



Congresso Novas Fronteiras em Cardiologia

Detecção precoce de cardiotoxicidade em Oncologia

Andreia Magalhães

Fevereiro/2013

Cardiotoxicidade



Lesão cardíaca induzida por fármacos utilizados no tratamento das doenças oncológicas

Hipertensão
arterial

Arritmias

Disfunção sistólica
VE subclínica

Isquemia
miocárdica

Miocardite
Pericardite

Insuficiência
cardíaca

Cardiotoxicidade



Disfunção sistólica
VE subclínica

Insuficiência
cardíaca

Durante o tratamento

Suspender terapêutica oncológica

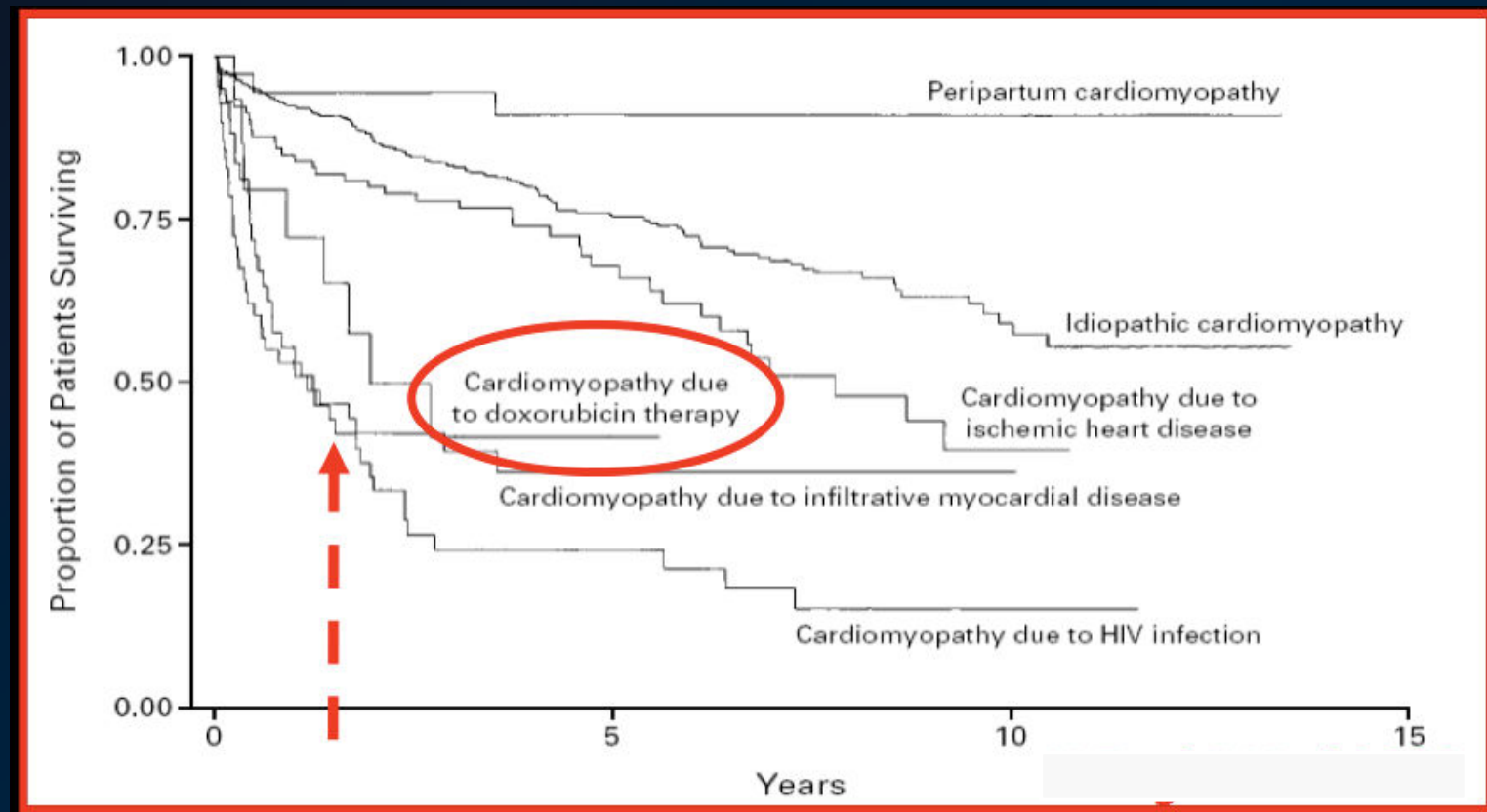
Implicações
Prognósticas

Após o tratamento

Doença cardíaca no sobrevivente
de doença oncológica

Implicações
Prognósticas

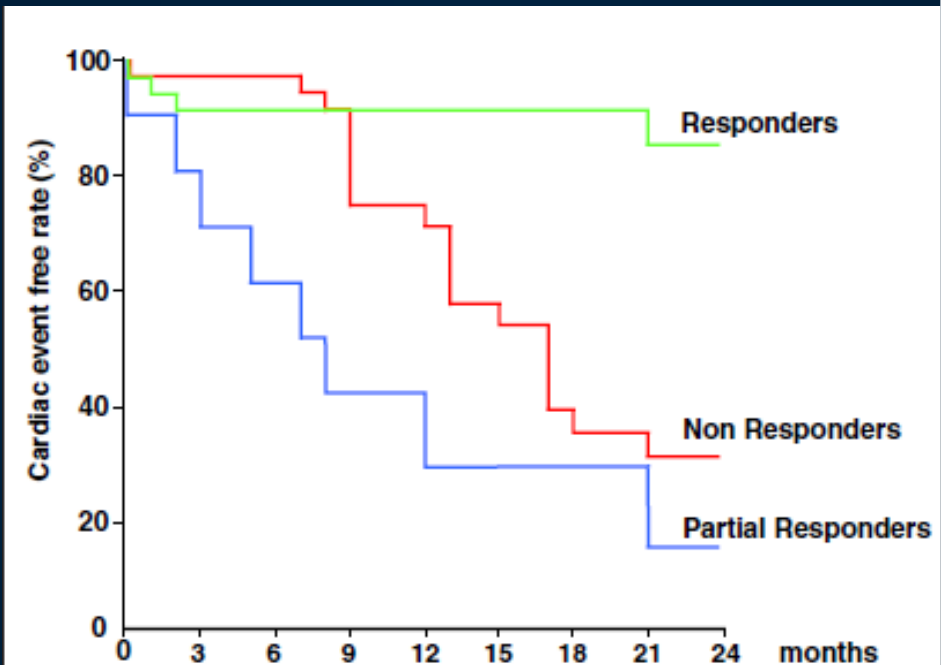
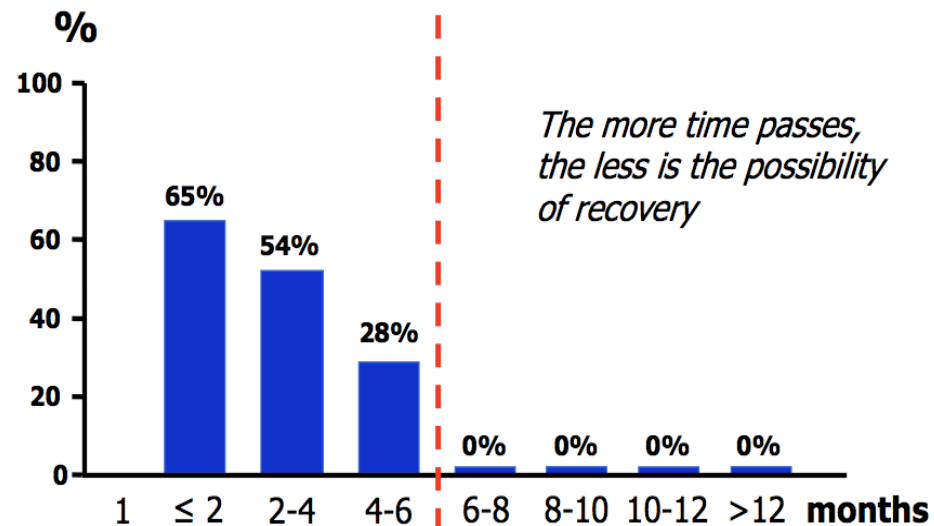
Cardiotoxicidade



Cardiotoxicidade



Percentage of Responders/ Time-to-HF-treatment



- Responders: ↑ LVEF $\geq 50\%$ from baseline
- Partial Responders: ↑ LVEF $< 50\%$ +10 abs. points
- Non Responders: ↑ LVEF $< 50\%$ <10 abs. points

Cardiotoxicidade



Novos casos de neoplasia na Europa e EUA (2007)

⇒ ~ 11 000 000 doentes

Tratados com quimioterapia

⇒ 60-80%

Sobreviventes após quimioterapia

⇒ ~ 20 000 000 doentes

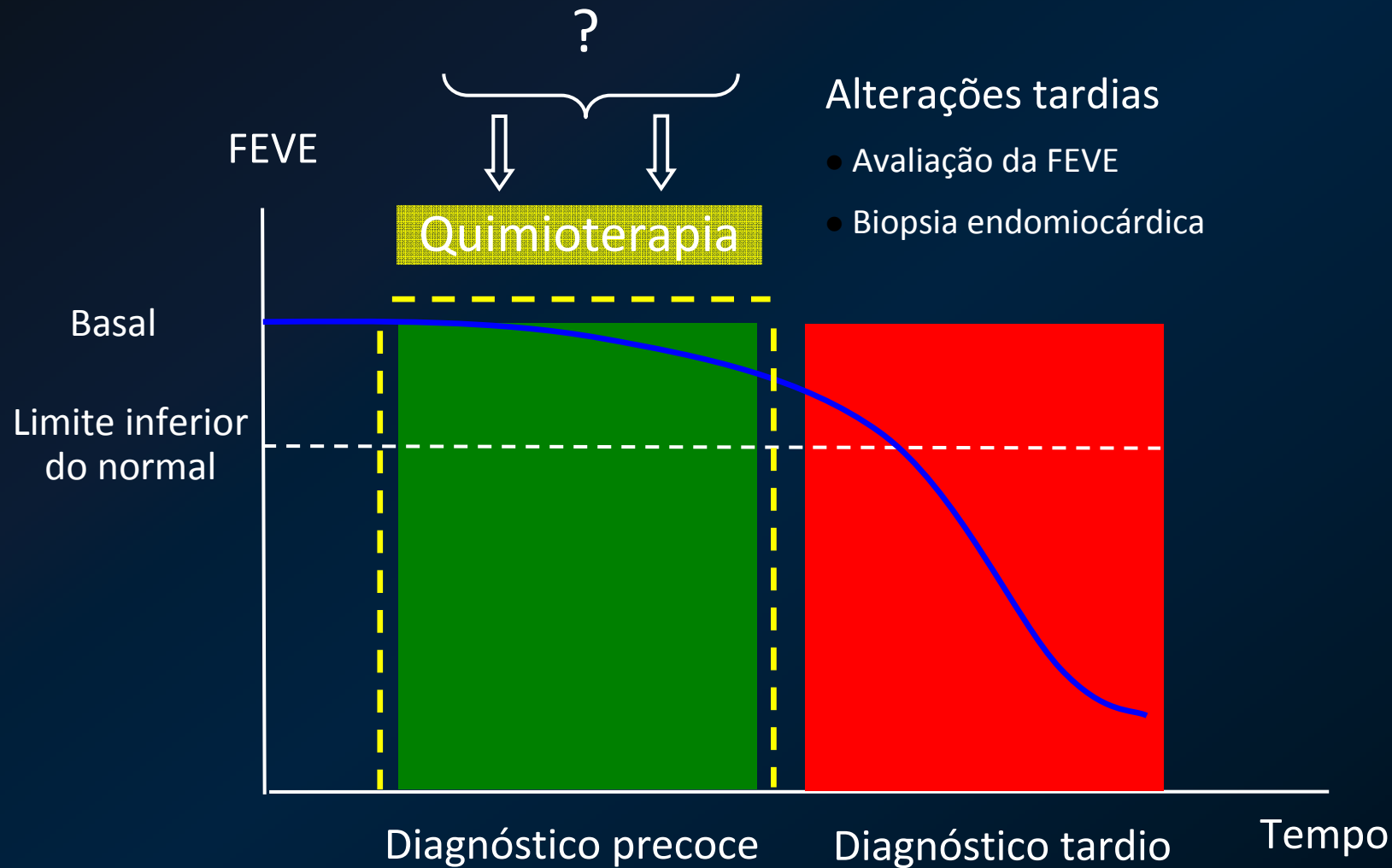
Table 4. Cox Proportional Hazards Model for Cardiac Disease Outcomes Among Patients Who Received Chemotherapy Compared With Patients Who Did Not Receive Chemotherapy*

Cardiac Disease	CHEMO		CMF		DOX		CAF	
	Hazard Ratio	95% CI	Hazard Ratio	95% CI	Hazard Ratio	95% CI	Hazard Ratio	95% CI
CM	1.55	1.38 to 1.74	1.33	1.11 to 1.59	2.48	2.10 to 2.93	2.33	1.83 to 2.96
CHF	1.20	1.14 to 1.27	1.13	1.03 to 1.23	1.38	1.25 to 1.52	1.29	1.12 to 1.50
HD	1.22	1.17 to 1.26	1.14	1.07 to 1.21	1.35	1.26 to 1.44	1.37	1.24 to 1.51
MI	1.03	0.87 to 1.21	1.08	0.83 to 1.40	0.90	0.64 to 1.26	1.09	0.70 to 1.71

Abbreviations: CAF, cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil; DOX, doxorubicin; CHEMO, chemotherapy; CHF, congestive heart failure; CM, cardiomyopathy; CMF, cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil; HD, heart disease; MI, myocardial infarction.

*Controlled for age, race, stage, year of diagnosis, pre-existing HD, comorbidity, and year of diagnosis.

Identificação de disfunção subclínica



Cardiotoxicidade



Modelo de estratificação de risco

- Fármaco
- Doente

Cardiotoxicidade



- Fármaco

Tipo

Dose

Intervalo de administração

Table 1 Chemotherapy Associated With Left Ventricular Dysfunction

Chemotherapy Agents	Incidence (%)	Frequency of Use
Anthracyclines		
Doxorubicin (Adriamycin) (6,7)	3-26*	+++
Epirubicin (Ellence) (10)	0.9-3.3	++
Idarubicin (Idamycin, IDS) (8)	5-18	+

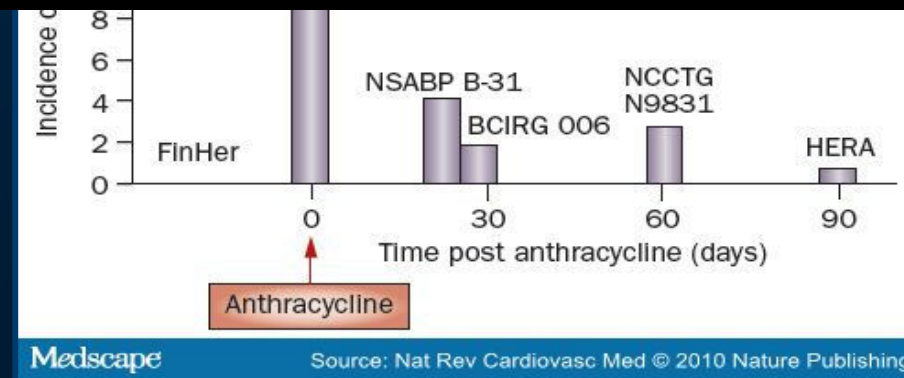
Cumulated dose dependency:

Doxorubicin-induced HF:

3-5% at 400 mg/m²

7-26% at 550 mg/m²

18-48% at 700 mg/m²



Cardiotoxicidade



- Doente

Clínicos

Laboratoriais

Ecocardiográficos

Idade

Biomarcadores de necrose
miocárdica

Alteração da função diastólica

Deformação miocárdica

Torsão

Cardiotoxicidade



GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

Recomendações para a avaliação
ecocardiográfica da Fração de ejeção

Antraciclinas

Basal

Durante a terapêutica

Se dose cumulativa: doxorubicina 300mg/m²,
epirubicina 450 mg/m², mitoxantrona 60 mg/m²

3, 6, 12 meses depois

4 e 10 anos depois

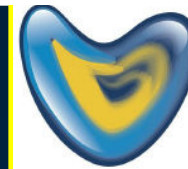
Se <15 anos ou se dose cumulativa de doxorubicina
>240 mg/m² ou epirubicina >360 mg/m²

Trastuzumab

Basal

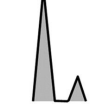
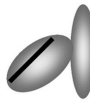
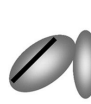
12/12 semanas durante a
terapêutica

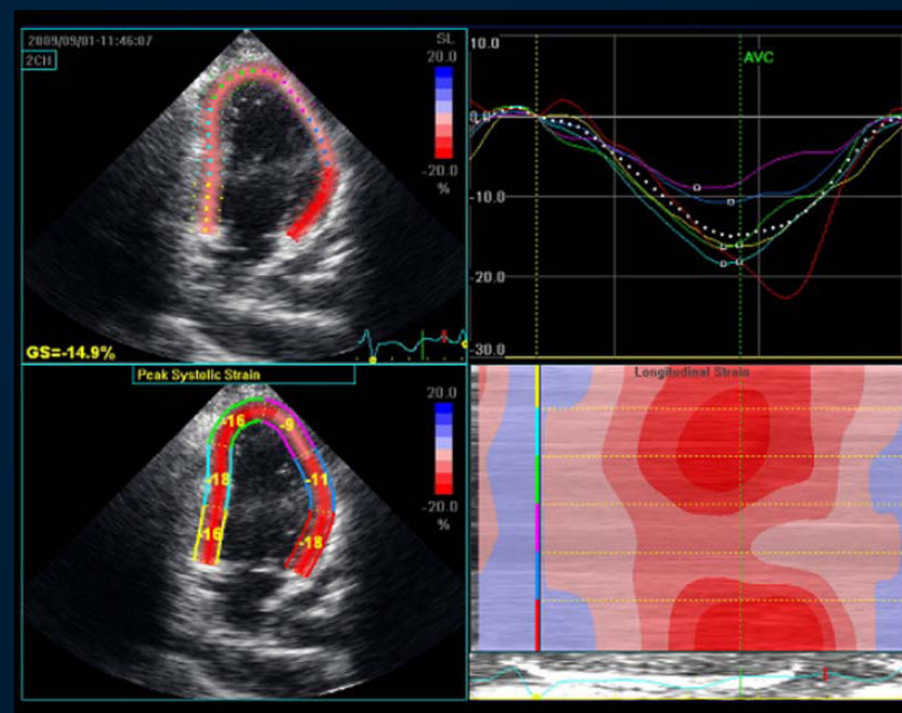
Identificação de disfunção subclínica



Função diastólica ventricular esquerda

Deformação miocárdica ventricular esquerda

	Normal	Grade 1	Grade 2	Grade 3
PW-Doppler				
	DT 140-240 ms E/A 0.75-1.5	DT >240 ms E/A <0.75	DT 140-240 ms E/A 0.75-1.5	DT <140 E/A >1.5
Color M-mode				
	Vp >0.45	Vp ≤0.45	Vp ≤0.45	Vp ≤0.45
Tissue Doppler				
	E/e' <15	E/e' <15	E/e' ≥15	E/e' ≥15
LA pressure	Normal	Normal	Moderately increased	Severely increased

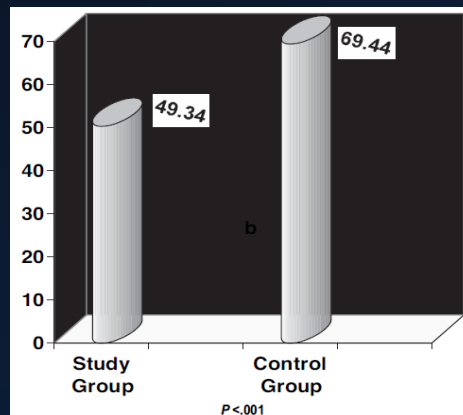


Identificação de disfunção subclínica

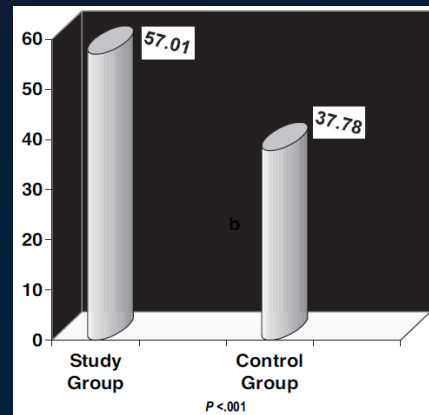


Função diastólica ventricular esquerda

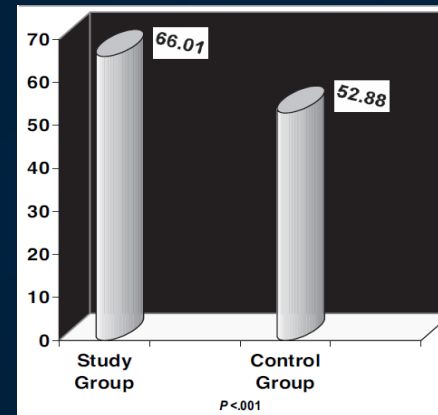
68 doentes submetidos a terapêutica com antraciclina



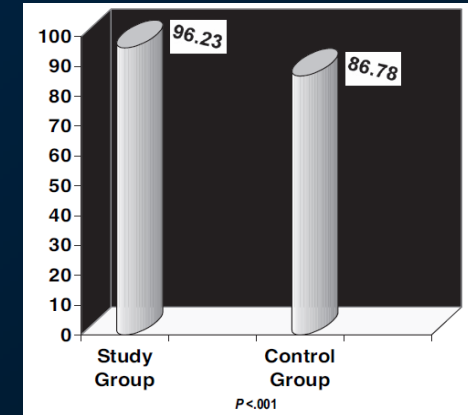
Velocidade da onda E



Velocidade da onda A



Tempo de semi-pressão



Tempo de relaxamento isovolumétrico

A disfunção diastólica representará um estadio precoce de cardiotoxicidade, permitindo predizer uma diminuição posterior da FEVE? Poderá ser utilizada para estratificação de risco nestes doentes?

Identificação de disfunção subclínica



Avaliação de deformação miocárdica em doentes submetidos a quimioterapia

Autor	Jornal	Ano	Nº doentes
Takenaka et al.	I. J. Cardiology	2001	19
Mercuro et al.	The Oncologist	2007	16
Mantovani et al.	The Oncologist	2008	31
Ganame et al.	Am J Cardiology	2007	13
Ganame et al.	J Am Soc Echocardiography	2007	56
Jurcut et al.	J Am Soc Echocardiography	2008	16
Hare et al.	Am Heart Journal	2009	35
Fallah-Rad et al.	J Am Coll Cardiology	2011	42
Mavinkurve et al.	EHJ – Cardiovascular Imag	2012	60

Identificação de disfunção subclínica



The Utility of Cardiac Biomarkers, Tissue Velocity and Strain Imaging, and Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Predicting Early Left Ventricular Dysfunction in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor II–Positive Breast Cancer Treated With Adjuvant Trastuzumab Therapy

- 42 doentes

10 doentes que desenvolveram disfunção ventricular esquerda aos 6 meses



Redução do S' lateral e do pico global de strain longitudinal e radial aos 3 meses

J. Am. Coll. Cardiol. 2011;57;2263-2270

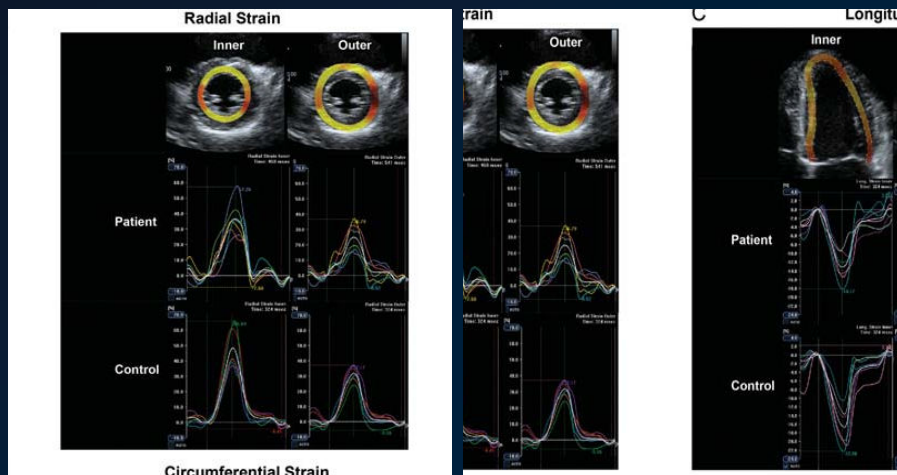
Echocardiographic Variables	Normal (n = 32)	CM (n = 10)	p Value
LV dimensions			
LVEF			
Baseline	62 ± 5	64 ± 3	0.31
3 months	60 ± 8	58 ± 4	0.69
6 months	64 ± 4	42 ± 9*†	<0.001
9 months	65 ± 4	39 ± 5*†	<0.001
12 months	61 ± 9	49 ± 4*†	<0.001
TDI parameters			
Mean S' (cm/s)			
Baseline	8.9 ± 1.4	9.2 ± 1.6	0.47
3 months	9.1 ± 1.6	6.4 ± 0.6*†	<0.001
6 months	8.9 ± 0.8	4.3 ± 0.5*†	<0.001
9 months	9.0 ± 0.7	3.9 ± 0.7*†	<0.001
12 months	8.7 ± 1.1	5.8 ± 0.8*†	<0.001
2D speckle tracking			
Peak global longitudinal strain			
Baseline	-20.2 ± 2.4	-19.8 ± 1.8	0.72
3 months	-19.9 ± 2.3	-16.4 ± 1.1*†	<0.001
6 months	-19.4 ± 2.8	-15.4 ± 1.8*†	<0.001
9 months	-20.1 ± 1.7	-12.4 ± 2.1*†	<0.001
12 months	-19.8 ± 1.9	-15.9 ± 2.7*†	<0.001
Peak global radial strain			
Baseline	40.1 ± 11.1	41.4 ± 10.5	0.57
3 months	42.4 ± 13.2	34.5 ± 15.2*†	<0.001
6 months	41.3 ± 15.4	30.5 ± 16.5*†	<0.001
9 months	40.4 ± 15.2	29.4 ± 12.3*†	<0.001
12 months	44.5 ± 17.2	33.4 ± 16.4*†	<0.001

Identificação de disfunção subclínica



European Heart Journal – Cardiovascular Imaging (2013) 14, 175–182
doi:10.1093/ehj/ehj143

Transmural strain and rotation gradient in survivors of childhood cancers

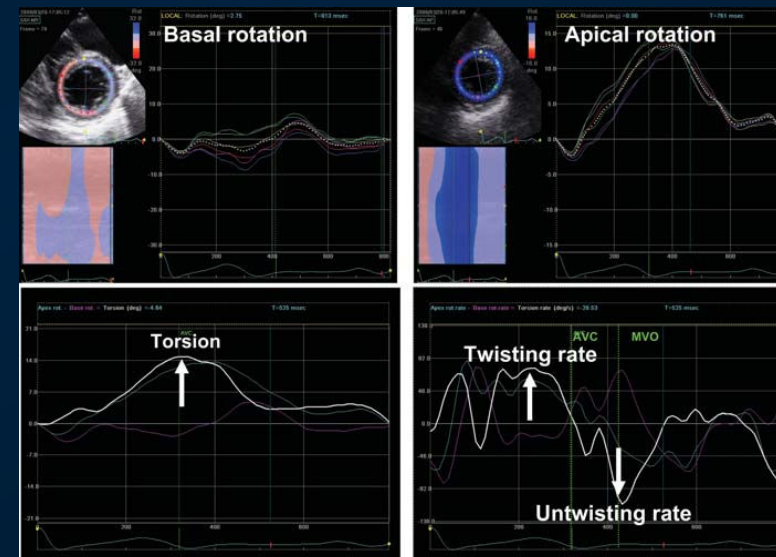


Compromisso da deformação circunferencial subendocárdica e da rotação apical com consequente redução do strain circunferencial transmural e gradientes de rotação



European Heart Journal – Cardiovascular Imaging (2012) 13, 95–103
doi:10.1093/ehj/ehj172

Torsion analysis in the early detection of anthracycline-mediated cardiomyopathy



Deterioração significativa da torsão ($p < 0.001$) 1 mês após quimioterapia.
Correlação negativa entre a dose de antraciclinas e a torsão ($r = -0.524$, $p < 0.001$)

Identificação de disfunção subclínica

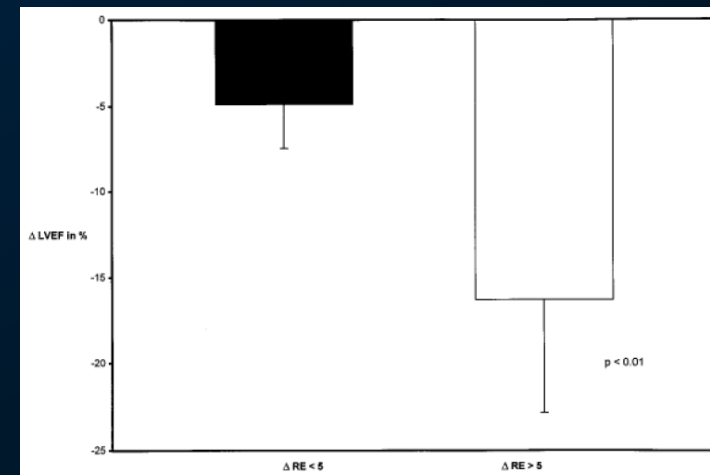
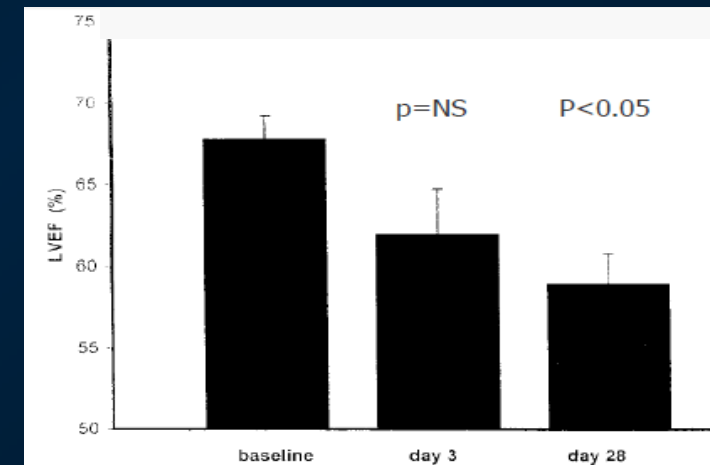
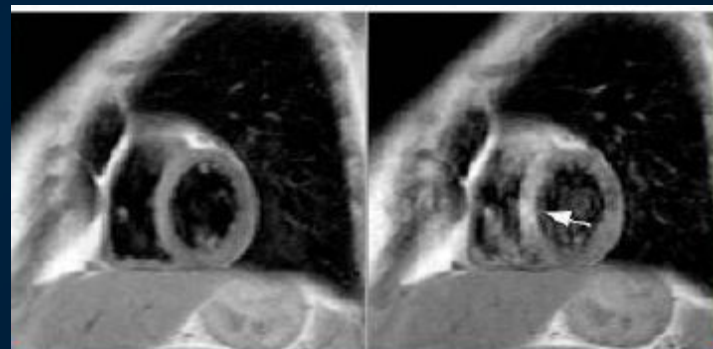


Subclinical cardiotoxic effect as assessed by MRI

- 22 doentes
- RMC antes, 3 e 28 dias após terapêutica com antraciclinas

Diminuição significativa da FEVE aos 28 dias

Aumento relativo do realce tardio miocárdico ao 3º dia foi preditor de diminuição significativa da FEVE aos 28 dias





**Abordagem multidisciplinar
para a detecção precoce de
cardiotoxicidade induzida
pelas terapêuticas
oncológicas utilizadas no
tratamento do cancro da
mama**

Instituições

Serviço de Cardiologia 1, Hospital de Santa Maria
Serviço de Oncologia, Hospital de Santa Maria

Investigadores

Investigador principal: Dr^a Andreia Magalhães

Orientador Científico: Prof. Dr^a Manuela Fiúza

Equipa de Investigadores:

Cardiologia: Andreia Magalhães, Doroteia Silva,
Laura Santos, Miguel Nobre Menezes, Nuno
Cortez-Dias, Ana G. Almeida, Manuela Fiúza

Oncologia: Ana Rita Sousa, Ana Lúcia Costa,
Mariana Falcão, António Quintela, Luís Costa

Detecção precoce de cardiotoxicidade induzida pelas terapêuticas oncológicas utilizadas no tratamento do cancro da mama



Objectivo

Identificar predictores clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos de susceptibilidade para ocorrência de disfunção ventricular esquerda induzida por QT em doentes com neoplasia da mama

Detecção precoce de cardiotoxicidade induzida pelas terapêuticas oncológicas utilizadas no tratamento do cancro da mama



Troponina I

Consulta Multidisciplinar de Mama

Seleção

Cardiotoxicidade

Avaliação Pré-QT

Avaliação

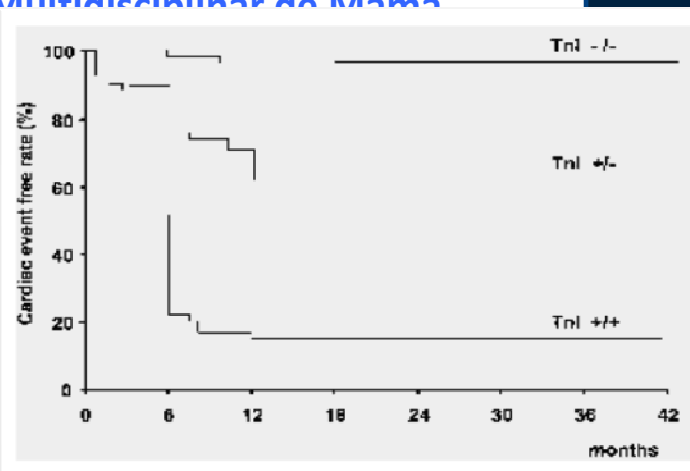
Clínica

Avaliação

Laboratorial

Electrocardiograma

Avaliação Ecocardiográfica



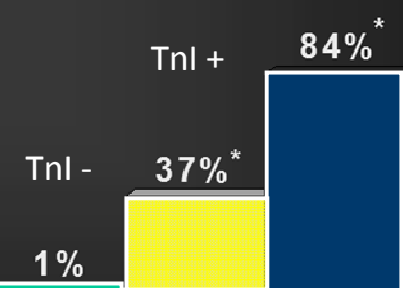
a com indicação

• Flacão de ejeção ventricular esquerda <55%

Cardiac Events
3.5 year-follow-up

Sudden death
Cardiac death
Acute pulmonary edema
Heart failure
Asymptomatic ↓ LVEF >25%
Life-threatening arrhythmias
Conduction disturbances
requiring PM implantation

Tnl +
mantida



Positive predictive value = 84%

Negative predictive value = 99%

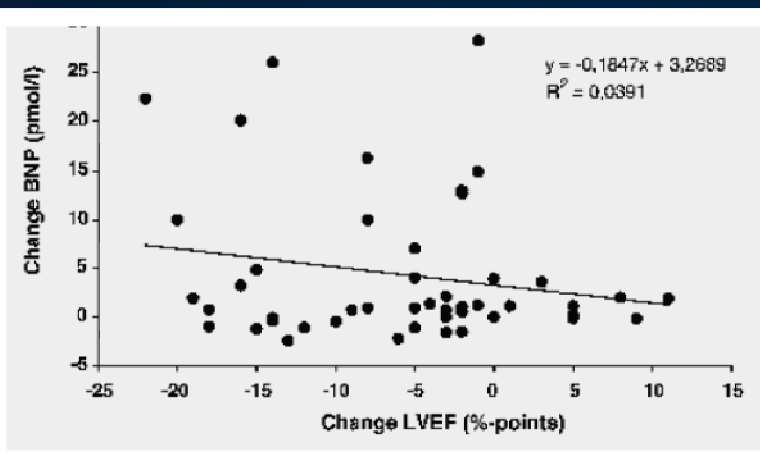
* = $p < 0.001$ vs. Tnl - # = $p < 0.001$ vs. Tnl + -

Circulation 2004

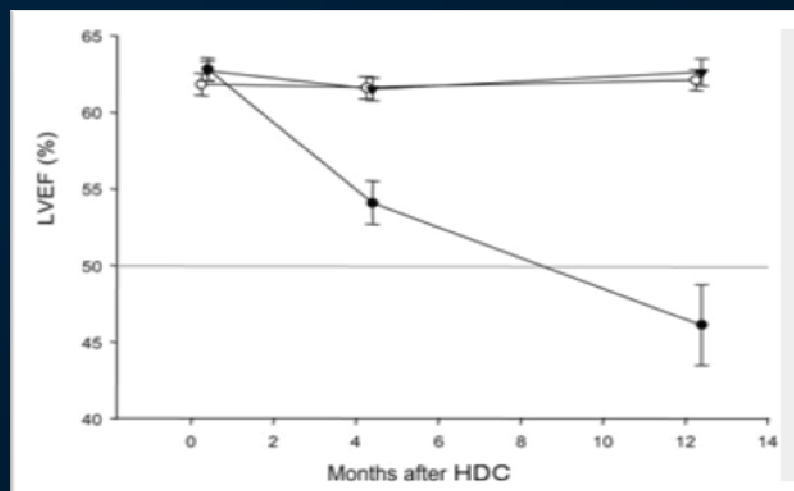
Detecção precoce de cardiotoxicidade induzida pelas terapêuticas oncológicas utilizadas no tratamento do cancro da mama



NT-proBNP



Daugaard, G. *European Journal of Heart Failure*, 2005; 7 87–93



Sandri, M. *Clinical Chemistry*. 2005; 51:8 1405–1410

Avaliação Pré-QT

Avaliação

Clinica

Avaliação

Laboratorial

Electrocardiograma

Avaliação Ecocardiográfica

Detecção precoce de cardiotoxicidade induzida pelas terapêuticas oncológicas utilizadas no tratamento do cancro da mama



Galectina-3

Galectin-3 and the Development of Heart Failure after Acute Coronary Syndrome: Pilot Experience from PROVE IT-TIMI 22

E. Wilson Grandin,^{1*} Petr Jarolim,³ Sabina A. Murphy,¹ Lea Ritterova,³ Christopher P. Cannon,^{1,2} Eugene Braunwald,^{1,2} and David A. Morrow^{1,2}

Avaliação Pré-QT

Avaliação

Clínica

Avaliação

Laboratorial

Electrocardiograma

Avaliação Ecocardiográfica

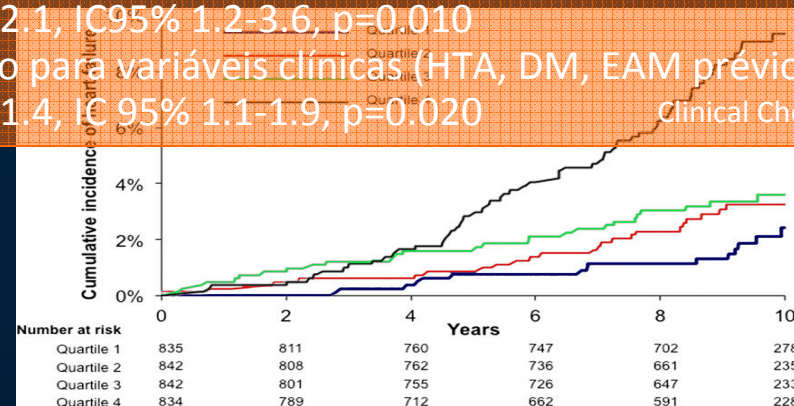
Galectin-3, a Marker of Cardiac Fibrosis, Predicts Incident Heart Failure in the Community

- Doe
- Doe
- Ajustando para variáveis clínicas (HTA, DM, EAM prévio)

OR 2.1, IC95% 1.2-3.6, p=0.010

OR 1.4, IC 95% 1.1-1.9, p=0.020

Clinical Chemistry, 2012; 58:1



Association of Plasma Gal-3 Levels, Incident HF, and Mortality

Outcome	Model	HR (95% CI)	p Value
Incident HF			
	Age and sex adjusted	1.39 (1.17-1.65)	0.0002
	Multivariable adjusted*	1.27 (1.06-1.52)	0.01
	Multivariable adjusted + BNP	1.23 (1.04-1.47)	0.02

Ho, J. JACC, 2012; 60 (14):249-5

Detecção precoce de cardiotoxicidade induzida pelas terapêuticas oncológicas utilizadas no tratamento do cancro da mama



Consulta Multidisciplinar de Mama

Seleccção dos doentes

Cardiologia

Avaliação Pré-QT

Avaliação
Clínica

Avaliação
Laboratorial

Electrocardiograma

Avaliação Ecocardiográfica

1º dia de terapêutica

Avaliação
Laboratorial

Aos 1, 3, 6, 9 e 12 meses após início de QT

Avaliação

Avaliação Laboratorial

Electrocardiograma

Avaliação Ecocardiográfica

