



INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO – O QUE HÁ DE NOVO?

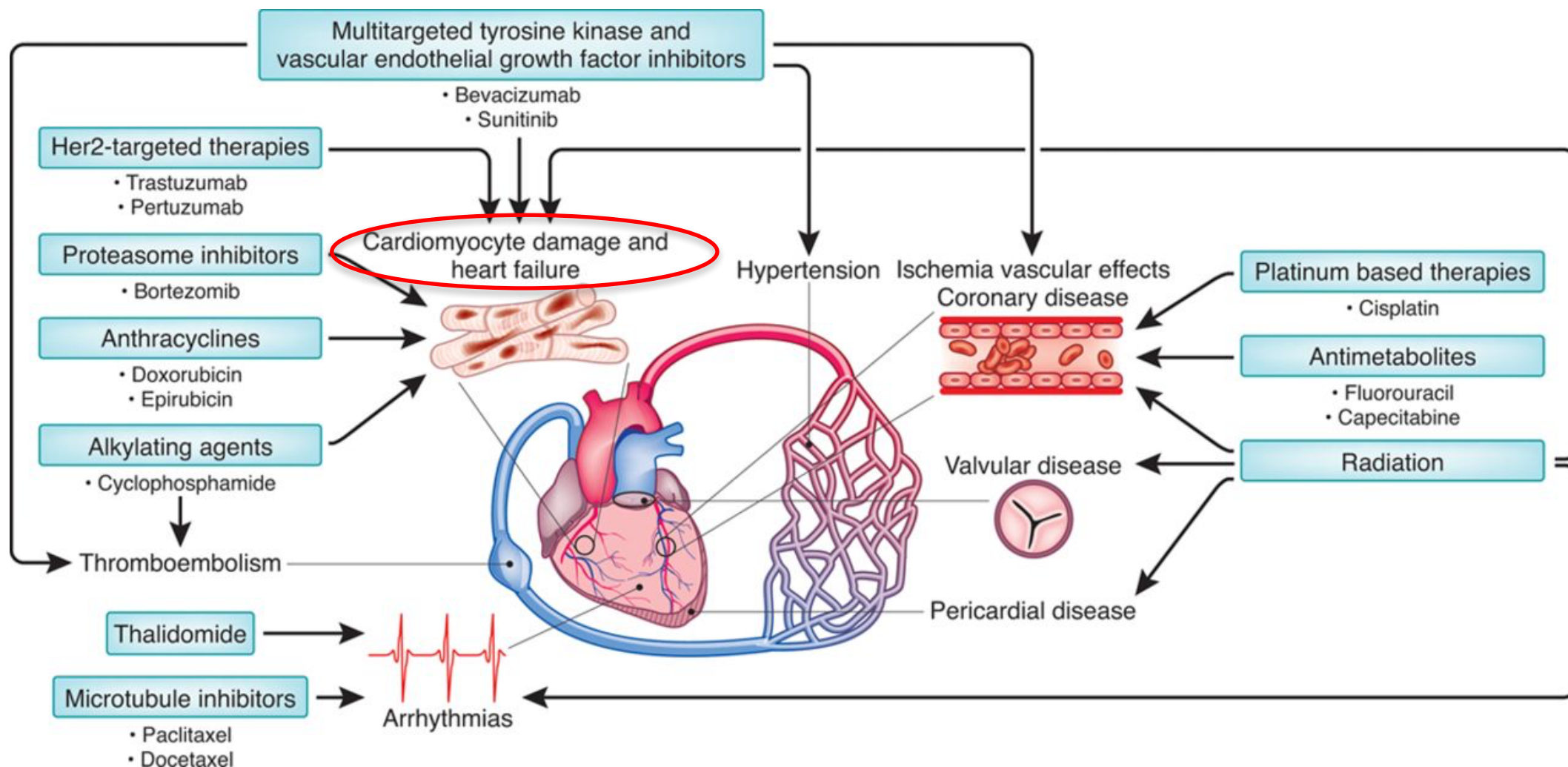
Andreia Magalhães

Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, CAML

CCUL

Cardiotoxicidade



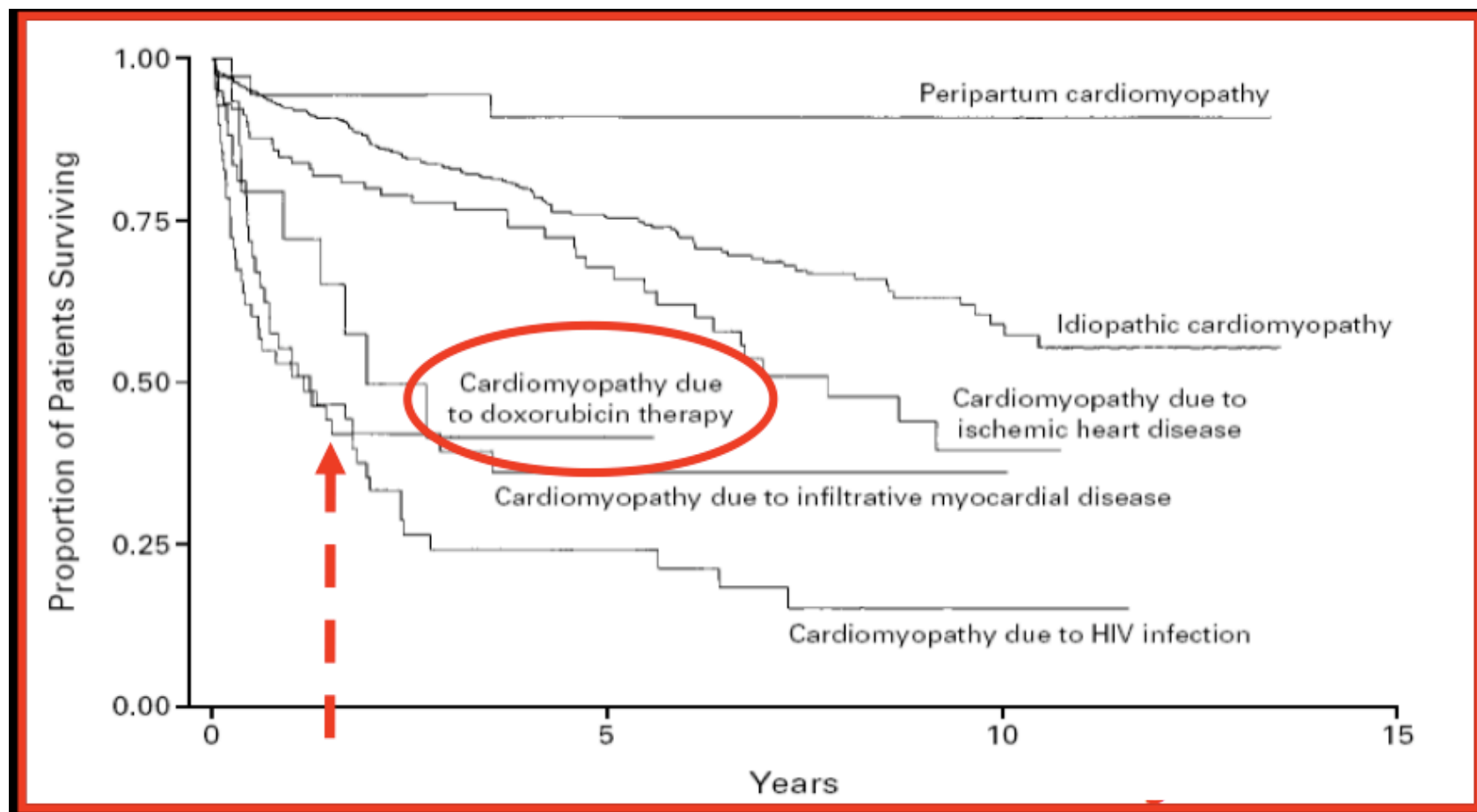
VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?



DEPARTAMENTO
CORACÃO e VASOS

Miocardio patia induzida pela quimioterapia



NEJM, 2000, 342:1077 – 1084



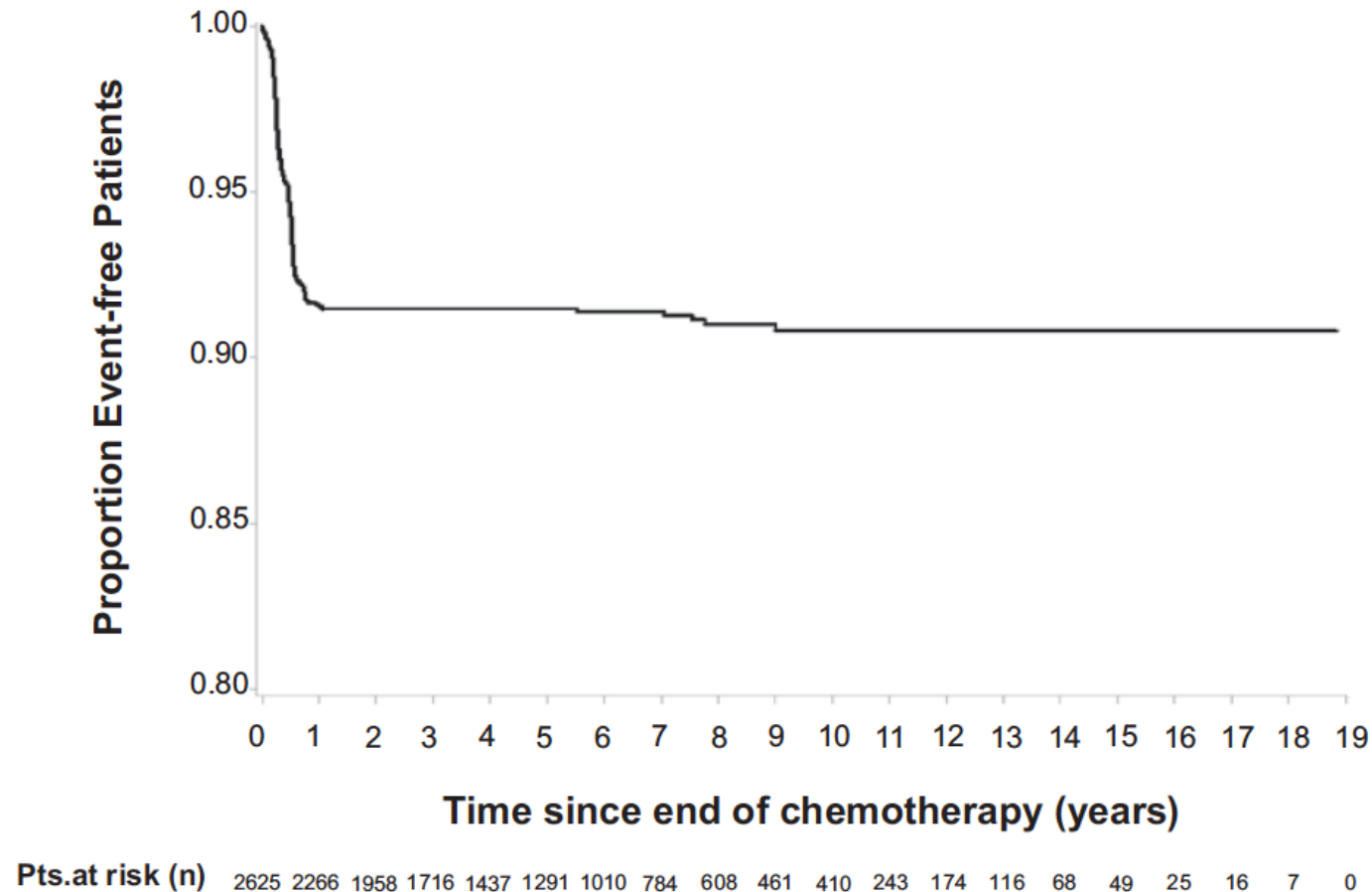
VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?



DEPARTAMENTO
CORÇÃO e VASOS

Miocardio patia induzida pela quimioterapia



Circulation. 2015;131:1981-1988



VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?



DEPARTAMENTO
CORÇÃO e VASOS

Fisiopatologia

Detecção precoce

Medidas preventivas

Tratamento



VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

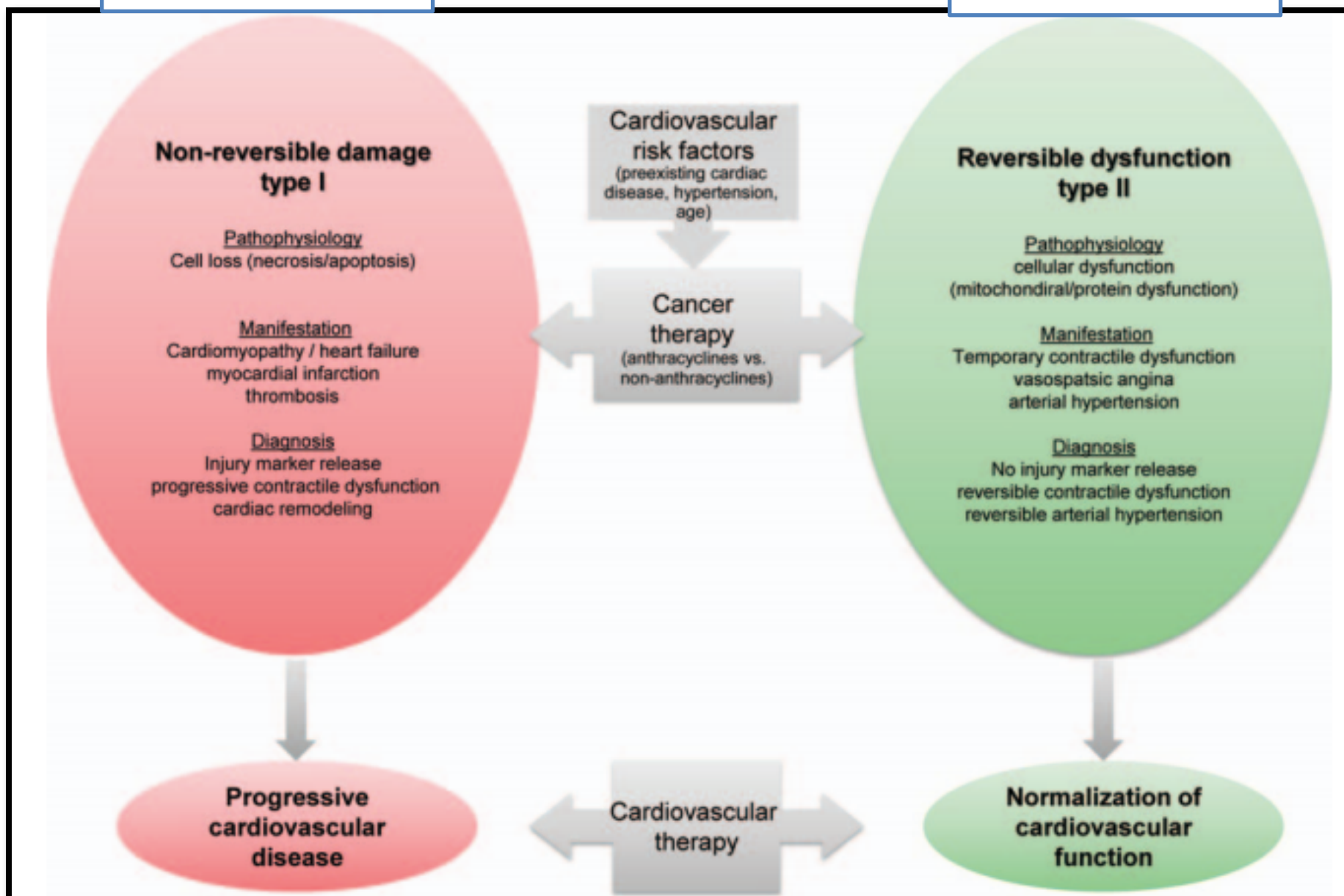
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?



DEPARTAMENTO
CORÇÃO e VASOS

Antracicilinas

Anti-HER2



VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?



DEPARTAMENTO
CORÇÃO e VASOS

Chemotherapy agents	Incidence (%)
Anthracyclines (dose dependent)	
Doxorubicin (Adriamycin)	
400 mg/m ²	3-5
550 mg/m ²	7-26
700 mg/m ²	18-48
Idarubicin (>90 mg/m ²)	5-18
Epirubicin (>900 mg/m ²)	0.9-11.4
Mitoxanthone >120 mg/m ²	2.6
Liposomal anthracyclines (>900 mg/m ²)	2
Alkylating agents	
Cyclophosphamide	7-28
Ifosfamide	
<10 g/m ²	0.5
12.5-16 g/m ²	17
Antimetabolites	
Clofarabine	27
Antimicrotubule agents	
Docetaxel	2.3-13
Paclitaxel	<1
Monoclonal antibodies	
Trastuzumab	1.7-20.1 ^{28a}
Bevacizumab	1.6-4 ^{14b}
Pertuzumab	0.7-1.2
Small molecule tyrosine kinase inhibitors	
Sunitinib	2.7-19
Pazopanib	7-11
Sorafenib	4-8
Dasatinib	2-4
Imatinib mesylate	0.2-2.7
Lapatinib	0.2-1.5
Nilotinib	1
Proteasome inhibitors	
Carfilzomib	11-25
Bortezomib	2-5
Miscellaneous	
Everolimus	<1
Temsirolimus	<1



VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia



DEPARTAMENTO
CORÇÃO e VASOS

BRIEF REPORT

Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade

JOHNSON DB ET AL. N ENGL J MED 2016;375:1749-1755.

Curr Cardiol Rep (2017) 19: 21
DOI 10.1007/s11886-017-0835-0



CARDIO-ONCOLOGY (SA FRANCIS, SECTION EDITOR)

Cardiovascular Toxicities Associated with Cancer Immunotherapies

Daniel Y. Wang¹ • Gosife Donald Okoye^{2,3} • Thomas G. Neilan^{4,5} • Douglas B. Johnson¹ • Javid J. Moslehi^{1,2,3}



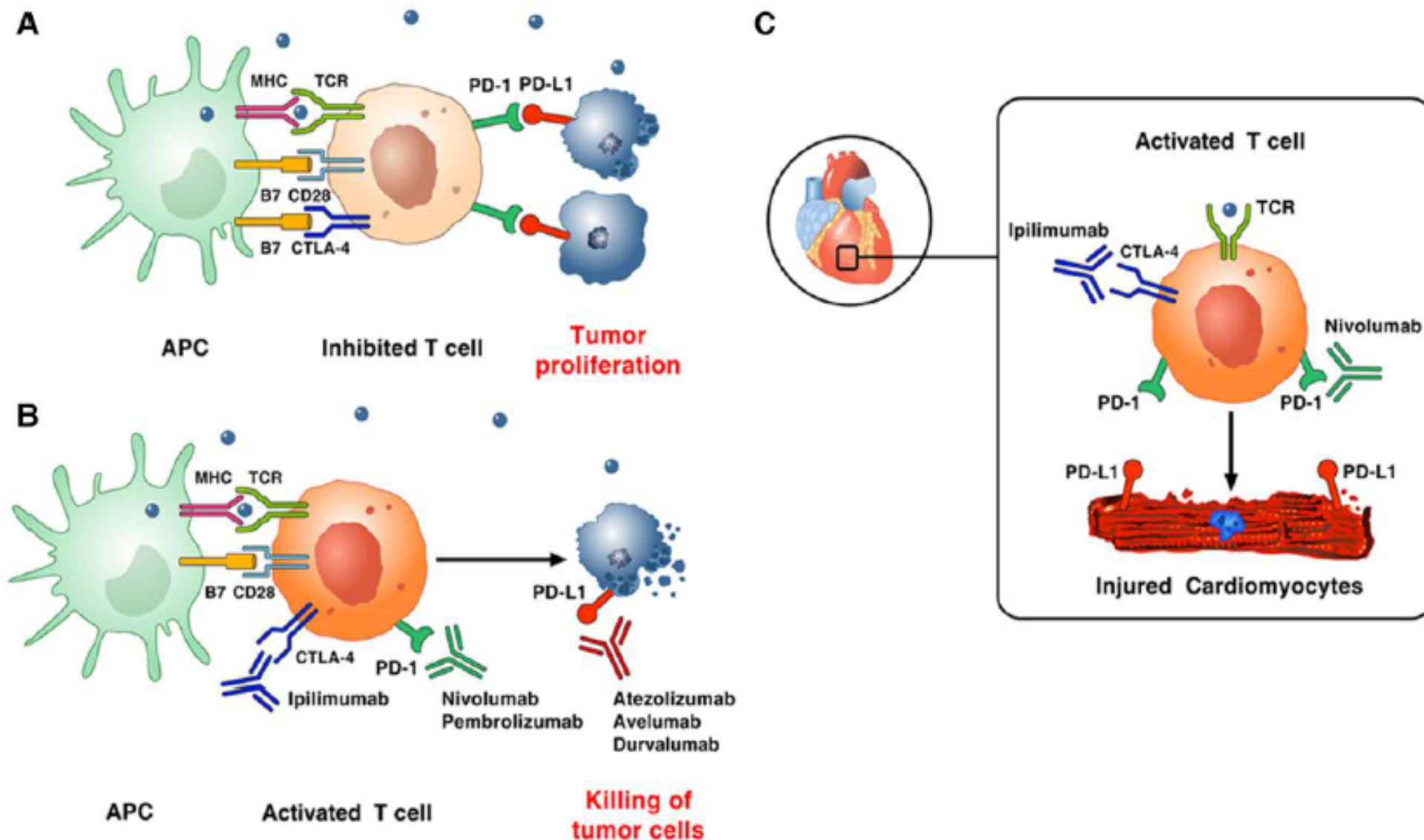
VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?



DEPARTAMENTO
CORÇÃO e VASOS

Mechanism of action of checkpoint inhibitors



VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?



DEPARTAMENTO
CORACÃO e VASOS

Miocardite por inibidores checkpoint – uma nova entidade

Incidência de miocardite em doentes sob nivolumab vs ipilimumab e nivolumab

Characteristic	Nivolumab (N = 17,620)	Nivolumab plus Ipilimumab (N = 2974)
	no. (%)	
Myocarditis		
Any*	10 (0.06)	8 (0.27)
Fatal events	1 (<0.01)	5 (0.17)
Myositis		
Any	27 (0.15)	7 (0.24)
Fatal events	2 (0.01)	1 (0.03)

* The number of patients with myocarditis includes six patients with concurrent myocarditis and myositis.

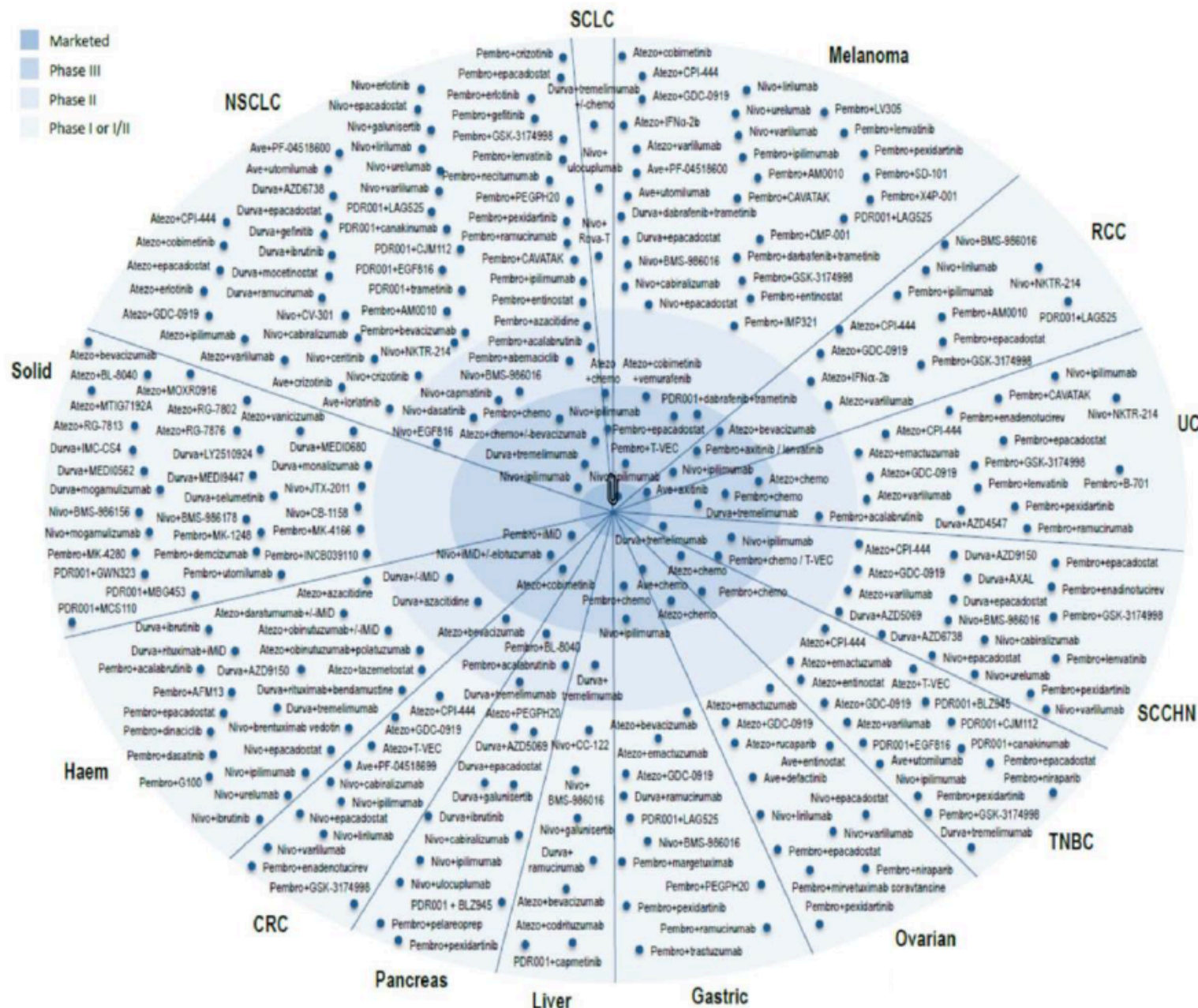


VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?



DEPARTAMENTO
CORÇÃO e VASOS



VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?



DEPARTAMENTO
CORACÃO e VASOS

Fisiopatologia

Detecção precoce

Medidas preventivas

Tratamento



VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?

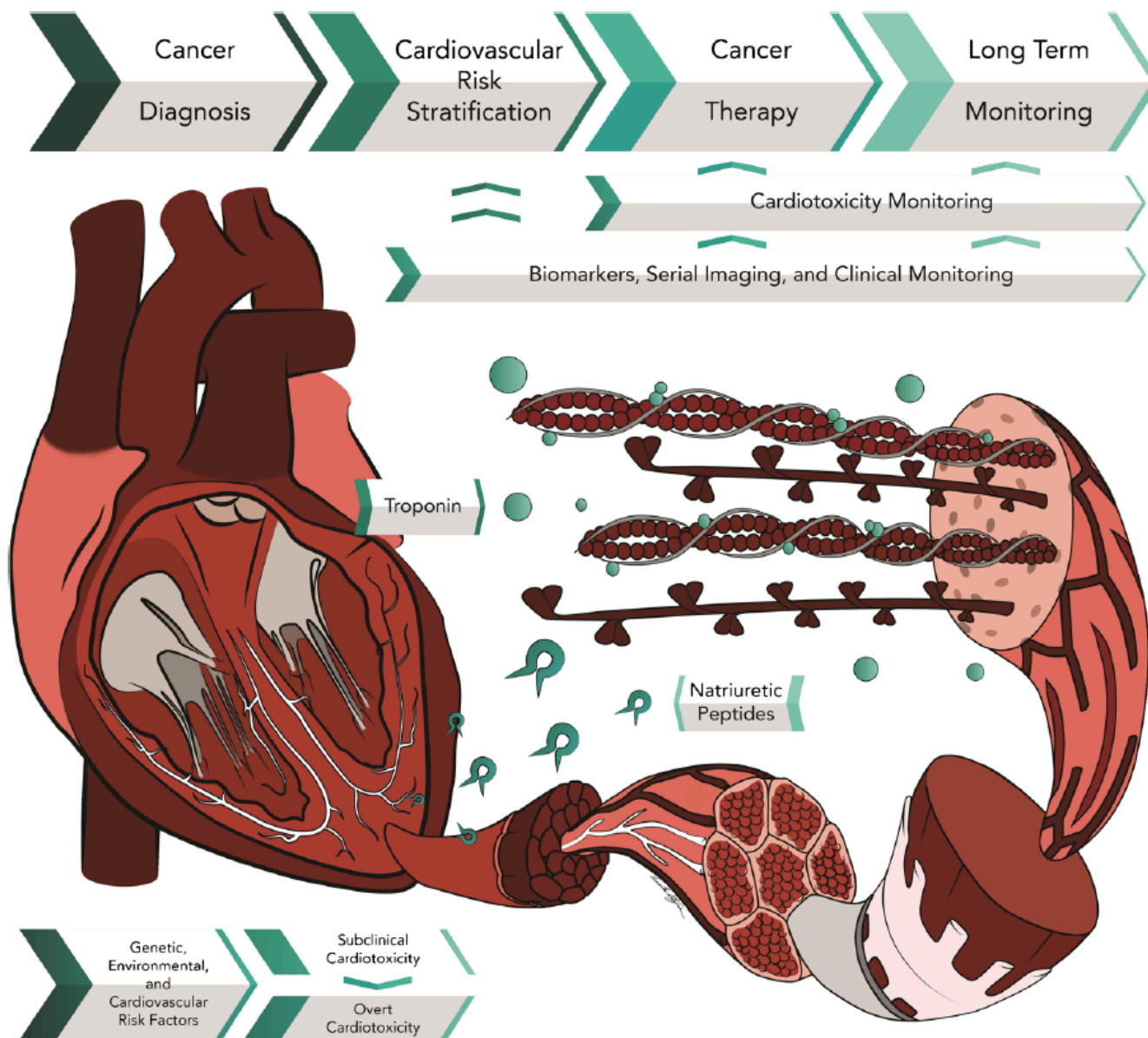


DEPARTAMENTO
CORÇÃO e VASOS

2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines

- Tratamento com potencial cardiotoxicidade: FEVE **antes e no final** do tratamento
- Se doente de elevado risco pode ser considerada avaliação após dose de 240 mg/m² de doxorubicina
- Tratamento com trastuzumab: **3/3 meses** durante o tratamento e 3 meses após o término
- Sobreviventes: FEVE aos **1 e 5 anos** se dose elevada de AC ou desenvolvimento de cardiotoxicidade que necessitou de tratamento durante a quimioterapia





Biomarcadores

Imagem-Strain



VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?

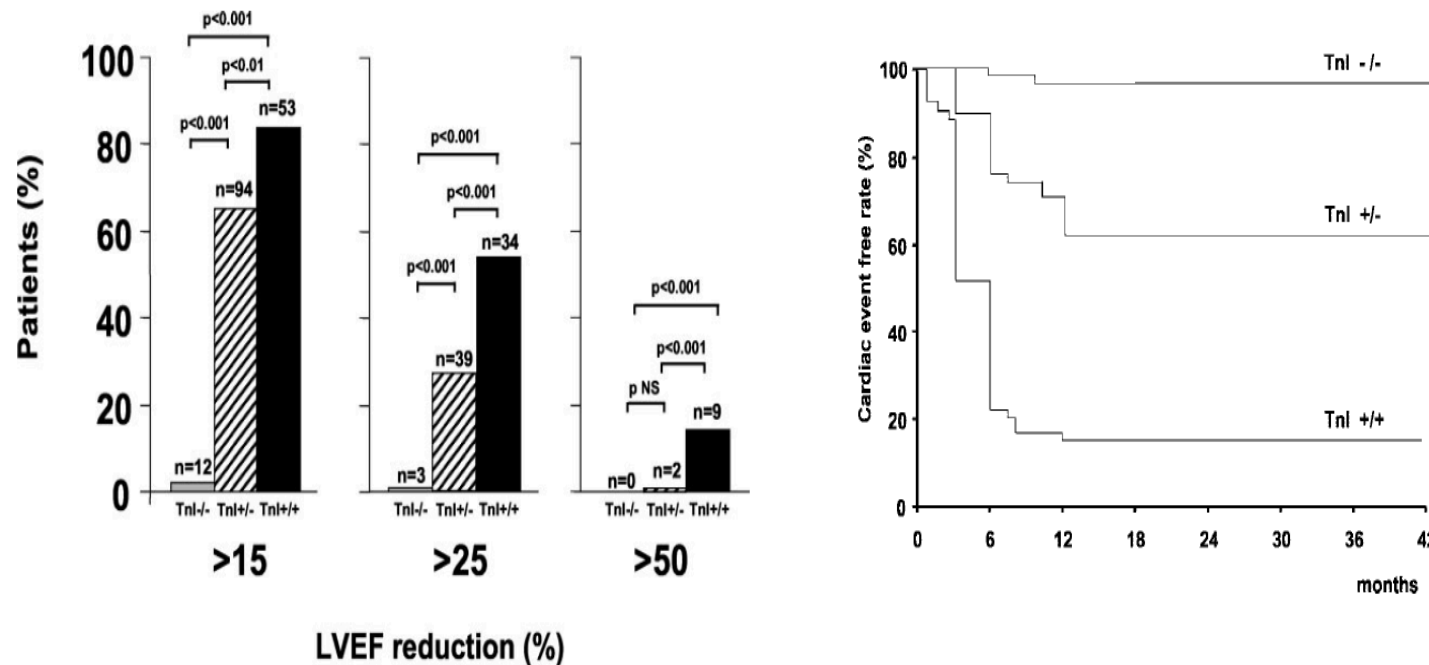


DEPARTAMENTO
CORÇÃO e VASOS

Prognostic Value of Troponin I in Cardiac Risk Stratification of Cancer Patients Undergoing High-Dose Chemotherapy

703 doentes submetidos a quimioterapia de elevada dose

- Medição seriada da troponina I (imediatamente após, 12, 24, 36 e 72h) e 1 mês depois
- Avaliação clínica e ecocardiográfica aos 0, 1, 3, 6 meses, 12 meses e 6/6 meses



O seguimento médio foi de 20 ± 13 meses

Cardinale, Circulation 2004



VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?



DEPARTAMENTO
CORÇÃO e VASOS

Biomarcadores

Prediction or identification of late-onset cardiotoxicity

Anthracycline, nucleotide synthesis inhibitor, DNA alkylating agent

proBNP, cTnT

82F in three groups, mean ages 45.5, 47.6 and 48.2 years

No

Once: 15–24 years after chemotherapy

proBNP elevated in patients with heart failure

Anthracycline, nucleotide synthesis inhibitor, DNA alkylating agent¹¹⁷

Natriuretics (BNP, NT-ANP), CRP soluble apoptosis-related proteins

34F, median age 52 years

12 healthy women, median age 51 years

Once: 6 years after anticancer treatment

BNP and NT-ANP elevated

Anthracycline, nucleotide synthesis inhibitor, DNA alkylating agent²⁷

NT-proBNP

77F, mean age 55 years in FEC group and 56 years in FMC group

No

Once: between 39 d and 20 years after chemotherapy

NT-proBNP within normal limits and no patients presented with heart failure

Trastuzumab¹¹⁸

hs-cTnI

251F, mean age around 50 years

No

Serial: before, every 3 months during chemotherapy, and every 6 months after

hs-cTnI positivity strongest independent predictor of cardiotoxicity

Resultados contraditórios relativamente ao valor da Troponina e do NTproBNP

sine kinase inhibitor¹²⁰
Tyrosine kinase inhibi-

cTnI

80F, median age 48

No

Serial: baseline, weeks 2, 4,

cTnI elevated in 8% of patients

Número de doentes

Timing da colheita

Tipo de regime de QT



VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

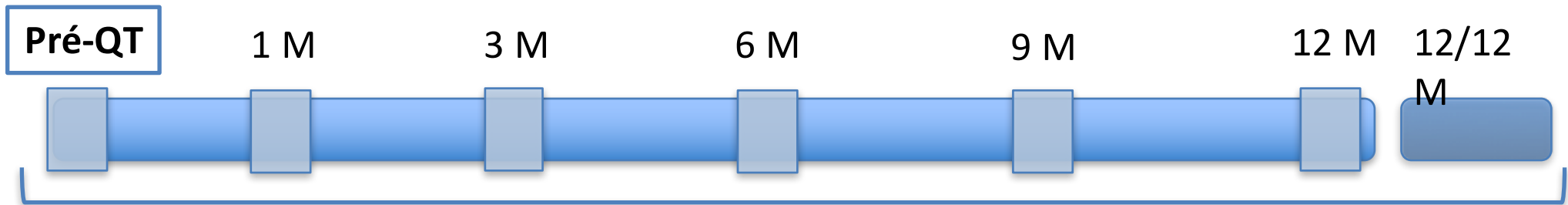
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?



DEPARTAMENTO
CORÇÃO e VASOS

Multidisciplinary approach to early detection of cardiotoxicity of oncologic treatment for Breast Cancer - **TRACE-BC**

- **Critérios de exclusão:** doença cardíaca, sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca ou Fej. <55%; realização prévia de QT ou RT; TFG<60 mL/min (MDRD), ausência de consentimento informado



Avaliação Clínica

Biomarcadores séricos: Troponina I, NT-proBNP e de Galectina-3

Avaliação Ecocardiográfica - Fracção de ejeção (método *Simpson* biplano);
Deformação miocárdica (Strain; strain rate)



VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?



DEPARTAMENTO
CORACÃO e VASOS

TRACE-BC

N=122

Globalmente, a FEVE diminuiu de forma consistente durante o seguimento, sendo a diferença significativa a partir do 3º mês

FEVE (%)	Basal	1 M	3M	6 M	9 M	12 M
	68±5	67±5	65±5	65±5	64±4	64±5

Significance levels (P values) for comparisons:

- Basal vs 12 M: $P = 0,011$
- Basal vs 6 M: $P < 0,001$
- Basal vs 3 M: $P = 0,002$
- Basal vs 1 M: $P = 0,001$

Detectou-se Cardiotoxicidade em 5 doentes (6,8%)



VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?



DEPARTAMENTO
CORÇÃO e VASOS

TRACE-BC

					P = 0,013	
				P = 0,042		
		P = 0,003				
NT-proBNP (pg/mL)	Basal (n=92)	1 M (n=92)	3 M (n=79)	6 M (n=70)	9 M (n=55)	12 M (n=47)
	52; 29-109*	70; 37-130*	75; 42-158*	78; 34-123*	77; 44-116*	73; 48-166*

*Mediana; Distribuição Interquartil

Troponina I (ng/mL)	Basal (n=92)	1 M (n=84)	3 M (n=62)	6 M (n=59)	9 M (n=51)	12 M (n=44)
	0,02±0,01	0,02±0,02	0,04±0,06	0,02±0,005	0,02±0,002	0,02±0,002

Não foram preditores da ocorrência de Cardiotoxicidade



VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?



DEPARTAMENTO
CORÇÃO e VASOS

TRACE-BC

- Evolução dos valores de Galectina-3**

Galectina-3 (ng/mL)	Basal (n=70)	1 M (n=48)	3 M (n=50)	6 M (n=53)	9 M (n=49)	12 M (n=47)
	11,9±4,3	13,0±4,3	14,3±5,6	13,1±5,9	12,3±3,9	12,8±4,8

Diagram illustrating the evolution of Galectina-3 values over time with p-values for comparisons:

- Basal vs 1 M: $P = 0,005$
- Basal vs 3 M: $P < 0,001$
- Basal vs 6 M: $P = 0,003$
- Basal vs 12 M: $P = 0,015$

Os valores de Galectina-3 elevaram-se precocemente após o início da quimioterapia, sendo o seu aumento significativo a partir do 1º mês



TRACE-BC

- **Galectina-3 na predição de cardiotoxicidade**

	Sem Cardiotoxicidade	Cardiotoxicidade	Valor-P
Galectina-3 aos 3 M	13,8 ± 5,5	19,5 ± 5,5	0,023

A Galectina-3 aos 3 meses foi significativamente mais elevada nos doentes que desenvolveram subsequentemente Cardiotoxicidade

- Não se verificou correlação dos valores de Galectina-3 com as características da neoplasia, nomeadamente tipo e grau histológico, estadiamento ou com realização de cirurgia ou radioterapia

TRACE-BC

- **Galectina-3 na predição de cardiotoxicidade**

A Galectina-3 aos 3 meses exibiu elevada acuidade na predição de Cardiotoxicidade

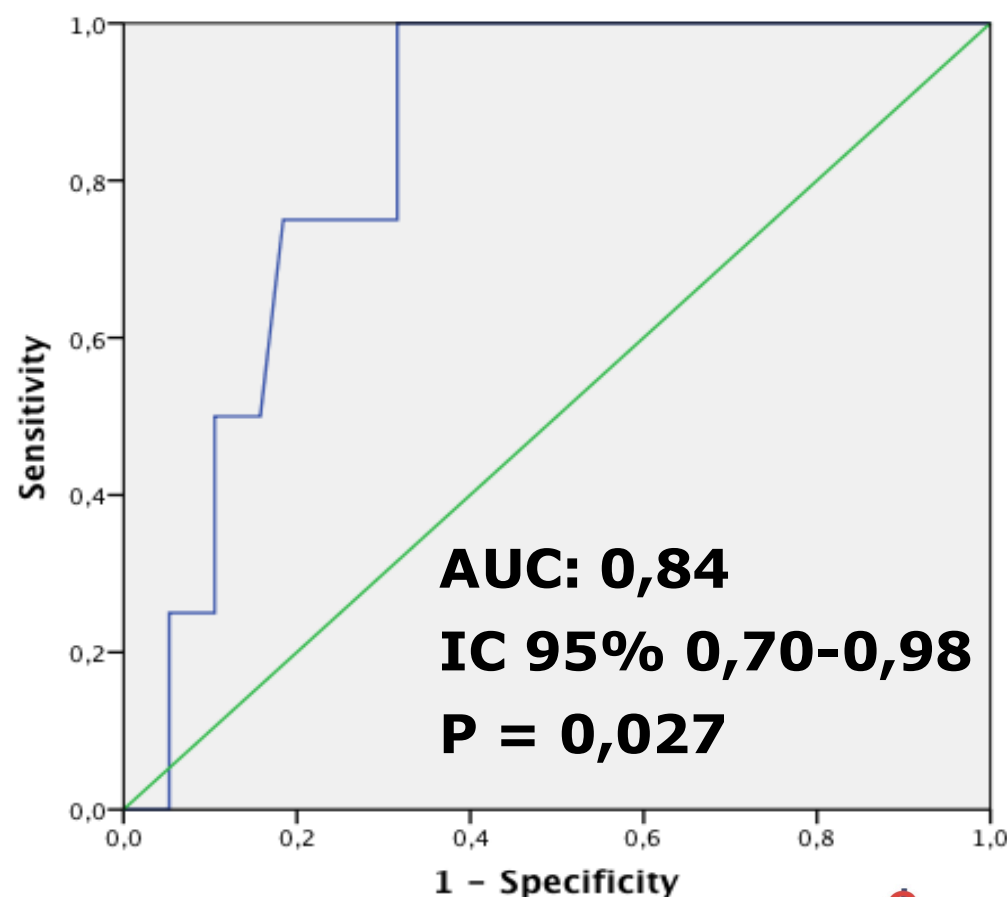
Cut-off: 17,8 ng/mL

Sensibilidade: 75%

Especificidade: 82%

Galectina-3
(> 17,8 ng/mL)

OR: 13.3 (IC 95% 1,2-147,5)
p=0.035



VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?



DEPARTAMENTO
CORACÃO e VASOS

■ Investigação translacional

Elevação da Gal3 – relacionada com cancro ou com lesão miocárdica da quimioterapia?

Potencial alvo terapêutico na lesão miocárdica induzida pelas antraciclinas?



VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?



DEPARTAMENTO
CORÇÃO e VASOS

■ Inibição da Galectina-3

Genetic and Pharmacological Inhibition of Galectin-3 Prevents Cardiac Remodeling by Interfering With Myocardial Fibrogenesis

Lili Yu, MD*; Willem P.T. Ruifrok, MD, PhD*; Maxi Meissner, PhD; Eelke M. Bos, MD; Harry van Goor, PhD; Bahram Sanjabi, MSc; Pim van der Harst, MD, PhD; Bertram Pitt, MD; Irwin J. Goldstein, PhD; Jasper A. Koerts, MSc; Dirk J. van Veldhuisen, MD, PhD; Ruud A. Bank, PhD; Wiek H. van Gilst, PhD; Herman H.W. Silljé, PhD; Rudolf A. de Boer, MD, PhD

Circ Heart Fail. 2013;6:107-117

A inibição da Gal3 num modelo animal de lesão miocárdica diminuiu a fibrose miocárdica e preveniu o desenvolvimento de disfunção VE



Desenvolveu inibidor da Gal3 – GR-MD-02

Clinical Focus		Stage of Development				
Drug	Indication	Discovery	Preclinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Fibrosis						
GR-MD-02	NASH cirrhosis					
	NASH advanced fibrosis					
	Lung, Kidney, Cardiovascular fibrosis					
Cancer Immunotherapy (combination therapy)						
GR-MD-02 + Yervoy	Melanoma					
GR-MD-02 + Keytruda	Melanoma					



VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?



DEPARTAMENTO
CORACÃO e VASOS

BIOMARCADORES NA DETECÇÃO PRECOCE E MONITORIZAÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA PELA QUIMIOTERAPIA

- Biomarcadores cardíacos “clássicos” – troponina e NT-proBNP
- Galectina 3
- MicroRNA
- Mieloperoxidase
- Metaloproteinases da matriz
- Moléculas da família das interleucinas
- Outras citocinas: CCL21, BCA-1/CXCL13, CTACK/CCL27, ENA-78/CXCL5, eotaxin/CCL11, eotaxin-2/CCL24, eotaxin-3/CCL26, fractalkine/CX3CL1, GCP-2/CXCL6, GM-CSF, Gro- α /CXCL1, I-TAC/CXCL11, MCP-1/CCL2, MCP-2/CCL8, MCP-3/CCL7, MCP-4/CCL13, MDC/CCL22, MIF, MIG/CXCL9, MIP-1 α /CCL3, MIP-1 δ /CCL15, MIP-3 α /CCL20, MIP-3 β /CCL19,....
- Alterações no SNA



2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines

Biomarcadores

Cardiac biomarkers: - Troponin I - High-sensitivity Troponin I - BNP - NT-proBNP	• <u>A rise identifies patients receiving anthracyclines who may benefit from ACE-Is.</u> • Routine role of BNP and NT-proBNP in surveillance of high-risk patient needs further investigation.	• Accuracy, reproducibility. • Wide availability. • High-sensitivity.	• Insufficient evidence to establish the significance of subtle rises. • Variations with different assays. • Role for routine surveillance not clearly established.
---	---	---	---



2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines

Análise de deformação miocárdica

Pode ser considerada a medição do *strain* longitudinal global

- Redução do SLG $> 15\%$ é considerado um marcador de lesão subclínica



VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?



DEPARTAMENTO
CORÇÃO e VASOS

TRACE-BC

Strain longitudinal global

	Sem Cardiotoxicidade	Cardiotoxicidade	Valor-P
SLG (%)	-18,2; -19,4-(-16,8)*	-15,9; -17,5-(-13,5)*	0,043

*Mediana; Distribuição Interquartil

O Strain longitudinal global foi significativamente inferior nos doentes que evoluíram com diminuição da FEVE



VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?



DEPARTAMENTO
CORÇÃO e VASOS

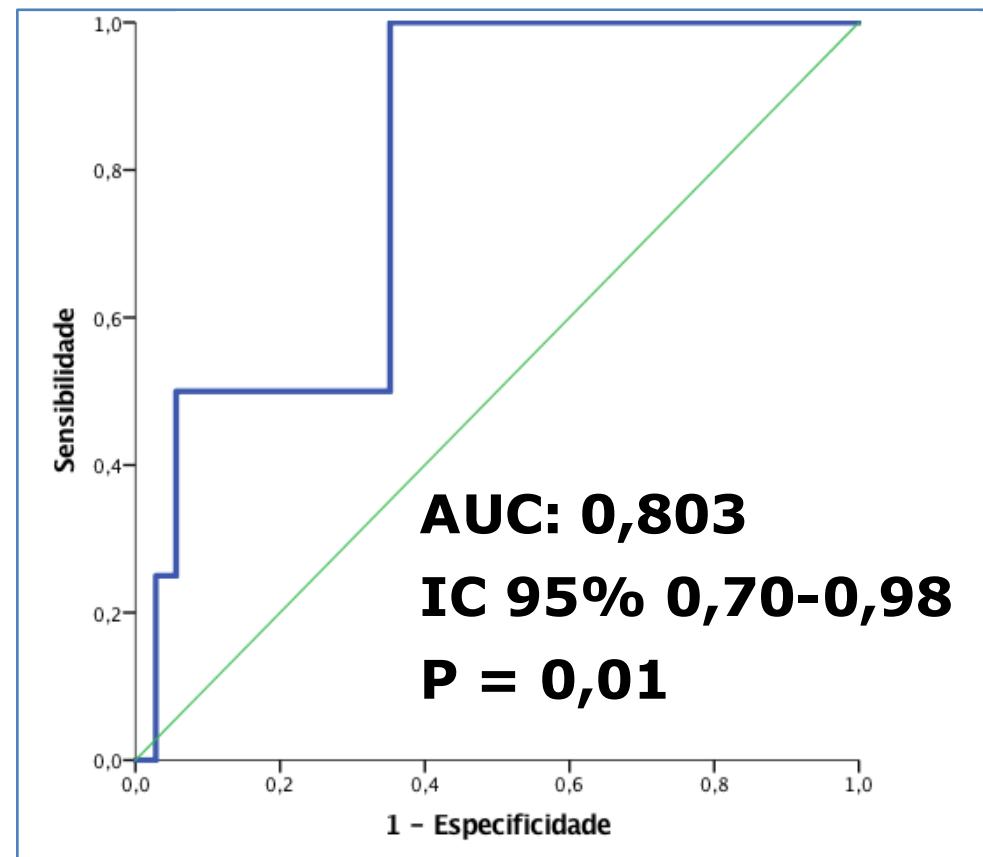
TRACE-BC

Strain longitudinal global

Cut-off: -17,65%

Sensibilidade: 100%

Especificidade: 65%



VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?



DEPARTAMENTO
CORÇÃO e VASOS

Fisiopatologia

Detecção precoce

Medidas preventivas

Tratamento



VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?



DEPARTAMENTO
CORÇÃO e VASOS

Medidas preventivas

- Evitar ou minimizar o uso de fármacos potencialmente cardiotóxicos, se existirem alternativas igualmente eficazes
- Se tratamento com elevada dose de AC: infusão contínua, formulação lipossômica da doxorubicina, utilização do cardioprotector dexrazoxane – aprovada para doentes com neoplasia da mama avançada ou metastática com dose cumulativa de doxorubicina $>300 \text{ mg/m}^2$ ou $> 540 \text{ mg/m}^2$ de epirubicina
- Utilização de doses menores de radioterapia e utilizar estratégias mais precisas, com exclusão de maior massa cardíaca possível

Medidas preventivas

- Optimização do controlo dos factores de risco cardiovascular
- Exercício físico



VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?



DEPARTAMENTO
CORÇÃO e VASOS

Exercício Físico

Author	Study type	Type of chemotherapeutic agent	Subjects (n)	Type of exercise regimen	Conclusions
Corneya et al. [53,54]	Randomized Trial (RT)	Herceptin/taxane	242,301	Standard*, higher volume** and combination of resistance and aerobic exercise	Possible positive outcome in the higher volume group
Corneya et al. [54]	RT subgroup analysis	Herceptin/taxane	301	Standard*, higher volume** and combination of resistance and aerobic exercise	Women may benefit from the higher volume exercise regimen
Corneya et al. [55] (START)	RT	Adjuvant chemotherapy	242	Usual care, supervised aerobic and resistance training during chemotherapy	Exercise may improve outcomes (no statistical significance)
Corneya et al. [54,63]	RT	Herceptin/taxane	301,58		Higher volume exercise regimen or combined may be better than standard, better quality of life
Hornsby et al. [56]	RT	Doxorubicin/cyclophosphamide	20	Aerobic training	Aerobic training improved the VO2 max
Haykowsky et al. [59]	Observational	Trastuzumab adjuvant therapy	17	Aerobic exercise before and after treatment	No effect of aerobic exercise in left ventricular remodeling
Vincent et al. [61]	Observational	First line adjuvant therapy per protocol	39	Home based walking therapy	Significant improvement of VO2 max

* Standard dose = 25 to 30 minutes of aerobic exercise three times a week

** Higher volume = 50 to 60 minutes of aerobic exercise three times a week



VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?



DEPARTAMENTO
CORACÃO e VASOS

Medidas preventivas

Projecto Translacional
HSM, CCUL & Instituto de Fisiologia

TRACKING 3C Tracking early Cardiotoxicity during Chemotherapy in breast Cancer

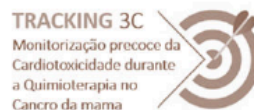
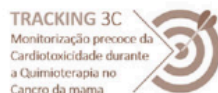


A consulta de Cardio-Oncologia do CHLN pioneira em Portugal, destina-se a doentes oncológicos com patologia cardíaca ou que estão em risco de desenvolvê-la por terem sido sujeitos a terapêuticas cardiotóxicas utilizadas no tratamento da doença oncológica.



Investigadora responsável:
Vera Geraldês

Telefone: 217999435
Email: vgeraldes@medicina.ulisboa.pt



INTRODUÇÃO

O cancro da mama é a neoplasia maligna mais comum em mulheres em Portugal.

Apesar dos constantes avanços na terapia do cancro, estes foram acompanhados por um aumento dos efeitos adversos, em particular, no coração, resultando num aumento da cardiotoxicidade.

"A ecocardiografia é atualmente o método de escolha para avaliar as doentes nas fases pré, durante e após a Terapêutica Oncológica"

A disfunção cardíaca que ocorre num subconjunto de doentes durante a quimioterapia pode ser causada por aumentos compensatórios na atividade nervosa simpática.

"Não se conhece o risco de cardiotoxicidade ao longo da vida, nem a susceptibilidade individual para o aparecimento de cardiotoxicidade"

É importante implementar novos métodos que possam detetar a disfunção cardíaca numa fase precoce, com uma melhor sensibilidade e valor preditivo.



OBJECTIVO

O projeto **Tracking3C** pretende avaliar o papel do **sistema nervoso simpático** como um marcador precoce da cardiotoxicidade e a eficácia do exercício para mitigar a simpato-excitação e os efeitos adversos cardiovasculares

As doentes que aceitarem participar no estudo irão efetuar uma avaliação clínica, bioquímica, autonómica, e ecocardiográfica antes, durante e após a quimioterapia com e sem realização de exercício físico.

*A sua participação é importante!
Juntos vamos prevenir as complicações associadas ao tratamento do cancro da mama.
Obrigada!*



VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?


DEPARTAMENTO
CORÇÃO e VASOS

Qual o papel dos IECA/ARA II e beta-bloqueantes na prevenção primária?

2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines

- O início de terapêutica cardioprotectora pode ser considerado em:

Risco basal elevado – DCV pré-existente, tratamento prévio com AC, ausência de controlo de FRCV

Se aumento de troponina durante tratamento com dose elevada de AC

Actualmente não há evidência para o seu início em casos de redução do strain longitudinal global

Nem para interromper ou reduzir dose da terapêutica oncológica



VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

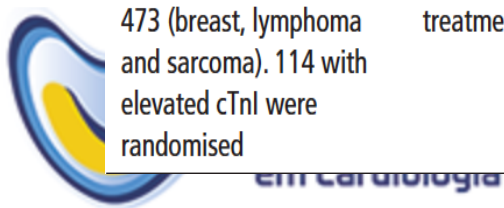
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?



DEPARTAMENTO
CORACÃO e VASOS

Qual o papel dos IECA/ARA II e beta-bloqueantes na prevenção primária?

Study/patients	Treatment arms	Primary endpoint	Outcome	Follow-up period	notes
Gulati <i>et al</i> ⁴⁷ 130 (breast cancer)	2x2 factorial randomised, placebo controlled trial Candesartan versus metoprolol versus candesartan+metoprolol	Change in LVEF on completion of adjuvant therapy	Mean LVEF % point reduction (95% CI) Placebo: 2.6 (1.5 to 3.8) Candesartan: 0.8 (-0.04 to 1.9)* Metoprolol: 1.6 (0.4 to 2.8)	3–5 months for patients receiving anthracycline only. 15 months for 22% of patients receiving additional trastuzumab	PRADA study: Cardiac MRI allowed detection of small changes in LVEF
Bosch <i>et al</i> ⁵¹ 90 (acute leukaemia or receiving bone marrow transplant)	Enalapril and carvedilol versus no treatment	Change in LVEF from baseline	Mean LVEF % point reduction (95% CI) Control: 3.3 (1.1 to 5.5) Treatment: 0.2 (-1.9 to 2.2)*	6 months from randomisation	OVERCOME study: Death and heart failure reduced in treatment group: 6.7% vs 24.4%*
Kaya <i>et al</i> ⁵⁰ 45 (breast cancer)	Nebivolol versus placebo	Change in LVEF from baseline	LVEF change pre/post Placebo: 66.6%/57.5% Nebivolol: 65.6%/63.8%*	6 months from randomisation	NT-pro-BNP was increased in the placebo group but unchanged in the nebivolol group
Georgakopoulos <i>et al</i> ⁵² 147 (lymphoma)	Enalapril or metoprolol versus no treatment	Cardiotoxicity (defined by LVEF) and LVEF change at 12 months	LVEF% baseline/12 months Control: 67.6/66.6 Metoprolol: 65.7/63.3 Enalapril: 65.2/63.9	31 months mean follow-up	No difference in cardiotoxicity. Heart failure cases were numerically lower in patients receiving cardioprotection
Kalay <i>et al</i> ⁴⁹ 50 (breast, lymphoma, other)	Carvedilol versus placebo	Change in LVEF from baseline	LVEF change pre/post Placebo: 68.9%/52.3% Carvedilol: 70.5%/69.7%*	6 months from randomisation	High cumulative anthracycline doses (>700 mg/m ² epirubicin)
Cardinale <i>et al</i> ⁴⁸ 473 (breast, lymphoma and sarcoma). 114 with elevated cTnI were randomised	Enalapril versus no treatment	Cardiotoxicity (absolute fall >10 percentage points to below normal limit of 50%)	Cardiotoxicity incidence Control 25/58 (43%) Enalapril 0/56 (0%)**	12 months from randomisation	Only high-risk patients with cTnI >70 ng/L following chemotherapy were randomised



Qual o papel dos IECA/ARA II e beta-bloqueantes na prevenção primária?

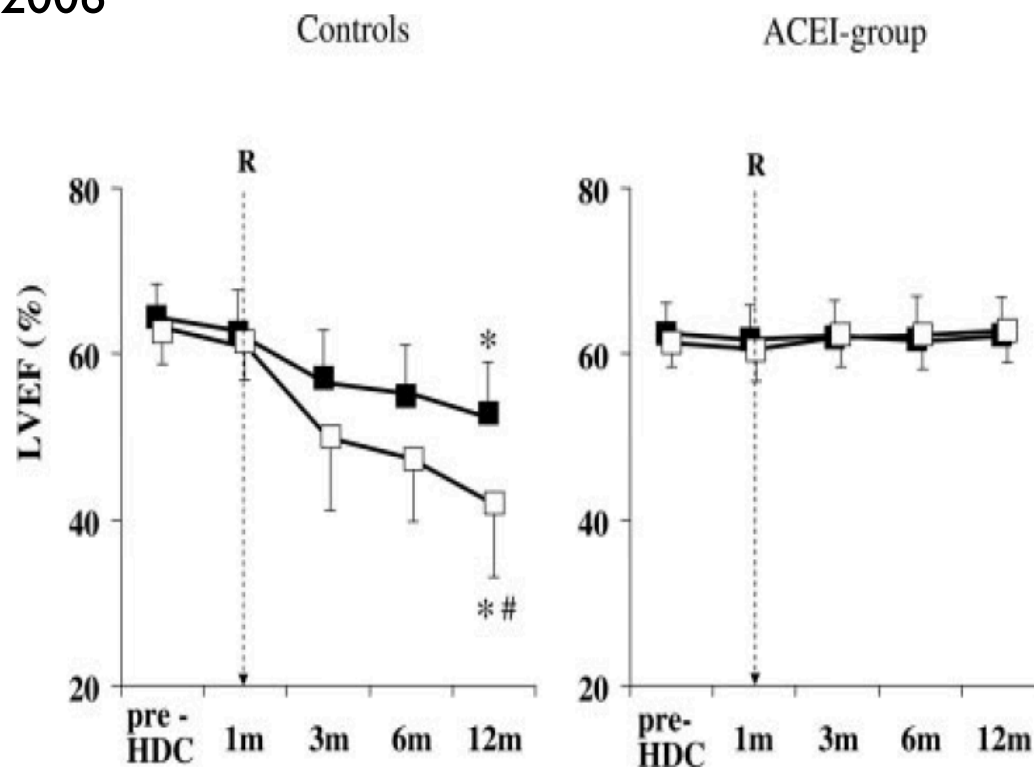
Prevention of High-Dose Chemotherapy–Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition

Circulation 2006

114 doentes

- Troponina I positiva
- IM após quimioterapia de elevada intensidade foram randomizados:

Enalapril vs placebo



VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?



DEPARTAMENTO
CORÇÃO e VASOS

Qual o papel dos IECA/ARA II e beta-bloqueantes na prevenção primária?

Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol

Eur Heart Journal 2016

130 doentes com neoplasia da mama

- Tratamento com AC, 22% trastuzumab; ~60% RT

Candesartan vs metoprolol vs placebo

Avaliação por RMC

	n	Baseline	EOS	Change from baseline to EOS	Between-group difference in change from baseline to EOS	P-value
LVEF						
No candesartan	60	63.2 (62.0, 64.4)	60.6 (59.4, 61.8)	-2.6 (-3.8, -1.5)	1.9 (0.2, 3.5) ^a	0.026
Candesartan	60	62.1 (61.0, 63.3)	61.4 (60.2, 62.6)	-0.8 (-1.9, 0.4)		
No metoprolol	62	62.8 (61.6, 64.0)	61.0 (59.8, 62.2)	-1.8 (-3.0, -0.7)	0.2 (-1.4, 1.9)	0.772
Metoprolol	58	62.5 (61.3, 63.7)	61.0 (59.8, 62.2)	-1.6 (-2.8, -0.4)		



VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?



DEPARTAMENTO
CORACÃO e VASOS

Qual o papel dos IECA/ARA II e beta-bloqueantes na prevenção primária?

Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in
Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101–Breast):
A Randomized Trial for the Prevention of
Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity JCO
2016

138 doentes com neoplasia da mama

- Tratamento com trastuzumab – 75% sem AC
- ~40% RT

Perindopril vs bisoprolol vs placebo

Sem diferença no endpoint primário de prevenção da remodelagem ventricular esquerda

Qual o papel dos IECA/ARA II e beta-bloqueantes na prevenção primária?

Angiotensin II-Receptor Inhibition With Candesartan to Prevent Trastuzumab-Related Cardiotoxic Effects

in Patients With Early Breast Cancer

JAMA Oncol 2016

A Randomized Clinical Trial

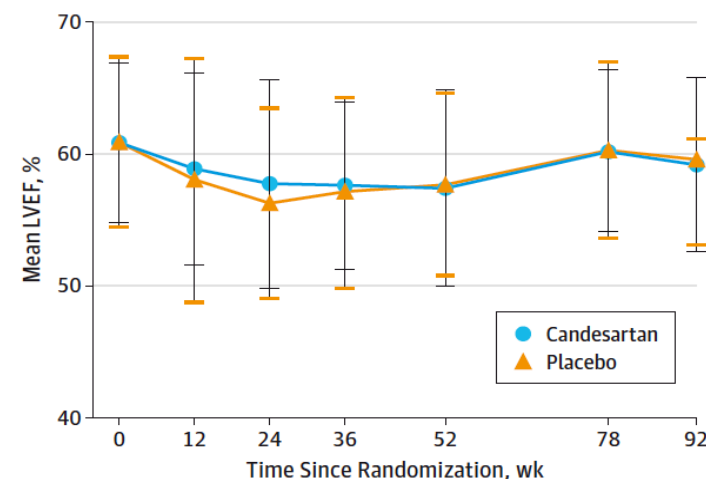
Ensaio multicêntrico, 19 centros na Holanda

- 210 doentes com neoplasia da mama; AC -> trastuzumab

Candesartan vs placebo

Sem diferença na ocorrência de redução da FEVE

NTproBNP e TnThs não se correlacionaram com alterações da FEVE



No. at risk							
Candesartan	103	101	100	97	99	85	75
Placebo	103	101	102	96	95	88	84

Mean LVEF values plotted by time according to the schedule of follow-up. Error bars represent standard deviation.



VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO

O QUE HÁ DE NOVO?



DEPARTAMENTO
CORACÃO e VASOS

Qual o papel dos IECA/ARA II e beta-bloqueantes na prevenção primária?

- Existem limitações importantes nestes estudos, nomeadamente o número reduzido de doentes, a reduzida taxa de eventos e o curto seguimento
- São necessários estudos de maior dimensão, multicêntricos que incluam *endpoints* clínicos como a ocorrência de IC sintomática e morte CV



Qual o papel dos IECA/ARA II e beta-bloqueantes na prevenção primária?

Prevenção primária para quem?

Study/registration	Patients	Treatment arms	Endpoints and follow-up	Estimated completion
ICOS-ONE: NCT01968200	268 (mixed cancers)	Enalapril started concomitantly with anthracycline versus selective prescription of enalapril following detection of elevated cTnI concentration during chemotherapy	Primary: cTnI elevation above laboratory threshold 1 year after anthracycline chemotherapy Secondary: hospital admission owing to cardiac causes 3 years after therapy	December 2017
PROACT NCT03265574	170 (breast cancer)	Enalapril commenced prior to anthracycline versus standard care in patients receiving $>300 \text{ mg/m}^2$ epirubicin	Primary: cTnT release during epirubicin treatment Secondary: LVEF change on echocardiography 1 month after last epirubicin dose	September 2019
Cardiac CARE ISRCTN24439460	168 (breast cancer) 56 high-risk patients will be randomised	Candesartan and carvedilol versus standard care in patients receiving $>300 \text{ mg/m}^2$ who exhibit high-risk hs cTnI concentration profiles during anthracycline treatment	Primary: change in LVEF (cardiac MRI) from baseline to 6 months after chemotherapy in randomised patients Secondary: change in LVEF from baseline to 6 months in non-randomised low-risk patients	November 2020

ACEi, ACE inhibition; ARB, angiotensin receptor blockade; cTnT, cardiac troponin T; hs cTnI, high-sensitivity cardiac troponin I; LVEF, left ventricular ejection fraction.



VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?



DEPARTAMENTO
CORÇÃO e VASOS

Estatinas

- Em modelos animais estão associadas a protecção de cardiotoxicidade induzida por antraciclinas
- Nos estudos observacionais parece ter um efeito protetor, no entanto uma percentagem importante dos doentes encontrava-se sob terapêutica concomitante com IECA e/ou BB

Statins							
Chotenimikhun et al. 2015 ¹¹	Observational study	Multiple	Anthracycline	Statin vs. control (no statin)	51 (14 statin; 37 control)	6 mo	Treatment: LVEF -1.1%; Control: LVEF -6.5%. (p = 0.03) Dose response with statin
Seicean et al 2012 ¹²	Observational study	Breast	Anthracycline +/- trastuzumab	1:2 propensity matched	201 (67 statin; 134 control)	2.6 ± 1.7	Treatment: HF 6% (n = 4); Control: HF 17% (n = 23) (p = 0.04)
Acar et al. 2011 ¹³	RCT	Hematologic	Anthracycline	Atorvastatin vs. control (no atorvastatin)	40 (20 treatment; 20 control)	6 mo	Treatment: Ejection fraction < 50%, n = 1; Control: Ejection fraction < 50%, n = 5 (p = 0.18) Treatment: LVEF +1.3%; Control: LVEF -7.9% (p < 0.001)



Fisiopatologia

Detecção precoce

Medidas preventivas

Tratamento

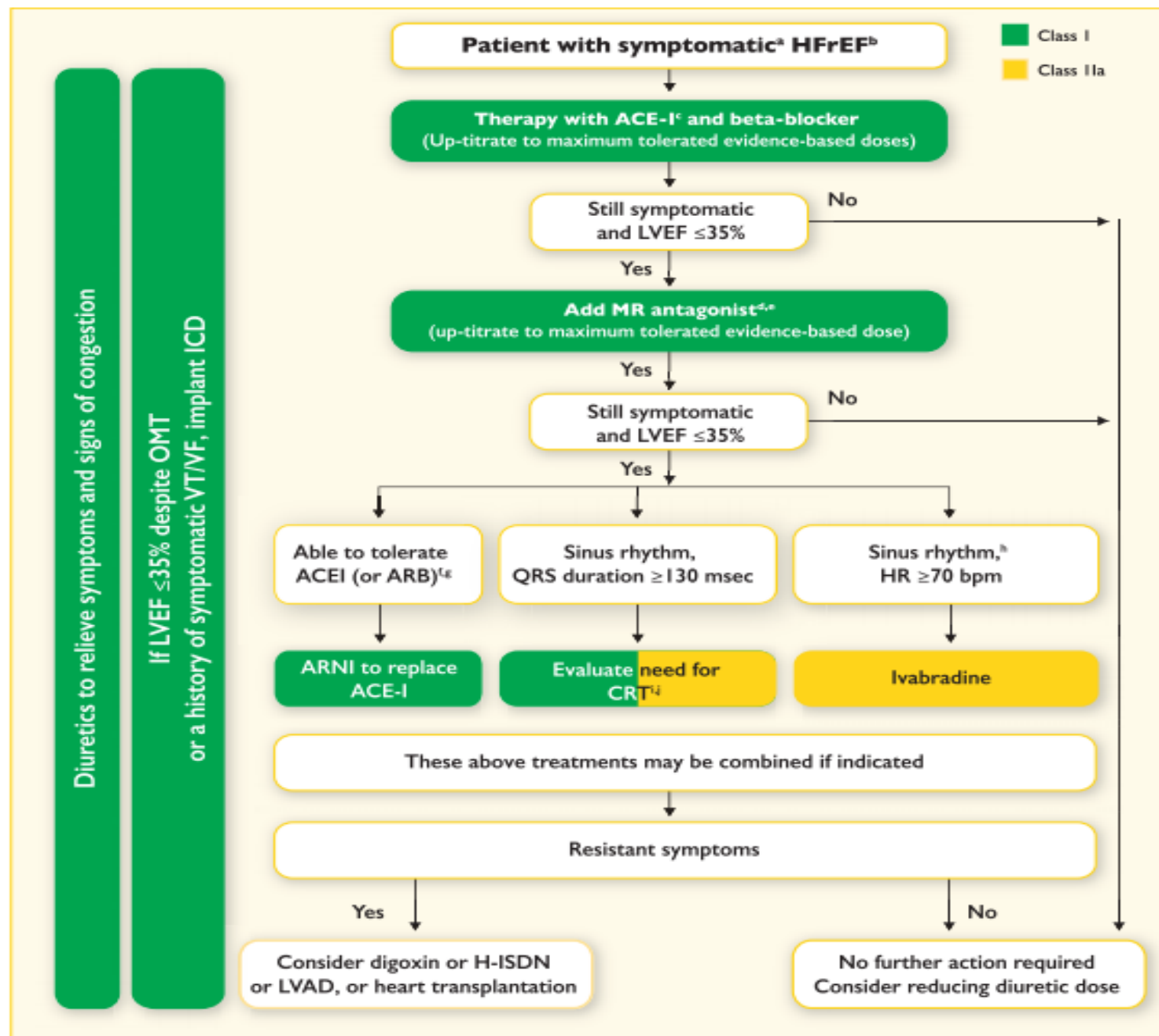


VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?



DEPARTAMENTO
CORÇÃO e VASOS



ESC HF Guidelines



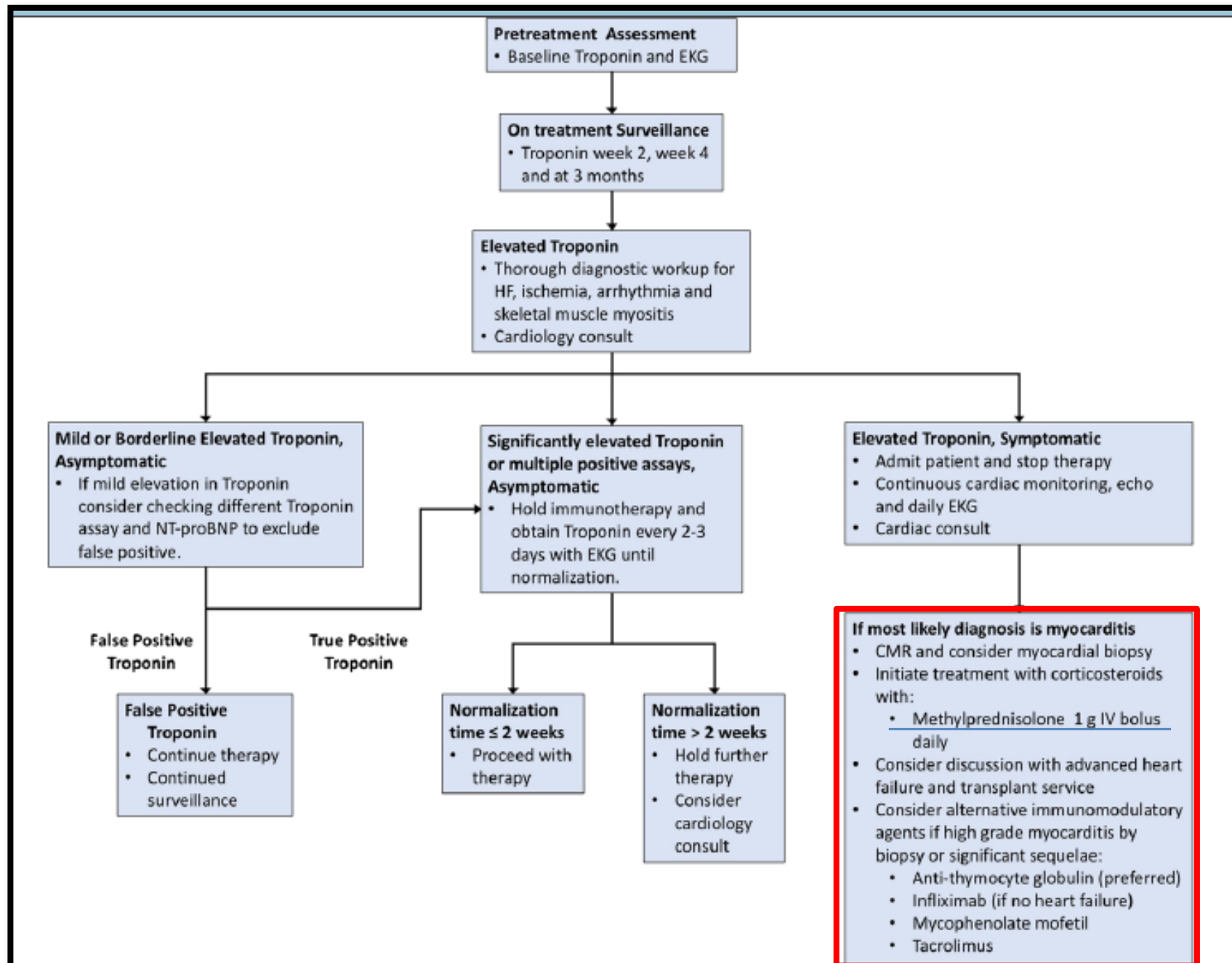
VIII Congresso
Novas Fronteiras
em Cardiologia

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO DOENTE ONCOLÓGICO
O QUE HÁ DE NOVO?



DEPARTAMENTO
CORÇÃO e VASOS

Miocardite Immunomediada



Take Home Messages

- A maioria das recomendações actuais não são baseadas em evidência clínica robusta
- Tem-se assistido a um crescente interesse na investigação quer clínica, quer translacional nesta área
- Muitas questões em aberto: estratificação de risco, utilização dos biomarcadores e da deformação miocárdica, terapêutica preventiva, estratégias de tratamento mais específicas

