

TURIN,
October
25th-27th
2018

GIORNATE CARDIOLOGICHE **TORINESI**

PRESIDENT
MAURO RINALDI

CO-PRESIDENTS
SEBASTIANO MARRA
FIORENZO GAITA



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO



PRESIDENT
MAURO RINALDI

CO-PRESIDENTS
SEBASTIANO MARRA
FIorenzo GAITA



Sala ELEONORA

CONTROVERSIES IN CARDIOLOGY

8:30 WORKSHOP OPENING

Chairpersons: CARLA GIUSTETTO, MAURO RINALDI

8:45 20 years of Cardiology: what have we learned? What are the challenges ahead?

MAURO GIORGI

Friday
October 26th
Morning

20 YEARS OF CARDIONCOLOGY: WHAT HAVE WE LEARNED? WHAT ARE THE CHALLENGES AHEAD?

2018
Starhotels Majestic

10:00 Biomarkers vs echocardiography.
How can we monitor cardiotoxicity?
• Biomarkers as early cardiotoxicity markers

Mauro GIORGI

S.C. CARDIOLOGIA U - OSP. MOLINETTE
CITTA' della SALUTE e della SCIENZA di TORINO

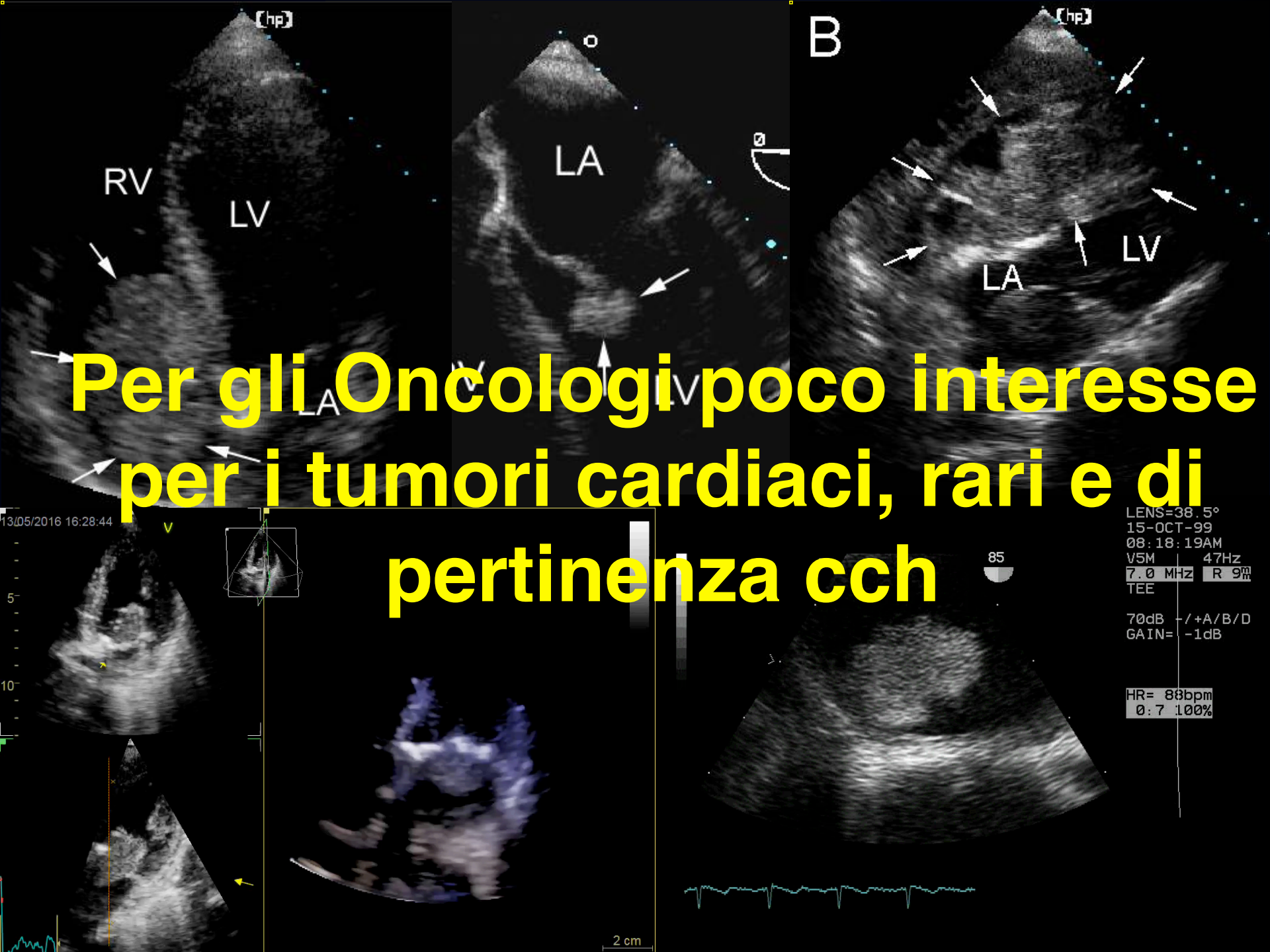
PRELIMINARY
PROGRAM

CARDI

role

Cardiologi ed Oncologi/Ematologi: per lungo tempo 2 mondi separati





Per gli Oncologi poco interesse per i tumori cardiaci, rari e di pertinenza cch



La domanda imbarazzante del Cardiologo: che speranza di vita ha il Paziente?

Per i Cardiologi il malato di tumore era considerato un malato con poche speranze e un'aspettativa di vita di pochi mesi...



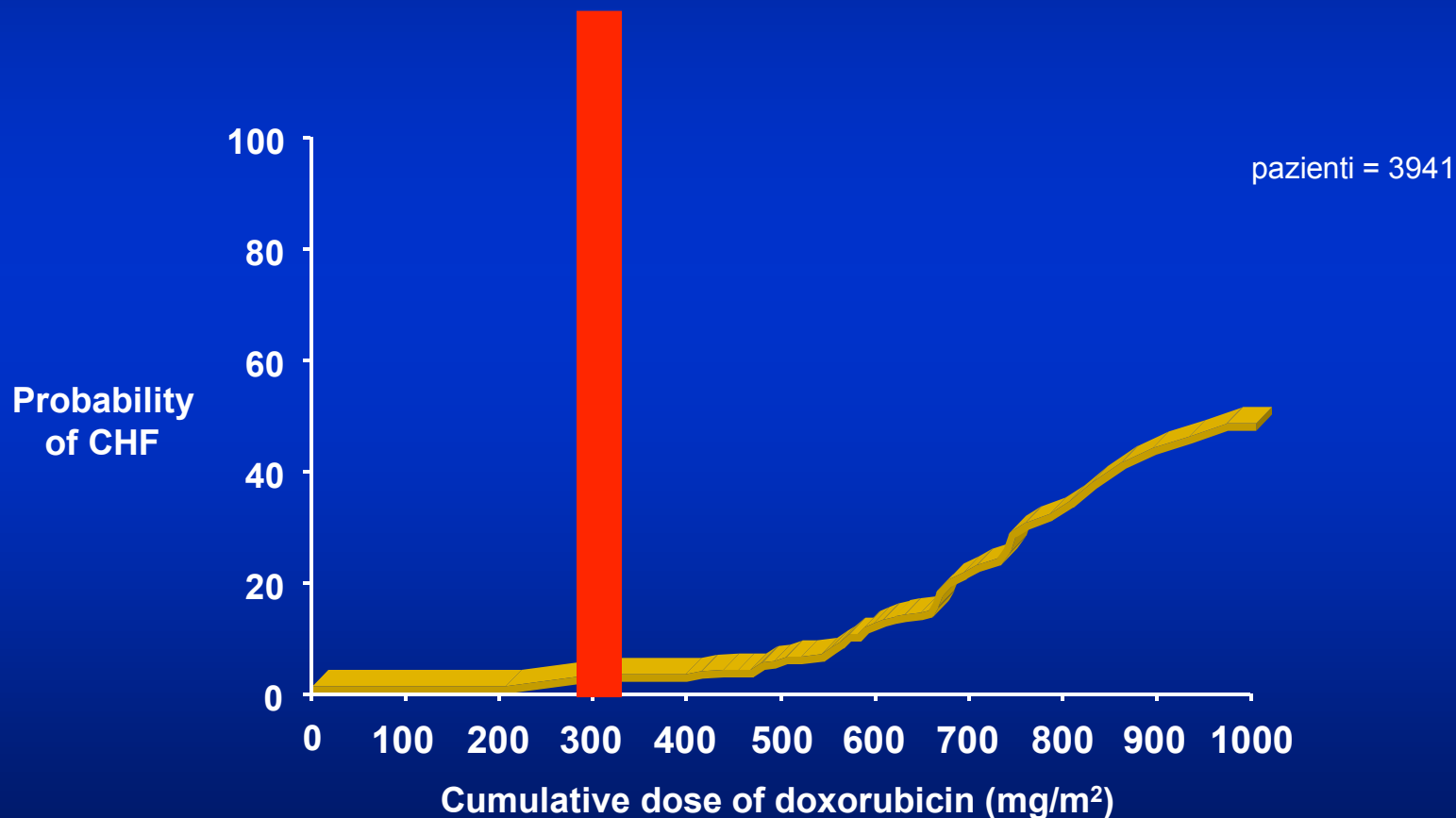
CARDIONCOLOGIA:

Cosa abbiamo imparato nel corso degli anni?



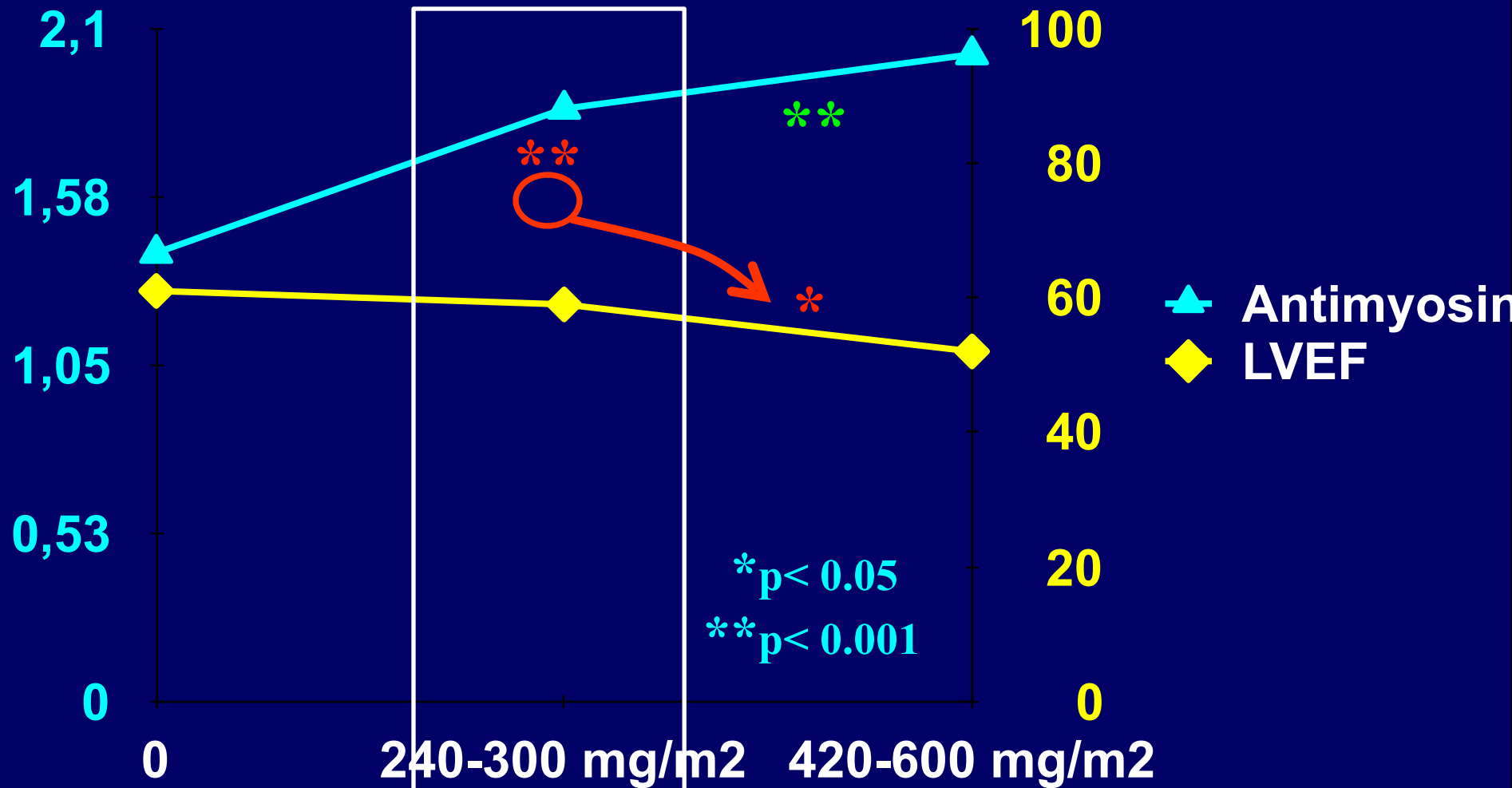
Dose cumulativa di doxorubicina e insorgenza di CHF

3% at 400 mg/m², 7% at 550 mg/m², 18% at 700 mg/m²



Early Assessment of Doxorubicin Cardiotoxicity

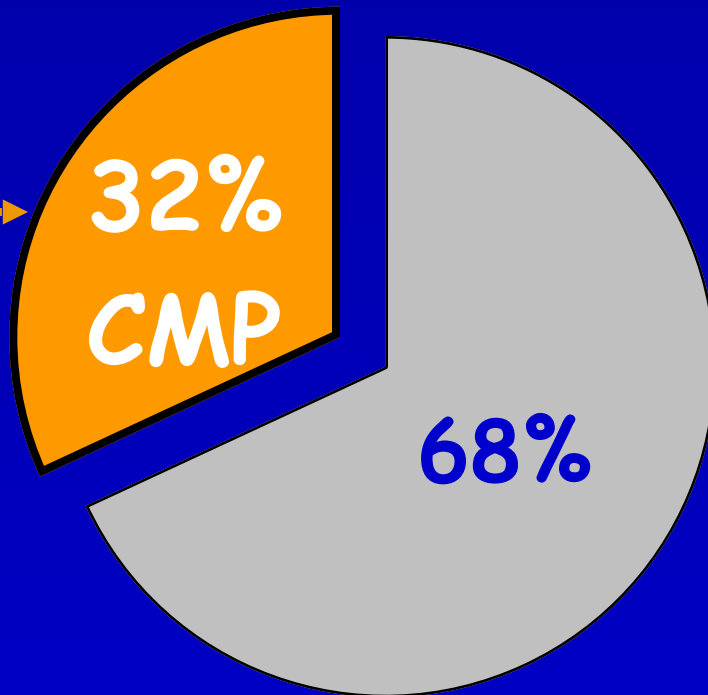
94% Antimyos POS



Subclinical Late Cardiomyopathy (CMP) after Doxorubicin Therapy for Lymphoma in Adults

J Clin Oncol. 2004;22:1864

Risultati



11 anni di F.U.

TOSSICITÀ TARDIVA

Dati su bambini lungo-sopravvivenenti hanno dimostrato che la cardiotoxicità **non ha un limite “temporale”** nella sua manifestazione tanto da rendersi evidente **anche molti anni dopo***.

*Lipshultz SE, et al; N Engl J Med 324:808-815, 1991

Due concetti chiave !

● **TOSSICITÀ ANCHE A BASSI DOSAGGI**

- 240-300 mg/m²:
 - $EF > 55\%$...

★ ...ma Scinti Ac Antimiosina ⊕ nel 94% dei Pts

Carioni, J Nucl Med 1995

● **TOSSICITÀ ANCHE TARDIVA**

- Follow Up a 11 aa (analisi retrospettiva):
 - ★ significativa riduzione $EF (< 40\%)$ nel 32 %

J Clin Oncologic 2004

**La malattia CANCRO
sta diventando una
malattia CRONICO-
DEGENERATIVA e pone
problematiche NUOVE**

Invecchiamento della popolazione

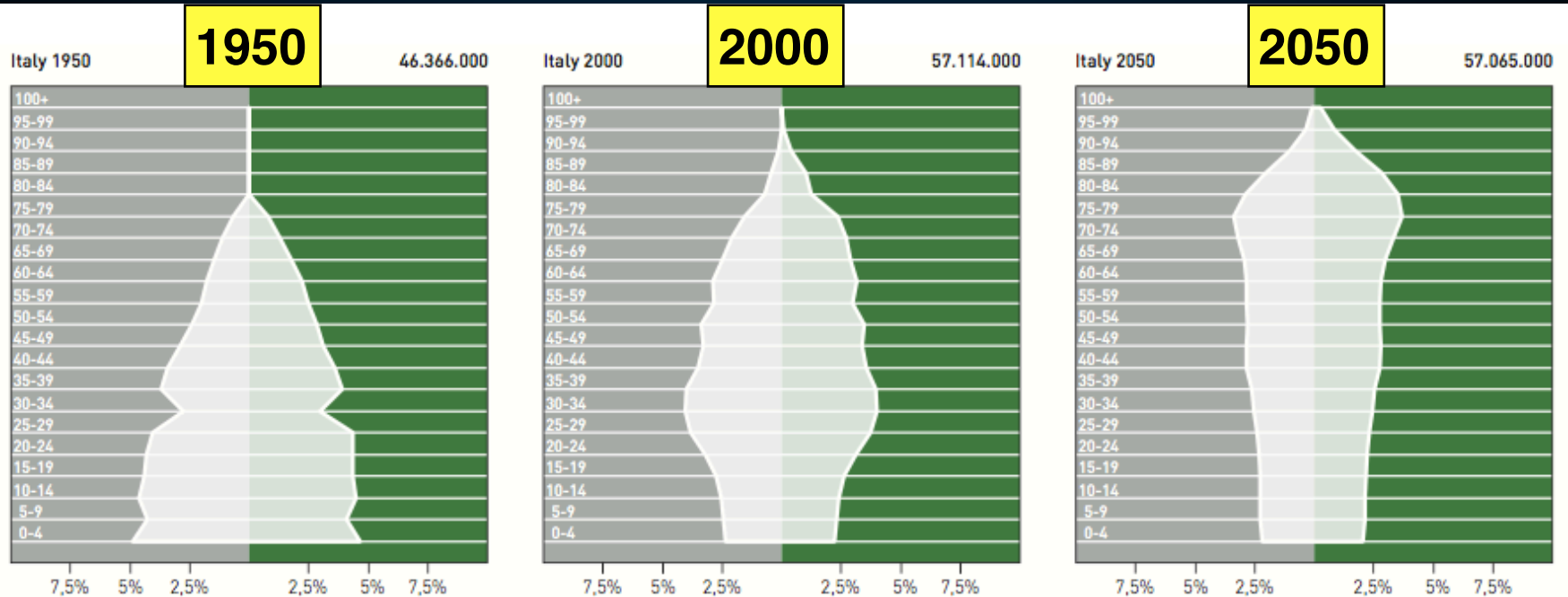
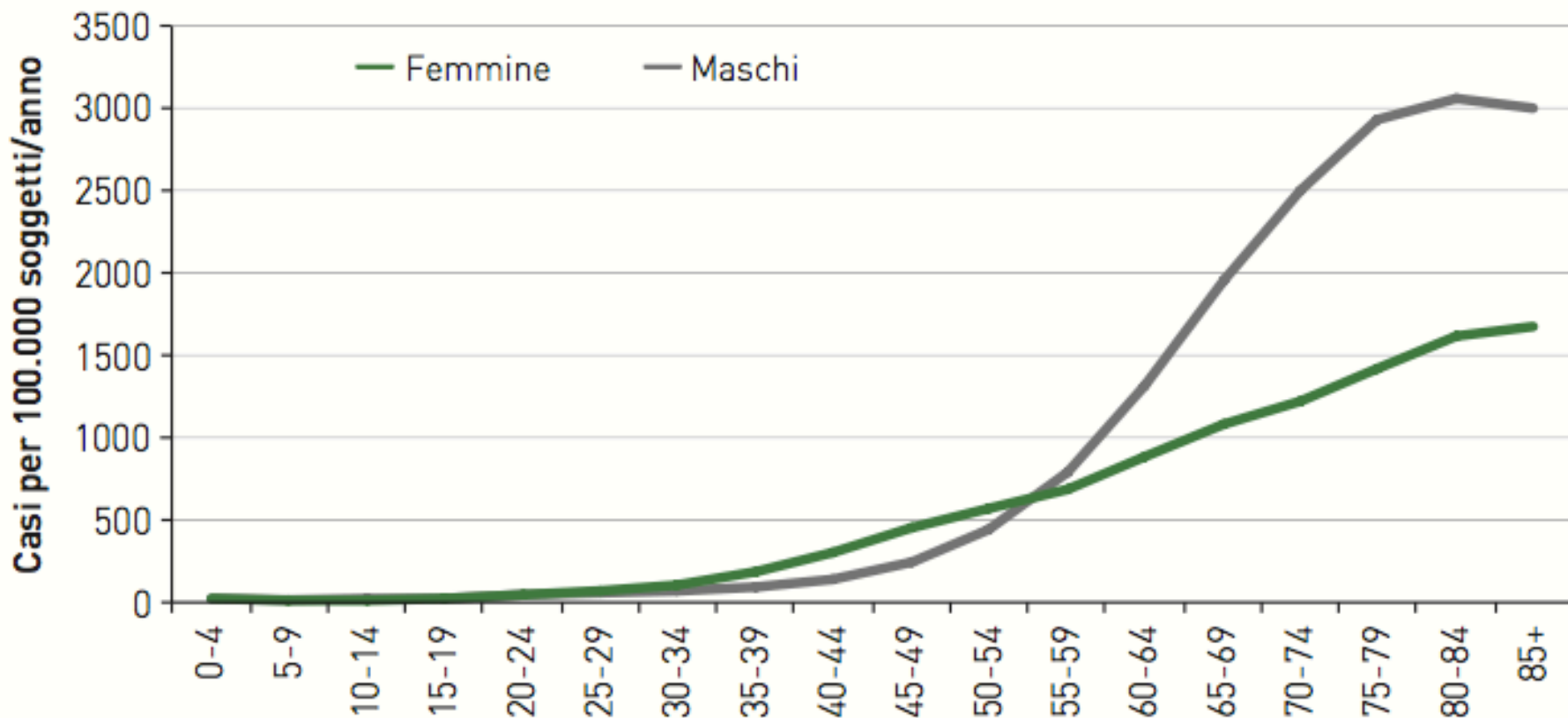


FIGURA 4. Struttura per età della popolazione Italiana (<http://populationpyramid.net/it>).

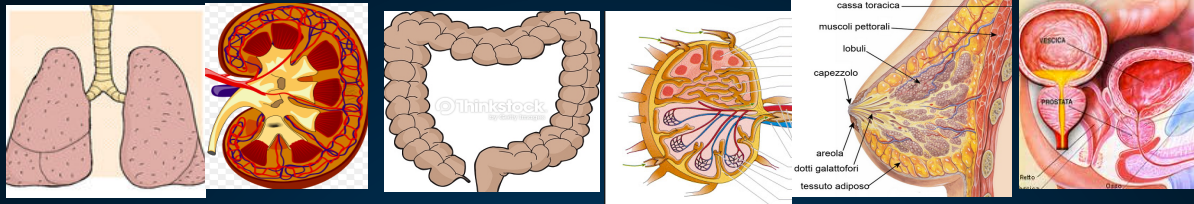
TASSI TUMORI ETA' SPECIFICI

Con l'età aumenta la probabilità di avere un tumore



Oncologist

CANCER



Anthracyclines

Taxanes

Anti-HER2

5-FU

Bevacizumab

TKI

- Sunitinib
- Sorafenib
- Nilotinib
- ...
-

Radiotherapy

Bone Marrow
transplant



Screening

Early
Diagnosis



**Dramatic
Improvement
In Survival**

Sopravvivenza dopo tumore

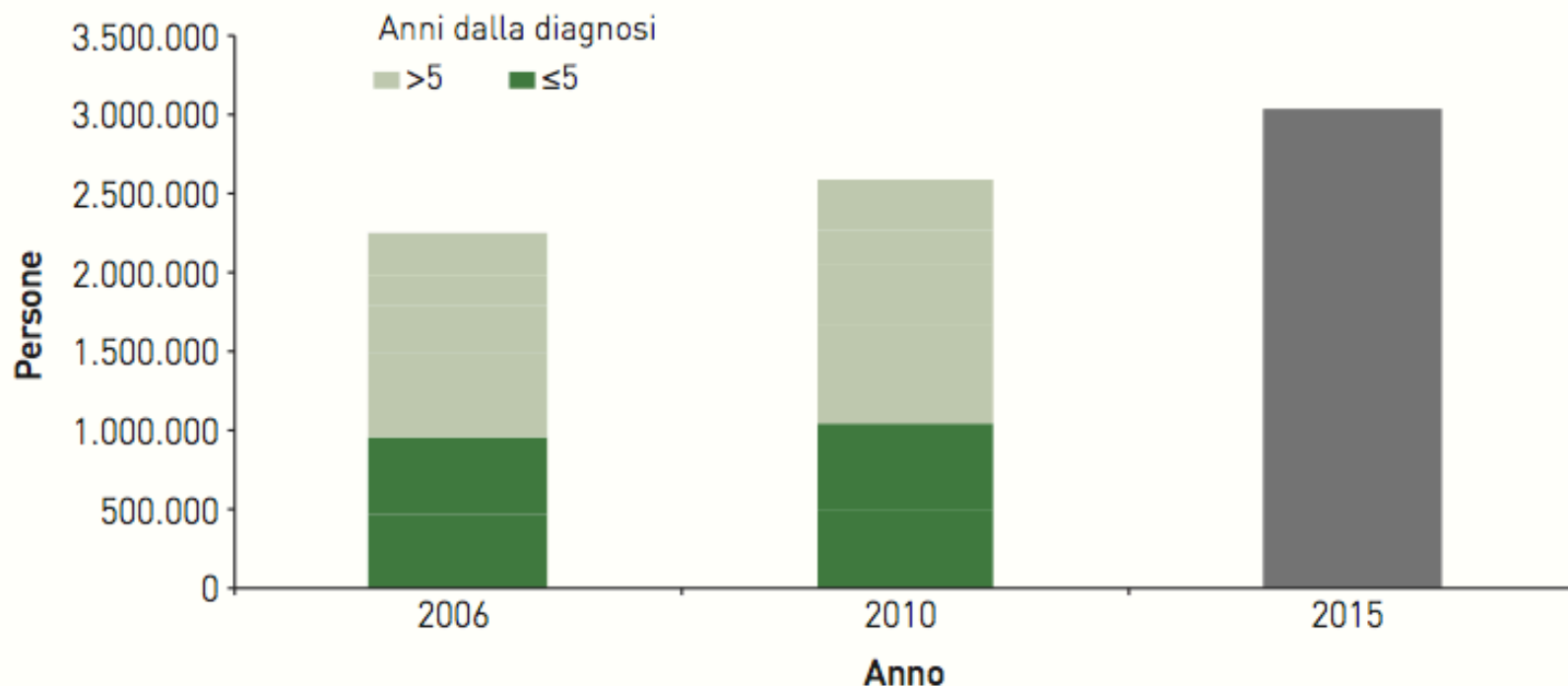


FIGURA 6. Numero di persone che vivevano dopo una diagnosi di tumore nel 2006 e nel 2010, e nel 2015 in Italia per tempo dalla diagnosi, entrambi i sessi.

Pts vivi dopo diagnosi di tumore

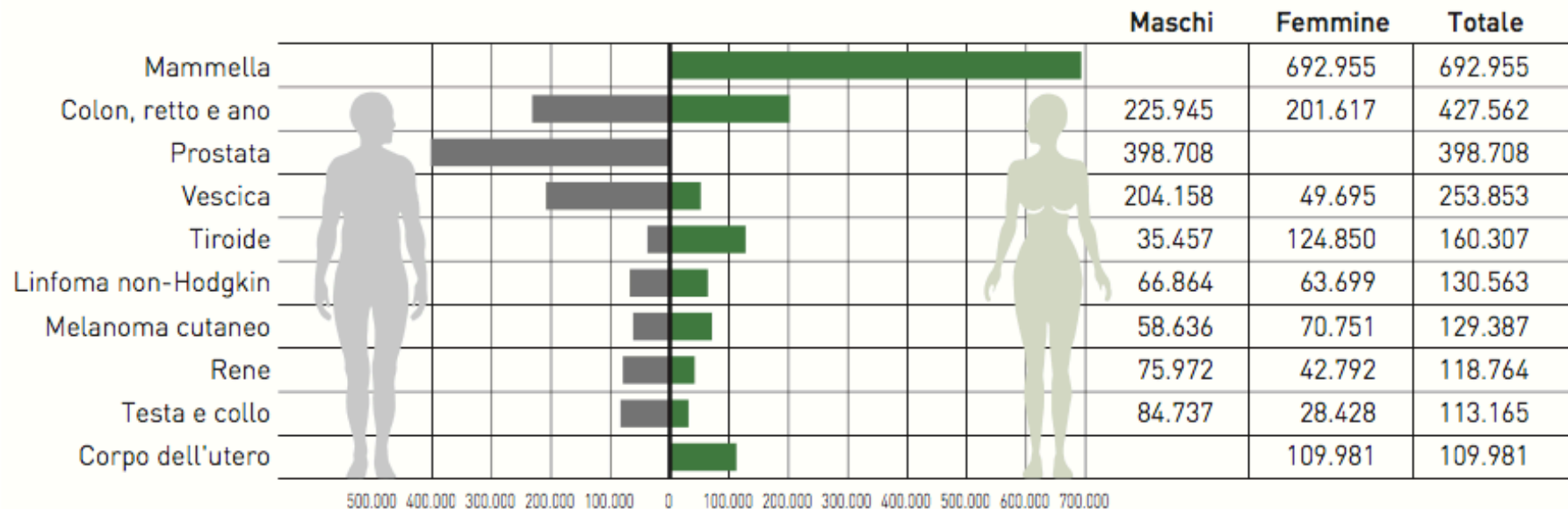


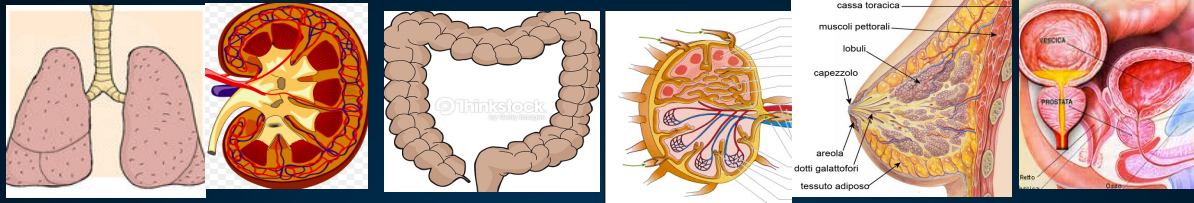
FIGURA 5. Numero di persone vive dopo una diagnosi di tumore, per sede e sesso. Italia, 2015.

	Tutti i tumori	Mammella	Colon-retto	Prostata	Vescica	Linfoma non-Hodgkin	Testa e collo	Corpo dell'utero	Polmone
ITALIA	3.036.741	692.955	427.562	398.708	253.853	130.563	113.165	109.981	87.641
Piemonte	274.103	64.700	38.237	40.637	22.614	11.572	10.739	9.426	8.123
Valle D'Aosta	7.504	1.768	1.032	1.095	606	322	292	255	221
Lombardia	564.723	134.187	77.051	80.737	45.117	24.290	21.816	19.361	16.474
Liguria	107.962	25.913	15.375	16.042	9.038	4.482	4.223	3.811	3.210
Trentino Alto Adige	56.259	13.315	7.680	8.196	4.228	2.512	2.014	1.874	1.511
Veneto	280.871	66.863	38.756	41.231	21.316	12.451	10.074	9.499	7.601
Friuli Venezia Giulia	77.186	18.494	10.894	11.578	5.991	3.368	2.785	2.687	2.125
Emilia Romagna	269.199	63.539	37.925	40.671	21.132	11.780	9.756	9.121	7.422
Toscana	190.562	41.567	31.644	24.080	12.951	8.093	5.629	7.400	5.913
Umbria	45.632	9.923	7.581	5.775	3.108	1.937	1.350	1.764	1.414
Marche	77.722	16.751	12.906	9.892	5.324	3.316	2.307	2.970	2.409
Lazio	265.401	58.940	42.512	31.707	17.193	11.454	7.630	10.233	8.083
Abruzzo	58.022	12.486	7.695	6.423	6.240	2.432	2.487	2.252	1.670
Molise	13.962	3.000	1.874	1.570	1.522	581	602	544	405
Campania	212.211	46.133	26.811	21.493	21.315	9.222	8.794	8.116	5.853
Puglia	162.526	35.090	21.085	17.386	16.971	6.914	6.864	6.293	4.607
Basilicata	24.443	5.207	3.241	2.743	2.655	1.025	1.054	935	707
Calabria	80.292	17.111	10.483	8.805	8.541	3.404	3.429	3.054	2.301
Sicilia	197.812	42.773	25.583	21.072	20.603	8.416	8.319	7.647	5.578
Sardegna	70.349	15.197	9.196	7.574	7.389	2.992	3.001	2.740	2.015

TABELLA 15. Numero di persone che vivevano nel 2015 dopo una diagnosi di tumore nelle Regioni italiane per i tipi di tumore più frequenti.*

Oncologist

CANCER



Anthracyclines

Taxanes

Anti-HER2

5-FU

Bevacizumab

TKI

- Sunitinib
- Sorafenib
- Nilotinib
- ...

.....

Radiotherapy

Bone Marrow
transplant

MAGGIORE SOPRAVVIVENZA

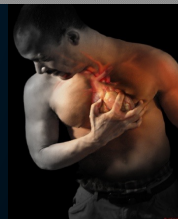
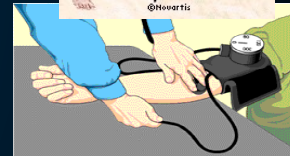
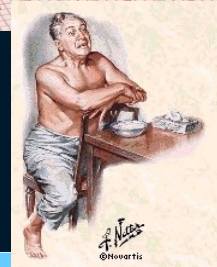
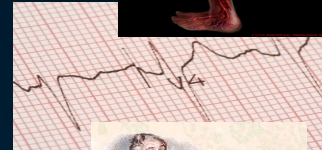
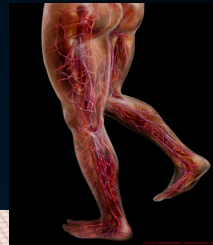


NUOVE PROBLEMATICHE

Elderly

Comorbidities

Cardiologist —> CardiOncologist



CARDIO-ONCO-EMATOLOGIA

Branca della Cardiologia che si occupa della **gestione delle problematiche cardiovascolari** (pre-esistenti o indotte dalle terapie antitumorali) nei Pts affetti da **cancro**:

- **cardiotossicità** delle terapie antitumorali, ematologiche e radioterapia
 - **diagnosi precoce** (a livello subclinico)
 - strategie di **cardioprotezione**
- 📌 *Non è richiesta una particolare expertise oncologica, ma occorre sviluppare la capacità di “**sintonizzarsi**”, confrontarsi e dialogare con oncologi ed ematologi*



Aumento di
nuove diagnosi
di tumore

Aumento
aspettativa di
vita

**La cardiotoxicità è
un fenomeno
destinato ad
espandersi**

Aun
Pts sc
a

mento
bilità di
tie

M
po
cardiotossiche

ali
aggressive e reiterate

SCENARI ODIERNI

- Pts cardiopatici che si ammalano di cancro
- Pts onco-ematologici che manifestano malattie cardiocircolatorie
- Terapie onco-ematologiche che causano malattie cardiovascolari
- Cardiopatie in lungosopravvivenenti e guariti (“cancer survivors”)
- Problema della compatibilità tra terapie onco-ematologiche e cardiologiche

In general, the cardiovascular complications of cancer therapy can be divided into nine main categories, which are discussed in this document:

- myocardial dysfunction and heart failure (HF);
- coronary artery disease (CAD);
- valvular disease;
- arrhythmias, especially those induced by QT-prolonging drugs;
- arterial hypertension;
- thromboembolic disease;
- peripheral vascular disease and stroke;
- pulmonary hypertension and
- pericardial complications.

TABLE 83-3 Cardiotoxicity of Antineoplastic Agents

Implicated Agent	Comments
Anthracyclines Doxorubicin or daunorubicin Mitoxantrone, idarubicin	CHF at cumulative doses above 450 mg/m ² , arrhythmias CHF, decreases in left ventricular ejection fraction
Alkylating agents Cyclophosphamide Busulfan Cisplatin	Produces a hemorrhagic myopericarditis 1-2 weeks after marrow transplant doses Endocardial fibrosis Acute myocardial ischemia
Other cytotoxics Paclitaxel (Taxol) 5-Fluorouracil Vincristine, vinblastine, vinorelbine (Navelbine)	Exacerbates anthracycline-associated CHF, bradycardia Angina/myocardial infarction Myocardial infarction
Biologics Trastuzumab (Herceptin) Interferons Interleukin-2	Exacerbates anthracycline-associated CHF Exacerbates underlying cardiac disease Acute myocardial injury, ventricular arrhythmias, hypotension
Hormones Megestrol (progestin) Estramustine (androgen antagonist [Emcyt]) Goserelin (gonadotropin-releasing hormone analog [Zoladex]) Diethylstilbestrol (estrogen) Toremifene (antiestrogen [Fareston]) Bicalutamide (antiandrogen [Casodex])	Cardiomyopathy Myocardial infarction, CHF Myocardial infarction, CHF Myocardial infarction Myocardial infarction Angina, CHF, myocardial infarction
All- <i>trans</i> -retinoic acid	Myocardial dysfunction, heart failure, fever, shortness of breath, pleural and pericardial effusions, pulmonary infiltrates, and peripheral edema
Hematopoietic growth factors Granulocyte macrophage colony-stimulating factor (sargramostim [Leukine])	Capillary leak syndrome
Antiemetic Granisetron	Sinus bradycardia, atrioventricular block and increased PR interval or a Wenckebach block (Mobitz I).

CHF = congestive heart failure.

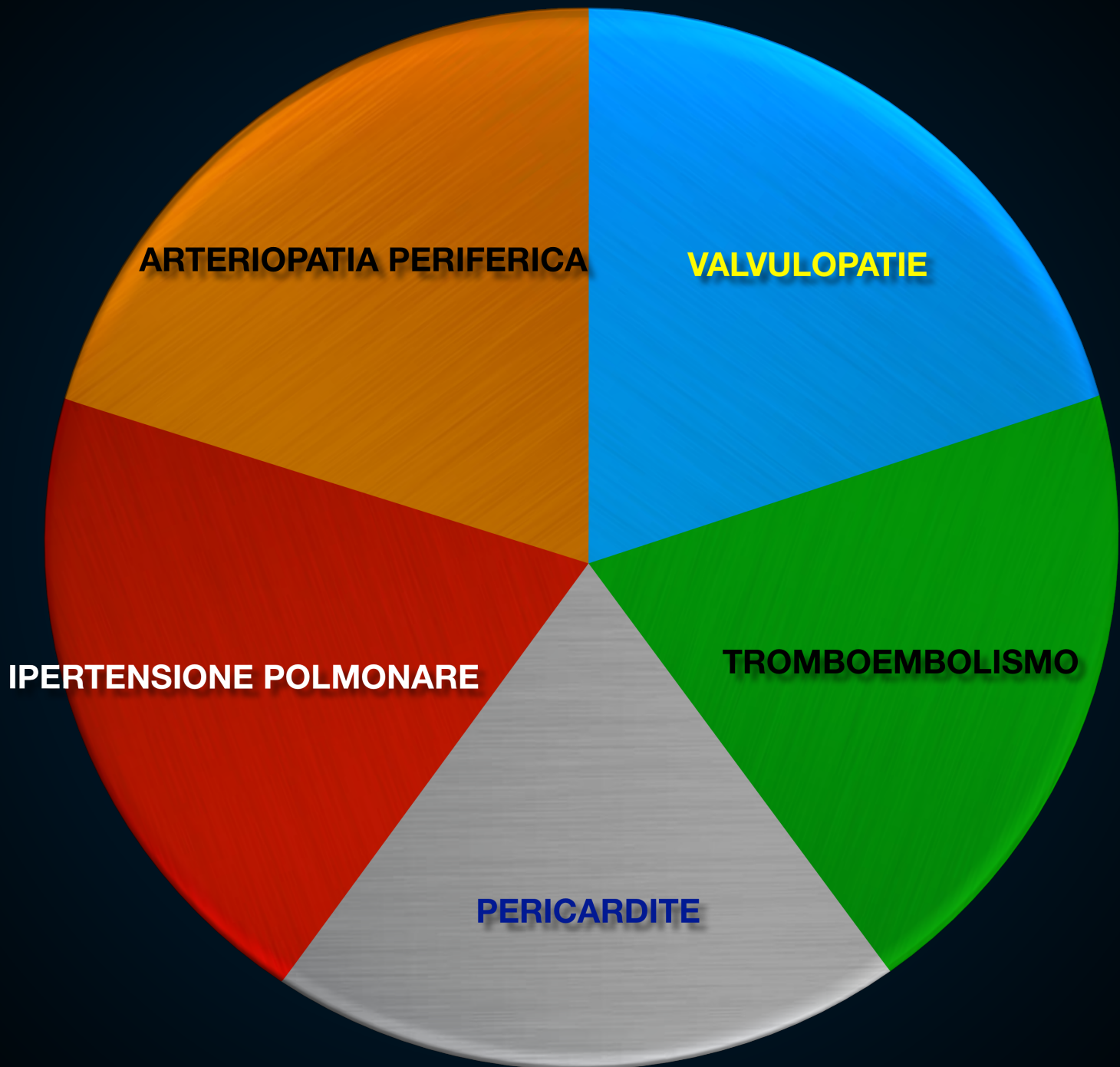
CAD

SCOMPENSO



ARITMIE

IPERTENSIONE



Conseguenze di una gestione non corretta

L'**inadeguatezza** nel predire le conseguenze a lungo termine del trattamento anti-tumorale può comportare una **sotto-** od una **sovrastima** della patologia cardiovascolare secondaria alla cardiotossicità, che può risultare in:

- a) incapacità di riconoscere e prevenire eventi avversi**
- b) inappropriata interruzione di un trattamento potenzialmente “lifesaving”**

CARDIOTOSSICITÀ



**CONDIZIONAMENTO NELLA SCELTA
DELLA TERAPIA ANTITUMORALE**



**RIDUZIONE o SOSPENSIONE
DELLA DOSE**



LIMITAZIONE DELL'EFFICACIA

OBBIETTIVO

**NON DISMETTERE
LA TERAPIA
ONCO-
EMATOLOGICA**

Ruolo del Cardioncologo

PRIMA della CT:

- identificare i Pazienti a **rischio cardiovascolare**, **ottimizzare la terapia** nei cardiopatici

DURANTE CT :

- modulare la dose del farmaco antitumorale in modo da somministrare la **dose più alta possibile**, senza causare severo danno cardiaco, **cardioprotezione**

DOPO CT :

- diagnosticare l'eventuale danno cardiaco in uno **stadio precoce** per prevenire un ulteriore deterioramento



CARDIONCOLOGO = CARDIOPROTEZIONE



MANAGEMENT

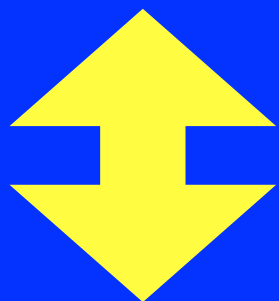


**La definizione del profilo
cardiovascolare, del rischio
individuale e la messa in atto
di un monitoraggio clinico
prolungato sono essenziali
nella gestione dei Pazienti in
trattamento antitumorale**

CLINICAL WORK UP

- 📌 Anamnesi personale e familiare
- 📌 Individuazione e correzione dei FRC
- 📌 Visita / esame obbiettivo
- 📌 **Profilo biochimico completo** (*funzionalità renale ed epatica, assetto lipidico, HbA1C*)
- 📌 **ECG (+ ECG Holter e stress test se CAD nota)**
- 📌 **ECHOcardio**
- 📌 **EcoDoppler arterioso (se FRC) e venoso - ABI**
- 📌 **BNP / Troponina (?)**

**Oncologia
Ematologia**



**Cardiologia
osp/amb**

SPOKE



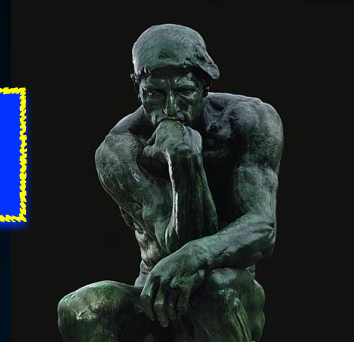
- Molinette
- Mauriziano
- GiovanniBosco
- Candiolo
- Orbassano
- Alessandria
- Novara
- Cuneo

PROBLEMATICHE del F.U.



- **A chi?** *Tutti i Pts, solo alto rischio, giovani?*
- **Quando e con che cadenza?** *6 m → 1-3-5 aa?*
- **Chi è il “gate keeper”?** *Onco-ematologo, cardiologo, internista, MMG?*
- **Dove?** *Centralizzato o periferico?*
- **Come?** *Solo visita, + esami (markers, ECG, ECHO)?*

PROBLEMATICHE del F.U.



- Controlli troppo assidui in Pazienti “guariti” (**ansia**)
- Rischio di “**drop out**” dei Pts (*giovani*)
- **Sottovalutazione** del problema CTX
- **Sovraccarico** degli Ambulatori ed Echo-Lab
- Importanza della **precisione** delle valutazioni (echo)

- 📌 **Cardiovascular diseases (CVDs) are one of the most frequent of side effects** and there is a **growing concern** that they may lead to **premature morbidity and death** among cancer survivors.
- 📌 The **inability** to predict the long-term consequences of cancer treatment associated cardiovascular side effects leads to **under- or overdiagnosis of CVD**, sometimes resulting in the **A) failure to prevent adverse events** and sometimes to **B) inappropriate interruption of a potentially lifesaving cancer treatment**
- 📌 The complexity of the clinical questions will require the definition of a **curriculum** describing the necessary **knowledge and skills**
- 📌 ...also be involved in the **longterm surveillance** of cancer survivors with a potential for late-onset cardiovascular complications and in the development of **potential new treatments that may have cardiotoxic effects**
- 📌 ...requires the creation of **multidisciplinary teams** involving specialists in cardiology, oncology and other related fields (**cardio-oncology teams**).

**Cardiologo ospedaliero, Cardiologo territoriale, Oncologo,
Ematologo, Radioterapista, Internista, Angiologo, Pneumologo,
Diabetologo - MMG**



PATTO di COLLABORAZIONE MEDICO-PAZIENTE

L'**informazione** dettagliata al Pt e la ricerca della sua **collaborazione**, oltre che doverose, sono funzionali al miglior rapporto rischio/beneficio di una terapia salvavita.

Il **Cardiologo** deve **saper spiegare** l'importanza della correzione dei FRC, dell'aderenza alla terapia e dei periodici controlli a cui il paziente oncologico deve sottoporsi.

Il **Paziente** deve, peraltro, essere **responsabile**.



Grazie per l'attenzione

