

DIABETE E TUMORI NELLA PRATICA CLINICA: RILEVANZA, CRITICITÀ, SOLUZIONI

**Terapie antitumorali:
tossicità cardiometaboliche tardive**

Dott.ssa Lorenza Garufi

UOC Oncologia
San Giovanni Calibita-Fatebenefratelli
Isola Tiberina-Roma



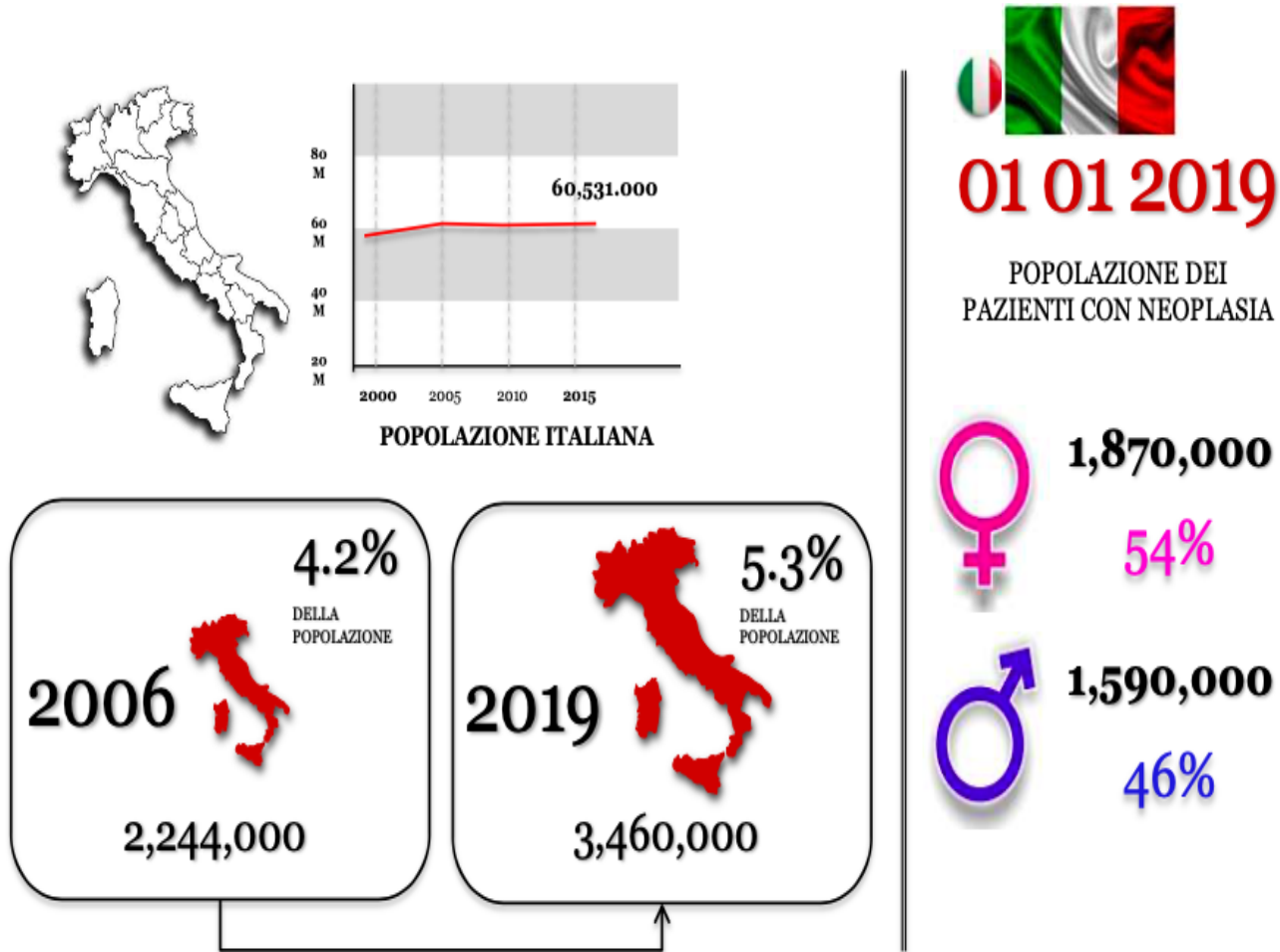
Modulo dichiarazione conflitto di interessi

Tutti i rapporti finanziari intercorsi negli ultimi due anni devono essere dichiarati.

- ☒ Non ho rapporti (finanziari o di altro tipo) con le Aziende del farmaco
- ☐ Ho / ho avuto rapporti (finanziari o di altro tipo) con le Aziende del farmaco

Relationship	Company/Organization

Prevalenza tumori maligni



Un paziente su quattro (circa un milione di persone) è tornato ad avere la stessa aspettativa di vita della popolazione generale e può considerarsi guarito.

Cardiotossicità

- Acuta: <1% dei pz, entro due settimane dal trattamento
- Precoce: entro 1 anno dal trattamento
- Tardiva: dopo 1 anno dal trattamento

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[†]

G. Curigliano¹, D. Cardinale², T. Suter³, G. Plataniotis⁴, E. de Azambuja⁵, M. T. Sandri⁶, C. Criscitiello¹, A. Goldhirsch¹, C. Cipolla² & F. Roila⁷, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group*



- Riduzione della FEVS associato o meno a segni o sintomi di scompenso cardiaco

Imaging danno cardiovascolare

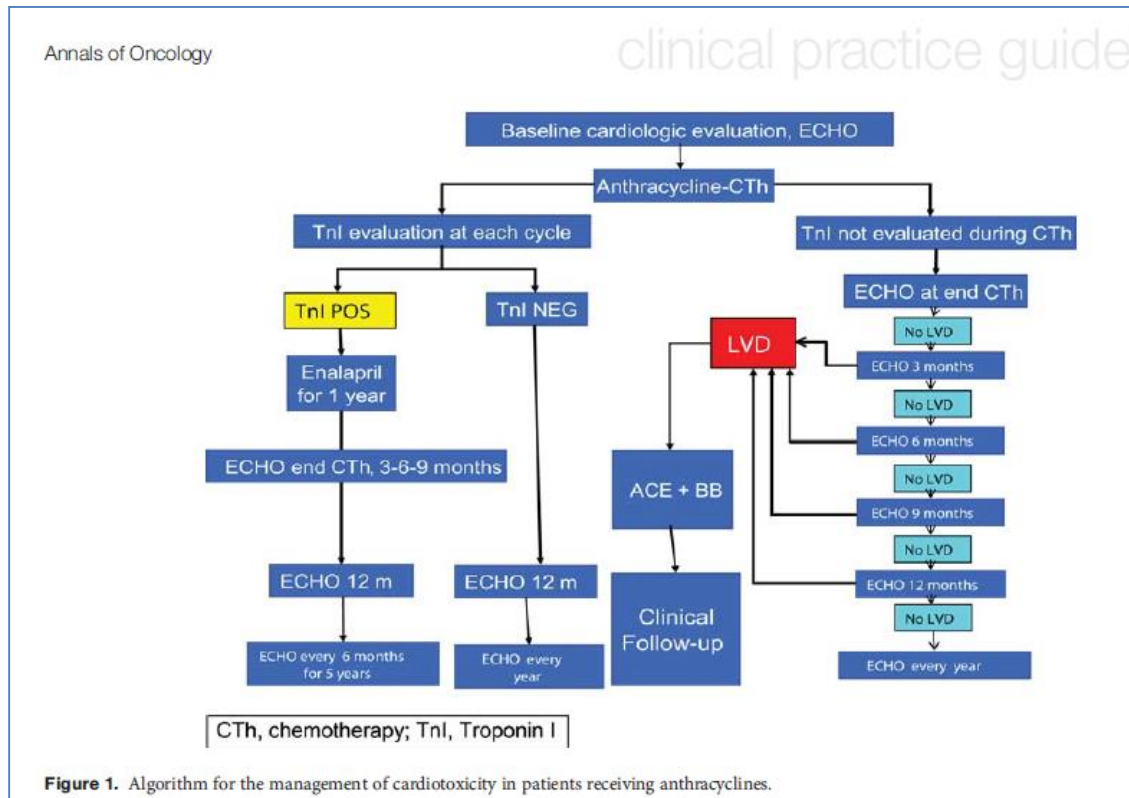
Tecniche	Vantaggi	Svantaggi
Ecocardiografia	Ampia disponibilità Non radiazioni ionizzanti Informazioni morfologiche e funzionali	Variabilità interoperatore Dipendenza dalla qualità dell'immagine • GLS: variabilità inter-vendor, necessità di software specifico
Risonanza magnetica cardiaca	Accurata Riproducibile Informazioni di caratterizzazione tissutale	Disponibilità limitata Non eseguibile su tutti i pazienti (claustrofobia, incapacità di trattenere il respiro, parti metalliche etc).

Biomarcatori cardiaci

Identificano il danno precocemente rispetto all'imaging

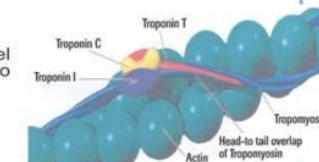
Troponine: utilizzate per lo più nelle SCA, aumentano in poche ore e rimangono elevate in circolo per 10-20 gg; nell'ambito della cardiotoxicità da antracicline, aumentano in modo persistente dopo l'utilizzo di CT ad alte dosi.

Aumentano nei primi 2-3 mesi del trattamento con Trastuzumab per poi normalizzarsi a prescindere dalla prosecuzione dell'antiHER2 e dall'inizio di terapia cardiologica.



Troponine

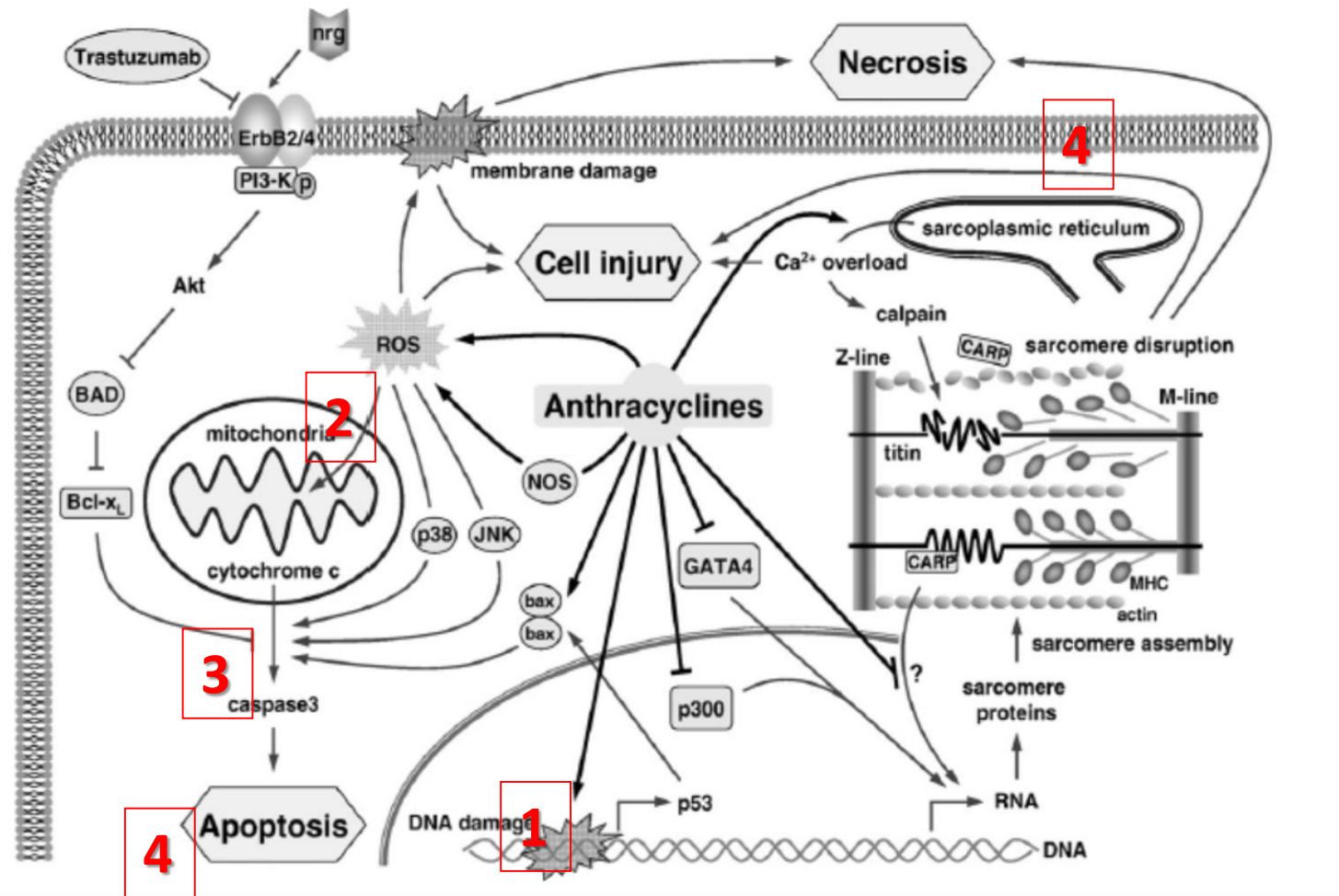
- Troponina C: → lega il calcio
- Stessa isoforma nel muscolo scheletrico e cardiaco
- Troponina T → lega la tropomiosina
- Troponina I → inibisce la contrazione



Antracicline

- **Doxorubicina:** sarcoma dei tessuti molli, osteosarcoma, LH, LNH, LLA, LMA, carcinoma della tiroide, della mammella, dell'ovaio, della vescica, neuroblastoma.
- **Epirubicina:** carcinoma della mammella e del cancro gastrico.
- **Daunorubicina:** LLA e LMA.

Meccanismi di cardiotoxicità delle antracicline



- 1) Formazione di complessi con la topoisomerasi II, rottura del DNA e apoptosi
- 2) Aumentato stress ossidativo con generazione di ROS e danno al DNA
- 3) Induzione dell'espulsione istonica con compromissione dei meccanismi di riparo del DNA

Miocardio
sensibile

Insorgenza di insufficienza cardiaca associata ad antracicline

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

Risk factors
• Cumulative dose • Female sex • Age - >65 years old - Paediatric population (<18 years) • Renal failure • Concomitant or previous radiation therapy involving the heart • Concomitant chemotherapy - alkylating or antimicrotubule agents - immuno- and targeted therapies • Pre-existing conditions - Cardiac diseases associating increased wall stress - Arterial hypertension - Genetic factors

Prevenzione cardiotossicità

- Anamnesi ed EO
- Biomarkers cardiaci
- Stima della FEVS
- Modifica dello stile di vita

Setting clinico	Prevenzione primaria	Livello di evidenza	Classe della raccomandazione
Carcinoma mammario (metastatico >388mg/m ²)	Dexrazoxano	A	I
Sarcoma	Dexrazoxano Infusione continua	A	IIa
Leucemia linfoblastica acuta pediatrica ad alto rischio	Dexrazoxano	A	IIa
Tutti i pazienti che ricevono antracicline	Beta-bloccanti, ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina	C	IIb
	Prevenzione secondaria		
Funzione ventricolare sinistra/ strain anormale ± biomarcatori cardiaci elevati	Beta-bloccanti, ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina	B	IIa

TABELLA 3. Livello di evidenza e classe di raccomandazione dei diversi trattamenti cardioprotettivi (modificata da Vejpongsa P. and Yeh ET. J Am Coll Cardiol, 2014)

European Heart Journal Advance Access published August 26, 2016

European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehw211

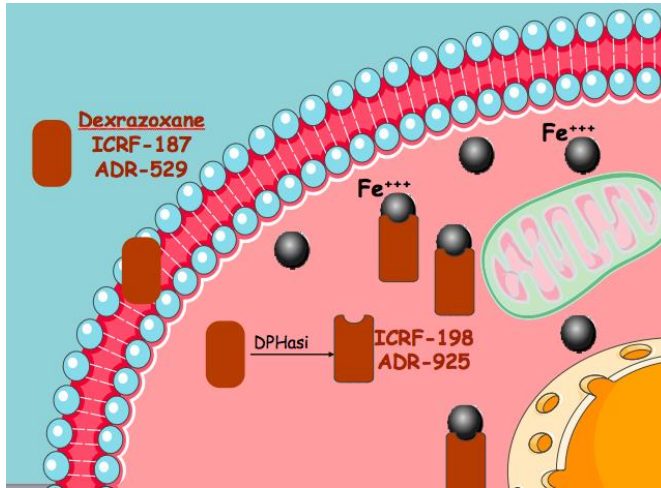
ESC CPG POSITION PAPER

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

The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC)

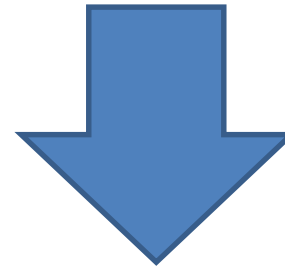
Authors/Task Force Members: Jose Luis Zamorano* (Chairperson) (Spain), Patrizio Lancellotti* (Co-Chairperson) (Belgium), Daniel Rodriguez Muñoz (Spain), Victor Aboyans (France), Riccardo Asteggiano (Italy), Maurizio Galderisi (Italy), Gilbert Habib (France), Daniel J. Lenihan[†] (USA), Gregory Y. H. Lip (UK), Alexander R. Lyon (UK), Teresa Lopez Fernandez (Spain), Dania Mohty (France), Massimo F. Piepoli (Italy), Juan Tamargo (Spain), Adam Torbicki (Poland), and Thomas M. Suter (Switzerland)

Dexrazoxano



Agenti ferro-chelanti

Riducono la formazione di radicali liberi in seguito alla terapia con antracicline, riducendo lo stress ossidativo a livello dei cardiomiociti



In Europa è approvato solo nel carcinoma della mammella metastatico trattato con doxorubicina o con epirubicina oltre certe dosi cumulative, candidati ad ulteriore trattamento con le antracicline, poiché interferisce con la topoisomerasi 2 e dunque con le antracicline stesse.

Antracicline liposomiali

Le antracicline vengono incluse in vescicole di fosfolipidi insaturi (lisosomi) con aumentata concentrazione nei tessuti tumorali a causa dell'aumentata permeabilità capillare a livello della distorta circolazione tumorale ma minore diffusione nei tessuti sani e dunque scarsa diffusione attraverso i vasi cardiaci

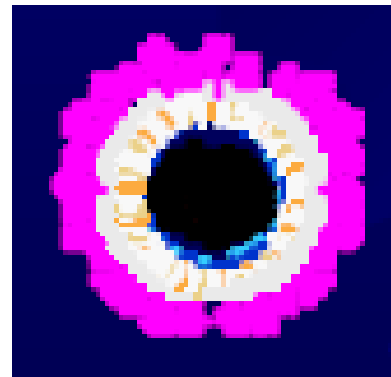
Formulazioni disponibili

–Doxorubicina
liposomiale



Diametro 150 nm

–Doxorubicina
liposomiale pegilata



Diametro 80 nm

Antracicline vs AntiHer2

	Tipo I	Tipo II
Decorso clinico	Può stabilizzarsi, ma il danno sottostante risulta permanente	Probabile restaurazione ad integrum in 2-4 mesi
Rapporto dose/effetto	Danno cumulativo, correlato alla dose	Danno non correlato alla dose
Meccanismo	Formazione di radicali liberi, inibizione TopII, espulsione istonica	Blocco del signaling di ErbB2
Reperti anatomopatologici	Vacuolizzazione, necrosi	Nessuna apparente anormalità ultrastrutturale
Effetto di eventuali re-challenge	Alta probabilità che esiti in disfunzione progressiva, fino allo scompenso cardiaco e la morte	Aumenta l'evidenza a favore della sicurezza del rechallenge
Effetto di stress cardiaci tardivi	Alta probabilità di una disfunzione cardiaca progressiva correlata agli stress	Bassa probabilità di evoluzione in scompenso cardiaco

TABELLA 1. Tipologie di cardiotossicità (adattato da Brana and Tabernero, 2010)

Farmaci anti-HER2

HER2 fa parte della famiglia dei recettori di EGF, recettore ad attività tirosin-chinasica coinvolto nella crescita e differenziazione cellulare.

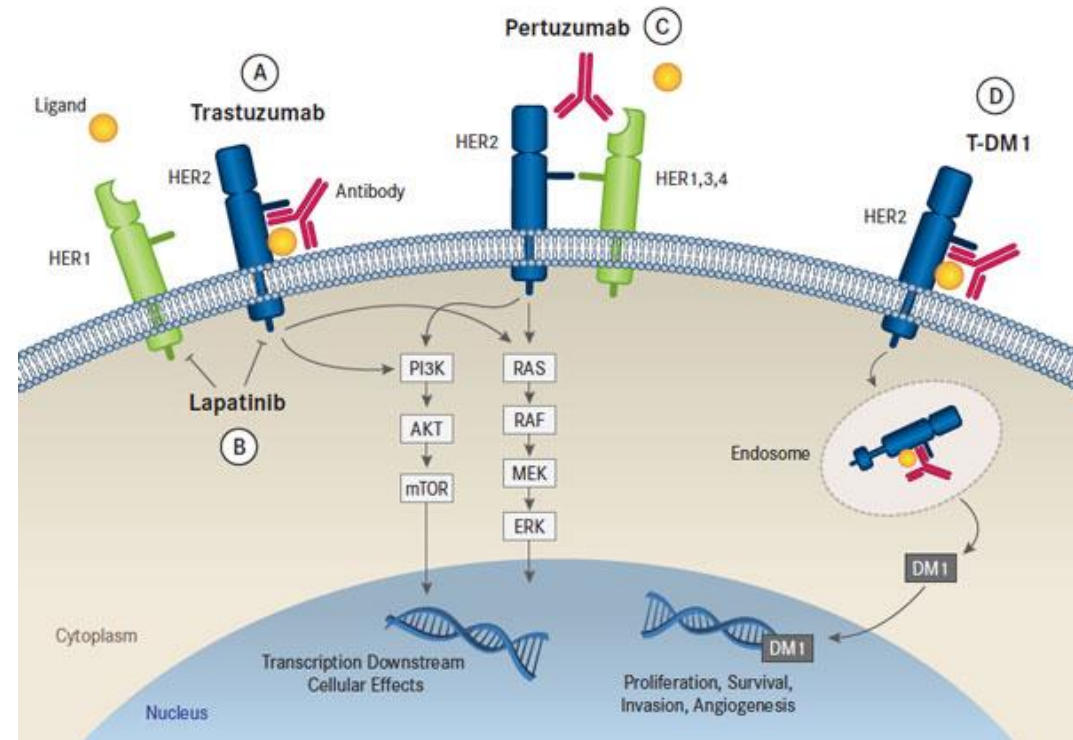


TABELLA 1. Farmaci anti-HER2

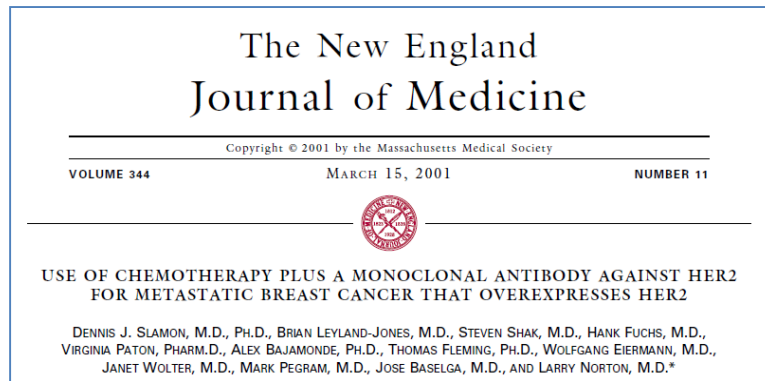
Farmaco	Indicazioni approvate in Italia
TRASTUZUMAB	Terapia neoadiuvante e adiuvante del carcinoma mammario HER2-positivo in stadio iniziale Terapia del carcinoma mammario HER2-positivo in stadio metastatico Terapia del carcinoma gastrico HER2-positivo in stadio metastatico
PERTUZUMAB	Terapia del carcinoma mammario HER2-positivo in stadio metastatico in associazione a trastuzumab e taxano (in pazienti non trattati in precedenza con terapia anti-HER2 per malattia metastatica)
TRASTUZUMAB-EMTANSINE (T-DM1)	Terapia del carcinoma mammario HER2-positivo in stadio metastatico, dopo precedente trattamento con trastuzumab e taxano
LAPATINIB	Terapia del carcinoma mammario HER2-positivo in stadio metastatico in associazione a capecitabina, dopo precedente trattamento con trastuzumab
NERATINIB	-

Cardiotossicità da anti-HER2

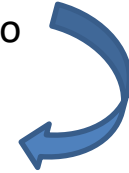
- Disfunzione del VS con riduzione della FEVS associata a scompenso cardiaco, poiché HER2 è coinvolta nella sopravvivenza dei cardiomiociti nelle situazioni di stress.
- Sinergismo antracicline-trastuzumab → stress sequenziale, poiché le antracicline portano alla formazione di ROS e inibizione della topoisomerasi 2, dall'altro lato viene meno il ruolo cardioprotettivo di HER2.
- Dose – indipendente, reversibile con l'interruzione del trattamento
- Non vi sono alterazioni istologiche a carico dei miocardiociti

Agent	Risk factors
Anti-HER2 compounds	
- Antibodies - Trastuzumab - Pertuzumab - T-DMI - Tyrosine kinase inhibitor - Lapatinib	• Previous or concomitant anthracycline treatment (<i>short time between anthracycline and anti-HER2 treatment</i>) • Age (>65 years) • High BMI >30 kg/mg² • Previous LV dysfunction • Arterial hypertension • Previous radiation therapy

TRASTUZUMAB



- Disfunzione cardiaca presente soprattutto nelle pz che avevano fatto trastuzumab+CT.
- Con gli studi successivi il FU è stato più stretto, la somministrazione dei farmaci non è più stata contemporanea e i criteri di esclusione sono stati più stringenti.



Antracicline →
taxani + trastuzumab

Published in final edited form as:
Lancet. 2017 March 25; 389(10075): 1195–1205. doi:10.1016/S0140-6736(16)32616-2.

11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial

David Cameron,
University of Edinburgh Cancer Research Centre, Western General Hospital, Edinburgh, UK

Martine J Piccart-Gebhart,
Department of Medicine, Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

Richard D Gelber,
BrEAST Data Centre, Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

Department of Biostatistics and Computational Biology, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Harvard TH Chan School of Public Health and Frontier Science and Technology Research Foundation, Boston, MA, USA



Trastuzumab 1 anno vs 2 anni vs FU dopo CT e RT adiuvanti: riduzione FEVS di 4.4%, 7.3%, 0.9% rispettivamente.

6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial

Helena M Earl, Louise Hillier, Anne-Laure Vallier, Shrushma Loi, Karen McAdam, Luke Hughes-Davies, Adrian N Harnett, Mei-Lin Ah-See, Richard Simcock, Daniel Rea, Sanjay Raj, Pamela Woodings, Mark Harries, Donna Howe, Kerry Raynes, Helen B Higgins, Maggie Wilcox, Chris Plummer, Janine Mansi, Ioannis Gounaris, Betania Mahler-Araujo, Elena Provenzano, Anita Chhabra, Jean E Abraham, Carlos Caldas, Peter S Hall, Christopher McCabe, Claire Hulme, David Miles, Andrew M Wardley, David A Cameron, Janet A Dunn on behalf of PERSEPHONE Steering Committee and Trial Investigators*



DFS a 4 anni sovrapponibile (circa 89%) a fronte di una riduzione della cardiotossicità (riduzione della FEVS e disfunzioni cardiache)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 12, 2012

VOL. 366 NO. 2

Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer

José Baselga, M.D., Ph.D., Javier Cortés, M.D., Sung-Bae Kim, M.D., Seock-Ah Im, M.D., Roberto Hegg, M.D.,
Young-Hyuck Im, M.D., Laslo Roman, M.D., José Luiz Pedrini, M.D., Tadeusz Pienkowski, M.D.,
Adam Knott, Ph.D., Emma Clark, M.Sc., Mark C. Benyunes, M.D., Graham Ross, F.F.P.M.,
and Sandra M. Swain, M.D., for the CLEOPATRA Study Group*

CLEOPATRA Trial

PFS : 18 vs 12 mesi

OS: 56 vs 40 mesi

Table 3. Adverse Events in the Safety Population.*

Adverse Event	Placebo plus Trastuzumab plus Docetaxel (N= 397)	Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel (N= 407)
	number (percent)	
Most common events, all grades†		
Diarrhea	184 (46.3)	272 (66.8)
Alopecia	240 (60.5)	248 (60.9)
Neutropenia	197 (49.6)	215 (52.8)
Nausea	165 (41.6)	172 (42.3)
Fatigue	146 (36.8)	153 (37.6)
Rash	96 (24.2)	137 (33.7)
Decreased appetite	105 (26.4)	119 (29.2)
Mucosal inflammation	79 (19.9)	113 (27.8)
Asthenia	120 (30.2)	106 (26.0)
Peripheral edema	119 (30.0)	94 (23.1)
Constipation	99 (24.9)	61 (15.0)
Febrile neutropenia	30 (7.6)	56 (13.8)
Dry skin	17 (4.3)	43 (10.6)
Grade 3 or higher events‡		
Neutropenia	182 (45.8)	199 (48.9)
Febrile neutropenia	30 (7.6)	56 (13.8)
Leukopenia	58 (14.6)	50 (12.3)
Diarrhea	20 (5.0)	32 (7.9)
Peripheral neuropathy	7 (1.8)	11 (2.7)
Anemia	14 (3.5)	10 (2.5)
Asthenia	6 (1.5)	10 (2.5)
Fatigue	13 (3.3)	9 (2.2)
Granulocytopenia	9 (2.3)	6 (1.5)
Left ventricular systolic dysfunction	11 (2.8)	5 (1.2)
Dyspnea	8 (2.0)	4 (1.0)

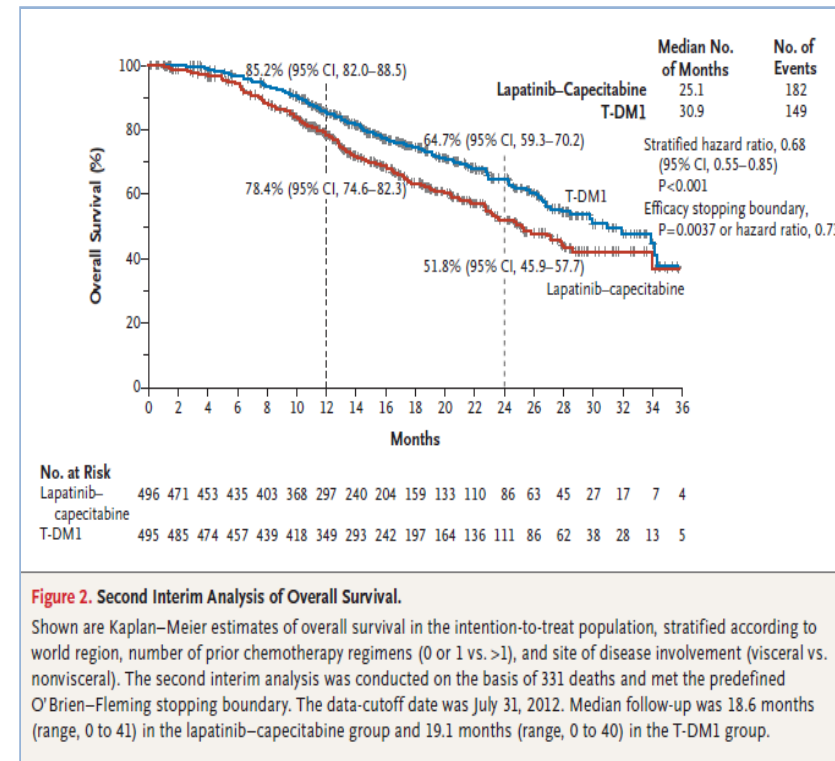
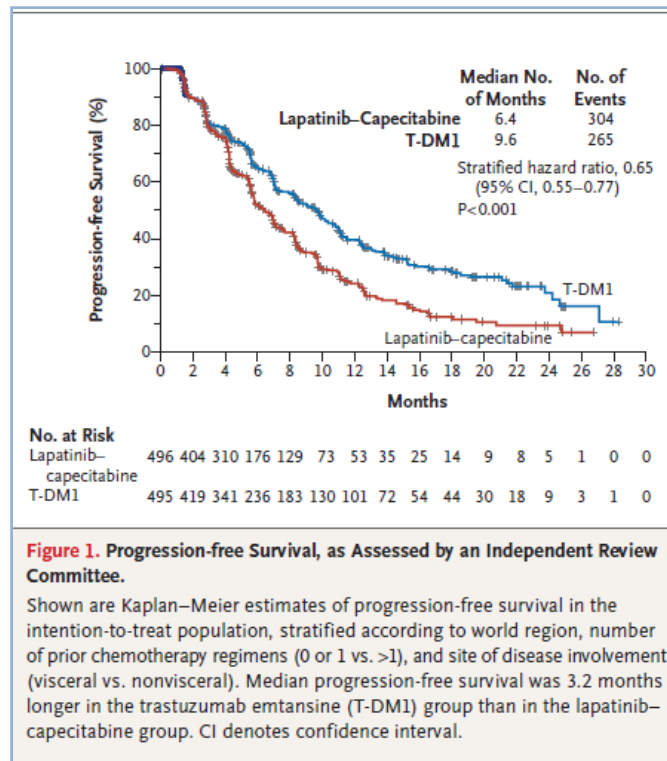
EMILIA trial

**The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812 NOVEMBER 8, 2012 VOL. 367 NO. 19

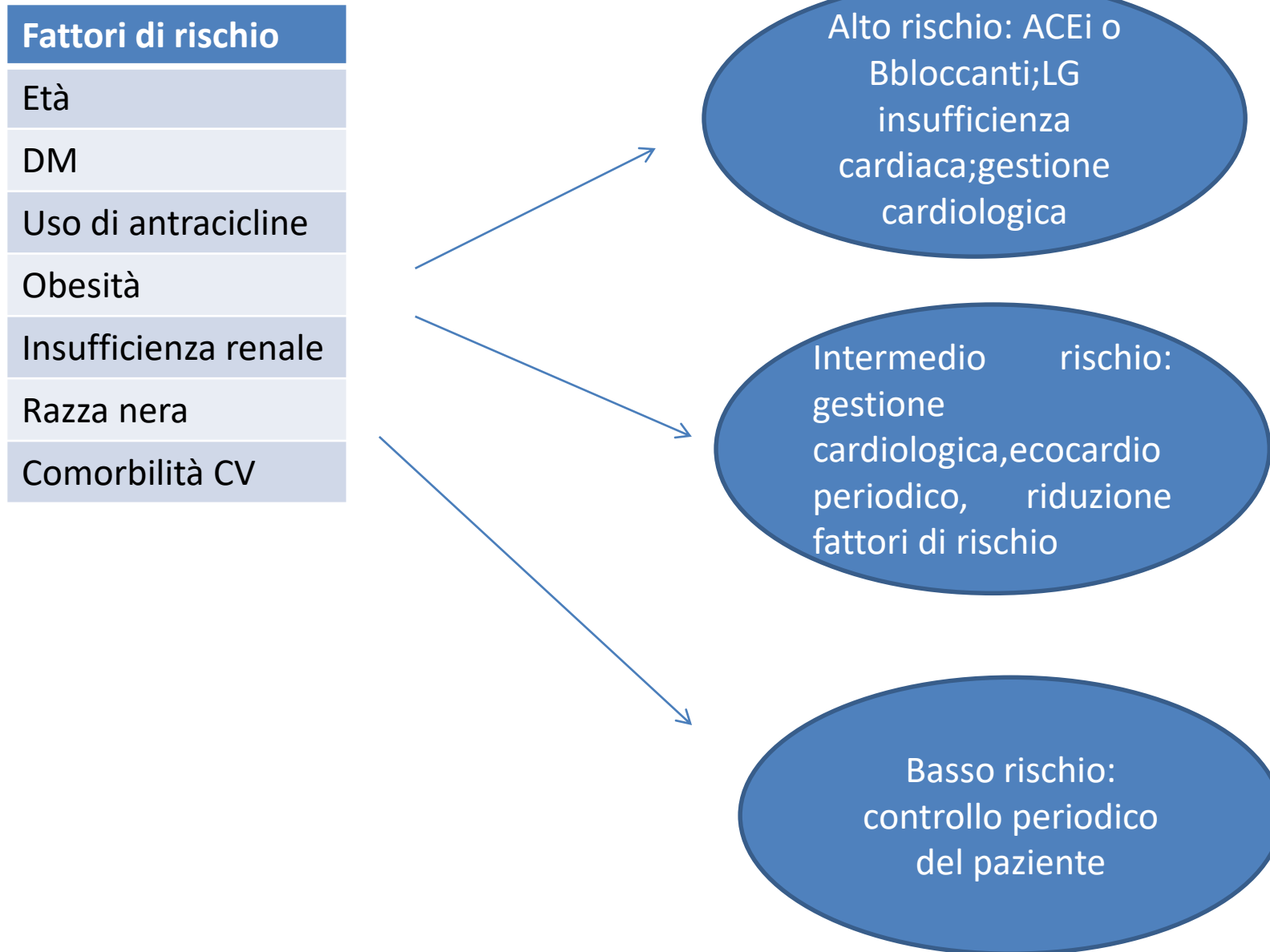
**Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced
Breast Cancer**

Sunil Verma, M.D., David Miles, M.D., Luca Gianni, M.D., Ian E. Krop, M.D., Ph.D., Manfred Welslau, M.D.,
José Baselga, M.D., Ph.D., Mark Pegram, M.D., Do-Youn Oh, M.D., Ph.D., Véronique Diéras, M.D.,
Ellie Guardino, M.D., Ph.D., Liang Fang, Ph.D., Michael W. Lu, Pharm.D., Steven Olsen, M.D., Ph.D.,
and Kim Blackwell, M.D., for the EMILIA Study Group



Riduzione della FEVS di almeno il 15% al di sotto del valore basale nell’1,7% delle pazienti.

Algoritmo diagnostico-terapeutico per il management cardiotossicità antiHER2



Inibitori tirosinchinasici e antiangiogenetici

Inibiscono le chinasi, enzimi coinvolti nella trasduzione del segnale cellulare con regolazione di proliferazione, migrazione e sopravvivenza cellulare.

Il blocco delle chinasi può interessare varie sedi, tra cui i miocardiociti e le cellule endoteliali.

TKI	Target	Eventi avversi cardiovascolari
Sunitinib	VEGFR-1-3, PDGFR, c-kit, FLT3, CSF-1R, RET	Ipertensione Arteriosa+++, Scompenso cardiaco+++, Ischemia miocardica++, tromboembolismo ++, prolungamento QT, aritmie+
Sorafenib	VEGFR, PDGFR, Raf-1, B-Raf, c-kit, FLT3	Ipertensione Arteriosa+++, Ischemia miocardica++, Scompenso cardiaco++ Tromboembolismo arterioso (ATEs)++
Pazopanib	PDGFR, VEGFR, c-KIT	Ipertensione Arteriosa+++, Ischemia miocardica++, Scompenso cardiaco+ Tromboembolismo arterioso (ATEs)++
Regorafenib	VEGFR-2-3, RET, KIT, PDGFR, RAF	Ipertensione Arteriosa+++, Ischemia miocardica+,
Axitinib	VEGFR-1-3	ipertensione Arteriosa+++, scompenso cardiaco+, infarto del miocardio+, aritmie+
Cabozantinib	VEGF, MET, RET, KIT, Flt-3, AXL, Tie-2	Trombosi arteriosa+ trombosi venosa+
Imatinib	ABL, c-KIT, PDGFRs (α and β)	Disfunzione miocardica (rara)
Dabrafenib	Varie forme mutate di BRAF	Rari eventi avversi cardiovascolari in monoterapia. (Gli eventi avversi cardiovascolari in terapia di combinazione sono descritti nella tabella 2)

Anti BRAF e anti MEK

Disfunzione
endoteliale e
vasocostrizione

Ipertensione arteriosa

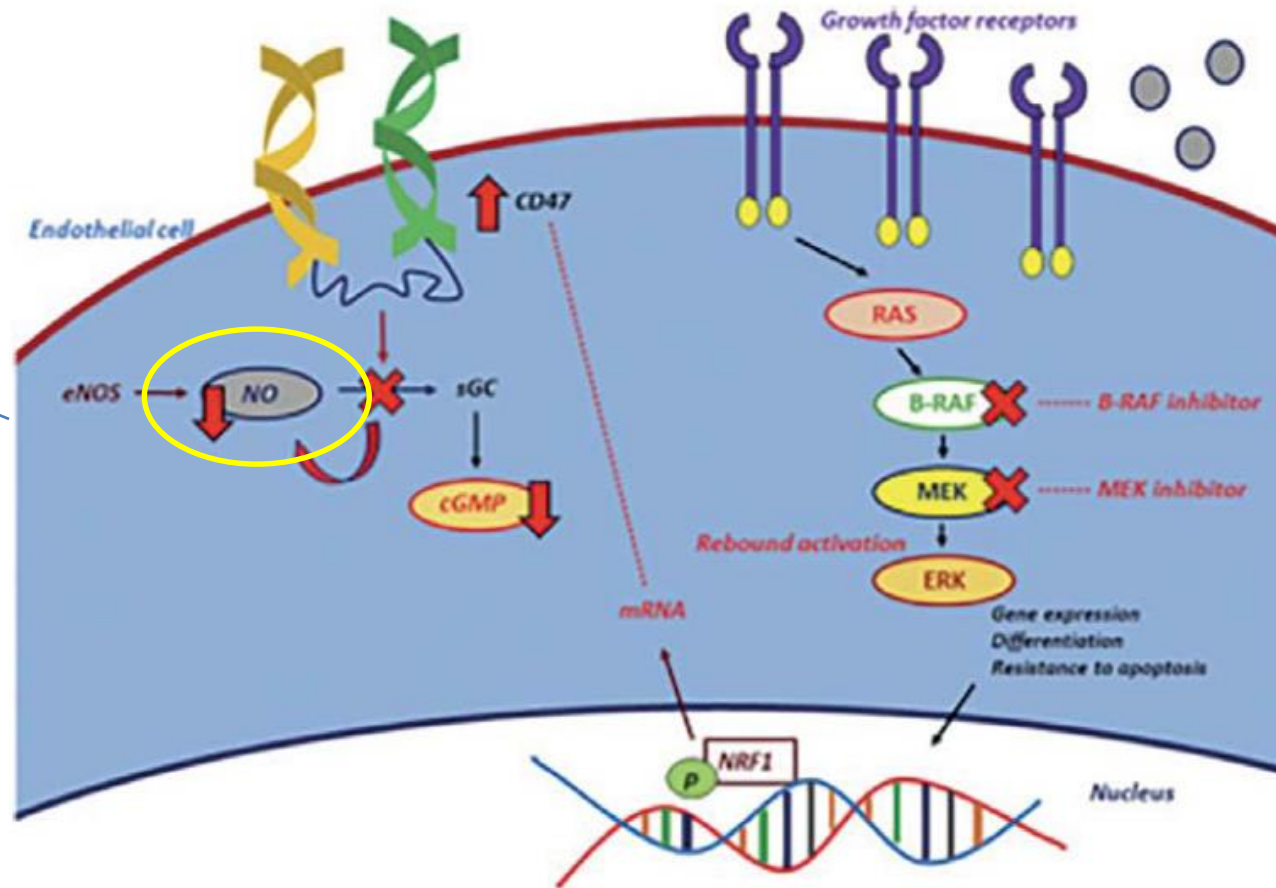


FIGURA 2. Meccanismo di azione dell'interazione con l'Ossido Nitrico. Ossido Nitrico (NO); Cluster di differenziazione (CD47); Ossido Nitrico sintasi endoteliale (eNOS); Guanilato ciclasti solubile (sGC); guanosine monofosfato ciclica (cGMP); Fattore respiratorio nucleare 1 (NRF-1). Tratta da Bronte E et.al Cardiotoxicity mechanisms of the combination of BRAF-inhibitors and MEK-inhibitors. Pharmacol Ther. 2018 Jun 28. Eub ahead of print

Scompenso cardiaco

Ipertensione arteriosa

Inibizione della MAP chinasi con ridotta produzione energetica mitocondriale e disfunzione ventricolare

Trombosi arteriosa e venosa

Conseguenza della disfunzione endoteliale con infiammazione, alterazione della funzione piastrinica, in associazione alla ipercoagulabilità tipica dei pz oncologici

Ipertensione arteriosa

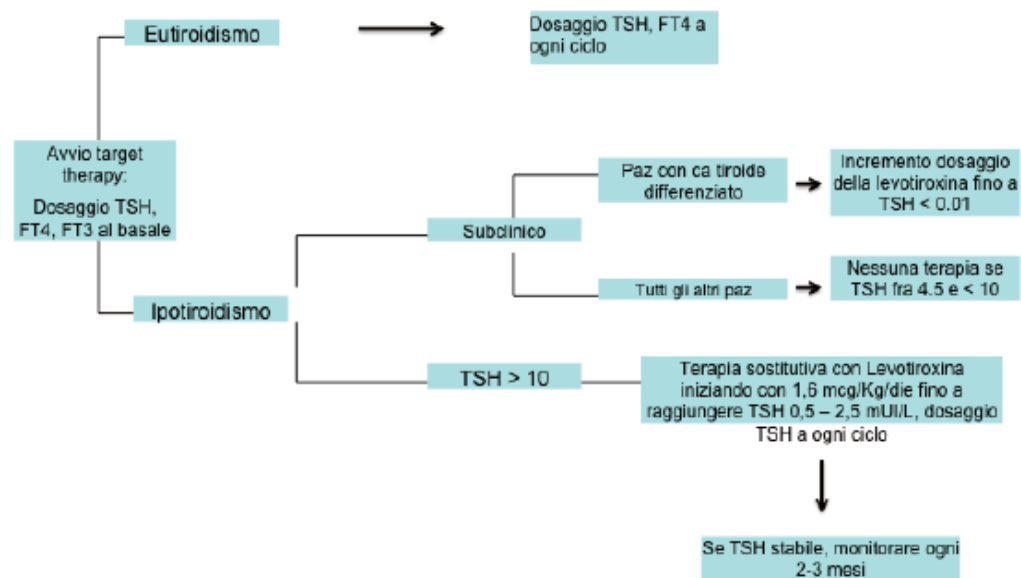
Alterazione dell'equilibrio tra vasocostrizione e vasodilatazione a favore della vasocostrizione, per ridotta produzione di ossido nitrico e produzione di sostanze vasoattive costrittive come l'endotelina.

MANUALE DI CURE DI SUPPORTO IN ONCOLOGIA

COORDINAMENTO: A. FABI

SOCIETÀ EDITRICE UNIVERSO

Gestione dell'ipotiroidismo da target therapies



Prevenzione e trattamento delle complicanze

- Anamnesi ed EO
- ECG ed ecocardiogramma

- ACE inibitori e sartanici, calcio antagonisti diidropiridinici, beta bloccanti in caso di ipertensione arteriosa; se IA resistente, ridurre la dose o sospendere il VEGFR.

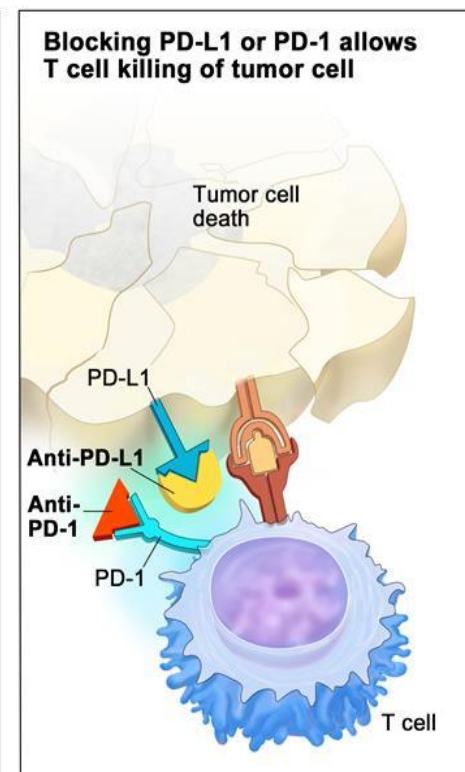
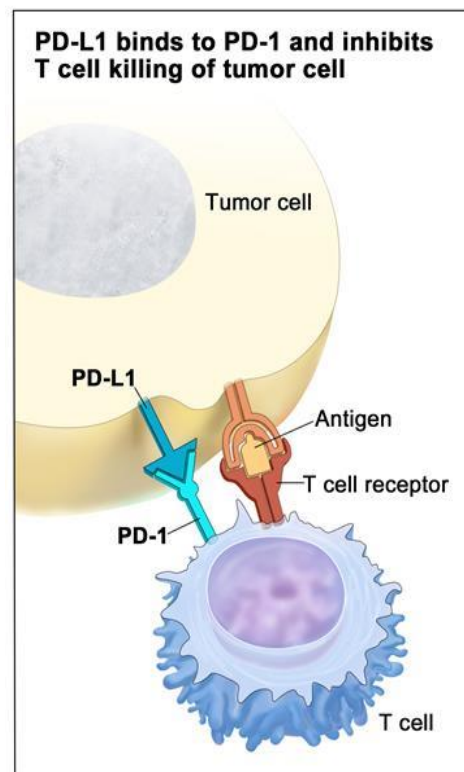
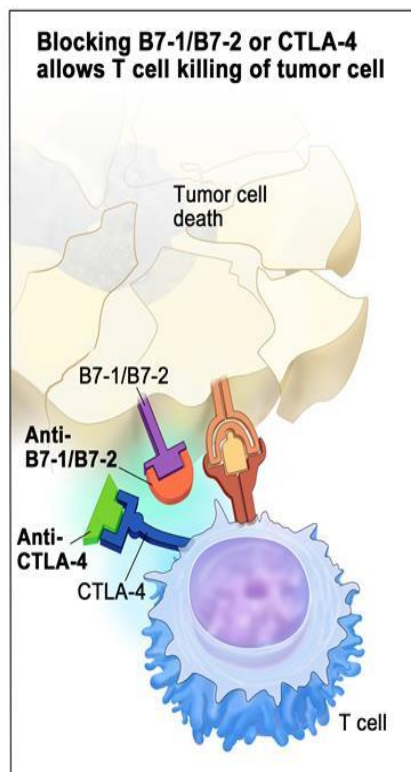
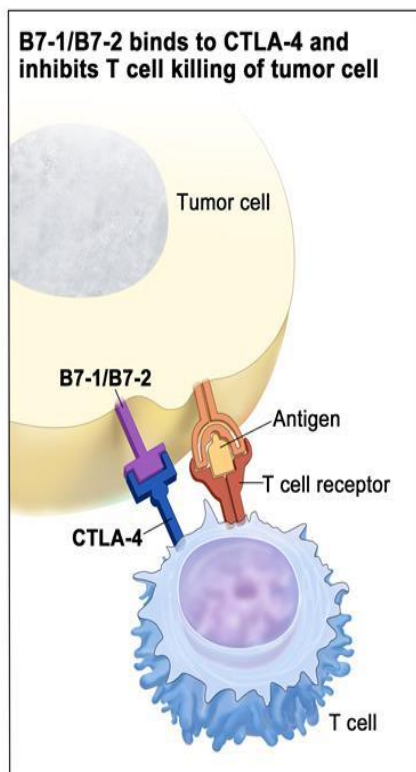
- Se riduzione del FE del 15% rispetto al basale con FE > 50%, proseguire con il trattamento

- Se FE< 40% o pazienti sintomatici interrompere il trattamento e intraprendere ACE inibitori o sartanici e beta bloccanti.

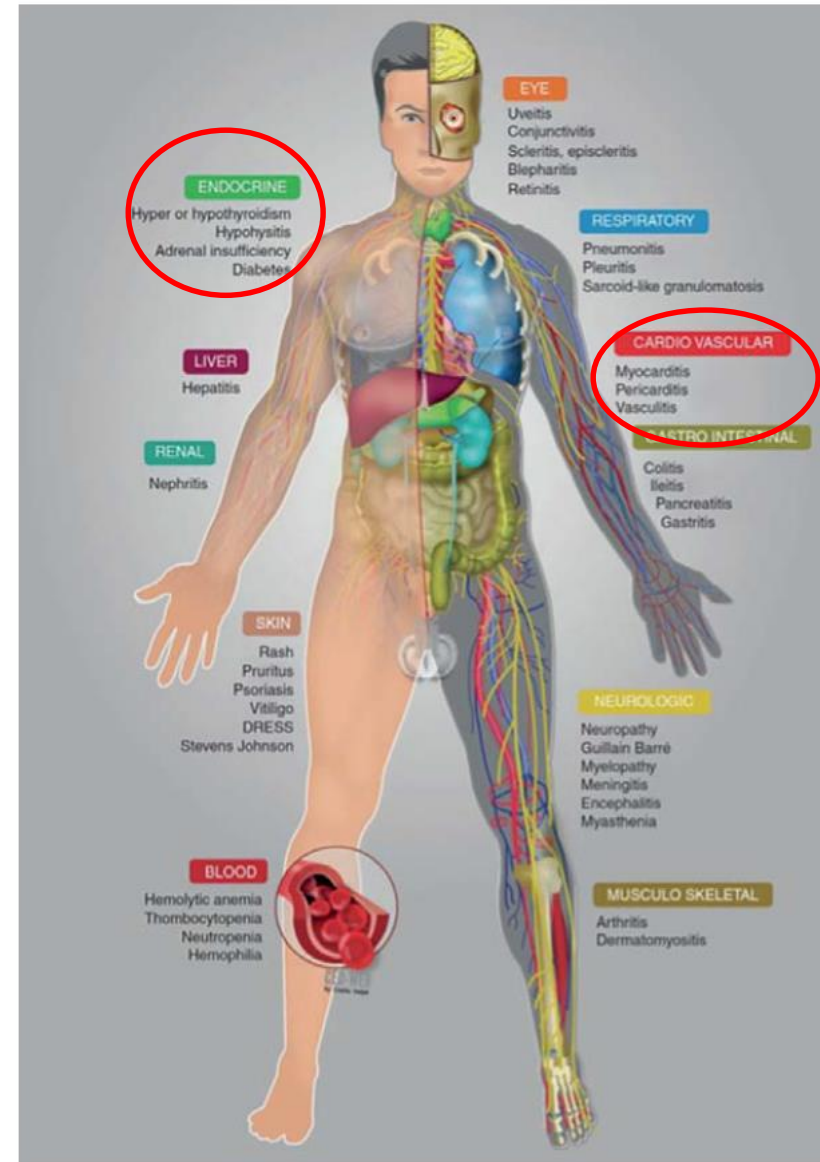
Inibitori dei checkpoint immunitari

Anti- CTLA4 (ipilimumab)

Anti-PD1/Anti-PDL1 (nivolumab,
pembrolizumab/ atezolizumab, avelumab,
durvalumab)

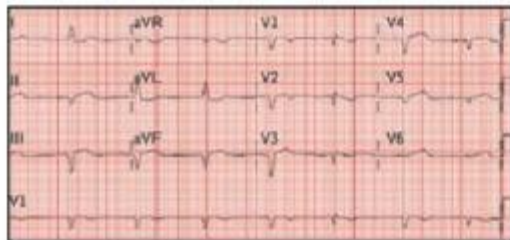


Farmaco	Classe	Indicazione
Ipilimumab (Yervoy®)	Anticorpo IgG1 anti-CTLA-4 interamente umano	in monoterapia per il trattamento del melanoma avanzato
Nivolumab (Opdivo®)	Anticorpo IgG4 anti-PD1 interamente umano	in monoterapia per il trattamento del melanoma avanzato, in monoterapia per il trattamento del carcinoma non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico dopo precedente chemioterapia; in monoterapia per il trattamento del carcinoma a cellule renali avanzato dopo precedente terapia in monoterapia per il trattamento del carcinoma squamoso della testa e del collo negli adulti in progressione durante o dopo terapia a base di platino in monoterapia per linfoma di Hodgkin classico recidivante o refrattario dopo trapianto autologo e brentuximab vedotin
Pembrolizumab (Keytruda®)	Anticorpo IgG4 anti-PD1 umanizzato	in monoterapia per il trattamento del melanoma avanzato; in monoterapia per il trattamento del carcinoma non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico PD-L1 positivo (>1%) dopo precedente chemioterapia; in monoterapia per il trattamento di prima linea del carcinoma non a piccole cellule metastatico con PD-L1 >50% in assenza di mutazione di EGFR e alterazione di ALK.
Atezolizumab (Tecentriq®)	Anticorpo IgG1 anti-PD-L1 umanizzato	in monoterapia per il trattamento del carcinoma non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico dopo precedente chemioterapia
Avelumab (Bavencio®)	Anticorpo IgG1 anti PD-L1 interamente umano	in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule di Merkel (Merkel Cell Carcinoma, MCC) metastatico.



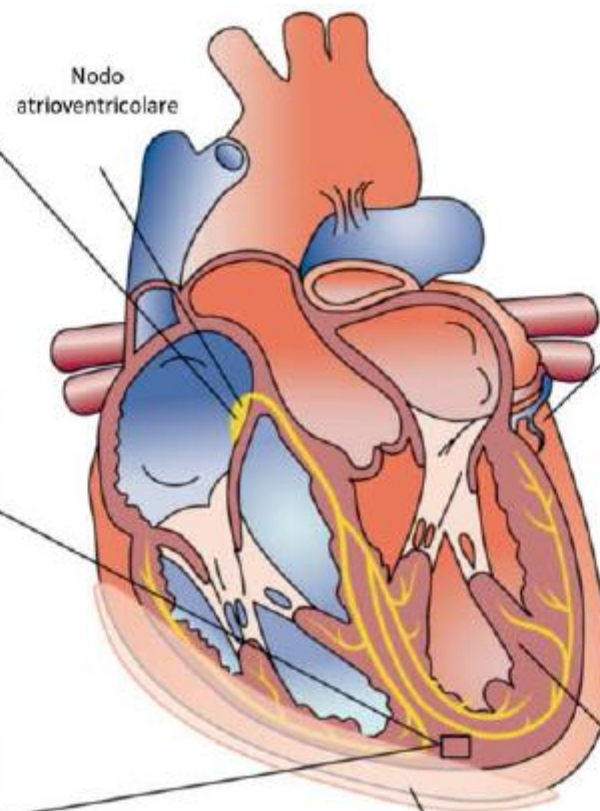
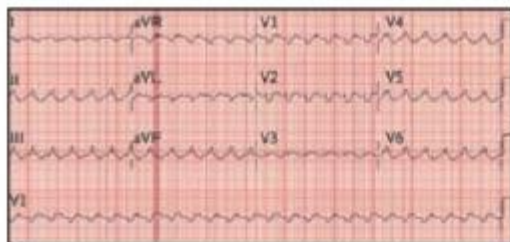
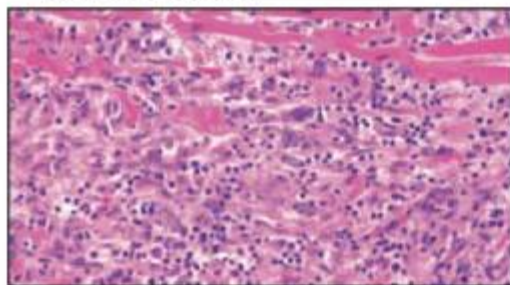
Disturbi di conduzione

- Blocco atrioventricolare



Miocardite

- Scompenso cardiaco
- Aritmie ventricolari



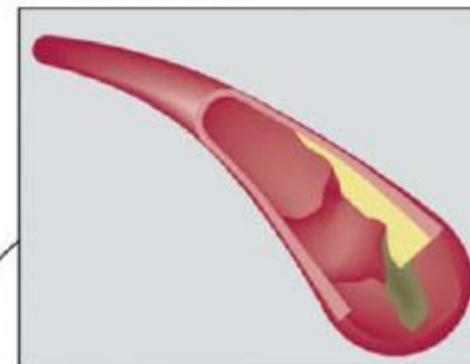
Nodo
atrioventricolare

Pericardite

- Versamento
- Tamponamento

Malattia coronarica

- Rottura della placca
- IMA
- Vasculite coronarica



Disfunzione ventricolare sinistra non- infiammatoria

- Scompenso cardiaco
- Sindrome di Takotsubo



FIGURA 7. Manifestazioni cliniche della cardi tossicità da ICI

La cardi tossicità da ICI può avere differenti manifestazioni cliniche [modificata da 19]

Fattori correlati al trattamento:

Doppia immunoterapia (ad es. anti-CTLA4 + anti-PD1/PDL1)

Combinazione di immunoterapia e altri agenti antitumorali cardiotossici (es. anti-VEGF, inibitori multichinasici)

Tossicità concomitanti:

Miosite

Pre-esistente patologia cardiovascolare con danno miocardico:

IMA

Scompenso cardiaco

Miocardite

Precedente terapia con antracicline

Disfunzione ventricolare sinistra indotta da precedente terapia con agenti antitumorali cardiotossici

Pre-esistente patologia autoimmune

LES

Artrite reumatoide

Sarcoidosi

Sindrome di Dressler

Fattori correlati al tumore

Antigeni cardiaci espressi dal tumore

Cellule T attivate nei confronti del muscolo cardiaco

Fattori genetici

Non noti

TABELLA 2. Fattori di rischio potenziali per miocardite da ICI

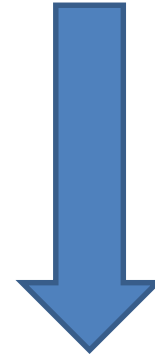
Diagnosi:

- ECG
- Troponina
- Rx torace, ecocardio
- RMN cardiaca, coronarografia

Trattamento:

- Prednisone 1-2 mg/kg/die in caso di sospetta cardiotossicità

Sintomatologia severa
Pazienti non responsivi alla
terapia standard in 3-5 gg



- Metilprednisolone 1 g/die
- Immunosoppressori come infliximab, micofenolato

Disordini del surrene

Sintomi

Ipotensione ortostatica

Tachicardia

Stanchezza

Anoressia e perdita di peso

Ridotta tolleranza al freddo

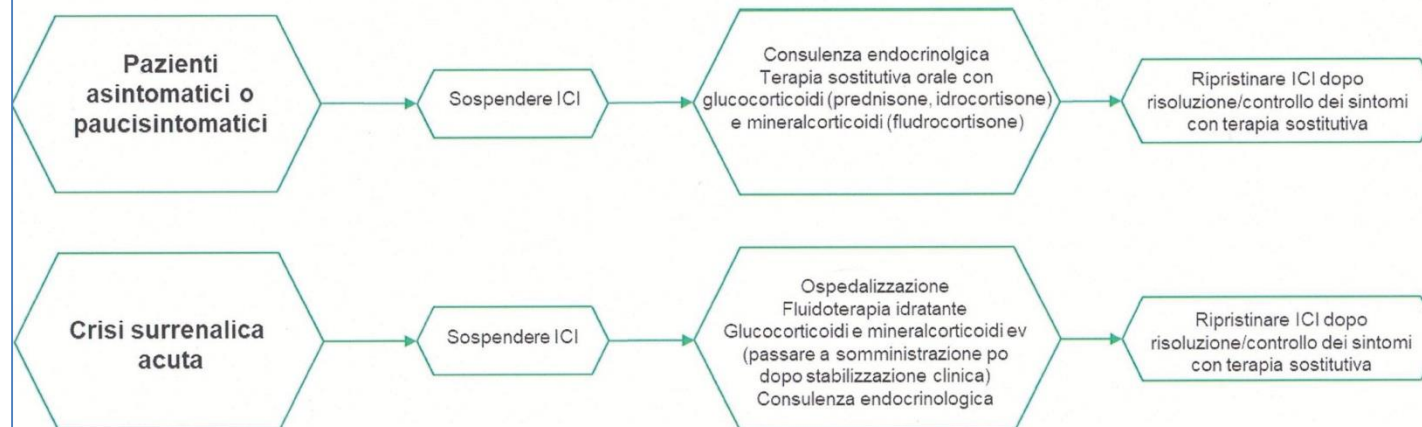
Crampi

GESTIONE DELLA TOSSICITÀ DA IMMUNOTERAPIA

LINEE GUIDA
2019



Figura 4: Insufficienza surrenalica primaria



Disordini della tiroide

Sintomi

Sbalzi d'umore

Tachicardia o bradicardia

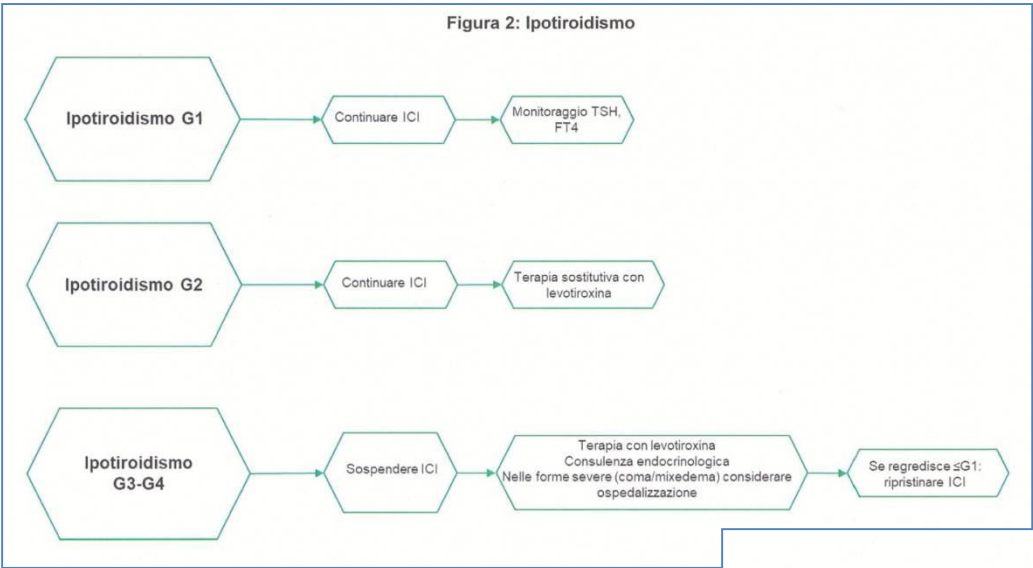
Stanchezza

Aumento o perdita di peso

Ridotta tolleranza al freddo

Crampi

Figura 2: Ipotiroidismo

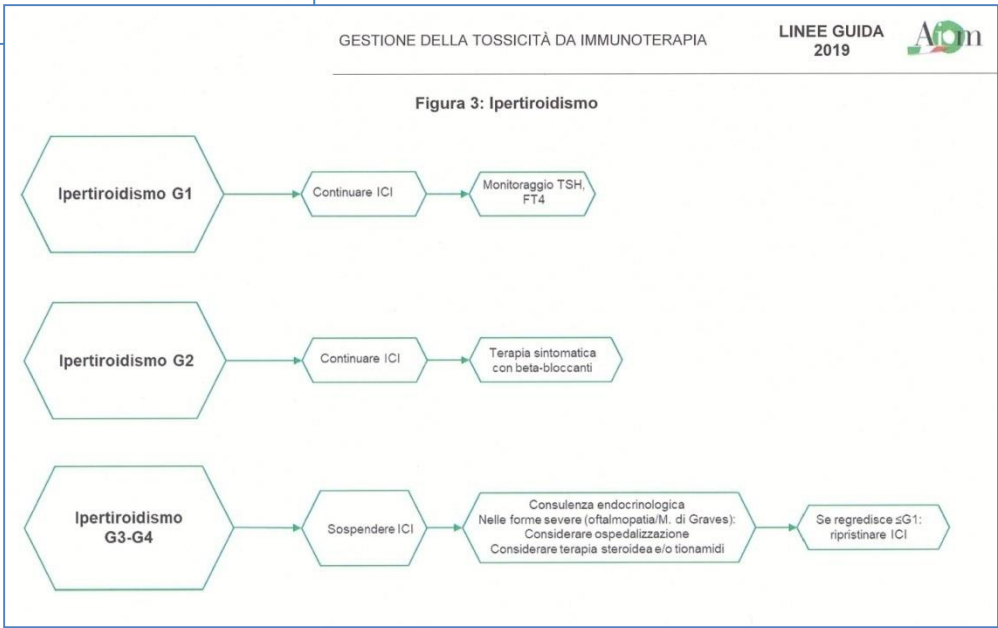


GESTIONE DELLA TOSSICITÀ DA IMMUNOTERAPIA

LINEE GUIDA
2019



Figura 3: Ipertiroidismo



Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy. ESMO Clinical Practice Guidelines¹

G. Curigliano¹, D. Cardinale², T. Suter³, G. Plataniotis⁴, E. de Azambuja⁵, M. T. Sandri⁶, C. Criscitiello¹, A. Goldhirsch¹, C. Cipolla² & F. Roila⁷, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

¹Department of Medicine, Division of Medical Oncology; ²Division of Cardiology, Cardiology Unit, European Institute of Oncology, Milan, Italy; ³Swiss Cardiovascular Center, Inselspital, Bern University Hospital, Bern, Switzerland; ⁴Department of Oncology, Aberdeen Royal Infirmary Foresterhill, Aberdeen, UK; ⁵Institut Jules Bordet and Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium; ⁶Division of Laboratory Medicine, European Institute of Oncology, Milan, Italy; ⁷Department of Medical Oncology, S. Maria Hospital, Terni, Italy

Fattori di rischio:

- Pazienti irradiati in giovane età (LH), ca mammella, polmone, esofago, linfonodi nel ca testicolo
- Dose > 30-35 Gy
- Associazione con CT citotossica, ormonoterapia o trastuzumab
- Presenza di altri fattori di rischio cardiovascolari
- Largo campo di irradiazione



Tossicità cardiovascolari della RT

- Pericardite acuta o cronica



Essudato fibrinosi con evoluzione fibrotica, pericardite costrittiva, versamento pericardico e tamponamento

- Miocardiopatie per fibrosi interstiziale del miocardio
- Valvulopatie per lo più aortica e mitrale nei lungosopravvissenti
- Anomalie ECG
- Coronaropatie per arterite dell'endotelio delle coronarie

Utilizzare nuove tecniche di irradiazione (3D, IMRT)

La diagnosi e il trattamento è analogo alle complicanze cardiovascolari non correlate al trattamento RT.

Blood Pressure and Body Mass Index in Long-Term Survivors of Testicular Cancer

H. Sagstuen, N. Aass, S.D. Fosså, O. Dahl, O. Klepp, E.A. Wist, T. Wilsgaard, and R.M. Bremnes

Possibili cause di Ipertensione arteriosa

Dose di cisplatino > 400 mg/m²

Nefropatia indotta da RT con ↑ attività del sistema RAA

Obesità

Distruzione cellule di Leydig con riduzione della testosteronemia e aumento PA

Table 2. Blood Pressure, Hypertension, BMI, and Serum Testosterone According to Treatment Group

Measure	Surgery (n = 242)	Radiotherapy (n = 547)	Chemotherapy: Cisplatin ≤ 850 mg (n = 402)	Chemotherapy: Cisplatin > 850 mg (n = 98)	Total (N = 1,289)
Blood pressure at diagnosis					
Systolic pressure, mmHg					
Mean	134.3	137.0	134.2	133.6	135.3
SD	16.4	18.6	16.5	18.0	17.5
Diastolic pressure, mmHg					
Mean	82.1	84.3	83.4	81.8	83.4
SD	9.8	11.7	10.4	12.5	11.1
Missing data, No.	8	9	1	0	18
Blood pressure at follow-up					
Systolic pressure, mmHg					
Mean	130.1	135.5	133.7	132.4	133.7
SD	17.6	18.9	20.6	17.4	19.2
Diastolic pressure, mmHg					
Mean	81.7	84.0	83.5	84.2	83.4
SD	11.5	10.7	12.4	12.2	11.5
Missing data, No.	1	4	8	1	14
Antihypertensive treatment at follow-up					
No.	15	67	29	10	121
%	7.0	13.8	8.1	11.8	10.6
Missing data, No.	27	63	45	13	148
Hypertension at follow-up*					
No.	87	276	184	48	595
%	39	54	50	53	50
Missing data, No.	20	38	31	8	97
BMI at diagnosis, kg/m²					
Mean	24.0	24.5	23.7	24.0	24.1
SD	3.1	3.1	3.5	4.0	3.4
Missing data, No.	56	142	22	3	223
BMI at follow-up, kg/m²					
Mean	26.5	26.4	26.5	27.1	26.5
SD	3.5	3.5	4.4	4.6	3.9
Missing data, No.	3	3	4	1	11
Obesity at follow-up†					
No.	30	69	65	24	188
%	13	13	16	25	15
Missing data, No.	3	3	4	1	11
10-year BMI change, kg/m²‡					
Mean	2.25	1.64	2.44	3.22	2.18
SD	2.24	2.16	2.51	3.03	2.44
Missing data, No.	59	143	21	3	226
Serum total testosterone at follow-up, nmol/L					
Mean	16.2	15.1	15.4	14.5	15.4
SD	5.1	5.8	5.8	5.7	5.7
Missing data, No.	0	5	3	0	8

Osteoporosi

IA, tamoxifene +
LHRHa, LHRHa o
antagonisti associati
ad antiandrogeni

MOLTO BASSA	In tutti i pazienti con metastasi ossee che vengano sottoposti ad un trattamento con bisfosfonati o denosumab dovrebbe essere raccomandata una supplementazione di calcio e vitamina D almeno per tutta la durata della terapia per evitare ipocalcemia e ottimizzare gli effetti della terapia	Positiva Forte
MOLTO BASSA	La vitamina D che dovrebbe essere utilizzata è il colecalciferolo per via orale per aspetti farmacocinetici e di safety. Forme attive vanno utilizzate solo in caso di ipoparatiroidismo, o insufficienza renale medio /severa, gravissima insuff.epatica	Positiva forte
MOLTO BASSA	La dose corretta di supplementi è quella che normalizza il valore di 25(OH)D3 (> 30 ng/ml o 75 nmol/L). In caso di carenza/insufficienza è raccomandabile una dose di partenza più elevata e poi una di mantenimento. Mediamente la dose di mantenimento in corso di terapia con inibitori del riassorbimento osseo è tra 1000-4000 UI /die	Positiva forte

PAZIENTE CON CR DELLA MAMMELLA (PRE- E POSTMENOAPAUZA) E
PROSTATA CHE INIZIA TERAPIA ORMONALE ADIUVANTE
TERAPIA CON INIBITORI DEL RIASSORBIMENTO OSSEO
SUPPLEMENTI DI CALCIO E VITAMINA D
PREVENIRE LA PERDITA DI MASSA OSSEA (BMD)

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	I bisfosfonati (in particolare l'ac zoledronico 4 mg/6 mesi) e il denosumab 60 mg/ogni 6 mesi prevengono la perdita di BMD nella donna con tumore della mammella in pre e post-menopausa in terapia ormonale adiuvante e nel maschio con cancro della prostata in blocco androgenico	Positiva Forte

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	Il denosumab 60 mg/ogni 6 mesi previene tutte le fratture da fragilità nella donna con tumore della mammella in postmenopausa in terapia con inibitori della aromatasi e le fratture vertebrali nel maschio con cr della prostata in blocco androgenico	Positiva Forte

Riduzione del rischio di fratture!!

Adverse effects of androgen deprivation therapy in men with prostate cancer: a focus on metabolic and cardiovascular complications

Lauren Collins and Shehzad Basaria

Prostate cancer (PCa) is the most common malignancy in men. Prostate being an androgen responsive tissue, androgen deprivation therapy (ADT) is used in the management of locally advanced (improves survival) and metastatic (improves pain and quality of life) PCa. Over the past two decades, the use of ADT has significantly increased as it is also being used in patients with localized disease and those experiencing biochemical recurrences, though without any evidence of survival advantage. Hypogonadism resulting from ADT is associated with decreased muscle mass and strength, increased fat mass, sexual dysfunction, vasomotor symptoms, decreased quality of life, anemia and bone loss. Insulin resistance, diabetes and cardiovascular disease have recently been added to the list of these complications. As the majority of men with PCa die of conditions other than their primary malignancy, recognition and management of these adverse effects is paramount. Here we review data evaluating metabolic and cardiovascular complications of ADT. *Asian Journal of Andrology* (2012) 14, 222–225; doi:10.1038/aja.2011.109; published online 20 February 2012

Keywords: androgen deprivation therapy; cardiovascular disease; diabetes; hypogonadism; prostate cancer

Table 2. Side effects of androgen deprivation therapy

Sexual	• Erectile dysfunction • Loss of libido • Genital shrinkage
Physical	• Weight gain • Gynaecomastia • Muscle weakness and atrophy
Metabolic	• Osteoporosis • Anaemia • Hot flushes • Hypertension, diabetes, heart disease, lipid abnormalities
Emotional/cognitive	• Depression • Emotional lability
Systemic	• Fatigue • Lack of energy

- Riduzione di massa e forza muscolare in quanto gli androgeni stimolano le cellule mesenchimali pluripotenti.
- Iperinsulina e aumento della resistenza all'insulina.
- Bassi livelli di testosterone sono associati a mortalità CV.

ORIGINAL ARTICLE

Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy

Charles J. Ryan, M.D., Matthew R. Smith, M.D., Ph.D.,
Johann S. de Bono, M.B., Ch.B., Ph.D., Arturo Molina, M.D.,
Christopher J. Logothetis, M.D., Paul de Souza, M.B., Ph.D.,
Karim Fizazi, M.D., Ph.D., Paul Mainwaring, M.D., Josep M. Piulats, M.D., Ph.D.,
Siobhan Ng, M.D., Joan Carles, M.D., Peter F.A. Mulders, M.D., Ph.D.,
Ethan Basch, M.D., Eric J. Small, M.D., Fred Saad, M.D., Dirk Schrijvers, M.D., Ph.D.,
Hendrik Van Poppel, M.D., Ph.D., Som D. Mukherjee, M.D., Henrik Suttman, M.D.,
Winald R. Gerritsen, M.D., Ph.D., Thomas W. Flaig, M.D., Daniel J. George, M.D.,
Evan Y. Yu, M.D., Eleni Efsthathiou, M.D., Ph.D., Allan Pantuck, M.D.,
Eric Winquist, M.D., Celestia S. Higano, M.D., Mary-Ellen Taplin, M.D.,
Youn Park, Ph.D., Thian Kheoh, Ph.D., Thomas Griffin, M.D., Howard I. Scher, M.D.,
and Dana E. Rathkopf, M.D., for the COU-AA-302 Investigators*



COU-AA-302: Long-term Safety Results Median Follow-up = 27.1 Months

- The incidence of grade 3/4 AEs was low despite longer exposure with abiraterone
- Cumulative incidence of selected AEs (all grades) was similar across both treatment groups
 - Cardiac functions
 - Fatigue
 - Hyperglycemia
 - Hypertension
 - Infection
 - Osteoporosis
 - Weight gain
- No new safety signals were observed with ≥ 24 months' exposure with abiraterone plus prednisone

Rathkopf et al. J Clin Oncol 2013;31(suppl):abstract 5009

The Prostate

Metabolic Syndrome in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Treated With Abiraterone

Vincenza Conteduca,^{1*} Orazio Caffo,² Lisa Derosa,³ Antonello Veccia,² Elisabetta Petracci,⁴
Vincenzo Emanuele Chiuri,⁵ Matteo Santoni,⁶ Daniele Santini,⁷ Lucia Fratino,⁸
Francesca Maines,² Sara Testoni,⁴ and Ugo De Giorgi¹



La MS non ha avuto
impatto significativo sulla
OS dei pz, inoltre l'utilizzo
del prednisone e dell'LHRH
rappresentano importanti
fattori confondenti.

Conclusioni

- L'aumento del numero dei pazienti lungosopravvivenenti ci porta a dover fronteggiare numerose tossicità tardive, legate ai trattamenti chemioterapici, target, immunologici, ormonali.
- Le tossicità maggiormente evidenziate dopo almeno 1 anno comprendono soprattutto scompenso cardiaco e ipertensione arteriosa.
- E' necessario che il paziente venga inquadrato fin dall'inizio dal punto di vista cardiologico, per la valutazione dei fattori di rischio.
- Non ci sono indicazioni certe relative alla prevenzione primaria, per la secondaria invece utilizziamo le LG relative alle varie patologie.
- Nell'ambito delle tossicità sia cardiologiche che metaboliche, fondamentale è il lavoro in team con il cardiologo e con l'endocrinologo.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE