

Terapie biologiche più cardiotossiche delle antracicline?

Occorre favorire una collaborazione sempre più stretta tra cardiologo e oncologo al fine di gestire in modo ottimale tutti i problemi legati agli effetti cardiotossici delle terapie biologiche, molto frequenti e in genere reversibili, ma la cui prognosi a distanza è ancora ignota.

Il problema della cardiotossicità legata alla somministrazione di farmaci antitumorali sta assumendo un'importanza crescente poiché, negli anni, l'incidenza di neoplasie nei Paesi industrializzati è andata via via aumentando e, quindi, anche in Italia, si è ampliato il numero di persone che devono essere sottoposte a trattamenti potenzialmente cardiotossici. Va inoltre rilevato che se da un lato l'introduzione della *target therapy* ha rivoluzionato l'approccio al paziente oncologico, con risultati talora eclatanti in termini di guarigione e sopravvivenza, tale successo viene però pagato con una serie di effetti collaterali, tra i quali quelli cardiovascolari possono essere i più pericolosi per la vita del paziente. Alcuni di questi farmaci, infatti, possono provocare insufficienza cardiaca, disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica, ipertensione arteriosa, trombosi e aritmie in percentuali più elevate di quelle osservabili con le antracicline e altri chemioterapici classici (*tabella 1*).

Annotazioni epidemiologiche: la situazione italiana

Dalle rilevazioni delle Associazioni italiane di Oncologia Medica e Registri Tumori (AIOM-AIRTUM)¹ 2012, si sti-



Nicola Maurea

**Nicola Maurea,
Carmela Coppola,
Clemente Cipresso,
Giovanna Piscopo**

S.C. Cardiologia, Fondazione Pascale, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori Napoli

“

Il giusto fondato sulla natura è l'espressione dell'utilità che consiste nel non recare né ricevere reciprocamente danno

”

Epicuro, *filosofo greco* (341 aC-271 aC)

TABELLA 1 Farmaci antitumorali: effetti collaterali cardiovascolari

Agenti chemioterapici			
Farmaco	Dose tossica	Cardiotossicità	Incidenza
Antracicline • Doxorubicina • Epirubicina	>450 mg/m ² >720 mg/m ²	Scompenso cardiaco, disfunzione sistolica VS, cardiomiopatia, aritmie	2-12% 4-15%
Paclitaxel	DC	Bradycardia, scompenso cardiaco	-
Ciclofosfamida	>100-120 mg/kg	Scompenso cardiaco, miopericardite emorragica	-
5-Fluorouracile Capecitabina	DC	Angina/infarto del miocardio	2-3%
Cisplatino	DC	Ischemia miocardica acuta	5%
Nuovi farmaci biologici			
Trastuzumab	DC	Scompenso cardiaco, disfunzione sistolica VS	3-26%
Lapatinib	DC	Scompenso cardiaco, disfunzione sistolica VS	2-4%
Imatinib	DC	Disfunzione sistolica VS	<1%
Bevacizumab	DC	Iperensione, trombosi, disfunzione sistolica VS	5-20%
Sunitinib	DC	Iperensione, trombosi, scompenso cardiaco, disfunzione sistolica VS	10-30%
Sorafenib	DC	Iperensione, trombosi, disfunzione sistolica VS	3-17%

DC= dose convenzionale; VS= ventricolare sinistra.
Suter TM, 44th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO 2008)

ma che nel nostro Paese 2.250.000 persone, ossia il 4% della popolazione, viva con una precedente diagnosi di tumore e che il 73% abbia più di 60 anni; inoltre, 1.285.680 persone, ossia il 2,2% della popolazione, rientra nel novero dei "lungo-sopravvissuti", cioè soggetti che hanno avuto una diagnosi di tumore da oltre 5 anni. Relativamente al carcinoma della mammella, che è la patologia tumorale in assoluto più frequente, il numero di donne italiane affette nel 2012 è pari a 522.235. Poiché negli ultimi anni la sopravvivenza a questa neoplasia è molto aumentata, fino ad arrivare all'87% a 5 anni, per le pazienti colpite in giovane età e sopravvissute la possibilità di sviluppare problemi cardiovascolari nel corso della vita può essere più elevata di quella di incorrere in una recidiva neoplastica². I riscontri epidemiologici sottolineano in modo ancora più incisivo l'importanza, per il cardiologo clinico, di conoscere in modo approfondito i potenziali effetti cardiotossici dei farmaci antitumorali e i fattori di rischio che ne possono aumentare l'incidenza, in modo da

coglierne precocemente i segni di tossicità e iniziare trattamenti adeguati. Risulta inoltre fondamentale seguire nel tempo i pazienti oncologici sopravvissuti poiché, con l'aumentare dell'età, ai rischi cardiotossici diretti, legati all'esposizione agli antitumorali, si possono sommare i classici fattori di rischio cardiovascolare.

Le antracicline

Le antracicline sono antitumorali appartenenti alla categoria degli antibiotici citotossici che rientrano a pieno titolo tra i chemioterapici più "vecchi" e conosciuti. I principi attivi maggiormente utilizzati sono la doxorubicina e l'epirubicina. Questi farmaci possono provocare una cardiotossicità acuta, precoce o tardiva dovuta allo stress ossidativo che, attraverso l'*overload* di calcio e l'attivazione delle proteasi e delle caspasi, può provocare disorganizzazione miofibrillare, apoptosi miocitaria e necrosi.

Cardiotossicità acuta...

Si sviluppa durante o entro poche ore dal termine dell'infusione di antracicline e coinvolge meno dell'1% dei pazienti sottoposti a questo tipo di trattamento. Si manifesta con tachicardia, ipotensione, alterazioni elettrocardiografiche, aritmie ed è di solito reversibile in pochi giorni. Raramente la cardiotossicità si esprime con uno scompenso cardiaco acuto o con una sindrome pericarditica-miocarditica acuta.

... precoce...

Si verifica entro un anno dall'ultima somministrazione di antracicline, con un picco a 3 mesi e si manifesta con una disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica o con uno scompenso cardiaco acuto.

... e tardiva

Può rivelarsi da un anno fino a vari decenni dopo l'ultimo trattamento, con una disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica oppure con uno scompenso cardiaco. L'insufficienza cardiaca si osserva nel 4-5% dei casi trattati con doxorubicina a una dose cumulativa di 500-550 mg/m² e arriva a interessare fino al 36% dei pazienti con una dose cumulativa di 600 mg/m² di doxorubicina o di 900 mg/m² di epirubicina. Tuttavia, poiché gli oncologi ormai utilizzano schemi terapeutici che limitano la dose cumulativa, la cardiotossicità risulta diminuita: con la moderna terapia adiuvante, in cui la doxorubicina è utilizzata alla dose di 240-360 mg/m² (il termine adiuvante si riferisce al trattamento somministrato, dopo l'intervento di asportazione radicale del tumore, al fine di ridurre il rischio di recidiva), l'incidenza di scompenso cardiaco si attesta intorno all'1,6%. Ciononostante, poiché l'analisi microscopica rivela che il danno miocardico è già presente a dosi molto basse, come 180 mg/m², non si esclude che anche utilizzando queste ultime si possa manifestare una disfunzione ventricolare sinistra e/o uno scompenso cardiaco perfino dopo decenni³. Anche una singola dose di doxorubicina si fissa nei cardiomiociti e li rimane per tutta la vita. È significativo considerare che, secondo quanto emerso da uno studio di Franco et al⁴, nei pazienti pediatrici sopravvissuti a una neoplasia trattata con una dose di antracicline superiore a 250 mg/m², l'incidenza di insufficienza cardiaca aumenta progressivamente fino a 30 anni dalla diagnosi.

In aggiunta, nelle donne sopra i 65 anni è stata riscontrata una maggiore incidenza di scompenso cardiaco⁵ a distanza di 10 anni dalla somministrazione di un regime chemioterapico che comprendeva antracicline, incidenza che risulta più elevata rispetto a quella documentabile nelle pazienti trattate con antitumorali non antraciclinici e nelle donne che, pur essendo affette da carcinoma della mammella, non sono state sottoposte a chemioterapia adiuvante.

Come arginare la cardiotossicità da antracicline?

Oltre alla riduzione della dose, esistono altre strategie, come, per esempio, il controllo dei fattori di rischio legati al paziente e al trattamento (*tabella 2*).

Un'altra modalità è quella di utilizzare antracicline liposomiali in grado di passare agevolmente attraverso i capillari fenestrati dei tessuti tumorali, ma molto meno di attraversare quelli che irrorano i tessuti sani. In questo modo, a parità di dose ed efficacia, si ottiene una cardiotossicità più bassa.

Considerato l'impatto della terapia con antracicline sul cuore, è indispensabile effettuare, prima di iniziare il trattamento, una valutazione cardiologica di base clinico-strumentale che comprenda una stima accurata di eventuali fattori di rischio e della frazione di eiezione (FE) (*tabella 3*).

Le valutazioni devono essere ripetute nel tempo e a intervalli ravvicinati in presenza di più fattori di rischio o di una riduzione della FE o in previsione di un aumento della dose cumulativa del farmaco.

In generale, la decisione di interrompere il trattamento antraciclinico dipende dai valori della FE al basale.

- *FE di base nella norma*: le antracicline si sospendono se la riduzione della FE è $\geq 10\%$ arrivando a valori $< 50\%$.
- *FE di base alterata (30-50%)*: le antracicline si sospendono in assoluto in presenza di una riduzione della FE $\geq 10\%$ o di una FE $< 30\%$;
- *FE di base $< 30\%$* : il trattamento con antracicline non può essere iniziato.

Per quanto riguarda il ruolo delle troponine (Tn) cardiache come marker precoce di cardiotossicità e del timing del dosaggio, alcuni studi^{6,7} hanno dimostrato l'utilità del dosaggio della TnI in pazienti ospedalizzati in regime di ricovero ordinario e sottoposti a chemio-

TABELLA 2 Cardiotoxicità da antracicline: fattori di rischio

Fattori di rischio	Descrizione
Dose cumulativa di antracicline	Una dose cumulativa ≥ 500 mg/m ² è associata a rischio più alto di cardiotoxicità
Velocità di somministrazione	La somministrazione prolungata sembra diminuire la tossicità
Tipo di antraciclina	Le antracicline liposomiali sembrano ridurre la cardiotoxicità
Radioterapia	Dose cumulativa >30 Gy
Altre terapie	Trastuzumab e altri farmaci biologici (<i>target therapy</i>) possono incrementare la cardiotoxicità da antracicline
Fattori di rischio cardiovascolari	Iipertensione, diabete, cardiomiopatia, malattia valvolare, precedente trattamento cardiotossico con antracicline
Comorbilità	Disfunzione renale, malattia polmonare, malattie endocrine, sepsi
Età	Sia l'età molto giovane che quella avanzata sono associate ad aumentato rischio
Sesso	Le donne sono a maggiore rischio degli uomini

Dati forniti dall'Autore

TABELLA 3 Monitoraggio della frazione di eiezione in pazienti trattati con doxorubicina

Dose cumulativa o tempo trascorso dalla terapia	Pazienti senza fattori di rischio o indicatori clinici di disfunzione cardiaca	Pazienti con fattori di rischio o indicatori clinici di disfunzione cardiaca
<300 mg/m ²	Eco non necessario	Eco se insorgono problemi cardiaci
300-450 mg/m ²	Eco ogni 1-2 cicli o se insorgono problemi cardiaci	Eco ogni ciclo o se insorgono problemi cardiaci; il rischio cardiaco può essere aumentato
>450 mg/m ² *	Utilizzare solo con cautela. Eco ogni 1-2 cicli o se insorgono problemi cardiaci. Eco ogni ciclo; il rischio cardiaco può essere aumentato*	Utilizzare solo con cautela. Eco ogni 1-2 cicli o se insorgono problemi cardiaci. Eco ogni ciclo; il rischio cardiaco può essere aumentato*
1-3 mesi dalla fine della terapia con doxorubicina	Eco (eseguire prima se insorgono problemi cardiaci)	Eco (eseguire prima se insorgono problemi cardiaci)
3 mesi-5 anni dalla fine della terapia con doxorubicina	Eco annuale (eseguire prima se insorgono problemi cardiaci)	Eco annuale (eseguire prima se insorgono problemi cardiaci)
>5 anni dalla fine della terapia con doxorubicina	Eco ogni 2 anni (eseguire più spesso se insorgono problemi cardiaci)	Eco annuale (eseguire più spesso se insorgono problemi cardiaci)

*La doxorubicina a una dose cumulativa $>400-450$ mg/m² è associata a cardiotoxicità in più del 5% dei pazienti trattati. In soggetti con fattori di rischio già noti per essere associati a un'aumentata cardiotoxicità da antracicline, questa soglia è più bassa e deve essere considerata di 300 mg/m². Nei casi in cui è indispensabile utilizzare un dosaggio cumulativo di doxorubicina superiore a questi livelli per il controllo del tumore, è richiesto un monitoraggio più stretto.

Eco= ecocardiogramma.

Ewer MS, Benjamin RS. Doxorubicin Cardiotoxicity: Clinical Aspects, Recognition, Monitoring, Treatment, and Prevention. In: Ewer MS, Yeh E. *Cancer and the Heart*. Hamilton, BC Decker, 2006, pp 9-32

terapia ad alte dosi in cui è stato possibile eseguire valutazioni a 12/24/36/72 ore dall'inizio delle somministrazioni. Va comunque sottolineato che questi risultati non sono generalizzabili in quanto le chemioterapie ad alte dosi sono appannaggio quasi esclusivo dei Dipar-

timenti di oncematologia. Inoltre, solo una minoranza dei pazienti viene sottoposta alla somministrazione di antitumorali in regime di ricovero ordinario poiché, perlopiù, si ricorre al *day hospital*, una situazione che, considerati gli effetti collaterali post-chemioterapia, ren-

de disagevole e, di fatto, improponibile l'esecuzione di prelievi ripetuti per il dosaggio della TnI. Non a caso, in letteratura non vi è consenso circa l'utilità di questo marker nei pazienti in trattamento con antitumorali a dosaggi "normali".

I farmaci biologici (agenti a bersaglio molecolare)

La gestione pratica della cardiotoxicità da farmaci biologici riguarda principalmente gli inibitori del recettore ErbB2 e gli inibitori dell'angiogenesi.

Inibitori di ErbB2

- *Trastuzumab*: capostipite di questa classe terapeutica, è un anticorpo monoclonale in grado di inibire il recettore ErbB2, iperespresso nel 25% dei casi di carcinoma mammario. Fin dal 2005, è stato dimostrato che questo farmaco, usato in monoterapia o in combinazione con la chemioterapia, riduce il rischio di recidiva e di morte del 50% e del 33%, rispettivamente⁸. Per contro, purtroppo, la cardiotoxicità, legata al blocco di ErbB2 nei cardiomiociti, rappresenta un effetto collaterale importante e responsabile di scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare sinistra asintomatica.

- *Lapatinib*: è un inibitore tirosin-chinasico di ErbB2; studi clinici condotti con questo principio attivo hanno dimostrato che la *safety* cardiaca della terapia anti-ErbB2 è agente-specifica; lapatinib, infatti, determina una minore cardiotoxicità rispetto al trastuzumab.
- *Pertuzumab*: per questo nuovo anticorpo monoclonale è stata segnalata una riduzione della FE⁹ in percentuali simili a quelle riscontrate con trastuzumab, in accordo con studi condotti su topi¹⁰.

Trastuzumab: la cardiotoxicità in monoterapia...

I meccanismi della cardiotoxicità da trastuzumab non sono completamente noti e comunque differiscono da quelli delle antracicline: in particolare, questo anticorpo monoclonale non sembra causare perdita di miociti. In pazienti con disfunzione cardiaca da trastuzumab, i miociti appaiono istologicamente normali; è possibile visualizzare delle alterazioni solo utilizzando la microscopia elettronica, in accordo con la frequente reversibilità della cardiomiopatia¹¹. Quest'ultima viene definita di tipo 2¹², per differenziarla dalla forma di tipo 1 associata alla somministrazione di doxorubicina in cui le alterazioni sono irreversibili (*figura 1*).

È noto che, a differenza della tossicità da antracicline, la cardiotoxicità da trastuzumab, non è dose-dipendente, è frequentemente reversibile dopo interruzione

della terapia e il farmaco può essere nuovamente somministrato dopo il recupero della FE. È però opportuno precisare che si parla di reversibilità frequente, ma non assoluta, in quanto nel 20% dei casi non si osserva il completo ripristino della funzionalità cardiaca. Diversamente dalla cardiotoxicità di tipo 1, vi è evidenza che la risomministrazione del farmaco può essere effettuata con sufficiente sicurezza.

... e in associazione ad antracicline

Nei cardiomiociti l'eterodimerizzazione di ErbB2 ed ErbB4

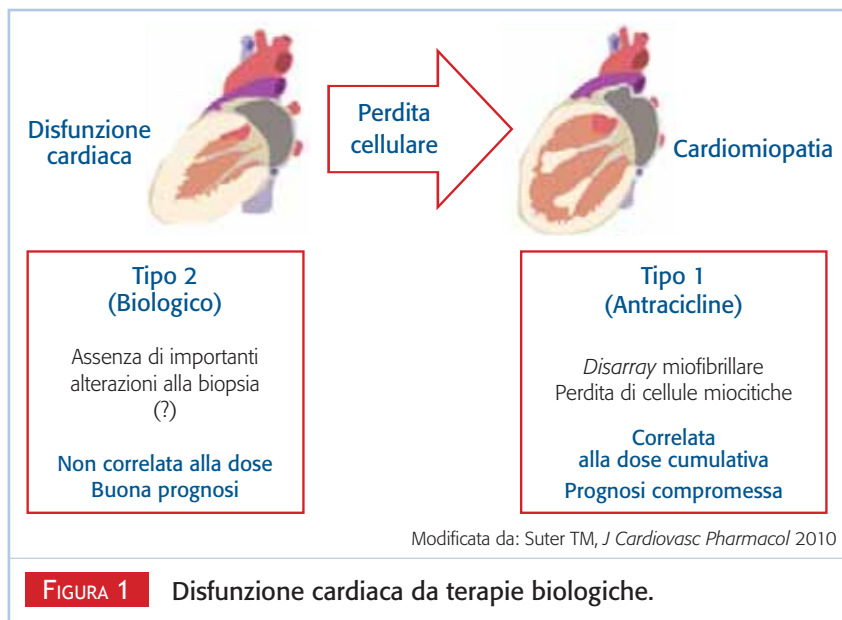


FIGURA 1 Disfunzione cardiaca da terapie biologiche.

rappresenta un potentissimo fattore di protezione. Normalmente esso si trova in una fase "di riposo", ma viene attivato in condizioni di stress, costituendo un'importante via di sopravvivenza cellulare (figura 2). È quindi chiaro che bloccando questo importante *pathway*, lo stress da antracicline è libero di progredire. In pratica, vi è una fase in cui il miocita è particolarmente vulnerabile a causa del danno ossidativo subito dal trattamento con antracicline e quindi può andare incontro ad apoptosi e necrosi. L'*up-regulation* dei recettori ErbB2 favorisce i meccanismi di riparazione cellulare e diminuisce quindi l'apoptosi e la necrosi. Tuttavia, il blocco del recettore, messo in atto da trastuzumab impedirà l'innesco del *pathway* di protezione e consentirà al danno cellulare di progredire (figura 3).

Indicatori di rischio: il ruolo delle troponine...

Il meccanismo d'azione della cardiotoxicità da antracicline e da trastuzumab, spiega perché il dosaggio delle Tn può risultare alterato^{6,7}; nello specifico, è stato dimostrato⁸ un aumento della TnI in alcuni pazienti sottoposti a terapia con trastuzumab dopo un trattamento con antracicline. In realtà, in questi casi, quello che rivela la TnI è il danno da antracicline, slantizzato dal trastuzumab che, come già sottolineato, blocca i meccanismi di riparazione cellulare. Gli autori dello studio hanno inoltre osservato che nei pazienti "naïve", in terapia con il solo trastuzumab, non si rilevava mai un'alterazione di questo marker⁸.

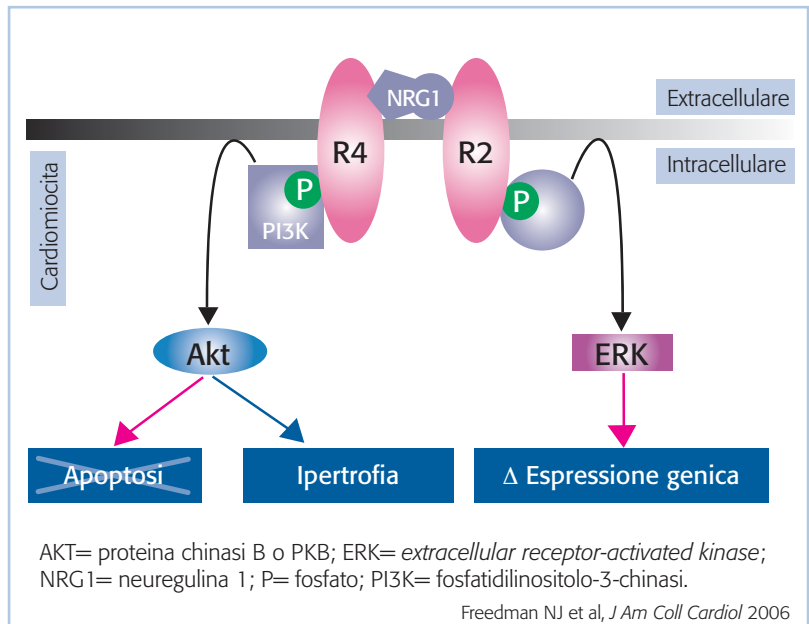


FIGURA 2 Nel cardiomiocita, la neuregulina 1 promuove la dimerizzazione tra erbB2 e erbB4 a cui fa seguito l'attivazione del *signaling* a valle.

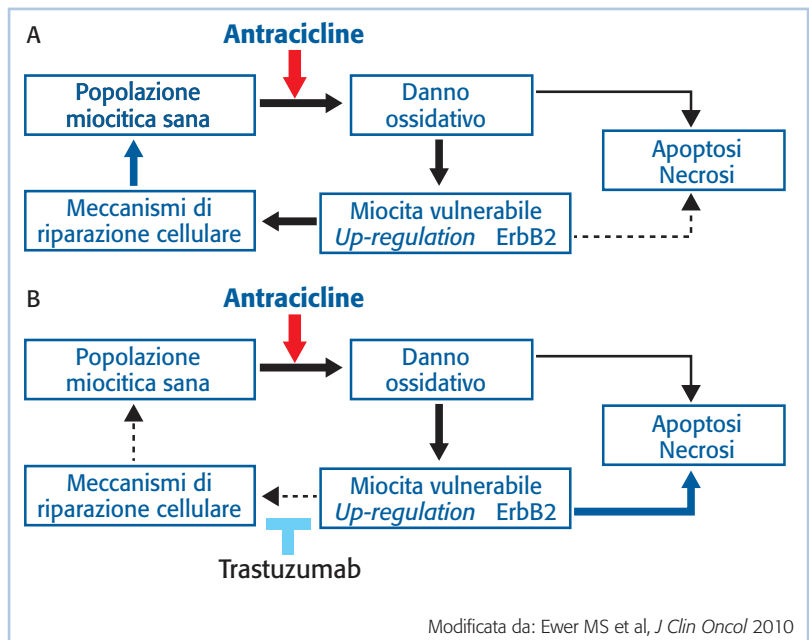


FIGURA 3 Danno miocitico dopo somministrazione di antracicline (A) e di antracicline in associazione a trastuzumab (B).

... e dei parametri ecocardiografici

I tradizionali indici ecocardiografici di valutazione della funzione cardiaca non identificano precocemente il danno cardiaco e potrebbero sottovalutarlo: la misurazione della FE, per esempio, non rappresenta un metodo molto sensibile per identificare precocemente la cardiotossicità poiché si può perdere buona parte del miocardio prima di evidenziare una riduzione di questo parametro. In un lavoro di Fallah-Rad et al¹³, il *tissue velocity imaging* (TVI) e l'analisi dello *strain*, hanno permesso la precoce identificazione della disfunzione cardiaca subclinica, prima dell'ecocardiografia convenzionale, in pazienti che avevano ricevuto trastuzumab in terapia adiuvante nei quali, tra l'altro, non era stata rilevata alcuna alterazione di biomarker plasmatici come il peptide natriuretico di tipo B (BNP), la troponina T (TnT) e la proteina C-reattiva. Anche i risultati di studi condotti dal nostro gruppo di ricerca, su un consolidato modello murino di cardiotossicità, supportano il ruolo dello *strain*, ottenuto con metodica *speckle tracking*, nell'identificazione precoce della cardiotossicità da trastuzumab¹⁴.

I fattori di rischio: dagli studi clinici...

Nel determinismo del danno cardiaco è fondamentale il *timing* di somministrazione del trastuzumab rispetto alla doxorubicina. Di fatto, nei trial in adiuvante è stata riscontrata una percentuale più alta di insufficienza cardiaca in quelli che somministravano il trastuzumab insieme (uso poi abbandonato) o subito dopo le antracicline. L'incidenza di scompenso cardiaco in questi studi è stata inferiore al 4%, mentre in alcuni bracci è stata riscontrata un'incidenza più elevata di disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica che ha sfiorato anche il 34% come nello studio NSABP-B31. Nello studio HERA¹⁵ in cui il trastuzumab è stato somministrato a distanza di 90 giorni dalle antracicline, l'incidenza di scompenso cardiaco è stata inferiore al 2%. Queste evidenze sottolineano la necessità di suggerire all'oncologo, in presenza di una FE leggermente ridotta dopo trattamento con antracicline, di attendere qualche settimana o qualche mese, prima di somministrare il trastuzumab.

... al mondo reale

Il registro retrospettivo sulla cardiotossicità delle terapie con trastuzumab nel mondo reale¹⁶, evidenzia

una frequenza di tossicità più elevata di quella osservata negli studi clinici poiché essa riguarda il 26% delle pazienti, con punte che arrivano addirittura fino al 30% nelle donne con più fattori di rischio cardiovascolare. Nell'ambito dello stesso registro, abbiamo riscontrato^{17,18} che il fatto di assumere ACE-inibitori e β -bloccanti prima della terapia con trastuzumab, comporta un rischio più alto di tossicità, rispetto a quello dei pazienti che assumono solo ACE-inibitori e β -bloccanti e, ovviamente, dei soggetti che non ne assumono affatto. La spiegazione di questo dato potrebbe risiedere nel fatto che l'impiego di questi farmaci costituisce un indicatore indiretto di patologie cardiovascolari, in quanto individua pazienti già a rischio prima del trattamento antineoplastico.

I fattori di rischio per la cardiotossicità da trastuzumab sono costituiti da una pregressa terapia con antracicline o taxani, dalla riduzione della FE di base e da un indice di massa corporea superiore a 25. In ogni caso, prima di iniziare la terapia occorre seguire i suggerimenti elencati nella *tabella 4*.

Per l'identificazione e il monitoraggio della cardiotossicità da trastuzumab il nostro gruppo propone l'approccio gestionale schematizzato nella *tabella 5*^{10,11}.

Nell'ambito del paziente metastatico consigliamo una maggiore aggressività clinica, considerati gli effetti molto favorevoli del farmaco sull'evoluzione delle metastasi e quindi sull'allungamento della sopravvivenza (*tabella 6*). Per quanto riguarda la scelta dei farmaci e la posologia

TABELLA 4 Valutazione di base prima dell'inizio del trattamento con trastuzumab

- Anamnesi
- Esame clinico
- Elettrocardiogramma
- Ecocardiogramma
- Controllo dello stile di vita (peso, evitare il fumo di sigaretta, esercizio fisico regolare)
- Trattare l'ipertensione con ACE-inibitori/sartani e/o β -bloccanti
- Trattare le iperlipidemie secondo le linee guida
- Nei pazienti con riduzione della frazione di eiezione, test non invasivi per escludere la presenza di una coronaropatia

Modificata da: Tocchetti CG, *Eur J Heart Fail* 2012

TABELLA 5

Prevenzione, monitoraggio e gestione degli eventi cardiaci in pazienti sottoposti a terapia con trastuzumab

Tempistica	Profilo del paziente	Strategia di gestione
Prima della terapia	Anamnesi cardiologica negativa, no fattori di rischio cardiovascolare, LVEF normale	Trattare con T e monitorare LVEF ogni 3 mesi.
	Anamnesi cardiologica positiva e/o presenza di fattori di rischio cardiovascolare	Trattare con T e monitorare LVEF ogni 3 mesi. Maggiore attenzione clinica all'eventuale presenza di sintomi. Esame obiettivo ogni ciclo.
	LVEF ridotta	Trattare la bassa FE (ACE-I o sartani, BB) e rivalutare dopo 4 settimane. La decisione se iniziare il T è su base individuale.
Durante la terapia	Prima riduzione della LVEF*	Sospendere il T per 1 mese. Trattare HF e rivalutare: <ul style="list-style-type: none"> • recupero totale della FE: risomministrare T; • se FE permane ridotta: intensificare terapia HF e rivalutare; • se FE rimane bassa: decisione su T su base individuale.
	Seconda riduzione della LVEF	Stop definitivo al T. Se il T è l'unica opzione terapeutica, sospendere, massimizzare la terapia dell'HF e poi, eventualmente, ritrattare.
Dopo la terapia	Nessuna modifica della LVEF e nessun sintomo durante la terapia con T	Non è necessario monitoraggio dopo completamento della terapia con T. Se invece sono state utilizzate le antracicline è necessario monitorare la LVEF a 1 anno, 2 anni e 5 anni.
	LVEF ridotta o presenza sintomi di HF	Continuare la terapia per HF. Monitorare secondo le linee guida per HF. La durata della terapia per HF è variabile; se precedenti antracicline, potrebbe essere necessaria a vita.

*>15% assoluta o >10% e <LLN= 50%.

ACE-I= ACE-inibitori; BB= β-bloccanti; BNP= peptide natriuretico di tipo B; EO= esame obiettivo; FE= frazione di eiezione; HF= scompenso cardiaco; LLN= limite più basso del normale; LVEF= frazione di eiezione ventricolare sinistra; T= trastuzumab; TnT= troponina T.

Tocchetti CG et al, *J Am Coll Cardiol* 2011; Tocchetti CG et al, *Eur J Heart Fail* 2012

da utilizzare in caso di disfunzione ventricolare sinistra, proponiamo quanto indicato nella *tabella 7*.

Inibitori dell'angiogenesi

Interferire con l'angiogenesi è un approccio efficace e largamente diffuso in terapia oncologica; purtroppo, i trattamenti con inibitori dei *vascular endothelial growth factors* (VEGF) possono provocare importanti effetti cardiovascolari sistemici come l'ipertensione, la disfunzione ventricolare sinistra, l'insufficienza cardiaca, la cardiopatia ischemica e l'infarto del miocardio; sono inoltre riportati anche alcuni casi di allungamento del tratto QT^{19,20}.

TABELLA 6

Management durante trattamento con trastuzumab per malattia metastatica

- Consentita maggiore aggressività nel massimizzare i trattamenti per HF e oncologico.
- Paziente asintomatico: continua T fino a riduzione FE >20% fino a <40% o FE <30%; in tal caso sospendere per almeno un ciclo, aumentare la terapia per HF e risomministrare T se FE >44%.
- Paziente sintomatico per HF o con FE <30% stabilmente: stop al T.

Modificata da: Carver JR et al, *Prog Cardiovasc Dis* 2010

TABELLA 7 Cardiotoxicità da trastuzumab: trattamento farmacologico

Famaci	Dose target iniziale (mg)	Dose obiettivo (mg)	Piano di titolazione raccomandato
Ace-inibitori			<ul style="list-style-type: none"> • Incremento della dose a intervalli di 1-2 settimane • Monitoraggio della funzione renale ed elettrolitica ogni 1-2 settimane • Mantenere una pressione arteriosa normale • Raggiungere la dose target entro 4 settimane
Captopril	6,25-12,5 x 3/die	25-50 x 3/die	
Enalapril	1,25-2,5 x 2/die	10 x 2/die	
Lisinopril	2,5-5 x 1/die	20-35 x 1/die	
Ramipril	1,25-2,5 x 2/die	5 x 2/die	
B-bloccanti			
Bisoprololo	1,25 x 1/die	10 x 1/die	
Carvedilolo	3,125 x 2/die	25 x 2/die	

Arnold JM et al, *Can J Cardiol* 2007

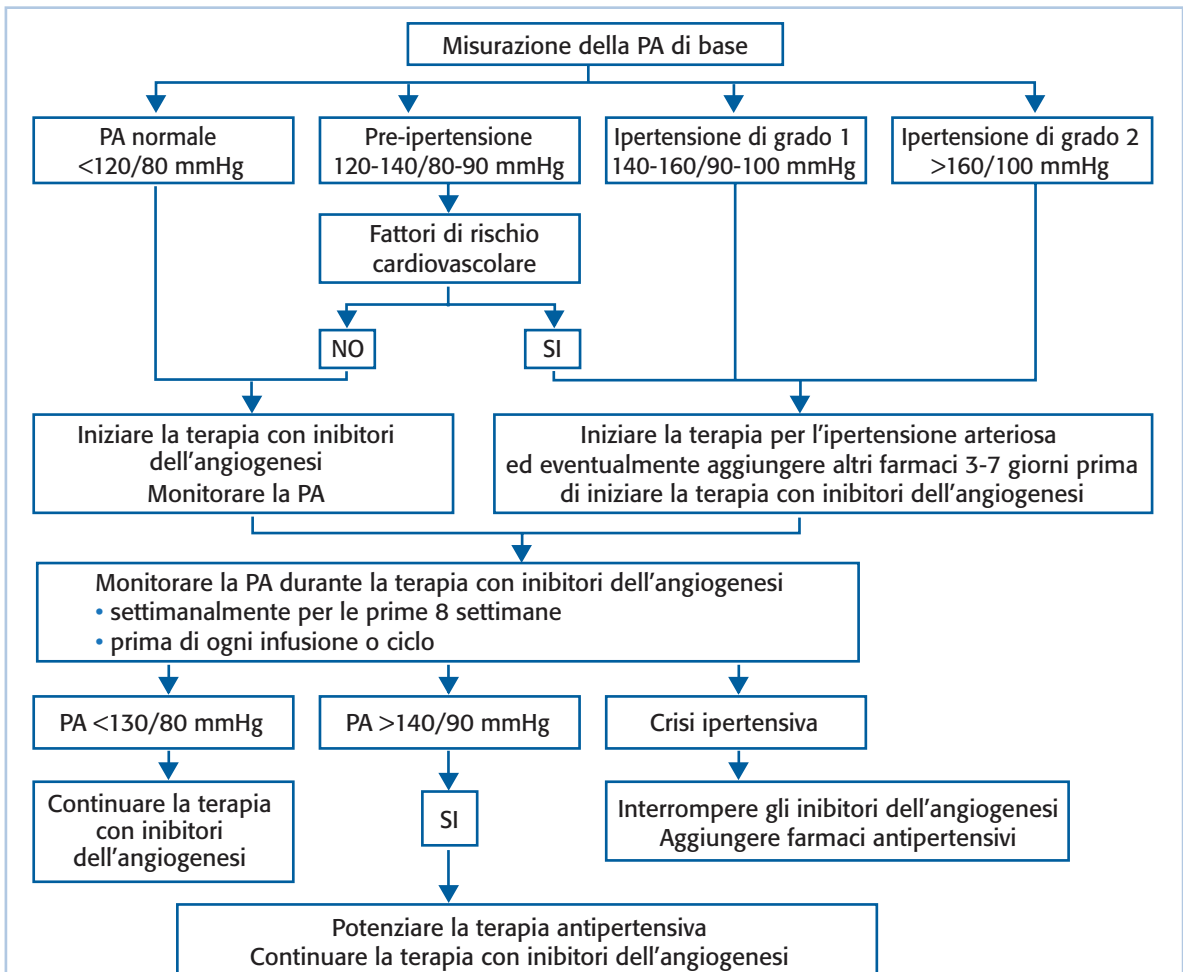
Gli inibitori del *signaling* del VEGF attualmente in commercio in Italia sono il bevacizumab, il sunitinib, il sorafenib, il pazopanib e il vandetanib. Poiché l'uso di questi farmaci è in costante aumento, anche nei pazienti anziani, i loro effetti collaterali sono osservabili con frequenza crescente creando così i presupposti per un'interazione sempre più stretta tra cardiologi e oncologi.

- *Bevacizumab*: è un anticorpo monoclonale che agisce sul VEGF circolante e che risulta indicato nel trattamento del carcinoma metastatico del colon-retto, del polmone, della mammella e del rene. L'effetto cardiotossico più frequente è l'ipertensione arteriosa che mostra un'incidenza variabile dal 4% al 35% dei casi e che risulta di grado 3 nell'11-18% dei casi²¹. Probabilmente, essa riconosce una patogenesi correlata all'inibizione dell'ossido nitrico sintetasi, con conseguente riduzione dell'ossido nitrico endoteliale e quindi vasocostrizione e aumento pressorio. Lo scompenso cardiaco è raro, in quanto riportato solo nell'1,6% dei casi.
- *Sunitinib* e *sorafenib*: sono inibitori multi-target delle tirosino-chinasi che esplicano un'attività antiangiogenica agendo sui recettori intracellulari del VEGF. Con sunitinib, indicato nel carcinoma metastatico del rene e nei GIST (tumori stromali gastrointestinali), viene riportata ipertensione arteriosa sia nei trial clinici (5-24%; di grado 3 nel 2-8% dei casi), sia in un'analisi retrospettiva²¹ (47%; di grado 3 nel 17% dei casi); nella stessa analisi²¹, è stata osser-

vata un'incidenza di scompenso cardiaco di classe NYHA III-IV dell'8%. Sorafenib, utilizzato nel carcinoma metastatico renale e nell'epatocarcinoma, causa ipertensione arteriosa in percentuali simili a quelle del sunitinib, ma con un'incidenza di insufficienza cardiaca sicuramente inferiore.

Inibitori del VEGF: come gestire gli eventi avversi?

In futuro, gli eventi cardiovascolari osservabili nel corso dei trattamenti antiangiogenetici sono probabilmente destinati a diminuire. Tutto questo grazie a una definizione più precisa dell'evento cardiotossico di primo grado che ha coinciso con una pressione arteriosa superiore a 150/100 mmHg fino al marzo del 2009, quando nei trial oncologici (National Cancer Institute) è stato introdotto come criterio di cardiotoxicità la pre-ipertensione (120/80 mmHg-139/89 mmHg). Le evidenze pubblicate in letteratura²² documentano che, nel topo da esperimento, l'apoptosi si verifica solo in coincidenza con l'ipertensione arteriosa: trasferendo questo riscontro nella pratica clinica, è chiaro che riducendo in modo aggressivo la pressione arteriosa è ragionevole attendersi una minore incidenza d'insufficienza cardiaca. Alla luce di queste brevi considerazioni, è stato elaborato un algoritmo gestionale in cui il riscontro di pre-ipertensione associata ad altri fattori di rischio cardiovascolare, richiede l'adozione di una terapia antipertensiva prima di iniziare il trattamento con inibitori dell'angiogenesi (*figura 4*)²³. È necessario, inoltre, trattare aggressivamente i fatto-



PA= pressione arteriosa.

Ederhy S et al, *Crit Rev Oncol Hematol* 2011

FIGURA 4 Management dell'ipertensione indotta da inibitori dell'angiogenesi.

ri di rischio elencati nella *tabella 8*, ed è opportuna un'accurata raccolta anamnestica volta, tra l'altro, a identificare, nelle donne che hanno avuto una gravidanza, la comparsa di sindrome HELLP (H= *hemolysis*; EL= *elevated liver enzymes*; LP= *low platelets*), ossia una particolare forma di preeclampsia che sembra legata alla disregolazione del *signaling* del VEGF e che interessa il 4-12% delle pazienti affette da preeclampsia o eclampsia²⁴.

Oltre all'ipertensione e alla disfunzione sistolica ventricolare sinistra, questi farmaci possono provocare o slatentizzare una cardiopatia ischemica per cui, dopo

un'accurata selezione del paziente, è consigliabile seguire le indicazioni riportate nella *tabella 9*.

Conclusioni

La cardiotoxicità da antracicline, seppure ridotta in fase acuta, può rappresentare un problema molto serio anche dopo decenni dall'ultima somministrazione. Infatti, il rimodellamento ventricolare innescato dal danno miocardico conseguente anche a una singola e bassa dose di antracicline, è un processo progressivo e può passare molto tempo dall'insulto iniziale

allo scompenso cardiaco clinicamente conclamato¹⁴. Inoltre, il cardiologo e l'oncologo si trovano a dover gestire un nuovo e inesplorato campo di tossicità, legato alle terapie biologiche che possono provocare percentuali di effetti collaterali cardiaci, in fase acuta/subacuta, sicuramente più alte di quelle delle vecchie antracicline. Una volta risolta la fase acuta, gli effetti collaterali cardiovascolari sono in buona parte reversibili, ma la prognosi a distanza è completamente sconosciuta, sia perché sono immessi continuamente in commercio nuovi farmaci, sia perché questi principi attivi sono utilizzati da poco tempo e gli stessi

follow-up dei trial clinici sono ancora troppo brevi. In definitiva si rende sempre più necessaria una gestione integrata e collaborativa tra il cardiologo e l'oncologo che deve includere:

- la gestione precoce ed aggressiva dei fattori di rischio;
- il trattamento dell'ipertensione nei pazienti in terapia con inibitori di VEGF;
- la stretta vigilanza dei sintomi associati alla disfunzione cardiaca, con monitoraggio della FE del ventricolo sinistro e possibile monitoraggio dei biomarcatori cardiaci nei pazienti a rischio più elevato.

Questo tipo di approccio, associato a una valutazione individuale del rischio, risulterà di particolare beneficio nei pazienti con diminuzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra e/o sintomi di disfunzione cardiaca. In questo scenario, si affacciano nuove metodiche ecocardiografiche, come lo studio dello *strain* longitudinale e radiale con metodica *speckle tracking*, i cui risultati appaiono promettenti sia nell'ambito di modelli preclinici animali, sia nelle piccole casistiche cliniche. Sono necessari, in ogni caso, ulteriori studi e follow-up più lunghi per valutare se l'alterazione dello *strain* miocardico sia predittivo di successiva disfunzione ventricolare sinistra e/o scompenso cardiaco. Ciò consentirebbe di guidare l'oncologo nella gestione della terapia antineoplastica, con opportune modifiche degli schemi terapeutici al fine di ottenere il maggiore beneficio con il minor rischio di complicanze cardiache, permettendo inoltre al cardiologo di intervenire tempestivamente nel trattamento dell'insufficienza cardiaca e/o della disfunzione ventricolare sinistra.

TABELLA 8 Fattori di rischio per eventi cardiaci in corso di terapia con inibitori dell'angiogenesi

Fattori di rischio cardiovascolare

- Ipertensione
- Iperlipidemia
- Fumo di tabacco
- Diabete mellito
- Familiarità per malattia cardiaca precoce (uomini <55 anni; donne <65 anni)
- Obesità
- Sedentarietà

Ipertensione indotta da inibitori dell'angiogenesi

- Ipertensione preesistente
- Sindrome HELLP: rischio speculativo legato alla disregolazione del *signaling* del VEGF nella HELLP
Khakoo A et al, *J Cardiac Failure* 2009

TABELLA 9 Ischemia cardiaca da inibitori dell'angiogenesi: raccomandazioni

Evento	Procedura gestionale
• Modifiche aspecifiche dell'onda T	• Proseguire la terapia con inibitori dell'angiogenesi, ma monitorare con maggior frequenza.
• Modifiche asintomatiche dell'onda T e del tratto ST suggestive di ischemia	• Interrompere gli inibitori dell'angiogenesi e procedere a valutazione cardiologica; in base ai risultati della valutazione, proseguire la terapia solo a discrezione del cardiologo.
• Angina o modificazioni elettrocardiografiche sicuramente ischemiche ai test provocativi oppure stenosi coronariche significative alla coronarografia	• Sospendere definitivamente gli inibitori dell'angiogenesi.
• Infarto acuto del miocardio	• Sospendere definitivamente gli inibitori dell'angiogenesi.

Steingart RM, *Am Heart J* 2011

Key Message

- La gestione della cardiotossicità in oncologia non può prescindere dallo sviluppo di un team cardioncologico.
- Gli eventi avversi cardiovascolari delle terapie biologiche possono essere peggiori di quelli delle "vecchie" antracicline.
- È in crescita la popolazione in cui la prognosi della tossicità da terapia biologica è ancora sconosciuta.
- La cardiotossicità legata a trastuzumab si manifesta principalmente come una diminuzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra asintomatica.
- L'incidenza di disfunzione cardiaca da trastuzumab nei trial in adiuvante potrebbe non essere rappresentativa del "mondo reale".
- Per la diagnosi precoce del danno cardiaco potrà essere utile lo studio dello *strain* longitudinale e radiale con metodica *speckle tracking*.

BIBLIOGRAFIA

1. AIOM-AIRTUM: I numeri del cancro in Italia 2012. www.aiom.it
2. Maurea N, Coppola C, Ragone G et al. Women survive breast cancer but fall victim to heart failure: the shadows and lights of targeted therapy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2010; 11, 12: 861-8.
3. Stoodley PW, Richards DA, Hui R et al. Two-dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12, 12: 945-52.
4. Franco VI, Henkel JM, Miller TL, Lipschultz SE. Cardiovascular effects in childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Cardiol Res Pract* 2011; 2011: 134679.
5. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS et al. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25, 25: 3808-15.
6. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109, 22: 2749-54.
7. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006; 114, 23: 2474-81.
8. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010; 28, 25: 3910-6.
9. De Azambuja E, Bedard PL, Suter T, Piccart-Gebhart M. Cardiac toxicity with anti-HER-2 therapies: what have we learned so far? *Target Oncol* 2009; 4, 2: 77-88.
10. Tocchetti CG, Ragone G, Coppola C, Maurea N. Detection, monitoring, and management of trastuzumab-induced left ventricular dysfunction: an actual challenge. *Eur J Heart Fail* 2012; 14, 2: 130-7.
11. Tocchetti CG, Coppola C, Arra C, Maurea N. Early identification of left ventricular dysfunction induced by trastuzumab. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58, 25: 2698-9.
12. Lenihan D, Suter T, Brammer M et al. Pooled analysis of cardiac safety in patients with cancer treated with pertuzumab. *Ann Oncol* 2012; 23, 3: 791-800.
13. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57, 22: 2263-70.
14. Fedele F, Riccio G, Coppola C et al. Comparison of cardiotoxic effects of different ErbB2 inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133, 2: 511-21.
15. Smith I, Procter M, Gelber RD et al; HERA study team. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369, 9555: 29-36.
16. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center Experience. *J Clin Oncol* 2006; 24, 25: 4107-15.
17. Tarantini L, Cioffi G, Gori S; Italian Cardio-Oncologic Network. Trastuzumab adjuvant chemotherapy and cardiotoxicity in real-world women with breast cancer. *J Card Fail* 2012; 18, 2: 113-9.
18. Oliva S, Cioffi G, Frattini S et al; Italian Cardio-Oncological Network. Administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors and β -blockers during adjuvant trastuzumab chemotherapy for nonmetastatic breast cancer: marker of risk or cardioprotection in the real world? *Oncologist* 2012; 17, 7: 917-24.
19. Tocchetti CG, Gallucci G, Coppola C et al. The emerging issue of cardiac dysfunction induced by antineoplastic angiogenesis inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2013 Jan 16. [Epub ahead of print]
20. Steingart RM, Bakris GL, Chen HX et al. Management of cardiac toxicity in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *Am Heart J* 2012; 163, 2: 156-63.
21. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: A combinatorial approach. *Circulation* 1999; 100, 9: 999-1008.
22. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007; 370, 9604: 2011-19.
23. Ederhy S, Izzedine H, Massard C et al. Cardiac side effects of molecular targeted therapies: towards a better dialogue between oncologists and cardiologists. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 80, 3: 369-79.
24. Gallucci G, Tartarone A, Tocchetti CG et al. Role of preeclampsia-related angiogenic factors in sunitinib cardiotoxicity: two cases and review of the literature. *Future Oncol* 2013; 9, 1: 127-33.