

**DIAGNOSI PRECOCE E TERAPIA  
DELLA CARDIOTOSSICITA'  
DA FARMACI ANTITUMORALI**



**Dr. Carlo M Cipolla**

**Divisione di Cardiologia  
Istituto Europeo di Oncologia - Milano**

**ROMA, 25 GENNAIO 2013**

# Dimensioni del fenomeno "cardiotossicità"

## Aumento n° pazienti trattati con chemioterapia



+



≈ 15.000.000 nuovi casi di tumore nel 2010

Pazienti trattati con chemioterapia: 60-80%

Pazienti trattati con antracicline ogni anno (USA): ≈60.000

## Schemi di chemioterapia più aggressivi e in combinazione

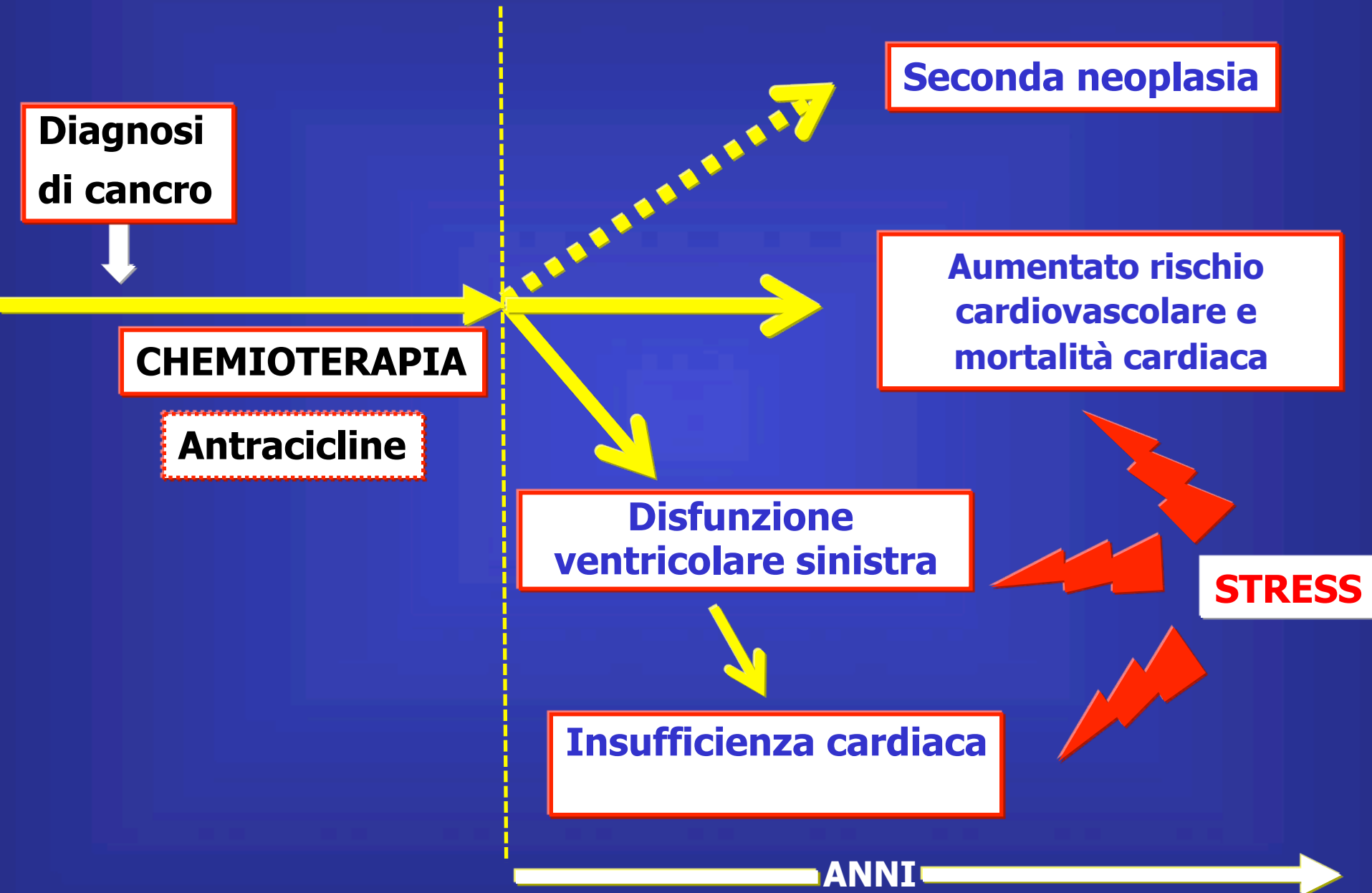
### Aumento aspettativa di vita dopo CT

Età infantile: sopravvivenza 80% a 5 anni

Età adulta: sopravvivenza 65% a 5 anni

## Comorbilità

# CHEMIOTERAPIA: EFFETTI TARDIVI



# Disfunzione sistolica ventricolare sinistra post-chemioterapia

## CHEMIOTERAPICI TRADIZIONALI

Agente chemioterapico		Incidenza (%)	Frequenza d'uso
<b>Antracicline</b>	Doxorubicina	3-26	+++
	Epirubicina	0.9-33	++
	Idarubicina	5-18	+
<b>Agenti alchilanti</b>	Ciclofosfamide	7-28	+++
	Ifosfamide	17	+++
<b>Antimetaboliti</b>	Clofarabina	27	+
<b>Anti-microtubuli</b>	Docetaxel	2.3-8	++

## NUOVI FARMACI

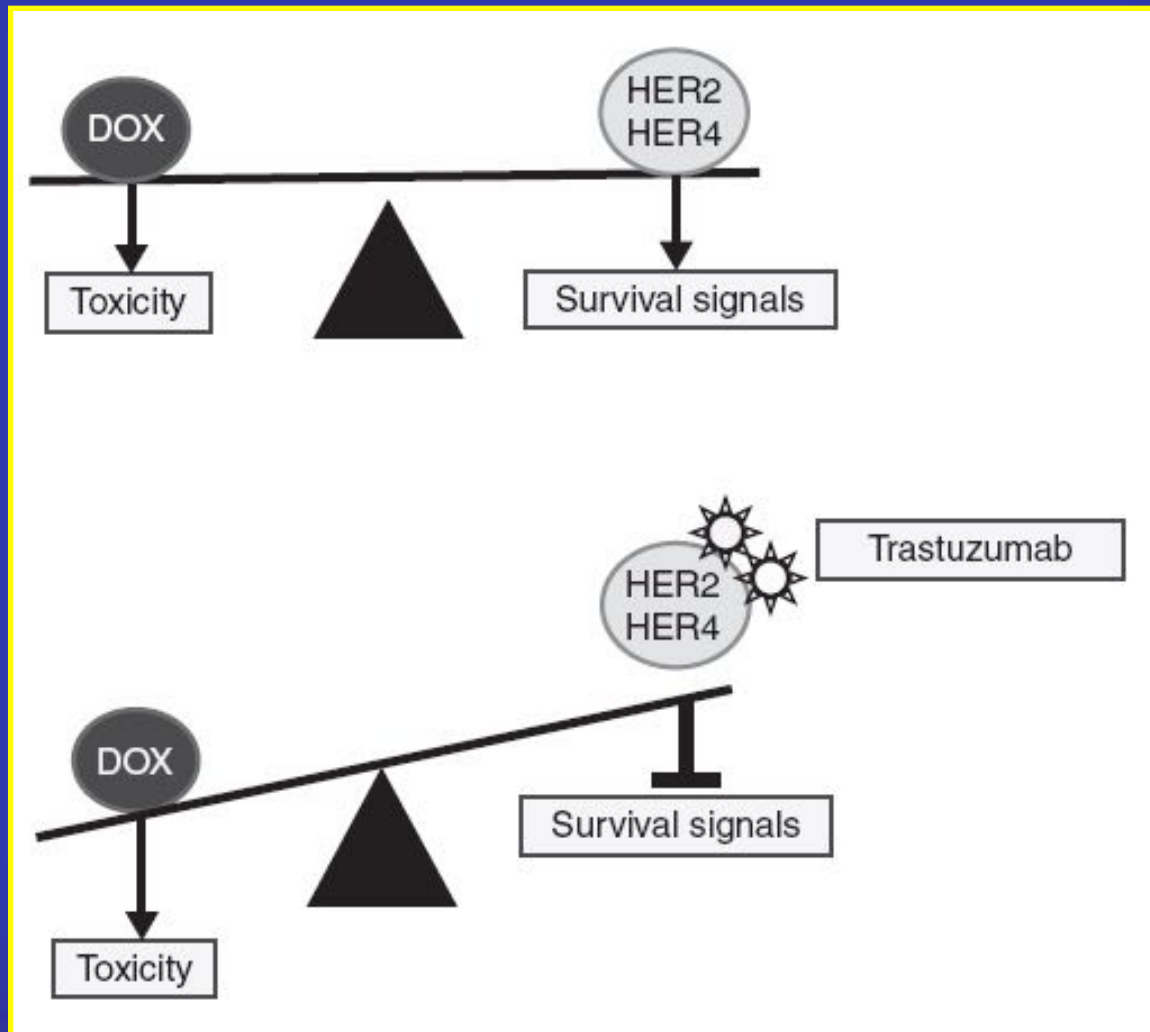
Agente chemioterapico		Incidenza (%)	Frequenza d'uso
<b>Ab monoclonali (inibitori tirosin-kinasi)</b>	Bevacizumab	1.7-3	++
	<b>Trastuzumab</b>	2-28	++
<b>Inibitori proteasomi</b>	Bortezomib	2-5	++
<b>"Small molecule" (inibitori tirosin-kinasi)</b>	Dasatinib	2-4	++
	Imatinib	0.5-1.7	+
	Lapatinib	1.5-2.2	+
	Sunitinib	2.7-11	+++

Da Yeh et al, JACC 2009 (modificata)

# Antracicline Vs. Trastuzumab: Cardiotossicità TIPO I e TIPO II

	<b>Antracicline (tipo I)</b>	<b>Trastuzumab (tipo II)</b>
<b>Meccanismo</b>	<b>Stress ossidativo – ROS</b> <b>Disfunzione mitocondriale</b> <b>Apoptosi - Necrosi</b>	<b>Inibizione di vie di sopravvivenza intracellulari</b> <b>(Cross targeting rec. HER2)</b>
<b>Dose-dipendenza</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
<b>Danni ultrastrutturali</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
<b>Reversibilità</b>	<b>NO</b>	<b>SI</b>
<b>Possibilità di richallenge</b>	<b>NO</b>	<b>SI</b>

# Antracicline e Trastuzumab: l'equilibrio della cellula miocardica



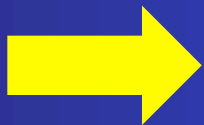
Da Menna et al. 2011, modificata

# IMPLICAZIONI CLINICHE DELLA CARDIOTOSSICITÀ

Lo sviluppo di cardiotoxicità è associato a:

**Limitazione delle possibilità terapeutiche oncologiche**

**Aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare**



Necessità di strategie di diagnosi precoce e di identificazione dei pazienti ad alto rischio

# **DIAGNOSI PRECOCE DI CARDIOTOSSICITÀ**

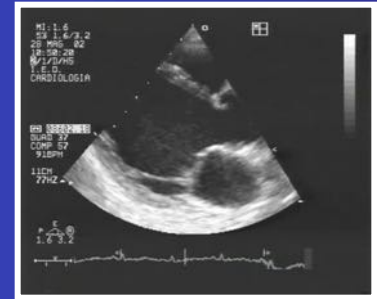


# Diagnosi di cardi tossicità

- Sintomatica → scompenso cardiaco → molto tardiva

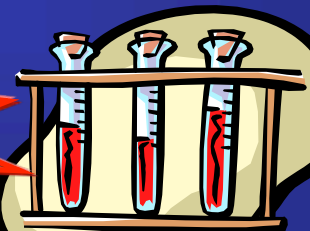


- Asintomatica → ↓ LVEF → tardiva



- Preclinica → danno miocardico → molto precoce

**Troponina**





Review

**Cardiac troponin** is the most effective translational safety biomarker for myocardial injury in cardiotoxicity

Peter James O'Brien \*

## Vantaggi della Troponina

- **Alta specificità cardiaca**
- **Alta sensibilità**
- **Minimamente invasivo**
- **Meno costoso di ecocardiografia e MUGA**
- **Facilmente ripetibile**
- **No variabilità interosservatore**

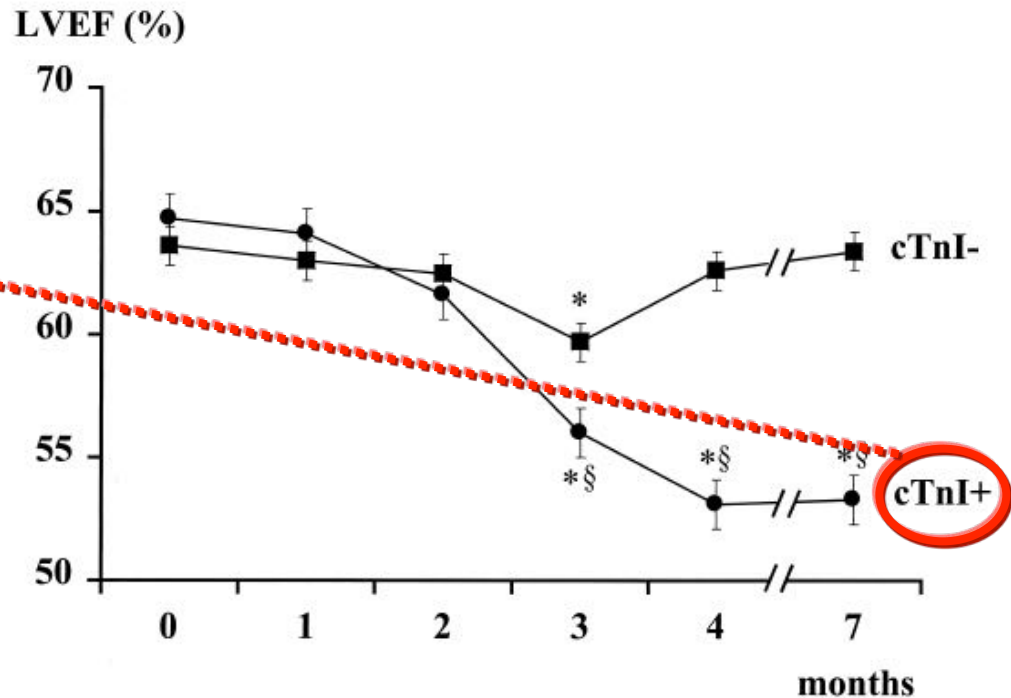
# Left Ventricular Dysfunction Predicted by Early Troponin I Release After High-Dose Chemotherapy

Daniela Cardinale, MD, Maria Teresa Sandri, MD,† Alessandro Martinoni, MD, Alessio Tricca, LabTech,† Maurizio Civelli, MD, Giuseppina Lamantia, MD, Saverio Cinieri, MD,\* Giovanni Martinelli, MD,\* Carlo M. Cipolla, MD, Cesare Fiorentini, MD

Milan, Italy

- 204 pazienti
- Chemioterapia alte dosi
- TnI 0,12,24,48,72 ore dopo CT
- N. 65 (32%) TnI +
- N. 139 (68%) TnI -

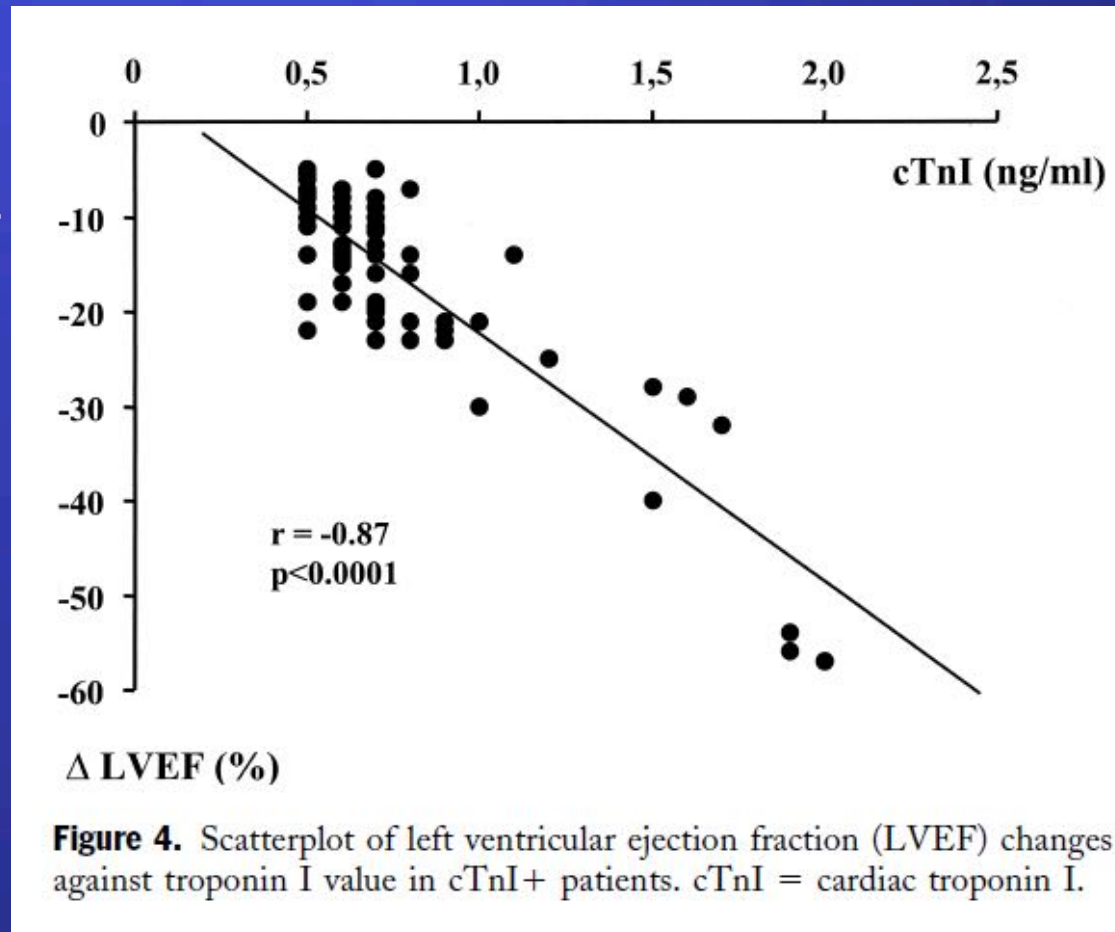
**Riduzione FE solo  
nei pazienti con TnI +**



**Figure 2.** Left ventricular ejection fraction (LVEF) at baseline and during the seven months of follow-up of troponin I positive (cTnI+; solid circle) and negative (cTnI-; solid square) patients. \* $p < 0.001$  vs. baseline (month 0); § $p < 0.001$  vs. cTnI- group. Data are shown as mean  $\pm$  95% confidence interval.

# Correlazione tra entità aumento TnI e grado di disfunzione cardiaca

- 204 pazienti
- Chemioterapia alte dosi
- TnI 0,12,24,48,72 ore dopo CT
- N. 65 (32%) TnI +
- N. 139 (68%) TnI -



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

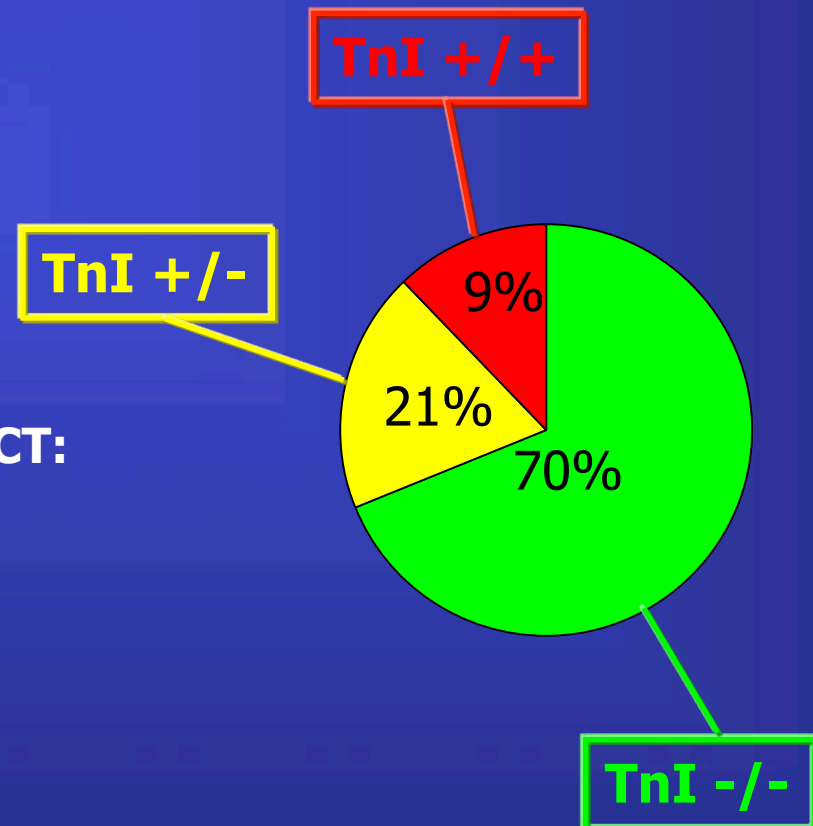
Daniela Cardinale, MD; Maria T. Sandri, MD; Alessandro Colombo, MD; Nicola Colombo, MD; Marina Boeri, MD; Giuseppina Lamantia, MD; Maurizio Civelli, MD; Fedro Peccatori, MD; Giovanni Martinelli, MD; Cesare Fiorentini, MD; Carlo M. Cipolla, MD

## Circulation 2004

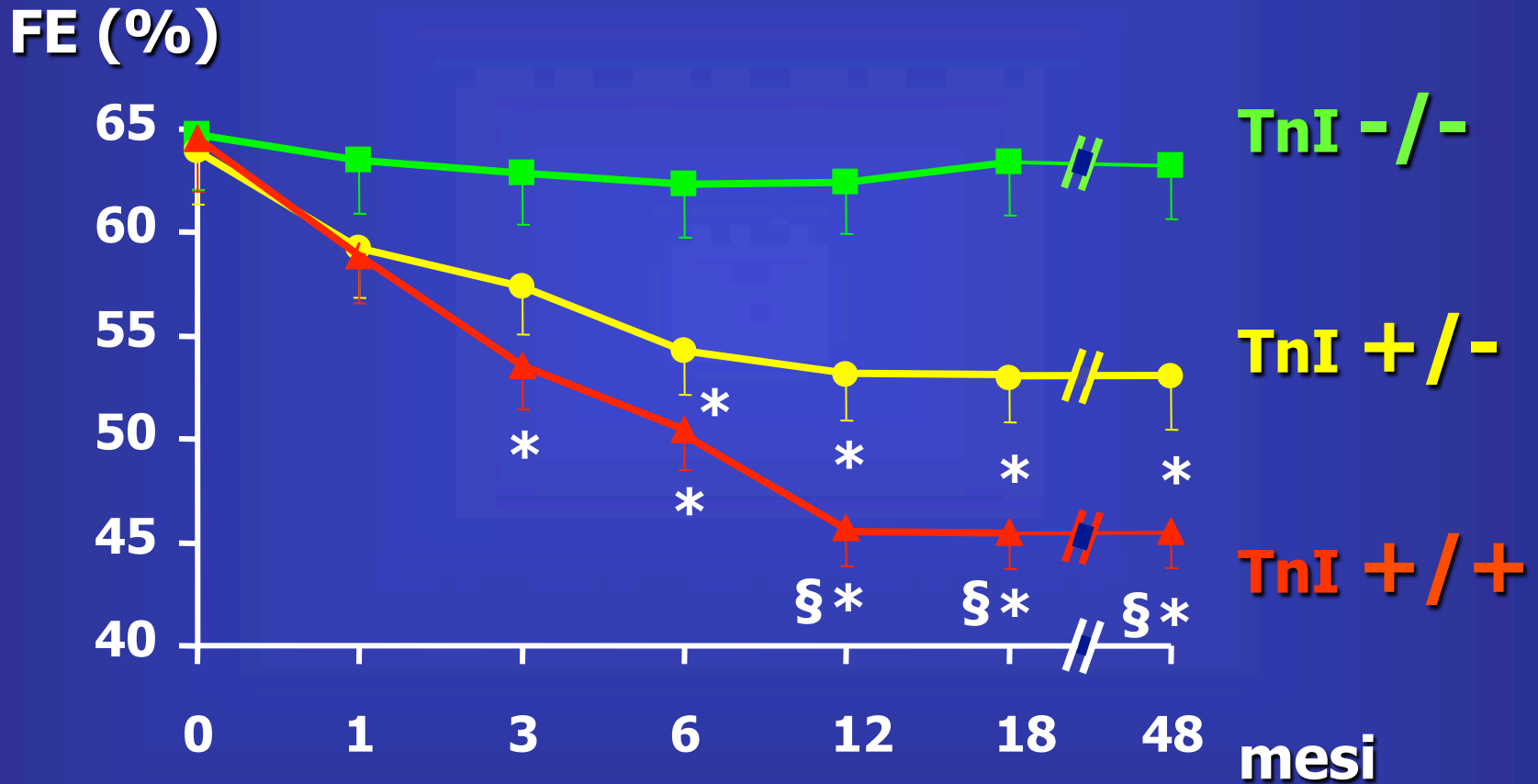
- 703 pazienti
- Età  $47 \pm 12$  anni
- Trattati con CT alte dosi
- Neoplasie maligne aggressive
- Follow-up = 48 mesi
- Incidenza di eventi cardiaci maggiori

✓ TnI basale, subito dopo, 1 mese dopo CT:

- TnI -/- = n. 495 (70%)
- TnI +/- = n. 145 (21%)
- TnI +/+ = n. 63 (9%)



# Positività TnI e riduzione FE



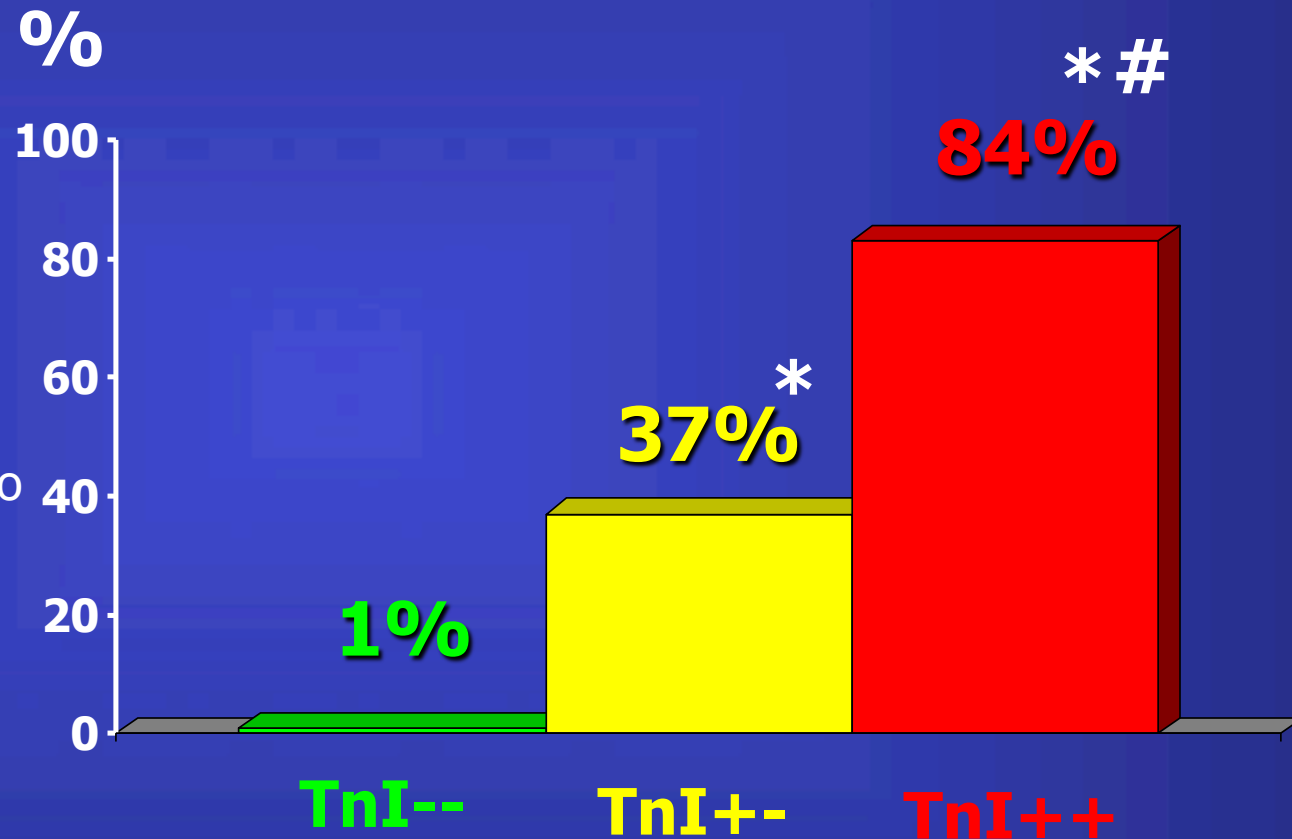
\* = p < 0.01 vs. TnI -/-

§ = p < 0.01 vs. TnI +/-

# Positività TnI e incidenza eventi avversi cardiaci

Eventi avversi  
follow-up: 3,5 anni

- Morte improvvisa
- Morte cardiaca
- Edema polmonare acuto
- Scopenso cardiaco
- Calo FE >25% asintomatico
- Aritmie minacciose
- Disturbi di conduzione con necessità di PM



\* =  $p < 0.001$  vs. TnI --

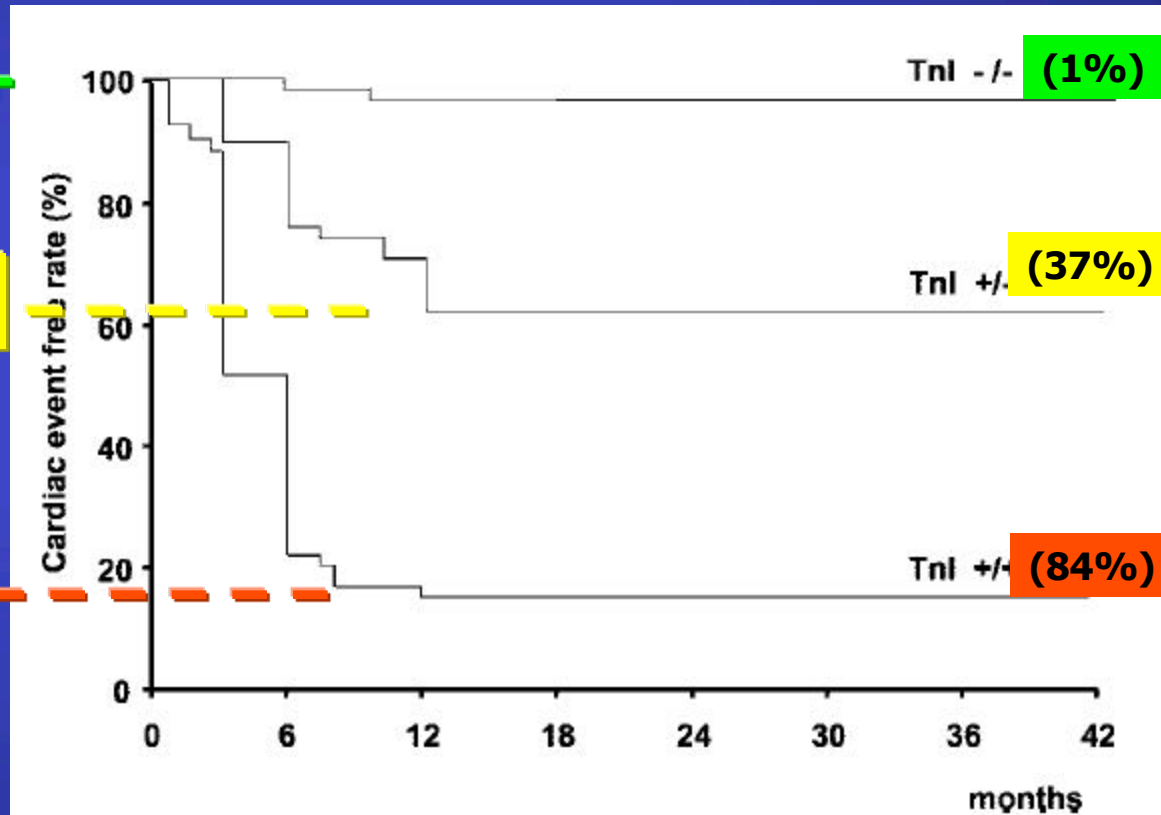
# =  $p < 0.001$  vs. TnI +-

# I diversi pattern di rilascio di TnI identificano pazienti con diversi livelli di rischio

Basso rischio: 70%

Rischio Intermedio: 21%

Alto rischio: 9%



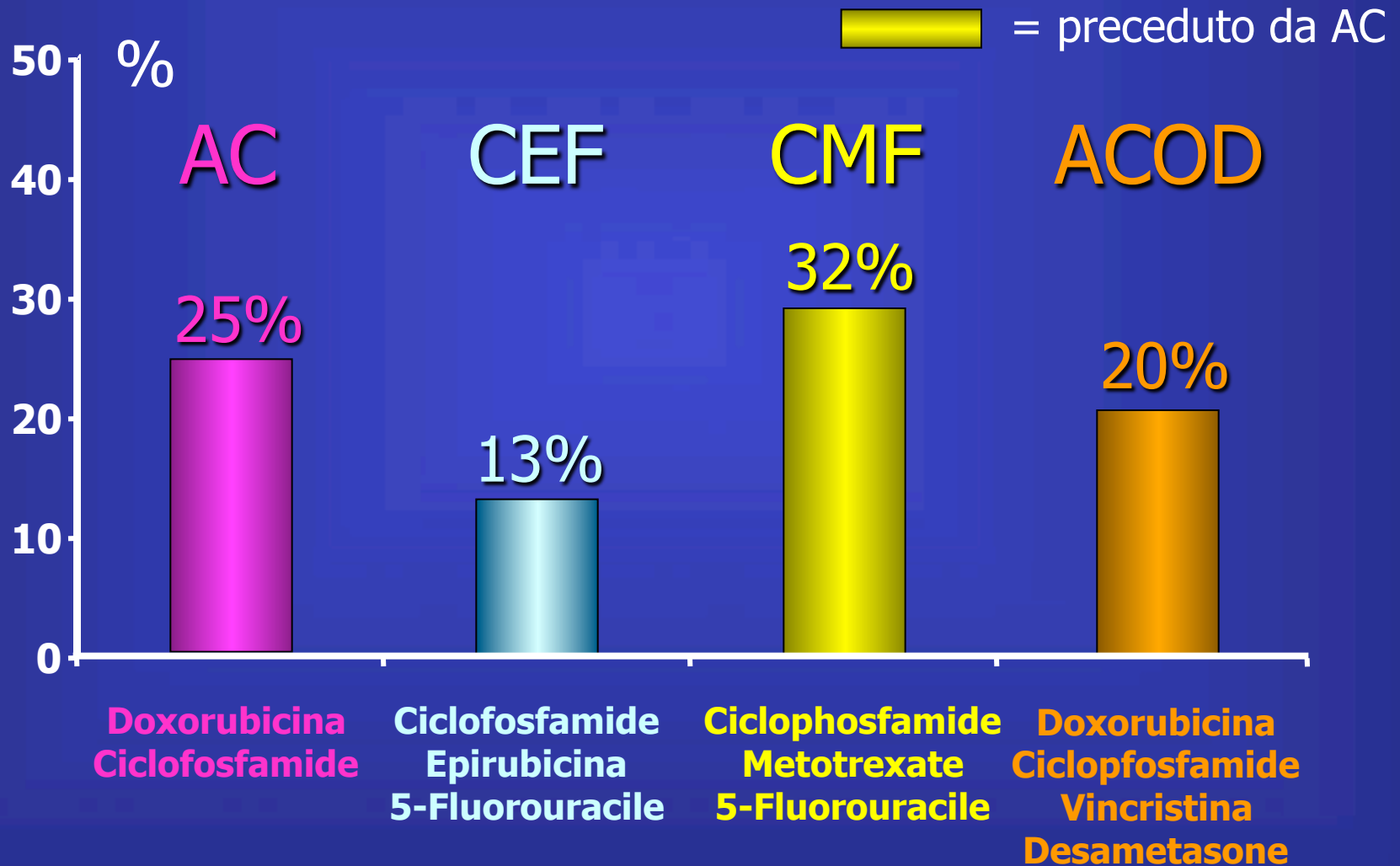
Valore preditt. positivo = 84%

Valore preditt. negativo = 99%



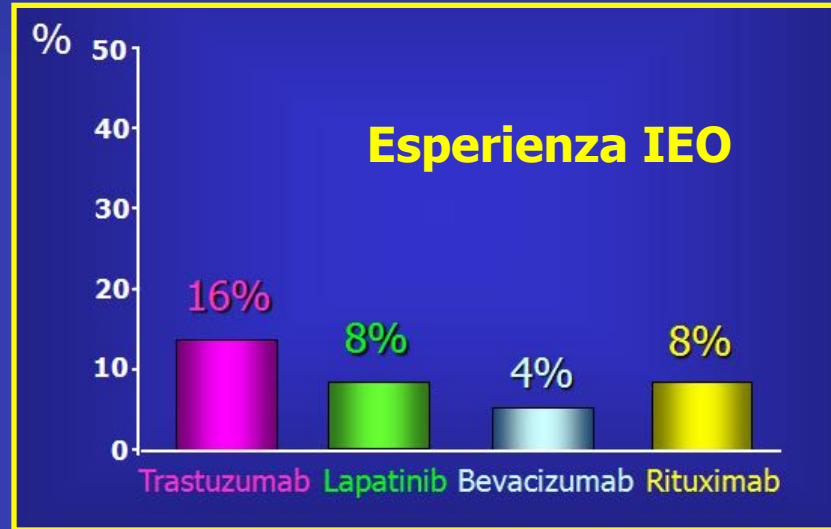
# Positività Troponina I

- chemioterapia a dosaggi convenzionali -



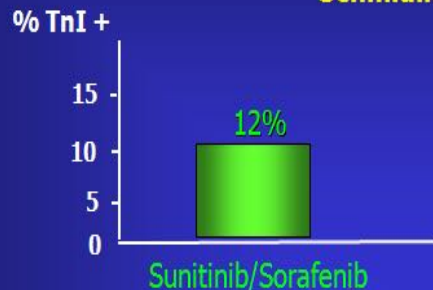
# Positività Troponina I

- nuovi agenti antitumorali (farmaci biologici) -



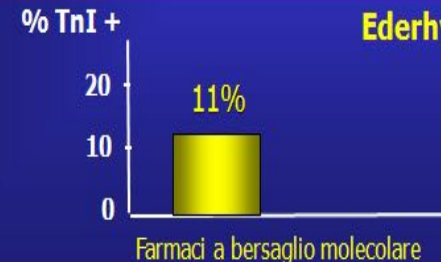
Cardiac Toxicity of Sunitinib and Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma

Schmidinger, J Clin Oncol 2008



Frequency and management of troponin I elevation in patients treated with molecular targeted therapies in phase I trials

Ederhy, Invest New Drugs 2010



# **PREVENZIONE DELLA CARDIOTOSSICITÀ**

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

Daniela Cardinale, MD; Alessandro Colombo, MD; Maria T. Sandri, MD; Giuseppina Lamantia, MD; Nicola Colombo, MD; Maurizio Civelli, MD; Giovanni Martinelli, MD; Fabrizio Veglia, PhD; Cesare Fiorentini, MD; Carlo M. Cipolla, MD

**Circulation 2006**

443 pazienti  
CT alte dosi

TnI + = 114 pazienti (24%)

**Enalapril**

**Controlli**

- ✓ 56 pazienti
- ✓ inizio 1 mese dopo CT alte dosi
- ✓ continuato per 1 anno

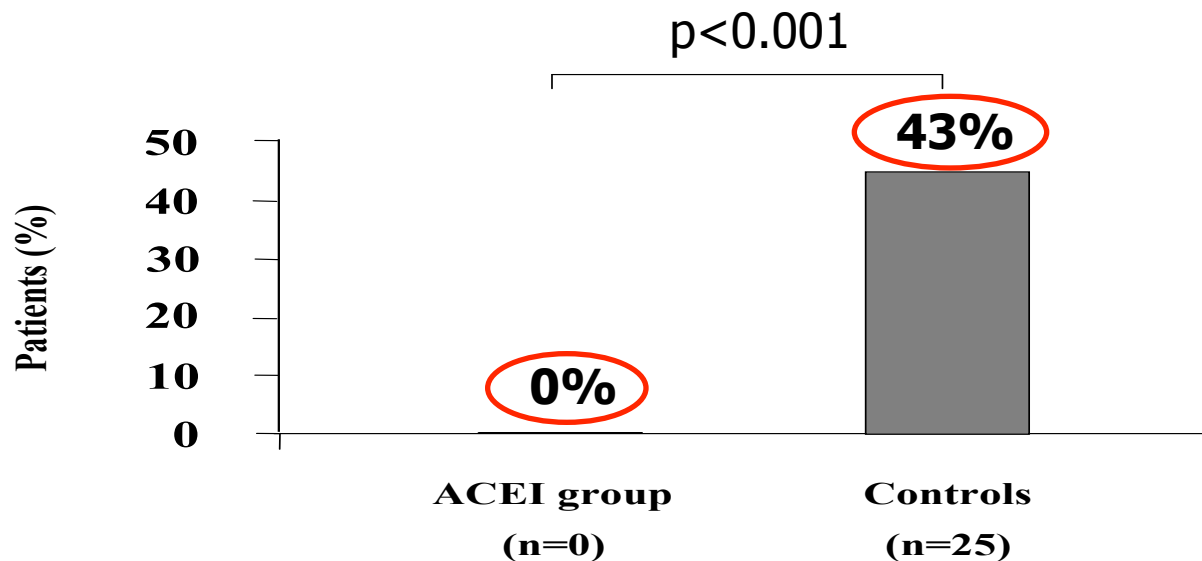
✓ 58 pazienti

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

Daniela Cardinale, MD; Alessandro Colombo, MD; Maria T. Sandri, MD; Giuseppina Lamantia, MD; Nicola Colombo, MD; Maurizio Civelli, MD; Giovanni Martinelli, MD; Fabrizio Veglia, PhD; Cesare Fiorentini, MD; Carlo M. Cipolla, MD

Primary end-point:

LVEF decrease  $>10$  percent units +  $<50\%$



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

Daniela Cardinale, MD; Alessandro Colombo, MD; Maria T. Sandri, MD; Giuseppina Lamantia, MD;  
Nicola Colombo, MD; Maurizio Civelli, MD; Giovanni Martinelli, MD; Fabrizio Veglia, PhD;  
Cesare Fiorentini, MD; Carlo M. Cipolla, MD

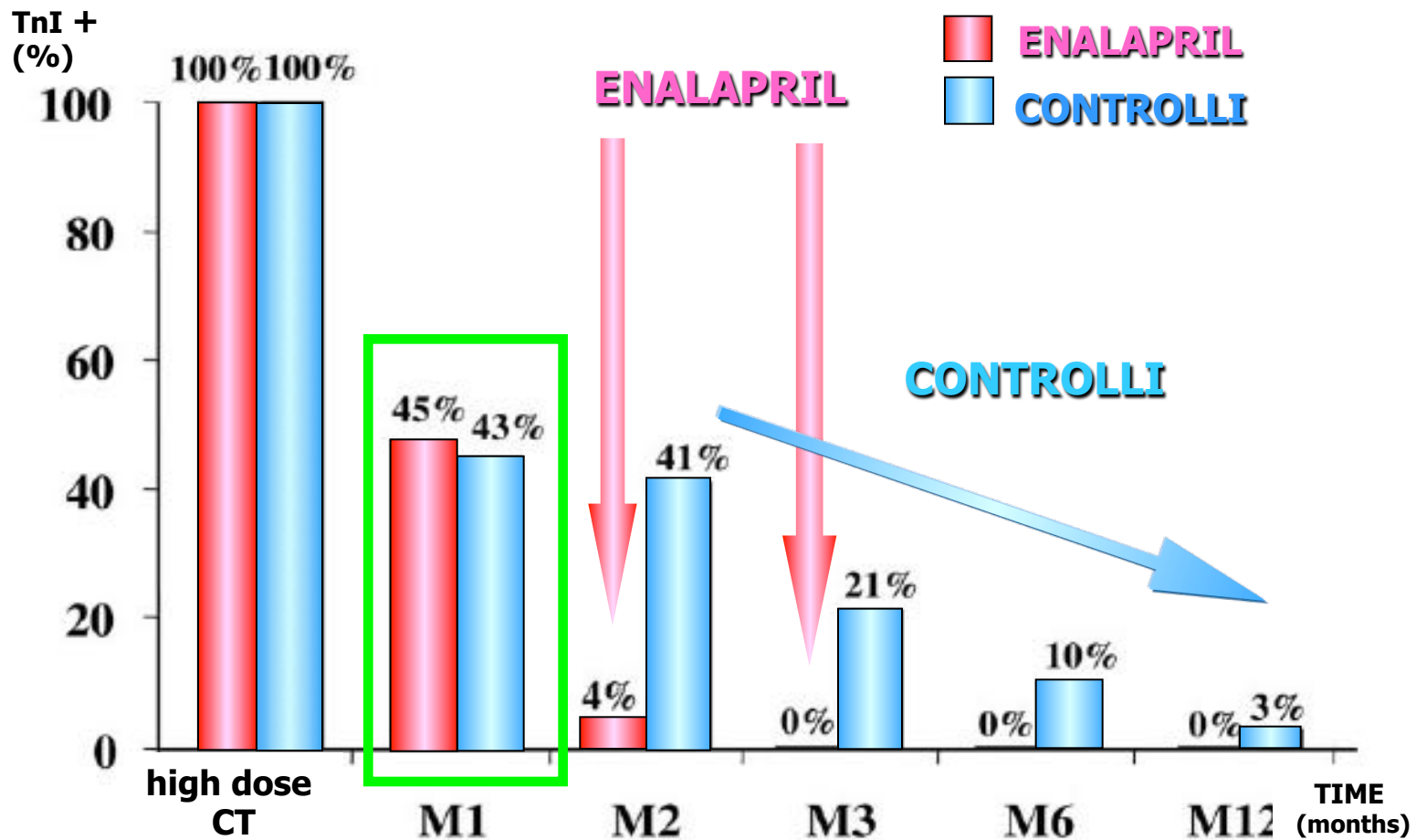
**TABLE 4. Cardiac Events in the Study Groups**

	Total (n=114), n (%)	ACEI Group (n=56), n (%)	Control Subjects (n=58), n (%)	<i>P</i>
Sudden death	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0*
Cardiac death	2 (2)	0 (0)	2 (3)	0.49*
Acute pulmonary edema	4 (3)	0 (0)	4 (7)	0.07*
Heart failure	14 (12)	0 (0)	14 (24)	<0.001
Arrhythmias requiring treatment	11 (10)	1 (2)	10 (17)	0.01

**CUMULATIVE EVENTS    31 (28%)    1 (2%)    30 (52%)    0.001**

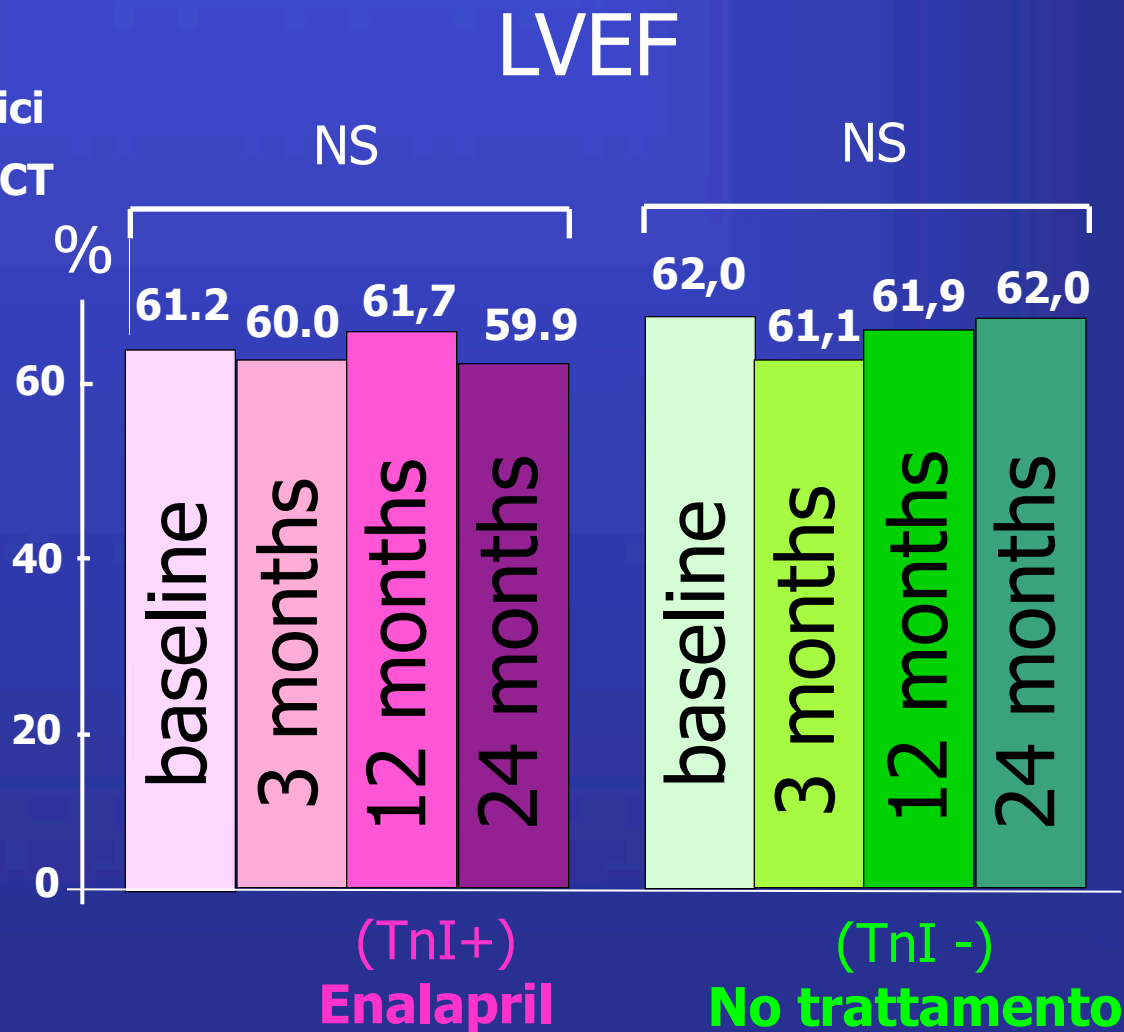
# Prevention of High-Dose Chemotherapy–Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition

Daniela Cardinale, MD; Alessandro Colombo, MD; Maria T. Sandri, MD; Giuseppina Lamantia, MD; Nicola Colombo, MD; Maurizio Civelli, MD; Giovanni Martinelli, MD; Fabrizio Veglia, PhD; Cesare Fiorentini, MD; Carlo M. Cipolla, MD



# ESPERIENZA POST-STUDIO

- 1357 pazienti post-studio
- Differenti tipi di tumore
- Differenti trattamenti oncologici
- TnI prima e dopo ogni ciclo di CT
- TnI + = n. 203 (15%)
- Enalapril in pazienti TNI+
- Misurazioni seriali FE



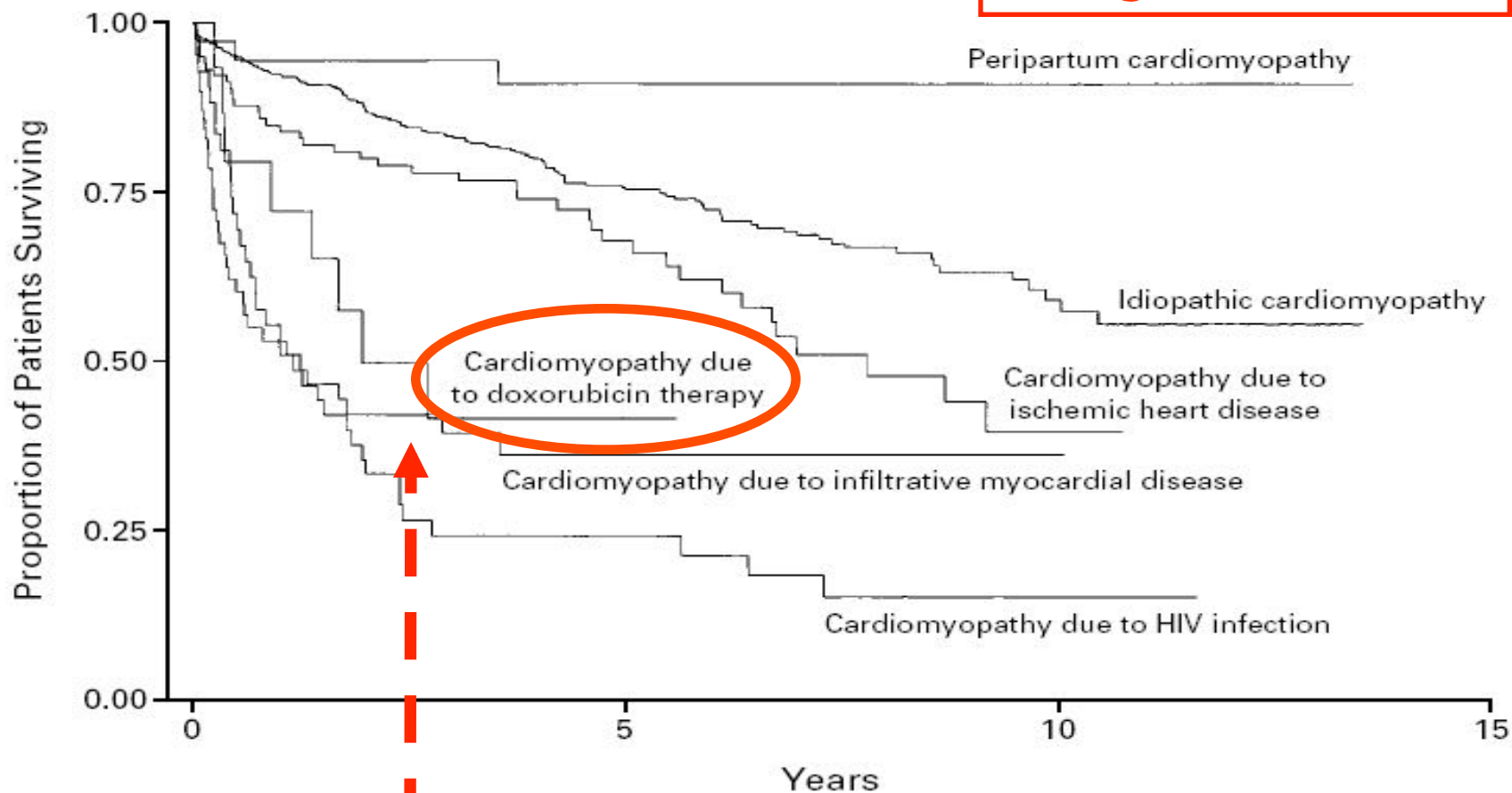


# **TERAPIA DELLA CARDIOTOSSICITÀ**

## UNDERLYING CAUSES AND LONG-TERM SURVIVAL IN PATIENTS WITH INITIALLY UNEXPLAINED CARDIOMYOPATHY

G. MICHAEL FELKER, M.D., RICHARD E. THOMPSON, PH.D., JOSHUA M. HARE, M.D., RALPH H. HRUBAN, M.D.,  
DIEDRE E. CLEMETSON, DAVID L. HOWARD, KENNETH L. BAUGHMAN, M.D., AND EDWARD K. KASPER, M.D.

N Engl J Med 2000



**MORTALITÀ: 60% A 2 ANNI**

**PREVALENZA: 1%**

# Trattamento della CMP indotta da AC

La CMP da AC viene considerata refrattaria alla terapia convenzionale anti-SCC



- Vecchi studi, in cui la terapia standard per lo SCC includeva unicamente l'uso di digitale e diuretici
- Studi in cui venivano considerate popolazioni molto piccole

# RISPOSTA ALLA "MODERNA" TERAPIA ?

Pazienti oncologici con CMP secondaria a CT  
esclusi dai grandi trial randomizzati  
su efficacia delle più recenti terapie farmacologiche



Perplessità riguardo all'impiego di ACE-I e BB  
nel paziente asintomatico  
con disfunzione ventricolare sinistra post-chemioterapia

# Anthracycline-Induced Cardiomyopathy

## Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy

Daniela Cardinale, MD, PhD,\* Alessandro Colombo, MD,\* Giuseppina Lamantia, MD,\* Nicola Colombo, MD,\* Maurizio Civelli, MD,\* Gaia De Giacomi, MD,\* Mara Rubino, MD,† Fabrizio Veglia, PhD,† Cesare Fiorentini, MD,† Carlo M. Cipolla, MD\*

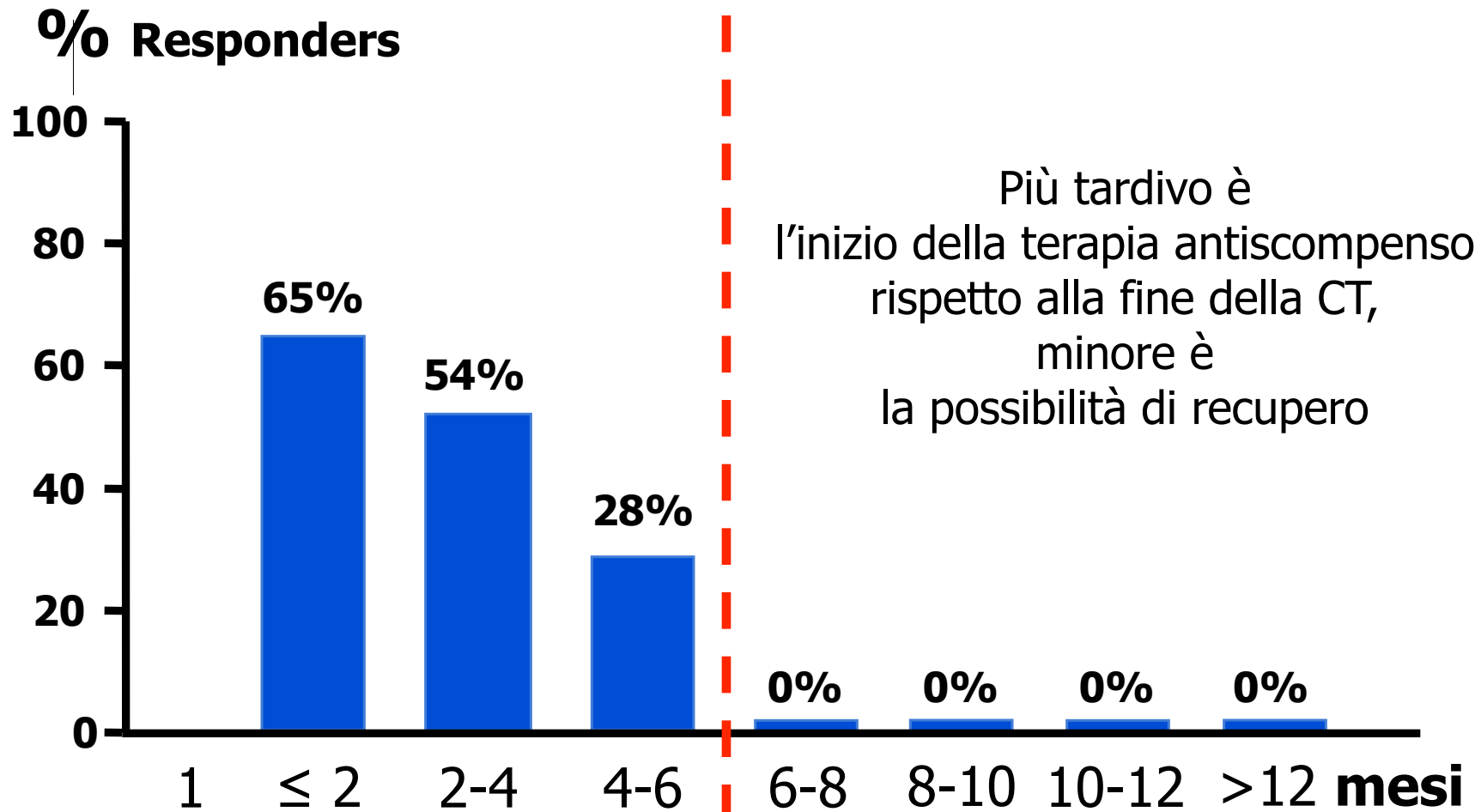
*Milan, Italy*

**JACC 2010**

- 201 pts with AC-induced CMP (baseline LVEF  $37 \pm 28$  %)
- 148 women (74%)
- enalapril (36%); enalapril + carvedilol (71%)
- mean follow-up:  $36 \pm 27$  months (range 12-96)

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

# Percentuale di Responders in funzione del Time-To-Treatment



# CONCLUSIONI - 1

➤ La cardiotoxicità è una complicanza relativamente frequente e potenzialmente severa delle terapie antitumorali

➤ La sua rilevanza è in aumento in parallelo con i progressi della terapia antitumorale

# CONCLUSIONI - 2

- La valutazione della Troponina I durante e dopo CT consente di:
  - predire lo sviluppo di cardi tossicità
  - stratificare il rischio cardiaco
  - impostare strategie terapeutiche di prevenzione
- Il suo utilizzo dovrebbe essere incluso nella definizione di cardi tossicità



# CONCLUSIONI - 3

➤ Nei pazienti con CMP indotta dalla CT, un recupero completo è possibile solo quando la cardi tossicità è identificata precocemente ed un trattamento viene iniziato tempestivamente

clinical practice guidelines

*Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii155–vii166, 2012  
doi:10.1093/annonc/mds293

## **Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines<sup>†</sup>**

G. Curigliano<sup>1</sup>, D. Cardinale<sup>2</sup>, T. Suter<sup>3</sup>, G. Plataniotis<sup>4</sup>, E. de Azambuja<sup>5</sup>, M. T. Sandri<sup>6</sup>, C. Criscitiello<sup>1</sup>, A. Goldhirsch<sup>1</sup>, C. Cipolla<sup>2</sup> & F. Roila<sup>7</sup>, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group<sup>\*</sup>

## Late Cardiac Effects of Cancer Treatment

Daniel J. Lenihan and Daniela M. Cardinale

### A B S T R A C T

Cardiac toxicities from cancer therapy can become evident many years after treatment, and these late cardiac effects can have a profound impact on cancer survivors. There are a myriad of potential cardiovascular complications from cancer therapy, but these can be grouped into three main categories. First, vascular conditions including atherosclerosis, thrombosis, and hypertension predominate. Second, cardiac structural problems, especially valvular degeneration, can have a dramatic impact long term. Lastly, and most importantly, cardiac dysfunction and heart failure are potentially common late cardiac effects and can certainly be prevented or detected early during active cancer therapy to result in optimal outcomes. Future research on late cardiac effects in cancer survivors needs to include advanced cardiac imaging techniques, novel cardiac biomarkers, and genetic determinants of response to cancer treatment.

*J Clin Oncol* 30. © 2012 by American Society of Clinical Oncology

### INTRODUCTION

There is a growing need to characterize long-term health issues in patients who have undergone treatment for cancer. This burgeoning issue is largely the result of the success of cancer therapy and the enhanced long-term survival after contemporary

tem damage.<sup>18</sup> The third general category includes myocardial dysfunction and heart failure (HF) resulting predominately from chemotherapy, although other cancer treatments, such as radiation, may have synergistic impact on cardiac function.<sup>19-21</sup> By condensing a variety of cardiac conditions into three definable groups, the intent of

Daniel J. Lenihan, Vanderbilt Heart and Vascular Institute, Nashville, TN; and Daniela M. Cardinale, European Institute of Oncology, Milan, Italy.

Submitted July 3, 2012; accepted August 7, 2012; published online ahead of print at [www.jco.org](http://www.jco.org) on September 24, 2012.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Corresponding author: Daniel J. Lenihan, MD, Division of Cardiovascular Medicine, Vanderbilt Heart and Vascular Institute, 1215 21st Ave South, MCE 5209, Nashville, TN 37232-8802; e-mail: [daniel.lenihan@vanderbilt.edu](mailto:daniel.lenihan@vanderbilt.edu).

© 2012 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/12/3099-1/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2012.45.2938



**NEW** IT IS A HONOUR FOR US AND FOR THE SOCIETY TO ANNOUNCE THE OFFICIAL CONSTITUTION OF THE POLAND AND EASTERN EUROPE BRANCH OF THE INTERNATIONAL CARDIONCOLOGIA SOCIETY THAT WILL BE DIRECTED AS A COORDINATOR BY PROFESSOR ADAM TORBICKI



*Doctor Carlo Cipolla*  
ICOS PRESIDENT

*Evento 2012*  
sept. 28-29, 2012  
Congresso Icos 2012

- ICOS 2012 PRESS RELEASE
- PROCEEDING FROM MILAN 2012
- SCIENTIFIC PROGRAMME
- FACULTY
- PATROCINI - AUSPICES
- PROCEEDING FROM BETHESDA 2011

*Registrati!*

Modulo di Registrazione ad i.c.o.s.



*Daniel J. Lenihan >>>*

Presidente International Cardioncology Society  
Usa / Canada

Vanderbilt Heart and Vascular Institute  
United States - Nashville



 Apri la scheda...>

*Carlo Cipolla >>>*

Presidente International Cardioncology Society  
Europa / Asia

Istituto Europeo di Oncologia  
Italy - Milano



 Apri la scheda...>

QuantiaMD and ICOS Partner to Help Cancer Patients with Cardiac Side Effects from Chemotherapy: Brief Report from the 6th Annual International CardiOncology Society Conference in Milan

