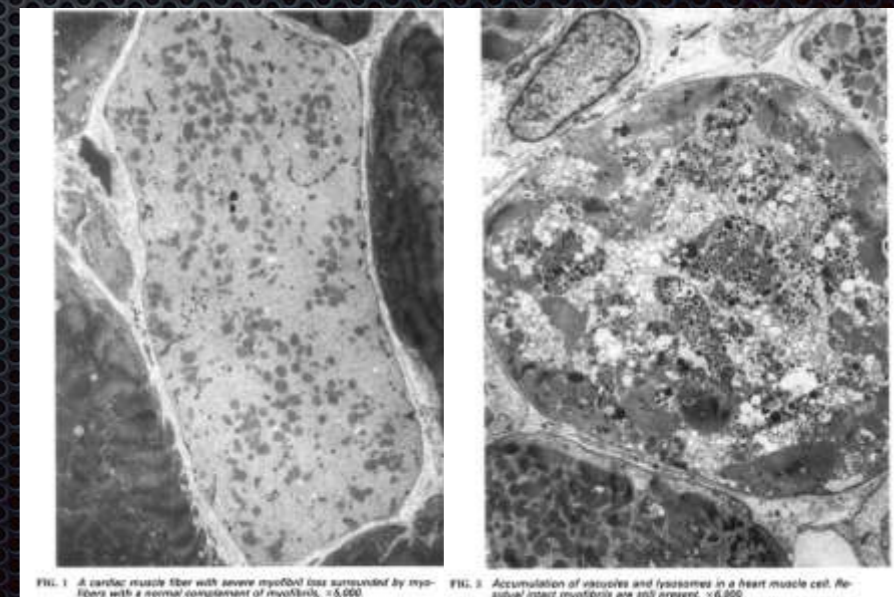


Illustrated by Zina Deretsky

Topoisomerase 2β: A Promising Molecular Target for Primary Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity

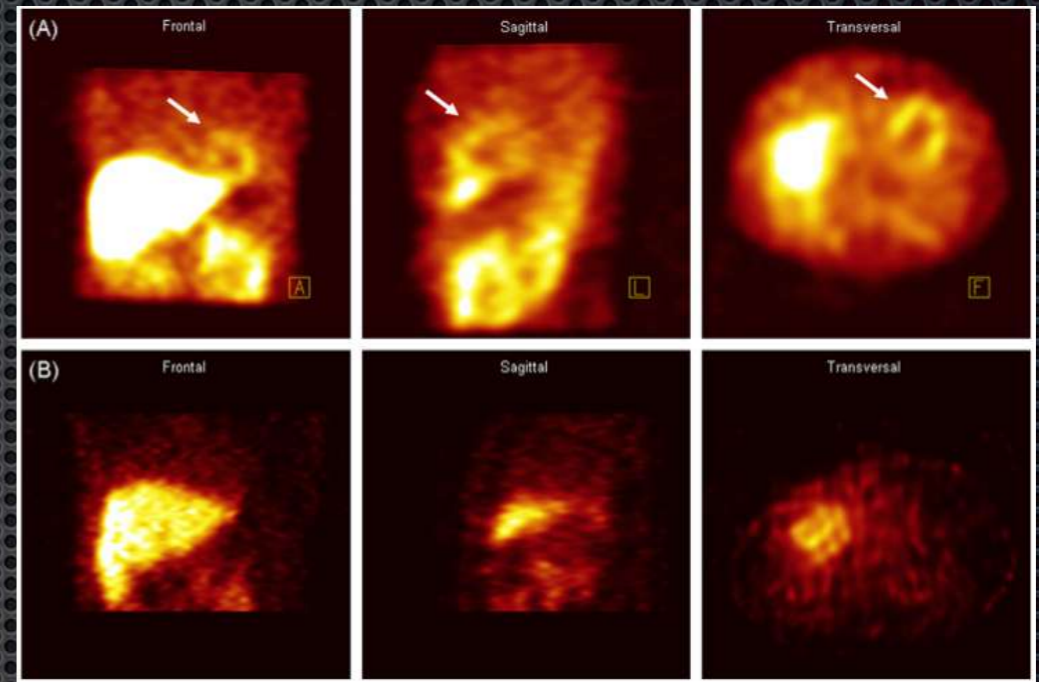
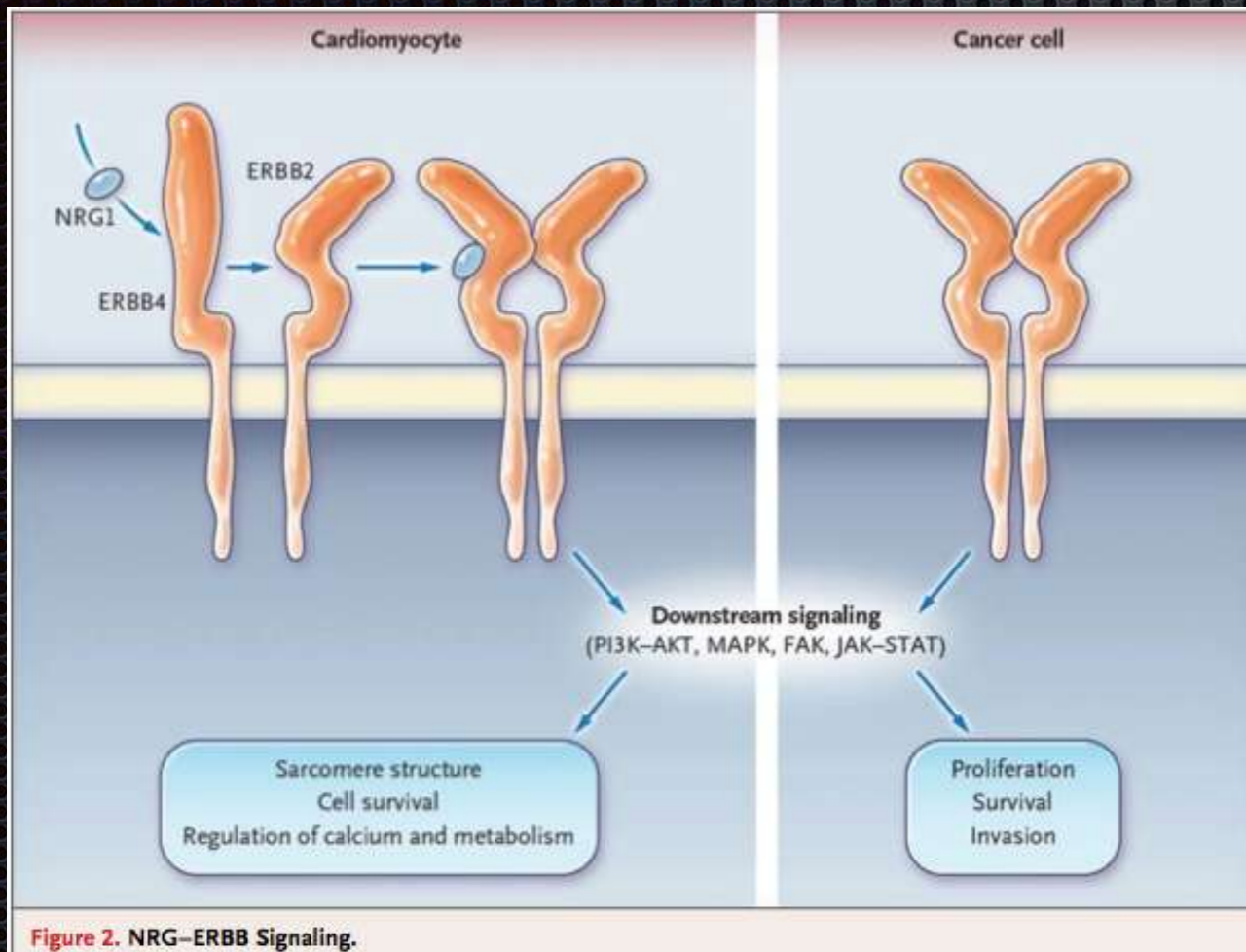
P Vejpongsa¹ and ETH Yeh^{1,2}

Necrosi, vacuolització i pèrdua miofibril·lar.



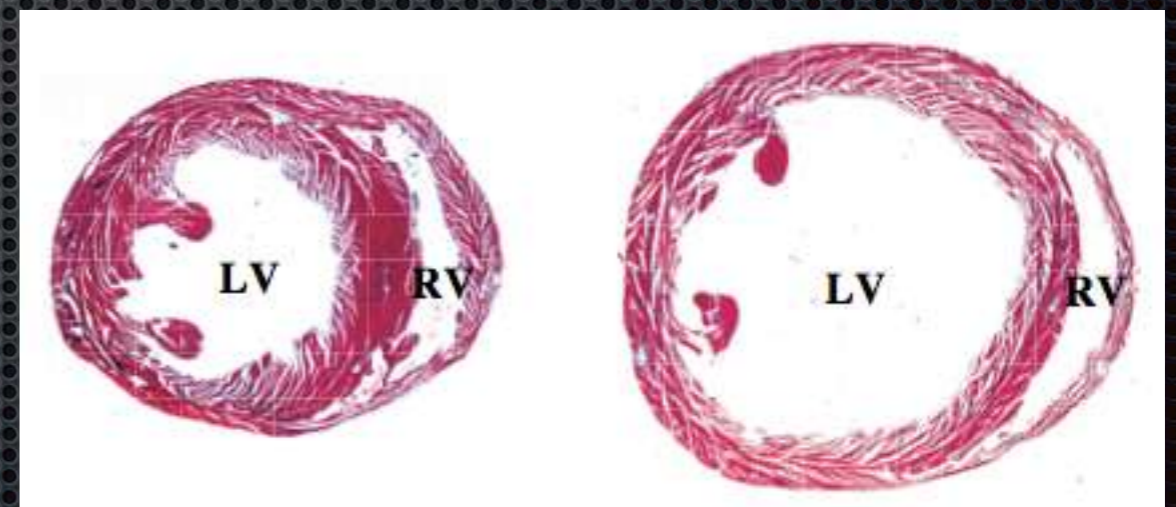
Trastuzumab.

Mecanisme de lesió



de Korte, M. A., et al. (2007). *Eur J Cancer* 43(14): 2046-2051.

Inhibició d'ErbB2 (HER-2)



Wild-type

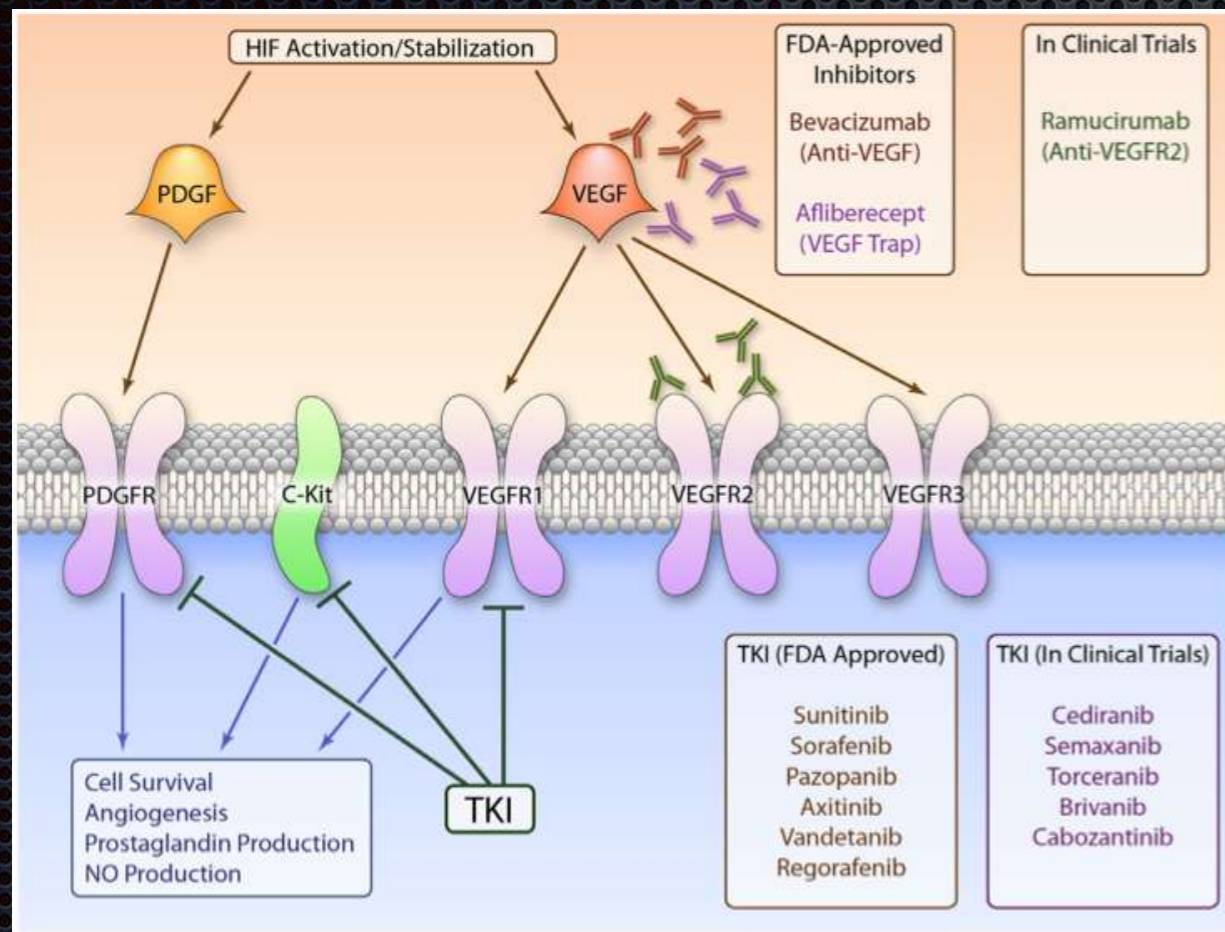
ErbB2 KO

Cote, G. M., et al. (2012). *N Engl J Med* 367(22): 2150-2153.

Crone, S. A., et al. (2002). *Nature Medicine* 8(5): 459-465.

Inhibidors de Tirosin-Kinases.

Mecanisme de lesió



- Mecanisme bàsicament per estudiar
- Neoangiogènesi sembla jugar un paper clau en l'adaptació dels miòcits.

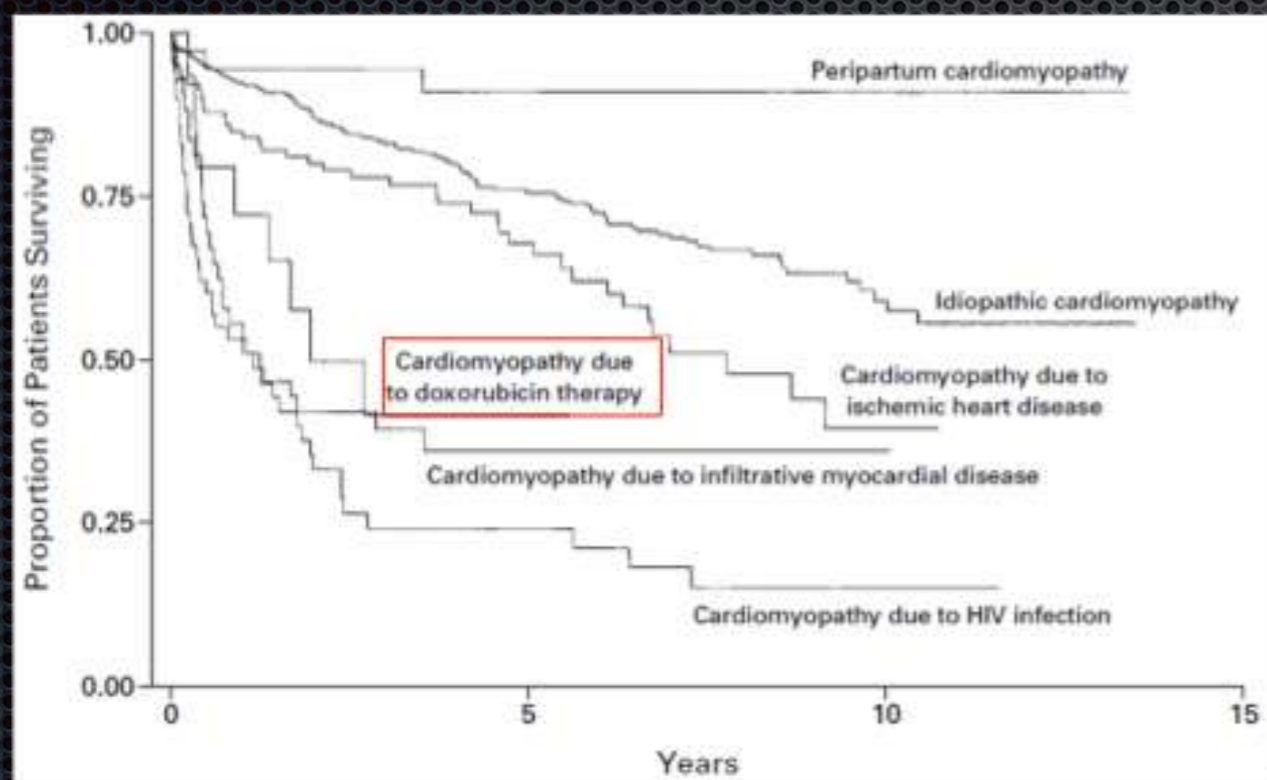
Quins són els factors de risc?



Història "natural"

Antraciclines

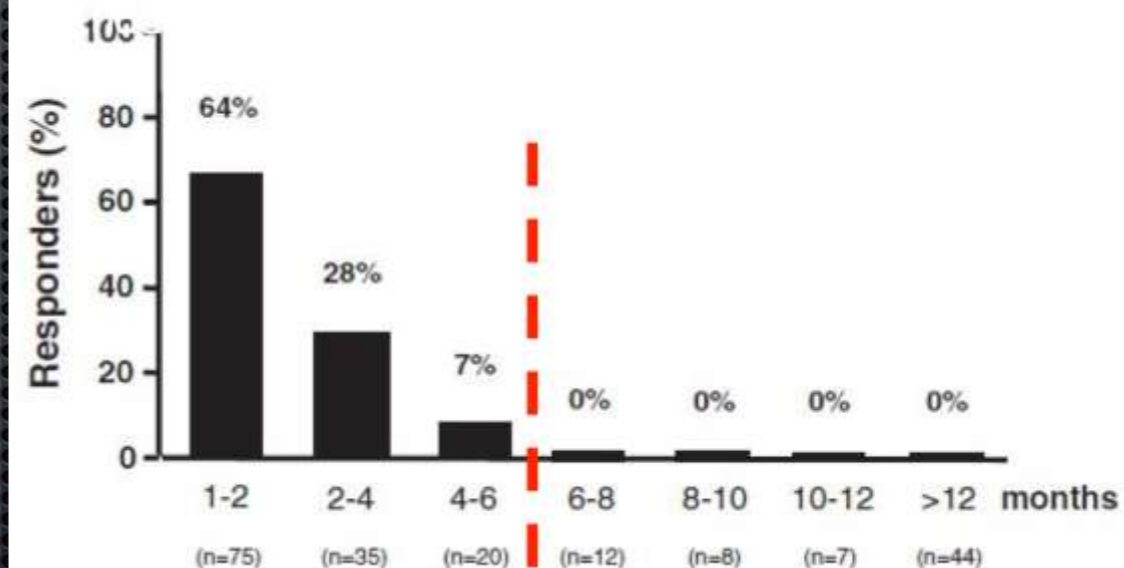
- No és irreversible.
- Tractament "Quan abans millor"



Anthracycline-Induced Cardiomyopathy

Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy

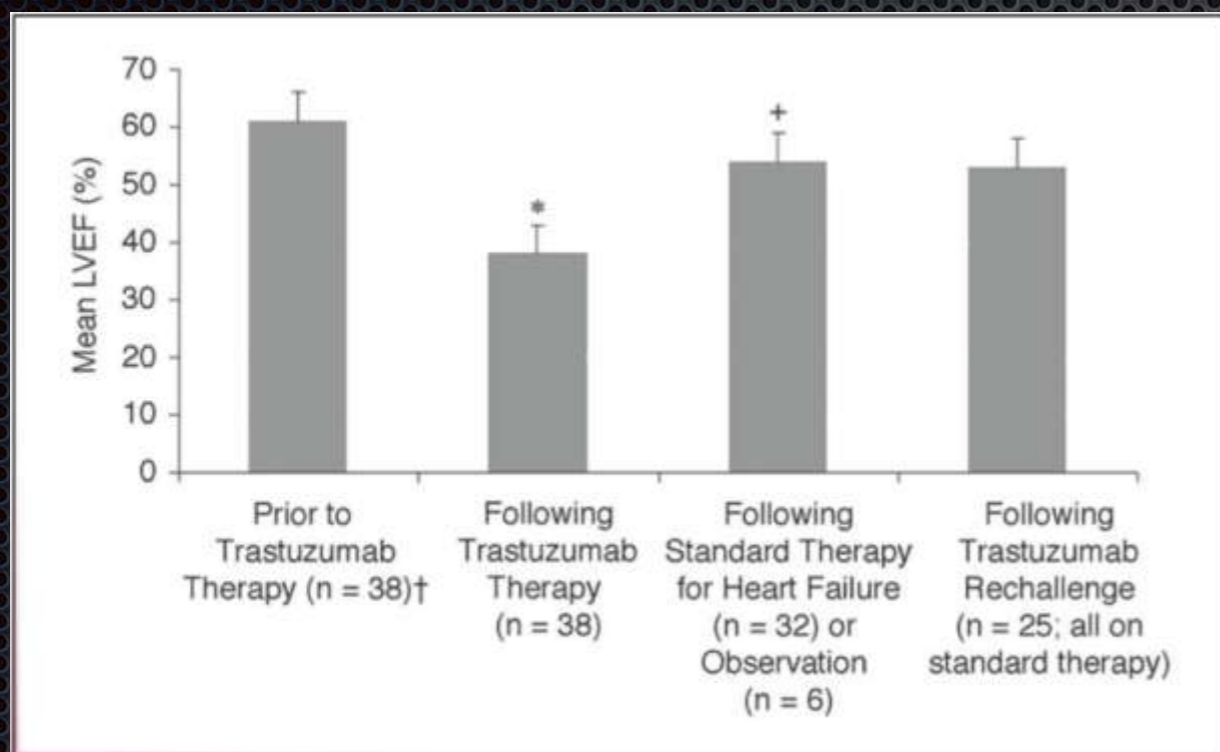
Daniela Cardinale, MD, PhD,* Alessandro Colombo, MD,* Giuseppina Lamantia, MD,* Nicola Colombo, MD,* Maurizio Civelli, MD,* Gaia De Giacomo, MD,* Mara Rubino, MD,† Fabrizio Veglia, PhD,† Cesare Fiorentini, MD,† Carlo M. Cipolla, MD*
Milan, Italy



71% dels tractats en els 1rs 6 mesos: FEVE > 50%

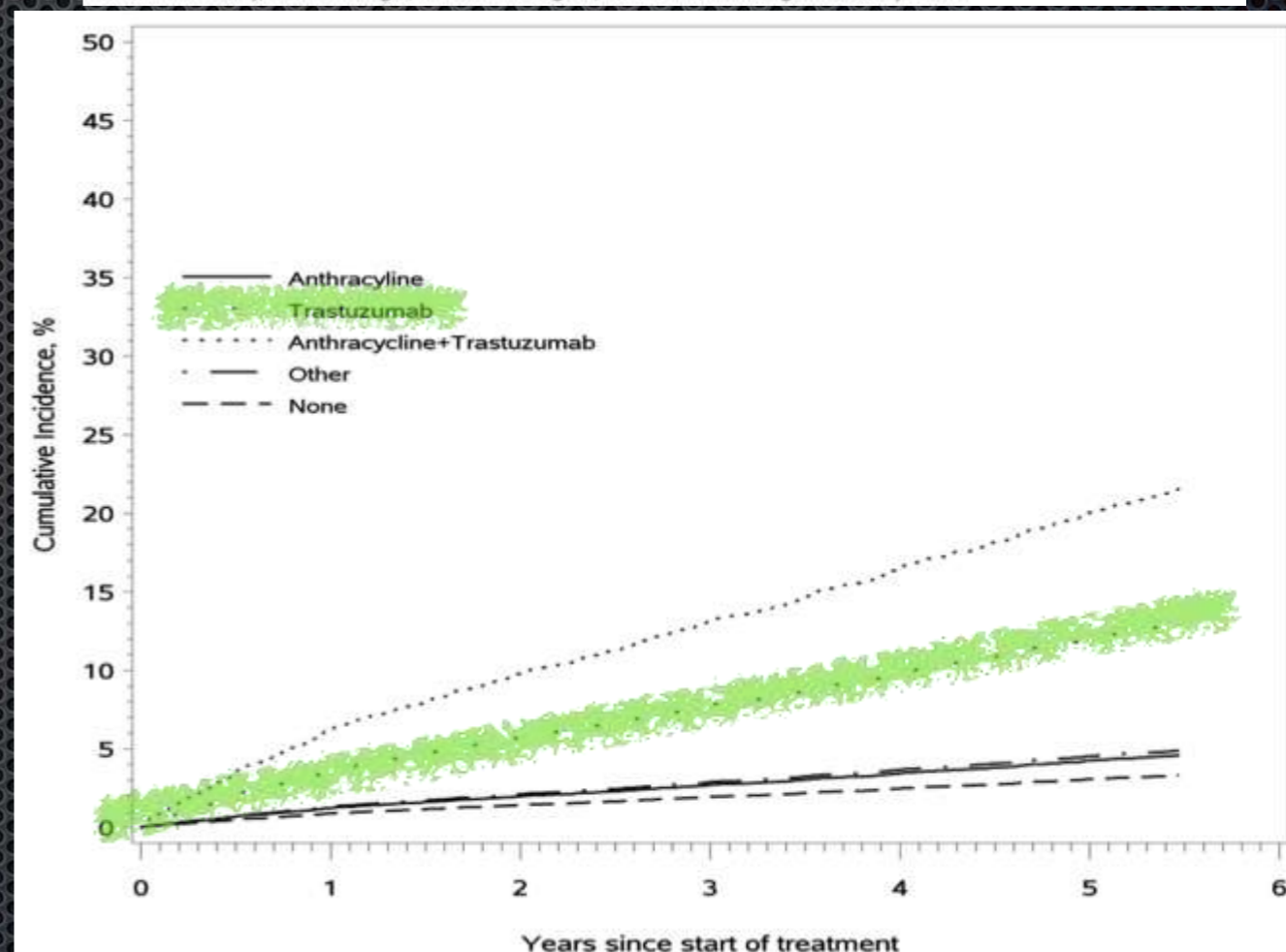
Història "natural" Trastuzumab

- És totalment reversible?



Risk of Heart Failure in Breast Cancer Patients After Anthracycline and Trastuzumab Treatment: A Retrospective Cohort Study

Erin J. Aiello Bowles, Robert Wellman, Heather Spencer Feigelson, Adedayo A. Onitilo, Andrew N. Freedman, Thomas Delate, Larry A. Allen, Larissa Nekhlyudov, Katrina A. B. Goddard, Robert L. Davis, Laurel A. Habel, Marianne Ulcickas Yood, Catherine McCarty, David J. Magid, Edward H. Wagner; for the Pharmacovigilance Study Team



Història "natural"

TKI

- Pocs estudis, efecte consistent sobre la FEVE.
- Anti VEGF (major resposta antitumoral si desenvolupen HTA).
- HTA sol requerir tractament farmacològic, amb bona resposta.
- **L'HTA i la falta de capacitat d'adaptació del miocardi poden ser els inductors de la disfunció VE.**
- 8-10% de casos d'ICC.

Història "natural"

TKI

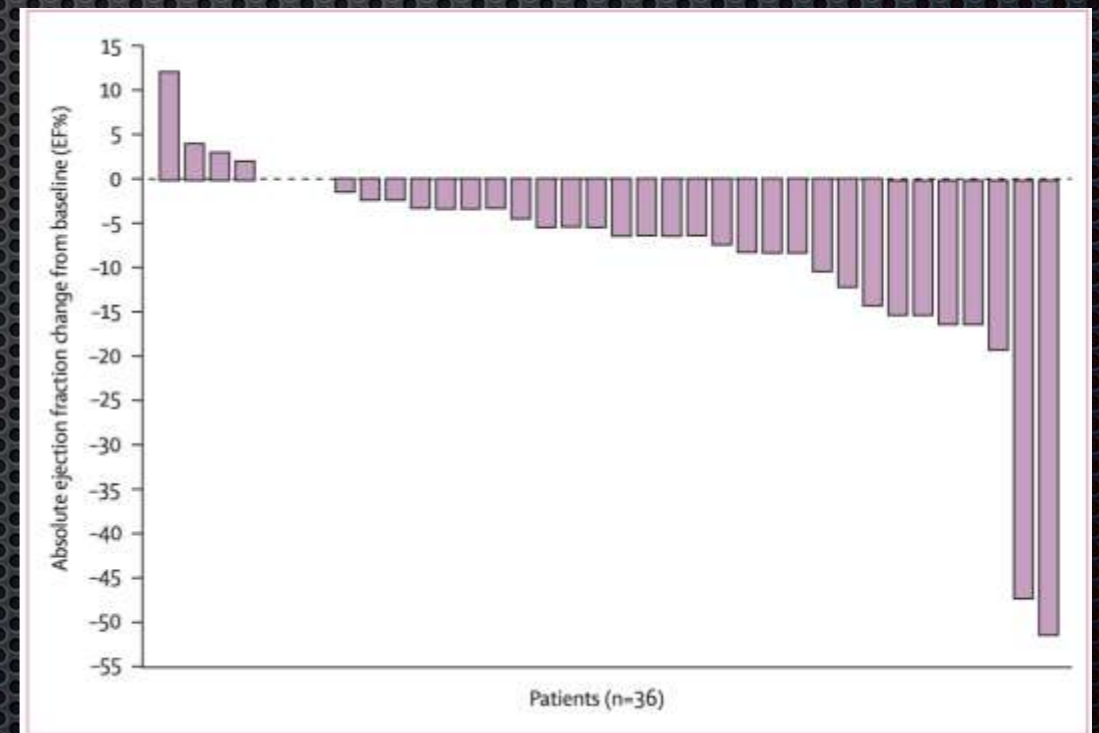
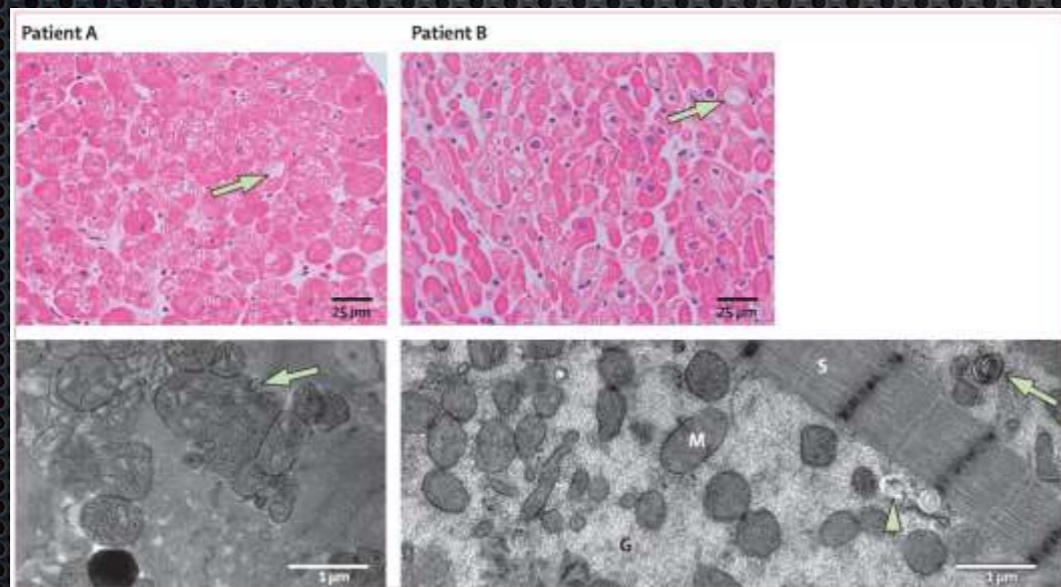
Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib

Tammy F Chu*, Maria A Rupnick*, Risto Kerkela*, Susan M Dallabrida, David Zurakowski, Lisa Nguyen, Kathleen Woulfe, Elke Pravda, Flavia Cassiola, Jayesh Desai, Suzanne George, Jeffrey A Morgan, David M Harris, Nesreen S Ismail, Jey-Hsin Chen, Frederick J Schoen, Annick D Van den Abbeele, George D Demetri, Thomas Force, Ming Hui Chen

8% ICC.

28% de disminució FEVE >10%

20% disminució FEVE > 15%



Sense necrosi.

Vacuolització. Sense destrucció mitocondrial.

Tipus II ?

Història "natural"

Radiació



Table 4. Standard incidence ratios and absolute excess risk for cardiac procedures

Procedure	Observed (n)	Expected (n)	SIR	95% CI	AER*
CABG	35	10.99	3.19	2.83-3.55	18.24
PTCA	37	23.85	1.55	1.39-1.71	19.29
Valve surgery	27	2.94	9.19	8.07-10.31	14.07
Arrhythmia surgery	18	9.48	1.90	1.70-2.21	9.38
Pericardial surgery	9	0.70	12.91	10.61-15.21	4.69

*Per 10 000 person-years.

- 7.4% d'increment de la taxa d'events per cada Gy.
- Risc augmentat si existeixen altres FRCV concomitantment.
- Mama Esquerra
- Edat Dx= 25 anys. Edat Event= 47 anys.
- 93% no Antraciclins.

Conclusions

- La detecció precoç és clau en l'evolució i maneig de la cardiotoxicitat.
- Els mecanismes són diversos i per a molts tractaments poc coneguts.
- El pacient oncològic té un risc més elevat de problemes cardiològics a mig i llarg termini.

Gràcies