

# L'ipertensione arteriosa

Cosa deve conoscere il Cardiologo clinico quando tratta l'ipertensione arteriosa in corso di terapia antitumorale antiangiogenica?

## EFFETTI COLLATERALI CARDIOVASCOLARI

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

From Suter T, presentation ASCO 2008

Figura 1.

Si è svolta recentemente, il 9 e 10 novembre, presso il Dipartimento di Cardiologia del MD Anderson Cancer Center di Houston, la II conferenza internazionale "Cancer and Heart". Molti agenti antitumorali, sia i chemioterapici classici sia i farmaci a bersaglio molecolare, possono determinare cardiotossicità, ossia effetti avversi a livello cardiaco e/o a livello del sistema vascolare. La problematica sta assumendo sempre maggiore importanza in quanto negli anni, essendo aumentata nei paesi industrializzati e, quindi anche in Italia, l'incidenza di neoplasie, è aumentato di conseguenza il numero di persone che devono essere sottoposte a trattamenti potenzialmente cardiotossici. Tale argomento è stato affrontato dal sottoscritto all'ultimo congresso della Società Italiana di Iperensione Arteriosa e sarà oggetto di una sessione dedicata al congresso della Società Italiana di Cardiologia di quest'anno. Negli ultimi anni, la *target therapy* ha rivoluzionato l'approccio al paziente oncologico con risultati talora eclatanti in termini di guarigione e sopravvivenza. Tale successo viene pagato con una serie di effetti collaterali, dei quali i cardiovascolari possono essere i più pericolosi per la vita del paziente. Insufficienza cardiaca, disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica, ipertensione arteriosa, trombosi e aritmie si possono verificare, con alcuni di questi farmaci, in percentuali più alte delle stesse antraciline e di altri chemioterapici classici (Figura 1).

Dalle rilevazioni AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica) - AIRTUM (Associazione Italiana Registri Tumori) 2012, si stima che in Italia il 4% della popolazione (2.250.000 persone) vive con una precedente diagnosi di tumore e il 73% di questi ha più di 60 anni. Il 2,2% della popolazione (1.285.680 persone) è rappresentato dai cosiddetti lungo sopravvissuti, cioè da persone che hanno avuto una diagnosi di tumore da oltre 5 anni. Poiché l'incidenza del cancro è destinata a crescere del 40% fino al 2030, il Cardiologo, ma anche l'Internista e il Medico di Medicina Generale, si troveranno a gestire una quantità di pazienti in forte crescita con patologia tumorale ma con patologie cardiovascolari concomitanti preesistenti alla diagnosi di cancro o indotte o aggravate dalle terapie oncologiche. Relativamente al cancro al seno, che è la patologia tumorale in assoluto più frequente, il numero di pazienti affette nel 2012 in Italia è di 522.235 donne; la sopravvivenza a questa neoplasia è molto aumentata negli ultimi anni fino ad arrivare all'87% a 5 anni. Per cui, in queste donne, se si sopravvive al cancro in età ancora giovane, la possibilità di avere problemi cardiovascolari nel corso della vita può essere più frequente della recidiva di cancro. È importante che il Cardiologo clinico conosca i potenziali effetti cardiotossici dei farmaci antitumorali e i fattori di rischio che ne possono aumentare l'incidenza, in modo da riconoscere precocemente la tossicità e iniziare trattamenti farmacologici adeguati. È fondamentale, poi, seguire nel tempo

i pazienti sopravvissuti al cancro poiché in questi, con l'aumentare dell'età, ai rischi cardiotossici diretti, legati all'esposizione ai farmaci antitumorali, si possono sommare i classici fattori di rischio cardiovascolare.

Una delle famiglie più ampie dei farmaci della *target therapy* (terapie biologiche), e in larghissima espansione sia nell'ambito della ricerca sia nell'uso in clinica, è costituita dai farmaci inibitori dell'angiogenesi che agiscono bloccando il vascular endothelial growth factor (VEGF) circolante o i recettori del VEGF.

### INIBITORI VEGF (INIBITORI DELL'ANGIOGENESI)

È ormai noto che lo sviluppo e il progredire delle neoplasie sono legati, tra i vari fattori, anche ad un aumentato sviluppo di vasi arteriosi e di capillari che favoriscono, così, la crescita del tumore. Interferisce con l'angiogenesi è un approccio efficace e largamente diffuso nella terapia del cancro; purtroppo, le terapie anti-angiogeniche 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 riportati anche alcuni casi di allungamento del tratto QT. Gli inibitori del signaling del VEGF attualmente in commercio in Italia sono: Bevacizumab, Sunitinib, Sorafenib, Vandetanib e Pazopanib. Poiché l'uso di questi farmaci è in crescita e vengono sempre più utilizzati anche in pazienti anziani, gli effetti collaterali sono sempre più frequenti e i Cardiologi dovranno maggiormente interagire con l'Oncologo per curare pazienti che sviluppano problematiche cardiovascolari.

### BEVACIZUMAB

È un anticorpo monoclonale anti-VEGF con indicazione nel trattamento del carcinoma metastatico del colon-retto, del polmone, della mammella e del rene. L'effetto cardiotossico più frequente è l'ipertensione arteriosa, con una incidenza variabile dal 4% al 35% dei casi, di grado 3 nell'11%-18% dei casi. Iperensione arteriosa, probabilmente, vede la sua patogenesi nell'inibizione della ossido nitrico sintetasi, per cui vi è una riduzione dell'ossido nitrico endoteliale, con conseguente vasocostrizione ed aumento pressorio. Raro lo scompenso cardiaco, riportato solo nell'1,6% dei casi.

### SUNITINIB e SORAFENIB

Sono piccole molecole, inibitori multi-target delle tirosino chinasi, ad attività antiangiogenica, utilizzati il primo nel carcinoma metastatico del rene e nei GIST (Gastro Intestinal Stromal Tumor), il secondo nel carcinoma metastatico renale e nell'epatocarcinoma. Con il sunitinib è stata riportata ipertensione arteriosa sia nei trial clinici (5%-24%; di grado 3 nel 2%-8%) sia in una analisi retrospettiva (nel 47% dei casi; di grado 3 nel 17%). Nella stessa analisi è stata riportata una incidenza di scompenso cardiaco di classe NYHA III-IV nell'8% dei casi. Il sunitinib, proprio per la sua promiscuità di legame (si lega infatti anche ad altri recettori, oltre a quelli per il VEGF), è l'inibitore di angiogenesi che più frequentemente può provocare insuffi-

## SOPRAVVIVENZA DEI PAZIENTI IN RELAZIONE ALLO SVILUPPO DI IPERTENSIONE

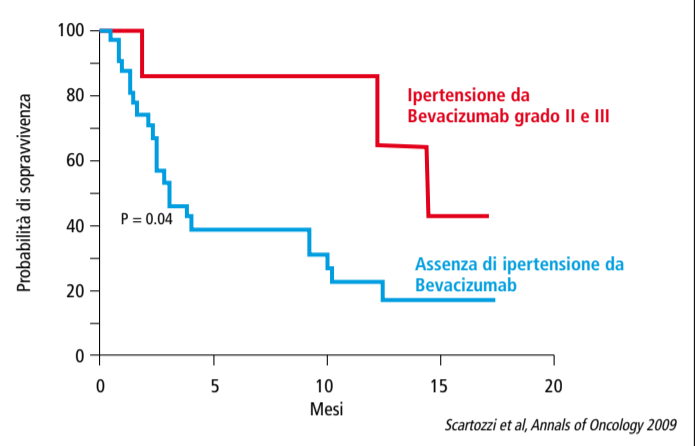


Figura 3.

ficienza cardiaca (figura 2). Con il sorafenib vi è ipertensione arteriosa in percentuali simili a quelle del sunitinib, ma con un'incidenza di insufficienza cardiaca sicuramente inferiore.

### VANDETANIB

È una piccola molecola inibitrice del vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), epidermal growth factor receptor (EGFR) e della tirosino-kinasi RET. Approvato per il trattamento del carcinoma midollare della tiroide, il vandetanib ha dato risultati promettenti in diversi studi su pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC). Nello studio ZETA (studio di fase III randomizzato), che ha arruolato pazienti con carcinoma midollare della tiroide, l'incidenza di ipertensione è del 16-39%.

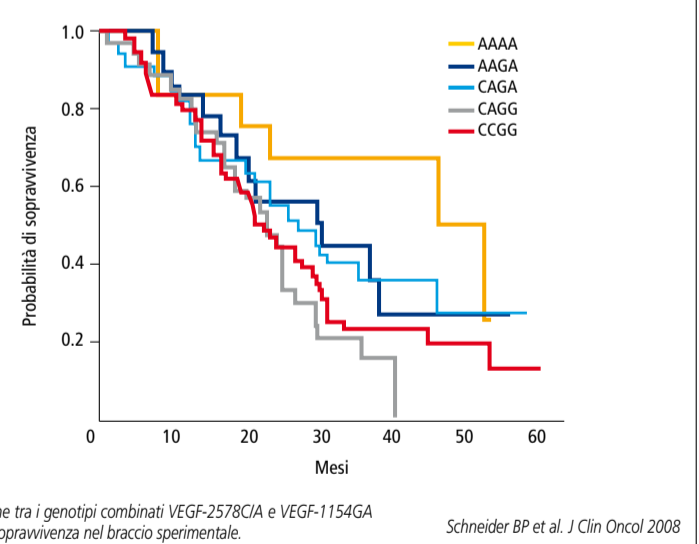
### PAZOPANIB

È una piccola molecola inibitrice del

VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3. È utilizzato nel trattamento di prima linea del carcinoma renale (RCC) avanzato e nei pazienti che hanno ricevuto in precedenza una terapia a base di citochine per malattia avanzata e nel trattamento del sarcoma dei tessuti molli. Iperensione è stata riscontrata in circa il 40% dei pazienti. Iperensione arteriosa è, quindi, il più frequente effetto collaterale cardiovascolare di questi farmaci tanto che, da qualche anno, è dibattuta la problematica relativa al fatto che la comparsa di ipertensione arteriosa possa costituire addirittura un marker di risposta alla terapia antitumorale.

Nel lavoro di Scartozzi (figura 3) vi era una migliore sopravvivenza e, quindi, una migliore risposta al bevacizumab in pazienti che, in corso di questa terapia, svilupparono ipertensione di grado II/III. Nel lavoro di Schneider

## SOPRAVVIVENZA IN PAZIENTI TRATTATE CON PACLITAXEL+ BEVACIZUMAB



Relazione tra i genotipi combinati VEGF-2578C/A e VEGF-1154G/A con la sopravvivenza nel braccio sperimentale.

Schneider BP et al. J Clin Oncol 2008

Figura 4.

## PARADIGMA TEORICO PROPOSTO PER L'ATTIVITÀ ANTINEOPLASTICA ASSOCIATA A TERAPIA CON INIBITORI DI VEGF ED EVENTI CARDIACI AVVERSI

Profilo Paziente	Attività tumorale preterapia VEGF	Risposta tumorale anti-VEGF	Pressione arteriosa risultante	Modifiche della frazione di eiezione attese
A	Alta	Si	↑	↓
B	Normale/↓	No	Nessuna variazione	Nessuna variazione

Paziente con profilo A: aumentati livelli funzionali di VEGF e/o genotipo VEGF "favorevole". Paziente con profilo B: normali o bassi livelli funzionali di VEGF (altre vie di segnalazione possono mediare l'angiogenesi) e/o genotipo VEGF "sfavorevole".

Klavvas C et al. The Oncologist 2010

Figura 5.

## INSUFFICIENZA CARDIACA E INIBITORI DELL'ANGIOGENESI (ANTI-VEGF)

	Signaling Target				
	Scompenso cardiaco	VEGF	PDGFR	KIT	FLT3
Bevacizumab	1,6%	+			
Sunitinib	8-15%	+	+	+	+
Sorafenib	1%	+	+		

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor  
PDGFR: Platelet-derived growth factor receptor  
FLT3: Fms-like tyrosine kinase 3  
KIT: tyrosine-protein kinase Kit

Figura 2.

# nel paziente oncologico

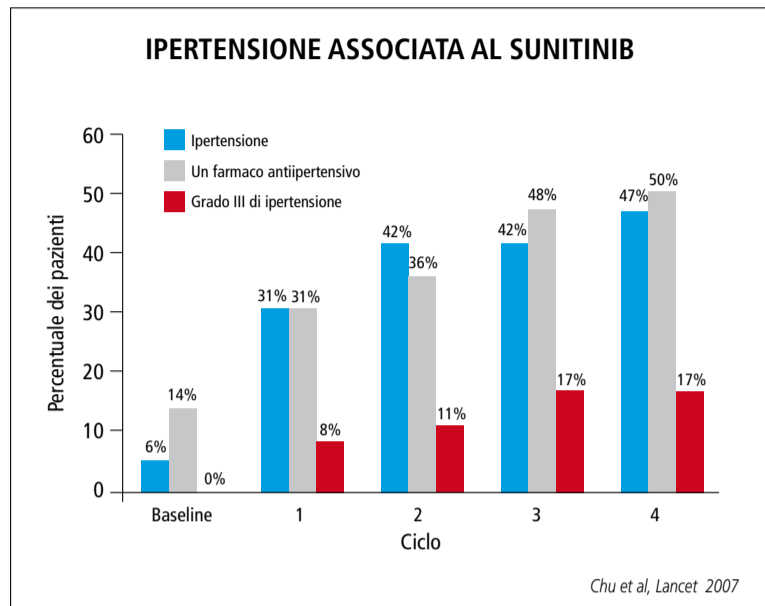


Figura 6.

(figura 4) sono stati individuati dei genotipi particolari associati ad una migliore sopravvivenza. Ebbene, questi erano proprio i genotipi che, in corso di questa terapia, sviluppavano ipertensione arteriosa in una maggiore percentuale di pazienti. Altri autori hanno ritenuto, quindi, che si possa pensare ad un paradigma teorico in cui distinguere un paziente di tipo A con livelli funzionali alti di VEGF in cui aspettarsi una buona risposta antitumorale, ma anche ipertensione arteriosa e, eventualmente, riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra; invece, da un paziente di tipo B, con livelli funzionali normali o bassi di VEGF in cui non ci si può aspettare una buona risposta antitumorale al farmaco, la pressione arteriosa non si modificherà e non ci saranno riduzioni della frazione di eiezione (figura 5).

## DIAGNOSI E MANAGEMENT

Le domande da porsi e da risolvere nell'approccio a questi pazienti sono:

- 1) Quale è la reale incidenza di ipertensione con questi farmaci?
- 2) Quali sono i fattori di rischio per l'insorgenza di eventi cardiaci nel corso di questa terapia?
- 3) Quale è il management ottimale nella gestione di questi pazienti?

In alcuni studi l'incidenza di ipertensione ha sfiorato anche il 50% dei pazienti: per esempio, in corso di terapia con sunitinib, si è riscontrata un'incidenza di ipertensione del 47% dopo solo 4 cicli di questo farmaco (figura 6) e in questa serie di pazienti è stata riscontrata una riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra di almeno il 28% (Figura 7).

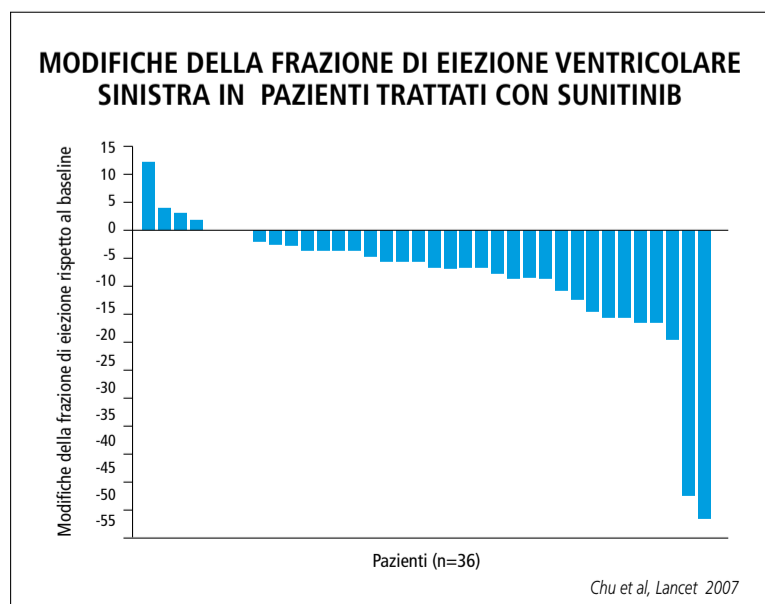


Figura 7.

In questo stesso lavoro, Chu ha dimostrato che l'apoptosi si verificava, nel topo da esperimento, solo in coincidenza con l'ipertensione arteriosa. Questo dato sperimentale può essere traslato in clinica nel senso che, se riduciamo in maniera aggressiva la pressione arteriosa, potremmo aspettarci una minore incidenza di insufficienza cardiaca. Ma quali sono i fattori di rischio che pongono il paziente, sottoposto a terapia antiangiogenica, maggiormente a rischio di eventi cardiovascolari? Come si evidenzia nella tabella 1, i classici fattori di rischio cardiovascolare pongono questo paziente maggiormente a rischio di eventi; inoltre, avere una ipertensione arteriosa preesistente al trattamento oncologico è sicuramente un fattore di rischio per eventi cardiovascolari. È necessario, pertanto, trattare aggressivamente i fattori di rischio elencati nella tabella 1; inoltre, è necessaria un'accurata raccolta anamnestica volta, tra l'altro, ad identificare, nelle donne che hanno avuto una gravidanza, l'eventuale anamnesi positiva di "Sindrome HELLP", una particolare forma di preeclampsia la cui triade è costituita da emolisi, aumento degli enzimi epatici, bassa concentrazione piastrinica e che si verifica nel 4-12% delle pazienti affette da preeclampsia o eclampsia. Tale condizione morbosa sembra legata alla dis-regolazione del signaling del VEGF. Riteniamo che in futuro avremo meno eventi cardiovascolari nel corso di queste terapie perché l'Oncologo ha scoperto la pre-ipertensione. Soltanto da Maggio 2009, il primo

criterio di tossicità ipertensiva utilizzato nei trial in oncologia (National Cancer Institute) è la pre-ipertensione (120/80mmHg-139/89mmHg), mentre fino ad allora si considerava evento cardiotoxic di primo grado solo una pressione arteriosa >150/100 mmHg. Questo implicherà una maggiore attenzione dell'Oncologo ai valori della pressione arteriosa e condurrà anche ad un più frequente coinvolgimento del Cardiologo per ridurre i valori della pressione arteriosa prima di iniziare il trattamento.

Va fatta una considerazione pratica in relazione anche al fatto se questi farmaci vengono somministrati in soluzione endovenosa a cicli ogni 3 settimane o ogni mese, oppure oralmente, uso sempre più diffuso. Nel primo caso, assistiamo ad aumenti della pressione arteriosa, durante i primi giorni e le prime settimane del ciclo, che tende poi a diminuire, se ci allontaniamo dalla somministrazione precedente e ci avviciniamo alla successiva. Consigliamo, comunque, di seguire l'algoritmo della figura 8 in cui la pre-ipertensione, se associata a fattori di rischio prima del trattamento, va trattata farmacologicamente prima del trattamento oncologico e, a seguire, potete osservare le modifiche della terapia in relazione alla evoluzione della ipertensione. La terapia va sospesa in caso di crisi ipertensiva.

Come abbiamo detto precedentemente, questi farmaci possono, oltre all'ipertensione e alla disfunzione sistolica ventricolare sinistra, provocare o slantizzare una cardiopatia ischemica. Questo è un concetto chiaramente intuibile: infatti, in passato, gran parte della ricerca cardiologica è stata tesa a cercare di sviluppare l'angiogenesi, molto spesso senza apprezzabili risultati pratici, ed è intuitivo pensare che, bloccando l'angiogenesi, si possa provocare o slantizzare una condizione clinicamente evidente di ischemia. È necessario, quindi, particolare attenzione alla possibilità di questa evenienza clinica e, se anche nel solo sospetto che qualcosa si stia verificando, intensificare il monitoraggio cardiologico. A tal fine, raccomandiamo quanto esemplificato nella figura 9.

## TERAPIA

Vari farmaci possono essere utilizzati per la terapia di questo tipo di ipertensione. Gli ACE-inibitori e i sartani sono utili anche perché prevengono l'insufficienza cardiaca; le angiotensine II-IV sono risultate essere pro-angiogeniche nel tumore con una conseguente up-regulation del VEGF. Hanno un effetto ipotensivo sistemico e renoprotettivo, oltre che sinergico anti-VEGF, nei tessuti tumorali. Riducono la proteinuria eventualmente associata. I β-bloccanti sono sicuramente da utilizzare e, tra questi, si preferisce il carvedilolo in caso di riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra; negli ultimi anni, è aumentato il ruolo del nebivololo anche per la sua azione sull'ossido nitrico che, come detto, svolge un ruolo importante nella fisiopatologia della tossicità degli inibitori di VEGF. Il razionale del ruolo dei β-bloccanti risiede anche nel fatto che lo stress neuro-ormonale e la stimolazione β-adrenergica favoriscono la crescita tumorale e la metastatizzazione. Tutti i calcio-antagonisti diidropiridinici possono essere usati con sicurezza, mentre sono da evitare i calcio-antagonisti della famiglia del

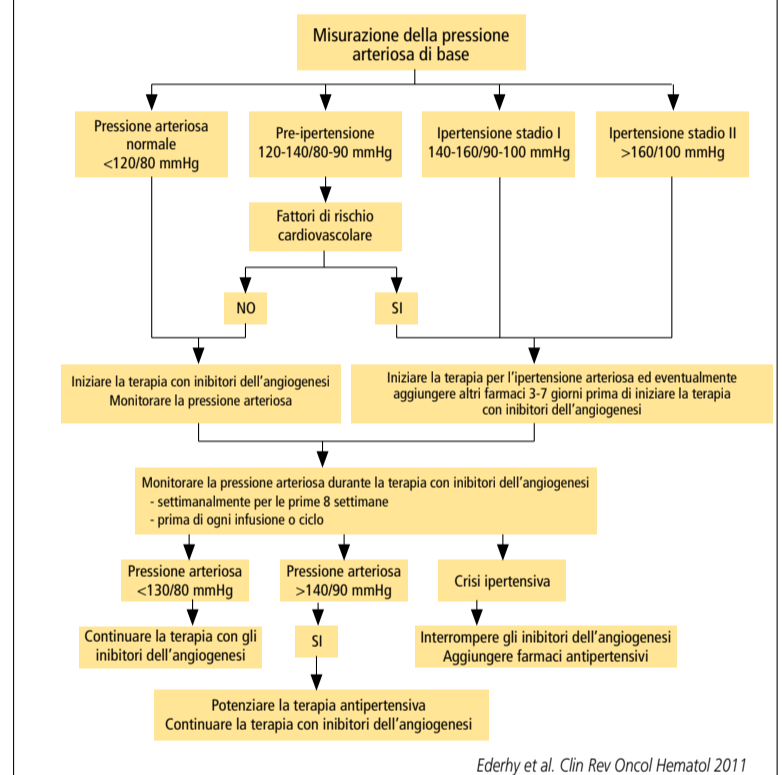
## FATTORI DI RISCHIO PER EVENTI CARDIACI IN CORSO DI TERAPIA CON INIBITORI DI VEGF

Fattori di rischio cardiovascolare	Iperensione indotta da VEGF
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iperensione</li> <li>• Iperlipidemia</li> <li>• Fumo</li> <li>• Diabete mellito</li> <li>• Familiarità per malattia cardiaca precoce (uomini &lt; 55 anni; donne &lt; 65 anni)</li> <li>• Obesità</li> <li>• Stile di vita sedentario</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iperensione pre-esistente</li> <li>• Sindrome HELLP</li> <li>• Rischio speculativo legato alla disregolazione del signaling del VEGF</li> </ul>

Khakoo A. et al. Journ Cardiac Failure 2009 Abstract

Tabella 1.

## MANAGEMENT DELL'IPERTENSIONE INDOTTA DA FARMACI INIBITORI DELL'ANGIOGENESI



Ederhy et al. Clin Rev Oncol Hematol 2011

Figura 8.

diltiazem e del verapamil per la loro interferenza con il citocromo p450. I diuretici vanno sconsigliati per gli effetti sull'equilibrio idro-elettrolitico, spesso compromesso in molti pazienti neoplastici.

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 efficace dell'ipertensione arteriosa prima di iniziare la terapia oncologica;
  - la stretta vigilanza dei sintomi associati a disfunzione cardiaca con monitoraggio della FE del ventricolo sinistro e possibile monitoraggio dei biomarcatori cardiaci nei pazienti a più elevato rischio.
- Questo tipo di approccio, associato

a una valutazione individuale del rischio, risulterà di particolare beneficio nei pazienti e permetterà all'Oncologo di modificare, eventualmente, gli schemi terapeutici preservando l'efficacia della terapia sull'allungamento della sopravvivenza dei pazienti e al Cardiologo di minimizzare l'incidenza di eventi cardiovascolari.

**Nicola Maurea**

Direttore Struttura Complessa di Cardiologia I.N.T. Fondazione Pascale - Napoli  
Presidente Nazionale Associazione Italiana di Cardio-Oncologia (AICO)

**Giovanna Piscopo**

Biotechnologo  
Struttura Complessa di Cardiologia I.N.T. Fondazione Pascale - Napoli

## RACCOMANDAZIONI PER GESTIRE L'ISCHEMIA CARDIACA ASSOCIATA ALLA TERAPIA CON INIBITORI DEL VEGF

- Modifiche aspecifiche dell'onda T: continuare con inibitori del VEGF ma monitorare più frequentemente.
- Modifiche asintomatiche dell'onda T e del tratto ST suggestive di ischemia: interrompere inibitori del VEGF e procedere a valutazione cardiologica. In base a questa valutazione, continuare con gli inibitori del VEGF solo a discrezione del cardiologo.
- Angina o modifiche dell'ECG sicuramente ischemiche ai test provocativi o stenosi coronariche significative alla coronarografia: sospendere definitivamente gli inibitori del VEGF.
- Infarto acuto del miocardio: sospendere definitivamente gli inibitori del VEGF.

Figura 9.