

CARDIONCOLOGIA 2019-2020 UN ANNO 'REAL LIFE'

'Appunti di viaggio '

La mia esperienza in Cardioncologia al servizio dell'Ospedale Mauriziano di Torino e per conto della Fondazione Mauriziana onlus si è svolta durante l'anno 2019-2020 .

Ho raccolto l'esperienza di una attività vissuta con le difficoltà della vita ospedaliera reale e con la passione e dedizione che tale esperienza deve avere .

Riunisce l'attività cardioncologica e la conoscenza dei casi clinici in collaborazione con gli oncologi delle varie discipline.

Sono stati valutati 215 pazienti(155 femmine e 60 maschi),età 63aa.±13,altezza(cm.) 164 ±8,peso(kg.) 69±15,BMI 26±5.E' stato utilizzato l'ecocardiografo GE vivid E80 con echopac GE dedicato.Sono stati eseguiti controlli successivi.

Fattori di rischio CV: Familiarità ischemica 67 pp.
Ipertensione arteriosa 84 pp.
Fumo 64 pp.
Diabete mellito 24 pp.
Dislipidemia 42 pp.

Farmaci: 153 pp.
ACE-I 12 pp.
ASA 19 pp.
RANOLAZINA 14 pp.
SARTANI 13 pp.
ACE-I B-B 95 pp.

Neoplasia: Mammella 89 pp.
Altri tumori solidi 66 pp.
Ematologici 60 pp.

Chemio-bioterapia:187 pp.
Radioterapia:53 pp.

Ecocardiogramma I livello pre CHT/bio :83 pp.

Valori Ecocardiografici: FC(bpm) 74±11
LVEDD(mm/mq) 25±4
LV mass(ml/mq) 31,9±11,7
FE(%) 66±11
Diastole disfunzionante: 21

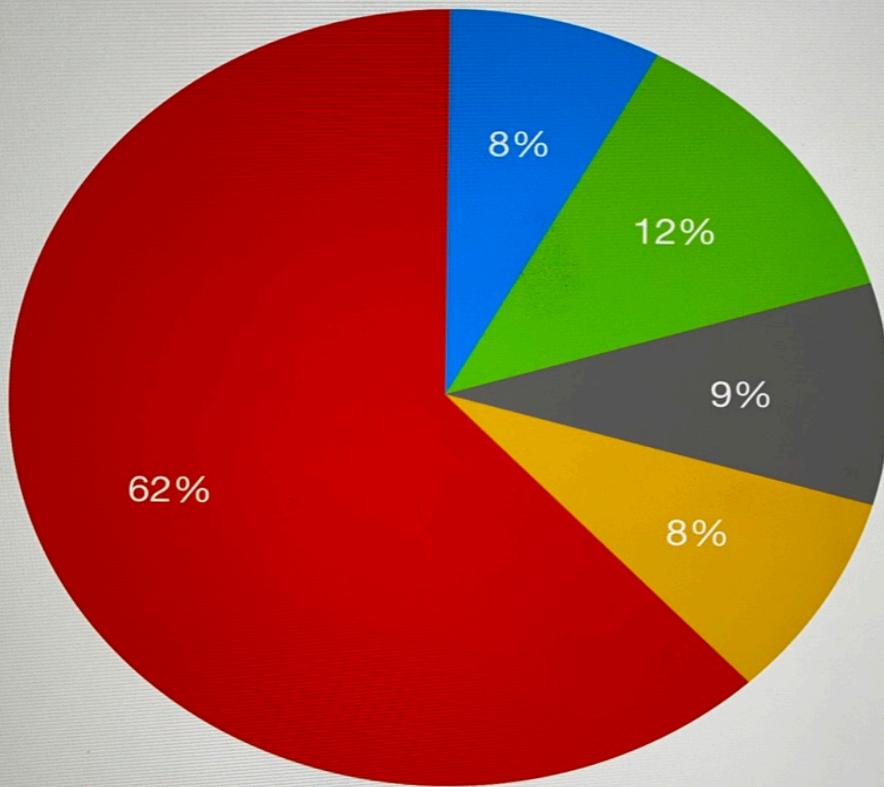
I valutazione (pre CHT): Ecocardiogramma II livello: 122 pp.
FE patologica :0 (0%)
Strain STE(%) -17,3±3,7
PSI: 122 pp.: 25,4% alterato(31pp.)
TTP:122 pp. :49,1% alterato(60pp.)

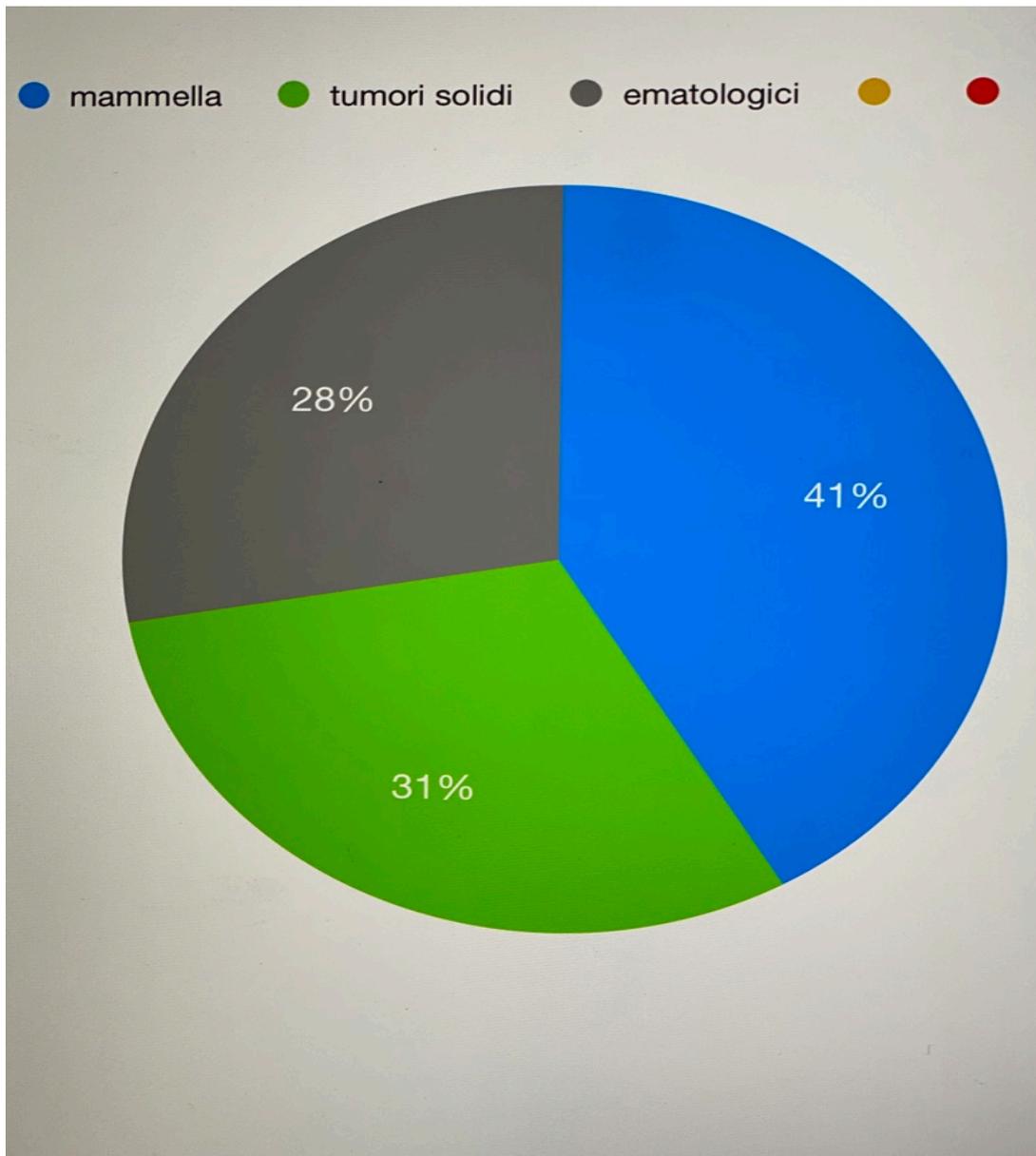
II valutazione: Ecocardiogramma Il livello:80 pp.
FE patologica: 6 pp.(7,5%)
Strain STE: 68 pp.(42 pp.alterato 61,7%)
PSI: 59 pp.(16 pp.alterato-27,1%)
TTP: 59 pp.(38 pp.alterato 64,4%)

III valutazione: Ecocardiogramma Il livello 38 pp.
FE patologica : 2 pp.(5,2%)
Strain STE: 35 pp.(25 pp. alterato71,4%)
PSI: 35 pp.(12 pp.alterato 34,2%)
TTP:35 pp.(28 pp.alterato 80%)

IV valutazione: Ecocardiogramma Il livello 14 pp.
FE patologica: 0 pp. 0%
Strain STE: 14 pp.(8 pp.alterato 57,1%)
PSI:14 pp.(6 pp. alterato 42,8%)
TTP: 14 pp.(11 pp. alterato 78,5%)

● ACE-I ● ASA ● RANOLAZINA ● SARTANI ● ACE-I BB





L'andamento dei controlli dimostra che esiste una ottimizzazione progressiva grazie alla cardioprotezione.

Il TTP (esprime in tempo in cui tutte le fibre sono rilasciate, con disfunzioni interpretabili) mentre lo strain rate non è stato inserito nel conteggio. I pazienti già in terapia antipertensiva cardioprotettiva (ace inibitori, sartani, beta bloccanti) possono avere meno danni da chemio/bioterapia rispetto agli ipertesi/ ischemici non sufficientemente trattati o non trattati affatto. Seguo le linee guida ESMO, poi riprese dalle linee guida ESC, con controlli trimestrali ecografici e visita ai PP. in terapia con antracicline e/o trastuzumab, essi hanno un maggior deterioramento subclinico evidenziato con tecnica strain STE pur avendo una FE normale. I controlli se la FE ha un declino >15% con strain Ste patologico vengono eseguiti ogni tre settimane. Se l'andamento è sufficientemente controllato tale da consentire il completamento dell'iter terapeutico, verranno controllati con ecografia a 12, 18 mesi dalla fine della terapia e a 4/10 anni dalla fine terapia se asintomatici e se con dosi cumulative di doxorubicina > 240 mg./mq o epirubicina > 360 mg./mq. Ai

PP.sottoposti a RT con valori > 30Gy,dose per frazione > 2 Gy e comorbilità viene consigliato un ecocardiogramma a 5 e 10 aa. e test da sforzo su pedana mobile a 5 anni dalla RT se asintomatici. Nei pp. con neoplasia datata il II eco si riferisce all'eco 2019 non considerando gli echi precedenti senza tecnica strain e valutati normali con sola FE,l'andamento non è univoco per valutazioni fatte da Cardiologi diversi in Ospedali diversi con apparecchiature diverse.E' fondamentale valutare sempre la FE con metodo Simpson e mai ispettivamente e non si può paragonare una FE calcolata con una FE precedente ispettiva.

Non si tiene conto della riduzione della FE che non superi il 10/15% specialmente se eseguito da operatori differenti e con ecografi differenti: un calo della FE > al 15% è irrilevante se lo strain STE è normale (cut-off di normalità cardioncologica -17,5%)E' molto importante eseguire le ecografie con lo stesso operatore e con lo stesso ecografo perché i parametri di valutazione dello strain cambiano a seconda della Ditta costruttrice: io eseguo sempre le valutazioni con ecografo GE ed echopac GE.

Nei pazienti sottoposti a RT spesso non si riesce a risalire alla dose in Gy totale applicata perché non segnalata o perché eseguita in strutture ospedaliere diverse che non comunicano i dati radioterapici.

Le metodiche strain e strain rate non sono in grado di discriminare la deformazione ATTIVA da quella PASSIVA da trascinamento dei segmenti sani adiacenti.Con la metodica strain STE si nota che spesso i segmenti vicini ai segmenti ipocontrattili son compensatori cioè ipercontrattili,come per le sezioni rimodellanti ventricolari dell'ecocardiogramma tradizionale che cercano di sostenere la contrattilità globalmente e garantire la gettata sistolica:ciò che succede nell'eco macroscopicamente succede nell'ecografia della contrattilità subclinica con effetto di trascinamento.

I valori strain derivati : cioè il PSI e strain rate sono le tecniche più sensibili per individuare aree potenzialmente ischemiche.

Lo strain post sistolico valutato con PSI(indice post sistolico) è patologico nel miocardio francamente ischemico e mai uguale a 0(vedi test alla dobutamina),ma anche nelle disfunzioni microcircolatorie da fattori tossici esogeni o endogeni(valori > 25% secondo letteratura): cioè il miocardio ritarda l'accorciamento di aree miocardiche e lo fa nei tempi diastolici per accumulo di sostanze tossiche antiossidanti, ma attenzione perché può avvenire anche quando vi è tachicardia per impedire il collabimento di aree ventricolari sostenendo la struttura camerale nei tratti di efflusso, quindi è fondamentale capire l' emodinamica di ogni singolo paziente...

Negli anziani i valori di strain sono fisiologicamente sensibilmente ridotti(vedi letteratura nella popolazione sana : anziani $-19,70 \pm 3,46$ vs. adulti $-21,64 \pm 2,48$), quindi attenzione al valore assoluto e ai pazienti anziani oncologici i cui valori possono già essere sensibilmente ridotti in pre trattamento oncologico: quindi lo strain di media deve essere sempre valutato in relazione alla età e nel corso del trattamento ,mai in assoluto.

Lo strain longitudinale è il più sensibile al danno precoce perché evidenzia il danno subendocardico che è il primo ad accadere perché ha la vascolarizzazione più periferica.

Lo strain STE a mio avviso è il 'gold standard 'della cardiotoxicità oncologica.

Nella diastole valutata con metodica ecografica il valore dell'onda E al doppler pulsato è precarico dipendente, quindi attenzione alle disfunzioni diastoliche nelle ipovolemie da disidratazione o al sovraccarico di volume nei pazienti sottoposti a CHT con cisplatino che possono falsare la diagnosi, mentre E1 del doppler tissutale è precarico indipendente: quindi nell'oncologico sempre molto attenti all'E1.

Durante la cardioprotezione ,non abbiamo dati certi su QUANDO avviene l'effetto cardioprotettivo(esistono molteplici fattori interferenti:la durata della CHT/bioterapia, la RT,la

comorbilità, la sensibilità specifica del P. alla tossicità, l'indice di massa corporea, l'età, il sesso, la storia pregressa di cancro trattato in assenza di cardioprotezione etc..) ma dalla mia esperienza mediamente avviene dopo sessanta, novanta giorni.

La valutazione resta incerta per il tipo e la posologia del farmaco cardioprotettivo: la difficoltà può intervenire nei pazienti normotesi perché i farmaci cardioprotettivi sono ipotensivi cioè gli ace inibitori, i sartani i betabloccanti (enalapril, telmisartan, carvedilolo, nebivololo...) quindi per aumentare la compliance utilizzo nei normotesi basse dosi di farmaco es: enalapril mg. 2,5, carvedilolo mg. 3,25. Gli ace inibitori essendo inibitori enzimatici cardioprotettono anche a minimi dosaggi e sono tollerati dal P. che è informato sulla necessità di utilizzo.

L'eco strain STE viene eseguito sempre dal 2019 anche con pp. metastatici con controlli trimestrali secondo le linee guida ESMO se in terapia con antracicline/trastuzumab:, oppure semestrale con bioterapia se asintomatico: in realtà le linee guida non consigliano questo F.U. ma consigliano di eseguire controlli solo se il P. è sintomatico; a mio giudizio il paziente con cancro in progressione molto spesso è stabilizzato, cronicizzato (k mammari metastatici già da 11 anni in terapia con trastuzumab stabili e con neoplasia 'congelata'). Io considero questi pazienti alla stregua di PP. oncologici naive con ottimi risultati.

Alcune pazienti hanno espansori mammari, protesi mammarie sx. che notoriamente contrastano le immagini ultrasonore: cerchiamo comunque con particolari tecniche (es. spostare la sonda di uno/ due spazi intercostali con angolazione più tangente al piano costale) di eseguire l'esame.

Le turbe del ritmo (es. la f. atriale, l'extrasistolia frequente) non rendono omogenei i parametri strain e la metodica è inutilizzabile, ma nei casi di fibrillazione atriale a bassa frequenza talvolta è possibile eseguire la tecnica e vale sempre la pena di fare un tentativo.

Quindi bisogna fare attenzione ai pazienti con turbe del ritmo che possono avere strain alterati per disturbi della sincronizzazione miofibrillare e/o ritardi diastolici, si deve correggere il ritmo e ricontrollare successivamente.

Nei pazienti in esito di SCA, con rivascolarizzazione percutanea, la valutazione strain derivata PSI è spesso alterata nelle sedi lesionali, quindi bisogna eseguire una accurata anamnesi per discriminare il danno pregresso da quello eventuale cardiotossico.

I danni da disfunzione microcircolatoria marcata (superiore al 25% e multisegmentaria, come descritto in una mia relazione precedente) vengono trattati con ranolazina mg. 375 bis in die, farmaco che migliora il microcircolo spesso con risultati sorprendenti.

Con gli stranieri che hanno difficoltà nell'esprimersi in italiano e con molti pazienti a bassa scolarizzazione si ha difficoltà nel ricostruire l'anamnesi remota e spiega i deterioramenti miocardici subclinici pre-CHT che non hanno motivazioni note.

Nella routine cardioncologica, bisogna essere veloci, precisi possibilmente con terapie personalizzate (significa la modifica delle terapie in corso con implementazione della cardioprotezione, la richiesta di esami strumentali/di laboratorio aggiuntivi: con il tsh reflex nelle bioterapie con TKI's, il monitoraggio elettrolitico costante per scongiurare disionie che interferiscono con alcuni chemiobioterapici).

I pazienti che giungono al controllo non sono selezionati, non sono in gruppi omogenei, talvolta giungono a pochi minuti dal primo ciclo di CHT senza dati anamnestici certi, comunque bisogna dare una risposta pronta, precisa e chiara. Questa è medicina 'real life'.

Ai pazienti che giungono con funzione sistolica moderatamente, severamente compromessa non eseguo l'eco strain STE perché non rilevante ai fini prognostici (talvolta lo eseguo negli ischemici per evidenziare le sedi lesionali), viene subito instaurata una terapia antiscompenso e avviene lo stop temporaneo o permanente della CHT/bio/RT.

Talvolta i pazienti che giungono da altri ospedali dentro o fuori regione non hanno mai eseguito ecocardiogrammi di I /II livello anche se già trattati con terapie cardiotossiche.

Nella pratica ospedaliera se non vi sono rapporti stretti e personali con gli oncologi, gli esami ecografici prima durante e dopo CHT possono essere casuali e non pianificati, quindi è estremamente importante interagire tra operatori per avere un rapporto fiduciario, talvolta telefonando all'oncologo di riferimento per i casi più complessi (extra GIC).

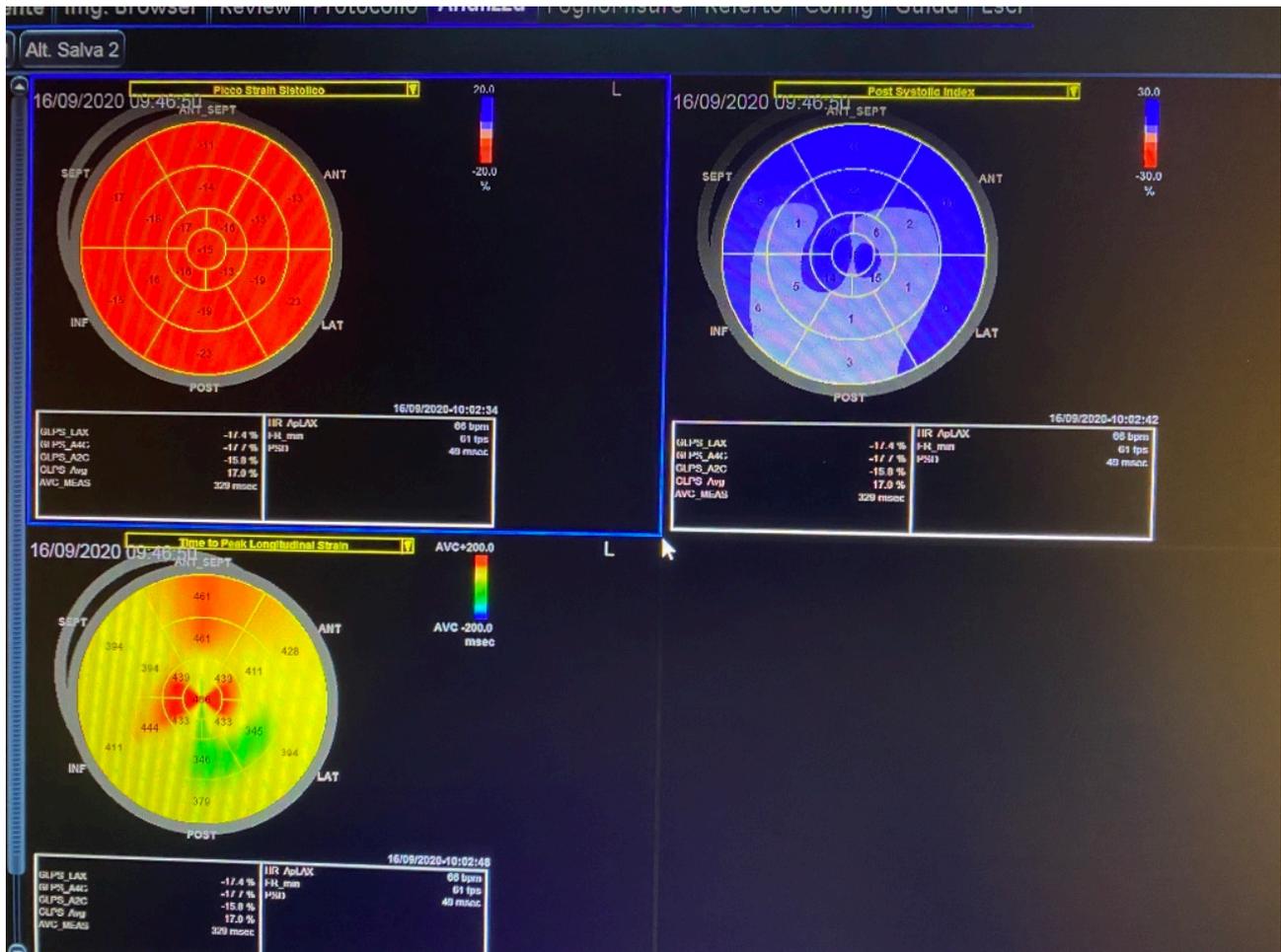
Non sempre gli oncologi sentono la necessità di eseguire ecocardiogrammi dopo il I eco normale e proseguono la terapia senza tenere conto delle linee guida cardioncologiche, quindi è fondamentale ampliare la informazione e la formazione dei cardiologi e degli oncologi a tutti i livelli e in tutte le sedi (a Torino abbiamo la rete oncologica che si occupa di questo problema). Talvolta si deve valutare ed ottimizzare un P. in stadiazione senza sapere che tipo di cura oncologica avrà quindi occorre ottimizzare sempre e comunque il P. per qualsiasi evenienza, i pazienti anche se non candidabili o non ancora candidabili a CHT/bioterapia nel nostro Centro hanno sempre la consulenza cardiologica preventiva.

Riferisco un buon risultato ottenuto dalla collaborazione reciproca: i PP. candidabili a terapia con platinoidi (es. cisplatino) vengono inviati per una attenta valutazione della funzione diastolica per calcolare le pressioni di riempimento ventricolare, infatti il cisplatino richiede una notevole infusione di liquidi perché nefrotossico: l'aumento rapido di liquidi potrebbe scompensare il paziente con insufficienza diastolica severa. In caso di diastole severamente compromessa l'oncologo rimodula la terapia. La collaborazione è pienamente riuscita grazie alla comunicazione cardiologo /oncologo del nostro Centro.

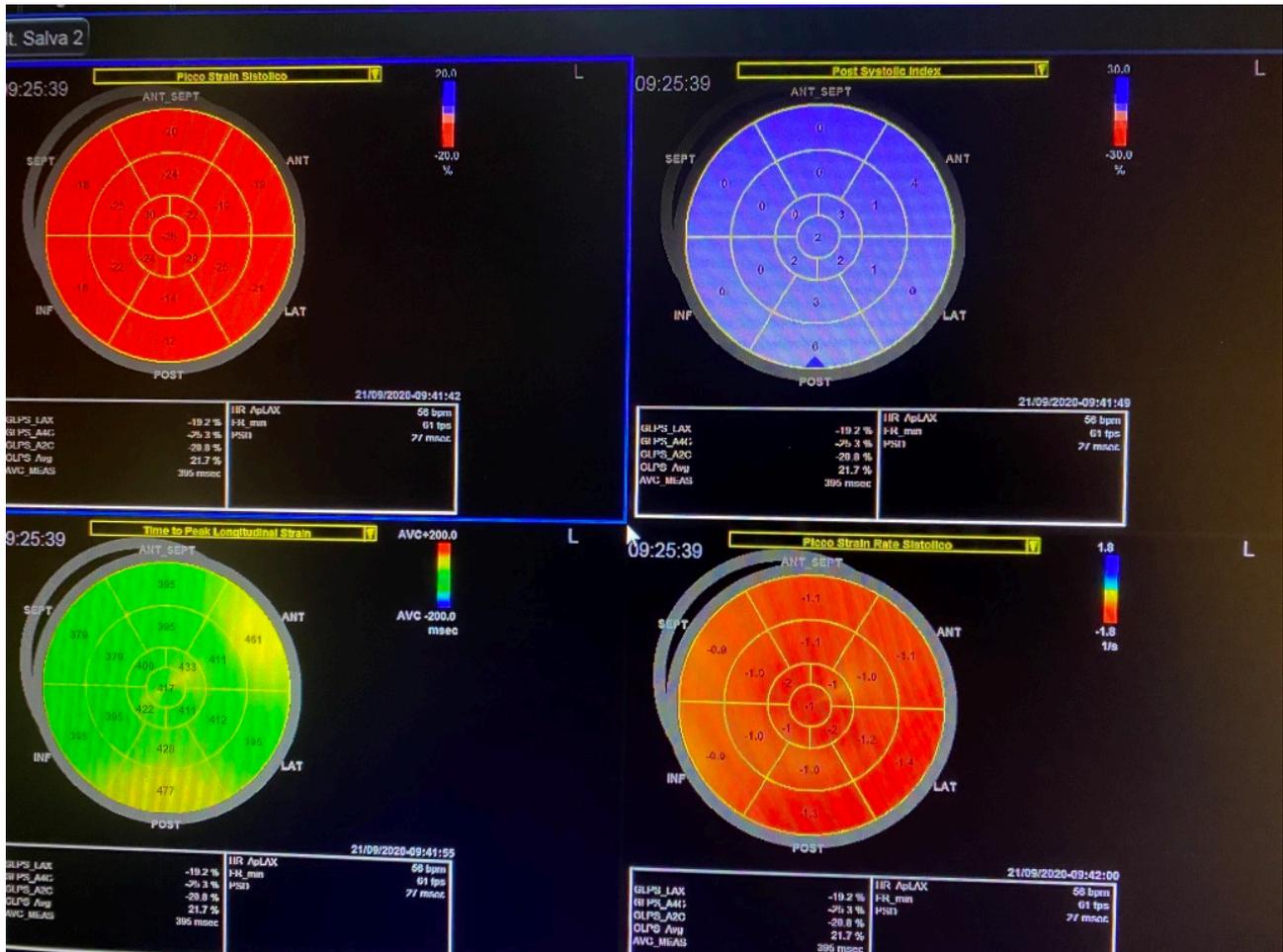
'La ricerca è una attività magnifica quando si sa che cosa cercare' (Marshall McLuhan).

Le ipotesi che la scienza empirica deve verificare vengono anche dalla immaginazione, alimentata da percorsi umanistici non sempre formali.

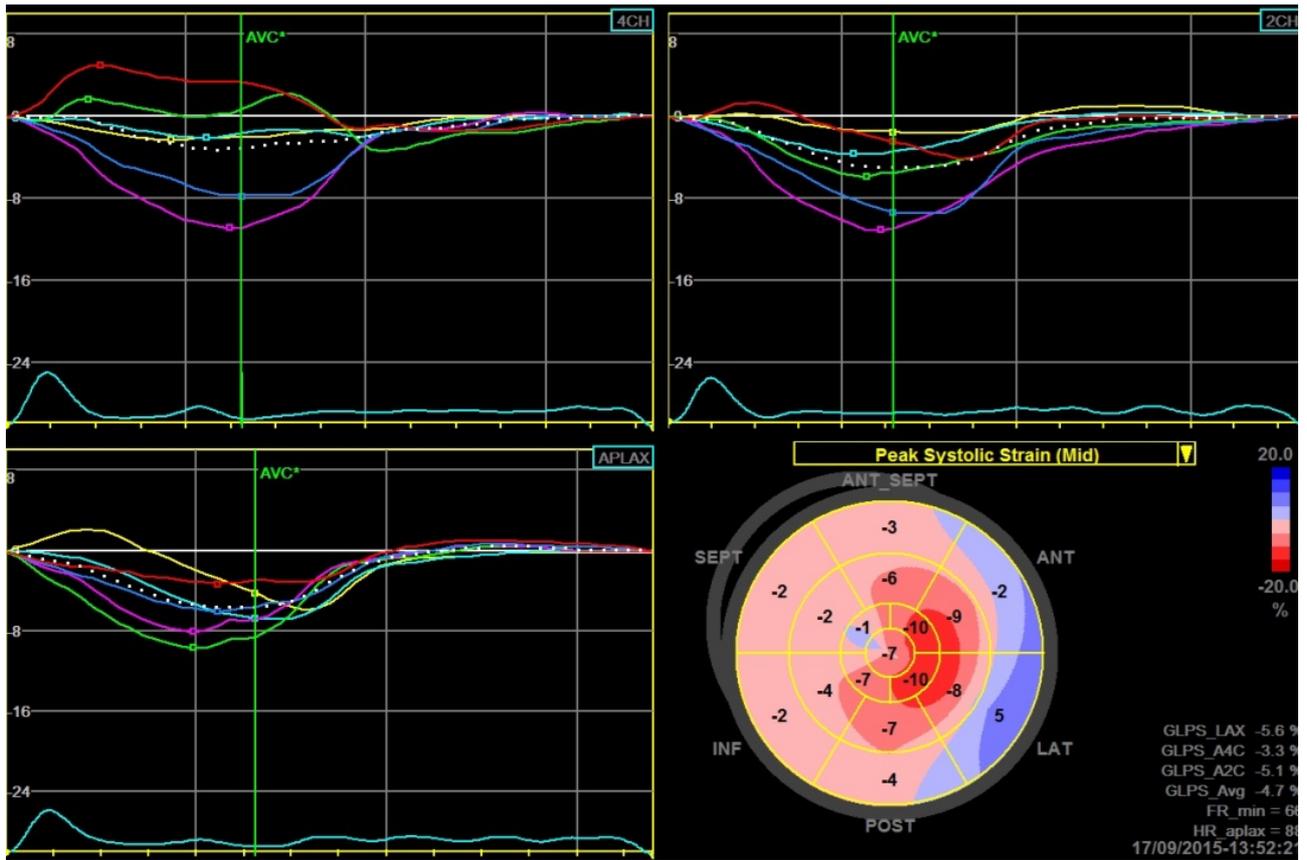
I malati di cancro sono persone fragili: la sensazione di essere seguiti e controllati da un pool di Specialisti nel percorso oncologico già di per sé è una terapia che dà la forza necessaria a superare le difficoltà dei vari trattamenti.



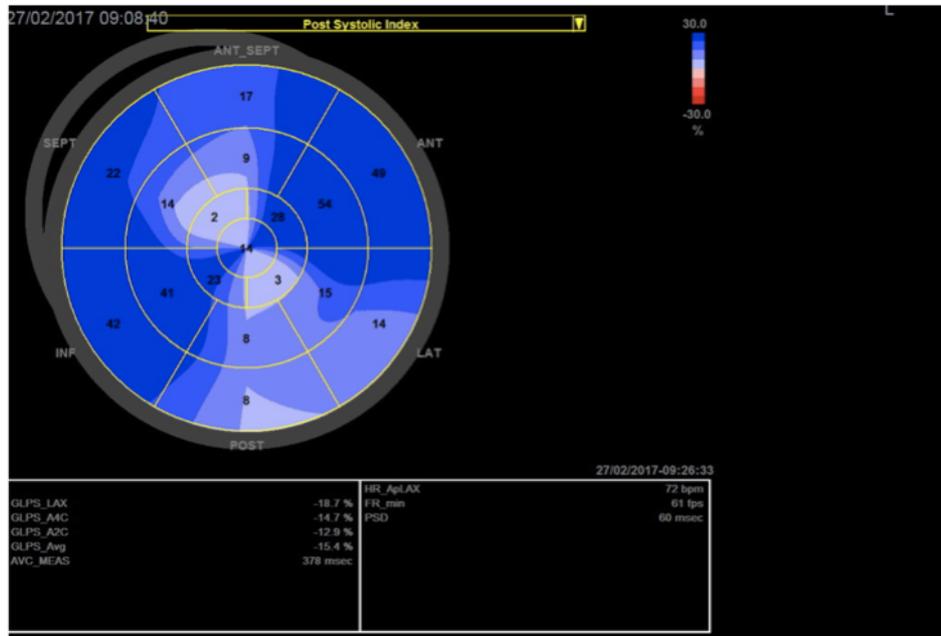
Strain STE border line con variazioni strain derivate non rilevanti ai fini prognostici da valutare nel quadro emodinamico e terapeutico in corso.



Valutazioni strain e strain derivate normali



Strain ste patologico



Strain PSI patologico.

Dr. EZIO MARIA REBUFFO
Ottobre 2020

firmato in originale

Dr. Giuseppe Musumeci
Direttore S.C. Cardiologia
firmato in originale