
Fluoropirimidine (FP): Cardiotossicità

La cardiotossicità da FP rappresenta la seconda causa di cardiotossicità da chemioterapia, dopo quella da antracicline

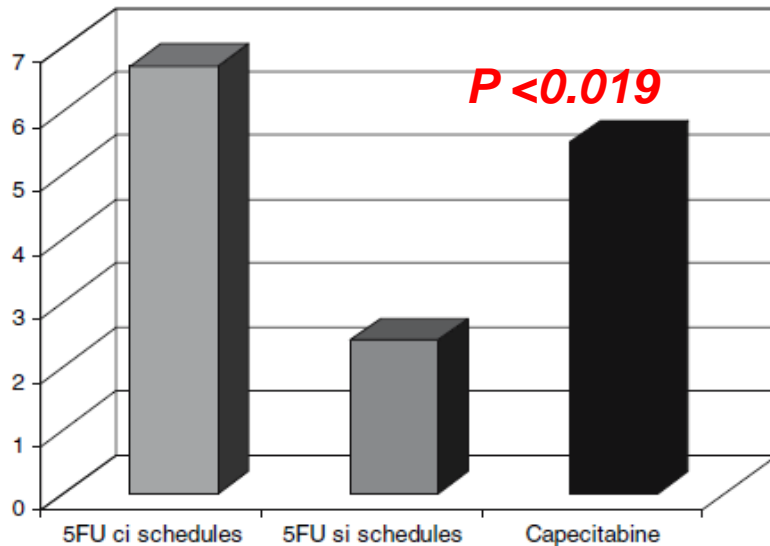
Incidenza della cardi tossicità da FP

- Molto variabile (1,2-18%) secondo il tipo di studio (retrospettivo o prospettico; condotto da oncologi o da cardiologi; limitato ai casi sintomatici o no)
 - Da una sintesi della letteratura, riguarda circa l' 8% dei pazienti sottoposti a infusione continua di 5FU per ≥ 72 ore o a terapia per os con capecitabina
 - Non è quasi mai stata riportata nelle somministrazioni in bolo singolo (es. nel regime CMF per il tumore della mammella)
 - La mortalità è stata riportata pari al 2,1-13,3% in pazienti con cardi tossicità da FP sintomatica . Sono però stati riportati anche casi di morte improvvisa in pazienti asintomatici ma questo fenomeno è poco studiato e probabilmente sottostimato dalla letteratura.
-

Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study

Table 1 Cohort of patients, and patient groups according to therapy with 5-FU or oral Capecitabine

Cancer	Schedule	Infusion of 5-FU ^a	Time ^b	Total number of patients ^c	Patients excluded ^d	Patients entered	Patients with ECG abnormalities ^e
Head and neck	CDDP + 5-FU ^f	CI	5 days	171	26	145	6 (4.1%)
Colorectal ^g	MMC + LV + 5-FU	CI	5 days	30	6	24	3 (12.5%)
Colorectal ^h	LV + 5-FU	SI	5 days	172	10	162	4 (2.4%)
Colorectal ⁱ	LV + 5-FU	SI	weekly	253	34	219	5 (2.2%)
Colorectal ^j	LV + 5-FU	CI	5 days	19	3	16	2 (12.5%)
Colorectal ^k	MMC + 5-FU	CI	5 days	28	4	24	3 (12.5%)
Breast	Capecitabine	PO	14 days	22	0	22	1 (4.5%)
Colorectal	Capecitabine	PO	14 days	32	0	32	2 (6.2%)
Total				727	83	644	26 (4.03%)



$P < 0.012$

26/644 pazienti presentano sintomi
e/o
alterazioni all'ECG

7 pz : IMA

6 pz : alterazioni ischemiche

4 pz : vasospasmo coronarico

11 pz : aritmie (tachicardia
sopraventricolare,
fibrillazione atriale, extrasistole
ventricolare)

Meccanismi fisiopatologici

- Vasospasmo coronarico
- Danno autoimmune
- Reazione immunoallergica (Kounis syndrome?)
- Danno endoteliale con effetti trombogenici
- Danno diretto dei cardiomiociti
- Danno da accumulo di metaboliti

Fluoropirimidine

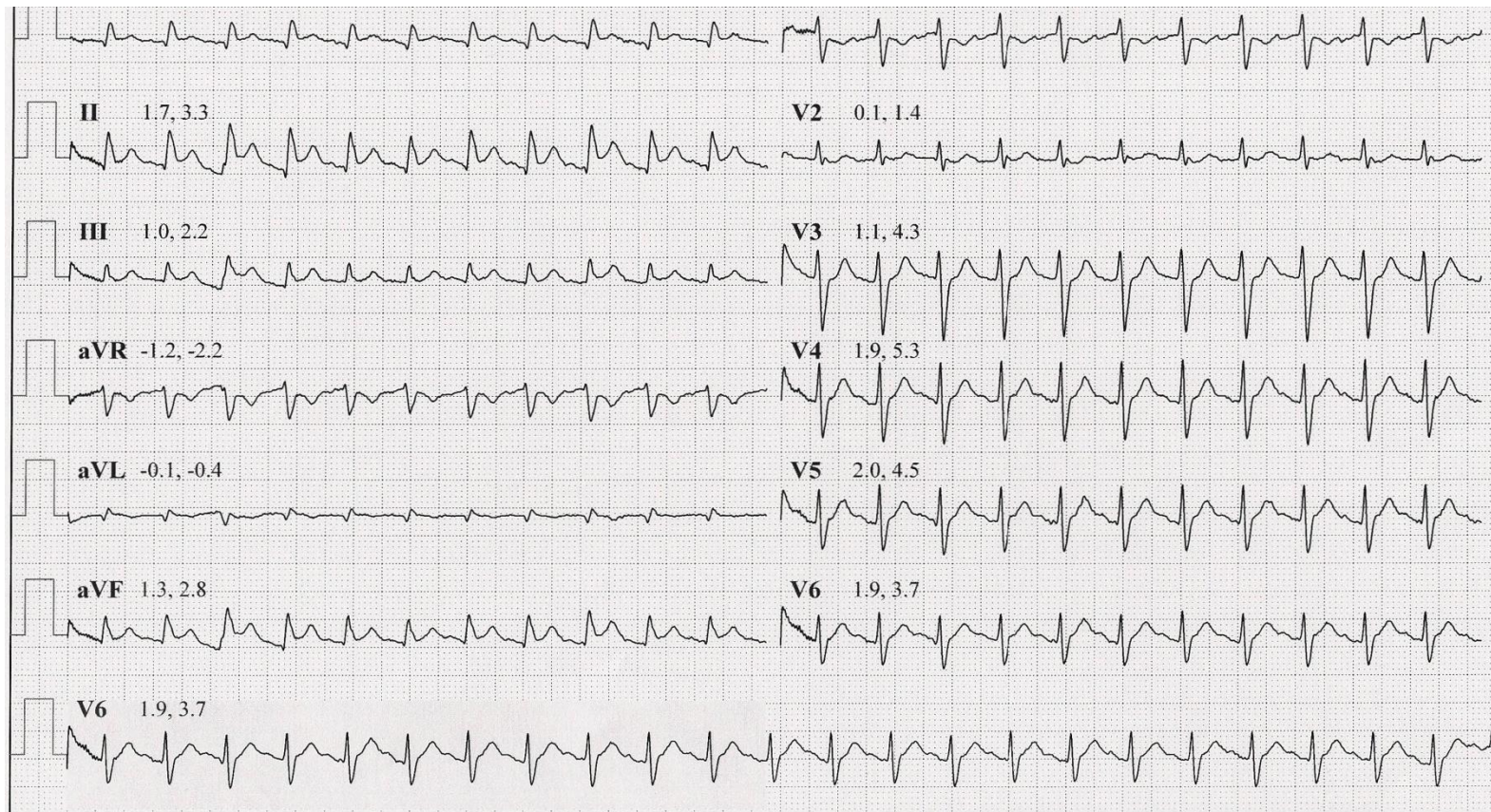
Quali sono le manifestazioni cliniche della cardiotoxicità?

Manifestazioni della cardi tossicità da FP

- A riposo o scatenate dallo sforzo
 - Angina
 - Sindrome coronarica acuta
 - Alterazioni ECG della ripolarizzazione (sopra- o sottoslivellamento ST, alterazioni aspecifiche) anche asintomatiche
 - Aritmie: bradicardia sinusale, blocco A-V, fibrillazione atriale, aritmie ventricolari isolate o complesse, fino alla fibrillazione ventricolare.
 - Disfunzione ventricolare sinistra globale o localizzata (in alcuni casi Takotsubo-like), generalmente reversibile

Manifestazioni della cardi tossicità da FP “sintomatiche”

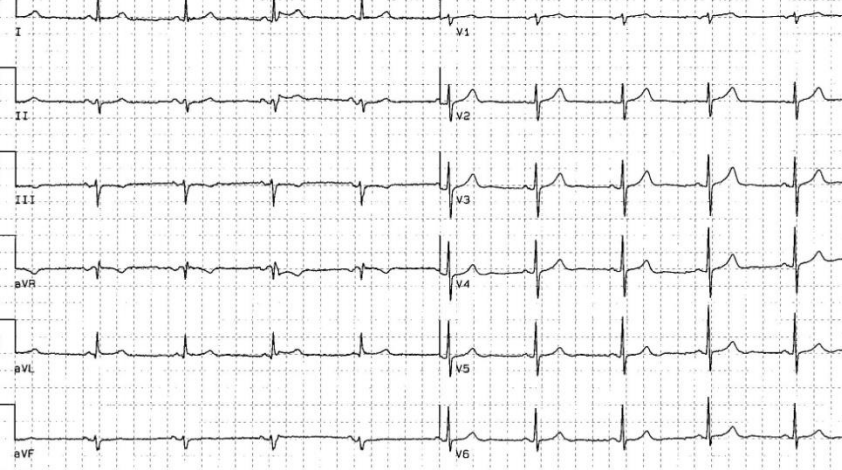
Test da sforzo eseguito per dolori toracici “atipici” durante attività fisica . Il test è stato eseguito durante infusione di FU



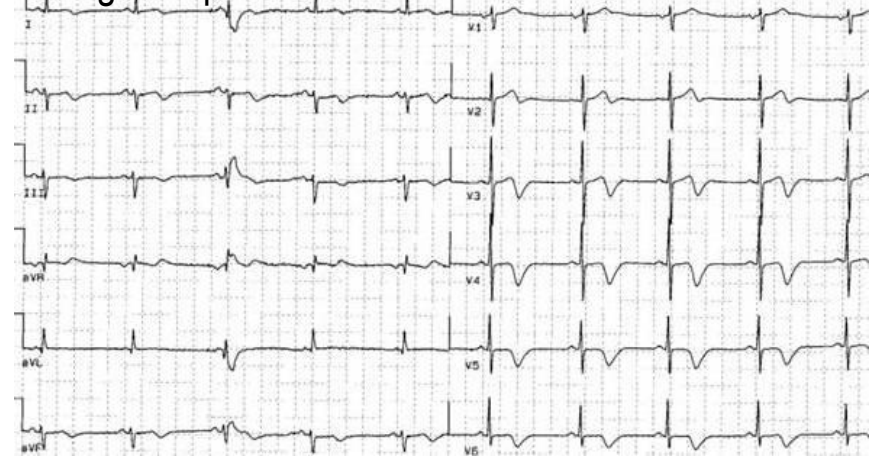
Manifestazioni della cardi tossicità da FP

“silenti”

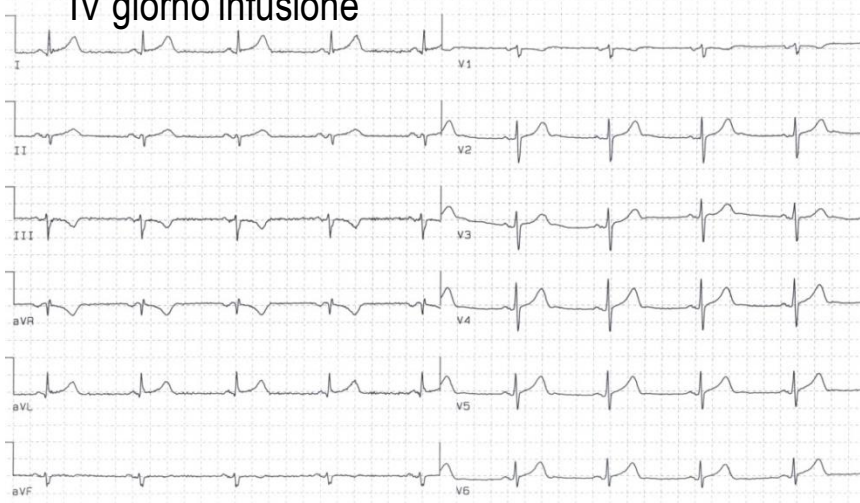
Pre- infusione



III giorno post infusione



IV giorno infusione



15/09/2010 14:40:31
III giorno post infusione : acinesia e trombosi apicale



Tempo di insorgenza

- Si verifica entro le 72 ore del primo ciclo di infusione nel 67% dei casi
 - Anche la capecitabina può dare tossicità già nei primi giorni di terapia ma l'incidenza aumenta dopo 3-4 giorni
 - Più a rischio le ore notturne (Meydan Jpn J Clin Oncol 2005)
 - La cardiotossicità si può manifestare anche dopo il termine della somministrazione
-

Aritmie: frequenza, patogenesi, rischio

- Bradicardia sinusale (frequente, di solito asintomatica)
- Aritmie ventricolari
 - Allungamento del QT? (Oztop Jpn J Clin Oncol 2004)
 - Ischemia?
- **Rischio di morte improvvisa**

Yilmaz. Int J Clin Pract 2007	Before CT	During CT	P
Mean heart Rate	93	81	= 0,001
Mean minimum	56	55	= 0,586
Mean maximum	155	138	= 0,021
Mean APC per hour	19	45	= 0,049
Mean APC per 1000 beats	26	34	= 0,004
Mean VPC per hour	13	38	= 0,002
Mean VPC per 1000 beats	3	7	= 0,003
Complex ventricular arr.	1 pz (3,7 %)	6 pz (22,2%)	= 0,001

Aritmie: frequenza, patogenesi, rischio

Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study

Kosmas C et al. J Cancer Res Clin Oncol 2008

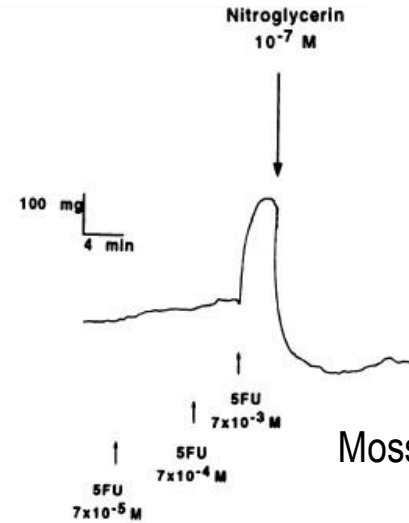
- **26/644 (4,6 %) con cardiotossicità:**
 - **6 /26 (23,1 %) aritmie ipercinetiche ventricolari:**
 - 2 solo aritmie ventricolari
 - 4 con diffusi segni di ischemia miocardica all'ECG.
 - **3/26 (11 %) aritmie ipocinetiche:**
 - Blocco atrio-ventricolare completo (fc 55 bpm) reversibile
 - Blocco atrio ventricolare Mobitz 2 (3:1; con fc 21 bpm), asistolia e **morte**
 - Blocco atrio ventricolare completo con fc 45 bpm > risoluzione
-

Cardiotossicità da Fluoropirimidine:

Come trattare la cardiotossicità?

Terapia

- In studi sperimentali la nitroglicerina risolve il vasospasmo da 5FU
- L'uso dei calcioantagonisti, da soli o in associazione con TNT, può essere utile in alcuni casi
- La risposta alla terapia è comunque incostante



Mosseri, Cancer Res 1993;53-.3028

Capecitabine-Induced Chest Pain Relieved by *Diltiazem*. Ambrosy AP. Am J Cardiol. 2012 Aug 30.

“Nitrates were described to be both effective and less effective or ineffective. Similarly, calcium antagonists were considered both to be the treatment of choice and to lack therapeutic efficacy.” Becker K, et al. Review article . Drugs 1999

Terapia

	N pz	Cardio tox	Terapia	Cardiotox al rechallange	Prevenzione (efficacia)
Robben 1993	135	135	BB+CCB+morfina		Nitrati, CCB chinidina (eff 14/22)
Kosmas 2008	644	26	nitrati ev	8/13	
Frickhofen 2002	1	1	BB	1	
Le Brun Ly 2009	1	1	nitrati	1	BB+ACEI (ineff)
Tsavaris 2002	427	17	nitrato		
Saif 2009	377 (review)	377	Ter antianginosa	13% deceduti	
Saif 2007	78	7	varie	3	BB+ASA+statina ineff
Wijesinghe 2006	1	1	nitrati		
Shah 2011	1	1 (FV)	DCshock+amiod+epinefrina		
Timour 2002	6	6	digitale+ACEI+diur		
Molteni 2010	1	1	dopa+steroidi+eparina+BB		
Lestuzzi 2010	1	1	nitrati+CCB	1	nitrati+CCB+trimet azidina eff
Schober 1993	390	13	nitrati	4/9	nitrati ineff

Cardiotossicità da FP: terapia suggerita (in assenza di linee-guida)

- Sospendere immediatamente il farmaco
- Prescrivere nitrati e diltiazem, amlodipina o altro Ca-antagonista
- **Se aritmie e/o ischemia severa, ricovero in terapia intensiva (rischio di morte improvvisa)**
 - NB: Gli effetti possono continuare per 3-4 gg dopo la sospensione del farmaco, anche con terapia cardioattiva
- Se ischemia solo sospetta, test da sforzo o Holter 12 derivazioni

Cardiotossicità da Fluoropirimidine:

**Come valutare il paziente prima,
durante e dopo il trattamento?**

Cardiotossicità da FP: fattori di rischio 1

- Storia di cardiopatia ischemica o scompenso cardiaco
 - Ridotta funzione renale
 - Regimi di infusione più prolungati
 - Radioterapia concomitante
 - Sintomi precedenti durante somministrazione di FP
 - Pregressa cardiotossicità con altri agenti chemioterapici
-

Cardiotossicità da FP: fattori di rischio 2

- La presenza di coronaropatia aumenta il rischio di cardiotossicità (4,5-15%) ; in alcuni studi questo dato non è stato confermato probabilmente per una mancata standardizzazione nella definizione diagnostica
- Oltre ad aumentare il rischio di cardiotossicità la presenza di coronaropatia aumenta la gravità delle manifestazioni cliniche

*Tuttavia la maggior parte dei casi di cardiotossicità si osserva in pazienti **senza** storia di cardiopatia*

Valutazione pre-trattamento

- ECG di base (da conservare in cartella per confronto con ECG successivi) e anamnesi cardiologica a tutti.
 - Se storia o sospetto di malattia coronarica aggiungere ecocardiografia (per documentare la cinetica globale e regionale) ed eventualmente test da sforzo.
 - In caso di test da sforzo positivo, ottimizzare la terapia prima di cominciare la CT e/o valutare indicazione a coronarografia
-

Valutazione pre-trattamento

Coronaropatia nota o alto rischio cardiovascolare *

Test da sforzo pre CT



positivo

Strategia 1

terapia cardiologica e
inizio CT in ricovero (ev. dose
ridotta 75-80%) durante il primo
ciclo

Strategia 2

coronarografia
ev. PTCA/BPAC (tempi)
e CT successiva

** Vengono considerati a **rischio elevato** i soggetti senza un pregresso episodio di cardiopatia ischemica che, in base alla combinazione di 6 fattori (età, sesso, diabete, fumo, valori di pressione arteriosa e di colesterolemia) abbiano un **rischio > del 20% di sviluppare un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni***

Valutazione suggerita almeno durante il primo ciclo di trattamento con FP

- Programmare (in base alle possibilità logistiche) **almeno un ECG** (idealmente Holter a 12 derivazioni) negli ultimi 2 gg di 5FU in i.c. o negli ultimi 3-4 gg di capecitabina. In tal modo è più probabile **riconoscere le forme silenti e prevenire eventi più gravi.**
- **Educare il paziente** in caso di sintomi simil anginosi anche atipici (dispnea, nodo alla gola, discomfort toracico) a riferirli all'oncologo, al cardiologo o (se lontano) presentarsi presso il suo ospedale per un valutazione cardiologica e per avere un ECG durante la sintomatologia

Con quali pazienti possiamo stare più tranquilli?

- Quelli che hanno già fatto più cicli con FP senza alcun sintomo (es. pazienti già pretrattati con 5FU e candidati a capecitabina)
 - Quelli che con uno screening accurato durante il primo ciclo non hanno avuto segni e/o sintomi di cardiotossicità (solitamente la tossicità è paziente-dipendente)
 - Quelli che fanno 5FU in boli singoli (es. CMF) o in infusione breve (<48 ore).
-

Rivalutazione dopo cardiotoxicità

- Eseguire un test da sforzo dopo almeno 7 giorni di sospensione della terapia
 - Se test negativo e rischio cardiovascolare basso, la tossicità è verosimilmente da 5-FU
 - Se test positivo o dubbio, procedere con ulteriori indagini di screening per cardiopatia ischemica
 - Se la tossicità si è manifestata con disfunzione ventricolare, ecocardiogramma di controllo a distanza
 - Se erano presenti aritmie, Holter.
-

RECHALLENGE

DOPO CARDIOTOSSICITA' DA FP

- In linea di massima il rechallenge è sconsigliato
 - Nella maggioranza dei casi la tossicità si ripresenta (45%-100%)
 - Attenta valutazione del rapporto rischi/benefici
 - Necessario un monitoraggio stretto (anche Holter, test da sforzo) per identificazione precoce della tossicità
-

RECHALLENGE : POSSIBILE STRATEGIE

- Changing the treatment schedule to the bolus schedule. The incidence of 5-FU cardiotoxicity is lower with a bolus schedule than with a continuous infusion schedule or oral capecitabine
- Dose reduction in combination with antianginal prophylaxis (however, the results of antianginal prophylaxis with nitrates and calcium channel blockers are ambiguous)
- Dose reduction of 30% or 50% could reduce the incidence of cardiotoxicity when rechallenging patients with previous 5-FU cardiotoxicity

Take home messages 1

- La cardiotossicità da fluoropirimidine è poco nota e **generalmente sottostimata e sottodiagnosticata** sia dai cardiologi che dagli oncologi.
 - Si tratta di un fenomeno **potenzialmente mortale anche in assenza di sintomi premonitori**
 - L'incidenza è verosimilmente **dell' 8%**
-

Take home messages 2

- **Le forme oligo-asintomatiche sono comunque pericolose**
 - La **conoscenza del problema** e un' attenta **valutazione clinica e strumentale** aiutano a individuare precocemente i soggetti affetti e a **prevenire eventi maggiori**
 - Considerata la possibilità di eventi scatenati dallo sforzo; è norma di prudenza suggerire ai pazienti di evitare sforzi importanti durante la terapia
-