- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 05 Jul 2025, 20:25:53

# Analisi della cardiotossicità da ciclofosfamide ad alte dosi mediante monitoraggio elettrocardiografico, ecocardiografico e della troponina I in pazienti con tumore della mammella

Giuseppe Marino Benvenuto, Luigi La Vecchia, Paolo Morandi*, Pier Ruffini*, Gabriella Mezzena**

*Divisione di Cardiologia, *Divisione di Oncologia Medica, **Laboratorio Analisi, Ospedale Civile San Bortolo, Vicenza*

*Key words:*
**Cardiotoxicity; Cyclophosphamide; Doppler echocardiography; Electrocardiography; Troponin I.**

*Background.* **High-dose cyclophosphamide is the nucleus for virtually all high-dose chemotherapy protocols. Non-hematologic dose-limiting toxicity is represented by acute cardiomyopathy, even fatal in a minority of patients. The pathophysiology of such a cardiotoxicity is still poorly understood. *Post-mortem* studies revealed hemorrhagic myocardial cell death, endothelial damage, and interstitial edema. Recently troponins, in particular troponin I, have been found to represent uniquely sensitive and specific markers of myocyte membrane integrity, thus to increase in response to myocardial cell damage in different clinical settings.**

*Methods.* **We performed a multiparametric monitoring in 16 consecutive breast cancer patients undergoing cyclophosphamide, by means of serial ECGs, cardiac enzymes determinations (creatine phosphokinase, MB mass and troponin I) through 0 to 72 hours, and echocardiography at baseline and after 48 hours.**

*Results.* **Neither overt cardiac failure nor enzyme elevation were recorded. Serial ECGs revealed a reduction in QRS voltage and/or ST segment abnormalities in 6 cases. Echocardiography showed an increase in left ventricular diastolic and/or systolic diameters and volumes in 4 cases but without any decrease in fractional shortening and ejection fraction under normal values: in 2 of them abnormalities of diastolic function (E/A mitral Doppler ratio, isovolumic relaxation time and deceleration time) were also recorded.**

*Conclusions.* **Our protocol of cyclophosphamide administration did not cause cardiac toxicity by myocardial cell damage, as analyzed by troponin I levels, thus suggesting that myocyte membrane injury is not the first mechanism of it. ECG (i.e. QRS voltages) and echo-Doppler (i.e. E/A ratio) monitoring lead to hypothesize that endothelial injury and interstitial edema with subsequent reduction in left ventricular diastolic compliance may be the first signs of cardiac dysfunction in this clinical setting.**

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (11): 1457-1463)

Ricevuto il 20 ottobre 1999; nuova stesura il 27 giugno 2000; accettato il 4 agosto 2000.

*Per la corrispondenza:*

Dr. Giuseppe Marino Benvenuto

*Divisione di Cardiologia*
*Ospedale Civile*
*San Bortolo*
*Viale Rodolfi, 37*
*36100 Vicenza*
*E-mail:*
*benvenuto1@libero.it*

## Introduzione

La ciclofosfamide ad alte dosi è ampiamente utilizzata sia nei protocolli terapeutici di induzione che di condizionamento, nella terapia delle varie neoplasie solide ed ematologiche.

La tossicità della ciclofosfamide dose-dipendente risiede nella sua esclusiva capacità di causare una miocardite acuta entro 48 ore dalla somministrazione, presentandosi clinicamente con tachicardia ed ipotensione refrattaria, poco responsiva al trattamento medico, e spesso evolvente in shock fatale. Il rischio della cardiotossicità aumenta con la dose di ciclofosfamide e diventa inaccettabile per dosi > 7 g/m$^2$, che pertanto è considerata dagli oncologi la massima dose tollerata nei protocolli terapeutici. Sono considerati fattori di rischio della cardiomiopatia da ciclofosfamide l'età avanzata, cardio-vasculopatie, ipertensione, diabete e precedenti esposizioni ad altri chemioterapici cardiotossici, specie antracicline e/o radioterapia su parete toracica, nonché lo stesso intervallo di tempo dalla fine di tali oncoterapie.

Anche se la sindrome fulminante è rara, una significativa quota di pazienti che ricevono ciclofosfamide ad alte dosi mostrano segni strumentali (ECG ed eco) di disfunzione cardiaca, anche in assenza di segni clinici[1-3]. La fisiopatologia della cardiomiopatia da ciclofosfamide non è stata ancora completamente studiata: invero gli studi autoptici hanno descritto aree di ne-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 05 Jul 2025, 20:25:53



crosi emorragica, danno endoteliale del microcircolo, edema interstiziale ed effusione pericardica[3].

Recenti studi clinici hanno identificato la troponina I (cTnI) come il marker più specifico e sensibile del danno miocellulare: tale proteina strutturale della miocellula cardiaca è aumentata nel sangue dei pazienti con sindromi coronariche acute[4,5], angioplastica coronarica[6], scompenso cardiaco[7], miocardite acuta infettiva[8] ed in altre situazioni cliniche di sofferenza cardiaca acuta e/o prolungata, in cui i marker convenzionali di necrosi miocitaria sono negativi. Per questo è emerso il nuovo concetto di "danno miocardico minore" che, sebbene non ancora definito in modo soddisfacente, rappresenta un nuovo campo di ricerca mirato alla valutazione del danno miocardico intercorrente in un ampio spettro di situazioni cliniche.

Scopo di questo studio è stato quello di valutare, in una serie di pazienti consecutivi ricoverati presso la Divisione di Oncologia Medica del nostro ospedale, gli effetti della ciclofosfamide ad alte dosi, somministrata secondo uno specifico protocollo, sulla funzione cardiaca mediante l'analisi di parametri morfo-funzionali (eco-Doppler), elettrici (ECG) e biochimici (enzimi cardiospecifici e cTnI).

## Materiali e metodi

Tra marzo 1997 e aprile 1999, 16 pazienti consecutive con tumore mammario istologicamente e/o citologicamente dimostrato, sono state trattate secondo lo schema chemioterapico sequenziale ad alte dosi con trapianto autologo di cellule ematopoietiche staminali, riportato nella figura 1.

Le principali caratteristiche delle pazienti arruolate nello studio sono riportate in tabella I.

| FASE A | FASE B | FASE C | FASE D | FASE E | FASE F |
|---|---|---|---|---|---|
| **Cyclopho-Sphamide** 7 g/m$^2$<br><br>**Filgrastim** 5 µg/kg/die (inizio 2° g., max 16 gg.)<br><br>**PBPC harvest** (setting adiuvante) | **Vincristine** 1,4 mg/m$^2$ (giorno 1)<br><br>**Methotre Xate** 8 g/m$^2$ (giorno 1) | **Epirubicin** 150 mg/m$^2$ (giorno 1)<br><br>**Filgrastim** 5 µg/kg/die (idem Fase A)<br><br>**PBPC harvest** (setting metastatico) | **Epirubicin** 150 mg/m$^2$ (giorno 1)<br><br>**Filgrastim** 5 µg/kg/die (idem Fase A) | **Cisplatin** (100 mg/m$^2$ giorno 1)<br><br>**Etoposide** 120 mg/m$^2$ (gg. 1, 2, 3) | **Thiotepa** 600 mg/m$^2$ (g. 3)<br><br>**Melphalan** 140 mg/m$^2$ (g. 1)<br><br>**PBPC reinfusione** (giorno 0)<br><br>**Filgrastim** 5 µg/kg/die (inizio g. +1, max 28 gg.) |
| **1** | **16** | **23** | **38** | **53** | **76 giorni ±** |

**Figura 1.** *Flow-chart di chemioterapia sequenziale ad alte dosi con trapianto autologo di cellule emopoietiche staminali (PBPC), applicato nello studio. ± = i giorni sono i primi in cui ciascun farmaco può essere somministrato nel programma sequenziale. Tale tempo può essere ritardato ad ogni fase di trattamento, sulla base del recupero ematologico e delle condizioni cliniche del paziente.*

**Tabella I.** Principali caratteristiche cliniche delle pazienti arruolate nello studio.

| Paziente | Età (anni) | Stadio | Antracicline precedenti (mg/m$^2$) | Precedente Rx-terapia | Alterazioni cardiache di base | CTX dose (mg/kg) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 43 | II | – | – | – | 171.6 |
| 2 | 36 | II | – | – | Prolasso mitralico | 188.67 |
| 3 | 54 | IV | – | – | ST anormale | 177.41 |
| 4 | 46 | IV | – | 25+5 Gy/30 fraz. | – | 152.17 |
| 5 | 34 | II | – | – | – | 133.33 |
| 6 | 39 | IV | – | – | – | 191.40 |
| 7 | 41 | II | – | – | – | 163.04 |
| 8 | 58 | II | – | – | E/A < 1 | 126.58 |
| 9 | 49 | IV | – | – | – | 151.31 |
| 10 | 39 | II | – | – | – | 171.42 |
| 11 | 39 | IV | – | – | – | 184.61 |
| 12 | 44 | IV | Epirubicin 360 | – | – | 151.23 |
| 13 | 38 | IV | Epirubicin 360 | – | – | 153.84 |
| 14 | 58 | IV | Doxorubicin 300 | – | – | 156.25 |
| 15 | 51 | IV | Epirubicin 480 | – | – | 177.96 |
| 16 | 45 | IV | | – | – | 163.35 |
| Media | 44.6 | | | | | 163.4 |

CTX = ciclofosfamide.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 05 Jul 2025, 20:25:53



Dieci pazienti non avevano precedenti fattori di rischio di cardiotossicità: in 8 casi si trattava di un tumore primario ad alto rischio (> 4 linfonodi ascellari coinvolti), in 1 carcinoma infiammatorio, in 1 quarto stadio all'esordio; nei rimanenti 6 casi si trattava di una recidiva dopo chemioterapia adiuvante convenzionale non cardiotossica, terminata almeno 3 mesi prima dell'ingresso in studio. Di queste ultime pazienti, 5 presentavano un fattore di rischio noto: 1 aveva ricevuto radioterapia alla parete toracica e 4 trattamento con antracicline a dose totale < 450 mg/m$^2$.

I criteri di eleggibilità includevano età < 60 anni, midollo normale e normale funzione cardiaca, epatica, polmonare e renale, negatività dei test sierologici HBsAg, anti-HCV ed anti-HIV.

Tutte le pazienti sono state sottoposte ad esame clinico, ecocardiografia Doppler ed ECG 12 derivazioni da parte di un cardiologo prima di entrare nello studio. Il rilievo dei segni vitali durante la terapia con ciclofosfamide era eseguito giornalmente dallo staff medico dell'Oncologia ed in casi dubbi da uno dei due cardiologi dello studio.

Il piano di terapia prevedeva ciclofosfamide 7 g/m$^2$ in cinque frazioni associata a riprotezione selettiva con Mesna (sodio mercaproetano sulfonato) e successivo impiego di fattore di crescita granulocitario (Filgrastim) per la mobilizzazione e raccolta delle cellule progenitrici emopoietiche, come riportato nella figura 1.

**Dosaggio degli enzimi cardiaci.** I dosaggi della cTnI e creatinfosfochinasi (CPK)-MB massa sono stati eseguiti con metodo immunoenzimatico fluorimetrico strumento Stratus II (Dade, USA) (v.n. < 0.3 ng/ml e < 5 ng/ml rispettivamente) ed il tCKa misurato con metodo enzimatico UV strumento Dimension (DuPont, USA) (v.n. < 200 U/l): tali marker sono stati misurati ai tempi 0, 6, 12, 24 e 48 ore dopo la prima dose di ciclofosfamide. La cTnI è stata misurata con il test di immunofluorescenza anticorpale (Stratus II, Dade), con una variabilità intra ed interosservatore di ± 0.1 ng/ml. Sia la validazione interna al nostro laboratorio che studi su larga scala[9] hanno identificato la soglia di 0.4 ng/ml come la concentrazione minima significativa per danno miocardico; nei controlli di soggetti normali testati nel nostro laboratorio la cTnI era costantemente non dosabile (cioè 0.0 ng/ml).

**Elettrocardiogrammi.** Registrazioni ECG standard a 12 derivazioni sono state eseguite ai tempi 0, 12, 24, 48 e 72 ore dopo la prima dose di ciclofosfamide. Sono stati analizzati i seguenti parametri: frequenza cardiaca, ritmo, durata QRS, presenza di anormalità del tratto ST, intervallo QTc (secondo la formula di Bazett[10]), ed il voltaggio QRS, misurato come la somma algebrica delle onde R ed S, in ciascuna delle 6 derivazioni degli arti; queste sono state scelte per minimizzare la variabilità del voltaggio QRS dovuto al posizionamento delle 6 derivazioni precordiali. I valori di QTc e di voltaggio QRS del monitoraggio sono stati comparati con i valori di base e le differenze espresse come variazioni percentuali (-Δ%): tali differenze sono state considerate significative quando maggiori di -10%.

**Ecocardiogrammi.** Un ecocardiogramma completo (M-mode, bidimensionale, pulsato, continuo e color Doppler) è stato eseguito di base e solo dopo un intervallo di tempo di 48-72 ore dalla somministrazione di ciclofosfamide, allo scopo di evitare la condizione di transitorio sovraccarico di liquidi dovuta all'iperidratazione parenterale dello schema chemioterapico.

Sono stati analizzati i seguenti parametri morfofunzionali: con tecnica M-mode, il diametro telediastolico e telesistolico con relativa frazione di accorciamento, lo spessore del setto e della parete posteriore; con tecnica bidimensionale, il volume telediastolico e telesistolico con relativa frazione di eiezione calcolati con la formula di Simpson[11] modificata a 20 emidischi ed indicizzati per la superficie corporea (ml/m$^2$). Il rapporto E/A del flusso Doppler transmitralico, il tempo di rilasciamento isovolumetrico (IVRT) ed il tempo di decelerazione sono stati calcolati e valutati come indici di disfunzione diastolica. Versamento pericardico è stato registrato e misurato, se presente. Per i parametri eco suddescritti sono stati comparati i valori del monitoraggio con il relativo valore basale e la loro differenza espressa in percentuale (± Δ%): tale differenza è stata considerata significativa se superava il doppio della deviazione standard (± 2 DS) dei valori normali del nostro laboratorio.

## Risultati

La valutazione clinica cardiaca è risultata nella norma in tutte le pazienti. Nessuna di esse ha presentato segni clinici di cardiotossicità acuta, dispnea, ritenzione di liquidi, aumento acuto di peso e/o disionie, solo 2 hanno presentato una transitoria tachicardia isolata. Tutte le pazienti sono state dimesse dopo 3 giorni dalla fine della somministrazione di ciclofosfamide. Sia al momento della dimissione che ad un follow-up medio di 9 mesi (range 1-25 mesi) nessuna ha presentato segni e/o sintomi di insufficienza cardiaca.

Le determinazioni seriate degli enzimi cardiaci (CPK, MB massa e cTnI) non hanno dato valori superiori al normale in nessuno dei prelievi effettuati. In particolare la cTnI era 0.0 ng/ml in tutti i prelievi di base così come durante ed alla fine del trattamento chemioterapico, tranne in 5 casi (pazienti 3, 4, 14, 15 e 16) in cui la TnI era misurabile ma con picchi che rimanevano costantemente sotto i valori accettati di significatività patologica (rispettivamente 0.3, 0.2, 0.1, 0.2 e 0.1 ng/ml).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 05 Jul 2025, 20:25:53



Gli ECG di base erano normali in tutte le pazienti ad eccezione che nella paziente 3 il cui ECG mostrava alterazioni aspecifiche del tratto ST. Dopo il trattamento, non erano dimostrabili significative variazioni della frequenza cardiaca e degli intervalli PR, durata QRS e QTc. Il voltaggio QRS mostrava un trend verso il decremento, con un Δ di -7% (range 0-21%); invero una variazione > 10% era osservabile in 6 pazienti (n. 3, 5, 6, 7, 8 e 14; Tab. II). Il decremento del voltaggio QRS avveniva tra la 24ª e 48ª ora dopo la prima dose di ciclofosfamide ed in 4 pazienti persisteva fino alla 72ª ora. Nella paziente n. 3 le alterazioni del tratto ST, già presenti di base, rimanevano invariate durante il periodo di monitoraggio. In altre 4 pazienti (n. 2, 5, 9 e 15) le alterazioni del tratto ST erano registrabili dalla 6ª alla 72ª ora di osservazione: in 2 casi (n. 2 e 9) erano regredite dopo 48 ore e negli altri 2 erano ancora presenti a 72 ore. Tali alterazioni non erano giustificabili con altre condizioni cliniche possibili (ad esempio disionia, ecc.). Non è stata documentata nessuna aritmia iper e/o ipocinetica complessa, atriale o ventricolare.

In tutte le pazienti l'esame ecocardiografico basale mostrava valori di normalità dei parametri morfofunzionali studiati. Dopo trattamento, in 4 casi abbiamo osservato significative variazioni (maggiori di 2 volte la deviazione standard del nostro laboratorio) del diametro telediastolico e telesistolico, e/o volume telediastolico e telesistolico; in nessuna paziente comunque la frazione di accorciamento e la frazione di eiezione sono mai cadute rispettivamente sotto il valore di 30 e 50%. Gli spessori parietali del ventricolo sinistro ed i rapporti raggio/spessore e massa/volume rimanevano sempre entro limiti "fisiologici" di adattamento alle variazioni di frequenza cardiaca e di carico. In condizioni basali gli indici di funzione diastolica erano nei limiti di norma, in particolare il rapporto E/A > 1 e l'IVRT < 80 ms in tutte le pazienti (Tab. II), tranne che in una di 58 anni (n. 8: E/A 0.7 e IVRT 100 ms). Dopo trattamento tali indici hanno mostrato variazioni significative in 2 pazienti (n. 3 e 14, che presentavano anche anormalità ECG e minimi movimenti della cTnI; Tab. II): in queste pazienti il valore di E/A passava da 1.2 a 0.8 in entrambi i casi, l'IVRT era rispettivamente di 100 e 110 ms ed il relativo tempo di decelerazione significativamente aumentato (non correlabile a nessun altro fattore clinico influenzante tali parametri: frequenza cardiaca, pressione arteriosa, farmaci, carico idrico o altro).

Infine in una paziente (n. 4) è comparso un lieve versamento pericardico, che si è risolto senza terapia ad un controllo a 3 mesi. In un'altra (n. 2), affetta da prolasso mitralico con lieve rigurgito, un piccolo versamento pericardico è stato evidenziato al follow-up ad 1 mese, dopo che la paziente aveva subito un secondo ciclo chemioterapico con epirubicina.

La tabella II contiene i reperti più salienti del monitoraggio cardiologico (ECG, eco-Doppler, enzimi).

**Tabella II.** Risultati dei principali parametri del monitoraggio cardiologico (ECG, ecocardiogramma, troponina I).

| Paziente | Nuove alterazioni ST | QRSv (Δ%) | VTD (Δ%) | VTS (Δ%) | FE (Δ%) | E/A base/post | IVRT (DT) (ms) | Picco cTnI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | -5 | +2 | 0 | +3 | 1.2→1.2 | | 0 |
| 2 | + | -3 | +3 | +2 | -1 | 1.3→1.2 | | 0 |
| 3 | | -13* | +41* | +42* | -1 | 1.2→0.8* | 70→100* (180→260*) | 0.3 |
| 4 | | 0 | +6 | +6 | +1 | 1.1→1.1 | | 0.2 |
| 5 | + | -11* | +11* | +20* | -4 | 1.2→1.2 | | 0 |
| 6 | | -20* | +8 | +15 | -4 | 1.3→1.3 | | 0 |
| 7 | | -17* | +13* | +11* | -1.0 | 1.1→1.0 | | 0 |
| 8 | | -14* | +20 | +7 | +12 | 0.9→0.6 | 80→85 (190→210) | 0 |
| 9 | + | 0 | +25* | +28* | -0.5 | 1.4→1.2 | | 0 |
| 10 | | 0 | +32* | +36* | -5 | 1.2→1.1 | | 0 |
| 11 | | 0 | +14* | +28* | -12 | 1.2→1.0 | | 0 |
| 12 | | 0 | +3 | +1 | + 2 | 1.3→1.2 | | 0 |
| 13 | | -4 | +5 | +4 | +1 | 1.4→1.5 | | 0 |
| 14 | | -21* | -7 | 0 | -1 | 1.2→0.8* | 75→110* (170→230*) | 0.1 |
| 15 | + | 0 | +10* | +15* | -5 | 1.2→1.2 | | 0.2 |
| 16 | | -3 | +1 | +1.7 | -1.6 | 1.2→1.5 | | 0.1 |
| Media | | -7 | +11 | +15 | -3.5 | | | |

Per QRSv, VTD, VTS, FE sono riportate le variazioni percentuali (Δ%) rispetto ai valori basali. * variazioni significative di tali parametri (± 10% per QRSv; > 2 DS vs v.n. nostro laboratorio per diametro telediastolico e telesistolico). I valori delle variazioni negative di FE, pur quantitativamente significativi in alcuni casi, non sono considerati clinicamente rilevanti (tutti > 50%). cTnI = troponina I; FE = frazione di eiezione; IVRT = tempo di rilasciamento isovolumetrico; QRSv = voltaggio QRS; VTD = volume telediastolico; VTS = volume telesistolico.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 05 Jul 2025, 20:25:53



## Discussione

La ciclofosfamide assume un ruolo importante negli schemi terapeutici del tumore mammario, sia in fase metastatica della malattia che come terapia adiuvante, per il dimostrato effetto dose-risposta[12] e per la capacità di mobilizzazione delle cellule staminali ematopoietiche.

La tossicità dose-limitante non ematologica della ciclofosfamide è costituita dall'occasionale comparsa di una forma acuta e non dose-cumulativa di cardiomiopatia nei pazienti che ricevano più di 100 mg/kg di farmaco, generalmente insorgente entro 48 ore dalla somministrazione, ma più frequentemente in pazienti che ricevano oltre 200 mg/kg, specie se somministrata in bolo e.v.[13].

L'età avanzata, precedenti esposizioni ad antracicline ed alterazioni cardiache di base sono considerati fattori di rischio predisponenti, mentre l'importanza della dose, le modalità di somministrazione e le caratteristiche metaboliche dei pazienti sono state identificate come fattori aggravanti la sindrome della cardiomiopatia acuta[2].

La maggior parte dei pazienti trattati con ciclofosfamide ad alte dosi rimane asintomatico, alcuni hanno lievi sintomi quali edema, tachicardia e tachipnea, solo pochi hanno un decorso fulminante di insufficienza cardiaca e shock, refrattario a trattamenti intensivi, con morte. L'incidenza di cardiomiopatia acuta fatale da ciclofosfamide varia dal 2 al 9.5% e dipende da differenti regimi terapeutici e dalla popolazione di pazienti studiati[1]. Gli esami autoptici hanno messo in evidenza necrosi miocardica emorragica con edema interstiziale e depositi di fibrina, alterazioni morfologiche dell'endotelio vascolare miocardico ed infine effusione pericardica. La forma clinica di cardiomiopatia con scompenso cardiaco acuto è stata riportata in percentuale dal 17 al 33% dei pazienti trattati, a dosi totali di 170-180 mg/kg, sia in unica[3] che duplice[14] somministrazione giornaliera, od infine come infusione continua in un periodo di 4 giorni quale parte di regimi terapeutici mieloablativi di condizionamento a più farmaci[2]. Inoltre, una significativa parte di pazienti asintomatici mostrava segni strumentali (ECG, eco) di disfunzione cardiaca, portando ad ipotizzare – come già segnalato in letteratura – che sia l'edema interstiziale (ridotto voltaggio QRS) che il danno miocardico (ridotta frazione di accorciamento e/o frazione di eiezione all'eco) possano essere i *primum movens* eziopatogenetici della cardiomiopatia da ciclofosfamide, oltre alla pericardite con tamponamento o all'ipotensione periferica da "collasso vascolare" tossico refrattario[1].

Negli ultimi anni, le troponine sono diventate il marker biochimico più specifico e sensibile di danno miocardico, nelle diverse situazioni cliniche, inclusa anche la cardiotossicità da chemioterapia; per questo motivo determinazioni seriate di troponina T (TnT) sono state eseguite in pazienti con terapia radiante alla mammella sinistra[15] o durante i cicli di antracicline, in adulti[16] e bambini[17]. La cTnI si è dimostrata ancora più specifica della TnT quale indice di danno cellulare miocardico ed è stata utilizzata per monitorare il danno cardiaco associato all'uso di antracicline in pazienti con tumori maligni ematologici[18]. Nel nostro studio, abbiamo voluto utilizzare la determinazione seriata della cTnI in associazione al monitoraggio elettrocardiografico ed ecocardiografico, con lo scopo di definire meglio il ruolo – se presente e/o preponderante nell'eziopatogenesi della cardiotossicità da ciclofosfamide – del danno miocellulare diretto nello sviluppo della cardiomiopatia acuta da ciclofosfamide ad alte dosi.

Nella nostra serie di pazienti consecutivi non sono stati documentati sintomi né segni clinici di insufficienza cardiaca, né segni biochimici di necrosi miocellulare acuta, come dimostrato dall'andamento della curva enzimatica della CPK-MB e della cTnI, anche nelle pazienti che avevano già ricevuto dosi adeguate di antracicline o radioterapia all'emitorace sinistro o avevano lievi anormalità cardiache di base (alterato tratto ST, prolasso mitralico con insufficienza, rapporto E/A < 1). In una discreta percentuale di casi (6/16) il monitoraggio ECG ha dimostrato lievi e/o transitorie alterazioni del voltaggio QRS, la cosiddetta *electrical insulation* ascrivibile ad edema interstiziale da danno endoteliale del microcircolo[3], e anormalità aspecifiche del tratto ST. L'ecocardiografia ha dimostrato in una minore percentuale di casi (4/16) significativi e reversibili incrementi della volumetria diastolica e/o sistolica del ventricolo sinistro, senza variazioni significative della massa, con un relativo decremento degli indici di funzione sistolica (frazione di accorciamento e frazione di eiezione) però ancora entro il range standard di normalità. In 2 pazienti si sono osservate alterazioni degli indici diastolici, con un pattern tipo rilasciamento prolungato, non altrimenti spiegabili mediante l'osservazione dei fattori che notoriamente influenzano tali parametri nella situazione clinica (frequenza cardiaca, pre e postcarico ventricolare, ecc.). Tali modificazioni morfo-funzionali al monitoraggio eco-Doppler non erano associate a nessun sintomo o segno clinico di insufficienza cardiaca, sia in acuto che nel follow-up a breve-medio termine. Pertanto tali reperti ECG ed eco osservabili nella fase acuta della chemioterapia non sembrano essere necessariamente predittivi di successivo sviluppo di cardiomiopatia clinica. L'assenza di un sia pure minimo danno miocellulare (valutabile in specie con il dosaggio della cTnI) e l'evidenza invero di una non trascurabile quota di pazienti con significative alterazioni ECG ed eco – compatibili con uno stato di alterazione interstiziale e conseguente ridotta compliance diastolica piuttosto che con ridotto inotropismo – porta un ulteriore contributo alla comprensione della fisiopatologia della cardiotossicità da ciclofosfamide, suggerendo l'importanza primaria del danno endoteliale-interstiziale del miocardio rispetto al danno miocellulare diretto.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 05 Jul 2025, 20:25:53



In questo studio, il protocollo di somministrazione della ciclofosfamide come primo agente, a dosi equivalenti in mg/kg ma con frazionamento di 5 volte in 24 ore, ha permesso di evidenziare effetti della ciclofosfamide diversi da quanto visto in letteratura. È ben noto che la farmacocinetica della ciclofosfamide ad alte dosi gioca un ruolo fondamentale sia nell'attività antitumorale che nella tossicità d'organo, specie a livello cardiaco[2]. È stato infatti dimostrato in modelli animali che la somministrazione di dosi ripetute di ciclofosfamide risulta in una minore tossicità e maggiore efficacia terapeutica, rispetto ad una dose uguale data in bolo singolo[19]. I nostri risultati e studi clinici più ampi del nostro[2] confermano che questa modalità di somministrazione è efficace come terapia oncologica ed anche affidabile da un punto di vista cardiologico. Tali risultati sono in conformità infine con l'ipotesi originalmente proposta da Ayash et al.[2], cioè che esista uno spettro di cardiomiopatie ciclofosfamide-indotte che ne comprende diversi gradi: da forme transitorie ed asintomatiche, documentabili strumentalmente con diversi presidi diagnostici, tipo ECG, eco, tomografia ad emissione di positroni[9], a forme irreversibili, in relazione sia alla dose di farmaco usato ma anche e soprattutto allo schema di somministrazione ed alle caratteristiche cliniche dei pazienti trattati.

## Riassunto

*Razionale*. L'uso di ciclofosfamide ad alte dosi sino a 7 g/m$^2$ costituisce il nucleo di numerosi protocolli di chemioterapia. La tossicità dose-limitante non ematologica è rappresentata da una cardiomiopatia acuta, a volte fatale, la cui fisiopatologia è poco nota. Studi autoptici hanno descritto necrosi miocardica emorragica, edema interstiziale e danno endoteliale del microcircolo. Il dosaggio delle troponine, specie della troponina I, costituisce il marker più sensibile e specifico di necrosi miocitaria in differenti situazioni cliniche.

*Materiali e metodi.* Abbiamo eseguito un monitoraggio di creatinfosfochinasi, MB massa e troponina I nelle prime 72 ore dopo l'infusione in 5 dosi/24 ore della ciclofosfamide, associato al monitoraggio elettrocardiografico ed eco-Doppler, in una popolazione di 16 pazienti consecutive affette da tumore della mammella.

*Risultati.* Non si è osservato alcun caso di insufficienza cardiaca acuta né movimento enzimatico. Gli ECG seriati hanno presentato in 6 casi una riduzione del voltaggio del QRS e/o alterazioni aspecifiche del tratto ST. Il monitoraggio eco-Doppler ha mostrato in 6 casi aumento del volume telediastolico e/o telesistolico del ventricolo sinistro ma senza riduzione della frazione di eiezione al di sotto dei valori normali; in 2 di essi è comparsa un'alterazione del rapporto E/A mitralico, tipo alterato rilasciamento diastolico.

*Conclusioni*. Il nostro protocollo di infusione frazionata di ciclofosfamide ad alte dosi non causa cardiotossicità clinica e nessun danno miocardico diretto, come documentato dal dosaggio seriato della troponina I. Le alterazioni osservate di tipo elettrico (ECG) e morfo-funzionale (eco-Doppler) suggeriscono invero alterazioni della struttura miocardica: esse si verificherebbero a carico della componente endoteliale-interstiziale del microcircolo piuttosto che a livello della componente miocitaria e potrebbero costituire il target primario della tossicità acuta della ciclofosfamide.

*Parole chiave:* Cardiotossicità; Ciclofosfamide; Ecocardiografia Doppler; Elettrocardiografia; Troponina I.

## Ringraziamenti

Si ringrazia lo staff infermieristico del Reparto di Oncologia Medica e del Servizio di Cardiologia dell'Ospedale San Bortolo di Vicenza per la dedizione data al lavoro di assistenza e studio clinico delle pazienti, anche oltre l'orario riconosciuto dalla nostra Azienda.

## Bibliografia

1. Lee CK, Harman GS, Hohl RJ, Gingrich RD. Fatal cyclophosphamide cardiomyopathy: its clinical course and treatment. Bone Marrow Transplant 1996; 18: 573-7.
2. Ayash LJ, Wright JE, Tretyakov O, et al. Cyclophosphamide pharmacokinetics: correlation with cardiac toxicity and tumor response. J Clin Oncol 1992; 10: 995-1000.
3. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Deisseroth A, Ziegler J. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. Arch Intern Med 1981; 141: 758-63.
4. Stubbs P. The cardiac troponins: uses in routine clinical practice. Experiences from GUSTO and other clinical trials. Eur Heart J 1998; 19 (Suppl N): N59-N63.
5. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1996; 335: 1342-9.
6. Stromme JH, Johansen O, Brekke M, Seljeflot I, Arnesen H. Markers of myocardial injury in blood following PTCA: a comparison of CKMB, cardiospecific troponin T and troponin I. Scand J Clin Lab Invest 1998; 58: 693-9.
7. La Vecchia L, Mezzena G, Ometto R, et al. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. Am J Cardiol 1997; 80: 88-90.
8. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1354-9.
9. Gardner SF, Lazarus HM, Bednarczyk EM, et al. High-dose cyclophosphamide-induced myocardial damage during BMT: assessment by positron emission tomography. Bone Marrow Transplant 1993; 12: 139-44.
10. Bazett HC. An analysis of the time-relations of ECG. Heart 1920; 7: 353.
11. Hurst Il Cuore. IX edizione. McGraw-Hill, p. 479.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 05 Jul 2025, 20:25:53



12. Bregni M, Siena S, Di Nicola M, et al. Dose-response effect of cyclophosphamide in locally advanced metastatic breast cancer. (abstr) Bone Marrow Transplant 1998; 21 (Suppl 1): S59.
13. Gianni AM, Siena S, Bregni M, et al. Efficacy, toxicity and applicability of high-dose sequential chemotherapy as adjuvant treatment in operable breast cancer with 10 or more axillary nodes involved: five-year results. J Clin Oncol 1997; 15: 2312-21.
14. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. J Clin Oncol 1991; 9: 1215-23.
15. Hughes-Davies L, Sacks D, Rescigno J, Howard S, Harris J. Serum cardiac troponin T levels during treatment of early-stage breast cancer. J Clin Oncol 1995; 13: 2582-4.
16. Raderer M, Kornek G, Weinlander G, Kastner J. Serum troponin T levels in adults undergoing anthracycline therapy. (letter) J Natl Cancer Inst 1997; 89: 171.
17. Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. Circulation 1997; 96: 2641-8.
18. Missov E, Calzolari C, Davy JM, Leclerq F, Rossi M, Pau B. Cardiac troponin I in patients with hematologic malignancies. Coron Artery Dis 1997; 8: 537-41.
19. Voelcker G, Wagner T, Wientzek C, Hohorst JH. Pharmacokinetics of ”activated” cyclophosphamide and therapeutic efficacies. Cancer 1984; 54: 1179-86.