

# IL DRAMMA



Alcune forme di cancro, considerate sempre fatali fino a pochi anni orsono, sono oggi curabili con successo o diventano malattie croniche.

I sopravvissuti al cancro rappresentano uno dei problemi prioritari nel management dei pazienti oncologici. In molti dei sopravvissuti, il rischio di malattie cardiovascolari è più elevato della recidiva di cancro.

La sfida clinica di prevenire le malattie cardiovascolari nei pazienti oncologici e le complicanze cardiache delle terapie hanno un duplice beneficio: permettere ai pazienti di essere trattati più efficacemente con terapie life-saving e prevenire la morbilità e la mortalità cardiovascolare a breve ed a lungo termine.

Inoltre, sono ancora tutte da esplorare le tossicità dei nuovi farmaci biologici (target therapy) che necessitano di un puntuale approfondimento. Nella Tabella 1 sono elencate le più frequenti patologie cardiovascolari legate ai farmaci oncologici con le relative incidenze. Allo scopo di tracciare nuove strate-

ischemica e di quella idiopatica (Figura 1).

La cardiotoxicità da antracicline è esponenzialmente dose-dipendente con una incidenza media del 5,1% a 400mg/m<sup>2</sup> che diventa più alta sopra i 500 mg/m<sup>2</sup>, con importanti variazioni individuali.

Le strategie di limitazione della dose hanno ridotto l'incidenza della tossicità cardiaca da antracicline. Ad esempio, nella moderna terapia adiuvante per il cancro della mammella, l'incidenza d'insufficienza cardiaca è approssimativamente dell'1,6% che aumenta a circa il 2,1% nelle pazienti che ricevono doxorubicina seguita da paclitaxel. I clinici debbono ora affrontare nuovi problemi, quali la disfunzione ventricolare sinistra asintomatica, gli eventi cardiovascolari nei lungo-sopravvissuti e una cardiotoxicità più alta di quella che ci si aspettava nei pazienti che ricevono antracicline e i farmaci del gruppo della "target therapy" come, ad esempio, l'anticorpo monoclonale trastuzumab che blocca il recettore Erb2

mioterapia; la malattia arteriosa coronarica, il diabete, l'ipertensione e la arteriopatia periferica conferivano, ciascuno indipendentemente, un rischio aumentato di insufficienza cardiaca.

Questi dati ci fanno porre l'attenzione su un nuovo concetto fondamentale che è quello che, anche chi sopravvive al cancro in età adulta, è esposto ad una aumentata morbilità cardiovascolare, alla stessa maniera dei lungo-sopravvissuti al cancro contratto in giovane età.

In questo processo, che dura molti anni, vi è una lunga fase in cui il paziente è asintomatico e riesce a compensare ed in cui l'insufficienza cardiaca può essere individuata in occasione di stress sequenziali o anomalie a test diagnostici, ma è fondamentale, per il Cardiologo che dovrà curare questi pazienti, comprendere che, anche già dalla prima dose, le antracicline creano un danno cardiaco e, anche dopo molti anni, questo trattamento peserà nella valutazione di questo paziente (Figura 2).

Il 2° simposio ha trattato la problematica della cardiotoxicità da trastuzumab, il cui uso è ormai dilagante, in quanto vengono trattati con questo farmaco circa ¼ di tutte le pazienti con cancro della mammella.

I trial clinici hanno dimostrato la grande efficacia del trastuzumab nella terapia adiuvante per il cancro della mammella Her-2 positivo, come anche nella terapia di prima linea nel metastatico. I pivotal trial avevano dimostrato un'incidenza di disfunzione ventricolare sinistra e di insufficienza cardiaca del 4-7% quando il trastuzumab veniva somministrato da solo e che saliva al 27% quando il trastuzumab era somministrato insieme alle antracicline.

Un'analisi retrospettiva di Guarneri et al. ha dimostrato un'incidenza di disfunzione ventricolare sinistra del 28% nelle pazienti in terapia con trastuzumab mentre altri studi hanno dimostrato un'incidenza più bassa del 5-17% dei casi. Queste discrepanze possono essere spiegate dalle differenze nei criteri di inclusione e esclusione degli studi.

L'analisi retrospettiva di Guarneri, per esempio, ha incluso anche i pazienti che avevano una frazione d'iezione ridotta all'inizio della terapia con trastuzumab, mentre un altro trial randomizzato ha riportato un'incidenza di eventi molto più bassa escludendo, in fase di randomizzazione, i pazienti con una ridotta frazione d'iezione.

I fattori di rischio da considerare con molta attenzione sono l'età, il trattamento precedente o concomitante e la malattia cardiaca preesistente con frazione d'iezione ridotta. Molto interessante è notare che un indice di massa corporea (BMI) superiore a 25 implichi un rischio aumentato di cardiotoxicità: la Tabella 2 elenca i fattori di rischio da trastuzumab che, come si può notare, sono diversi da quelli da antracicline. Comunque, questa

cardiotoxicità ha una più bassa morbilità e mortalità dell'insufficienza cardiaca da antracicline e, negli ultimi recenti trial in adiuvante, l'incidenza di scompenso cardiaco si attesterebbe sotto il 4%, anche se più alta è l'incidenza di disfunzione sistolica asintomatica.

Il concetto fortemente innovativo di questo tipo di cardiotoxicità è la sua reversibilità, tanto da coniare il termine di cardiomiopatia di II tipo per distinguerla da quella di I tipo legata alle antracicline. L'entità delle cardiomiopatie sono completamente differenti e vanno tenute ben distinte. Dopo sospensione del trastuzumab e trattamento aggressivo

e beta-bloccanti.

Gli Oncologi possono risomministrare il farmaco, una volta ripresa la funzione contrattile con uno stretto monitoraggio e continuando la terapia per l'insufficienza cardiaca. Il problema evidente è che, nei trial, il monitoraggio cardiaco è stato basato su valutazioni sequenziali della frazione d'iezione ed è noto che vi possono essere alterazioni della funzione sistolica regionale pur in presenza di una frazione d'iezione normale. Pertanto, l'esatta prevalenza della cardiotoxicità da trastuzumab potrebbe essere stata notevolmente sottostimata mentre, da alcuni lavori comparati recentemente in

## Insufficienza cardiaca associata alla chemioterapia: prognosi cattiva

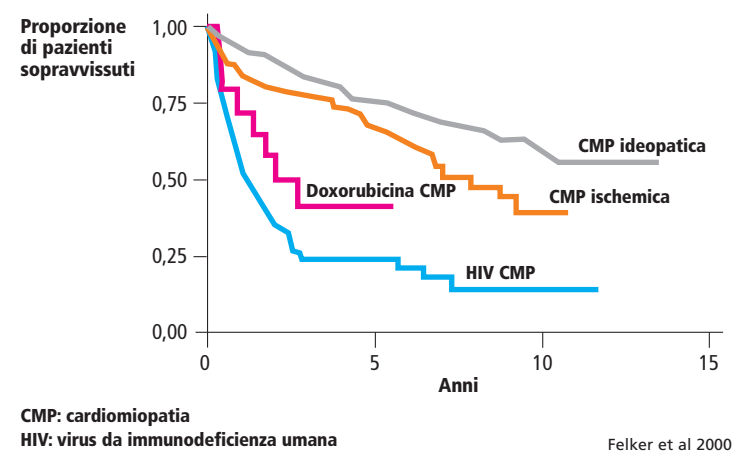


Figura 1.

sivo con ACE-Inibitori e beta-bloccanti, la funzione cardiaca ritornava alla norma in quasi tutti i pazienti. La reversibilità della tossicità da trastuzumab ci suggerisce che gli effetti del trastuzumab sono da distinguere da quelli tossici da antracicline; infatti, alla biopsia, vi è una necrosi miocardica minima e, quindi, la disfunzione cardiaca sembra essere in relazione ad un difetto acquisito e reversibile della funzione contrattile miocardica.

Sulla base di questi aspetti è raccomandato un attento monitoraggio della funzione cardiaca nei pazienti che ricevono trastuzumab, particolarmente quelli che hanno ricevuto terapia con antracicline. Nei pazienti che sviluppano disfunzione sistolica ventricolare sinistra è necessario instaurare rapidamente una terapia aggressiva con ACE-Inibitori

letteratura, sembrerebbe che le nuove tecnologie, come il Tissue Doppler, lo strain e lo strain rate, potrebbero essere più sensibili nell'identificare la disfunzione ventricolare sinistra sub-clinica. Resta comunque indubbio, ed è ampiamente dimostrato dallo studio HERA (HERceptin Adjuvant), che i benefici ottenibili con questo farmaco superano ampiamente i rischi cardiaci (Figura 3). Tuttavia, la cardiotoxicità in oncologia non significa solo disfunzione ventricolare sinistra ed insufficienza cardiaca, ma anche cardiopatia ischemica; interessanti sono stati, infatti, i dati presentati relativamente alla tossicità da 5-Fluorouracile e capecitabina. Sono ormai noti gli effetti tossici del 5-Fluorouracile che possono anche mettere a rischio la vita del paziente. Essi sono l'angina pectoris, l'infarto miocardico

Cancro – Effetti collaterali cardiologici			
FARMACO	RANGE DI DOSE TOSSICA	PATOLOGIE	INCIDENZA
<b>Chemioterapici</b>			
Antracicline - doxorubicina - epirubicina	> 450 mg/m <sup>2</sup> > 750 mg/m <sup>2</sup>	Insufficienza cardiaca (CHF) cardiomiopatia, aritmia	2 - 12 % 4 - 15 %
Paclitaxel Docetaxel	Dose convenzionale	Bradycardia CHF	
Ciclofosfamide	> 100 - 120 mg/Kg	CHF emorragica miocardite / pericardite	
5 Fluorouracile capecitabina	Dose convenzionale	Angina / infarto miocardico	2 - 3 %
Cisplatino	Dose convenzionale	Ischemia miocardica acuta	5 %
<b>Target therapy</b>			
Trastuzumab (Herceptin)	Dose convenzionale	CHF, Cardiomiopatia	3 - 28 %
Lapanitib (Tykerb/Tycerb)	Dose convenzionale	CHF, Cardiomiopatia	2 - 4 %
Imatinib (Gleevec)	Dose convenzionale	CHF	5 %
Bevacizumab (Avastin)	Dose convenzionale	Iperensione, trombosi, cardiomiopatia	5 - 20 %
Sunitib (Sutent)	Dose convenzionale	Iperensione, trombosi, cardiomiopatia	10 - 30 %
Sorafenib (Nexavar)	Dose convenzionale	Iperensione, trombosi, cardiomiopatia	3 - 17 %

Tabella 1.

gie diagnostico-terapeutiche e percorsi formativi su una materia che si evolve rapidamente di giorno in giorno e che esprime spunti di ricerca sempre più stimolanti, si è svolto a Napoli il 25 e 26 marzo scorsi il 1° Congresso Nazionale su "Complicanze cardiovascolari in Oncologia: ieri ed oggi. La gestione delle problematiche" che ha riunito i maggiori esperti Cardiologi, Oncologi, Chirurghi, Anestesiisti e Radioterapisti italiani in questo campo. Il Simposio introduttivo ha affrontato la problematica della cardiotoxicità da antracicline.

Il trattamento con antracicline è compromesso da una cardiomiopatia insidiosa e dall'insufficienza cardiaca che ha una prognosi peggiore della cardiomiopatia

(human epidermal growth factor receptor 2).

La problematica delle conseguenze cardiovascolari in molti adulti trattati con antracicline diventerà sempre più importante nei prossimi anni: il 65% degli adulti che hanno oggi una diagnosi di cancro vivranno più di 5 anni. Ci sono più di 10 milioni di persone negli Stati Uniti che sopravvivono al cancro.

Uno studio di popolazione su pazienti che sopravvivevano al cancro della mammella mostra che le donne tra i 66 e 70 anni, che ricevevano antracicline e che venivano seguite con un follow-up di oltre 10 anni, avevano incidenze più alte d'insufficienza cardiaca rispetto alle donne che non ricevevano antracicline o che non facevano proprio che-

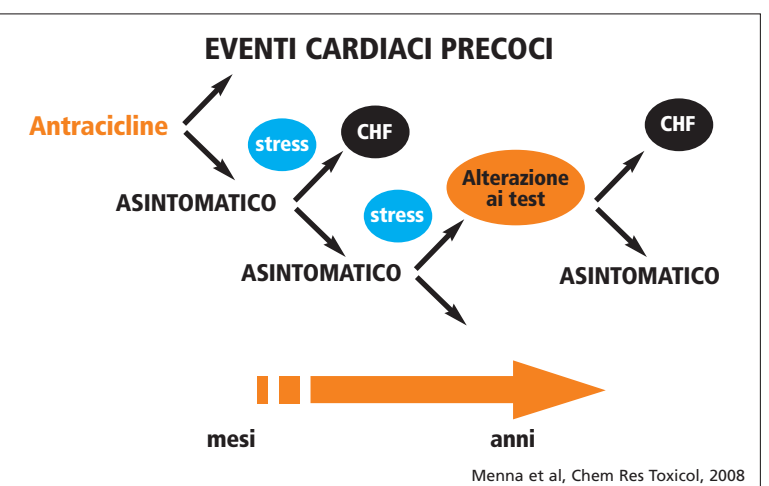


Figura 2. Rappresentazione schematica delle sequele tardive asintomatiche o dell'insufficienza cardiaca.

# DEI SOPRAVVISSUTI

Le complicanze cardiovascolari nei pazienti sopravvissuti a terapia oncologica sempre più evidenti.

I dati del 1° Congresso nazionale di cardio-oncologia.

co, le aritmie ventricolari e la morte cardiaca improvvisa. Il meccanismo principale sembra essere legato al vasospasmo coronarico, sia a riposo che durante sforzo. Le incidenze variano comunque dall'1,6 al 3%, con la somministrazione in bolo e sono più alte (dall'1,2 al 20% con l'infusione continua) con un'incidenza di mortalità che varia dallo 0,6 al 29% dei casi. Questa

estrema variabilità dei dati sembrerebbe dipendere dalla mancanza di metodi standardizzati per il monitoraggio della tossicità cardiaca, dalla eterogeneità degli studi (retrospettivi e prospettici), della selezione dei pazienti e dei regimi di 5-Fu e dalla sottostima degli eventi dovuta alla gestione ambulatoriale. La capecitabina è un analogo del 5-Fluorouracile che si sommini-

stra oralmente e, recentemente, è emerso che può causare effetti collaterali simili. Le associazioni di vari farmaci antianginosi (calcio-antagonisti, nitrati, trimetazina) possono limitare le manifestazioni cliniche ischemiche ma non le annullano. Per la fisiopatologia, legata verosimilmente al vasospasmo, sono controindicati i beta-bloccanti.

In conclusione, poiché sopravvivono al cancro sempre più pazienti, la prevenzione ed il trattamento delle malattie cardiovascolari, nei pazienti affetti da cancro e in quelli nei quali le cardiopatie emergono come conseguenza del trattamento oncologico, hanno assunto notevole importanza.

I pazienti neoplastici possono ricevere benefici a breve e a lungo termine da un trattamento aggressivo delle malattie cardiovascolari e dalla modifica dei fattori di rischio e questo potrà sicuramente aumentare l'enorme successo delle terapie oncologiche delle ultime due decadi, legato poi negli ultimi anni anche all'immissione continua, nella

pratica clinica, di nuovi ed efficaci farmaci biologici.

Dal Congresso è emerso che ci sono problematiche complesse associate al trattamento cardiologico dei pazienti oncologici ed è assolutamente necessario che Cardiologi ed Oncologi sviluppino un approccio collaborativo a questi pazienti che faciliti la cura multidisciplinare nel ma-

nagement di queste patologie, per gran parte, ancora sconosciute alla comunità scientifica.

**Nicola Maurea**

Direttore Dipartimento d'Urgenza

e Struttura Complessa di Cardiologia

Istituto Nazionale Tumori Fondazione Pascale - Napoli

## Fattori di rischio di sviluppo di disfunzione cardiaca

### Antracicline

- ◆ Dose cumulativa
- ◆ CT di combinazione
- ◆ RT precedente/concomitante
- ◆ Età
- ◆ Pregressa cardiopatia
- ◆ Ipertensione

Singel et al., 1998

### Trastuzumab

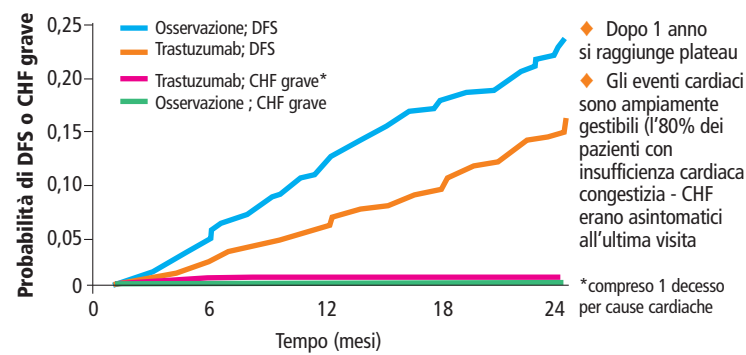
- ◆ Pregressa terapia con antracicline o paclitaxel
- ◆ Età
- ◆ Riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) per pregressa cardiopatia
- ◆ Obesità (BMI >25 kg/m<sup>2</sup>)

BMI, body mass index

Suter, 2004

Tabella 2. Fattori di rischio per tossicità da antracicline e da trastuzumab.

## I benefici di trastuzumab superano i rischi di eventi cardiaci (studio HERA)



Suter, 2004

Figura 3. I benefici di trastuzumab superano i rischi di eventi cardiaci.

**DIURESIX®**  
torasemide

CO3CA04